

微小 RNA 与近视的相关研究

肖丹 综述 兰长骏 廖莹 审校

川北医学院附属医院眼科 川北医学院眼视光学系,南充 637000

通信作者:廖莹,Email:aleexand@163.com

【摘要】 微小 RNA(miRNA)是一类能在转录后水平对靶 mRNA 进行调控的非编码小 RNA,在多种生物学过程中发挥重要的调节作用,属于表观遗传学范畴。既往研究认为近视是由遗传和环境因素共同作用的复杂疾病,近年来发现表观遗传调控与近视关系密切,其中 miRNA 对近视的发生及发展起着重要的作用。本文将介绍 miRNA 的结构与功能,从 miRNA 在近视相关组织(视网膜和巩膜)中的差异表达以及 miRNA 对同源盒基因 6(PAX6)、I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(COL1A1)基因和基质金属蛋白酶 2(MMP2)基因等近视相关基因的调控等方面,对近视研究领域的 miRNA 研究进展进行综述。

【关键词】 微小 RNA; 近视; 病因; 表观遗传学

基金项目: 四川省科技厅应用基础研究项目(19YYJC1288); 四川省卫生健康委员会科研项目(17PJ529); 南充市校科技战略合作项目(NSMC20170450); 川北医学院博士科研基金项目(CBY14-QD-05)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.014

Relationship between microRNAs and myopia

Xiao Dan, Lan Changjun, Liao Xuan

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Department of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Liao Xuan, Email: aleexand@163.com

【Abstract】 MicroRNA (miRNA) is a kind of non-coding small RNAs, which can regulate target mRNA at post-transcriptional level and play an important regulatory role in a variety of biological processes in epigenetics field. Myopia is a complex disease caused by both genetic and environmental factors. Recently, epigenetic regulation has been found to be closely related to pathogenesis of myopia, in which miRNA play an important role. This article briefly introduced structure and function of miRNAs, differential expression of miRNA in ocular tissues (retina and sclera) and miRNA regulation of myopia-related genes, such as paired box 6 (PAX6), type I collagen $\alpha 1$ chain (COL1A1) and matrix metalloproteinase 2 (MMP2). The progress of miRNAs research was reviewed.

【Key words】 MicroRNAs; Myopia; Etiology; Epigenetics

Fund program: Sichuan Science and Technology Department Projects (19YYJC1288); Sichuan Health and Family Planning Commission Projects (17PJ529), Nanchong City and College Cooperation Projects (NSMC20170450); North Sichuan Medical College Doctoral Research Fund Projects (CBY14-QD-05)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.014

近视是常见的屈光不正,全球范围内约有 16 亿近视患者,占总人口数的 21%。近视发病率和严重程度正在增加。东亚地区青年近视发生率为 80%~90%,其中 10%~20% 为高度近视^[1]。预计 2050 年近视患者将达世界人口的 50%,且近 10% 的人口会发展为高度近视^[2-3]。近视可通过光学矫正或屈光手术等方式改善视力,但随着近视度数增加和眼轴延长,罹患黄斑病变、视网膜脱离、青光眼等并发症的风险也明显增加,造成严重的视力损害,甚至盲,同时带来沉重的社会负担和经济负担,成为重要的全球性公共卫生问题。20 世纪 70 年代就有研究表明,通过形觉剥夺或光学离焦改变动物

的视觉体验,可在发育过程中诱导近视^[4]。近视的病因和发病机制仍未完全阐明。目前普遍认为近视是遗传和环境因素共同作用的复杂疾病。表观遗传在介导环境因素与基因表达之间发挥重要作用,其中非编码 RNA,尤其是微小 RNA (microRNA, miRNA) 在表观遗传修饰中扮演重要角色,可在基因水平和染色体水平对基因表达进行调节^[5]。研究表明,miRNA 与近视发生及发展中的巩膜生长调控相关^[6]。本文就 miRNA 与近视的关系,对近年来 miRNA 在近视领域的研究进展进行综述。

