

## • 指南与共识 •

# 单基因青光眼的临床实践指南

中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组

执笔:杨正林 杨季云 龚波 张清炯

**【摘要】** 青光眼(glaucoma)是一组视网膜神经节细胞及其轴突变性的进行性视神经病,其典型临床特征为视乳头凹陷性萎缩和特征性视野缺损,遗传因素在其发病过程中起着重要作用。本指南主要介绍单基因变异相关的青光眼,包括原发性先天性青光眼(primary congenital glaucoma, PCG)和原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)的致病基因、疾病诊断以及临床咨询等方面,旨在规范单基因青光眼临床分子遗传诊疗,为临床医生对单基因青光眼诊治和遗传咨询服务提供参考。

**【关键词】** 原发性先天性青光眼; 原发性开角型青光眼; 分子诊断; 指南

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.018

**Clinical practice guidelines for single gene glaucoma disorder** Writing Group for Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Genetic Diseases, Medical Genetics Branch of Chinese Medical Association, Yang Zhenglin, Yang Jiyun, Gong Bo, Zhang Qingjiong

**【Abstract】** Glaucoma is a group of progressive optic neuropathies featuring retinal ganglion cell and axonal degeneration, which typically manifest as sunken atrophy of optic papilla and characteristic visual field defect. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of glaucoma. This guideline mainly focuses on single gene mutation-related glaucoma by summarizing the pathogenic genes, disease diagnosis and clinical consultation of primary congenital glaucoma (PCG) and primary open-angle glaucoma (POAG), with an aim to regulate their molecular diagnosis, genetic counseling and treatment.

**【Key words】** Primary congenital glaucoma; Primary open-angle glaucoma; Molecular diagnosis; Practical guideline

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.018

## 1 简介

青光眼是全球最常见的不可逆致盲眼病。视网膜神经节细胞的进行性丧失是其主要的病理改变<sup>[1-2]</sup>。依据前房角形态、病因学及发病年龄等因素,通常将青光眼分为以下 3 种主要类型:(1)原发性先天性青光眼(primary congenital glaucoma, PCG);(2)原发性青光眼(primary glaucoma),包括原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)和原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG);(3)继发性青光眼(secondary glaucoma)。遗传因素在青光眼的发病中扮演重要的角色,尤其是 POAG 和 PCG 可能为单基因变异所致<sup>[3]</sup>。POAG 有明显的家族聚集倾向,近 50% 的患者有家族史<sup>[3]</sup>。荷兰的一项大规模调查显示,患者的一级亲属患病风险为 22%,而对照组仅为 2.3%<sup>[4]</sup>。受累个体的一级亲属发展成为 POAG 的总体风险增加了 3~9 倍<sup>[3-7]</sup>。PCG 是儿童期最常见的青光眼类型,约占后者的 25%,占青光

眼总体的 1%~5%。遗传因素在 PCG 的发病中扮演重要的角色,大量的 PCG 患者来自同一家族或近亲婚配的家系,主要表现为具有可变外显率的常染色体隐性遗传<sup>[8-11]</sup>。本指南仅针对单基因遗传性突变所致的 POAG 和 PCG 进行介绍。

**1.1 遗传方式** POAG 与 PCG 以散发型病例多见。大部分 POAG 为复杂性状疾病,部分 POAG 和 PCG 为单基因遗传病,分别呈常染色体显性和常染色体隐性遗传<sup>[12-14]</sup>。

**1.2 临床表现** POAG 是最常见的一种青光眼,除 10~35 岁发病的罕见原发性青少年 POAG(juvenile open-angle glaucoma, JOAG)外,POAG 可再分为高张型青光眼(high tension glaucoma, HTG;定义为 $\geq 22$  mmHg)和正常眼压型青光眼(normal tension glaucoma, NTG)<sup>[15]</sup>。主要的风险因素包括年龄、眼压升高、家族史、种族、角膜中央增厚、高血压、糖尿病和近视等。POAG 表现为慢性进行性视网膜神经节细胞和相连的轴突退化(凋亡)和萎缩,从而形成特有的视

杯特征和特定模式的视野丢失<sup>[16]</sup>。青光眼有时又被称为“沉默的疾病”，因为患者在视力受累前无视视力下降，而一旦出现症状，则已存在视神经损伤。成年型 POAG 发病隐匿，除少数在眼压高(40 mmHg)时出现眼胀、雾视外，大部分患者在早期极少察觉到视力受累。临床上，POAG 通常为双侧性，以间断或持续眼压升高所致的视神经节细胞变性、视野缺损、视力减退甚至丧失为主要表现，并伴有前房角开放。与继发性青光眼有明显的诱因(如剥脱性综合症、色素弥散性综合症、外伤等)不同，包括 POAG 在内的原发性青光眼的原因尚不清楚。

