

PRSS56 基因对眼轴的双向调控作用研究进展

王畅畅¹, 潘莉², 施炜¹

引用:王畅畅,潘莉,施炜. PRSS56 基因对眼轴的双向调控作用研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(11):1920–1925.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82401826); 江苏省中医药管理局“高水平医院建设重点病种临床研究”项目(No. GSPYY2023009)

作者单位:¹(210029) 中国江苏省南京市,南京中医药大学附属医院眼科;²(210023) 中国江苏省南京市,南京中医药大学第一临床医学院

作者简介:王畅畅,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治眼病。

通讯作者:施炜,博士,教授,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:中西医结合防治眼病. shiwei-1218@163.com

收稿日期:2026-06-03 修回日期:2026-09-08

摘要

PRSS56 基因编码一种胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶,是调控眼轴长度的关键分子。功能缺失突变导致短眼轴,而功能获得性变异驱动眼轴增长,呈现“同一基因、相反表型”的双向调控特征。在功能缺失端,以 c.1066dupC 为代表的热点突变,通过截短蛋白导致真性小眼球与后部小眼症;功能获得性变异则上调 PRSS56 表达,驱动眼轴过度伸长,导致高度近视。文章从 PRSS56 功能缺失与功能获得两个维度,系统梳理其遗传突变谱、分子调控网络、下游信号通路及转化治疗前景。

关键词:PRSS56;眼轴;近视;真性小眼球;后部小眼球;高度远视

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.11.09

Advancements in research on the bidirectional regulation of axial length by PRSS56

Wang Changchang¹, Pan Li², Shi Wei¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82401826); the “Clinical Research on Key Diseases for High-Level Hospital Construction” Project of Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (No. GSPYY2023009)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; ²The First School of Clinical Medical, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Shi Wei. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. shiwei-1218@163.com

Received:2026-06-03 Accepted:2026-09-08

Abstract

• The PRSS56 gene encodes a trypsin-like serine protease, which is a key molecule in the regulation of ocular axial length. Loss-of-function mutation in PRSS56 result in a shortened axial length, whereas gain-of-function mutation promote axial elongation, exemplifying the bidirectional regulatory paradigm often termed “one gene, opposite phenotypes”. At the loss-of-function mutation, the hotspot mutation represented by c.1066 dupC leads to nanophthalmos and posterior microphthalmia by truncation of the protein. The gain-of-function mutation up-regulates the expression of PRSS56, driving excessive axial elongation, resulting in high myopia. This review systematically summarizes the genetic mutation spectrum, molecular regulatory networks, downstream signaling pathways, and translational therapeutic prospects of PRSS56 from both loss-of-function and gain-of-function mutations.

• KEYWORDS: PRSS56; axial length; myopia; nanophthalmos; posterior microphthalmos; high hyperopia

Citation: Wang CC, Pan L, Shi W. Advancements in research on the bidirectional regulation of axial length by PRSS56. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(11):1920–1925.

0 引言

眼轴长度是决定屈光状态的核心变量,过度伸长导致轴性近视,发育不足则导致病理性高度远视。近视已是全球最普遍的屈光不正类型,儿童青少年患病率高达30.5%,预计2050年将影响约7.4亿人^[1],其进展可致近视性黄斑变性、视网膜脱离和开角型青光眼等不可逆盲性并发症^[2]。眼轴发育不足的极端情形下,真性小眼球(nanophthalmos, NNO)与后部小眼症(posterior microphthalmos, PM)都以眼轴显著缩短和高度远视为核心特征^[3-4],眼底可见视盘拥挤、视网膜血管迂曲扩张、黄斑区视网膜皱褶及黄斑中心凹发育不良等^[3,5-6]。不同的是,NNO累及眼前后节,以前房极浅、巩膜增厚为特征,易继发闭角型青光眼(angle-closure glaucoma, ACG)和葡萄膜渗漏综合征(uveal effusion syndrome, UES)^[7-11];PM仅眼后节缩短、前房正常,闭角型青光眼风险低,黄斑皱褶却更常见^[11-12]。对这一双向调控起关键作用的,正是PRSS56基因——功能缺失突变导致NNO和PM^[13-14],启动子区功能获得性变异则上调其表达驱动高度近视^[15],呈现“同一基因、相反表型”的双向调控特征。本文从功能缺失与功能获得两个维度综述其研究进展,以期对屈光不正的精准防治提供理论参考。

1 PRSS56 概述

PRSS56 位于染色体 2q37.1, 编码一个含 603 个氨基酸的丝氨酸蛋白酶, 属 S1 糜蛋白酶家族^[13-14]。该蛋白有三类典型结构域: N 端信号肽将其送入分泌途径; 中央 Tryp_SpC 催化结构域携带由 Asp191-His145-Ser286 构成的催化三联体, 是蛋白水解活性的核心; C 端尾端结构域本身不直接拥有催化残基, 但截短突变[如 c.1066dupC (p.Gln357Argfs * 152)]可导致功能丧失^[13-14]。该基因在人神经视网膜、角膜、巩膜与视神经中高度表达^[13], 在眼内, 它的表达表现出高度的细胞特异性——谱系追踪显示, PRSS56 于视网膜发育早期活跃于祖细胞, 成熟后主要定位在周边区的 Müller 胶质细胞亚群及少量视杆细胞中^[16]; 免疫荧光显示其呈双向分泌模式, 阳性信号分布于神经节细胞层、内核层及邻近视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 区域^[15], 在眼轴生长和屈光发育中发挥关键调控作用^[16]。

