

近视与遗传

翁蕾鸣^{1,2}, 王昕^{1,2}, 王沥¹, 金锋^{1,3}

(1. 中国科学院遗传与发育生物学研究所, 北京 100101; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100049; 3. 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

摘要: 近视在生理上表现为屈光不正。亚洲人群的近视发生率与几十年前相比迅速增加, 而我国较发达的城市中多数人口已经或正在成为近视。近年来的研究已经报道了 6 种近视相关基因。从中国现代化进程和近视人口的迅速增长角度看, 这种远远打破遗传平衡的变化已经不能用简单的基因突变或者孟德尔遗传来解释。城乡差别和受教育程度的比较可见, 近视的成因受环境和基因两个方面的影响。近视直接关系到国家发展和民族的健康, 应当是全社会共同关注的一个重要课题。

关键词: 近视; 基因; 遗传; 环境

中图分类号: R778.1⁺1; Q987

文献标识码: A

文章编号: 0253 - 9772(2006)04 - 0486 - 07

Myopia and Genetics

WENGLi-Ming^{1,2}, WANG Xin^{1,2}, WANG Li¹, JIN Feng^{1,3}

(1. Institute of Genetics and Developmental Biology Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China;

2. Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3. Institute of Psychology, Beijing 100101, China)

Abstract: The physiological manifestation of myopia is error of refraction. The incidence of myopia in Asian population is increasing much more rapidly compared with several decades ago. Most of the people in the relatively developed Chinese cities are developing or have developed myopia. Recently, researches reported six loci related to myopia. Viewing from the modern civilization and development of China, the sharp increase of the size of the population with myopia and the unbalanced change could not be explained only by gene mutation or any model of Mendelian inheritance. The comparison of the disparity of the economic and educational levels between in urban and rural areas showed that the onset of myopia might be influenced by both environmental and genetic factors. Special attention should be paid to myopia now to prevent severe physical problem in the Chinese urban population.

Key words: myopia; genes; heredity; environment

1 近视的一般描述

近视(myopia), 是远处的物体不能在视网膜汇聚, 而是在视网膜之前形成焦点, 因而造成视觉变形, 导致远方的物体变得模糊不清^[1]。近视的程度通常用屈光度来评定^[2]。高度近视是屈光不正大于或等于 6D。高度近视有多种遗传方式, 并且具有遗传异质性^[3]。

2 近视的现状

眼科学研究表明, 相对于其他眼科疾患来说, 近视有着相当高的发生率。因此近视在眼科学中被定义为疾病。尽管从人类生物学角度上我们对这种定义有所保留, 仅把它看作是人类多样性的一种表现, 但是不能不重视近视对我国人群身体素质的影响。

收稿日期: 2005 - 05 - 11; 修回日期: 2005 - 06 - 08

作者简介: 翁蕾鸣(1979 -), 女, 硕士研究生, 专业方向: 分子人类学。E-mail: lmweng@genetics.ac.cn

通讯作者: 金锋(1956 -), 男, 蒙古族, 博士, 中国科学院心理研究所研究员, 研究方向: 行为遗传学。E-mail: jinfeng@psych.ac.cn / jinfeng@genetics.ac.cn

本文的描述中本着以人为本和人性化的原则,在对近视的描述中尽量避免使用诸如患者或疾病等词语。

研究表明,近视在发展中国家十分突出,亚洲国家近视发生率在 70%~90% 左右^[4];美国和欧洲近视的发生率在 30%~40%,全世界几乎所有的人群中都存在近视。中国尚无确切数字,但已知,仅在美国每年花费在近视视觉改善上的费用估计高达 2.50 亿美元^[5]。近视和戴眼镜曾经是欧美国家描述日本人的时候的一个重要特征,日本的眼科健康杂志上报道,“日本小学生近视率为 20%,中学生为 40%,大学生为 50%,而我们的邻国中国,大学生的近视率则高达 70%。”近视持续发展将会导致病理性近视以及其他并发症的发生并最终导致失明。

病理性近视的个体往往会伴随视觉灵敏度减退,并可能导致重度斜视、开角性青光眼以及晶状体浑浊等并发症^[6]。高度近视是近视中较为严重的一种,一般定义为屈光度 > -6.00 D。高度近视在亚洲和中东极为常见^[7]。在亚洲国家比如日本,高度近视个体占近视总个体数的 6%~18%,占普通人群的 1%^[8]。在许多发达国家,高度近视成为导致失明的主要原因^[9],在西欧和美国高度近视的发生率为 0.5%~2.5%,是仅次于糖尿病的导致人群失明的主要原因^[7,10,11]。Lacquer crack lesion (LCL) 也是高度近视常见的并发症。

