

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.24.025

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211026.1816.008.html\(2021-10-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211026.1816.008.html(2021-10-27))

圆锥角膜的病因学研究进展*

何柳余,曹倩综述,李兰[△]审校

(昆明医科大学附属甘美医院眼科,昆明 650000)

[摘要] 圆锥角膜(KC)是一种表现为局限性角膜圆锥样凸起,伴凸起区角膜基质层变薄产生不规则散光的角膜病变,可导致视力严重丧失,是发达国家角膜移植术最常见的原发病之一。KC的病因及发病机制尚未明确,目前研究发现遗传、炎症、氧化应激及性激素等因素都与其发病有关。通过对其病因学的研究,可针对病因进行特异性治疗,对疾病预后具有重要意义。

[关键词] 圆锥角膜;遗传学;炎症;氧化应激;性激素

[中图分类号] R772.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)24-4266-04

Research progress in etiology of keratoconus

HE Liuyu, CAO Qian, LI Lan[△]

(Department of Ophthalmology, The Affiliated Calmette Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China)

[Abstract] Keratoconus (KC) is a corneal lesion characterized by a localized conus with irregular astigmatism due to the thinning of the corneal stromal layer in the protuberant area, which can lead to the severe vision loss. It is one of the most common primary diseases of keratoplasty in developed countries. The etiology and pathogenesis of KC are not clear, but current studies have found that heredity, inflammatory, oxidative stress, and sex hormones are related to the pathogenesis. Through the study of etiology, specific treatment can be carried out, which is of great significance to the prognosis of the disease.

[Key words] keratoconus; genetics; inflammation; oxidative stress; sex hormones

圆锥角膜(keratoconus, KC)是一种常见的退行性角膜疾病。KC一般起病于青春期,发病率约为1.38/1 000^[1]。多为双眼先后发病。该病受遗传、环境、生化及种族等多因素影响。KC的特征主要是中央或旁中央基质层变薄,可能是细胞外基质细胞丢失或基质层降解所致^[2]。目前研究发现,遗传、炎症、氧化应激及性激素等因素会影响细胞外基质代谢,本文简要阐述这些因素在KC发病机制中的具体作用,从而对KC预防及临床治疗提供新思路。

1 遗传学因素

目前大部分KC病例是散发性的,但家族性KC病例的报道也很常见,并且发现有家族中KC病例的聚集。NADERAN等^[3]在1项1 496例KC患者的家庭研究中发现19.5%患者有家族性KC病史,在KC家族史患者中,54.5%的家庭成员患有KC,明显高于一般人群中的患病率。TUFT等^[4]通过13对单卵双胞胎和5对双卵双胞胎的家族性KC的病例对照

研究,观察到单卵双胞胎中高度的表型相似性,这意味着遗传因素可能在KC发病机制中起着重要作用。

研究发现,KC未表现出经典的孟德尔遗传模式,而被认为是多基因的遗传^[5]。目前采用全基因组连锁研究及全基因组关联研究等遗传学工具,筛选出一些与KC发病有关的基因组位点。主要根据家庭研究及病例对照等研究中确定的一些基因位点,包括:(1)胞质分裂供体9(dicator of cytokinesis 9, DOCK9)基因,是编码DOCK蛋白家族的一员,该家族具有鸟苷三磷酸/鸟苷二磷酸交换因子活性,并参与特异性激活细胞内信号网络的G蛋白CDC42,其在圆锥角膜和非圆锥角膜及淋巴母细胞系中均有表达^[6]。但目前还需要详细的表达分析来确定其在KC发病机制中的作用。(2)视觉系统同源盒1(visual system homeobox 1, VSX1)基因,是一种在人颅面和眼部发育中起作用的基因。与后部多形性角膜营养不良(posterior polymorphic corneal dystrophy,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860180)。 作者简介:何柳余(1995—),在读硕士研究生,主要从事眼表疾病及角膜移植的研究。