2 PRSS56 功能缺失

2.1 遗传学关联 自 2011 年 PRSS56 被首次报道与 NNO/PM 相关联以来^[13-14, 17], 高通量测序技术的普及推动了该基因突变谱在全球范围内的拓展与验证, 研究重心亦由家系水平的基因发现, 转向多队列的遗传学验证与表型拓展。目前 PRSS56 已被确认为全球 NNO/PM 人群最主要的致病基因之一, 但其遗传诊断率在不同人群中差异明显。在沙特阿拉伯近亲婚配 PM 家系中, PRSS56 纯合突变的遗传诊断率达 82%^[7, 18]; 一项跨国 NNO/PM 队列研究显示, 90.5% 的患者携带 PRSS56 或膜卷曲相关蛋白 (membrane frizzled-related protein, MFRP) 双等位基因变异^[19]。与之相比, 中国 NNO 家系中 PRSS56 的诊断率为 37.5%^[5], 纳入 PRSS56、MFRP 及 MYRF 后的总体遗传诊断率约为 60.5%^[20]。上述差异可能部分与研究纳入表型与及检测策略的不同有关, 也可能反映不同种族背景下致病基因谱存在差异。Siggs 等^[21]在澳大利亚队列中检出 MYRF、TMEM98、MFRP 及 PRSS56 四个基因的变异; Ota 等^[22]首次系统证实日本 NNO 患者同样以 PRSS56 和 MFRP 为主要致病基因; 欧洲队列则在 PRSS56 中发现了多个新突变位点, 丰富了该基因的突变谱^[3, 23]。中国人群中, Guo 等^[24]首次经全基因组测序检出 PRSS56、MFRP 和 MYRF 的致病性变异; Tao 等^[20]进而发现 c.1486G>A (MFRP) 与 c.1066dupC (PRSS56) 为两大热点突变; Luo 等^[25]则揭示了中国人突变频谱与全球其他人群的差异。值得注意的是, 在各人群致病基因谱存在明显异质性的背景下, c.1066dupC 仍在中东与东亚人群中均高频出现, 成为跨人群最具共性的突变热点。其成因究竟归于突变热点效应抑或奠基者效应, 仍有待单倍型分析予以阐明。临床表型方面, 澳大利亚队列中 PRSS56 突变患者眼轴更短、远视度数更高^[21]; Prasov 等^[26]在美国队列中则观察到, PRSS56 突变家系脉络膜皱褶的发生率显著高于 MFRP 家系, 提示 PRSS56 突变患者或需更密切地监测后极部视网膜结构变化及脉络膜皱褶相关并发症。遗传模式的传统认识亦受到挑战: 既往认为 NNO 需 PRSS56 双等位基因功能丧失突变方可致病^[27], 而近年少数 NNO 家系报告了杂合可疑变异 (如 c.781G>A 与 c.1066dup), 功能实验显示其可破坏 PRSS56 蛋白的结构与功能^[28]。提示杂合突变亦可能参与 NNO 的发病。综上, 尽管现有证据从多个层面增进了对 PRSS56 致病机制与临床表型的认

识, 当前研究仍以家系研究为主, 样本量有限, 缺乏大规模人群水平的遗传流行病学数据, 限制了对其突变频率及效应量的精确估计, 未来尚需多中心、大样本队列研究进一步解答。

2.2 致病机制 动物模型为 PRSS56 功能缺失的致病机制提供了关键的体内证据。Nair 等^[14]最早报道了 PRSS56 纯合突变小鼠的表型, 即眼轴缩短、眼前节拥挤、对房角闭合的敏感性增高, 在模式生物中首次把 PRSS56 功能丧失 (loss-of-function, LoF) 与 NNO 关联起来。在此基础上, Paylakhi 等^[16]借 Glaxt-CreERT2 系统在 Müller 胶质细胞中特异性失活 PRSS56, 结果眼轴长度与玻璃体腔深度双双缩短, 远视漂移也随之出现。由此确立了 Müller 胶质细胞来源的 PRSS56 是维持出生后眼轴生长的关键功能来源。Koli 等^[29]的研究同样印证了 PRSS56 功能丧失会导致眼轴缩短。Gogna 等^[30]在两种独立来源的 PRSS56 突变小鼠 (自发突变与靶向敲除) 中, 均观察到眼轴和眼后节长度显著缩短, 跨等位基因的一致性表型排除了遗传背景或脱靶效应的干扰, 有力撑住了“PRSS56 功能缺失直接导致眼轴缩短”这一结论。

