

近视巩膜组织重塑与相关基因研究进展

杨静¹, 颜华², 王清¹, 戴馨¹

引用: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.

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 202207020854)

作者单位:¹(274000)中国山东省菏泽市,菏泽医学专科学校;
²(300052)中国天津市,天津医科大学总医院眼科

作者简介:杨静,女,硕士,主治医师,讲师,眼科学与视光学教研室副主任,研究方向:眼视光、眼底病。

通讯作者:颜华,男,博士,博士研究生导师,主任医师,天津医科大学党委书记,研究方向:眼外伤、玻璃体视网膜病变. zyyanhua@tmu.edu.cn

@tmu.edu.cn

收稿日期:2024-01-27 修回日期:2024-06-20

摘要

近视严重威胁着儿童的视力健康,高度近视可以导致多种并发症,甚至视力完全丧失。近年来随着近视发病率的持续增加,人们对近视认知水平的持续提升,儿童近视问题受到了广泛关注。目前近视发生和发展的具体机制尚不清楚,人们普遍认为巩膜是近视发生的效应器。随着近视不断发展,眼轴逐渐拉长,眼球的结构和功能随之发生改变,其中,眼轴过度延长导致巩膜重塑,后极部巩膜加速变薄,巩膜的组织结构和生物力学特性发生了重要改变,而相关基因表达的调控则是视觉信号引起巩膜重塑的关键。大量研究者借助于近视动物模型和基因测序技术发现,巩膜细胞外基质重塑与近视的发生和发展密切相关。文章就目前巩膜在近视发生发展中组织结构及相关基因的变化进行综述,为深入探究近视的巩膜重塑机制和寻找新的近视治疗靶点提供思路。

关键词:近视;巩膜重塑;胶原

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.8.17

Research progress on myopic scleral tissue remodeling and related genes

Yang Jing¹, Yan Hua², Wang Qing¹, Dai Xin¹

Foundation item: Medical Health Science and Technology Development Plan Project of Shandong Province (No. 202207020854)

¹Heze Medical College, Heze 274000, Shandong Province, China;

²Department of Ophthalmology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Yan Hua. Department of Ophthalmology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China. zyyanhua@tmu.edu.cn

Received:2024-01-27 Accepted:2024-06-20

Abstract

• Myopia is a serious threat to children's visual health, and high myopia can not only cause vision loss, but also lead to severe complications and even blindness. In recent years, with the rising incidence of myopia and the increasing awareness of myopia, the problem of myopia has been widely concerned. At present, the specific mechanism of the incidence and progression of myopia remains ambiguous, and it is generally believed that the sclera is the effector of myopia. With the development of myopia and axial growth, the structure and function of the eyeball change accordingly. The high rates of axial length growth leads to scleral remodeling and accelerated thinning of the posterior pole sclera. Myopia changes the normal tissue structure and biomechanical properties of the sclera, and the regulation of related gene expression is the key to these changes. With the help of myopia animal models and gene sequencing technology, a large number of researchers have found that scleral extracellular matrix remodeling is closely related to the occurrence and development of myopia. This paper discusses the changes of sclera structure and related genes in the development of myopia. It provides ideas for exploring the mechanism of scleral remodeling in myopia and finding new target of treatment.

• KEYWORDS: myopia; scleral remodeling; collagen

Citation: Yang J, Yan H, Wang Q, et al. Research progress on myopic scleral tissue remodeling and related genes. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(8):1270-1274.

0 引言

近视是儿童视力损害最常见的原因。近视在世界范围内,尤其是在亚洲国家高度流行,已经成为一个重大的全球公共卫生问题。近年来,近视的发病率和流行率有所上升,遗传因素、区域差异、使用电子屏幕时间、用于在线课程的数字设备的类型,以及户外活动时间等,与近视的进展状况都是相关的^[1]。有研究预测,到2050年,世界上近视人口将接近50%,其中约10%为高度近视^[2]。近视的发病机制复杂,有研究证明近视与巩膜细胞外基质(extracellular, ECM)重塑有关^[3]。随着近视不断进展,后极部巩膜ECM降解增加,而巩膜胶原合成减少,且胶原纤维直径变细,导致巩膜组织变薄,进而促使眼轴不断延长。因此,控制巩膜重塑成为目前从根本上阻止或延缓近视发展的新热点。本文通过阐述巩膜在近视发生发展中组织结构及相关基因的变化,以期对近视巩膜重塑机制研究提供一定帮助。

