

近视的病因研究新进展

慕璟玉¹, 王雁^{2,3}, 浏梦^{2,3}, 张芮¹, 高云仙^{2,3}

引用:慕璟玉,王雁,浏梦,等. 近视的病因研究新进展. 国际眼科杂志 2021;21(10):1746-1750

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(No.2019D01C176, 2019D01C179)

作者单位:¹(830000)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第四临床医学院;²(830000)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学附属中医医院眼科;³(830000)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆维吾尔自治区中医药研究院

作者简介:慕璟玉,新疆医科大学在读硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗眼前节病。

通讯作者:高云仙,毕业于新疆医科大学,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼前节疾病及复杂眼眶整形. gaoyx1973@163.com

收稿日期:2020-12-29 修回日期:2021-09-07

摘要

近年来,随着社会经济的发展、科技的进步及生活方式的改变,近视发病率逐年提高且有低龄化趋势。且随着新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)的爆发,儿童青少年长时间近距离地网络上课加速了近视发生发展的速度。近视所导致的视力障碍以及高度近视引起的严重并发症已经严重影响到人们的生活、学习和工作质量。因此,世界卫生组织与国际防盲协会及我国卫生部门已将儿童青少年近视的防控工作提上日程。然而其病因复杂,现多认为与遗传、环境等因素有关,本文就此展开简要论述。

关键词:近视;病因;遗传;环境;综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.17

Latest progress of study on etiology of myopia

Jing - Yu Mu¹, Yan Wang^{2,3}, Meng Liu^{2,3}, Rui Zhang¹, Yun-Xian Gao^{2,3}

Foundation items: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (No.2019D01C176, 2019D01C179)

¹The Fourth Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;

²Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ³The Traditional Chinese Medicine Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yun-Xian Gao. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous

Region, China; The Traditional Chinese Medicine Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. gaoyx1973@163.com

Received:2020-12-29 Accepted:2021-09-07

Abstract

• In recent years, with the development of social economy, the progress of science and technology and the change of life style, the prevalence of myopia has increased year by year and has a younger trend, and with the outbreak of COVID - 19, children and adolescents attending short - distance online classes for a long time has accelerated the occurrence and development of myopia. Visual impairment caused by myopia and serious complications caused by high myopia have seriously affected people's quality of life, study and work. Therefore, the World Health Organization, the International Association for the Prevention of Blindness and China's health departments have put the prevention and control of myopia among children and adolescents on the agenda. However, the etiology is complex, and now it is considered to be related to genetic, environmental and other factors, which is briefly discussed in this review.

• KEYWORDS: myopia; pathogeny; genetic; environment; review

Citation: Mu JY, Wang Y, Liu M, et al. Latest progress of study on etiology of myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(10):1746-1750

0 引言

近年来,近视及其并发症已经成为影响视觉健康的主要威胁之一。全球近视患病率急剧上升,且有低龄化趋势。其中高度近视易形成豹纹状眼底、视盘倾斜、视盘旁区萎缩弧及后巩膜葡萄肿等眼底改变^[1],并可引起如黄斑病变、青光眼、白内障、玻璃体混浊、视网膜脱离与劈裂等严重并发症^[2]。流行病学调查显示:近年来全球近视患病率很高,特别是东亚地区年轻人近视患病率可达80%~90%^[3],2019-04我国国家卫生健康委员会发布2018年中国儿童青少年总体近视率为53.6%,其中初中生近视率为71.6%,高中生达81.0%,而高三学生高度近视(high myopia, HM)人数占近视人数的21.9%^[4]。不仅是以我国为首的东亚、东南亚近视患病率高,欧美等西方国家的近视率也在逐年上升^[5-6]。

预计到2050年,中国儿童青少年的近视患病率约为84%^[7],全世界约50%人口也将伴有不同程度的近视,其中世界人口高度近视患病率约为9.8%^[8]。近视将会成为全球最常见的不可逆致盲原因之一。2015年世界卫生组织(world health organization, WHO)成立国际近视研究院

(international myopia institute, IMI),其目的是解决近视相关的公共卫生问题^[9]。为了对近视发病进行更好的防控,因此有必要对其病因进行研究分析,现综述如下。

