·文献综述·

# 原发性青光眼的遗传异质性研究进展

汪洋合[1,2], 岳红云[1], 祁云凯[1,3], 黄小娟[1]

**引用**:汪洋合, 岳红云, 祁云凯, 等. 原发性青光眼的遗传异质性研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(12):2117-2122.

**基金项目**:甘肃省自然科学基金项目(No.25JRRA422);甘肃省卫生健康行业科研项目(No.GSWSKY2024-27);中央高校基本科研项目(No.31920260114)

**作者单位**:[1](730050)中国甘肃省兰州市,中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院眼科;[2](730030)中国甘肃省兰州市,西北民族大学医学部;[3](730000)中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学第一临床医学院

**作者简介**:汪洋合,在读硕士研究生,研究方向:青光眼。

**通讯作者**:黄小娟,硕士,副主任技师,研究方向:视觉与眼病的基础生命科学研究. luthxj@sina.cn

收稿日期: 2026-05-22 修回日期: 2026-10-13

**摘要**

原发性青光眼是一组具有高度遗传异质性的致盲性眼病,主要包括原发性先天性青光眼(PCG)、原发性开角型青光眼(POAG)和原发性闭角型青光眼(PACG)。PCG多由*CYP*1*B*1、*LTBP*2等基因的隐性突变所致,属孟德尔遗传病,但存在不完全外显和修饰基因调控。POAG与PACG则为多基因复杂疾病:POAG中少数家系由*MYOC*、*OPTN*、*TBK*1等高外显罕见变异引起,多数患者表现为微效变异累积并涉及眼压(IOP)、杯盘比(CDR)、中央角膜厚度(CCT)等内表型通路;PACG主要与*ABCC*5、*COL*11*A*1、*PCMTD*1-*ST*18等调控眼前段解剖结构的基因相关,且受基因-环境交互影响。全基因组关联研究(GWAS)、新一代测序及多组学技术发现了大量易感位点,深化了对内表型及多基因风险评分(PRS)临床价值的理解,为分子诊断、风险分层与靶向治疗奠定了基础。未来,整合多组学与临床影像数据、优化遗传风险预测并完善相关伦理规范,将推动原发性青光眼精准医学的实现。

**关键词**:原发性先天性青光眼;原发性开角型青光眼;原发性闭角型青光眼;遗传异质性;致病基因

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.12.08

## Research progress on genetic heterogeneity of primary glaucoma

**Wang Yanghe[1,2], Yue Hongyun[1], Qi Yunkai[1,3], Huang Xiaojuan[1]**

**Foundation items**: Gansu Provincial Natural Science Foundation Project (No. 25JRRA422); Gansu Provincial Health Industry Scientific Research Project (No. GSWSKY2024-27); Central Universities Basic Scientific Research Project (No.31920260114)

[1]Department of Ophthalmology, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China; [2]Medical Department of Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China; [3]First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

**Correspondence to**: Huang Xiaojuan. Department of Ophthalmology, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. luthxj@sina.cn

Received:2026-05-22 Accepted:2026-10-13

## Abstract

• Primary glaucoma is a group of blinding eye diseases with high genetic heterogeneity, mainly comprising primary congenital glaucoma (PCG), primary open angle glaucoma (POAG), and primary angle-closure glaucoma (PACG). PCG is mainly caused by recessive mutations in genes such as *CYP*1*B*1 and *LTBP*2, and is classified as a Mendelian disorder. However, it exhibits incomplete penetrance and regulation by modifier genes. In contrast, POAG and PACG are polygenic complex diseases. In POAG, rare high-penetrance variants in *MYOC*, *OPTN*, and *TBK*1 account for a small fraction of families, whereas most patients show an accumulation of small-effect variants involving endophenotypes such as intraocular pressure (IOP), cup-to-disc ratio (CDR), and central corneal thickness (CCT). PACG is closely associated with genes related to anterior segment anatomical structures, including *ABCC*5, *COL*11*A*1, and *PCMTD*1-*ST*18. Both diseases are influenced by gene-environment interactions. Genome-wide association studies (GWAS), next-generation sequencing, and multi-omics technologies have identified numerous susceptibility loci and enhanced the clinical value of endophenotypes and polygenic risk scores (PRS), laying the foundation for molecular diagnosis, risk stratification, and targeted therapy. In the future, integrating multi-omics and clinical imaging data, optimizing genetic risk prediction, and improving relevant ethical guidelines will promote the realization of precision medicine for primary glaucoma.

• KEYWORDS: primary congenital glaucoma; primary open angle glaucoma; primary angle-closure glaucoma; genetic heterogeneity; pathogenic genes

**Citation**: Wang YH, Yue HY, Qi YK, et al. Research progress on genetic heterogeneity of primary glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(12):2117-2122.

