

高糖饮食与近视发生发展关系研究进展

王轶凡¹, 张 莲², 解孝锋², 毕宏生^{2,3}

引用: 王轶凡, 张莲, 解孝锋, 等. 高糖饮食与近视发生发展关系研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(8):1333-1337

作者单位:¹(250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学;
²(250002) 中国山东省济南市, 山东中医药大学附属眼科医院
山东省眼病防治研究院;³(250002) 中国山东省济南市, 山东省
中西医结合眼病防治重点实验室 山东省高校中西医结合眼病
防治技术(强化)重点实验室 山东中医药大学眼科研究所
作者简介: 王轶凡, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合眼科
疾病的研究。

通讯作者: 毕宏生, 博士, 二级教授, 博士研究生导师, 山东中
医药大学附属眼科医院院长, 研究方向: 白内障、眼视光学、中西
医结合眼科疾病的研究. hongshengbi@163.com

收稿日期: 2022-09-21 修回日期: 2023-06-28

摘要

近视已成为影响我国国民尤其是青少年眼健康的重大公共卫生问题, 被列为世界三大疾病之一。近视的病因复杂, 目前认为主要与环境因素和遗传因素相关。饮食因素较少被关注, 但已有文献报道, 高糖饮食与近视发生发展之间存在相关性。研究发现, 高糖饮食可引起高胰岛素血症, 从而介导视网膜胰岛素样生长因子(IGF-1、IGF-2)表达水平升高, 巩膜成纤维细胞中胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)表达水平降低, 从而激活信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)信号通路, 再作用于巩膜基质金属蛋白酶(MMP)/转化生长因子- β (TGF- β)等因子, 导致巩膜细胞外基质(ECM)减少, 最终导致巩膜重塑眼轴增长而发生近视。本文通过查阅相关文献, 从流行病学及生物学机制方面探讨高糖饮食与近视发生发展的关系, 为近视防控提供研究方向。

关键词: 高糖饮食; 近视; 青少年; 近视发生; 近视发展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.18

Progress on the relationship between high-sugar diet and myopia development

Yi - Fan Wang¹, Lian Zhang², Xiao - Feng Xie²,
Hong - Sheng Bi^{2,3}

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Ophthalmic Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Institute of Ophthalmology Disease Prevention and Control of Shandong, Jinan 250002, Shandong Province, China; ³Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases;

Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases in Universities of Shandong; Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong-Sheng Bi. Ophthalmic Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Institute of Ophthalmology Disease Prevention and Control of Shandong, Jinan 250002, Shandong Province, China; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases in Universities of Shandong; Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China. hongshengbi@163.com
Received:2022-09-21 Accepted:2023-06-28

Abstract

• Myopia has become a major public health problem affecting the eye health of our nationals, especially adolescents, and is listed as one of the three major diseases in the world. The etiology of myopia is complex and it is currently considered to be mainly related to environmental factors and genetic factors. Dietary factors are less concerned, but it has been reported that there is a correlation between high-sugar diet and the occurrence and development of myopia. Studies have found that high-sugar diet can cause hyperinsulinemia, which mediates the increase of retinal insulin-like growth factor (IGF-1, IGF-2) expression level, and the decrease of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) expression level in scleral fibroblasts, thereby activating signal transduction and transcriptional activator protein 3 (STAT3) signaling pathway, and then acting on scleral matrix metalloproteinases (MMP)/transforming growth factor- β (TGF- β) and other factors, resulting in a decrease in scleral extracellular matrix (ECM), eventually leading to scleral remodeling, eye axis growth and myopia. This article explores the relationship between high-sugar diet and the occurrence and development of myopia from the aspects of epidemiology and biological mechanisms by consulting relevant literature, and provides research directions for the prevention and control of myopia.