根据其发病年龄，可将 PCG 分为 3 种亚型：即出生时或出生后 1 月内发病的新生儿型、1 月龄至 2 岁发病的婴儿型、以及 2~3 岁发病的晚发型。80% 的 PCG 患者在 1 岁前发病<sup>[16]</sup>。PCG 的发病机制尚不清楚，患儿在早期即可出视野缺损、视力减退。视功能损伤常常难以逆转，且缺乏根治的方法(尤其对于晚期患者)，手术治疗风险大。为使患者终生保持一定的视功能，早发现、早诊断和早治疗尤为重要。

**1.3 流行病学** POAG 在全球的发病率约为 3.05%，在不同种族中的差异较大。非裔人群为 4.20%，欧洲为 2.51%，北美为 3.29%，拉丁美洲为 3.65%，大洋洲为 2.63%，亚洲为 2.31%，中国为 1.02%，男性较女性多见<sup>[17-18]</sup>。

PCG 是一种罕见疾病，其发病率约为 1/10 000<sup>[19-21]</sup>，在不同种族中差异很大。美国白人为 1/260 000<sup>[22]</sup>，非裔人群达 0.4%<sup>[23-24]</sup>，澳大利亚的发病率约为 1/30 000，斯洛伐克为 1/1250，沙特阿拉伯为 1/2500，印度南部为 1/3300，中国为 1/24 941，在近亲婚配的人群中发病率很高<sup>[25]</sup>。PCG 是儿童期致盲的主要疾病之一，占喀麦隆杜阿拉儿童致盲原因的 10%，南印度儿童致盲原因的 4.2%，在中国占儿童视力致残的 6.3%<sup>[13-15,26]</sup>。

## 2 发病机制

**2.1 致病基因** 目前已鉴定了至少 9 个 POAG 致病基因：MYOC、OPTN、WDR36、ASB10、NTF4、EFEMP1、TBK1、RAMP2，其变异大约能解释 5%~8% 的病例。已鉴定的 PCG 的致病基因有 3 个：CYP11B1、LTBP2、TEK。部分内容见表 1。

**2.2 基因型与表型的对应关系** MYOC 基因的变异主要导致伴有 IOP 升高的 POAG<sup>[24-25,27]</sup>。MYOC 基因变异导致的 POAG 症状通常较重，需要手术治

表 1 POAG 与 PCG 致病基因

| 表型       | 表型 MIM 编号 | 致病基因    | 染色体位置    | OMIM 编号 | 遗传方式 |
|----------|-----------|---------|----------|---------|------|
| PCG/POAG | 231300    | CYP11B1 | 2p22.2   | 601771  | AR   |
| PCG      | 613086    | LTBP2   | 14q24.3  | 602091  | AR   |
| PCG      | 617272    | TEK     | 9p21.2   | 600221  | AD   |
| POAG1A 型 | 137750    | MYOC    | 1q24.3   | 601652  | AD   |
| POAG1E 型 | 606657    | OPTN    | 10p13    | 602432  | AD   |
| POAG1F 型 | 603383    | ASB10   | 7q36     | 615054  | AD   |
| POAG1G 型 | 609887    | WDR36   | 5q22.1   | 609669  | AD   |
| POAG1O 型 | 613100    | NTF4    | 19q13.33 | 162662  | AD   |

AR:常染色体隐性遗传;AD:常染色体显性遗传

疗<sup>[30]</sup>。OPTN 与 TBK1 基因变异主要导致低眼压 POAG 或 NTG<sup>[20,28]</sup>；OPTN 与 TBK1 基因变异相关的 POAG 在 40 岁前即可出现严重的症状<sup>[28-29]</sup>；WDR36 的基因变异导致低或 NTG 和 HTG (GLC1G)<sup>[30]</sup>；ASB10 基因变异主要与成人 POAG 相关<sup>[28,31]</sup>；RAMP2 基因变异主要导致 NTG 和 HTG<sup>[45]</sup>。

