

· 综 述 ·

高度近视蛋白质组学研究及展望

薛敏 综述 任新军 李筱荣 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 天津市视网膜功能与疾病重点实验室 天津市眼科学与视觉科学国际联合研究中心 300384

薛敏现在安徽省第二人民医院眼科,合肥 230041

通信作者:李筱荣,Email:xiaorli@@163.com

【摘要】 高度近视是全世界低视力和致盲眼病的主要原因之一,并且有着日渐严峻的形势,已造成严重的经济和社会负担,然而其发病机制复杂,目前尚未完全阐明。近年来,随着生物学技术的不断进步,利用蛋白质组学技术寻找高度近视动物模型和患者组织中差异表达的功能蛋白质,以期获得与高度近视相关的特异性生物学标志物,为探索高度近视发病机制、诊断方法和治疗措施提供新的思路。本文就高度近视的临床特点、蛋白质组学内容及策略、高度近视蛋白质组学在模型动物眼组织和患者血液、晶状体、房水中的研究进展进行综述,分析蛋白质组学技术在高度近视研究中的突出优势和已有成果,从功能蛋白视角探索高度近视的病理机制,为开发具有治疗价值的特异性分子药物提供理论依据。

【关键词】 近视/病因学;蛋白质组学;综述;高度近视

基金项目: 安徽省卫生健康委科研基金项目 (AHWJ2021b107); 安徽医科大学校科研基金项目 (2020xkj085)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190423-00199

Recent advances and perspectives in proteomic studies of high myopia

Xue Min, Ren Xinjun, Li Xiaorong

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin International Joint Research and Development Centre of Ophthalmology and Vision Science, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China

Xue Min is working at the Ophthalmology, Anhui NO. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230041, China

Corresponding author: Li Xiaorong, Email: xiaorli@@163.com

【Abstract】 As one of the main causes of low vision and blindness in the world, high myopia has become increasingly serious and caused heavy economic and social burden. However, its pathogenesis is complex and has not been fully clarified yet. In recent years, with the continuous progress of biological technology, proteomic technology has been used to find differentially expressed functional proteins in animal models and tissues of high myopic patients in order to obtain specific biological markers related to high myopia, and to provide new insights for exploring the pathogenesis, diagnosis methods and treatment of high myopia. In this article, the clinical characteristics of high myopia, the research content and strategies of proteomics, the research progress of proteomics in high myopia studying eye tissues of model animals and the blood, lens and aqueous humor of patients were reviewed, the outstanding advantages and achievements of proteomic technology in the study of high myopia were analyzed, and the pathological mechanism of high myopia was explored from the perspective of functional proteins, which would provide a theoretical basis for the development of specific molecular drugs with therapeutic value.

【Key words】 Myopia/etiology; Proteomics; Review; High myopia

Fund program: Scientific Research Foundation of Anhui Provincial Health Commission (AHWJ2021b107); Scientific Research Foundation of Anhui Medical University (2020xkj085)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190423-00199



高度近视是全世界低视力和致盲眼病的主要原因之一,尤其是在中国和日本等亚洲国家,有着日渐严重的趋势^[1-2]。预计到 2050 年,全球高度近视患者将达到 9.38 亿人^[3],这将造成严重的经济和社会负担。高度近视通常是指近视屈光度在 -6.00 D 以上、眼轴长度 >26.5 mm 的屈光状态。当伴有后巩膜葡萄肿及黄斑区、脉络膜和视网膜退行性病变时则称为病理性近视^[4]。高度近视的确切发病机制尚不明确,仍处于探索阶段,目前多数研究者认为遗传和环境因素的共同作用可能是主要的致病原因。高度近视的蛋白质组学研究主要是利用功能蛋白质组学的研究方法,通过对比高度近视与正常人的蛋白质表达差异,从而找出可能对近视发生起调控作用的蛋白质,以期获得与高度近视相关的特异性生物学标志物,从而进一步探索病理性近视可能的发病机制。本文就近年来蛋白质组学技术在高度近视中的研究进展进行综述。

