

多组学分析在近视相关信号通路中的应用研究进展

曾晨 万文娟 李琦

重庆医科大学附属第一医院眼科, 重庆 400010

通信作者: 李琦, Email: 172349521@qq.com

【摘要】 作为全球性的公共卫生难题之一, 近视在世界范围内的患病率逐渐升高。包括遗传和环境在内的多种因素参与了近视的病理生理过程。近年来, 为探究生物体遗传变异与表型的潜在联系, 以基因组学、转录组学和蛋白质组学等为代表形成的多组学研究已得到广泛应用, 其理论成果推动了近视的病因学研究和精准医疗。但基于技术条件和研究设计等因素限制, 近视的组学研究目前仍存在局限性。本文就近视的基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学的概念及其在近视病因学领域的研究进展作一综述, 以期从微观角度揭示近视在不同分子层面的调控机制和内在联系, 为研发特异性治疗药物或提升个体化诊疗技术手段提供生物学标志物和潜在靶点。

【关键词】 近视/病因学; 信号传导; 基因组学; 转录组学; 蛋白质组学; 代谢组学; 综述

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240507-00124

Research progress on the application of multi-omics analysis in the mechanism of myopia occurrence and development

Zeng Chen, Wan Wenjuan, Li Qi

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: Li Qi, Email: 172349521@qq.com

【Abstract】 As one of the most common public health issues, the prevalence of myopia is gradually increasing worldwide. Several variables, including environmental and hereditary factors, have led to the pathophysiological process of myopia. In recent years, in order to explore the potential relationship between genetic variation and specific human phenotypes, multi-omics studies including genomics, transcriptomics, and proteomics have been widely used, and their theoretical accomplishments have contributed to uncovering the etiology and precision medicine of myopia. However, owing to the restrictions of technology and research designs, such studies still have limitations. This article reviews the concepts of genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics researches of myopia and their research progress, aiming to reveal the regulatory mechanisms and internal relationships of multi-omics from different microscopic views, while providing particular biological markers and potential target genes of myopia for developing precision medicine and individualized technology.

【Key words】 Myopia/etiology; Signal transduction; Genomics; Transcriptomics; Proteomics; Metabolomics; Review

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240507-00124

近视是临床上常见的屈光不正类型,也是当前重要的公共卫生难题^[1]。近年来,近视发病率呈持续上升趋势,预计未来全世界将有约一半人口罹患近视^[2]。临床上常用眼轴长度、角膜曲率半径和等效球镜度等测量指标作为近视的诊断标准,其中眼轴长度和角膜曲率半径等客观指标可最大限度减少主观误差^[3]。近视患者随病情进展可发展为病理性近视,表现为眼轴过度增长及眼底检查可见漆裂纹等病理改变。病情严重者可能伴发视网膜脱离、近视性黄斑变性等眼底病变,严重损害患者视功能,甚至导致不可逆性视力丧失^[4]。

信号通路是指能将细胞外分子信号经受体蛋白转化为细胞内信号,通过级联放大效应最终作用于靶细胞或靶器官的一系列酶促反应通路。对同一生命活动的调控往往涉及多条通路,不同信号通路间存在协同或拮抗作用,共同调控下游分子活性,其机制多基于促下游蛋白的磷酸化或去磷酸化。研究发现,多类信号通路中的基因及其基因产物可直接或间接参与近视的发生和发展^[5]。近年来,为探究近视患者基因、环境与表型的潜在关联,围绕 DNA、RNA、蛋白质等特定分子与近视连锁关系的相应组学研究现已得到普及和广泛应用。本文就近年

来基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学之间的联系及重要信号通路在近视领域的研究进展作一综述。

1 近视的基因组学研究

基因组学以生物体全部遗传序列为研究对象进行测定和量化,阐明 DNA 遗传变异对生物体特定性状的影响。近年来,基因组学技术在眼科学领域得到广泛应用,利用全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS)、全外显子测序(whole exome sequencing, WES)、DNA 微阵列等生物信息学技术以检测基因组中特定基因座及位点对个体表型影响的研究取得了良好进展。Han 等^[6]对 2 个东亚近视人群的 GWAS 数据进行了验证研究,其异质性基因位点与欧洲队列间的显著差异揭示了不同种族的遗传异质性对近视易感性的潜在关联;Su 等^[7]、Haarman 等^[8]对 WES 数据开展的单变量关联分析、meta 分析等研究结果表明,高度近视人群的近视易感性可能与视网膜组织发育、血管形成或其他影响眼部发育的非综合征性遗传因素有关;Seow 等^[9]采集来自新加坡地区婴儿的脐带血,经 DNA 微阵列分析确定了 5 个与早发性近视风险相关的特异性 CpG 甲基化位点。基因组学研究所发现的特异性基因位点为阐明近视遗传易感性及其在人眼不同组织中的作用机制提供了科学依据。以巩膜变薄、胶原合成减少等为特征的巩膜缺氧重塑学说是近视成因的重要学说之一,而视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)是经脉络膜传递视网膜细胞生长信号的重要生理结构,因此选取两类影响巩膜及 RPE 生物合成的代表性信号通路,探究基因组学对近视成因的影响,分别以肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)-细胞间质-上皮转化因子(cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met)通路和转化生长因子(transforming growth factor, TGF- β)信号通路中的遗传变异为线索进行阐述。

