

# 巩膜重塑和巩膜干预在眼部疾病中的研究进展

王霄婧, 仇晨, 钱韶红

引用: 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

基金项目: 上海市自然科学基金重点项目(No.18ZR1406000); 上海市科学技术重点项目(No.21YF1405400)

作者单位: (200031) 中国上海市, 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科 国家卫生健康委近视重点实验室 上海市视力损害与修复重点实验室

作者简介: 王霄婧, 女, 复旦大学在读博士研究生, 研究方向: 青光眼的发病机制和治疗。

通讯作者: 钱韶红, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 青光眼. qsh2304@163.com

收稿日期: 2022-02-11 修回日期: 2022-11-03

## 摘要

巩膜是维持眼球结构和功能的重要组织, 其特有的生物力学特性影响眼部疾病的发生和发展。巩膜生物力学特性主要由巩膜细胞外基质(ECM)决定。巩膜ECM包含不同类型胶原纤维、蛋白聚糖及其他物质。在眼部疾病中, 巩膜ECM成分的含量或排布会发生变化, 巩膜生物力学也相应改变, 这一系列的过程可称为巩膜重塑(scleral remodeling)。近年来研究表明, 在许多眼部疾病中, 巩膜重塑是一个复杂且动态的过程, 而许多关键信号分子及通路已被证实参与并调控这一过程。本文就目前影响眼部疾病中巩膜重塑的关键信号分子及通路进行综述, 并探究巩膜干预在治疗眼部疾病中的可能性。

关键词: 巩膜生物力学; 细胞外基质; 巩膜重塑; 巩膜干预; 眼部疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.12.15

## Research progress on scleral remodeling and scleral intervention in ocular diseases

Xiao-Jing Wang, Chen Qiu, Shao-Hong Qian

Foundation items: Key Project of Shanghai Natural Science Foundation (No.18ZR1406000); Shanghai Key Project of Science and Technology (No.21YF1405400)

Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital of Fudan University; NHC Key Laboratory of Myopia; Shanghai Key Laboratory of Visual Impairment and Restoration, Shanghai 200031, China

Correspondence to: Shao - Hong Qian. Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital of Fudan University; NHC Key Laboratory of Myopia; Shanghai Key Laboratory of Visual Impairment and Restoration, Shanghai 200031, China. qsh2304@163.com

Received: 2022-02-11 Accepted: 2022-11-03

## Abstract

• Sclera is an important tissue to maintain the structure and function of eyes. Its unique biomechanical properties influence the occurrence and development of ocular diseases. The biomechanical properties of sclera are mainly determined by extracellular matrix (ECM), which contains different types of collagen fibers, proteoglycan and other substances. In many ocular diseases, the change of the content and arrangement of these scleral ingredients as well as scleral biomechanics can be called scleral remodeling. In recent years, studies have shown that the scleral remodeling is a complex and dynamic process in many ocular diseases, with many key molecules and signaling pathways participating and regulating. Those key molecules and signaling pathways influencing the scleral remodeling of ocular diseases are reviewed, and the availability of scleral intervention in the treatment of ocular diseases is explored.

• KEYWORDS: sclera biomechanics; extracellular matrix; scleral remodeling; scleral intervention; ocular diseases

Citation: Wang XJ, Qiu C, Qian SH. Research progress on scleral remodeling and scleral intervention in ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(12):2010-2015

## 0 引言

巩膜是眼球中一种重要的支撑组织, 其主要功能包括: (1) 保护眼内结构, 保持眼部组织的拉伸力和弹性, 避免眼球损伤; (2) 在波动的眼内压和频繁的眼球运动作用下, 维持眼球的固定轴向尺寸, 确保呈现稳定的视网膜图像; (3) 帮助调节睫状肌的功能<sup>[1]</sup>。其在各种眼部疾病的发生、发展及治疗中有重要作用。

近些年来, 随着科技发达进步, 眼部疾病的检出率显著升高。而近视和青光眼是其中两种严重危害视力, 影响生活质量的眼部疾病。近年来有研究证实, 近视及青光眼与巩膜重塑密切相关, 关于巩膜重塑的研究主要集中在近视和青光眼领域, 其中有许多关键信号分子及通路参与调控这一复杂的过程, 相关药物也已逐渐被发现和应用。本文将从巩膜角度出发, 阐述巩膜重塑与眼部疾病相关的研究, 并对巩膜干预在眼部疾病治疗中的可行性进行初步探讨。

