

# 医学参考报

## 眼科专刊

Ophthalmology

第十一期 NO.11

### 高度近视眼脉络膜静脉结构是否存在异常？

【据《Retina》2022年9月报道】题：高度近视眼脉络膜静脉结构异常（日本东京医科和牙科大学眼科和视觉科学系作者 Hongshuang Lu 等）

脉络膜由丰富的血管组成，脉络膜静脉通常注入位于4个功能象限的具有清晰的水平和垂直分水岭的4~8根涡静脉中。早期研究报告了正常眼睛中涡静脉的不对称分布。也有研究报道一些疾病中存在涡静脉间吻合这一重要变化，如患有肥厚型脉络膜疾病的眼眼中可检测到涡静脉间吻合，这表明脉络膜静脉流出的潜在状态可能与各种后极部眼底并发症的发生有关。在病理性近视眼中，弥漫性萎缩眼的中心凹下平均脉络膜厚度可能薄至50 μm。除了脉络膜极度变薄外，大脉络膜静脉也有明显变化，而这些研究主要使用50°吲哚菁绿血管造影图像。迄今为止，关于病理性近视眼的整个眼底脉络膜血管系统如何改变的数据有限。因此，本研究使用宽视野吲哚菁绿血管造

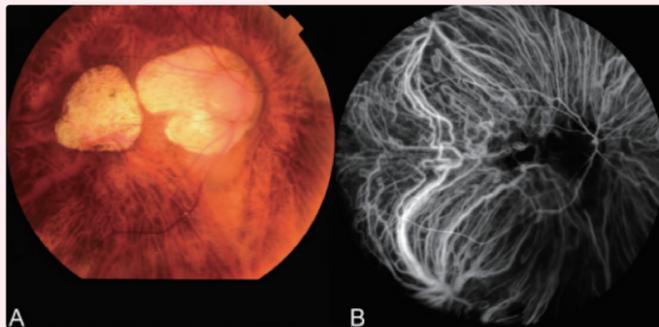


图1 上、下脉络膜涡静脉终末分支吻合1例，86岁，女性，右眼眼轴27.15 mm

A. 右眼眼底照相示黄斑萎缩（META-PM 分级为C4）。B. WF-ICGA 图像显示颞上、颞下涡静脉处的脉络膜静脉高度弯曲，这两个涡静脉的末端可以观察到吻合现象，在远离葡萄肿颞侧边缘处也观察到吻合现象

影（widefield indocyanine green angiography, WF-ICGA）来探讨高度近视眼（发展为病理性近视前）的脉络膜静脉重构模式，并揭示重构机制及其临床意义。

本研究回顾性分析2014年1月至2018年12月期间拍摄的175只高度近视眼（等效球镜≤-6.0 D或眼轴长度>26.5 mm）和100只对照眼的WF-ICGA图像。

研究结果显示，高度近视患者与对照组在年龄与性别上

无显著差异。103只（58.86%）高度近视眼的大脉络膜静脉出现三种类型的变化：44只眼（25.14%）的涡静脉不对称，58只眼（33.14%）存在穿越黄斑的孤立长静脉，25只眼（14.29%）存在涡静脉间吻合。在对照组中，分别有12只眼（12%）、0只眼（0）和2只眼（2%）存在以上3种类型的变化，显著低于高度近视组（均 $P < 0.05$ ）。涡静脉不对称模式受到较陡的葡萄肿边缘的影响；涡静脉间吻合可在大主

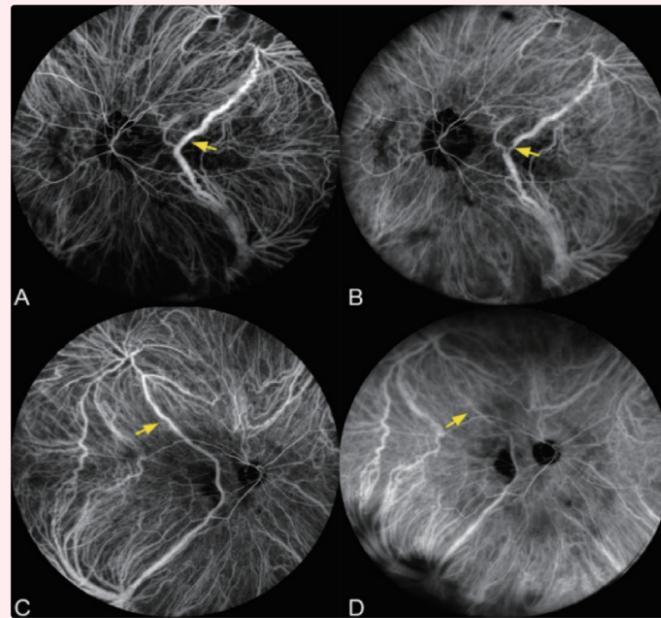


图2 高度近视眼脉络膜静脉吻合的长期变化

A、B. 女性73岁，相隔3年拍摄WF-ICGA图像，可见两个大主干吻合，吻合的弯曲点（箭头）在3年后变窄。在此期间，眼轴长度从29.78 mm增加到29.83 mm。C、D. 男性82岁，相隔7年拍摄的WF-ICGA图像，吻合处的上半部分随时间衰减（箭头）；在此期间，眼轴长度未发生变化（29.78 mm）

干和终末静脉（图1）中观察到。在2支大主干吻合的眼睛中，可观察到不明显的涡静脉衰减（图2）。

高度近视眼脉络膜静脉畸

形比对照组更常见。高度近视眼的脉络膜静脉结构可能持续变化，这种变化可能是发展为近视性黄斑病变的基础。

（林海双 编译）

### 玻璃体蛋白组学发现 ADAM10 有望成为糖尿病视网膜病变新的治疗靶点

【据《Theranostics》2022年9月报道】题：全系统玻璃体蛋白组学剖析显示糖尿病视网膜病变中的脱落酶活性受损（新加坡眼科研究所作者 Asfa Alli-Shaik 等）

糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）是糖尿病最

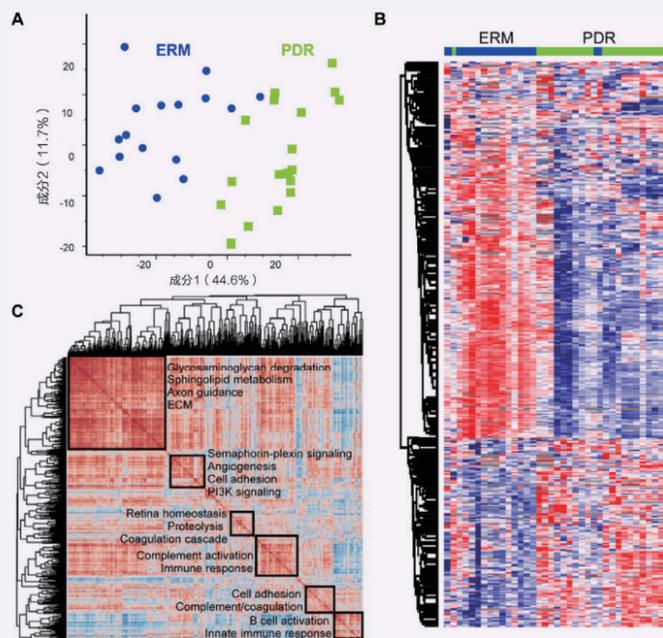


图1 PDR 玻璃体蛋白组学图谱

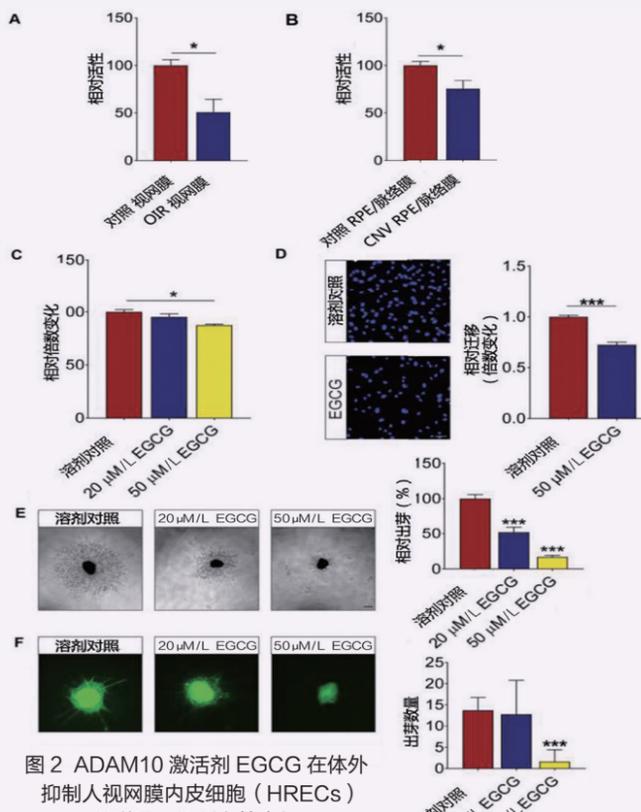


图2 ADAM10 激活剂 EGCG 在体外抑制人视网膜内皮细胞（HRECs）的激活，抑制血管生长  
 $^*P < 0.05$ ； $^{***}P < 0.01$

下转第2版▶

#### 导读

- 进展为晚期年龄相关性黄斑变性的第三个风险特征：网状假性玻璃膜疣 2版
- 以眼观脑：深度学习模型利用视网膜图像筛查阿尔茨海默病 3版
- 深度学习检测视网膜OCT成像中的稳健中心凹 4版
- 斑马鱼近视模型：Lrpap1 缺陷通过上调TGF-β 诱导细胞凋亡导致近视 5版
- Hi-C技术绘制高分辨率人类视网膜三维基因组图谱 6版
- 一场文化与科技的相约——记“中国眼谷·心灵之窗”书法篆刻展 7版
- 青科会·数说中国眼谷——学术、人文、签约、落地成果集锦 8版

# 进展为晚期年龄相关性黄斑变性的第三个风险特征：网状假性玻璃膜疣

【据《Ophthalmology》2022年10月报道】题：进展为晚期年龄相关性黄斑变性的第三个风险特征：网状假性玻璃膜疣（美国国立眼科研究所流行病学和临床应用部，美国国立卫生研究院 作者 Elvira Agrón 等）

已有研究描述了仅使用表型信息来预测进展为晚期年龄相关性黄斑变性（age-related macular degeneration, AMD）的两种常用方法。年龄相关性眼病研究（age-Related Eye Disease Study, AREDS）9级严重程度量表是一个详细的量表，可应用于任何无晚期AMD的眼睛；根据黄斑区软性玻璃膜疣和AMD色素异常的定量评估，分为1~9级[其中9级代表非中心性地图样萎缩（geographic atrophy, GA）]。由于其复杂性，该量表通常仅限于研究或者读片中使用。相比之下，AREDS简化严重程度量表是为临床日常工作使用而设计的。这两种预测方法都仅依赖于2个黄斑特征：软性玻璃膜疣和色素异常。自这些量表发布以来，人们对AMD的第三种常见表型特征：视网膜下玻璃膜疣沉积物，也称为“网状假性玻璃膜疣（reticular pseudodrusen, RPD）”的认识有所增加。RPD在临床检查或眼底彩照中通常很难看到，但在眼底自发荧光、近红外反射和OCT等多模态成像中可得到

很好的证实。

本研究的目的是分析RPD作为进展为晚期AMD（定义为新生血管性AMD或任何GA）的独立危险因素，同时评估传统的黄斑危险因素（软性玻璃膜疣和色素异常）的影响。研究采用2个临床试验队列AREDS和AREDS2的事后分析。纳入基线时无晚期AMD的患眼，其中AREDS（3780

例，6959只眼）和AREDS2（2056例，3355只眼）。根据每年随访的眼底彩照对软性玻璃膜疣、色素异常和晚期AMD进行分级。根据眼底自发荧光图像（AREDS2）分级和眼底彩照的深度学习（AREDS）分级来分析RPD的存在。同时考虑AREDS试验中AMD严重程度量表[改良简化严重程度量表（人）和9级量表（眼）]和

RPD的存在，进行比例风险回归分析。主要观察进展为晚期AMD、地图样萎缩和新生血管性AMD的情况。

在自发荧光图像上RPD定义为低自发荧光的离散圆形或椭圆形病灶簇，通常大小相似，或具有正常或强自发荧光的中间区域的汇合带状图案，至少0.5个视盘面积（1~5个病灶）。结果显示：在AREDS

中，在同时考虑简化严重程度量表的模型中，对于晚期AMD（按人分析），RPD的存在与更高的进展风险相关：风险比（hazard ratio, HR）为2.15（95%CI 1.75~2.64）（图1）。然而，不同严重程度等级水平与RPD存在相关的风险不同：在0~1、2、3和4级HR分别为3.23（95%CI 1.60~6.51）、3.81（95%CI 2.38~6.10）、2.28（95%CI 1.59~3.27）和1.64（95%CI 1.20~2.24）。按照9级量表（按眼分析），RPD的相关风险更高：HR为2.54（95%CI 2.07~3.13）。1~6级的HR为5.11（95%CI 3.93~6.66），7~8级的HR为1.78（95%CI 1.43~2.22）。在AREDS2中，按人分析，RPD的存在与更高的风险无关：HR为1.18（95%CI 0.90~1.56）；按眼分析，HR为1.57（95%CI 1.31~1.89）（图2）。在这两个队列中，RPD的存在比新生血管性AMD具有更高的GA风险。

本研究结果表明，网状假性玻璃膜疣是进展为晚期AMD，尤其是GA的重要危险因素。然而，增加的风险因严重程度而显著不同，低/中等水平风险增加较高，而高水平的风险增加较低。网状假性玻璃膜疣应被纳入到更新的AMD分类系统、风险计算器和临床试验中。

（陈款 孙祖华 编译）

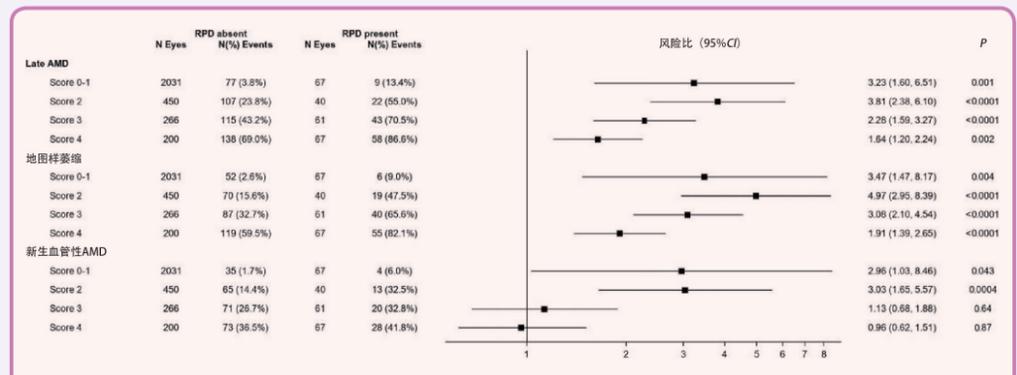


图1 在年龄相关性眼病研究中，根据修改后的简化严重程度量表上的不同等级在人水平上分析，与网状假性玻璃膜疣（RPD）存在进展到晚期年龄相关性黄斑变性（AMD）（及其亚型）相关的风险比森林图。显示了95%置信区间和相关的P值

