

巩膜重塑在近视防治中的研究进展

郜若山^{1,2}, 祝悦^{1,2}, 唐月瑶^{1,2}, 刘雪², 颀瑞萍²

引用: 郜若山, 祝悦, 唐月瑶, 等. 巩膜重塑在近视防治中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(4): 594-599.

基金项目: 国家自然科学基金(No.82560960); 甘肃省中医药科研课题(No.GZKP-2023-14, GZKG-2024-50); 甘肃中医药大学研究生创新创业资助项目(No.2026CXCY-277)

作者单位:¹(730000)中国甘肃省兰州市, 甘肃中医药大学中医临床学院;²(730020)中国甘肃省兰州市, 甘肃中医药大学附属医院眼科

作者简介: 郜若山, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治眼表、眼底疾病的基础和临床。

通讯作者: 颀瑞萍, 女, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治眼表、眼底疾病的基础和临床. 13919914952@163.com

收稿日期: 2025-08-23 修回日期: 2026-02-13

摘要

近视是全球范围内高发的屈光不正性疾病, 其病理核心之一是眼轴过度增长所伴随的巩膜重塑。巩膜作为维持眼球形态与生物力学稳定的关键外层组织, 其细胞成分、细胞外基质代谢及调控网络的异常改变在近视发生发展中起着决定性作用。文章系统梳理了近年来巩膜重塑领域的研究进展, 重点从细胞与分子层面阐释了巩膜成纤维细胞功能失调、细胞外基质代谢紊乱(如胶原含量下降、MMP-2/TIMP-2平衡破坏)以及转化生长因子- β 、Wnt/ β -catenin、MAPK等多条信号通路的复杂调控网络在驱动巩膜变薄、力学强度下降中的作用机制。同时, 文章综合分析了炎症反应、新型调控轴(如FOXO1/METTL3/APOA1)等因素在巩膜重塑中的潜在角色及现有研究中的争议点。在此基础上, 进一步探讨了以巩膜为靶点的干预策略(如调控特定通路、补充外源性因子等)的研究现状与应用前景, 旨在为深入理解近视病理机制及开发新的防治手段提供理论依据和方向参考。

关键词: 巩膜重塑; 近视; 细胞与分子机制; 信号通路

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.4.07

Research progress on scleral remodeling in the prevention and control of myopia

Gao Ruoshan^{1,2}, Zhu Yue^{1,2}, Tang Yueyao^{1,2}, Liu Xue², Xie Ruiping²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82560960); Traditional Chinese Medicine Research Project of Gansu Province (No. GZKP-2023-14, GZKG-2024-50); Innovation and Entrepreneurship Funding Project for Postgraduates, Gansu University of Chinese Medicine (No.2026CXCY-277)

¹College of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, Gansu Province, China

Correspondence to: Xie Ruiping. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, Gansu Province, China. 13919914952@163.com
Received: 2025-08-23 Accepted: 2026-02-13

Abstract

• Myopia is a highly prevalent refractive error worldwide, with scleral remodeling accompanying excessive axial elongation being one of its core pathological features. As the crucial outer layer responsible for maintaining eyeball morphology and biomechanical stability, the sclera plays a decisive role in the pathogenesis and progression of myopia through abnormal alterations in its cellular components, extracellular matrix (ECM) metabolism, and regulatory networks. This review systematically summarizes recent research advances in scleral remodeling. It focuses on elucidating, from cellular and molecular perspectives, the mechanisms by which dysfunction of scleral fibroblasts, dysregulation of ECM metabolism (e.g., decreased collagen content, disrupted MMP-2/TIMP-2 balance), and complex regulatory networks involving multiple signaling pathways such as TGF- β , Wnt/ β -catenin, and MAPK drive scleral thinning and reduced mechanical strength. Concurrently, the review provides a comprehensive analysis of the potential roles and existing controversies regarding factors like inflammatory responses and novel regulatory axes (e.g., FOXO1/METTL3/APOA1) in scleral remodeling. Furthermore, it discusses the current research status and application prospects of sclera-targeted intervention strategies (e.g., modulating specific pathways, supplementing exogenous factors), aiming to provide a theoretical basis and directional reference for a deeper understanding of myopia pathogenesis and the development of new prevention and treatment approaches.

• KEYWORDS: scleral remodeling; myopia; cellular and molecular mechanisms; signaling pathways

Citation: Gao RS, Zhu Y, Tang YY, et al. Research progress on scleral remodeling in the prevention and control of myopia. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(4): 594-599.