## 1 巩膜

眼球外壁由角膜和巩膜构成, 其中角膜占前面约1/6的部分, 与之延续的后面约5/6为巩膜。

1.1 巩膜的构成及生物成分 巩膜组织主要由成纤维细

胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)构成。巩膜成纤维细胞主要位于胶原纤维之间,通常呈扁平的纺锤形,细胞内有扁平的核。其胞体具有较长的分支,可跨越较长的距离,但是相邻巩膜成纤维细胞之间几乎少有接触。巩膜成纤维细胞可合成和分泌胶原蛋白、弹性蛋白和蛋白多糖等多种 ECM 成分<sup>[2]</sup>。

巩膜 ECM 由胶原纤维、蛋白聚糖与少量弹性纤维组成,介导细胞间的转导信号,为细胞提供适宜的微环境,并且影响细胞的代谢、迁移、增殖和分化等<sup>[3]</sup>。

巩膜中的胶原纤维占巩膜干重的 90% 之多,其中包括约 99% 的 I 型胶原纤维(type-I collagen, COL1),和少量 III 型、VI 型和 V 型胶原纤维。巩膜由外至内可分为 3 层:巩膜上层、巩膜实质层和巩膜棕黑板层。巩膜不同部位的胶原纤维种类和分布略有不同。巩膜上层的胶原纤维较细,排列方向不规则;巩膜实质层的胶原纤维排列较致密,表面相互平行,内面向各个方向发出分支并相互融合形成交错;巩膜棕黑板层胶原纤维则更细小。

蛋白聚糖在巩膜干重中只占约 0.7%~0.9%,但却是巩膜 ECM 中主要的水溶性成分。根据结构不同,蛋白聚糖可分为纤调蛋白聚糖(fibromodulin)、双链蛋白聚糖(biglycan)和蛋白聚糖聚合物(aggrecan)。其中纤调蛋白聚糖约占总量的 74%,双链蛋白聚糖约占 20%,蛋白聚糖聚合物约占 6%。在巩膜中,蛋白聚糖的作用是维持胶原纤维的排列,稳定胶原分子间的相互作用,赋予巩膜水化性和柔软性。有研究敲除实验动物的蛋白聚糖基因后,发现巩膜胶原纤维的数量和直径发生变化,巩膜变薄,眼轴增长<sup>[4]</sup>。这可说明蛋白聚糖对胶原纤维组装和排列有着调节作用。

另外,在巩膜中还存在少量弹性纤维,弹性纤维由弹性蛋白和微纤维组成。弹性蛋白是一种非水溶性无定形物质,其可能与胶原纤维共同作用,赋予眼球更好的回弹力,从而抵抗由于眼内压力变化或眼球频繁转动引起的压迫、牵拉和扭曲。

巩膜的生物成分并非一成不变。在眼球的发育过程中,巩膜的结构和生物成分会随着眼内压和眼球运动而发生着动态改变。

**1.2 巩膜生物力学** 早期有关巩膜生物力学的研究并不多,而近年来随着检测方法的多元化,巩膜生物力学在眼部疾病中的作用逐渐被学者重视。

有研究对人近视眼巩膜进行力学测试,发现近视巩膜厚度变薄、承载能力减低、可扩展性增加、蠕变率增大,因此易发生变形<sup>[5]</sup>。另外有研究对青光眼患者巩膜进行膨胀试验(inflation testing),测量巩膜受压情况下的位移,发现与正常眼相比,青光眼视盘周围巩膜切向应变和径向应变发生改变<sup>[6]</sup>。在动物的高血压模型中,研究也发现视乳头旁区巩膜及筛板的硬度和厚度较正常眼明显增加<sup>[7]</sup>。因此,在眼部疾病的发生发展过程中,巩膜生物力学确实发生了改变,而学者们推测这一改变源于巩膜生物成分的变化。胶原纤维是一种黏弹性体,具有滞后性和蠕变性,较小的应变就可引起较高的应力,且巩膜不同部位的厚

度、黏弹性和蠕变特性不同,这可能与巩膜不同部位胶原纤维排列方式不同有关。蛋白聚糖侧链上的糖胺聚糖带有大量负电荷,能吸引如钠离子这样的正电荷,这些阳离子可结合大量水分子,使糖胺聚糖吸水膨胀,从而维持巩膜黏弹特性,并赋予巩膜抗压能力<sup>[2]</sup>。因此,巩膜生物力学与巩膜生物成分密切相关。在近视及青光眼等多种眼部疾病中,巩膜生物力学变化可能是由于巩膜胶原纤维、蛋白聚糖所带电荷以及弹性纤维的形态、含量和排布发生变化所致。

