

# 近视发生发展过程中视网膜色素上皮细胞内分子作用机制的研究进展

贾仕玉<sup>1</sup>, 刘勤<sup>1,2</sup>, 张娜娜<sup>2</sup>, 钱美伶<sup>2</sup>, 杨君<sup>2</sup>

引用: 贾仕玉, 刘勤, 张娜娜, 等. 近视发生发展过程中视网膜色素上皮细胞内分子作用机制的研究进展. 国际眼科杂志 2023; 23(1):79-83

基金项目: 甘肃省中医药科研基金项目 (No.GZKP-2020-13)  
作者单位:<sup>1</sup>(730000) 中国甘肃省兰州市, 甘肃中医药大学第一临床医学院;<sup>2</sup>(730000) 中国甘肃省兰州市, 甘肃省人民医院眼视光学中心

作者简介: 贾仕玉, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼视光学。  
通讯作者: 刘勤, 男, 毕业于兰州大学, 学士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 眼视光学、眼表疾病. [summliu@126.com](mailto:summliu@126.com)  
收稿日期: 2022-03-17 修回日期: 2022-12-01

## 摘要

近视是目前世界范围内严重威胁患者视力的眼部疾病之一, 且它的发生发展是一个复杂的机制。研究发现, 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞在近视的病程进展中起到了关键作用。RPE 细胞主要通过雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路调控细胞内生长因子、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 的表达来调控细胞功能。同时, RPE 细胞也可受到多巴胺受体激动剂的调控, 从而使细胞功能发生变化, 当多巴胺受体激动减弱后会导致 RPE 细胞功能发生障碍, 从而促进了近视的发展。研究表明 RPE 细胞内乙酰胆碱以及全反视黄酸的表达量可以调控 RPE 细胞分泌生长因子, 生长因子作用于巩膜成纤维细胞, 从而调控了近视的病程。同时, 也有研究结果显示, RPE 细胞可以协调  $\gamma$ -氨基丁酸对于巩膜细胞的调控作用, 间接调控近视的病程。除此之外, 通过既往研究发现 RPE 细胞内微小 RNA (microRNA) 的表达情况如 microRNA-328、microRNA-29a 均可通过调控 RPE 细胞内 MMP-2 的表达调控来影响细胞外基质的含量及成分, 从而导致近视的发生发展。因此, RPE 细胞内多种信号通路以及 miRNA 的表达变化均与近视的发生发展密切相关。本文就近视发生发展过程中 RPE 细胞内分子作用机制的研究进展进行综述, 以期对近视发生发展过程中的具体分子机制提供一定的理论依据。

关键词: 近视; 视网膜色素上皮细胞; 信号调控通路; 分子机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.1.16

## Progress on the molecular mechanism of action in retinal pigment epithelium during the development of myopia

Shi-Yu Jia<sup>1</sup>, Qin Liu<sup>1,2</sup>, Na-Na Zhang<sup>2</sup>, Mei-Ling Qian<sup>2</sup>, Jun Yang<sup>2</sup>

Foundation item: Research Fund Project of Traditional Chinese Medicine of Gansu Province (No.GZKP-2020-13)

<sup>1</sup>First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>2</sup>Department of Optometric Center, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Qin Liu. First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; Department of Optometric Center, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. [summliu@126.com](mailto:summliu@126.com)

Received: 2022-03-17 Accepted: 2022-12-01

## Abstract

• Myopia is currently one of the eye diseases that seriously threaten patients' vision worldwide, and its occurrence and development is a complex mechanism. It has been found that retinal pigment epithelium (RPE) cells play a key role in the progression of myopia. RPE cells mainly regulate cell function by regulating the expression of intracellular growth factor and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) through the signal pathway of mammalian target of rapamycin (mTOR). At the same time, RPE cells can also be regulated by dopamine receptor agonists, so that cell function changes. When dopamine receptor activation weakened, RPE cell function will be impaired, thus promoting the development of myopia. Studies have shown that the expression of acetylcholine and all-trans retinoic acid in RPE cells can regulate the secretion of growth factors by RPE cells, and the growth factors act on scleral fibroblasts, thus indirectly regulating the course of myopia. Additionally, some studies have shown that RPE cells can coordinate the regulation of  $\gamma$ -aminobutyric acid on scleral cells and indirectly regulate the course of myopia. Besides, the expression of microRNA (microRNA) in RPE cells, such as microRNA-328 and microRNA-29a, was found through previous studies that they can affect the content and