0 引言

近视(myopia)是视力丧失的常见原因和是全球视力受损的首要原因^[1],它显著提高了多种严重眼病的风险,如近视性黄斑变性(MMD)、视网膜损伤、青光眼、白内障,甚至致盲^[2-4]。流行病学显示,全球近视患病率预计将从2010年世界人口的27%上升至2050年的52%。中国儿童和青少年的近视率已经超过50%^[5-6],2022年我国儿童青少年总体近视率为51.9%^[7]。研究表明,遗传基因多态性、长时间的近距离用眼以及户外活动不足,都是导致近视发生的关键因素^[8]。基础机制上,眼球的前后径过度增长是近视发生的主要原因,尤其是在视网膜与巩膜信号通路的相互作用下,巩膜重塑过程是导致眼轴延长的关键^[9-10]。近年来,随着分子生物学与生物力学研究的深入,巩膜重塑领域取得了显著进展。本综述系统梳理近年巩膜重塑在近视发生发展及防治中的研究进展,重点从细胞与分子层面总结巩膜成纤维细胞、细胞外基质及相关生长因子和炎症因子的作用,概述参与巩膜重塑的关键信号通路及其调控网络,并讨论以巩膜重塑为靶点的近视防治策略与应用前景,为后续研究及临床转化提供参考。

1 近视与巩膜及巩膜重塑的关系

近视的本质是眼轴过度增长导致的屈光不正,而巩膜作为决定眼球轴向长度的“外壳”,其结构重塑被视为近视发生发展的核心环节。巩膜是眼球的外层坚韧组织,由成纤维细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)构成致密的结缔组织,占人眼外层的85%。其中ECM以I型胶原蛋白和弹性纤维为主要骨架,并含蛋白多糖,共同形成具有高度的不透明性和坚固性的结构^[11]。巩膜具有支撑眼球、维持眼球形态和内容物压力、调控眼球运动、保护眼内精细结构的作用,其厚度、成分及生物力学特性的改变与近视的发展密切相关。在眼球生长发育的过程中,成纤维细胞和ECM相互作用,共同调节巩膜扩张和维持巩膜的生物力学特性^[12]。

在正常状态下,巩膜依赖胶原纤维和蛋白多糖构成的复杂细胞网络,维持其高弹性模量和机械强度,从而有效抵抗眼内压,稳定眼轴。然而,在近视发生过程中,巩膜后极部变薄,胶原纤维数量减少、排列紊乱,蛋白多糖含量下降,导致巩膜变薄、弹性模量和机械强度降低。巩膜因而难以抵抗眼内压,眼球向后极扩张,引发眼轴的被动过度增长,最终导致近视的发生^[13]。这一系列改变体现了巩膜重塑过程的动态特征,其核心机制在于ECM中胶原蛋白和蛋白聚糖等成分的合成减少与分解加剧,进而导致巩膜纤维成分紊乱、结构变薄和延展。值得注意的是,成纤维细胞在此过程中发挥关键作用,它们可通过外泌体的形式分泌胶原蛋白、基质蛋白以及间质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),直接调控ECM的代谢,参与并加速巩膜的重塑过程。

2 巩膜重塑的细胞与分子机制

2.1 巩膜成纤维细胞 巩膜成纤维细胞是巩膜组织中主要细胞类型,负责维持巩膜结构的完整性和ECM的动态平衡。其通过调节胶原蛋白和蛋白多糖等ECM成分的合成与降解,维持巩膜的机械强度和弹性,是巩膜重塑过程中发挥关键作用的细胞^[11]。在正常状态下,这些细胞通

过产生胶原蛋白、分泌金属蛋白酶抑制因子(如TIMP-2),维持ECM代谢稳定。然而,在近视发展过程中,巩膜成纤维细胞的功能发生改变,其增殖能力下降、胶原合成减少,ECM代谢失衡,导致巩膜逐渐变薄、弹性减弱,难以有效抵抗眼内压,眼轴因而被动延长。同时,近视眼中巩膜厚度下降使得成纤维细胞所承受的机械应变增加,作为机械敏感细胞,它们会响应眼压波动,诱导MMP-2基因表达剂量依赖性上调,而TIMP-2表达受到抑制,造成MMP-2/TIMP-2比值失衡,加速胶原蛋白的降解,进一步推动巩膜重塑^[14]。此外,部分成纤维细胞在应激环境中向肌成纤维细胞分化,增强了纤维化进程,使巩膜更加柔软,力学支撑能力进一步下降。近年来研究表明,通过调控巩膜成纤维细胞的功能状态,恢复其正常ECM调控能力,有望延缓甚至逆转近视相关的巩膜重塑过程,为近视防治提供新思路和干预靶点^[15-16]。

