

TGF-β 及其信号通路在巩膜重塑中的作用及研究进展

丁婉月¹, 曾 文², 唐 亮³, 符警文³, 李 欣⁴, 苏春丽³

引用: 丁婉月, 曾文, 唐亮, 等. TGF-β 及其信号通路在巩膜重塑中的作用及研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(9): 1556-1560.

基金项目: 四川省中央引导地方科技发展专项项目 (No. 2023ZYD0062); 衰老机制与干预四川省重点实验室 (No. 24LHFYSZ1-13)

作者单位: (610500) 中国四川省成都市, 成都医学院¹临床医学院; ³公共卫生学院; ⁴药学院; ²(615500) 中国四川省德昌县人民医院眼科

作者简介: 丁婉月, 女, 本科, 研究方向: 青少年近视发病机制。
通讯作者: 苏春丽, 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向: 预防医学。
lily_suchli@163.com
收稿日期: 2026-01-26 修回日期: 2026-07-13

摘要

巩膜细胞外基质 (ECM) 的自我重塑是近视发生中的一个显著特征变化, 同样影响着近视的发展进程。巩膜重塑发生机制复杂, 转化生长因子-β (TGF-β) 及其信号通路在其中起关键作用。文章对巩膜细胞外基质的主要代谢变化、TGF-β 信号通路的分子机制及其在近视中参与巩膜重塑的调控作用进行综述, 为近视的治疗和预防提供新的思路与策略。
关键词: 巩膜; 细胞外基质; 近视; 转化生长因子-β (TGF-β); 信号通路
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.9.09

Role and research progress of TGF-β and its signaling pathway in scleral remodeling

Ding Wanyue¹, Zeng Wen², Tang Liang³, Fu Jingwen³, Li Xin⁴, Su Chunli³

Foundation items: The Central Guidance on Local Science and Technology Development Fund of Sichuan Province (No. 2023ZYD0062); Aging Mechanisms and Interventions Key Laboratory of Sichuan Province (No. 24LHFYSZ1-13)
¹Department of Clinic Medicine; ³School of Public Health; ⁴School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Dechang People's Hospital, Dechang County 615500, Sichuan Province, China
Correspondence to: Su Chunli. School of Public Health, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China. lily_suchli@163.com
Received: 2026-01-26 Accepted: 2026-07-13

Abstract

• The self - remodeling of scleral extracellular matrix (ECM) is a significant characteristic alteration in the development of myopia, and it also influences the

progression of myopia. The mechanisms of scleral remodeling are intricate, with transforming growth factor-β (TGF-β) and its associated signaling pathways playing a pivotal role. This review systematically summarizes the major metabolic changes in scleral ECM, the molecular mechanisms of the TGF - β signaling pathway, and its regulatory effects on scleral remodeling during myopic development, aiming to provide new insights and potential strategies for the treatment and prevention of myopia.
• **KEYWORDS:** sclera; extracellular matrix; myopia; transforming growth factor - β (TGF - β); signaling pathway

Citation: Ding WY, Zeng W, Tang L, et al. Role and research progress of TGF-β and its signaling pathway in scleral remodeling. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(9): 1556-1560.

0 引言

近视是全球发病率居于首位的眼部屈光疾病。有研究预测全球近视患病率将在 2050 年超过 7.4 亿例, 占全世界人口的 39.80%。我国受遗传和环境因素的影响, 近视患病率显著高于其他国家地区^[1]。高度近视相关并发症, 如脉络膜新生血管、视网膜脱离和黄斑萎缩, 能够永久性损伤视功能, 是成人不可逆失明的主要诱因之一^[2]。目前, 巩膜重塑被认为是近视中重要的病理改变, 主要表现为巩膜变薄和后巩膜局部扩张^[3], 其微观改变则以巩膜代谢变化异常引起的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重构为特征^[4], 尽管现有研究未完全阐明其机制, 但有大量研究已然证实转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 及其信号通路与巩膜重塑密切相关。本综述围绕 TGF-β 展开梳理, 汇总现有研究进展、试验分歧与尚未攻克的难点, 结合临床现有防控手段, 分析靶向调控通路的应用前景。

