论著

文章编号:1000-5404(2013)13-1410-05

GSTT1和GSTM1基因多态性与重庆地区汉族人群中原发性闭角型青光眼易感性的关系

陈 瑾[1],侯胜平[1],高小劲[2],胡 泊[1],李平华[1] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院眼科[1];610016 成都,成都市第一人民医院眼科[2])

[摘要] **目的** 探讨中国汉族人群中谷胱甘肽硫转移酶M1(glutathione S-transferase M1,GSTM1)、谷胱甘肽硫转移酶T1(glutathione S-transferase T1,GSTT1)基因多态性与原发性闭角型青光眼易感性的关系。**方法** 收集211例汉族原发性闭角型青光眼患者(primary angle-closure glaucoma,PACG)以及422例健康志愿者的血液标本(对照组),并根据诊断标准将PACG组分为急性(acute primary angle-closure glaucoma,APACG)和慢性(chronic primary angle-closure glaucoma,CPACG),并采用多重等位基因特异聚合酶链反应(multiplex PCR)技术检测GSTT1和GSTM1基因多态性。**结果** GSTT1缺失基因型在PACG组中分布频率为53.1%,在对照组中的分布频率为53.8%,2组间无统计学差异($\chi^2=0.028\ 6$, $P=0.866$);将PACG组分为APACG组和CPACG组后,GSTT1缺失基因型的分布频率分别为46.3%和55.4%,APACG组与对照组相比,无统计学差异($\chi^2=0.126\ 7$, $P=0.722$),CPACG组与对照组相比,差异也无统计学意义($\chi^2=0.036\ 2$, $P=0.849$)。在PACG组中GSTM1的缺失基因型的频率为58.3%,对照组中GSTM1缺失基因型的频率为56.3%,2组间的差异无统计学意义($\chi^2=0.206\ 3$, $P=0.650$)。GSTM1在APACG组以及CPACG组中的分布频率分别为61.1%及56.3%,APACG组与对照组相比,其差异无统计学意义($\chi^2=0.027\ 9$, $P=0.867$);CPACG组与对照组相比,其差异也无统计学意义($\chi^2=0.006\ 4$, $P=0.936$)。此外,将GSTT1和GSTM1基因型联合进行分析,发现其4种基因型在各个病例组与对照组的比较中都没有统计学差异。**结论** 在重庆地区的中国汉族人群中,未发现GSTT1缺失基因型和GSTM1缺失基因型与原发性闭角型青光眼的易感性相关,联合比较GSTT1和GSTM1基因多态性与原发性闭角型青光眼的易感性,也未发现明显相关性,而且与原发性闭角型青光眼的分类也不相关。

[关键词] 谷胱甘肽硫转移酶;原发性闭角型青光眼;基因多态性

[中图法分类号] R195.4; R394.5; R775.2 [文献标志码] A

Relationship of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms with the susceptibility of primary angle-closure glaucoma of Chinese Han population in Chongqing

Chen Jin[1], Hou Shengping[1], Gao Xiaojin[2], Hu Bo[1], Li Pinghua[1] ([1]Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Department of Ophthalmology, First People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan Province, 610016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the relationship of genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1 (GSTM1), and glutathione S-transferase T1 (GSTT1) with the susceptibility of primary angle-closure glaucoma in Chinese Han population. **Methods** Blood samples were collected from 211 Han patients with primary angle-closure glaucoma (PACG) and 422 health volunteers (control), and the 211 PACG patients were separated into an acute PACG (APACG) group and a chronic PACG (CPACG) group according to diagnostic criteria. Furthermore, multiple allele-specific polymerase chain reaction (multiplex PCR) was employed to detect the genetic polymorphisms of GSTT1 and GSTM1. **Results** The distribution frequencies of GSTT1-null genotype were 53.1% and 53.8% in the PACG group and control group, respectively, but no significant difference was found (*Chi* square = 0.028 6, $P=0.866$). Furthermore, the distribution frequencies of GSTT1-null genotype in the APACG group and CPACG group were 46.3% and 55.4%, respectively, which were not significantly different from that of the control group (*Chi* square = 0.126 7, $P=0.722$; *Chi* square = 0.036 2, $P=0.849$). The distribution frequencies of GSTM1-null genotype were 58.3% and 56.3% in the PACG group