2.2 ECM和MMPs及金属蛋白酶组织抑制剂 ECM是巩膜维持结构和生物力学特性的基础,由I型和III型胶原蛋白(COL1A1、COL3A1)、弹性蛋白以及糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAGs)等组成,以维持巩膜的刚性和弹性。ECM代谢的动态平衡是维持巩膜组织稳定性的关键因素之一。已有研究发现,在形觉剥夺性近视(FDM)豚鼠模型中,巩膜胶原蛋白合成降低可达40%以上,近视进展与巩膜中ECM成分的显著减少密切相关,特别是胶原蛋白含量的下降,成为导致巩膜变薄、机械强度下降及眼轴延长的关键病理基础^[17]。

ECM代谢的动态平衡与MMPs及金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)密切相关。在近视发生过程中,MMPs尤其是MMP-2的表达活性显著上调,而TIMP-2的转录受到抑制,二者之间的失衡导致基质成分过度降解,巩膜ECM结构遭受破坏,弹性下降,进一步促使眼轴延长^[18-19]。MMP-2作为一种关键的ECM成分降解酶,在组织重塑、细胞迁移和近视性巩膜变化中发挥重要作用,其活性过高可显著削弱巩膜抵抗外力的能力,一项研究显示,在FDM动物模型中,巩膜MMP-2的mRNA表达上调了约2.5倍,而TIMP-2表达则下降^[20]。TIMP-2是MMP-2的天然抑制剂,通过与MMP-2形成复合物来调节其活性,防止过度的ECM降解。因此,MMPs与TIMPs之间的平衡调节构成巩膜重塑中的核心机制^[18]。

2.3 转化生长因子和成纤维生长因子 转化生长因子 β (TGF- β)和成纤维生长因子(FGF)是调控巩膜结构和ECM代谢的重要生长因子。TGF- β 作为多功能细胞因子,在细胞增殖、分化、ECM重塑等过程中发挥核心作用。其表达减少可导致胶原蛋白合成下降、MMPs活性升高,进而破坏ECM代谢平衡,加速ECM降解,促进巩膜重塑并加速近视进展^[21]。研究发现,高度近视患者眼轴延长区域的TGF- β 水平升高,且与MMP-2表达呈正相关^[22]。Gentle等^[23]报道TGF- β 能调节硬膜胶原合成,影响树鼯巩膜的重塑过程。实验亦证实,TGF- β 下调会显著抑制巩膜成纤维细胞中胶原蛋白的合成,提示其在近视性巩膜变薄中具有关键调节作用。

FGF则主要通过促进巩膜成纤维细胞的增殖与ECM

合成,维持巩膜厚度和机械强度。研究表明,近视眼中的FGF表达减少,导致成纤维细胞增殖能力下降,进一步抑制胶原蛋白和其他ECM成分的合成,加剧巩膜变薄和弹性降低。TGF- β 和FGF信号的功能失调共同构成近视相关巩膜重塑的重要原因。近年来,针对上述机制,已有研究尝试通过外源性补充FGF或激活TGF- β 信号通路以维持巩膜ECM代谢的稳定,从而延缓眼轴过度延长,为近视防控提供了潜在的干预靶点,但其临床转化潜力及长期安全性有待评估^[24]。

2.4 含有表皮生长因子的纤连蛋白细胞外基质蛋白1 含有表皮生长因子的纤连蛋白细胞外基质蛋白1(EGF-containing fibulin extracellular matrix protein 1, EFEMP1)是一种广泛存在于基底膜、弹性纤维和结缔组织中的糖蛋白,在维持组织结构、基底膜稳定性和ECM结构的完整性中发挥重要作用^[25-26]。作为ECM的关键支架蛋白,EFEMP1在超分子组装和组织重塑过程中具有协调功能^[27-28]。

在FDM豚鼠模型中,研究发现巩膜中EFEMP1表达显著上调^[29]。近视进展过程中,眼轴的加速伸长伴随着ECM合成减少与降解加强,破坏了巩膜组织的结构稳定性。EFEMP1在此过程中可能通过调节ECM结构的重组与降解,参与巩膜的重塑。进一步研究表明,EFEMP1表达水平与近视的严重程度呈正相关,提示其可能在中轴性近视的发生与发展中发挥调控作用^[28]。

