

TGF- β 介导巩膜重塑的核心信号轴及其在近视进展中的意义

李瑞雪¹, 朱玉婕^{1,2}

引用:李瑞雪,朱玉婕. TGF- β 介导巩膜重塑的核心信号轴及其在近视进展中的意义. 国际眼科杂志, 2026,26(7):1228-1233.

基金项目:南京中医药大学大学生创新训练项目(No. X202510315402);南京中医药大学附属医院2025年度院级课题(2004)国自然培育专项(No. Y25069)

作者单位:¹(210023)中国江苏省南京市,南京中医药大学第一临床医学院;²(210023)中国江苏省南京市,南京中医药大学附属医院眼科

作者简介:李瑞雪,女,在读本科,研究方向:屈光不正的发病机制及防控。

通讯作者:朱玉婕,女,博士,讲师,研究方向:中医眼科疾病的基础及临床研究. 261009@njucm.edu.cn

收稿日期:2026-01-15 修回日期:2026-05-18

摘要

近视是全球高发的屈光不正性眼病,眼轴异常延长是其核心结构特征,而巩膜重塑是驱动眼轴延长的终末事件。转化生长因子- β (TGF- β)作为调控组织重塑的核心细胞因子,通过多信号轴网络调控巩膜成纤维细胞表型、细胞外基质(ECM)代谢及组织力学特性,在近视性巩膜重塑中发挥关键作用。文章系统梳理了TGF- β 介导巩膜重塑的核心信号机制。TGF- β 作为核心驱动因子,通过其下游Smad与Rho/Rho激酶两大核心信号轴,从转录调控与细胞力学两个层面协同驱动巩膜重塑,骨形态发生蛋白(BMP)作为TGF- β 超家族重要成员,是核心信号轴的关键负向调节因子,通过拮抗TGF- β /Smad信号维系巩膜稳态。此外,TGF- β 核心信号轴还可能与Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt等通路存在交叉对话。文章明确了TGF- β 介导的信号轴网络在近视进展中的核心意义,为理解近视性巩膜重塑的分子机制提供了系统性的理解框架,同时指出信号轴交叉分子、阶段特异性作用及临床转化等领域的研究缺口,为近视精准防控与靶向治疗提供新思路。

关键词:近视;巩膜重塑;转化生长因子- β (TGF- β);信号轴;Smad;Rho/ROCK;骨形态发生蛋白

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.7.20

Core signaling axes of TGF- β -mediated scleral remodeling and their significance in myopia progression

Li Ruixue¹, Zhu Yujie^{1,2}

Foundation items:Innovation Training Program for College Students of Nanjing University of Chinese Medicine (No. X202510315402);

2025 Hospital-Level Research Project (2024) of Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine—National Natural Science Foundation Incubation Special Project (No. Y25069)

¹The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Correspondence to:Zhu Yujie.The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China; Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. 261009@njucm.edu.cn

Received:2026-01-15 Accepted:2026-05-18

Abstract

• Myopia is a globally prevalent refractive eye disease, with abnormal axial elongation as its core structural feature, and scleral remodeling is the key terminal event driving axial elongation. Transforming growth factor- β (TGF- β), as a core cytokine regulating tissue remodeling, modulates the phenotype of scleral fibroblasts, extracellular matrix (ECM) metabolism, and tissue mechanical properties through a multi-signaling axis network, thereby playing a crucial role in myopic scleral remodeling. This article systematically summarizes the core signaling mechanisms of TGF- β -mediated scleral remodeling. As a core driver, TGF- β synergistically promotes scleral remodeling at both transcriptional regulatory and cellular mechanical levels through its two downstream core signaling axes, namely Smad and Rho/ROCK. Bone morphogenetic protein (BMP), an important member of the TGF- β superfamily and a key negative regulator of the core signaling axes, maintains scleral homeostasis by antagonizing the TGF- β /Smad signaling. Additionally, the TGF- β core signaling axes may crosstalk with pathways such as Wnt/ β -catenin and PI3K/Akt. This article clarifies the core significance of the TGF- β -mediated signaling axis network in the progression of myopia, provides a systematic framework for understanding the molecular mechanisms of myopic scleral remodeling, and identifies research gaps in areas such as crosstalk molecules among signaling axes, stage-specific functions, and clinical translation. It also offers novel insights for the precise prevention, control, and targeted treatment of myopia.

• KEYWORDS: myopia; scleral remodeling; transforming growth factor- β (TGF- β); signaling axis; Smad; Rho/ROCK; bone morphogenetic protein

Citation: Li RX, Zhu YJ. Core signaling axes of TGF- β -mediated scleral remodeling and their significance in myopia progression. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(7): 1228-1233.