1 蛋白质组学的概念

1.1 研究内容

Wilkins 等^[5]首先提出了蛋白质组的概念,指由 1 个基因组,或 1 个细胞、组织表达的所有蛋白质,随后蛋白质组学的概念被提出。蛋白质组学主要检测细胞或组织等不同生物来源样品在不同生理、病理条件下蛋白质的表达,通过对相关蛋白质分类和鉴定,分析蛋白质的功能,研究蛋白质表达水平、翻译后修饰、蛋白质与蛋白质之间相互作用等。这也表明,蛋白质组学研究可以为疾病发生机制的研究提供理论依据和解决途径^[6]。通过对正常和病理状态个体间的蛋白质组进行比较,有望发现某些疾病相关的特异性蛋白质,为开发新的生物治疗设计分子靶点,也可对疾病的诊断提供特异性分子标志。

1.2 研究技术及策略

目前,蛋白质组学研究技术主要依赖传统蛋白质分离技术、生物质谱技术和生物信息学技术^[7]。常见的蛋白质分离技术包括双向凝胶电泳、差异凝胶电泳和液相色谱等;常见的质谱技术有同位素标记相对和绝对定量技术(isobaric tags for relative and absolute quantification, iTRAQ)、连续窗口获取所有离子片段技术(sequential windowed acquisition of all theoretical fragment ions, SWATH)和非标记定量技术等;生物信息学技术在蛋白质组学研究中的作用包括构建和分析双向凝胶电泳图谱、数据库的搜索与构建以及目标蛋白的锁定等。蛋白质组学研究策略是先获得待研究样本总蛋白,通过分离技术分类蛋白质,进行质谱分析,结合图谱匹配软件检索数据库,初步鉴定蛋白质^[8]。目前蛋白质组学技术在高度近视方面的研究主要是先通过蛋白质组学技术找出有意义的差异表达蛋白质,再扩大样本量,通过酶联免疫吸附试验、蛋白免疫印迹法分析等进行验证,从而确定该蛋白在高度近视中的重要作用,为进一步的病因学探索提供研究基础,是高度近视病因学研究的又一有效方法。高度近视蛋白质组学研究首先是从动物模型开始的,然后逐渐应用于临床。但由于临床标本取材的限制,目前人高度近视蛋白质组学研究主要集中于血液、房水和晶状体,而其他眼组织相关研究较少。