## 0 引言

青光眼是一组以进行性视神经病变和视野缺损为特征的致盲性眼病,具有显著的遗传异质性,即不同亚型、不同个体甚至不同种族之间,可能由不同的基因变异驱动[1-2]。根据发病年龄和房角形态,原发性青光眼通常分为原发性先天性青光眼(PCG)、原发性开角型青光眼(POAG)和原发性闭角型青光眼(PACG)[3]。其中 PCG 在严格分类中属于发育性青光眼,但因其具有明确的单基因遗传基础,且与原发性青光眼同属无明确继发因素的遗传相关青光眼,故本综述一并讨论。PCG、POAG 和 PACG 以眼压(IOP)升高为主要危险因素,并最终导致视神经损害,但它们的解剖基础、遗传模式和分子通路存在本质区别,这种遗传异质性是临床表型多样性和治疗反应差异的根源。PCG 主要由单基因突变引起,属于孟德尔遗传病,其发病与眼周间充质(POM)的发育密切相关,眼前段的小梁网、虹膜基质、角膜内皮等主要由神经嵴来源的 POM 分化形成[4]。POAG 则表现为复杂的多基因遗传模式,受众多遗传变异和环境因素共同影响,其病理生理过程涉及房水动力学异常、视网膜神经节细胞(RGC)凋亡、视神经轴突存活等多个环节[5-6]。而 PACG 的遗传架构同样复杂,与眼部解剖结构的遗传倾向性密切相关,特别是虹膜的形态和功能在其中扮演关键角色[7]。近年来,随着全基因组关联研究(GWAS)、全外显子组测序(WES)和转录组学等技术的广泛应用,大量新的致病基因和易感位点被陆续发现,极大地深化了我们对各类原发性青光眼分子基础的理解[2]。例如,在 POAG 中,GWAS 不仅发现了与疾病相关的位点,还鉴定出大量与 IOP[8]、杯盘比(CDR)[9]和中央角膜厚度(CCT)[10]等内表型相关的遗传位点,内表型作为中间性状,可能参与 POAG 的发生与进展。三类青光眼的遗传学研究不仅揭示了从前房角发育到房水动力学异常、RGC 凋亡、RGC 轴突存活等多个环节,也为开发基因诊断工具、风险预测模型和新型干预靶点开辟了道路[11-12]。为直观展示三类原发性青光眼的遗传结构差异,本文总结了三类青光眼在遗传模式、致病基因、内表型及基因-环境交互方面的主要特征图(图 1)。本综述将基于现有文献,阐述这三类青光眼的遗传学发现,揭示其复杂的遗传背景。

## 1 PCG 的分子遗传学基础

**1.1 核心致病基因 *CYP1B1* 的作用**　PCG 是一种常染色体隐性遗传的早发性青光眼,但存在等位基因和临床表型的异质性。PCG 最主要的致病基因是细胞色素 P450 家族 1 亚家族 B 成员 1(*CYP1B1*)基因。其致病性变异既包括编码区的错义、无义、移码及剪接位点突变,也涉及启动子区的调控变异[13-15]。*CYP1B1* 突变谱在不同人群间存在显著差异:中东和罗姆(Roma)等近亲婚配率较高的人群以特定奠基者突变(founder mutation)为主,而东亚人群则呈现较为分散的突变分布[16-18],丹麦人群亦有其相对独特的突变谱[19]。功能层面的研究表明,*CYP1B1* 编码的酶参与内源性信号分子如类视黄醇和褪黑素的代谢过程。当该基因发生致病性突变时,会导致其编码的酶活性丧失或显著降低,扰乱眼前节发育过程中关键的细胞信号通路,从而影响细胞凋亡与增殖之间的平衡,这种平衡的破坏可能导致小梁网等房水流出通道结构及前房角发育异常,这是 PCG 患者房水引流受阻、IOP 升高的根本病理基础[20]。尽管 *CYP1B1* 是 PCG 最主要的致病基因之一,但仍存在若干未解问题:已报道的候选修饰基因位点尚未被独立重复验证;部分携带 *CYP1B1* 双等位基因致病性变异的个体并不发病,提示存在不完全外显或未知保护性因素;高通量测序检出的 *CYP1B1* 变异应如何用于遗传咨询,目前仍缺乏统一判读标准。

**1.2 *LTBP2* 基因及其他致病基因的作用**　除了 *CYP1B1*,潜伏转化生长因子-β 结合蛋白 2(*LTBP2*)基因的突变也是导致 PCG 的重要遗传因素[21]。*LTBP2* 编码一种细胞外基质(ECM)蛋白,参与微纤维组成,对维持眼前节正常发育具有重要作用,其纯合或复合杂合功能丧失性突变可导致蛋白功能缺陷[17,21-22]。此外,PCG 的病因也与多个眼前节发育相关基因的突变有关,如 *FOXC1* 和 *PITX2* 是 Axenfeld-Rieger 综合征的致病基因,该综合征常并发青光眼;少数 PCG 病例也可检出 *FOXC1*/*PITX2* 变异,提示 PCG 与前节发育异常疾病在遗传学上存在重叠[23],这些基因的突变可能通过干扰发育过程而导致房角结构缺陷。