0 引言

近视是全球范围内最常见的屈光不正性眼病之一,其患病率在儿童和青少年群体中持续升高,已成为威胁全球视觉健康的重大公共卫生问题^[1]。随着近视程度加深,患者发生近视性黄斑病变、视网膜脱离、青光眼等致盲性并发症的风险显著增加^[2]。因此,深入阐明近视发生发展的分子机制,寻找潜在的干预靶点,具有重要的理论意义和临床价值。

从病理学角度看,眼轴异常延长是近视形成的核心结构特征,而巩膜重塑被认为是驱动眼轴延长的关键环节^[3]。巩膜作为维持眼球形态和生物力学稳定性的主要组织,其细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的组成、代谢平衡及力学性质变化,直接决定了眼球对生长信号和机械应力的响应^[4]。近视发生时,巩膜成纤维细胞表型转变、ECM合成与降解失衡以及巩膜顺应性增加,共同参与了眼轴的持续增长^[5]。然而,调控上述过程的关键信号通路及其协同机制仍未完全明确。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一类在组织重塑和纤维化过程中发挥核心调控作用的多功能细胞因子。既往研究表明,TGF- β 在多种眼部组织中表达^[6],其水平变化与眼轴长度及巩膜ECM代谢密切相关^[7],被认为是连接生化信号调控与巩膜结构和力学改变的重要枢纽。值得注意的是,近视的发生并非单一信号通路异常所致,而更可能源于以TGF- β 为核心的多通路调控网络失衡。TGF- β 信号通路与Smad、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)及Rho/Rho激酶(Rho-associated kinase, ROCK)等多条与ECM代谢和力学调控密切相关的通路之间存在复杂的激活、拮抗与协同关系,共同影响巩膜结构稳态(图1)。然而,现有研究多聚焦于单一通路,对TGF- β 介导的巩膜重塑核心信号轴及其在近视进展中的整体作用缺乏系统梳

理。基于此,本文将围绕TGF- β /Smad与TGF- β /Rho-ROCK两大核心信号轴,结合BMP拮抗通路及其他相关信号通路,系统阐释其如何通过协同拮抗调控ECM代谢与细胞骨架力学,驱动近视性巩膜重塑,并筛选梳理潜在治疗靶点,为后续相关研究提供参考方向。

1 TGF- β 通路的组成及其在巩膜中的作用

1.1 TGF- β 通路的组成 TGF- β 是一类多功能细胞因子,参与调控细胞增殖、分化、凋亡及组织纤维化等过程^[8]。哺乳动物中的TGF- β 包括TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3三种亚型^[9],三者生理功能虽存在重叠,但因结构和表达模式差异具有独特作用。TGF- β 的受体分为I型(T β R I)、II型(T β R II)和III型(T β R III)^[10]。其中,I型和II型受体均属于糖蛋白,且同属丝/苏氨酸激酶受体;III型受体是一种蛋白聚糖,由于其胞质结构域不具备激酶活性,因此被认为仅通过向I型和II型受体呈递TGF- β 配体来间接地发挥作用^[6]。

1.2 TGF- β 在巩膜成纤维细胞与ECM代谢中的作用 TGF- β 的浓度异常及其信号通路的异常活化是调控巩膜重塑的核心机制。然而,关于TGF- β 在近视巩膜中的确切功能状态,目前仍存在一定争议:TGF- β 浓度的升高可促使巩膜成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,启动纤维化重塑^[11];而另一些基于近视动物模型的研究发现,在近视进展期巩膜组织中TGF- β 的整体表达下调,推测近视性巩膜重塑并非单纯的纤维化过度,而更可能是一种以ECM合成抑制和稳态失衡为特征的独特病理过程^[12-13]。近期研究进一步印证了这一点,Hui等^[14]指出近视眼中TGF- β 信号下调削弱胶原合成,但单纯恢复TGF- β 信号并不足以逆转巩膜重塑,关键在于重塑TGF- β 及下游分子基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的平衡,即在促进胶原合成的同时抑制MMP-2介导的胶原降解。TGF- β 在巩膜中的信号转导主要依赖募集式受体与配体的结合模式。活性TGF- β 与T β R II二聚体结合形成复合物,构象重排后招募T β R I二聚体形成异源四聚体,T β R II磷酸化T β R I后激活T β R I,进而磷酸化Smad2和Smad3的羧基末端,并使其与Smad4及其他辅因子形成复

