

## 近视的表观遗传学机制

龚蔚<sup>1</sup> 综述 刘堃<sup>2</sup> 何鲜桂<sup>1,2</sup> 审校

<sup>1</sup>上海市眼病防治中心 上海市眼科医院/上海市视觉健康中心,上海 200050;<sup>2</sup>上海交通大学医学院附属第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心,上海 200080

通信作者:何鲜桂,Email:xianhezi@163.com

**【摘要】** 近视已成为重要的公共卫生问题,然而,目前近视的发病机制仍不明确,有效干预手段相对匮乏。主流观点认为近视受到遗传因素和环境因素的共同影响,其中表观遗传可能在近视的发生发展中起关键作用。表观遗传是指在基因表达过程中发生的不涉及 DNA 序列改变的基因表达水平和功能上的改变,主要包括 DNA 甲基化、非编码 RNA(微小 RNA、长链非编码 RNA 和环状 RNA 等)、组蛋白修饰和 mRNA 修饰等,它们相互作用构成复杂的调控网络,参与近视的病理生理过程,通过调控巩膜基质重塑、眼球细胞增生、视网膜发育等过程共同调节眼球的形态特征,并最终影响近视的发生发展。表观遗传为探索近视干预靶点带来新思路,目前已成为近视基础研究领域的热点。本文对近视表观遗传学的研究进展进行综述,为相关研究实施提供参考。

**【关键词】** 近视;表观遗传;DNA 甲基化;非编码 RNA;组蛋白修饰

**基金项目:** 国家重点研发计划项目(2019YFC0840607);上海市公共卫生优秀学科带头人培养计划项目(GWV-10.2-XD09)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210330-00221

### Epigenetic mechanism of myopia

Gong Wei<sup>1</sup>, Liu Kun<sup>2</sup>, He Xiangui<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Shanghai Eye Disease Prevention and Treatment Center, Shanghai Eye Hospital, Shanghai Vision Health Center & Shanghai Children Myopia Institute, Shanghai 200050, China; <sup>2</sup>Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, National Clinical Research Center for Eye Diseases, Shanghai 200080, China

Corresponding author: He Xiangui, Email: xianhezi@163.com

**【Abstract】** Myopia has become a serious public health problem, but its pathogenesis is still unclear, and effective interventions are relatively scarce. It is recognized that myopia is influenced by both genetic and environmental factors, in which epigenetics may play a key role. Epigenetics refers to the changes in gene expression and function that do not involve DNA sequence variation. Mainly including DNA methylation, non-coding RNA (microRNA, long non-coding RNA and circular RNA, etc.), histone modification and mRNA modification, epigenetic modifications interact to form a complex regulatory network in the pathophysiological process of myopia. By controlling the process of scleral matrix remodeling, eye cell proliferation and retinal development, the morphological characteristics of the eye are jointly regulated, ultimately affecting the onset and development of myopia. Epigenetics has provided new targets of myopia intervention and has become a hotspot in the field. In this paper, we reviewed the current findings of myopia epigenetics to provide a reference for related research.

**【Key words】** Myopia; Epigenetics; DNA methylation; Non-coding RNA; Histone modification

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2019YFC0840607); Shanghai Municipal Public Health Excellent Academic Leaders Training Program (GWV-10.2-XD09)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210330-00221

目前全球约有 20 亿近视患者,预计至 2050 年,接近一半的人口(48 亿人)将患有近视<sup>[1]</sup>。近视不仅造成患者视力下降,影响学习、工作和生活质量,高度近视还会增加眼底病变发

生风险,其导致的近视性黄斑病变已成为致盲的重要原因<sup>[2-3]</sup>。然而,现有的干预手段整体上难以遏制近视进展态势,探究近视发病机制以寻求有效干预靶点成为当务之急。