1 近视巩膜组织的改变

1.1 巩膜的结构和组成 巩膜属于眼球壁的最外层,是一

种富有弹性的结缔组织,对人类视觉具有重要的作用。巩膜的代谢并不是静止的,而是动态的^[4]。前方巩膜与角膜相连,后方巩膜的结缔组织与视神经鞘膜延续,其厚度随解剖位置的不同而不同。在巩膜的组织结构中,I型胶原蛋白约占95%,III、V、VI型胶原蛋白约占5%^[5-6]。蛋白聚糖(proteoglycans,PGs)存在于胶原纤维间隙,帮助调节纤维的大小和结构。弹性纤维组成的网络是巩膜外基质,特别是角巩膜缘小梁网深层组织的重要组成部分^[7]。巩膜间质中主要是纤维细胞,受损伤后可以转化为有活性的成纤维细胞,成纤维细胞负责巩膜ECM成分的合成,并可能通过巩膜重塑和收缩反应在动态调节巩膜生物力学特征中起重要作用^[8]。

1.2 巩膜的生物力学特性 巩膜具有应力—应变曲线、刚度、强度等一般力学特性。巩膜的应力—应变特性并非简单的线性关系,其弹性模量不是一个常数,在不同阶段巩膜的应力随应变变化的速率有所不同^[9]。巩膜还是一种黏弹性材料,黏弹性主要包括黏滞性、蠕变和应力松弛。巩膜在受到外力时即刻产生弹性反应,随后产生延迟的、时间依赖的黏性反应,同时还具有明显的滞后性,即材料应变落后于应力的性质,而蠕变是指巩膜在恒定压力下,随着时间的延长,形变逐渐增加的特性^[4]。此外,有研究表明^[9],与前巩膜和赤道部巩膜相比,后巩膜的胶原纤维排列更松散,同时其弹性模量更低,这意味着在相同的应力条件下后巩膜更容易发生形变。综上所述,巩膜的组织结构和生物力学特性是近视发生发展中巩膜重塑、眼轴拉长的生理基础。

1.3 近视巩膜的组织结构改变 随着年龄增长,儿童青少年的远视储备与眼轴长度呈现相反的变化趋势,也就是说,随着远视储备不断减少,眼轴长度逐渐增加^[10]。在近视形成过程中,眼球的结构和功能发生改变,眼轴过度延长导致巩膜重塑,后极部巩膜加速变薄^[11]。胶原纤维和胶原代谢的改变影响了巩膜重塑,以及正式化和近视形成中巩膜的生物力学特性^[12]。近视主要表现为巩膜的胶原纤维变薄和巩膜拉伸率的增加,这就导致了巩膜胶原纤维更容易受到眼球负荷增加的影响^[4]。巩膜成分的变化主要包括I型胶原纤维合成减少和异常星形纤维增加^[13]。

1.4 近视巩膜的生物力学性质改变 巩膜生物力学性质的变化与衰老、疾病和机械刺激引起的巩膜基质重塑有关^[14]。Brown等^[15]利用小鼠形觉剥夺性近视模型,发现在近视形成过程中,巩膜拉伸刚度和通透性显著改变,证实小鼠巩膜的生物力学特性在近视形成过程中确实发生了改变。Cameron采用超声波扫描显微镜(scanning acoustic microscopy,SAM)和二次谐波生成(second harmonic generation,SHG)成像来研究近视豚鼠巩膜各层存在的眼生物力学差异,并确定力学特性与组织微观结构之间的关系,结果显示:在近视发展中,受不同影响的后巩膜各组结构表现出不同的生物力学特征,且近视相关的生物力学变化在巩膜最外层和最内层最为显著^[16]。SAM测量的力学参数,特别是纤维长度、排列和数量密度,与胶原纤维微观结构相关,而且,一些变化在更外层的巩膜组织中更显著,这表明在远离视神经的地方加强巩膜的干预措施可能更有效,也就是说,当近视干预措施应用于巩膜最外层时可能达到最佳效果。

