

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.24.026

组蛋白去乙酰化酶 4 在缺血性卒中失调的研究进展*

刘 丹,杨锡彤 综述,王光明[△] 审校

(大理大学第一附属医院基因检测中心,云南大理 671000)

[摘要] 表观遗传在缺血性卒中的发生、发展过程中发挥重要作用,其中组蛋白乙酰化是最常见的过程,受组蛋白去乙酰化酶(HDACs)和组蛋白乙酰基转移酶(HATs)的控制。组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)属于 II a 类 HDACs,可通过调节血管再生和神经发生来抑制神经元死亡,其表达的调控可能转化为临床缺血性卒中的有效治疗方法。该文就近年来国内外有关 HDAC4 在缺血性卒中的最新研究作一综述,探讨调控 HDAC4 治疗缺血性卒中的潜在价值。

[关键词] 缺血性卒中;表观遗传;HDAC4;神经再生

[中图分类号] R743.3;R34

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)24-4270-05

Advances in the study of histone deacetylase 4 in ischemic stroke disorders*

LIU Dan, YANG Xitong, WANG Guangming[△]

(Genetic Testing Center, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

[Abstract] Epigenetics play an important role in the occurrence and development of ischemic stroke, in which histone acetylation is the most common process and is controlled by histone deacetylases (HDACs) and histone acetyl transferases (HATs). Histone deacetylase 4 (HDAC4) belongs to class IIa HDACs, which can inhibit neuronal death by regulating angiogenesis and neurogenesis, and its expression may be transformed into an effective treatment for clinical ischemic stroke. This article reviews the latest studies on HDAC4 in ischemic stroke in recent years, and discusses the potential value of regulating HDAC4 in the treatment of ischemic stroke.

[Key words] ischemic stroke; epigenetic; HDAC4; neurogenesis

卒中是我国人口常见死亡原因之一,也是全球人口第二大死亡原因,具有高发病率、高病死率、高致残率、高复发率及并发症多等特征,其与冠心病和癌症并列为威胁人类健康的三大疾病,通常被分为缺血性卒中和出血性卒中^[1-2]。缺血性卒中是各种原因导致脑部血液供应障碍,局部脑组织缺血、缺氧性坏死而出现相应神经功能损伤的一类临床综合征,其发病率可占所有卒中的 70%~80%。研究发现,约 1/3 的缺血性卒中患者会在发病后立即死亡,另有 10%~15% 的患者在 1 年内死亡,其余幸存的患者有近 80% 的可能伴有各种神经功能缺陷^[3]。近年来由于医学的进步,卒中患者的病死率逐步降低^[4]。但是,在几十年的研究进程中,临床对于缺血性卒中的治疗仍停留在溶栓和症状控制方面。因此,对缺血性卒中的发病机制及治理干预等进行深入研究显得尤为重要。卒中的病理生理过程受多种因素影响,其中炎症和遗传在卒中的发病过程中起着重要作用。本文就表观遗传学在缺血性卒中的治疗进展作一综述。

传学在缺血性卒中的治疗进展作一综述。

1 组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)的生物学特征

组蛋白去乙酰化酶(HDACs)是一类在真核生物(包括酵母、哺乳动物和植物)中广泛存在的超基因家族。HDACs 是一大类酶,通过催化作用从组蛋白尾赖氨酸残基中去除乙酰基,调节组蛋白乙酰化水平,基于功能和 DNA 序列的相似性被分为 4 个不同的亚类(I~IV)^[5]。I 类 HDAC 家族由 HDAC1、2、3 和 8 组成;II a 类 HDAC 由 HDAC4、5、7 和 9 组成,HDAC6 和 HDAC10 构成 II b 类 HDAC 家族;III 类即沉默信息调节因子 2(silent information regulator 2, SIRT2);HDAC11 是唯一的 IV 类 HDAC。HDAC4 在大脑中高度表达,神经元活动依赖于 HDAC4 的核质穿梭。HDAC4 是一种大蛋白,具有延伸的 N 端调节结构域和 C 端尾^[6]。II a 类 HDAC 的核-细胞质穿梭是一种依赖突触活性和核钙的机制,对海马神经元信号调控基因表达的表观遗传调控非常重要。尤其

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81360206);云南省教育厅科学研究基金立项项目(2020Y0581);云南省中青年学术技术带头人后备人才基金(2014HB025);云南省地方本科高校(部分)基础研究联合专项项目[2019FH001-(020)]。 作者简介:刘丹(1993-),在读硕士研究生,主要从事基因诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: gmwang1991@ hotmail. com.