1 近视的遗传因素

1.1 单纯性近视 单纯性近视(simple myopia, SM)是指患者眼球发育稳定之后的近视,眼球屈光度低于-6.00D,眼部没有明显的器质性病变。相关研究认为其发生与遗传和环境相互作用有关,其中环境因素可能在单纯性近视中起到更重要的作用^[10]。胡诞宁等^[11]的《近视眼学》记载了6个与单纯性近视相关的基因位点:MYP6、22q12、608908;MYP7、11q13、609256;MYP8、3q26、609257;MYP9、4q12、609258;MYP10、8p23、609259;MYP14、1q36、610320。2019年Cai等^[12]总结THBS2、6q27、188061;STAG1、3q22.3、604358;LTBP1、2p22.3、150390;DCN、12q21.33、125255;NPLOC4/TSPAN10、17q25.3、606590;HERC2/OCA2、15q13.1、605837/611409;LINC00340、6P22.3、616610;SLC14A2、18q12.3、601611;ARID2-SNAT1、12q12;DIS3L-MAP2K1、15q22.31、176872等相关基因位点与单纯性近视相关。

1.2 病理性近视 病理性近视(pathological myopia, PM)是指眼球屈光度大于-6.00D并伴有眼轴进行性延长、球壁组织变薄及眼底退行性变性的眼部屈光不正,眼底常有Fuch斑、脉络膜视网膜萎缩、后巩膜葡萄肿、黄斑部漆裂纹、黄斑出血及视网膜劈裂等改变^[13],且易诱发严重的并发症,常导致视力损害或致盲。目前多认为PM是遗传和环境因素共同导致的^[14],其中遗传因素起决定性作用,通常表现出明显的家族聚集^[15],遗传方式一般分为常染色体隐性遗传(autosomal recessive, AR)、常染色体显性遗传(autosomal dominant, AD)及X连锁隐性遗传(X-linked recessive, XR)等^[11]。早期的研究主要来自家庭连锁分析、候选基因及外显子组测序等,近几年随着现代分子生物学和遗传学的发展,大家最关注的研究方法是全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS),GWAS是指在人类全基因组范围内找出存在的序列变异,即单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),从中筛选出与疾病相关的SNP。GWAS是在全基因组范围搜寻与疾病表型相关的遗传变异,无需提前假设某些与疾病相关的基因或位点,这种特性适合系统的捕捉更多与近视相关易感基因^[16]。下面就近年来通过GWAS发现的一些新成果进行阐述,具体见表1。

首先,我们可以通过基因遗传可能预测近视的发生,实际上,它不可能100%的预测到每个人的遗传风险,但可以提供一些遗传的预测信息以避免高度近视的发生。其次,基因检测可能对预防和治疗近视方面提供个性化方案,但迄今为止尚无研究证据支持。综上所述,遗传预测是可以延缓或提前预防近视的发展,应该加强基因遗传的研究,用科研提供最有力的证据去更好地推动近视的防控工作。

2 近视的环境因素

2.1 户外活动和自然采光 大量研究证明,户外活动时间越长,近视的发生率越低。Pan等^[10]对2346名7年级学生进行随访至到他们进入高中阶段,发现增加户外活动时间可将7年级近视率下降33.4%。台湾教育部提出“天天120”政策,发现户外活动120min的政策干预扭转了台湾小学生近视患病率逐年增加的趋势^[28]。Ho等^[29]采用Meta分析的方法对15081名儿童分析发现,亚洲人暴露

于户外光线可以将近视的发生率降低约50%,平均等效球镜度数(spherical equivalent refraction, SER)降低了32.9%,轴向伸长率降低24.9%。Tsai等^[30]1a内对6796名台北二年级学生分别于6月和12月的两次随访检查,最后观察到近视眼的夏季SER进展率为冬季的80%,可能是夏季暴露在日光下的时间更多所造成的。Sánchez-Tocino等^[31]的研究也证明自然光照时间越少,近视的进展越快。因为户外环境有着丰富的紫光(VL,360~400nm波长)可能抑制高度近视的进展和眼轴的延长^[32]。总之,建议学生每天应该参加2h以上的户外活动,即便在户外没有进行体育运动,自然光照也有助于抑制近视的进展。

