

近视遗传风险预测在高度近视防控中的应用进展

唐俊炜¹, 蓝贤娜¹, 方佳敏¹, 王茹芯¹, 陈欣¹, 李晴¹, 秦兴虎¹, 王立坤^{2,*}

1. 北京林业大学, 生态与自然保护学院, 北京, 100083

2. 北京大学, 基础医学院, 北京, 100191

摘要: 近视尤其高度近视是导致不可逆视觉损害的重要危险因素, 其发生和发展受到遗传易感性、眼部发育状态和环境暴露的影响。近几年来, 全基因组关联研究陆续发现了屈光误差、眼轴长度、近视和高度近视相关的遗传位点, 促进了多基因风险评分和常见变异同稀有变异联合模型的发展。现有研究表明, 遗传风险评分可以在群体方面识别近视或者高度近视的高风险个体, 但是它的预测效果会受到样本来源、祖源背景、表型定义和年龄结构的影响, 单一遗传模型还无法独立地对临床决策进行指导。把遗传评分同年龄、屈光状态、眼轴长度、父母近视史、户外活动、近距离用眼等因素结合起来, 可能更适合用于儿童青少年近视的筛查、进展风险的分层、高度近视的长期管理。本文对近视遗传风险预测的主要方法、代表性研究及其在高度近视精准防控上的应用价值进行了综述。

关键词: 近视; 高度近视; 遗传风险预测; 多基因风险评分; 精准防控

Progress of Genetic Risk Prediction in the Prevention and Control of High Myopia

Junwei Tang¹, Xianna Lan¹, Jiamin Fang¹, Ruxin Wang¹, Xin Chen¹, Qing Li¹,

Xinghu Qin¹, Likun Wang^{2,*}

1. School of Ecology and Nature Conservation, Beijing Forestry University, Beijing 100083, China

2. School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Abstract: Myopia, especially high myopia, is an important risk factor for irreversible visual impairment, and its onset and progression are influenced by genetic susceptibility, ocular development, and environmental exposure. In recent years, genome-wide association studies have identified multiple genetic loci associated with refractive error, axial length, myopia, and high myopia, promoting the development of polygenic risk scores and combined models integrating common and rare variants. Current evidence suggests that genetic risk scores can identify individuals at increased risk of myopia or high myopia at the population level. However, their predictive performance is affected by sample source, ancestry background, phenotype definition, and age structure. A single genetic model is still insufficient to independently guide clinical decision-making. Combining genetic scores with age, refractive status, axial length, parental myopia, outdoor activity, and near-work exposure may be more suitable for myopia screening, progression risk stratification, and long-term management of high myopia in children and adolescents. This review summarizes the main methods, representative studies, and potential applications of genetic risk prediction in the precision prevention and control of high myopia.

Keywords: Myopia; high myopia; genetic risk prediction; polygenic risk score; precision prevention and control

近视在儿童青少年中属于一种比较常见的屈光异常, 高度近视和眼轴过度延长、多种眼底并发

症有着紧密的联系。与普通近视患者相比,高度近视患者发生近视性黄斑病变、视网膜裂孔和脱离、青光眼等严重并发症的风险更高,可能对终身视觉质量造成持续影响^[1-2]。我国将儿童青少年近视防控纳入综合防控模式,并且重视筛查监测、健康教育和综合干预等环节^[3-4]。近视防控的重点不但要在降低近视发生率上,也要关注高度近视和其相关并发症的早期识别及长期管理。

近视的出现和进展具有多方面原因。父母是否患有近视、基础屈光状况、远视储备水平、眼轴长度及其变化速率,属于临床中经常使用的风险评估指标。户外活动时间不够、长时间保持近距离用眼、教育负荷不断增多等这些环境因素,和近视的发生及进展也有关系^[5-6]。这些指标在临床上具有较好的可及性,但是它们主要是在屈光发育已经出现异常之后,才会表现出较强的提示作用,很难达到风险识别的提前预判。

