

PI3K/AKT/eNOS/NO 信号通路在重复低强度红光治疗近视中的研究进展

李慧¹, 朱勤², 胡敏²

引用: 李慧, 朱勤, 胡敏. PI3K/AKT/eNOS/NO 信号通路在重复低强度红光治疗近视中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(7):1222-1227.

基金项目: 2024 年度省科技计划项目 (No. 202401AY070001-289); 云南省卫生健康委员会医学领军人才培养计划 (No. L2018018); 昆明医科大学 2025 年学位与研究生教育创新基金 (No. 2025S368)

作者单位: ¹(650021) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学; ²(650021) 中国云南省昆明市, 云南大学附属医院 (云南省第二人民医院) 儿童眼科

作者简介: 李慧, 在读硕士研究生, 研究方向: 近视、弱视。

通讯作者: 胡敏, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 斜视、弱视、屈光不正、近视防控. fudanhumin123@sina.com

收稿日期: 2026-01-21 修回日期: 2026-05-15

摘要

近视已成为全球日益严重的公共卫生问题, 且其发病年龄逐渐年轻化, 发病率逐年上升, 尤其在青少年中更为显著。重复低强度红光治疗 (RLRL) 作为一种新兴的非侵入性干预手段, 近年来引起了广泛关注, 并显示出在近视控制中的潜力。文章综述了 PI3K/AKT 信号通路在 RLRL 中的作用, 特别是通过内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 磷酸化机制促进脉络膜增厚的研究进展。脉络膜增厚被认为是近视控制的重要环节。PI3K/AKT/eNOS/NO 信号通路的激活可能通过改善脉络膜血流和营养供应, 延缓眼轴增长。尽管已有一定的基础与临床研究支持这一机制, 但仍存在许多未解问题, 如 RLRL 的具体作用机制、安全性及其在不同人群中的适用性等。文章系统梳理了相关研究进展, 旨在为未来的研究提供参考, 并探讨 RLRL 在近视防控中的应用前景。

关键词: PI3K/AKT 轴; 内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 磷酸化; 脉络膜增厚; 低强度红光治疗; 近视

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.7.19

Advances in PI3K/AKT/eNOS/NO pathway in repeated low-intensity red light treatment for myopia

Li Hui¹, Zhu Qin², Hu Min²

Foundation items: the 2024 Yunnan Provincial Science and Technology Plan Project (No. 202401AY070001-289); the Yunnan Provincial Health Commission Medical Leader Talent Training Program (No. L2018018); the Kunming Medical University 2025

Degree and Postgraduate Education Innovation Fund (No. 2025S368)

¹Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China; ²Children's Ophthalmology Department, Affiliated Hospital of Yunnan University (The Second People's Hospital of Yunnan Province), Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Hu Min. Children's Ophthalmology Department, Affiliated Hospital of Yunnan University (The Second People's Hospital of Yunnan Province), Kunming 650021, Yunnan Province, China. fudanhumin123@sina.com

Received: 2026-01-21 Accepted: 2026-05-15

Abstract

• Myopia has become a growing public health issue globally, characterized by an earlier age of onset and a rising annual incidence rate, particularly among adolescents. Repeated low-intensity red light therapy (RLRL) has gained widespread attention in recent years as an emerging non-invasive intervention, showing promise for controlling myopia. This article examines the role of the PI3K/AKT signaling pathway in RLRL, specifically advances in promoting choroidal thickening via the phosphorylation mechanism of endothelial nitric oxide synthase (eNOS). Choroidal thickening is recognized as a critical part of myopia control. Activation of the PI3K/AKT/eNOS-NO signaling pathway may attenuate axial elongation by enhancing choroidal blood flow and nutrient supply. Although certain basic and clinical studies have supported this mechanism, many unresolved issues still remain, such as the specific mechanisms of RLRL action, its safety, and its applicability in different populations. This article systematically reviews the relevant research progress, aiming to provide a valuable reference for future studies and explore the application prospects of RLRL in myopia prevention and control.

• KEYWORDS: PI3K/AKT axis; endothelial nitric oxide synthase (eNOS) phosphorylation; choroidal thickening; low-intensity red light therapy; myopia

Citation: Li H, Zhu Q, Hu M. Advances in PI3K/AKT/eNOS/NO pathway in repeated low-intensity red light treatment for myopia. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(7):1222-1227.