[通信作者] 李平华,电话:(023)89011242,E-mail:cylipinghua@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130305.1553.016.html(2013-03-05)

and control group, respectively, but no significant difference was found (*Chi* square = 0.206 3, $P = 0.650$). The distribution frequencies of GSTM1 were 61.1% and 56.3% in the APACG group and CPACG group, respectively, but no significant difference was found as compared with the control group (*Chi* square = 0.027 9, $P = 0.867$; *Chi* square = 0.006 4, $P = 0.936$). Moreover, the combined analysis of GSTT1 and GSTM1 genotypes showed that no significant difference was found in comparison of the four genotypes of GSTT1 and GSTM1 between the PACG (APACG and CPACG) group and control group. **Conclusion** In Han population with PACG in Chongqing area of China, no relationship is found between the null genotypes of GSTT1 and GSTM1 and PACG susceptibility, and the correlation of genetic polymorphisms of GSTT1 and GSTM1 with the susceptibility and classification of PACG is not found.

[**Key words**] glutathione-S-transferase; primary angle-closure glaucoma; genetic polymorphism

Corresponding author: Li Pinghua, Tel: 86-23-89011242, E-mail: cylipinghua@163.com

青光眼已成为全球第1位不可逆性致盲眼病。国内外多项流行病学研究[1-4]表明,原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma,PACG)仍是我国青光眼患者的主要类型,应作为青光眼防治研究的重点对象。青光眼的发生、发展是由多因素间复杂的相互作用所导致的不可逆性视力丧失,而氧化应激(oxidative stress, OS)在青光眼的发生中则起着重要作用[5-6]。机体内存在酶抗氧化和非酶抗氧化两个系统[7],谷胱甘肽S-转移酶(glutathione-S-transferase, GSTs)是生物机体内重要的抗氧化酶之一,它在体内可催化谷胱甘肽与亲电物质发生结合反应,消除机体内的过氧化氢及脂质过氧化物,阻断活性氧自由基对机体的进一步损伤,从而可保护DNA分子免受损伤,维持遗传物质的稳定性[8]。人类GSTs同工酶主要分为5个家族,其中μ(M)族基因所编码的GST-mu酶蛋白以及θ(T)族基因所编码的GST-theta酶蛋白被认为在细胞抗氧化损伤及抵御外来化合物的侵害中起着重要作用[9]。

目前国外已有研究证实谷胱甘肽硫转移酶M1(glutathione S-transferase M1, GSTM1)、谷胱甘肽硫转移酶T1(glutathione S-transferase T1, GSTT1)的多态性和PACG有关[10],但是国内有关GSTT1和GSTM1与PACG相关关系的报道较少,本实验拟采用病例-对照研究,探讨GSTT1、GSTM1基因多态性与PACG易感性的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2011年1月至2012年3月在重庆医科大学附属第一医院眼科门诊以及住院部就诊的汉族PACG患者211例,其中男性90例,女性121例,年龄40~85岁。同期收集性别、年龄及民族均匹配的正常对照组422例,其中男性182例,女性240例。2组性别构成比无差异($\chi^2 = 0.012\ 9$, $P = 0.910$),而且年龄段分布也无构成比差异($\chi^2 = 0.008\ 1$, $P = 1.00$),见表1。所有研究对象之间无血缘关系。PACG的诊断标准采用2008年中华眼科学会眼科学分会青光眼学组对我国原发性青光眼的基本检查和诊断方法以及治疗原则达成的共识性意见[11],为了解不同PACG分类与GSTT1及GSTM1的关系,进一步根据诊断标准将所有纳入研究的对象分为急性(acute primary angle-closure glaucoma, APACG)和慢性(chronic primary angle-closure glaucoma, CPACG)两种类型。

表1 病例组和对照组患者的参数比较

人口学参数	病例组	对照组	*P*
性别(男/女)	90/121	182/240	0.910
年龄(岁)			1.000
40~50	30	59	
>50~60	76	152	
>60~70	67	135	
>70~85	38	76	

1.2 研究方法

1.2.1 标本的采集及保存 病例组以及对照组人群均抽取肘部静脉血5 mL,装入带有0.2 mL枸橼酸钠的真空试管中,立即登记病历信息,并且放入-80 ℃的冰箱中冻存。

