doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.12.028

COL1A1 及 IGF-1 基因与中国北方汉族人群高度近视相关性研究 *

李 雪[1] 康 杨[1] 王海晶[1] 胡 琦[1] 徐 静[2] 吴 琼[1]

（1 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科视光学中心 黑龙江 哈尔滨 150001；2 西安市第一医院眼科 陕西 西安 710001）

摘要 目的：探讨 I 型胶原α1 链（collagen I alpha-1，COL1A1）基因和类胰岛素生长因子 -1 (insulin-like growth factors-1, IGF-1)基因与中国北方汉族人群高度近视的相关性。**方法：**收集 2011 年 10 月 ~2017 年 1 月经我院眼科视光学中心诊疗的高度近视眼患者 286 例(病例组)及正常对照者 201 例(对照组)，病例组按照眼球中轴长度分为 A 组(眼轴长度≥ 27 mm)126 例和 B 组(眼轴长度＜27 mm)160 例。用血液基因组 DNA 提取试剂盒提取受试者外周静脉抗凝血中的基因组 DNA，采用多重 PCR 反应和基因测序得到目标片段 COL1A1 基因的多态位点 rs2075555、rs2075554、rs2269336、rs1107946、rs1007086，IGF-1 基因的多态位点 rs12423791、rs10860860、rs2946834、rs6214 的碱基序列，用卡方检验和 Logistic 回归分析的方法分析病例组和对照组之间各基因分布的差异。**结果：**病例组和正常对照组 COL1A1 基因的单核苷酸多态性位点的基因型频率和等位基因频率均无显著性差异(P>0.05)。病例组和正常对照组 IGF-1 基因的 rs12423791 位点的基因型频率和等位基因频率有统计学差异(P=0.016)，其他 3 个位点的单核苷酸多态性位点均无显著性差异(P>0.05)。病例 A 组和对照组及 A 组和 B 组之间 COL1A1 基因的 5 个单核苷酸多态性位点分布均无显著性差异(P>0.05)，IGF-1 基因的 rs12423791 位点有统计学差异(P=0.033)。**结论：**胶原类基因 COL1A1 的多态性与中国北方汉族人群高度近视的发生无显著相关性，IGF-1 基因的 rs12423791 位点的多态性与中国北方汉族人群高度近视的发生有显著相关性。

关键词：高度近视；COL1A1；IGF-1；单核苷酸多态性

中图分类号：R778.11 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2019)12-2329-05

A Correlative Study on the COL1A1 and IGF-1 Gene with High Myopia in a Chinese North Population*

LI Xue[1], KANG Yang[1], WANG Hai-jing[1], HU Qi[1], XU Jing[2], WU Qiong[1]

(1 Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heiongjiang, 150001, China; 2 Department of Ophthalmology, The First Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi, 710001, China)

ABSTRACT Objective: This present study was conducted to investigate whether collagen I alpha-1 (COL1A1) and insulin-like growth factors-1 (IGF-1) are associated with high myopia in Chinese north population by polymerase chain reaction. **Methods:** 286 case with high myopia and 201 normal persons were studied from Oct, 2016 to Jan.2018. The high myopia patients came from ophthalmology department of the first Affiliated hospital of Harbin Medical University. The control group came from population undertaking healthy physical examination in the physical examination center in the same hospital without high myopia. High myopia group was divided into two groups by axial length: group A ≥ 27 mm and group B< 27 mm. Genomic DNA was extracted from the blood and the polymorphism genetic type of COL1A1 and IGF-1 gene were analyzed by polymerase chain reaction. The distribution differences of COL1A1 and IGF-1 gene were analyzed by chi-square test and regression Logistic analysis. **Results:** No Significant association was identified among five SNPs (rs2075555, rs2075554, rs2269336, rs1107946, rs1007086) of the COL1A1 locus in high-grade myopia (P>0.05). No statistitical difference was found for the genotypic and allelic distributions of the polymorphisms in COL1A1 gene between group A and the controls, group A and group B (P>0.05). SNPs in the IGF-1 region (rs12423791) showed a significant association with high myopia (P<0.05), the others of IGF-1 region (rs10860860, rs2946834, rs6214) was not found to be significantly associated with high myopia. Statistitical difference was found for the genotypic and allelic distributions of the polymorphisms in IGF-1 (rs12423791) between group A and the controls, group A and group B(P<0.05). **Conclusions:** SNPs in COL1A1(rs2075555, rs2075554, rs2269336, rs1107946, rs1007086) and IGF-1 (rs10860860, rs2946834, rs6214) are not significantly associated with high myopia in the Han Chinese north population. And the IGF-1 (rs12423791) showed a significant association with high myopia.

