

## FGF2 通过 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路调节缺氧诱导的 巩膜成纤维细胞增殖和胶原代谢

翟瑜如, 白 艳, 李云云  
(长治市人民医院眼科, 山西 长治 046000)

**[摘要]** **目的** 研究 FGF2 对缺氧诱导的巩膜成纤维细胞(scleral fibroblasts, SF)增殖和胶原的影响并探讨其可能调节的下游信号通路。**方法** 用 5% O<sub>2</sub> 刺激 SF 24 h 诱导近视 SF 模型, RT-qPCR 检测 FGF2 mRNA 表达, Western blot 检测 FGF2 蛋白表达。细胞计数试剂盒 8(Cell Count Kit-8, CCK-8)、流式细胞术和 Western blot 分别检测细胞增殖活力、细胞凋亡和胶原代谢相关蛋白 collagen I、MMP2 以及通路蛋白 PERK、p-PERK、EIF2  $\alpha$ 、EIF2  $\alpha$ 、ATF4 表达。**结果** 缺氧刺激可促进 FGF2 mRNA 和蛋白表达升高( $P < 0.01$ )并激活 PERK/EIF2  $\alpha$ /ATF4 通路( $P < 0.001$ ), 抑制 SF 细胞增殖( $P < 0.001$ )和 collagen I 表达( $P < 0.001$ ), 诱导 MMP2 表达( $P < 0.001$ )及细胞凋亡( $P < 0.001$ )。敲降 FGF2 或经 PERK 抑制剂 GSK2606414 处理可逆转缺氧对 SF 细胞的作用, 促进细胞增殖活力( $P < 0.001$ )和 collagen I 表达( $P < 0.01$ ), 减少细胞凋亡( $P < 0.01$ )。**结论** FGF2 通过调节 PERK/EIF2  $\alpha$ /ATF4 通路的激活, 影响缺氧诱导的 SF 增殖及胶原代谢。

**[关键词]** 巩膜成纤维细胞; 缺氧; FGF2; 增殖; 胶原代谢

**[中图分类号]** R778.1<sup>+</sup>1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)10-0022-07

## FGF2 Regulates Hypoxia-Induced Proliferation and Collagen Metabolism of Scleral Fibroblasts Through the PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 Signaling Pathway

ZHAI Yuru, BAI Yan, LI Yunyun  
(Dept. of Ophthalmology, Changzhi People's Hospital, Changzhi Shanxi 046000, China)

**[Abstract]** **Objectives** To investigate the effects of FGF2 on the proliferation and collagen production of hypoxia-induced scleral fibroblasts (SF) and explore the downstream signaling pathways it regulates. **Methods** 5% O<sub>2</sub> was used to stimulate the SF to induce myopia SF model for 24 hours. RT-qPCR was used to detect FGF2 mRNA expression, and Western blot analysis was used to check FGF2 protein expression. The Cell Counting Kit-8 (CCK-8), flow cytometry, and Western blot were used to assess cell proliferation vitality, cell apoptosis, and the expression of collagen metabolism-related proteins collagen I, MMP2, and pathway proteins PERK, p-PERK, EIF2  $\alpha$ , EIF2  $\alpha$ , and ATF4. **Results** Hypoxia increased FGF2 mRNA and protein expression ( $P < 0.01$ ), activated the PERK/EIF2  $\alpha$ /ATF4 pathway ( $P < 0.001$ ), inhibited SF cell proliferation ( $P < 0.001$ ) and collagen I expression ( $P < 0.001$ ), while induced MMP2 expression ( $P < 0.001$ ) and apoptosis ( $P < 0.001$ ). Knocking down FGF2 or treating with PERK inhibitor GSK2606414 reversed the effect of hypoxia on SF cells, increased cell proliferation ( $P < 0.001$ ) and collagen I expression ( $P < 0.01$ ), and suppressed cell apoptosis ( $P < 0.01$ ). Mechanism study revealed that FGF2 knockdown dampened the activation of PERK/EIF2  $\alpha$ /ATF4 pathway. **Conclusion** FGF2 affects hypoxia-induced SF proliferation and collagen metabolism by regulating the activation of

**[收稿日期]** 2024-04-25

**[基金项目]** 山西省卫健委基金资助项目(2018132)

**[作者简介]** 翟瑜如(1984~), 女, 山西长治人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事眼科临床工作。

**[通信作者]** 李云云, E-mail: 369527908@qq.com

PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 signaling pathway.

