

眼压变化及 PI3K/AKT-MMP-2 通路介导与近视进展的因素分析

王昊婧¹, 王普博¹, 高延娥²

引用:王昊婧,王普博,高延娥. 眼压变化及 PI3K/AKT-MMP-2 通路介导与近视进展的因素分析. 国际眼科杂志, 2025, 25(8): 1296-1301.

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 202207020770);山东中医药科技项目(No.M-2022165);山东省医药卫生科技项目(No.202307021577)

作者单位:¹(250014)中国山东省济南市,山东中医药大学;
²(250002)中国山东省济南市,山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省高校中西医结合眼病防治技术(强化)重点实验室 山东中医药大学附属眼科医院 山东省眼病防治研究院

作者简介:王昊婧,女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合近视的防控。

通讯作者:高延娥,女,博士研究生,主任医师,研究方向:中西医结合眼病的防治. gaoyanegaofei@163.com

收稿日期:2024-11-29 修回日期:2025-06-17

摘要

全球近视发病率持续攀升,世界卫生组织预测本世纪中叶将有一半人口受近视影响,缓解全球近视“流行”问题迫在眉睫。近视不仅导致视力下降,更与青光眼、视网膜病变等不可逆性致盲疾病密切相关,其病理机制与眼压(IOP)对巩膜结构的生物力学作用存在重要关联。近视发展过程中,巩膜组织呈现显著的结构重塑,使其对眼压的机械应力更为敏感。关键机制包括基质金属蛋白酶-2(MMP-2)活性增强加速胶原降解,其特异性抑制剂(TIMPs)的调控失衡导致细胞外基质动态稳定性破坏;缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)通路激活引发的脉络膜血供异常,以及 PI3K/AKT 信号通路在巩膜重塑中的级联调控作用。文章系统梳理眼压变化与近视进展的关系及其分子机制,为进一步探究近视防控的方式方法提供了重要的科学基础和新思路。

关键词:近视;眼压;眼轴;脉络膜血流;巩膜基质重塑;PI3K/AKT 信号通路

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.8.15

Analysis of intraocular pressure changes and factors mediated by PI3K/AKT-MMP-2 pathway in myopia development

Wang Haojing¹, Wang Pubo¹, Gao Yane²

Foundation items: Medical and Health Science and Technology Development Plan Project of Shandong Province (No. 202207020770); Shandong Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project (No. M - 2022165); Medicine Health

Science and Technology Program of Shandong Province (No. 202307021577)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Eye Disease Prevention and Treatment Technology (Enhanced); Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Gao Yane. Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Eye Disease Prevention and Treatment Technology (Enhanced); Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China. gaoyanegaofei@163.com

Received:2024-11-29 Accepted:2025-06-17

Abstract

• Myopia prevalence is still rising worldwide, addressing the worldwide myopia “epidemic” is of utmost importance, since the World Health Organization estimates that half of the world’s population will suffer from myopia by the middle of the century. In addition to causing vision loss, myopia is closely associated with irreversible blinding disorders such as glaucoma and retinopathy. The pathophysiology of myopia is strongly linked to the biomechanical effects of intraocular pressure (IOP) on the scleral structure. Scleral tissue undergoes considerable structural remodelling during myopia development, increasing its sensitivity to the mechanical stresses of IOP. Important mechanisms include increased collagen degradation brought on by matrix metalloproteinase (MMP-2) activity, extracellular matrix dynamics destabilization from an imbalance in the regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs), aberrant choroidal blood supply brought on by activation of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) pathway, and cascading regulation of the PI3K/AKT signaling pathway in scleral remodeling. This study provides a significant scientific foundation and fresh concepts for the future research into myopia prevention and control strategies by methodically examining the connection between changes in IOP and the development of myopia as well as its molecular underpinnings.

• KEYWORDS: myopia; intraocular pressure; axial length;

choroidal blood flow; scleral matrix remodeling; PI3K/AKT signaling pathway

Citation: Wang HJ, Wang PB, Gao YE. Analysis of intraocular pressure changes and factors mediated by PI3K/AKT-MMP-2 pathway in myopia development. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25(8):1296-1301.