Key words: High myopia; COL1A1; IGF-1; Axial length

Chinese Library Classification(CLC): R778.11 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)12-2329-05

* 基金项目：黑龙江省哈尔滨市科技创新人才研究专项基金项目(2010RFLXS010)；黑龙江省教育厅科学技术基金项目(12521263)；黑龙江省人事厅留学回国人员基金项目

作者简介：李雪，女，副主任医师，硕士研究生导师，研究方向：眼视光学，角膜病，电话：13351282838，E-mail: 13351282838@163.com

(收稿日期：2019-04-07 接受日期：2019-04-30)

前言

近视是全球发病率最高的屈光不正，发病率占到所有屈光不正性疾病的 75%[1,2]。欧洲近视的发病率大约为 25%[3]，美国大约为 33.1%，中国儿童近视的发病率高达 80%[4,5]。高度近视(high myopia)常伴有眼轴的延长和眼底的改变如 Fuch 斑、视网膜脉络膜萎缩等，同时伴有视力进行性下降，可并发有弱视、青光眼、白内障、玻璃体混浊、视网膜脱离等多种眼科疾病，是致盲的主要眼病之一，占所有近视(包括低度近视、中度近视及高度近视)的 6%-18%[6-8]。

目前的研究认为遗传因素在高度近视发生中具有决定性作用。随着分子生物学与遗传学的进展，学者们对高度近视可能的候选基因进行大量的实验研究，发现有多个基因参与高度近视的形成，如胶原类基因、基膜类基因、生长因子类基因、转录因子类基因、细胞粘附迁移相关基因、全反视黄醇脱氢酶基因等，其中环境因素对遗传因素起调节和修饰作用[4]。在这些候选基因中，与眼轴发育相关的基因包括编码胶原的多肽类基因、胰岛素(INS)通路相关基因 IGF-1 等对近视的发展有潜在的影响。本研究主要探讨了胶原类基因 COL1A1 和 IGF-1 基因与中国北方汉族人群高度近视的相关性，结果如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象

采取病例对照研究方法，病例组为 2011 年 10 月到 2017 年 1 月在哈尔滨医科大学附属第一医院眼科视光学中心就诊的高度近视眼患者 286 例，年龄 25.03± 7.56 岁，单眼或双眼等效球镜值 -10.72± 1.56 D，眼轴长度 27.23± 1.16 mm，排除青光眼、白内障、眼底出血、圆锥角膜以及全身免疫性疾病。对照组为正视眼个体 201 例，年龄 34.25± 10.92 岁，双眼裸眼视力均为 1.0，无全身性疾病。患者和对照者均来自于中国北方汉族人群，所有研究对象均签署知情同意书。病例组按照眼球中轴长度分为 A 组(眼轴长度≥ 27 mm)126 例和 B 组(眼轴长度＜27 mm) 160 例。

1.2 研究方法

1.2.1 主要试剂 血液基因组 DNA 提取试剂盒 (天根生化科技有限公司提供)，SNaPshot RMultiplex Kit(Applied Biosystems 生产)，PLATINUM TAQ DNA POLYMERASE (Invitrogen 公司提供)，SAP(Fermentas 公司提供)，ExoI(Fermentas 提供)，GenescanTM-120LIZ Size Standard (Applied Biosystems 提供)，DNA marker: invitrogen 1Kb plus DNA ladder(Invitrogen 提供)。

1.2.2 屈光度及眼轴长度测量 屈光度测量：滴用复方托吡卡胺滴眼液(美多丽 -P)散瞳后用综合验光仪进行 MPMVA 的主觉验光(医学验光)，此验光结果作为本研究的屈光度值，即等效球镜(spherical equivalent，SE)= 球镜度数 + 柱镜度数 /2(本研究中以等效球镜值来表示眼的屈光力)。眼轴(Axial length，AL)测量：使用 A 型超声眼生物测量仪(法国 Quantel medical 公司)检测，每眼连续测量 10 次，取其平均值。以上检查均由同一名医师完成。