目前,近视的病因和发病机制仍不清楚,潜在影响因素还有待验证,但已明确的是,环境因素和遗传因素均对近视的发生发展产生重要影响。一方面,近视受到多种环境因素的调控,增加户外活动时间、近视离焦、减少近距离用眼等均能够延缓近视发生发展<sup>[4-7]</sup>;另一方面,近视也有明显的遗传易感性,在多项家系研究和双生子研究中,通过连锁分析、全基因组关联分析等,已鉴定出与近视或有关性状相关的 100 多个基因和 20 多个染色体位点<sup>[8]</sup>。在近视发生发展的过程中,环境因素和遗传因素并非独立发挥作用,而是相互联系构成调控网络。表观遗传代表了环境因素对遗传物质的作用,诸多研究表明其与近视存在密切联系,近年来成为近视发病机制的研究热点<sup>[9]</sup>。本文就近年来与近视相关的表观遗传学研究进行综述,以期提高对近视的认识。

## 1 表观遗传的概念

经典遗传学认为遗传信息储存在 DNA 序列内,序列改变会引起基因表达和个体表型的改变,但是随着生命科学的发展,人们意识到仅靠经典遗传学无法解释全部遗传性状。据此,表观遗传学的概念便被提出用以描述环境和行为因素对基因表达所造成的影响。具体来说,表观遗传是指在基因表达过程中发生的不涉及 DNA 序列改变的基因表达水平和功能上的改变,其是可逆的且能够在生物体发育过程中稳定传递。表观遗传的表现形式主要包括 DNA 甲基化、非编码 RNA 调控、组蛋白修饰以及 mRNA 修饰等,它们可以单独或协同地影响基因表达水平和疾病的发生发展。近年来,表观遗传修饰作为一种特殊的遗传信息在生物医学领域受到广泛关注。

## 2 DNA 甲基化与近视

DNA 甲基化是表观遗传调控的主要类型之一,它指在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下,将 S-腺苷甲硫氨酸的甲基转移到胞嘧啶核苷酸的 5'碳位上,从而形成 5-甲基胞嘧啶。DNA 甲基化受到内源性因素和环境因素的影响,主要发生在转录调控区附近的 CpG 岛,甲基化和去甲基化间的稳态决定了相关基因的表达模式。

### 2.1 DNA 甲基化影响近视进展

在 2 项针对婴儿及儿童近视队列的全基因组 DNA 甲基化分析中,研究者发现近视与 DNA 甲基化有显著关联性<sup>[10-11]</sup>。类似地,Vishweswaraiiah 等<sup>[12]</sup>对 18 例 4~12 岁非综合征性高度近视儿童和 18 位 4~12 岁非高度近视对照组儿童的外周血细胞进行了全基因组甲基化分析,发现 2 个组之间的 DNA 甲基化程度存在显著差异;生物信息学分析进一步表明,鉴定出的甲基化水平存在差异的基因与视网膜神经节细胞发育、突触信号传递、角膜和巩膜功能障碍以及眼轴长度有关,提示 DNA 甲基化能够从多个方面对近视产生影响。

在近视的发生发展过程中,巩膜细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑是引起眼轴增长和屈光状态变化的重要机制。巩膜 ECM 重塑发生时,胶原纤维合成减少引起巩膜张力下降,导致眼球后极部巩膜延长变薄,形态发生变化。I 型胶

原蛋白  $\alpha 1$  链基因(collagen type I alpha 1, *Colla1I*)甲基化影响了胶原纤维合成,Zhou 等<sup>[13]</sup>发现与未造模对照组相比,形觉剥夺近视模型小鼠的 *Colla1* 启动子/外显子 1 区的 6 个 CpG 岛甲基化程度显著增加,且 *Colla1* mRNA 表达水平明显下降;而在去除形觉剥夺装置后,模型小鼠 *Colla1* 的 CpG 岛甲基化程度逐渐恢复至接近正常水平,相应地,其 mRNA 表达水平升高。据此可推测,DNA 甲基化是 *Colla1* 表达水平改变并影响巩膜 ECM 重塑的可能机制。