[**Key words**] Scleral fibroblasts; Hypoxia; FGF2; Proliferation; Collagen metabolism

近视是全世界主要的公共卫生问题之一, 高度近视常导致永久性视力损害, 甚至失明, 目前已成为我国第二大致盲原因<sup>[1]</sup>。近视的发展可导致眼球轴向伸长, 对眼后段产生生物力学拉伸作用, 引起眼底并发症, 如后巩膜葡萄肿、脉络膜新生血管和视网膜脱离等。巩膜是保护眼内结构的屏障, 也是眼球形状和大小的决定因素, 主要由胶原蛋白和细胞外基质分子组成<sup>[2]</sup>。巩膜也被认为是近视中最重要的病理因素之一<sup>[3]</sup>。巩膜成纤维细胞(scleral fibroblasts, SF)是巩膜中产生和分泌细胞外基质的主要组成部分, 在眼睛的发育过程中起重要作用<sup>[4]</sup>。巩膜缺氧诱导动物和细胞模型是目前常见的近视模型诱导方法<sup>[5]</sup>, 已经用于近视相关的研究, 但参与调节近视相关的作用机制仍有待探索。

成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF2)是一种肝素结合生长因子, 在胚胎发育、血管生成、伤口愈合以及细胞分化中起关键作用。FGF2 也被报道与眼部各组织的发育和分化密切相关<sup>[6]</sup>。Qin 等<sup>[7]</sup>表明, 外源性 FGF2 可促进 SF 的增殖, 并逆转年龄相关的成纤维细胞到肌成纤维细胞的分化, 与正常眼相比, 形式剥夺近视豚鼠眼中 FGF2 的表达升高<sup>[8]</sup>。蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)是内质网应激中的传感器蛋白之一, 通过检测内质网应激中错误折叠的蛋白积累, 最终激活信号级联反应。PERK 的激活可诱导真核起始因子 2- $\alpha$  (eukaryotic initiation factor 2- $\alpha$ , EIF2 $\alpha$ ) 的磷酸化, 从而促进激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)的核翻译, 在调节响应应激信号过程中起着关键作用<sup>[9]</sup>。据报道, PERK 和 EIF2 $\alpha$  在近视小鼠巩膜组织中被激活<sup>[10-11]</sup>。但 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路在 SF 中的作用机制仍然未知。因此, 本研究将探讨 FGF2 对缺氧诱导 SF 的作用并研究这种调节作用是否由 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路介导。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞培养及缺氧诱导

人 SF 购自武汉普诺赛生命科技有限公司, SP 在含 10% FBS 和 1% 双抗的 DMEM 培养基(武

汉普诺赛)中生长, 并置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱内。SP 细胞接种至 12 孔板(2.5 × 10<sup>5</sup> 个/孔), 培养 24 h, 随后将细胞置于 1% O<sub>2</sub> 三气低氧培养箱培养 24 h, 以诱导缺氧条件下的 SF。

### 1.2 细胞转染和分组处理

si-NC 和 si-FGF2 由苏州吉玛合成。根据试剂盒指导说明, 通过 Lipofectamine 3000 试剂分别将 si-NC 和 si-FGF2 转染至 SF 细胞, 细胞在 5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱培养 48 h, 通过 Western blot 或 RT-qPCR 检测+si-FGF2 转染效率。

转染 si-NC 和 si-FGF2 的 SF 细胞置于 1% O<sub>2</sub> 三气低氧培养箱培养 24 h 获得 Hypoxia +si-NC 和 Hypoxia +si-FGF2 组细胞。Hypoxia+GSK2606414 组细胞向培养液中加入 1  $\mu$ mol/L GSK2606414 并将细胞置于 1% O<sub>2</sub> 三气低氧培养箱培养 24 h。

### 1.3 RT-qPCR

采用 RT-qPCR 检测 FGF2 mRNA 的相对表达。收集细胞, 加入 TRIzol(上海碧云天)提取细胞中的总 RNA。RQ1 RNase Free DNase(Promega, 美国)处理后, 用 M-MLV 逆转录酶(Sigma-Aldrich)和 oligdT 逆转录合成 cDNA。使用特异性引物和 Power SYBR Green PCR 在实时荧光定量 PCR 系统上进行 RT-qPCR 反应。GAPDH 作为内参, 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算 FGF2 mRNA 的相对表达水平, 见表 1。

表 1 引物序列

Tab. 1 Primer sequences

目的基因	引物序列 (F: Forward, R: Reverse, 5'-3')
FGF2	F: GTCAAACACTACAACCTCCAAGCAG R: GAAACACTCTTCTGTAAACACACTT
GAPDH	F: GTGGAGTCATACTGGAACATGTAG R: AATGGTGAAGGTCGGTGTG