composition of extracellular matrix by regulating the expression of MMP-2 in RPE cells, thus leading to the occurrence and development of myopia. Therefore, the expression of multiple signaling pathways and miRNA in RPE cells are closely related to the occurrence and development of myopia. This article reviews the research progress of the molecular mechanism of RPE in the development of myopia, with a view to provide some theoretical basis for the specific molecular mechanism in the development of myopia.

• KEYWORDS: myopia; retinal pigment epithelium cells; signal regulatory pathway; molecular mechanism

**Citation:** Jia SY, Liu Q, Zhang NN, *et al.* Progress on the molecular mechanism of action in retinal pigment epithelium during the development of myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(1):79-83

## 0 引言

近视作为目前世界范围内最为常见的人类眼部疾病之一,严重威胁患者的视力及生活质量。流行病学研究显示,至2030年预计全球近视人口数目将达到33.61亿,约占全球总人口数的39.9%<sup>[1-2]</sup>,而到了2050年,全球近视人口数目预计达到47.58亿人,约占据全球人口数目的49.8%<sup>[3]</sup>。近视会引起患者发生视网膜脱落、脉络膜新生血管以及黄斑萎缩等并发症的发生,甚至导致患者出现不可逆性的视力丧失<sup>[4]</sup>。因此,明确近视的发生机制并从根本上抑制近视的发生发展是目前研究的热点。视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)是位于视网膜光感受器细胞和脉络膜血液供应之间的有丝分裂细胞,主要起了维持视网膜稳态的重要作用。研究表明,在近视患者的RPE细胞层中存在着RPE细胞的丢失,同时单个RPE细胞的面积较正常人眼中所含RPE细胞的面积明显增大<sup>[5]</sup>。而RPE细胞在近视过程中的病理变化是一个复杂的过程,它受到细胞内多种信号的调控。本文主要通过对近视发生发展过程中RPE细胞的分子调控机制进行归纳总结,从而为探究近视发病过程中的具体分子机制提供有效参考。

## 1 近视发生过程中 RPE 细胞内信号传导的变化

### 1.1 mTOR 信号通路

雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)作为高分子量丝氨酸-苏氨酸激酶、磷酸肌醇3-激酶相关激酶家族成员之一,其包含特征性的羧基激酶同源区<sup>[6]</sup>。mTOR的主要功能为控制细胞的生长、活性与功能改变、细胞周期变化、DNA损伤的检查以及端粒的重组与修复<sup>[7]</sup>。Rohrer等<sup>[8]</sup>通过建立RPE线粒体缺陷小鼠模型,发现小鼠RPE细胞内氧化磷酸化被明显抑制,而RPE细胞内mTOR信号通路也同时被激活。Wu等<sup>[9]</sup>通过建立单眼形觉剥夺性近视小鼠模型,从单眼形觉剥夺和对侧眼正常的小鼠模型的巩膜中分离出93个单细胞,并对他们进行转录组的分析,结果发现差异表达基因明显聚集于mTOR信号和心血管系统中的缺氧信号通路,这些信号通路均在缺氧中发挥调节作用,这提示缺氧相关的信号通路可能在形觉剥夺的眼中被激活。