从全世界的近视分布情况看来,这种生理上的缺陷似乎比较偏爱中国人,其次是犹太人、日本人和阿拉伯人,而且女性的近视发生率是男性的两倍,黑人中近视则较为少见^[12]。

3 近视产生的原因

近视的产生原因至今依然不是十分明确,公认的看法是近视是由多种因素导致的。

生物的表现形式是基因+环境。近年来许多证据都表明环境和遗传因素共同参与了近视的发生^[13]。Bear^[13]和 Goss^[14]提出了近视可能是由多种病因共同作用的,如今已经证实了在高度近视形成过程中,多基因和不同的单基因遗传模式都参与其中。总之,不论我们是否认可它为疾病,至少近视是一种复杂的、由于遗传和环境诱导因素共同导致的眼睛的退行性变化。

近视频率分布表明,亚洲人比欧洲人更为常

见^[15],中国如今则又成为世界上近视人口最多的国家。

3.1 遗传因素

在对近视病因的研究中发现,单一的环境因素并不能够解释所有原因。对双胞胎的近视研究表明,在一定程度上近视确由遗传因素决定^[16]。研究者们还发现处于同样学习强度下的人,父母患有近视的人群发生近视的可能性为父母不患有近视人群的 10 倍 (<http://www.theage.com.au/articles/2002/04/22/1019441223384.html>)^[17]。

近视的遗传机制十分复杂,至今还没有任何一个家系清晰地表现出孟德尔单基因遗传模式,从发生状况和家系表现来看,它更可能是由于多个基因相互作用,决定是否发生近视以及严重程度。就像多基因遗传的糖尿病、肥胖以及精神分裂症^[18]。

高度近视在某种程度上比低度近视具有相对简单的遗传模式。目前已知的与高度近视相关的基因座有 5 个。

3.1.1 MYP1

由于近视个体女性远多于男性,早在 1949 年就已经有人提出了近视可能存在 X 连锁的隐性遗传模式^[19]。Bartsocas 等人在对一个高度近视家系的研究中发现,有 3 个近视的兄弟,他们的 5 个外孙分别通过他们的女儿遗传了近视,这些女性近视基因携带者的表现为轻度近视(不需要戴眼镜),所有近视个体都同时表现出先天静止性夜盲以及外眼肌麻痹^[20]。

另一例是一个丹麦的大家系,这个家系的成员均表现出 X 连锁的近视并伴有散光,视觉损伤以及中度视神经发育不全,并且所有男性近视个体均有绿色盲^[21]。Schwartz 于 1990 年发现博恩霍姆眼病 (Bornholm eye disease, BED) 与 Xq 末端的 DNA 标记物连锁,当他对一个表现为 X 连锁的近视家系进行连锁分析时,确定了一个与 F8C 连锁的阳性 LOD 值 ($z = 4.8, \theta = 0$ 时)。这一结果将该综合征暂时定位在 Xq28,从而以临床和遗传为基础,对 BED 进行了重新定义:包括弱视、近视和绿色盲。此外,还可兼有视神经发育不全,以及非特异的视网膜色素异常等等,从而也确定了第一个高度近视的基因座——Xq28 (MYP1)^[22]。此后研究了一些具有丹麦血统的来自明尼苏达的有类似 X 连锁表现型的家系,通过 X 染色体基因分型、fine-point 作图和单

倍型分析,将两个丹麦血统家系的 MYP1 基因定位于 Xq27.3 ~ Xq28 上的分别为 34.4 cM 和 6.8 cM 的两个间隔区^[23]。

3.1.2 MYP2

1998 年对高度近视的家系进行的基因组范围的近视位点扫描中(同时对 Stickler 综合征、Marfan 综合征以及青年青光眼的候选位点也进行了排除分析),家系成员平均诊断近视的年龄为 6.8 岁,平均的近视度数为 -9.48 D。研究发现这类近视与 18p 存在明显的连锁^[18]。标记物为 D18S481 时的最大 LOD 值为 9.59,基因重组指数为 0.0010。进一步的单倍型分析将这个基因定位在 18p11.31 上位于标记物 D18S59 和 D18S1138 之间的一个 7.6 cM 的区域^[24]。