1 巩膜重塑概述

巩膜作为眼球纤维膜的主要组成部分, 在维持眼球形状结构、保护眼球内组织及眼内环境稳定等方面至关重要。巩膜 ECM 主要成分为胶原蛋白和蛋白聚糖, 其中 I 型胶原蛋白约占 95%^[5]。视觉刺激可通过视网膜-脉络膜-巩膜级联信号传递调控巩膜 ECM 代谢, 进而改变其生物力学特性, 促进近视发生与发展^[6-7]。
早期理论认为, 近视时巩膜变薄主要是对眼轴延长的被动适应, 在眼压等因素共同作用下, 这一改变可进一步促进眼轴增长, 加重近视。然而现有研究显示近视哺乳动物巩膜组织干重下降及 I 型胶原蛋白表达降低^[8-9], 提示巩膜变薄并非单纯被动牵拉, 而是存在胶原蛋白沉积减少或降解增多的主动重塑过程。
巩膜间质中的纤维细胞在 ECM 的代谢中发挥重要作用

用,其受刺激后可分化为巩膜成纤维细胞(human scleral fibroblasts, HSF),调控胶原蛋白的合成。近视发生时,成纤维细胞功能异常导致 ECM 代谢失衡,表现为巩膜变薄、弹性下降及生物力学特性改变;微观层面,巩膜胶原纤维出现直径减小、排列紊乱及层状结构重构等改变,且这类改变出现时间晚于巩膜组织量减少,多见于近视晚期或高度近视^[10]。上述结构异常使巩膜难以有效对抗眼球负荷的增加,导致眼轴易被动延长。此外,巩膜成纤维细胞还可分化为肌成纤维细胞,不仅具有内质网结构产生 ECM,还表现出类平滑肌的特性,如致密体的微丝束、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)发挥收缩特性,以对抗基质张力^[11-12],限制眼球扩张。

然而,目前成纤维细胞-肌成纤维细胞转化的启动阈值尚无统一界定,体外细胞实验与活体动物观测结果不一致;人体巩膜原位干细胞在基质重塑中的调控作用仅在离体标本得到初步证实,体内分化调控通路仍缺少临床标本佐证。

2 TGF- β 信号通路概述

2.1 Smad 依赖性途径 Smad 依赖性途径,也称 Smad 依赖性经典通路。TGF- β 超家族属于多肽类的生长因子家族,其主要包括 TGF- β /Activin/Nodal 亚家族和骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)/生长分化因子/抗缪勒氏管激素亚家族。TGF- β 及其信号通路(Smad 依赖性途径和 Smad 非依赖性途径)可以调节细胞增殖分化等过程^[13],参与巩膜重塑。TGF- β 通路与其他通路之间存在串扰现象^[14]。因此,其他影响巩膜重塑的信号通路可能通过串扰现象联系 TGF- β 信号通路参与调控。

Smad 蛋白是该途径主要的下游效应分子,分为受体调节型(R-Smad)、共同调节型(Co-Smad)以及抑制型。R-Smad蛋白和 Co-Smad 均存在两个高度保守的结构域,

即位于蛋白质氮端的 Mad 同源 1 和位于蛋白质的碳端的 Mad 同源 2。R-Smad 的 MH1 含有核定位信号^[15],可介导其向细胞核转移;MH2 则包含一种氨基酸序列,可作为靶点被磷酸化^[16];Co-Smad 主要用于维持转录活性。抑制型和 R-Smad 有相似结构,可竞争性与 I 型受体结合,抑制信号传导。

成熟的 TGF- β 与潜伏期相关肽结合后形成的复合物通过二硫键的连接储存在 ECM,被激活后 TGF- β 才能脱离出来与相应受体作用^[17]。基于以上特性,当配体与细胞膜上 II 型受体二聚体结合时会激活 II 型受体自磷酸化,进而募集 I 型受体于细胞表面形成异源四聚体结构,并使其磷酸化^[18]。这种改变增强了对 R-Smad 的亲合力,在内吞蛋白募集下 R-Smads(一般为 Smad-2 和 Smad-3)磷酸化,后从受体复合物上解离下来与 Co-Smad 结合形成三聚体入核作用于靶基因参与多种物质的生成与调控,见图 1。