1.1 GWAS 与单核苷酸多态性:基因组学关键技术

GWAS 是目前广泛应用的基因组学技术之一,运用高通量测序方法以解析基因和环境对特定表型的潜在关联。GWAS 通过大规模检测研究样本的遗传序列以筛选出疑似变异基因,其与疾病的关联强度受样本量、基因频率和基因在人群中的异质性等因素影响^[10]。以 GWAS 为基础的基因组学研究为发展精准医疗提供了一系列有效分子靶点和可干扰的信号通路。GWAS 研究中常用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为遗传标记,即由单个核苷酸变异引起的 DNA 序列多样性。然而,发生变异的 SNP 位点与生物性状之间往往并非呈线性关联,这常导致检测结果存在偏倚。

近年来,利用 GWAS 对近视患者的遗传序列进行分析已锁定了一些特定 SNP,这些基因位点广泛分布于调控视功能的信号转导通路,通过调节体内信号转导分子的表达水平参与近视的病理过程。如 *GJD2* 基因编码连接蛋白 36(connexin 36, Cx36)从而影响神经视网膜细胞间缝隙连接、调控视锥细胞功能及 ON/OFF 通路平衡^[11-12];作用于 RPE 细胞、调控其形态分化及功能特化的 HGF-c-Met 通路,以及参与巩膜细胞外基质重塑的 TGF- β 信号通路等。

1.2 HGF-c-Met 通路:基因组学对 RPE 层的影响

遗传是影响近视表型的重要因素之一。利用基因组学研究方法所筛选的特定风险位点或易感基因,其所在信号转导通路的变异性被证实与人群的近视表型密切相关,HGF-c-Met 通路是以 RPE 为作用靶点,增加近视人群易感性的代表性信号通路之一^[13-14]。HGF 及其特异性受体在 RPE 细胞中高度表达,后者传递源自视网膜的细胞生长调控信号,通过下游分子介导巩膜组织及脉络膜组织的生长发育及功能特化。基于动物模型及细胞模型的基因组学研究已证实,激活 HGF-c-Met 轴可促进 RPE 细胞的增殖分化,如 Xing 等^[15]发现兔视网膜组织中的 HGF 经肌动蛋白激活后会促进 RPE 细胞生长。部分 HGF 可由间充质细胞分泌使 c-Met 受体磷酸化,这一过程将加速人胚胎干细胞衍生 RPE 层细胞的增殖与形态分化^[16]。Goto 等^[17]对晶状体诱导性近视豚鼠的 RPE 差异基因进行生物富集分析,发现与骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路相关的细胞生理过程显著增强,由此导致的 *BMP2* 等基因下调或成为揭示诱导性近视的机制之一,但这与 *BMP2* 高表达促进人巩膜成纤维细胞合成细胞外基质的结论存在差异^[18]。Liu 等^[19]将人源视紫红质基因质粒导入斑马鱼,发现 RPE 层的脂质过氧化产物 4-羟基壬烯醛表达上调,这提示视紫红质介导 RPE 细胞的脂质过氧化信号通路,进而诱导近视发生。

1.3 TGF- β 信号通路:基因组学对巩膜重塑过程的影响

巩膜缺氧重塑学说是解释近视患者眼轴增长及巩膜变薄等病理变化的主要学说之一,该学说认为上述病理变化可能源于某些内源性机制的激活,进而引发细胞外基质成分改变,最终影响巩膜生物力学特性。基于该学说的基因组学研究已鉴定出多条信号转导通路中的特异性风险位点,TGF- β 家族是其中介导巩膜重塑过程的代表性信号分子之一。TGF- β 信号通路所分泌的各类多肽蛋白有助于维持内环境稳态,而在异常条件下,该通路的激活也可能启动特定内源性机制而诱导近视的发生和发展^[20]。