在 2001 年 Young 等^[25]进一步提出这个近视基因与标记物 D18S52 最为接近,并分析该近视基因可能位于标记物 D18S63 与 D18S52 之间一个 0.8 cM 的区域。

对 15 个香港华人高度近视家庭进行的两代人 10 个标记物的连锁分析中也发现,有两个标记物 D18S476 和 D18S62 与高度近视相关^[18]。

在 MYP2 上有一个重要的基因——TGIF。TGIF 是一个 DNA 结合同源结构域蛋白,属于 TALE 家系同源异形盒,是一种转录抑制蛋白^[26],并且已经证明在 TGF- β 调控的转录中起了作用^[27]。TGIF 突变与前脑无裂畸形、大脑先天性疾病以及颅面畸形相关^[28]。因为位于 MYP2 的区域内, TGIF 已经成为的 MYP2 相关高度近视的候选基因。在对高度近视的中国人的 TGIF 基因的编码外显子的分析中,单变量分析发现有 6 个 SNPs 在近视个体和对照组中表现出明显的不同 ($P < 0.05$),其中只有 657T>G 在对数回归模型中表现出统计学意义,因此 TGIF 被看作为高度近视的一个候选基因^[29]。

然而在对 MYP2 常染色体显性遗传的高度近视 TGIF 基因突变分析时,却没有发现序列改变与近视之间存在相关关系。Genara S 等^[30]搜寻了整个 TGIF 基因中可能与近视相关的 SNPs,目的是判断是否 TGIF DNA 序列的变异是与 MYP2 相关的高度近视发生的原因。通过直接测序他们发现存在 21 种多态现象:3 个错义;2 个沉默;10 个不翻译;4 个在内含子;2 个为纯合子缺失;3 个错义突变在外显子 10236C>G;244C>T;245C>T。沉默突变

在外显子 10177A>G 和 333C>T,但是没有发现序列的改变为特异的或与疾病相关。

3.1.3 MYP3

在一个德国/意大利高度近视大家系中发现,这个家系的近视基因定位在染色体 12q21~23。这个家系排除了患有结缔组织疾病如 Stickler 综合征或 Marfan 综合征(以近视为特征的疾病)的可能。先证者的平均发病年龄为 5.9 岁,平均度数为 -9.47 D。2 点连锁分析发现在标记物 D12S1706 与 D12S327 之间的最大 LOD 值为 3.85;基因重组指数为 0.0010。重组分析将这个基因定位在 12q21~23 的 30.1 cM 的区域。Young 指出编码核心蛋白多糖(定位在 12q23)以及 lumican(定位在 12q21.3~22)的基因都可能成为候选基因,因为它们都是不同组织的细胞外基质中表达的小间隙粘蛋白家系的成员,都可以与胶原作用并限制纤维的直径生长。

硫酸软骨素粘蛋白-3 定位在 12q21,是一种小的间隙粘蛋白,在软骨、韧带和胎盘组织中表达。至今并没有发现它出现在巩膜中。Young 等^[31]认为,巩膜的微纤维生成可能是由于这些候选蛋白质的突变造成。

3.1.4 MYP4

在对 21 个法国和 2 个阿尔及利亚家系的研究中发现了第 3 个常染色体显性遗传的高度近视基因座。对这些家系的研究排除了以前所确定的几个基因座。多位点分析显示这类高度近视与 7q36 连锁,最大 LOD 值为 2.8,没有不均一性。对其中一个家系进行的重组实验中发现标记物 D7S798 与 D7S2546 之间可以确定一个 11.7 cM 的临界区域,这个区域从 D7S798 一直延伸至染色体的末端着丝粒的尾端^[32]。

高度近视由遗传和环境因素共同导致,然而其遗传机制仍然不清楚,许多家系分析显示出常染色体显性或隐性遗传^[33],还有较少的病例表现出性连锁遗传。为了找出一个新的高度近视基因座,有人对 23 个表现为常染色体显性遗传伴有弱的外显率的家系采用了基因组扫描,并将这个新的基因座定位在 7q。通过基因组扫描进一步将其确定在 7q36 的一个 11.7 cM 的临界区域。非参数曲线与 LOD 曲线有相近表现。基因以及表达序列标签的计算结果又将这个基因定位在标记物 D7S798 以及端粒之间,其间含有大量的未确定的转录子,一个开放阅读

