

Wnt 信号通路在近视发病中作用及机制的研究进展

王 泽^{1,2}, 颀瑞萍², 刘 雪²

引用: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.

基金项目:甘肃省自然科学基金项目(No.22JR11RA130);甘肃省名中医传承工作室建设项目[No.甘中医药发(2024)7号]

作者单位:¹(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学中医临床学院;²(730020)中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学附属医院眼科

作者简介:王泽,在读硕士研究生,研究方向:中医五官科学。

通讯作者:颀瑞萍,硕士研究生,主任医师,硕士研究生导师,主任,研究方向:中医药预防和治疗眼科疾病的研究. 13919914952@163.com

收稿日期:2024-05-13 修回日期:2024-11-27

摘要

近视是全球范围内日益严重的公共卫生问题,其发病机制复杂,涉及多种信号通路和基因的相互作用。Wnt 信号通路在细胞增殖、分化和凋亡,以及组织重塑等生物学过程中发挥着重要作用,近年来其在近视发病中的作用逐渐受到关注。研究表明,Wnt 信号通路通过调节视网膜细胞(包括 RPE 细胞和 ipRGCs)的增殖、分化和凋亡,以及巩膜成纤维细胞的增殖和细胞外基质成分(如 I 型胶原蛋白)的表达,进而影响巩膜重塑和眼轴增长,最终影响近视的发生发展。文章总结了不同眼组织(视网膜和巩膜)中 Wnt 信号通路在近视发生发展中的作用并在此基础上对基于 Wnt 信号通路的近视防治策略进行了探讨,以期对近视相关机制研究及临床治疗提供思路。

关键词:近视;Wnt 信号通路;发病机制;巩膜;视网膜细胞
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.1.18

Research progress on the role and mechanism of Wnt signaling pathway in the pathogenesis of myopia

Wang Ze^{1,2}, Xie Ruiping², Liu Xue²

Foundation items: Natural Science Foundation of Gansu Province (No.22JR11RA130); Traditional Chinese Medicine Heritage Studio Construction Project in Gansu Province [No. Gansu Provincial Traditional Chinese Medicine Development (2024)7]

¹School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, Gansu Province, China

Correspondence to: Xie Ruiping. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, Gansu Province, China. 13919914952@163.com
Received:2024-05-13 Accepted:2024-11-27

Abstract

• Myopia is an increasingly prevalent public health concern globally, with a complex pathogenesis involving the interplay of multiple signaling pathways and genes. The Wnt signaling pathway plays a crucial role in biological processes such as cell proliferation, differentiation, apoptosis, and tissue remodeling, and its role in myopia development has garnered significant attention in recent years. Studies have demonstrated that the Wnt signaling pathway influences the occurrence and progression of myopia by regulating the proliferation, differentiation, and apoptosis of retinal cells (including RPE cells and ipRGCs), as well as the proliferation of scleral fibroblasts and the expression of extracellular matrix components (such as type I collagen), thereby affecting scleral remodeling and axial length elongation. This paper summarizes the roles of the Wnt signaling pathway in myopia development within different ocular tissues (retina and sclera) and explores potential myopia prevention and treatment strategies based on this pathway, providing insights for further research and clinical management of myopia.

• KEYWORDS: myopia; Wnt signaling pathway; pathogenesis; sclera; retinal cells

Citation: Wang Z, Xie RP, Liu X. Research progress on the role and mechanism of Wnt signaling pathway in the pathogenesis of myopia. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2025,25(1):99-103.