CYP11B1 基因的变异导致了 20%~90% 的家族性 PCG 以及 27%~33% 的散发型 PCG<sup>[32]</sup>。在中国人群中，仅 17.2% 的 PCG 病例携带 CYP11B1 基因的致病变异<sup>[33]</sup>。目前 PCG 的相关基因主要定位于 3 个基因组区域：2p21-22 (GLC3A, OMIM 231300)、1p36.2-36.1 (GLC3B) 和 14q24.3 (GLC3C)<sup>[18-20]</sup>。CYP11B1 基因 (OMIM: 601771) 位于染色体 GLC3A 位点上<sup>[23]</sup>，LTBP2 基因位于距离 GLC3A 1.3 Mb 的近端<sup>[34-35]</sup>。MYOC 和 FOXC1 基因也可能与 PCG 有关<sup>[36]</sup>。

**2.3 病理生理学机制** POAG 的发病机制仍不清楚。高眼压可导致微循环障碍，而视神经轴突丢失则可能与视神经节细胞的易感性、视神经乳头微循环的障碍或视神经节细胞外基质有关，上述因素可能存在协同作用。神经节细胞易感性可在一定程度上解释 HTG 和 NTG 相关的视神经轴突丢失<sup>[4]</sup>。PCG 是由于胚胎期房角结构发育异常，导致房水引流不畅、眼压升高而造成视神经损害。房角发育不良的原因目前尚不清楚。神经嵴细胞的迁移和发育对于小梁网的发育至关重要，并可能与房角结构发育的异常有关<sup>[25-26]</sup>。

## 3 疾病诊断

**3.1 临床诊断** 对于 POAG 和 PCG 的患者建议做以下辅助检查：

**3.1.1 POAG** 眼压测量：眼压在人群中的分布除轻微偏向高眼压外，几乎呈高斯分布。平均为 15 mmHg (10~20 mmHg)。除青光眼外，许多因素亦可能影响眼压，包括：(1)长期影响眼压的因素如遗传、性别、年

龄、屈光不正、种族等；(2)导致短期眼压波动的因素，包括一天中不同的时间、体位、身体用力情况、全麻、某些药物和食物等。在临床上，角膜中央过厚将造成所测眼压高于实际值。

**房角镜检查：**前房角评估对于准确诊断 POAG 非常重要。POAG 的房角是开放的，大部分患者具有较多的虹膜突，虹膜的根部插入位置较高，有更多的小梁色素。

**眼底检查：**视神经乳头及周围视网膜的外观是青光眼的重要特征。早期的眼底表现包括：视网膜神经纤维层缺损、视神经杯扩大、视神经盘沿变窄和变锐、视盘出血和视乳头旁萎缩。

**视野检查：**需对已知或可疑的患者进行视野检查。最初的视野表现为与神经纤维束丢失相对应的局限性视野缺损，包括旁中心暗点、固视点上下方的弓形暗点以及鼻侧阶梯。

**3.1.2 PCG** PCG 是胎儿期前房角发育异常、小梁网-Schlemm 管系统不能发挥有效的房水引流功能而导致眼压升高的一组疾病。畏光、流泪、眼睑痉挛是本病的三大体征，部分患儿可以仅表现为角膜水肿或雾状混浊。如果新生儿或婴幼儿有以上表现，则应考虑做如下检查：

**外眼检查：**(1)角膜直径：正常新生儿的角膜直径从出生到 6 个月为 9.5~10.5 mm，1 到 2 岁为 10~12 mm，大于两岁为  $\leq 12$  mm。若角膜直径在出生到 6 个月  $> 12$  mm，1~2 岁  $> 12.5$  mm，2 岁以上  $> 13$  mm，则怀疑为青光眼。任何年龄的儿童眼角膜直径  $\geq 13$  mm 均强烈提示异常；(2)角膜水肿：为眼压升高的直接结果；(3)屈光不正：眼压升高、眼球扩大而产生的屈光不正如近视、散光变化等。

**眼压测量：**影响眼压测量的因素较多，推荐使用 Perkins 压平眼压计和 Tono-Pen 眼压计。新生儿和早产儿的平均眼压为  $9.59 \pm 2.30$  mmHg，患先天性青光眼的婴儿在未麻醉时眼压为 30~40 mmHg。在麻醉情况下，则需考虑麻醉药物对眼压的影响。推荐使用水合氯醛对儿童进行镇静后进行眼压测量<sup>[28-29]</sup>。

**裂隙灯检查：**推荐使用手持式裂隙灯。角膜常见由于后弹力层撕裂引起的 Haab 条纹，可单一或多个存在，出生时即诊断为先天性青光眼的患儿有 25% 出现 Haab 条纹，在 6 个月时则有 60% 的患者出现此条纹<sup>[37]</sup>。前房深，虹膜表现正常。部分患者存在虹膜基质发育不全、隐窝丧失等表现。