框的 mRNAs 以及一些基因。到目前为止仍然没有发现一个比较确定或接近的候选基因,而且在 7q36,12q21~23,18p11.31 等值得关注的区域也没有发现任何紧密相关基因。

3.1.5 MYP5

Paluru 等^[34]在 2003 年确定了第 4 个常染色体显性遗传的高度近视基因座。在一个多代的英国/加拿大家系中,同样在排除了所有已经发现的近视基因座后,基因组筛选表明在标记物为 D17S1604 时的最大 2 点 LOD 值为 3.17, $\theta = 0$ 。精细定位以及单倍型分析将这个临界区域定在 17q21~22 的 7.71 cM 的区域,位于标记物 D17S787 与 D17S1811 之间。

从以上 5 个位点来看,如果说在高度近视的发生中遗传因素相对于环境因素来说起到了更为显著的作用,而对于轻中度近视而言,发现近视易感基因应该是更为实际有效的研究方式。在寻找近视易感基因的同时,人们在其候选基因中发现了一些 SNPs,并在研究中检验其是否相关。这类相关性研究对于发现那些在复杂的特性中发挥很小作用的基因十分有用^[35,36]。现已通过相关性研究,确定了相关的 SNPs 并且在 RDH8 基因内部及其周围建立了连锁不平衡模型^[37]。

3.1.6 MYP6

目前已经确定的与轻中度近视相关的基因座只有一个: MYP6。

Stambolian 等^[38]从 2004 年开始寻找与轻度/中度近视相关的易感基因,他们认为这两种近视在中国和日本人群^[39]以及北欧犹太人中十分常见,并且在犹太男性中表现出逐渐增强的易感性。

作者对北欧犹太后裔的 44 个大的美国家系的成员进行了研究,其中每个人都至少有 2 个患有近视的同胞,进行睫状肌麻痹验光确定双眼度数至少为 -1.00 或更低的为近视。在一个标记物 D22S685 中观察到最大的多位点参数不均一, LOD 值为 3.54。共有 4 cM 的区域的 LOD 值超过了 3.0。非参数连锁分析得到一致的结果, P 值为 0.002。连锁分析的结果也确定了这个遗传基因可能位于 22q12,因此推断这个基因应该与轻、中度近视相关。

众所周知,近视由遗传和环境共同决定,在总结了上述 6 个近视相关基因、对近视的遗传基础有了

一定了解后,我们接着探讨究竟环境对视力有着什么样的影响。

3.2 环境因素

环境对视力的影响是比较明显的。用眼过度、阅读距离太近、错误的读写习惯、都将导致视力下降。原因是长时间的阅读或近距离操作精密仪器使眼体视物聚集的睫状肌(ciliary muscle)处于痉挛状态,从而不能放松到原来位置。曾有人对两个生活在亚马逊河附近的不同种族进行了一个近视发生率的调查,发现在没有受到正规教育和处于乡村生活方式的人群中近视的发生率很低^[40]。处于一个大量学习和阅读的环境中,近视的发生率就会相对提高。而且来自世界各地的数据都显示近视在学龄前很少出现,而在上学期间逐渐增加并会在学习紧张的大学期间达到高峰^[41]。在本研究组的一项人类生物学调查中显示,北京城区的重点学校的学生中,近视率超过 90%;而在内蒙古的凉城县一所重点中学的学生中,近视率不到 10%。城乡的这种强烈反差表明除了学习因素以外,长时间使用电脑或看电视也是一个重要因素。如果考虑我国城乡人口生活水平的差异和患近视的比率,营养过剩的食物结构可能也是导致城市人口近视的一个不可忽略的因素。

曾经有报道提到过在阿拉斯加的爱斯基摩人身上发生的一系列变化,即对于现在的爱斯基摩人来说,由于在儿童时期就开始接受必需的教育并且处在一个相对城市化的环境,近视的发生率有了明显的增加^[42,43]。在其他相对独立的种群中做的类似的研究也得到了相同的结论^[44,45]。形觉剥夺情况下导致的近视也是这种环境因素占主导地位的很好说明^[16]。形觉剥夺的动物模型证明了近视是由于神经系统对于发育中的眼球产生了异常的影响而导致的。该实验在视觉系统发育过程当中进行,人们将幼猴的眼睛缝住,发现幼猴的眼球发生了异常的眼轴延长,正如同近视的眼球所发生的改变。被缝住眼睛的猴子如果生活在有光环境中就会发生近视,而生活在黑暗环境中并不出现近视。同样的,在人类中发现,患有上睑下垂的以及单侧眼睑血管瘤的孩子关闭侧的眼睛都发生近视。携带角膜测量器的孩子倾向于发生近视,因为轻度的晶状体后纤维组织增生会导致视觉变形。对于人来说视网膜产生的生长因子以及大脑的刺激对近视的形成有作