0 引言

近视已成为威胁全球公共卫生的重大挑战,已达到“流行病”的程度。据 WHO(2021)统计,东亚地区青少年近视患病率(约 80%)显著高于欧美国家青少年近视患病率(约 30%-40%)。预计至 2050 年,全球高度近视患者将达 9.4 亿,其中 20%可能发展为不可逆性视力损害^[1]。尤其是高度近视,大大增加了视力障碍和眼部病变的可能性(青光眼、视网膜变性、脱离)^[2],这显著加重了公共卫生体系的经济负担(如中国每年近视相关支出超 100 亿美元)^[3]。因此,探索近视防控新靶点具有紧迫的社会经济意义。

由于高度近视与青光眼之间的密切关系,眼压(intraocular pressure, IOP)与高度近视加深之间的关联备受关注。研究表明,近视眼的巩膜厚度较小,弹性模量降低,使得巩膜更容易受到眼压的影响。降低眼压可以通过抑制巩膜成纤维细胞的活化,进而减少巩膜细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑,巩膜扩张力的降低也会延缓眼轴伸长。此外,通过降低眼压增加脉络膜血液灌注,从而减少巩膜缺血并减慢巩膜 ECM 重塑不失为一种控制近视发展的新思路。同时,随着现代科学技术发展,如蛋白质组学、基因组学等,为从微观分子层面探究近视的发病机制以及病理改变提供了可能。例如蛋白酶的不同亚型可以调控 ECM 降解和巩膜变薄,研究发现基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)是在此过程中上调的酶之一。另有研究发现肌成纤维细胞表达的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)在纤维化病变的眼组织中随着眼压的升高而高表达^[4]。此外,有研究通过生物信息学分析发现磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)信号通路是巩膜 ECM 重塑的关键通路^[5],此外,该通路已被证实参与纤维化、ECM 代谢及缺氧响应^[6],可能成为连接机械刺激与分子调控的关键枢纽。基于上述背景,本研究旨在探讨以下问题:(1)眼压变化如何通过机械应变调控巩膜 ECM 重塑诱导近视发展;(2)PI3K/AKT-MMP-2 通路是否在近视患者视网膜-脉络膜-巩膜信号传递中起核心作用。

1 眼压与近视的发生发展

近视眼的 ECM 含量减少(主要是糖胺聚糖和胶原蛋白的减少),其次是巩膜变薄。这种变薄导致巩膜对正常眼压扩张的抵抗力下降,最终导致眼球过度伸长^[7-8]。有动物研究表明,因液体注射而引起的眼压升高会导致鸡眼轴增长^[9],此外 α -SMA 在纤维化病变的眼组织中随着眼压的升高而高表达^[4]。同时,巩膜 ECM 重塑也可被机械应变诱导的 Ras 同源物家族成员 RhoA 相关蛋白激酶 2 通路和转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)介导^[7]。研究发现,巩膜成纤维细胞具有机械敏

感性,眼压升高可诱导其分化为肌成纤维细胞,引发 ECM 重塑,包括巩膜成纤维细胞增殖、巩膜纤维化以及生物力学特性发生改变^[10]。因此,巩膜的相关机械反应基因可主动感知眼压降低,并通过抑制成纤维细胞激活进而抑制巩膜 ECM 重塑及其轴向伸长反应^[11]。然而近视眼与正常眼的巩膜弹性反应不同^[12]。对于巩膜坚硬且相对不灵活的正常成人或轻度近视患者,眼轴长度几乎不随着眼压降低而改变。在高度近视患者中巩膜持续延长,顺应性更高,因此对眼压变化的敏感性更高^[11]。综上所述,我们认为在进行性高度近视人群中降低眼压或许能够减缓眼轴的增长。

据研究发现,高度近视导致脉络膜的生物力学拉伸和变薄,并且脉络膜厚度与年龄、眼轴长度和屈光不正密切相关^[13]。近视相关的改变(如眼压升高)会导致脉络膜血流减少和厚度变薄,造成周边无血管巩膜的营养供应水平和氧气降低。多项研究证实,增加脉络膜血流灌注(choroidal blood perfusion, ChBP)有助于控制近视发展。例如,局部降压药物(如比马前列素和多佐胺)能够增加 ChBP 并使脉络膜厚度(choroidal thickness, CT)显著升高^[14];小梁切除术后,眼压每降低 1 mmHg, CT 平均升高 3.4 μ m。周翔天团队对近视眼发病机制的研究发现,长时间用眼过度的确会诱发近视与脉络膜变薄等相关的调节过程^[15],并提出巩膜缺氧可能是近视眼视觉信号从视网膜经脉络膜传导到巩膜诱导近视形成的重要环节。当脉络膜受到外界刺激致使血液流动阻力增加、血液灌注量减少时导致巩膜缺血缺氧,进而使巩膜成纤维细胞活化变性、巩膜 ECM 重塑,眼轴伸长超过屈光介质的调节范围形成近视^[16]。由此可见,控制近视患者的眼压增长,有望增加 ChBP,缓解巩膜缺氧^[17],从而控制近视的发生发展。