2.3 继发性眼内组织病理改变 PRSS56 突变所致的视网膜增厚并非原发性神经视网膜病变, 是眼球缩短后视网膜被动折叠的继发改变。Paylakhi 等^[16]借助光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 与组织学分析, 首次量化了这一表型: 条件性敲除 PRSS56 的小鼠, 视网膜显著厚于对照, 内核层和外核层的细胞核堆叠数均增加, 内核层中还可见异位/错位神经元样细胞。在此基础上, Gogna 等^[30]在多种后部小眼症-真性小眼球 (posterior microphthalmos-nanophthalmos, PMN) 小鼠模型间做了系统比较, 发现 PRSS56 突变体增厚的视网膜中未见光感受器变性, Müller 胶质细胞也未被激活, 进一步支持物理挤压导致视网膜被动增厚的推断。

2.4 基因型-表型关联 PRSS56 突变导致的 NNO/PM, 临床表型高度一致。可严重程度却不是均匀的, 它跟突变类型密切相关。致病机制以 LoF 为主导, 多数遵循常染色体隐性遗传^[13-14, 16]。无义、移码及剪接突变通常导致完全 LoF, 错义突变的功能后果则因具体位点而异, 位于催化结构域关键位点者会使功能严重丧失^[13-15], 可位于非催化区域, 其功能可部分保留^[3, 25]。多项独立队列研究证实了这一关联^[5, 20, 25]; Luo 等^[25]通过探索性汇总分析发现, 双等位基因 LoF 变异携带者的眼轴, 比错义变异携带者短得多; 陶靖等^[20]报道截短突变携带者的 ACG 比例显著高过非截短突变组; 陶靖等^[5]则观察到携带 c.1066dupC 高频突变组眼前节更短。纵观上述证据, 截短突变 (无义、移码、剪接突变) 将蛋白功能严重摧毁, 表型也就更重; 而保留部分功能的错义突变, 与相对较长的眼轴和较轻的临床表型相关。而杂合突变与双等位基因突变之间是否存在表型差异, 尚需更大样本量的直接比较加以验证。

3 PRSS56 功能获得

3.1 遗传学关联 PRSS56 与近视的遗传学关联, 包含常见变异与罕见变异两个层面。2013 年两项独立全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 首次将位于 MYP12 近视易感位点的 PRSS56 常见变异 (rs1656404、rs1550094), 与屈光不正和近视发病年龄显著关联起来^[31-33]。这信号被后续多项跨种族荟萃分析进一步巩固^[34-36], Simpson 等^[36]在 9 个欧洲裔人群中成功验证了跨

人群可重复性。然而,Yoshikawa 等^[37]在日本队列中未能复现 *PRSS56* 常见变异与屈光不正的显著关联(rs1656404)的 *P* 值为 3.72×10^{-5} ,但经多重校正后未达显著),上述不一致或与不同人群间等位基因频率、连锁不平衡结构、表型定义及环境暴露的差异有关。早发性高度近视的全外显子组测序分析亦显示,常见调控变异可能是驱动近视的主要形式^[38]。在罕见功能获得性变异层面,秦曼^[39]在家系筛查中检出一个 *PRSS56* 错义突变 c.C827T(p.A276V)并报告蛋白分泌增加趋势,但该变异的致病性仍需更大队列确认。Wu 等^[15]在 *PRSS56* 非编码启动子区鉴定出杂合变异 c.-187G>T 和 c.-187G>C,表型与变异严格共分离。综合上述发现,从常见变异易感到罕见变异致病性,*PRSS56* 功能获得性变异已然证实为常染色体显性高度近视的重要遗传病因。

3.2 致病机制 来自 Müller 胶质细胞的 *PRSS56*,正是驱动眼轴生长的关键内源性信号。Wu 等^[15]进一步在新生小鼠视网膜中过表达 *PRSS56*,观察到眼轴长度增加显著并伴随近视漂移,证明了 *PRSS56* 的过表达可直接导致眼轴增长。他们接着利用四环素诱导表达系统(Tet-on 系统),使 *PRSS56* 在视网膜中实现梯度表达,发现眼轴增幅与 *PRSS56* 表达水平呈正相关。关键的催化活性实验接踵而至:向小鼠玻璃体腔分别注射表达野生型 *PRSS56* (*PRSS56*^WT)和催化三联体突变体(*PRSS56*^Mut(H149A)),将催化中心 His149 替换为丙氨酸导致催化活性丧失),结果仅 *PRSS56*^WT 可诱导眼轴显著增加,而突变体与对照眼无显著差异。上述实验从功能获得、剂量依赖和催化活性三个维度,系统证实了 Müller 胶质细胞来源的 *PRSS56* 依赖于其蛋白水解活性驱动眼轴增长,效应与表达水平呈定量正相关,为靶向治疗的剂量精准控制提供了关键依据。