高通量基因分型技术与全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)的发展,促使研究者使用多基因风险评分(polygenic risk score, PRS)来衡量个体的遗传易感性^[7-10]。多队列研究和多祖源验证结果表明,PRS具有一定的预测潜力,但它的性能会受到人群、祖源结构和预测终点的影响^[11-15]。PRS无法代替眼科检查,也不代表遗传决定论。它更为合理的定位是作为风险分层工具,并且需要和屈光状态、眼轴长度、父母近视史、生活方式因素共同使用。在儿童青少年近视防控工作中,遗传风险预测的主要价值在于能够识别高度近视高危个体,并且可以判断进展风险,同时优化随访管理。由此,本文对近视遗传风险预测的主要方法、国内外代表性模型及其在高度近视精准防控中的应用进行综述。

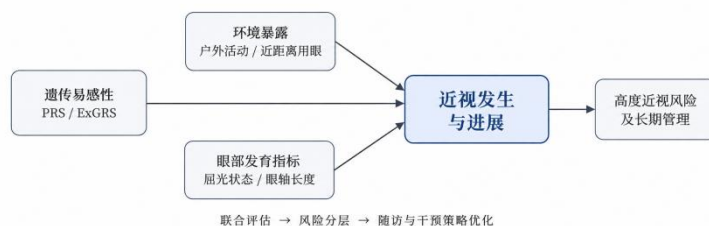


图1 近视遗传风险预测在高度近视防控中的作用路径

Fig. 1 Role pathway of genetic risk prediction in high myopia prevention and control

1 近视遗传风险预测的基础与方法

1.1 近视和高度近视的遗传学基础

近视,特别是高度近视,表现出非常明显的遗传易感性。家族聚集研究和双生子研究都表明,屈光状态、眼轴长度、高度近视表型受到遗传因素的影响^[7,9]。就遗传结构而言,近视通常属于复杂性状,不是由单一基因决定的,而是常见小效应变异、稀有高效应变异和环境因素共同作用的结果。常见变异单个位点效应通常较小,但是多个风险等位基因累积后可以形成可测量的遗传负担。稀有变异在人群中的频率比较低,但在早发、进展迅速、家族聚集明显或极端高度近视病例中可能会发挥较大作用^[11]。

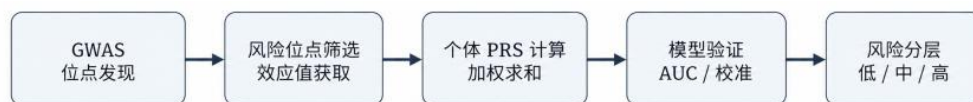
高度近视在近视谱系中属于严重终点,在遗传学和临床管理上均具有重要价值。一方面,其遗传负担通常比较高,更适合作为遗传风险预测的重点终点;另一方面,高度近视和多种致盲性眼底病变有关,早期发现高危个体有利于提前进行随访和干预。近视遗传风险预测的临床目标需要由仅判断是否近视,慢慢转变为预测是否有可能发展成高度近视、是否需要接受更严格的长期监测。

1.2 GWAS与多基因风险评分

GWAS是近视遗传风险预测的主要基础。早期的近视遗传学研究主要采用候选基因或家系连锁

分析方法,但受样本量和重复性限制,其发现结果在不同研究中的一致性相对有限。相比之下,GWAS可以在全基因组范围内筛查与屈光误差、眼轴长度、近视和高度近视有关的遗传位点,为PRS建立提供位点和效应值来源^[9]。

PRS一般依据GWAS得到的风险等位基因和其效应值,对个体携带的风险等位基因进行加权求和,以估算个体的遗传易感性。和单个位点检测进行比较,PRS更加适合用来描述近视这种多基因复杂性状所具有的累积遗传风险。现有研究说明,PRS可以在群体方面区分高、低遗传风险个体,并且对高度近视具有一定的预测能力^[8,10,12-13]。不过其预测结果同发现队列的样本数量、祖源结构、表型描述和验证人群有着非常密切的关系。如果GWAS主要来源于欧洲人群,将该模型直接迁移到东亚或多民族人群时,预测性能会下降。