2 蛋白质组学在高度近视中的应用

2.1 高度近视动物模型蛋白质组学

自 20 世纪 70 年代以来,研究者们相继建立了各种近视动物模型,为近视发病机制的探索提供了众多前期研究成果,并搭建了良好的研究平台。目前研究者们已成功建立了鸡、豚鼠、猴、树鼩和小鼠等常见动物近视模型。为了研究鸡在光学离焦诱导的近视早期恢复过程中视网膜蛋白质谱的变化,以探索参与这种屈光障碍调节的信号通路,Zhou 等^[9]采用二维荧光差异凝胶电泳检测视网膜中蛋白质的表达。研究结果表明,与对照组相比,3 个蛋白点(ras 相关蛋白 rab-11b、S-视网膜和松果体抗原、26s 蛋白酶体非 ATP 酶调控亚基 14)在近视恢复期视网膜中上调至少 1.2 倍,揭示了其在眼球重建过程中对视网膜重塑的潜在作用。Yuan 等^[10]运用 iTRAQ 技术分析形觉剥夺性豚鼠近视模型和正常对照组巩膜蛋白的表达变化,结果发现近视组有 56 个蛋白质表达上调,84 个蛋白质表达下调。进一步的生物信息学分析表明,这 140 个差异表达蛋白中有 44 个参与了细胞运动、细胞组分及其相互调节。Zhu 等^[11]运用 iTRAQ 和 SWATH 技术对比分析豚鼠形觉剥夺性近视发展和阿托品对视网膜蛋白质谱变化的影响,结果表明在其中发现的差异表达蛋白为近视豚鼠接受阿托品治疗中的关键分子。Wu 等^[12]对光学离焦性近视模型豚鼠视网膜蛋白进行荧光差异双向凝胶电泳联合质谱分析发现,与正常豚鼠相比,21 个蛋白差异点上调,11 个下调,其中 β 肌动蛋白、烯醇化酶 1、苹果酸脱氢酶、Ras 相关蛋白 rab11B、蛋白-L 异天门冬氨酸(D 天门冬氨酸) O-甲基转移酶、PKM2 蛋白、X 结合真核翻译起始因子 1A 和 ACP1 蛋白差异点被鉴定出来,糖酵解酶(烯醇化酶 1、苹果酸脱氢酶、PKM2 蛋白)的下调可能表明在近视发展过程中糖酵解减慢,加速了眼部生长。又有研究显示烯醇化酶 1 在近视和近视恢复期视网膜中的双向变化强烈提示其参与了近视的发生,而且神经烯醇化酶同工酶与近视常见并发症视网膜脱离的严重程度相关^[13-14]。既往研究表明,视网膜上 α -、 β -和 γ -晶状体蛋白在压力、强光照射和视网膜牵拉情况下表达增加^[15-17],但晶状体蛋白在巩膜中的确切生物学功能尚不清楚。Zhou 等^[18]采用双向凝胶电泳联合质谱研究豚鼠在形觉剥夺性近视及恢复过程中后巩膜蛋白谱的变化,发现与正常对照组相比,近视组及近视恢复组分别有 26 个和 33 个蛋白差异点;近视组和近视恢复组相比有 5 个蛋白差异点,其中晶状体蛋白差异较突出。近视组在 mRNA 和蛋白质水平上均表现为 β B2-晶状体蛋白表达水平下调, β A4-晶状体蛋白表达水平上调。 β A3/ α 1-晶状体蛋白在近视组 mRNA 和蛋白质水平上表达趋势也是一致的。然而,恢复组 α A-、 β A3/ α 1-、 β A4-、 β B2-晶状体蛋白在 mRNA 表达水平及蛋白质表达水平上却不一致。结合 Morgan 等^[19]和 Ashby 等^[20]的鸡形觉剥夺性近视和恢复模型中 α B-晶状体蛋白在 mRNA 水平上表达均升高的研究结果,Zhou 等^[18]认为晶状体蛋白在形觉剥夺性近视及恢复过程中发生了变化,晶状体蛋白水平的变化与形觉剥夺性近视发育阶段 mRNA 水平的变化一致,然而在恢复阶段晶状体蛋白水平与

mRNA 水平并不匹配。这可能是由于 mRNA 的变化是蛋白质变化的前奏,只有在恢复 4 d 后才会表现出来或者才能检测到蛋白质的变化。

2.2 高度近视血液蛋白质组学

血液中的蛋白质持续变化,机体有很多病理变化都体现在血液蛋白质的微量变化中,而且血液相对易于获取,因此,其在蛋白质组学研究方面得到广泛应用^[21]。血液蛋白质组学的主要目标是对低丰度蛋白进行检测,低丰度蛋白来源于组织蛋白释放、细胞死亡或破坏、肿瘤细胞的异常分泌,与疾病有很大相关性^[22]。随着蛋白质谱技术的快速发展,许多研究者通过分析血液中差异表达蛋白,试图寻找与高度近视相关的生物学标志物,不断有新的高度近视血清差异蛋白被发现。邵珺等^[23]应用蛋白质组学技术观察转甲状腺素蛋白(transferrin, TTR)在高度近视患者血清及玻璃体中的异常表达,结果发现 TTR 在高度近视患者血清和玻璃体中表达较正常组明显增加,且与高度近视眼底表现相关。邵珺等^[24]又通过对 30 例病理性近视患者和 30 例正常人血清用毛细管高效液相色谱联合质谱法分析发现 4 种表达明显增加的差异蛋白质,即 TTR、结合珠蛋白(haptoglobin, HP)、血清结合素(hemopexin, HPX)和载脂蛋白(apolipoprotein, APO) B-100,并且这 4 种差异蛋白质间具有明显的相关性,推测 TTR 含量升高可能反映视网膜色素上皮的损害程度,HP 含量升高可能反映病理性近视眼发生过程中的炎症及免疫反应程度,HPX 可能与基质金属蛋白酶调节相关。尚未见 APO B-100 与病理性近视相关报道。此研究未能明确这 4 种差异蛋白质间的相互作用关系,但是可表明它们升高的一致性,这些相关的功能蛋白有可能成为筛选病理性近视的特异性分子标志物。Kearney 等^[25]应用液相色谱串联质谱法测定近视及正视大学生 9—10 月和 3—4 月 2 个时间段晨起血浆中的褪黑素和多巴胺含量,发现近视程度与晨起血浆中的褪黑素浓度呈正相关,与动物实验结果^[26]一致,而仅在 3—4 月这个时间段中表现为多巴胺浓度降低,推测也许在多巴胺分泌高峰的中午比在清晨采血更容易获得定量结果。多巴胺作为抑制眼轴生长的信号分子,通过 D1 和 D2 受体发挥抑制近视的作用,多巴胺相关药物可能成为治疗近视的新方法,但其具体作用机制尚不明确^[26]。以上研究结果为进一步研究神经化学物质和生物节律在屈光不正的发生和控制中的作用提供了依据。