0 引言

近视患病率的上升现已成为全球公共卫生的主要问题, 尤其在东亚地区, 青少年近视的发病率尤为显著。根

据现有数据,东亚地区初中生的近视发生率高达 80%^[1]。传统干预措施如光学矫正和药物控制虽然在一定程度上能够缓解近视进展^[2],但由于其局限性,越来越多的研究者开始探索新的治疗策略^[3]。其中,低强度红光疗法因其显著减缓近视发展的潜力而受到广泛关注,成为近视防控研究的热点之一^[4]。脉络膜作为眼球的重要结构,其主要功能是为眼部组织提供血液供应和营养支持。研究表明,脉络膜增厚与近视的发展密切相关^[5],尤其是在近视的进展过程中,脉络膜的结构和功能变化可能导致视网膜供血不足,引发一系列眼科并发症^[6]。重复低强度红光治疗(RLRL)在近视治疗中能显著增加脉络膜血流量,并导致脉络膜增厚^[7]。在此背景下,影响脉络膜的血流动力学和厚度成为研究的重要方向。有研究指出,磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)通路通过对内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)的磷酸化,促进一氧化氮(NO)的生成,有助于维持血管内皮功能和血管稳态,从而改善脉络膜的血流和厚度。这一机制在 RLRL 的作用下显得尤为重要,低强度红光可能通过 PI3K/AKT/eNOS 信号通路,提高 eNOS 的活性,进而促进 NO 的合成,帮助改善脉络膜的血流灌注和结构形态^[8-10]。本文旨在总结 PI3K/AKT/eNOS 轴在 RLRL 诱导脉络膜增厚中的作用机制,为近视的防控提供理论依据。通过深入探讨 RLRL 对 PI3K/AKT 信号通路的调控作用,本文将为近视的治疗和管理开辟新的思路和方法,特别是在改善脉络膜功能方面。希望通过这一综述,能够引起更多研究者关注 RLRL 在近视防控中的潜在应用,并推动相关领域的发展。

1 近视的病理生理机制与脉络膜的核心调控作用

1.1 近视发生的关键病理机制

近视的发病机制与巩膜的结构变化密切相关。研究表明,近视的形成与巩膜细胞外基质的降解以及巩膜生物力学强度的降低存在直接关联。在近视患者中,巩膜成纤维细胞会经历一系列重塑过程,导致巩膜厚度变薄及强度降低,从而促进眼轴的延长。眼轴的延长不仅会影响屈光状态,还可能引发其他并发症,例如视网膜脱离和黄斑病变。此外,炎症反应被认为在近视的发展中扮演重要角色,过度活跃的炎症反应可能通过诱导巩膜重塑和眼轴延长,加速近视的进程^[11]。

视网膜的信号调控机制在近视的发展中同样扮演着重要角色。研究显示,视网膜色素上皮(RPE)/脉络膜可以通过与视网膜的代谢偶联,激活脯氨酸代谢,进而参与近视发展机制^[12]。RPE 细胞通过分泌多种生物活性因子,如碱性成纤维生长因子 2 和血管内皮生长因子 A,来调节脉络膜的功能或经脉络膜传递至巩膜,将局部视网膜信号转化为调控巩膜重塑的信号,进而影响眼球的生长与发育。此外,RPE 的功能异常也与多种眼病的发生密切相关,因此,理解 RPE 分泌因子的作用机制对近视的防治具有重要意义^[13]。

1.2 脉络膜在近视调控中的关键作用

脉络膜在近视的调控中起着至关重要的作用,研究进一步证实近视进展伴随脉络膜血管减少、血管内皮生长因子 A(VEGFA)表达下调以及显著的血流动力学改变^[14]。脉络膜的变薄与视网膜缺氧密切相关,缺氧状态将刺激眼轴的代偿性增长,该机制是近视发展的重要因素之一^[15-16]。在近视状态下,脉络膜的血流量可能会减少,从而导致营养供应不足,

进一步加剧视网膜的缺氧状态,形成恶性循环。此外,内源性收缩肽 ET-1 在眼部血流调节中起关键作用。高度近视患者的眼轴长度增大,导致视网膜和脉络膜的血流受到限制,血流剪切力的变化可能影响 ET-1 的产生与释放,从而干扰眼部血管内皮的功能,促进近视的病理发展^[17]。脉络膜的另一个重要功能是发挥营养支持作用,尤其是通过其丰富的毛细血管网为视网膜外层和 RPE 输送必要的葡萄糖和生长因子,如胰岛素样生长因子-1^[18]。这些营养物质对于维持视网膜的结构完整性和生理功能至关重要。同时,脉络膜循环系统的发育受多种小分子和分泌因子介导的视网膜组织与脉络膜基质组织间相互作用的调节^[19]。在近视发展过程中,脉络膜的营养运输功能可能发生障碍,进而诱发视网膜代谢紊乱,从而加速近视的进展^[20]。因此,研究脉络膜的血流动力学变化和营养运输功能及其在近视中的作用,对开发新的治疗策略具有重要意义。

