

# 生长激素在近视发展中的作用及分子机制研究进展

陈豪彬<sup>1</sup>, 范小娥<sup>2</sup>

引用:陈豪彬,范小娥. 生长激素在近视发展中的作用及分子机制研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(7):1234-1238.

作者单位:<sup>1</sup>(030001)中国山西省太原市,山西医科大学;

<sup>2</sup>(048000)中国山西省晋城市,晋城人民医院眼科

作者简介:陈豪彬,在读硕士研究生,研究方向:眼视光学。

通讯作者:范小娥,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:糖尿病与眼底血管病变. fanxiaoe926@163.com

收稿日期:2025-10-10 修回日期:2026-05-20

## 摘要

近年来,近视发病率逐年增高,尤其在青少年中已成为重大公共卫生问题。重组人生长激素(rhGH)作为青少年矮小症的主要治疗手段,其潜在促进近视进展的风险引起广泛关注。近期研究发现GH可能通过其下游信号通路[如胰岛素样生长因子-1(IGF-1)]、细胞信号传导(如MMP/TIMP平衡、Wnt/ $\beta$ -catenin通路)及表观遗传机制(如miR-29a和DNA甲基化)等多种途径,起到调控巩膜细胞外基质代谢、眼轴长度等参与近视发展的作用。文章对GH在近视发生发展中的作用研究进展进行综述,以期对矮小症患儿在使用GH治疗期间如何更好地保护视力,避免近视提供参考。

关键词:生长激素;近视;胰岛素样生长因子-1;眼轴;分子机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.7.21

## Research progress on the role and molecular mechanisms of growth hormone in myopia development

Chen Haobin<sup>1</sup>, Fan Xiao'e<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Jincheng People's Hospital, Jincheng 048000, Shanxi Province, China

Correspondence to: Fan Xiao'e. Department of Ophthalmology, Jincheng People's Hospital, Jincheng 048000, Shanxi Province, China. fanxiaoe926@163.com

Received:2025-10-10 Accepted:2026-05-20

## Abstract

• In recent years, the incidence of myopia has been increasing annually, emerging as a significant public health issue, particularly among adolescents. Recombinant human growth hormone (rhGH), a primary treatment for short stature in children, has raised

widespread concern due to its potential to promote myopia progression. Recent studies have revealed that growth hormone (GH) may contribute to the development of myopia by regulating scleral extracellular matrix metabolism and axial length through multiple mechanisms, including downstream signaling pathways [e.g., insulin-like growth factor-1 (IGF-1)], cellular signaling pathways (e.g., MMP/TIMP balance and the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway), and epigenetic mechanisms (e.g., miR-29a and DNA methylation). Therefore, this article reviews recent research progress on the role of GH in the pathogenesis and progression of myopia, with the aim of providing insights into visual protection and myopia prevention strategies for children receiving GH therapy for short stature.

• KEYWORDS: growth hormones; myopia; insulin-like growth factor-1; axial length; molecular mechanisms

Citation: Chen HB, Fan XE. Research progress on the role and molecular mechanisms of growth hormone in myopia development. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(7):1234-1238.

## 0 引言

近年来,近视在全球范围内已发展成为一项重大公共卫生挑战,尤其在青少年群体中,其发病率呈现快速上升趋势。调查显示,当前全球近视的患病率已攀升至28.3%,预计到2050年这一比例可能达到49.8%<sup>[1]</sup>。随着近视率的增加,高度近视患者的比例也同步上升,进一步提升了视网膜脱离、黄斑变性等病理性近视相关并发症的风险。因此,深入解析近视的发病机制对于开发其更有效的预防与控制策略具有重要意义。重组人生长激素(RhGH)作为矮小症患者的主要治疗手段,能够通过促进骨骼生长显著改善患儿的身高,但其长期使用的安全性尚需进一步评估。近期研究表明,RhGH治疗可能通过调节胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)水平、影响巩膜的结构重塑或改变眼轴长度(axial length, AL)生长动力学,进而加速近视的进展<sup>[2]</sup>。该发现引起了临床医师对RhGH潜在眼科风险的关注。目前,RhGH治疗与近视发展的因果关系、作用机制及相应干预策略尚未明确。因此,本文将系统综述GH在近视发生中的分子机制研究进展,重点探讨其对眼球生长发育的调控作用,以期对近视防控策略提供理论依据。