综上所述,巩膜的生物力学与眼部疾病密切相关,且与巩膜生物成分密不可分。

## 2 巩膜生物成分在眼部疾病中的变化

**2.1 胶原纤维在眼部疾病中的变化** 胶原纤维是巩膜 ECM 的主要组成部分,其在不同的眼部疾病中变化不同。

在近视眼中,大量文献证实了巩膜胶原纤维的含量和排布都发生了改变。在含量上,研究已经在动物实验中证实,近视巩膜中 COL1 的表达不断降低<sup>[8]</sup>;在排布上,McBrien 等<sup>[9]</sup>发现随着近视发生发展,决定了巩膜胶原成熟度和抗拉能力的较大直径胶原纤维数量减少,而较小直径的胶原纤维数量增加。可见胶原纤维在结构、含量和排布上的改变与近视的发生发展密切相关。

而在青光眼领域,早在 1989 年 Zeimer 等<sup>[10]</sup>就发现,与正常人相比,青光眼视乳头区周围巩膜硬度增加。Girard 等<sup>[11]</sup>在患有单纯性视神经萎缩的猴巩膜中发现了大量胶原纤维的重组和新合成。这提示视神经损伤可能与巩膜胶原纤维改变相关。

综上所述,胶原纤维作为巩膜的主要生物成分之一,其含量和排布的改变与眼部疾病的发生发展密切相关。

**2.2 蛋白聚糖在眼部疾病中的变化** 蛋白聚糖作为巩膜中主要的水溶性成分,其含量在眼部疾病中也发生改变。

早在 1983 年就有研究发现,与正常眼相比,高度近视眼巩膜的蛋白聚糖生化标志物含量明显减少<sup>[12]</sup>。肖卉<sup>[13]</sup>进一步发现,通过形觉剥夺及透镜诱导的近视豚鼠后极部巩膜各类蛋白聚糖的表达均显著降低,且应用阿托品治疗后,豚鼠后极部巩膜各类蛋白聚糖表达显著上调。而与近视相反,有研究发现青光眼患者巩膜中亮蛋白聚糖基因的 mRNA 水平显著增高<sup>[14]</sup>。

**2.3 弹性纤维在近视眼巩膜中的变化** 弹性纤维作为巩膜中维持弹性和抗压性的主要成分,在青光眼中的作用尤为重要。

有研究在电镜下对比了正常人和青光眼患者巩膜中的弹性蛋白形态,发现正常人视乳头旁巩膜中的弹性蛋白是直线型的,并与胶原纤维紧密结合,在早期青光眼巩膜中弹性蛋白没有发生明显变化,而晚期弹性蛋白呈弯曲型,与胶原纤维结合减少,并且这种现象在视神经损害严重的区域更明显<sup>[15]</sup>。

## 3 眼部疾病中参与巩膜重塑调控的关键分子及相关通路

近年来随着巩膜生物力学和巩膜重塑在眼部疾病中渐渐被重视,越来越多的关键分子和相关通路也被发现参与了眼部疾病中巩膜重塑的过程。其中包括组织基质金

属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)、整合素(integrin)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、生长因子、环腺苷-磷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、赖氨酰氧化酶(Lysyl oxidase, LOX)、视黄酸(retinoic acid, RA)等。

**3.1 MMPs 及 TIMPs** MMPs 最早由 Gross 和 Lapiere 于 1962 年发现,是一类高度保守的酶,对组织 ECM 中各种蛋白成分有广泛降解作用。目前已发现 MMPs 至少包括 28 个成员,根据结构特性和底物特异性可大致分为:胶原酶(collagenases)、明胶酶(gelatinases)、溶血素(stromelysins)、基质溶素(matrilysins)、膜型 MMPs(membrane-type-MMPs)和其他 MMPs。MMPs 在血管生成、细胞凋亡和组织修复中发挥作用。因此 MMPs 在各种疾病的发生发展过程中起重要作用,如血管疾病、骨科疾病、肾脏疾病、肿瘤、神经系统疾病和 2 型糖尿病等。其中 MMP2 与眼部疾病的关系最为密切。

MMP2 属于明胶酶,定位于 16 号染色体,是包含 13 个外显子和 9 个内含子的 DNA 片段。在各种组织中, MMP2 可调节 ECM 蛋白的合成与降解,影响细胞间的信息传递,参与调节细胞的增殖、迁移、分化、黏附、损伤修复及组织重塑。而在巩膜中, MMP2 可降解巩膜 ECM 中含量最多的 I 型胶原,使眼球在受到相同眼压的情况下易于变形<sup>[16]</sup>。