2 常用近视动物模型巩膜组织的变化

2.1 豚鼠 豚鼠属于啮齿类哺乳动物,因为具有性格温顺、繁殖周期短和易于抓取的特点,以及与人类接近的眼球结构和生物构成,近年来被广泛应用于视觉系统的研究。豚鼠出生时巩膜厚度为125 μm ,随着年龄的增长,巩膜厚度逐渐增加,到成年时增加到170 μm ^[17]。豚鼠的巩膜结构与人类相似,除了含有少量的成纤维细胞,主要由致密无序、纵横交错的胶原组成,成纤维细胞同样可以转化为肌成纤维细胞^[18]。在形觉剥夺性近视豚鼠模型中,巩膜组织I型胶原蛋白和骨膜蛋白的相对表达量及mRNA的表达量均显著降低,且巩膜蛋白与I型胶原蛋白表达变化高度一致^[19]。病理组织切片可见巩膜厚度明显变薄,胶原纤维直径明显减小,纤维密度降低,排列混乱,ECM增多^[20]。

2.2 鸡 鸡作为非哺乳类动物,与人类的眼球解剖结构有显著差异,但鸡的眼球比小鼠大^[21]。鸡的巩膜组织除了纤维层,还有软骨层^[22]。研究证实,近视小鸡的巩膜纤维层逐渐变薄,后极部巩膜组织蛋白聚糖的合成减少、胶原纤维积聚,同时伴随着明胶酶A活性的增加。与巩膜纤维层相反的是,在近视发展过程中,巩膜软骨层的蛋白聚糖合成增加,DNA蛋白聚糖不断积聚,导致软骨层整体增厚^[23]。在一项探究近视小鸡眼球形态改变和巩膜组织中MMP2、TIMP2和TGF β 2三种基因mRNA表达水平变化的研究中发现,与正常的小鸡相比,高度近视散光的小鸡有明显的角膜散光,较深的前房,较长的眼轴,以及在巩膜组织中较高水平表达的MMP2、TIMP2和TGF β 2三种基因^[24]。

2.3 小鼠 无论从遗传学角度,还是从生理学角度,小鼠作为疾病研究中最常用的动物之一,已被广泛的研究。小鼠眼球壁最内侧视网膜没有中央凹结构,而且小鼠眼球的屈光系统差,缺乏调节功能^[25],但它的巩膜结构和成纤维细胞与人类相似,都含有五种毒蕈碱受体^[26-27]。有研究证实,在小鼠近视模型中,其巩膜组织结构发生了显著的改变,近视小鼠巩膜具有更大的可扩展性和更强的渗透性^[15]。Brown等^[15]在研究小鼠近视模型巩膜重塑和生物力学改变时发现,在近视形成过程中,巩膜拉伸刚度和通透性显著改变,巩膜硫酸软骨素4(chondroitin-4-sulfate,C4S)含量持续下降。4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid,4-PBA)是一种组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,HDAC)和内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)抑制剂,在小鼠近视模型中,无论通过腹腔注射还是局部滴眼液的给药方式使用4-PBA,均能抑制近视小鼠的眼轴延长,但它并不能抑制小鼠生理性眼轴延长,表明小鼠巩膜内质网应力是病理性眼轴延长的调节因子^[28]。

综上所述,通过近视动物模型的建立,研究人员更加深入和具体地揭示了近视发生发展过程中巩膜组织重塑的过程,这为进一步阐明巩膜重塑机制和研发近视新药提供了广泛的研究基础。

3 巩膜重塑过程中基因的异常表达

基因研究有利于帮助我们理解与疾病发生和易感性相关的基因组成,同时对于研究视觉损害的分子机制十分重要^[29-30]。在线人类孟德尔遗传(Online Mendelian Inheritance in Man,OMIM)数据库已经从近视谱系的连锁分析中确定了26个近视位点,这些位点分散在所有常染

色体和 X 染色体上,多数为常染色体显性遗传,而 MYP18 和 MYP23 在常染色体隐性遗传近视家族中被发现;全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWASs) 至今确定的近视易感基因有数百个^[31]。目前,多项研究表明,基因表达的调控是视觉信号引起巩膜重塑的关键^[8]。