2.3 高度近视晶状体蛋白质组学

白内障是高度近视的一种常见并发症。高度近视并发白内障发病年龄早,核硬度高且黏度大,与单纯年龄相关性白内障有明显区别^[27]。早期的研究发现,白内障的形成与晶状体上皮细胞凋亡、机体对晶状体蛋白的体液免疫等有关^[28-30]。目前的研究显示,晶状体的混浊主要源于晶状体蛋白的翻译后修饰改变^[31]。正常年轻人晶状体组织中主要含有 α A-、 α B-、 β A1-、 β A3-、 β A4-、 β B1-、 β B2-、 β B3-、 γ C-、 γ D-、 γ S-晶状体蛋白等。随着年龄的增加,位于晶状体蛋白相对分子质量范围内的蛋白种类增多,而位于相对分子质量 50 000 以上高分子区的散在蛋白减少。Lin 等^[32]对不同年龄段的正常人晶状体 α A-晶状体蛋白进行质谱分析,发现乙酰化作用改变了蛋白质结构,影

响分子间相互作用,致使 α -晶状体蛋白分子伴侣活性下降。施健等^[33]采用双向凝胶电泳-基质辅助激光解吸离子化飞行时间质谱鉴定 3 例病理性近视晶状体核与 2 例透明晶状体供体蛋白质谱的差异,共发现 9 种蛋白质,分别为 α A-、 α B-、 β A3-、 β A4-、 β B1-、 β B2-晶状体蛋白以及人晶状体蛋白 γ D-A 链、被截断的人晶状体结构蛋白 β B1-A 链和人晶状体蛋白 γ - δ 碎片,其中 α A-、 α B-晶状体蛋白和晶状体结构蛋白 β B1-A 链在病理性近视并发白内障晶状体中含量减少,其余均增加,推测病理性近视并发白内障的形成可能主要与分子伴侣 α -晶状体蛋白含量降低及 β B2-晶状体蛋白成分异常增多有关。Yang 等^[34]对高度近视白内障、年龄相关性白内障、高度近视未合并白内障及正常透明晶状体前囊膜及其附着的上皮细胞进行 α -晶状体蛋白及未折叠蛋白反应(unfolded protein reaction, UPR)相关 GRP78、spliced-XBP1、ATF4 和 ATF6 等对比分析发现高度近视白内障 α A-和 α B-晶状体蛋白表达降低,结果表明高度近视白内障患者可溶性 α -晶状体蛋白的丢失和 UPR 的活化可能与高度近视白内障的病因有关,但其中哪个是触发机制及其相互作用方式仍不清楚。多项实验表明蛋白质组学技术能较好地分离鉴定人眼晶状体蛋白质,致力于更多微量蛋白质的发现、鉴定和验证、蛋白质翻译后修饰以及功能改变等研究。