2.2 近距离用眼和电子设备的使用 2019年底新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情的发生,全国青少年儿童“停课不停学”进行网络授课模式,大规模近距离使用电子产品让我国的近视防控工作面临巨大的压力和挑战。相关研究表明近距离用眼与近视有关^[33]。Pärssinen等^[34]对240例近视儿童进行22a随访研究发现近距离工作时间增加与高度近视的发生相关。Fan等^[35]对5200名7~15岁儿童进行了39个近视相关基因的纵向评估,结果发现其中有5个变体与近距离工作相关。Wen等^[36]纳入86名儿童使其配戴Clouclip(一种新开发的可测量工作距离和眼平照度的设备)1wk,以获取客观数据结果支持近距离工作强度和近视相关。Hansen等^[37]对丹麦1443名16~17岁青少年做前瞻性的观察研究,发现青少年使用电子屏幕>6h/d与使用电子屏幕<2h/d相比患近视的风险大约增加1倍。Harrington等^[38]针对爱尔兰儿童研究表明使用电子屏幕>3h/d的近视患病率更高。所以,儿童青少年每天使用电子设备应该不超过2~3h,眼睛距离屏幕不得低于33cm标准线。

2.3 阅读时间和阅读背景 Singh等^[39]研究表明儿童近视的发生与其每天学习超过4h有关。Yang等^[6]发现受过高等教育的人近视患病率上升得更快,间接说明学习时间越长,患近视的风险越高。相关研究表明,近视的发展与脉络膜变薄有关^[40],Aleman等^[41]针对7名青年进行光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)测量发现,在阅读白底黑字时,脉络膜(视网膜后部的高度灌注层)仅在1h内变薄了约16 μ m,而在阅读黑底白字时,脉络膜厚了约10 μ m,因此,阅读黑屏白字可能会抑制近视。Wang等^[42]发现无论儿童阅读姿势是不是正确和年级高低与否,阅读材料字体越小,阅读距离就越近。综上,建议儿童青少年每天学习尽量不超过4h,且尽可能用大字体和黑屏白字的阅读背景学习。

2.4 睡眠 相关流行病学调查研究证明睡眠与近视的发生有关。Ayaki等^[43]采取横断面研究用调查问卷的形式研究,显示为儿童近视(尤其是HM)与其睡眠质量的下降有显著联系。Jee等^[44]对韩国3625名12~19岁学生进行横断面调查研究,结果表明睡眠时长>9h/d与<5h/d的儿童青少年相比近视患病率低41%。Liu等^[45]对中国沈阳13642名9~18岁学生进行横断面调查发现睡眠时间<8h/d与视力下降相关。Liu等^[46]对6295名学龄儿童进行了24mo的随访,发现晚睡是近视患病率的1个危险因素。综上所述,家长和学生个人应该重视睡眠问题,保证儿童青少年有着充分的睡眠时间(至少8~10h/d)、良好的睡眠质量和早睡的习惯。