• **KEYWORDS:** high - sugar diet; myopia; adolescent; occurrence of myopia; development of myopia

Citation: Wang YF, Zhang L, Xie XF, et al. Progress on the relationship between high-sugar diet and myopia development. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(8):1333-1337

0 引言

近视是指眼在调节放松状态下,外界平行光线通过眼的屈光系统折射后,聚焦在视网膜前的一种屈光状态^[1]。我国目前人口近视发生率约为33%^[2],是世界平均水平的1.5倍。近视的发病机制尚不明确,目前认为主要与环境因素和遗传因素相关,饮食因素较少被关注,但已有文献报道饮食与近视之间具有相关性^[3]。近年来随着生活质量的上升,人均糖摄入量逐年增加,高糖饮食所造成的危害逐渐凸显出来,长期高糖饮食可导致胰岛细胞分泌胰岛素的负担加重,从而诱发糖尿病^[4],进而对青少年近视发生发展产生影响,但具体机制不明确。我们参阅高糖饮食与近视的相关研究,从流行病学及生物学机制等方面就高糖饮食与近视的发生发展关系的研究作一综述,以期对近视防控提供研究方向。

1 近视发生发展与高糖饮食的概述

近视有发生和发展两个阶段。青少年是近视发生的高危人群,中低度近视若不加以控制,极有可能发展成为高度近视,豹纹状眼底、后巩膜葡萄肿、漆裂纹、Fuchs斑、脉络膜新生血管等是高度近视患者眼底的常见改变,发生视网膜裂孔、脱离及新生血管出血的风险高出正常人数倍^[5]。研究表明,遗传因素及环境因素被认为是影响近视发生的重要因素,环境因素中的饮食因素较少被关注,但其在近视发生发展过程中同样产生重要的影响。高糖、高脂、维生素D缺乏、蛋白质摄入量少等饮食因素都与近视发生发展相关,随着生活水平的提高,人均糖摄入量的增加,高糖饮食成为近视发生发展的原因之一。目前我国青少年的近视率已达70%以上,并逐年增加,近视已成为影响我国青少年眼健康的重要危害因素,因此改善和推进青少年近视防控工作刻不容缓^[6]。但目前关于高糖饮食和近视的研究报道并不多,高糖饮食与近视发生发展的关系尚不明确。

2 高糖饮食与近视发生发展的流行病学研究

2.1 高糖饮食与近视发生的相关性 长期高糖饮食会导致机体胰岛素、胰高血糖素等激素调节失衡,早期研究发现高糖饮食模式的群体会出现血糖水平升高、高胰岛素抵抗、高胰岛素血症和2型糖尿病等变化,相反这些症状在采用低糖饮食方式的人群中很少出现。之后有研究发现,长期高糖饮食摄入会直接导致血糖、胰岛素水平升高^[7]。有研究比较年龄相同的糖尿病患者和正常儿童的眼前段参数,发现糖尿病患者较正常儿童前房变浅、瞳孔直径变小、晶状体增厚,近视眼变化的程度超过了残余调节的能力,试验结果说明高血糖和眼部屈光性改变的相关性^[8]。Uzel等^[9]同样发现青少年糖尿病可影响眼前段参数,从而可能会改变屈光状态。刘珍容等^[10]研究结果与之相符,糖尿病患者视力低下的患病率较正常组明显提高。肖志刚等^[11]通过对293名11~12岁青少年进行检测发现胰岛素、血糖水平较高的儿童更易产生近视,说明高胰岛素、血糖水平可能会导致近视的发生。近视中最常见的是轴性近视,即眼轴过度伸长而导致近视产生。毛宏辉等^[12]发现青少年糖摄入量过高,伴随血糖浓度明显升高,更容易导致眼轴增长形成近视,同样证明了高糖饮食和近视发生的相关性。

有研究发现饮食中糖的摄入量与微量营养素的摄入量之间存在显著负相关^[13],长期摄入高糖饮食会导致体内维生素D等微量营养素水平降低,而维生素D缺乏更

是近视发生的危险因素。王子珺等^[14]研究结果表明糖代谢过程中需要消耗维生素B1和钙,这与近视的发生存在一定相关性。

有研究调查1999~2008年的6571名年龄在12~19岁的参与者,发现在非西班牙裔白人和其他种族组中糖的摄入量与近视呈正相关^[15]。近年来,Terasaki等^[16]研究结果显示西方饮食习惯与儿童近视的发生有显著相关性。李宏等^[17]研究发现喜食甜食的青少年视力异常率高于少食甜食青少年。王琴等^[18]对1805名儿童进行横断面调查发现喜食甜食是近视发生的危险因素。任志斌等^[19]调查结果同样表明儿童食用较多含糖食物与近视患病率有一定程度的正相关。这几项调查研究均支持高糖饮食是导致近视发生的影响因素。