研究表明,近视动物模型的巩膜成纤维细胞受体内多种信号通路的调节。Jiang 等^[21]在形觉剥夺性近视(form-deprivation myopia, FDM)豚鼠模型中证实了巩膜重塑过程中存在 TGF- β 1-Sp1 信号通路,该通路可通过下调 I 型胶原的组织含量而影响巩膜细胞外基质合成。Ku 等^[22]建立树鼩单眼近视模型,发现经 TGF- β 激活的 TAK1-NF- κ B 信号通路可刺激一系列炎症因子的产生,其协同作用促成 RPE 的慢性炎症。Li 等^[23]则报道 Wnt/ β -连环蛋白通路的激活会加速 TGF- β 1 诱导 FDM 巩膜重塑。此外,人群近视易感性也受 TGF- β 信号通路中特定位点遗传变异的调节,Liu 等^[5]对学龄儿童进行多变量回归分析,提出位于 *TGFBRI* 基因座的 2 种特定基因突变可导致近视漂移,通过检测人群轴率比变化可反映该风险基因的效应。该研究也证实了长链非编码 RNA 在靶向调节基因表达中具有重要作用,其转录水平受近视易感基因 *TGFB2-ASI* 的调控。另有研究提示,TGF- β 信号通路参与人眼晶状体形态的调节。Zhu 等^[24]发现激活 TGF- β 1-Smad 信号通路可上调 β/γ -结晶蛋白水平,

刺激晶状体赤道直径增长,从而加速高度近视病理进程。Yan 等^[25]发现,高度近视合并白内障患者的房水中 TGF- β 2 表达显著升高,提示其可能参与高度近视患者晶状体代谢过程。

2 近视的转录组学研究

2.1 转录组学概念

转录组学是在基因组学筛选出疾病相关风险基因的基础上,进一步探索存在连锁关系的基因转录产物,通过定量测定其表达水平差异以进一步揭示其相关风险基因或保护基因的分子机制及效应量。

2.2 近视转录组学在巩膜重塑相关信号通路中的作用

细胞转录生成的 mRNA、微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA 是体内重要的遗传物质,其表达差异与表型相关联,借此可鉴定出基因转录过程中有价值的基因重排、剪接变异或异常转录,这也是疾病转录组学研究的理论基础。巩膜缺氧重塑学说认为,病理状态下巩膜成纤维细胞分泌的细胞外基质易发生结构、形态和生物学功能改变,引发眼轴组织过度生长,进而促进病理性近视发生^[26]。采用广角 X 射线散射分析仪检测患眼,发现后巩膜纤维束的微结构发生大面积重塑,视盘周围巩膜胶原排列方式与正常眼相比发生显著改变^[27]。

TGF- β 1 可参与巩膜内信号转导通路,进而诱导巩膜微结构重塑而加剧近视进展,其所属的 TGF- β -SMAD 通路的激活广泛参与细胞生长发育、机体稳态维持等生理过程。例如,激活蛋白-1 是 TGF- β 1 的下游转录因子,参与 I 型胶原蛋白的合成和降解。对 FDM 豚鼠的巩膜组织研究显示,其合成激活蛋白-1 和 I 型胶原蛋白的 mRNA 水平与近视严重程度显著相关,但与形觉剥夺时间呈负相关^[28],提示 TGF- β -SMAD 通路上游转录因子可通过调控相关蛋白在近视动物巩膜中的表达水平而参与近视发生。除 mRNA 外,多种非编码 RNA 也被证实参与该通路介导的近视巩膜重塑。Zhu 等^[29]和 Li 等^[30]分别对近视患者房水中差异表达 miRNA 进行检测,发现 miRNA-29a、Hsa-miR-142-3p 在患眼的巩膜成纤维细胞呈高表达;Western blot 法进一步证实,该变异抑制了 I 型胶原合成,该效应可能与起始因子 TGF- β 1 下调有关。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路也是介导巩膜细胞外基质成分改变的重要通路之一。在缺氧条件下培养人巩膜成纤维细胞,其分泌的缺氧诱导因子-1 α 可下调 miR-150-5p,并促进其下游因子 LAMA4 加速介导 p38 MAPK 信号通路的激活,从而抑制细胞外基质降解、加重近视程度^[31]。Li 等^[23]研究发现, FDM 小鼠中 β -catenin 表达下调,提示 Wnt/ β -catenin 信号通路参与诱导近视眼病理微结构改变。Zhu 等^[32]进一步利用单细胞 RNA 测序技术,揭示了 FDM 小鼠巩膜成纤维细胞可通过高表达 Wnt5a^{hi} 激活其关联信号通路,经下游靶点 *Sparc* 基因实现对稳态的调节。

3 近视的蛋白质组学研究

3.1 蛋白质组学概念

基因合成及转录中的遗传变异,最终将联合作用于基因表

达的终产物蛋白质,而检测异质性样本蛋白质表达谱特征的大规模研究称为蛋白质组学,其与转录组学、代谢组学等共同构成后基因组学研究体系。由于蛋白质表达水平具有组织特异性,蛋白质组学研究筛选出的差异表达蛋白可证实近视与特定组织病理生理变化的关联,进而从分子水平阐明近视进展的微观机制。