通过在形觉剥夺性近视小鼠结膜下注射mTOR信号通路特异性抑制剂后,发现小鼠近视程度明显加重,具体表现为小鼠的眼轴延长加快,屈光度增大。这一研究结果显示,RPE细胞损伤可能通过mTOR信号通路介导近视的发生发展。同时,为了明确mTOR信号通路在近视形成过程中的具体作用机制,Li等<sup>[10]</sup>通过胰岛素处理RPE后发现,胰岛素处理后RPE细胞内mTOR信号通路被明显激活,而RPE内生长因子、MMP-2的表达水平也明显提高,电镜下观察到RPE细胞内可见内质网扩张以及泡沫化,提示RPE细胞变性明显。而加入了mTOR通路抑制剂后,生长因子的表达、细胞活性也相应的降低。RPE的自噬与其自身的细胞活性与功能变化有着密切联系,自噬是一种机体内吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并使其包被进入囊泡,并与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹的内容物的过程,在维持细胞功能活性以及稳定性方面发挥着重要的作用。研究显示,细胞可以通过自噬机制消除损伤的蛋白质分子或者细胞器,从而确保维持细胞内环境的稳态。Feng等通过高糖诱导RPE细胞后发现,RPE细胞炎症反应明显提升,凋亡事件的发生情况也明显增加<sup>[11]</sup>。而通过调控细胞自噬后RPE细胞的炎症得到明显控制,细胞活性也得以恢复。Chang等<sup>[12]</sup>通过过氧化氢处理人RPE细胞后发现氧化细胞死亡事件明显提升,通过减弱氧化诱导的过度磷酸化细胞的活性,提升细胞自噬能力后,得以恢复细胞mTOR通路的水平,上调血红素加氧酶-1的表达,对过氧化氢诱导的氧化细胞死亡发挥细胞保护作用。以上研究均表明,RPE细胞的功能活性与细胞自噬密切相关。而mTOR信号通路可能是调控RPE细胞活性及功能变化的主要信号通路。Go等<sup>[13]</sup>通过在RPE细胞内敲除mTOR上游转录抑制因子(tuberous sclerosis 1, TSC1)的表达后显示,mTOR的活性明显提升,细胞内糖代谢和脂肪代谢能力明显提升。因此,mTOR也可能通过调控RPE的细胞代谢水平而引起RPE细胞功能的改变。

### 1.2 多巴胺信号通路

以往的研究显示,在形觉剥夺性近视动物模型中,视网膜多巴胺(dopamine, DA)的含量明显减少,而通过对近视动物局部注射多巴胺受体激动剂后,动物的近视进展程度被明显抑制<sup>[14-15]</sup>。因此说明多巴胺在近视发病过程中起着重要的调控作用。

多巴胺主要通过D<sub>1</sub>和D<sub>2</sub>两个受体家族发挥其作用效果<sup>[16]</sup>。D<sub>1</sub>受体主要位于双极细胞、水平细胞、神经节细胞内。D<sub>2</sub>受体主要位于视网膜感光细胞、RPE细胞内。D<sub>1</sub>受体的作用效应为激活腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC),继而增加第二信使磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的含量;而D<sub>2</sub>受体的作用效果与D<sub>1</sub>受体相反,D<sub>2</sub>受体可以抑制AC的活性,减少cAMP的含量<sup>[17-18]</sup>。既往研究显示,多巴胺受体激动剂主要通过激活D<sub>2</sub>受体从而实现其对于近视进展程度的抑制作用。而由于D<sub>2</sub>受体主要位于视网膜感光细胞、RPE细胞内,因此RPE细胞就成为了多巴胺靶向作用位点之一<sup>[19]</sup>。Seko等<sup>[20]</sup>通过在有/无RPE细胞共培养的条件下分别培养巩膜软骨细胞,并于细胞环境下添加多巴胺非选择性受体激动剂(apomorphine, APO)。结果显示,当存在RPE细胞

共培养时, APO 显著抑制了巩膜软骨细胞的生长、增殖; 而当无 APO 共培养时, APO 对于巩膜软骨细胞的增殖、生长能力无明显抑制作用。以上结果表明, APO 主要通过调控 RPE 细胞内多巴胺的合成、分泌、释放, 从而调节巩膜软骨细胞的生长、增殖。