用^[46,47]。

环境因素除了过度阅读,长时间近距离工作之外,营养因素也是目前考虑的一个范畴。维生素 C 对于胶原纤维十分必要。虽然目前还没有确实的证据证明 VC 与近视有关,但是维生素 E 已经被证明是改善视力的重要成分^[7]。

3.3 环境和基因的共同作用

从以上分析看出,近视是复杂的多因素共同作用的视力退化性变化。近视的形成是环境和基因共同作用的结果。代表性的研究都表明在近视和近距离的工作、学习、阅读之间存在正相关。也就是对于近视的形成来说,环境因素是相当重要的。但是处于相同的环境中的不同个体并不都发生近视,这就是基因作用的结果。不同的个体对于近视的易感性不相同,而目前对于人类的研究正试图在人类基因组中找到可能的标记,一些神经递质,调节器和生长因子都已经在动物模型中被确认参与影响了近视发生,这都将有助于鉴定出相关基因。而对于高度近视而言,遗传因素的作用相对而言要更为显著,已经确定的 5 个与高度近视相关的基因座更加肯定了遗传因素的作用。流行性研究也肯定了遗传因素与环境因素以及基因-环境相互作用对于近视发生的协同作用。因此我们得出的推论是:基因和环境都与近视相关^[48]。

4 结 语

从群体遗传学和 Hardy-Weinberg 平衡上评估近视的发生率、递增趋势以及我国城市和农村的强烈反差不难看出,大多数中国特征的中轻度近视更多的可能是由环境因素造成。不论我国的城乡人口分布和流动状态是否完全符合遗传平衡,上述的各种以及尚未发现的近视相关基因频率都不会在两三代人当中发生如此大的变化,如同肥胖病、高血压高血脂症、二型糖尿病以及老年痴呆,我们必须承认环境发生了巨大的和不稳定的变化。就环境因素而言,中国的城市人口抗生素的滥用在这几十年来达到了世界之最,有些抗生素对于其他感官,比如听觉的影响已经有过比较深入的研究,而抗生素对于人类视力的影响也同样不可忽视。

从上述的形觉剥夺研究结果和比较城市乡村的近视分布反差看,眼睛长期处在光亮的环境和黑暗的环境对于近视发生是有明显影响的。我们注意到

乡村的学校里很少有高楼和白色反光的建筑物,教室内和屋顶大多不是白颜色的,学生们有很多机会能够通过远眺来调节视觉。而很多城市的学校也许是为了洁净肃穆将教学楼粉刷成白色,在昼间强光之下十分刺眼,几十年以来,白色已经成为中国人群装修房屋粉刷墙壁的首选流行颜色,反光刺眼的教科书以及各种出版物也是很多出版商追求的一种时髦。形觉剥夺研究在此为我们提供了非常有益的暗示,色觉对青少年视力的影响确实值得我们的生物学家认真关注。另外与农村学生完全不同的是,城市的学生们几乎没有或者很少有远眺和调节视觉的条件。我们的生物学家是否应该在研究环境对人类的影响的同时,更多关注光和颜色对人视觉和视力的影响。

人类的瞳距从小到大随着年龄发育通常在 45 ~ 65 mm 范围,从眼肌疲劳角度上看,我们做一个简单的视觉模拟,观看位于不同距离的物体:如图 1 所示,当观看位于 20 cm 处的物体时角度在 12.84° 至 18.46° 之间;而观看位于 5 m 乃至无限远的物体时,视轴会合角度从小于 1° 到趋近于 0°。由此可见,观看 20 cm 和 500 cm 远的物体的角度变化相差极大,而观看 500 cm 以外的视角则变化极小。