1 miRNA 简介

miRNA 是一类在生物进化过程中高度保守的内源性非编码单链 RNA, 长度约 22 个核苷酸, 能够与靶 mRNA 的 3' 端非翻译区的碱基互补配对来抑制其翻译或使其降解, 从而导致基因沉默, 对机体的生长、发育和防止各种疾病的发生及发展具有重要的调节功能^[7-8]。miRNA 在动物和植物中均大量表达, 在跨物种间具有高度保守性, 如线虫中约 55% 的 miRNA 可在人类中找到相应的同源基因^[9]。目前, miRNA 序列数据库 21.0 已收录 28 654 个发夹前体 miRNA 的条目, 在 223 个物种中表达了 35 828 个成熟 miRNA 产物。研究显示, 1 个 miRNA 可调控多个靶 mRNA, 而 1 个 mRNA 也同时受多个 miRNA 调控。哺乳动物中 60% 以上的蛋白基因均受 miRNA 调控^[10]。miRNA 除了能抑制基因表达外, 还可作为转录调控因子、翻译激活因子以及蛋白质的拮抗剂而发挥作用。研究发现, miRNA 能与蛋白质受体结合并触发其下游信号传导途径而发挥作用^[11]。

2 miRNA 与近视靶组织

近视发生及发展的模式是视觉诱发信号激发的级联反应。视网膜上的感光细胞能将外界环境中的视觉信息转换成生物信号, 通过一系列信号转导系统将信号沿视网膜-色素上皮-脉络膜-巩膜途径传递, 导致巩膜重塑和眼轴延长, 进而发生近视, 因此视网膜和巩膜是近视发生及发展的重要靶组织^[12]。近年来近视相关的视网膜和巩膜研究发现, 大量 miRNA 的表达量异常可能与近视有密切关系。Mei 等^[13]通过对形觉剥夺性近视小鼠模型相关 miRNA 芯片表达谱数据 (GSE58124) 进行数据处理和分析发现, 至少 8 个 miRNA 可能参与调节小鼠形觉剥夺性近视的形成过程。Luo 等^[14]在形觉剥夺性近视小鼠视网膜和巩膜中发现具有差异表达的 75 个 miRNA, 其中包括 miR-302、miR-466 和 miR-669 等。Tkatchenko 等^[15]对形觉剥夺性近视 C57BL/6J 小鼠的视网膜和巩膜中近视相关的 miRNA 表达谱进行研究, 在巩膜中未检测到差异表达的 miRNA, 但在近视小鼠视网膜中发现了 53 种 miRNA 出现差异表达, 表明 miRNA 可能参与眼屈光系统发育的调控。

巩膜作为轴性近视发病的最终靶组织, 其细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑是近视发病机制研究的重点。Metlapally 等^[6]通过对成人和胎儿巩膜样品微阵列分析发现, 胎儿巩膜显示 mir-214、let-7c、let-7e、mir-103、mir-107 和 mir-98 表达增加, 并首次绘制人巩膜 miRNA 表达谱。Metlapally 等^[16]进一步比较了形觉剥夺性近视小鼠实验眼和对照眼全基因组巩膜表达谱发现, 54 个差异表达的 miRNA (24 个 miRNA 被上调, 30 个 miRNA 被下调) 和 261 个 mRNA 的表达显著变化。对于近视动物模型中巩膜全基因组表达谱的特征及 miRNA 在近视中作用的理解, 将为识别关键的基因信号通路、探索特定的分子机制和鉴定近视基因提供线索。

3 miRNA 与近视靶基因

鉴于复杂疾病遗传模式不确定性、遗传异质性以及复杂性

等特点, 确定近视易感基因成为研究工作的难点。近年来, 随着高通量基因分型和生物信息技术的迅猛发展, 全基因组关联研究和二代测序技术的广泛开展, 迄今已有多项研究对近视相关表型的遗传易感基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 进行探索和研究^[17-18]。某些特定区域的 SNP 可通过转录后基因调控增加发病风险。研究表明, miRNA 可与位于基因 3' 非翻译区中的 SNP 相互作用而干扰目的基因表达^[19]。