**1.3 基因型-表型关联及修饰基因效应**　在 PCG 中,修饰基因或环境因素可能影响相同基因型的外显程度,导致携带某些特定致病突变的患者表现出不同的发病年龄和严

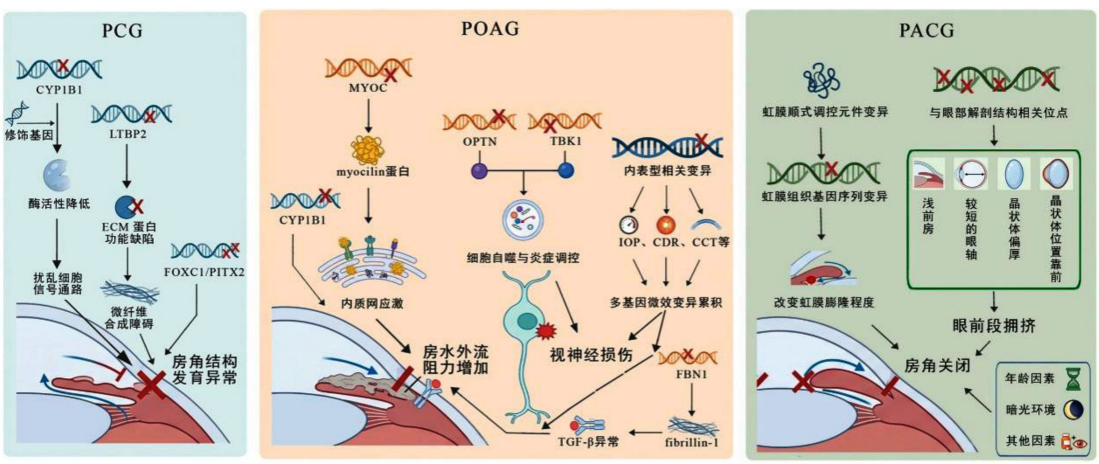



**图 1　三类原发性青光眼的遗传结构差异示意图**　PCG 为常染色体隐性遗传,主要由 *CYP1B1*/*LTBP2* 突变导致眼前节发育异常;POAG 为多基因复杂遗传,涉及 *MYOC*/*OPTN*/*TBK1* 等致病基因及 IOP/CDR 等内表型,并受基因-环境交互影响;PACG 为多基因遗传,主要影响虹膜、晶状体等眼前段解剖结构,导致房角关闭。

重程度[24-25]。在人群层面,人群特异性突变谱与奠基者效应及人群遗传历史有关[16-19]。在个体层面,修饰基因可能部分补偿或加剧 *CYP*1*B*1 突变导致的蛋白功能缺陷;突变位点本身也形成功能梯度(如 *G*61*E* 和 *R*469*W* 对蛋白稳定性与催化活性损害程度不同)[26]。此外,可能还受到表观遗传及宫内环境等因素的调节,使得相同基因型的个体呈现出不同的临床表型。这种"同一基因、多重调控、多样表型"的现象,体现了遗传异质性在分子、细胞和个体水平的复杂效应。

## 2 POAG 的遗传异质性

**2.1 高外显率致病基因** POAG 的遗传异质性较为显著,涵盖了从孟德尔遗传到复杂多基因遗传的广阔谱系。一项系统性的生物信息学分析汇总了 542 个与 POAG 及其相关表型关联的基因,构建了 POAG 相关基因网络(即"POAGome")[1],其中 *MYOC*、*OPTN* 和 *TBK*1 是研究较为深入的致病基因。*MYOC* 是首个被发现的 POAG 致病基因,且在已知高外显率致病基因中最为常见,其编码的 myocilin 蛋白是小梁网 ECM 的重要成分。*MYOC* 致病突变可导致错误折叠的 myocilin 蛋白在细胞内聚积,导致内质网应激和毒性功能获得(toxic gain of function),最终使小梁网房水外流阻力增加。*OPTN* 基因的多种突变(包括功能获得和功能丧失)与正常眼压性青光眼(NTG)密切相关,其编码蛋白参与自噬与炎症调控。*TBK*1 编码的激酶与 *OPTN* 相互作用,共同调节细胞自噬和炎症信号通路,*TBK*1 拷贝数增加导致其编码蛋白过表达,与 POAG 和 NTG 的发病风险增加相关[27]。这些基因的突变通过干扰小梁网细胞的正常功能、引发内质网应激或破坏 RGC 的稳态,导致视神经的进行性损伤[28]。除了这些主要基因,*CYP*1*B*1 基因也参与了 POAG。与 PCG 中的隐性遗传不同,在 POAG 中,*CYP*1*B*1 的功能缺失突变作为疾病的风险因素。例如,在德国 POAG 患者中,携带此类杂合突变的频率显著高于对照组[29]。在中国 POAG 人群中,也发现了多种 *CYP*1*B*1 错义突变[30]。这些研究共同表明,*CYP*1*B*1 以不同的遗传模式参与了 POAG 和 PCG 的发病,是青光眼遗传异质性的一个典型基因。此外,有研究发现编码 fibrillin-1 的 *FBN*1 基因也与 POAG 发病相关。fibrillin-1 是 ECM 微纤维的核心成分,fibrillin-1 的突变会破坏转化生长因子-β(TGF-β)的稳态,导致房水中 TGF-β2 水平异常升高。在小鼠模型中,fibrillin-1 的突变导致了包括 IOP 升高、RGC 进行性丢失、视神经轴突减少以及视觉电生理反应异常在内的 POAG 典型特征[5]。