## 1 生长激素的眼部表达与眼球发育的生理关联

1.1 生长激素及其受体在眼部的表达 生长激素(growth hormone, GH)是一种由脑垂体前叶嗜酸性细胞分泌的肽类激素,主要调节机体的新陈代谢及蛋白质合成,保障个

体的正常生长与发育。GH 通过结合生长激素受体 (growth hormone receptor, GHR) 诱导 IGF-1 的产生, 促进软骨细胞的增殖与分化, 从而促进骨骼生长和骨骼长度的延长<sup>[3]</sup>。在儿童生长发育过程中, 眼球的发育通常表现为缓慢而持续的过程, GH 对眼球生长的调控主要通过 IGF-1 和 IGF-2 两种形态实现<sup>[4]</sup>。Harvey 等<sup>[5]</sup>采用免疫组化方法分析来自尸体及患有眼部功能障碍者视网膜和玻璃体样本, 证实 GH 及 GHR 在视网膜与玻璃体中均有表达。Harvey 等<sup>[6]</sup>的跨物种研究指出, GH 和 GHR 在鱼类、两栖类、鸟类及哺乳动物的视网膜中均有表达, 并参与视网膜和脉络膜中的神经保护与血管调控功能。Pérez-Ibave 等<sup>[7]</sup>通过对眼组织样本的 qPCR 分析发现, GH 及 GHR 不仅存在于视网膜神经节细胞, 还分布于整个人类视网膜, 且在角膜上皮中表达较为丰富。GHR 在角膜基质中的激活促进细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的生成, 而视网膜内层的 GH 信号通路可能参与光感受器细胞的存活及功能调节。这种组织特异性的表达模式提示, GH 在眼部可能具备自分泌及旁分泌的调节潜能。

**1.2 GH 对眼球发育的影响** 人类新生儿出生时眼球通常处于生理性远视状态, 随着年龄增长, 其屈光状态逐渐向正视转变。在这一过程当中, GH 及其他生长因子发挥关键作用。Liu 等<sup>[8]</sup>构建了无 GH 活性的 GHR 敲除小鼠模型, 发现其睑板腺体积显著小于野生型小鼠, 提示 GH/IGF-1 轴在眼球发育过程中具有重要的调控功能。Berthaut 等<sup>[9]</sup>发现在角膜组织中, IGF 参与了角膜成纤维细胞网络的形成, 该网络与角膜基质的结构发育及角膜创伤修复密切相关。Martin 等<sup>[10]</sup>通过比较野生型与 GH 转基因小鼠, 发现后者的眼轴长度明显增加, 约较野生型增长 10%, 同时伴随视网膜内层功能异常。Solomon 等<sup>[11]</sup>的实验研究显示, 连续 36 d 的系统性 GH 注射使 GH 组动物眼轴长度较未注射组延长 0.31 mm, 该增长幅度虽小, 但在青春期前持续作用可能累积近视风险, 该现象与 IGF-1 水平的升高显著相关。这些结果提示 GH 可能在青少年近视防控的过程中扮演重要角色。

## 2 GH 与近视发展的临床研究

**2.1 相关性研究** 眼轴长度是近视发生和进展的主要决定因素<sup>[12]</sup>。多项研究表明, 青春期生长加速期间, 身高增长与眼轴增长呈显著正相关<sup>[13-14]</sup>。Mohd-Ali 等<sup>[15]</sup>对吉隆坡 8-9 岁儿童的 AL、屈光度及身高进行三维测量, 发现身高每增长 1 cm, AL 相应增加 0.056 mm。Wang 等<sup>[16]</sup>研究 7-15 岁双胞胎儿童, 发现身高每增加 3.92 cm, AL 增长 0.22 mm。身高增长与 GH 水平密切相关, 暗示 GH 在调控眼轴增长中起关键作用<sup>[17]</sup>。Parentin 等<sup>[18]</sup>通过比较生长激素缺陷 (growth hormone deficiency, GHD) 患儿和健康儿童的检查数据, 发现 GHD 儿童平均眼轴长度为 22.28±1.14 mm。与正常儿童相比, GHD 儿童眼轴长度较短。Parentin 等<sup>[19]</sup>在对 GHD 患儿接受 RhGH 治疗后进行 2 a 随访检查, 发现轴向长度显著增加, 均值从 22.02 mm 增至 22.30 mm, 变化+0.27 mm ( $P<0.001$ )。Lu 等<sup>[20]</sup>回顾 2019 年 1 月至 2023 年 10 月在杭州朝聚眼科医院就诊的近视患儿记录发现, 接受 RhGH 治疗的近视患儿眼轴年增长速度较未治疗组快 0.12 mm。以上研究提示, GH 水平与近