但也有研究结果表明高糖饮食对近视的发生无明显联系,Berticat等^[20]通过对2017-05/2018-05在蒙彼利埃大学医院中心就诊的264名4~18岁儿童进行调查研究,结果显示眼轴长度变化与高糖饮食没有关联,由于为横断面研究,所以不能排除参与者自身的主观性和信息偏倚对高糖饮食和眼轴长度相关性研究结果产生影响。Li等^[21]研究发现在9岁儿童中特定高糖饮食与近视产生或眼轴长度之间没有显著的关联,由于研究对象年龄段单一,代表性不足可能对研究结果产生影响。所以两者之间的相关性还需进行大数据前瞻性研究来进一步论证。

2.2 高糖饮食与近视发展的相关性 有研究表明长期血糖控制情况与近视是否进展存在相关性,Jacobsen等^[22]对393例16~26岁的1型糖尿病患者进行研究发现糖化血红蛋白(HbA1c)水平高于8.8%者与低于8.8%者相比,近视进展的风险显著增加。同样,Umezurike等^[23]研究证明血糖长期控制稳定,患者的屈光变化基本稳定,结果与之一致。但Handa等^[24]的研究结果表明,血糖长期控制稳定会导致1型糖尿病儿童近视进展,这是由于1型糖尿病儿童HbA1c水平与血清视网膜胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)水平呈负相关^[25],推测由于长期HbA1c水平控制稳定,导致血清IGF-1维持在较高水平,从而促进眼轴生长和近视发展。Giusti等^[26]也发现类似的结果。有研究发现糖尿病造模的新西兰白兔所观察到的每周眼轴增加趋势明显低于正常组白兔,认为高血糖抑制了眼轴的发育^[27]。Liu等^[28]研究发现1型糖尿病儿童长期较高的HbA1c水平可能会抑制眼轴的伸长,则可推断如血糖长期控制至低水平,可能会导致近视的进展。由此发现此研究结果与前者相反,推断结果相反的原因可能是研究类型为回顾性队列研究,且样本量较少,存在信息偏倚与选择偏倚,结果缺乏可靠性。因此,血糖控制情况和近视发展的相关性有待大样本量的临床研究和实验来进一步论证。

3 高糖饮食与近视发生发展的生物学机制研究

轴性近视的发生发展是由眼轴的异常伸长所致,与巩膜重塑有关^[29],而高糖饮食可通过巩膜重塑机制导致近视发生发展^[30]。有研究认为近视眼轴的调控过程是由视网膜中的视觉诱发信号传递至脉络膜,再触发巩膜重塑的局部调节机制^[31-32]。发生巩膜重塑是眼轴延长的关键机制^[33]:(1)视网膜接收到异常视觉信息的输入,然后通过第二信使如IGF-1、IGF-2、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及多巴胺等将信息传递至脉络膜后作用于巩膜基质金属蛋白酶-2(matrix

metalloproteinase-2, MMP-2)、转化生长因子- β (transformation growth factor- β , TGF- β) 等因子,使巩膜细胞外基质(extracellular matrix, ECM)发生重塑导致巩膜变薄,巩膜后极部膨出,造成眼轴延长产生近视^[34]。以下是目前可查阅到高糖饮食导致近视发生发展的生物学机制的概述。

3.1 多元醇通路 多元醇通路又称山梨醇通路,是机体葡萄糖代谢的重要途径,是指醛糖还原酶把葡萄糖还原成山梨醇,再经山梨醇脱氢酶氧化生成果糖的过程。在高血糖状态下,葡萄糖进入多元醇通路,产生山梨醇和果糖,引起房水渗透压改变后房水及代谢产物大量进入晶状体,导致晶状体纤维细胞膨胀,晶状体过度水合,导致厚度增加^[35],从而可增加晶状体曲率,诱发屈光性近视^[36]。