2 链接眼压与近视形成相关的信号介导通路和因子

当有害的视觉信号被视网膜接收并通过脉络膜传递到巩膜时,近视的发展就会被促进,包括巩膜胶原合成和蛋白多糖含量减少,随着眼轴伸长,巩膜 ECM 变薄和重塑^[18]。遗传或药理学研究已经表明多种分子信号参与其中,包括视黄酸^[19]、乙酰胆碱、视网膜多巴胺^[20]、TGF- β 受体介导的信号^[21]和腺苷 A2A 受体。京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析显示,PI3K/AKT 信号通路显著富集,且 ECM 相关分子(如 MMP-2、胶原蛋白)表达异常^[22]。此外,在抑制含 EGF 纤维蛋白细胞外基质蛋白 1(EGF containing fibulin extracellular matrix protein 1, EFEMP1)的表达靶向形式剥夺性近视的巩膜重塑和近视发展的研究中发现,EFEMP1 可能通过调节 PI3K/AKT/MMP2 的表达参与形觉剥夺性近视(form-deprivation myopia, FDM)的发展。因此,确定启动和介导近视的化学信使以及明确这些化学信使的作用机制,可为靶向干预近视进展提供多重分子靶点。例如,通过抑制 PI3K/AKT 通路降低 MMP-2 活性,有望从“抑制降解”和“增强合成”双向调控巩膜 ECM 稳态以达到缓解近视加剧的目的。

2.1 眼压与近视患者 ECM 代谢失衡 巩膜由 ECM 和成纤维细胞组成^[22],ECM 主要包含蛋白聚糖、弹性蛋白和胶原蛋白等。通常分泌 ECM 蛋白、MMPs 和 TIMPs 并且表达 α -SMA 的细胞被认为是成纤维细胞^[23]。有一项关于

机械应力对巩膜成纤维细胞胶原代谢相关基因表达影响的研究显示^[24],在封闭的眼腔内,巩膜和巩膜成纤维细胞承受由眼压、眼球运动和眶周肌收缩产生的持续应力和应变。巩膜应变与眼压成正比,与巩膜弹性模量和厚度成反比。持续的机械应变长期影响巩膜成纤维细胞中胶原代谢相关基因的表达,而短暂的机械应变的影响是可恢复的。研究发现降压药物如选择性前列腺素 F2 α 受体激动剂拉坦前列素可诱导巩膜胶原重塑并使巩膜微观结构正常化,进而抑制眼轴伸长^[25-26]。其次,视神经头(optic nerve head, ONH)的眼压相关生物力学反应由巩膜的力学性质决定,尤其是邻近的周围巩膜^[27]。此外,胶原代谢影响巩膜力学性能和巩膜重塑。如促纤维化生长因子、细胞因子和趋化因子与其相应受体结合,激活调节心脏纤维化的信号通路,使心肌成纤维细胞转化为高表达 α -SMA 的肌成纤维细胞。成纤维细胞与从循环中迁移到巩膜的单核细胞衍生的巨噬细胞是 MMP-2 上调的主要来源。组织金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)家族中的糖蛋白(如 TIMP1)通过激活巨噬细胞和抑制 MMPs 在基质重塑中发挥作用^[28]。在近视过程中,巩膜胶原的分解高于合成。这些变化与 MMP-2/TIMP-2 平衡密切相关。

巩膜成纤维细胞作为机械敏感细胞,其胶原代谢失衡是连接眼压变化与巩膜 ECM 重塑的核心环节,其生物力学特性的改变和 α -SMA 的过度表达与近视巩膜重塑有关^[24]。长期近距离用眼导致的眼压波动(模拟机械应力)可显著改变巩膜成纤维细胞的胶原代谢基因表达:随着巩膜厚度减少,作用于细胞的机械应变较正常眼增加,直接诱导 MMP-2 mRNA 表达呈剂量依赖性上调,同时 TIMP-2 转录受抑制,导致 MMP-2/TIMP-2 比值失衡,最终增加胶原分解和近视巩膜 ECM 重塑。

巩膜 ECM 成分的动态失衡是近视发展的核心病理特征。近年研究发现,巩膜 ECM 成分如 COL1A1、COL3A1 及糖胺聚糖(如硫酸软骨素)的减少与近视进展显著相关。该过程中 COL1A1 和 COL3A1 的合成显著减少,同时 MMP-2 活性增强,直接导致胶原降解加速。例如,形觉剥夺性近视动物模型中 COL1A1 mRNA 表达下调 40%, MMP-2 活性增加 2 倍^[29]。此外,蛋白聚糖(如聚集蛋白聚糖 ACAN)的丢失会降低巩膜的抗拉强度,使其更易受眼压影响。研究显示,ACAN 缺失可使巩膜弹性模量下降 30%^[22]。机械应力通过 EFEMP1 基因激活 PI3K/AKT 通路,促进 MMP-2 表达及胶原降解。这些 ECM 因子的动态平衡可能通过感知机械应变,进一步激活下游 PI3K/AKT 信号,形成正反馈循环。因此,控制眼压为解决近视发展提供了新的研究方向。