是 HDAC4 在突触结构和可塑性重要基因的调控作用中有着密切的联系^[7]。在钙离子流入的反应中 HDAC4 被激酶磷酸化,如钙离子/钙调蛋白依赖性激酶 IV (CaMKIV),其是一种多功能的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可磷酸化 HDAC4,HDAC4 的磷酸化使其能够随后与 14-3-3 蛋白结合,从而导致 HDAC4 的核输出^[8]。HDAC4 还可能通过促进血管生成、神经再生来抑制神经元死亡,从而在卒中的发生、发展过程中起着重要作用。

越来越多的证据表明,表观遗传修饰在应激神经元的存活/死亡中起着关键作用^[9]。表观遗传学是分子生物学的一个分支,研究能够在不改变 DNA 序列的情况下改变基因表达的修饰,可以调节生物体内发生的不同生理过程,表观遗传调控包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等,近年来发现表观遗传与缺血性卒中在内的心血管疾病的发病机制有关,重要的是,由于表观遗传修饰是可逆的过程,因此它可以用来探究新的治疗方法^[10-11]。在表观遗传的调控中组蛋白乙酰化是最常见的过程,组蛋白乙酰化在正常细胞过程中起着重要的调控作用,受 HDACs 和组蛋白乙酰基转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 的调控^[12]。HATs 和 HDACs 是一对拮抗酶,通过乙酰化和去乙酰化组蛋白调节基因的表达。HATs 在组蛋白的“尾巴”上乙酰化赖氨酸残基,而 HDACs 则去除乙酰基。HDACs 是一种去除组蛋白和非组蛋白乙酰基的酶^[13],通过去除乙酰化组蛋白尾中的特定赖氨酸残基,HDACs 使染色质凝聚和基因抑制^[14]。

2 缺血性卒中发生及卒中后恢复的机制

缺血性卒中由脑动脉闭塞引起,卒中发生的几分钟内血液供应被迅速抑制。缺氧和葡萄糖不足导致三磷酸腺苷(ATP)耗竭和神经组织梗死^[15]。最终的梗死面积和神经结局取决于多种因素,如缺血的持续时间和严重程度、侧支系统的存在和足够的全身血压、梗死的病因和定位,同时也取决于患者的年龄、性别、遗传背景及相应多药治疗的并发症等因素^[16]。因此,卒中是一种复杂且具有异质性的疾病。卒中后的血管生成、神经发生等都与缺血事件后大脑的恢复有关。

2.1 细胞损伤

缺血性卒中由大脑动脉阻塞引起,其损伤过程从梗死核心向周围组织扩散。卒中发生后,血液急剧减少到 15% 以下,形成缺血区的中心区域,而缺血区的周围区域(缺血半影区)血供较中心区高。卒中发生后几分钟内就会出现坏死,因此核心区域无法被挽救,但是半影区细胞通过适当的干预可以被挽救。梗死周围区域(危险区域/缺血半暗区)的组织损伤发展较慢,持续数小时,这一治疗窗口为细胞保护提供了时间^[17]。通过阻断有害的通路,可减少半影区细胞凋

亡和损伤,改善卒中治疗潜力。

2.2 血管生成

血管生成在人体生理过程中起着核心作用,从生殖和胎儿发育到伤口愈合和组织修复/再生。血管生成在内源性再生机制中具有良好的临床意义^[18]。梗死周围微血管密度增加与缺血性卒中患者更长的生存时间有关,并可以改善缺血性动物模型的预后。表明增强血管生成可能是促进缺血性卒中后功能恢复的策略之一。血管和神经元细胞通过各种介质相互交流,并作为一个单位参与脑缺血的病理生理过程^[19]。缺血性卒中后血管生成有利于中枢神经系统缺血半影区脑血流的恢复,对缺血性卒中患者的长期恢复有良好的影响。如果在短时间内缺血半影带血流恢复,则该区域脑组织的损伤是可逆的,神经细胞有可能存活并恢复功能。