3.1 同源盒基因 6

同源盒基因 6 (paired box 6, PAX6) 是同源盒基因家族成员之一, 位于人类第 11 号染色体短臂 13 位点 (11p13), 编码一个含 422 个氨基酸的转录调控因子, 该转录因子包括有配对盒序列和同源结构域序列, 通过识别特定 DNA 序列而调节靶基因的表达; 其羧基端结构域富含脯氨酸、丝氨酸和苏氨酸, 具有潜在的 DNA 激活功能。PAX6 基因在脊椎动物和非脊椎动物中均十分保守, 提示其在生物生长发育中的重要性。目前已经发现, PAX6 基因突变可能导致先天性无虹膜、视网膜母细胞瘤、黄斑发育不良和 Peters 异常等眼病。

3.1.1 miR-328 与 PAX6 基因 Liang 等^[20]在中国台湾进行一项病例对照关联研究, 发现 PAX6 基因的 3' 非翻译区功能性单核苷酸多态 rs662702 可能因受 miR-328 下调导致 PAX6 蛋白水平降低, 这种功能多态性与极高度近视有关。Chen 等^[21]对该多态位点进一步研究发现, miR-328 不能与突变型 PAX6 结合, 下调 PAX6 基因表达, 导致视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞增生增加和巩膜细胞增生减少。运用 JASPAR 数据库在 miR-328 的 2-kb 启动子区域定位了维甲酸应答元件, 并预测它可以调节 miR-328 的表达。进一步研究还发现, RPE 细胞中视黄酸剂量依赖性增加 miR-328 表达, 抑制 PAX6 基因表达。研究发现, miR-328 介导的 PAX6 基因下调在近视发展中起重要作用。

3.1.2 miR-204 与 PAX6 基因 迄今, miR-204 已被证实在眼部疾病、糖尿病以及肿瘤的病理过程中发挥调控作用。Li 等^[22]通过研究小鼠 Dicer1 缺陷型 RPE 发现, miR-204 在调控 RPE 分化程序中的关键作用, miR-204 是调节脊椎动物晶状体发育分子网络的主要调节者。An 等^[23]研究发现, miR-204 在小鼠角膜上皮伤口愈合期间显著下调, 可能是角膜上皮细胞增生和迁移的生物学标志物。Shaham 等^[24]发现脊椎动物眼部 Pax6 基因可通过直接上调 miR-204 来下调多种基因表达, 结果表明在 RPE 细胞中存在 miR-204-MEIS2-PAX6 负反馈环, miR-204 和 PAX6 基因的相互作用与眼屈光系统的早期发育相关。

3.1.3 miR-196a 与 PAX6 基因 Qiu 等^[25]将合成哺乳动物 miR-196a 的前体分子注射到爪蟾胚胎中, 发现 miR-196a 在胚胎初期中异常表达, 导致 PAX6、视网膜同源框基因 1 (retinal homeobox gene 1, RX1)、LIM 同源盒基因 2 (LIM homeobox protein 2, Lhx2) 等眼部相关基因的下调。这种异常表达导致剂量依赖性眼球异常发育, 尤其是小眼球。研究表明, miR-196a 可以靶向参与眼球发育基因网络中的基因, 同时也强调 miRNA 作为新工具在研究眼球发育以及相关疾病中的重要性。

3.2 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链基因

I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链 (collagen type I alpha 1 chain, *COL1A1*) 位于 17 号染色体长臂高度近视候选基因座 MYP5 中, 编码 I 型胶原的 pro- $\alpha 1$ 链, 是编码 I 型胶原主要成分的人类基因。Inamori 等^[26] 在日本人群中证实了 *COL1A1* 基因的 2 个多态性位点与高度近视密切相关。近年来, 关于 miRNA 与 *COL1A1* 基因相关性研究较多, miRNA 是肝纤维化/肺纤维化和心肌纤维化等病理变化中的新型调节剂^[27-29]。Robinson 等^[30] 在角膜伤口愈合过程中发现 miR-133b 能调控转化生长因子 $\beta 1$ 对 *COL1A1* mRNAs 的诱导作用。Tan 等^[31] 在人眼眶成纤维细胞增生的研究中发现, miR-29 能下调 Wnt/ β -catenin 信号通路, 进而降低 *COL1A1* 基因的表达。在近视发病机制研究方面, Xie 等^[32] 通过目标基因软件预测出 miR-29a 和 let-7i 靶向 *COL1A1* 基因, 发现 miR-29a rs157907A/G 多态性与中国人群中高度近视的风险降低有关。