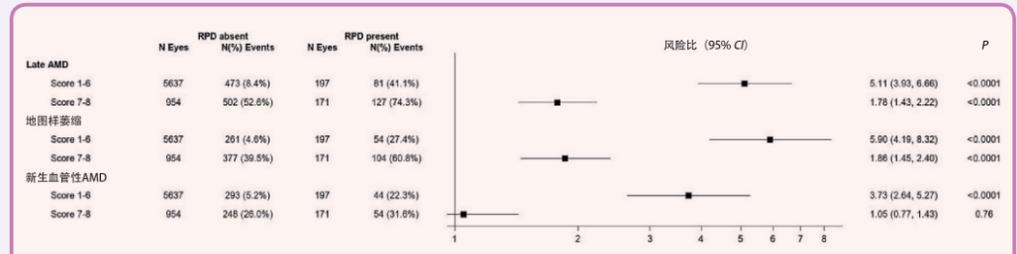


图2 在年龄相关性眼病研究中，根据9级严重程度量表的不同等级在眼睛水平上分析，与网状假性玻璃膜疣（RPD）存在进展到晚期年龄相关性黄斑变性（AMD）（及其亚型）相关的风险比森林图。显示了95%置信区间和相关的P值

注：RPD，网状假性玻璃膜疣；AMD，年龄相关性黄斑变性

## 上接第1版

常见的微血管并发症，可导致严重的视力丧失。DR是一种多因素疾病，涉及视网膜微血管和神经元的改变，以及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和炎症途径的异常。VEGF抑制剂通过抑制新生血管和血管渗漏成为DR的标准治疗方法，但30%~50%的DR患者对抗VEGF治疗反应不佳或产生耐药性，这表明除VEGF外，其他蛋白质，如激素和酶也参与了DR的神经元和血管异常。因此，本研究基于定量蛋白质组学技术分析了增殖性糖尿病视网膜病变（proliferative diabetic retinopathy, PDR）玻璃体中异常的蛋白质，并利用眼部特异性动物模型验证了其在调节视网膜血管生成中的重要作用，以揭示PDR潜在的机制和异常的分子通路。

本研究为病例对照研究，纳入PDR患者与视网膜前膜（epiretinal membrane, ERM）患者各20例，使用基于质谱的蛋白质组学分析其玻璃体液中蛋白丰度的变化。利用蛋白质组相关图谱和蛋白质-蛋白质相互作用网络研究PDR玻璃体中蛋白质

的功能倾向性和分子网络的异常。此外，对蛋白质组数据进行了以肽为中心的分析，确定了蛋白降解过程主要是PDR玻璃体中的胞外结构域脱落，使用眼底新生血管的临床前模型进行了功能验证。

结果显示，玻璃体蛋白质组图谱揭示了PDR中几个代谢、信号和免疫网络的明显失调。对差异蛋白质系统分析发现，在神经退行性变和血管生成中起关键作用的几种跨膜蛋白的胞外脱落酶特异性损伤，特别是作为主要脱落酶的ADAM10明显减少。进而证实眼底新生血管的动物模型中，ADAM10蛋白酶活性降低，并证实ADAM10的激活可以抑制血管内皮细胞的激活和血管生成。此外，研究还发现受损的ADAM10-Axl轴是视网膜血管生成的驱动因素。

本研究结果提示，受损的胞外区域脱落是PDR的一个显著特征，修复异常胞外结构域脱落是治疗PDR的有效策略，并建议ADAM10作为一个有吸引力的治疗靶点。

（董萌萌 孙祖华 编译）

## 医学参考报

## 眼科专刊

理事长兼总编辑：巴德年  
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等  
理事会秘书长：周赞

社长：魏海明  
副社长：吕春雷  
副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403  
邮编：100055  
总机：010-63265066  
网址：www.yxckb.com

主编：吕帆  
名誉主编：（按姓氏笔画排序）

孙兴怀 杨培增 范先群 姚克  
颜华 瞿佳

副主编：何伟 杨智宽 叶剑  
执行副主编：梁远波

编委：（按姓氏笔画排序）

马翔 马建民 王雁 王雨生 方一明  
叶娟 朱丹 朱益华 庄文娟 次旦央吉  
孙斌 苏冠方 李莉 李世迎 李俊红

李甦雁 杨柳  
张丰菊 张少冲  
陈浩 陈有信  
周翔天 郑广瑛  
钟兴武 俞阿勇  
郭海科 黄国富

吴西西 张弘 张明  
张文芳 张明昌 张铭志  
陈晓隆 卓业鸿 周行涛  
赵明威 胡亮 柯根杰  
洪晶 夏晓波 原慧萍  
喻晓兵 傅瑶 谢琳

编辑部主任：毛文明  
责任编辑：吴彬  
学术发展部：白玉

季魏红 吴飞盈 贾建敏

## 以眼观脑：深度学习模型利用视网膜图像筛查阿尔茨海默病

【据《Lancet Digit Health》2022年9月报道】题：基于视网膜照片检测阿尔茨海默病的深度学习模型：一项回顾性多中心病例对照研究（香港中文大学眼科及视觉科学学系 作者 Carol Y Cheung 等）

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是痴呆症最常见的类型，由于其诊断往往涉及昂贵甚至侵入性的检查，对阿尔茨海默病进行社区筛查存在困难。该研究的目的是利用深度学习算法分析视网膜图像来检测阿尔茨海默病。

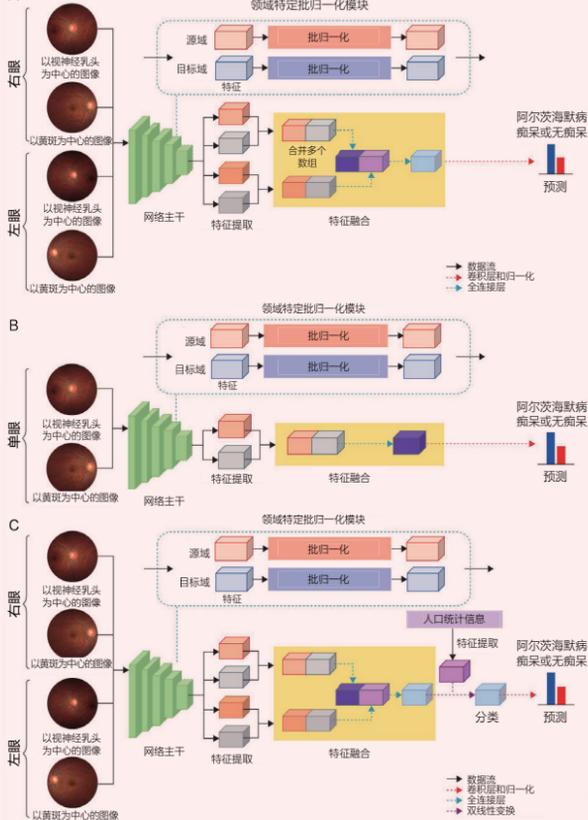


图1 提出的深度学习模型概述

该研究收集了来自11项研究、不同国家的患或不患阿尔茨海默人群的12 949张视网膜照片，并利用其中6项研究的资料进行深度学习模型的训练和验证，其余5项研究进行测试。

结果显示，在内部验证数据集中，深度学习模型对阿尔茨海默病的诊断准确率为83.6%，灵敏度为93.2%，特异度为82.0%，受试者工作特征曲线下面积（AUROC）为0.93。在测试数据集中，双边深度学习模型的准确率为79.6%~92.1%，AUROCs为0.73~0.91。在具有正电子发射断层扫描（positron emission tomography, PET）的数据集中，该模型能够区分淀粉样蛋白β阳性与阴性的参与者：准确度范围为80.6~89.3，AUROC范围为0.68~0.86。在对数据分别按有无眼病和糖尿病分层后，模型的判别性能有改善。

基于视网膜照片的深度学习算法可以很好地检测阿尔茨海默病，且具有在社区环境中筛查阿尔茨海默病的潜力。”

（丁学变 编译）

## 基于U-Net模型的视网膜OCT图像分割方法的比较

【据《Scientific Reports》2022年9月报道】题：后段OCT视网膜层分割深度学习U-Net架构的比较（澳大利亚开尔文格罗夫昆士兰理工大学验光与视觉科学学院 作者 Jason Kugelmann 等）