### 1.4 Western blot

取 RIPA 裂解缓冲液裂解各组中细胞, 提取细胞中的总蛋白, 并通过增强型 BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天)检测蛋白质的浓度。取 30  $\mu$ g 提取的总蛋白样品加至 10% SDS-PAGE 上, 通过电泳分离, 随后转移到 PVDF 膜上。室温下将 PVDF 膜与 5% 脱脂奶粉封闭 2 h 后, 将膜与一抗过夜孵育(兔抗 FGF2 1 : 1000, 兔抗 collagen I 1 : 1000、兔抗 MMP2 1 : 300 以及兔抗 PERK 1 :

1000, 兔抗 p-PERK 1 : 500, EIF2 $\alpha$  1 : 2000, 兔抗 ATF4 1 : 1000,  $\beta$ -catenin 1 : 500, 北京博奥森; 兔抗 p-EIF2 $\alpha$  1 : 1000, Abcam), Tris 缓冲液洗涤 3 次  $\times$  5 min。PVDF 膜与山羊抗兔二抗(北京博奥森)孵育 1 h, TBST 漂洗膜 3 次, 凝胶成像系统可视化目的蛋白, Image J 软件分析蛋白的灰度值。

### 1.5 细胞计数试剂盒 8(Cell count kit-8, CCK-8)

CCK-8 用于检测细胞增殖活力。将细胞接种至 96 孔板中, 每孔 2000 个细胞, 成功转染及缺氧处理后的细胞置于 5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱培养 24 h, 向各组细胞中分别加入 10  $\mu$ L CCK-8 溶液, 利用酶标仪测定 450 nm 处的吸光度值。

### 1.6 流式细胞术

收集处理后的 SF 细胞, 以 1000 r/min 离心 5 min, 弃去细胞培养基, PBS 漂洗后再次加入 PBS 重悬细胞。向细胞中分别加入 10  $\mu$ L Annexin V-FITC 和 5  $\mu$ L PI 混匀, 避光孵育 15 min。通过

流式细胞仪检测细胞的凋亡率(早期凋亡率+晚期凋亡率)。

### 1.7 统计学处理

GraphPad Prism 软件对实验结果进行统计分析, 所有数据均表示为“均值  $\pm$  标准差”( $\bar{x} \pm s$ )。2 组间比较采用学生 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析并通过 Tukey's 检验进行事后比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FGF2 在缺氧诱导的 SF 中高表达

SF 细胞置于缺氧条件下处理构建近视模型 SF 细胞, RT-qPCR 检测发现, 缺氧处理组中 FGF2 mRNA 表达高于 Ctrl 组( $P < 0.01$ ), 见图 1A。用 Western blot 检测 FGF2 的蛋白表达, 与 Ctrl 组相比, FGF2 蛋白相对表达升高( $P < 0.01$ ), 见图 1B-1C。由此表明, FGF2 在低氧诱导的 SF 中高表达。

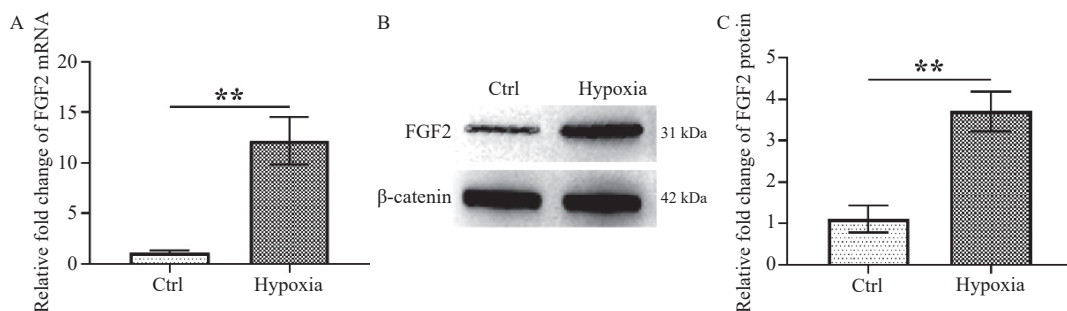


图 1 FGF2 在缺氧诱导的 SF 中高表达

Fig. 1 Overexpression of FGF2 in hypoxia-induced SF

A: 缺氧诱导的 SF 中 FGF2 mRNA 相对表达; B: 缺氧诱导的 SF 中 FGF2 蛋白表达电泳图。C: FGF2 蛋白表达统计学分析。\*\* $P < 0.01$ 。Ctrl: 正常对照组, Hypoxia: 缺氧组。