3.1 miRNA 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是人类基因组中一类不具有蛋白质编码功能的 RNA,它主要参与机体的生长发育、免疫反应、肿瘤形成等多种生理生理过程,包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA),其中 miRNA 能够与信使 RNA (message RNA, mRNA) 结合并诱导其沉默降解,进而限制基因转录之后的表达。比如 miR-29a,作为公认的 ECM 调节因子,已被发现通过 Wnt/ β -catenin 信号通路影响巩膜 I 型胶原的表达^[32-33],另外,miR-184 和 miR-let-7i 也被证明与近视有关^[34]。在对负透镜诱导的近视 (lens induced myopia, LIM) 小鼠巩膜组织进行 miRNA 微阵列分析中,检测出 30 个上调的 miRNA 和 40 个下调的 miRNA^[35]。同样,在对 LIM 豚鼠巩膜进行高通量测序时,也鉴定出了 27 个差异表达 miRNA^[36]。Metlapally 等^[37]通过比较成人与胎儿 (24 周) 巩膜组织的 miRNA,推测胎儿巩膜差异表达的 miRNA 可能与近视巩膜胶原蛋白的代谢和巩膜的重塑关系密切。虽然有学者在对形觉剥夺性近视小鼠 miRNA 表达谱进行全面生物信息学分析时发现,在视网膜组织中差异表达的 miRNA 并未在巩膜组织中出现差异表达的情况^[38],然而在对不同近视动物模型的巩膜组织进行高通量分析时,学者们发现很多 miRNA 可能在近视发生、发展过程中起调节作用,但具体机制目前尚不清楚。

3.2 IGF-1 IGF-1 基因位于近视相关的 MYP3 区间,这表明它可能在近视进展中起重要作用。有研究证实,病理性近视患者胰岛素、胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF-2)、IGF-2R、胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (IGFBP-1)、IGFBP-2、IGFBP-3、IGFBP-4 和 IGFBP-6 水平明显高于对照组^[39]。在一项探讨 IGF-1 单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) 与中国儿童近视关系的研究中,纳入了一所小学 654 名 6-13 岁的儿童,结果发现 IGF-1 中 SNPrs2162679 与中国儿童近视有关,SNPrs2162679 中的 G 等位基因可能具有预防近视的作用^[40]。同样,在另一项针对 IGF-1 基因的 Meta 分析^[41]中得到了类似的结果,研究发现 rs6214、rs12423791、rs5742632、rs10860862、rs5742629 与近视之间并未发现显著关联,只有 rs2162679 与近视具有相关性,推测 IGF-1 rs2162679 SNP 的 G 等位基因是近视的潜在保护因素。在进一步利用豚鼠形觉剥夺性近视模型探究 IGF-1 作用机制时,Ding 等^[42]发现,形觉剥夺 4 wk 后 IGF-1 基因启动子中 4 个胞嘧啶-鸟嘌呤位点甲基化显著降低,巩膜 IGF-1 转录水平中等升高,IGF-1 基因甲基化可能在豚鼠形觉剥夺性近视的发病机制中发挥作用;Liu 等^[43]研究发现,随着剥夺时间逐渐增加,巩膜组织中 IGF-1、STAT3 和 MMP-2 的表达持续升高,IGF-1/STAT3 信号通路介导 MMP-2 在巩膜中的过表达促进了近视的形成。因此,目前 IGF-1 基因在近视巩膜重塑中具体作用机制尚未完全阐明,仍有待于进一步深入地研究。

3.3 RhoA Ras 同源基因家族对多种细胞功能具有重要

的调节作用^[44-45]。在这些调节因子中,RhoA 在细胞中存在着 GTP 结合和 GDP 结合两种形式,并在细胞内起着分子开关的作用,RhoA 已被证明在细胞形态、黏附和迁移以及细胞表型转化的调节中发挥关键作用^[46]。研究证实,RhoA 在近视眼的巩膜中表达上调,巩膜肌成纤维细胞分化参与了近视形成中的巩膜重塑,导致 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 增加,胶原沉积减少,因此推测近视眼巩膜 RhoA 的上调与巩膜 α -SMA 的表达有关^[47-48]。另有研究发现 RhoA 的激活与机械刺激相关^[49-50]。当细胞受到外源性机械力时,细胞黏附分子 (如整合素) 感知并传递机械刺激到细胞骨架,进一步激活 RhoA 从 GDP 结合状态到 GTP 结合状态,诱导细胞骨架发生变化,如肌球蛋白组装、 α -SMA 表达增加^[51]。因此,探究 RhoA 在巩膜重塑中的调控作用,可以为近视发病机制的深入研究提供参考。

