

### 【实验研究】

## MFN1 在透镜诱导豚鼠近视模型视网膜上的表达及其意义<sup>△</sup>

曾官鹏 严丽英 徐双 邹云春

## Expression and significance of MFN1 in retina of guinea pig with lens induced myopia

ZENG Guan-Peng, YAN Li-Ying, XU Shuang, ZOU Yun-Chun

**[Key words]** lens-induced myopia; retina; mitochondrial fusion protein 1

**[Abstract] Objective** To establish the optical defocus induced myopia of guinea pig animal model and preliminarily explore the expression of mitochondrial fusion protein 1 (MFN1) in the retina of in guinea pig lens induced myopia model. **Methods**

Fifteen guinea pigs were obtained. One eye of the guinea pigs was randomly selected as the experimental eye and treated with  $-7.00$  D lenses. The other eye was served as an intact control eye. On the first day, the guinea pigs were divided into three groups of five.

internal control group. Ocular refraction and axial length were collected before treatment and 1 week, 2 weeks, 3 weeks after treatment. After the completion of the refraction and axial length detection at 1 week, 2 weeks, 3 weeks after treatment, 5 guinea pigs were randomly selected, and MFN1 expression in the retina of both eyes was tested

by immunohistochemistry technique. **Results** The refraction data of the guinea pig eyes in the two groups indicated hyperopia before the treatment, and no significant difference was found between the two groups. The degree of hyperopia at 1 week, 2

weeks, 3 weeks after treatment decreased gradually in both eyes, no significant difference was found at 1 week after treatment between the experimental eyes and control eyes ( $P = 0.389$ ). However, the refraction data were significantly different at 2 weeks

eyes ( $P = 0.380$ ). However, the refraction data were significantly different at 2 weeks and 3 weeks after treatment between the two groups (all  $P < 0.01$ ). There was no statistical difference in axial length before treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ), and the axial length at 2 weeks and 3 weeks after treatment was significantly different

and the axial length at 1 week, 2 weeks and 3 weeks after treatment in the two groups were all longer than that before treatment, the differences were significant between the two groups (all  $P < 0.05$ ). The immunohistochemistry results showed that MFN1 posi-

ive cells could be observed in the retina of both eyes, mainly in the cytoplasm and cell membrane of the ganglion cells, MFN1 positive cells appeared brownish or yellow. In the experimental eyes, the immune positive cells were staining deep, and more positive cells

could be observed, however, MFN1 positive cells scattered expressed in the ganglion cell layer in the control eyes. Furthermore, MFN1 positive expression could be seen mainly after treatment, with the extension of lens induction time, many MFN1 positive cells also ap-

the rod-cone cell layer, and this phenomenon could not be found in the control eyes. Myopia models are established successfully by wearing the  $-7.00$  D concave lens. MFN1 in the guinea pig retina, with the extension of lens induction time, the intensity and position

ly, which indicate that MFN1 may play the certain role in the development of myopia.

◆ 作者简介:曾官鹏,男,1982年8月  
◆ 出生,实验师。E-mail:183724203@  
◆ qq.com

◆ **About ZENG Guan-Peng:** Male,  
◆ born in August, 1982. E-mail:  
◆ 183724203@qq.com

收稿日期:2015-11-08

修回日期:2015-11-18

本文编辑：付中静

△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81341105);四川省教育厅基金资助(编号:13ZA0215)

作者单位:637000 四川省南充市,川北医学院附属医院眼科,川北医学院眼视光学系

◆ 通讯作者: 邹云春, E-mail: zychun03@163.com

Received date: Nov 8, 2015

♦ Accepted date: Nov 18, 2015

◆ **Foundation item:** National Natural  
◆ Science Foundation of China (No:  
◆ 81341105); Sichuan Provincial Depart-  
◆ ment of Education (No.:13ZA0215)

◆ From the *Department of Ophthalmology, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China*; *Department of Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China*

◆ **Responsible author:** ZOU Yun-  
Chun, E-mail: zychun03@163.com

in ganglion cells at the first week of treatment, with the extension of lens induction time, many MFN1 positive cells also appeared in the bipolar cell layer and the rod-cone cell layer, and this phenomenon could not be found in the control eyes.