0 引言

近视是屈光不正的一种。当眼在调节放松状态下,平行光线进入眼内,在视网膜之前聚焦,这导致视网膜上不能形成清晰像,称为近视(myopia)。轴性近视以眼轴增长为主,眼轴增长是其发生的主要因素之一,高度近视还会对视觉功能造成严重损害^[1]。父母近视、近视进展快是高度近视的风险因素,因此在儿童时期进行近视的干预能有效降低近视和高度近视的患病率^[2],减少并发症的发生。我国儿童青少年近视患病率较高,且呈现持续上升趋势,未来可能导致成年人不可逆视力损害问题^[3]。有研究预测,到 2050 年,全球将有 47.58 亿人患有近视^[4]。近视不

仅影响患者的日常生活和学习,而且高度近视还可能导致视网膜脱落、黄斑变性、青光眼等严重并发症,对视力造成不可逆的损害^[5]。近视的发展趋势表明,如果不采取有效的干预措施,近视的发病率将继续上升,给社会和个人带来沉重的负担^[6]。近年来,研究表明视网膜接受异常视觉刺激可诱导轴性近视的发生与发展,故认为视网膜上具有视觉信息传递与调控功能的因子,通过一系列信号传导过程,经视网膜脉络膜级联系统(cascade)产生最终近视信使,作用于近视病变最终靶组织巩膜,导致巩膜主动重塑,后极部延长,产生轴性近视^[7]。此过程中存在多种分子信号通路能调控巩膜重塑改变,因此明确其作用机制对预防近视具有重要意义。如 Wnt/BMP/PI3K/Akt/TGF- β 信号通路等信号通路已被发现与近视的发生发展过程密切相关^[8]。本文将重点探讨 Wnt 信号通路在近视发病中的作用及机制,并分析其作为近视防治靶点的潜力。Wnt 信号通路在细胞增殖、分化和凋亡以及巩膜重塑中发挥重要作用,有望为近视防治研究提供科学依据。

1 Wnt 信号通路的基本原理

Wnt 信号通路根据是否有 β -连环蛋白(β -catenin)参与而分为经典 Wnt 信号通路(即 Wnt/ β -catenin 信号通路)和非经典 Wnt 信号通路,后者又包括 Wnt/PCP(平面细胞极性)信号通路和 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路。其中 Wnt1、2、3、3a、8、8b 等主要作用于经典 Wnt 信号通路,而 Wnt4、5a、5b、6、7a、11 等主要作用于非经典 Wnt 信号通路^[9]。

经典 Wnt 信号通路的核心组成包括 Wnt 蛋白(Wnt3a 和 Wnt1)、Frizzled(FZD)受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LRP5/6)等受体,以及在细胞质和细胞核内的多种信号转导分子。在细胞质中, β -catenin、DVL、GSK3 β 、Axin、腺瘤性息肉病 coli(adenomatous polyposis coli protein, APC)和 CK1 等蛋白共同组成 β -catenin 的降解复合物;细胞核内, β -catenin 与 TCF/LEF 家族的转录因子相互作用,调节下游基因的表达^[10-11]。当经典 Wnt 信号通路被激活时,Wnt 分子与 FZD 及 LRP5/6 相结合;三者结合后,会激活胞质内的散乱蛋白(Dvl),进而抑制由 Axin、APC 和 GSK-3 β 组成的降解复合物与 β -catenin 的结合,阻断 β -catenin 的降解途径;致使 β -catenin 在细胞质中积聚并转移至细胞核,与 Tcf/Lef 转录因子结合,再通过调节包括 C-myc、CyclinD1、Ngn-2 等靶基因的转录,从而影响细胞的增殖和分化^[12]。非经典 Wnt 信号通路,包括 Wnt/PCP 和 Wnt/ Ca^{2+} 途径,由 Wnt5a 或 Wnt11 激活,不依赖 β -catenin,甚至抑制 β -catenin 的作用^[13]。

经典 Wnt 信号通路通过 β -catenin 介导,主要调控细胞增殖;而非经典 Wnt 信号通路不依赖 β -catenin,主要负责调控细胞极性和迁移。这两条通路之间存在着复杂的交互调控关系,共同参与细胞行为的调控^[14]。本文旨在探讨经典 Wnt 信号通路在近视发病中的调控作用。