**1.3 乙酰胆碱信号通路** 在近视的发生发展过程中, RPE 细胞可以分泌多种细胞因子、蛋白如转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ), TGF- $\beta$  由 RPE 细胞分泌并作用于巩膜组织, 促进巩膜成纤维细胞的增生以及胶原的产生, 最终导致巩膜重塑, 进一步促进了近视的发展<sup>[21-22]</sup>。

研究发现低浓度阿托品可以有效地缓解近视进展<sup>[23]</sup>。阿托品作为乙酰胆碱 M 受体拮抗剂, 主要通过与其内源性乙酰胆碱竞争性受体结合, 从而抑制乙酰胆碱的释放。乙酰胆碱作为中枢和外周神经常见的递质之一, 与近视的形成密切相关<sup>[24]</sup>。乙酰胆碱受体分为代谢型毒蕈碱乙酰胆碱受体 (M 型受体) 和离子型烟碱乙酰胆碱受体 (N 型受体)。Shang 等<sup>[25]</sup>通过反转录酶-聚合酶链锁反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 技术检测人 RPE 细胞内 M 受体 mRNA 的表达情况, 同时通过免疫组化检测细胞内 M 受体蛋白的表达情况, 结果显示人 RPE 细胞内存在 M 受体。研究通过于小鸡近视动物模型玻璃体内以及球结膜下注射乙酰胆碱受体拮抗剂阿托品后发现近视的进程被明显抑制<sup>[26]</sup>。上述研究均提示, 在近视的发生发展过程中, 乙酰胆碱可能通过促进 RPE 细胞分泌 TGF- $\beta$  等蛋白因子的分泌、释放, 促进巩膜成纤维细胞增生以及胶原生成, 引起巩膜重塑, 最终导致了近视病程的进展。

**1.4  $\gamma$ -氨基丁酸信号通路** He 等<sup>[27]</sup>通过对近视小鼠 RPE 细胞进行单细胞测序后发现, 近视小鼠的  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 相关通道蛋白的表达量明显降低, 提示近视过程中 GABA 受体可能也存在相应的调控作用。研究显示, 由于近视的发生发展, 巩膜细胞外基质蛋白多糖发生重构, 使得巩膜 GABA 的合成减少, 最终导致了近视的加重<sup>[28]</sup>。

目前研究显示 GABA 受体主要位于巩膜成纤维细胞、软骨细胞以及 RPE 细胞内, 而局部注射 GABA 后可以直接与巩膜成纤维细胞相互作用, 改变细胞内 DNA 含量, 从而对巩膜的生长、增殖产生相应的影响<sup>[29]</sup>。而在动物实验中也显示局部应用 GABA 受体拮抗剂后近视的程度明显加重<sup>[30]</sup>。上述实验结果显示, GABA 信号通路可能在近视的病程进展中也起到了一定的调控作用。Platzl 等<sup>[31]</sup>通过细胞实验显示在近视发生发展过程中, 通过 RPE 介导 GABA 对于巩膜的刺激作用后发现巩膜细胞内糖胺多糖 (glycosaminoglycan, GAG) 含量明显增加, 提示我们 GABA 可能通过 RPE 细胞对巩膜成纤维细胞发挥作用。当巩膜成纤维细胞与 RPE 细胞共培养时, GABA 对巩膜的刺激作用效果明显提升<sup>[32]</sup>。上述研究结果表明, GABA 可能通过 RPE 细胞调控巩膜成纤维细胞的增殖、分泌, 从而引起细胞外基质的重构, 最终导致了近视病程的发生发展。