3.3 分子调控网络 早期生长反应蛋白 1(early growth response protein 1, *EGR1*)是视网膜中对视觉信号快速响应的即早基因,Fischer 等^[40]首次在鸡视网膜中报道了离焦刺激对 *EGR1* 表达的调控。Paylakhi 等^[16]通过 *PRSS56*; *EGR1* 双突变小鼠模型揭示, *PRSS56* 失活可完全阻止 *EGR1* 缺失所致的眼轴过度伸长,这表明 *EGR1* 的促近视效应需通过 *PRSS56* 介导,Koli 等^[29]随后也验证了这一发现。为阐明上述启动子变异的致病机制,Wu 等^[15]进一步开展了系统的功能验证,研究发现 c.-187G>T 和 c.-187G>C 恰好位于 *PRSS56* 启动子区的 *EGR1* 结合基序核心,通过电泳迁移率变动分析、双荧光素酶报告基因实验和表达水平分析,三层实验共同将机制锁定为顺式调控——致病突变通过增强 *EGR1* 与 *PRSS56* 启动子的结合亲和力提升其转录活性,从而上调 *PRSS56* 表达^[15]。被上调的 *PRSS56* 并非孤立发挥作用。它与 *MFRP*、含 I 型血小板结合蛋白基序的解整合素样金属蛋白酶 19(a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 19, *ADAMTS19*)协同作用,Soundararajan 等^[41]最早在 *MFRP* 突变小鼠微阵列分析中发现, *MFRP* 缺失可导致视网膜 Müller 胶质细胞中 *PRSS56* 转录本进行性上调;Koli 等^[29]进一步揭示, *ADAMTS19* 在 *PRSS56* 功能丧失时会代偿性上调,其缺失可加剧 *PRSS56* 和 *MFRP* 突变小鼠的眼轴缩短。综合上述证据,可构建一个以 *EGR1* 为上游信号、*PRSS56*-*MFRP*-*ADAMTS19* 协同作用的分子调控网络。该框架揭示了多个 PMN 致病基因在功能上的内在联

系,给多靶点联合干预垫下了理论基础^[15,29,41]。

3.4 下游效应机制 *PRSS56* 通过水解哪种底物将信号从视网膜传递至巩膜,是理解其致病机制的关键。Wu 等^[15]通过串联质谱标签(tandem mass tag, TMT)定量蛋白质组学,锁定了肌球蛋白 4(myosin-4, MYH4)是 *PRSS56* 过表达眼中下调最显著的蛋白之一。活性 *PRSS56* 重组蛋白可导致 MYH4 蛋白水平降低,表明其可能是 *PRSS56* 的下游效应分子^[15]。过表达 *PRSS56* 的小鼠,巩膜内胶原纤维直径减小、排列紊乱, I 型胶原的信使 RNA(mRNA)和蛋白水平均显著下降,神经视网膜也普遍变薄。Myosin 家族蛋白是细胞骨架和力传导的核心分子^[42-43],在多种成纤维细胞中参与力学信号感知和转导^[44-45]。巩膜成纤维细胞本身具有力传导功能,可直接响应力学应变进行细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑^[46]。因此 MYH4 蛋白水平下降,很可能意味着巩膜成纤维细胞力学信号转导异常,表现为胶原合成减少与降解增强的双重失衡^[47-48]。最终导致巩膜胶原含量净减少和纤维排列紊乱,直接削弱了巩膜的抗拉伸能力,使巩膜变薄、变弱^[49-50]。在正常眼压的持续作用下,生物力学强度下降的巩膜无法有效约束眼球形态^[51],眼球后极部发生被动扩张,眼轴随之伸长,近视由此发生。

3.5 环境调控 近视的发生是遗传易感性与环境暴露复杂交织的结果^[52], *PRSS56* 正是连接两者的关键分子。Wu 等^[15]与 Wen 等^[53]各自在形觉剥夺、负透镜诱导的豚鼠近视模型中发现,处理视网膜 *PRSS56* 的 mRNA 表达均显著升高,这表明 *PRSS56* 的上调是不同类型近视发生的共同分子事件。更有趣的是,Wen 等^[53]将豚鼠分别暴露于白光、蓝光和绿光环境 8 wk,结果显示绿光组眼轴显著延长、屈光度显著降低,而蓝光组呈相反趋势;视网膜转录组测序表明, *PRSS56* 是响应波长信号的差异表达基因之一,提示不同波长光对 *PRSS56* 表达及眼轴生长具有双向调节作用。基于此,Wu 等^[15]在形觉剥夺模型中明确了“蓝光→*PRSS56* 下调→眼轴伸长受抑”的调控路径。该发现为户外活动预防近视的流行病学观察^[54-55]提供了可能的分子解释——户外光谱向短波偏移^[56-57],可通过下调 *PRSS56* 来延缓巩膜重塑,但蓝光-*PRSS56* 轴的确切机制,尚待灵长类模型的最终确证。

4 PRSS56 靶向治疗

4.1 NNO/PM 治疗策略 *PRSS56* 功能缺失诱发的 NNO/PM,眼下临床重心仍在并发症防控,主要涉及闭角型青光眼的手术干预及葡萄膜渗漏综合征处理。由于患者眼球解剖结构异常,单纯抗青光眼手术失败率较高;有研究报道,即使采用联合手术方案,术后再次手术率仍达 5.3%-27.8%,严重并发症发生率为 13.2%-22.2%^[58],临床管理难度较大。基因替代疗法虽有望重启蛋白水解活性,但如何选择干预时间窗与优化给药剂量仍是两大关键挑战。此外,小分子伴侣乃至翻译通读治疗亦有前景。随着对 *PRSS56* 网络的深入理解,可望实现从对症到对因的范式转变。