**2.2 基于内表型的常见遗传变异** POAG 的遗传异质性不仅体现在疾病本身,更深刻地反映在与疾病密切相关的内表型上,如 IOP、CDR 和 CCT[8-10]。研究证实,大量与 IOP、CDR、CCT 等内表型相关的常见变异同时被证实与 POAG 风险相关,这些变异可能通过影响内表型参与疾病发生;但部分风险位点独立于已知内表型,其机制尚待澄清[31-32]。例如,在非洲裔人群中开展的 GWAS 研究提示,多个既往在欧洲人群中确认的 POAG 风险位点同样存在,且其与 POAG 的关联信号在内表型校正后明显减弱,提示这些位点的遗传效应可能主要通过影响内表型而间接实现[33]。另一项针对中国汉族人群的靶向测序研究,验证了 *MFN*2、*DGKG*、*PKHD*1、*PTPRJ* 和 *LTBP*2 等基因的单核苷酸多态性(SNPs)与 POAG 相关,其中 *EXOC*2、*PTPRJ* 和 *LTBP*2 的变异也与 IOP 水平显著相关,为探讨这些变异通过 IOP 影响 POAG 发病提供了线索[34]。此外,一项针对眼灌注压遗传风险因素的 GWAS 研究,鉴定出 14 个与 IOP、角膜滞后量(CH)、角膜阻力因子(CRF)、屈光不正(RE)及平均眼灌注压(MOPP)显著相关的基因位点,包括 *CEP*85*L*、*GRIA*4、*GRIN*2*A*、*LRFN*5、*MAGI*1、*POU*6*F*2、*RBFOX*1、*RBMS*1、*RBMS*3、*RBPMS*、*TRHDE*、*TUBB*3、*ZFHX*3 和 *ZMAT*4[32]。基于内表型构建的多基因风险评分(PRS)表现出补充传统疾病 PRS 的预测潜力,已有研究发现,纳入 CDR、IOP 等内表型的 PRS 可在部分研究队列中取得较高的模型拟合度与预测性能,但此类结果多源于单一队列的模型评估,其稳健性及临床可推广性尚需在多祖先人群和独立外部队列中进一步验证[2,12]。纵观 POAG 的遗传架构,可区分两类变异路径:(1)频率较低但效应量较大的罕见变异(如 *MYOC*、*OPTN*、*TBK*1、*CYP*1*B*1 杂合功能缺失),多作用于相关生物学过程,可干扰小梁网功能或视神经稳态,在个体和家系层面发挥决定性作用。(2)频率较高但效应量较小的常见变异,主要通过影响 IOP、CDR、CCT 等内表型间接调节疾病风险,构成人群层面的大部分遗传易感性。这种由罕见与常见变异共同塑造的多层次遗传结构,正是 POAG 遗传异质性的核心体现,也提示仅凭单基因视角难以完全解释其发病机制,需在系统层面加以整合[35]。

**2.3 代谢和表观遗传与多组学证据** POAG 的发生发展是遗传背景、代谢状态、表观遗传修饰、细胞死亡调控等多种因素与环境暴露复杂相互作用的结果。在代谢通路(如脂质代谢)方面,孟德尔随机化研究被用于评估脂质性状与青光眼的潜在因果关联[36]。一项针对 NTG 的遗传预测提示,高密度脂蛋白胆固醇(HDL)水平升高与 NTG 风险降低相关,甘油三酯(TG)水平升高与 NTG 风险增加相关,并将载脂蛋白 B(APOB)鉴定为潜在的药物靶点[37]。身体成分分布也与 POAG 风险相关,如腿部脂肪比例较高与风险降低相关,肌肉比例较高与较低 IOP 水平相关[38]。此外,肥胖相关指标(如 BMI、腰围、腰臀比)和血脂水平异常等代谢与体成分相关指标,也可能通过影响 IOP 等途径参与 POAG 发生[39]。在表观遗传层面,多组学研究从转录调控和表观遗传层面发现,线粒体基因 *ISCA*2 和 *ME*3 的表达及其对应的多个甲基化位点(如 *cg*16374328、*cg*03646605 等)与 POAG 存在遗传关联[40]。蛋白质组学研究同样支持 POAG 的表观遗传机制,研究发现 POAG 患者血清蛋白质组中染色质重塑、组蛋白去乙酰化和 DNA 甲基化失调是主要的紊乱信号通路[41]。其他新兴机制也揭示了 POAG 基因与环境的复杂作用。例如,铁死亡(一种铁依赖性的程序性细胞死亡)相关基因 *DDIT*4、*GDF*15、*NAMPT*、*HBA*1 和 *IGFBP*7 在 POAG 中表达失调,并与免疫细胞浸润相关,为 RGC 死亡提供了新的解释视角[42]。上述发现提示,环境或代谢应激可能经由表观遗传修饰参与 RGC 死亡通路的调控。但这些证据多来自于多组学关联分析,尚不能确立因果关系,仍需实验验证。

## 3 PACG 的遗传易感性研究

**3.1 与眼部解剖结构相关的遗传位点** PACG 最核心的解剖学危险因素是眼前段拥挤,这主要由浅前房(ACD)、较短的眼轴长度(AL)以及相对靠前的晶状体位置等因素构成[43]。多项遗传关联研究(含 GWAS)鉴定出多个与这些解剖学特征相关的基因位点,这些位点主要位于影响眼前段解剖结构的基因附近[44-47]。如 *ABCC*5 和 *COL*11*A*1 基

因附近的位点与 ACD 和 AL 相关。Nongpiur 等[44]发现 *ABCC5* 基因变异与更浅的前房深度相关,是 PACG 风险的重要决定因素。*COL11A1* 编码Ⅺ型胶原,参与巩膜、玻璃体及眼前节结缔组织发育,可能通过影响眼球大小和前房结构参与 PACG 易感[45]。*PCMTD1/ST18* 区间被发现与晶状体厚度(LT)和晶状体拱高(LV)显著相关,该位点的风险等位基因与更厚、更靠前的晶状体相关,推测增加瞳孔阻滞和房角关闭的风险[46]。此外,*EPDR1* 基因也被发现与晶状体参数及 PACG 风险相关[47]。