2.4 高度近视房水蛋白质组学

房水是充满眼前房的一种透明液体^[35-36],属于组织液的一种。房水负责为眼内重要结构提供营养并带走组织中的代谢废物,它还涉及到对入侵病原体的免疫反应及运送抗坏血酸至眼前节发挥抗氧化作用^[37]。房水的主要成分是有有机物和无机离子,包括碳水化合物(葡萄糖)、尿素和蛋白质、氧、二氧化碳和水^[38]。房水不仅可以提供合成晶状体蛋白所需的氨基酸,还含有重要的抗氧化剂(如谷胱甘肽、抗坏血酸)和防御分子(如免疫球蛋白等)^[39-40]。基于房水的循环和可再生性,以及较其他眼组织更易获取等特点,人房水蛋白质组学研究已取得了一定的成果。薛敏等^[41]应用非标记定量蛋白质组学技术对高度近视白内障患者和单纯年龄相关性白内障患者的房水蛋白进行差异分析得到 86 个差异表达蛋白,包括 49 个上调蛋白和 37 个下调蛋白。这些差异表达蛋白的分类主要包括蛋白结合活性调节因子、细胞外基质蛋白、载体蛋白、细胞间信号分子、蛋白质修饰酶等。生物信息学分析表明,86 个差异表达蛋白主要富集在补体激活及其调节、急性炎症反应、细胞外基质组织重塑等生物学过程,其中 21 个差异表达蛋白富集于补体和凝血级联通路,15 个差异表达蛋白富集于细胞外基质-受体相互作用通路,8 个差异表达蛋白富集于 PI3K-Akt 信号通路。Xiang 等^[42]采用 iTRAQ 技术检测高度近视、青光眼、糖尿病患者和正常人的白内障相关房水差异蛋白,结果显示高度近视白内障和正常人白内障有 146 种差异表达的蛋白质,其中包括 49 种下调蛋白和 97 种上调蛋白,下调最显著的是磷脂转运 ATP 酶 1K 以及 2 种角蛋白。这 2 种角蛋白为 II 型细胞骨架 2 和 I 型细胞骨架 10,它们是各种角质形成细胞分化途径的标志^[43]。在高度近视患者中上调蛋白包括 6 种晶状体蛋白,即 α -晶状体蛋白 B 链、 β -晶状体蛋白 A4、 α -晶状体蛋白 A 链、

β -晶状体蛋白 B1、 β -晶状体蛋白 B2 和 β -晶状体蛋白 A3, 它们被认为对维持晶状体的清晰度和屈光度至关重要, 并与白内障的形成有关^[44]。另外还有 4 种角蛋白, 即 II 型细胞骨架 6B、II 型细胞骨架 6A、I 型细胞骨架 14 和 I 型细胞骨架 16 在高度近视房水中表达量均明显升高。Xue 等^[45]采用非标记定量蛋白质组学技术检测 20 例病理性近视合并年龄相关性白内障患者和 20 例单纯年龄相关性白内障患者房水, 结果定量出 101 个差异表达蛋白, 包括 63 个上调蛋白和 38 个下调蛋白。这些差异表达蛋白的分类主要包括蛋白结合活性调节因子、防御/免疫蛋白、蛋白质修饰酶、代谢物间转换酶、细胞外基质蛋白等。通过非标记定量蛋白质组学分析发现病理性近视组较对照组房水蛋白质表达谱发生了显著变化, 生物信息学分析表明免疫和炎症的相互作用以及细胞外基质重塑在病理性近视的发病机制中起着重要作用, 其中 ApoA1 可能是病理性近视的一个关键蛋白和潜在治疗靶点。这些发现为研究病理性近视的分子机制和开发治疗病理性近视的新方法提供了潜在线索, 特别是与免疫和炎症相互作用有关的方向。蛋白质组学技术在高度近视房水研究方面虽取得了一定的成果, 但多个研究得出的差异蛋白种类繁多且分布范围广, 其具体作用机制仍有待进一步研究。