视风险之间存在一定的联系, 推测 GH 及其下游信号通路可能通过直接或间接途径参与近视的发生及发展, 涉及巩膜细胞外基质代谢、视网膜信号调控及眼内压动态平衡等多个层面。

**2.2 现状与空白** 尽管多数临床结果支持 GH 治疗与眼轴增长的正相关, 但其因果关联仍存争议, GHD 患儿本身可能存在特殊的眼部发育。GHD 患儿在接受 RhGH 治疗前, 其眼轴长度已普遍短于同龄健康儿童, 这提示其眼球生长模式可能与正常人群存在差异, RhGH 治疗后眼轴增长可能部分属于追赶性发育, 而非 GH 诱导的病理性近视<sup>[21]</sup>。此外, 患儿在接受 GH 治疗期间其用眼行为、户外活动时间等环境因素是否得到有效控制, 目前多数研究未予充分报告。因此, 眼轴增长可能部分归因于患儿自身生长发育的追赶现象, 或治疗过程中生活习惯的改变, 而非 GH 的直接效应。同时现有临床研究多关注 GH 治疗前后的眼轴变化, 但关于 RhGH 剂量、疗程与近视进展之间的关系缺乏系统分析。未来需开展前瞻性队列研究, 分析不同剂量、治疗时间与眼轴增长率之间的关联, 为临床个性化治疗提供依据。

**2.3 干预性研究** 目前尚无系统研究探讨, 在 GH 治疗期间联合近视防控手段是否能有效减缓眼轴增长, 如低浓度阿托品、角膜塑形镜、增加户外活动等<sup>[22]</sup>。这类干预性研究对于临床实践具有重要意义, 可指导矮小症患儿在促进身高增长的同时, 协同管理近视风险, 是未来的研究重点。

## 3 GH 调控近视的潜在分子机制

**3.1 GH/IGF 轴的核心作用** 巩膜重塑是近视眼轴延长的核心病理过程, 涉及 ECM 代谢失衡、细胞表型转化及机械信号传导的协同作用。生理状态下, 巩膜 ECM 主要由 I 型和 III 型胶原纤维及弹性蛋白构成, 形成具有抗拉伸能力的致密结构<sup>[23]</sup>。GH/IGF-1 轴通过自分泌及旁分泌方式在眼组织中调节血管生成及 ECM 的动态平衡, 眼球发育和轴向增长均受此双重调控<sup>[24]</sup>。Cheng 等<sup>[25]</sup>在一项关于 IGF-1 单核苷酸多态性与近视关系的研究中发现, SNP 中基因型 AA 的 rs2162679 儿童近视风险高于基因型 GG, IGF-1 结合其受体 IGF-1R 后可促进眼轴增长, 与轻度至中度近视相关。Kusakari 等<sup>[26]</sup>采用雏鸡形觉剥夺近视模型研究发现, IGF-2 影响巩膜在近视发展过程中细胞的增殖、分化及迁移。朱子诚等<sup>[27]</sup>的研究报道, IGF-1 能够激活体外培养的豚鼠巩膜成纤维细胞中的 STAT3 信号通路, 推测该通路在近视形成及巩膜重塑中发挥重要调节作用。Deng 等<sup>[28]</sup>通过向正常及形觉剥夺豚鼠眼内注射 IGF-2, 发现 14 d 后形觉剥夺豚鼠眼的眼轴长度比正常鼠增长约 0.18-0.36 mm, 且注射较高剂量的 IGF-2 会进一步加剧近视度数和眼轴长度的增加, 呈剂量依赖性, 表明 IGF-2 在形觉剥夺性近视发展中具有促进作用。

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 是一类广泛参与动植物 ECM 降解的酶, 几乎能降解除多糖外的所有 ECM 组分, 在胚胎发育及组织可塑性调节中发挥重要作用, 进而影响巩膜重塑、眼轴增长及近视进程<sup>[29]</sup>。组织金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 为 MMP 的内源性抑制剂, 调节 MMP 的蛋白水解活性<sup>[30]</sup>。Li 等<sup>[31]</sup>的研究表明, 在胰岛素