1.2.3 血液基因组 DNA 提取 收集受试者血液样本 5 mL 置于 EDTA 抗凝采血管中，编号，置于 -70℃保存。提取血液基因组 DNA(天根生化科技有限公司提供)。利用琼脂糖凝胶电泳和紫外分光光度计检测 DNA 片段的纯度与浓度。

1.2.4 利用多重 PCR 方法检测 COL1A1 基因的 SNP 位点 在 dbSNP 数据库(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/)中查找 COL1A1 和 IGF-1 可能与高度近视相关的 SNP 位点[1,4]，COL1A1 基因的多态位点 rs2075555、rs2075554、rs2269336、rs1107946、rs1007086，IGF-1 基因的多态位点 rs12423791、rs10860860、rs2946834、rs6214，设计引物和突变位点探针。PCR 反应条件：95℃预变性 2 min，94 ℃20 s，56 ℃30 s，40 ℃ 60 s，循环 33 次，72 ℃ 保温 10 min。用虾碱酶方法进行 PCR 产物的纯化。SNaPshot 延伸反应的优化，纯化。基因测序。

1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析，采用卡方检验分析胶原类基因 COL1A1 和 IGF-1 基因 SNP 位点的基因频率和基因型频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。用卡方检验及 Logistic 回归分析方法分析 COL1A1 和 IGF-1 基因多态性是否与高度近视的发生相关，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组 COL1A1 和 IGF-1 基因多态性位点表达的差异

病例组和对照组 COL1A1 和 IGF-1 基因的多个 SNP 位点分布均符合哈迪 - 温伯格平衡定律 (Hardy-Weinberg equilibrium，HWE)($P>0.05$)。用卡方检验及 Logistic 回归分析方法研究病例组与对照组 COL1A1 基因的多态位点 rs2075555、rs2075554、rs2269336、rs1107946、rs1007086 的基因型频率和等位基因频率的差异，病例组和对照组之间基因型频率和等位基因频率均无显著性差异 ($P>0.05$)(见表 1)。IGF-1 基因的 rs12423791 位点在病例组和正常对照组中基因型频率和等位基因频率有统计学差异($P=0.016$)，其他 3 个位点 rs10860860、rs2946834、rs6214 的基因型频率和等位基因频率无显著性差异($P>0.05$)(见表 1)。IGF-1 基因的 rs12423791 位点同高度近视密切相关($P<0.05$)(见表 1)。

2.2 病例组 A 组与对照组 COL1A1 和 IGF-1 基因多态性位点表达的差异

高度近视眼患者中 A 组(眼轴长度≥ 27 mm)与正常对照组比较，COL1A1 基因的多态位点 rs2075555、rs2075554、rs2269336、rs1107946、rs1007086 的基因型频率及等位基因频率无显著差异($P>0.05$)(OR 值均接近于 1)(见表 2)。A 组和正常对照组 IGF-1 基因的 rs12423791 位点基因型频率和等位基因频率有统计学差异 ($P<0.05$)，其他 3 个位点 rs10860860、rs2946834、rs6214 基因型频率和等位基因频率无显著性差异($P>0.05$)(OR 值均接近于 1)(见表 2)。

2.3 病例组 A 组与 B 组 COL1A1、IGF-1 基因多态性位点表达的差异

高度近视眼患者中眼轴长度≥ 27 mm 的 A 组与眼轴长度 <27 mm 的 B 组 COL1A1 基因的多态位点 rs2075555、rs2075554、rs2269336、rs1107946、rs1007086 的基因型和等位基因频率无显著差异($P>0.05$)(见表 3)。A 组和 B 组 IGF-1 基因的 rs12423791 位点基因型频率和等位基因频率有统计学差异($P<0.05$)，其他 3 个位点 rs10860860、rs2946834、rs6214 基因型频率和等位基因频率无显著性差异($P>0.05$)(见表 3)。

表 1 COL1A1 基因和 IGF-1 基因的 SNP 位点与高度近视的关系

Table 1 Association of tagged SNPs of the COL1A1 and IGF-1 with high myopia

SNP ID	Case-Control		OR (95%CI)	*P*
	Allele Counts	Allele Frequencies		
rs2075555	362: 251, 210: 151	0.591,0.582	1.037(0.796-1.350)	0.787
rs2269336	327:234, 245:168	0.583,0.593	0.958(0.740-1.241)	0.746
rs1107946	202:142, 370:260	0.587,0.587	1.000(0.765-1.305)	0.998
rs2075554	210:151,362:251	0.582, 0.591	0.964(0.741-1.256)	0.787
rs1007086	311:221,259:175	0.585,0.597	0.932(0.721-1.205)	0.589
rs12423791	279:152,293:250	0.647,0.540	1.568(1.257-2.346)	0.016*
rs10860860	485:333,87:69	0.593,0.558	1.155(0.818-1.632)	0.413
rs2946834	219:160,353:242	0.578,0.593	0.938(0.723-1.219)	0.633
rs6214	264:176,308:226	0.776,0.577	1.101(0.852-1.423)	0.464

Note: compared with the control, *P<0.05.