2.2 PI3K/AKT-MMP-2 信号通路 PI3K/AKT 通路是一种细胞内信号转导通路,响应细胞外信号,在促进细胞代谢、转移、生长、增殖以及囊泡运输^[30]等过程中发挥重要作用,其核心分子 AKT 在信号转导中起枢纽作用^[31]。PI3K/AKT 通路作为细胞内关键信号转导途径,通过磷酸化级联反应调控成纤维细胞功能,其活性增加会增强参与迁移、侵袭的 MMP-2 活性^[32],因此该通路的异常激活在近视巩膜重塑中起核心作用^[33]。相关研究表明,亚致死剂量辐射通过 PI3K/AKT/NF- κ B 通路上调

MMP-9 的表达,增强肝癌细胞(hepatocellular carcinoma, HCC)侵袭性,证实 MMPs 在癌细胞转移过程中在降解细胞外基质蛋白方面起重要作用^[34];而抑制 PI3K/AKT 及 p38MAPK 通路可下调 MMP-2/9 的表达,上调 TIMP-1/2 的表达抑制细胞侵袭^[35]。此外,PI3K/AKT 抑制剂能抑制成纤维细胞迁移,削弱 TGF- β 1 对眼组织中高眼压诱导的 α -SMA 表达的促进作用^[33],这进一步佐证该通路在近视过程中维持 MMPs/TIMPs 稳态平衡及保护成纤维细胞功能的重要意义。

2.3 PI3K/AKT-MMP-2 信号通路在眼组织中的特异性作用

2.3.1 PI3K/AKT-MMP-2 信号通路与视网膜 在视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞中,多种病理因素通过 PI3K/AKT 通路驱动近视相关病变。研究证实,PI3K/AKT 通路是视网膜祖细胞在缺氧及氧化应激下存活的关键通路^[36]。眼压升高是氧化应激的重要诱因,可导致视网膜血流量显著降低(如高眼压小鼠模型中下降约 66%),而藏红花素通过增加脉络膜与视网膜的血液循环,改善视网膜功能,其保护机制与激活视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)的 PI3K/AKT 通路密切相关^[37]。在高血糖状态下,PI3K/AKT 通路异常激活,诱导纤连蛋白、IV 型胶原等 ECM 成分表达,促进糖尿病视网膜病变纤维化膜形成^[38]。此外,胰岛素通过 RPE 细胞中 PI3K/AKT 信号通路调节病理性近视(pathological myopia, PM)相关因子的分泌促进 PM 的发展^[6];表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)则通过 STIM1-ERK1/2-PI3K/Akt 信号轴,促进 RPE 细胞增殖迁移,其下游靶点 MMP-2 的表达改变可引发巩膜 ECM 重塑,参与近视发展^[22,39]。

此外,RPE 细胞受机械应激(如眼压波动)刺激后,TGF- β 2 表达显著上调,通过旁分泌作用于巩膜成纤维细胞,诱导上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。机制上,TGF- β 2 与 T β R II 受体结合,激活 Smad2/3 信号,同时招募 PI3K 催化亚基 p110,促进 PIP2 转化为 PIP3。PIP3 募集 AKT 至细胞膜,经 PDK1 磷酸化后激活 p-AKT,进而通过两条通路调控胶原代谢:抑制 GSK-3 β 以短暂促进 I 型胶原合成;解除 mTOR 对 HIF-1 α 的降解,持续上调 MMP-2 表达。这种时序性调控导致 ECM 净含量减少^[40]。上述研究表明,PI3K/AKT-MMP-2 通路在视网膜缺血保护、RPE 细胞功能调控及巩膜 ECM 重塑中扮演核心角色,其异常激活可通过多途径加剧视网膜病变与近视进展,这为靶向干预近视的发生发展提供了关键分子靶点。

2.3.2 PI3K/AKT 信号通路与脉络膜 周翔天团队提出的“视网膜-脉络膜-巩膜”缺氧假说为近视发病机制提供了重要理论框架,即视网膜接受外界视觉刺激可能通过调控脉络膜微循环血流而造成巩膜微环境缺氧导致近视眼。这种对缺氧的反应包括通过刺激肌动蛋白细胞骨架途径促进肌成纤维细胞转分化,以及通过调节 ECM 受体相互作用途径促进胶原蛋白重塑诱导近视发展^[41],因此可以通过改善缺氧恢复巩膜胶原水平来抑制近视的发展。据报道,缺氧以缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)依赖性方式抑制成纤维细胞中 COL1 α 1 基因