**3.2 瞳孔阻滞与房角关闭机制的遗传基础** 瞳孔阻滞是 PACG 最主要的发病机制之一。近年来的 GWAS 研究鉴定出多个 PACG 相关基因位点,提示遗传因素可能通过影响虹膜组织的形态结构与生物力学特性,改变虹膜膨隆程度,参与房角关闭风险的调节[48]。一项基于虹膜组织多组学分析的研究发现,位于虹膜顺式调控元件中的遗传变异可调控虹膜基因表达,影响虹膜厚度与形态,参与 PACG 发病[7]。该研究将特定的遗传变异与虹膜组织中的基因表达调控联系,强调眼前段解剖结构的遗传基础不仅限于编码蛋白的基因序列变异,还包括影响基因表达的调控元件。这表明 PACG 的解剖易感性受多基因调控,主要涉及影响眼球发育、晶状体形态等的基因。计算机模型等技术也从生物力学角度阐明:后房房水经虹膜-晶状体间隙(瞳孔区)向前房流动受阻,导致后房压力增高、虹膜膨隆,关闭房角[49]。目前直接针对瞳孔阻滞遗传机制的研究尚不充分,但部分综述性文献在列举 PACG 的整体风险因素时,将遗传因素列为其中之一[50],这表明学术界认识到遗传背景在疾病易感性中的作用。而近视(更负的等效球镜度数)与 AL 增长、前房加深相关,这些解剖特征可降低房角关闭的风险,从而对 PACG 起保护作用[51-52]。这一现象从反面印证了 ACD、厚晶状体等解剖内表型在 PACG 发病中的关键作用。但应注意,由晶状体形态异常(如球形晶状体)导致的房角关闭属于继发性房角关闭,其遗传背景与 PACG 有本质区别,仅可作为理解晶状体解剖因素影响房角关闭机制的间接参考。

**3.3 其他遗传因素及基因-环境交互作用** 尽管 PACG 与 POAG 在房角形态和发病机制上存在显著差异,但遗传学研究提示不同青光眼亚型之间存在一定程度的遗传重叠。GWAS 研究已发现部分 PACG 易感位点与 POAG 或眼压相关位点存在交叉[45],提示某些基因可能具有表型多效性,即在不同的遗传背景或环境因素下,其变异可参与不同青光眼亚型的发生。这说明各亚型在视神经损伤机制上存在共性,而解剖易感性和分子通路的差异则决定了具体的临床表型[11,53]。PACG 的发生是遗传易感性与生理、环境因素叠加的结果,而随年龄增长,晶状体逐渐增厚并前移,使前房进一步变浅、瞳孔阻滞加重。携带高危解剖易感位点的个体在年龄相关晶状体改变的协同作用下,房角关闭风险增高[48,51]。此外,环境与行为因素可作为急性房角关闭的触发条件。如暗光环境下瞳孔散大可增加虹膜-晶状体接触,加重瞳孔阻滞;部分药物(如抗胆碱能药物、拟交感神经药物)可通过散大瞳孔或影响睫状肌功能,诱发房角关闭[50]。情绪激动、长时间低头阅读等行为也可能通过影响自主神经功能参与急性闭角型青光眼的发作。综上,PACG 的遗传异质性体现在:同一易感位点在不同人群中可能表现出不同的效应强度,而不同的解剖表型(ACD、厚晶状体、虹膜形态异常等)由不同的基因组合所驱动;遗传易感性与年龄、环境触发因素之间的交互,进一步增加了 PACG 风险的个体差异。

## 4 遗传学新技术在分子诊断与治疗中的转化应用

**4.1 分子诊断与风险预测** 对于具有显著家族史、早发或重症表现的 POAG 和 PACG 患者,筛查 *MYOC*、*OPTN* 等已知致病基因,有助于识别高危个体,实现更早的监测和干预[2]。在 PCG 的临床管理中,对 *CYP1B1*、*LTBP2* 等已知致病基因进行测序,能够为患者及其家庭提供明确的分子诊断,这对于评估同胞的再发风险、指导遗传咨询以及实施产前诊断非常重要[54]。据一项系统评价,新一代测序(NGS)技术中,WES 在 PCG 中的诊断率可达 46.7%,靶向 Panel 测序在 PACG 中的诊断率为 56.4%[55]。这为针对不同亚型选择最优分子诊断策略提供了依据。在风险预测方面,PRS 能够整合大量微效遗传变异的累积效应,在多种复杂疾病中展现出临床应用潜力,有望作为辅助工具用于普通人群中高危个体的识别,进而优化筛查资源分配、推动精准预防实践[56]。在靶向蛋白稳态方面,利用化学伴侣减轻 MYOC 突变蛋白引起的内质网应激[57];在探索基因编辑修复致病突变时,*CYP1B1* 是一个潜在靶点,类似策略已在其他遗传性眼病中取得进展[58]。尽管这些策略尚处于临床前阶段,但为青光眼的精准治疗提供了方向。

**4.2 基于发病机制的靶向治疗策略探索** 针对房水流出通路纤维化及神经保护缺陷,细胞因子替代策略展现出潜力。研究发现,POAG 和 PACG 患者房水中内源性干扰素-β(IFN-β)水平显著降低,且其浓度与视野保存指数及视网膜神经纤维层厚度呈正相关,提示外源性补充 IFN-β或激活其下游信号通路,有望成为一种兼具抗纤维化和神经保护作用的靶向治疗新策略[59]。孟德尔随机化研究证实,部分免疫细胞表型对 POAG 风险既有促进作用也有保护作用,或同一表型在不同遗传背景中效应方向不同[60]。这为开发针对这些特定免疫细胞亚群或其表面分子的调节剂(如单克隆抗体或小分子抑制剂)提供了理论依据。此外,基于不同青光眼亚型之间可能存在免疫炎症状态的差异,外周血炎症指标(如中性粒细胞/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值等)的检测有助于辅助鉴别中度青光眼的不同亚型(如 POAG、PACG 及剥脱性青光眼)[61]。另外,CD38 作为一种重要的免疫调节分子,广泛参与 T 细胞活化、增殖及免疫代谢调控[62],也有望成为青光眼免疫调节治疗的潜在靶点。而 WES 发现,泛素连接酶 UBOX5 的功能缺失型罕见变异会显著增加 PACG 风险,其机制是通过异常泛素化并影响分子伴侣结合免疫球蛋白结合蛋白(BiP)的功能[63],因此针对此类遗传缺陷,未来可尝试通过小分子药物增强残余 UBOX5 活性、稳定 BiP 蛋白或规避该通路障碍。但上述候选靶点的证据多来自遗传关联、孟德尔随机化或临床前研究,尚缺乏体内干预实验支持,临床潜力应谨慎解读。