2.5 炎症因子 炎症反应在巩膜重塑过程中起着关键作用^[30]。炎症因子是一类参与炎症反应的多肽物质,能够有效调节眼部组织的新陈代谢并维持局部内环境稳态^[31]。研究表明,近视的发展常伴随巩膜中的轻度炎症反应,主要表现为免疫细胞浸润及多种炎症因子的释放。炎症因子可直接影响巩膜成纤维细胞的增殖、分化和ECM合成,诱导巩膜结构改变,从而推动巩膜重塑^[32-33]。其中,白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和TGF- β 等关键因子可导致胶原纤维降解与新胶原合成失衡,从而导致巩膜结构的改变^[34-35]。从机制上看,IL-6主要由单核巨噬细胞、血管内皮细胞及成纤维细胞分泌,不仅参与炎症反应,还具免疫调节功能。此外,炎症刺激可引起MMP-2表达上调,从而分解ECM成分并促进巩膜基质重塑^[36-37]。IL-6与MMP-2之间的协同作用,在调节基质代谢延缓近视进展中具有潜在治疗价值。此外,NLRP3炎症小体是炎症反应调控中的重要蛋白复合体,其通过激活NF- κ B信号通路促进炎症因子表达^[38]。在FDM动物模型中,NLRP3上调可增强MMP-2表达,从而促进I型胶原蛋白 α 1链(COL1A1)的降解,进而影响巩膜稳定性并加快近视进展^[36]。

3 影响巩膜重塑的信号通路

3.1 TGF- β 信号通路 TGF- β 信号通路在巩膜重塑中发挥核心调控作用,尤其在近视发生机制的研究中受到广泛关注^[39]。TGF- β 作为调控ECM动态平衡的关键因子,主要通过Smad依赖及非Smad通路协同,调节胶原蛋白的合成、降解以及组织纤维化过程。同时,该信号通路还通过调控MMPs及其TIMPs的活性,影响ECM的降解与重塑^[40]。TGF- β 不仅影响巩膜成纤维细胞的增殖、分化与

凋亡,还通过Smad依赖通路调节ECM成分的表达,从而调控巩膜结构的重塑。此外,TGF- β 与IL-6之间存在协同作用,共同调控成纤维细胞功能,进一步加剧或缓解ECM代谢失衡^[34]。

在力学方面,TGF- β 可增强赖氨酰氧化酶(LOX)的表达,促进胶原蛋白交联,进而增强巩膜的机械强度^[41]。巩膜的刚性与抗变形能力与其ECM成分密切相关,TGF- β 通过调控胶原蛋白与弹性蛋白的生成与降解,显著影响巩膜的生物力学特性。值得注意的是,机械张力可通过激活TGF- β 信号,调控相关基因表达,从而引起巩膜厚度和刚度的变化^[14]。在近视发展的早期阶段,TGF- β 信号活性常被抑制,导致ECM调控失衡、巩膜机械稳定性的下降。而周期性应变能够增强TGF- β 对巩膜成纤维细胞的信号传导,改变其转录活性与迁移反应,导致ECM的持续重塑^[42]。整体来看,TGF- β 信号通路在巩膜生物学行为的调节中处于关键地位,是连接外界机械刺激与细胞内反应的核心枢纽。

3.2 Wnt/ β -catenin信号通路 Wnt/ β -catenin信号通路在巩膜成纤维细胞功能及ECM代谢调节中至关重要,可影响胶原合成降解与细胞表型转变,在近视相关巩膜重塑中发挥双重调控作用。FDM模型中该通路显著活化, β -catenin、Wls等关键因子表达升高,提示其与近视诱导的巩膜重塑密切相关。通路激活后, β -catenin入核结合TCF/LEF诱导下游靶基因,调控I型胶原合成及MMPs活性,最终导致胶原降解增加、巩膜变薄及生物力学下降^[43]。阻断该通路可抑制FDM模型眼轴增长与巩膜重塑,恢复胶原表达及巩膜细胞活性,为其作为治疗靶点提供实验依据^[44]。此外,该通路与TGF- β 通路协同,加剧胶原过度降解与纤维重排,削弱巩膜稳定性,促进近视进展^[43]。值得注意的是,TGF- β 与Wnt通路之间存在广泛的串扰,可能形成协同或拮抗网络,共同精细调控重塑过程,但其在近视巩膜中的具体交互机制有待阐明。

3.3 MAPK信号通路 MAPK信号通路包括ERK、JNK和p38三条主要亚型通路,每条通路在细胞功能调控中发挥特异性作用。在巩膜重塑过程中,MAPK信号通路通过调控巩膜成纤维细胞的增殖、分化和凋亡,参与调节ECM代谢与组织结构的变化^[45]。炎症刺激可诱导MAPK通路活化,多种炎症因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)可激活MAPK通路,通过下游激酶加强反应,并促进核因子- κ B(NF- κ B)等转录因子的激活,进一步诱导炎症反应^[46]。在眼部,MAPK通路不仅参与干眼、角膜炎、过敏性结膜炎等炎症疾病的发生,还可调节视网膜神经节细胞的凋亡,导致眼组织结构受损^[47]。在近视相关的巩膜重塑中,MAPK通路的持续激活促进了炎症因子的释放及MMP-2表达上调,导致I型胶原的降解和ECM结构的破坏,最终引发胶原蛋白裂解,引起巩膜重塑和近视的发生^[48]。