1.2.2 基因组DNA抽提 使用普洛麦格公司的全血DNA纯化试剂盒(Promega A1120 Wizard® Genomic DNA Purification Kit, Promega Corp. Madison, WI, USA)提取血液基因组,使用微量紫外分光光度计(Nanodrop 2000 Spectrophotometer, Thermo Fisher Scientific, Wilmington, DE, USA)测量所抽提DNA的浓度和纯度。所提取的血液DNA冻存于-20 ℃冰箱中。

1.2.3 GSTT1和GSTM1基因型分型 采用多重PCR(multiple PCR)的方法扩增GSTT1以及GSTM1作为目的基因,同时扩增β球蛋白(β-globin)作为内对照,3对引物设计均参照文献[11]报道,各引物的序列见表2,所有引物由北京华大基因研究所合成。GSTM1的扩增产物为219 bp,GSTT1的扩增产物为459 bp,β球蛋白的扩增产物为268 bp。PCR反应体系为25 μL:其中4种dNTP的终浓度为0.2 mmol/L,各引物的终浓度为0.3 mmol/L,DNA模板为10~100 ng,*Taq* DNA聚合酶(Promega Corp. Madison, WI, USA)2 U。PCR仪(S1000, Bio-Rad, USA)的循环参数为:94 ℃预变性5 min,94 ℃变性2 min,58 ℃退火1 min,72 ℃延伸1 min,运行37个循环,最后72 ℃延伸5 min。PCR产物在含5 μL Gold View显色剂(鼎国试剂公

司,北京,中国)的2.0%的琼脂糖凝胶(鼎国试剂公司,北京,中国)中进行电泳分离,水平电泳槽(DYCP-31DN,北京六一仪器厂)的电压为200 V,电流为150 A,电泳时间为15 min,最后在凝胶图像分析系统(ChemiDoc XRS,Bio-Rad,USA)上进行观察。

表2 GSTT1、GSTM1基因扩增引物序列

基因	引物序列(5′→3′)	扩增片段长度(bp)
GSTT1	上游:TCCTTACTGGTCTCCACATCTC 下游:TCACCGGATCATGGCCAGCA	459
GSTM1	上游:GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC 下游:GTTGGGCTCAAATATACGGTGG	219
β-globin	上游:CAACTTCATCCACGTTCACC 下游:GAAGAGCCAAGGACAGGTAC	268

1.2.4 GSTT1、GSTM1基因型的判定方法 DNA样本经PCR扩增后如无清晰的268 bp的β-globin基因片段者,判定为无效扩增。单独分析GSTT1和GSTM1基因型时,根据是否产生459 bp片段,分别记为非缺失型GSTT1(present, +)和缺失型GSTT1(null, −);根据是否产生219 bp片段,判定为非缺失型GSTM1(present, +)以及缺失型GSTM1(null, −)。将GSTT1和GSTM1联合分析时,则有4种基因型(GSTT1 + GSTM1: −/−, +/−, −/+, +/+)。GSTT1和GSTM1的基因型判定方法见表3。

表3 GSTT1、GSTM1基因多态性的判定方法

基因型	459 bp	268 bp	219 bp
无效片段	√/×	×	√/×
GSTM1(+)	√/×	√	√
GSTT1(+)	√	√	√/×
GSTT1(+)/GSTM1(+)	√	√	√
GSTT1(+)/GSTM1(−)	√	√	×
GSTT1(−)/GSTM1(+)	×	√	√
GSTT1(−)/GSTM1(−)	×	√	×

+为非缺失型,−为缺失型;√标记表示在扩增产物中有目标条带,×标记表示在扩增产物中无目标条带;√/×标记表示包含扩增产物中有或没有目标条带的两种情况

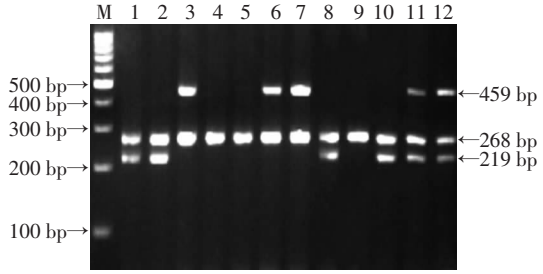
1.3 统计学分析

数据分析采用Stata 12.0软件进行统计学处理,2组的年龄与性别构成比,以及各种基因型在病例组和对照组中分布差异,均使用χ^2检验。

2 结果

2.1 GSTT1、GSTM1基因型的电泳结果

从病例组和对照组中各选取6个标本的电泳结果进行分析,见图1。其中1、2、8、10条带的基因型为GSTT1(−)/GSTM1(+);3、6、7条带的基因型为GSTT1(+)/GSTM1(−);4、5、9条带的基因型为GSTT1(−)/GSTM1(−);11、12条带的基因型为GSTT1(+)/GSTM1(+)。