4.2 近视治疗策略

4.2.1 催化活性抑制 *PRSS56* 促眼轴功能严格依赖其催化活性。Wu 等^[15]曾筛出可降低其活性的小分子,含不可逆丝氨酸蛋白酶抑制剂 TLCK^[59]。如何基于 *PRSS56* 蛋白结构筛选高特异性抑制剂、规避脱靶效应,是该策略的核心方向。因 *PRSS56* 功能完全丧失可致真性小眼球,剂量需精准控制在部分抑制范围内。

4.2.2 核酸与基因编辑策略 RNA 层面,小干扰 RNA (siRNA) 或短发夹 RNA (shRNA) 能靶向降解 *PRSS56* mRNA^[15]。siRNA 作用短暂^[60-62];shRNA 借助腺相关病毒 (AAV) 载体则可实现长效沉默^[63],契合近视终身管理的临床需求。反义寡核苷酸 (ASO) 亦能结合并降解 mRNA 或阻断翻译,目前已上市多种眼科 ASO 药物^[64]。DNA 层面分两条路线:一类是 CRISPR 干扰 (CRISPRi)——用完全失去 DNA 切割活性的失活 Cas9 (dCas9) 偶联 KRAB 转录抑制域,仅占位阻遏 *PRSS56* 转录、不改基因组序列,慢病毒递送的该系统已在青光眼模型中见效^[65-66];另一类是常规 CRISPR/Cas9 核酸酶,可直接对功能获得性变异 (如 c.-187G>T/C) 做位点切割修复^[15]。这类编辑已进入眼科临床验证:EDIT-101 治疗先天性黑矇症的 I/II 期试验已确认安全信号^[67]。但直接用 Cas9 敲除 *PRSS56* 会造成不可逆功能丧失、诱发真性小眼球,鉴于此,采用 CRISPRi 等可逆性抑制策略更为审慎,该类策略不改变基因组序列,从而规避了 *PRSS56* 功能完全丧失引发真性小眼球的风险^[68-70]。

4.2.3 环境光调控与协同网络联合干预 环境干预层面,蓝光下调 *PRSS56*^[15,53] 为精准干预提供了依据。增加户外活动可能是最具成本效益的预防策略^[54-55],但蓝光-*PRSS56* 轴尚需灵长类验证。联合干预层面,*ADAMTS19* 在 *PRSS56* 功能丧失时代偿上调,联合靶向 *PRSS56* 与 *ADAMTS19* 可能更有效^[29];增强 *MFRP* 或可从 RPE 层面间接抑制眼轴生长,但需避免过度抑制。

4.3 递送技术 上述策略均绕不开向 Müller 胶质细胞的高效递送。AAV 是眼内基因递送主流平台,Luxturna® 为先例,但容量有限 (约 4.7 kb) 且中和抗体阻碍重复给药^[71-72]。脂质纳米颗粒 (LNP) 等非病毒载体则不然,容量灵活、免疫原性低、可重复给药^[73-74],靶向 Müller 胶质细胞的递送乃至体内编辑均已实现^[75]。玻璃体腔注射伴随着眼内炎、视网膜脱离等风险^[76-77],而非病毒载体提供了互补性平台。

5 小结与展望

PRSS56 在眼轴生长中发挥“剂量开关”般的调控作用,其功能缺失与功能获得变异将屈光不正谱系统一于“同一分子通路的连续扰动”这一框架之下。*PRSS56* 通过催化活性驱动下游信号级联,经巩膜 ECM 传递力学信号,为理解眼轴生长调控提供了从分子到组织的完整图景。蓝光下调 *PRSS56* 表达的发现为“户外活动防近视”的流行病学观察提供了分子解释,凸显了基因-环境交互作用的转化价值。目前已有学者对小眼球从临床表型到治疗管理进行了综述^[78],但多聚焦眼部解剖特征与临床手术方案,尚未系统阐述 *PRSS56* “同一基因、相反表型”的双向调控机制。本文聚焦 *PRSS56* 功能缺失与功能获得两条分子路径,整合遗传突变、调控通路、巩膜重塑及靶向干预相关研究,以期为屈光不正的精准干预提供分子层面的参考。尽管相关研究持续深入,但本领域仍面临若干关键挑战。*PRSS56* 到底在体内切割哪些天然底物,MYH4 是否为直接水解底物存疑,生长抑制信号的分子身份也未明确。在转化应用方面,小分子抑制剂的特异性与剂量控制、Müller 胶质细胞的靶向递送效率及干预时间窗是主要障碍。同时,功能获得性变异数据以东亚人群为主,蓝光-*PRSS56* 轴亦基于豚鼠模型,换作多种族队列或灵长类,这套逻辑是否依然通用,尚待验证。未来研究应着力