3.4 PI3K/AKT信号通路 PI3K/AKT信号通路是一条关键的细胞内信号转导通路,广泛参与细胞代谢、转移、增殖、生长、生存及囊泡运输等生命活动。在巩膜重塑过程中,该通路通过调控成纤维细胞的活性与ECM代谢,发挥重要调节作用^[49]。该通路的核心分子AKT在PI3K激活后被磷酸化,进而启动多个下游靶点,促进成纤维细胞的

存活与增殖,维持组织结构稳定性。此外,PI3K/AKT 信号通路还与 ECM 代谢密切相关,有研究通过生物信息学分析发现,PI3K/AKT 信号通路能够通过调控 MMPs 的表达,调节 ECM 的合成与降解,是巩膜 ECM 重塑的关键通路。在正常情况下,该机制有助于维持 ECM 平衡;但在病理状态下,通路的异常激活可能引发 ECM 的过度沉积和纤维化,进而导致巩膜结构异常、可塑性增强,促进近视的进展。值得注意的是,PI3K/AKT 信号还与 TGF- β 通路存在协同调控作用。两者联合作用可显著增强成纤维细胞的活性,促进胶原蛋白的生成,加剧巩膜重塑过程^[50]。因此,PI3K/AKT 信号通路不仅是调控巩膜稳态的关键节点,其异常激活亦可能成为近视发展的驱动因素。针对该通路的分子干预,有望为控制巩膜异常增生和延缓近视提供新思路。

3.5 FOXM1/METTL3/APOA1 轴 FOXM1 是 FOX 转录因子家族中的转录因子,广泛参与细胞周期调控、增殖和凋亡过程,在多种肿瘤中被认为是不良预后标志物^[51]。脂蛋白 A1(APOA1) 是高密度脂蛋白(HDL)的主要组成部分,具备抑制眼轴过度增长的能力,被认为可能是参与近视进展的调控^[52-53]。在缺氧诱导的近视模型中,叉头框蛋白 M1(FOXM1)与甲基转移酶样 3(METTL3)高度表达并结合。研究表明,APOA1 是人类病理近视的潜在关键蛋白质和治疗靶点。FOXM1 参与近视巩膜重塑,并通过 METTL3/YTHDF2 调控 APOA1 表达水平,抑制肌成纤维细胞转分化,增强了巩膜成纤维细胞 HSF 细胞中 I 型胶原蛋白的合成,减缓胶原降解失衡,进而稳定巩膜组织结构。FOXM1/METTL3/APOA1 轴作为一种新发现的分子调控机制,在近视相关的巩膜重塑中发挥了抑制性调节作用,具有潜在的干预价值,为病理性近视治疗提供了新的生物靶点^[53],但其在整个近视谱系中的普遍性及作为治疗靶标的可行性需进一步探索。

3.6 RhoA/ROCK 信号通路 RhoA 是一种小 GTP 酶,在细胞骨架重塑、细胞形态调节、黏附、迁移及表型转化等过程中发挥关键作用^[54]。其下游效应蛋白 ROCK 可被 RhoA 激活,共同发挥作用,参与应力纤维的形成、焦点黏附复合体的组装以及巩膜成纤维细胞收缩能力的调控,将机械刺激转化为生物反应^[55],在增强细胞骨架结构的稳定性与收缩能力方面发挥关键作用^[56]。研究表明,在巩膜重塑过程中,RhoA/ROCK 信号通路的活性增加会增强成纤维细胞的机械应答能力,影响其在组织中的运动性和 ECM 的合成。RhoA/ROCK 信号通路的异常激活可能导致巩膜组织的过度收缩和僵硬,改变巩膜的机械特性,并可能与纤维化及眼球变形有关^[57]。因此,RhoA/ROCK 通路的异常活化被认为是巩膜病理性重塑的重要诱因。抑制该通路可能成为预防近视相关巩膜重塑的新型治疗策略。

3.7 AREG/ERK/MMP-2 信号通路 双调蛋白(AREG)是表皮生长因子(EGF)家族的成员,具有双重生物学功能,既可诱导正常成纤维细胞的增殖,也可抑制部分肿瘤细胞的生长^[58]。研究表明 AREG 参与近视的形成,在晶状体诱导的近视和原发性近视的干预中可促进眼轴伸长^[59-61]。在巩膜重塑机制中,AREG 通过激活下游 ERK

信号通路调控 MMP-2 的表达^[62]。MMP-2 上调可加速胶原蛋白降解,使巩膜组织结构变薄与变软,从而促进眼轴增长^[63],是促进近视发育中 ECM 重塑的关键变化^[64]。研究表明使用 AREG 抗体阻断 AREG/ERK/MMP-2 信号通路,可有效缓解 FDM 模型中的巩膜重塑过程,从而减缓眼轴延长。可见 AREG 通过 ERK/2-MMP-2 途径参与巩膜重塑,该信号轴已被明确与巩膜结构改变及近视发展密切相关,是一个具有潜在干预价值的新型分子靶点^[60,64]。