**1.5 全反视黄酸通路** 研究显示, 全反视黄酸 (all-trans

retinoic acid, ATRA) 的表达情况与近视的发生发展密切相关。Mertz<sup>[33]</sup>通过用 ATRA 喂养豚鼠后发现, 小鼠眼轴明显增加, 近视程度明显加重。张未娟等<sup>[34]</sup>于培养基中加入  $40 \times 10^{-6}$  mol/L 的 ATRA 后培养 RPE 细胞, 结果显示 RPE 细胞的增殖能力受到了明显的抑制作用。而加入  $10 \times 10^{-6}$  mol/L ATRA 后, RPE 细胞分泌的 TGF- $\beta$  含量也明显增加。有关形觉剥夺性近视模型的研究发现, 在近视模型的眼球后壁中, TGF- $\beta$  和视黄酸及其受体的含量都可因近视的发生发展而改变。TGF- $\beta$  作为重要的近视因子, 可通过刺激巩膜成纤维细胞的增殖、分泌, 从而导致巩膜细胞外基质的重构, 最终促进了近视的发生发展<sup>[35]</sup>。Zhang 等<sup>[36]</sup>通过进一步分析不同浓度、不同作用时间下 ATRA 对于 RPE 细胞的作用效果, 结果显示 ATRA 作用于 RPE 细胞后, RPE 细胞内 TGF- $\beta$  的表达和分泌呈剂量依赖式和时间依赖式增加。而在抑制了磷脂酶 C 信号通路后, TGF- $\beta$  的分泌量明显降低。上述研究结果表明, 在近视的发生过程中, ATRA 可能通过刺激 RPE 细胞分泌 TGF- $\beta$ , 从而促进巩膜成纤维细胞细胞外基质 (ECM) 的重构, 最终导致了近视的加速。

## 2 近视发生过程中 RPE 细胞内 microRNA 的变化

**2.1 microRNA-328** microRNA-328 作为细胞内源性微小 RNA, 其成熟产物主要由约 23 个核苷酸组成, 主要通过与其蛋白质编码基因的 mRNA 相互配对从而抑制 mRNA 的翻译进程, 最终实现其自身的翻译调控作用<sup>[37-38]</sup>。Chen 等<sup>[39]</sup>在细胞实验中证实, ATRA 可以通过提升 RPE 细胞内 microRNA-328 的增加从而抑制细胞内 PAX6 (paired-box gene 6, PAX6) 的表达。PAX6 基因作为中枢神经系统以及眼球发育过程中的重要基因, 在视网膜分化诱导过程中起着重要作用<sup>[40]</sup>。Edita 等通过对 112 例近视患者 (34 例中度近视、8 例重度近视以及 70 例健康成年人) 进行全血采样检测, 结果显示随着 microRNA-328 表达量的增加, RPE 细胞的光密度明显降低<sup>[41]</sup>。以上结果均显示, microRNA-328 可能在近视发生发展过程中起到了主要的调控作用。

**2.2 microRNA-29a** microRNA-29 家族主要由 microRNA-29a、microRNA-29b、microRNA-29c 三个亚家族组成, 其中 microRNA-29a 作为 ECM 所产生的调节剂, 可通过经典的 RNA 沉默机制对细胞内的信号传导产生影响, 从而发挥其作用效果<sup>[42]</sup>。在调节眼球生长的过程中, 巩膜 ECM 的重塑可导致眼轴长度及屈光状态发生变化。Chen 等<sup>[43]</sup>通过在 RPE 细胞内分别沉默/过表达 microRNA-29a 后发现, 沉默 microRNA-29a 后 MMP-2 蛋白的表达明显上调, 细胞增殖能力也明显好转。Martins 等<sup>[44]</sup>提出脉络膜新生血管形成过程中, 其机制可能是 RPE 细胞中信号传导通路的活动增强, 从而抑制了 microRNA-29a 的表达, 此过程会导致 MMP-2 蛋白水平的上调从而有利于新生血管形成。这进一步为本研究探讨 microRNA-29a 对 RPE 细胞分泌 MMP-2 的调控作用提供理论依据。Emily 等发现在中国高度近视人群存在 microRNA-29a 中 rs157907A/G 的基因多态性现象<sup>[45]</sup>。因此, microRNA-29a 可能通过调控细胞内 MMP-2 蛋白的表达从而调控 RPE 细胞的功能变化, 最终导致近视的