2 Wnt 信号通路在近视发病中的调控作用

2.1 Wnt 信号通路对视网膜细胞的调控作用 从细胞水平看,视网膜细胞[视网膜色素上皮(RPE)细胞、视网膜神经节细胞]在感知视觉信号和抑制近视发展方面起着

重要作用,其功能障碍可能导致近视的发生发展。如视网膜神经节细胞可通过多巴胺系统控制近视,视网膜色素上皮细胞通过吞噬功能、离子运输、昼夜节律等途径参与近视的发生发展^[15]。Wnt 信号传导通路在胚胎发育及生命体成长过程中扮演关键角色,参与维持多种组织和器官的正常生理功能。在视网膜发育中,Wnt 信号通路对视网膜区域的形态形成、层次结构的精确维持以及视网膜祖细胞的干细胞特性和自我更新等方面起着至关重要的作用^[16]。

2.1.1 Wnt 信号通路与 ipRGCs 内在光感受视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs)是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的一种亚型,在视网膜中数量较少,但功能独特,负责感受外界光环境,控制昼夜节律,并与多种非成像视觉功能相关^[17]。有研究表明,与传统的视网膜神经节细胞相比,ipRGCs 由于特异性表达黑色素细胞相关蛋白(melanopsin)而能够感知光的存在;光、ipRGCs 和 DA 信号通路在昼夜节律和近视中都发挥着至关重要的作用^[18]。杨雄里等使用针对 ipRGC 的免疫毒素(例如 MEL-SAP)进行眼内注射,特异性地损伤了 ipRGC;实验得出 ipRGC 损伤可以导致眼球过度生长和角膜过度弯曲,形成近视^[19]。因此得出 ipRGC 在眼球发育和屈光状态的调节中发挥着重要作用,保护 ipRGC 可能起到预防近视的作用。Fragoso 等^[20]先检测到 Wnt 信号通路在小鼠的视网膜神经节细胞层中活性均较高,后使用 Wnt3a 激活剂处理 RGC-5 细胞,激活 Wnt 信号通路;再进行高压损伤实验,得出 Wnt3a 激活剂处理的 RGC-5 细胞显著减少了由高压引起 RGC-5 细胞凋亡;因此得出,Wnt 信号通路在保护 RGC-5 细胞免受高血压损伤中发挥着重要作用。虽然目前缺乏直接的实验证据,但根据 Wnt 信号通路已知的功能(维持细胞存活、调控细胞增殖和分化、影响细胞外基质等)和对 RGC-5 的保护作用,我们可以推测其对 ipRGC 的潜在保护机制,并展望未来的研究方向,例如,可以构建 ipRGC 特异性敲除 Wnt 信号通路相关基因的动物模型,观察其对近视进展的影响;也可在体外培养 ipRGC 研究 Wnt 信号通路激动剂是否能够减少 ipRGC 的凋亡,或者 Wnt 信号通路抑制剂是否能够促进 ipRGC 的凋亡。如果未来研究证实激活 Wnt 信号通路能够保护 ipRGC,这将为近视的预防和治疗提供新的思路。

2.1.2 Wnt 信号传导通路与 RPE 细胞 RPE 细胞通过信号传导、调节脉络膜厚度和影响巩膜重塑等多种机制,影响近视的发生和发展,其中信号传导方面,当视网膜接收到模糊的视觉信号时,会释放多种信号分子,例如多巴胺、表皮生长因子、维甲酸等,这些信号分子通过 RPE 细胞的受体或转运蛋白进入 RPE 细胞,并激活下游信号通路,RPE 细胞将接收到的信号传递给脉络膜,脉络膜血管受到信号的影响后,会发生收缩或舒张,导致脉络膜血流减少或增加,脉络膜血流减少导致巩膜缺氧,激活缺氧诱导因子等信号通路,促使巩膜成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,胶原合成减少,巩膜变薄,最终导致眼轴延长和近视形