高度轴性近视与巩膜厚度改变以及视网膜赤道区密度降低有关^[37],研究证明视网膜厚度每改变 50 μ m,屈光度相应改变 0.2D。Giusti^[26]研究高血糖可能通过影响山梨醇代谢途径改变视网膜厚度,并导致眼轴长度的变化。Cahoon 等^[38]对糖尿病模型小鼠高血糖状态 3mo 后行 OCT 检测发现内层视网膜厚度明显降低,推断高血糖可能通过多元醇途径使视网膜厚度发生改变,进而导致眼轴长度的变化。综上,多元醇通路参与屈光性近视的机制尚未完全清楚,需进一步研究。

3.2 胰高血糖素信号通路 胰高血糖素由胰岛 α 细胞分泌,与胰岛素之间相互拮抗,胰高血糖素合成后分泌进入血液循环,与靶细胞的胰高血糖素受体结合,激活信号通路,生成环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),通过促进糖原分解和抑制糖原合成从而升高血糖^[39]。Feldkaemper 等^[40]通过将胰高血糖素激动剂注射在小鸡形觉剥夺性近视(form deprivation myopia, FDM)眼玻璃体腔中,结果可抑制近视发展。Vessey 等^[41]研究结果与之一致。此外,有试验通过调节胰高血糖素浓度观察发现随着浓度升高,巩膜 MMP-2 表达下降,从而在一定程度上可延缓近视的发展^[42]。

cAMP 是由腺苷酸活化酶(Adenotide activase, AC)促使腺嘌呤核苷三磷酸转化而成,可作为第二信使参与视觉信号和其他神经传递的传导^[43]。有研究发现高含量的 cAMP 通过抑制胶原合成和促进巩膜重塑在近视的发展中起着关键作用^[44]。Tao 等^[45]研究表明 AC 激活剂 forskolin 导致 cAMP 水平升高,可诱导正常豚鼠眼轴伸长和屈光性近视移位;AC 抑制剂可减缓眼轴伸长及屈光性近视移位的程度,从而确立了 cAMP 水平增加在近视发生发展的因果作用。ZENK 是一种即早基因产物,在胰高血糖素无长突细胞(glucagonergic amacrine cells, GACs)中的表达高时,可起抑制眼轴生长作用,参与眼球生长发育^[46-47]。Fischer 等^[48]在小鸡眼中发现视网膜 ZENK 合成可使抑制眼轴伸长的作用增强,在含胰高血糖素的无长突细胞中作用更为显著。另一研究发现胰岛素可增加视网膜 ZENK mRNA 水平,而导致 ZENK 免疫反应性胰高血糖素无长突细胞的数量减少^[49]。以上结果说明胰高血糖素的合成可能受视网膜 ZENK 的控制进而参与近视的发生发展。

综上,当长期高糖饮食摄入导致高血糖水平,可代偿降低体内胰高血糖素的分泌,从而可能通过胰高血糖素信号通路参与近视的发生发展。

3.3 胰岛素信号通路 长期高糖饮食可升高血糖和胰岛

素水平,引起外周胰岛素抵抗,从而产生高胰岛素血症。Calvis 等^[50]发现高胰岛素血症可以通过促进增加 IGF-1 和降低胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor-binding protein-3, IGFBP-3)的水平,从而影响 JAK 激酶(janus kinase, JAK)驱动的信号通路刺激 STAT3 信号通路、视黄酸信号通路参与近视的发生发展^[51-52]。