4 小结

近视的发生与巩膜的生物力学特性显著相关,巩膜重塑是近视发病与进展的核心机制,其研究在近视防治中具有重要意义。纤维母细胞功能失调和 ECM 代谢紊乱是导致巩膜厚度减少及生物力学强度下降的主要原因。巩膜成纤维细胞通过调节 ECM 的合成与降解,在巩膜结构稳定性中起关键作用。MMPs 及其抑制因子 TIMPs 共同影响 ECM 代谢的动态平衡;FGF、TGF- β 则通过多条信号通路参与巩膜的重塑。此外,炎症因子介导的炎症反应也对近视相关巩膜病理变化有重要影响。TGF- β 、Wnt/ β -catenin、MAPK、PI3K/AKT、FOXM1/METTL3/APOA1 轴及 RhoA/ROCK 等多条关键通路参与巩膜重塑。这些通路通过调控巩膜成纤维细胞活性、胶原代谢及 ECM 重构,对巩膜生物力学特性产生深远影响,成为近视防控的潜在靶点。然而,该领域仍存在诸多挑战与争议:不同研究模型间结果存在差异;多数机制研究仍处于动物实验阶段,向人类应用的转化需要谨慎;各信号通路之间复杂的交互网络尚未完全解析;针对巩膜重塑的靶向干预措施虽在实验中有望(如靶向特定通路、补充生长因子、抗炎治疗等),但其特异性、有效性及长期安全性距离临床应用仍有差距。未来研究方向应致力于:(1)应利用多组学技术和更接近人类病理的模型,系统阐明巩膜重塑的精确时空动态和核心驱动机制;(2)要加强临床-基础转化研究,寻找可监测巩膜重塑进程的生物标志物;另外还要探索安全、高效、靶向性强的巩膜强化或代谢调控策略,例如新型药物递送系统、基因治疗或生物材料应用;(3)整合中医整体观与方药干预研究,如探讨中药复方或活性成分对巩膜重塑相关多靶点的调控作用。深化对巩膜重塑的理解,不仅对揭示近视本质具有重要意义,也为开发阻断或逆转近视进展的创新疗法提供了充满前景的方向。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 郜若山论文选题与修改,初稿撰写;祝悦、唐月瑶、刘雪文献检索,数据分析;颀瑞萍选题指导,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] 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.
- [2] Bullimore MA, Ritchey ER, Shah S, et al. The risks and benefits of myopia control. *Ophthalmology*, 2021,128(11):1561-1579.
- [3] 王健全, 侯昕玥, 亢泽峰, 等. 中药明视方干预儿童低度近视心阳不足证的多中心、随机双盲安慰剂对照临床研究. *中医杂志*, 2024,65(6):587-593.
- [4] Nouraeinejad A. More than fifty percent of the world population will

be myopic by 2050. *Beyoglu Eye J*, 2021,6(4):255-256.

[5] Tuo YR, Zhang GC, Yi H. Vision for the future: pioneering strategies in China's battle against myopia. *Eye*, 2024, 38 (16): 3042-3044.

[6] Ahn J, Kim G, Choi M. A bibliometric analysis of myopia research in east Asia in the 21st century: the socio-economic status and quantitative analysis. *Inquiry*, 2023,60:469580231174333.

[7] 国家卫生健康委. 近视防治指南(2024年版). 2024. https://www.gov.cn/zhengce/202406/content_6957667.htm

[8] Lacs JEM. Evaluating the multifaceted approach to myopia prevention: beyond outdoor time for overweight children. *J Public Health (Oxf)*, 2025,47(1):e152-e153.

[9] Ikeda SI, Kurihara T, Jiang XY, et al. Scleral PERK and ATF6 as targets of myopic axial elongation of mouse eyes. *Nat Commun*, 2022,13(1):5859.

[10] Jonas JB, Spaide RF, Ostrin LA, et al. IMI—nonpathological human ocular tissue changes with axial myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(6):5.

[11] Watson PG, Young RD. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exp Eye Res*, 2004,78(3):609-623.

[12] Harper AR, Summers JA. The dynamic sclera; Extracellular matrix remodeling in normal ocular growth and myopia development. *Exp Eye Res*, 2015,133:100-111.

[13] Zhang HM, Zhou YT, Wen DD, et al. Noncoding RNAs: master regulator of fibroblast to myofibroblast transition in fibrosis. *Int J Mol Sci*, 2023,24(2):1801.