2.2 Smad 非依赖性途径 Smad 非依赖性信号通路也称非经典 TGF- β 信号通路,是指不依赖 Smad 蛋白,而通过其他信息分子和通路调控下游效应的一类信号途径。主要包括 MAPK 通路、JAK-STAT 通路、Rho-(样)GTP 酶信号通路和 PI3K/AKT 通路^[19]。该类通路多在病理应激条件下被优先激活,常与 Smad 依赖性途径协同参与巩膜损伤后的基质重构,但各分支途径在近视发病中的主次调控地位尚无定论。

3 TGF- β 及其信号通路参与巩膜重塑的调节机制

3.1 TGF- β 及其信号通路对巩膜成纤维细胞的影响 在哺乳动物当中,TGF- β 包括 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 等多个亚型^[20]。大量研究证明近视发生时巩膜组织中 TGF- β 各亚型水平呈亚型依赖性和时间依赖性降低(TGF- β 1, -32%; TGF- β 2, -27%; TGF- β 3, -42%)。其中 TGF- β 2

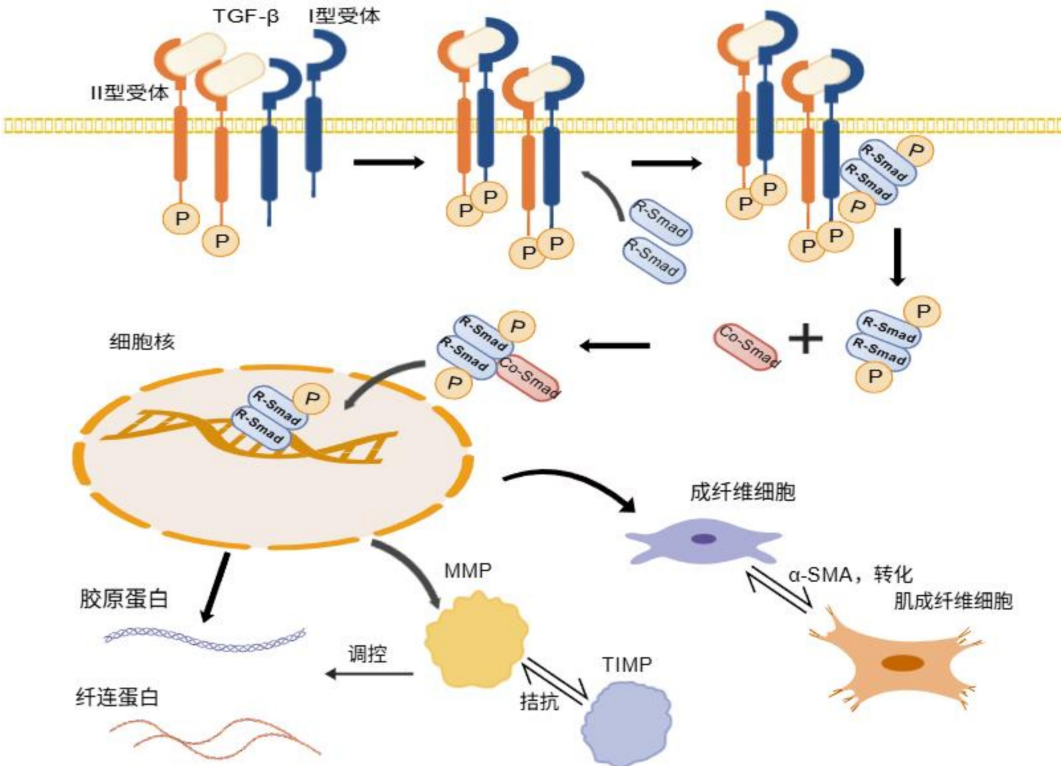


图 1 TGF- β 及其信号通路参与巩膜重塑的调节机制及靶点图 TGF- β :转化生长因子- β ;R-Smad:受体调节型 Smad 蛋白;Co-Smad:共同调节型 Smad 蛋白;P:磷酸化;MMP:基质金属蛋白酶;TIMP:基质金属蛋白酶抑制剂; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白。