表 2 A 组与正常对照组 COL1A1 基因和 IGF-1 基因基因型与等位基因频率分布

Table 2 Frequencies of Genotypes and Alleles of the COL1A1 and IGF-1 between group A and the controls

SNP ID	Group A-Control		OR (95%CI)	*P*
	Allele Counts	Allele Frequencies		
rs2075555	125:251,67:151	0.332,0.307	1.122(0.784-1.607)	0.528
rs2269336	117:234,75:168	0.333,0.309	1.120(0.788-1.591)	0.527
rs1107946	128:260,64:142	0.330,0.311	1.092(0.760-1.571)	0.634
rs2075554	126:251,66:151	0.334,0.304	1.148(0.801-1.646)	0.451
rs1007086	102:227,90:175	0.310,0.340	0.874(0.619-1.234)	0.443
rs12423791	61:152,131:250	0.286,0.344	1.893(1.112-2.538)	0.021*
rs10860860	164:333,28:69	0.330,0.289	1.114(0.753-1.956)	0.427
rs2946834	119:242,73:160	0.330,0.313	1.078(0.757-1.534)	0.678
rs6214	105:226,87:176	0.317,0.331	0.940(0.665-1.328)	0.725

Note: compared with the control, *P<0.05.

表 3 A 组与 B 组 COL1A1 基因和 IGF-1 基因基因型与等位基因频率分布

Table 3 Frequencies of Genotypes and Alleles of the COL1A1 and IGF-1 between group A and group B

SNP ID	group A-group B		OR (95%CI)	*P*
	Allele Counts	Allele Frequencies		
rs2075555	125:237,67:143	0.345,0.319	1.126(0.784-1.617)	0.522
rs2269336	117:210,75:170	0.358,0.306	1.263(0.887-1.798)	0.196
rs1107946	128:242,64:138	0.346,0.317	1.140(0.791-1.644)	0.481
rs2075554	126:236,66:144	0.348,0.314	1.165(0.810-1.674)	0.410
rs1007086	102:211,90:169	0.326,0.347	0.908(0.641-1.286)	0.586
rs12423791	61:312,131:68	0.164,0.658	1.536(0.985-2.498)	0.038*
rs10860860	164:321,28:59	0.338,0.322	1.077(0.661-1.753)	0.767
rs2946834	119:234,73:146	0.337,0.333	1.017(0.712-1.454)	0.926
rs6214	105:203,87:177	0.341,0.330	1.052(0.743-1.491)	0.774

Note: compared with group B, *P<0.05.

3 讨论

目前研究认为近视是一种基因和环境多因素相互作用的、病因复杂的眼部疾病，多个基因与高度近视的发病有关[8-10]。国内外流行病学调查显示 -6D 以上的高度近视是多基因遗传病，具有很强的异质性(包括临床异质性和遗传异质性)，不同种族的高度近视群体可能致病基因不同[11,12]。有学者认为在参与控制高度近视形成的因素中有两类遗传因子对高度近视的形成