DNA 甲基化的甲基供体主要来自同型半胱氨酸代谢,而研究表明,同型半胱氨酸尿症患者大多患有高度近视<sup>[14]</sup>。另外,长期服用半胱氨酸会对抑制近视的多巴胺能系统造成损害<sup>[15]</sup>。Hsi 等<sup>[16]</sup>发现在近视模型小鼠的眼组织中,存在同型半胱氨酸和甲硫氨酸的过度积累。同时,与非近视对照组相比,近视患者和近视模型小鼠外周血白细胞以及小鼠眼组织中的长散在核苷酸原件-1(long interspersed nucleotide element 1, LINE-1)的甲基化水平均显著上升,而多巴胺干预可下调 *Dnmt1* mRNA 表达并减少 LINE-1 的甲基化。以上发现表明,甲基供体的过度积累可能增加眼组织细胞中 DNA 甲基化水平和 DNMT1 表达,同时损害了多巴胺的保护作用,并最终增加近视风险。

### 2.2 DNA 甲基化影响近视并发症

DNA 甲基化推动近视进展的同时,对近视并发症也有影响。高度近视是黑核白内障的危险因素,Zhu 等<sup>[17]</sup>研究发现与年龄相关性白内障患者相比,高度近视诱发的核性白内障患者的晶状体上皮中, *Dnmt1* mRNA 表达升高, *Cryaa*、*Gstp1* 和 *Txnrd2* 基因启动子的甲基化水平均明显上升,引起基因表达下调。其中, *Cryaa* 编码晶状体结构蛋白,并与 GSTP1 和 TXNRD2 一起发挥抗氧化功能,维持晶状体透明度<sup>[18-19]</sup>。高度近视患者的晶状体暴露于较高水平的氧气,可能会引发 DNA 甲基化和氧化应激之间的相互促进,形成恶性循环,影响结构蛋白的表达,导致白内障进展。

## 3 非编码 RNA 与近视

人类基因组中仅有 1.5% 的 DNA 具有编码蛋白质的功能,其余不能编码蛋白质的 DNA 转录产生的功能性 RNA 即为非编码 RNA。非编码 RNA 包括微小 RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA(circular RNA, circRNA)等,已被证实对近视发生发展产生影响<sup>[20-22]</sup>。

### 3.1 miRNA 与近视

miRNA 是一类重要且高度保守的小非编码 RNA,其长度约为 22 个核苷酸,能够识别靶 mRNA 的 3'非翻译区(3' untranslated region, 3' UTR)的互补序列,调控基因转录,从而参与多种病理生理活动,包括细胞分化、增生、凋亡和新陈代谢等。对于眼组织,miRNA 表现出显著的组织特异性和发育阶段特异性<sup>[23-25]</sup>。而对于近视,Metlapally 等<sup>[20]</sup>发现近视模型小鼠巩膜内的 miRNA 表达与对照组存在显著的差异性,且差异 miRNA 与眼球生长调节相关,提示 miRNA 是预防或减缓近视

进展的潜在靶点。目前研究已经发现 miR-328、miR-29a 和 miR-let-7i 等多种 miRNA 能够通过影响眼组织细胞活动以及 ECM 成分参与调节近视发生发展。

*Pax6* 是调控眼球发育的重要基因,在近视患者和动物近视模型的眼组织中均发现了 *Pax6* 的表达下调<sup>[26-27]</sup>。Liang 等<sup>[26]</sup>确定了位于 *Pax6* 3' UTR 处的功能性单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) rs662702, 其位置紧邻 miR-328 的作用位点且与近视的患病风险有显著相关性。Kuncevicene 等<sup>[28]</sup>进一步发现近视患者和非近视对照组外周血细胞中 miR-328 的表达存在显著差异。Chen 等<sup>[29]</sup>则通过细胞转染实验证明了 miR-328 可以下调 RPE 中 *Pax6* 表达,引起 RPE 增生活性加强,进而抑制巩膜成纤维细胞的增生。另外,有研究者发现视黄酸以剂量依赖性方式增加 miR-328 的表达和 RPE 的增生,诱导眼轴增长<sup>[30]</sup>。以上发现提示,降低 miR-328 或视黄酸水平可能是预防或控制近视的潜在策略。此外,miR-204 和 miR-196a 也被证实与 *PAX6* 存在相互作用,影响 RPE 细胞活动和眼球发育<sup>[31-32]</sup>,但其与近视的关系有待进一步验证。