处理的人视网膜色素上皮细胞系(APRE-19)中,IGF-1浓度升高伴随MMP-2表达增强,而TIMP-2的分泌显著降低,且该效应随着胰岛素浓度及作用时间的延长而加剧。来自近视动物模型(如鸡和豚鼠)的证据显示,近视眼巩膜中的MMP-2蛋白及mRNA水平均上调,而TIMP-2表达则下降<sup>[32-33]</sup>。Liu等<sup>[34]</sup>基于树鼯单眼形觉剥夺诱导近视模型发现,剥夺5d后受影响眼巩膜中TIMP-1和TIMP-2的mRNA分别下降63%和47%( $P < 0.01$ );体内补充TIMP-2能够有效抑制巩膜胶原降解,显著延缓近视进展,且TIMP-2处理组的相对屈光度( $-4.9 \pm 0.5$  D)明显优于对照组( $-10.0 \pm 0.6$  D, $P < 0.01$ )。该研究表明,IGF-1可能通过调节MMP-2和TIMP-2的表达比例,诱导胶原降解速率超过合成。同时,蛋白多糖的显著减少进一步削弱了巩膜的亲水性及弹性模量,导致巩膜生物力学强度下降,在眼内压作用下出现渐进性扩张<sup>[35]</sup>。GH/IGF轴通过调控巩膜ECM代谢核心酶系统,直接参与近视相关的巩膜重塑过程。动物模型与体外实验共同支持IGF-1/IGF-2通过STAT3信号及MMP/TIMP失衡促进巩膜薄弱化。然而,这些机制研究多依赖于啮齿类或禽类模型,其在人类近视发生中的影响及与GH治疗的直接关联尚需进一步验证。此外,IGF信号与其他通路的交互作用也值得深入探讨。

**3.2 信号传导途径** 视网膜信号传导途径在近视发展过程中发挥关键作用。在视网膜无长突细胞中,存在一类专门的多巴胺能神经元,它们是视网膜内多巴胺的主要来源,视网膜多巴胺含量与近视发展呈负相关,而GH则可能通过调控这些多巴胺能神经元中酪氨酸羟化酶的活性或表达,影响视网膜多巴胺水平,从而改变调控眼球生长的视网膜信号输出<sup>[36-37]</sup>。

GH/IGF轴对近视的调控作用并非孤立,其能通过Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ ,TGF- $\beta$ )信号通路及多巴胺能系统进一步促进巩膜重塑。Hu等<sup>[38]</sup>通过小鼠模型验证发现Wnt/ $\beta$ -catenin通路促进巩膜成纤维细胞向肌成纤维细胞的转分化。Bolamperti等<sup>[39]</sup>发现,GH处理细胞后,Wnt激活剂Wnt3表达上升, $\beta$ -catenin总蛋白水平和其在细胞核内的水平都显著提高,提示GH与Wnt途径可能通过构成“正反馈环路”共同驱动巩膜成纤维细胞分化及ECM重塑。Da Silva等<sup>[40]</sup>证实,TGF- $\beta$ 可增强成纤维细胞的代谢活性,包括促进葡萄糖和氨基酸的跨膜转运及激活糖酵解途径,从而提升ECM的合成效率,同时显著促进异常ECM沉积。然而,GH水平的升高可抑制TGF- $\beta$ /Smad3信号通路,减少巩膜胶原沉积,削弱ECM修复能力<sup>[41]</sup>。GH通过多条信号通路参与近视调控:(1)通过Wnt/ $\beta$ -catenin促进巩膜成纤维细胞分化与ECM重塑;(2)通过抑制TGF- $\beta$ 信号削弱ECM修复,促进近视的发生。这些发现为基于GH的近视干预策略奠定了理论基础。未来研究需进一步明确GH在视网膜信号传导中的具体分子机制,以期为近视防控提供新的策略思路。

**3.3 表观遗传调控机制** 表观遗传机制在GH介导的近视相关基因调控中扮演重要角色<sup>[42]</sup>。Schippert等<sup>[43]</sup>构建了完全缺失转录因子-1(early growth response-1,EGR-1)

