

生长因子在高度近视中的作用研究进展

訾迎新 综述 金明 审校

中日友好医院眼科, 北京 100029

通信作者: 金明, Email: jinming57@163.com

【摘要】 随着眼轴的进行性增长, 高度近视患者的眼底会出现一系列退行性病变, 如视盘表面及周围改变、后巩膜葡萄肿、后极部视网膜和脉络膜改变及周边部视网膜改变等。高度近视眼底病变可致永久性视力损害, 甚至失明。目前近视的发病机制仍不明确, 研究发现多种生长因子参与眼球的生长和重塑。其中, 转化生长因子(TGF)、神经生长因子(NGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、结缔组织生长因子(CTGF)、胰岛素样生长因子(IGF)等在高度近视中的作用逐渐被研究者关注。本文就生长因子在高度近视中的作用研究进展进行综述。

【关键词】 生长因子; 高度近视; 转化生长因子; 神经生长因子; 成纤维细胞生长因子; 结缔组织生长因子; 胰岛素样生长因子

基金项目: 国家自然科学基金项目(81574029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200512-00334

The role of growth factors in high myopia

Zi Yingxin, Jin Ming

Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Jin Ming, Email: jinming57@163.com

【Abstract】 With the progressive growth of the ocular axis, the fundus of high myopia appears a series of degenerative diseases, such as changes in the surface and surroundings of the optic disc, posterior staphyloma, retinal and choroidal atrophy, peripheral retinal changes. High myopia fundus lesion can cause permanent visual impairment and even blindness. Although the pathogenesis of myopia is not clear, a variety of growth factors have been found to be involved in the growth and remodeling of the eyeball. The role of transforming growth factor (TGF), nerve growth factor (NGF), fibroblast growth factor (FGF), connective tissue growth factor (CTGF), insulin-like growth factor (IGF) in high myopia has gradually attracted the attention of researchers. This article reviews the latest research progress of the role of growth factors in high myopia.

【Key words】 Growth factors; High myopia; Transforming growth factor; Nerve growth factor; Fibroblast growth factor; Connective tissue growth factor; Insulin-like growth factor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81574029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200512-00334

近视的发生受遗传易感性与环境暴露等复杂因素的影响。高度近视和病理性近视(pathological myopia, PM)多伴随或者导致白内障、玻璃体病变、黄斑病变、视网膜脱离与劈裂等严重并发症。流行病学的调查结果显示, 全球约有 1.63 亿人患有高度近视, 占总人口的 2.7%, 到 2050 年, 预计将有 9.38 亿人患有高度近视, 占总人口的 9.8%^[1]。目前我国高度近视人群呈现出年轻化的趋势, 青少年高度近视患病率为 6.69%~38.4%^[2-4]。高度近视可导致患者的视力永久性损害, 甚至失明^[5]。巩膜的病理改变是近视发生的重要机制。生长因子是一类由多种细胞分泌的存在于生物体内的多肽类物质, 通过与

特异的、高亲和的细胞膜受体结合发挥细胞调节功能^[6]。近年来, 转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等在近视发病中的作用成为研究热点, 它们通过与生长因子受体结合产生效应, 引起眼轴延长, 导致近视形成^[7]。本文就生长因子在高度近视中的作用研究进行综述, 进一步了解生长因子在高度近视中的具体机制, 以期从生长因子角度出发来防治高度近视的并发症。