成^[7]。此外,RPE细胞内复杂的信号通路,如乙酰胆碱信号通路和多巴胺信号通路,与近视的发生发展密切相关且受RPE细胞的增殖分化影响;另外近视患者RPE细胞层存在细胞丢失和面积增大的现象,这可能是RPE细胞增殖分化异常导致的;因此,研究RPE细胞的增殖分化过程对于有效防控近视具有重要意义^[21]。Zhou等^[22]研究结果显示在ARPE-19细胞(ARPE-19视网膜色素上皮细胞系)中成功转染Ad-DKK1腺病毒载体后,进一步的Western blot分析也表明,DKK1过表达显著抑制了 β -catenin,下调了cyclinD1(细胞周期蛋白D1)的表达,从而抑制了RPE细胞的增殖。这些结果提示,DKK1可通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路的活性,从而抑制了RPE细胞的增殖。因此,未来或可通过抑制Wnt信号通路来预防近视,为此研究其对RPE细胞的调控作用,有望开发新的防控策略。然而,对于抑制RPE细胞增殖作为近视治疗手段的探索,仍需谨慎对待,并且需要更多的科学证据来支持其应用。

2.2 Wnt 信号通路对巩膜重塑的调控作用 巩膜重塑被认为是近视眼轴增长的主要原因之一,特别是在轴性近视中,后巩膜伸长是其典型特征。随着近视的发生和发展,巩膜的成分和结构会发生变化,这些成分和结构变化会导致近视巩膜的生物力学特性发生变化,如弹性模量降低、最大应力降低、蠕变率增加等,这进一步加重了眼球的形变,促进了近视的发展^[23]。Wu等^[24]通过单细胞测序、动物实验、体外实验和药物治疗等多种途径,全面证明了巩膜缺氧、激活缺氧信号通路、诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞转变,减弱巩膜的结构,使巩膜变薄变弱,难以抵抗眼内压向外扩张,从而导致眼轴过度增长。此外,巩膜重塑主要表现为巩膜变薄和细胞外基质成分的改变,如I型胶原蛋白含量减少,导致巩膜细胞外基质抗拉伸能力减弱,巩膜更易发生变形。这种重塑是促进近视发生发展的重要因素。李敏^[25]成功采用豚鼠形觉剥夺法建立实验性近视模型后,通过基因芯片技术观察到Wnt3基因表达显著上调,此后又利用原代培养的豚鼠巩膜成纤维细胞作为模型,探讨了Wnt/ β -catenin信号通路对巩膜成纤维细胞的影响,结果显示近视组巩膜成纤维细胞细胞上清液的TGF- β 1的表达较对照组显著降低,而加入DKK-1干预后,近视组细胞上清液TGF- β 1的表达较未干预的近视组明显增加,说明Wnt/ β -catenin信号通路拮抗剂DKK-1可以有效增加近视组细胞TGF- β 1的产生;由此表明在形觉剥夺近视模型巩膜成纤维细胞中,Wnt3/ β -catenin信号通路位于TGF- β 1的上游。总之,这些研究表明激活Wnt3/ β -catenin信号通路会促进巩膜重塑加重近视,而通过Wnt信号通路抑制剂如DKK-1,可抑制Wnt/ β -catenin信号通路,有助于预防近视的发生发展。为通过药物或基因干预策略预防近视提供了理论支持,例如使用Wnt/ β -catenin信号通路抑制剂、基因干预增加TGF- β 1表达或靶向调控I型胶原蛋白。