2.5 饮食营养 很多观察性研究表明血液维生素D[25-

表1 高度近视相关的 SNPs

参考文献	种族	例数	基因定位	基因类型	OMIM	SNP	机制
Li 等 ^[17] 2017	中国汉族	2423	2q22.3	ZFH1B	605802	rs13382811	在视网膜发育中起关键作用 在视网膜、RPE、巩膜中强烈表达
	欧洲		8q24.12	SNTB1	600026	rs6469937	
Liao 等 ^[18] 2017	中国汉族	1563	6q13	KCNQ5	607357	rs9342979 rs9351953 rs3920868 rs7775087 rs7744813	参与钾离子从视网膜脉络膜的 运输和影响与近视相关的视锥 和视杆感受器的功能
Tang 等 ^[19] 2018	中国香港	1288	11p13	PAX6	607108	rs644242	仅与超高度近视相关, 参与眼球的生长发育
Tang 等 ^[20] 2020	中国汉族	2079	1q41	ZC3H11B	-	rs4373767	参与眼轴的发育
			8q24.12	SNTB1	600026	rs7839488	
Li 等 ^[21] 2016	中国汉族	596	1p34.3	RSP01	609595	rs4074961	参与眼轴的发育
			15q14	GJD2	607058	rs11073058	
			1q41	ZC3H11B	-	rs994767	
Lu 等 ^[22] 2020	中国汉族	2883	1p34.3	RSP01	609595	rs12144790	与 AL 相关 与儿童时期 AL、CC、CCT 相关
			22q13.31	WNT7B	601967	rs10453441	
Fan 等 ^[23] 2018	南印度 拉丁美洲,欧洲	9041	22q13.31	WNT7B	601967	rs9330813	与 CCT 相关
Wong 等 ^[24] 2019	亚洲,欧洲	9035	15q14	GJD2	607058	rs524952	参与眼轴的发育 在视网膜和巩膜中高度表达
			10q22.3	KCNMA1	600150	rs10824518	
Li 等 ^[25] 2017	中国汉族	1970	10q21.1	BICC1	614295	rs7084402	仅与女性 HM 显著相关
			16p13.3	RBFOX1	605104	rs17648524	
Cheong 等 ^[26] 2020	中国汉族	328	7q36.3	VIPR2	601970	rs885863	在视网膜光感受器外节和 脉络膜中强烈表达
			-	ZMAT4	-	rs7829127	
Meguro 等 ^[27] 2020	东亚人	14096	1q41	ZC3H11B	-	rs12032649	发现 9 个与高度近视相关的 基因,证实神经系统 在高度近视发病机制中 的重要作用
			1p4.2	HIVEP3	606649	rs698047	
			1q32.1	NFASC/CNTN2	609145/190197	rs2246661	
			3p26.3	CNTN4/CNTN6	607280/607220	rs17029206	
			3p14.1	FRMD4D	617467	rs74633073	
			12q24.33	LINCO2418	-	rs76903431	
			15q25.3	AKAP13	604686	rs72748160	
			15q14	GJD2	607058	rs589135	
	15q25	RASGRF1	606600	rs28415942			

注:RPE(retinal pigment epithelium):视网膜色素上皮;CC(corneal curvature):角膜曲率;CCT(central corneal thickness):角膜中央厚度;AL(axial length):眼轴长度。

羟维生素 D, 25(OH)D] 的浓度与近视之间呈负相关。Tang 等^[47] 对 25(OH)D 浓度与近视的关系进行 Meta 分析表明较低浓度的 25(OH)D 与近视的风险增加有关。有相关文献报道高糖饮食是近视发生的重要危险因素之一, 长期高糖饮食会改变体内血糖、胰岛素、胰高血糖素水平, 於亭等^[48] 总结糖代谢可能消耗硫胺素焦磷酸(thiamine pyrophosphate, TPP) 参与乙酰胆碱信号通路、激活胰岛素磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 信号通路来引发轴性近视, 高糖饮食可能通过高胰岛素血症升高胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1) 水平、降低胰岛素样生长因子结合蛋白 3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3) 水平来参与近视的发生发展。总之, 建议儿童青少年应摄取足量的维生素 D 并且严格控制糖分的摄入。

2.6 环境污染 有研究证明长期暴露于污染的空气与近视的发展有关。Wei 等^[49] 对台湾儿童档案选择截至 2000-01-01 6~12 岁儿童进行回顾性队列研究, 发现近视患病

率随暴露于颗粒物(particulate matter 2.5, PM2.5) 和氮氧化物(nitrogen oxides, NOx) 浓度的增加而增加; Chua 等^[50] 对 572 名新加坡 3 岁儿童进行前瞻性出生队列研究, 发现儿童从出生到 6 月龄前接触被动吸烟, 会稍微增加早发近视的风险。Li 等^[51] 发现产前和产后较高的环境烟草烟雾(environment tobacco smoke, ETS) 暴露量与学龄前儿童较高的早发散光风险有关。社会经济的发展、城市化进程的迅速推进, 空气污染随之而来, 基于此国家也采取相关措施, 呼吁青少年也要增强保护环境意识的同时尽可能避免接触到污染的空气。吸烟已经被 WHO 称为人类的“第五种威胁”, 提醒父母吸烟不仅有害自身健康还有可能增加孩子患近视的风险。

3 近视的其他影响因素

3.1 年龄和性别 爱尔兰的研究调查发现相比 6~7 岁的儿童, 12~13 岁儿童的近视患病率明显更高^[38]。Rudnicka 等^[52] 纳入 143 篇文章的 Meta 分析表明年龄 1~18 岁的中东 15 岁青少年受试者近视患病率可达 69%, 在青春期