M:标准(100 bp DNA Ladder);1、3、4、5、6、11:病例组;2、7、8、9、10、12:对照组

图1 GSTT1和GSTM1 PCR扩增后琼脂糖凝胶电泳结果

2.2 GSTT1和GSTM1基因型的分布情况

单独比较GSTT1缺失基因型和GSTM1缺失基因型的分布情况。GSTT1缺失基因型在PACG组中分布频率为53.1%,在对照组中的分布频率为53.8%,2组间的差异无统计学意义(χ^2 = 0.028 6, P = 0.866);将PACG组分为APACG组和CPACG组后,GSTT1缺失基因型的分布频率分别为46.3%和55.4%,将APACG组与对照组相比,其差异无统计学意义(χ^2 = 0.126 7, P = 0.722);将CPACG组与对照组相比,其差异也无统计学意义(χ^2 = 0.036 2, P = 0.849);APACG组与CPACG组相比较,差异无统计学意义(P = 0.247)。在PACG组中GSTM1的缺失基因型的频率为58.3%,对照组中GSTM1基因缺失型的频率为56.4%,2组间的差异无统计学意义(χ^2 = 0.206 3, P = 0.650)。GSTM1在APACG组以及CPACG组中的分布频率分别为61.1%及56.3%,APACG组与对照组相比,其差异无统计学意义(χ^2 = 0.027 9, P = 0.867);CPACG组与对照组相比,其差异也无统计学意义(χ^2 = 0.006 4, P = 0.936)。见表4。无论是APACG组还是CPACG组,相对于对照组而言,GSTT1缺失基因型与疾病无关(P > 0.05);而将CPACG组与APACG组相比较,也不能将GSTT1缺失基因型视为致病因素(P > 0.05);而GSTM1缺失基因型虽然在各病例组与对照组的比较中均有OR > 1,但由于差异无统计学意义(P > 0.05),故仍不能将其视为PACG的致病因素,见表5。

表5 GSTT1和GSTM1缺失基因型在各组中分布情况的比较

组别	GSTT1(−)			GSTM1(−)		
	P	*OR*	95% *CI*	*P*	*OR*	95% *CI*
对照组 *vs* PACG组	0.865 8	0.97	0.68~1.37	0.649 7	1.08	0.76~1.53
对照组 *vs* APACG组	0.298 8	0.74	0.41~1.36	0.510 2	1.21	0.65~2.29
对照组 *vs* CPACG组	0.727 6	1.07	0.73~1.57	0.841 4	1.04	0.71~1.53
APACG组 *vs* CPACG组	0.246 8	1.44	0.74~2.81	0.626 4	0.85	0.43~1.68

表4 GSTT1和GSTM1在原发性急慢性闭角型青光眼患者以及正常对照组中分布情况的比较[例(%)]

组别	*n*	GSTT1		GSTM1		GSTT1+GSTM1			
		+	−	+	−	−/−	+/−	−/+	+/+
CPACG组	157	70(44.6)	87(55.4)	67(43.7)	90(56.3)	55(35.0)	35(22.2)	32(20.4)	35(22.4)
APACG组	54	29(53.7)	25(46.3)	21(38.9)	33(61.1)	16(29.6)	17(31.5)	9(16.7)	12(22.2)
PACG组	211	99(46.9)	112(53.1)	88(41.7)	123(58.3)	71(33.6)	52(24.6)	41(19.4)	47(22.3)
对照组	422	195(46.2)	227(53.8)	184(43.6)	238(56.4)	120(28.4)	118(28.0)	107(25.4)	77(18.2)