**4.3 微环境稳态调节与多靶点治疗策略** 眼内微环境的稳态维持,尤其是微量元素代谢与氧化还原状态的平衡,是视神经正常结构与功能的基础。锌、铁、铜在眼组织中各具独特机制:锌是 SOD1 等抗氧化酶的辅因子,适量释放保护 RGC,过量释放则可介导兴奋性毒性损伤;铜为线粒体呼吸链和 SOD1 的核心组分,但游离铜可通过 Fenton 反应催化羟自由基生成,加剧氧化应激;铁既是氧转运所需元素,也是 Fenton 反应和脂质过氧化的核心驱动离子,

其代谢失调可直接诱导铁死亡[42]。临床证据显示,原发性青光眼患者房水中锌、铁、铜浓度升高,且锌/铁比值降低、铁/铜比值升高,这些指标与房角关闭程度及视神经损伤指标相关[64],其机制涉及氧化损伤加重、锌依赖性基质金属蛋白酶活性紊乱致 ECM 重塑异常,以及铁过载介导的 RGC 程序性死亡。青光眼涉及氧化应激、炎症、ECM 重塑及 RGC 死亡等多条相互交织的通路,单一靶点干预收效有限。未来研究也应将微量元素稳态调节与细胞因子补充[59]、免疫细胞调控[60-62]、特定基因修复[63]等策略相结合,形成恢复眼内微环境整体稳态的组合干预模式,但此类策略仍处于机制探索与临床前研究阶段,其有效性和安全性尚待系统验证。

## 5 小结和展望

原发性青光眼的遗传异质性,本质上反映了“眼球发育与稳态维持”这一生物学过程在不同亚型中的不同层面受损:PCG 是胚胎发育期眼前节发育相关基因缺陷所致的单基因遗传病,以房角结构发育异常为核心;POAG 是成年期多基因微效变异累积导致房水动力学异常及视神经稳态失衡的复杂多基因病;PACG 则是眼前段解剖结构遗传易感性与增龄性改变及环境触发因素交互作用的结果[65]。近年 GWAS 与 NGS 技术已鉴定出大量易感位点,并揭示了不同亚型在眼前段发育、小梁网功能及虹膜形态等生物学通路上的差异。但遗传学发现向临床实践的转化仍面临诸多挑战:(1)GWAS/NGS 鉴定的大量位点,其功能验证和临床转化尚不充分;(2)多组学数据整合缺乏标准化流程,难以将分子信息与临床预后关联;(3)PRS 等工具在不同人群间的可迁移性有限,遗传咨询和伦理规范尚不完善。未来应探索推进建立多组学-临床影像标准化整合分析流程,借助深度学习挖掘高维数据中的内表型与风险预测模型[66];构建系统生物学网络,将基因变异、分子通路、细胞表型与器官功能联系起来,实现从“关联”到“因果”的跨越;完善遗传咨询、知情同意与数据隐私保护,为临床转化提供伦理与法律保障。通过整合 PRS、环境暴露组与数字化表型(如可穿戴设备监测的 24 h IOP 波动),将有望推动青光眼管理真正走向精准预防与个体化治疗。

**利益冲突声明**:本文不存在利益冲突。
**作者贡献声明**:汪洋合论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;岳红云选题指导;祁云凯文献筛选及外文文献翻译;黄小娟文献检索,初稿撰写,论文修改与审阅,机制图绘制。所有作者阅读并同意最终的文本。