的表达^[42],参与调节胶原降解过程,同时,缺氧上调作为巩膜 ECM 重塑的关键调节因子 HIF-2 α 表达,进而通过上调 MMP-2 表达水平促进降解。由此导致的“COL1 α 1 合成抑制-降解增强”的双重效应外加眼内压力的持续扩张便是伴随眼球轴向伸长的 ECM 重组的基础。同时,近年发现多种通过 PI3K/AKT 通路改善微循环血流的干预措施,比如丹酚酸 B 激活了体内外的 SIRT1/PI3K/AKT 通路的表达。通过促进 M2 巨噬细胞极化改善肢体缺血,从而发挥抗肢体微循环缺血作用^[43];精氨酸 B 通过激活 PI3K/AKT 通路和增加一氧化氮合酶磷酸化来增加微循环灌注^[44]。

研究证实,前列腺素受体 (prostaglandin E receptor, EP) 激动剂可激活腺苷酸环化酶,显著升高胞内环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 浓度水平,进而磷酸化激活 HIF-1 α 转录因子,活化的 HIF-1 α 结合过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α) 和类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 基因启动子区缺氧反应元件 (hypoxia response elements, HREs),抑制其 mRNA 表达(该降幅可达 40%-60%),解除 PPAR- α 对 MMP-2 的转录抑制,同时削弱 RXR 介导的胶原合成促进效应,最终加剧巩膜纤维化^[45]。这一过程在缺氧微环境(如脉络膜血流减少导致的巩膜低氧)中被进一步放大,形成“缺氧-ECM 降解”正反馈。所以,通过降低眼压增加脉络膜血流灌注改善巩膜缺氧的发生,用以缓解巩膜 ECM 重塑和变薄,有望突破当前近视防控的瓶颈。

2.3.3 PI3K/AKT 信号通路与巩膜 巩膜的刚性结构具有保护眼内组织免受外界机械损伤的功能。巩膜成纤维细胞对机械反应敏感,眼压升高可诱导其分化为肌成纤维细胞。成纤维细胞到肌成纤维细胞的转化 (fibroblast-to-myofibroblast transition, FMT) 是一种主要在病理条件下发生的现象,被认为是纤维化的主要病理机制。这个过程主要是由缺氧、机械损伤、高血糖以及某些趋化因子的刺激诱导发生的。在这个过程中成纤维细胞首先分化为含有应激纤维的原始肌成纤维细胞,后者转变为含有应激纤维和 α -SMA 的成熟肌成纤维细胞。在接受这些刺激后,成纤维细胞表面的相应受体磷酸化,并通过 TGF- β /Smad、MAPK/P38/ERK/JNK、PI3K/AKT 和 JAK/STAT 等信号通路将这些信号传递到细胞中,从而启动相关基因的表达并形成肌成纤维细胞表型。通过研究调控 FMT 的 ncRNA 发现 ncRNAs 可以影响 PI3K/AKT、JAK/STAT 等信号通路,进而促进或抑制下游转录因子的表达^[46],从而调控肌成纤维细胞的形成。

同时,PI3K/AKT 信号通路的激活可以诱导许多细胞类型中 ECM 分子,其作用机制如下:细胞外生长因子,如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGF) 等,与成纤维细胞上的相应受体结合,激活 G 蛋白偶联受体或受体复合蛋白激酶 PTK 信号,刺激 PI3K 活化。PI3K 活化后催化磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (PIP2) 的磷酸化,生成 PIP3。AKT 和上游肌醇-3-磷酸依赖性蛋白激酶-1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK-1) 通过 PI3K 的 PH 结构域与 PIP3 相互作用。丙酮

酸脱氢酶激酶 1 (recombinant pyruvate dehydrogenase kinase Isozyme 1, PDK1) 激活 AKT 中 308 位点的苏氨酸磷酸化以激活 AKT。磷酸化的 AKT 调控哺乳动物靶标雷帕霉素 (rapamycin)、HIF-1 α 和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 系统,同时, TIMP-2 和成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 的分泌减少, MMP-2 和胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor1, IGF-1) 的分泌增加^[6] 介导 ECM 重塑和巩膜变薄,最终促进成纤维细胞的表型变化。