的敲除小鼠模型,发现其眼轴明显延长(增幅0.059 mm, $P < 0.01$ ),伴有更明显的近视屈光度,证明EGR-1在眼球生长调控中具有关键作用。Hu等<sup>[44]</sup>的研究表明,EGR-1启动子区域的DNA甲基化水平与基因表达呈负相关,这提示GH可能通过调控DNA甲基化,从而间接影响近视关键基因EGR-1的转录活性,进而调控眼球生长。

非编码RNA(non-coding RNA,ncRNA)在近视的调控中也逐渐受到关注。微小RNA(microRNA,miRNA)是一类约22个核苷酸长度的单链非编码RNA分子,具有高度保守性,近年来被证实与近视的发生与发展密切相关。如miR-29a被认为是潜在的近视治疗靶点。Zhang等<sup>[45]</sup>报道,miR-29a可抑制巩膜成纤维细胞及视网膜色素上皮细胞(RPE)中MMP-2的表达及分泌,显示其在预防和治疗近视中的潜力。Xie等<sup>[46]</sup>通过对554名中国汉族受试者进行基因分型、生物信息学及统计分析,发现miR-29a的rs157907多态性显著降低高度近视风险( $OR = 0.682$ , $95\% CI = 0.501-0.929$ , $P = 0.015$ ),提示该miRNA可能通过调控胶原蛋白合成(如COL1A1)影响近视进展。Zhou等<sup>[47]</sup>在单眼形觉剥夺小鼠模型中发现,COL1A1启动子及外显子1的CpG位点高甲基化减少了COL1A1 mRNA的表达,可能是近视巩膜胶原蛋白合成降低的分子基础。GH与miR-29a在近视发展中存在复杂的交互作用。Galimov等<sup>[48]</sup>发现,在GH缺乏小鼠模型中应用GH治疗显著下调骨骼肌中miR-29a的表达,同时上调其靶基因COL3A1;在人类肌管细胞中,由IGF-1而非GH直接作用,导致miR-29a下调并诱导COL3A1表达,提示GH可能通过提高IGF-1循环水平间接调控miR-29a。这些结果表明GH可能通过IGF-1介导的miR-29a下调调节巩膜ECM重塑,揭示了表观遗传机制在GH介导的近视发展中的重要作用,为开发新的近视干预策略提供了潜在靶点。然而,miR-29a在人类近视发展中的作用及其与GH/IGF-1轴的相互作用仍需在更多人类样本中得到验证。未来研究应关注miR-29a作为近视治疗靶点的临床转化潜力,以及如何将其整合到GH治疗的近视管理策略中。

#### 4 讨论

通过系统梳理现有文献,GH及其信号网络在近视的发生与发展中扮演着复杂而重要的角色。杨静等<sup>[42]</sup>综述了巩膜在近视发生发展中组织结构及相关基因的变化。本文主要介绍GH不仅通过经典的GH/IGF-1轴内分泌作用,更可能经由眼局部(视网膜、巩膜)的旁分泌/自分泌机制,调控巩膜细胞外基质代谢、影响多巴胺能信号传递及表观遗传修饰,共同导致巩膜生物力学强度下降和眼轴异常延长,从而促进近视进展。提示临床医师对于治疗前已存在近视或眼轴偏长的矮小症患者,应充分告知家长潜在的眼轴加速增长风险,同时注意药物剂量在保证促生长疗效的前提下,避免不必要的高剂量长期使用。

目前绝大多数机制研究依赖于鸡、豚鼠或小鼠等动物模型。这些模型在眼球解剖结构、视觉系统发育及调节机制上与人类存在本质差异,缺乏在灵长类动物模型中的验证,使得许多在低等动物中发现的信号通路(如Wnt/ $\beta$ -catenin在巩膜重塑中的作用)向人类临床的转化存在不确定性。未来将以此为重点进行更深入的研究。

同时可基于 miR-29a 开发靶向药物,建立 GH 治疗期的标准化视力监护方案,推动个体化与精准医学研究。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 陈豪彬论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;范小娥选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

[1] Baird PN, Saw SM, Lanca C, et al. Myopia. Nat Rev Dis Primers, 2020,6:99.

[2] 滕悦, 毕宏生, 蒋文君. 胰岛素样生长因子-1 与眼病关系的研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(11):1826-1832.