2.3 Wnt 信号通路对眼轴长度变化的调控作用 眼轴长度的增加是近视发生发展的主要机制。眼轴长度的增加

会导致光线在到达视网膜之前过早聚焦,成像在视网膜之前,从而形成近视^[26]。Liu等^[27]使用了两种近视小鼠模型:APC基因突变小鼠和形觉剥夺诱导的近视小鼠(FDM小鼠),研究发现,在这两种模型中,近视小鼠的视网膜中Wnt信号通路均被激活,表现为 β -catenin和Dvl3蛋白水平的升高。为了验证Wnt信号通路在近视发展中的作用,研究人员给近视小鼠口服了Wnt信号通路抑制剂尼古酰胺。结果显示,在FDM小鼠近视模型中尼古酰胺能够减缓近视的发展,表现为眼轴长度和玻璃体腔深度的增长减慢。此外,在APC基因突变小鼠模型中,尼古酰胺处理同样能够减轻近视的发展,表现为眼轴长度和玻璃体腔深度的缩短。这些发现揭示了Wnt信号通路的过度激活与近视发展之间的关联,并且表明抑制Wnt信号通路可以有效控制近视的发展和眼轴的长度。该研究结果进一步证实了典型Wnt信号通路在近视发病中的关键作用。因此,Wnt信号通路的失调可能是近视的一个特征,抑制这一通路来延缓眼轴长度的增长可能成为控制近视的新策略。

3 基于 Wnt 信号通路的近视防治策略

近视的发生发展是一个复杂的生物学过程,涉及多个信号通路和基因的相互作用;Wnt信号通路是其中重要的信号通路之一,其在近视发生发展中发挥着重要作用^[27]。因此,靶向Wnt信号通路的治疗方法可能成为预防和治疗近视的有效策略。目前,已知的靶向Wnt信号通路的治疗方法主要包括抑制剂和激活剂^[28]。

3.1 Wnt 信号通路抑制剂在近视治疗中的应用前景 Wnt信号通路在细胞增殖、分化和凋亡中发挥重要作用,尤其在发育期,ZNRF3是与近视高度相关的基因同时是Wnt信号通路抑制剂。因此ZNRF3可能通过抑制Wnt信号通路,防止眼球轴过度生长和其他可能导致近视的视网膜和脉络膜变化。然而,这些机制需要在未来的研究中进一步验证,并探索其在临床应用中的可能性。研究表明,小分子抑制剂(如Porcupine抑制剂)可能通过抑制Wnt分泌、稳定AXIN蛋白、抑制 β -catenin/TCF转录等途径靶向治疗近视^[29]。Zhang等^[30]研究总结了Wnt/ β -catenin信号通路靶向干预措施在临床前和临床评估中的表现,其中提到Wnt/ β -catenin信号通路靶向药物,如WNT974(LGK974)已在临床试验阶段,且与化疗药物联合使用时能有效抑制肿瘤生长,表明这些干预措施在抗肿瘤治疗上已进入临床试验阶段且效果显著,可为近视领域的研究提供重要的参考和借鉴。然而Wnt信号通路靶向治疗近视的研究仍需进一步优化和验证。此外,在动物模型中,通过使用Wnt通路的抑制剂(如niclosamide),可以显著减少由形觉剥夺性近视(FDM)引起的小鼠模型中的眼轴长度延长,从而抑制近视的发展^[27]。Wnt信号通路抑制剂(PORCN抑制剂LGK-974等)已被证明可以抑制血管内皮细胞的增殖和血管生成。因此,抑制Wnt信号通路可能会减少近视中眼轴增长的血管新生,这暗示它们可能对控制的近视发展有积极作用;此外,Wnt信号通路抑制剂还被发现可以抑制癌细胞的增殖,动物实验发现LRP5/6核心受体基因敲除小鼠及 β -catenin基因敲除小鼠均表现