说明:PRS通常以GWAS效应值为权重,对个体风险等位基因进行加权求和。

图2 多基因风险评分构建与验证流程

Fig. 2 Construction and validation workflow of polygenic risk score

1.3 从单一遗传评分到联合预测模型

PRS可以反映常见变异的累积作用,但不能完全解释高度近视的遗传异质性。最近几年,研究人员开始尝试把常见变异PRS和稀有变异信息进行整合,形成更适合严重高度近视表型的联合模式。比如,外显子组遗传风险评分(exome-wide genetic risk score, ExGRS)把稀有风险基因型和常见变异遗传风险评分结合起来,可以在一定程度上提高对高度近视的预测能力^[11]。

就临床应用而言,未来更具意义的是将遗传、临床及环境因素进行结合的预测模型,而不是单一遗传模型。儿童的年龄、屈光状态、远视储备、眼轴长度、其增长速度、父母是否存在近视、户外活动时间、近距离用眼行为,会影响实际发病和进展风险。所以,遗传风险预测更适合成为综合风险评估的一个部分,用来帮助判断筛查频率、随访间隔和干预强度,而不是当作单独的诊断或者治疗依据。

表1 近视遗传风险预测模型类型比较

Table 1 Comparison of model types for genetic risk prediction of myopia

| 模型类型 | 主要输入变量 | 预测终点 | 优势 | 主要局限 |
|----------|--------------------|-----------|-------------|--------------|
| 单一 PRS | GWAS 常见变异及效应值 | 近视、高度近视 | 可早期评估遗传易感性 | 跨人群泛化和临床阈值有限 |
| PRS+临床因素 | PRS、屈光状态、眼轴、父母近视史等 | 发生风险、进展风险 | 更贴近筛查和随访场景 | 需要标准化临床数据 |
| ExGRS | 常见变异 GRS、稀有风险变异 | 严重高度近视 | 适合遗传异质性较强表型 | 测序成本和解释复杂度较高 |
| 多模态模型 | 遗传、临床、环境、眼底/OCT等 | 高度近视及并发症 | 可能提高长期管理价值 | 需大样本纵向验证 |

2 国内外代表性研究进展

2.1 国外 GWAS 和 PRS 模型研究

国外针对近视遗传风险的预测研究开始得比较早,主要依靠欧洲和多个国家共同协作的大样本GWAS资源。Tedja等^[9]进行GWAS大规模Meta分析时纳入了欧洲和亚洲多个队列样本,发现了许多和屈光误差有关的独立遗传信号,表明近视具有典型的多基因遗传因素。该类研究的主要贡献是

把近视相关遗传位点的数量进行了扩大, 并给后续 PRS 模型提供了基础。

就 PRS 预测而言, Ghorbani Mojarrad 等^[8]利用大规模 GWAS 数据形成近视 PRS, 并对其预测近视、中度近视及高度近视的能力进行分析。结果表明, PRS 对近视、中度近视和高度近视的受试者工作特征曲线下面积 (area under the receiver operating characteristic curve, AUC) 分别为 0.67、0.75 和 0.73。PRS 在最高 10% 的人群中发生高度近视的风险大约是其余人群的 6.1 倍。该研究表明, PRS 可以识别高度近视高遗传风险个体, 但其预测准确性仍然无法单独替代临床检查。

2.2 东亚和多民族队列研究

东亚地区的近视患病率比较高, 儿童和青少年高度近视的负担比较重, 所以东亚儿童队列在遗传风险预测研究上具有特殊意义。Lanca 等^[10]利用新加坡华裔儿童 SCORM 队列, 建立了亚洲人群 PRS 来预测青少年高度近视。该研究把 6 至 11 岁儿童纳入研究范围, 并且持续追踪到 12 至 18 岁, 收集了睫状肌麻痹验光、眼部生物测量、基因分型、环境因素等方面的数据, 预测终点主要是针对青少年高度近视的情况。和成人横断面研究进行比较, 儿童纵向队列可以更好地反映出遗传风险对近视发生年龄和进展速度造成的影响, 并且它更贴近我国儿童青少年近视防控的具体场景。