于系统性鉴定 *PRSS56* 体内底物组,推动基因治疗及小分子药物进入临床前研究,建立多种族前瞻性队列以评估其作为近视预测与 NNO 预后标志物的价值,在灵长类模型中验证蓝光-*PRSS56* 轴,并基于 *PRSS56* 遗传背景建立个体化近视风险评估与精准干预方案。随着对 *PRSS56* 调控网络的深入理解,从“对症处理并发症”到“对因纠正分子缺陷”的范式转变可望为全球屈光不正的防治带来突破性进展。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。
作者贡献声明: 王畅畅论文选题与修改,初稿撰写;潘莉文献检索;施炜选题指导,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] Pan WC, Dong XX, Lanca C, et al. Global Perspectives on Myopia and Pathologic Myopia: From Environmental Drivers to Precision Medicine. *Prog Retinal Eye Res*, 2025, 109:101415.
[3] Lang E, Koller S, Atac D, et al. Genotype-phenotype spectrum in isolated and syndromic nanophthalmos. *Acta Ophthalmol*, 2021,99(4):e594-e607.
[4] Carricondo PC, Andrade T, Prasov L, et al. Nanophthalmos: a review of the clinical spectrum and genetics. *J Ophthalmol*, 2018, 2018:2735465.
[5] 陶靖,郝洁,沈人娟,等.真性小眼球 *PRSS56* 基因突变与临床特征研究. *眼科*, 2025,34(1):27-33.
[6] Li XQ, Xiao H, Su YH, et al. Clinical features of patients with mutations in genes for nanophthalmos. *Br J Ophthalmol*, 2024,108(12):1679-1687.
[7] Nowilaty SR, Khan AO, Aldahmesh MA, et al. Biometric and molecular characterization of clinically diagnosed posterior microphthalmos. *Am J Ophthalmol*, 2013,155(2):361-372.e7.
[8] Wang XP, Du WW, Li SN, et al. Posterior microphthalmos with RPE dysfunction misdiagnosed as macular edema. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2025,2025(1):2525345.
[9] Yu XW, Zhao HX, Gao Y, et al. Genetic spectrum and genotype-phenotype correlations in a Chinese cohort with nanophthalmos with secondary angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(6):9.
[10] 徐清丹,陈宇虹.先天性无眼球和小眼球遗传学研究进展. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2025,25(3):226-233.
[11] Relhan N, Jalali S, Pehre N, et al. High-hyperopia database, part I: clinical characterisation including morphometric (biometric) differentiation of posterior microphthalmos from nanophthalmos. *Eye (Lond)*, 2016,30(1):120-126.
[12] Venkatesh R, Jain K, Srinivasan P, et al. Retinal structural and vascular changes in posterior microphthalmos. *Clin Exp Optom*, 2020, 103(5):634-640.
[13] Gal A, Rau I, El Matri L, et al. Autosomal-recessive posterior microphthalmos is caused by mutations in *PRSS56* a gene encoding a trypsin-like serine protease. *Am J Hum Genet*, 2011,88(3):382-390.
[14] Nair KS, Hmani-Aifa M, Ali Z, et al. Alteration of the serine protease *PRSS56* causes angle-closure glaucoma in mice and posterior microphthalmia in humans and mice. *Nat Genet*, 2011,43(6):579-584.
[15] Wu BX, Zeng WJ, Tang KF, et al. Increased *PRSS56* expression is a causal factor and therapeutic target for human axial high myopia. *Cell*

Res, 2026,36(8):567–581.

[16] Paylakhi S, Labelle-Dumais C, Tolman NG, et al. Müller Glia-derived PRSS56 is required to sustain ocular axial growth and prevent refractive error. *PLoS Genet*, 2018,14(3):e1007244.

[17] Orr A, Dubé MP, Zenteno JC, et al. Mutations in a novel serine protease PRSS56 in families with nanophthalmos. *Mol Vis*, 2011,17:1850–1861.

[18] Patel N, Khan AO, Alsahli S, et al. Genetic investigation of 93 families with microphthalmia or posterior microphthalmos. *Clin Genet*, 2018,93(6):1210–1222.

[19] Almoallem B, Arno G, De Zaeytjld J, et al. The majority of autosomal recessive nanophthalmos and posterior microphthalmia can be attributed to biallelic sequence and structural variants in MFRP and PRSS56. *Sci Rep*, 2020,10(1):1289.

[20] Tao J, Jin ZB, Shen RJ. MFRP, PRSS56, and MYRF account for 60.5% of a Chinese cohort with nanophthalmos. *Clin Exp Ophthalmol*, 2025,53(2):194–208.

[21] Siggs OM, Awadalla MS, Souzeau E, et al. The genetic and clinical landscape of nanophthalmos and posterior microphthalmos in an Australian cohort. *Clin Genet*, 2020,97(5):764–769.

[22] Ota J, Inooka T, Okado S, et al. Pathogenic variants of MFRP and PRSS56 genes are major causes of nanophthalmos in Japanese patients. *Ophthalmic Genet*, 2023,44(5):423–429.

[23] Bacci GM, Bargiacchi S, Fortunato P, et al. Novel mutations in MFRP and PRSS56 are associated with posterior microphthalmos. *Ophthalmic Genet*, 2020,41(1):49–56.

[24] Guo CC, Zhao ZN, Chen DH, et al. Detection of clinically relevant genetic variants in Chinese patients with nanophthalmos by trio-based whole – genome sequencing study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(8):2904–2913.