出骨质疏松、骨密度降低和骨折风险增加等症状;临床研究也发现,一些靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路的小分子抑制剂进行的临床试验中观察到这些抑制剂对骨骼健康有影响,但由于抗癌治疗的主要目标是抑制肿瘤生长,骨骼健康的影响可能不是主要关注点^[31]。因此,在未来运用 Wnt 信号通路抑制剂治疗近视时,还应该注意局部用药对全身的影响,特别是对发育中的儿童和青少年而言,评估其安全性尤为重要。目前,Wnt 信号通路抑制剂的研究主要集中在癌症临床治疗方面,而在近视治疗中的应用仍然需要更多的研究来探索和验证。在考虑将 Wnt 信号通路抑制剂用于近视治疗时,需要全面评估其安全性和有效性。这也意味着 Wnt 信号通路抑制剂在近视治疗上存在潜在新策略^[32]。另外,有研究通过基因敲除和敲入、药物处理、高分辨率成像技术、体外重组成像和生物信息学分析等研究 Wnt 信号通路在活体动物模型中的调控机制;进一步具体阐述了 Wnt 信号通路复杂的调控网络,同时也进一步论证了通过 Wnt 信号通路多元化的信号转导分子和调节剂精确地调控细胞行为的可行性,这为 Wnt 信号通路抑制剂的应用提供了理论基础且 Wnt 信号通路抑制剂如 Porcupine 抑制剂等已被用于治疗一些疾病如肿瘤,这为它们在近视治疗中的应用提供了先例^[33]。然而,需要注意的是,Wnt 信号通路抑制剂的研究和应用仍处于早期阶段,且不同的抑制剂可能具有不同的特性和效果。此外,Wnt 信号通路在人体内的作用非常复杂,涉及多个组织和器官的发育和功能。因此,在使用 Wnt 信号通路抑制剂治疗近视时,需要考虑其可能的副作用和全身影响。

3.2 Wnt 信号通路激活剂在近视治疗中的应用前景 激活 Wnt 信号通路可维持眼轴生长的正常节奏;在儿童和青少年发育时期,眼睛的正常发育需要适当的 Wnt 信号通路活性。激活 Wnt 信号通路可能有助于维持眼轴生长的正常节奏,预防近视的发生^[34]。促进视网膜细胞健康:Wnt 信号通路在视网膜细胞的增殖和分化中发挥作用。适度激活 Wnt 信号通路可能有助于保持视网膜细胞的正常功能,从而预防近视^[35]。虽然目前缺乏直接证据表明特定的 Wnt 信号通路激活剂能促进视网膜神经节细胞的增殖,但根据 Wnt 信号通路在细胞增殖中的作用,可以推测这些激活剂在视网膜神经节细胞增殖中可能具有潜在的作用。随着对 Wnt 信号通路在视网膜神经节细胞增殖中作用机制的深入研究,可能会有更多相关的发现。此外,有研究表明有 9 个与近视高度相关的基因,包括 RSP01 (R-spondin 1)、C30rf26、LAMA2、GJD2、ZNRFB3、CD55、MIP、ALPPL2 和 ZC3H11B。其中 RSP01 和 ZNRFB3 参与 Wnt 信号,分别是 Wnt 信号通路的激动剂和抑制剂,与眼轴的延长高度相关^[36]。R-spondin 1 的 Furin2 结构域可以与富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 4 (leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 4, LGR4) 结合,而 LGR4 可进一步与 Wnt 受体 Frizzled 结合并激活 Wnt 信号通路,进而促进视网膜干细胞的增殖和分化,增加视网膜细胞的数量,弥补近视导致的视网膜细胞减少;抑制眼轴过长;促进脉络膜血管的生成,改善视

网膜血供,从而延缓近视的发展。总而言之,R-spondin 通过激活 Wnt 信号通路,促进视网膜细胞增殖、调节眼轴长度和促进脉络膜血管生成,从而有望治疗近视^[37]。但 R-spondin 治疗近视的实验研究还处于早期阶段,具有一定的潜力。未来需要更多的实验研究来验证 R-spondin 治疗近视的有效性和安全性^[38]。综上所述,Wnt 信号通路激活剂在近视治疗中具有潜在的应用前景,值得进一步研究。