2.3 神经再生

神经发生有助于卒中后的恢复^[20]。血管生成和神经生成是相互关联的神经修复机制,卒中所致损伤可诱导梗死区半暗带的神经发生。卒中发生后脑血流突然减少导致缺氧,从而引发兴奋性毒性、氧化应激和神经炎症。有证据显示,脑缺血后中枢神经系统存在内源性神经发生过程的增强,即静止的神经干细胞(neural stem cells, NSC)被激活,之后分化增殖成神经前体细胞和神经母细胞,并迁移至损伤脑区如纹状体、大脑皮质及原位海马分子层,通过在损伤区产生新生神经元来修复受损脑组织。这种成体大脑的自我修复机制,对脑缺血的恢复具有实质性影响。缺血损伤可在一定程度上激活内源性 NSC。缺血发生后,侧脑室脑室下区和齿状回颗粒下区存在的神经前体细胞增殖并向病变区迁移,促进脑修复^[21-23]。增强由缺血驱动的内源性神经发生,促进新生神经元的存活,是具有前景的卒中治疗干预措施。此外,以干细胞为基础的治疗有助于神经再生和患者的神经恢复。然而,干细胞在逆转症状方面的作用模式尚不清楚,在建立卒中干细胞治疗之前,尚需明确给药的干细胞类型、干细胞数量、用药时间、是否需要剂量增强剂、给药途径等临床参数。尽管干细胞治疗仍处于发展阶段,但对卒中患者的神经康复具有巨大的潜力^[24]。

3 HDAC4 在缺血性卒中的作用机制

3.1 HDAC4 在神经元中的作用

卒中会导致脑梗死周围皮层神经元中 HDAC4 的核穿梭,表明核仁 HDAC4 的增加与神经元重构密切相关,但与神经元细胞凋亡无关。HDAC4 在促进缺血性损伤后神经元恢复中具有重要作用^[25]。在缺血性卒中模型小鼠/ats 和氧-葡萄糖剥夺(OGD)处理的神经元中观察到 HDAC4 核穿梭增加,而钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 IV (CaMKIV) 的过度表达降低了核 HDAC4 水平^[26]。实验表明,CaMKIV 的基因缺失能够增加卒中后小鼠 HDAC4 的细胞核积累,

CaMKIV 的过表达降低了缺血后细胞核 HDAC4 的水平。此外,当 HDAC4 被抑制时, CaMKIV 过表达提供的神经保护作用在 OGD 模型中缺失。以上研究提示, CaMKIV 是缺血中 HDAC4 的上游调节剂^[27]。HDAC4 易位是卒中后神经元死亡的关键调节步骤,在缺血条件下, CaMKIV 控制神经元中细胞核和细胞质之间的 HDAC4 平衡。

3.2 促进血管再生和神经发生

越来越多的证据表明,缺血性卒中后的血管生成对于卒中预后有着极大的影响。血管生成受多种生长因子共同调控,是多种相关基因多步骤协同作用的结果。缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是研究较早的广泛应用于缺血性疾病研究的调控因子^[28]。研究证明, HDAC4 存在多个磷酸化位点,卒中后 HDAC4 的磷酸化明显上调,能够从细胞核转移至细胞质,激活下游与血管相关基因的表达,而抑制 HDAC4 磷酸化可显著降低缺血脑组织的血管生成反应。脑缺血后 4~7 d,缺血核心和周围边缘血管新生,缺血皮质区 HIF-1 α 和 VEGFa 表达明显上调,同时伴随 HDAC4 蛋白磷酸化水平的明显变化^[19,28]。表明 HDAC4 的磷酸化对脑缺血后血管生成至关重要, HDAC4 对血管生成的调节作用可能是通过调节 HIF-VEGF 信号来实现的,提示在卒中有新的治疗靶点^[6]。HDAC4 可能通过调节多个分子的表达和功能促进神经发生,如微 RNA-9(miRNA-9), miRNA-9 是一种神经元特异性 miRNA,是神经发生的重要调控因子,只有 3 个基因组位点中的一个能够编码 miRNA-9,而其中 Mef2 具有亲神经作用。在四个 Mef2 旁系同源物中,有研究发现仅 Mef2 在神经发生过程中受到调控,在分化过程中, Mef2C 通过结合上游调节位点来激活 miR-9-2(miR-9-2 是分化神经元前体中主要受调控的 miR-9 位点)从而导致 miR-9 表达增加,反过来,增加的 miR-9 水平有助于减弱 Mef2 的抑制剂 HDAC4,这样看来 miR-9 对 HDAC4 的抑制强化了正反馈方案,该方案增强了神经前体细胞的神经发生功能,促进神经再生^[29]。此外,研究发现逆转 miR-9 水平可以抑制中脑动脉栓塞(MCAO)模型和糖氧剥夺(OGD)离体脑缺血模型中的神经元的凋亡^[30]。通过上调 miRNA-9,有助于缺血性卒中后神经元的存活和再生。而 HDAC4 失活在体外能积极调节 miRNA-9 的表达,减轻缺血损伤^[31]。一项研究表明, HDAC4 是丝裂原活化蛋白激酶 7(MAP Kinase Kinase 7, MKK7)转录和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)激活所必需的, MKK7 是 JNK 上游激酶, HDAC4 特异性抑制剂 LMK235 剂量依赖性地抑制 MKK7 转录和 JNK/c-Jun 活性,通过 LMK235 抑制 HDAC4 显著挽救了钾剥夺诱导的小脑颗粒神经元