3.3 基质金属蛋白酶 2

基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, *MMP2*) 是基质金属蛋白酶基因家族的成员, 位于人类染色体 16q21, 由 13 个外显子和 12 个内含子所组成, 编码可特异性降解 IV 型胶原蛋白的 IV 型胶原酶。MMPs 及其与多种底物的相互作用能调节细胞外基质组成成分。Xi 等^[33] 研究发现, 在形觉剥夺性近视小鸡巩膜中 *MMP2* 基因的 mRNA 表达水平明显高于对照组。另有相关研究报道 *MMP2* 基因的表达上调, 在豚鼠离焦性近视和形觉剥夺性近视发生中发挥作用^[34-35]。Chen 等^[21] 研究发现, miR-328 负调控 *PAX6* 基因表达, *PAX6* 基因下调可导致巩膜中 *MMP2* 水平增加。在预防近视发展的方法研究中, Zhang 等^[36] 发现 miR-29a 能抑制巩膜成纤维细胞和 RPE 细胞中 *MMP2* 基因表达, 为近视易感基因的鉴定提供了新的证据。

4 小结

随着 miRNA 研究的深入, 研究者对表观遗传的调控机制及其在眼科的前景有了全新的认识。从实验研究方面来看, miRNA 可从眼科手术, 如白内障手术和玻璃体切割手术期间获得的房水、晶状体和玻璃体样本中纯化, 样本获得相对容易。从治疗方面来看, miRNA 因其内源性、无毒性等特点, 目前在肿瘤治疗等领域已进入临床^[37-38]; 眼球因其特殊的解剖结构及生物学特性, 被认为是最适合进行基因治疗的器官, 巩膜是眼部结构中相对安全且易于获得的基因治疗靶点, 同时也是近视发病机制的最终靶组织^[39], 因此 miRNA 在近视防治方面潜能巨大。然而近视的发病是多因素作用的结果。目前的研究已表明, miRNA 的表达与近视发病存在相关性, 但关于 miRNA 靶基因及相关信号通路的研究仍十分有限, 至今还未能发现其中的关键环节和真正意义上的靶点。另外, 现阶段近视与 miRNA 的相关性研究均集中在遗传因素层面, 在环境因素方面尚未见相关研究。研究发现, 户外活动对近视保护作用可能与多巴胺介导了光对近视的抑制有关^[40]; 在眼科相关疾病研究中已有 miRNA 与多巴胺的相关报道, 可作为 miRNA 与近视环境因素相关性研究的切入点^[41]。未来仍需探索 miRNA 的表达变化