深度学习方法可以自动从数据集中学习规则，纠正传统分析技术需要手动校准的缺陷，为后段OCT图像的视网膜层分割提供了一种快速、准确和自动化的方法。

本文使用8个重要的U-Net变体对4个不同的OCT数据集进行比较，以了解它们对分割性能的影响，以及在计算时间和复杂性方面进行权衡，同时研究卷积层数量与更复杂的结构变化一起作为一个简单的补充实验。结果表明，8个U-Net架构在准确性方面是相似的，通过在每个区块使用额外的3个卷积层，每个U-Net的性能在4个数据集上都略有提高，尽管有些U-Net变体的复杂性和运行时间增加了，但它们的性能并不比vanilla U-Net高，而vanilla U-Net在OCT视网膜层分割方面已经表现出了优异的性能（表1）。

总体而言，Vanilla U-Net对于OCT视网膜层分割是足够的，最先进的方法和其他结构变化可能导致相关的复杂性增加和边际性能收益的速度变慢。（金悦 编译）

表1 健康数据集的结果比较

网络结构	卷积/层	准确度 (SD) [%]	平均训练时间 (SD) [s]	中值图像评估时间 [ms]	参数 [ $\times 10^6$ ]
香草卷积网络	2	99.10 (0.01)	41.46 (0.60)	128	1.95
	3	99.20 (0.05)	54.33 (0.34)	138	2.93
密集卷积网络	2	99.08 (0.02)	46.36 (0.14)	133	2.71
	3	99.20 (0.05)	72.88 (0.02)	155	5.44
注意力卷积网络	2	99.12 (0.05)	53.00 (0.85)	137	1.99
	3	99.23 (0.01)	66.65 (0.52)	148	2.98
挤压激励卷积网络	2	99.08 (0.02)	57.92 (0.95)	143	2.06
	3	99.20 (0.06)	70.88 (0.27)	155	3.04
循环残差卷积网络	2	99.10 (0.04)	42.61 (0.07)	127	1.95
	3	99.23 (0.02)	55.50 (0.12)	139	2.93
循环残差卷积网络	2	99.24 (0.02)	65.01 (1.04)	156	2.00
	3	99.28 (0.01)	103.59 (0.23)	186	3.00
卷积网络叠加		99.12 (0.02)	93.23 (1.38)	165	2.05
初始卷积网络		99.10 (0.04)	108.31 (0.04)	182	4.62

注：SD：标准差；s：秒，SE：挤压+激励；R2：循环-残留。最好和最差的结果分别用粗体和下划线文字注释

## OCTA分析视网膜微血管：了解血管变化与双相情感障碍的关系

【据《Journal of Affective Disorders》2022年8月报道】题：OCTA在双相情感障碍患者中的应用（土耳其埃尔津坎大学 作者 Akkus Mustafa 等）

双相情感障碍（bipolar disorder, BD）是一种以躁狂和抑郁为特征的慢性精神疾病，BD病因多是神经退行性变。在神经成像研究中，BD患者血管病变发生率高且大脑前部区域的脑血流量也出现了下降。中枢神经系统与视网膜有一些共同特征，因此可以通过使用光学相干断层血管造影术（optical coherence tomography angiography, OCTA）技术不仅可测量视网膜神经纤维层和神经节细胞-内丛状层，还测量血管密度、中心凹无血管区和放射状乳头周围毛细血管丛，了解视网膜血管变化，从而为BD诊断提供重要支持。

表1 双相情感障碍组与健康对照组各变量差异

参数	双相情感障碍组(n=45)	健康对照组(n=48)	P值
平均视网膜神经纤维层(μm)	100.933±10.846	109.020±9.930	<0.001*
上部视网膜神经纤维层(μm)	125.711±20.135	135.458±17.224	0.012*
鼻侧视网膜神经纤维层(μm)	70.155±16.974	85.333±19.396	<0.001*
下部视网膜神经纤维层(μm)	129.488±21.831	139.854±19.562	0.042*
颞侧视网膜神经纤维层(μm)	78.377±10.741	74.895±14.526	0.074
上部神经节细胞-内丛状层(μm)	102.244±8.842	107.270±15.464	0.481
下部神经节细胞-内丛状层(μm)	102.511±8.181	103.833±6.033	0.397
平均神经节细胞-内丛状层(μm)	102.377±7.402	105.552±8.830	0.147
平均放射状乳头周围毛细血管丛(μm)	53.155±3.948	53.343±4.119	0.755
上部放射状乳头周围毛细血管丛(μm)	55.266±3.447	54.239±4.757	0.316
鼻侧放射状乳头周围毛细血管丛(μm)	51.066±4.937	49.895±5.351	0.264
下部放射状乳头周围毛细血管丛(μm)	55.311±5.480	57.250±4.361	0.070
颞侧放射状乳头周围毛细血管丛(μm)	51.711±4.669	52.229±5.036	0.512
中心凹无血管区(mm <sup>2</sup> )	0.383±0.111	0.351±0.135	0.263
浅层血管密度(%)	38.888±4.281	42±5.014	0.001*
深层血管密度(%)	32.911±4.289	35.208±5.522	0.011*
矫正视力	0.980±0.045	0.981±0.039	0.945
眼内压(mmHg)	13.711±2.360	13.166±2.066	0.250
中央黄斑厚度(μm)	249.511±23.669	245.666±28.519	0.853

本研究对45例年龄匹配的健康志愿者和BD患者的45只右眼的OCTA值进行比较，并进行统计学分析作者发现，在平均、上、鼻、下象限视网膜神经纤维层、浅层和深层血管密度变量方面，BD组上述指标明显低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。BD组的矫正视力、眼内压、视网膜神经纤维层厚度、神经节细胞-内丛状层、中央黄斑厚度、放射状乳头周围毛细血管丛、中心凹无血管区变量与健康对照组比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

因此本研究结果提示，平均、上、鼻、下象限RNFL厚度和表面VD变量对区分BD组和健康对照组具有统计学意义的独立效应（ $P < 0.05$ ），OCTA观察视网膜微血管变化对BD的诊断有很好的特异性和敏感性。（周星宇 编译）

## OCT用于制作诊断眼干燥症的新模型

【据《British Journal of Ophthalmology》2022年11月报道】题：结合OCT角膜上皮制图更好地诊断眼干燥症的新模型（法国兰斯大学 作者 Norah A Edorh 等）

眼干燥症（DED）是一种常见的疾病，DED的高患病率及其高诊治成本和对患者生活质量的影响，使其成为真正的公共卫生问题。

本研究将59例DED患者和55例对照组进行眼表评估，使用OCT收集7个区域的角膜上皮厚度，经t检验比较发现：无论什么位置，DED组上皮明显变薄，差异约为2 μm（与疾病的严重程度相关）。

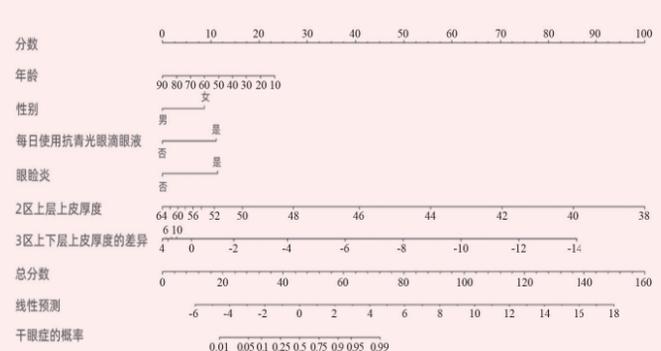


图1 诊断眼干燥症的综合模型

再计算单变量接收器工作特征（ROC）曲线发现：优越的中间上皮厚度是使用OCT诊断DED的最佳标志（ROC曲线下的双正估计面积：0.87；最佳截断值：50 μm厚度）；下外周区和上外周区之间的差异是分级DED严重程度的最佳标志。之后使用随机森林和逻辑回归方法进行多变量模型分析来提出新量表并且提高其敏感性（86.4%）和特异性（91.7%）。最后，通过自举方法验证了用于诊断DED的最终多变量模型。