### 2.2 FGF2 调控缺氧诱导的 SF 增殖和胶原代谢

分别将 si-NC、si-FGF2#1、si-FGF2#2、si-FGF2#3 转染至 SF 中, Western blot 结果显示, 转染 si-FGF2 可降低 FGF2 蛋白表达( $P < 0.001$ ), 见图 2A, 且 si-FGF2#3 组转染效果更好( $P < 0.001$ )。将 si-NC 和 si-FGF2#3 转染至 SF 中, CCK-8 检测细胞的增殖活力, 见图 2B, 缺氧诱导组中 SF 活力低于 Ctrl 组( $P < 0.001$ ), 见图 2B, 敲降 NC 组中细胞活力与缺氧组没有明显差异( $P > 0.05$ ), 敲降 FGF2 组细胞活力高于敲降 NC 组( $P < 0.001$ )。细胞凋亡结果见图 2C-2D, 缺氧处理诱导细胞凋亡( $P < 0.001$ ), 敲降 FGF2 组中 SF 的凋亡率低于敲降 NC 组( $P < 0.05$ )。Western blot 用于检测 collagen I 和 MMP2 蛋白水平, 见图 2E-2F, 缺

氧组中 collagen I 表达降低( $P < 0.001$ ), MMP2 蛋白表达高于 Ctrl 组( $P < 0.001$ )。FGF2 敲降组中 collagen I 水平升高( $P < 0.05$ ), MMP2 表达降低( $P < 0.01$ )。随后, 利用 Western blot 检测 PERK、p-PERK、EIF2 $\alpha$ 、EIF2 $\alpha$ 、ATF4 的表达, 见图 2G-2J。相比较于 Ctrl 组, p-PERK/PERK、p-EIF2 $\alpha$ /EIF2 $\alpha$  和 ATF4 蛋白水平在缺氧诱导组中升高( $P < 0.001$ ), 在 FGF2 敲降组中表达降低( $P < 0.05$ )。由此说明, 缺氧处理抑制 SF 细胞增殖、胶原生成, 诱导细胞凋亡和 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 通路的激活, 敲降 FGF2 可减弱缺氧对 SF 的作用。