早在 1995 年,就已经有研究发现,近视动物模型眼巩膜中的 MMP2 活性增加<sup>[17]</sup>。Zhao 等<sup>[18]</sup>进一步发现 MMP2 的表达增加先于形觉剥夺导致的近视形成,且敲除 MMP2 基因有助于抑制近视的形成。

因此, MMP2 参与了近视巩膜重塑的调节,而其作用的具体上下游蛋白及相关通路正在逐渐被发现。Chen 等<sup>[19]</sup>通过对正常豚鼠玻璃体腔内注射 Shh 信号通路激动剂诱导近视,导致巩膜 MMP2 表达上调;而向近视豚鼠玻璃体腔内注射 Shh 信号通路抑制剂可使巩膜组织中 MMP2 表达下调,可以延缓近视发展;Liu 等<sup>[20]</sup>发现近视动物巩膜中 MMP2、胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF1)以及信号转导和转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的表达均随近视程度加深而增加。这些研究提示 Shh 信号通路和 IGF1/STAT3 信号通路可能参与调控近视巩膜中 MMP2 的表达。

随着对 MMPs 的深入研究,学者们发现了一类 MMPs 的内源特异性抑制剂——TIMPs,与 MMPs 共同参与调控巩膜膜重塑。Liu 等<sup>[21]</sup>发现形觉剥夺诱导近视 5d 后 TIMP2 表达降低,且利用明胶酶活性平板法和酶谱法在体外实验中发现 TIMP2 对 MMP2 的激活和活性均有抑制作用。

综上所述, MMP2 和 TIMP2 的共同作用对巩膜重塑起着重要调节作用,其相互作用的机制对于了解眼部疾病的发病机制及开发新的治疗方法十分重要。

**3.2 整合素** 整合素是一种细胞黏附分子,参与多种生命

活动。在巩膜中,整合素是成纤维细胞的一种表面受体,其胞内结构较短,但可通过  $\alpha$ -辅肌动蛋白、踝蛋白和黏着斑蛋白与细胞骨架相连,从而调控细胞与 ECM 之间的多种信号通路。

整合素由  $\alpha$  和  $\beta$  两种亚基构成,不同的  $\alpha$ 、 $\beta$  链决定了整合素与 ECM 中蛋白的结合特异性。而在人巩膜成纤维细胞中主要存在的是整合素  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$  和  $\beta 1$  亚单位。Metlapally 等<sup>[22]</sup>发现整合素  $\alpha 1\beta 1$  主要与基底膜中的 IV 型和 XIII 型胶原结合,而整合素  $\alpha 2\beta 1$  主要与巩膜中的 I、III、V 型胶原结合。因此可以推测,整合素  $\alpha 2\beta 1$  与巩膜重塑关系最为密切。

有研究发现,在形觉剥夺诱导的豚鼠近视模型中,后极部巩膜的整合素  $\beta 1$  亚基表达减少,并通过级联效应引起巩膜重塑,眼轴延长<sup>[23]</sup>。王园<sup>[24]</sup>发现形觉剥夺性近视豚鼠后极部巩膜整合素  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$  亚基表达减少,反之去遮盖后表达上调。

综上所述,整合素与整合素链接激酶相互作用,协同参与了眼部疾病中的巩膜重塑。

**3.3 HIF-1 $\alpha$**  在生理条件下,巩膜不断接受光线刺激而发生光氧化作用,形成氧自由基,与此同时细胞内存在抗氧化物质如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等可及时清除氧自由基,维持巩膜氧自由基的生成与降解处于动态平衡状态<sup>[25]</sup>;在病理状态下,巩膜氧自由基生成过多或抗氧化能力不足,则可引发脂质过氧化反应,产生代谢物丙二醛(malondialdehyde, MDA),引起细胞和组织损伤<sup>[26]</sup>。而 HIF-1 $\alpha$  则是维持巩膜氧稳态的重要调节因子之一。

在动物模型上有研究发现,近视巩膜存在缺氧现象,其中包括一系列缺氧信号通路的激活<sup>[27]</sup>。瞿迎新等<sup>[25]</sup>发现形觉剥夺性近视豚鼠巩膜中 HIF-1 $\alpha$  表达及 MDA 含量明显升高,而 SOD 活力明显降低。Zhao 等<sup>[28]</sup>进一步发现在小鼠巩膜中,上调 HIF-1 $\alpha$  可导致近视,而下调则导致远视。另外有研究通过给近视豚鼠每天球周注射过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  拮抗剂或激动剂进行对比,证实了过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  通过调节 HIF-1 $\alpha$ , 进而影响巩膜胶原水平<sup>[29]</sup>。