3 展望

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是高度近视常见并发症之一, 严重影响患者视功能。目前抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗已成为高度近视 CNV 的一线治疗方法, 但仍有部分高度近视 CNV 患者疗效并不理想, 表现为对 VEGF 拮抗剂不应答, 黄斑区 CNV 复发或持续不消退, 具体机制尚不明确。因此, 越来越多的研究者希望通过蛋白质组学探索高度近视发病机制及抗 VEGF 治疗新的作用靶点。目前, 蛋白质组学研究已发现了一些可能与高度近视相关的功能蛋白, 为开发具有治疗价值的特异性分子药物提供了重要依据。然而, 蛋白质组学技术存在一定的局限性, 差异蛋白的鉴定结果在很大程度上受到标本质量和实验条件的限制。随着医学与实验技术的不断进步, 将会有更多高度近视相关的特异性蛋白被发现, 为研究高度近视的分子机制和开发具有治疗价值的特异性分子药物提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chan NS, Teo K, Cheung CM. Epidemiology and diagnosis of myopic choroidal neovascularization in Asia [J]. *Eye Contact Lens*, 2016, 42(1): 48-55. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000201.
- [2] He X, Deng J, Xu X, et al. Design and pilot data of the high myopia registration study: Shanghai Child and Adolescent Large-scale Eye Study (SCALE-HM) [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(4): e489-e500 [2021-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33377612/>. DOI: 10.1111/aos.14617.
- [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] 魏文斌, 董力. 重视病理性近视眼的眼底并发症 提升病理性近视眼综合防治水平[J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(6): 401-405. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20210114-00035.
- Wei WB, Dong L. Paying attention to the fundus complications and improving the prevention and treatment of pathological myopia [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2021, 57(6): 401-405. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20210114-00035.
- [5] Wilkins MR, Sanchez JC, Gooley AA, et al. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 1996, 13: 19-50. DOI: 10.1080/02648725.1996.10647923.
- [6] Zhou Lei, 刘丹宁. 关注泪液蛋白质组学研究在眼表疾病中的临床意义和应用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(2): 97-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.001.
- Zhou L, Liu DN. Paying attention to proteomics of human tear: clinical significance and application in ocular surface diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(2): 97-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.001.
- [7] Murri M, Insenser M, Luque M, et al. Proteomic analysis of adipose tissue: informing diabetes research [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2014, 11(4): 491-502. DOI: 10.1586/14789450.2014.903158.
- [8] Shi T, Song E, Nie S, et al. Advances in targeted proteomics and applications to biomedical research [J]. *Proteomics*, 2016, 16(15-16): 2160-2182. DOI: 10.1002/pmic.201500449.
- [9] Zhou YY, Chun R, Wang JC, et al. Proteomic analysis of chick retina during early recovery from lens-induced myopia [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 59-66. DOI: 10.3892/mmr.2018.8954.
- [10] Yuan Y, Zhu C, Liu M, et al. Comparative proteome analysis of form-deprivation myopia in sclera with iTRAQ-based quantitative proteomics [J]. *Mol Vis*, 2021, 27: 494-505.
- [11] Zhu Y, Bian J, Lu D, et al. Combined retinal proteome datasets in response to atropine treatment using iTRAQ and SWATH-MS based proteomics approaches in guinea pig myopia model [J/OL]. *Data Brief*, 2020, 33: 106526 [2021-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304948/>. DOI: 10.1016/j.dib.2020.106526.
- [12] Wu Y, Lam CS, Tse DY, et al. Early quantitative profiling of differential retinal protein expression in lens-induced myopia in guinea pig using fluorescence difference two-dimensional gel electrophoresis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5571-5580. DOI: 10.3892/mmr.2018.8584.
- [13] Quintyn JC, Pereira F, Hellot MF, et al. Concentration of neuron-specific enolase and S100 protein in the subretinal fluid of rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 243(11): 1167-1174. DOI: 10.1007/s00417-005-1175-0.
- [14] Dunker S, Sadun AA, Sebag J. Neuron specific enolase in retinal detachment [J]. *Curr Eye Res*, 2001, 23(5): 382-385. DOI: 10.1076/ceyr.23.5.382.5446.
- [15] Sakaguchi H, Miyagi M, Darrow RM, et al. Intense light exposure changes the crystallin content in retina [J]. *Exp Eye Res*, 2003, 76(1): 131-133. DOI: 10.1016/S0014-4835(02)00249-X.
- [16] Schmeer C, Gámez A, Tausch S, et al. Statins modulate heat shock protein expression and enhance retinal ganglion cell survival after transient retinal ischemia/reperfusion *in vivo* [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(11): 4971-4981. DOI: 10.1167/iovs.07-1597.
- [17] Vázquez-Chona F, Song BK, Geisert EE Jr. Temporal changes in gene expression after injury in the rat retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(8): 2737-2746. DOI: 10.1167/iovs.03-1047.
- [18] Zhou X, Ye J, Willcox MD, et al. Changes in protein profiles of guinea pig sclera during development of form deprivation myopia and recovery [J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 2163-2174. DOI: 10.1186/1476-4598-9-283.
- [19] Morgan I, Kucharski R, Krongauw N, et al. Screening for differential gene expression during the development of form-deprivation myopia in the chicken [J]. *Optom Vis Sci*, 2004, 81(2): 148-155. DOI: 10.1097/00006324-200402000-00013.
- [20] Ashby RS, Megaw PL, Morgan IG. Changes in retinal α B-crystallin (cryab) RNA transcript levels during periods of altered ocular growth in chickens [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(2): 238-243. DOI: 10.1016/