对多民族进行研究进一步说明, PRS 在不同人群中的使用仍然受到限制。Kassam 等^[12]使用新加坡多民族成人样本评估现有 PRS 预测高度近视和近视性黄斑病变的能力, 分析发现不同祖源人群在预测表现上存在差异。Clark 等^[13]在欧洲、非洲、南亚和东亚等多祖源样本中建立了并验证了新的屈光误差多基因评分, 结果表明该评分可以提高儿童高度近视风险识别水平, 但是对近视性黄斑病变的预测增益比较有限。这表明, 基于屈光误差建立的 PRS 模型更适合用来预测近视或者高度近视的风险, 其对于病理性近视并发症的独立预测能力还需要进一步进行验证。

2.3 中国人群模型与本土化探索

中国和东亚地区是高度近视高负担区域, 建立适合本土人群的遗传风险预测模型具有现实意义。近几年, 中国高度近视研究联盟和多模态高度近视研究数据库的建立给本土模型开发提供了数据基础^[4]。Lin 等^[15]在中国台湾地区人群中建立近视 PRS, 并结合年龄和性别等变量来识别高风险近视个体。该研究纳入 23688 例具有睫状肌麻痹验光、遗传和人口学资料的参与者, 分析表明, 年龄、性别和 PRS 共同使用后可以提高对高风险近视的识别能力。该研究提示, 把基础临床变量和遗传评分结合, 可以提高模型的实用性。

Yuan 等^[11]使用全外显子测序数据建立 ExGRS 模型, 把稀有风险基因型和常见变异 GRS 结合, 用来预测高度近视。该研究在 1219 例汉族独立测试集中发现, ExGRS 比单纯常见变异 GRS 可以把 AUC 从 0.819 提高到 0.856。ExGRS 位于最高 5% 的人群发生高度近视风险显著升高。分析表明, 在高度近视这种遗传异质性比较强的表型上, 常见变异和稀有变异联合建模, 比单独使用 PRS 模型会更有效。

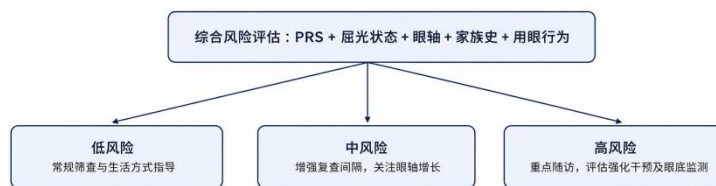
现有研究已经表明遗传风险评分在近视和高度近视风险分层上具有潜力, 但是存在表型定义不一致、儿童纵向验证不够、跨祖源泛化能力较差、临床阈值不清楚等问题。有关表型的标准可以参考国际近视研究所给出的近视定义和分类建议^[16]。针对中国人群, 后续研究可以更多地依靠儿童青少年纵向队列和高度近视专病数据库, 把遗传评分同屈光、眼轴、家族史、环境暴露、眼底影像等信息进行结合, 使模型在真实防控场景中具有更好的适用性。

表 2 国内外近视/高度近视遗传风险预测代表性研究比较
Table 2 Representative studies on genetic risk prediction of myopia and high myopia