在DED的新诊断工具中包括OCT角膜上皮制图可以优化当前实践以及临床研究目的中的疾病筛查和分期。（张沛丰 编译）



## 斑马鱼近视模型：*Lrpap1* 缺陷通过上调 TGF- $\beta$ 诱导细胞凋亡导致近视

【据《Cell Communi Signal》2022年10月报道】题：*Lrpap1* 缺陷通过 TGF- $\beta$  诱导斑马鱼细胞凋亡导致近视（南方医科大学附属珠江医院 作者刘姗姗等）

近视的特征是眼睛的轴长和屈光度不匹配，导致散焦图像投射到视网膜上，其已成为全球公共健康问题。现认为近视受遗传和环境因素的影响，前者的贡献率为 60% ~ 80%。基于高度近视家系或群体的分子遗传学研究已确定了多个基因座和致病基因，包括低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRPAP1)。以往的研究结果表明，LRPAP1 可能和 TGF- $\beta$  信号的激活有关，而 TGF- $\beta$  信号也参与了近视的发生发展，特别是在巩膜外基质重塑的过程中。到目前为止，在来自 9 个无血缘关系的家系的 14 例早发性高度近视患者中，共发现了 3 个 *Lrpap1* 纯合子移码突变。这些发现表明 *Lrpap1* 的移码突变可能是人类常染色体高度近视的原因，但其潜在的机制仍不清楚。此研究利用斑

马鱼模型探究 *Lrpap1* 缺陷是否会导致近视表型及其可能的机制。

本研究先通过原位杂交技术检测 *Lrpap1* 在斑马鱼中的表达部位，同时利用 CRISPR/Cas9 技术构建一个纯合移码突变的 *Lrpap1* 斑马鱼突变系。然后，通过 qRT-PCR 和 Western

Blot 检测斑马鱼突变型和野生型 *Lrpap1* 的表达水平差异。接着，通过活体成像测量并计算不同发育阶段斑马鱼的相对屈光度，同时通过对不同发育阶段的组织学分析，结合透射电子显微镜观察眼部结构的变化并测量分析眼的相对屈光度。然后，基于 RNA 测序和生物

信息学分析，研究可能参与的信号通路以及相互作用的蛋白；通过细胞凋亡实验，验证 *Lrpap1* 缺陷是否会激活细胞凋亡信号通路；通过 Western Blot 验证突变系和野生系 TGF- $\beta$  表达量的差异。最后，通过 TGF- $\beta$  激动剂或抑制剂的干预，探讨 TGF- $\beta$  是否与

*Lrpap1* 及细胞凋亡信号相互作用调节近视。

结果显示，*Lrpap1* 在斑马鱼的野生型胚胎中广泛表达，主要在肾脏和头部，包括眼球；*Lrpap1* 突变型斑马鱼的 LRPAP1 蛋白水平显著低于野生型斑马鱼，并表现出近视表型，1 个月大的个体中表现出更大的眼轴/体长比，并且近视的相对屈光度在 2 个月后和野生型相比有显著差异（图 1）。同时巩膜内胶原纤维变薄，排列紊乱。进一步的 RNA 测序和生物信息学分析表明，突变系的细胞凋亡信号被激活，其中细胞凋亡主要发生在脉络膜组织中。此外，突变系中 TGF- $\beta$  蛋白的表达上调，用 TGF- $\beta$  激动剂处理野生型胚胎加重了凋亡程度；相反，使用 TGF- $\beta$  抑制剂减轻了突变胚胎的凋亡程度。

综上所述，*Lrpap1* 基因缺失导致斑马鱼近视表型的形成，这可能与 TGF- $\beta$  上调诱导细胞凋亡有关，这可能是将来深入探讨视网膜-脉络膜-巩膜信号网络调节屈光发育的良好切入点。（陈冲 唐程 编译）

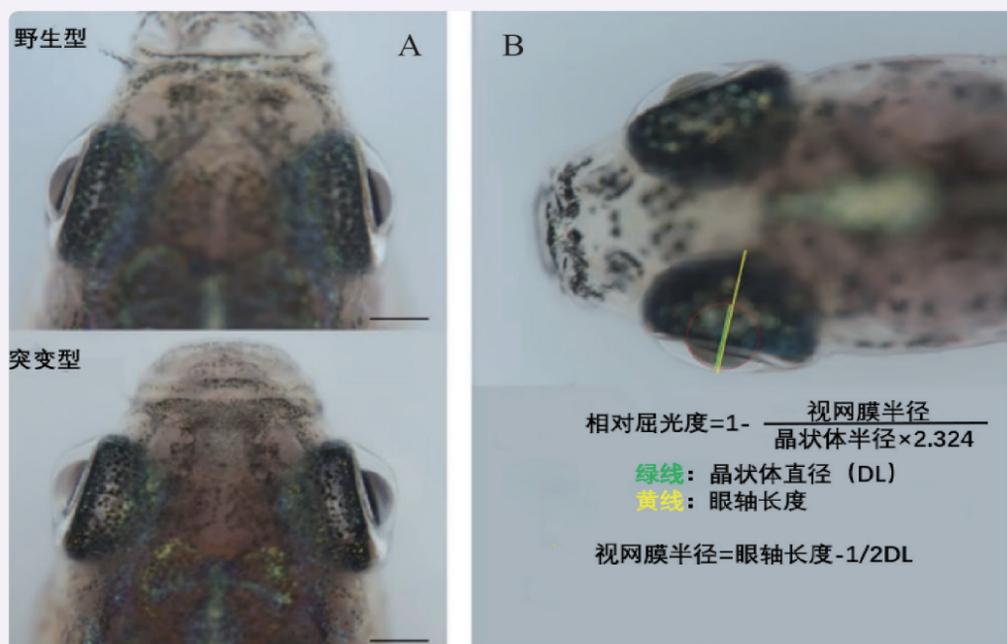


图 1 使用体内成像对眼睛尺寸进行纵向测量

## 表观遗传相关眼病：DNA 甲基化水平与儿童早发性高度近视的关联

【据《Invest Ophthalmol Vis Sci》2022年8月报道】题：PCDHA 基因簇中 DNA 甲基化水平的降低是儿童早发性高度近视的危险因素（波兰科学院人类遗传学研究所 作者 Joanna Swierkowska 等）

高度近视 (high myopia, HM) 为屈光不正  $\geq -6.00$  D 的眼部疾病，是人群失明的主要原因。然而，其病因复杂，涉及环境、遗传和可能的表观遗传因素。DNA 甲基化是表观遗传修饰的一种常见类型，其水平的变化可能会影响 DNA 的表达。本研究基于前期 HM 患者中 CG 二核苷酸甲基化水平增加的发现，认为 CG 二核苷酸以及相应 DNA 甲基化水平的降低可能对儿童早发性 HM 产生影响。

本研究为队列研究，在比亚里斯托克医科大学眼科和视力康复科招募并纳入了年龄相匹配的 18 例 HM 儿童和 18 例视力正常儿童，采集外周血进行全基因组 DNA 甲基化分析。首先，排除由于性别特异

性导致的甲基化偏差后，采用严格的 CG 二核苷酸筛选标准选择在 HM 组中甲基化水平显著降低的 CG 二核苷酸并计算 HM 组和对照组的平均甲基化值。其次，将获得的 DNA 甲基化数据与先前获得的 16 例 HM 患者基因组数据进行整合，研究 HM 组的遗传特征（全基因组测序、外显子测序）和表观遗传学特征之间的联系。最后，对 DNA 甲基化降低 20% 及以

上的 CG 二核苷酸重叠基因进行功能富集分析。

结果表明，在检测到的 865 918 个 CG 二核苷酸中，有 616 598 个位于基因或其启动子内，其中 56 个甲基化水平至少降低了 20%。*PCDHA* 基因簇为定位于 5q31 染色体上的三个相关簇之一，由 15 个基因和 1 个假基因组成（图 1）。*PCDHA* 基因不仅编码在大脑中高表达的神经黏附蛋白，还可