(CGN)细胞凋亡,与 MKK7 转录、JNK/c-Jun 活性和神经元凋亡的明显减少相关, HDAC4 在神经元凋亡中起着重要作用^[32]。

4 卒中的治疗现状及 HDAC4 在卒中治疗中的应用

缺血性卒中是致死和致残的主要原因之一,缺血性损伤和细胞凋亡的演变在几分钟、几小时甚至几天内持续,促进血管再生和神经发生成为治疗缺血性卒中的候选方法。目前普遍认为实现早期缺血部位血流再灌注为救治该类患者的有效手段,但存在明显的局限性:(1)可实现缺血部位血流再灌,恢复缺血部位功能,缓解病情;(2)易引发脑缺血再灌注损伤(ischemia and reperfusion injury, I/RI),使病情进一步加重。

HDACs 是卒中治疗的潜在靶点^[5]。已被证明在动物模型中,一般的 HDACs 抑制剂(HDACi)可以预防脑缺血。有报道证实,组蛋白去乙酰化酶超家族抑制剂可诱导细胞周期阻滞、触发细胞死亡和减少血管生成,是一种很有前景的靶向表观遗传调控基因表达的抗癌药物^[33]。其中有几种 HDACi 已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于癌症的临床应用^[34]。HDACs 被认为具有神经毒性和神经保护作用,并且部分依赖于其亚细胞分布, HDACi 在治疗包括癫痫在内的各种神经系统疾病方面也有着悠久的历史^[35]。HDACi 可保护卒中后的神经细胞。在光血栓梗死(PTI)后期小鼠的缺血核心周围组织中感觉运动皮层和对侧半球相应区域内,观察到皮质神经元 HDAC4 的减少和核移位的增加^[36]。这也将会成为卒中后治疗的新的靶点。目前临床还没有关于 HDACi 的药物应用于缺血性卒中,而且有关 HDAC4 用于卒中治疗的效果研究也仅限于大鼠、小鼠的卒中模型,还要进一步进行临床前研究。同时,也需要评估 HDAC4 用于卒中治疗的效果和安全性。

5 小结

HDAC4 在卒中的发生、发展过程中具有重要作用,可能通过促进血管生成、神经再生来抑制神经元死亡。通过调节 HDAC4 可以促进 HIF-VEGF 信号下游靶基因的表达,上调 miRNA-9 促进血管生成,以及神经发生来干预神经元死亡。虽然大多数的研究都是在动物模型中完成,但是许多调节 HDAC4 水平的方法可应用到临床中,如上调 miRNA9 的表达水平来抑制 HDAC4。因此,调节 HDAC4 表达可能转化为临床用于治疗缺血性卒中的有效方法,但仍然需要大量的临床研究评估其疗效和安全性。

参考文献

- [1] PANDIAN J D, GALL S L, KATE M P, et al. Prevention of stroke: a global perspective[J]. Lancet, 2018, 392(10154):1269-1278.