- j. exer. 2009. 10. 011.
- [21] Hu S, Loo JA, Wong DT. Human body fluid proteome analysis [J]. Proteomics, 2006, 6 (23) : 6326 - 6353. DOI: 10. 1002/pmic. 200600284.
- [22] Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects [J]. Mol Cell Proteomics, 2002, 1 (11) : 845-867. DOI: 10. 1074/mcp. r200007-mcp200.
- [23] 邵珺, 辛瑜, 樊莹, 等. 转甲状腺素蛋白作为高度近视血清潜在分子标记物的研究 [J]. 中华眼底病杂志, 2011, 27 (3) : 255-258. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2011. 03. 013.
- Shao J, Xin Y, Fan Y, et al. Transthyretin is a potential serum biomarker of high myopia [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2011, 27 (3) : 255-258. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2011. 03. 013.
- [24] 邵珺, 辛瑜, 李荣秀, 等. 病理性近视眼患者血清蛋白质组学分子标志物筛选 [J]. 中华眼科杂志, 2012, 48 (3) : 246-252. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2012. 03. 010.
- Shao J, Xin Y, Li RX, et al. Proteomics analysis of serum biomarkers in patients with pathological myopia [J]. Chin J Ophthalmol, 2012, 48 (3) : 246-252. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2012. 03. 010.
- [25] Kearney S, O'Donoghue L, Pourshahidi LK, et al. Myopes have significantly higher serum melatonin concentrations than non-myopes [J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2017, 37 (5) : 557-567. DOI: 10. 1111/opo. 12396.
- [26] Morgan IG, Ashby RS. Bright light blocks the development of form deprivation myopia in mice, acting on D1 dopamine receptors [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58 (4) : 2317 [2021-06-05]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431437/. DOI: 10. 1167/iovs. 17-21871.
- [27] 景清荷, 唐雅婷, 钱东瑾, 等. 高度近视并发白内障患者角膜后表面散光及像差特征分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36 (5) : 360-367. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 05. 008.
- Jing QH, Tang YT, Qian DJ, et al. Characteristics of posterior corneal astigmatism and aberration in cataract patients with high myopia [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36 (5) : 360-367. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 05. 008.
- [28] Li X, Liu W, Huang X, et al. Interaction of AR and iNOS in lens epithelial cell: a new pathogenesis and potential therapeutic targets of diabetic cataract [J]. Arch Biochem Biophys, 2017, 615 : 44-52. DOI: 10. 1016/j. abb. 2017. 01. 007.
- [29] Bassnett S, Šikić H. The lens growth process [J]. Prog Retin Eye Res, 2017, 60 : 181-200. DOI: 10. 1016/j. pretyeres. 2017. 04. 001.
- [30] Wang Y, Li W, Zang X, et al. MicroRNA-204-5p regulates epithelial-to-mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 (1) : 323-332. DOI: 10. 1167/iovs. 12-10904.
- [31] Wang Y, Zhang G, Kang L, et al. Expression profiling of DNA methylation and transcriptional repression associated genes in lens epithelium cells of age-related cataract [J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37 (3) : 537-543. DOI: 10. 1007/s10571-016-0393-9.
- [32] Lin PP, Barry RC, Smith DL, et al. *In vivo* acetylation identified at lysine 70 of human lens α A-crystallin [J]. Protein Sci, 1998, 7 (6) : 1451-1457. DOI: 10. 1002/pro. 5560070622.
- [33] 施健, 管怀进. 病理性近视并发白内障与正常晶状体蛋白质组差异的初步研究 [J]. 中华眼科杂志, 2010, 46 (8) : 739-742. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2010. 08. 013.