4 总结与展望

与既往研究相比,本文更明确地归纳了 ipRGCs 对近视的预防作用^[17],且探讨了通过激活 Wnt 信号通路保护 ipRGCs 以实现近视的预防;另外,本文探讨了 Wnt 信号通路对 RPE 细胞的影响,可作为既往对 RPE 细胞分子信号通路研究的补充^[21]。Wnt 信号通路对近视的影响主要体现在视网膜细胞增殖和分化,以及巩膜重塑两个方面。激活 Wnt 信号通路能够保护视网膜神经节细胞,抑制细胞凋亡,从而减轻近视的发生。同时,Wnt 信号通路还参与调控 RPE 细胞的增殖和迁移,影响近视的发生发展。在巩膜重塑方面,Wnt 信号通路通过调节 TGF- β 1 和 I 型胶原蛋白的表达,影响巩膜的强度和厚度,参与近视的发生发展。

由此我们可以得出 Wnt 信号通路为近视的防治提供了新的靶点。抑制 Wnt 信号通路可能减轻近视发展,基于它们在调节眼轴长度和巩膜重塑中的潜在作用,而激活 Wnt 信号通路也可能有助于正视化过程,但在目前研究中通过激活 Wnt 信号通路预防近视尚缺乏直接证据。因此,在未来的研究中激活 Wnt 信号通路来预防近视是潜在的治疗策略,而通过抑制 Wnt 信号通路来预防近视的这一策略可能更为有效。但仍需进一步深入研究以评估其可行性。这主要是因为我们对于 Wnt 信号通路在近视发病中的具体作用机制了解还不够深入。Wnt 信号通路在近视发病中的作用机制和治疗潜力仍需通过更多深入的研究来进一步阐明和验证。尽管以上这些发现提供了有价值的理论基础和初步的临床研究支持,但目前对 Wnt 信号通路在近视领域的研究中相关的动物实验及临床研究仍旧较少,且 Wnt 信号通路激活剂及抑制剂在近视治疗中的安全性问题存在争议,即使用 Wnt 信号通路激活剂时,存在过度激活 Wnt 信号通路可能导致细胞过度增殖,增加肿瘤发生的风险;使用 Wnt 信号通路抑制剂时,抑制 Wnt 信号通路可能存在骨骼的健康问题。因此,未来的研究方向和挑战可能包括深入研究 Wnt 信号通路在近视不同发展阶段中发挥的作用、研究 Wnt 信号通路与其他近视相关信号通路的交互作用、开发靶向 Wnt 信号通路的小分子抑制剂和激活剂以及通过动物实验和临床试验验证这些新治疗策略的效果和安全性,以期对近视的预防和治疗提供更为精准和有效的治疗手段。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 颀瑞萍论文选题与修改;王泽协助选题,初稿撰写,文献检索;刘雪选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Flitcroft DI, He MG, Jonas JB, et al. IMI – defining and classifying myopia; a proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(3):M20–M30.
- [2] Pärssinen O, Kauppinen M. Risk factors for high myopia: a 22-year follow-up study from childhood to adulthood. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(5):510–518.
- [3] Hu SY, Ouyang S, Liu HH, et al. The effect of Wnt/ β -catenin pathway on the scleral remodeling in the mouse during form deprivation. *Int Ophthalmol*, 2021,41(9):3099–3107.
- [4] 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.
- [5] Matsumura S, Ching-Yu C, Saw S-M. Global epidemiology of myopia. *Updates on Myopia*, 2019,10:27–51.
- [6] Recko M, Stahl ED. Childhood myopia: epidemiology, risk factors, and prevention. *Mo Med*, 2015,112(2):116–121.
- [7] 刘念恩, 刘思祎, 张琰. 视网膜信号分子在近视发生和进展中的作用. *中华眼底病杂志*, 2023,39(8):696–700.
- [8] 邓宝娣, 李嘉, 王庭槐. 脉络膜新生血管相关信号通路研究进展. *国际眼科杂志*, 2019,19(5):762–765.
- [9] Huelsken J, Behrens J. The Wnt signalling pathway. *J Cell Sci*, 2002,115(21):3977–3978.
- [10] Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway: a comprehensive review. *Cell Biol Int*, 2022,46(6):863–877.
- [11] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*, 2009,17(1):9–26.
- [12] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 2017,169(6):985–999.
- [13] 施剑明, 邬亚华, 耿书国, 等. 间充质干细胞增殖、衰老及分化:Wnt 信号通路经典与非经典的调控作用. *中国组织工程研究*, 2014,18(41):6719–6724.
- [14] Liu JQ, Xiao Q, Xiao JN, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther*, 2022,7(1):3.
- [15] Huang YK, Chen X, Zhuang J, et al. The role of retinal dysfunction in myopia development. *Cell Mol Neurobiol*, 2023,43(5):1905–1930.
- [16] 杨静, 李筱荣, 张晓敏. Wnt 信号传导通路在视网膜发育及视网膜疾病中的作用及其机制. *中华实验眼科杂志*, 2019,37(2):144–148.