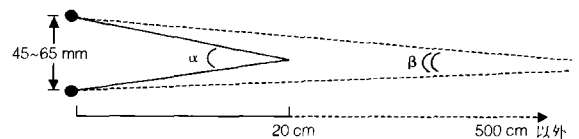


图 1 被视物体的距离与角度的关系

Fig. 1 Association between visual angle and object

结论是,当物体与眼球的距离减少,视轴的会合角度增大,反之物体与眼球的距离增加,视轴会合角度变小。被视物体到了一定远的程度时,视轴角度的变化可以忽略不计。

人的身体状态和精神状态一样,应当具有一个休息位置,从人类的生理活动来看,视觉的休息位置应该是远眺状态,类似于冥想状态。不论是科学研究还是个人体验都告诉我们,视轴的角度越大,越容易造成眼肌疲劳,越容易导致近视。因此适当的进行远眺应该可以改善眼肌疲劳的状况,可能也不失为一种积极预防近视的方法。

对于高度近视的家庭来说,如果确定在中国人

群中高度近视的遗传规律中也是女性个体远多于男性个体的话,是否可以考虑在伴随有严重眼科并发症的高度近视家系的出生监测中进行男女比例的人为调节,从而尽可能地减少先天病理性高度近视个体的出生。

当前世界上所有近视相关的研究都表明,中国是近视发生率最高的国家,本研究希望唤起有关部门和民众的重视,努力改善中小学生的用眼环境。尽管可能近视与智商成正比,我们应当考虑用降低或毁坏几代人的视力和身体素质来换取高智商是否值得。学校和教育部门也应该责无旁贷地积极行动,阻止我国青少年视力的退行性变化。我们注意到,近年来国内的很多研究人员已经开始关注近视对于中国人群的影响^[49~52],虽然这些研究没有最终确认近视的遗传因素,但是这种努力还是十分值得肯定的。

参考文献(References):

- [1] Tan D T H. The future is near: focus on myopia. *Singapore Med J*, 2004, 45 (10) :451.
- [2] Angle J, Wissman D A. The epidemiology of myopia. *Am J Epidemiol*, 1980, 111 :220 ~ 228.
- [3] HU Dar-Ning. Epidemiologic and genetic study of several primary genetic ophthalmic diseases in Chinese. *Acta Genetica Sinica*, 1988, 15 (3) :231 ~ 236.
胡诞宁. 几种主要遗传眼病在我国的发病情况与遗传规律. *遗传学报*, 1988, 15 (3) :231 ~ 236.
- [4] Lin L L, Shih Y F, Tsai C B, Chen C J, Lee L A, Hung P T, Hou P K. Epidemiologic study of ocular refraction among schoolchildren in Taiwan in 1995. *Optom Vis Sci*, 1999, 76 :275 ~ 281.
- [5] Walling A. Shortsightedness: a review of causes and interventions. *AAFP*, 2004.
- [6] Pathological myopia and posterior staphyloma. (*Vitreous & Retina*). *Review of Optometry*, 2002.
- [7] Curtin B J. The myopias: basic science and clinical management. Philadelphia: Harper and Row, 1985, 237 ~ 245.
- [8] Tokoro T. On the definition of pathologic myopia in group studies. *Acta Ophthalmol*, 1988, 66 :107 ~ 108.
- [9] Ghafour I M, Allan D, Foulds W S. Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland. *Br J Ophthalmol*, 1983, 67 :209 ~ 213.
- [10] Sorsby A, Sheridan M, Leary G A, Benjamin B. Vision, visual acuity, and ocular refraction of young men. *BMJ*, 1960, 1394 ~ 1398.
- [11] Weymouth F W, Hirsch M J. Theories, Definitions and Classifications of Refractive Errors. In: Grosvenor T, Flom M C, eds. *Refractive Anomalies: Research and Clinical Applications*. Stoneham, MA: Butterworth-Heinemann, 1991.
- [12] National Advisory Eye Council. Vision research. A national plan: 1999 ~ 2003. London: National Eye Institute, 1999.