1 TGF

TGF 由 TGF α 和 TGF β 两种类型组成,能调节细胞增生、分化,具有促进细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 形成、免疫调节作用的生长因子^[8]。TGF β 的三种亚型 TGF β_{1-3} ,通过自分泌或旁分泌的方式发挥生物学效应,主要参与高度近视的发生、发展。眼轴延长是高度近视主要的病理特征,巩膜主要由 ECM 和少量细胞组成,在维持眼部正常形状和眼组织完整性方面起着重要的作用。研究发现 TGF β_1 和 TGF β_2 在巩膜组织中均有表达^[9]。Fu 等^[10] 研究指出 TGF- β 能促进成纤维细胞的代谢,包括增加葡萄糖、氨基酸的转运和糖酵解等,从而使 ECM 产生增加;还可促进 ECM 沉积在组织、器官,这一作用是通过抑制基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 表达,促进组织金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMP) 的表达,减少 ECM 降解来实现的。MMP 作为 ECM 的降解酶,能促进巩膜基质蛋白及胶原降解,参与巩膜重塑的过程。Mao 等^[11] 发现形觉剥夺性近视 (form deprivation myopia, FDM) 模型豚鼠眼膜、脉络膜、视网膜上 TGF- β_2 的表达减少。张兰兰等^[12] 认为 TGF- β 通过改变巩膜细胞表型,增强巩膜收缩来诱发近视。Mebrien 等^[13] 研究也发现 FDM 动物模型中 TGF- β 含量降低,使得 MMP 促进 ECM 的降解,ECM 的胶原、蛋白多糖减少,巩膜变薄,最终导致高度近视的发生。总之,TGF- β 是引起近视组织病理学改变的生长因子之一,主要影响高度近视眼巩膜扩张中细胞的生长、分化和迁移。

2 NGF

NGF 具有维持感觉神经元的存活、促进神经纤维的生长、增加感觉神经肽基因表达的作用,是最早发现的神经营养素家族成员之一^[14-15]。NGF 有两种受体,一种是分子量为 140 KDa 的高亲和力受体原肌球蛋白相关激酶受体 A (high-affinity tyrosine kinase receptors, TrkA),另一种是分子量为 7 KDa 的低亲和力的受体 p75。在视网膜中,NGF 由视网膜神经节细胞、双极神经元及胶质细胞以局部旁分泌或者自分泌的方式产生并被利用。随着高度近视的发展,视网膜感光细胞不断减少,这一过程涉及到多种基因的激活、表达、调控等,凋亡可能是其机制之一。Colafrancesco 等^[16] 发现 NGF 通过减少神经节细胞的凋亡来保护视网膜。在视觉系统的发育过程中,NGF、TrkA、p75 和其他神经营养因子及其受体在视觉中心中均高表达,其中 NGF 能够影响神经元的增生、存活以及选择性的凋亡。NGF 通过与 TrkA 受体结合激活信号通路,维持神经元的存活和分化^[17]。在 FDM 豚鼠模型中,Davis 等^[18] 分别采用免疫组织化学方法和荧光定量 PCR 技术检测 NGF 和 TrkA 蛋白质和基因水平的表达,结果显示随着形觉剥夺时间的延长,视网膜中 NGF 和 TrkA 蛋白及核酸表达减少,推测 NGF 和 TrkA 结合能介导视网膜细胞的生长发育,参与视网膜细胞内的信息调控,促进功能性视网膜发育期的分化。陈悦等^[19] 发现 FDM 豚鼠模型视网膜神经细胞和非神经细胞中 NGF 和 TrkA 均有表达,

Nastri 等^[20] 证实通过局部点眼的方式补充外源性 NGF 可修复 FDM 模型视网膜的损伤。FDM 通过下调 NGF 与 TrkA 基因的转录水平减少 NGF 与 TrkA 蛋白的合成^[21]。Muzi 等^[22] 研究也证实 NGF 与多巴胺、脑啡肽等近视调控物质相互作用,通过 TrkA 的信号转导,直接或间接参与调控近视因子的合成、释放,最终导致近视形成与高度近视的发展。