有决定作用[13,14]:一类是调控眼轴长度的基因,另一类是与角膜屈光度有关的基因。

眼轴长度是近视程度相关性最大的一个形态学指标,眼的屈光度与眼球的轴长密切相关。研究表明高度近视的发展与巩膜胶原减少,胶原纤维直径缩小[15,16],巩膜组织变薄以及巩膜组织丢失有关[17],从而使眼轴发生变化。巩膜的主要成分是Ⅰ型胶原,COL1A1 基因编码Ⅰ型胶原的 α1 链,与高度近视候选基因位点 MYP5 相邻,其突变能够影响巩膜胶原的表达[18]。目前,已有学者进行了 COL1A1 基因的多态性与高度近视相关性的研究,但均未得出统一的结论[19-21]。在本研究中,我们用病例对照研究方法分析 286 例屈光度大于 -9.0D 的超高度近视眼患者和 201 例正常对照者之间 COL1A1 基因 5 个 SNP 位点(rs2075555、rs2269336、rs1107946、rs2075554、rs1007086)基因型频率和等位基因频率的差异,结果显示 COL1A1 基因的这 5 个多态性位点在高度近视组和正常对照组之间无显著差异,即 COL1A1 基因与中国北方汉族人群高度近视的发病无显著相关性。2007 年,Inamori 等[25]对三百余例日本高度近视患者和同种族正视眼者进行对照研究,其中病例组患者的眼屈光度平均值为 -11.55± 2.17D,眼轴长度平均值为 27.78± 1.30 mm,研究选择的 10 个 COL1A1 基因的 SNP 位点中包括了本次实验的 3 个位点 rs1107946、rs2075555 和 rs2269336,这 3 个 SNP 影响 COL1A1 基因的启动子的转录调控。实验结果显示 rs2075555 和 rs2269336 与高度近视之间具有显著相关性,与我们的研究结果不同,分析这可能与种族的不同有关。2007 年 Liang 等[26]对台湾 471 个汉族高度近视患者和 623 个非高度近视眼患者进行病例对照研究来检测 COL1A1 是否是高度近视的遗传基因,研究选择了 10 个 SNP 位点,其中的 rs2075555 与本次实验选择位点一样,研究结果并未发现 COL1A1 基因的多态性与高度近视之间具有相关性,与我们的研究结果一致。

胰岛素样生长因子 1 是一种在细胞增殖、分化及凋亡中起重要作用的多肽,在眼的生长控制中起着重要作用,近视鸡模型试验显示 IGF-1 基因可以调控眼的生长发育[22,23],胰岛素和 IGF-1 注射进鸡的眼睛导致眼轴长度及前方深度快速的增加。人类近视的发展与眼球巩膜的显著变薄有关,巩膜变薄使眼球的长度增加,导致近视的发生和发展[25]。Cordian 等发现胰岛素和胰岛素样生长激素类可以导致巩膜的生长增快 [24],IGF-1 基因的突变可能与近视的发病相关。2010 年 Metlapally[27]等检测来自欧洲不同国家的 1391 个高度近视患者的外周血,发现 IGF-1 基因的 3 个 SNP 位点 rs10860860、rs2946834、rs6214 的突变碱基序列,统计学分析后发现这三个位点均与高度近视发生具有相关性。我们选择中国北方汉族人群作为研究对象,检测了 IGF-1 基因的 4 个 SNP 位点(rs12423791、rs10860860、rs2946834、rs6214),发现 rs12423791 位点在病例组和正常对照组中基因型频率和等位基因频率有统计学差异(P=0.016),其他 3 个位点的基因型频率和等位基因频率无显著性差异(P>0.05),rs12423791 位点的突变与高度近视的发病具有相关性。与 Metlapally 等的实验结果不同可能是因为我们选择的是中国北方汉族人群,而 Metlapally 等选择的是来自欧洲的白种人群,高度近视患者入选的标准也不同,我们选择的是等效球镜值≤-9.00D,而 Metlapally 等选择的是等效球镜值 <-5.00D。2011 年 Rydzanicz 等[28]为了证实 Metlapally 等的研究结果,选择在波兰人群中进行实验,42 个波兰高度近视家族根据年龄和屈光度被分成 3 组,结果显示 IGF-1 基因的这 3 个 SNP 位点 rs10860860、rs2946834、rs6214 与高度近视的发生无显著相关性,与我们的实验结果一致。因此,不同种族高度近视的致病基因可能会有较大的差异。