综上所述, HIF-1 $\alpha$  参与眼部疾病中的巩膜重塑,然而其具体作用的上下游分子及信号通路及仍有待进一步研究。

### 3.4 生长因子

**3.4.1 转化生长因子- $\beta$**  转化生长因子(transforming growth factor, TGF)包括 TGF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$  两种类型。TGF- $\alpha$  主要由表皮细胞、脑细胞和巨噬细胞产生,诱导上皮发育;而 TGF- $\beta$  则参与调节细胞的生长、分化、凋亡及免疫。目前普遍认为在巩膜中起主要作用的是 TGF- $\beta$  (包括 TGF- $\beta 1$ 、TGF- $\beta 2$ 、TGF- $\beta 3$ )。

陈丽娟等<sup>[30]</sup>发现在 TGF- $\beta 1$  作用下,人胚胎眼巩膜中 COL1 的表达增高,Smad 泛素化调节因子 2(Smurf2)的表达先增高后下降,因此推测 TGF- $\beta 1$  可能通过调控 Smurf2 的表达从而诱导 COL1 的合成。另外一些研究在

动物模型中发现近视巩膜中 Smad3 和 COL1 的表达都下降,且两者变化趋势高度一致<sup>[31]</sup>。两种结果都表明, TGF- $\beta$ -Smad-COL1 信号途径参与调控近视发展中的巩膜重塑过程。Li 等<sup>[32]</sup>发现激活 Wnt3/ $\beta$ -catenin 信号通路可以减轻 TGF- $\beta$ 1 对 COL1 表达的影响,因此推测 TGF- $\beta$ 1 的作用受 Wnt3/ $\beta$ -catenin 信号通路影响。另外一些研究发现转录活性蛋白 1(Sp1)是 TGF- $\beta$ 1 的下游信号转录因子,且 TGF- $\beta$ 1-Sp1-COL1 信号通路在近视巩膜重塑中发挥重要作用<sup>[33-34]</sup>。Xie 等<sup>[35]</sup>发现当作用于巩膜的机械应力增高时, TGF- $\beta$ 1 表达升高,并影响巩膜成纤维细胞的胶原代谢。

除了 TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 也参与了近视巩膜重塑的过程。有临床研究发现近视患者巩膜 TGF- $\beta$ 2 基因的表达与正常人有显著性差异<sup>[36]</sup>。在动物模型上也有研究发现的近视巩膜前部脱落细胞中 TGF- $\beta$ 2 的表达增高<sup>[37]</sup>。而最新的研究发现,近视巩膜 TGF- $\beta$ 2 的表达变化受 Lumican 基因突变调控<sup>[38]</sup>。

**3.4.2 碱性成纤维细胞生长因子** 成纤维细胞生长因子是一种多肽,主要由下丘脑和垂体分泌,可分为酸性和碱性两种类型。在人体中,碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)较多存在于基底膜和血管的内皮下 ECM 中,在巩膜、视网膜以及脉络膜中也存在少量 bFGF。Rohrer 等<sup>[39]</sup>发现在眼球生长发育的过程中, bFGF 能通过抑制 TGF 的表达从而抑制近视发生。但 Tian 等<sup>[40]</sup>则认为 bFGF 是通过上调 COL1 和整合素的表达从而抑制近视发生。

**3.5 cAMP** cAMP 是一种广泛存在于各种组织细胞内的第二信使,可调控细胞的生长、凋亡、增殖、分化等,因此参与多种生命活动和生理功能。在体内, cAMP 由腺苷酸环化酶催化合成,并由磷酸二酯酶催化降解为 5'-AMP 而失活。在巩膜中,有研究通过磷酸二酯酶抑制剂升高正常豚鼠巩膜 cAMP 水平,导致巩膜胶原纤维直径变细,最终诱导形成近视<sup>[41]</sup>。而注射腺苷酸环化酶激活剂使巩膜 cAMP 水平升高同样可导致巩膜中 COL1 的含量显著下降,诱导近视形成<sup>[42]</sup>。