3 FGF

FGF 是目前已知的最大的生长因子家族之一,碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 是 FGF 家族中的重要一员^[23]。bFGF 属于多肽家族,在胚胎期及成年动物眼中广泛分布,其受体分为两类:一类是由 FGFR1-4 四型构成的成纤维细胞生长因子跨膜受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR),属酪氨酸蛋白激酶类高亲和力受体;另一类硫酸肝素蛋白多糖 (heparan sulfate proteoglycans, HSPG),属低亲和力受体。bFGF 通过与 HSPG 结合,增强 FGFR 酪氨酸激酶活性,激活信号转导途径^[24]。由视网膜神经节细胞和内核层细胞合成的 bFGF,以自分泌或旁分泌的方式发挥对视网膜新陈代谢的调节作用^[25]。赵雯等^[26] 检测 FDM 眼后极部巩膜中的 bFGF 含量明显减少,观察到随着 FDM 模型建立时间的延长,巩膜 bFGF 蛋白的含量也继续下降,提出 bFGF 是 FDM 发生、发展中重要的生长因子。Abe 等^[27] 指出 FDM 引起视网膜中 bFGF 合成或释放变少,bFGF 受体的数量减少,敏感性降低;bFGF 能促进多巴胺的合成,由于多巴胺可抑制 FDM 眼轴的拉长,补充外源性 bFGF 能拮抗 FDM 的发生和发展。Hsi 等^[28] 研究认为超高度近视与 FGF10 基因 rs399501 位点有相关性。An 等^[29] 指出 bFGF 与 TGF 共同影响 MMP 的表达来调控 ECM。总之,bFGF 能抑制近视发展。

4 CTGF

CTGF 是即刻早期基因 CCN 家族成员之一,属于 ECM 相关蛋白,其生物学效应包括刺激细胞增生、迁移,促进 ECM 的生成、新生血管形成,参与细胞黏附、细胞凋亡等^[30]。Kawata 等^[31] 提出 CTGF 的受体是低密度脂蛋白受体相关蛋白/ α -2 巨球蛋白受体 (LRP),通过与 HSPG 复合受体结合而发挥作用。Sriram 等^[32] 研究认为,TGF- β 通过激活 SMAD 通路诱导 CTGF 表达,需要 CTGF 启动子中的 SMAD3、SMAD4 结合元件的参与。此外蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、磷脂酶 C、酪氨酸激酶及 RAS/MEK/ERK 信号通路等可引起 CTGF 的高表达,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与受体结合激活磷酸肌醇-3 (phosphatidylinositol-3, PI₃) 激酶及 AKT/PKB 通路,促使 NF- κ B 进入核内与 CTGF 启动子内的 NF- κ B 结合位点相结合;其他细胞因子如 IGF-1、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 及 TGF- α /EGF 的复合体也能刺激 CTGF mRNA 的表达,但它们的作用相对较弱且短暂。高蕾等^[33] 发现 FDM 豚鼠模型后极部巩膜中 CTGF 表达增强。

5 IGF

IGF 化学结构和胰岛素原相似,是具有胰岛素样代谢效应

的因子^[34]。IGF-1具有维持细胞增生和分化,调控细胞的成熟、再生,抑制细胞凋亡等广泛作用。IGF-1通过与细胞膜 IGF-1受体(IGF-1R)结合,使酪氨酸蛋白激酶激活磷酸化反应,将活化的信号传递至细胞核进行转录,引起细胞促有丝分裂、促生长及胰岛素样生物学效应。研究发现,IGF-1结合 IGF-1R后,可引起眼轴增长,促进近视屈光度的增加,甚至发生高度近视^[35]。另有研究通过动物实验及细胞培养等发现,IGF-1使巩膜软骨细胞产生增多,减少纤维母细胞和ECM的合成,引起巩膜组织增生^[36-37]。随着FDM模型的建立,后极部巩膜 IGF-1R mRNA的表达明显增加,巩膜组织 MMP和TIMP表达失衡,MMP的活性明显增强而发生近视。Deng等^[38]观察到,随着豚鼠发育,IGF-2 mRNA表达水平呈现逐渐降低的生理趋势,而其在FDM豚鼠后极部巩膜中的表达却明显升高,并且IGF-2 mRNA表达水平随着FDM模型建立时间的延长呈现逐渐升高的趋势,说明在FDM豚鼠巩膜重塑过程中IGF-2发挥重要作用。总之,IGF作为一种近视信使,通过VEGF降解MMP,减少巩膜成纤维细胞生长与ECM的合成,导致巩膜重塑变薄、眼轴延长而出现高度近视。