可能在巩膜重塑中具有更为重要的作用;此外,TGF-β1 相关基因多态性亦与近视易感性相关^[21-23]。综上,TGF-β及其信号通路可能是巩膜重塑的重要调控因素。

TGF-β 参与巩膜成纤维细胞的分化增殖过程。有研究在含有 TGF-β 的培养基中培育人成纤维细胞时发现 TGF-β1 可影响 α-SMA 的 mRNA 表达^[24],该指标的表达可反应细胞表型变化,提示 TGF-β 可逆性调节成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,参与巩膜重塑。此外,不同物种巩膜结构不同,TGF-β 介导的巩膜变化也有所差异。大部分脊椎动物巩膜主要是软骨层,而人类则只有纤维层,但仍保留向软骨分化的潜力。研究显示,近视进程中鸡的巩膜纤维层逐渐变薄,而巩膜干细胞/祖细胞可受 BMP 信号通路转导的影响,诱导软骨形成使鸡的巩膜软骨层增厚^[25-26],进而延缓近视的研究发现。回溯产生该机制的上游原因推测是 hsa-miR-142-3p 基因靶向 TGF-β1 和 I 型胶原的结果^[27]。综上,在巩膜重塑这个课题上探究 TGF-β 的影响还应考虑其作用的主体特异性,见表 1。

3.2 TGF-β 及其信号通路对基质金属蛋白酶-2 的影响 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是锌内肽酶,以酶原的潜伏形式分泌,经刺激后才能转化为活性形式水解 ECM 蛋白^[28]。MMP 的激活物和基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)之间的不平衡是近视过程中发生巩膜重塑的重要原因之一。研究发现,在近视树鼯巩膜中呈现 I 型胶原蛋白和 TIMP-1 表达降低、MMP-2 转录上调的失衡状态^[29]。

研究发现 TGF-β2 可上调 MMP-2 mRNA 水平,并与 TIMP-3 表达呈正相关性^[30-31]。炎症因子诱导 HSF 中 MMP 表达时 TIMP 蛋白的水平亦随之上调^[32],提示 TGF-β2 可通过调节 MMPs/TIMP 平衡参与巩膜重塑,在 TGF-β1 中也被发现存在类似现象。有研究显示,在 TGF-β1 转基因小鼠中 TIMP-2 明显升高,MMP-2 的水平无显著性差异^[33],其是通过影响 TIMP-2 来间接改变 ECM 的。此外,有报道称 TGF-β1 的高表达严重可破坏角膜,导致畸形^[34]。

TGF-β1 对巩膜 ECM 具有一定的促合成作用,在一定程度上抑制眼轴的过度延长。但是其过表达会破坏眼球结构,不利于眼部健康;而低表达则会诱发巩膜产生内质网应激现象^[35],该现象过度会导致胶原蛋白含量下降,加重巩膜重塑。综上可知在近视进展中,TGF-β 亚型的不同、表达的差异会产生不同的影响,这种双重作用引发我们探索 TGF-β 更深层次的机制,为预防和治疗近视助力。

3.3 TGF-β 与其他信号通路间串扰

3.3.1 TGF-β 与炎症反应相关通路 TGF-β 信号通路在巩膜重塑中处于核心调控地位,其与炎症、视黄酸、多巴胺、缺氧及 LOX 等通路的串扰共同维持着 ECM 的动态平

衡。该平衡失调可推动近视相关病理进展,并为多靶点干预提供理论依据,见图 2。

数据显示患有慢性炎症,如系统性红斑狼疮、葡萄膜炎的人近视的易感性更高,眼中白介素-6、肿瘤坏死因子-α、NF-κB 等炎症因子的水平相应上调^[36]。用 TGF-β 诱导树鼯近视发现 NF-κB、MMP、相关炎症因子表达增加^[37],这提示 TGF-β 可能通过 TAK1-NF-κB 信号通路介导的炎症反应间接调控 MMP 从而影响巩膜重塑。并且,肿瘤坏死因子-α 可以作为一种信号因子诱导 MMP 从潜伏期激活成活化状态,与 TGF-β 信号通路共同发挥调节 ECM 的作用。