发生发展。RPE 细胞分泌 MMP-2 的变化从而引起 ECM 含量的改变,可能是视网膜正常功能出现病理变化的核心环节。RPE 细胞内 MMP 蛋白表达失衡是近视发生发展的主要病理变化。曾爱萍等<sup>[46]</sup>通过用 TGF- $\beta$  刺激 RPE 细胞后, MMP-2 表达明显提升,引起 MMP-2/1 比例失衡,最终引起 RPE 细胞功能障碍。Yuan 等<sup>[47]</sup>通过上调 RPE 细胞内 MMP-2 的表达后发现,RPE 细胞的上调可以促进 RPE ECM 的重塑,进一步削弱 RPE 细胞之间的链接。上述研究显示, MMP-2 含量是近视发生过程中的重要分子机制,而 microRNA-29a 可以通过调控细胞内 MMP-2 的表达进一步调控近视的发生发展。

### 3 小结

通过对既往研究的归纳总结,本研究发现 RPE 细胞内复杂的信号通路转导与近视的发生发展都具有密不可分的联系。mTOR 主要通过调控 RPE 的代谢水平从而调控近视的发生发展;RPE 细胞合成、分泌 DA 增加后主要通过调节巩膜软骨细胞增殖调控近视病程;乙酰胆碱可以促进 RPE 分泌 TGF- $\beta$  从而引起巩膜重塑,最终调控近视病程发展;而 GABA 和 ATRA 可以通过 RPE 促进巩膜成纤维细胞的功能活性最终调控近视病程进展。同时,RPE 内 microRNA 的差异表达变化与近视的发生发展也密切相关。microRNA-328 可以通过抑制 RPE 细胞内 PAX6 的表达从而抑制视网膜的诱导分化,最终促进近视的病程发展;而 microRNA-29a 可以通过调控 RPE 细胞内 MMP-2 的表达实现对于 RPE ECM 分泌的调控,最终实现对于近视的调控。本项综述通过总结既往 RPE 在近视中的分子机制研究,为后期基于 RPE 细胞有效防控近视提供充足的参考依据。

### 参考文献

- 1 Németh J, Tapasztó B, Aclimandos WA, *et al.* Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31(3):853-883
- 2 Huang LM, Kawasaki H, Liu YQ, *et al.* The prevalence of myopia and the factors associated with it among university students in Nanjing: a cross-sectional study. *Medicine* 2019;98(10):e14777
- 3 Sun JT, An M, Yan XB, *et al.* Prevalence and related factors for myopia in school-aged children in Qingdao. *J Ophthalmol* 2018; 2018:9781987
- 4 Jonas JB, Ohno - Matsui K, Holbach L, *et al.* Retinal pigment epithelium cell density in relationship to axial length in human eyes. *Acta Ophthalmol* 2017;95(1):e22-e28
- 5 Jonas JB, Panda-Jonas S. Epidemiologie und anatomie der myopie. *Ophthalmologie* 2019;116(6):499-508
- 6 Noureldein MH. Gut microbiota and mTOR signaling: insight on a new pathophysiological interaction. *Microb Pathog* 2018;118:98-104
- 7 Perrotta C, Cattaneo MG, Molteni R, *et al.* Autophagy in the regulation of tissue differentiation and homeostasis. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:602901
- 8 Rohrer B, Biswal MR, Obert E, *et al.* Conditional Loss of the Exocyst Component Exoc5 in Retinal Pigment Epithelium (RPE) Results in RPE Dysfunction, Photoreceptor Cell Degeneration, and Decreased Visual Function. *Int J Mol Sci* 2021;22(10):5083
- 9 Wu H, Chen W, Zhao F, *et al.* Scleral hypoxia is a target for myopia control. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(30):E7091-E7100