有研究表明 IGF-1 能诱导体外培养的豚鼠巩膜成纤维细胞中 STAT3 信号通路的激活^[53],Liu 等^[54]研究发现,在豚鼠形觉剥夺过程中,巩膜中 IGF-1、STAT3 和 MMP-2 的表达增加,而表达水平随着剥夺时间的推移而逐渐增加,最终形成近视,这提示 STAT3 信号通路参与了豚鼠形觉剥夺性近视的形成与发展,在启动主动巩膜重塑过程中起重要作用。研究发现 IGFBP-3 水平降低会导致类维生素 A 表达水平下降,类维生素 A 与视黄酸受体结合从而产生抑制细胞生长的作用,因此,可推断 IGFBP-3 的减少可通过视黄酸信号通路,最终导致屈光发育异常。Huang 等^[55]发现实验性近视豚鼠视网膜视黄酸(retinoic acid, RA)水平升高,同时伴随视黄酸受体(RAR- β)水平的上调。有研究将 RA 与饲料混合喂养豚鼠,结果显示眼轴迅速伸长,但屈光状态无明显改变,推测是由于眼部其他代偿性屈光变化,使得整体屈光状态保持不变,具体机制还需进一步研究^[56]。Tang 等^[57]发现豚鼠 FDM 视网膜 IGF-2 表达上调,当玻璃体内注射 IGF-2 反义寡核苷酸后, FDM 眼较对侧眼近视减少且眼轴长度变短。因此,推测 IGF-2 同样可能通过调控巩膜组织生长促使眼轴增长,诱导近视的发生。

研究发现正透镜诱导远视过程中,向小鸡玻璃体腔内注射胰岛素不仅可阻断远视的进展,还可诱导产生轴性近视,此外,胰岛素可增强负透镜诱导近视小鸡的近视程度^[49]。同样证明了高胰岛素水平可导致近视的发生发展。

因此,基于前期研究我们发现高糖饮食引起高胰岛素血症,介导视网膜 IGF-1、IGF-2 一级信使,诱导 JAK/STAT3 信号通路的激活再作用于巩膜 MMP-2/TGF- β 等因子,导致巩膜 MMP-2 活性增加,巩膜细胞 ECM 降解增加或合成减少,造成巩膜重塑眼轴增长而产生近视。

3.4 炎症介质 Lin 等^[58]研究发现炎症性疾病患者如 1 型糖尿病(7.9%)、葡萄膜炎(3.7%)或系统性红斑狼疮(3.5%)的近视发生率高于无炎症性疾病患者($P < 0.001$)。而高度近视患者对局部刺激表现出更强的眼内炎症反应^[59]。张伟等^[60]认为高糖饮食是多种炎症性疾病的诱发因素,Donath 等^[61]发现在青少年糖尿病患者血中炎症介质表达水平较正常人升高,提示炎症介质与近视的发生可能存在相关性。Lin 等^[58]在另一实验中发现仓鼠 FDM 眼中即早基因(c-Fos)、核因子 kappaB(NF κ B)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达水平上调,而在阿托品治疗后表达水平下调。Hsu 等^[62]研究结果与之一致。Tien 等^[63]研究发现阿托品可同时抑制近视相关表达因子 TGF- β 1、MMP-2 和炎症介质 IL-6、IL-8、人巨噬细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)的水平。采用免疫抑制剂环孢霉素 A(cyclosporin A, CSA)治疗后可延缓 FDM 眼近视发展,而经炎症刺激剂脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)或肽聚糖(peptidoglycan, PGN)治疗后,近视程度加重,说明炎症介质可通过炎症反应加速近视的发展。

Wei 等^[64]研究发现患过敏性结膜炎的人群的近视发病率显著高于未患过敏性结膜炎的人群,其原因与炎症介质表达上调有关,Wei 等^[64]在过敏性结膜炎大鼠模型中观察到轻度屈光不正改变和眼轴长度延长,同时 TNF- α 、IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 NF κ B 等炎症因子的表达水平上调。Ku 等^[65]同样发现 FDM 动物模型眼中的炎症介质表达水平升高。以上结果表明炎症介质可参与近视的发展过程。高度近视的特征是巩膜变薄,导致巩膜中主要结构蛋白(COL-1)的减少,过敏性大鼠的 MMP-2 和 TGF- β 表达较高,COL-1 表达较低,这与近视巩膜重塑表达模式相符合,此外,TGF- β 通过 NF κ B 诱导 MMP-2,在高度近视中表现出更高地表达,证明了炎症介质可作为中间介质参与巩膜重塑过程。