多种 miRNA 参与了巩膜 ECM 重塑以及相应的眼轴增长的过程。首先,miRNA 能够直接调控巩膜 ECM 组分。例如,miR-328 会引起巩膜中基质金属蛋白酶 2 的升高,以及 I 型胶原和整联蛋白  $\beta 1$  的降低<sup>[29]</sup>;miR-29 簇 (miR-29a、miR-29b 和 miR-29c) 则能够负调控胶原蛋白、原纤维蛋白等多种 ECM 成分的表达<sup>[33]</sup>。其次,miRNA 能与其他 ECM 调节因子构成调控网络。例如,纤维形成的主要诱导介质转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 与 miRNA 存在相互作用,一方面 TGF- $\beta$  能够通过激活 Smad3<sup>[33]</sup> 或 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路引起 miR-29 的显著下调<sup>[34]</sup>,另一方面 TGF- $\beta$  表达水平又受到 miR-let-7 家族和 miR-328 等的调控<sup>[29]</sup>。最近有研究在豚鼠近视模型中发现,胶原蛋白交联剂 Genipin 能够通过抑制巩膜中的 miR-29 和 MMP2 水平来促进 *Colla1* 表达,进而加固巩膜,延缓眼轴增长<sup>[35]</sup>。

除了上述几种 miRNA,还有一些 miRNA 在初步研究中被证明可能与近视相关。miR-184 富含于角膜和晶状体中,其突变与家族性圆锥角膜早期发作有关,而圆锥角膜会导致轴性近视的发生<sup>[36]</sup>,这提示我们 miR-184 突变可能能够促进轴性近视。然而,Lechner 等<sup>[37]</sup>在对 780 例无亲缘性圆锥角膜患者和 96 例无亲缘性轴性近视患者的测序中并未检测到 miR-184 突变,因此 miR-184 在近视发生发展中的作用仍需要进一步论证。此外,最近一项研究通过对豚鼠近视模型巩膜组织进行 RNA 测序发现,近视进展涉及了多种与氧化还原和能量代谢相关的 miRNA,提示 miRNA 可能从氧化应激和能量代谢途径对近视产生影响<sup>[38]</sup>。

### 3.2 lncRNA 与近视

lncRNA 也是一种重要的非编码 RNA,其长度超过 200 个核苷酸,在细胞分化、干细胞维持和表观遗传调控等多种生物学过程中起调节作用。lncRNA 参与多种眼部疾病的病理过程,包括糖尿病性视网膜病变、青光眼、眼肿瘤和眼新生血管形

成等<sup>[39-40]</sup>;然而关于其对近视影响的研究较少。Geng 等<sup>[21]</sup>通过对 2 种豚鼠近视模型的眼后极部进行 RNA 测序以及生物信息学分析发现,相较于未造模对照组,2 种模型鼠分别有 372 和 247 种 lncRNA 的表达具有显著差异;这些 lncRNA 所调控的 mRNA 主要涉及 ECM 结构成分、激酶、ECM-受体相互作用、糖胺聚糖降解和粘蛋白型 O-聚糖生物合成,这些靶标途径均与 ECM 重塑密切相关。Li 等<sup>[41]</sup>则对形觉剥夺近视模型小鼠的视网膜进行了 lncRNA 测序,近视造模眼和未造模对照眼的视网膜存在 655 个差异表达的 lncRNA,主要富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用、视黄醇代谢和节律等通路。此外,Wang 等<sup>[42]</sup>提出了近视相关 lncRNA 的转录因子结合位点发生改变可介导近视的发生发展。这些研究从 lncRNA 的角度提示了近视的分子发病机理,并为探寻新的近视干预靶标提供了线索。

### 3.3 circRNA 与近视

除 miRNA 和 lncRNA 外,circRNA 也是一类重要的非编码 RNA。最近有研究指出,在近视动物模型中,脉络膜的 circFoxO1 水平显著上调,而将 circFoxO1 沉默后则可以抑制 ECM 重塑以及眼轴增长,从而缓解近视进展<sup>[22]</sup>。目前 circRNA 对于近视影响的直接证据还相对较少,circRNA 是 miRNA 的重要调节因子,miRNA 对于近视的作用也有可能涉及到 circRNA。