**Conclusion** The guinea pig myopia models are established successfully by wearing the  $-7.00$  D concave lens. MFN1 positive expression can be seen in the guinea pigs retina, with the extension of lens induction time, the intensity and position of the positive cells change gradually, which indicate that MFN1 may play the certain role in the development of myopia.

【关键词】 透镜诱导型近视;视网膜;线粒体融合蛋白 1

**【摘要】 目的** 建立豚鼠光学离焦近视动物模型,初步探索线粒体融合蛋白1(mitochondrial fusion protein 1,MFN1)在光学离焦豚鼠近视动物模型视网膜上的表达。**方法** 给15只4周龄幼年豚鼠单眼配戴-7.00 D凹透镜,制作光学离焦性豚鼠近视模型,戴透镜眼作为实验眼,另一眼为自身对照眼。戴镜前及戴镜后1周、2周、3周分别进行检影验光和眼轴长度检查,同时于各时间点分别随机处死5只豚鼠,采用免疫组织化学染色检测视网膜中MFN1的表达,双眼眼球参数检查结果比较采用 $t$ 检验,对免疫组织化学检查结果做描述定性分析。**结果** 屈光度:豚鼠戴镜前屈光状态均为远视状态,实验眼和对照眼屈光度差异无统计学意义( $P>0.05$ );用-7.00 D凹透镜经1周、2周、3周光学离焦可以造成豚鼠远视屈光度数逐渐下降,戴镜后1周两组比较差异无统计学意义( $P=0.380$ );戴镜后2周及3周实验眼与对照眼比较,差异均有统计学意义(均为 $P<0.01$ )。眼轴长度:戴镜前豚鼠双眼眼轴长度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );戴镜后1周、2周、3周对照眼和实验眼的眼轴均较戴镜前明显延长,实验眼与对照眼的眼轴长度比较差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$ )。免疫组织化学检测结果:双眼视网膜均可见部分视网膜神经节细胞胞浆及胞膜呈黄色或棕黄色着色,但实验眼免疫阳性细胞着色较深,阳性细胞数相对较多;早期豚鼠近视动物模型视网膜上MFN1阳性表达主要见于视网膜神经节细胞,随着透镜诱导时间的延长,MFN1在视锥视杆细胞中也出现表

达,而对照眼无此现象。**结论** 采用-7.00 D凹透镜能成功诱导光学离焦豚鼠近视动物模型,豚鼠视网膜上可见MFN1表达,随着透镜诱导时间的延长,表达强度和部位逐渐发生变化,提示MFN1可能在近视的发生发展过程中起着一定的作用。

近视是全球范围内一个主要的健康问题<sup>[1]</sup>,近视的患病率在世界范围内都在逐渐增加,特别是在亚洲的东部和东南部<sup>[2]</sup>。文献报道<sup>[3]</sup>近视的发生是遗传易感性和环境暴露因素之间相互作用的结果,控制眼球发育的基因或调控眼球生长的因子的表达发生改变都会导致近视的发生及发展。线粒体融合蛋白1(mitochondrial fusion protein 1, MFN1)与视神经萎缩症蛋白(optic atrophy 1, OPA1)在触发线粒体融合中协同发挥重要作用。OPA1广泛分布于视网膜神经节细胞,是必不可少的视网膜神经节细胞突触结构和连接<sup>[4]</sup>。眼睛为高耗能的器官,线粒体功能发生变化可能会影响到近视的发生发展,提示近视可能存在与线粒体相关的发病机制。本实验采用豚鼠作为近视动物模型,初步观察MFN1在豚鼠近视动物模型中视网膜上的表达情况,为进一步探索MFN1与近视发生及发展的关系提供实验依据。

1 材料与方法

**1.1 实验动物** 出生断乳后4周龄三色豚鼠15只制作光学离焦近视动物模型,雌雄不限,动物购自和饲养于川北医学院动物实验中心,饲养环境符合医学实验动物环境设施要求。

**1.2 主要试剂和仪器** 眼科A型超声(型号: CineScan, 法国), 检影镜(YZ24, 苏州六六视觉科技股份有限公司), MFN1抗体(Novus公司, 美国, 抗体编号: NBP1-51841), PV-6001二抗试剂盒DAB显色试剂盒(成都科比特生物技术有限公司)。