**参考文献**

[1] Danford ID, Verkuil LD, Choi DJ, et al. Characterizing the “POAGome”: a bioinformatics-driven approach to primary open-angle glaucoma. Prog Retin Eye Res, 2017,58:89-114.
[2] Han XK, Hewitt AW, MacGregor S. Predicting the future of genetic risk profiling of glaucoma: a narrative review. JAMA Ophthalmol, 2021, 139(2):224-231.
[3] Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, et al. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. Br J Ophthalmol, 2002, 86(2):238-242.
[4] Williams AL, Bohnsack BL. The ocular neural crest: specification, migration, and then what? Front Cell Dev Biol, 2020,8:595896.
[5] Ko MK, Woo JI, Gonzalez JM, et al. Fibrillin-1 mutant mouse captures defining features of human primary open glaucoma including anomalous aqueous humor TGF beta-2. Sci Rep, 2022,12(1):10623.
[6] Wiggs JL. Glaucoma genes and mechanisms. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015,134:315-342.
[7] Li JY, Chen Y, Wang WB, et al. Linking iris cis-regulatory variants to primary angle-closure glaucoma *via* clinical imaging and multiomics. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(14):18.
[8] Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542, 000 individuals identifies new genetic loci for intraocular pressure. Nat Genet, 2020,52(1):80-87.
[9] Springelkamp H, Iglesias AI, Mishra A, et al. New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. Hum Mol Genet, 2017,26(2):438-453.
[10] Iglesias AI, Mishra A, Vitart V, et al. Cross-ancestry genome-wide association analysis of central corneal thickness in 43, 809 individuals identifies novel loci. Hum Mol Genet, 2018, 27(9): 1669-1678.
[11] Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. Hum Mol Genet, 2017,26(R1):R21-R27.
[12] Craig JE, Han XK, Qassim A, et al. Multitrait analysis of glaucoma identifies new risk loci and enables polygenic prediction of disease susceptibility and progression. Nat Genet, 2020, 52(2): 160-166.
[13] Chakrabarti S, Ghanekar Y, Kaur K, et al. A polymorphism in the CYP1B1 promoter is functionally associated with primary congenital glaucoma. Hum Mol Genet, 2010,19(20):4083-4090.
[14] Bhattacharjee A, Banerjee D, Mookherjee S, et al. A novel G > A mutation in the promoter region of CYP1B1 gene associated with primary congenital glaucoma in a North Indian cohort. Mol Vis, 2011, 17: 1264-1272.
[15] Micheal S, Ayub H, Zafar SN, et al. Identification of novel CYP1B1 gene mutations in patients with primary congenital and primary open-angle glaucoma. Clin Exp Ophthalmol, 2015,43(1):31-39.
[16] Chitsazian F, Tusi BK, Elahi E, et al. CYP1B1 mutation profile of Iranian primary congenital glaucoma patients and associated haplotypes. J Mol Diagn, 2007,9(3):382-393.
[17] Azmanov DN, Dimitrova S, Florez L, et al. LTBP2 and CYP1B1 mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy founder population. Eur J Hum Genet, 2011,19(3):326-333.
[18] Yang M, Guo XM, Liu X, et al. Investigation of CYP1B1 mutations in Chinese patients with primary congenital glaucoma. Mol Vis, 2009,15:432-437.
[19] Grønskov K, Redó-Riveiro A, Sandfeld L, et al. CYP1B1 mutations in individuals with primary congenital glaucoma and residing in Denmark. J Glaucoma, 2016,25(12):926-930.
[20] Vasiliou V, Gonzalez FJ. Role of CYP1B1 in glaucoma. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2008,48:333-358.
[21] Ali M, McKibbin M, Booth A, et al. Null mutations in LTBP2 cause primary congenital glaucoma. Am J Hum Genet, 2009,84(5): 664-671.
[22] Narooie-Nejad M, Paylakhi SH, Shojaee S, et al. Loss of function mutations in the gene encoding latent transforming growth factor beta binding protein 2,*LTBP*2, cause primary congenital glaucoma. Hum Mol Genet, 2009,18(20):3969-3977.
[23] Lewis CJ, Hedberg-Buenz A, DeLuca AP, et al. Primary congenital and developmental glaucomas. Hum Mol Genet, 2017, 26(R1):R28-R36.
[24] Bejjani BA, Lewis RA, Tomey KF, et al. Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P4501B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. Am J Hum Genet, 1998,62(2): 325-333.
[25] Bejjani BA, Stockton DW, Lewis RA, et al. Multiple CYP1B1 mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequentde novo events and a dominant modifier locus. Hum Mol Genet, 2000,9(3):367-374.