在影响眼屈光力的众多因素中,眼轴长度是最重要的因素[29-31],因此我们在研究 COL1A1 基因和 IGF-1 基因与高度近视相关性时,将眼轴长度列为一个参数。我们分析 A 组(眼轴长度≥ 27 mm)与对照组及 A 组与 B 组(眼轴长度＜27 mm)之间 COL1A1 基因和 IGF-1 基因位点的差异,发现 COL1A1 基因的 5 个 SNP 位点在两组之间无显著不同,这说明本次实验并未证实 COL1A1 基因是通过调控眼轴长度来影响高度近视患者眼的屈光度值。我们的实验结果与 2009 年 Nakanishi 等的研究结果一致 [32]。Nakanishi 等的研究选择了 COL1A1 基因的 8 个 SNP 位点(rs2696296,rs1061237,rs2696247,rs2586494,rs2141279,rs2075555,rs2269336 和 rs2246839),包括 Inamori 等研究中的 2 个位点 rs2075555 和 rs2269336 (2007 年 Inamori 等研究中证实这两个 SNP 位点与高度近视发生相关),研究结果显示 rs2075555 和 rs2269336 与高度近视之间无显著相关性。Nakanishi 等根据眼轴长度≥ 28.00 mm 进行分组分析,所有分析结果均未证明 COL1A1 基因的这 8 个 SNP 位点与高度近视发病之间具有显著相关性。Nakanishi 等的研究与我们本次研究的不同之处是研究对象选择的人群、种族不同,眼轴长度分组的标准不同,实验方法也不同,但是两个研究得出了共同的实验结果,即 COL1A1 基因的多态性与高度近视易感性之间无相关性。但 IGF-1 基因的 rs12423791 位点在 A 组和正常对照组及 A 组与 B 组之间中基因型频率和等位基因频率有统计学差异,其他 3 个位点 rs10860860、rs2946834、rs6214 基因型频率和等位基因频率无显著性差异。A 组患者是我们实验中屈光度大于 -9.0D 并且眼轴长度 27 mm 的高度近视受试者,这个结果说明 IGF-1 基因的 rs12423791 位点与高度近视的发生有相关性。通过向鸡模型中注射胰岛素可以使眼轴增长,因此研究者认为胰岛素是通过刺激 IGF-1 受体介导的信号通路来影响眼球发育的[33]。巩膜细胞外基质的重要组成部分是蛋白聚糖,它的改变会影响巩膜的重塑从而导致近视的发展,而 IGF-1 可以调节巩膜蛋白聚糖的产生[34,35]。因此,我们可以认为 IGF-1 通过影响巩膜的重塑促进近视的发生及发展。

目前研究显示多个基因可能跟高度近视的发生相关,包括胶原类基因、生长因子类基因、维生素 D 受体基因及胰岛素样生长因子基因等,本研究未发现 COL1A1 基因的这 5 个 SNP 位点与中国北方汉族人群高度近视的发病具有相关性,IGF-1 基因的 rs12423791 位点有可能是高度近视的候选基因,高度近视的致病原因尚需要我们继续研究、探索。

参 考 文 献(References)

[1] Liu L, Li Y, Zhang GS, et al. Top 100 cited articles in ophthalmic epidemiology between 2006 and 2016 [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11 (12): 1994-1998

[2] Moon JS, Shin SY. The diluted atropine for inhibition of myopia progression in Korean children [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11 (10):

1657-1662

[3] Kempen JH, Mitchell P, Lee KE, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia [J]. Arch Ophthalmol, 2004, 122(4): 495-505

[4] Chen JH, Chen H, Huang S, et al. Endophenotyping reveals differential phenotype-genotype correlations between myopia-associated polymorphisms and eye biometric parameters [J]. Molecular Vision, 2012, 18: 765-777

[5] Fang Y, Ku H, Liu Y, et al. Trends in the characteristics of vitrectomy in Eastern China [J]. Gan D Clin Ophthalmol, 2018, 10 (12): 1993-2000

[6] Hua WJ, Jin JX, Wu XY, et al. Elevated light levels in schools have a protective effect on myopia[J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2015, 35(3): 252-262

[7] Little JA, McCullough SJ, Breslin KM, et al. Higher order ocular aberrations and their relation to refractive error and ocular biometry in children[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55 (8): 4791-4800

[8] 徐静,李雪. 高度近视致病基因的研究新进展[J].眼科新进展, 2012, 32(11): 1096-1100

[9] Kawagoe T, Ota M, Meguro A, et al. Associations between CRYBA4 gene variants and high myopia in a Japanese population[J]. Clin Ophthalmol, 2017, 7(11): 2151-2156

[10] Ahmed I, RasoolS, Jan T, et al. TGIF1 is a potential candidate gene for high myopia in ethnic Kashmiri population [J]. Curr Eye Res, 2014, 39(3): 282-290

[11] Yoshida M, Meguro A, Yoshino A, et al. Association study of IGF1 polymorphisms with susceptibility to high myopia in a Japanese population[J]. Clin Ophthalmol, 2013, 7: 2057-2062

[12] Feldkaemper MP, Neacsu I, Schaeffel F. Insulin acts as a powerful stimulator of axial myopia in chicks [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(1): 13-23