3.4 MMPs 调节巩膜 ECM 合成和代谢的酶之间存在着一个动态平衡,这个平衡调控着巩膜重塑的过程,其中最重要的酶是基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs),有研究发现形觉剥夺性近视 (form deprivation myopia, FDM) 巩膜重塑的直接原因可能是 MMP-2 酶活性的增高^[52],而 MMP-2 酶活性调节机制中基因表达转录调节起重要作用。多数 MMPs 基因序列中含有 TATA 盒,而在 TATA 盒前又存在多种转录调节因子结合位点。MMPs 基因的转录表达需要特定的转录因子与 MMPs 基因启动子上特异性的结合位点结合,这些特定的转录因子的激活需要多种癌基因或抑癌基因、生长因子、细胞因子等参与。例如,c-fos 和 c-jun 原癌基因表达产物可以与这些位点结合,刺激致病胶原基因转录表达,导致巩膜胶原代谢紊乱,表现为巩膜结构的异常改变。研究发现,使用紫外线 A (ultraviolet A, UVA) 和核黄素的巩膜胶原交联 (scleral collagen cross-linking, SCXL) 可影响 COL1A1、MMP-2、TIMP2 和 ACTA2 等巩膜重塑相关基因的表达,从而促进胶原合成,减少胶原降解,可能具有减缓近视进展的作用^[53]。Lv 等^[54]在探究核黄素和 UVA 作用下 SCXL 对近视豚鼠巩膜不同区域厚度及 MMP-2 和膜型 MMP-1 (MT1-MMP) 表达的影响中发现,核黄素/UVA SCXL 可减缓豚鼠近视进展,使交联巩膜增厚,这可能与巩膜重塑过程中 MMP-2 和 MT1-MMP 的表达下调有关。此外,ERK1/2-MMP-2 可以通过调控后巩膜的重塑参与豚鼠近视的形成^[55],而 lncRNA-XR_002792574.1/miR-760-3p/Adey1 轴可能通过 ERK-MMP-2 途径引起近视巩膜组织重塑^[56]。因此,MMPs 可能与多种关键分子和信号通路相互作用,在调控巩膜组织重塑过程中发挥重要作用。

3.5 其他 在近视发展过程中,双调节蛋白 (amphiregulin, AREG) 可能参与眼球伸长,但其机制尚不清楚。She 等^[57]检测了 AREG 在形态剥夺性近视豚鼠巩膜重塑中的作用,发现 AREG 通过 ERK1/2-MMP-2 途径参与了巩膜重塑。Lyu 等^[58]研究发现,Lumican 突变 (c.596T>C) 增加了人巩膜成纤维细胞中 bFGF 和 TGF- β 2 的表达,提示 Lumican 突变可能通过调节 bFGF 和 TGF- β 2 参与近视过程中巩膜重塑,从而改变巩膜 ECM 代谢。还有研究发现,在巩膜缺氧条件下,IL-6 可以通过影响人巩膜成纤维细胞的增殖、分化和凋亡参与近视形成过程中巩膜组织的重塑^[59]。巩膜血小板反应蛋白 (thrombospondin-1, THBS1)

水平在近视发展过程中下降,随后 THBS1 敲低导致巩膜 COLA1 表达下降,表明 THBS1 在维持巩膜 ECM 的稳态中起作用,THBS1 的减少可能促进巩膜 ECM 的重塑过程,从而影响近视进展过程中的眼轴伸长^[60]。在探究前列腺素受体 (prostanoid receptor, EP2) 连接的环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 调节是否影响近视形成中过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors α , PPAR α) 和缺氧诱导因子 1- α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α) 信号通路的研究中发现,EP2 抑制可能通过增强 cAMP 和 HIF-1 α 信号维持巩膜 ECM 结构,并抑制近视的发展^[61]。