[3] Mazziotti G, Lania AG, Canalis E. Skeletal disorders associated with the growth hormone - insulin - like growth factor 1 axis. Nat Rev Endocrinol, 2022,18(6):353-365.

[4] Lian P, Zhao XJ, Song HY, et al. Metabolic characterization of human intraocular fluid in patients with pathological myopia. Exp Eye Res, 2022,222:109184.

[5] Harvey S, Parker E, Mac Donald I, et al. Growth hormone is present in the human retina and vitreous fluid. Neurosci Lett, 2009,455(3):199-202.

[6] Harvey S, Martínez-Moreno CG, Ávila-Mendoza J, et al. Growth hormone in the eye: a comparative update. Gen Comp Endocrinol, 2016,234:81-87.

[7] Pérez-Ibave DC, Garza-Rodríguez ML, Pérez-Maya AA, et al. Expression of growth hormone and growth hormone receptor genes in human eye tissues. Exp Eye Res, 2019,181:61-71.

[8] Liu Y, Knop E, Knop N, et al. Growth hormone influence on the morphology and size of the mouse meibomian gland. J Ophthalmol, 2016,2016:5728071.

[9] Berthaut A, Mirshahi P, Benabbou N, et al. Insulin growth factor promotes human corneal fibroblast network formation *in vitro*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011,52(10):7647.

[10] Martin BT, List EO, Kopchick JJ, et al. Selective inner retinal dysfunction in growth hormone transgenic mice. Growth Horm IGF Res, 2011,21(4):219-227.

[11] Solomon A S, Hagin D. The effect of the growth hormone on the axial elongation of rat eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004,45(13):1242.

[12] 邹倩, 伍先慧, 李彦青, 等. 眼轴在近视防控中的研究进展. 中国斜视与小兒眼科杂志, 2023,31(1):46.

[13] Du WZ, Ding G, Guo XY, et al. Associations between anthropometric indicators and refraction in school-age children during the post-COVID-19 era. Front Public Health, 2023,10:1059465.

[14] Zhang J, Li RL, Zhang Y, et al. The association between physical stature and myopia in elementary and junior high school graduates in Chongqing, China. Front Med, 2025,12:1530960.

[15] Mohd-Ali B, Low YC, Shahimin MM, et al. Ocular dimensions, refractive error, and body stature in young Chinese children with myopia in Kuala Lumpur, Malaysia. Clin Optom, 2022,14:101-110.

[16] Wang DC, Ding XH, Liu B, et al. Longitudinal changes of axial length and height are associated and concomitant in children. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011,52(11):7949-7953.

[17] Yalcin NG, Aktas Z, Yuce O, et al. Choroidal thickness measurements in children with isolated growth hormone deficiency. Eye, 2018,32(2):364-369.

[18] Parentin F, Tonini G, Perissutti P. Refractive evaluation in children with growth defect. Curr Eye Res, 2004,28(1):11-15.

[19] Parentin F, Perissutti P. Congenital growth hormone deficiency and eye refraction: a longitudinal study. Ophthalmologica, 2005,219(4):226-231.

[20] Lu Y, Xie JM, Cheng LL, et al. Effect of substitutive growth hormone therapy on myopia control among Chinese children. Asia Pac J Ophthalmol, 2025,14(1):100137.

[21] Machado Magalhães PL, Cunha Amaral D, Pereira da Silva AM, et al. Growth hormone therapy and ocular biometry in paediatric growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. Eye, 2026,40(5):582-589.

[22] Zhang GH, Jiang J, Qu C. Myopia prevention and control in children: a systematic review and network meta-analysis. Eye, 2023,37(16):3461-3469.

[23] Xue M, Li BA, Lu Y, et al. FOXM1 participates in scleral remodeling in myopia by upregulating APOA1 expression through METTL3/YTHDF2. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(1):19.

[24] 瞿迎新, 金明. 生长因子在高度近视中的作用研究进展. 中华实验眼科杂志, 2020,38(6):539-542.

[25] Cheng TY, Wang JJ, Xiong SY, et al. Association of IGF1 single-nucleotide polymorphisms with myopia in Chinese children. PeerJ, 2020,8:e8436.

[26] Kusakari T, Sato T, Tokoro T. Visual deprivation stimulates the exchange of the fibrous sclera into the cartilaginous sclera in chicks. Exp Eye Res, 2001,73(4):533-546.