2.3 联合分析 GSTT1 和 GSTM1 在各组中的分布情况

在 211 例 PACG 病例组中，首先是 GSTT1(－)/GSTM1(－)分布比例最高，共计 71 例(33.6%)，其次是 GSTT1(＋)/GSTM1(－)，共计 52 例(24.6%)，然后是 GSTT1(＋)/GSTM1(＋)，共计 47 例(22.3%)，最后是 GSTT1(－)/GSTM1(＋)，共计 41 例(19.4%)。4 种基因型在对照组中有相似的分布情况。在 422 例对照组中，GSTT1(－)/GSTM1(－)所占比例最高，共计 120 例(28.4%)，其次是 GSTT1(＋)/GSTM1(－)，共计 118 例(28.0%)，第 3 是 GSTT1(＋)/GSTM1(＋)，共计 77 例(18.2%)，最后是 GSTT1(－)/GSTM1(＋)，共计 107 例(25.4%)。各基因型在 2 组中的构成比无差异($\chi^2=5.102\ 3$，$P=0.163$)，见表 4。将 GSTT1 和 GSTM1 均阳性者视为对照组，表 6 表明在 PACG 组与对照组的比较中，3 种缺失基因型(T0M0、T1M0、T0M1)的 *OR* 值均 <1，且差异无统计学意义($P>0.05$)，所以不能认为任一种基因缺失型与 PACG 有关。当 APACG 与对照组相比较时，虽然 T1M0 的 *OR* 值较其他 3 组高，但差异无统计学意义($P>0.05$)，见表 7。而在 CPACG 组中与对照组的比较中，仅有 T0M0 的 *OR* 值为 1.01，但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 8。

表 6 联合分析 GSTT1 基因和 GSTM1 基因与 PACG 的关系

GSTs 基因型	对照组 ($n=422$)	PACG 组 ($n=211$)	*OR*	95% *CI*	*P*
T1M1	77(18.2%)	47(22.3%)	1.00	–	–
T0M0	120(28.4%)	71(33.6%)	0.97	0.59～1.59	0.895 9
T1M0	118(28.0%)	52(24.6%)	0.72	0.43～1.21	0.190 0
T0M1	107(25.4%)	41(19.4%)	0.63	0.36～1.08	0.073 3

表 7 联合分析 GSTT1 基因和 GSTM1 基因与 APACG 的关系

GSTs 基因型	对照组 ($n=422$)	APACG 组 ($n=54$)	*OR*	95% *CI*	*P*
T1M1	77(18.2%)	12(22.2%)	1.00	–	–
T0M0	120(28.4%)	16(29.6%)	0.85	0.36～2.09	0.702 6
T1M0	118(28.0%)	17(31.5%)	0.92	0.39～2.25	0.846 0
T0M1	107(25.4%)	9(16.7%)	0.54	0.19～1.48	0.180 3

表 8 联合分析 GSTT1 和 GSTM1 基因与 CPACG 的关系

GSTs 基因型	对照组 ($n=422$)	CAPACG 组 ($n=157$)	*OR*	95% *CI*	*P*
T1M1	77(18.2%)	35(22.4%)	1.00	–	–
T0M0	120(28.4%)	55(35.0%)	1.01	0.59～1.74	0.974 6
T1M0	118(28.0%)	35(22.2%)	0.65	0.36～1.17	0.126 7
T0M1	107(25.4%)	32(20.4%)	0.66	0.36～1.19	0.142 9

3 讨论

从世界范围来看，PACG 在亚洲地区的发病率明显高于欧洲，尤其是在中国人中的患病率较高，这种差异可能是由于国内外诊断标准的不同所致，也可能与亚洲人前房较浅、眼轴较短的解剖结构有关。国内外均有调查[12－13]显示 PACG 的患病率随年龄的增长而升高，尤以 50～70 岁居多。本研究中发现青光眼的发病年龄主要集中分布于 51～60 岁(36%)以及 >60～70 岁(32%)两个阶段，与国内外结论相一致，推测这可能是由于年龄增长导致晶状体变厚前移，使前房角变窄所致。关于性别是否是青光眼的危险因素，目前还未被证实，本研究中 PACG 患者中男性∶女性 = 1∶1.35，但差异性不显著，所以尚需更多的流行病学资料来说明性别与 PACG 的关系。