6 其他生长因子

VEGF、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等通过直接或间接增加角膜和巩膜基质参与近视的发生发展^[39-40];白细胞介素类生长因子、红细胞生成素、集落刺激因子等主要通过影响脉络膜引起高度近视病变^[41-43]。除了上述的生长因子以外,还可能存在一些目前未知的因子,通过多通路、多层次调节眼睛的各组成部分,从而诱导产生高度近视,许多假说还有待进一步探索和考证。

综上所述,高度近视形成机制非常复杂,多种生长因子参与眼轴的生长和巩膜重塑。生长因子在高度近视形成中的具体作用机制以及生长因子系统和其他近视相关物质是否具有协同作用等问题仍有待进一步研究探索从而为临床高度近视及其并发症的预防提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
- [2] Li Y, Liu J, Qi P. The increasing prevalence of myopia in junior high school students in the Haidian District of Beijing, China: a 10-year population-based survey [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1): 88 [2018-04-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28606071>. DOI: 10.1186/s12886-017-0483-6.
- [3] Sun J, Zhou J, Zhao P, et al. High prevalence of myopia and high myopia in 5060 Chinese university students in Shanghai [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(12): 7504-7509. DOI: 10.1167/iovs.11-8343.
- [4] Wang TJ, Chiang TH, Wang TH, et al. Changes of the ocular refraction among freshmen in National Taiwan University between 1988 and 2005 [J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23(5): 1168-1169. DOI: 10.1038/eye.2008.184.
- [5] 中华医学会眼科学分会眼视光学组. 重视高度近视防控的专家共识(2017) [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2017, 19(7): 385-389. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2017.07.001.
- [6] Ophthalmic optics group of Chinese medical association. Consensus: prevention and control of high myopia [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 19(7): 385-389. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2017.07.001.
- [7] 史德龙, 吴建峰, 李国平, 等. 生长因子在近视发病及发展中作用的研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(7): 1273-1275. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.16.
- [8] Shi DL, Wu JF, Li GP, et al. Research progress of growth factors in the pathogenesis and developments of myopia [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 16(7): 1273-1275. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.16.
- [9] 孙明牡, 张丰菊. 病理性近视发病机制相关研究新进展 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2014, 32(4): 393-397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2014.04.001.
- [10] Massagué J. TGF β signalling in context [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(10): 616-630. DOI: 10.1038/nrm3434.
- [11] 周凌霄, 张林, 王理论, 等. 形觉剥夺性近视豚鼠巩膜形态及 TGF- β 2 表达的变化 [J]. *国际眼科杂志*, 2011, 11(4): 602-604. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.04.012.
- [12] Zhou LX, Zhang L, Wang LL, et al. Changes of sclera structure and expression of TGF- β 2 in form deprivation myopia of guinea pig [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 11(4): 602-604. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.04.012.
- [13] Fu XY, Zhang XF, Xia W, et al. Effects of 530 nm monochromatic light on basic fibroblast growth factor and transforming growth factor- β 1 expression in Müller cells [J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(5): 904-909. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.05.09.
- [14] Mao JF, Liu SZ, Qin WJ, et al. Modulation of TGF β (2) and dopamine by PKC in retinal Müller cells of guinea pig myopic eye [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4(4): 357-360. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.06.
- [15] 张兰兰, 刘琼, 于健, 等. 转化生长因子- β (TGF- β)影响豚鼠巩膜成纤维细胞增殖和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达的研究 [J]. *眼科新进展*, 2016, 36(11): 1011-1015. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2016.0270.
- [16] Zhang LL, Liu Q, Yu J, et al. Effects of TGF- β on cellular proliferation and α -SMA expression in guinea pig scleral fibroblasts [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(11): 1011-1015. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2016.0270.
- [17] McBrien NA. Regulation of scleral metabolism in myopia and the role of transforming growth factor-beta [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 114: 128-140. DOI: 10.1016/j.exer.2013.01.014.
- [18] Tirassa P, Rosso P, Iannitelli A. Ocular nerve growth factor (NGF) and NGF eye drop application as paradigms to investigate NGF neuroprotective and reparative actions [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1727: 19-38. DOI: 10.1007/978-1-4939-7571-6_2.
- [19] Carleton LA, Chakravarthy R, van der Sloot AM, et al. Generation of rationally-designed nerve growth factor (NGF) variants with receptor specificity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 700-705. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.003.
- [20] Colafrancesco V, Coassin M, Rossi S, et al. Effect of eye NGF administration on two animal models of retinal ganglion cells degeneration [J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2011, 47(3): 284-289. DOI: 10.4415/ANN_11_03_08.
- [21] Marlin MC, Li G. Biogenesis and function of the NGF/TrkA signaling endosome [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2015, 314: 239-257. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2014.10.002.
- [22] Davis JB. ELISA for monitoring nerve growth factor [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1606: 141-147. DOI: 10.1007/978-1-4939-6990-6_10.
- [23] 陈悦, 张金嵩, 朱子诚. 形觉剥夺性近视豚鼠视网膜中神经生长因子及其受体的表达 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2007, 25(6): 439-442. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.06.011.
- [24] Chen Y, Zhang JS, Zhu ZC. Expression of NGF and high affinity NGF receptor in retinal tissue of guinea pigs with form deprivation myopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2007, 25(6): 439-442. DOI: 10.3760/