2 RLRL 的生物学效应

2.1 RLRL 的光生物调节机制

RLRL 发挥红光对细胞的生物学效应,主要通过其对线粒体的影响实现。研究表明,红光能够激活线粒体中的细胞色素 C 氧化酶,增强 ATP 的合成,从而促进细胞代谢。在细胞能量需求增加的情况下,红光的照射能够有效改善线粒体的功能,尤其在急性缺氧模型中,低强度红光能够恢复线粒体的呼吸链功能,促进细胞的能量产生^[21]。此外,RLRL 还通过调控活性氧(ROS)的信号传导,激活转录因子如核因子 κ B(NF- κ B),进而调节细胞的炎症反应与修复过程^[22]。当 ROS 维持在低水平浓度时,它们能够促进细胞的生存和修复;若 ROS 过量积累,则会导致细胞损伤。因此,RLRL 通过合理控制 ROS 的生成,发挥了在细胞生物学过程中的重要调节作用^[23-24]。ROS 作为关键上游信号分子:RLRL 照射后,线粒体功能增强、呼吸链活性升高,导致可控的、低浓度的 ROS 释放^[25]。这类 ROS 并非造成氧化损伤,而是作为第二信使,特异性激活 Src 家族激酶(如 Src、Fyn),进而磷酸化并激活 PI3K 的催化亚基 p110 α ,启动 PI3K/Akt 信号级联。此外,研究提示细胞膜光感受器(如视紫红质 rhodopsin、非视觉 Opsin4 等)可能参与 RLRL 的初始信号感知。这些光敏受体在多种细胞中存在,受红光/近红外光激发后,可能通过 G 蛋白偶联或激酶关联方式,协同线粒体信号共同调控 PI3K/Akt 通路的活化^[26-27]。综上,可归纳出以下完整信号轴:RLRL \rightarrow 线粒体激活 \rightarrow 低水平 ROS 释放 \rightarrow Src 激酶激活 \rightarrow PI3K p110 α 亚基激活 \rightarrow AKT 磷酸化 \rightarrow eNOS 磷酸化 \rightarrow NO 生成增加。该通路进一步解释了 RLRL 在促进细胞存活、血管修复及抗凋亡等方面的分子基础。

2.2 RLRL 在近视动物模型中的证据

在近视动物模型研究中,RLRL 展现出了显著的效果。例如,在灵长类动物的研究中,脉络膜厚度变化与脉络膜毛细血管层血管面积密度、血管骨架密度和通量的变化,以及中大型血管层的血管骨架密度和重复低强度红光照射通量变化呈正相关^[28]。650 nm 的红光照射能够显著抑制形觉剥夺性近视的进展,具体表现为有效促进远视,缩短眼轴长度并增厚脉络膜^[29]。这种效果显示,RLRL 不仅能够影响眼部组织的生理状态,还能有效控制近视的发生与发展。进一步的

研究指出,RLRL的疗效与照射强度密切相关。在0.5–1.0 mW/cm²的强度范围内,疗效最佳,而过高的强度可能导致视网膜损伤,显示出剂量效应关系的重要性^[30]。这些研究结果为RLRL在近视治疗中的应用提供了理论基础,并提示在临床应用中应谨慎选择光强度,以最大限度地发挥其治疗潜能。

3 PI3K/AKT 信号通路的结构与功能

3.1 通路的核心组分 PI3K/AKT信号通路是细胞内的重要信号传导机制,主要负责调控细胞的增殖、存活及代谢等生物学过程。该通路的主要组成部分为PI3K与AKT^[31]。PI3K根据其结构和功能的差异可分为多个亚型,其中p110 α 在血管发育及血管生成中发挥关键角色,并与血流调节密切相关;值得注意的是,RLRL特异性激活PI3K的p110 α 亚型,而不作用于p110 β 或p110 γ 亚型。研究发现,抑制p110 α 会显著增强内皮细胞之间的重叠连接,稳定血管内皮黏附素(VE-cadherin)及血小板内皮细胞黏附分子1(PECAM-1)等连接蛋白的分布,减少肿瘤坏死因子(TNF)诱导的细胞形态变化及连接破坏,从而加强内皮屏障功能^[32]。此外,经RLRL刺激后,p110 α 通过与血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)结合,介导了脉络膜血管内皮细胞中PI3K/AKT通路的活化^[33]。AKT的磷酸化被认为是PI3K/AKT信号通路中的关键环节。AKT存在三种亚型:PKB α (Akt1)、PKB β (Akt2)和PKB γ (Akt3);研究表明,RLRL特异性激活其中的Akt1(PKB α)亚型,而Akt2和Akt3在此过程中无明显作用。AKT在Thr308和Ser473位点的磷酸化对其活性及下游底物的选择性具有显著影响,而在不同的生理和病理条件下,这种选择性可能导致多种生物学效应;具体而言,Akt1作为关键亚型,特异性介导了eNOS在Ser1177位点的磷酸化,从而调控脉络膜血管生成。例如,Thr308位点的磷酸化促进AKT的激活,而Ser473位点的磷酸化则诱导羧基末端的构象变化,从而实现AKT完全激活^[34-35];综上所述,p110 α 主要负责调控血管内皮屏障功能,而Akt1则特异性地通过上述磷酸化机制驱动血管生成及eNOS活化。