3.3.2 TGF-β 与视黄酸信号通路 脉络膜视黄酸的合成受到视黄醛脱氢酶-2 的调控^[38],后转运至巩膜发挥生物学效应。视黄酸可作用于视网膜上皮细胞增加 BMP-2 和 MMP-2 的分泌量,调节 ECM 中胶原蛋白的代谢,并且经磷脂酶 C 信号通路时间依赖性诱导 TGF-β2 表达,通过与 TGF-β 信号通路的交互参与巩膜的自我重塑^[39-40]。综上,视黄酸信号通路通过与 TGF-β 信号通路的串扰和对 MMP-2 的调控在一定程度上参与巩膜的自我重塑。

3.3.3 TGF-β 与多巴胺信号通路 户外暴露与近视发生风险降低相关。现公认的“光多巴胺”理论认为这种现象的产生机制涉及光照可促使多巴胺从视网膜中释放出来,通过 D₂ 样受体机制预防近视^[41]。动物体内实验证实^[42],向近视雏鸡眼玻璃体腔内注射多巴胺,可抑制眼轴的伸长。体外研究进一步发现用多巴胺处理人视网膜色素上皮细胞检测出 BMP-2 的 mRNA 水平在不同时间点均显著升高^[43]。该结果提示多巴胺通路与 TGF-β 通路之间可能存在交互,协同参与巩膜重塑。

3.3.4 TGF-β 与缺氧诱导因子信号通路 巩膜缺氧是近视发生病理改变的重要机制之一。研究对近视豚鼠进行分析发现缺氧反应受体表达的差异可介导巩膜厚度

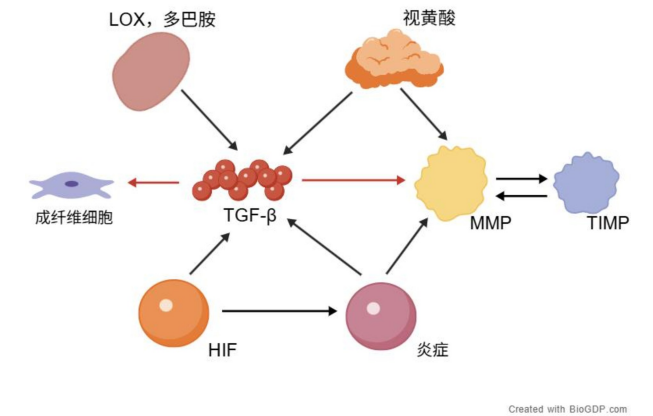


图 2 TGF-β 信号通路串扰图 LOX:赖氨酰氧化酶;TGF-β:转化生长因子-β;MMP:基质金属蛋白酶;TIMP:基质金属蛋白酶抑制剂;HIF:缺氧信号通路。

表 1 不同 TGF-β 亚型作用下各种动物模型近视差异表达						
动物	TGF-β2			TGF-β1		
	含量变化	作用结果	影响近视	含量变化	作用结果	影响近视
树鼯 ^[25]	升高	纤维层变薄	促进	降低	I 型胶原增多	延缓
小鼠 ^[25]	升高	纤维层变薄	促进	-	-	-
雏鸡 ^[25]	升高	软骨层增厚	延缓	降低	I 型胶原增多	延缓

的显著性变化(100.8 ± 2.78 vs $155.6 \pm 4.78 \mu\text{m}$)^[44]。就其背后机制可能与缺氧信号通路影响 TGF- β 、I 型胶原、白介素-6 的表达息息相关^[45]。白介素-6 可能通过 TGF- β 信号通路形成正反馈,从而增强缺氧对人巩膜成纤维细胞增殖与分化的调控作用。综上,缺氧信号不仅直接影响胶原蛋白和 TGF- β 信号通路,而且可以联合炎症反应相关通路共同参与巩膜重塑。

3.3.5 TGF- β 与赖氨酰氧化酶相关通路 赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)是一种含铜的胺氧化酶,可以使胶原蛋白和弹性蛋白交联,改变巩膜胶原纤维的直径,达到干预巩膜重塑的目的。在形觉剥夺性近视豚鼠模型中发现 LOX 的表达显著降低,而在加入 TGF- β 1 之后其含量有所回升^[46]。据此推测 TGF- β 与 LOX 相关通路在巩膜重塑中可能存在某种相关的联系。研究进一步发现,LOX 可以影响 TGF- β 的信号传导以及 MMP-2 和 MMP-9 的表达^[47],为上述结论提供理论支撑。