对近视发生及发展的影响, 为近视的防治提供新思路。

利益冲突 本研究中所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention [J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 62 : 134-149. DOI:10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
- [2] Hopf S, Pfeiffer N. Epidemiology of myopia [J]. Ophthalmologie, 2017, 114 (1) : 20-23. DOI:10.1007/s00347-016-0361-2.
- [3] 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. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
- [4] Wallman J, Turkel J, Trachtman J. Extreme myopia produced by modest change in early visual experience [J]. Science, 1978, 201 (4362) : 1249-1251.
- [5] Zhe Jing, Xiaomeng Wu. 关注和跟踪表观遗传研究在眼科疾病诊治中的应用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33 (8) : 673-677. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.001.
- [6] Metlapally R, Gonzalez P, Hawthorne FA, et al. Scleral micro-RNA signatures in adult and fetal eyes [J/OL]. PLoS One, 2013, 8 (10) : e78984 [2018-12-03]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804513/. DOI:10.1371/journal.pone.0078984.
- [7] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. Cell, 2004, 116 (2) : 281-297.
- [8] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. Cell, 2009, 136 (2) : 215-233. DOI:10.1016/j.cell.2009.01.002.
- [9] Ibanez-Ventoso C, Vora M, Driscoll M. Sequence relationships among *C. elegans*, *D. melanogaster* and human microRNAs highlight the extensive conservation of microRNAs in biology [J/OL]. PLoS One, 2008, 3 (7) : e2818 [2018-12-03]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486268/. DOI:10.1371/journal.pone.0002818.
- [10] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. Genome Res, 2009, 19 (1) : 92-105. DOI:10.1101/gr.082701.108.
- [11] Fabbri M. MicroRNAs and miReceptors: a new mechanism of action for intercellular communication [J/OL]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373 (1737) : 20160486 [2019-01-05]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158315. DOI:10.1098/rstb.2016.0486.
- [12] Zhang Y, Wildsoet CF. RPE and choroid mechanisms underlying ocular growth and myopia [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, 134 : 221-240. DOI:10.1016/bs.pmbts.2015.06.014.
- [13] Mei F, Wang J, Chen Z, et al. Potentially important microRNAs in form-deprivation myopia revealed by bioinformatics analysis of microRNA profiling [J]. Ophthalmic Res, 2017, 57 (3) : 186-193. DOI:10.1159/000452421.
- [14] Luo X, Tkatchenko T, Tkatchenko A, et al. Evaluation of microRNA expression profiles for form-deprivation myopia in mouse [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 (15) : 3673-3681.
- [15] Tkatchenko AV, Luo X, Tkatchenko TV, et al. Large-scale microRNA expression profiling identifies putative retinal miRNA-mRNA signaling pathways underlying form-deprivation myopia in mice [J/OL]. PLoS One, 2016, 11 (9) : e162541 [2018-12-04]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5021328/. DOI:10.1371/journal.pone.0162541.
- [16] Metlapally R, Park HN, Chakraborty R, et al. Genome-wide scleral micro-and messenger-RNA regulation during myopia development in the mouse [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57 (14) : 6089-6097. DOI:10.1167/iov.16-19563.
- [17] 廖莹, 兰长骏. 高度近视眼全基因组关联研究的进展 [J]. 中华眼科杂志, 2016, 52 (10) : 794-800. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.10.019.
- Liao X, Lan CJ. Advances in genome-wide association study of myopia