[27] 朱子诚, 张金嵩, 籍雪颖, 等. 胰岛素样生长因子 1 诱导豚鼠巩膜成纤维细胞信号转导及转录活化因子 3 信号通路激活的研究. 中华眼科杂志, 2007,43(12):1125-1129.

[28] Deng ZH, Tan J, Liu SZ, et al. The correlation between the regulation of recombinant human IGF-2 on eye growth and form-deprivation in guinea pig. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010,248(4):519-525.

[29] Pouw AE, Greiner MA, Coussa RG, et al. Cell-matrix interactions in the eye: from Cornea to choroid. Cells, 2021,10(3):687.

[30] Zhao XY, Chen JY, Sun HX, et al. New insights into fibrosis from the ECM degradation perspective: the macrophage - MMP - ECM interaction. Cell Biosci, 2022,12(1):117.

[31] 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.

[32] Rada JA, Perry CA, Slover ML, et al. Gelatinase A and TIMP-2 expression in the fibrous sclera of myopic and recovering chick eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999,40(13):3091-3099.

[33] 王淑然, 叶俊杰, 龙琴. 负透镜诱导豚鼠离焦性近视眼后部巩膜 I 型胶原、基质金属蛋白酶-2 及金属蛋白酶组织抑制因子-2 的表达. 中国医学科学院学报, 2010,32(1):55-59,142.

[34] Liu HH, Kenning MS, Jobling AI, et al. Reduced scleral TIMP-2 expression is associated with myopia development: TIMP-2 supplementation stabilizes scleral biomarkers of myopia and limits myopia development. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017,58(4):1971.

[35] Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control. Proc Natl Acad Sci USA, 2018,115(30):7091-7100.

[36] Brown DM, Mazade R, Clarkson-Townsend D, et al. Candidate pathways for retina to scleral signaling in refractive eye growth. Exp Eye Res, 2022,219:109071.

- [37] Aghili ZS, Khoshnevisan G, Mostoli R, et al. Growth hormone signaling and clinical implications: from molecular to therapeutic perspectives. *Mol Biol Rep*, 2025,52(1):202.
- [38] Hu SY, Ouyang S, Liu HH, et al. The effect of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway on the scleral remodeling in the mouse during form deprivation. *Int Ophthalmol*, 2021,41(9):3099-3107.
- [39] Bolamperti S, Signo M, Spinello A, et al. GH prevents adipogenic differentiation of mesenchymal stromal stem cells derived from human trabecular bone *via* canonical Wnt signaling. *Bone*, 2018,112:136-144.
- [40] Da Silva RA, Roda VMP, Akamine PS, et al. Blockade of the TGF- $\beta$  pathway by galunisertib inhibits the glial-mesenchymal transition in Müller glial cells. *Exp Eye Res*, 2023, 226: 109336.
- [41] Imanishi R, Ashizawa N, Ohtsuru A, et al. GH suppresses TGF- $\beta$ -mediated fibrosis and retains cardiac diastolic function. *Mol Cell Endocrinol*, 2004,218(1-2):137-146.
- [42] 杨静, 颜华, 王清, 等. 近视巩膜组织重塑与相关基因研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(8):1270-1274.
- [43] Schippert R, Burkhardt E, Feldkaemper M, et al. Relative axial myopia in Egr-1 (ZENK) knockout mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007,48(1):11-17.
- [44] Hu TM, Chen SJ, Hsu SH, et al. Functional analyses and effect of DNA methylation on the EGR1 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2019,275:276-282.
- [45] Zhang YJ, Hu DN, Zhu Y, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-2 secretion from scleral fibroblasts and retinal pigment epithelial cells by miR-29a. *Bio Med Res Int*, 2017,2017:2647879.
- [46] Xie MK, Li YT, Wu J, et al. Genetic variants in miR-29a associated with high myopia. *Ophthalmic Genet*, 2016,37(4):456-458.
- [47] Zhou X, Ji F, An J, et al. Experimental murine myopia induces collagen type I $\alpha$ 1 (COL1A1) DNA methylation and altered COL1A1 messenger RNA expression in sclera. *Mol Vis*, 2012, 18: 1312-1324.
- [48] Galimov A, Hartung A, Trepp R, et al. Growth hormone replacement therapy regulates microRNA-29a and targets involved in insulin resistance. *J Mol Med*, 2015,93(12):1369-1379.