4 小结

TGF- β 可通过调控巩膜成纤维细胞与肌成纤维细胞的增殖分化、细胞外基质的合成与降解平衡以及与其他通路交互作用等方式参与巩膜重塑,具有双向调控特征。现有动物模型研究表明,BMP2/Smad 通路可通过维持 MMP 于 TIMP 的动态平衡调控巩膜重塑,延缓近视进展^[48];豚鼠结膜下给予哌仑西平干预亦可通过调控该平衡改善近视预后^[49];抑制 TGF- β 受体的抗纤维化药物^[50]可影响胶原蛋白和 α -SMA。同时,基于串扰通路的治疗思路在影响巩膜重塑上也展现出一定的临床价值。

在近视进展中,不同亚型、浓度的 TGF- β 在各类生物学模型中可介导差异化生物学效应。在大多数动物模型中,TGF- β 2 可减少 ECM 合成,使巩膜变薄,更易在眼压作用下促进眼轴延长与近视进展;而 TGF- β 1 在适宜浓度下则增强对降解 ECM 的抑制作用,抵抗近视进展,过阈值的高浓度则会破坏眼球结构。现阶段相关研究多局限于动物实验和组织水平观察,人体临床观测数据缺乏;且不同年龄段、近视度数患者的巩膜成纤维细胞对 TGF- β 敏感度不一;TGF- β 与其他调控轴间的交互机制尚不明确,其临床转化受限。因此,靶向 TGF- β 及其信号通路治疗眼部疾病要点在于明确个体剂量与治疗窗,在保留正向调控效应的同时降低不良反应,实现个体化精准靶向给药。后续可结合多组学、单细胞测序及类临床动物模型深入解析巩膜重塑机制,为近视防治提供理论依据和干预靶点。区别于既往综述侧重单一分子调控,生物模型或信号通路的研究模式^[51],本文以 TGF- β 为枢纽整合五大交互通路,系统归纳其亚型的物种差异与剂量双向效应,探索巩膜重塑的分子调控理论。借助可视化示意图呈现 TGF- β 通路在巩膜重塑中的重要地位,将复杂分子网络系统化梳理,有效弥补现有研究机制零散、整合性不足的问题。本研究深化了近视巩膜重塑的相关认知,亦为后续开展个体化干预提供理论依据。

巩膜基质重塑是病理性近视发生发展的决定性环节,TGF- β 信号通路凭借亚型特异性、剂量依赖性及物种异质性构成精密调控网络,协同多条通路参与巩膜基质代谢过程。受临床标本取材、个体生物学差异、给药剂型设计等客观条件限制,该通路的临床转化尚未成熟。但依托类器官模型、眼部靶向递送技术及临床队列研究的不断推进