### 2.3 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 通路调控缺氧诱导的 SF 增殖及胶原代谢

前面的研究发现 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 通路在

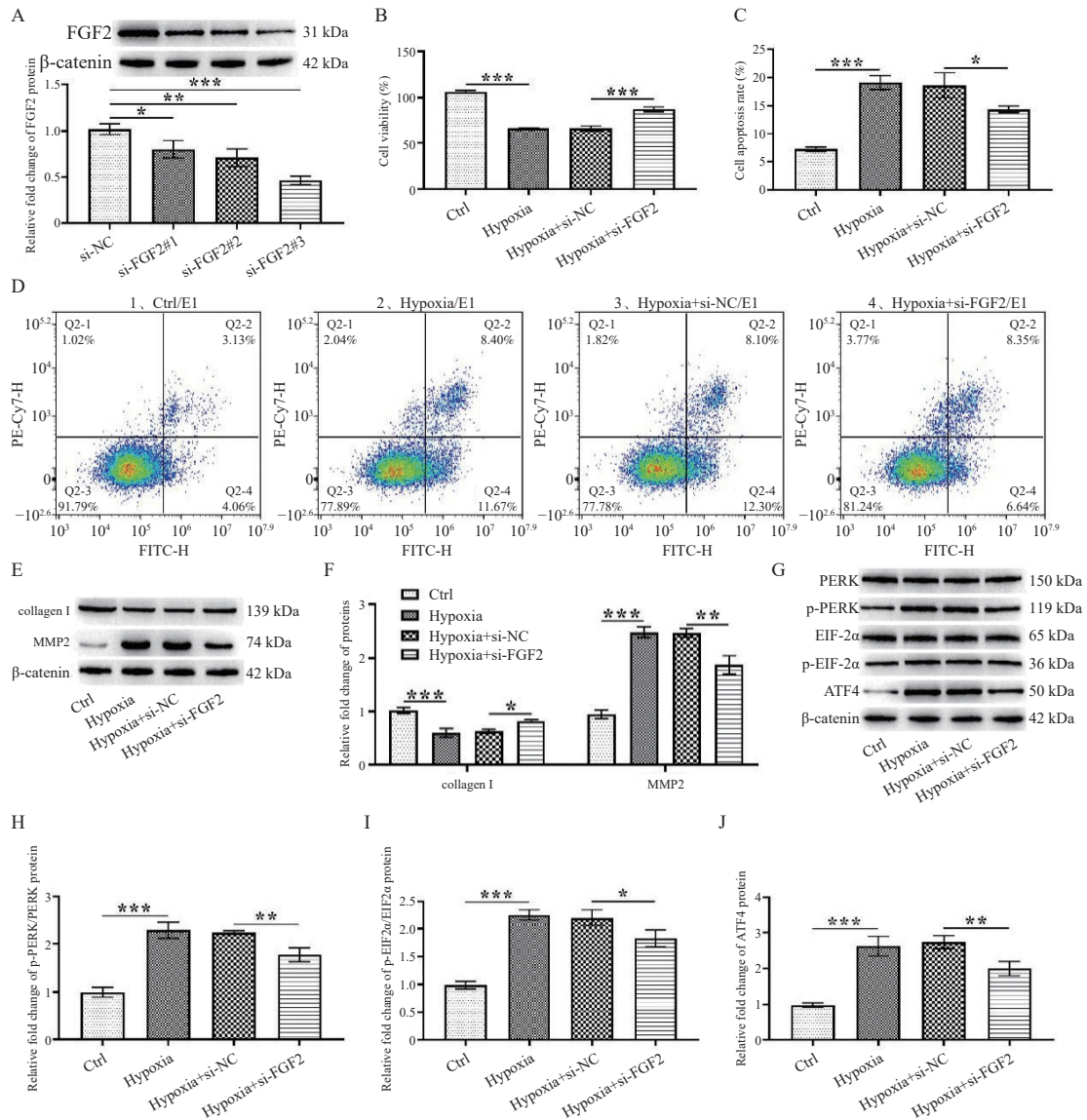


图 2 FGF2 调控缺氧诱导的 SF 增殖和胶原代谢

Fig. 2 FGF2 regulates proliferation and collagen metabolism in hypoxia-induced SF

A: 转染 si-FGF2 的 SF 中 FGF2 蛋白相对表达水平; B: 细胞增殖活力; C ~ D: 细胞凋亡率; E: collagen I 和 MMP2 蛋白表达电泳图; F: collagen I 和 MMP2 蛋白表达统计学分析; G: PERK、p-PERK、EIF2 $\alpha$ 、p-EIF2 $\alpha$ 、ATF4 蛋白表达电泳图; H: p-PERK/PERK 蛋白表达统计学分析; I: p-EIF2 $\alpha$ /EIF2 $\alpha$  蛋白表达统计学分析; J: ATF4 蛋白表达统计学分析。\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。Ctrl: 正常对照组, Hypoxia: 缺氧组。

缺氧诱导的 SF 中被激活, 敲降 FGF2 抑制通路的激活, 但 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路在 SF 中的作用仍不明确。用 PERK 抑制剂(GSK2606414)刺激缺氧诱导的 SF, 实验结果表明, GSK2606414 处理组中 p-PERK/PERK( $P < 0.01$ ), 见图 3A ~ 3B、p-EIF2 $\alpha$ /EIF2 $\alpha$ ( $P < 0.05$ , 见图 3A 和 3C) 和 ATF4 表达低于缺氧组( $P < 0.01$ ), 见图 3A 和 3D, SF 细胞的增殖活力与缺氧组相比增加( $P < 0.001$ ), 见图 3E, 凋亡被抑制( $P < 0.01$ ), 见图 3F-3G, collagen I 表达升高( $P < 0.01$ ), 见图 3H ~ 3I、MMP2 低表达( $P < 0.001$ ), 见图 3H 和 3J。由此说明, FGF2

敲降可抑制 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 通路的激活, 可缓解缺氧对 SF 细胞增殖和 collagen I 表达的抑制作用, 减少细胞凋亡。

### 3 讨论

#### 3.1 近视相关机制研究现状

近视的流行正成为现代社会的重大公共卫生问题。据统计分析和预测, 全球近视人口的比例将从 2010 年的 28.3% 上升到 2050 年的 49.8%<sup>[12]</sup>, 且约有 20% 的病例发展为高度近视, 这也是引起