3.2 近视与胰岛素样生长因子-1 通路

巩膜组织和视网膜组织中含有多种眼组织生长相关生物蛋白。胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 是眼部组织广泛表达的一类多肽激素,IGF 及其受体的特异性结合可激活 IGF 信号通路,促进靶器官功能特化,其生物活性差异是近视蛋白质组学的研究内容之一^[33]。IGF-1 是胰岛素诱导的细胞内信号分子, RPE 层和神经感觉层主要表达 IGF-1^[34],其信号转导能强烈刺激细胞增殖,往往导致眼部组织过度发育或形成病理性近视^[35]。研究发现,血清 IGF-1 浓度升高会上调基质金属蛋白酶表达,进而破坏巩膜细胞外基质,或作为巩膜单核细胞趋化剂诱导小鼠形成 FDM^[34]。史彩平等^[36]研究发现,近视患儿血清中 IGF-1 表达明显上调,该水平与眼轴增长幅度相一致。外泌体是一类特殊的细胞外囊泡,IGF 受体在近视患者的外泌体中也高度表达。眼组织的外泌体由骨髓、脐带等来源的间充质干细胞分泌并进入基质或玻璃体腔,携带特异性基因产物或代谢物以实现细胞通讯、免疫调节等功能^[37]。You 等^[38]对近视性黄斑病变患者玻璃体液中的差异性 mRNA 进行 GO/KEGG 富集分析,结果显示患眼内 miR-143-3p 和 miR-145-5p 的表达下调,由此引起眼轴增长的机制可能与激活 IGF 受体、激活胰岛素抵抗通路有关。无论是在视网膜、巩膜组织还是细胞外囊泡,激活 IGF 及其受体所在信号通路均影响个体视功能演化过程,进而诱导近视形成。

有研究对诱导近视动物的蛋白质表达谱进行检测,发现以肌球蛋白 IIB、细胞骨架蛋白、双调蛋白、S-亚硝基化蛋白为主的蛋白质可作为各自信号通路的靶向蛋白而介导亚细胞结构层次的物质合成,导致巩膜、视网膜、脉络膜特定生物力学性质发生改变^[39-41]。目前,近视蛋白质组学研究多聚焦于蛋白质在近视人群外周血、房水和晶状体上皮细胞的表达差异,构建细胞的生物化学信息谱,并定位近视病理变化过程涉及的差异性蛋白质^[42-44]。

4 近视的代谢组学研究

4.1 近视代谢组学:连接遗传变异与最终表型的天然调制器

酶类、激素等代谢物质是基因表达的最终产物之一,有研究者将这类代谢标志物视为生物体内的天然调制器,用于协调基因、蛋白质等多水平微观遗传变异对疾病的综合影响^[45]。受细胞生命活动影响,体内某些代谢物浓度随近视的病理生理过程发生变化,由此诞生了近视代谢组学。定量代谢组学结果可监测疾病的病理状态或最终结局,为完善疾病定量诊断标准、实施药物剂量监测治疗等提供客观依据^[46]。

4.2 视网膜多巴胺系统与多巴胺信号通路

检测近视患者体内的多巴胺水平变化是近视代谢组学的

研究内容之一。多巴胺是酪氨酸代谢后产生的单胺类神经递质,多由接受光信号刺激后的双极细胞经给光型通路释放,其含量具有光依赖性与昼夜节律性^[47]。视网膜多巴胺系统主要由多巴胺及其两类受体(D1类受体、D2类受体)组成,多巴胺信号通路的激活可调控个体屈光状态。Huang等^[48]研究发现,接受非特异性多巴胺激动剂阿扑吗啡注射的小鼠,其视网膜组织通过上调多巴胺受体可抑制约80%的FDM进展,以多巴胺D1类受体对阿扑吗啡的药理特异性为主。Ke等^[49]检测出该类受体在大鼠视网膜R28细胞中易受强光照射激活而大量表达,由此推测上调多巴胺D1类受体能有效抑制近视进展,且该效应强度受光照强度调控;该研究还发现,不同多巴胺受体间也具有相互作用,如大鼠视网膜细胞受多巴胺D2类受体拮抗剂氟哌啶醇刺激后反而加速多巴胺D1类受体与多巴胺特异性结合,促进多巴胺信号通路的转导。Tian等^[50]给小鼠注射6-羟基多巴胺以特异性抑制其多巴胺合成,揭示了多巴胺信号通路在角膜曲率及眼轴发育中的调节机制。角膜曲率的调节可能涉及多巴胺依赖性机制,而眼轴长度的调节可能涉及多巴胺非依赖性途径。