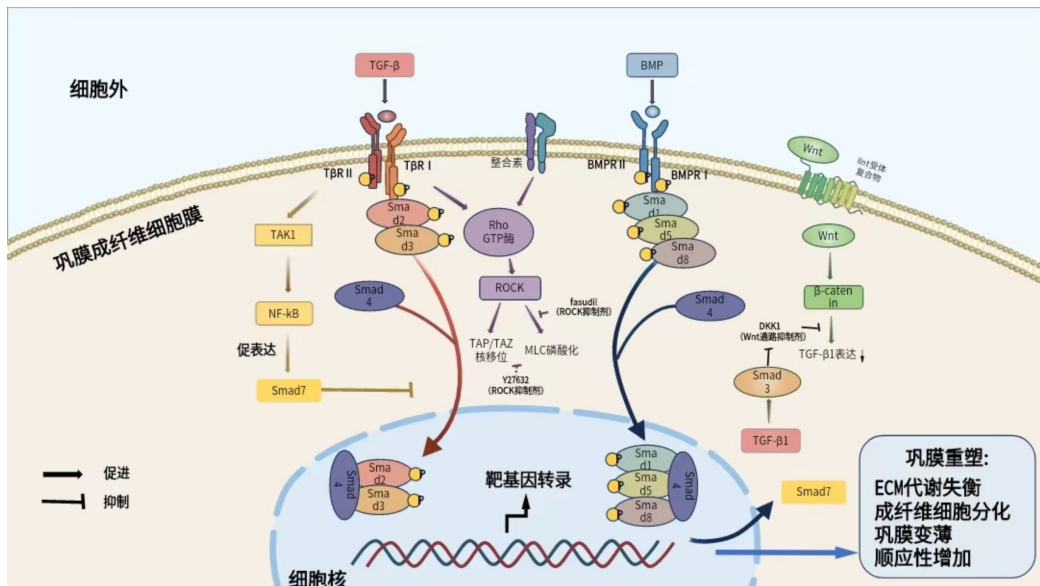


图1 TGF- β 介导巩膜重塑的核心信号轴示意图。

合物进入细胞核调控靶基因表达^[15]。TGF- β 表达水平与眼轴长度显著相关^[16]。近视形成过程中,TGF- β 表达的下调会阻碍巩膜重塑稳态,导致巩膜成纤维细胞 I 型胶原(COL1A1)合成被抑制,ECM 合成分泌减少,进而诱发眼轴增长^[17]。同时,TGF- β 水平下降也会降低 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达,并减弱其收缩功能^[18],加剧重塑紊乱。基于此,本文推测 TGF- β 通路可能通过介导巩膜成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化,调控成纤维细胞功能,参与巩膜重塑的起始过程。而伴随近视发展,TGF- β 表达持续下降,引发 ECM 合成代谢紊乱,并导致 α -SMA 表达及其收缩功能下降,进而加剧巩膜结构弱化并推动眼轴异常延长。上述机制构成 TGF- β 介导巩膜重塑的分子网络,为阐释相关眼病发病机制提供重要理论依据。

2 TGF- β 介导巩膜重塑的核心信号轴

2.1 TGF- β /Smad 轴

TGF- β /Smad 轴为巩膜 ECM 重塑的转录核心,Smads 蛋白作为 TGF- β /Smad 信号通路中的关键底物分子^[19],在 TGF- β 作用下被磷酸化并转移至细胞核内,通过形成复合物调控下游靶基因表达^[20],是介导该通路信号转导的核心介质,直接参与巩膜 ECM 重塑的转录调控。根据结构与功能差异,Smads 蛋白可分为三类:受体调节型(Smad1、2、3、5、8 等),为 TGF- β 家族受体激酶的直接底物;共同通路型(主要为 Smad4),为信号转导的核心枢纽;抑制型(Smad6/7),可通过结合活化的 TGF- β I 型受体,阻断其对受体调节型 Smads 的磷酸化,进而负向调控信号转导^[21]。8 种 Smads 蛋白均包含氨基末端 MH1 结构域、羧基末端 MH2 结构域及中间接头区。其中 MH1 结构域为信号传导的抑制性结构域,核心功能是结合 DNA;MH2 结构域为信号转导的功能性结构域,主要负责与活化的 TGF- β 受体结合^[22]。

有研究发现,10 μ g/L 外源性 TGF- β 1 干预豚鼠巩膜成纤维细胞(guinea pig scleral fibroblasts, GSF)可显著上调其 Smad3 及下游结缔组织生长因子的 mRNA 和蛋白表达,并增强 GSF 增殖能力,证实 TGF- β 1 通过激活 Smad3 通路调控巩膜成纤维细胞增殖与 ECM 合成,参与近视巩膜重塑^[23]。在 TGF- β 诱导的树鼯近视模型中^[7],抑制型 Smad7 表达显著上调,其通过抑制 Smad2/3 磷酸化与核转位负向调控 TGF- β 信号通路,并作为 TGF- β 活化激酶 1(TAK1)和核转录因子- κ B(NF- κ B)的下游靶基因形成 TGF- β -TAK1-NF- κ B-Smad7 负反馈调节环路,成为维持眼内信号稳态的关键分子。但 Smad7 的负反馈调控作用无法完全抵消 TGF- β 介导的巩膜重塑效应,仍不能阻断近视进展。Dong 等^[24]研究进一步证实,破坏 Smads 蛋白稳定性可抑制 TGF- β 信号传导及下游 ECM 合成,促进近视发生,明确了 Smads 通路在 TGF- β 调控巩膜稳态中的核心作用。综上,TGF- β /Smad 通路是巩膜 ECM 重塑的调控核心。TGF- β 激活后,可通过下游受体调节型 Smads 直接调控巩膜成纤维细胞增殖与 ECM 合成,抑制型 Smads 则通过负反馈调节阻断 TGF- β 过度激活,二者协同维持信号稳态,共同参与巩膜重塑、眼轴延长等近视病理进程。