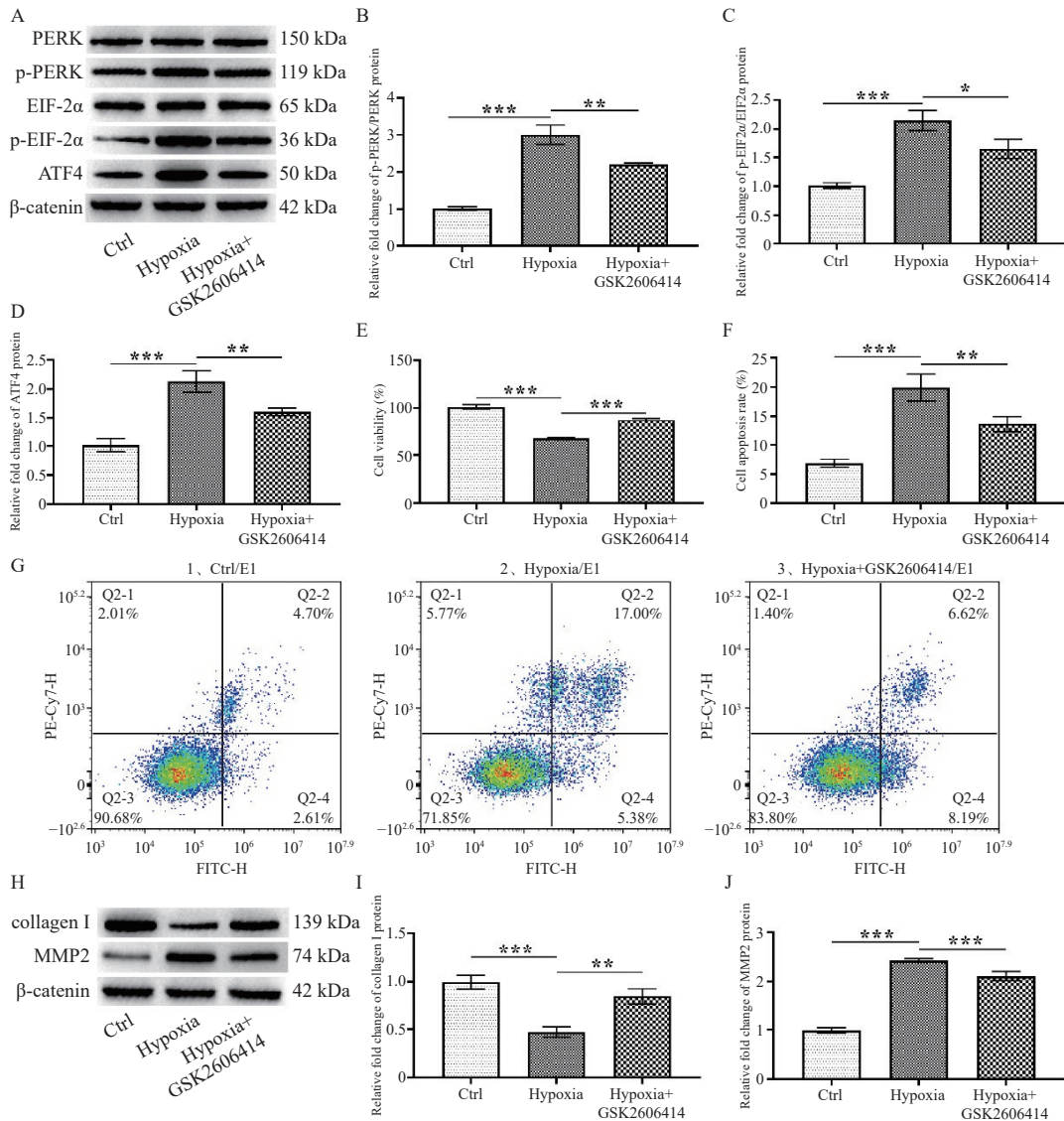


图 3 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 通路调控缺氧诱导的 SF 增殖及胶原代谢

Fig. 3 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 pathway regulates proliferation and collagen metabolism in hypoxia-induced SF

A: PERK、p-PERK、EIF2 $\alpha$ 、p-EIF2 $\alpha$ 、ATF4 蛋白的蛋白表达电泳图; B: p-PERK/PERK 蛋白表达统计学分析; C: p-EIF2 $\alpha$ /EIF2 $\alpha$  蛋白表达统计学分析; D: ATF4 蛋白表达统计学分析; E: 细胞增殖活力; F: 细胞凋亡率统计; G: 细胞凋亡图; H: collagen I 和 MMP2 蛋白表达电泳图; I: collagen I 蛋白表达统计学分析; J: MMP2 蛋白表达统计学分析。\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。Ctrl: 正常对照组, Hypoxia: 缺氧组。