目前认为青光眼的发病是解剖、免疫、遗传和应激等多种机制相互作用的结果。PACG 中典型的高眼压可能引起视乳头周围氧自由基、炎症因子及谷氨酸的增加，从而启动青光眼的发病级联反应[14]。由于眼部的视网膜视细胞的外节盘膜中含有较多不饱和脂肪酸，所以其相对于其他组织器官更易受到自由基的攻击[15]。谷胱甘肽 S-转移酶(glutathione S- transferases，GSTs)是生物体内重要的活性氧自由基清除剂，是一组具有多种生理功能的二聚体可溶性蛋白质，主要存在于肝细胞的细胞质中，少量位于微粒体。它具有过氧化物酶和过氧化物异物酶的活性，可参与机体内抗氧化和保护细胞内物质合成、储存和转运的过程，从而维持细胞的正常功能[16]。

国内外已有研究证实 GSTT1 和 GSTM1 的纯合子缺失变异基因型会失去酶活性，从而影响到细胞的抗氧化损伤过程[17－18]。也有多项研究发现 GSTT1 与 GSTM1 基因多态性可能与肺癌、大肠癌、膀胱癌以及卵巢癌等多种癌症相关[19－22]。Abu-Amero 等[10]在沙特阿拉伯人群中的筛选了 49 例原发性开角型青光眼、29 例原发性闭角型青光眼、29 例色素剥脱性青光眼以及 120 例正常对照者进行 GSTT1 和 GSTM1 基因多态性与各种类型的青光眼的相关性研究，其结果表明 T0M0(GSTT1-null and GSTM1-null genotype)与任一种青光眼类型均不相关，T1M0(GSTT1-present and GSTM1-null genotype)型在任意一组青光眼中的发生频率均高于正常对照组，而 T0M1(GSTT1-null and GSTM1-present genotype)型则在原发性开角型青光眼以及色素剥脱性青光眼中更为常见。所以他们认为 GSTs 的多态性可能是各型青光眼的危险因子之一。熊毅彤等[23]在中国汉族人群中，选取了 168 例原发性开角型青光眼、43 例原发性闭角型青光眼以及 98 例正常对照组进行研究，其研究结果认为 GSTM1 和 GSTP1 基因交互作用使个体发生原发性开角型青光眼的危险率增加 12.197 倍；而在原发性闭角型青光眼组中，GSTM1 和 GSTP1 的基因交互作用则不明显，其认为 GSTM1 和 GSTP1 基因型与原发性闭角型青光眼无明显相关性。本研究筛选了重庆地区汉族人群中 211 例 PACG 患者(其中包括 157 例 CPACG，54 例 APACG)以及 422 例正常对照者进行研究，发现单独分析 GSTT1 缺失基因型或 GSTM1 缺失基因型时，在各青光眼组与正常对照组对比中，没有显著性差异。将

GSTT1 和 GSTM1 基因进行联合分析时,无论是急性还是慢性,或者是所有原发性闭角型青光眼与正常组相比较,GSTT1 与 GSTM1 的各种基因型的构成比都无显著性差异,而且将 APACG 组与 CPACG 组相比,同样无显著性差异。因此本研究尚未发现在中国汉族人群中 GSTT1 和 GSTM1 基因多态性与原发性闭角型青光眼易感性的相关性。本研究中 GSTT1 和 GSTM1 的结果与国外在沙特阿拉伯人群中所得到的研究并不一致,GSTM1 的研究结果与国内的报道相一致,但是单独分析 GSTT1 以及联合分析 GSTT1 和 GSTM1 与 PACG 的关系在国内尚少见相关研究报道。造成这种差异的原因,一方面可能是由于 GSTs 不同亚型间代谢的底物范围有交叉,相互之间具有补偿作用,所以 GSTT1 缺失基因型以及 GSTM1 缺失基因型并未增加 PACG 的患病率。另一方面,PACG 具有多基因致病的倾向性,而并非仅仅单一基因起作用。其中每对基因的性状效应都很微小,多基因累加才导致疾病的发生。此外,不同的种族、样本含量的差异以及抽样误差等都可能影响研究结果。

总之,本研究的结果显示 GSTT1、GSTM1 基因多态性与中国汉族人群的原发性闭角型青光眼的易感性不相关,尚不能作为预测中国汉族人群发生原发性闭角型青光眼的遗传性标记。因而推测 GSTT1 和 GSTM1 纯合子基因型变异可能对原发性闭角型青光眼的发生风险没有预测作用。但是,青光眼是多因素、多基因相关的疾病,在选择病例和对照组时,各因素的影响很容易被相互抵消掉,造成假阴性,而且 GSTT1 与 GSTM1 的基因多态性在不同地区人群中的分布有差异性。因此,尚需要在不同种族的人群开展更大样本量的、多因素分析的病例-对照研究,以揭示 GSTs 超基因家族与青光眼的关系。

参考文献:

[1] 章余兰, 汪昌运, 彭爱民. 青光眼住院病人的疾病构成特点[J]. 中国实用眼科杂志, 2011, 29(3): 284-286.