Xiao等^[51]发现,细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulate kinase, Ras-Raf-MEK-ERK)通路(又称MAPK通路/丝裂原活化蛋白激酶通路)与多巴胺信号通路的激活对近视表型具有协同效应。Ras-Raf-MEK-ERK通路由特定细胞外信号激活,经MAPK激酶激酶(MAPK kinase kinase, MAPKKK)、MAPK激酶(MAPK kinase, MAPKK)和MAPK的逐级磷酸化实现级联反应,从而进行信号转导。ERK存在于Ras-Raf-MEK-ERK通路,通过自身磷酸化维持细胞正常生理活动。该研究鉴定出近视患儿体内存在高发于ERK基因区的遗传变异,功能分析显示该突变可影响多巴胺信号转导通路,而视网膜多巴胺系统与屈光系统发育和近视形成有密切联系。

除上述信号通路外,25-羟基维生素D浓度降低^[52]和醛固酮含量升高^[53]均是近视患者体内代谢网络受疾病进展影响的动态表现,这进一步验证了将近视代谢组学特征及动态变化纳入预测及监测病情进展参考指标的可行性。

5 组学研究的局限性及多组学联合在近视机制研究中的进展

5.1 组学研究的局限性

基于所涉生物技术的适用范围和检测手段的精密度与灵敏度限制,组学研究目前仍存在一定的局限性。GWAS作为常用的全基因组检测手段,其应用是发展近视基因组学的重要环节,但目前GWAS检测范围仅覆盖基因非编码区,该区域主要发挥调控基因表达的功能,因此难以探索转录组学、蛋白质组学研究结论之间基于生物学层面的直接关联。据可靠数据统计,目前多数临床基因检测技术也存在类似局限性,与表型密切相关的基因编码区目前仍存在不少空白领域^[54]。同样在近视基因组学研究中被广泛应用的SNP检测,其技术原理也暗示了误差的存在。如SNP与GWAS联合检测的前提是体内单个基因位点仅存在一对等位基因,实际上这忽略了基因多态性。除上述提到的技术误差外,基因突变频率和晶状体液、玻璃体

液可获取样本量少等因素均可能导致检测结果阳性率低^[44-55]。以上因素在一定程度上降低了组学研究结果的精确性和可靠性。

5.2 多组学联合在近视机制研究中的进展

近年来,围绕近视成因及进展因素开展的组学研究已在不同分子层面取得显著成果,如表观基因组学可通过探究miRNA编码基因的差异甲基化水平揭示近视的发病机制^[56];代谢组学利用质谱或光谱技术定量测定不同程度近视患者的血清^[57]、房水^[58]、玻璃体液^[55]等体液标本中的代谢物浓度,证实近视的病理生理机制可能与体内异常的氧化应激、炎症发生等代谢活动相关。综合各组学的研究结论进行对照分析,以构建并探究近视患者体内差异表达分子所属信号转导通路的交叉性及内在关联,是目前近视多组学联合分析的研究方式之一。

一些特定基因区编码的蛋白质功能与个体近视表型密切相关,其联合转录组学和蛋白质组学的研究成果,为基因组学揭示的潜在致病机理提供了生物学佐证。如Liu等^[19]采用Sanger法对成功诱导近视表型的斑马鱼进行基因测序,发现*Lrpap1*基因区的移码突变频次较对照组显著增加,在不同年龄层中分别表现为眼轴增长和近视漂移。进一步的RNA测序和生物信息学分析结果显示,该基因型通过激活TGF- β 诱导的细胞凋亡进程而加速近视进展;Ji等^[59]对晶状体诱导性近视小鼠进行mRNA-蛋白质序列对照分析,筛选出的部分差异基因和差异蛋白经KEGG代谢通路共同作用于近视表型的形成。

Swierkowska等^[56]联合表观基因组学和转录组学的基础研究揭示了近视的另一信号转导机制,该团队取近视儿童的视网膜ARPE-19细胞进行miRNA测序及靶基因过表达分析,发现启动子基因区的差异甲基化可能导致转录中断,进而激活轴突传导、基因转录等生命活动或以TGF- β 通路为代表的多条体内信号转导途径。这些基因过表达分析研究成果也为规范高度近视的非侵入性诊断标准提供了科学依据。目前,近视的组学研究已广泛覆盖从遗传物质到其表达产物、转录后修饰等体内多个分子水平;基于近视诱导动物模型及临床研究发现的差异性生物学标志物则从微观层面进一步揭示了近视发生和发展的病理生理机制。