[26] Jansson I, Stoilov I, Sarfarazi M, et al. Effect of two mutations of human CYP1B1, G61E and R469W, on stability and endogenous steroid substrate metabolism. Pharmacogenetics, 2001,11(9):793-801.
[27] Fingert JH, Robin AL, Stone JL, et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma. Hum Mol Genet, 2011,20(12):2482-2494.
[28] Zhou T, Souzeau E, Siggs OM, et al. Contribution of mutations in known Mendelian glaucoma genes to advanced early-onset primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017,58(3):1537-1544.
[29] Pasutto F, Chavarria-Soley G, Mardin CY, et al. Heterozygous loss-of-function variants in CYP1B1 Predispose to primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010,51(1):249-254.
[30] Gong B, Qu C, Li XL, et al. Mutation spectrum of CYP1B1 in Chinese patients with primary open-angle glaucoma. Br J Ophthalmol, 2015,99(3):425-430.
[31] Khawaja AP, Cooke Bailey JN, Wareham NJ, et al. Genome-wide analyses identify 68 new loci associated with intraocular pressure and improve risk prediction for primary open-angle glaucoma. Nat Genet, 2018,50(6):778-782.
[32] Jin H, Seo JH, Lee Y, et al. Genetic risk factors associated with ocular perfusion pressure in primary open-angle glaucoma. Hum Genomics, 2025,19(1):31.
[33] Bonnemaijer PWM, Iglesias AI, Nadkarni GN, et al. Genome-wide association study of primary open-angle glaucoma in continental and admixed African populations. Hum Genet, 2018,137(10):847-862.
[34] Zhou YW, Zhang YJ, Xu QD, et al. The evaluation of targeted exome sequencing of candidate genes in a Han Chinese population with primary open-angle glaucoma. Hum Mol Genet, 2025,34(5):435-443.
[35] Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. Nat Rev Genet, 2011,12(1):56-68.
[36] Kang JH, Wiggs JL, Pasquale LR. A Mendelian randomization study of the effect of LDL cholesterol on the risk of primary open-angle glaucoma. Ophthalmology, 2019,126(2):310-317.
[37] Kang TY, Zhou Y, Fan C, et al. Genetic association of lipid traits and lipid-related drug targets with normal tension glaucoma: a Mendelian randomization study for predictive preventive and personalized medicine. EPMA J, 2024,15(3):511-524.
[38] Chen JQ, Xiao Y, Chen XH, et al. Association between body composition and risk of primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol, 2026,283:256-267.
[39] 王浩, 朱珮瑜, 张姝. 肥胖相关指标和血脂水平与 POAG 的关系及危险因素分析. 国际眼科杂志, 2026,26(8):1423-1427.
[40] Chen LH, Zhang HJ, Xiao QA. Multi-omic insight into the molecular networks of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Trans Vis Sci Tech, 2025,14(6):37.
[41] Sharma V, Tikoo O, Bhagat A, et al. Comprehensive serum proteomics uncovers epigenetic and inflammatory pathways underlying primary open-angle glaucoma. J Proteome Res, 2026,25(3):1724-1736.
[42] Hong DM. Identification of ferroptosis-associated genes in primary open-angle glaucoma through bioinformatics analysis. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2025,35(4):15-26.
[43] Suneel S, Kaliaperumal S, Kodidela S, et al. Ocular biometry and genomic association in primary angle closure disease. a descriptive study. Rom J Ophthalmol, 2024,68(4):415-420.
[44] Nongpiur ME, Khor CC, Jia HY, et al. ABCC5, a gene that influences the anterior chamber depth, is associated with primary angle closure glaucoma. PLoS Genet, 2014,10(3):e1004089.
[45] Khor CC, Do T, Jia HY, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. Nat Genet, 2016,48(5):556-562.
[46] Vithana EN, Khor CC, Qiao CY, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. Nat Genet, 2012,44(10):1142-1146.
[47] Li X, Chen Y, Wang J, et al. EPDR1 variants are associated with primary angle-closure glaucoma in a Chinese population. Ophthalmology, 2023,130(4):415-424.
[48] Sun XH, Dai Y, Chen YH, et al. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. Prog Retin Eye Res, 2017,57:26-45.
[49] Huang EC, Barocas VH. Active iris mechanics and pupillary block: steady-state analysis and comparison with anatomical risk factors. Ann Biomed Eng, 2004,32(9):1276-1285.
[50] Amerasinghe N, Aung T. Angle-closure: risk factors, diagnosis and treatment. Prog Brain Res, 2008,173:31-45.
[51] Lavanya R, Wong TY, Friedman DS, et al. Determinants of angle closure in older Singaporeans. Arch Ophthalmol, 2008,126(5):686-691.
[52] Shen L, Melles RB, Apte RS, et al. The association between spherical equivalent and risk of primary angle-closure glaucoma in a large Asian population. Br J Ophthalmol, 2021,105(6):832-837.
[53] Gao YL, Xu JM, Yu J, et al. Shared genetic architecture and multidimensional modifiable correlates between myopia and retinal-optic nerve diseases. Ophthalmol Sci, 2026,6(8):101277.
[54] Yu-Wai-Man C, Arno G, Brookes J, et al. Primary congenital glaucoma including next-generation sequencing-based approaches: clinical utility gene card. Eur J Hum Genet, 2018,26(11):1713-1718.
[55] Liu Y, Gong D, Dang KR, et al. Diagnostic accuracy of next generation sequencing-based genetic research for primary glaucoma: a systematic review and meta-analysis. Surv Ophthalmol, 2026,71(2):498-511.
[56] Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. Nat Rev Genet, 2018,19(9):581-590.
[57] Zode GS, Kuehn MH, Nishimura DY, et al. Reduction of ER stress *via* a chemical chaperone prevents disease phenotypes in a mouse model of primary open angle glaucoma. J Clin Invest, 2015,125(8):3303.
[58] Maeder ML, Stefanidakis M, Wilson CJ, et al. Development of a gene-editing approach to restore vision loss in Leber congenital amaurosis type 10. Nat Med, 2019,25(2):229-233.
[59] Padmanabhan Nair A, Machiraju P, Tejwani S, et al. Lower levels of endogenous intraocular interferon beta in patients with primary glaucoma. J Ocul Pharmacol Ther, 2025,41(7):408-417.
[60] Hong YG, Shu WY, Wang Y, et al. Genetically predicted immunocyte phenotypes as risk and protective factors in glaucoma: an exploratory bidirectional Mendelian randomization study. Transl Vis Sci Technol, 2025,14(10):17.
[61] Demirtaş AA, Yüce B, Özen B. Differentiating primary open-angle, exfoliative, and primary angle-closure glaucoma in moderate-stage cases using blood-based inflammatory indices and structural metrics. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2025,56:105233.
[62] Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. Physiol Rev, 2008,88(3):841-886.
[63] Li Z, Chng WL, Liu ZH, et al. Functionally deficient UBOX5 variants and primary angle-closure glaucoma. Nat Commun, 2025,16(1):7620.
[64] Li Y, Liu Z, Li ZD, et al. Levels of zinc, iron, and copper in the aqueous humor of patients with primary glaucoma. Biomolecules, 2025,15(7):962.
[65] Hamid SAT, Abdulmajeed SM, Chowdhury IH, et al. Risk factors and genetic markers associated with the development and progression of glaucoma: a review. J Curr Glaucoma Pract, 2025,19(4):216-222.
[66] Gong D, Cai YX, Guo JH, et al. Advances in risk prediction models for Glaucoma: an updated narrative review. Exp Eye Res, 2025,258:110502.