## 4 组蛋白修饰与近视

组蛋白修饰是表观遗传的另一重要类别。组蛋白存在于真核细胞染色质内,与 DNA 共同构成核小体。组蛋白的 N 末端尾巴可以进行甲基化、乙酰化、磷酸化及泛素化等翻译后修饰,影响染色质结构和蛋白质结合,进而调控基因转录。然而,目前有关组蛋白修饰对近视影响的研究还相对匮乏。

在一项中国的高度近视人群对照研究中,研究者证明了一种近视相关基因——钾离子通道基因 *Kcnq5* 的 5 个 SNP 与高度近视显著相关,其中关联性最高的 2 种 SNP 均位于 H3K4me1 和 H3K27ac 的组蛋白标记或附近的 DNase I 超敏位点内,这一发现一定程度上提示我们组蛋白修饰参与调控高度近视易感性<sup>[43]</sup>。在另一项韩国的研究中,Park 等<sup>[44]</sup>对人眼后节组织进行分析发现,组蛋白去乙酰化酶下调引起的组蛋白乙酰化水平升高会影响赖氨酰氧化酶样蛋白 2、弹性蛋白和原纤维蛋白-1 的表达,同时,赖氨酰氧化酶样蛋白 2 调控了 ECM 的重要成分胶原和弹性蛋白的合成。综上,推测组蛋白修饰可能会直接调控巩膜 ECM 组分的表达,进而影响眼球形态并参与到近视的形成过程中。

另外,鉴于视网膜能够通过多巴胺通路等途径对屈光发育产生影响,组蛋白修饰还可能通过调控视网膜发育对近视产生影响。Rao 等<sup>[45]</sup>发现 H3K4me3 和 H3K27me3 分别在哺乳动物的视网膜中发挥转录活化和转录抑制的作用。Iwagawa 等<sup>[46]</sup>则发现 H3K4me3 和 H3K27me3 在视网膜细胞增生、分化以及生物节律中起关键作用。

组蛋白作为核小体的重要组成成分,参与了染色质重塑,



其修饰调控了染色质的结构以及基因的可及性。有研究指出,成熟的 Müller 神经胶质的基因可及性较差,导致神经再生能力受限,而组蛋白乙酰化酶抑制剂可以改善 Müller 神经胶质的关键基因可及性,并允许视网膜神经元有效的重编程,这一发现为近视性黄斑变性等致盲性视网膜疾病提供了新的治疗道路<sup>[47]</sup>。此外,组蛋白乙酰化修饰已被证实与多种眼部疾病相关,且有证据表明组蛋白去乙酰化酶抑制剂可能会对角膜疾病、青光眼、白内障、糖尿病视网膜病变等起到治疗作用<sup>[48-52]</sup>。鉴于组蛋白乙酰化对眼前节和眼底均会产生影响,其有可能参与了近视的发生发展过程,组蛋白去乙酰化酶抑制剂对于近视的控制效果也有待进一步验证。

## 5 mRNA 修饰与近视

mRNA 修饰是近年来受关注较多的一类表观遗传修饰,它是发生在 mRNA 上的转录后修饰,调节基因的表达和功能。mRNA 修饰包括 6-甲基腺嘌呤 (N6-methyladenosine, m<sup>6</sup>A) 修饰、1-甲基腺嘌呤、5-胞嘧啶甲基化、假尿嘧啶等。其中, m<sup>6</sup>A 修饰是真核生物中常见的 mRNA 修饰之一<sup>[47]</sup>,受到 3 种酶的催化调控:甲基化酶 (METTL3、METTL14 和 WTAP)、去甲基化酶 (FTO 和 ALKBH5) 和甲基化识别酶 (YTHDF1、YTHDF2 和 YTHDF3)。