3.2 通路在血管功能调控中的作用 PI3K/AKT信号通路在血管功能调节中具有重要作用,特别是通过上调血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR2)来增强血管的通透性。多项研究表明,PI3K/AKT通路能够促进内皮细胞对VEGF的反应,从而提升其迁移及血管生成能力。此外,该通路在纤维化的发生与发展中起着核心调控作用,介导了上皮细胞损伤、免疫激活及成纤维细胞积累等多个关键环节^[36]。血流剪切应力的变化亦可通过整合素-PI3K轴维持血管稳态,层流剪切力通过激活PI3K/AKT信号通路,增强内皮细胞的适应性反应,从而提高其对血流变化的适应能力及修复能力^[37]。这一机制在动脉粥样硬化等疾病的进展中尤为重要,表明PI3K/AKT通路在血管功能调节及相关疾病的防治中具有重要的潜在治疗价值。PI3K/Akt通路通过促进内皮eNOS磷酸化,增强内皮细胞NO的合成,从而促进血管内皮修复,抑制内皮细胞凋亡,改善血管功能,延缓动脉粥样硬化的进程。同时,该通路也参与血管内皮的修复和代谢调控,抑制细胞凋亡,调节血小板活性及炎症反应,进而影响动脉粥样硬化的形成与发展。因此,针对该通路的调控策略具有潜在

的治疗价值,可以用于改善血管功能、抑制炎症及防止血栓形成^[38]。

4 eNOS 磷酸化与脉络膜血流调节

4.1 eNOS 的活性调控机制 eNOS的活性调控机制复杂,涉及多种磷酸化位点的动态变化。其中,Ser1177位点的磷酸化被认为是增强eNOS活性的关键调节机制。研究表明,Ser1177位点的磷酸化可能通过钙调蛋白(CaM)介导,从而提升eNOS的活性^[39]。在此情况下,eNOS能够合成更多的NO,在血管舒张及血流调节中发挥重要作用。同时,Thr495的磷酸化被认为是eNOS活性的负调节因子^[40]。Akt蛋白在Thr308位点的磷酸化对eNOS的Ser1177位点磷酸化具有显著调控作用,进一步揭示了Akt蛋白在不同磷酸化位点对eNOS活化及NO生成的调控机制,为调节与NO生成相关的心血管疾病(如高血压和动脉粥样硬化)提供了重要的临床意义^[41]。这些机制的相互作用决定了eNOS在维持血管内皮功能中的重要性。在多种病理状态下,这些调控机制的复杂性也变得更加明显。例如,在高血糖或氧化应激状态下,eNOS的磷酸化状态可能受到影响,导致内皮功能障碍。在这些情况下,由于磷酸化状态的变化,eNOS的活性可能降低,从而影响其产生NO的能力,最终导致血管功能的损害^[42]。因此,研究eNOS的活性调控机制不仅有助于理解其在生理状态下的功能,还为治疗相关的心血管疾病提供潜在的靶点。

4.2 NO 在脉络膜增厚中的作用 在近视发生发展中,脉络膜的厚度变化是反映其血流与营养支持状态的关键指标。NO作为核心的血管活性分子,在脉络膜增厚中发挥着明确的促进作用。研究表明,近视眼轴延长及脉络膜厚度的调节可能与NOS活性相关,而多巴胺D2受体激动剂可通过调控NOS信号通路抑制近视进展,揭示了神经递质系统与NO在眼球生长调控中的复杂相互作用^[43-44]。从分子机制看,NO的生成主要依赖于eNOS的活性。血流剪切力等机械刺激可通过激活Piezo1通道,进而激活蛋白激酶PKN2。PKN2一方面直接磷酸化eNOS的Ser1179位点,另一方面通过促进AKT在Thr308位的磷酸化来介导eNOS Ser1177位点的磷酸化,上述两种磷酸化修饰协同作用,显著增强了eNOS的活性与NO的合成^[45]。特别值得注意的是,RLRL被认为可通过激活PI3K/AKT信号通路,上游调控eNOS的磷酸化与激活,从而介导一个由NO核心驱动的、血管舒张与血管生成协同作用的脉络膜增厚过程,且该增厚主要表现为生理性重构而非病理性水肿。其具体协同机制可阐述为:(1)血管舒张效应:RLRL诱导产生的NO通过激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)及其下游的cGMP通路,促使脉络膜血管平滑肌松弛、血管管腔扩张,从而直接增加脉络膜组织的物理厚度^[25]。(2)血管生成效应:同时,被激活的PI3K/AKT通路可上调VEGF及其受体VEGFR2的表达,促进脉络膜毛细血管层的新生血管形成,通过增加血管密度来间接贡献于脉络膜厚度的提升。(3)对基质细胞的轻度促增殖作用:此外,NO还能通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (PGC-1 α)等途径,改善局部能量代谢^[46],对脉络膜中的成纤维细胞等基质细胞可能产生轻度的促增殖作用,为增厚的脉络膜提供结构支撑。鉴于脉络膜负责眼

球约 90% 的血液供应^[47], 这种由 RLRL 介导的、通过 PI3K/AKT/eNOS/NO 通路实现的血管舒张与生成协同增效的增厚模式, 对于改善脉络膜血流、恢复眼内稳态以控制近视进展具有重要的生理与治疗意义, 为靶向该通路的干预策略提供了明确的理论依据。