| 研究 | 人群/地区 | 模型或数据来源 | 预测终点 | 主要结果 | 启示 |
|-----------------------------------|----------|------------------|----------------|--|-----------------------------|
| Tedja 等 ^[9] | 欧洲与亚洲多队列 | GWAS meta 分析 | 屈光误差相关位点 | 发现大量近视相关独立遗传信号 | 为 PRS 构建提供位点基础 |
| Ghorbani Mojarad 等 ^[8] | 英国/欧洲人群 | 近视 GWAS 位点构建 PRS | 近视、中度近视、高度近视 | 高度近视的 AUC 值为 0.73, PRS 处于前 10% 的人群高度近视风险大约会提高 6.1 倍。 | PRS 可识别高遗传风险个体, 但不能单独替代临床检查 |
| Lanca 等 ^[10] | 新加坡华裔儿童 | 亚洲人群 PRS | 青少年高度近视 | 基于儿童纵向队列构建高度近视预测模型 | 东亚儿童本土化模型具有实际防控价值 |
| Kassam 等 ^[12] | 新加坡多民族成人 | 既有 PRS 验证 | 高度近视、近视性黄斑病变 | 不同祖源人群预测表现存在差异 | PRS 跨人群泛化能力有限 |
| Clark 等 ^[13] | 多祖源样本 | 屈光误差 PGS | 儿童高度近视、近视性黄斑病变 | 改善高度近视识别, 对并发症预测增益有限 | 预测终点需从屈光度拓展至严重结局 |
| Lin 等 ^[15] | 中国台湾人群 | PRS+年龄+性别 | 高风险近视 | 联合模型提高识别能力 | 支持华人群本土化模型建设 |
| Yuan 等 ^[11] | 汉族及多祖源样本 | ExGRS | 高度近视 | AUC 由 0.819 提高至 0.856 | 常见变异与稀有变异联合建模有助于严重表型预测 |

3 遗传风险预测在高度近视防控中的应用

《儿童青少年近视防控适宜技术指南（更新版）》指出，应该利用视力筛查、屈光检查、眼轴监测和行为干预等方法来进行儿童青少年近视的整体防控^[4]。遗传风险预测在临床上的价值，主要在于它能为近视防控提供较早的风险线索，而不是用来代替验光、眼轴测量或者眼底检查。就儿童青少年来说，近视管理的主要问题不是单纯判断他们是否已经近视，而是判断他们未来是否有可能较早出现近视、是否存在快速进展的趋势、是否会有发展成高度近视的风险。所以，遗传风险预测更适合作为综合风险分层的一部分，和年龄、屈光状态、远视储备、眼轴长度、父母近视史、用眼行为和环境暴露等指标一起使用。



管理原则：遗传风险用于辅助分层，不直接替代验光、眼轴测量或医生临床判断。

图 3 高度近视风险分层与管理路径

Fig. 3 Risk stratification and management pathway for high myopia

3.1 筛查前移：识别遗传高风险儿童

儿童近视筛查通常使用裸眼视力、屈光状态、远视储备和眼轴长度等各项指标。这些指标具有较好的临床可操作性，但一般是在屈光发育已经出现异常之后才会提示存在风险。遗传信息比较稳定，理论上可以提前提供风险参考，以应对明显的屈光改变。因此针对父母患有高度近视、家族中存在早发高度近视的情况，或者 PRS 检测显示遗传风险较高的儿童，可以提前将其列入重点随访对象。

在实际应用中，遗传高风险并不意味着需要立即采取药物或器械干预措施。更合理的处理方式，是将远视储备、眼轴长度和增长速度进行动态结合以做出判断。针对遗传风险高且远视储备低、眼轴增长较快的儿童，可以将复查间隔缩短，加强户外活动及近距离用眼管理，对遗传风险较高但眼轴和屈光发育稳定的儿童，则可把常规监测和生活方式干预作为主要方式。这样可以防止遗漏高危儿童，并且能够减少仅根据遗传结果产生的过度干预。

3.2 分层干预：判断快速进展风险

针对那些已经发生近视的儿童来说，遗传风险预测的重点内容应当由是否会发生近视转变成是否会高度近视。临床工作中经常会遇到这种情况，不同儿童虽然初始屈光度接近，但是后续进展速度会有明显差异。在此时，PRS 或者联合遗传风险模型可以作为一种辅助性的指标，从而帮助识别出进展风险相对较高的个体。