[25] Luo JY, Li KJ, Yang RC, et al. Whole – exome sequencing identifies PRSS56 variants in Chinese patients with microphthalmia. *BMC Med Genomics*, 2026,19(1):95.

[26] Prasov L, Guan B, Ullah E, et al. Novel TMEM98, MFRP, PRSS56 variants in a large United States high hyperopia and nanophthalmos cohort. *Sci Rep*, 2020,10(1):19986.

[27] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015,17(5):405–424.

[28] Wu W, Xu JJ, Yin HF, et al. Heterozygous variants c.781G>A and c.1066dup of serine protease 56 cause familial nanophthalmos by impairing serine – type endopeptidase activity. *Br J Ophthalmol*, 2023,107(11):1750–1756.

[29] Koli S, Labelle-Dumais C, Zhao Y, et al. Identification of MFRP and the secreted serine proteases PRSS56 and ADAMTS19 as part of a molecular network involved in ocular growth regulation. *PLoS Genet*, 2021,17(3):e1009458.

[30] Gogna N, Pinkney J, Stone L, et al. A biometric survey of known and prospective murine models of posterior microphthalmia – nanophthalmia. *Exp Eye Res*, 2025,255:110335.

[31] Paluru PC, Nallasamy S, Devoto M, et al. Identification of a novel locus on 2q for autosomal dominant high – grade myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005,46(7):2300–2307.

[32] Verhoeven VJ, Hysi PG, Wojciechowski R, et al. Genome-wide meta – analyses of multiancestry cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia. *Nat Genet*, 2013,45(3):314–318.

[33] Kiefer AK, Tung JY, Do CB, et al. Genome-wide analysis points to roles for extracellular matrix remodeling, the visual cycle, and

neuronal development in myopia. *PLoS Genet*, 2013,9(2):e1003299.

[34] Tedja MS, Wojciechowski R, Hysi PG, et al. Genome – wide association meta-analysis highlights light – induced signaling as a driver for refractive error. *Nat Genet*, 2018,50(6):834–848.

[35] Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. *Nat Genet*, 2020,52(4):401–407.

[36] Simpson CL, Wojciechowski R, Oexle K, et al. Genome – wide meta-analysis of myopia and hyperopia provides evidence for replication of 11 loci. *PLoS One*, 2014,9(9):e107110.

[37] Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, et al. Comprehensive replication of the relationship between myopia – related genes and refractive errors in a large Japanese cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(11):7343–7354.

[38] Li JL, Jiang D, Xiao XS, et al. Evaluation of 12 myopia – associated genes in Chinese patients with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(2):722–729.

[39] 秦曼. 一个高度近视家系 PRSS56 突变鉴定及该基因与屈光不正相关性研究. 昆明医科大学, 2021.

[40] Fischer AJ, McGuire JJ, Schaeffel F, et al. Light – and focus – dependent expression of the transcription factor ZENK in the chick retina. *Nat Neurosci*, 1999,2(8):706–712.

[41] Soundararajan R, Won J, Stearns TM, et al. Gene profiling of postnatal Mfrprd6 mutant eyes reveals differential accumulation of Prss56, visual cycle and phototransduction mRNAs. *PLoS One*, 2014,9(10):e110299.

[42] Greenberg MJ, Arpağ G, Tüzel E, et al. A perspective on the role of myosins as mechanosensors. *Biophys J*, 2016,110(12):2568–2576.

[43] Popa I, Gutzman JH. The extracellular matrix – myosin pathway in mechanotransduction: from molecule to tissue. *Emerg Top Life Sci*, 2018,2(5):727–737.

[44] Noom A, Sawitzki B, Knaus P, et al. A two-way street – cellular metabolism and myofibroblast contraction. *NPJ Regen Med*, 2024,9:15.

[45] Liu X, Yuan Y, Wu Y, et al. Extracellular matrix stiffness modulates myopia scleral remodeling through integrin/F-actin/YAP axis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025,66(2):22.

[46] Hu D, Jiang JH, Ding BY, et al. Mechanical strain regulates myofibroblast differentiation of human scleral fibroblasts by YAP. *Front Physiol*, 2021,12:712509.

[47] Xie YF, Ouyang XL, Wang GH. Mechanical strain affects collagen metabolism – related gene expression in scleral fibroblasts. *Biomed Pharmacother*, 2020,126:110095.

[48] Shelton L, Rada JS. Effects of cyclic mechanical stretch on extracellular matrix synthesis by human scleral fibroblasts. *Exp Eye Res*, 2007,84(2):314–322.

[49] Ouyang XL, Han YY, Xie YF, et al. The collagen metabolism affects the scleral mechanical properties in the different processes of scleral remodeling. *Biomed Pharmacother*, 2019,118:109294.

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

[51] Zhang DY, Wang LY, Jin L, et al. A review of intraocular pressure (IOP) and axial myopia. *J Ophthalmol*, 2022,2022:5626479.

[52] Voogelaar M, Tedja MS, Guggenheim JA, et al. IMI – myopia genetics report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025,66(13):22.