在视网膜色素上皮细胞的研究中发现,PI3K/AKT 通路激活后,AKT 通过磷酸化 GSK-3 β (Ser9 位点) 抑制其活性,从而稳定 β -catenin 并促进 MMP-2 的转录。在巩膜成纤维细胞中,类似机制可能通过机械应变诱导的胶原代谢失衡实现,机械应变通过激活整合素受体触发下游信号通路,这一机制与 PI3K/AKT 通路的活化密切相关。例如,机械应变(如 10% 0.5 Hz 的拉伸)可显著上调趋化因子受体 2 (C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2) 的表达,并通过激活 AKT、信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 的磷酸化进而促进细胞增殖^[47]。尽管该研究未直接提到整合素 (integrin α V β 3, α V β 3),但整合素家族成员(如 α V β 3) 是机械信号转导的经典受体,其激活 PI3K 的机制在成纤维细胞中已被广泛报道,并且代谢综合征相关研究中进一步证实^[48]。此外,活化的 AKT 通过磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR complex 1, mTORC1), 增强 HIF-1 α 的稳定性,从而在缺氧条件下加剧 ECM 降解。这一机制在周翔天团队的巩膜缺氧假说中得到呼应,即脉络膜血流减少导致的缺氧通过 HIF-1 α 上调 MMP-2 表达,该研究间接链接了机械拉伸后诱导 MMP-2 表达显著上调以及巩膜缺氧影响近视发展这一观点。

3 研究共识与争议

3.1 研究共识

3.1.1 眼压与高度近视的关联性 眼压升高是高度近视进展的重要危险因素,二者通过巩膜生物力学改变紧密关联。近视眼巩膜厚度减小、弹性模量降低,对眼压机械应力更敏感,导致眼轴过度伸长。

3.1.2 巩膜 ECM 重塑的核心作用 MMP-2 活性增强及 COL1A1 合成减少导致的 ECM 降解与合成失衡,是近视发生的关键病理环节。

3.1.3 PI3K/AKT-MMP-2 通路的关键地位 PI3K/AKT 信号通路在促进细胞代谢、转移、生长、增殖等过程中发挥重要调控作用,该通路作为机械应力与分子调控的枢纽,通过磷酸化级联反应激活 MMP-2,促进巩膜成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,进而调控近视眼巩膜 ECM 重塑。

3.2 研究争议

3.2.1 眼压影响的人群异质性 并非所有近视患者都存在眼压升高的问题,儿童巩膜顺应性高,眼压变化对眼轴增长影响显著;成人巩膜弹性低,眼压与眼轴的相关性较弱。因此,在探究近视防控的过程中不能一概而论,要根据不同人群的特异性制定不同的疗效政策。

3.2.2 降低眼压药物的疗效差异 动物实验中,前列腺素类药物(如拉坦前列素)可通过改善巩膜胶原重塑抑制近视

进展,但 β -肾上腺素能受体阻滞剂效果不显著;临床实践中,降眼压对近视控制的长期有效性仍需大样本队列验证。

3.2.3 缺氧假说的机制细节 近视人群中脉络膜血流灌注减少导致的的巩膜缺氧通过 HIF-1 α 、PI3K/AKT 等信号通路的交互作用上调 MMP-2 表达的具体调控通路,以及缺氧与机械应力的交互作用机制尚未完全明确。

4 小结与展望

巩膜缺氧诱导近视形成的新机制假说为现代医学探索近视发展的机制开辟了新路径。视网膜近视视觉信号的刺激引起脉络膜微循环灌注的减少,巩膜 HIF-1 α 上调抑制成人纤维细胞中 COL1 α 1 基因的表达,胶原蛋白积累的稳态水平取决于其净合成率和降解率之间的平衡。在近视时,MMP-2/TIMP-2 的平衡被打破,导致巩膜胶原降解加速,再加上以眼压为媒介的其他因素对巩膜的持续扩张拉伸作用,最终导致眼轴伸长。其中,PI3K/AKT 通路不仅参与机械拉伸诱导的脉络膜微循环灌注减少和巩膜缺氧的过程,而且 PI3K/AKT 通路的激活影响 PM 相关因子的表达(如 TIMP-2 和 bFGF 的分泌减少,MMP-2 和 IGF-1 的分泌增加诱导巩膜变薄和 ECM 重塑)。该通路调控一系列下游底物的磷酸化以及成纤维细胞到肌成纤维细胞的转化,参与视网膜、脉络膜、巩膜中近视相关信号的传导,将近视形成连接成一个完整的过程。