[2] 汪俊, 崔巍. 我国原发性青光眼流行病学研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(4): 667-670.

[3] Foster P J, Johnson G J. Glaucoma in China: how big is the problem? [J]. Br J Ophthalmol, 2001, 85(11): 1277-1282.

[4] Quigley H A, Broman A T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020[J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(3): 262-267.

[5] Mochizuki H, Murphy C J, Brandt J D, *et al*. Altered stability of mRNAs associated with glaucoma progression in human trabecular meshwork cells following oxidative stress[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(4): 1734-1741.

[6] Chang D, Sha Q, Zhang X, *et al*. The evaluation of the oxidative stress parameters in patients with primary angle-closure glaucoma[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27218.

[7] Yang L, Chen J H, Xu T, *et al*. Rice protein improves oxidative stress by regulating glutathione metabolism and attenuating oxidative damage to lipids and proteins in rats[J]. Life Sci, 2012, 91(11/12): 389-394.

[8] Wlodarczyk M, Nowicka G. Common polymorphisms in CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1 and XPD genes and endogenous DNA damage [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(5): 5699-5704.

[9] Strange R C, Jones P W, Fryer A A. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology[J]. Toxicol Lett, 2000, 112/113: 357-363.

[10] Abu-Amero K K, Morales J, Mohamed G H, *et al*. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms in Arab glaucoma patients[J]. Mol Vis, 2008, 14: 425-430.

[11] 中华医学会眼科学分会青光眼学组、中华医学会中华眼科杂志编辑委员会. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识[J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(9): 862-863.

[12] 原慧萍, 于泓, 肖铮, 等. 吉林省长春市双阳区齐家乡原发性闭角型青光眼的患病率调查及其影响因素[J]. 中华眼科杂志, 2007, 43(9): 775-778.

[13] Yamamoto T, Iwase A, Araie M, *et al*. The Tajimi Study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population[J]. Ophthalmology, 2005, 112(10): 1661-1669.

[14] 陆孟婷, 李平华. 还原型谷胱甘肽对实验性视神经炎视神经和视网膜的影响[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(7): 604-607.

[15] Nag T C, Wadhwa S. Ultrastructure of the human retina in aging and various pathological states[J]. Micron, 2012, 43(7): 759-781.

[16] Lakhdar R, Denden S, Mouhamed M H, *et al*. Correlation of EPHX1, GSTP1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms with antioxidative stress markers in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Exp Lung Res, 2011, 37(4): 195-204.

[17] Khokhrin D V, Khrunin A V, Moiseev A A, *et al*. Association of polymorphisms in glutathione-S-transferase and DNA repair genes with ovarian cancer risk in the Russian population[J]. Genetika, 2012, 48(7): 901-904.

[18] Wang D, Zhang L M, Zhai J X, *et al*. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and colorectal cancer risk in Chinese population: a meta-analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(7): 901-909.

[19] Wang J, Jiang J, Zhao Y, *et al*. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes and susceptibility to colorectal cancer: a case-control study in an Indian population[J]. Cancer Epidemiol, 2011, 35(1): 66-72.

[20] 常彬霞, 貌盼勇, 白冰珂, 等. 谷胱甘肽S转移酶的研究进展及其与肿瘤的相关性[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(8): 838-842.

[21] 王亚林, 江军, 王洛夫, 等. GSTM1、GSTT1 基因多态性与中国人前列腺癌风险关系[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(10): 1039-1041.

[22] Rudolph A, Hein R, Hoffmeister M, *et al*. Copy number variations of GSTT1 and GSTM1, colorectal cancer risk and possible effect modification of cigarette smoking and menopausal hormone therapy[J]. Int J Cancer, 2012, 131(5): E841-E848.

[23] 熊毅彤, 李秋华, 叶纹. 原发性开角型青光眼患者谷胱甘肽转硫酶M1、P1基因多态性研究[J]. 眼科研究, 2006, 24(5): 538-541.

(**收稿**: 2012-12-31;**修回**: 2013-01-27)

(编辑 张 维)