5 PI3K/AKT/eNOS 轴在 RLRL 中的实验证据

RLRL 通过 PI3K/Akt/eNOS/NO 信号通路促进脉络膜增厚控制近视的作用机制见图 1。在体外实验中, 低功率激光照射 (LPLI) 能够激活 PI3K/AKT/eNOS/NO 通路, 促进内皮细胞的增殖与血管生成, 为组织修复与再生提供了分子基础^[48]。研究表明, 红光 (660 nm) 与近红外光 (850 nm) 的联合光生物调节 (PBM) 显著恢复了胰岛素信号通路中关键蛋白 AKT 的磷酸化水平, 这一发现提示红光可能通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进内皮细胞功能的改善, 从而发挥其治疗作用^[48]。此外, 信号阻断实验中使用 PI3K 抑制剂 LY294002, 结果表明该抑制剂能够完全阻断红光诱导的 eNOS 激活, 进一步证明了 PI3K/AKT/eNOS 轴在红光治疗中的重要性, 表明红光可能通过调节这一信号通路实现其生物学效应^[49]。在临床研究方面, 早期小样本单中心短期观察研究显示, 利用光学相干断层扫描 (OCT) 技术可监测 RLRL 对脉络膜厚度的影响。结果显示, RLRL 组中心凹下脉络膜厚度 (SFCT) 显著增加, 平均增幅约为 14.5 μm ($P < 0.01$), 同时, OCT 血管造影结果提示 RLRL 能够增强近视儿童的脉络膜血液灌注, 提示 RLRL 可能通过增强 eNOS 活性改善脉络膜的血流动力学特性^[50]。这些结果初步支持了 PI3K/AKT/eNOS 轴在 RLRL 治疗近视中的潜在作用, 随后, 多项中等样本量的多中心研究 (随访期 ≥ 1 a) 通过延长观察时间 (如 12 mo) 进一步证实了上述发现。例如, 一项纳入约 150 名儿童的研究显示, 经 1 a 治疗后, RLRL 组的 SFCT 增厚效应得以维持, 且与近视进展延缓 (眼轴增长减缓) 显著相关^[50], 突显了该疗法在结构与功能双重改善方面的临床价值。近年来, 更高质量的大样本多中心研究证据陆续发表。一项针对中国儿童的多中心随机对照试验 (样本量 ≥ 200 , 随访 12 mo) 结果显示, 与对照组相比, RLRL 治疗组的平均眼轴增长量显著减少约 0.20 mm, 等效球镜度进展减缓约 0.30 D, 且安全性良好^[51], 进一步证实, 持续接受 RLRL 治疗的儿童, 其近视进展累积控制效果更优, 且未报告严重不良事件。综上所述, 从体外细胞机制、体内动物模型验证到大样本临床试验, 多层次证据共同确立了 PI3K/AKT/eNOS 轴在 RLRL 近视防控中的核心地位及其良好的安全性。

6 临床转化挑战与未来方向

6.1 安全性争议 在低强度红光治疗近视的研究中, 安全性问题主要集中在视网膜热损伤风险及长期随访数据的缺乏上^[52]。风险控制需严格设定照射参数, 如波长 650 nm, 强度不超过 1.0 mW/cm^2 若强度过高或照射时长不当, 则可能导致视网膜细胞热损伤, 进而影响视力。因此, 制定合理的治疗方案并遵循安全标准至关重要。现有临床研究多为 2 a 观察期, 青春期后可能出现不同生理反应, 延长随访至青春期后可更全面评估红光治疗对眼部的长期影响, 为临床应用提供可靠依据^[53]。关于低强度红光治疗对儿童眼部发育影响的研究数据仍显不足, 个体反

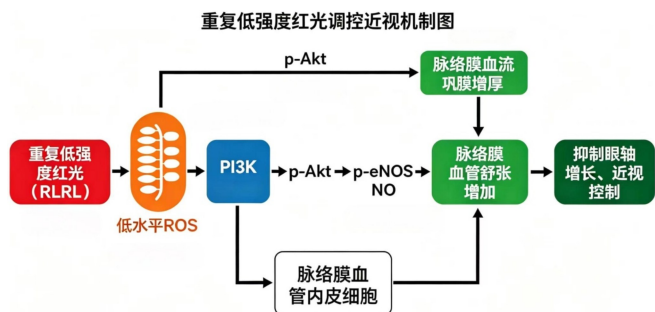


图 1 RLRL 通过 PI3K/Akt/eNOS/NO 信号通路促进脉络膜增厚控制近视的作用机制 RLRL 照射后, 线粒体产生低水平 ROS, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 进而磷酸化 eNOS 促进 NO 生成, 最终通过舒张脉络膜血管, 增加脉络膜血流实现脉络膜增厚, 抑制眼轴增长, 发挥近视控制作用。