最近,有研究发现单纯核性白内障患者和高度近视核性白内障患者晶状体前囊膜中 m<sup>6</sup>A 修饰和基因表达存在差异,高度近视患者晶状体前囊膜中去甲基化酶 ALKBH5 表达下调;功能富集分析显示,差异甲基化基因在调节 ECM 形成的途径中富集<sup>[53]</sup>。这些发现表明 m<sup>6</sup>A 修饰可能通过调节编码蛋白质影响 ECM 的组成来改变眼底解剖结构。

## 6 结语

近视作为一种受到遗传和环境因素多重调控的疾病,其发病过程与表观遗传密切相关,针对近视的表观遗传研究目前已取得一定成果。其中,影响近视及其并发症的 DNA 甲基化、能够通过影响眼组织细胞活动以及 ECM 成分参与调节近视发展的非编码 RNA (包括 miRNA、lncRNA 和 circRNA)、对眼前节和眼底均会产生影响的组蛋白乙酰化及可能通过调节编码蛋白质影响细胞外基质的组成来改变眼底解剖结构的 mRNA 修饰等表观遗传作用相互联系,构建复杂的调控网络,通过控制巩膜基质重塑、眼球细胞增生、视网膜发育等过程共同调节眼球形态并最终影响近视的发生发展。表观遗传的可逆性使得从中寻找近视防控靶点具备可行性和转化性。随着技术的进步和研究的深入,表观遗传对近视的影响将被进一步揭示,明确相关信号通路并发掘出新的干预靶点,为近视防控工作提供助力将是下一步的研究重点。

**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] Ohno-Matsui K, Lai TY, Lai CC, et al. Updates of pathologic myopia [J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 52: 156-187. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.12.001.

[3] Bullimore MA, Ritchey ER, Shah S, et al. The risks and benefits of myopia control [J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): 1561-1579. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.032.

[4] Torii H, Ohnuma K, Kurihara T, et al. Violet light transmission is related to myopia progression in adult high myopia [J/OL]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14523 [2022-12-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29109514>. DOI: 10.1038/s41598-017-09388-7.

[5] Wu PC, Chen CT, Lin KK, et al. Myopia prevention and outdoor light intensity in a school-based cluster randomized trial [J]. Ophthalmology, 2018, 125(8): 1239-1250. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.12.011.

[6] Lam CS, Tang WC, Lee PH, et al. Myopia control effect of defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lens in Chinese children: results of a 3-year follow-up study [J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(8): 1110-1114. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317664.

[7] Yang Y, Chen W, Xu A, et al. Spatial technology assessment of green space exposure and myopia [J]. Ophthalmology, 2022, 129(1): 113-117. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.07.031.

[8] Verhoeven VJ, Hysi PG, Wojciechowski R, et al. Genome-wide meta-analyses of multi-ancestry cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia [J]. Nat Genet, 2013, 45(3): 314-318. DOI: 10.1038/ng.2554.

[9] Jing Z, Wu X. 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.

Jing Z, Wu X. Epigenetics, diseases and therapy in ophthalmology [J]. Chin J Expe Ophthalmol, 2015, 33(8): 673-677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.001.

[10] Seow WJ, Ngo CS, Pan H, et al. In-utero epigenetic factors are associated with early-onset myopia in young children [J/OL]. PLoS One, 2019, 14(5): e0214791 [2022-12-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31100065>. DOI: 10.1371/journal.pone.0214791.

[11] Williams C, Suderman M, Guggenheim JA, et al. Grandmothers' smoking in pregnancy is associated with a reduced prevalence of early-onset myopia [J/OL]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15413 [2022-12-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31659193>. DOI: 10.1038/s41598-019-51678-9.

[12] Vishweswarai S, Swierkowska J, Ratnamala U, et al. Epigenetically dysregulated genes and pathways implicated in the pathogenesis of non-syndromic high myopia [J/OL]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4145 [2022-12-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30858441>. DOI: 10.1038/s41598-019-40299-x.

[13] Zhou X, Ji F, An J, et al. Experimental murine myopia induces collagen type Iα1 (COL1A1) DNA methylation and altered COL1A1 messenger RNA expression in sclera [J]. Mol Vis, 2012, 18: 1312-1324.