- [J]. Chin J Ophthalmol, 2016, 52 (10) : 794-800. DOI: 10. 3760/ cma. j. issn. 0412-4081. 2016. 10. 019.
- [18] Liao X, Lan CJ, Liao D, et al. Exploration and detection of potential regulatory variants in refractive error GWAS [J]. Sci Rep, 2016, 6 : 33090-33097. DOI: 10. 1038/srep33090.
- [19] Knox B, Wang Y, Rogers LJ, et al. A functional SNP in the 3'-UTR of TAP2 gene interacts with microRNA hsa-miR-1270 to suppress the gene expression [J]. Environ Mol Mutagen, 2018, 59 (2) : 134-143. DOI: 10. 1002/em. 22159.
- [20] Liang CL, Hsi E, Chen KC, et al. A functional polymorphism at 3'UTR of the PAX6 gene may confer risk for extreme myopia in the Chinese [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52 (6) : 3500-3505. DOI: 10. 1167/iovs. 10-5859.
- [21] Chen KC, Hsi E, Hu CY, et al. MicroRNA-328 may influence myopia development by mediating the PAX6 gene [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53 (6) : 2732-2739. DOI: 10. 1167/iovs. 11-9272.
- [22] Li T, Pan H, Li R. The dual regulatory role of miR-204 in cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37 (9) : 11667-11677. DOI: 10. 1007/s13277-016-5144-5.
- [23] An J, Chen X, Chen W, et al. MicroRNA expression profile and the role of miR-204 in corneal wound healing [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56 (6) : 3673-3683. DOI: 10. 1167/iovs. 15-16467.
- [24] Shaham O, Gueta K, Mor E, et al. Pax6 regulates gene expression in the vertebrate lens through miR-204 [J/OL]. PLoS Genet, 2013, 9 (3) : e1003357 [2018-12-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597499/>. DOI: 10. 1371/journal.pgen. 1003357.
- [25] Qiu R, Liu Y, Wu JY, et al. Misexpression of miR-196a induces eye anomaly in *Xenopus laevis* [J]. Brain Res Bull, 2009, 79 (1) : 26-31. DOI: 10. 1016/j.brainresbull. 2008. 12. 009.
- [26] Inamori Y, Ota M, Inoko H, et al. The COL1A1 gene and high myopia susceptibility in Japanese [J]. Hum Genet, 2007, 122 (2) : 151-157. DOI: 10. 1007/s00439-007-0388-1.
- [27] Tao R, Fan XX, Yu HJ, et al. MicroRNA-29b-3p prevents Schistosoma japonicum-induced liver fibrosis by targeting COL1A1 and COL3A1 [J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (4) : 3199-3209. DOI: 10. 1002/jcb. 26475.
- [28] Fukunaga S, Kakehashi A, Sumida K, et al. Integrative analyses of miRNA and proteomics identify potential biological pathways associated with onset of pulmonary fibrosis in the bleomycin rat model [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 286 (3) : 188-197. DOI: 10. 1016/j.taap. 2015. 04. 014.
- [29] Panizo S, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M, et al. Regulation of miR-29b and miR-30c by vitamin D receptor activators contributes to attenuate uraemia-induced cardiac fibrosis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32 (11) : 1831-1840. DOI: 10. 1093/ndt/gfx060.
- [30] Robinson PM, Chuang TD, Sriram S, et al. MicroRNA signature in wound healing following excimer laser ablation; role of miR-133b on TGFbeta1, CTGF, SMA, and COL1A1 expression levels in rabbit corneal fibroblasts [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 (10) : 6944-6951. DOI: 10. 1167/iovs. 13-12621.
- [31] Tan J, Tong BD, Wu YJ, et al. MicroRNA-29 mediates TGFbeta1-induced extracellular matrix synthesis by targeting wnt/beta-catenin pathway in human orbital fibroblasts [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7 (11) : 7571-7577.
- [32] Xie M, Li Y, Wu J, et al. Genetic variants in MiR-29a associated with high myopia [J]. Ophthalmic Genet, 2016, 37 (4) : 456-458. DOI: 10. 3109/13816810. 2015. 1101776.
- [33] Xi LY, Yip SP, Shan SW, et al. Region-specific differential corneal and scleral mRNA expressions of MMP2, TIMP2, and TGFB2 in highly myopic-astigmatic chicks [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1) : 11423-11429. DOI: 10. 1038/s41598-017-08765-6.
- [34] Li XJ, Yang XP, Wan GM, et al. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor c-Met in lens-induced myopia in guinea pigs [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126 (23) : 4524-4527.
- [35] Chen M, Qian Y, Dai J, et al. The sonic hedgehog signaling pathway induces myopic development by activating matrix metalloproteinase (MMP)-2 in Guinea pigs [J/OL]. PLoS One, 2014, 9 (5) : e96952 [2018-12-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4014572/>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0096952.
- [36] Zhang Y, Hu DN, Zhu Y, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-2 secretion from scleral fibroblasts and retinal pigment epithelial cells by miR-29a [J/OL]. Biomed Res Int, 2017, 2017 : 2647879 [2018-12-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467432/>. DOI: 10. 1155/2017/2647879.
- [37] Hayes J, Peruzzi PP, Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy [J]. Trends Mol Med, 2014, 20 (8) : 460-469. DOI: 10. 1016/j.molmed. 2014. 06. 005.
- [38] Simonson B, Das S. MicroRNA therapeutics; the next magic bullet? [J]. Mini Rev Med Chem, 2015, 15 (6) : 467-474.
- [39] Metlapally R, Wildsoet CF. Scleral mechanisms underlying ocular growth and myopia [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, 134 : 241-248. DOI: 10. 1016/bs.pmbts. 2015. 05. 005.
- [40] Norton TT. What do animal studies tell us about the mechanism of myopia-protection by light? [J]. Optom Vis Sci, 2016, 93 (9) : 1049-1051. DOI: 10. 1097/OPX. 0000000000000917.
- [41] Tao Z, Dai J, He J, et al. The influence of NaIO₃-induced retinal degeneration on intra-retinal layer and the changes of expression profile/morphology of DA-ACs and mRGCS [J]. Mol Neurobiol, 2013, 47 (1) : 241-260. DOI: 10. 1007/s12035-012-8366-6.

(收稿日期:2019-02-19 修回日期:2019-05-23)

(本文编辑:杜娟)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者1名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

(本刊编辑部)