- 10 Li YQ, Jiang JL, Yang J, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling participates in insulin-mediated regulation of pathological myopia-related factors in retinal pigment epithelial cells. *BMC Ophthalmol* 2021; 21(1):218
- 11 Mao XB. Potential suppression of the high glucose and insulin-induced retinal neovascularization by Sirtuin 3 in the human retinal endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;482(2):341-345
- 12 Chang YS, Chang YC, Chen PH, *et al.* MicroRNA-100 Mediates Hydrogen Peroxide-Induced Apoptosis of Human Retinal Pigment Epithelium ARPE-19 Cells. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(4):314
- 13 Go YM, Zhang J, Fernandes J, *et al.* mTOR-initiated metabolic switch and degeneration in the retinal pigment epithelium. *FASEB J* 2020;34(9):12502-12520
- 14 Tebbe L, Sakthivel H, Makia MS, *et al.* Prph2 disease mutations lead to structural and functional defects in the RPE. *FASEB J* 2022; 36(5):e22284
- 15 Hellinen L, Hongisto H, Ramsay E, *et al.* Retraction: hellinen et al. drug flux across RPE cell models: the hunt for an appropriate outer blood-retinal barrier model for use in early drug discovery. *Pharmaceutics* 2022;14(3):595
- 16 Cousineau J, Lescouzères L, Taupignon A, *et al.* Dopamine D2-like receptors modulate intrinsic properties and synaptic transmission of parvalbumin interneurons in the mouse primary motor cortex. *eNeuro* 2020;7(3):ENEURO.0081-ENEURO.0020.2020
- 17 Ward AH, Siegwart JT, Frost MR, *et al.* Intravitreally-administered dopamine D2-like (and D4), but not D1-like, receptor agonists reduce form-deprivation myopia in tree shrews. *Vis Neurosci* 2017;34:E003
- 18 Sanie - Jahromi F, Nowroozzadeh MH. RPE based gene and cell therapy for inherited retinal diseases: a review. *Exp Eye Res* 2022; 217:108961
- 19 Wang ZY, Zhang Y, Wu LD, *et al.* Artesunate inhibits proliferation and migration of RPE cells and TGF- $\beta$ 2 mediated epithelial mesenchymal transition by suppressing PI3K/AKT pathway. *Int J Ophthalmol* 2022;15(2):197-204
- 20 Seko Y, Tanaka Y, Tokoro T. Apomorphine inhibits the growth-stimulating effect of retinal pigment epithelium on scleral cells *in vitro*. *Cell Biochem Funct* 1997;15(3):191-196
- 21 Sreekumar PG. Mechanisms of RPE senescence and potential role of  $\alpha$ B crystallin peptide as a senolytic agent in experimental AMD. *Exp Eye Res* 2022;215:108918
- 22 Chen YR, Chen Q, Li XX, *et al.* RPE disruption and hyper-transmission are early signs of secondary CNV with punctate inner choroidopathy in structure-OCT. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):427
- 23 Sankaridurg P, Tran HDM. The lowdown on low-concentration atropine for myopia progression. *Ophthalmology* 2019;126(1):125-126
- 24 Shen G, Li Y, Hong F, *et al.* A role for Snail-MnSOD axis in regulating epithelial-to-mesenchymal transition markers expression in RPE cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;585:146-154
- 25 Shang P, Stepicheva NA, Liu H, *et al.* A Novel Method of Mouse RPE Explant Culture and Effective Introduction of Transgenes Using Adenoviral Transduction for *in Vitro* Studies in AMD. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21):11979
- 26 Ren C, Hu W, Wei Q, *et al.* MicroRNA-27a Promotes Oxidative-Induced RPE Cell Death through Targeting FOXO1. *Biomed Res Int* 2021;2021:6666506
- 27 Hu XJ, Li F, He JH, *et al.* LncRNA NEAT1 recruits SFPQ to regulate MITF splicing and control RPE cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(14):18