- ema. j. issn. 2095-0160. 2007. 06. 011.
- [20] Nastri G, Benusiglio E, Sellitti L, et al. Does anti-NGF inhibit depressive myopia onset[J]. *Int J Ophthalmol*, 1998, 3: 30-35.
- [21] Telegina DV, Kolosova NG, Kozhevnikova OS. Immunohistochemical localization of NGF, BDNF, and their receptors in a normal and AMD-like rat retina[J/OL]. *BMC Med Genomics*, 2019, 12(Suppl 2): 48 [2018-04-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30871541>. DOI: 10.1186/s12920-019-0493-8.
- [22] Muzi S, Colafrancesco V, Sornelli F, et al. Nerve growth factor in the developing and adult lacrimal glands of rat with and without inherited retinitis pigmentosa[J]. *Cornea*, 2010, 29(10): 1163-1168. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181d3d3f9.
- [23] Frost MR, Norton TT. Alterations in protein expression in tree shrew sclera during development of lens-induced myopia and recovery[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(1): 322-336. DOI: 10.1167/iovs.11-8354.
- [24] Yafai Y, Iandiev I, Lange J, et al. Basic fibroblast growth factor contributes to a shift in the angioregulatory activity of retinal glial (Müller) cells[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68773 [2018-04-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23861940>. DOI: 10.1371/journal.pone.0068773.
- [25] Patel NS, Rhinn M, Semprich CI, et al. FGF signalling regulates chromatin organisation during neural differentiation via mechanisms that can be uncoupled from transcription[J/OL]. *PLoS Genet*, 2013, 9(7): e1003614 [2018-04-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23874217>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003614.
- [26] 赵雯, 吴建峰, 毕宏生. 碱性成纤维细胞生长因子与转化生长因子β在近视网膜中的作用的研究进展[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2013, 15(12): 765-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.12.016.
- Zhao W, Wu JF, Bi HS. Progress in research on basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-β in the myopic sclera[J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 15(12): 765-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.12.016.
- [27] Abe M, Yokoyama Y, Ishikawa O. A possible mechanism of basic fibroblast growth factor-promoted scarless wound healing: the induction of myofibroblast apoptosis[J]. *Eur J Dermatol*, 2012, 22(1): 46-53. DOI: 10.1684/ejd.2011.1582.
- [28] Hsi E, Chen KC, Chang WS, et al. A functional polymorphism at the FGF10 gene is associated with extreme myopia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(5): 3265-3271. DOI: 10.1167/iovs.13-11814.
- [29] An J, Hsi E, Zhou X, et al. The FGF2 gene in a myopia animal model and human subjects[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 471-478.
- [30] Takigawa M. An early history of CCN2/CTGF research: the road to CCN2 via hcs24, ctgf, ecogenin, and regenerin[J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(1): 253-264. DOI: 10.1007/s12079-017-0414-6.
- [31] Kawata K, Kubota S, Eguchi T, et al. Role of LRP1 in transport of CCN2 protein in chondrocytes[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 12): 2965-2972. DOI: 10.1242/jcs.101956.