以上研究结果均说明炎症反应与近视发生发展的相关性,但目前对其影响机制尚未完全清楚。

4 总结

本文从流行病学及生物学机制研究等方面讨论高糖饮食与近视发生发展的关系。多数流行病学研究发现高糖饮食是导致近视发生发展的原因,但也有研究显示两者之间无相关性,因此还缺乏具有代表性的临床和实验研究来进行论证。从生物学机制方面我们推断高糖饮食会引起血糖、胰岛素水平升高,产生高胰岛素血症,可通过多元醇通路、胰高血糖素信号通路、胰岛素信号通路、炎症介质等参与近视的发生发展。但是目前高糖饮食和近视发生发展之间的生物学机制仍未被完全阐明,仍待进一步深入研究。

参考文献

- 1 段俊国,毕宏生. 中西医结合眼科学. 3版. 北京: 中国中医药出版社 2016; 259
- 2 孙林洁. 青少年视力下降原因分析. 课程教育研究 2019;1:172-173
- 3 Lim LS, Gazzard G, Low YL, et al. Dietary factors, myopia, and axial dimensions in children. *Ophthalmology* 2010;117(5):993-997.e4
- 4 赵悦. 长期高脂高糖饮食通过氧化应激诱发 2 型糖尿病的发病机制研究. 北京协和医学院 2022
- 5 Wang SK, Guo YF, Liao CM, et al. Incidence of and factors associated with myopia and high myopia in Chinese children, based on refraction without cycloplegia. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(9):1017-1024
- 6 廖洋, 夏雪. 儿童青少年近视防控系统提升 科普教育任重道远. 中国科学报 2022-12-09(3)
- 7 Al - Adwi ME, Al - Haswsa ZM, Alhmmadi KM, et al. Effects of different diets on glycemic control among patients with type 2 diabetes; a literature review. *Nutr Health* 2023;29(2):215-221
- 8 马润莉. 青少年糖尿病患者眼前段参数与正常儿童比较. 中国妇幼健康研究 2017;28(12):1560-1562
- 9 Uzel MM, Elgin U, Sen E, et al. Comparison of anterior segment parameters in juvenile diabetes mellitus and healthy eyes. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(6):618-622
- 10 刘珍容, 张明. 基于体检中心的机会性糖尿病人群低视力现状探究. 华西医学 2022;37(5):738-742
- 11 肖志刚, 邓姿峰, 杨莹莹. 血浆胰岛素水平与屈光发育的相关性分析. 国际眼科杂志 2020;20(9):1641-1644
- 12 毛宏辉, 武韬, 刘思彤. 青少年膳食及生活方式与近视的危险因素分析(附 251 例报告). 北京医学 2012;34(10):893-896
- 13 González - Padilla E, Dias Joana A, Ramne S, et al. Association between added sugar intake and micronutrient dilution: a cross-sectional study in two adult Swedish populations. *Nutr Metab* 2020;17(1):1-13
- 14 王子珺, 卢清君, 李蕾, 等. 广州市与北京市青少年近视眼现状调查. 中华眼科医学杂志(电子版) 2012;2(3):150-153