6 结语

从基因层面的DNA、RNA到具有功能活性的蛋白质、代谢物,从基因水平的遗传变异检测到靶细胞内的转录后调控、差异表达分析,近视的多组学联合研究覆盖了从亚细胞层面延伸至个体层面的疾病功能调控网络,从遗传变异的微观角度解释影响疾病发生和发展的内在信号转导通路及可能的作用机制,进而揭示基因、环境和表型间的潜在关联。发展近视组学研究,能为近视靶向治疗药物研发或个性化干预技术创新提供科学的分子靶点或特异性生物学标志物,持续推动精准医疗在近视病因学研究领域的深入发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

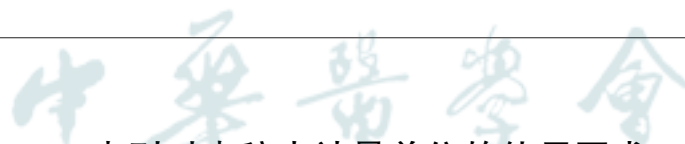
[1] Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia [J]. Lancet, 2012,

- 379(9827) : 1739–1748. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60272-4.
- [2] Wildsoet CF, Chia A, Cho P, et al. IMI - interventions myopia institute: interventions for controlling myopia onset and progression report[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(3) : M106–M131. DOI: 10.1167/iov.18-25958.
- [3] Ye Y, Zhao Y, Han T, et al. Accuracy of axial length, keratometry, and refractive measurement with Myopia Master in children with ametropia[J]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1) : 468. DOI: 10.1186/s12886-022-02672-9.
- [4] Guo Y, Liu L, Zheng D, et al. Prevalence and associations of fundus tessellation among junior students from greater Beijing [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(12) : 4033–4040. DOI: 10.1167/iov.19-27382.
- [5] Liu L, He J, Lu X, et al. Association of myopia and genetic variants of TGF β 2-AS1 and TGFBR1 in the TGF- β signaling pathway: a longitudinal study in Chinese school-aged children[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 : 628182. DOI: 10.3389/fcell.2021.628182.
- [6] Han X, Liu T, Ding X, et al. Identification of novel loci influencing refractive error in East Asian populations using an extreme phenotype design[J]. *J Genet Genomics*, 2022, 49(1) : 54–62. DOI: 10.1016/j.jgg.2021.08.011.
- [7] Su J, Yuan J, Xu L, et al. Sequencing of 19,219 exomes identifies a low-frequency variant in FKBP5 promoter predisposing to high myopia in a Han Chinese population[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(5) : 112510. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112510.
- [8] Haarman A, Thiadens A, van Tienhoven M, et al. Whole exome sequencing of known eye genes reveals genetic causes for high myopia [J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(19) : 3290–3298. DOI: 10.1093/hmg/ddac113.
- [9] 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 [2025-08-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100065/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0214791.
- [10] Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(1) : 5–22. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
- [11] van der Sande E, Haarman A, Quint WH, et al. The role of GJD2 (Cx36) in refractive error development[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(3) : 5. DOI: 10.1167/iov.63.3.5.
- [12] Xu Z, Tan JK, Vetrivel K, et al. The electroretinogram I-wave, a component originating in the retinal OFF-pathway, associates with a myopia genetic risk polymorphism [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(13) : 21. DOI: 10.1167/iov.65.13.21.
- [13] Bottaro DP, Rubin JS, Falletto DL, et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product [J]. *Science*, 1991, 251(4995) : 802–804. DOI: 10.1126/science.1846706.
- [14] Sonnenberg E, Meyer D, Weidner KM, et al. Scatter factor/hepatocyte growth factor and its receptor, the c-met tyrosine kinase, can mediate a signal exchange between mesenchyme and epithelia during mouse development[J]. *J Cell Biol*, 1993, 123(1) : 223–235. DOI: 10.1083/jcb.123.1.223.
- [15] Xing B. Function of all-trans retinoic acid observation on similar myopia changes in cultivated rabbit retinal pigment epithelium and relation with myopia relevant factors[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(2 Suppl) : 731–735.
- [16] Karamali F, Esfahani MN, Hajian M, et al. Hepatocyte growth factor promotes the proliferation of human embryonic stem cell derived retinal pigment epithelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4) : 4256–4266. DOI: 10.1002/jcp.27194.
- [17] Goto S, Muroy SE, Zhang Y, et al. Gene expression signatures of contact lens-induced myopia in guinea pig retinal pigment epithelium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(9) : 25. DOI: 10.1167/iov.63.9.25.
- [18] Li H, Cui D, Zhao F, et al. BMP-2 is involved in scleral remodeling in myopia development [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5) : e0125219 [2025-08-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25965995/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0125219.