综上所述,在巩膜中 cAMP 可能参与调控胶原纤维的形成和分解,而其具体机制仍有待进一步研究。

**3.6 LOX** LOX 是一种含铜的胺氧化酶,在体内通过赖氨酸残基氧化成醛,进而启动胶原蛋白和弹性蛋白的共价交联,促进胶原蛋白组装成胶原纤维。因此, LOX 在巩膜中是一种重要的 ECM 酶类。Yuan 等<sup>[43]</sup>发现形觉剥夺性近视豚鼠巩膜中 LOX 表达明显降低,且调节 LOX 的表达可改变巩膜胶原纤维的直径。因此推测, LOX 可能与巩膜重塑密切相关。

**3.7 RA** RA 是一种全反式维甲酸,在体内参与调节细胞分化增殖和程序性死亡,因此在胚胎发育、组织分化、肿瘤细胞生长等多种生物过程中起重要作用。在眼内, RA 在醇脱氢酶的作用下转化为视黄醛,与视网膜上的视蛋白结合构成视紫红质,从而引起视觉形成;视紫红质又在光的作用下分解成视黄醛与视蛋白,视黄醛又在视黄醛脱氢酶

的作用下可再生成 RA,进而形成一个视循环。

很早就有研究发现分离的视网膜色素上皮细胞能够在培养条件下影响巩膜细胞的生长<sup>[44]</sup>。而近年来的研究发现 RA 可以通过刺激视网膜 TGF- $\beta$  的分泌,从而延缓近视眼巩膜重塑<sup>[45]</sup>。这提示视网膜和巩膜之间存在传递信号的因子,而 RA 可能就是其中之一。

综上所述, RA 是参与视网膜-巩膜信号传递的重要因子之一,很有可能参与了各种眼部疾病中的巩膜重塑过程。

#### 4 巩膜干预在眼部疾病治疗中的可能性

眼部疾病发生发展过程中,上述的关键分子和信号通路通过复杂的机制调控巩膜生物成分的改变,继而影响巩膜生物力学。

虽然目前巩膜生物学干预未在眼部疾病治疗中广泛运用和普及,但已有大量研究在动物模型中证实这些关键分子可作为巩膜干预的潜在靶点,在治疗眼部疾病方面具有一定的疗效。结膜下注射抗胆碱药物哌仑西平可以通过调节巩膜 MMP2 和 TIMP2 的平衡改善近视豚鼠的预后<sup>[46]</sup>;有研究通过球周注射抗氧化药物红景天苷(Salidroside)和芒柄花素(Formononetin)抑制 HIF-1 $\alpha$ ,从而减缓小鼠近视发展;外源性球周注射 bFGF 通过增加巩膜 COL1、整合素  $\alpha$ 2 和整合素  $\beta$ 1 的表达,抑制近视形成<sup>[26, 39]</sup>。天然生物交联剂京尼平(Genipin)能通过巩膜交联,抑制豚鼠近视眼巩膜 MMP2 水平,促进 COL1 的表达,从而改善近视<sup>[47-48]</sup>,另外京尼平具有良好的有效性和安全性,可以避免现有已被临床批准的核黄素-紫外线 a 胶原交联方法对视网膜的毒性作用,因而可被用于治疗青光眼<sup>[49]</sup>;

最新研究发现了一些与近视中巩膜重塑相关的基因。如基因 PDE4B 被证实可能通过 PDE4B/cAMP 信号通路调节巩膜 COL1 的含量,从而控制近视发展<sup>[50]</sup>;基因 lumican 过表达可以通过调节 TIMP2、MMP2,从而导致近视<sup>[51]</sup>。越来越多的研究从基因角度,证明了巩膜生物学与近视的关系,这意味着巩膜基因治疗预防眼部疾病成为可能。

目前,大量研究已经证明通过干预巩膜的特定分子信号通路增加巩膜硬度,可对延缓近视有明确的疗效。然而在其他眼部疾病治疗方面,巩膜干预的治疗前景仍在研究中。例如在青光眼的发生发展中,巩膜硬度增加是一种危险因素还是保护因素仍有待进一步探讨。有学者认为随着年龄增长,巩膜中胶原交联增加、巩膜变硬,且青光眼发病率随年龄增长而增加,因此巩膜硬度增加是一种危险因素。而另一些学者认为变硬的巩膜可限制眼内压作用下的巩膜管扩张,减少视乳头位移,因此巩膜硬度增加可以保护视神经免受于机械性损伤,是一种保护因素。而最新的研究发现,通过建立大鼠慢性高血压模型模拟青光眼的发生发展,在短期和长期高血压作用下,巩膜生物成分的改变并不是单一的趋势,而是呈现复杂的动态变化<sup>[52]</sup>。因此,如何根据青光眼不同时期、眼内压的不同水平以及不同个体对青光眼视神经损害的不同易感性,来制定不同