2.2 TGF- β /Rho-ROCK 轴

TGF- β /Rho-ROCK 轴是巩膜力学性质改变的放大轴。有研究证实,巩膜成纤维细胞中 RhoA/ROCK2 通路的激活,可促进成纤维细胞向肌成

纤维细胞分化,参与近视相关巩膜重塑^[5],而抑制 ROCK 可减轻巩膜成纤维细胞在 TGF- β 诱导下的肌成纤维细胞表型形成^[25]。该通路主要由小 GTP 酶 Rho、其效应分子 Rho 激酶(ROCK1 和 ROCK2)及下游一系列分子组成^[26]。Rho 与 GTP 结合后会激活 Rho/ROCK 信号通路下游的 ROCK,被激活的 ROCK 可磷酸化自身下游底物,进而发挥重塑细胞骨架、诱导肌动蛋白丝稳定、触发肌动蛋白-肌球蛋白收缩、组装肌动蛋白网与肌球蛋白纤维、调节微管动力的功能^[27],调控细胞力学特性与组织刚度。

Kita 等^[28]研究揭示 TGF- β 2 可激活 Rho,进而活化下游效应分子 ROCK,显著诱导肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化并介导细胞收缩。而 ROCK 抑制剂 fasudil 可完全阻断这一效应,验证了 Rho/ROCK 信号轴在 TGF- β 驱动的眼内纤维化收缩中的核心地位。另有研究发现,在小梁网(trabecular meshwork, TM)细胞中,TGF- β 2 可通过 Rho/ROCK 信号通路影响下游转录共激活因子 Yes 相关蛋白(yes associated protein, YAP)/含 PDZ 结合基序的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)的核转位,从而调控细胞力学响应^[29]。尽管上述现象在巩膜中尚未被直接验证,但这些发现从胞质收缩和核内转录两个层面揭示了 TGF- β /Rho-ROCK 轴在力学信号转导中的核心作用,为研究其在巩膜重塑中的功能提供了重要线索。此外,TGF- β 与 Rho/ROCK 通路还共同作用于下游分子肌动蛋白。TGF- β 诱导交联肌动蛋白网络形成^[30],Rho/ROCK 则通过磷酸化 MLC 和丝切蛋白调控肌动蛋白收缩与聚合^[31],协同调控细胞形态、收缩功能及组织力学特性。

综上,Rho/ROCK 通路是 TGF- β 介导巩膜力学重塑的关键信号放大器,TGF- β 可直接激活该通路^[32]或与其协同作用于肌动蛋白,参与调控 TM 细胞肌动球蛋白组装与细胞黏附放大组织力学改变;促进巩膜成纤维细胞向肌成纤维细胞表型转化,加剧巩膜重塑与眼轴延长。而靶向抑制 ROCK 可负向调控 TGF- β 诱导的巩膜成纤维细胞异常活化,缓解巩膜力学失衡。上述信号级联反应共同构成 TGF- β /Rho-ROCK 核心调控轴,通过力学信号转导与巩膜纤维化的双向耦合,参与并强化近视进展中巩膜力学重塑的病理进程,为近视干预提供重要分子靶点。

2.3 BMP 通路

BMP 在眼球发育中起到至关重要的作用^[33],通过与 TGF- β 通路的精密拮抗维持组织稳态^[34]。BMP 家族的成员包括 BMP2-15、生长分化因子 1-3、5-11、15 和 Nodal^[35],其受体可分为 I 型和 II 型,二者均具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性,其中 I 型受体包括激活素受体激酶-1(ALK-1)、ALK-2、ALK-3,II 型受体包括 BMP II 型受体(BMPRII)、激活素受体 II A(ActRII A)和 ActRII B。BMPs 通过与 II 型受体结合来激活 I 型受体,激活的 I 型受体通过磷酸化 Smad1/5/8 蛋白传导信号,进一步与 co-Smad4 蛋白协调,激活下游的靶基因^[36]。

Li 等^[37]通过动物与细胞实验发现,透镜诱导近视发展中巩膜 BMP2 表达下调,近视恢复阶段表达回升,证明了 BMP2 参与近视的发生和恢复过程中的巩膜重塑,并推测 BMP2 通过促进人巩膜成纤维细胞合成胶原蛋白、蛋白聚糖等 ECM 成分参与近视相关巩膜重塑。然而有研究发现近视形成过程中 TGF- β 表达同样下调^[38],作为经典拮