- [34] Yang J, Zhou S, Gu J, et al. UPR activation and the down-regulation of α -crystallin in human high myopia-related cataract lens epithelium [J/OL]. PLoS One, 2015, 10 (9) : e0137582 [2021-06-05]. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0137582.
- [35] Rinsky B, Beykin G, Grunin M, et al. Analysis of the aqueous humor proteome in patients with age-related macular degeneration [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62 (10) : 18 [2021-06-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406330/. DOI: 10. 1167/iovs. 62. 10. 18.
- [36] Pietrowska K, Dmuchowska DA, Krasnicki P, et al. Analysis of pharmaceuticals and small molecules in aqueous humor [J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 159 : 23-36. DOI: 10. 1016/j. jpba. 2018. 06. 049.
- [37] Duan X, Lu Q, Xue P, et al. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with myopia [J]. Mol Vis, 2008, 14 : 370-377.
- [38] Wang H, Li Y, Han S, et al. Analysis of multiple cytokines in aqueous humor of patients with idiopathic macular hole [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2021, 21 (1) : 27 [2021-06-03]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430811/. DOI: 10. 1186/s12886-020-01782-6.
- [39] Elsobky S, Crane AM, Margolis M, et al. Review of application of mass spectrometry for analyses of anterior eye proteome [J]. World J Biol Chem, 2014, 5 (2) : 106-114. DOI: 10. 4331/wjbc. v5. i2. 106.
- [40] Pietrowska K, Dmuchowska DA, Samczuk P, et al. LC-MS-based metabolic fingerprinting of aqueous humor [J/OL]. J Anal Methods Chem, 2017, 2017 : 6745932 [2021-06-05]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5244013/. DOI: 10. 1155/2017/6745932.
- [41] 薛敏, 任新军, 柯屹峰, 等. 高度近视患者房水非标记定量蛋白质组学分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39 (6) : 498-504. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 115989-20200716-00503.
- Xue M, Ren XJ, Ke YF, et al. Label-free quantitative proteomic analysis of aqueous humor in patients with high myopia [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39 (6) : 498-504. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 115989-20200716-00503.
- [42] Xiang M, Zhang X, Li Q, et al. Identification of proteins in the aqueous humor associated with cataract development using iTRAQ methodology [J]. Mol Med Rep, 2017, 15 (5) : 3111-3120. DOI: 10. 3892/mmr. 2017. 6345.
- [43] Zhang Y, Wu Y, Jia W, et al. Novel keratin 16 mutation in a Chinese family with focal palmoplantar keratoderma [J/OL]. Int J Dermatol, 2021, 60 (5) : e187-e189 [2021-06-05]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33377179/. DOI: 10. 1111/ijd. 15386.
- [44] Ávila F, Ravello N, Zanocco AL, et al. 3-Hydroxykynurenine bound to eye lens proteins induces oxidative modifications in crystalline proteins through a type I photosensitizing mechanism [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 141 : 103-114. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2019. 05. 024.
- [45] Xue M, Ke Y, Ren X, et al. Proteomic analysis of aqueous humor in patients with pathologic myopia [J/OL]. J Proteomics, 2021, 234 : 104088 [2021-06-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373717/. DOI: 10. 1016/j. jprot. 2020. 104088.

(收稿日期:2021-06-10 修回日期:2021-10-17)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本期英文缩略语名词解释

TransPRK:经上皮准分子激光角膜切削术 (transepithelial photorefractive keratectomy)

ICL:可植入式眼内镜 (implantable collamer lens)

(本刊编辑部)



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究