如果儿童具有较高的遗传风险、父母患有高度近视、眼轴增长速度较快、户外活动时间较少、持续近距离用眼，那么该儿童发展成高度近视的可能性会更大。这类儿童可以成为主要管理对象，根据现行近视管理指南和实际情况，采用比较积极的近视控制方式，如低浓度阿托品、角膜塑形镜、离焦框架镜等^[4-5,17-19]。对于那些遗传风险较低、眼轴增长比较稳定并且在生活方式进行调整之后进展缓慢的儿童，可以采用比较常规的随访和干预方案。

遗传风险高低不应该直接决定治疗方式这一点很重要。临床决策仍然要将屈光度变化、眼轴增长速度、年龄、用眼行为、家庭依从性、安全性作为依据。遗传风险的价值体现在可以提高风险判断的精细程度，而不是用来替代医生对进展速度和干预时机进行的综合判断。

3.3 长期管理：辅助高度近视并发症监测

高度近视防控最终要达到的目标是减少病理性近视、和其相关的各种并发症。高度近视患者发生近视性黄斑病变、视网膜裂孔和脱离、黄斑劈裂、脉络膜萎缩、青光眼相关损害的概率会提高。所以患者进入高度近视阶段以后，管理重点要由单纯控制屈光度进展，慢慢转向早期发现眼底并发症和进行长期随访跟踪^[20]。

目前，大部分遗传风险模型主要把注意力放在近视或高度近视本身上，它们对于具体眼底并发症的单独预测能力仍然有不足。因此，在进行高度近视管理时，遗传风险评分不适合被用作并发症诊断的依据。比较合理的做法是，把它看作风险背景之一，和屈光度、眼轴长度、眼底照相、光学相干断层扫描、家族史、随访资料一起进行判断。针对遗传风险较高、家族中存在严重高度近视或病理性近视病史，且自身已经达到高度近视标准的患者，需要增强眼底检查和长期随访的意识。

未来把遗传数据同眼底影像、光学相干断层扫描（OCT）特征、眼轴变化和临床随访资料结合起来，会对建立病理性近视的多模态预测模型起到帮助作用。该多模态预测模型与单纯 PRS 相比更加接近真实的临床场景，并且在判断随访间隔、进行并发症宣教、专病管理路径方面也有更多可能。

4 局限与展望

4.1 表型标准和人群泛化问题

目前在近视遗传风险预测研究中，表型定义还没有达到统一的程度。不同的研究可能把球镜等效屈光度当作终点，有的可能以是否近视作为终点，有的可能着眼于眼轴长度，有的可能关注高度近视，还有的可能以近视性黄斑病变作为终点，而高度近视的界定所采用的标准也存在不同，有的可能是 $\leq -5.00\text{D}$ ，有的可能是 $\leq -6.00\text{D}$ ，还有的可能是将眼轴和眼底病变结合起来的标准^[16]。这些差异会影响到模型训练和结果比较，也会影响临床解释。

PRS 具有明显的人群依赖性，其预测效果会受到发现人群和验证人群祖源差异的影响。以往 GWAS 研究大多使用欧洲人群数据，把这些数据建立的模型应用到东亚或多民族人群时，预测性能会降低。出现这种情况的原因是等位基因频率、连锁不平衡结构、环境暴露模式和表型测量方式存在差异。我国儿童青少年近视患病率较高，教育负荷和用眼行为具有自身特点，直接应用国外模型不太合适。未来需要强化对中国人群，特别是儿童青少年纵向队列进行的 GWAS 和 PRS 开发、外部验证工作。

4.2 单一遗传模型临床价值有限

现有研究已经表明 PRS 可以在群体上区分遗传高风险个体和遗传低风险个体，但是单一遗传模型不能单独为临床决策提供支持。近视的出现和演变由遗传、眼部发育、环境暴露等多种因素共同影响。对于遗传风险较高的儿童，如果他们拥有足够的远视储备、眼轴增长保持稳定并且户外活动比较充分，那么他们的实际进展风险不一定很高，而处于中等遗传风险的儿童，如果眼轴增长速度较快、近距离用眼负荷较大，同样有可能成为高度近视的高危对象。