- [13] Bear J C. Epidemiology and Genetics of Refractive Anomalies. In: Grosvenor T, Flom M C, eds. *Refractive Anomalies: Research and Clinical Applications*. Stoneham, MA: Butterworth-Heinemann, 1991.
- [14] Goss D A, Hampton M J, Wickham M G. Selected review on genetic factors in myopia. *J Am Optom Assoc*, 1988, 59 :875 ~ 884.
- [15] Saw S M, Katz J, Schein O D, Chew S J, Chan T K. Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev*, 1996, 18 :175 ~ 187.
- [16] Dr Guggenheim. The heritability of high myopia: a reanalysis of Goldschmidt's data. *Med Gene*, 2000, 37 :227 ~ 231.
- [17] Wroe D, Olivia Hill-Douglas. Reading can damage eyes. 2002.
- [18] Young T L, Ronan S M, Drahozal L A, Wildenberg S C, Alvear A B, Oetting W S, Atwood L D, Wilkin D J, King R A. Evidence that a locus for familial high myopia maps to chromosome 18p. *Am J Hum Genet*, 1998, 63 :109 ~ 119.
- [19] Wold K C. Hereditary myopia. *Arch Ophtha*, 1949, 42 :225 ~ 237.
- [20] Bartsocas C S, Kastrantas A D. X-linked form of myopia. *Hum Hered*, 1981, 31 :199 ~ 200.
- [21] Haim M, Fledelius H C, Skarsholm D. X-linked myopia in a Danish family. *Acta Ophthal*, 1988, 66 :450 ~ 456.
- [22] Schwartz M, Haim M, Skarsholm D. X-linked myopia: Bornholm eye disease-linkage to DNA markers on the distal part of Xq. *Clin Genet*, 1990, 38 :281 ~ 286.
- [23] Young T L, Deeb S S, Ronan S M, Dewan A T, Alvear A B, Scavello G S, Paluru P C, Brott M S, Hayashi T, Holleschau A M, Benegas N, Schwartz M, Atwood L D, Oetting W S, Rosenberg T, Motulsky A G, King R A. X-linked high myopia associated with cone dysfunction. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122 (6) :897 ~ 908.
- [24] Lam D S, Tam P O, Fan D S, Baum L, Leung Y F, Pang C P. Familial high myopia linkage to chromosome 18p. *Ophthalmologica*, 2003, 217 :115 ~ 118.
- [25] Young T L, Atwood L D, Ronan S M, Dewan A T, Alvear A B, Peterson J, Holleschau A, King R A. Further refinement of the MYP2 locus for autosomal dominant high myopia by linkage disequilibrium analysis. *Ophthalmic Genet*, 2001, 22 :69 ~ 75.
- [26] Wotton D, Lo R S, Swaby L A, Massague J. Multiple modes of repression by the Smad transcriptional corepressor TGIF. *J Biol Chem*, 1999, 274 :37105 ~ 37110.
- [27] Wootton D, Lo R S, Lee S, Massague J. A Smad transcriptional corepressor. *Cell*, 1999, 97 :29 ~ 39.
- [28] Overhauser J, Mitchell H F, Zackai E H, Tick D B, Rojas K, Muenke M. Physical mapping of the holoprosencephaly critical region in 18p11.3. *Am J Hum Genet*, 1995, 5 :1080 ~ 1085.