在治疗近视的临床转化方面,通过降眼压药物的双重效应(降低机械应力+改善脉络膜血流)及靶向 PI3K/AKT-MMP-2 通路双重机制防控近视,如局部应用 PI3K 抑制剂(如 LY294002)或联合前列腺素类药物(如拉坦前列素)值得探索,这为近视防控提供了多重靶点。未来在儿童队列中验证降眼压疗效,并利用单细胞测序解析通路异质性。此外,基因编辑技术(如 CRISPR-Cas9 敲除 AKT1)可能为病理性近视提供精准干预策略。该防治手段需通过动物实验与临床研究来证实眼压在高度近视的发病和发展中的作用,进一步验证通路特异性抑制剂的疗效,并探索基于 ECM 因子分型的精准治疗方案。在现有科学技术支持的基础上进一步探索近视发生发展的过程,采取针对性措施缓解全球近视的发展刻不容缓。总的来说,降低眼压这一观点可作为延缓高度近视进展和控制高度近视合并青光眼的基础,为未来改善近视防控的措施奠定了根基。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 王昊婧、王普博论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;高延娥选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Ullah S, Umer MF, Chandran SP. Violet light transmission through eyeglasses and its effects on myopic children: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Ophthalmol*, 2024,38(3):235-242.
[2] Wang XY, Deng HW, Yang J, et al. The optimal atropine concentration for myopia control in Chinese children: a systematic review and network Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(6):1128-1137.
[3] Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62: 134-149.

[4] Junglas B, Kuespert S, Seleem AA, et al. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am J Pathol*, 2012,180(6):2386-2403.
[5] Hu D, Jiang JH, Lin Z, et al. Identification of key genes and pathways in scleral extracellular matrix remodeling in glaucoma; Potential therapeutic agents discovered using bioinformatics analysis. *Int J Med Sci*, 2021,18(7):1554-1565.
[6] Li YQ, Jiang JL, Yang J, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling participates in insulin-mediated regulation of pathological myopia-related factors in retinal pigment epithelial cells. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1):218.
[7] 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.
[8] Lv X, Lai L, Xu Y, 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.
[9] Hughes RPJ, Woodman-Pieterse EC, Read SA, et al. Effect of 0.025% atropine on ocular biometry changes during accommodation. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2025,45(3):865-876.
[10] Qin Y, Liu T, Zhang Z, et al. Scleral remodeling in early adulthood: the role of FGF-2. *Sci Rep*, 2023,13(1):20779.
[11] Wang PY, Chen SD, Liu YM, et al. Lowering intraocular pressure: a potential approach for controlling high myopia progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(14):17.
[12] Ito K, Hoerig C, Dan YS, et al. Biomechanical changes occur in myopic choroidal stroma and mirror those in the adjacent sclera. *Commun Eng*, 2024,3(1):139.
[13] Liu R, Xuan M, Wang DC, et al. Using choroidal thickness to detect myopic macular degeneration. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(2):317-323.
[14] Jiang Z, Chernoff D, Galenchik-Chan A, et al. Improved MRI methods to quantify retinal and choroidal blood flow applied to a model of glaucoma. *Front Ophthalmol (Lausanne)*, 2024,4:1385495.
[15] Amorim-de-Sousa A, Chakraborty R, Collins MJ, et al. Blue light stimulation of the blind spot in human: from melanopsin to clinically relevant biomarkers of myopia. *Bioelectron Med*, 2024,10(1):26.
[16] Xiang A, He H, Li A, et al. Changes in choroidal thickness and blood flow in response to form deprivation-induced myopia and repeated low-level red-light therapy in Guinea pigs. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2025,45(1):111-119.
[17] Yang Y, Chen M, Yao X, et al. Choroidal blood perfusion could predict the sensitivity of myopia formation in Guinea pigs. *Exp Eye Res*, 2023,232:109509.
[18] Xie R, Huo Y, Li Y, et al. Analysis of In Vivo Sclera Impact on the Biomechanics of Myopic Eyes. *Transl Vis Sci Technol*, 2025, 14(6):8.
[19] Brown DM, Yu JS, Kumar P, et al. Exogenous all-trans retinoic acid induces myopia and alters scleral biomechanics in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(5):22.
[20] Shu Z, Chen K, Wang Q, et al. The Role of Retinal Dopamine D1 Receptors in Ocular Growth and Myopia Development in Mice. *J Neurosci*, 2023,43(48):8231-8242.
[21] Jiang L, Koh JHZ, Seah SHY, et al. Key role for inflammation-related signaling in the pathogenesis of myopia based on evidence from proteomics analysis. *Sci Rep*, 2024,14(1):23486.
[22] Shi WQ, Li T, Liang RB, et al. Targeting scleral remodeling and

myopia development in form deprivation myopia through inhibition of EFEMP1 expression. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(3):166981.

[23] Hinz B, Lagares D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2019,16(1):11-31.

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

[25] El-Nimri NW, Wildsoet CF. Effects of topical latanoprost on intraocular pressure and myopia progression in young guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(6):2644-2651.

[26] El-Nimri NW, Yao M, Huerta A, et al. Effect of chronic topical latanoprost on the sclera and Lamina cribrosa of form-deprived myopic guinea pigs. *Exp Eye Res*, 2019,186:107740.

[27] Nguyen C, Midgett D, Kimball EC, et al. Measuring deformation in the mouse optic nerve head and peripapillary sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(2):721-733.