[14] Karaca M, Hismi B, Ozgul RK, et al. High prevalence of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) as presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in childhood: molecular and clinical findings of Turkish probands [J]. Gene, 2014, 534(2): 197-203. DOI: 10.1016/j.gene.2013.10.060.

[15] Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia [J]. Exp Eye Res, 2013, 114: 106-119. DOI: 10.1016/j.exer.2013.02.007.

[16] Hsi E, Wang YS, Huang CW, et al. Genome-wide DNA hypermethylation and homocysteine increase a risk for myopia [J]. Int J Ophthalmol, 2019, 12(1): 38-45. DOI: 10.18240/ijo.2019.01.06.

[17] Zhu X, Li D, Du Y, et al. DNA hypermethylation-mediated downregulation of antioxidant genes contributes to the early onset of cataracts in highly myopic eyes [J]. Redox Biol, 2018, 19: 179-189. DOI: 10.1016/j.redox.2018.08.012.

[18] Wang F, Ma J, Han F, et al. DL-3-n-butylphthalide delays the onset and progression of diabetic cataract by inhibiting oxidative stress in rat diabetic model [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 19396 [2022-12-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26759189>. DOI: 10.1038/srep19396.

[19] Zhou P, Luo Y, Liu X, et al. Down-regulation and CpG island



- hypermethylation of CRYAA in age-related nuclear cataract[J]. *FASEB J*, 2012, 26(12): 4897-4902. DOI: 10.1096/fj.12-213702.
- [20] 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/iovs.16-19563.
- [21] Geng C, Li Y, Guo F, et al. RNA sequencing analysis of long non-coding RNA expression in ocular posterior poles of guinea pig myopia models[J]. *Mol Vis*, 2020, 26: 117-134.
- [22] Li D, Liu C, Sun YN, et al. Targeting choroidal vascular dysfunction via inhibition of circRNA-FoxO1 for prevention and management of myopic pathology[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(7): 2268-2280. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.02.025.
- [23] 肖丹, 兰长骏, 廖莹. 微小 RNA 与近视的相关研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(7): 569-572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.014.
- Xiao D, Lan CJ, Liao X. Relationship between microRNAs and myopia[J]. *Chin J Expe Ophthalmol*, 2019, 37(7): 569-572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.014.
- [24] Kutty RK, Nagineni CN, Samuel W, et al. Differential regulation of microRNA-146a and microRNA-146b-5p in human retinal pigment epithelial cells by interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interferon- $\gamma$ [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 737-750.
- [25] Tabak S, Schreiber-Avissar S, Beit-Yannai E. Crosstalk between microRNA and oxidative stress in primary open-angle glaucoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2421 [2022-12-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33670885>. DOI: 10.3390/ijms22052421.
- [26] 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.
- [27] Jiang B, Yap MK, Leung KH, et al. *PAX6* haplotypes are associated with high myopia in Han Chinese[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19587 [2022-11-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21589860>. DOI: 10.1371/journal.pone.0019587.
- [28] Kuncevičienė E, Liutkevičienė R, Budiene B, et al. Independent association of whole blood miR-328 expression and polymorphism at 3'UTR of the *PAX6* gene with myopia[J]. *Gene*, 2019, 687: 151-155. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.030.
- [29] 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.
- [30] McFadden SA, Howlett MH, Mertz JR. Retinoic acid signals the direction of ocular elongation in the guinea pig eye[J]. *Vision Res*, 2004, 44(7): 643-653. DOI: 10.1016/j.visres.2003.11.002.
- [31] 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 [2022-11-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516376>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003357.
- [32] 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.
- [33] Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, et al. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 209-218. DOI: 10.1002/hep.23922.
- [34] Tan J, Tong BD, Wu YJ, et al. MicroRNA-29 mediates TGF $\beta$ 1-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.
- [35] Wang M, Yang ZK, Liu H, et al. Genipin inhibits the scleral expression of miR-29 and MMP2 and promotes COL1A1 expression in myopic eyes of guinea pigs[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(5): 1031-1038. DOI: 10.1007/s00417-020-04634-7.