未来模型建设应当从单一遗传评分转向联合预测。在临床实践中具有较高价值的模型，应当把 PRS、年龄、性别、父母近视史、基线屈光状态、远视储备、眼轴长度及其增长速度、户外活动、近距离用眼等众多因素纳入考虑。对于高度近视和病理性近视，还可以把眼底照相、OCT、脉络膜厚度等影像学指标纳入进来。只有将相对稳定的遗传背景和动态变化的临床表型进行结合，遗传风险预测才更有可能转变成可以执行的防控策略。

4.3 伦理、成本和数据安全问题

遗传风险预测主要应用于儿童和青少年群体，所以解释结果时必须慎重对待。遗传风险较高不代表会高度近视，遗传风险较低不代表不用关心用眼行为和定期检查。若解释出现错误，家长可能会产生焦虑情绪，儿童被贴上标签或者出现过度医疗的现象。因此，遗传检测报告应当主要突出概率性和可干预性，不能仅将风险评分视为诊断结果。

推广之前，成本效益必须先解决。就普通儿童近视筛查而言，屈光检查和眼轴测量已经具有比较高的可及性。如果遗传检测的成本较高，但对比现有的筛查手段所得到的增益却比较有限，那么就不适合将其直接作为普筛项目。比较可行的做法是，先把它用在那些有高度近视家族史、早发近视、进展快或遗传负担重的人群上，然后再看前瞻性队列和真实世界研究的结果，评估它的推广价值。

遗传信息是敏感的健康数据。若未来把遗传风险预测归入学校筛查、儿童眼健康管理或者专病数据库建设，则需要同时制定知情同意、隐私保护、数据存储和结果解释的规范。数据安全和临床解释路径清晰，遗传风险预测才可以进入更大规模的防控实践。

表3 近视遗传风险预测应用中的主要问题与改进方向

Table 3 Main limitations and future directions of genetic risk prediction for myopia

| 主要问题 | 具体表现 | 改进方向 |
|---------|-------------------|----------------|
| 表型标准不统一 | 终点包括屈光度、眼轴、高度近视及并 | 采用统一定义，并设置分层终点 |

| 主要问题 | 具体表现 | 改进方向 |
|----------|---------------------|---------------------|
| | 发症等 | |
| 人群泛化能力有限 | 欧洲模型迁移至东亚人群时性能可能下降 | 建立中国儿童青少年队列并开展外部验证 |
| 儿童纵向数据不足 | 部分研究依赖成人或横断面资料 | 加强长期随访,记录眼轴和屈光进展 |
| 临床阈值不明确 | 高风险分位点与具体干预策略对应不足 | 结合眼轴增长、屈光变化和家族史制定阈值 |
| 伦理与成本问题 | 儿童遗传信息敏感,普筛成本效益尚不明确 | 完善知情同意、数据安全和成本效益评估 |

5 结论

近视特别是高度近视是由遗传易感性、眼部发育情况和环境暴露共同影响所引起的复杂眼病。GWAS、PRS、常见变异和稀有变异联合模型的发展,给识别高度近视高危个体提供了新的技术方法。已有研究表明,遗传风险评分在群体上可以帮助分辨近视和高度近视的高风险人群,但是该预测效果会受到表型定义、祖源背景、年龄结构、验证队列的影响,不能单独决定临床干预。

就防控转化而言,遗传风险预测比较适合和屈光状态、远视储备、眼轴长度、父母近视史、户外活动、近距离用眼等多因素结合使用,以用于儿童青少年近视筛查前移、近视进展风险分层和高度近视长期管理。未来可以依靠中国人群纵向队列和多中心数据库,形成结合遗传、临床、环境和影像信息的整体预测模式,并通过前瞻性研究来验证其在临床上的实际增益效果。遗传风险预测只有转化为清晰明确的筛查频率、随访间隔、干预建议,才可以切实服务于高度近视的精准防控。