补体系统是先天性和获得性免疫的重要组成部分,可能参与了近视局部炎症和组织重塑的启动,而补体系统的活性受一紧密连锁的基因簇的调控,这一基因簇包括: CR1、CR2、H 因子、C4bp、DAF 和 MCP 基因。有研究^[62]发现,高度近视患者补体因子 H (the complement factors H, CFH) 水平明显高于对照组,补体 3a (C3a) 诱导的补体激活可能通过介导人巩膜成纤维细胞 (human scleral fibroblasts, HSFs) 的增殖和功能参与了近视相关巩膜 ECM 的重塑^[63]。巩膜 NOD-、LRR- 和 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3) 是一种常见的炎症因子, NLRP3 激活可能参与 FDM 小鼠模型近视的进展^[64]。作为补体系统三种激活途径的最终产物, C5b-9 (也称为膜攻击复合物) 可能通过调节 NLRP3 炎性小体激活参与近视进展过程中的巩膜重塑^[65]。综上所述,这些发现可能揭示了治疗近视的新潜在靶点,为遗传性近视基因编辑疗法的探索和发展提供参考价值。

4 展望

综上所述,巩膜重塑在近视的发生和发展中起着重要作用,但具体机制尚不清楚。王霄婧等^[66]综述了巩膜重塑在众多眼病中的关键信号分子及通路, Yu 等^[67]集中综述了近视巩膜重塑中的相关因子。本研究主要介绍了近视巩膜组织结构和生物力学特性的改变,以及调控巩膜重塑机制的关键基因,希望对进一步深入了解近视的发病机制及提供精准治疗近视的新靶点有所帮助。由于近视巩膜重塑机制复杂,可能涉及多种基因、上下游分子和信号通路,未来会有更多的相关基因被发现,应重视基因之间的相互关系和交互作用,为阐明近视巩膜重塑机制和寻找针对性治疗手段提供新的突破点。

参考文献

[1] Wang WJ, Zhu L, Zheng SJ, et al. Survey on the progression of myopia in children and adolescents in Chongqing during COVID-19 pandemic. *Front Public Health*, 2021,9:646770.
[2] 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.
[3] Garcia MB, Jha AK, Healy KE, et al. A bioengineering approach to myopia control tested in a guinea pig model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(3):1875-1886.
[4] Boote C, Sigal IA, Grytz R, et al. Scleral structure and biomechanics. *Prog Retin Eye Res*, 2020,74:100773.
[5] Park J, Shin A, Jafari S, et al. Material properties and effect of preconditioning of human sclera, optic nerve, and optic nerve sheath. *Biomech Model Mechanobiol*, 2021,20(4):1353-1363.
[6] Xie YF, Ouyang XL, Wang GH. Mechanical strain affects collagen metabolism-related gene expression in scleral fibroblasts. *Biomed*