[△] 通信作者, E-mail: 641106144@qq.com。

PPCD)有关的基因,是目前 KC 中研究最多的基因。PPCD 患者的角膜局部变陡类似于 KC,然而, BISCEGLIA 等^[7]对 1 500 多例 KC 患者进行了 VSX1 筛查,仅在不到 2% 的 KC 患者中发现了该基因的致病突变,并且尚不清楚 VSX1 突变如何导致 KC 的发病。表明该基因在 KC 的发病机制中并没有起主要作用^[8]。(3)转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor beta-induced gene, TGF- $\beta 1$) 基因,是许多显性角膜营养不良的致病基因。在组织损伤和修复过程中,其是细胞外基质形成的有效调节因子,与角膜纤维化和瘢痕形成有关。然而,仅在一些重度的 KC 病例中发现 TGF- $\beta 1$ 表达增加^[9]。(4)微小核糖核酸 184 (microRNA-184, miR-184),是一个长度为 19~25 个核苷酸的小调节核糖核酸链,在角膜和晶状体上皮细胞中大量表达。BYKHOVSKAYA 等^[10]在一个患有 KC 和先天性前极性白内障的家族中发现 miR-184 连锁区的突变。但有研究也发现 miR-184 不能特异性地与 miR-205 竞争肌醇聚磷酸酶样蛋白 1 和整合素 $\beta 4$ 两个靶基因位点,而这两个靶基因是作为角膜基底上皮半桥粒的主要成分,参与角膜损伤后的修复。因此,miR-184 的突变是否在 KC 中起作用还需进一步研究。(5)超氧化物歧化酶 1 基因 (superoxide dismutase 1 gene, SOD1),是一种细胞质抗氧化酶,参与体内氧自由基的代谢^[11]。该基因被认为可能是一个候选基因,因为氧化应激被认为可能在 KC 的发病中起作用^[12]。然而,LUCAS 等^[13]在散发性 KC 患者的 SOD1 编码区未发现任何潜在变异,关于 SOD1 是否在 KC 的发病机制中起作用尚不能确定。此外,近年来全基因组关联研究表明,锌指蛋白 469 基因、人类生长因子 RAB3GAP1、肝细胞生长因子、血凝素氧化低密度脂蛋白受体、白细胞介素 1 β 、钙蛋白酶抑制蛋白等多个基因都发现潜在致病突变,这些基因均可能与 KC 发病有关^[14]。

除了这些基因,还有 2 个明显遗传人类特征的中央角膜厚度 (central corneal thickness, CCT) 和角膜曲率 (corneal curvature, CC) 的相关基因,其遗传力可能高达 95%,这些基因被认为对 KC 有遗传易感性。PALAMAR 等^[15]在一个包括欧洲和亚洲受试者的大型队列研究中,发现了 16 个与 CCT 相关的基因组位点。COL5A1 (collagen type V alpha one chain, COL5A1) 是一种 CCT 相关基因,能编码调节胶原纤维形成的 V 型胶原的 $\alpha 1$ 链,V 型胶原是构成角膜的主要胶原纤维。BYKHOVSKAYA 等^[16]在 53 例 KC 患者发现 COL5A1 的 c. 1372 C>T 新的变异体。另外 2 项关于 CC 的研究,证实了编码血小板衍生生长因子受体亚型- α (encoding platelet-derived growth factor receptor isoform- α , PDGFRA) 与 CC 有关。PDGFRA 的激酶活性通过其对角膜上皮细胞和胶原