- [19] Liu S, Chen T, Chen B, et al. Lrpap1 deficiency leads to myopia through TGF- β -induced apoptosis in zebrafish [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1) : 162. DOI: 10.1186/s12964-022-00970-9.
- [20] Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β signaling[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3) : 487. DOI: 10.3390/biom10030487.
- [21] Jiang B, Wu ZY, Zhu ZC, et al. Expression and role of specificity protein 1 in the sclera remodeling of experimental myopia in guinea pigs [J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(4) : 550–554. DOI: 10.18240/ijo.2017.04.08.
- [22] Ku H, Chen JJ, Chen W, et al. The role of transforming growth factor beta in myopia development[J]. *Mol Immunol*, 2024, 167 : 34–42. DOI: 10.1016/j.molimm.2024.01.011.
- [23] Li M, Yuan Y, Chen Q, et al. Expression of Wnt/ β -catenin signaling pathway and its regulatory role in type I collagen with TGF- β 1 in scleral fibroblasts from an experimentally induced myopia guinea pig model[J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016 : 5126560. DOI: 10.1155/2016/5126560.
- [24] Zhu X, Du Y, Li D, et al. Aberrant TGF- β 1 signaling activation by MAF underlies pathological lens growth in high myopia [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1) : 2102. DOI: 10.1038/s41467-021-22041-2.
- [25] Yan W, Zhang Y, Cao J, et al. TGF- β 2 levels in the aqueous humor are elevated in the second eye of high myopia within two weeks after sequential cataract surgery[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1) : 17974. DOI: 10.1038/s41598-022-22746-4.
- [26] 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.
- [27] Markov PP, Eliasy A, Pijanka JK, et al. Bulk changes in posterior scleral collagen microstructure in human high myopia [J]. *Mol Vis*, 2018, 24 : 818–833.
- [28] Zhan X, Zhu ZC, Sun SQ, et al. Dynamic changes of activator protein 1 and collagen I expression in the sclera of myopia guinea pigs[J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(8) : 1272–1276. DOI: 10.18240/ijo.2019.08.06.
- [29] Zhu Y, Zhang Y, Jiang R, et al. MicroRNA-29a may influence myopia development by regulating collagen I[J]. *Curr Eye Res*, 2022, 47(3) : 468–476. DOI: 10.1080/02713683.2021.1998542.
- [30] Li Q, Zheng Q, He J, et al. Hsa-miR-142-3p reduces collagen I in human scleral fibroblasts by targeting TGF- β 1 in high myopia[J]. *Exp Eye Res*, 2022, 219 : 109023. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109023.
- [31] Ren Y, Yang X, Luo Z, et al. HIF-1 α aggravates pathologic myopia through the miR-150-5p/LAMA4/p38 MAPK signaling axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(4) : 1065–1074. DOI: 10.1007/s11010-021-04305-z.
- [32] Zhu H, Chen W, Ling X, et al. Decreased scleral Wnt5a hi fibroblasts exacerbate myopia progression by disrupting extracellular matrix homeostasis in mice[J]. *Nat Commun*, 2025, 17(1) : 554. DOI: 10.1038/s41467-025-67246-x.
- [33] Allard JB, Duan C. IGF-binding proteins: why do they exist and why are there so many?[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9 : 117. DOI: 10.3389/fendo.2018.00117.
- [34] Zerti D, Molina MM, Dorgau B, et al. IGF1s mediate IGF-1's functions in retinal lamination and photoreceptor development during pluripotent stem cell differentiation to retinal organoids[J]. *Stem Cells*, 2021, 39(4) : 458–466. DOI: 10.1002/stem.3331.
- [35] Ascenzi F, Barberi L, Dobrowolny G, et al. Effects of IGF-1 isoforms on muscle growth and sarcopenia[J/OL]. *Aging Cell*, 2019, 18(3) : e12954 [2025-08-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30953403/>. DOI: 10.1111/ace1.12954.
- [36] 史彩平, 李毓敏, 金姬, 等. 血清胰岛素样生长因子 1 及结合蛋白 3 在儿童近视眼中的表达及意义[J]. *中华实验眼科杂志*, 2007, 25(8) : 616–619. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.08.015.
- Shi CP, Li YM, Jin J, et al. Expression of insulin-like growth factor 1 and IGF binding protein 3 in serum of children with myopia[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2007, 25(8) : 616–619. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.08.015.
- [37] Zhang Z, Mugisha A, Fransisca S, et al. Emerging role of exosomes in retinal diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 : 643680. DOI: 10.3389/fcell.2021.643680.
- [38] You J, Wu Q, Xu G, et al. Exosomal microRNA profiling in vitreous