能在大脑中特定细胞-细胞连接的建立和功能中发挥关键作用。相关的动物研究报告小鼠 *PCDHA* 簇的受损会导致其视力下降，其中 *PCDHA10* 可能是 HM 的候选基因。通过与基因组数据结果比对发现，与对照组相比，在第 5、7 和 12 号染色体上发现的 5q31 区域和其他已知近视/HM 基因座的 CG 二核苷酸的甲基化水平至少降低 15%；对先前研究的 73 个 HM

假定基因进行评估，发现 HM 组 *ARHGEF12* 和 *ZNRF3* 基因的启动子区 CG 二核苷酸甲基化水平分别比对照组低 12.3% 和 10.05%。分子信号通路分析显示，在 HM 组甲基化水平至少降低 20% 的 CG 二核苷酸重叠基因中，嗜同性细胞黏附和通过质膜黏附分子的细胞-细胞黏附最为显著。

综上所述，本研究结果证实了 DNA 甲基化水平变化可能对儿童早发性 HM 产生影响。*PCDHA10*、*ADAM20*、*PAG1*、*ZFAND6*、*ETS1*、*ABHD13*、*LIG4*、*SBSPON*、*SORBS2*、*SLC25A3P1*、*TANC1*、*LMOD3*、*ATXN1*、*FARP2*、*OR6B3* 启动子区甲基化水平的改变可能会影响基因的表达，导致其功能的破坏，从而导致 HM 表型。本研究增加了对 HM 和其他眼病的表观分子机制的理解；同时，为将 CG 二核苷酸甲基化模式的改变作为儿童早发性 HM 生物标志物提供了可能。

（陈冲 刘茜 编译）

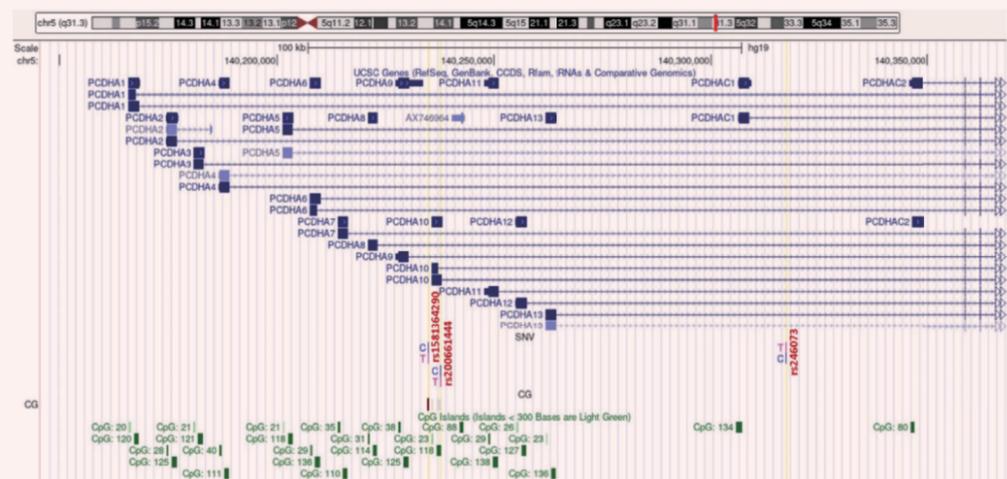


图 1 PCDHA 基因簇

## Hi-C 技术绘制高分辨率人类视网膜三维基因组图谱

【据《Nature Communications》2022年10月报道】题：人类视网膜的高分辨率基因组拓扑结构揭示了组织特异性和多因素疾病位点的超级增强子-启动子相互作用（美国NIH国家眼科研究所作者Claire Marchal等）

人类基因组的三维（three-dimensional, 3D）结构跨多个组织层面调节了基因表达的精确时空模式。细胞型特异性基因的表达由超级增强子进一步协调，这种调控区域跨越数十个碱基，对主转录因子的结合高度富集，并与活性组蛋白标记H3K27Ac共定位。在过去的十年中，视网膜疾病（如年龄相关性黄斑变性和青光眼）的全基因组关联研究（GWAS）已确定了多个基因组非编码区的常见变异。然而，关联信号的生物学相关性很难评估，因为先导变异区域的局部连锁不平衡（LD）阻碍了特定因果基因和变异的鉴定。因此，要阐明与性状相关的遗传变异如何影响调控进而影响表型，需要了解相关组织和细胞类型的3D基因组拓扑结构。

首先，从美国国家疾病研究交换中心获得5只死后人类供体眼睛（年龄为65~77岁）。

视网膜被分解成4个区域（背侧、腹侧、鼻侧和颞侧），其中背部区域用于进一步的实验。接着，结合人类视网膜中染色质可及性和组蛋白标记对染色质接触进行了深度测序，经过严格的质控和生物信息学分析解析远端调控元件与其同源启动子区接触的详细信息。最后，将染色质拓扑图与视网膜基因和调节元件的数据集进行整合分析（图1）。

结果显示，随着时间的推移，人类视网膜染色质内部相

互作用的动态图像，包括基因活动热点和与DNA其他区域有着不同程度的绝缘。同时，在视网膜基因中发现了不同的相互作用模式，表明染色质的3D结构在组织特异性基因调控中发挥重要作用；此外，小鼠和人类染色质组织之间具有相似性，超过1/3（35.7%）的基因在小鼠体内通过染色质环相互作用，在人类视网膜中也是如此。进一步研究发现，大多数超级增强子与杆状细胞基因有关，还证明了超级增强子

靶基因的生物学功能可能与TAD中的SE定位以及TAD边界绝缘有关。最后，将染色质拓扑图与从GWAS研究中识别的遗传变异数据进行了整合，发现了几个先前未知的可能与青光眼和AMD有关的基因，如青光眼相关基因*TFAP2B/PKHD1*和AMD的候选致病基因*CFDP1*。

综上所述，研究团队通过将高分辨率Hi-C数据与表观遗传图谱和顺式调控元件整合，为人类视网膜研究

提供了一个重要的数据资源，促进了基因组调控的研究。研究团队识别了视网膜病变中缺失的遗传性，以及包括AMD和青光眼在内的常见致盲疾病的候选因果基因和变异，该研究将调控变异与视网膜疾病表型联系起来提供了一个框架。整合的基因组调控图谱还将有助于评估其他常见视网膜相关疾病的相关基因，并了解遗传性视网膜疾病的基因型-表型相关性。

（陈冲 编译）

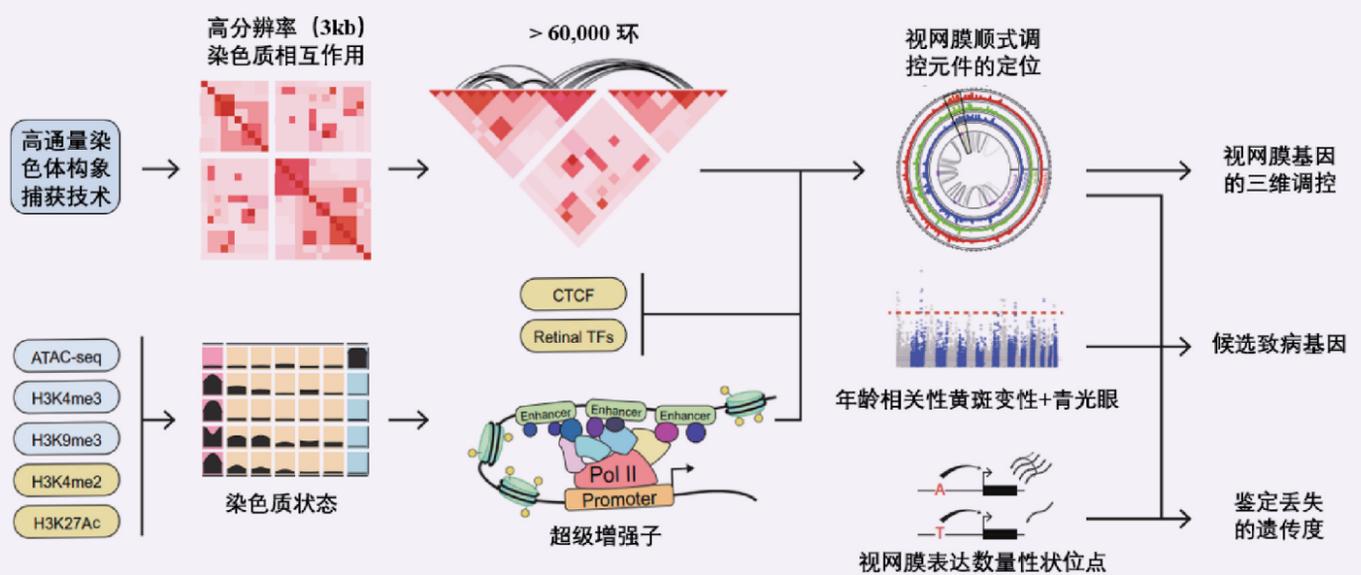


图1 项目工作流程示意图

## 屈光不正相关新基因的发现

【据《Human Molecular Genetics》2022年1月报道】题：51 624名受试者的全外显子组序列分析发现了与屈光不正和近视相关的新基因及变异（卡迪夫大学眼视光学与视觉科学院作者Jeremy A. Guggenheim等）