[28] Dong J, Ma Q. TIMP1 promotes multi-walled carbon nanotube-induced lung fibrosis by stimulating fibroblast activation and proliferation. *Nanotoxicology*, 2017,11(1):41-51.

[29] Lin XL, Lei Y, Pan MZ, et al. Augmentation of scleral glycolysis promotes myopia through histone lactylation. *Cell Metab*, 2024,36(3):511-525.e7.

[30] Guo N, Wang X, Xu M, et al. PI3K/AKT signaling pathway: Molecular mechanisms and therapeutic potential in depression. *Pharmacol Res*, 2024,206:107300.

[31] Moghbeli M. PI3K/AKT pathway as a pivotal regulator of epithelial-mesenchymal transition in lung tumor cells. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1):165.

[32] Huang YP, Yeh CA, Ma YS, et al. PW06 suppresses cancer cell metastasis in human pancreatic carcinoma MIA PaCa-2 cells via the inhibitions of p-Akt/mTOR/NF- κ B and MMP2/MMP9 signaling pathways *in vitro*. *Environ Toxicol*, 2024,39(5):2768-2781.

[33] Li G, Li YY, Sun JG, et al. ILK-PI3K/AKT pathway participates in cutaneous wound contraction by regulating fibroblast migration and differentiation to myofibroblast. *Lab Invest*, 2016,96(7):741-751.

[34] Cheng JC, Chou CH, Kuo ML, et al. Radiation-enhanced hepatocellular carcinoma cell invasion with MMP-9 expression through PI3K/Akt/NF- κ B signal transduction pathway. *Oncogene*, 2006, 25(53):7009-7018.

[35] Su Y, Wan DQ, Song WQ. Dryofragin inhibits the migration and invasion of human osteosarcoma U2OS cells by suppressing MMP-2/9 and elevating TIMP-1/2 through PI3K/AKT and p38 MAPK signaling

pathways. *Anticancer Drugs*, 2016,27(7):660-668.

[36] Sheng S, Ma Y, Zou Y, et al. Protective effects of blocking PD-1 pathway on retinal ganglion cells in a mouse model of chronic ocular hypertension. *Front Immunol*, 2023,13:1094132.

[37] Heydari M, Zare M, Badie MR, et al. Crocin as a vision supplement. *Clin Exp Optom*, 2023,106(3):249-256.

[38] Qin D, Zhang GM, Xu X, et al. The PI3K/Akt signaling pathway mediates the high glucose-induced expression of extracellular matrix molecules in human retinal pigment epithelial cells. *J Diabetes Res*, 2015,2015:920280.

[39] Yang IH, Tsai YT, Chiu SJ, et al. Involvement of STIM1 and Orai1 in EGF-mediated cell growth in retinal pigment epithelial cells. *J Biomed Sci*, 2013,20(1):41.

[40] Cao Q, Deji QZ, Liu YJ, et al. The role of mechanical stretch and TGF- β 2 in epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells. *Int J Ophthalmol*, 2019,12(12):1832-1838.

[41] Zhao F, Zhang DK, Zhou QY, et al. Scleral HIF-1 α is a prominent regulatory candidate for genetic and environmental interactions in human myopia pathogenesis. *EBioMedicine*, 2020,57:102878.

[42] Duval E, Bouyoucef M, Leclercq S, et al. Hypoxia inducible factor 1 alpha down-regulates type I collagen through Sp3 transcription factor in human chondrocytes. *IUBMB Life*, 2016,68(9):756-763.

[43] Niu WH, Wu F, Cao WY, et al. Salvianolic acid B alleviates limb ischemia in mice *via* promoting SIRT1/PI3K/AKT pathway-mediated M2 macrophage polarization. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:1112394.

[44] Liu YL, Zhou XY, Xuan LJ. Magnesium lithospermate B ameliorates microcirculation perfusion in rats by promoting vascular NO production *via* activating the PI3K/AKT pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2019,40(8):1010-1018.

[45] 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.

[46] Zhang H, Zhou Y, Wen D, et al. Noncoding RNAs: master regulator of fibroblast to myofibroblast transition in fibrosis. *Int J Mol Sci*, 2023,24(2):1801.

[47] Qiu C, Wang CD, Sun XH, et al. CXC-receptor 2 promotes extracellular matrix production and attenuates migration in peripapillary human scleral fibroblasts under mechanical strain. *J Cell Mol Med*, 2022,26(23):5858-5871.

[48] Verma K, Jaiswal R, Paliwal S, et al. An insight into PI₃k/Akt pathway and associated protein-protein interactions in metabolic syndrome: a recent update. *J Cell Biochem*, 2023,124(7):923-942.