的巩膜干预方法,仍有待进一步研究。

## 5 小结

综上所述,巩膜重塑是一种复杂的生物过程,与眼部疾病的发生发展密切相关。探索巩膜重塑的机制可能为巩膜干预在今后眼部疾病治疗方面提供新靶点和新思路。

## 参考文献

- 1 McBrien NA, Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog Retin Eye Res* 2003;22(3):307-338
- 2 Summers Rada JA, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Exp Eye Res* 2006;82(2):185-200
- 3 田青山,刘太祥. 巩膜细胞外基质与近视眼巩膜生物力学改变的关系. 临床医药文献电子杂志 2019;6(85):189-190
- 4 Chakravarti S, Paul J, Roberts L, et al. Ocular and scleral alterations in gene-targeted lumican-fibromodulin double-null mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(6):2422-2432
- 5 袁媛,马天行,张富文. 近视发生过程中巩膜的自我重塑及其研究进展. 中医耳鼻咽喉杂志 2019;9(4):223-225
- 6 Coudrillier B, Pijanka JK, Jefferys JL, et al. Glaucoma-related changes in the mechanical properties and collagen micro-architecture of the human sclera. *PLoS One* 2015;10(7):e0131396
- 7 Steinhart MR, Cone-Kimball E, Nguyen C, et al. Susceptibility to glaucoma damage related to age and connective tissue mutations in mice. *Exp Eye Res* 2014;119:54-60
- 8 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
- 9 McBrien NA, Cornell LM, Gentle A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2179-2187
- 10 Zeimer RC, Ogura Y. The relation between glaucomatous damage and optic nerve head mechanical compliance. *Arch Ophthalmol* 1989;107(8):1232-1234
- 11 Girard MJ, Suh JK, Bottlang M, et al. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5656-5669
- 12 Avetisov ES, Savitskaya NF, Vinetskaya MI, et al. A study of biochemical and biomechanical qualities of normal and myopic eye sclera in humans of different age groups. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1983;7(4):183-188
- 13 肖芹. 豚鼠实验性近视眼后极部巩膜蛋白聚糖水平变化及阿托品对其影响的研究. 中国医科大学 2014
- 14 赵燕燕,张丰菊,朱思泉,等. 人眼巩膜组织中亮蛋白聚糖基因 mRNA 水平与高度近视及青光眼的相关性. 中华医学杂志 2012;92(9):608-611
- 15 Quigley HA, Brown A, Dorman-Pease ME. Alterations in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991;75(9):552-557
- 16 徐福如,蒋文君,吴建峰,等. 近视性巩膜重塑相关因子研究进展. 眼科新进展 2019;39(9):877-881
- 17 Rada JA, Brenza HL. Increased latent gelatinase activity in the sclera of visually deprived chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(8):1555-1565
- 18 Zhao F, Zhou QY, Reinach PS, et al. Cause and effect relationship between changes in scleral matrix metalloproteinase-2 expression and