- 15 Chiang SY, Weng TH, Lin CM, et al. Ethnic disparity in prevalence and associated risk factors of myopia in adolescents. *J Formos Med Assoc* 2020;119(1):134-143
- 16 Terasaki H, Yamashita T, Yoshihara N, et al. Association of lifestyle and body structure to ocular axial length in Japanese elementary school children. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):1-7
- 17 李宏, 丁俊杰, 顾鑫, 等. 青少年近视与生活饮食习惯的调查. 黑龙江医药科学 2020;43(6):175-176,178
- 18 王琴, 王春芳. 山西省高平市青少年儿童近视现状及影响因素分析. 国际眼科杂志 2020;20(6):1054-1058
- 19 任志斌, 徐培培, 张倩, 等. 2019-2021 年中国 11~14 岁儿童甜食摄入量与近视的关系. 卫生研究 2022;51(5):713-719
- 20 Berticat C, Mamouni S, Ciais A, et al. Probability of myopia in children with high refined carbohydrates consumption in France. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):337
- 21 Li MJ, Tan CS, Foo LL, et al. Dietary intake and associations with myopia in Singapore children. *Ophthalmic Physiol Opt* 2022;42(2):319-326
- 22 Jacobsen N, Jensen H, Lund-Andersen H, et al. Is poor glycaemic control in diabetic patients a risk factor of myopia? *Acta Ophthalmol* 2008;86(5):510-514
- 23 Umezurike B, Udeala O, Green U, et al. The pathogenesis of index myopia in hyperglycemia in type 2 diabetes; a review. *Ophthalmol Res Int J* 2018;9(2):1-17
- 24 Handa S, Chia A, Htoon HM, et al. Myopia in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Smedj* 2015;56(8):450-454
- 25 Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2006;20(4):252-256
- 26 Giusti C. Transient hyperopic refractive changes in newly diagnosed juvenile diabetes. *Swiss Med Wkly* 2003;133(13-14):200-205
- 27 Herse P. Effects of hyperglycaemia on ocular development in rabbit: refraction and biometric changes. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005;25(2):97-104
- 28 Liu CF, Chen SC, Chen KJ, et al. Higher HbA1c may reduce axial length elongation in myopic children; a comparison cohort study. *Acta Diabetol* 2021;58(6):779-786
- 29 Shinohara K, Yoshida T, Liu HD, et al. Establishment of novel therapy to reduce progression of myopia in rats with experimental myopia by fibroblast transplantation on sclera. *J Tissue Eng Regen Med* 2018;12(1):e451-e461
- 30 Philips N, Samuel P, Keller T, et al. Beneficial regulation of cellular oxidative stress effects, and expression of inflammatory, angiogenic, and the extracellular matrix remodeling proteins by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 in a melanoma cell line. *Molecules* 2020;25(5):1164
- 31 Guo L, Frost MR, Siegwart JT Jr, et al. Gene expression signatures in tree shrew sclera during recovery from minus-lens wear and during plus-lens wear. *Mol Vis* 2019;25:311-328
- 32 Jones D, Luensmann D. The prevalence and impact of high myopia. *Eye Contact Lens* 2012;38(3):188-196
- 33 Rymer J, Wildsoet CF. The role of the retinal pigment epithelium in eye growth regulation and myopia; a review. *Vis Neurosci* 2005;22(3):251-261
- 34 Meng WH, Butterworth J, Malecaze F, et al. Axial length of myopia: a review of current research. *Ophthalmologica* 2011;225(3):127-134
- 35 Srivastava SK, Ramana KV, Bhatnagar A. Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options. *Endocr Rev* 2005;26(3):380-392
- 36 Kaštelan S, Gverović-Antunica A, Pečić G, et al. Refractive changes associated with diabetes mellitus. *Semin Ophthalmol* 2018;33(7-8):838-845