不可逆失明的主要原因<sup>[13]</sup>。控制近视的方法包括行为、药物以及光学干预,但这些途径都存在一定的局限性。目前,对近视发病机制的研究显示,在外界异常视觉信息的作用下,涉及多种神经递质、生长因子等信号通路通过视网膜-脉络膜-巩膜途径最终导致巩膜重塑和眼轴延长,从而引起近视。如:多巴胺(dopamine, DA)信号通路,DA 是视网膜中的一种重要神经递质, D1 受体过度激活可导致远视漂移, D2 受体则导致近视进展<sup>[10]</sup>;表皮生长因子(EGF)受体(EGFR), EGF 介导赤道后部 RPE 细胞基膜过度生长, Bruch 膜扩张和延长,使脉络膜受压变薄、血供减少,进而

引起巩膜缺氧、重塑;胆碱能信号,阿托品等毒蕈碱样(M)受体拮抗剂可以作用于巩膜、脉络膜和 RPE,通过胆碱能通路的 M 受体来发挥近视控制作用;维甲酸(RA), RA 在豚鼠的近视模型中可以加强视网膜的外屏障功能,使水和离子从 RPE 流入脉络膜的量减少,进而使脉络膜变薄,促进近视发展。本研究中,笔者发现 FGF2 通过激活 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路,抑制缺氧诱导的 SF 细胞增殖和 collagen I 水平,促进凋亡。

### 3.2 FGF2 与眼部疾病的相关研究

FGF2 是成纤维细胞生长因子家族的成员,通过结合和激活 FGR 受体(FGFR1-4)调节多种细

胞的生物学过程。近来, 研究发现异常表达的 FGF2 参与调控多种眼部疾病的发与发展过程<sup>[14]</sup>。FGF2 在小鼠角膜内皮细胞中诱导内皮间质转化相关基因 Snail、Zeb1、Col1a1、Col1a2、Fn1、Vim、Cdk2 和 Ccne1 的表达, 促进细胞的内皮间质转化; FGF2 敲低抑制小鼠角膜内皮细胞损伤依赖性角膜的形成<sup>[15]</sup>。在人角膜内皮细胞中, IL-1 $\beta$  通过刺激 AP-1 和 NF- $\kappa$ B 通路激活, 诱导 FGF2 的表达并促进细胞迁移<sup>[16]</sup>。FGF2 可促进 TGF- $\beta$ 2 处理的晶状体上皮细胞的上皮间质转化<sup>[17]</sup>。未成熟的 SCA-1 细胞通过 FGF2 和 AKT 信号通路可使衰老视网膜中的干细胞重新繁殖, 减少急性视网膜缺血再灌注损伤引起的细胞凋亡<sup>[18]</sup>。笔者的研究发现, FGF2 在缺氧刺激的 SF 中高表达, 敲低 FGF2 可促进 SF 细胞增殖和 collagen I 的合成、减少细胞凋亡, 同时, 敲降 FGF2 可抑制 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路的激活。

### 3.3 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路的相关研究

PERK 是未折叠蛋白反应的关键跨膜蛋白之一, 未折叠蛋白反应是指细胞内质网应激的进化保守途径, 通过关键跨膜蛋白(ATF6、IRE1 和 PERK)介导相应的途径抑制蛋白质合成, 促进未折叠蛋白质的降解, 从而缓解内质网应激, 恢复内质网功能。在内质网应激期间, 磷酸化的 PERK 激活其经典底物 EIF2 $\alpha$  的磷酸化, 减弱细胞质翻译并诱导 ATF4 表达以维持细胞稳态<sup>[19]</sup>。研究发现, PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路在调节内质网应激在肿瘤生长、神经退行性病变<sup>[20]</sup>、免疫反应<sup>[21]</sup>等过程中发挥关键作用。Ikeda 等<sup>[11]</sup>发现, 晶状体诱导近视激活巩膜中 IRE1、PERK、ATF6, 利用药理学抑制 PERK 和 ATF6 可抑制近视的进展。氧诱导的视网膜病变小鼠视网膜中 PERK 磷酸化水平增加, 抑制 PERK 磷酸化显著减少视网膜新生血管形成和视网膜神经节细胞的损伤, 改善小鼠视网膜损伤<sup>[22]</sup>。本研究发现, 在缺氧诱导的 SF 中 PERK 和 EIF2 $\alpha$  磷酸化水平被激活, ATF4 表达升高。敲降 FGF2 抑制 PERK 和 EIF2 $\alpha$  的激活并降低 ATF4 表达。通过 PERK 抑制剂 GSK2606414 处理抑制 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路的激活, 促进 SF 细胞增殖和 collagen I 合成、减少细胞凋亡。