纤维的影响,促进 KC 发生。因此,发生 KC 的遗传易感性可能部分源于 CCT 和 CC 的潜在基因。

2 炎症因素

以往认为 KC 是一种非炎性疾病,但近年来一些研究在 KC 患者的泪膜中检测到炎症因子表达增加,表明 KC 不能被简单定义为非炎性疾病,KC 的发病可能涉及慢性炎症损伤。由于角膜表面存在慢性损伤,导致泪液中炎症因子、黏附分子及角膜基质金属蛋白过度表达,引起细胞凋亡及细胞内酶代谢异常,导致角膜基质层变薄、扩张^[17]。目前研究公认的慢性损伤因素包括习惯性揉眼、长时间佩戴硬性透气性角膜塑形镜 (rigid gas permeable contact lens, RGP)、紫外线照射及过敏性眼病等^[18]。(1) BALASUBRAMANIAN 等^[19]在揉眼 60 s 前后,用特异性酶联免疫吸附试验测定泪液中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 及基质金属蛋白酶 (matrix metallo-proteinases, MMPs) 的总量,发现长时间的揉眼会增加眼部摩擦,加重角膜上皮损伤,导致角膜上皮细胞及基质细胞分泌的 TNF- α 、MMPs 和 IL-6 的表达增加。TNF- α 是一种由巨噬细胞、淋巴细胞和成纤维细胞分泌,能诱导 MMP-9 或 IL-6 表达。TNF- α 被认为是全身和局部炎症的重要介质。MMPs 是一种由细胞因子 (IL-1、IL-6 和 IL-7)、TNF- α 、生长因子和激素调节的酶,对细胞外基质重塑起重要作用。MMPs 被基质金属蛋白酶组织抑制剂 (issue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 抑制,MMP 和 TIMPs 保持动态平衡,维持角膜细胞外基质的平衡。MMP 和 TIMPs 的失衡将导致角膜基质降解或瘢痕形成^[20]。(2) EDWARDS 等^[21]研究发现,紫外线照射能导致上皮细胞分泌的 IL-1 增加,KC 患者角膜中 IL-1 受体密度是健康者的 4 倍。IL-1 是一种强烈促炎因子,能诱导角膜基质中成纤维细胞死亡和负趋化性,同时增加 MMPs 的表达,启动细胞凋亡途径,导致基质层细胞数量减少。此外,紫外线照射还可能与增加角膜氧化应激损伤有关^[22]。(3) 由于角膜供体的缺乏,对高度不规则散光、框架眼镜矫正不理想的 KC 患者可佩戴 RGP,但长时间佩戴 RGP 增加对角膜的机械性磨损及透氧性降低等并发症,FODOR 等^[23]通过对 12 例佩戴 RGP 的 KC 患者及 17 例对照病例的研究分析发现,佩戴 RGP 的患者泪液中 IL-6 表达明显增加,IL-6 能参与多种免疫与炎症过程,但目前尚不清楚 IL-6 在 KC 中的具体作用机制。此外,在 KC 患者的泪膜中发现 IL-17、TGF- β 、神经生长因子等炎症因子的表达也增高,这些炎症因子都与细胞外基质的产生和角膜细胞的增殖有关,它们的增加会导致角膜表面微环境改变,促进 KC 的发生^[24]。但目前还需要进一步研究确定炎症因子对细胞外重塑的确切机制,以确定抗炎

治疗能否延缓 KC 的进展。

3 氧化应激因素

BUDDI 等^[25]研究发现, KC 患者角膜中的自由基和其他活性物质水平高于正常角膜。此外,在 KC 角膜中也发现较高水平的一氧化氮合酶和硝基酪氨酸。这些证据都表明氧化应激在 KC 发病中有一定的作用。研究表明当角膜持续暴露于阳光紫外线辐射下会产生大量的活性氧族(reactive oxygen species, ROS)及活性氮族(reactive nitrogen species, RNS),诱导氧化应激反应,生成活性醛损伤眼组织^[26]。为了清除 ROS 和 RNS,健康者的角膜启动抗氧化机制,包括一些抗氧化酶,如 SOD 及醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)。ALDH 是一种催化醛类的氧化酶,能清除紫外线诱导所产生的细胞毒性醛类,对角膜有保护作用^[27]。然而,一些研究结果表明 KC 角膜中这些抗氧化酶的抗氧化活性降低,不能完全清除这些 ROS 和 RNS,导致蛋白质变性和脂质过氧化,进一步增加 ROS 和 RNS 产生^[28]。ROS 和 RNS 能诱导线粒体 DNA 的氧化损伤,影响氧化磷酸化途径,导致细胞外基质的胶原合成受阻,引发基质层变薄^[29]。同时产生的活性醛能损伤溶酶体膜,导致溶酶体内的蛋白水解酶释放,引发基质降解,促进 KC 的发生。虽然在 KC 角膜中发现过量的 ROS 和 RNS、抗氧化剂机制的紊乱及线粒体功能障碍,但尚不清楚这是 KC 的病因还是结果。因此,关于氧化应激在 KC 发病机制中的作用还需要进一步探索。