[13] Gong B, Qu C, Huang XF, et al. Genetic association of COL1A1 polymorphisms with high myopia in Asian population: a Meta-analysis[J]. Int J Ophthalmol, 2016, 9(8): 1187-1193

[14] Zhang X, Zhou X, Qu X. Association between COL1A1 polymorphisms and high myopia: a meta-analysis [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5862-5868

[15] Metlapally R, Li YJ, Tran-Viet KN, et al. COL1A1 and COL2A1 genes and myopia susceptibility: evidence of association and suggestive linkage to the COL2A1 locus [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50 (9): 4080-4086

[16] Wang J, Wang P, Gao Y, et al. High myopia is not associated with single nucleotide polymorphisms in the COL2A1 gene in the Chinese population[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(1): 133-137

[17] Rada JA, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia [J]. Exp Eye Res, 2006, 82: 185-200

[18] Wang GF, Ji QS, Qi B, et al. The association of lumican polymorphisms and high myopia in a Southern Chinese population [J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(10): 1516-1520

[19] Wu H, Jiang L, Zheng R, et al. Genetic Association Study Between the COL11A1 and COL18A1 Genes and HighMyopia in a Han Chinese Population[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2018, 22(6): 359-365

[20] Kawagoe T, Ota M, Meguro A, et al. Associations between CRYBA4 gene variants and high myopia in a Japanese population[J]. Clin Ophthalmol, 2017, 7(11): 2151-2156

[21] Rydzanicz M, Nowak DM, Karolak JA, et al. IGF-1 gene polymorphisms in Polish families with high-grade myopia [J]. Molecular Vision, 2011, 17: 2428-2439

[22] Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, et al. Insulin-like growth factor 1 is not associated with high myopia in a large Japanese cohort[J]. Mol Vis, 2013, 19: 1074-1081

[23] Rydzanicz M, Nowak DM, Karolak JA, et al. IGF-1 gene polymorphisms in Polish families with high-grade myopia [J]. Molecular Vision, 2011, 17: 2428-2439

[24] González Blanco F, Sanz Fernandez JC, Muñoz Sanz MA. Axial Length, Corneal Radius, and Age of Myopia Onset[J]. Optom Vis Sci, 2008, 85(2): 89-96

[25] Inamori K, Ota M, Inoko H, et al. The COL1A1 gene and high myopia susceptibility in Japanese[J]. Hum Genet, 2007, 122: 151-157

[26] Liang CL, Hung KS, Tsai YY, et al. Systematic assessment of the tagging polymorphisms of the COL1A1 gene for high myopia[J]. J Hum Genet, 2007, 52: 374-377

[27] Metlapally R, Ki CS, Li YJ, et al. Genetic Association of Insulin-like Growth Factor-1 Polymorphisms with High-Grade Myopia in an International Family Cohort [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010,51: 4476-4479

[28] Rydzanicz M, Nowak DM, Karolak JA, et al. IGF-1 gene polymorphisms in Polish families with high-grade myopia [J]. Mol Vis, 2011, 17: 2428-2439

[29] El-Shazly AA, Farweez YA, ElSebaay ME, et al. Correlation between choroidal thickness and degree of myopia assessed with enhanced depth imaging optical coherence tomography [J]. Eur J Ophthalmol, 2017, 27(5): 577-584

[30] Jonas JB, Ohno-Matsui K, Holbach L, et al. Association between axial length and horizontal and vertical globe diameters [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017 , 255(2): 237-242

[31] Wang XG, Dong J, Pu YL, et al. Comparison axial length measurements from three biometric instruments in highmyopia [J]. Int J Ophthalmol, 2016, 9(6): 876-880

[32] Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, et al. Absence of Association between COL1A1 Polymorphisms and High Myopia in the Japanese Population[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50: 544-550

[33] Biler ED, Ilim O, Palamar M, et al. TGFB1 and LAMA1 gene polymorphisms in children with high myopia [J]. Pak J Med, 2018, 34(2): 463-467

[34] Ritchey ER, Zelinka CP, Tang J, et al. The combination of IGF1 and FGF2 and the induction of excessive ocular growth and extreme myopia[J]. Exp Eye Res, 2012, 99: 1-16

[35] Liu YX, Sun Y. MMP-2 participates in the sclera of guinea pig with form-deprivation myopia via IGF-1/STAT3 pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2541-2548