- [17] 凌颖, 毕爱玲, 毕宏生. 内在光敏性视网膜神经节细胞研究现状与展望. *国际眼科杂志*, 2023,23(10):1648–1652.
- [18] Li LC, Yu Y, Zhuang ZH, et al. Circadian rhythm, ipRGCs, and dopamine signalling in myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(3):983–990.
- [19] Liu AL, Liu YF, Wang G, et al. The role of ipRGCs in ocular growth and myopia development. *Sci Adv*, 2022,8(23):eabm9027.
- [20] Fragoso MA, Yi H, Nakamura REI, et al. The Wnt signaling pathway protects retinal ganglion cell 5 (RGC-5) cells from elevated pressure. *Cell Mol Neurobiol*, 2011,31(1):163–173.
- [21] 贾仕玉, 刘勤, 张娜娜, 等. 近视发生发展过程中视网膜色素上皮细胞内分子作用机制的研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(1):79–83.
- [22] Zhou JZ, Jiang J, Wang SH, et al. DKK1 inhibits proliferation and migration in human retinal pigment epithelial cells *via* the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Exp Ther Med*, 2016,12(2):859–863.
- [23] 曹珂儿, 亢泽峰, 孙宏睿, 等. 巩膜生物力学特性及其与近视关系的研究进展. *中国中医眼科杂志*, 2023,33(8):781–784.
- [24] Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(30):E7091–E7100.
- [25] 李敏. 实验性近视 Wnt/ β -catenin 信号通路对巩膜重塑的调控机制. 上海交通大学, 2016.
- [26] Chamberlain P, Lazon de la Jara P, Arumugam B, et al. Axial length targets for myopia control. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2021,41(3):523–531.
- [27] 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.
- [28] Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2004,20:781–810.
- [29] Chatterjee A, Paul S, Bisht B, et al. Advances in targeting the WNT/ β -catenin signaling pathway in cancer. *Drug Discov Today*, 2022, 27(1):82–101.
- [30] Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol*, 2020,13(1):165.
- [31] Zhang X, Dong N, Hu X. Wnt/ β -catenin Signaling Inhibitors. *Curr Top Med Chem*, 2023,23(10):880–896.
- [32] 于彩云, 刘重慧, 魏涛. 靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂研究进展. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2016,44(2):125–130.
- [33] Rim EY, Clevers H, Nusse R. The Wnt pathway: from signaling mechanisms to synthetic modulators. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91:571–598.
- [34] Fuhrmann S. Wnt signaling in eye organogenesis. *Organogenesis*, 2008,4(2):60–67.
- [35] Nguyen H, Lee SJ, Li Y. Selective activation of the wnt-signaling pathway as a novel therapy for the treatment of diabetic retinopathy and other retinal vascular diseases. *Pharmaceutics*, 2022,14(11):2476.
- [36] Cheng CY, Schache M, Ikram MK, et al. Nine loci for ocular axial length identified through genome-wide association studies, including shared loci with refractive error. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(2):264–277.
- [37] 徐扬. R-spondin 及其受体在 Wnt 信号通路中相互作用的研究. 吉林大学, 2013.
- [38] Tan LF, Yan MF, Su ZJ, et al. R-spondin-1 induces Axin degradation *via* the LRP6-CK1 ϵ axis. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):14.