晚期,女孩近视的可能性是男孩的2倍。Dong等^[7]对2018-10之前中国3~19岁的儿童和青少年近视相关22项研究进行Meta分析表明女孩患病率高于男孩。女孩近视率高于男孩,这可能与其眼球生理构成不同有关,男性中央前房深度和颞侧房角宽度均明显大于女性^[53];也可能与生活方式不同有关。年龄越大患近视风险越大,这可能和学习时间有关。

3.2 种族 Wen等^[54]发现与非西班牙裔白人儿童相比,亚洲儿童近视患病率更高。Rudnicka等^[52]研究发现东亚人与非洲黑人相比近视患病率更高。爱尔兰调查发现非白人种族的儿童近视患病率更高^[38],Tideman等^[55]研究发现非欧洲血统的孩子更易患近视。Zhang等^[56]研究在中国南方云南省汉族比傣族、布依族、哈尼族三个少数民族更易近视。根据以上研究总结黄人种族比白人种族、黑人种族近视患病率更高,在中国汉族比其他某些少数民族近视率稍高,这也可能与民族习惯或教育强度等有关。

3.3 体质量 相关研究发现体质量指数(body mass index, BMI)过高或过低都是近视发生的危险因素。Yang等^[6]基于1983年到2017年150多万名奥地利入伍士兵的数据BMI过轻与近视的发生相关。爱尔兰的一项基于1626名儿童数据分析得出肥胖者近视患病率更高^[38]。Tideman等^[55]用前瞻性研究对5711名6岁儿童进行调查,发现BMI超标与近视发生有关。医务人员、父母及老师应该对儿童青少年提供有效的健康宣教,对其加强健康生活方式监督的同时,保证合理的饮食摄入和运动锻炼,最终达到正常的体质量指数以更好地防控近视的发生。

4 结语

综上所述,近视的病因相当复杂,研究至今尚未有统一论定,一般认为是遗传和环境因素共同作用,在遗传因素无法改变的前提下,可以从环境因素入手来预防近视的发生及延缓近视的发展。其中环境因素里的户外活动、近距离工作、电子设备使用、读写习惯、环境污染等都与近视的发展有着密切关联。所以在孩子没有近视之前,应加强户外活动、保证充足的睡眠、合理膳食、纠正坐姿及控制电子设备使用时间等。近视一旦发生则应及时进行正确干预,将近视度数的增长控制在最小范围内。

相关研究表明控制环境等风险因素可以降低儿童青少年眼轴延长和近视发生率,所以通过评估近视病因的风险因素,可以帮助识别可能有高度近视风险的儿童,以提早进行防控,寻找最佳防控方法及个性化的干预措施。随着现代科技的发展和分子遗传学的深入,更多近视相关基因被发现,从遗传学的角度进一步探索近视发病的内在分子机制,不断提高我们对近视的认识,将近视发生发展的研究提升到分子遗传机制的研究水平,可以更精准地把握近视的本质,为儿童青少年近视提供最好的防控措施。总之,我们应加大对近视分子遗传学的研究,为将来近视预防研究奠定基础。

参考文献

1 Morgan IG, He M, Rose KA. EPIDEMIC OF PATHOLOGIC MYOPIA: what can laboratory studies and epidemiology tell us? *Retina* 2017;37(5):989-997
2 瞿迎新, 金明. 高度近视眼底改变的最新研究进展. *眼科新进展* 2019;39(12):1197-1200
3 Wu PC, Huang HM, Yu HJ, et al. Epidemiology of myopia. *Asia Pac J*