抗轴的 BMP 与 TGF- β 信号,在病理进程中呈现浓度水平的协同下调,而非简单的此消彼长,我们推测近视性巩膜重塑可能与 BMP 与 TGF- β /Smad 信号轴拮抗平衡的破坏导致的巩膜 ECM 合成抑制和稳态失衡有关。当双方活性协同低于维持组织稳态的临界阈值时,其功能拮抗关系虽仍存在,但净效应已转变为对 ECM 合成与结构完整性的双重削弱,解释了近视巩膜呈现变薄而非纤维化增厚的原因。此外,Liu 等^[39]通过向透镜诱导近视豚鼠玻璃体腔注射重组人骨形态发生蛋白 2 (rhBMP2),发现其可延缓豚鼠眼轴生长、改善巩膜重塑,且 rhBMP2 组中 BMP 相关受体及 Smad 蛋白表达上调,证实 rhBMP2 可通过结合 BMP2 相关受体激活 Smad 信号通路参与巩膜重塑。Shu 等^[40]进一步揭示 BMP-7 可通过诱导 Smad7 表达拮抗 TGF- β 信号,提示 BMP 与抑制型 Smads 存在功能耦合,共同维系巩膜微环境稳态。总而言之,BMP 通路通过激活 Smad 信号通路拮抗 TGF- β /Smad 信号轴,调控巩膜 ECM 合成与微环境稳态,参与近视的发生与恢复。BMP 与 TGF- β 在近视中同步下调,加剧 ECM 合成抑制与结构损伤,推动巩膜重塑发展。

2.4 其他交叉信号轴 近年研究发现,TGF- β 核心信号轴可能与 Wnt/ β -catenin 及 PI3K/Akt 通路在近视性巩膜重塑中存在相互作用,为理解巩膜重塑的分子机制提供了新方向。TGF- β 1 被认为是 Wnt3/ β -catenin 通路的下游分子^[41]。张新等^[42]在形觉剥夺性近视大鼠模型中发现,巩膜成纤维细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活,同时 TGF- β 1 表达下调,而使用 Wnt 通路抑制剂 Dickkopf 相关蛋白 1 (DKK-1) 可部分恢复 TGF- β 1 的表达水平。此外,TGF- β 1 可通过 Smad3 信号抑制 DKK-1 表达,从而解除 DKK-1 对 Wnt 通路的抑制作用,进而促进巩膜成纤维细胞迁移,这种反馈环路可能构成巩膜 ECM 重塑的自我放大机制^[43]。而在 PI3K/Akt 通路的研究中,Li 等^[44]通过负透镜诱导豚鼠实验性近视模型发现,PI3K/Akt 通路活性呈时间依赖性变化。诱导 2 wk 时 PI3K 调节亚基 3 (PIK3R3) 与磷酸化 AKT2 水平升高,而诱导 4 wk 时二者显著下降。在此过程中,TGF- β 1 mRNA 及蛋白水平均持续低于对照组,且与 COL1A1 合成减少、MMP2/金属蛋白酶组织抑制剂 2 (TIMP2) 比例失衡及巩膜细胞凋亡率升高等巩膜重塑相关表型同步出现,推测 PI3K/Akt 可能是近视早期的瞬时应激代偿机制,而其晚期耗竭则与 TGF- β 信号的下降共同导致了巩膜重塑的加强。然而,二者之间是否存在直接的分子调控机制尚需进一步的实验验证。

2.5 靶点药物分析 基于上述网络,靶向核心信号轴的药物研发已展现出可观的临床潜力。ROCK 抑制剂是目前最具临床转化前景的药物之一,且该类药物在青光眼治疗中已积累大量临床安全性数据。Yin 等^[45]在透镜诱导近视豚鼠模型中证实,局部应用 ROCK 抑制剂 Y-27632 滴眼可显著改善近视屈光度、延缓眼轴增长,并减轻睫状体上皮间质转化及纤维化改变。这一发现为 ROCK 抑制剂用于近视防控提供了直接实验依据。此外,Zhu 等^[46]研究发现,联合使用 ROCK 抑制剂 Y27632 和他汀类药物阿托伐他汀,可通过协同抑制 ROCK1 活性,有效阻断 TGF- β 1 诱导的 α -SMA 和 I 型胶原表达上调,并显著改善由巩膜纤维化继发的视网膜结构与功能损伤,提示 ROCK

抑制剂与他汀类药物的联合应用,可能作为调控巩膜生物力学性质、干预眼轴过度延长的潜在方案。值得注意的是,ROCK 信号在眼部组织中具有多效性作用,其抑制可能对非靶组织产生预期外的效应,其在近视防控这一新兴领域中的长期巩膜安全性尚待系统评估。