4 性激素因素

健康者角膜上皮细胞、基质细胞和内皮细胞中存在雌激素受体、孕酮受体和雄激素受体^[30]。GOLDI-CH 等^[31]通过对 22 例女性整个月经周期的角膜生物力学特性和 CCT 的变化评估,发现激素水平变化会影响角膜的生物力学特性和 CCT。SHARIF 等^[32]在对妊娠期 KC 患者的调查研究中发现,角膜扩张的趋势增加,表现为角膜地形图的曲率增加和矫正视力的下降。这些研究表明角膜厚度及曲率能受性激素调节,促进 KC 进展,特别是雌激素。研究者假设这些性激素是通过调节角膜细胞的细胞外基质相关基因的表达,导致对维持角膜完整性至关重要的细胞外基质蛋白浓度的变化。雌激素可能是通过刺激 MMP 和前列腺素的释放,激活胶原蛋白水解酶,导致细胞外基质的降解,降低角膜硬度。为了阐明这种发病机制,SHARIF 等^[33]将泪液中的催乳素诱导蛋白(prolactin-induced protein, PIP)作为生物标志物,在 KC 患者的唾液蛋白质组分析显示了独特的 PIP 表达谱。PIP 是一种具有天冬氨酰蛋白酶活性,能够介导细胞外基质降解的分泌蛋白的作用。催乳素、糖皮质激素和雄激素促进 PIP 的表达,而雌激素抑制 PIP 的表达^[34]。这表明性激素与 KC 存在关联,但目前关于

KC 与性激素相关的临床研究较少,尚不清楚性激素是通过改变角膜内微环境,还是通过雌激素诱导的肾素-醛固酮系统上调引起的全身性水潴留等副作用影响角膜厚度的变化^[35]。此外,最新研究还发现, KC 患者角膜细胞能表达黄体生成素受体(luteinizing hormone receptor, LHR)及卵泡刺激素受体(follicle stimulating hormone receptor, FSHR),同时 KC 体内的 LH/FSH 水平发生了显著变化^[36]。这些结果表明 KC 的发生模式可能是通过调节垂体促性腺激素及其在人角膜微环境中的受体,导致对维持角膜稳态至关重要的细胞外基质蛋白的变化。但哪种性激素才是 KC 主要的发病因素及其具体作用机制还需要更深入的研究。

5 小 结

KC 的发生可能是多种因素共同作用的结果,基因、炎症、氧化应激及性激素等因素在 KC 的发病机制中都有一定作用,但目前关于 KC 具体发病机制仍不明确,哪种因素在 KC 的发病机制中占主导作用尚无定论。总之, KC 的发病因素较为复杂,通过对其病因学的研究,对 KC 早期预防与制订个性化治疗方案提供理论依据。

参考文献

- [1] HASHEMI H, HEYDARIAN S, HOOSHMAND E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus; a systematic review and meta-analysis[J]. *Cornea*, 2020, 39(2): 263-270.
- [2] SOIBERMAN U, FOSTER J W, JUN A S, et al. Pathophysiology of keratoconus: what do we know today[J]. *Open Ophthalmol J*, 2017, 11(4): 252-261.
- [3] NADERAN M, RAJABI M T, ZARRINBAKHSH P, et al. Association between family history and keratoconus severity[J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(11): 1414-1418.
- [4] TUFT S J, HASSAN H, GEORGE S, et al. Keratoconus in 18 pairs of twins[J]. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90(6): 482-486.
- [5] PANAHY Y, AZIMI A, NADERI M, et al. An analytical enrichment-based review of structural genetic studies on keratoconus[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 4748-4756.
- [6] SKORODUMOVA L O, BELODEDOVA A V, SHAROVA E I, et al. Search for genetic markers for precise diagnostics of keratoconus[J]. *Biomed Khim*, 2019, 65(1): 9-20.
- [7] BISCEGLIA L, CIASCETTI M, DE BONIS