**1.3 动物模型制备及处理** 将大小适合的有弹性的袜子套在豚鼠头部,用水彩笔将豚鼠的左眼、右眼、鼻、嘴标记出来,取下袜子,用剪刀将标记好的袜子剪出适合眼、鼻、唇大小的洞,将另外一只相同的袜子套在前面一只袜子的里面,用水彩笔标记出上一只袜子的所有洞缘,然后用剪刀将适合各部位的洞剪出来;将剪好的两只相同的袜子套在一起。

自制一片大小约12.00 mm的自行车轮胎塑料材料,中央剪出直径大小约7.00 mm小洞,将打磨好的-7.00 D的凹透镜镜片用胶水黏在中央有一小孔的轮胎塑料上,并固定于两只相同袜子之间,堆放至实验眼部位的洞处,然后用针线将凹透镜周边的轮胎塑料边缘缝合于袜子上,即做成实验使用的头套。

按照随机数字表法随机选择一眼作为透镜诱导眼(即实验眼),另一眼作为自身对照眼。戴镜前及戴镜后1周、2周、3周分别进行带状光检影验光和眼轴长度检查,验光前暗室内豚鼠结膜囊内滴复方托品卡胺滴眼液,连续3次,间隔10 min;充分散瞳后,由一位助手轻轻固定豚鼠头部,验光师用带状光检影镜检影验光,每眼重复测量三次,计算等效球镜

值,取平均值作为屈光度测量值。验光结束后测量眼轴长度,测量前用4 g·L<sup>-1</sup>盐酸奥布卡因滴眼液行豚鼠角膜表面麻醉,眼科A超设置为手动模式,设置超声在眼内不同介质的传播速度,前房和玻璃体为1540 m·s<sup>-1</sup>,晶状体1645 m·s<sup>-1</sup>,由一位助手固定豚鼠头部,将探头垂直于角膜平面,对准瞳孔中心,测量豚鼠眼轴长度,测量5次取平均值。并于戴镜后1周、2周、3周按照随机数字表法随机选取5只豚鼠,深度麻醉处死后,摘除双侧眼球,去除玻璃体及眼前段,将视网膜用40 g·L<sup>-1</sup>多聚甲醛固定24 h,组织脱水,石蜡包埋备用。

**1.4 免疫组织化学染色** 对照眼和实验眼石蜡包埋组织5.00 μm厚连续切取后极部视网膜进行免疫组织化学染色。免疫组织化学染色实验步骤按照试剂盒说明书进行:石蜡切片常规脱蜡,梯度酒精脱水,枸橼酸钠缓冲液中进行抗原热修复,滴加体积分数3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,室温下孵育10 min阻断内源性过氧化物酶,PBS洗3次,每次3 min;切片滴加一抗(抗体编号: NBP1-51841),按照1:200稀释,湿盒中过夜, PBS冲洗;滴加二抗(抗体编号 PV-6001), 15~20 min后 PBS冲洗;DAB显色,复染,脱水,透明,封片。

**1.5 统计学分析** 眼球参数检查结果以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用SPSS 17.0软件进行统计分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 屈光度测量结果** 戴镜前豚鼠双眼均呈不同程度的远视状态,实验眼和对照眼屈光度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,见表1);-7.00 D凹透镜经1周、2周、3周光学离焦可以造成豚鼠远视屈光度数逐渐下降:戴镜后1周实验眼和对照眼屈光度比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );戴镜后2周实验眼和对照眼屈光度比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );戴镜后3周成功诱导出近视动物模型,实验眼和对照眼屈光度比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表1 透镜诱导前后实验眼和对照眼屈光度的比较  
( $\bar{x} \pm s, \varphi/D$ )

分组	戴镜前	戴镜后1周	戴镜后2周	戴镜后3周
实验眼	2.60 ± 0.52	2.17 ± 0.41	-0.22 ± 0.62	-1.78 ± 0.50
对照眼	2.57 ± 0.51	2.32 ± 0.52	1.25 ± 0.50	1.05 ± 0.73
t	0.177	-0.877	-7.141	-12.375
P	0.860	0.380	0.000	0.000

**2.2 眼轴长度比较** 戴镜前对照眼与实验眼眼轴长度比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,见表2);戴镜后1周、2周、3周对照眼和实验眼的眼轴均逐渐延长,两组比较差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ ),实验眼的眼轴增长更为明显。