参考文献

- [1] Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1036-1042.
- [2] Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, et al. Myopia and associated pathological complications[J]. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 2005, 25(5): 381-391.
- [3] 教育部,国家卫生健康委员会,国家体育总局,等.综合防控儿童青少年近视实施方案[EB/OL]. 2018[2026-05-15]. <https://www.nhc.gov.cn/jkj/c100063/201808/0449e83bf5d040a7b257387db8cf24a7.shtml>.
- [4] 国家卫生健康委办公厅.儿童青少年近视防控适宜技术指南(更新版)[EB/OL]. 2021[2026-05-15]. <https://www.nhc.gov.cn/jkj/c100062/202110/a05ccaf5773a436486d2d79b59c0a5e9.shtml>.
- [5] Gifford KL, Richdale K, Kang P, et al. IMI—clinical management guidelines report[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2019, 60(3): M184-M203.
- [6] Enthoven CA, Tideman JW, Polling JR, et al. Interaction between lifestyle and genetic susceptibility in myopia: the Generation R study[J]. *European Journal of Epidemiology*, 2019, 34(8): 777-784.
- [7] Voogelaar M, Tedja MS, Guggenheim JA, et al. IMI—Myopia Genetics Report[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2025, 66(13): 22.
- [8] Ghorbani Mojarrad N, Plotnikov D, Williams C, et al. Association between polygenic risk score and risk of myopia[J]. *JAMA Ophthalmology*, 2020, 138(1): 7-13.
- [9] Tedja MS, Wojciechowski R, Hysi PG, et al. Genome-wide association meta-analysis highlights light-induced signaling as a driver for refractive error[J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(6): 834-848.
- [10] Lanca C, Kassam I, Patasova K, et al. New polygenic risk score to predict high myopia in Singapore Chinese children[J]. *Translational Vision Science & Technology*, 2021, 10(8): 26.
- [11] Yuan J, Qiu R, Wang Y, et al. Exome-wide genetic risk score to predict high myopia across multi-ancestry populations[J]. *Communications Medicine*, 2024, 4: 280.
- [12] Kassam I, Foo LL, Lanca C, et al. The potential of current polygenic risk scores to predict high myopia and myopic macular degeneration in multiethnic Singapore adults[J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(8): 890-902.
- [13] Clark R, Lee SSS, Du R, et al. A new polygenic score for refractive error improves detection of children at risk of high

- myopia but not the prediction of those at risk of myopic macular degeneration[J]. EBioMedicine, 2023, 91: 104551.
- [14] He HL, Liu YX, Song H, et al. Initiation of China Alliance of Research in High Myopia: protocol for an AI-based multimodal high myopia research biobank[J]. BMJ Open, 2023, 13(12): e076418.
- [15] Lin HJ, Huang YT, Liao WL, et al. Developing a polygenic risk score with age and sex to identify high-risk myopia in Taiwan[J]. Biomedicines, 2024, 12(7): 1619.
- [16] Flitcroft DI, He M, Jonas JB, et al. IMI—defining and classifying myopia: a proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2019, 60(3): M20-M30.
- [17] Wang Z, Wang P, Jiang B, et al. The efficacy and safety of 0.01% atropine alone or combined with orthokeratology for children with myopia: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2023, 18(7): e0282286.
- [18] Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Low-concentration atropine for myopia progression study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control[J]. Ophthalmology, 2019, 126(1): 113-124.
- [19] Bullimore MA, Brennan NA. Myopia control: why each diopter matters[J]. Optometry and Vision Science, 2019, 96(6): 463-465.
- [20] Ohno-Matsui K, Wu PC, Yamashiro K, et al. IMI Pathologic Myopia[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2021, 62(5): 5.

基金项目：首都卫生发展科研专项（首发 2022-2G-4254）。

¹ 第 1 作者简介：唐俊炜（2005-），男，北京林业大学生态与自然保护学院野生动物与自然保护管理专业本科在读，保护基因组学。 E-mail: tangjunweijuunwei@bjfu.edu.cn。

*** 通讯作者简介：**王立坤（1982-），男，博士研究生，副研究员，研究方向：生物信息学与医学遗传学。 E-mail:wanglk@pku.edu.cn。