- [2] YAO Y, LIU G, WANG L H, et al. Disease and disparity in China: a view from stroke and MI disease[J]. *Int J Equity Health*, 2019, 18:85.
- [3] UZDENSKY A B, DEMYANENKO S V. Epigenetic mechanisms of ischemic stroke[J]. *Biochem Moscow Suppl Ser A*, 2019, 13:289-300.
- [4] WHITEHEAD S, BAALBERGEN E. Post-stroke rehabilitation[J]. *S Afr Med J*, 2019, 109(2):81-83.
- [5] XU Y Z, WANG Q, CHEN J X, et al. Updating a strategy for histone deacetylases and its inhibitors in the potential treatment of cerebral ischemic stroke [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020:8820803.
- [6] LIU J, ZHOU X, LI Q, et al. Role of phosphorylated HDAC4 in stroke-induced angiogenesis [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:2957538.
- [7] LITKE C, BADING H, MAUCERI D. Histone deacetylase 4 shapes neuronal morphology via a mechanism involving regulation of expression of vascular endothelial growth factor D [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(21):8196-8207.
- [8] MISKA E A, LANGLEY E, WOLF D, et al. Differential localization of HDAC4 orchestrates muscle differentiation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(16):3439-3447.
- [9] DEMYANENKO S V, DZREYAN V A, NE-GINSKAYA M A, et al. Expression of histone deacetylases HDAC1 and HDAC2 and their role in apoptosis in the penumbra induced by photothrombotic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(1):226-238.
- [10] LIU X, FAN B, CHOPP M, et al. Epigenetic mechanisms underlying adult post stroke neurogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6179.
- [11] STANZIONE R, COTUGNO M, BIANCHI F, et al. Pathogenesis of ischemic stroke: role of epigenetic mechanisms [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(1):89.
- [12] PENG X, LIAO G, SUN P, et al. An overview of HDAC inhibitors and their synthetic routes [J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(12):1005-1040.
- [13] LYU X, HU M, PENG J, et al. HDAC inhibitors as antifibrotic drugs in cardiac and pulmonary fibrosis [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 10:2040622319862697.
- [14] HU Z, ZHONG B, TAN J, et al. The emerging role of epigenetics in cerebral ischemia [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3):1887-1905.
- [15] DEMYANENKO S, UZDENSKY A. Epigenetic alterations induced by photothrombotic stroke in the rat cerebral cortex: deacetylation of histone h3, upregulation of histone deacetylases and histone acetyltransferases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12):2882.
- [16] SOMMER C J. Ischemic stroke: experimental models and reality [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(2):245-261.
- [17] UZDENSKY A B. Photothrombotic stroke as a model of ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(5):437-451.
- [18] REDDY L V K, MURUGAN D, MULLICK M, et al. Recent approaches for angiogenesis in search of successful tissue engineering and regeneration [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2020, 15(2):111-134.
- [19] HATAKEYAMA M, NINOMIYA I, KANAZAWA M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(1):16-19.
- [20] FAN B Y, PAN W L, WANG X L, et al. Long noncoding RNA mediates stroke-induced neurogenesis [J]. *Stem Cells*, 2020, 38(8):973-985.
- [21] 刘月阳, 姚阳, 周明生. 缺血性脑卒中后的神经发生及其相关干预药物研究进展 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2020, 47(5):331-336.
- [22] MARQUES B L, CARVALHO G A, FREITAS E M M, et al. The role of neurogenesis in neurorepair after ischemic stroke [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 95:98-110.
- [23] XIE F, LIU H, LIU Y. Adult neurogenesis following ischaemic stroke and implications for cell-based therapeutic approaches [J]. *World Neurosurg*, 2020, 138:474-480.
- [24] SINGH M, PANDEY P K, BHASIN A, et al. Application of stem cells in stroke: a multifactorial approach [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:473.
- [25] KASSIS H, SHEHADAH A, CHOPP M, et al. Stroke induces nuclear shuttling of histone deacetylase 4 [J]. *Stroke*, 2015, 46(7):1909-1915.
- [26] KONG Q, HAO Y, LI X, et al. HDAC4 in ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10(1):117.
- [27] YUAN H, DENTON K, LIU L, et al. Nuclear

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)