与优化,靶向调控 TGF- β 通路有望实现病理性近视的病因治疗,为近视防治提供新的理论依据与干预手段。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 丁婉月论文选题与修改,初稿撰写;曾文、唐亮、符警文、李欣文献检索;苏春丽选题指导,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] Liang JH, Pu YQ, Chen JQ, et al. Global prevalence, trend and projection of myopia in children and adolescents from 1990 to 2050: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*, 2025,109(3):362-371.
- [2] Naik GT, Achar P, Dsouza NDA, et al. Fundus changes in high myopia in relation to axial length of the globe. *J Pharm Bioallied Sci*, 2022,14(Suppl 1):S649-S653.
- [3] 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.
- [4] Yu Q, Zhou JB. Scleral remodeling in myopia development. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(3):510-514.
- [5] Boote C, Sigal IA, Grytz R, et al. Scleral structure and biomechanics. *Prog Retin Eye Res*, 2020,74:100773.
- [6] Brown DM, Mazade R, Clarkson-Townsend D, et al. Candidate pathways for retina to scleral signaling in refractive eye growth. *Exp Eye Res*, 2022,219:109071.
- [7] Pallikaris I, Tsilimbaris MK, Dastiridou AI. *Ocular Rigidity, Biomechanics and Hydrodynamics of the Eye*. Cham: Springer International Publishing, 2021: 77-105.
- [8] Lin XQ, Zheng CY, Cong J, et al. Metabolic characteristics of sclera in lens-induced myopic guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(13):51.
- [9] Jiang B, Shi CS. Dynamic changes of periostin and collagen I in the sclera during progressive myopia in guinea pigs. *Arq Bras Oftalmol*, 2020,83(3):190-195.
- [10] Hoerig C, McFadden S, Hoang QV, et al. Biomechanical changes in myopic sclera correlate with underlying changes in microstructure. *Exp Eye Res*, 2022,224:109165.
- [11] Gabbiani G. 50 years of myofibroblasts: how the myofibroblast concept evolved. *Methods Mol Biol*, 2021,2299:1-5.
- [12] 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.
- [13] Massagué J, Sheppard D. TGF- β signaling in health and disease. *Cell*, 2023,186(19):4007-4037.
- [14] Luo KX. Signaling cross talk between TGF- β /smad and other signaling pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017,9(1):a022137.
- [15] Zhang J, Zhang GL, Miao YW. Identification, molecular characterization, and tissue expression profiles of three Smad genes from water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Genes*, 2021,12(10):1536.
- [16] Wu JW, Hu M, Chai J, et al. Crystal structure of a phosphorylated Smad2. Recognition of phosphoserine by the MH2 domain and insights on Smad function in TGF- β signaling. *Mol Cell*, 2001,8(6):1277-1289.
- [17] 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.
- [18] Yakymovych I, Yakymovych M, Hamidi A, et al. The type II TGF- β receptor phosphorylates Tyr¹⁸² in the type I receptor to activate

downstream Src signaling. *Sci Signal*, 2022,15(760):eabp9521.

[19] Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-β signaling. *Biomolecules*, 2020, 10(3):487.

[20] Deng ZQ, Fan T, Xiao C, et al. TGF-β signaling in health, disease, and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther*, 2024,9(1):61.

[21] 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.

[22] Qin ZP, Fisher GJ, Voorhees JJ, et al. Actin cytoskeleton assembly regulates collagen production *via* TGF-β type II receptor in human skin fibroblasts. *J Cell Mol Med*, 2018,22(9):4085-4096.

[23] Zhu XY, Xu BW, Dai LX, et al. Association between TGF-β gene polymorphism and myopia; a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2022,101(30):e29961.

[24] Ramklowan DSH, Snyman C, van de Vyver M, et al. Establishment of fibroblast and myofibroblast phenotypes for use in *in vitro* co-culture models. *Biochimie*, 2023,207:96-101.

[25] Chi J, Jiao Q, Li YZ, et al. Animal models as windows into the pathogenesis of myopia; Illuminating new directions for vision health. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024,733:150614.

[26] Shen FY, Huang XB, He GX, et al. The emerging studies on mesenchymal progenitors in the long bone. *Cell Biosci*, 2023,13(1):105.

[27] Li QL, Zheng QY, He JF, et al. Hsa-miR-142-3p reduces collagen I in human scleral fibroblasts by targeting TGF-β1 in high myopia. *Exp Eye Res*, 2022,219:109023.

[28] Zhao XY, Chen JY, Sun HX, et al. New insights into fibrosis from the ECM degradation perspective; the macrophage - MMP - ECM interaction. *Cell Biosci*, 2022,12(1):117.

[29] Siegwart JT Jr, Norton TT. Selective regulation of MMP and TIMP mRNA levels in tree shrew sclera during minus lens compensation and recovery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005,46(10):3484-3492.

[30] Yue Y, Che D, Hsiao YW, et al. Association between transforming growth factors-β and matrix metalloproteinases in the aqueous humor and plasma in myopic patients. *J Français D'ophtalmologie*, 2022,45(10):1177-1183.

[31] Schippert R, Brand C, Schaeffel F, et al. Changes in scleral MMP-2, TIMP-2 and TGFβ-2 mRNA expression after imposed myopic and hyperopic defocus in chickens. *Exp Eye Res*, 2006,82(4):710-719.