- [32] Sriram S, Robinson P, Pi L, et al. Triple combination of siRNAs targeting TGFβ1, TGFβR2, and CTGF enhances reduction of collagen I and smooth muscle actin in corneal fibroblasts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(13): 8214-8223. DOI: 10.1167/iovs.13-12758.
- [33] 高蕾, 张林娜, 王红. 结缔组织生长因子在红色闪烁光诱导豚鼠近视眼巩膜内的表达[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2010, 48(6): 72-75.
- [34] Lunn JS, Sakowski SA, McGinley LM, et al. Autocrine production of IGF-I increases stem cell-mediated neuroprotection[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(5): 1480-1489. DOI: 10.1002/stem.1933.
- [35] Zhang X, Zhou X, Qu X. The association between IGF-I polymorphisms and high myopia[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 10158-10167.
- [36] Lee HW, Cheng J, Kovbasnjuk O, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) enhances the protein expression of CFTR[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59992 [2018-04-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23555857>. DOI: 10.1371/journal.pone.0059992.
- [37] Guo L, Du X, Lu C, et al. Association between insulin-like growth factor 1 gene rs12423791 or rs6214 polymorphisms and high myopia: A Meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129707 [2018-04-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076017>. DOI: 10.1371/journal.pone.0129707.
- [38] Deng ZH, Tan J, Liu SZ, et al. The correlation between the regulation of recombinant human IGF-2 on eye growth and form-deprivation in guinea pig[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(4): 519-525. DOI: 10.1007/s00417-009-1287-z.
- [39] Mintz-Hittner HA, Geloneck MM. Review of effects of anti-VEGF treatment on refractive error[J]. *Eye Brain*, 2016, 8: 135-140. DOI: 10.2147/EB.S99306.
- [40] Singh V, Jaini R, Torricelli AA, et al. TGFβ and PDGF-B signaling blockade inhibits myofibroblast development from both bone marrow-derived and keratocyte-derived precursor cells *in vivo*[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 121: 35-40. DOI: 10.1016/j.exer.2014.02.013.
- [41] Zhu D, Yang DY, Guo YY, et al. Intracameral interleukin 1β, 6, 8, 10, 12p, tumor necrosis factor α and vascular endothelial growth factor and axial length in patients with cataract[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117777 [2018-04-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25679504>. DOI: 10.1371/journal.pone.0117777.
- [42] Lu M Z, Bagautdinov DE, Rykun VS. Erythropoietin level in tear and blood plasma of people with myopia including those who wear soft contact lens[J]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 2012, 98(5): 665-675.
- [43] Falavarjani KG, Habibi A, Pourhabibi A, et al. Retinal toxicity of intravitreal granulocyte colony-stimulating factor in rabbit eyes[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(4): 636-639. DOI: 10.1080/02713683.2016.1227447.

(收稿日期: 2019-06-22 修回日期: 2020-05-17)

(本文编辑: 张宇)

读者·作者·编者

本刊对一稿两投的处理

作者投稿请勿一稿两投或一稿多投。本刊编辑部发现一稿两投并经证实后,稿件将不予审理并对作者进行告知。如果发现一稿两用,本刊将做出如下处理:(1)在本刊杂志及网站上刊登撤销该论文及该文系重复发表的声明,并在中华医学会系列杂志上通报。(2)向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。(3)2年内拒绝发表其作为第一作者或通信作者的任何来稿。

文章未在公开发表物上发表者、以不同文字分别投往国外期刊和国内期刊以供不同受众者阅读者不属于一稿两投的行为,但本刊严格遵照国际医学期刊编辑委员会《国际生物医学期刊投稿统一要求》(http://www.icmje.org/urm_main.html),属于以不同语言文字二次发表者,请作者在首次接受稿件的期刊发表后1周再另行投稿,并请提供首次发表期刊同意以不同语言发表的同意函。

(本刊编辑部)