表 2 各时间点实验眼和对照眼眼轴长度  
( $\bar{x} \pm s, l/mm$ )

分组	戴镜前	戴镜后 1 周	戴镜后 2 周	戴镜后 3 周
实验眼	8.06 ± 0.14	8.17 ± 0.15	8.34 ± 0.12	8.44 ± 0.11
对照眼	7.97 ± 0.16	8.01 ± 0.16	8.06 ± 0.16	8.10 ± 0.16
<i>t</i>	1.625	2.850	5.481	6.739
<i>P</i>	0.115	0.008	0.000	0.000

2.3 MFN1 免疫组织化学染色结果 MFN1 免疫组织化学染色结果见图 1,戴镜后 1 周,双眼均可见部

图 1 视网膜中 MFN1 的表达。A、C、E:对照眼,B、D、F:实验眼。A、B:戴镜后 1 周,实验眼和对照眼视网膜均可见 MFN1 阳性染色细胞,实验眼着色相对较深;C、D:戴镜后 2 周,实验眼 MFN1 阳性染色细胞着色较深,呈棕黄色,阳性染色细胞相对较多,不但分布于神经节细胞,而且在双极细胞和视杆视锥细胞也可见较多棕黄色阳性染色细胞,而在对照眼,仅可见部分阳性染色细胞散布于视网膜神经节细胞层;E、F:戴镜后 3 周,对照眼视网膜神经节细胞和双极细胞层可见少许 MFN1 阳性染色细胞,而实验眼视杆细胞视锥细胞层可见大量阳性棕黄色染色细胞

3 讨论

豚鼠是一种哺乳动物,其眼球结构与人类相似且容易饲养,豚鼠逐渐成为制作近视眼动物模型最常应用的动物<sup>[5]</sup>。国内已成功建立豚鼠的近视眼动物模型<sup>[6]</sup>,本研究给豚鼠一眼前配戴 - 7.00 D 的凹透镜,戴镜后 3 周屈光度检查结果显示 - 7.00 D 的凹透镜诱导出 (- 1.78 ± 0.50) D 的近视改变,与对照眼组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),成功建立了透镜诱导性近视模型。戴镜后 3 周实验眼的眼轴长度为(8.44 ± 0.11) mm,与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。同时本研究发现戴镜后 1 周实验眼和对照眼眼轴长度比较差异有统计学意义,而实验眼和对照眼屈光度戴镜后 2 周才出现统计学差异,推测这是因为豚鼠发育过程中,实验眼和对照眼眼轴都在逐渐增长,同时眼球内的屈光力也在发生变化,相对于对照眼,实验眼眼轴变化值相对较快,而屈光度值是眼轴和眼内屈光力的综合效应,因此导致了综合效应值在戴镜后 1 周两组比较还未显示出统计学差异,而两组之间眼轴长度比较却显示出了统计学差异。屈光度和眼轴的改变与国内外其他透镜诱导近视模型研究结果一致,只是在远视屈光度下降幅度和眼轴延长幅度方面有所不同,原因可能是由于本实验用的 - 7.00 D 的透镜镜片离角膜距离约 15 mm,镜眼距较大,有效透镜度数降低,从而导致屈光度和眼轴改变幅度较低,因此导致本实验结果与其他研究结果有一定的差异。

近年来在近视致病基因领域的研究已取得一些成果,有不少候选基因位点已被提出<sup>[7-9]</sup>,但大部分尚未被独立的研究证实。2008 年<sup>[10]</sup>一项研究发现 3q26 上以 MFN1 基因为中心的 155 kb 的区域与近视

分视网膜神经节细胞胞浆及胞膜呈黄色或棕黄色着色,但是实验眼着色较深,阳性细胞数相对较多;戴镜后 2 周,实验眼视网膜神经节细胞、双极细胞、视锥视杆细胞均可见阳性染色表达,而对照眼仅可见极少阳性染色细胞,并主要散布于视网膜神经节细胞层;戴镜后 3 周对照眼视网膜神经节细胞和双极细胞层可见极少 MFN1 阳性染色细胞,而实验眼视杆细胞、视锥细胞层可见大量阳性棕黄色染色细胞。