屈光不正包括近视和远视。近视的特点是儿童时期眼轴过度增长，而远视眼轴通常较短。近视是青光眼、白内障、视网膜脱离及黄斑病变的危险因素，且其风险随着近视度数的增加而呈现指数增长。远视是弱视和闭角型青光眼的危险因素。屈光不正具有高度可遗传性，通过全基因组关联分析已经发现人类基因组中超过450个不同的基因组区域与屈光不正相关联。高度近视和高度远视的单基因形式也被证实存在多基因背景下存在高外显率，其中通过全外显子组测序来鉴定错义突变和

功能丧失突变为直接识别潜在的致病基因提供了条件。

本研究对51 624名来自英国的40~69岁欧洲血统的无关联的成年人进行了屈光不正的全基

因组关联分析，并应用全外显子组测序进行分析。首先，对29 179个功能丧失突变和495 263个错义突变进行检测，然后进一步对14个不同的基因组区域中的

1个功能丧失突变和18个错义突变进行精确定位，进而推定假定的因果变异。此外，在另一个独立的验证样本中研究其与戴镜年龄（age of onset of spectacle

wear, AOSW）的关系。

结果显示，共鉴定了19个假定的因果变异，其中有12个是新发现的。在可以测试的11个新变异中，有8个（73%）显示出与AOSW相关的证据（ $P < 0.05$ ）。此外，GWAS中与近视屈光不正相关的变异与6~25岁之间戴眼镜相关性更大。本研究确定*COL4A4*和*ATM*是与屈光不正相关的新候选基因（图1）。此外，在*RASGEF1*、*ARMS2*、*BMP4*、*SIX6*、*GSDMA*、*GNMT2*、*ZNF652*和*CRX*基因中发现了新的假定的突变。

综上所述，基于全基因组关联分析结合全外显子组测序精确定位2个新的基因（*COL4A4*和*ATM*）与屈光不正相关，并在*RASGEF1*、*ARMS2*、*BMP4*、*SIX6*、*GSDMA*、*GNMT2*、*ZNF652*和*CRX*基因中发现了与屈光不正相关新的假定的突变。

（陈冲 荣誉 编译）

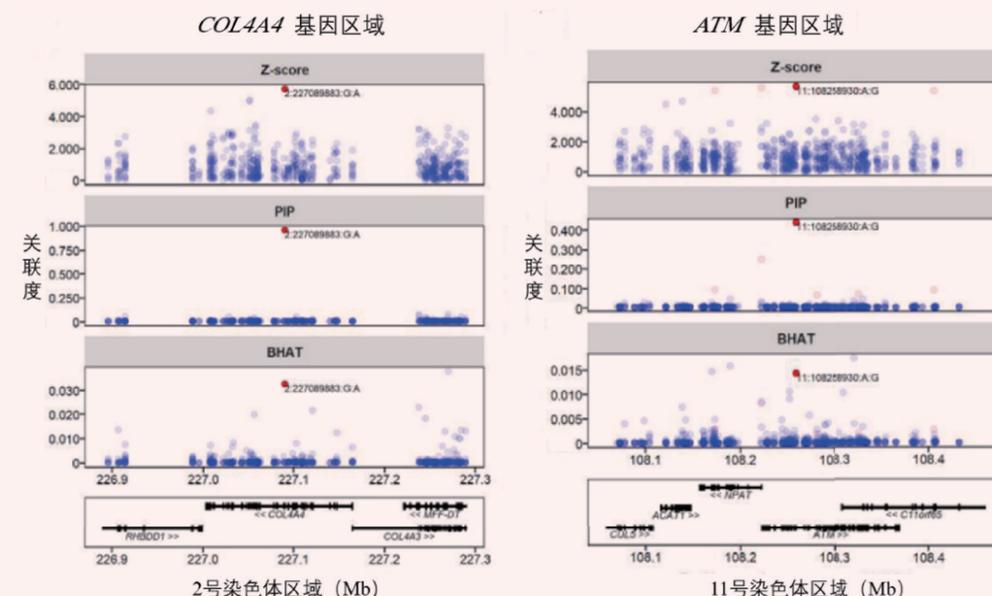


图1 *COL4A4*与*ATM*基因区域的精确定位

## 一场文化与科技的相约—— 记“中国眼谷·心灵之窗”书法篆刻展

科技人文，点亮眼的未来。书画艺术，陶冶心中之光。  
近日，第四届世界青年科学家峰会重要分会——2022国际眼健康科技创新与产业发展高峰论坛暨中国眼谷眼视光创新创业全球挑战赛圆满结束。会议期间，举行了中国眼谷“心灵之窗”书法篆刻展，将传统书画文化与现代眼健康科技的融合之美传递到诸位参会者的面前。

教育部中华优秀传统文化传承基地所在校——华东师范大学，有着排名全国前列的书法篆刻系。美术学院书法系主任、中国书法家协会理事张索教授，带领书法篆刻系的硕士和博士研究生们围绕“眼健康”这一主题，精心提供了近百幅书法和篆刻作品，让美丽艺术成为学术会议中的靓丽一景。

每幅字或篆刻作品都是以中国古诗词或成语俚语呈现，每幅作品都与“眼”“看”“视觉”相关联，每句诗词、每道刻痕都表现出眼的意趣。“眼前直下三千字，胸次全无一点尘”，说的是用眼浏览文字书卷获得的读书之乐；“钵盂可揽江湖阔，参取诗禅放眼明”，描述的是读书悟禅后，双眼仿佛望见遥远的明日……“眼”之一字，将这些古代的艺术情景、现代的学术交流，都和参观者的双眼联系在一起。

展览期间，专家学者驻足观看、交流，体会着书法篆刻与眼科的融合之美，讨论着作品勾勒的意境之美。

华东师范大学党委书记梅兵教授为书法篆刻展贺辞。她说道，“彰显民族文化自信、弘扬科学人文精神、推动传播大众美育，是文化行业从业者的心之所向。”本次书画展是华东师范大学发挥高校学科优势和人才优势，服务社会发展和传统文化辐射的有益尝试，相信对促进上海和温州两地，乃至更广范围的科技文化交流都能起到积极作用。  
(李锐笔报道)