[53] Wen YY, Dai BB, Zhang XH, et al. Retinal transcriptomics analysis reveals the underlying mechanism of disturbed emmetropization induced by wavelength defocus. *Curr Eye Res*, 2022,47(6):908–917.

[54] Kido A ,Miyake M ,Watanabe N . Interventions to increase time

spent outdoors for preventing incidence and progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 6(6):CD013549.

[55] Mei Z ,Zhang Y ,Jiang W , et al. Efficacy of outdoor interventions for myopia in children and adolescents; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health*, 2024, 12:1452567.

[56] Najjar RP, Chao De La Barca JM, Barathi VA, et al. Ocular growth and metabolomics are dependent upon the spectral content of ambient white light. *Sci Rep*, 2021,11(1):7586.

[57] Kondo S, Jiang XY, Torii H, et al. Violet light is abundant outdoors but deficient indoors in modern lifestyle in Tokyo. *Int J Environ Res Public Health*, 2025,22(3):444.

[58] 金曼曼, 高凤, 王嘉健, 等. 不同晶状体联合手术治疗真性小眼球继发青光眼的效果分析. *眼科*, 2026,35(2):97-102.

[59] Shaw E, Mares-Guia M, Cohen W. Evidence for an active-center histidine in trypsin through use of a specific reagent, 1-chloro-3-tosylamido-7-amino-2-heptanone, the chloromethylketone derived from N^ε-tosyl-L-lysine*. *Biochemistry*, 1965,4(10):2219-2224.

[60] Traber GM, Yu AM. RNAi-based therapeutics and novel RNA bioengineering technologies. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 384(1):133-154.

[61] Jing X, Arya V, Reynolds KS, et al. Clinical pharmacology of RNA interference-based therapeutics: a summary based on food and drug administration-approved small interfering RNAs. *Drug Metab Dispos*, 2023,51(2):193-198.

[62] Borel F, Kay MA, Mueller C. Recombinant AAV as a platform for translating the therapeutic potential of RNA interference. *Mol Ther*, 2014,22(4):692-701.

[63] Haldrup SH, Fabian-Jessing BK, Jakobsen TS, et al. Subretinal AAV delivery of RNAi-therapeutics targeting VEGFA reduces choroidal neovascularization in a large animal model. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2024,32(2):101242.

[64] Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, et al. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6):427-453.

[65] Hua Z , Shen Y , Zhou X . Anatomically Guided Non - Viral CRISPR/Cas9 Delivery in the Eye; Overcoming Barriers for Precision Gene Therapy. *Pharmaceutics*, 2026,18(3):282.

[66] Rayana NP, Sugali CK, Dai JN, et al. Using CRISPR interference as a therapeutic approach to treat TGFβ2-induced ocular hypertension and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(12):7.

[67] Pierce EA, Aleman TS, Jayasundera KT, et al. Gene editing for CEP290-associated retinal degeneration. *N Engl J Med*, 2024,390(21):1972-1984.

[68] Aussel C, Cathomen T, Fuster-García C. The hidden risks of CRISPR/Cas: structural variations and genome integrity. *Nat Commun*, 2025,16(1):7208.

[69] Guo CT, Ma XT, Gao F, et al. Off-target effects in CRISPR/Cas9 gene editing. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023,11:1143157.

[70] Hunt JMT, Samson CA, du Rand A, et al. Unintended CRISPR-Cas9 editing outcomes; a review of the detection and prevalence of structural variants generated by gene-editing in human cells. *Hum Genet*, 2023,142(6):705-720.

[71] Huang JY, Li JJ, Xu XZ, et al. Adeno-associated virus vectors in retinal gene therapy: challenges, innovations, and future directions. *Biomolecules*, 2025,15(7):940.

[72] Ertl HCJ. Circumventing B cell responses to allow for redosing of adeno-associated virus vectors. *Hum Gene Ther*, 2024, 35(13-14):416-424.

[73] Haddadzadegan S, Mehdizadeh N, Wang XM, et al. Retinal gene therapies for inherited ocular diseases: Translational delivery strategies from bench to bedside. *J Control Release*, 2026,394:114841.

[74] Ban Q, Yang P, Chou SJ, et al. Supramolecular nanosubstrate-mediated delivery for CRISPR/Cas9 gene disruption and deletion. *Small*, 2021,17(28):2100546.

[75] Cao DS, Zhu JL, Guo Y, et al. Dynamically covalent lipid nanoparticles mediate CRISPR-Cas9 genome editing against choroidal neovascularization in mice. *Sci Adv*, 2025,11(28):eadj0006.

[76] Zong Y, Miyagaki M, Yang M, et al. Ophthalmic Use of Targeted Biologics in the Management of Intraocular Diseases: Current and Emerging Therapies. *Antibodies (Basel, Switzerland)*, 2024,13(4):86.

[77] Lee J, Jeong J, Nguyen VP, et al. Microneedles for controlled and sustained intraocular drug delivery. *NPG Asia Mater*, 2025,17:33.

[78] Niazi S, Dhubbhghaill SN, Doroodgar F, et al. Insight into small eyes: a practical description from phenotypes presentations to the management. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(2):380-391.