- P, et al. VSX1 mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus; detection of a novel mutation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(1):39-45.
- [8] LITKE A M, SAMUELSON S, DELANEY K R, et al. Investigating the pathogenicity of vsx1 missense mutations and their association with corneal diseases[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(15):5824-5835.
- [9] MAS TUR V, MACGREGOR C, JAYASWAL R, et al. A review of keratoconus; Diagnosis, pathophysiology, and genetics [J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(6):770-783.
- [10] BYKHOVSKAYA Y, CAIADO CANEDO A L, WRIGHT K W, et al. C. 57 C>T mutation in mir184 is responsible for congenital cataracts and corneal abnormalities in a five-generation family from Galicia, Spain[J]. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36(3):244-247.
- [11] BANDEIRA A M, MARTINEZ E F, DEMASI A P D. Evaluation of toxicity and response to oxidative stress generated by orthodontic bands in human gingival fibroblasts [J]. *Angle Orthod*, 2020, 90(2):285-290.
- [12] NOBLANC A, KLAASSEN A, ROBAIRE B. The exacerbation of aging and oxidative stress in the epididymis of sod1 null mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(2):151.
- [13] LUCAS S, ZHOU T, BLACKBURN N B, et al. Rare, potentially pathogenic variants in 21 keratoconus candidate genes are not enriched in cases in a large Australian cohort of European descent[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0199178.
- [14] ZHANG J, WU D, LI Y, et al. Evaluating the association between calpastatin (CAST) gene and keratoconus in the Han Chinese population [J]. *Gene*, 2018, 653(3):10-13.
- [15] PALAMAR M, ONAY H, OZDEMIR TR, et al. Relationship between IL1 β -511 > CT and ILRN VNTR polymorphisms and keratoconus [J]. *Cornea*, 2014, 33(2):145-147.
- [16] BYKHOVSKAYA Y, GROMOVA A, MAKARENKOVA H P, et al. Abnormal regulation of extracellular matrix and adhesion molecules in corneas of patients with keratoconus[J]. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*, 2016, 5(2):63-70.
- [17] ABDULLAH O A, EL GAZZAR W B, SALEM T I, et al. Role of extracellular matrix remodeling gene SNPs in keratoconus[J]. *Br J Biomed Sci*, 2020, 77(1):13-18.
- [18] LUCAS S E, BURDON K P. Genetic and environmental risk factors for keratoconus[J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2020, 6(4):25-46.
- [19] BALASUBRAMANIAN S A, PYE D C, WILCOX M D. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears; relevance in keratoconus[J]. *Clin Exp Optom*, 2013, 96(2):214-218.
- [20] 贾洪真, 彭秀军. 基质金属蛋白酶对圆锥角膜的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(9):1644-1647.
- [21] EDWARDS M, MCGHEE C N, DEAN S. The genetics of keratoconus [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2001, 29(6):345-351.
- [22] 苏渲迪, 汪阿美, 张文芳. 炎症因子在圆锥角膜发病机制中的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(2):244-247.
- [23] FODOR M, KOLOZSVÁRI B L, PETROVSKI G, et al. Effect of contact lens wear on the release of tear mediators in keratoconus[J]. *Eye Contact Lens*, 2013, 39(2):147-152.
- [24] VOLATIER T L, FIGUEIREDO F C, CONNOR C J. Keratoconus at a molecular level: a review[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020, 303(6):1680-1688.
- [25] BUDDI R, LIN B, ATILANO S R, et al. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases[J]. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50(3):341-351.
- [26] SHETTY R, SHARMA A, PAHUJA N, et al. Oxidative stress induces dysregulated autophagy in corneal epithelium of keratoconus patients[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):18-23.
- [27] KOPPAKA V, CHEN Y, MEHTA G, et al. ALDH3A1 plays a functional role in maintenance of corneal epithelial homeostasis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):43-46.
- [28] WISSE R P, KUIPER J J, RADSTAKE T R, et al. Quantification of double stranded dna breaks and telomere length as proxies for corneal damage and replicative stress in human keratoconus corneas[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2019, 8(4):10.
- [29] HAO X D, CHEN Z L, QU M L, et al. Decreased integrity, content, and increased transcript level of mitochondrial DNA are associated with keratoconus[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):58-61.

translocation of histone deacetylase 4 induces neuronal death in stroke[J]. *Neurobiol Dis*, 2016,91:182-193.