- [36] Ryan DG, Oliveira-Fernandes M, Lavker RM. MicroRNAs of the mammalian eye display distinct and overlapping tissue specificity[J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 1175-1184.
- [37] Lechner J, Bae HA, Guduric-Fuchs J, et al. Mutational analysis of MIR184 in sporadic keratoconus and myopia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8): 5266-5272. DOI: 10.1167/iovs.13-12035.
- [38] Guo D, Ding M, Song X, et al. Regulatory roles of differentially expressed microRNAs in metabolic processes in negative lens-induced myopia guinea pigs[J/OL]. *BMC Genomics*, 2020, 21(1): 13 [2022-12-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31906852>. DOI: 10.1186/s12864-020-6447-x.
- [39] Li F, Wen X, Zhang H, et al. Novel insights into the role of long noncoding RNA in ocular diseases[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 478 [2022-12-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27043545>. DOI: 10.3390/ijms17040478.
- [40] Su S, Gao J, Wang T, et al. Long non-coding RNA BANCR regulates growth and metastasis and is associated with poor prognosis in retinoblastoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(9): 7205-7211. DOI: 10.1007/s13277-015-3413-3.
- [41] Li Y, Lu Y, Du K, et al. RNA-sequencing analysis reveals the long noncoding RNA profile in the mouse myopic retina[J/OL]. *Front Genet*, 2022, 13: 1014031 [2022-12-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36313450>. DOI: 10.3389/fgene.2022.1014031.
- [42] Wang H, Li J, Wang S, et al. Contribution of structural accessibility to the cooperative relationship of TF-lncRNA in myopia[J/OL]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(5): bbab082. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33834194>. DOI: 10.1093/bib/bbab082.
- [43] Liao X, Yap M, Leung KH, et al. Genetic association study of KCNQ5 polymorphisms with high myopia[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3024156 [2022-12-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28884119>. DOI: 10.1155/2017/3024156.
- [44] Park HL, Kim JH, Jung Y, et al. Racial differences in the extracellular matrix and histone acetylation of the lamina cribrosa and peripapillary sclera[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(10): 4143-4154. DOI: 10.1167/iovs.17-21474.
- [45] Rao RC, Tchedre KT, Malik MT, et al. Dynamic patterns of histone lysine methylation in the developing retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(12): 6784-6792. DOI: 10.1167/iovs.09-4730.
- [46] Iwagawa T, Watanabe S. Molecular mechanisms of H3K27me3 and H3K4me3 in retinal development[J]. *Neurosci Res*, 2019, 138: 43-48. DOI: 10.1016/j.neures.2018.09.010.
- [47] Jorstad NL, Wilken MS, Grimes WN, et al. Stimulation of functional neuronal regeneration from Müller glia in adult mice[J]. *Nature*, 2017, 548(7665): 103-107. DOI: 10.1038/nature23283.
- [48] Qi Y, Yao R, Zhang W, et al. KAT1 triggers YTHDF2-mediated ITGB1 mRNA instability to alleviate the progression of diabetic retinopathy[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105713 [2022-12-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34098071>. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105713.
- [49] Zhong Q, Kowluru RA. Role of histone acetylation in the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(6): 1306-1313. DOI: 10.1002/jcb.22644.
- [50] Rong X, Qiu X, Jiang Y, et al. Effects of histone acetylation on superoxide dismutase 1 gene expression in the pathogenesis of senile cataract[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34704 [2022-12-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27703255>. DOI: 10.1038/srep34704.
- [51] Li X, Yuan M, Yin R, et al. Histone deacetylase inhibitor attenuates experimental fungal keratitis in mice[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9859 [2022-12-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31285488>. DOI: 10.1038/s41598-019-46361-y.
- [52] Guo X, Kimura A, Azuchi Y, et al. Caloric restriction promotes cell survival in a mouse model of normal tension glaucoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33950 [2022-12-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27669894>. DOI: 10.1038/srep33950.
- [53] Yao MD, Jiang Q, Ma Y, et al. Role of METTL3-dependent N(6)-methyladenosine mRNA modification in the promotion of angiogenesis[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(10): 2191-2202. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.07.022.

(收稿日期:2023-01-19 修回日期:2023-08-14)

(本文编辑:张宇 骆世平)