### 中国眼谷“心灵之窗”书法篆刻邀请展

一饱眼福

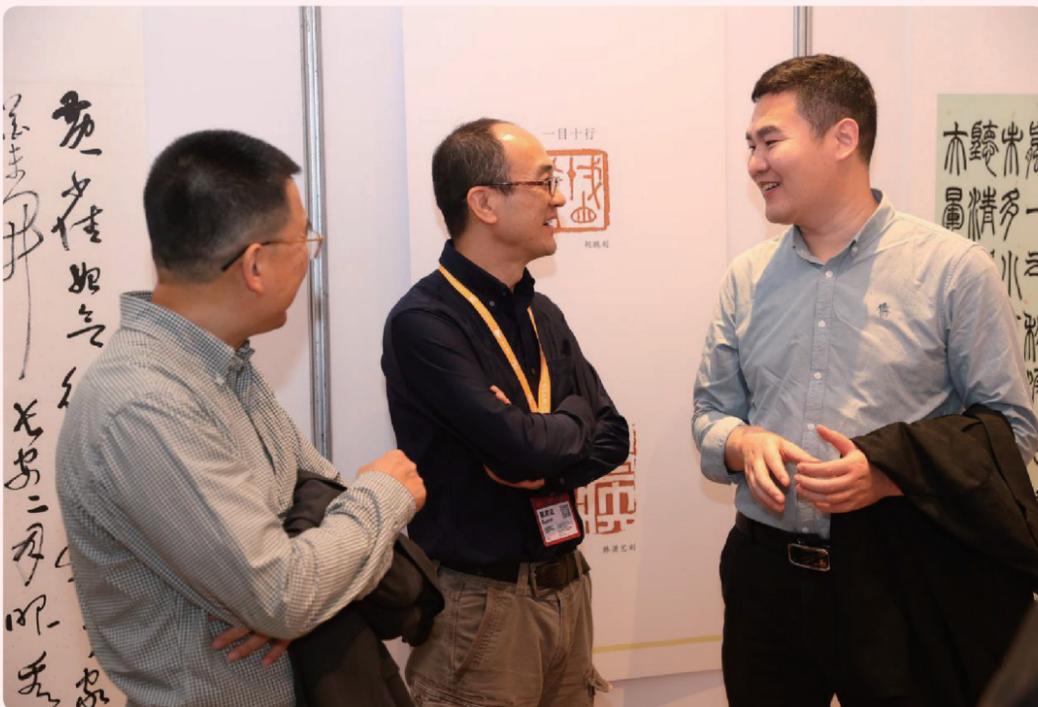


宋洋霏刻

高看一眼



张静怡刻



## 青科会·数说中国眼谷——学术、人文、签约、落地成果集锦



11月10至13日，2022国际眼健康科技创新与产业发展高峰论坛暨中国眼谷眼视光创新创业全球挑战赛在温州龙湾空港万豪大酒店热烈举行。不仅举办了一场产业峰会、一场双创大赛、一场学术论坛、三场学会、协会、年会和18场战略研讨会等活动，还汇聚了30多位海内外高层次人才、30余家百强投资机构、100多位上市企业高管和100多家高水平科技企业，线下参会人员突破3600余人，线上观看直播人数达5万多人。

这次会议的成功举办，不仅彰显了中国眼谷的资源凝聚力和品牌影响力，更是为海内外眼健康行业的学术、产业、人才资源提供集中曝光和合作交流的平台，为加速成果转化，推进中国眼谷“一中心、四高地”战略规划和“六个世界一流”目标建设，助推温州乃至浙江及中国经济社会发展注入强劲动能。

那么会议期间，中国眼谷获得了哪些成果呢？一起来看看——

## 学术

## 1个国家级基地启动

启动全国首批“科创中国”产学研协作类创新基地——中国眼谷国家级“科创中国”创新基地。这是继中国眼谷落地国家药监局眼科药械临床研究和评价重点实验室之后，中国眼谷获得的又一“国字号”平台。

## 1年度“中国眼谷报告”发布

在过去的一年时间里，中国眼谷引进的注册企业从115家增长至168家，入驻企业研究院达到了32家，合作投资金融机构达到了63家。中国眼谷今年在“谋大招强”上下了更多功夫，签约了华为、华润、京东方、金城医学、固生堂、明月镜片、欧康维视等世界500强、上市和知名企业，成绩斐然。新入驻企

业的质量规模、综合实力都有了大幅提升。

## 3位院士助力峰会

欧阳钟灿院士为2022国际眼健康科技创新与产业发展高峰论坛致辞

骆清铭院士为2022中国眼谷眼视光创新创业全球挑战赛一等奖选手颁发证书

林顺潮院士在2022国际眼科眼视光科技创新发展高峰论坛暨中国眼视光创业人才峰会上做学术分享

## 3个国家学会（协会）落地

中国照明学会眼健康照明专业委员会

中国食品药品企业质量安全促进会眼健康专业委员会

中国康复技术转化及发展促进会眼科康复专业委员会

## 31位人才加入菁英计划

发布首批“希望之星”中国眼科医生菁英计划学员名单。希玛眼科董事会主席、英国皇家眼科学院院士林顺潮先生为大会发来视频贺信，并祝贺31位“希望之星”的首批学员加入菁英计划。

## 35位专家做学术报告

3位投资金融机构高管，9位药监系统专家，23位眼科及相关行业专家教授分别在中国眼谷系列会议上作报告，其中包含了1位院士、2位杰青、6位国际友人和8位海外高层次人才。

## 人文

## 1场公益活动圆满完成

“光明温度·筑梦未来”儿童青少年眼健康大型公益活动

全国130多位书画名家贡献了220幅公益书画作品，并共同启动了“丹青世家臻爱光明”的公益计划。

## 1场书法展秀文化艺术与科学技术的契合融合

“中国眼谷—心灵之窗”书法篆刻展

教育部中华优秀传统文化传承基地所在校——华东师范大学围绕“眼健康”这一主题，精心提供了近百幅包含眼元素的书法和篆刻作品，将传统书画文化与现代眼健康科技的融合之美传递到诸位参

会者的面前。

## 10所学校获赠眼健康装备

中国眼谷入驻企业兴齐眼药向温州市10所学校捐赠智慧校园眼健康装备，全面助力温州学校智能视力普查工程。

## 签约

## 2个重大合作启动

中国眼谷和海南博鳌乐城先行区管理局，正式启动中国眼谷海南乐城医工平台。

国家药监局眼科药械研究与评价重点实验室、国家药监局海南真实世界数据研究与评价重点实验室开启战略合作。

## 8项高能级孵化项目签约

中国眼谷与历届挑战赛项目签约，8大项目作为168个本届参赛项目签约代表与眼谷达成战略合作意向。

## 8家企业入驻中国眼谷

清大视光、基诺光学、泰欣眼镜、沃博森生物、黎东眼镜、叶同仁、金坛康达、创视光学等8家知名企业与

中国眼谷科创园A区集中签约。

## 22家上市企业签约

世界五百强、跨国公司强生眼力健、博士伦、诺华、爱尔康、蔡司、依视路陆逊梯卡、华为光显、目立康、参天制药，上市公司、头部企业兴齐眼药、明月镜片、欧康维视、moody等22家企业与新落成的中国眼谷博览中心集中签约。

## 落地

## 1个展示中心启用

中国眼谷博览中心正式开园，“365天永不落幕”眼健康药械展正式开展。通过5个月的高效招引，15家优质领军企业落户办公，22家眼健康领域头部和知名企业入驻参展。

青科会主会期间，科学技术部党组成员、科技日报社社长张碧涌，浙江省委常委、温州市委书记刘小涛，原国家食品药品监督管理总局一级巡视员毛振宾，浙江省科协一级巡视员姜长才，中国工程院院士、温州医科大学校长李校堃等领导专家赴博

览中心进行考察调研。

## 1个永久会址落地

温州市龙湾区成为2022中国眼谷眼视光创新创业全球挑战赛决赛的永久举办地

## 8家企业研究院启动

固生堂、金城医学、京东方、明月镜片、微创视神、珍视明、金黄光、卡尔蔡司等企业与中国眼谷正式启动联合研究院

短短几天会议，中国眼谷持续不断发布了诸多让人目不暇接的成果。人民网、新华网、浙江新闻、澎湃新闻、温州新闻等中央、省级、市级媒体，新浪、搜狐、网易、腾讯、凤凰、今日头条等几大门户网站以及100余家自媒体都将目光放在中国眼谷，分享最新眼谷发布内容，研究热点背后眼谷的成长轨迹。在不久的将来，这些成果将真正落地生根，转化为实实在在的资源和产品、技术，为我国国民眼部健康质量提升和眼健康产业发展进步贡献力量。

（陈冲报道）