应差异显著, 未来研究应关注更长时间范围的随访及多样化个体反应的评估: (1) 青春期后眼部生理变化可能重塑治疗应答背景。青春期伴随眼轴自然生长减缓、巩膜结构更趋稳固, 红光治疗通过改善脉络膜血供以延缓眼轴增长的机制可能进入平台期; 同时, 激素水平波动与近用眼负荷高峰, 可能影响疗效的持续性, 并与光生物调节作用产生未知交互, 这要求长期随访必须覆盖至青春期后, 以动态评估生理转变带来的疗效与安全性特征的变化。(2) 不同年龄与近视度数儿童的个体反应差异显著, 其背后机制关系到长期安全性的个性化界定。低龄儿童眼球可塑性高、疗效显著, 但安全阈值的设定需更谨慎; 而年龄较大或已进入高度近视的儿童, 因眼底可能已存在脉络膜萎缩等病理改变, 治疗应答可能减弱, 且长期光生物刺激在脆弱组织上的风险相对升高。这种差异可能与 RPE 细胞线粒体功能、脉络膜血流调节能力及遗传多态性相关。综上, 低强度红光治疗的安全性评估是一个需动态贯穿关键发育阶段、并依据个体特征分层考量的复杂课题。未来亟需建立覆盖全发育周期的长期随访队列, 融合眼部生物参数与遗传信息, 以构建能够预测个体化长期风险与疗效的模型, 最终推动该治疗在安全可控的前提下实现精准应用。

6.2 精准化治疗策略 在推进低强度红光治疗近视的临床应用中, 制定精准的治疗策略至关重要。生物标志物的应用有助于制定针对性的治疗方案: 其中, 基线脉络膜厚度和 PI3K/AKT 信号通路的活性在预测治疗效果方面发挥着至关重要的作用。研究表明, PI3K/AKT 信号通路在眼科疾病的发病机制中具有显著影响, 因此评估其活性有助于制定个性化的治疗方案。此外, 低强度红光治疗与阿托品滴眼液的联合应用展现出潜在的协同效应; 动物实验结果显示, 该联合疗法能够显著提升近视的控制效果, 这可能归因于二者对眼部生理的互补作用。这种联合治疗不仅提高了疗效, 还可能降低单一治疗所致的副作用, 从而提升患者的满意度。未来的研究应探索生物标志物在精准治疗中的应用潜力, 并评估不同治疗方案的综合效果, 以推动低强度红光治疗在近视患者中的临床应用。

6.3 核心科学问题与研究假设 当前研究存在若干关键科学问题亟待阐明, 例如: “RLRL 激活 PI3K/AKT 通路的亚型特异性调控机制尚未明确”, 同时“脉络膜增厚的具体细胞学基础及其长期稳定性缺乏纵向研究数据”。基于现有研究进展, 本文提出以下假设: RLRL 可能通过线

粒体 ROS 的剂量依赖性调控,特异性激活 PI3K/AKT 信号通路中的 p110 α 亚型,表现出显著的亚型选择性。展望未来研究,建议开展多组学(如转录组学、蛋白质组学)联合分析,以明确 RLRL 调控脉络膜增厚的核心分子靶点。

7 小结

PI3K/AKT/eNOS/NO 信号通路在低强度红光治疗近视过程中促进了脉络膜增厚,吸引了研究者的关注。该通路的作用在于改善微循环并支持代谢,因此在近视的防控治疗中具有重要意义。然而,这一应用面临着诸多挑战,例如照射参数的标准化和安全性评估不足等问题。未来的研究应加强对参数的探讨与长期效果的评估,采用多中心临床试验设计,并探索与其他干预措施的结合,以进一步增强治疗效果。总而言之,需要持续努力以实现其在临床上的转化。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:李慧论文选题与修改,初稿撰写;朱勤选题指导,文献检索;胡敏论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Ang M, Flanagan JL, Wong CW, et al. Review: Myopia control strategies recommendations from the 2018 WHO/IAPB/BHVI Meeting on Myopia. *Br J Ophthalmol*, 2020,104(11):1482-1487.
- [2] Sun JR, Du ZQ, Wu GY. Efficacy comparison of repeated low-level red-light therapy and orthokeratology lenses for myopia control. *Optom Vis Sci*, 2024,101(11):660-665.
- [3] Xu MY, Zhang FJ. Advances in optical and pharmacological strategies for myopia correction in children. *Am J Transl Res*, 2025,17(4):2422-2433.
- [4] Zhu Q, Cao XJ, Zhang Y, et al. Repeated low-level red-light therapy for controlling onset and progression of myopia—a review. *Int J Med Sci*, 2023,20(10):1363-1376.
- [5] Prieto-Garrido FL, Villa-Collar C, Hernandez-Verdejo JL, et al. Changes in the choroidal thickness of children wearing MiSight to control myopia. *J Clin Med*, 2022,11(13):3833.
- [6] Zhao M, Lam AK, Cheong AM. Structural and haemodynamic properties of ocular vasculature in axial myopia. *Clin Exp Optom*, 2022,105(3):247-262.
- [7] Zhang Y, Khoi PN, Cai BR, et al. Sulforaphane regulates ENOS Activation and NO production via src-mediated PI3K/Akt signaling in human endothelial EA.hy926 cells. *Molecules*, 2022,27(17):5422.
- [8] Surico PL, Parmar UPS, Singh RB, et al. Myopia in children: epidemiology, genetics, and emerging therapies for treatment and prevention. *Children (Basel)*, 2024,11(12):1446.
- [9] Bonaccorso C, Lazzara F, la Rosa I, et al. Selective phosphoinositide 3-kinase inhibitors and implication in diabetic retinopathy as pharmacological tools. *Front Pharmacol*, 2026,17:1744181.
- [10] Hui JW, Cui XH, Han QH. Multi-omics integration uncovers key molecular mechanisms and therapeutic targets in myopia and pathological myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2026,15(1):100277.
- [11] Xu R, Zheng J, Liu LQ, et al. Effects of inflammation on myopia: evidence and potential mechanisms. *Front Immunol*, 2023,14:1260592.
- [12] Wei PH, Han GG, Wang Y. Effects of dopamine D2 receptor antagonists on retinal pigment epithelial/choroid complex metabolism in form-deprived myopic guinea pigs. *Proteomics*, 2023,23(18):e2200325.
- [13] Kolomeyer AM, Sugino IK, Zarbin MA. Characterization of