- [29] Lam D S C, Lee W S, Leung Y F, Tam P O I, Fan D S P, Fan B J, Pang C P. TGF-beta-induced factor: a candidate gene for high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44: 1012 ~ 1015.
- [30] Scavallo G S, Paluru P C, Ganter W R, Young T L. Sequence variants in the transforming growth beta-induced factor (TGIF) gene are not associated with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(7): 2091 ~ 2097.
- [31] Young T L, Ronan S M, Alvear A B, Wildenberg S C, Oetting W S, Atwood L D, Wilken D J, King R A. A second locus for familial myopia maps to chromosome 12q. *Am J Hum Genet*, 1998, 63: 1419 ~ 1424.
- [32] Naiglin L, Gazagne C, Dallongeville F, Thalamas C, Idder A, Rascol O, Malecaze F, Calvas P. A genome wide scan for familial high myopia suggests a novel locus on chromosome 7q36. *J Med Genet*, 2002, 39: 118 ~ 124.
- [33] Waardenburg P J. *Genetics in ophthalmology*. Springfield, L: C C Thomas, 1963, 2: 1201 ~ 1285.
- [34] Paluru P, Ronan S M, Paluru P, Ronan S M, Heon E, Devoto M, Wildenberg S C, Scavallo G, Hollerschau A, Makitie O, Cole W G, King R A, Young T L. New locus for autosomal dominant high myopia maps to the long arm of chromosome 17. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2003, 44: 1830 ~ 1836.
- [35] Johnson G C L, Todd J A. Strategies in complex disease mapping. *Curr Opin Genet Dev*, 2000, 10: 330 ~ 334.
- [36] Lander E S, Schork N J. Genetic dissection of complex traits. *Science*, 1994, 265: 2037 ~ 2048.
- [37] Wei Han, Shea Ping Yip. Using denaturing HPLC for SNP discovery and genotyping, and establishing the linkage disequilibrium pattern for the all-trans-retinol dehydrogenase (RDH8) gene. *J Hum Genet*, 2004, 49: 16 ~ 23.
- [38] Stambolian D, Ibay G, Reider L, Dana D, Moy C, Schlika M, Holmes T, Ciner E, Bailey-Wilson J E. Genomewide linkage scan for myopia susceptibility loci among Ashkenazi Jewish families shows evidence of linkage on chromosome 22q12. *Am J Hum Genet*, 2004, 75: 448 ~ 459.
- [39] Saw S M, Katz J, Schein O D, Chew S J, Chan T K. Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev*, 1996, 18: 175 ~ 187.
- [40] Jimenez J R, Bermudez J, Rubino M, Gomez L, Anera R G. Prevalence of myopia in an adult population of two different ethnic groups in the Ecuadorian Amazon. *Jpn J Ophthalmol*, 2004, 48: 163 ~ 165.
- [41] Goldschmidt E. The mystery of myopia. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 2003, 81(5): 431 ~ 436(6).
- [42] Young F A, Baldwin W R, Box R A, Harris E, Johnson C. The transmission of refractive error within Eskimo families. *Am J Optom*, 1969, 46: 676 ~ 685.
- [43] Young F A, Leary G A. The inheritance of ocular components. *Am J Optom*, 1972, 49: 546 ~ 555.
- [44] Alsbirk P H. Refraction in adult West Greenland Eskimos. *Acta Ophthalmol*, 1979, 57: 84 ~ 95.
- [45] Bear J C, Richler A, Burke G. Near work and familial resemblances in ocular refraction: a population study in Newfoundland. *Clin Genet*, 1981, 19: 462.
- [46] Raviola E, Wiesel T N. An animal model of myopia. *New Eng J Med*, 1985, 312: 1609 ~ 1615.
- [47] Kolata G. What causes nearsightedness? *Science*, 1985, 229: 1249 ~ 1250.
- [48] Saw S M, Chua W H. Myopia: gene-environment interaction. *Ann Acad Med Singapore*, 2000, 29: 290 ~ 297.
- [49] LI Xia, JI Bi-Xia, ZHU Ding-Liang, GENG Zhen-Cheng, CHU Ren-Yuan. Studies of the association of pathological myopia in Chinese patients with HLA alleles. *Acta Genetica Sinica*, 2000, 27(3): 189 ~ 194.
李霞, 季碧霞, 朱定良, 庚镇城, 褚仁远. 病理性近视与 HLA 的关联性研究. *遗传学报*, 2000, 27(3): 189 ~ 194.
- [50] LI Jiang, ZHANG Qing-Jiong, FU Rong, XIAO Xue-Shan, LI Jia-Zhang, ZHANG Feng-Sheng, LI Shi-Qiang, LI Wei, LI Tuo, JIA Xiao-Yun, GUO Li, GUO Xiang-Ming. Variation of the peripheral gene in Chinese with or without high myopia. *Hereditas (Beijing)*, 2002, 24(5): 523 ~ 526.
李疆, 张清炯, 傅容, 肖学珊, 李家璋, 张丰生, 黎仕强, 李玮, 李舵, 贾小云, 郭莉, 郭向明. 型神经中丝蛋白基因与中国高度近视人群相关性的研究. *遗传*, 2002, 24(5): 523 ~ 526.
- [51] WANG Guo-Bing, ZHANG Qing-Jiong, XIAO Xue-Shan, LI Jia-Zhang, ZHANG Feng-Sheng, LI Shi-Qiang, LI Wei, LI Tuo, JIA Xiao-Yun, GUO Li, GUO Xiang-Ming. Variations of the zinc finger protein 161 gene in Chinese with or without high myopia. *Hereditas (Beijing)*, 2004, 26(2): 155 ~ 159.
王国兵, 张清炯, 肖学珊, 李家璋, 张丰生, 黎仕强, 李玮, 李舵, 贾小云, 郭莉, 郭向明. ZFP161 基因与中国高度近视人群的相关性研究. *遗传*, 2004, 26(2): 155 ~ 159.
- [52] YU Zhi-Qiang, FU Chao-Wei, SHEN Fu-Min, CHU Ren-Yuan. Pedigree study of pathological myopia. *Acta Genetica Sinica*, 2005, 32(2): 130 ~ 135.
于志强, 付朝伟, 沈福民, 褚仁远. 病理性近视的家系研究. *遗传学报*, 2005, 32(2): 130 ~ 135.