Pharmacother, 2020,126:110095.
[7] Zhuola Z, Barrett S, Kharaz YA, et al. Nanostructural and mechanical changes in the sclera following proteoglycan depletion. *MAIO*, 2018,2(2):14-17.
[8] Harper AR, Summers JA. The dynamic sclera: extracellular matrix remodeling in normal ocular growth and myopia development. *Exp Eye Res*, 2015,133:100-111.
[9] Shin A, Park J, Demer JL. Opto-mechanical characterization of sclera by polarization sensitive optical coherence tomography. *J Biomech*, 2018,72:173-179.
[10] 中华预防医学会公共卫生眼科学分会. 中国学龄儿童眼球远视储备、眼轴长度、角膜曲率参考区间及相关遗传因素专家共识 (2022 年). *中华眼科杂志*, 2022,58(2):96-102.
[11] Curtin BJ, Iwamoto T, Renaldo DP. Normal and staphylomatous sclera of high myopia. An electron microscopic study. *Arch Ophthalmol*, 1979,97(5):912-915.
[12] 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.
[13] Pugazhendhi S, Ambati B, Hunter AA. Pathogenesis and prevention of worsening axial elongation in pathological myopia. *Clin Ophthalmol*, 2020,14:853-873.
[14] Wang CC, Xie YF, Wang GH. The elastic modulus and collagen of sclera increase during the early growth process. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018,77:566-571.
[15] Brown DM, Kowalski MA, Paulus QM, et al. Altered structure and function of murine sclera in form-deprivation myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(13):13.
[16] 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.
[17] Howlett MH, McFadden SA. Emmetropization and schematic eye models in developing pigmented guinea pigs. *Vision Res*, 2007,47(9):1178-1190.
[18] Backhouse S, Phillips JR. Effect of induced myopia on scleral myofibroblasts and *in vivo* ocular biomechanical compliance in the guinea pig. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010,51(12):6162-6171.
[19] 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.
[20] Zi YX, Deng Y, Zhao JR, et al. Morphologic and biochemical changes in the retina and sclera induced by form deprivation high myopia in guinea pigs. *BMC Ophthalmol*, 2020,20(1):105.
[21] Vutipongsatorn K, Nagaoka N, Yokoi T, et al. Correlations between experimental myopia models and human pathologic myopia. *Retina*, 2019,39(4):621-635.
[22] Coulombre AJ, Coulombre JL. The skeleton of the eye. II. Overlap of the scleral ossicles of the domestic fowl. *Dev Biol*, 1973,33(2):257-267.
[23] Summers Rada JA, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Exp Eye Res*, 2006,82(2):185-200.
[24] Kee CS, Xi LYY, Shan SW, et al. AB008: Structural and molecular changes in cornea and sclera of highly myopic astigmatic chicks. *Ann Eye Sci*, 2017,2:AB008.
[25] Schaeffel F, Feldkaemper M. Animal models in myopia research. *Clin Exp Optom*, 2015,98(6):507-517.
[26] Qu J, Zhou XT, Xie RZ, et al. The presence of m1 to m5 receptors in human sclera: evidence of the sclera as a potential site of action for muscarinic receptor antagonists. *Curr Eye Res*, 2006,31(7-8):587-597.
[27] Barathi VA, Kwan JL, Tan QS, et al. Muscarinic cholinergic

receptor (M2) plays a crucial role in the development of myopia in mice. *Dis Model Mech*, 2013,6(5):1146–1158.

[28] 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.

[29] 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.

[30] Guggenheim JA, St Pourcain B, McMahon G, et al. Assumption-free estimation of the genetic contribution to refractive error across childhood. *Mol Vis*, 2015,21:621–632.

[31] Ohno-Matsui K, Wu PC, Yamashiro K, et al. IMI pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(5):5.

[32] Kuncevicene E, Liutkeviciene R, Budiene B, et al. Independent association of whole blood miR-328 expression and polymorphism at 3'UTR of the *PAX6* gene with myopia. *Gene*, 2019,687:151–155.

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

[34] Wang M, Yang ZK, Liu H, et al. Genipin inhibits the scleral expression of miR-29 and MMP2 and promotes COL1A1 expression in myopic eyes of guinea pigs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020,258(5):1031–1038.

[35] Tanaka Y, Kurihara T, Hagiwara Y, et al. Ocular-component-specific miRNA expression in a murine model of lens-induced myopia. *Int J Mol Sci*, 2019,20(15):3629.

[36] Guo DD, Ding MH, Song XL, et al. Regulatory roles of differentially expressed microRNAs in metabolic processes in negative lens-induced myopia guinea pigs. *BMC Genom*, 2020,21(1):13.

[37] Metlapally R, Gonzalez P, Hawthorne FA, et al. Scleral micro-RNA signatures in adult and fetal eyes. *PLoS One*, 2013,8(10):e78984.

[38] Liu S, Chen H, Ma W, et al. Non-coding RNAs and related molecules associated with form-deprivation myopia in mice. *J Cell Mol Med*, 2022,26(1):186–194.

[39] Lian P, Zhao X, Song H, et al. Metabolic characterization of human intraocular fluid in patients with pathological myopia. *Exp Eye Res*, 2022,222:109184.

[40] Cheng T, Wang J, Xiong S, et al. Association of IGF1 single-nucleotide polymorphisms with myopia in Chinese children. *PeerJ*, 2020,8:e8436.

[41] Meng B, Wang K, Huang YX, et al. The G allele of the IGF1 rs2162679 SNP is a potential protective factor for any myopia; Updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2022,17(7):e0271809.

[42] Ding X, Fu D, Ge SC, et al. DNA methylation and mRNA expression of IGF-1 and MMP-2 after form-deprivation myopia in guinea pigs. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020,40(4):491–501.