- conditioned media collected from cultured adult versus fetal retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(8):5973-5986.
- [14] Wan T, Shi WQ, Liang RB, et al. VEGFA may be a potential marker of myopic choroidal thickness and vascular density changes. *Sci Rep*, 2024,14(1):20514.
- [15] Tan BY, Chua J, Wong D, et al. Techniques for imaging the choroid and choroidal blood flow *in vivo*. *Exp Eye Res*, 2024,247:110045.
- [16] Ucak T, Icel E, Yilmaz H, et al. Alterations in optical coherence tomography angiography findings in patients with high myopia. *Eye (Lond)*, 2020,34(6):1129-1135.
- [17] Powierza K, Zelazowska-Rutkowska B, Sawicka-Powierza J, et al. Endothelin-1 serum concentration is lower in children and adolescents with high myopia, a preliminary study. *J Clin Med*, 2020,9(5):1327.
- [18] Mulfaul K, Russell JF, Voigt AP, et al. The essential role of the choriocapillaris in vision: novel insights from imaging and molecular biology. *Annu Rev Vis Sci*, 2022,8:33-52.
- [19] Ma ZY, Hao JW, Yang ZH, et al. Elevated thiamine level is associated with activating interaction between HIF-1 α and SLC19A3 in experimental myopic guinea pigs. *Front Med*, 2025,12:1503527.
- [20] Imanishi S, Tomita Y, Negishi K, et al. Molecular and cellular regulations in the development of the choroidal circulation system. *Int J Mol Sci*, 2023,24(6):5371.
- [21] Pchelin P, Shkarupa D, Smetanina N, et al. Red light photobiomodulation rescues murine brain mitochondrial respiration after acute hypobaric hypoxia. *J Photochem Photobiol B*, 2023,239:112643.
- [22] 张立, 蒋海翔. 红光疗法在眼科疾病中的应用研究进展. *眼科学报*, 2024,39(9):471-480.
- [23] Gawne TJ, Samal AV, She ZH. The effects of intensity, spectral purity and duty cycle on red light-induced hyperopia in tree shrews. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2023,43(6):1419-1426.
- [24] Sharma P, Nandave M, Nandave D, et al. Reactive oxygen species (ROS)-mediated oxidative stress in chronic liver diseases and its mitigation by medicinal plants. *Am J Transl Res*, 2023,15(11):6321-6341.
- [25] Bortoluzzi L, Colombo R, da Motta PintoKB, et al. Transcranial photobiomodulation modulates oxidative stress biomarkers and complex IV activity in anhedonic-like behavior. *Neurochem Res*, 2026,51(2):83.
- [26] Qian SN, Han XX, Qiu XT. Red/far-red light optogenetics: technological principles and biomedical applications. *J Photochem Photobiol B Biol*, 2026,278:113409
- [27] Duchêne C, Jaubert M, Falciatore A. Beyond red/far-red sensing: phytochrome perception of the marine light field by microalgae. *New Phytol*, 2026,250(5):2837-2844.
- [28] Xiang AQ, He H, Li AZ, et al. Changes in choroidal thickness and blood flow in response to form deprivation-induced myopia and repeated low-level red-light therapy in guinea pigs. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2025,45(1):111-119.
- [29] 杨静, 崔京卫, 贾欢庆, 等. 650nm 半导体激光对形觉剥夺性近视豚鼠视网膜厚度的影响. *菏泽医学专科学校学报*, 2024,36(2):1-5,12
- [30] Chen HY, Wang W, Liao Y, et al. Low-intensity red-light therapy in slowing myopic progression and the rebound effect after its cessation in Chinese children; a randomized controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023,261(2):575-584.
- [31] Tang JF, Wen Q, Sun J, et al. Advances in the researches on the biological activities and inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase. *Anticancer Agents Med Chem*, 2014,14(5):673-687.