综上所述, 缺氧刺激诱导 SF 中 FGF2 高表达, 敲降 FGF2 通过抑制 PERK/EIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路激活, 促进 SF 增殖和 collagen I 合成, 降低细胞凋亡率。FGF2 可能是缺氧引起的近视治疗的潜在靶标。

### [参考文献]

- [1] Karthikeyan S K, Ashwini D L, Priyanka M, et al. Physical activity, time spent outdoors, and near work in relation to myopia prevalence, incidence, and progression: An overview of systematic reviews and meta-analyses[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2022, 70(3): 728-739.
- [2] Karl A, Makarov F N, Koch C, et al. The ultrastructure of rabbit sclera after scleral crosslinking with riboflavin and blue light of different intensities[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(8): 1567-1577.
- [3] Shi W Q, Li T, Liang R, et al. Targeting scleral remodeling and myopia development in form deprivation myopia through inhibition of EFEMP1 expression[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(3): 166981.
- [4] Lin X, Lei Y, Pan M, et al. Augmentation of scleral glycolysis promotes myopia through histone lactylation[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(3): 511-525. e7.
- [5] Xue M, Li B, Lu Y, et al. FOXM1 participates in scleral remodeling in myopia by upregulating APOA1 expression through METTL3/YTHDF2[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(1): 19.
- [6] Wang X, Hui Q, Jin Z, et al. Roles of growth factors in eye development and ophthalmic diseases[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 51(5): 613-625.
- [7] Qin Y, Liu T, Zhang Z, et al. Scleral remodeling in early adulthood: the role of FGF-2[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 20779.
- [8] An J, Hsi E, Zhou X, et al. The FGF2 gene in a myopia animal model and human subjects[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 471-478.
- [9] Kolodeeva O E, Kolodeeva O E, Averinskaya D A, et al. Induction of the PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4 pathway in M1 macrophages under endoplasmic reticulum stress[J]. *Dokl Biochem Biophys*, 2024, 517(1): 264-268.
- [10] Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(30): 7091-7100.
- [11] Ikeda S I, Kurihara T, Jiang X, et al. Scleral PERK and ATF6 as targets of myopic axial elongation of mouse eyes[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5859.
- [12] Holden B A, Fricke T R, Wilson D A, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from

- 2000 through 2050[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1036–1042.
- [13] Cooper J, Tkatchenko A V. A Review of current concepts of the etiology and treatment of myopia[J]. *Eye Contact Lens*, 2018, 44(4): 231–247.
- [14] Wang X, Fan W, Li N, et al. YY1 lactylation in microglia promotes angiogenesis through transcription activation-mediated upregulation of FGF2[J]. *Genome Biol*, 2023, 24(1): 87.
- [15] Lee J, Jung E, Heur M. Injury induces endothelial to mesenchymal transition in the mouse corneal endothelium in vivo via FGF2[J]. *Mol Vis*, 2019, 25: 22–34.
- [16] Lee J G, Heur M. Interleukin-1 $\beta$  enhances cell migration through AP-1 and NF- $\kappa$ B pathway-dependent FGF2 expression in human corneal endothelial cells[J]. *Biol Cell*, 2013, 105(4): 175–189.
- [17] Flokis M, Lovicu F J. FGF-2 Differentially Regulates Lens Epithelial Cell Behaviour during TGF- $\beta$ -Induced EMT[J]. *Cells*, 2023, 12(6): 110.
- [18] Shao Z, Wu J, Du G, et al. Young bone marrow Sca-1 cells protect aged retina from ischaemia-reperfusion injury through activation of FGF2[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 6176–6189.
- [19] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation[J]. *Science*, 2011, 334(6059): 1081–1086.
- [20] Wan H, Wang Q, Chen X, et al. WDR45 contributes to neurodegeneration through regulation of ER homeostasis and neuronal death[J]. *Autophagy*, 2020, 16(3): 531–547.
- [21] Raines L N, Zhao H, Wang Y, et al. PERK is a critical metabolic hub for immunosuppressive function in macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(3): 431–445.
- [22] Shi S, Ding C, Zhu S, et al. PERK inhibition suppresses neovascularization and protects neurons during ischemia-induced retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(11): 17.