Ophthalmol 2016;5(6):386-393
4 国家卫生健康委员会, 教育部财政部. 2018年全国儿童青少年近视调查. 2019-04-29 <http://www.nhc.gov.cn/xcs/s7847/201904/e9117ea8b6b84f48962e84401d305292.shtml>
5 Alvarez-Peregrina CC, Sanchez-Tena MAMA, Martinez-Perez CC, et al. Prevalence and risk factors of Myopia in Spain. *J Ophthalmol* 2019; 2019;3419576
6 Yang L, Vass C, Smith L, et al. Thirty-five-year trend in the prevalence of refractive error in Austrian conscripts based on 1.5 million participants. *Br J Ophthalmol* 2020;104(10):1338-1344
7 Dong L, Kang YK, Li Y, et al. Prevalence and time trends of myopia in children and adolescents IN China: a systemic review and Meta-analysis. *Retina* 2020;40(3):399-411
8 Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123(5):1036-1042
9 国际近视研究院, 陈卓, 高建华, 等. 国际近视研究院白皮书. *中华实验眼科杂志* 2019;36(12):1004-1023
10 Pan CW, Wu RK, Li J, et al. Low prevalence of myopia among school children in rural China. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):140
11 胡延宁, 周翔天. 近视病因和分子遗传学研究近况与展望. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2010;12(2):81-85
12 Cai XB, Shen SR, Chen DF, et al. An overview of myopia genetics. *Exp Eye Res* 2019;188:107778
13 Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, et al. Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005; 25(5): 381-391
14 Lopes MC, Andrew T, Carbonaro F, et al. Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):126-131
15 Guggenheim JA, Ghorbani Mojarrad N, Williams C, et al. Genetic prediction of myopia: prospects and challenges. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017;37(5):549-556
16 Rong SS, Chen LJ, Pang CP. Myopia genetics - the Asia-Pacific perspective. *Asia Pac J Ophthalmol* 2016;5(4):236-244
17 Li JL, Jiao XD, Zhang QJ, et al. Association and interaction of myopia with SNP markers rs13382811 and rs6469937 at ZFH1B and SNTB1 in Han Chinese and European populations. *Molecular vision* 2017, 23:588-604
18 Liao X, Yap MKH, Leung KH, et al. Genetic association study of KCNQ5 polymorphisms with high myopia. *Biomed Res Int* 2017; 2017:3024156
19 Tang SM, Ma L, Lu SY, et al. Association of the PAX6 gene with extreme myopia rather than lower grade Myopias. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(4):570-574
20 Tang SM, Li FF, Lu SY, et al. Association of the ZC3H11B, ZFH1B and SNTB1 genes with myopia of different severities. *Br J Ophthalmol* 2020;104(10):1472-1476
21 Li YT, Xie MK, Wu J. Association between ocular axial length-related genes and high myopia in a Han Chinese population. *Ophthalmologica* 2016;235(1):57-60
22 Lu SY, Tang SM, Li FF, et al. Association of WNT7B and RSPO1 with axial length in school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(10):11
23 Fan BJ, Chen XL, Sondhi N, et al. Family-based genome-wide association study of south Indian pedigrees Supports WNT7B as a central corneal thickness locus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(6): 2495-2502