靶向 BMP 信号通路的干预策略在近视防控中也展现出良好前景。动物实验证实,近视诱导过程中巩膜组织 BMP2 表达下调^[37],后续研究发现,玻璃体腔注射中剂量 rhBMP2 干预 4 wk 后,屈光度为 -3.49 ± 0.86 D,较模型对照组 (-6.01 ± 0.99 D) 近视屈光度减少约 2.52 D,眼轴增长亦明显延缓,在活体水平证实外源性 BMP2 补充可部分拮抗近视性巩膜重塑^[39],提示外源性补充 BMP2 有望成为延缓眼轴延长的潜在干预手段。值得注意的是,该策略的临床转化仍存在一定的壁垒:(1) 给药途径存在限制,玻璃体腔注射虽能有效递送药物至巩膜,但其侵入性使其难以适用于儿童青少年近视的长期防控;而 BMPs 作为大分子蛋白,经滴眼或全身给药能否在巩膜达到有效治疗浓度,尚无实验证据支持。(2) BMPs 具有广泛生物学效应,外源性补充后持续激活 Smad 通路是否对视网膜、晶状体等邻近结构产生非靶向影响,仍需系统评估。尽管腺病毒载体、纳米颗粒及温敏水凝胶等新型递送系统为 BMPs 的临床应用提供了技术支持^[47],但这类系统在近视防控场景下的长期留存安全性、载体免疫原性以及药物控释动力学特征,仍需针对性验证与优化。

除此之外,Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂 DKK-1 和氯硝柳胺^[48]也被证明可抑制近视发生,表现出良好的应用前景。靶向 PI3K/Akt 通路也可能作为近视防控潜在方向,如局部应用 PI3K 抑制剂 LY294002 等,为多靶点联合治疗提供了储备方案。

3 总结与展望

TGF- β 通过其下游的 Smad 与 Rho/ROCK 两大核心信号轴,从转录调控和细胞力学两个层面协同驱动巩膜重塑。其中,TGF- β /Smad 轴作为巩膜 ECM 重塑的转录核心,通过调控 Smad 家族蛋白磷酸化与核转位,主导巩膜成纤维细胞增殖及 ECM 合成,其活性异常直接引发 ECM 代谢失衡。TGF- β /Rho-ROCK 轴作为巩膜力学性质改变的放大轴,被 TGF- β 激活后通过调控细胞骨架重组与收缩性,放大力学重塑效应,加剧巩膜顺应性增加与结构稳定性下降。BMP 通路则通过激活 Smad 信号通路,竞争性拮抗 TGF- β /Smad 轴活性,促进 ECM 合成,维系巩膜稳态,而近视进展中 BMP 与 TGF- β 的同步下调,导致二者拮抗平衡破坏,ECM 合成抑制与稳态失衡加剧,最终引发巩膜变薄、眼轴异常延长。TGF- β 核心信号轴功能失衡是近视进展中巩膜 ECM 代谢紊乱、力学性质弱化及眼轴异常延长的核心分子基础。Wnt/ β -catenin^[42]、PI3K/Akt^[44]等通路也可能与 TGF- β 核心信号轴存在交叉对话共同影响近视性巩膜重塑过程,虽然其具体机制尚未完全明确,但为近视的多靶点干预研究提供了新方向。此外,与既往研究^[49]相比,本文说明了 Wnt 通路与 TGF- β 1/Smad3 之间的反馈环路,可作为其 Wnt 通路调控机制的有益补充。

值得注意的是,近视性巩膜重塑并非一成不变的线性过程,而是具有显著的阶段特异性与严重程度异质性。从

阶段特异性来看,巩膜内的信号通路与基质代谢随近视诱导时间呈现动态变化。例如,研究表明血小板反应蛋白-1 (THBS-1) 的下调主要集中在近视启动的早期阶段^[50],而 PI3K/Akt 通路也表现出早期激活、晚期抑制的时间依赖性特征^[44]。从严重程度异质性来看,高度或病理性近视并非单纯性近视的简单进展,其发生机制存在质的跨越。在一般近视中,巩膜改变多以基质合成轻度抑制为主;而在高度近视阶段,巩膜不仅会发生极端的不可逆变薄,其正常的内、外层胶原原纤维直径梯度更会发生严重重排甚至丧失^[51]。更为关键的是,病理性眼轴过度延长会引发巩膜组织缺氧,触发广泛的炎症免疫级联反应,导致巨噬细胞释放胞外诱捕网 (macrophage extracellular traps, METs),从而加速细胞外基质的深度降解^[52]。因此,中、高度及病理性近视的分子机制存在显著分化。未来应聚焦建立针对不同发病阶段和屈光度分级的精准动物模型,以明确从单纯生化调控异常向基质彻底重塑及慢性炎症转化的关键时间节点,为实现近视的分级、靶向干预提供坚实的理论依据。

现有研究多基于细胞模型和动物实验,缺乏靶向药物在近视患者的临床疗效数据,临床转化研究匮乏,并且研究多局限于单一的时间断面。因此,未来仍需聚焦 TGF- β 介导巩膜重塑的核心信号轴,深化信号轴间交叉对话机制解析,进一步拓展信号轴分子标志物与近视进展的临床关联性研究,推动靶向策略的临床转化。同时需建立针对不同诱导阶段、不同屈光度分级的精准动物模型,联合空间转录组等多组学技术,阐明从单纯生化信号异常向基质彻底重塑及慢性炎症转化的关键时间节点,为近视的精准防控与靶向治疗提供新的思路与实验依据。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李瑞雪论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;朱玉婕选题指导,论文修改及审阅。