[32] di Girolamo N, Lloyd A, McCluskey P, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases *in vivo* in scleritis tissue and *in vitro* in cultured human scleral fibroblasts. *Am J Pathol*, 1997, 150(2):653-666.

[33] Liu HX, Xiang N, Zhang H. Influence of high level TGF-β1 on scleral thickness. *Current Medical Science*, 2007,27(5):601-604.

[34] Zhu XJ, Du Y, Li D, et al. Aberrant TGF-β1 signaling activation by MAF underlies pathological lens growth in high myopia. *Nat Commun*, 2021,12(1):2102.

[35] 陈庆中. 豚鼠实验性近视巩膜基质重塑中内质网应激与

TGF-β1的交互作用及机制. 上海交通大学, 2017.

[36] Yu Q, Wang CQ, Liu ZH, et al. Association between inflammatory cytokines and oxidative stress levels in aqueous humor with axial length in human myopia. *Exp Eye Res*, 2023,237:109670.

[37] Ku H, Chen JJ, Chen W, et al. The role of transforming growth factor beta in myopia development. *Mol Immunol*, 2024,167:34-42.

[38] Summers JA, Cano EM, Kaser-Eichberger A, et al. Retinoic acid synthesis by a population of choroidal stromal cells. *Exp Eye Res*, 2020, 201:108252.

[39] Mao YM, Lan CJ, Tan QQ, et al. All-trans retinoic acid regulates the expression of MMP-2 and TGF-β2 *via* RDH5 in retinal pigment epithelium cells. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(6):849-854.

[40] Zhang DR, Deng ZH, Tan J, et al. All-trans retinoic acid stimulates the secretion of TGF-β2 *via* the phospholipase C but not the adenylyl cyclase signaling pathway in retinal pigment epithelium cells. *BMC Ophthalmol*, 2019,19(1):23.

[41] Thomson K, Karouta C, Ashby R. Form-deprivation and lens-induced myopia are similarly affected by pharmacological manipulation of the dopaminergic system in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(12):4.

[42] Thomson K, Karouta C, Ashby R. Topical application of dopaminergic compounds can inhibit deprivation myopia in chicks. *Exp Eye Res*, 2020,200:108233.

[43] Li HH, Sun YL, Cui DM, et al. Effect of dopamine on bone morphogenesis protein-2 expression in human retinal pigment epithelium. *Int J Ophthalmol*, 2017,10(9):1370-1373.

[44] Li HY, Shi XH, Dong L, et al. Transcriptomic and proteomic analyses of sclera in lens-induced myopic guinea pigs. *BMC Genom*, 2025,26(1):242.

[45] Li TL, Li XM, Hao YX, et al. Inhibitory effect of miR-138-5p on choroidal fibrosis in lens-induced myopia guinea pigs *via* suppressing the HIF-1α signaling pathway. *Biochem Pharmacol*, 2023,211:115517.

[46] Yuan Y, Li M, Chen QZ, et al. Crosslinking enzyme lysyl oxidase modulates scleral remodeling in form-deprivation myopia. *Curr Eye Res*, 2018,43(2):200-207.

[47] Merico V, Imberti JF, Zanoni M, et al. Inhibition of lysyl oxidase stimulates TGF-β signaling and metalloproteinases-2 and-9 expression and contributes to the disruption of ascending aorta in rats; protection by propylthiouracil. *Heart Vessels*, 2021,36(5):738-747.

[48] 王普博, 刘一洁, 郝琪, 等. 基于 BMP2/Smad 信号通路探讨电针对实验性近视豚鼠巩膜重塑的影响. *国际眼科杂志*, 2026,26(6):940-949.

[49] Qian LF, Zhao H, Li XX, et al. Pirenzepine inhibits myopia in guinea pig model by regulating the balance of MMP-2 and TIMP-2 expression and increased tyrosine hydroxylase levels. *Cell Biochem Biophys*, 2015,71(3):1373-1378.

[50] Peterson JM, Jay JW, Wang Y, et al. Galunisertib exerts antifibrotic effects on TGF-β-induced fibroproliferative dermal fibroblasts. *Int J Mol Sci*, 2022,23(12):6689.

[51] 杨静, 颜华, 王清, 等. 近视巩膜组织重塑与相关基因研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(8):1270-1274.