- 28 Armento A, Schmidt TL, Sonntag I, *et al.* CFH Loss in Human RPE Cells Leads to Inflammation and Complement System Dysregulation via the NF- $\kappa$ B Pathway. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8727
- 29 Choudhury R, Bayatti N, Scharff R, *et al.* FHL-1 interacts with human RPE cells through the  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 integrin and confers protection against oxidative stress. *Sci Rep* 2021;11:14175
- 30 Rasmussen RN, Lagunas C, Plum J, *et al.* Interaction of GABA-mimetics with the taurine transporter (TauT, Slc6a6) in hyperosmotic treated Caco-2, LLC-PK1 and rat renal SKPT cells. *Eur J Pharm Sci* 2016;82:138-146
- 31 Platzl C, Kaser-Eichberger A, Benavente-Perez A, *et al.* The choroid-sclera interface: an ultrastructural study. *Heliyon* 2022; 8(5):e09408
- 32 Jensen RJ. Blocking GABA<sub>c</sub> receptors increases light responsiveness of retinal ganglion cells in a rat model of retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res* 2012;105:21-26
- 33 Mertz JR. Choroidal retinoic acid synthesis: a possible mediator between refractive error and compensatory eye growth. *Exp Eye Res* 2000; 70(4):519-527
- 34 张未娟, 邓志宏, 赵少贞, 等. 全反视黄酸对豚鼠视网膜色素上皮细胞分泌 TGF- $\beta$ 2 及细胞内第二信使 IP3 和 cAMP 的影响. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2010;12(3):189-193
- 35 谢芳, 陈跃国. 双硫仑对鸡形觉剥夺性近视眼中转化生长因子- $\beta$ 2 表达的影响. *北京大学学报(医学版)* 2008;40(6):610-615
- 36 Zhang DR, Deng ZH, Tan J, *et al.* All-trans retinoic acid stimulates the secretion of TGF- $\beta$ 2 via the phospholipase C but not the adenylyl cyclase signaling pathway in retinal pigment epithelium cells. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):23
- 37 Bartel DP. microRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136(2):215-233
- 38 Berezikov E, Chung WJ, Willis J, *et al.* Mammalian mirtron genes. *Mol Cell* 2007;28(2):328-336
- 39 Chen KC, Hsi E, Hu CY, *et al.* MicroRNA-328 may influence myopia development by mediating the PAX6 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2732-2739
- 40 McBrien NA, Metlapally R, Jobling AI, *et al.* Expression of collagen-binding integrin receptors in the mammalian sclera and their regulation during the development of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(11):4674-4682
- 41 Kunczeviciene E, Budiene B, Smalinskiene A, *et al.* Association of hsa-mir-328-3p expression in whole blood with optical density of retinal pigment epithelial cells. *In Vivo* 2021;35(2):827-831
- 42 Jiang HS, Zhang G, Wu JH, *et al.* Diverse roles of miR-29 in cancer (Review). *Oncol Rep* 2014;31(4):1509-1516
- 43 Chen F, Liu X, Chen Y, *et al.* Sphere-induced reprogramming of RPE cells into dual-potential RPE stem-like cells. *E Bio Medicine* 2020;52:102618
- 44 Martins JR, Reichhart N, Kociok N, *et al.* Systemic  $\beta$  adrenergic stimulation/ sympathetic nerve system stimulation influences intraocular RAS through cAMP in the RPE. *Exp Eye Res* 2019;189:107828
- 45 Brown EE, DeWeerd AJ, Ildefonso CJ, *et al.* Mitochondrial oxidative stress in the retinal pigment epithelium (RPE) led to metabolic dysfunction in both the RPE and retinal photoreceptors. *Redox Biol* 2019; 24:101201
- 46 曾爱萍, 曾水清, 程扬, 等. 人视网膜色素上皮细胞中 MMP-2 和 TIMP-1 表达的调节. *华中科技大学学报(医学版)* 2006;35(3):389-391
- 47 Yuan Y, Li M, To CH, *et al.* The role of the RhoA/ROCK signaling pathway in mechanical strain-induced scleral myofibroblast differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(8):3619-3629