参考文献

- [1] Pan W, Saw SM, Wong TY, et al. Prevalence and temporal trends in myopia and high myopia children in China: a systematic review and meta-analysis with projections from 2020 to 2050. *Lancet Reg Health West Pac*, 2025, 55:101484.
- [2] Maulvi FA, Desai DT, Kalaiselvan P, et al. Current and emerging strategies for myopia control: a narrative review of optical, pharmacological, behavioural, and adjunctive therapies. *Eye*, 2025, 39(14):2635-2644.
- [3] 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.
- [4] Boote C, Sigal IA, Grytz R, et al. Scleral structure and biomechanics. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 74:100773.
- [5] 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.
- [6] 石永伟, 毕宏生, 蒋文君. 转化生长因子- β 2 与眼病关系的研究进展. *眼科新进展*, 2023, 43(5):407-411.
- [7] Ku H, Chen JJ, Chen W, et al. The role of transforming growth factor beta in myopia development. *Mol Immunol*, 2024, 167:34-42.
- [8] Zou YX, Dai J, Li JC, et al. Role of the TGF- β /Smad signaling pathway in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease (Review). *Int J Mol Med*, 2025, 56(4):1-17.

- [9] Chakrabarti M, Phillips M, Dhar R, et al. Regulation of inflammatory lung injury and repair by transforming growth factors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2025, 329(5):L539-L554.
- [10] 谢冰雨. miR-103A-3P/TGFBR3 轴调节 TGF- β -诱导的甲状腺相关眼病中的眼眶成纤维细胞活化和纤维化. 中南大学, 2023.
- [11] 徐福如, 蒋文君, 吴建峰, 等. 近视性巩膜重塑相关因子研究进展. *眼科新进展*, 2019, 39(9):877-881.
- [12] Jobling AI, Nguyen M, Gentle A, et al. Isoform-specific changes in scleral transforming growth factor- β expression and the regulation of collagen synthesis during myopia progression. *J Biol Chem*, 2004, 279(18):18121-18126.
- [13] 李锡谦, 康平, 周玉. 阿托品对形觉剥夺性近视模型大鼠的改善作用及作用机制. *河北医学*, 2023, 29(1):76-81.
- [14] Hui JW, Nie XF, Han ZY, et al. The mechanistic study of injectable hydrogel loaded with BMSC-exosomes in regulating the TGF- β /MMP axis to inhibit experimental myopia model. *Mater Today Bio*, 2026, 38:103051.
- [15] Chia ZJ, Cao YN, Little PJ, et al. Transforming growth factor- β receptors: versatile mechanisms of ligand activation. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(7):1337-1348.
- [16] Yan WJ, Zhang YP, Cao JG, et al. TGF- β 2 levels in the aqueous humor are elevated in the second eye of high myopia within two weeks after sequential cataract surgery. *Sci Rep*, 2022, 12(1):17974.
- [17] 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.
- [18] Hsiao YW, Cao YT, Yue Y, et al. Relationship between axial length and levels of TGF- β in the aqueous humor and plasma of myopic patients. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:8863637.
- [19] 和梦静, 赵长普, 胡慧慧, 等. TGF- β 1/Smad 信号通路在肝纤维化中的作用机制及中医药调控研究进展. *中医学报*, 2024, 39(1):114-121.
- [20] 梁伟, 周文静, 方玲, 等. 肾纤维化信号转导调控机制与药物治疗进展. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(19):2268-2274.
- [21] Ismael A, Kim JS, Kirk JS, et al. Role of transforming growth factor- β in skeletal muscle fibrosis: a review. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10):2446.
- [22] Simoncek A M, Sviridoff S J, Hays J N, et al. Tissue-specific I-Smad mechanisms revealed by structure-function analysis in *Drosophila*. *bioRxiv [Preprint]*, 2025.
- [23] 籍雪颖, 张金嵩, 朱子诚, 等. Smad3 信号通路及其靶基因 CTGF 在豚鼠巩膜成纤维细胞的表达. *第四军医大学学报*, 2009, 10:920-922.
- [24] Dong SS, Tian Q, Zhu TF, et al. SLC39A5 dysfunction impairs extracellular matrix synthesis in high myopia pathogenesis. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(17):8432-8441.
- [25] Pitha I, Oglesby E, Chow A, et al. Rho-kinase inhibition reduces myofibroblast differentiation and proliferation of scleral fibroblasts induced by transforming growth factor β and experimental glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*, 2018, 7(6):6.
- [26] Buffault J, Brignole-Baudouin F, Reboussin É, et al. The dual effect of rho-kinase inhibition on trabecular meshwork cells cytoskeleton and extracellular matrix in an *in vitro* model of glaucoma. *J Clin Med*, 2022, 11(4):1001.
- [27] 韩佳寅, 易艳, 梁爱华, 等. Rho/ROCK 信号通路研究进展. *药科学报*, 2016, 51(6):853-859.
- [28] Kita T, Hata Y, Arita R, et al. Role of TGF- β in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(45):17504-17509.
- [29] Li HY, Raghunathan V, Stamer WD, et al. Extracellular matrix stiffness and TGF β 2 regulate YAP/TAZ activity in human trabecular

meshwork cells. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:844342.