[14] Li XM, Liu XJ, Yu YX, et al. Covariation of scleral remodeling and PI3K/Akt signaling pathway in experimental myopia. *Sci Rep*, 2025,15:12476.

[15] 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.

[16] Yang QY, Lv S, Zhu HR, et al. A potential research target for scleral remodeling: effect of miR-29a on scleral fibroblasts. *Ophthalmic Res*, 2022,65(5):566-574.

[17] 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):1971-1981.

[18] Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017,147:1-73.

[19] 曹新萍. 针刺通过 RA/TGF-β1/MMPs 信息通路干预大鼠近视机制研究. *亚太传统医药*, 2024,20(7):36-39.

[20] DeCoux A, Lindsey ML, Villarreal F, et al. Myocardial matrix metalloproteinase-2: inside out and upside down. *J Mol Cell Cardiol*, 2014,77:64-72.

[21] Sun Y, Sha YR, Yang J, et al. Collagen is crucial target protein for scleral remodeling and biomechanical change in myopia progression and control. *Heliyon*, 2024,10(15):e35313.

[22] Zheng LM, Liao ZY, Zou J. Animal modeling for myopia. *Adv Ophthalmol Pract Res*, 2024,4(4):173-181.

[23] Gentle A, Liu YY, Martin JE, et al. Collagen gene expression and the altered accumulation of scleral collagen during the development of high myopia. *J Biol Chem*, 2003,278(19):16587-16594.

[24] 刁春贤, 郭俊国, 吴秋欣, 等. 中药干预巩膜重塑: TGF-β/BMP 通路在改善近视中的研究进展. *新中医*, 2024, 56(17): 190-195.

[25] Almeida SFF, Santos L, Sampaio-Ribeiro G, et al. Unveiling the

role of osteosarcoma-derived secretome in premetastatic lung remodelling. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023,42(1):328.

[26] Raman R, Ali Bahri M, Deguedre C, et al. A zebrafish mutant in the extracellular matrix protein gene efemp1 as a model for spinal osteoarthritis. *Animals*, 2024,14(1):74.

[27] Sen S, Udaya P, Maheshwari JJ, et al. Profiling of idiopathic macular hole vitreous proteome identifies the role of extracellular matrix remodeling, epithelial-mesenchymal transformation and unfolded protein-response pathways. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(5): 2027-2040.

[28] Shi WQ, Li T, Liang RB, et al. Targeting scleral remodeling and myopia development in form deprivation myopia through inhibition of EFEMP1 expression. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2024, 1870(4):166981.

[29] Shi WQ, Wan T, Li B, et al. EFEMP1 is a potential biomarker of choroid thickness change in myopia. *Front Neurosci*, 2023,17:1144421.

[30] Xu R, Zheng J, Liu LQ, et al. Effects of inflammation on myopia: evidence and potential mechanisms. *Front Immunol*, 2023,14:1260592.

[31] Xu HP, Chen M. Immune response in retinal degenerative diseases—Time to rethink? *Prog Neurobiol*, 2022,219:102350.

[32] Wei CC, Kung YJ, Chen CS, et al. Allergic conjunctivitis-induced retinal inflammation promotes myopia progression. *EBioMedicine*, 2018,28:274-286.

[33] Wen Y, Ren C, Zhu L, et al. Unmasking of molecular players: proteomic profiling of vitreous humor in pathologic myopia. *BMC Ophthalmol*, 2024,24(1):352.

[34] Liu L, Zhou WJ, Fan YJ, et al. Effect of interleukin 6 on scleral fibroblast proliferation, differentiation, and apoptosis involved in myopic scleral remodeling. *Ophthalmic Res*, 2022,65(5):529-539.

[35] 谷志明, 钟维琪, 廖莹. 炎症因子在近视发生发展中的作用研究进展. *眼科新进展*, 2024, 44(9):749-752.

[36] Zhao F, Wu H, Reinach PS, et al. Up-regulation of matrix metalloproteinase-2 by scleral monocyte-derived macrophages contributes to myopia development. *Am J Pathol*, 2020, 190(9): 1888-1908.

[37] Ikeda SI, Kurihara T, Toda M, et al. Oral bovine milk lactoferrin administration suppressed myopia development through matrix metalloproteinase 2 in a mouse model. *Nutrients*, 2020,12(12):3744.

[38] Sharma BR, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. *Nat Immunol*, 2021,22(5):550-559.

[39] Xi LY, Yip SP, Shan SW, et al. Region-specific differential corneal and scleral mRNA expressions of MMP2, TIMP2, and TGFB2 in highly myopic-astigmatic chicks. *Sci Rep*, 2017,7(1):11423.