[43] Liu YX, Sun Y. MMP-2 participates in the sclera of guinea pig with form-deprivation myopia via IGF-1/STAT3 pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018,22(9):2541–2548.

[44] Asparuhova MB, Gelman L, Chiquet M. Role of the actin cytoskeleton in tuning cellular responses to external mechanical stress. *Scand J Med Sci Sports*, 2009,19(4):490–499.

[45] Korol A, Taiyab A, West-Mays JA. RhoA/ROCK signaling regulates TGF β -induced epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells through MRTF-A. *Mol Med*, 2016,22:713–723.

[46] Heasman SJ, Ridley AJ. Mammalian Rho GTPases: new insights into their functions from *in vivo* studies. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008,9(9):690–701.

[47] Yuan Y, Zhu C, Liu M, et al. Comparative proteome analysis of

form-deprivation myopia in sclera with iTRAQ-based quantitative proteomics. *Mol Vis*, 2021,27:494–505.

[48] Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018,115(30):E7091–E7100.

[49] 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.

[50] Marjoram RJ, Lessey EC, Burridge K. Regulation of RhoA activity by adhesion molecules and mechanotransduction. *Curr Mol Med*, 2014,14(2):199–208.

[51] Hu S, Cui D, Yang X, et al. The crucial role of collagen-binding integrins in maintaining the mechanical properties of human scleral fibroblasts-seeded collagen matrix. *Mol Vis*, 2011,17:1334–1342.

[52] Goetzl EJ, An S, Smith WL. Specificity of expression and effects of eicosanoid mediators in normal physiology and human diseases. *FASEB J*, 1995,9(11):1051–1058.

[53] Xu Y, Lai L, Chen Z, et al. Scleral remodeling-related gene expression after scleral collagen cross-linking using ultraviolet A and riboflavin in myopic guinea pig model. *Curr Eye Res*, 2023,48(4):392–401.

[54] Lv XT, Lai LB, Xu YS, et al. Effects of riboflavin/ultraviolet-a scleral collagen cross-linking on regional scleral thickness and expression of MMP-2 and MT1-MMP in myopic guinea pigs. *PLoS One*, 2023,18(1):e0279111.

[55] She M, Li B, Li T, et al. Modulation of the ERK1/2-MMP-2 pathway in the sclera of guinea pigs following induction of myopia by flickering light. *Exp Ther Med*, 2021,21(4):371.

[56] Wang X, Lin Q, Liu S, et al. LncRNA-XR_002792574.1-mediated ceRNA network reveals potential biomarkers in myopia-induced retinal ganglion cell damage. *J Transl Med*, 2023,21(1):785.

[57] She M, Li T, Shi WQ, et al. AREG is involved in scleral remodeling in form-deprivation myopia via the ERK1/2-MMP-2 pathway. *FASEB J*, 2022,36(5):e22289.

[58] Lyu XT, Song YZ, Zhang FJ. Regulation of bFGF and TGF- β 2 in human scleral fibroblasts by the lumican gene mutation associated with myopia. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2021,57(4):277–283.

[59] 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.

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

[61] Srinivasalu N, Zhang S, Xu RC, et al. Crosstalk between EP2 and PPAR α modulates hypoxic signaling and myopia development in guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(8):44.

[62] García-Gen E, Penadés M, Mérida S, et al. High myopia and the complement system: factor H in myopic maculopathy. *J Clin Med*, 2021,10(12):2600.

[63] Xiao K, Jie Y, Luo MY, et al. Cytological and functional effect of complement 3a on Human Scleral Fibroblasts. *Cutan Ocul Toxicol*, 2023,42(3):137–143.

[64] Chen ZY, Xiao K, Long Q. Up-regulation of NLRP3 in the sclera correlates with myopia progression in a form-deprivation myopia mouse model. *Front Biosci*, 2023,28(2):27.

[65] Xiao K, Chen ZY, He SQ, et al. Up-regulation of scleral C5b-9 and its regulation of the NLRP3 inflammasome in a form-deprivation myopia mouse model. *Immunobiology*, 2024,229(1):152776.

[66] 王霄婧, 仇晨, 钱韶红. 巩膜重塑和巩膜干预在眼部疾病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2022,22(12):2010–2015.

[67] Yu Q, Zhou JB. Scleral remodeling in myopia development. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(3):510–514.