**房角镜检查：**前房角评估对于准确诊断 PCG 十分

重要。与成人不同，儿童期前房角最具特点的是小梁网，它在出生第一年内外观光滑均匀，随着年龄的增加会变得粗糙并有色素沉着。

**眼底镜检查：**视神经乳头评估是诊断和评估先天性青光眼最有效的方法之一。正常的新生儿视神经乳头呈粉红色<sup>[38]</sup>。儿童期青光眼视神经萎缩，垂直苍白区的神经组织丧失明显<sup>[39]</sup>，视神经乳头凹陷较成人进展快，但及时治疗可逆转。

**3.2 基因诊断** 建议用高通量测序技术针对 POAG 和 PCG 的已知致病基因 *CYP11B1*、*LTBP2*、*TEK*、*MYOC*、*OPTN*、*ASB10*、*WDR36*、*TBK1* 等进行检测。在 *CYP11B1* 基因突变数据库 (<http://databases.lovd.nl/shared/genes/CYP11B1>) 中，约 17% 的变异为大片段缺失，6% 为大片段重复。部分患者可能携带 *TEK* 基因重复突变，可采用 qPCR 或 MLPA 检测大片段重复/缺失突变<sup>[27,40]</sup>。

**3.3 产前诊断与胚胎植入前诊断** POAG 的致病基因众多，遗传模式复杂，患者多在 40 岁之后发病，且病情进展和表现各异，因此并非必须做胚胎植入前或产前基因诊断。同时，由于 POAG 存在不完全外显<sup>[41]</sup>，而且基因突变与 POAG 的关系存在不确定性，针对这些变异开展胚胎植入前或产前基因诊断宜慎重，需要积累更多的数据。

PCG 发病早，患者就诊时往往已有严重的视神经损害，治疗效果较差。由于本病在胎儿期缺乏明显的结构异常，无法借助超声或磁共振成像等进行筛查和诊断，建议借助产前诊断与胚胎植入前诊断进行干预。推荐确诊为 PCG 的患者及其直系亲属寻求遗传咨询，讨论疾病的遗传方式、家系成员的患病风险、相应的检查及基因检查的作用、适应症、结果解读及可能造成的影响、计划生育、以及产前/症状前诊断。基于目前的突变数据，*CYP11B1* 基因相关的 PCG 可通过胚胎植入前或产前基因诊断预防，*LTBP2* 和 *TEK* 基因变异相关的 PCG 临床处置尚需积累更多的数据。

## 4 临床遗传咨询

**4.1 治疗方法** 目前治疗 POAG 的策略包括：(1)降低眼压。根据疾病状态和年龄、性别等确定患者的目标眼压；(2)保护视神经。通过改善视神经血供和控制视神经节细胞的凋亡来保护视神经。对于 PCG，长期药物治疗副作用大、作用小，手术降低眼压是其主要的治疗措施<sup>[42-44]</sup>。

**4.2 风险评估** POAG 主要呈常染色体显性遗传，在

咨询时应首先通过系谱分析明确其遗传方式。PCG 主要呈常染色体隐性遗传,但 *TEK* 基因变异所致为常染色体显性遗传。

常染色体显性遗传 POAG 和 PCG:大多数先证者的父亲或母亲为携带者且具有相同或相似的症状。若父母之一为携带者,先证者的兄弟姐妹的患病风险为 50%。

常染色体隐性遗传 PCG:多见于近亲婚配家庭。若父母均为携带者,则患者的兄弟姐妹有 25% 的概率患病,50% 的概率为携带者,25% 的概率为野生型。常染色体隐性遗传 PCG 的患者若与正常人结婚生育,其后代均为致病变异携带者。在对患者的其他亲属进行检测前,需明确患者的致病变异。

#### 疾病相关网络资源

(1)人类基因突变数据库(Human Gene Mutation Database, HGMD)

<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

(2)<http://www.omim.org/>

参与本指南撰写的专家:杨正林、杨季云、龚波(电子科技大学医学院、电子科技大学附属医院·四川省人民医院人类疾病基因研究重点实验室);张清炯(中山大学中山眼科中心)