[40] Yang J, Ouyang XL, Fu H, et al. Advances in biomedical study of the myopia-related signaling pathways and mechanisms. *Biomed Pharmacother*, 2022,145:112472.

[41] Wilks BT, Evans EB, Howes A, et al. Quantifying cell-derived changes in collagen synthesis, alignment, and mechanics in a 3D connective tissue model. *Adv Sci*, 2022,9(10):2103939.

[42] Mozzer A, Pitha I. Cyclic strain alters the transcriptional and migratory response of scleral fibroblasts to TGFβ. *Exp Eye Res*, 2024, 244:109917.

[43] 柯碧莲. Wnt/β-catenin 通路在实验性近视中的作用机制及调控研究. 上海交通大学, 2024.

[44] Hu SY, Ouyang S, Liu HH, et al. The effect of Wnt/β-catenin pathway on the scleral remodeling in the mouse during form deprivation. *Int Ophthalmol*, 2021,41(9):3099-3107.

[45] Kim EK, Choi EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Arch Toxicol*, 2015,89(6):867-882.

- [46] Wang YF, Wang L, Zhang HW, et al. Immunostimulatory effects mechanism of polysaccharide extracted from *Acanthopanax senticosus* on RAW 264.7 cells through activating the TLR/MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Sci Rep*, 2025,15(1):13440.
- [47] Moustardas P, Aberdam D, Lagali N. MAPK pathways in ocular pathophysiology: potential therapeutic drugs and challenges. *Cells*, 2023,12(4):617.
- [48] Liao HL, Zhang L, Lu SM, et al. KIFC3 promotes proliferation, migration, and invasion in colorectal cancer *via* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Front Genet*, 2022,13:848926.
- [49] 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.
- [50] Liu C, Barger CJ, Karpf AR. FOXM1: a multifunctional oncoprotein and emerging therapeutic target in ovarian cancer. *Cancers*, 2021,13(12):3065.
- [51] Xu XT, Song ZK, Mao B, et al. Apolipoprotein A1 - related proteins and reverse cholesterol transport in antiatherosclerosis therapy: recent progress and future perspectives. *Cardiovasc Ther*, 2022,2022:4610834.
- [52] Bertrand E, Fritsch C, Diether S, et al. Identification of apolipoprotein A-I as a "STOP" signal for myopia. *Mol Cell Proteom*, 2006,5(11):2158-2166.
- [53] Wang HR, Zhang Y, Ozdamar B, et al. Regulation of cell polarity and protrusion formation by targeting RhoA for degradation. *Science*, 2003,302(5651):1775-1779.
- [54] Yuan Y, Li M, To CH, et al. The role of the RhoA/ROCK signaling pathway in mechanical strain - induced scleral myofibroblast differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(8):3619-3629.
- [55] Abiko H, Fujiwara S, Ohashi K, et al. Rho-guanine nucleotide exchange factors involved in cyclic stretch - induced reorientation of vascular endothelial cells. *J Cell Sci*, 2015,128(9):1683-1695.
- [56] Lohberger B, Kaltenecker H, Stüendl N, et al. Impact of cyclic mechanical stimulation on the expression of extracellular matrix proteins in human primary rotator cuff fibroblasts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016,24(12):3884-3891.
- [57] Feng XD, Degese MS, Iglesias - Bartolome R, et al. Hippo - independent activation of YAP by the GNAQ uveal melanoma oncogene through a trio - regulated rho GTPase signaling circuitry. *Cancer Cell*, 2014,25(6):831-845.
- [58] Fan Q, Verhoeven VJM, Wojciechowski R, et al. Meta-analysis of gene-environment-wide association scans accounting for education level identifies additional loci for refractive error. *Nat Commun*, 2016,7:11008.
- [59] Jiang WJ, Song HX, Li SY, et al. Amphiregulin antibody and reduction of axial elongation in experimental myopia. *EBioMedicine*, 2017,17:134-144.
- [60] Dong L, Shi XH, Kang YK, et al. Amphiregulin and ocular axial length. *Acta Ophthalmol*, 2019,97(3):e460-e470.
- [61] Iomdina E, Tarutta E, Markossian G, et al. Sclera as the target tissue in progressive myopia. *Pomeranian J Life Sci*, 2016,61(2):146-152.
- [62] Zhao CL, Cai CY, Ding Q, et al. Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 2020,20(1):478.
- [63] Huang LM, Pu JD, He F, et al. Positive feedback of the amphiregulin-EGFR-ERK pathway mediates PM2.5 from wood smoke - induced MUC5AC expression in epithelial cells. *Sci Rep*, 2017,7:11084.
- [64] She M, Li B, Li T, et al. Dynamic changes of AREG in the sclera during the development of form-deprivation myopia in guinea pigs. *Curr Eye Res*, 2022,47(3):477-483.