- 24 Wong YL, Hysi P, Cheung G, *et al.* Genetic variants linked to myopic macular degeneration in persons with high myopia; CREAM Consortium. *PLoS One* 2019;14(8):e0220143
- 25 Li F, Ye Z, Zhai Y, *et al.* Evaluation of genome-wide susceptibility loci for high myopia in a Han Chinese population. *Ophthalmic Genet* 2017;38(4):330-334
- 26 Cheong KX, Yong RYY, Tan MMH, *et al.* Association of VIPR2 and ZMAT4 with high myopia. *Ophthalmic Genet* 2020;41(1):41-48
- 27 Meguro A, Yamane T, Takeuchi M, *et al.* Genome-wide association study in Asians identifies novel loci for high myopia and highlights a nervous system role in its pathogenesis. *Ophthalmology* 2020;127(12):1612-1624
- 28 Wu PC, Chen CT, Chang LC, *et al.* Increased time outdoors is followed by reversal of the long-term trend to reduced visual acuity in Taiwan primary school students. *Ophthalmology* 2020;127(11):1462-1469
- 29 Ho CL, Wu WF, Liou YM. Dose-response relationship of outdoor exposure and myopia indicators: a systematic review and meta-analysis of various research methods. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(14):2595
- 30 Tsai DC, Huang N, Fang SY, *et al.* Seasonal variation of refractive error change among young schoolchildren in a population-based cohort study in Taipei. *Br J Ophthalmol* 2019;103(3):343-348
- 31 Sánchez-Tocino H, Villanueva Gómez A, Gordon Bolaños C, *et al.* The effect of light and outdoor activity in natural lighting on the progression of myopia in children. *J Fr Ophthalmol* 2019;42(1):2-10
- 32 Torii H, Ohnuma K, Kurihara T, *et al.* Violet light transmission is related to myopia progression in adult high myopia. *Sci Rep* 2017;7(1):14523
- 33 Huang HM, Chang DS, Wu PC. The association between near work activities and myopia in children—A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(10):e0140419
- 34 Pärssinen O, Kauppinen M. Risk factors for high myopia: a 22-year follow-up study from childhood to adulthood. *Acta Ophthalmol* 2019;97(5):510-518
- 35 Fan Q, Guo X, Tideman JW, *et al.* Childhood gene-environment interactions and age-dependent effects of genetic variants associated with refractive error and myopia; The CREAM Consortium. *Sci Rep* 2016;6:25853
- 36 Wen L, Cao Y, Cheng Q, *et al.* Objectively measured near work, outdoor exposure and myopia in children. *Br J Ophthalmol* 2020;104(11):1542-1547
- 37 Hansen MH, Laigaard PP, Olsen EM, *et al.* Low physical activity and higher use of screen devices are associated with myopia at the age of 16-17 years in the CCC2000 Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2020;98(3):315-321
- 38 Harrington SC, Stack J, O'Dwyer V. Risk factors associated with myopia in schoolchildren in Ireland. *Br J Ophthalmol* 2019;103(12):1803-1809
- 39 Singh NK, James RM, Yadav A, *et al.* Prevalence of myopia and associated risk factors in schoolchildren in north India. *Optom Vis Sci* 2019;96(3):200-205
- 40 徐玲, 易敬林, 杜红岩. 近视儿童黄斑中心凹下脉络膜厚度的变化特征及影响因素. *国际眼科杂志* 2021;21(3):540-544
- 41 Aleman AC, Wang M, Schaeffel F. Reading and myopia: contrast polarity matters. *Sci Rep* 2018;8(1):10840
- 42 Wang Y, Bao J, Ou L, *et al.* Reading behavior of emmetropic schoolchildren in China. *Vision Res* 2013;86:43-51
- 43 Ayaki M, Torii H, Tsubota K, *et al.* Decreased sleep quality in high myopia children. *Sci Rep* 2016;6:33902
- 44 Jee D, Morgan IG, Kim EC. Inverse relationship between sleep duration and myopia. *Acta Ophthalmol* 2016;94(3):e204-e210
- 45 Liu H, Ren S, Sun Q, *et al.* Sleep time and homework hours/daily are associated with reduced visual acuity among school students aged 9-18 in Shenyang in 2016. *Eur J Ophthalmol* 2021;11206721211008040
- 46 Liu XN, Naduvilath TJ, Wang JJ, *et al.* Sleeping late is a risk factor for myopia development amongst school-aged children in China. *Sci Rep* 2020;10(1):17194
- 47 Tang SM, Lau T, Rong SS, *et al.* Vitamin D and its pathway genes in myopia: systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2019;103(1):8-17
- 48 於亭, 宋继科, 毕宏生, 等. 高糖饮食与近视相关信号通路关系的研究. *眼科新进展* 2020;40(8):789-792
- 49 Wei CC, Lin HJ, Lim YP, *et al.* PM2.5 and NOx exposure promote myopia: clinical evidence and experimental proof. *Environ Pollut* 2019;254(pt b):113031
- 50 Chua SY, Ikram MK, Tan CS, *et al.* Is there a link between passive smoke exposure and early-onset myopia in preschool Asian children? *Ophthalmic Physiol Opt* 2016;36(4):370-380
- 51 Li CG, Yang GY, Schmid KL, *et al.* Associations between Environmental Tobacco Smoke Exposure in Early Life and Astigmatism among Chinese Preschool Children. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(19):3725
- 52 Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, *et al.* Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol* 2016;100(7):882-890
- 53 张燕, 陈炬蓉, 吴振宇, 等. 龙泉市中小学生近视患病影响因素分析. *现代医学与健康研究电子杂志* 2020;4(11):93-95
- 54 Wen G, Tarczy-Hornoch K, McKean-Cowdin R, *et al.* Prevalence of myopia, hyperopia, and astigmatism in non-Hispanic white and Asian children: multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology* 2013;120(10):2109-2116
- 55 Tideman JW, Polling JR, Hofman A, *et al.* Environmental factors explain socioeconomic prevalence differences in myopia in 6-year-old children. *Br J Ophthalmol* 2018;102(2):243-247
- 56 Zhang Y, Qiu KK, Zhang Q. Ametropia prevalence of primary school students in Chinese multi-ethnic regions. *Strabismus* 2020;28(1):13-16