- 37 Jonas JB, Wang YX, Dong L, *et al.* Advances in myopia research anatomical findings in highly myopic eyes. *Eye Vis (Lond)* 2020;7:45
- 38 Cahoon JM, Rai RR, Carroll LS, *et al.* Intravitreal AAV2.COMP-Ang1 prevents neurovascular degeneration in a murine model of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2015;64(12):4247-4259
- 39 顾金金, 赵铁耘, 李秀钧. 干预胰高血糖素信号通路治疗糖尿病的研究进展. *生理科学进展* 2011;42(4):251-255
- 40 Feldkaemper MP, Schaeffel F. Evidence for a potential role of glucagon during eye growth regulation in chicks. *Vis Neurosci* 2002;19(6):755-766
- 41 Vessey KA, Lencses KA, Rushforth DA, *et al.* Glucagon receptor agonists and antagonists affect the growth of the chick eye: a role for glucagonergic regulation of emmetropization? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):3922-3931
- 42 高岩, 韩明磊, 牟丽丽, 等. 胰高血糖素对豚鼠巩膜成纤维细胞增生的影响及其机制. *中华实验眼科杂志* 2012;30(10):915-918
- 43 Schiller M, Dennler S, Anderegg U, *et al.* Increased cAMP levels modulate transforming growth factor-beta/Smad-induced expression of extracellular matrix components and other key fibroblast effector functions. *J Biol Chem* 2010;285(1):409-421
- 44 Koyanagi M, Takano K, Tsukamoto H, *et al.* Jellyfish vision starts with cAMP signaling mediated by opsin-G_s cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(40):15576-15580
- 45 Tao YJ, Pan MZ, Liu SF, *et al.* cAMP level modulates scleral collagen remodeling, a critical step in the development of myopia. *PLoS One* 2013;8(8):e71441
- 46 Ashby R, Kozulin P, Megaw PL, *et al.* Alterations in ZENK and glucagon RNA transcript expression during increased ocular growth in chickens. *Mol Vis* 2010;16:639-649
- 47 Lan WZ, Yang ZK, Feldkaemper M, *et al.* Changes in dopamine and ZENK during suppression of myopia in chicks by intense illuminance. *Exp Eye Res* 2016;145:118-124
- 48 Fischer AJ, McGuire JJ, Schaeffel F, *et al.* Light- and focus-dependent expression of the transcription factor ZENK in the chick retina. *Nat Neurosci* 1999;2(8):706-712
- 49 Feldkaemper MP, Neacsu I, Schaeffel F. Insulin acts as a powerful Stimulator of axial myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):13-23
- 50 Galvis V, López-Jaramillo P, Tello A, *et al.* Is myopia another clinical manifestation of insulin resistance? *Med Hypotheses* 2016;90:32-40
- 51 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
- 52 Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Insulin/IGF-1 signaling promotes immunosuppression via the STAT3 pathway: impact on the aging process and age-related diseases. *Inflamm Res* 2021;70(10):1043-1061
- 53 朱子诚, 张金嵩, 王应飞, 等. 信号转导子与转录激活子3在豚鼠形觉剥夺性近视发展中的表达特征. *中国组织工程研究与临床康复* 2007;27:5361-5363
- 54 Liu YX, Sun Y. MMP-2 participates in the sclera of Guinea pig with form-deprivation myopia via IGF-1/STAT3 pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(9):2541-2548
- 55 Huang J, Qu XM, Chu RY. Expressions of cellular retinoic acid binding proteins I and retinoic acid receptor-β in the Guinea pig eyes with experimental myopia. *Int J Ophthalmol* 2011;4(2):131-136
- 56 McFadden SA, Howlett MHC, Mertz JR. Retinoic acid signals the direction of ocular elongation in the Guinea pig eye. *Vis Res* 2004;44(7):643-653
- 57 Tang RH, Tan J, Deng ZH, *et al.* Insulin-like growth factor-2 antisense oligonucleotides inhibits myopia by expression blocking of retinal insulin-like growth factor-2 in Guinea pig. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40(5):503-511
- 58 Lin HJ, Wei CC, Chang CY, *et al.* Role of chronic inflammation in myopia progression: clinical evidence and experimental validation. *EBioMedicine* 2016;10:269-281
- 59 Tang JC, Liu HH, Sun MS, *et al.* Aqueous humor cytokine response in the contralateral eye after first-eye cataract surgery in patients with primary angle-closure glaucoma, high myopia or type 2 diabetes mellitus. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022;27(7):222
- 60 张伟, 马骁, 程浩, 等. 高糖饮食与炎症性疾病研究进展. *四川大学学报(医学版)* 2022;53(3):538-542
- 61 Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(2):98-107
- 62 Hsu YA, Chen CS, Wang YC, *et al.* Anti-inflammatory effects of resveratrol on human retinal pigment cells and a myopia animal model. *Curr Issues Mol Biol* 2021;43(2):716-727
- 63 Tien PT, Lin CH, Chen CS, *et al.* Diacerein inhibits Myopia progression through lowering inflammation in retinal pigment epithelial cell. *Mediat Inflamm* 2021;2021:1-11
- 64 Wei CC, Kung YJ, Chen CS, *et al.* Allergic Conjunctivitis-induced Retinal Inflammation Promotes Myopia Progression. *EBioMedicine* 2018;28:274-286
- 65 Ku H, Chen JJY, Hu M, *et al.* Myopia development in tree shrew is associated with chronic inflammatory reactions. *Curr Issues Mol Biol* 2022;44(9):4303-4313