- [32] Cain RJ, Vanhaesebroeck B, Ridley AJ. The PI3K p110alpha isoform regulates endothelial adherens junctions *via* Pyk2 and Rac1. *J Cell Biol*, 2010,188(6):863–876.
- [33] Fan L, Xiao HT, Ren JL, et al. Newcastle disease virus induces clathrin-mediated endocytosis to establish infection through the activation of PI3K/AKT signaling pathway by VEGFR2. *J Virol*, 2024,98(10):e0132224.
- [34] Wang MQ, Zhang J, Gong NQ. Role of the PI3K/Akt signaling pathway in liver ischemia reperfusion injury: a narrative review. *Ann Palliat Med*, 2022,11(2):806–817.
- [35] Lu YZ, Li LH, Wu GY, et al. Effect of PI3K/Akt signaling pathway on PRAS40 Thr246 phosphorylation in gastric cancer cells. *Iran J Public Health*, 2019,48(12):2196–2204.
- [36] Huang SP, Zhang ZC, Chen Y, et al. Review of Chinese medicine intervention in PI3K/AKT pathway to regulate fibrosis. *Medicine*, 2025,104(28):e42957.
- [37] Gomes AM, Pinto TS, da Costa Fernandes CJ, et al. Wortmannin targeting phosphatidylinositol 3-kinase suppresses angiogenic factors in shear-stressed endothelial cells. *J Cell Physiol*, 2020,235(6):5256–5269.
- [38] Liu JL, Xu PG, Liu DK, et al. TCM regulates PI3K/Akt signal pathway to intervene atherosclerotic cardiovascular disease. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021,2021:4854755.
- [39] Okamura A, Miake J, Tomomori T, et al. Thrombin induces a temporal biphasic vascular response through the differential phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase *via* protease-activated receptor-1 and protein kinase C. *J Pharmacol Sci*, 2022,148(4):351–357.
- [40] Szczepaniak P, Mikolajczyk TP, Jozefczuk E, et al. Menopausal status associated with docetaxel-induced vascular dysfunction in breast cancer patients. *J Am Coll Cardiol*, 2026,87(6):685–700.
- [41] Liang XX, Wang RY, Guo YZ, et al. Phosphorylation of Akt at Thr308 regulates p-ENOS Ser1177 during physiological conditions. *FEBS Open Bio*, 2021,11(7):1953–1964.
- [42] He A, Zuo DY, Liang XX, et al. Hypoglycemia increases endothelial-dependent vasodilation through suppressing phosphorylation at Threonine 495/497 site of endothelial nitric oxide synthase. *Microvasc Res*, 2021,133:104075.
- [43] Jin YJ, Chennupati R, Li R, et al. Protein kinase N₂ mediates flow-induced endothelial NOS activation and vascular tone regulation. *J Clin Invest*, 2021,131(21):e145734.
- [44] 张馨文, 崔云. 阿托品可能通过多巴胺及一氧化氮调控近视. *世界最新医学信息文摘*, 2023,23(41):70–76.
- [45] Yan DM, Wang YD, Liu XS, et al. Impaired PIEZO1 function drives uterine hypercontractility in adenomyosis – associated dysmenorrhea. *Hum Reprod Open*, 2026,2026(2):hoag013.
- [46] Stanely SP, Issac R. Cardioprotective effects of cuminaldehyde mitigate isoproterenol-induced myocardial infarction by modulating the PGC-1 α /ND2-mediated mitochondrial and ENOS/NO/VCAM-1-mediated endothelial dysfunction pathways. *J Biochem Mol Toxicol*, 2026,40(4):e70805.
- [47] Verhaege D, De Nolf C, van Acker L, et al. Base barrier cells provide compartmentalization of choroid plexus, brain and CSF. *Nat Neurosci*, 2026,29(3):551–566.
- [48] Meng C, Xia Q, Wu H, et al. Photobiomodulation with 630-nm LED radiation inhibits the proliferation of human synovial cell MH7A cells possibly via TRPV4/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Lasers Med Sci*, 2020,35(9):1927–1936.
- [49] 杨玉婕, 薛慧文, 胡超群, 等. 瓜蒌皮水提物通过 PI3K/Akt/eNOS 信号通路抑制缺血缺氧大鼠原代心肌细胞的凋亡. *厦门大学学报(自然科学版)*, 2023,62(1):111–118.
- [50] Zhao C, Ni Y, Zeng JW. Effect of red-light therapy on retinal and choroidal blood perfusion in myopic children. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2023,43(6):1427–1437.
- [51] Jiang Y, Zhu ZT, Tan XP, et al. Effect of repeated low-level red-light therapy for myopia control in children: a multicenter randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 2022,129(5):509–519.
- [52] Li ZW, Zhang YX, Chen W, et al. Peripheral retinal irradiation with low-energy red light can effectively and safely delay the progression of myopia. *BMJ Open Ophthalmol*, 2025,10(1):e001895.
- [53] Gorantla A, Hall JTVE, Troidle A, et al. Biomaterials for protein delivery: opportunities and challenges to clinical translation. *Micromachines*, 2024,15(4):533.