有关联( $P = 0.000\ 11$ ),这项研究人群中屈光度数主要以中低度近视为主。同时 2015 年另一项研究<sup>[11]</sup>也提示 MFN1 基因可能与中低度近视有关联。由于近视是一种发育性疾病,控制眼球发育的基因或调控眼球生长的因子的表达发生改变都会导致近视的发生及发展。因此本实验从基因表达方面进一步研究 MFN1 与近视发生发展的关系。MFN1 与膜间动力蛋白 OPA1 协同发挥作用。有研究报道在视神经萎缩模型鼠中 OPA1 缺失会导致视网膜神经细胞树突结构发生改变<sup>[12]</sup>,MFN1 可协助 OPA1 调节线粒体功能,影响视网膜线粒体的调整过程,线粒体功能发生变化可能会影响到近视的发生发展,提示近视可能存在与线粒体相关的发病机制。本研究结果提示,在透镜诱导近视模型过程中,对照眼和实验眼视网膜上均可见 MFN1 表达,但是阳性细胞染色强度不同,实验眼中 MFN1 阳性染色细胞颜色较深,同时阳性细胞数较多。另外本实验也发现,在透镜诱导过程中,戴镜后 1 周 MFN1 表达阳性细胞主要位于视网膜神经节细胞层,随着透镜诱导时间的延长,MFN1 表达阳性细胞在双极细胞以及视细胞层逐渐增多,特别是在视锥视杆细胞层阳性表达明显增多,阳性细胞染色明显增强,而此种现象在对照眼中未发现。本研究提示在透镜诱导近视形成过程中 MFN1 表达是有所改变的,推测 MFN1 在透镜诱导近视形成过程中有一定的作用,但是具体机制目前还不清楚。

由于目前国内外关于 MFN1 在视网膜上表达的研究很少,而且本研究样本小,因此本研究仅是一初步探索性研究。目前本实验的免疫组织化学检测只做到了描述分析和定性检测,实验结果还有待于采用其他方法进行定量检测和分析来证实。

效增加实验大鼠S IT,延长 BUT,两组比较有显著性差异。养阴润目丸组、新泪然组、模型组大鼠结膜上皮细胞中的 CXCR3、CCR5 均有大量阳性表达,且养阴润目丸组阳性表达率明显低于模型组,实验结果证明养阴润目丸对干眼的有效作用机制可能是通过干预 CXCR3、CCR5 的表达来阻断相关炎症反应途径,从而改善眼表干燥状态。但是,CXCR3、CCR5 与系统中其他相关因子的关系及调节机制如何有待进一步探索阐明。

参考文献

[1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识 (2013 年)[J]. 中华眼科杂志,2013,49(1):73-75.  
[2] LI JY,ZHENG K,DENG ZF,ZHENG JW,MA HX,SUN L,et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease among a hospital-based population in Southeast China[J]. *Eye Contact Lens*,2015,41(1):44-50.  
[3] CLAUDIO B,MARIA M,SALVATORE M,FILIPPO D. Acidic mammalian chitinase and the eye:implications for ocular inflammatory diseases[J]. *Front Pharmacol*,2011,25(2):431.  
[4] 孙洋,李点. 滋阴润目丸治疗干眼症 40 例临床观察[J]. 国际眼科杂志,2012,12(1):168-169.  
[5] 魏世辉,王志军. 眼科实验动物学[M]. 北京:人民军医出版社,2010:92.  
[6] 马铁群,王传富,刘美光. 去势雄兔干眼症模型角膜上皮细胞凋