- [28] 周翔. HDAC4 磷酸化水平对脑缺血后血管新生的影响及其机制探讨[D]. 南昌:南昌大学, 2015.
- [29] DAVILA J L, GOFF L A, RICUPERO C L, et al. A positive feedback mechanism that regulates expression of mir-9 during neurogenesis[J]. *PLoS One*, 2014,9(4):e94348.
- [30] WEI N, XIAO L, XUE R, et al. MicroRNA-9 mediates the cell apoptosis by targeting Bcl2l11 in ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2016,53(10):6809-6817.
- [31] NAMPOOTHIRI S S, RAJANIKANT G K. MiR-9 upregulation integrates post-ischemic neuronal survival and regeneration in vitro[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019,39(2):223-240.
- [32] WU L, ZENG S, CAO Y, et al. Inhibition of HDAC4 attenuated JNK/c-Jun-dependent neuronal apoptosis and early brain injury following subarachnoid hemorrhage by transcriptionally suppressing MKK7[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019,13:468.
- [33] KOLLAR J, FRECER V. Diarylcyclopropane

hydroxamic acid inhibitors of histone deacetylase 4 designed by combinatorial approach and QM/MM calculations[J]. *J Mol Graph Model*, 2018,85:97-110.

- [34] CHEN X, HE Y, FU W, et al. Histone deacetylases (HDACs) and atherosclerosis: a mechanistic and pharmacological review[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:581015.
- [35] SRIVASTAVA A, BANERJEE J, DUBEY V, et al. Role of altered expression, activity and sub-cellular distribution of various histone deacetylases (HDACs) in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis[J/OL]. *Cell Mol Neurobiol*. (2020-11-28) [2020-11-10]. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00994-0>.
- [36] DEMYANENKO S, BEREZHNYAYA E, NEGINSKAYA M, et al. Class II histone deacetylases in the post-stroke recovery period-expression, cellular, and subcellular localization-promising targets for neuroprotection[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(12):19590-19609.

(收稿日期:2021-03-18 修回日期:2021-08-08)

(上接第 4269 页)

- [30] ROY S, YADAV S, DASGUPTA T, et al. Interplay between hereditary and environmental factors to establish an in vitro disease model of keratoconus[J]. *Drug Discov Today*, 2019,24(2):403-416.
- [31] GOLDICH Y, COOPER M, BARKANA Y, et al. Ocular anterior segment changes in pregnancy[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014,40(11):1868-1871.
- [32] NADERAN M, JAHANRAD A. Topographic, tomographic and biomechanical corneal changes during pregnancy in patients with keratoconus: a cohort study[J]. *Acta Ophthalmol*, 2017,95(4):291-296.
- [33] SHARIF R, BAK-NIELSEN S, SEJERSEN H, et al. Prolactin-induced protein is a novel biomarker for keratoconus[J]. *Exp Eye Res*, 2019,179(3):55-63.

- [34] CARSOL J L, GINGRAS S, SIMARD J. Synergistic action of prolactin (PRL) and androgen on PRL-inducible protein gene expression in human breast cancer cells: a unique model for functional cooperation between signal transducer and activator of transcription-5 and androgen receptor[J]. *Mol Endocrinol*, 2002,16(7):1696-1710.
- [35] CHOUDHARY R, KAPOOR M S, SINGH A, et al. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders[J]. *J Curr Ophthalmol*, 2016,29(1):7-16.
- [36] KARAMICHOS D, BARRIENTEZ B, NICHOLAS S, et al. Gonadotropins in keratoconus: the unexpected suspects[J]. *Cells*, 2019,8(12):1494.

(收稿日期:2021-03-10 修回日期:2021-09-18)