[30] 郝一宪, 魏慧霞, 郭大东, 等. Rho/ROCK 信号通路在眼科疾病发生发展中的作用研究进展. *国际眼科杂志*, 2021, 21(4): 640-643.

[31] Prunier C, Prudent R, Kapur R, et al. LIM kinases: cofilin and beyond. *Oncotarget*, 2017, 8(25):41749-41763.

[32] 张伟道, 李欣, 陈杰, 等. 基于转录组学探讨柴姜方调控 TGF- β /Rho-ROCK 通路对青光眼滤过术后滤过泡瘢痕化的抑制作用. *世界中西医结合杂志*, 2025, 20(1):37-45.

[33] 叶天宇, 郝琪, 毕宏生, 等. 骨形成蛋白及其信号通路在近视发病机制中作用的研究进展. *眼科新进展*, 2023, 43(7):575-579.

[34] Dillinger AE, Kuespert S, Seleem AA, et al. CCN2/CTGF tip the balance of growth factors towards TGF- β 2 in primary open-angle glaucoma. *Front Mol Biosci*, 2023, 10:1045411.

[35] Hachana S, Larrivée B. TGF- β superfamily signaling in the eye: implications for ocular pathologies. *Cells*, 2022, 11(15):2336.

[36] Wu MR, Wu SL, Chen W, et al. The roles and regulatory mechanisms of TGF- β and BMP signaling in bone and cartilage development, homeostasis and disease. *Cell Res*, 2024, 34(2): 101-123.

[37] Li HH, Cui DM, Zhao F, et al. BMP-2 is involved in scleral remodeling in myopia development. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0125219.

[38] 罗悦, 郭晓勤, 陈亦霞, 等. 养血补肾方对形觉剥夺性近视豚鼠巩膜重塑及 TGF- β 2 的作用研究. *中国中医眼科杂志*, 2023, 33(10):905-909.

[39] Liu YJ, Hao Q, Pan XM, et al. Harnessing the potential of recombinant human BMP2: regulating scleral changes in myopic guinea pigs. *Front Med*, 2025, 12:1526656.

[40] Shu DY, Lovicu FJ. Myofibroblast transdifferentiation: The dark force in ocular wound healing and fibrosis. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 60:44-65.

[41] Li M, Yuan Y, Chen QZ, et al. Expression of Wnt/ β -catenin signaling pathway and its regulatory role in type I collagen with TGF- β 1 in scleral fibroblasts from an experimentally induced myopia guinea pig

model. *J Ophthalmol*, 2016, 2016:5126560.

[42] 张新, 巨朝娟, 张剑, 等. 形觉剥夺性近视模型大鼠巩膜成纤维细胞中 TGF- β 1 表达及 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控作用. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 45(4):861-866.

[43] Huang LH, Zhang DZ, Zhou J. Myopia development: multifactorial interplay, molecular mechanisms and possible strategies. *Front Med*, 2025, 12:1638184.

[44] 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.

[45] Yin XW, Hao YX, Ma ZY, et al. TGF- β /RhoA/ROCK signaling activation orchestrates ciliary body EMT and fibrosis in myopia. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2026, 31(1):46605.

[46] Zhu XY, Liu XN, Xu XK, et al. Synergistic neuroprotective effects of the ROCK inhibitor Y27632 and atorvastatin in optineurin-E50K-mutant mice through inhibition of scleral fibroblast transdifferentiation. *Exp Eye Res*, 2026, 263:110760.

[47] Shi YR, Zhang J, Duan WX, et al. Bone morphogenetic proteins (BMPs) at the forefront of ocular diseases and therapeutics. *Eye Vis*, 2025, 12(1):29.

[48] Liu Z, Xiu YH, Qiu FF, et al. Canonical Wnt signaling drives myopia development and can be pharmacologically modulated. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(9):21.

[49] 王泽, 颀瑞萍, 刘雪. Wnt 信号通路在近视发病中作用及机制的研究进展. *国际眼科杂志*, 2025, 25(1):99-103.

[50] Chen JH, Ikeda SI, Yang YJ, et al. Scleral remodeling during myopia development in mice eyes: a potential role of thrombospondin-1. *Mol Med*, 2024, 30(1):25.

[51] Backhouse S, Gentle A. Scleral remodelling in myopia and its manipulation: a review of recent advances in scleral strengthening and myopia control. *Ann Eye Sci*, 2018, 3:5.

[52] Feng QH, Yuan JY, Hu YY, et al. Macrophage extracellular traps as key mediators of scleral remodeling in myopia induced by hypoxia and activated platelets. *Cell Rep*, 2025, 44(6):115771.