亡及相关基因表达的研[J]. 眼科研究,2004,22(3):286-289.  
[7] 林静. 去势雌干眼症动物模型制作及发病机制的研究[J]. 眼科研究,2007,25(11):814-817.  
[8] BASILIO C,ALMUDENA C,FEMANDO HT,JESUS P. An update on dry eye disease molecular treatment; advances in drug pipelines[J]. *Expert Opin Pharmacother*,2014,15(10):1371-1390.  
[9] OSHIDA T,IWATA M,SAKIMOTO T. Tumornecrosis factor-alpha in tears of patients with Sj89ren syndrome[J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*,2004,108(5):297-301.  
[10] BENJAMIN D,JOHN C,EDWARD S,RYAN J,TERRY K,LEO CG,et al. CXCR3 and its ligands in amurine model of obliterative bronchiolitis; regulation and function[J]. *Immunology*,2006,176(11):7087-7095.  
[11] 张宏,陈雪艺. 趋化因子受体 CXCR3 在围绝经期干眼患者中的表达[J]. 国际眼科杂志,2013,9(13):1848-1850.  
[12] 朱俊雕,陈雪燕,陈雪艺. 新疆维吾尔族干眼症与趋化因子受体-5 的相关性研究[J]. 国际眼科杂志,2012,12(1):43-45.  
[13] ABHA G,MARTA S,STEFANO B,REZA D. Chemokine receptor CCR5 expression in conjunctival epithelium of patients with dry eye syndrome[J]. *Arch Ophthalmol*,2006,124(5):710-716.  
[14] TERRY G,NIRAL B,EUGENE A,STEPHEN C,CINTIA S. Chemokine receptors CCR6 and CXCR3 are necessary for CD4 + T cell mediated ocular surface disease in experimental dry eye disease[J]. *PLoS One*,2013,8(11):78508.  
[15] 张宏,孙勇,安晓,陈雪艺. 干眼与 CC 趋化因子受体 5 和 CXC 趋化因子受体 3 及其配体介导的炎症反应的关系[J]. 中华实验眼科杂志,2015,7(33):633-637.



(上接第 3 页)

参考文献

[1] MORGAN IG,OHNO-MATSUI K,SAW SM. Myopia[J]. *Lancet*,2012,379(9827):1739-1748.  
[2] PAN CW, RAMAMURTHY D, SAW SM. Worldwide prevalence and risk factors for myopia[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2012,32(1):3-16.  
[3] 闫瑾,王莉,杨扬. 近视的危险因素和流行病学研究进展[J]. 眼科新进展,2015,35(9):896-900.  
[4] WILLIAMS PA,PIECHOTA M,VON RUHLAND C,TAYLOR E, MORGAN JE,VOTRUBA M. Opa1 is essential for retinal ganglion cell synaptic architecture and connectivity[J]. *Brain*, 2012,135(2):493-505.  
[5] ZHOU X,YE J,WILLCOX MD,XIE R,JIANG L,LU R,et al. Changes in protein profiles of guinea pig sclera during development of form deprivation myopia and recovery[J]. *Mol Vis*,2010,16:2163-2174.  
[6] 史志洁,张金篱,王楷迪,李秀娟. 呱仑西平抑制豚鼠形觉剥夺性近视的效果与机制研[J]. 眼科新进展,2006,26(12):904-907.  
[7] KLEIN AP,DUGGAL P,LEE KE,KLEIN R,BAILEY-WILSON JE,KLEIN BEK. Confirmation of linkage to ocular refraction

on chromosome 22q and identification of a novel linkage region on 1q[J]. *Arch Ophthalmol*,2007,125(1):80-85.  
[8] WOJCIECHOWSKI R,STAMBOLIAN D,CINER E,IBAY G, HOLMES TN, BAILEY-WILSON JE. Genomewide linkage scans for ocular refraction and meta-analysis of four populations in the Myopia Family Study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2009,50(5):2024-2032.  
[9] TKATCHENKO AV,TKATCHENKO TV,GUGGENHEIM JA,VERHOEVEN VJM,HYSI PG,WOJCIECHOWSKI R,et al. APLP2 regulates refractive error and myopia development in mice and humans[J]. *PLoS Genet*,11(8):e1005432.  
[10] ANDREW T,MANIATIS N,CARBONARO F,LIEW SHM,LAU W,Spector TD,et al. Identification and replication of three novel myopia common susceptibility gene loci on chromosome 3q26 using linkage and linkage disequilibrium mapping[J]. *PLoS Genetics*,2008,4(10):e1000220.  
[11] ZOU YC,LEI JH,WANG Y,XU S. Correlation between polymorphisms in the MFN1 gene and myopia in Chinese population[J]. *Int J Ophthalmol*,2015,8(6):1126-1130.  
[12] WILLIAMS PA,MORGAN JE,VOTRUBA M. Opa1 deficiency in a mouse model of dominant optic atrophy leads to retinal ganglion cell dendropathy[J]. *Brain*,2010,133(10):2942-2951.