- humor derived from pathological myopia patients[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64(1):9. DOI: 10.1167/iov.64.1.9.
- [39] 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.
- [40] She M, Li B, Li T, et al. Dynamic changes of AREG in the sclera during the development of form-deprivation myopia in guinea pigs[J]. Curr Eye Res, 2022, 47(3):477-483. DOI: 10.1080/02713683.2021.1998543.
- [41] Liu Y, Chen X, Kou J, et al. Integrated proteomic and nitrosylomic profiling suggests a role for S-nitrosylation in choroidal dysregulation during myopia pathogenesis[J]. Exp Eye Res, 2026, 266:110909. DOI: 10.1016/j.exer.2026.110909.
- [42] de Groot EL, Ossewaarde-van Norel J, de Boer JH, et al. Association of risk variants in the CFH gene with elevated levels of coagulation and complement factors in idiopathic multifocal choroiditis [J]. JAMA Ophthalmol, 2023, 141(8):737-745. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2023.2557.
- [43] Tsai CY, Chen CT, Lin CH, et al. Proteomic analysis of exosomes derived from the aqueous humor of myopia patients[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(9):2023-2029. DOI: 10.7150/ijms.51735.
- [44] 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 [2025-08-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351848/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0137582.
- [45] Rinschen MM, Ivanisevic J, Giera M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(6):353-367. DOI: 10.1038/s41580-019-0108-4.
- [46] Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(7):451-459. DOI: 10.1038/nrm.2016.25.
- [47] Chakraborty R, Hn P, Aung MH, et al. Comparison of refractive development and retinal dopamine in OFF pathway mutant and C57BL/6J wild-type mice[J]. Mol Vis, 2014, 20:1318-1327.
- [48] Huang F, Zhang L, Wang Q, et al. Dopamine D1 receptors contribute critically to the apomorphine-induced inhibition of form-deprivation myopia in mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(6):2623-2634. DOI: 10.1167/iov.17-22578.
- [49] Ke Y, Li W, Tan Z, et al. Induction of dopamine D1 and D5 receptors in R28 cells by light exposures [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(3):686-692. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.099.
- [50] Tian T, Zou L, Huang J, et al. Impact of dopamine depletion on refractive development in guinea pigs under different light conditions [J]. Exp Eye Res, 2026, 263:110772. DOI: 10.1016/j.exer.2025.110772.
- [51] Xiao H, Lin S, Jiang D, et al. Association of extracellular signal-regulated kinase genes with myopia: a longitudinal study of chinese children[J]. Front Genet, 2021, 12:654869. DOI: 10.3389/fgene.2021.654869.
- [52] Jung BJ, Jee D. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and myopia in general Korean adults[J]. Indian J Ophthalmol, 2020, 68(1):15-22. DOI: 10.4103/ijo.ijo_760_19.
- [53] Chou T, Huang X, Liu J, et al. First evidence indicates the physiology- and axial-myopia-dependent profiles of steroid hormones in aqueous humor [J]. Metabolites, 2022, 12(12):1220. DOI: 10.3390/metabo12121220.
- [54] Ellingford JM, Ahn JW, Bagnall RD, et al. Recommendations for clinical interpretation of variants found in non-coding regions of the genome[J]. Genome Med, 2022, 14(1):73. DOI: 10.1186/s13073-022-01073-3.
- [55] Lian P, Zhao X, Song H, et al. Metabolic characterization of human intraocular fluid in patients with pathological myopia[J]. Exp Eye Res, 2022, 222:109184. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109184.
- [56] Swierkowska J, Vishweswaraiah S, Mrugacz M, et al. Differential methylation of microRNA encoding genes may contribute to high myopia [J]. Front Genet, 2022, 13:1089784. DOI: 10.3389/fgene.2022.1089784.
- [57] Dai L, Yang W, Qin X, et al. Serum metabolomics profiling and potential biomarkers of myopia using LC-QTOF/MS[J]. Exp Eye Res, 2019, 186:107737. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107737.
- [58] Mérida S, Navea A, Desco C, et al. Glutathione and a pool of metabolites partly related to oxidative stress are associated with low and high myopia in an altered bioenergetic environment [J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(5):539. DOI: 10.3390/antiox13050539.
- [59] Ji S, Ye L, Yuan J, et al. Integrative transcriptome and proteome analyses elucidate the mechanism of lens-induced myopia in mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64(13):15. DOI: 10.1167/iov.64.13.15.

(收稿日期:2025-09-29 修回日期:2026-03-19)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)



读者·作者·编者

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为2条时本刊采用 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的形式,而不用 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 $\text{ng}/\text{L} \pm 18.2 \text{ ng}/\text{L}$ ”可以表示为“(75.4 \pm 18.2) ng/L ”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A 。

根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH_2O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH_2O 与 kPa 的换算系数($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$, $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)。

(本刊编辑部)