参与本指南审定的专家名单:袁慧军(陆军军医大学第一附属医院医学遗传中心);孙兴怀(复旦大学附属耳鼻喉科医院眼科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Quigley HA. Glaucoma[J]. Lancet, 2011, 377(9774): 1367-1377. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61423-7.
- [2] Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma[J]. Lancet, 2017, 390(10108): 2183-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1.
- [3] Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey[J]. Arch Ophthalmol, 1994, 112(1): 69-73. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090130079022.
- [4] Wolfs RCW, Klaver CCW, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma: Population-based familial aggregation study[J]. Arch Ophthalmol, 1999, 116(12): 1640-1645. DOI: 10.1001/archophth.116.12.1640.
- [5] Weih LAM, Nanjan M, Mccarty CA, et al. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: Results from the Visual Impairment Project[J]. Ophthalmology, 2001, 108(11): 1966-1972. DOI:10.1016/S0161-6420(01)00799-0.
- [6] Wensor MD, Mccarty CA, Stanislavsky YL, et al. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project[J]. Ophthalmology, 1998, 105(4): 733-739. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)94031-3.
- [7] Wu J, Hewitt AW, Green CM, et al. Disease severity of familial glaucoma compared with sporadic glaucoma[J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(7): 950-954. DOI: 10.1001/archophth.124.7.950.
- [8] Khan AO. Genetics of primary glaucoma[J]. Cur Opin Ophthalmol, 2011, 22(5): 347-355. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834922d2.
- [9] Sivadurai P, Cherninkova S, Bouwer S, et al. Genetic heterogeneity and minor *CYP11B1* involvement in the molecular basis of primary congenital glaucoma in Gypsies[J]. Clin Genet, 2008, 74(1): 82-87. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01024.x.
- [10] Stoilov IR, Costa VP, Vasconcellos JP, et al. The third genetic locus (*GLC3C*) for primary congenital glaucoma (PCG) maps to chromosome 14q24.3[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(13): 3015-3015.
- [11] Raffaella C, Claudia S, Chiara G, et al. The genetics and the genomics of primary congenital glaucoma[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 321291. DOI: 10.1155/2015/321291.
- [12] Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(R1): r21-r27. DOI: 10.1093/hmg/ddx184.
- [13] Alward WL, Fingert JH, Coote MA, et al. Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (*GLC1A*) [J]. N Engl J Med, 1998, 338(15): 1022-1027. DOI: 10.1056/NEJM199804093381503.
- [14] Aroca-Aguilar JD, Sanchez-Sanchez F, Ghosh S, et al. Myocilin mutations causing glaucoma inhibit the intracellular endoproteolytic cleavage of myocilin between amino acids Arg226 and Ile227 [J]. J Biol Chem, 2005, 280(22): 21043-21051. DOI: 10.1074/jbc.m501340200.
- [15] Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, et al. Primary open-angle glaucoma[J]. N Engl J Med, 2009, 360(11): 1113-1124. DOI: 10.1056/NEJMra0804630.
- [16] Beck AD. Diagnosis and management of pediatric glaucoma[J]. Ophthalmol Clin North Am, 2001, 14(3): 501-512. DOI: 10.1016/S0896-1549(05)70248-0.
- [17] Barkana Y, Dorairaj S. Re: Tham et al.: Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis (Ophthalmology 2014, 121: 2081-90) [J]. Ophthalmology, 2015, 122(7): e40-e41. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.11.030.
- [18] Song P, Wang J, Bucan K, et al. National and subnational prevalence and burden of glaucoma in China: A systematic analysis[J]. J Glob Health, 2017, 7(2): 020705. DOI: 10.7189/jogh.07.020705.
- [19] Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002 [J]. Bull World Health Organ, 2004, 82(11): 844-851. DOI: 10.0000/PMID15640920.
- [20] Bettin P, Di Matteo F. Glaucoma: present challenges and future trends[J]. Ophthalmic Res, 2013, 50(4): 197-208. DOI: 10.1159/000348736.
- [21] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma

- worldwide in 2010 and 2020[J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(3): 262-267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224.
- [22] Aponte EP, Diehl N, Mohny BG. Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma; a population-based study [J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(4): 478-482. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.41.
- [23] Adio AO, Alikor A, Awoyesuku E. Survey of pediatric ophthalmic diagnoses in a teaching hospital in Nigeria[J]. Niger J Med, 2011, 20(1): 105-108.
- [24] Fingert JH, Stone EM, Sheffield VC, et al. Myocilin glaucoma [J]. Surv Ophthalmol, 2002, 47(6): 547-561. DOI: 10.1016/S0039-6257(02)00353-3.
- [25] Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, et al. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(9): 4100-4106. DOI: 10.1167/iovs.06-1350.
- [26] Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, et al. Natural history of open-angle glaucoma [J]. Ophthalmology, 2009, 116(12): 2271-2276. DOI: 10.1016/j.opthta.2009.06.042.
- [27] Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations[J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(5): 899-905. DOI: 10.1093/hmg/8.5.899.
- [28] Fingert JH, Robin AL, Stone JL, et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(12): 2482-2494. DOI: 10.1093/hmg/ddr123.
- [29] Hauser MA, Sena DF, Flor J, et al. Distribution of optineurin sequence variations in an ethnically diverse population of low-tension glaucoma patients from the United States [J]. J Glaucoma, 2006, 15(5): 358-363. DOI: 10.1097/01.ijg.0000212255.17950.42.
- [30] Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1[J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(6): 725-733. DOI: 10.1093/hmg/ddi068.
- [31] Pasutto F, Keller KE, Weisschuh N, et al. Variants in *ASB10* are associated with open-angle glaucoma[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(6): 1336-1349. DOI: 10.1093/hmg/ddr572.
- [32] Sarfarazi M, Stoilov I, Schenkman JB. Genetics and biochemistry of primary congenital glaucoma[J]. Ophthalmol Clin North Am, 2003, 16(4): 543-554. DOI: 10.1016/S0896-1549(03)00062-2.
- [33] Chen Y, Jiang D, Yu L, et al. *CYP1B1* and *MYOC* mutations in 116 Chinese patients with primary congenital glaucoma[J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(10): 1443-1447. DOI: 10.1001/archophth.126.10.1443.
- [34] Yu Chan JY, Choy BN, Ng AL, et al. Review on the management of primary congenital glaucoma [J]. J Curr Glaucoma Pract, 2015, 9(3): 92-99. DOI: 10.5005/jp-journals-10008-1192.
- [35] Kupfer C, Kaiser-Kupfer MI. Observations on the development of the anterior chamber angle with reference to the pathogenesis of congenital glaucomas[J]. Am J Ophthalmol, 1979, 88(3 Pt 1): 424-426. DOI: 10.1016/0002-9394(79)90643-3.
- [36] 李秀兰, 刘昊天, 张丁丁. 原发性先天性青光眼的分子遗传学研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(2): 256-260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.029.
- Li XL, Liu HT, Zhang DD. Advance in molecular genetic research on primary congenital glaucoma[J]. Chin J Med Genet, 2016, 33(2): 256-260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.029.
- [37] Morin JD, Bryars JH. Causes of loss of vision in congenital glaucoma [J]. Arch Ophthalmol, 1980, 98(9): 1575-1576. DOI: 10.1001/archophth.1980.01020040427005.
- [38] Khodadoust AA, Ziai M, Biggs SL. Optic disc in normal newborns[J]. Am J Ophthalmol, 1968(3): 502-504. DOI: 10.1016/0002-9394(68)91536-5.
- [39] Robin AL, Quigley HA, Pollack IP, et al. An analysis of visual acuity, visual fields, and disk cupping in childhood glaucoma[J]. Am J Ophthalmol, 1979, 88(5): 847-858. DOI: 10.1016/0002-9394(79)90562-2.
- [40] Coelho REA, Sena DR, Santa Cruz F, et al. *CYP1B1* gene and phenotypic correlation in patients from northeastern Brazil with primary congenital glaucoma [J]. J Glaucoma, 2018, 27(2): 161-164. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001132.
- [41] Souma T, Thompson SW, Thomson BR, et al. Angiopoietin receptor *TEK* mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity [J]. J Clin Invest, 2016, 126(7): 2575-2587. DOI: 10.1172/JCI85830.
- [42] Senthil S, Balijepalli P, Garudadri C, et al. Clinical presentation and management outcomes of coexistent congenital glaucoma and retinopathy of prematurity [J]. J Glaucoma, 2019, 28(1): 20-26. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001124.
- [43] Ko F, Papadopoulos M, Khaw PT. Primary congenital glaucoma [J]. Prog Brain Res, 2015, 221: 177-189. DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.06.005.
- [44] Abdolrahimzadeh S, Fameli V, Mollo R, et al. Rare diseases leading to childhood glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and management [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 1035-1039. DOI: 10.1155/2015/781294.
- [45] Gong B, Zhang H, Huang L, et al. Mutant *RAMP2* causes primary open-angle glaucoma via the CRLR-cAMP axis [J]. Genet Med, 2019, 21(10): 2345-2354. DOI: 10.1038/s41436-019-0507-0.

(收稿日期: 2019-03-04)

(本文编辑 李岭)