- Myopia development in mice. *Am J Pathol* 2018;188(8):1754-1767
- 19 Chen MJ, Qian YS, Dai JH, et al. The sonic hedgehog signaling pathway induces myopic development by activating matrix metalloproteinase (MMP)-2 in Guinea pigs. *PLoS One* 2014;9(5):e96952
- 20 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
- 21 Liu HH, Kenning MS, Jobling AI, et al. Reduced scleral TIMP-2 expression is associated with Myopia development: TIMP-2 supplementation stabilizes scleral biomarkers of myopia and limits Myopia development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(4):1971-1981
- 22 Metlapally R, Jobling AI, Gentle A, et al. Characterization of the integrin receptor subunit profile in the mammalian sclera. *Mol Vis* 2006;12:725-734
- 23 朱子诚,张金嵩,柯根杰,等. 单眼形觉剥夺对豚鼠后极部巩膜整合素  $\beta 1$  表达的影响. 眼视光学杂志 2008(5):328-331
- 24 王园. 胶原相关整合素  $\alpha 1, \alpha 2$  和  $\beta 1$  在形觉剥夺性近视诱导及恢复期中调节巩膜重塑作用的研究. 青岛大学 2015
- 25 訾迎新,邓宇,冀美琦,等. 形觉剥夺性高度近视豚鼠巩膜形态改变及缺氧诱导因子-1 $\alpha$  和氧自由基在高度近视中的作用. 眼科新进展 2019;39(8):723-727
- 26 Beckman JS, Minor RL Jr, White CW, et al. Superoxide dismutase and catalase conjugated to polyethylene glycol increases endothelial enzyme activity and oxidant resistance. *J Biol Chem* 1988;263(14):6884-6892
- 27 Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control. *PNAS* 2018;115(30):E7091-E7100
- 28 Zhao F, Zhang DK, Zhou QY, et al. Scleral HIF-1 $\alpha$  is a prominent regulatory candidate for genetic and environmental interactions in human myopia pathogenesis. *E Bio Medicine* 2020;57:102878
- 29 Pan MZ, Guan ZQ, Reinach PS, et al. PPAR $\gamma$  modulates refractive development and form deprivation myopia in Guinea pigs. *Exp Eye Res* 2021;202:108332
- 30 陈丽娟,陈婷,陈雪兰,等. 转化生长因子  $\beta_1$  对人巩膜成纤维细胞 Smad 泛素化调节因子 2 和 I 型胶原  $\alpha_1$  影响的研究. 中华眼科学杂志(电子版) 2019;9(1):14-20
- 31 姜波,吴章友,朱子诚,等. 豚鼠进展性近视眼巩膜中 Smad3 和 I 型胶原的动态表达变化. 中华实验眼科杂志 2017;35(6):491-497
- 32 Li M, Yuan Y, Chen QZ, et al. Expression of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and its regulatory role in type I collagen with TGF- $\beta 1$  in scleral fibroblasts from an experimentally induced Myopia Guinea pig model. *J Ophthalmol* 2016;2016:5126560
- 33 朱子诚,展欣,张楚,等. 转录活性蛋白 1 在实验性近视眼豚鼠巩膜重塑中对 I 型胶原表达的调控作用. 眼科新进展 2019;39(5):415-418
- 34 Jiang B, Wu ZY, Zhu ZC, et al. Expression and role of specificity protein 1 in the sclera remodeling of experimental myopia in Guinea pigs. *Int J Ophthalmol* 2017;10(4):550-554
- 35 Xie YF, Ouyang XL, Wang GH. Mechanical strain affects collagen metabolism-related gene expression in scleral fibroblasts. *Biomed Pharmacother* 2020;126:110095
- 36 Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. Sclera-related gene polymorphisms in high myopia. *Mol Vis* 2009;15:1655-1663
- 37 Chen BY, Wang CY, Chen WY, et al. Altered TGF- $\beta 2$  and bFGF expression in scleral desmocytes from an experimentally-induced myopia

Guinea pig model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(4):1133-1144

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

39 Rohrer B, Stell WK. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) act as stop and go signals to modulate postnatal ocular growth in the chick. *Exp Eye Res* 1994;58(5):553-561

40 Tian XD, Cheng YX, Liu GB, et al. Expressions of type I collagen,  $\alpha$ 2 integrin and  $\beta$ 1 integrin in sclera of Guinea pig with defocus myopia and inhibitory effects of bFGF on the formation of myopia. *Int J Ophthalmol* 2013;6(1):54-58

41 陶奕瑾. cAMP 在豚鼠屈光发育和近视形成中的作用及其机制.温州医科大学 2013

42 刘书枫. cAMP 信号通路及下游信号分子在豚鼠屈光发育中的作用. 温州医科大学 2013

43 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

44 Seko Y, Tanaka Y, Tokoro T. Apomorphine inhibits the growth-stimulating effect of retinal pigment epithelium on scleral cells *in vitro*. *Cell Biochem Funct* 1997;15(3):191-196

45 Zhang DR, Deng ZH, Tan J, et al. All-trans retinoic acid stimulates the secretion of TGF- $\beta$ 2 via the phospholipase C but not the adenylyl

cyclase signaling pathway in retinal pigment epithelium cells. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):23

46 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

47 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

48 El Hamdaoui M, Levy AM, Gaonkar M, et al. Effect of scleral crosslinking using multiple doses of genipin on experimental progressive myopia in tree shrews. *Transl Vis Sci Technol* 2021;10(5):1

49 Hannon BG, Luna C, Feola AJ, et al. Assessment of visual and retinal function following *in vivo* genipin-induced scleral crosslinking. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(10):8

50 Zhao FX, Zhou H, Chen W, et al. Declines in PDE4B activity promote myopia progression through downregulation of scleral collagen expression. *Exp Eye Res* 2021;212:108758

51 Wu JS, Zhao YZ, Fu YM, et al. Effects of lumican expression on the apoptosis of scleral fibroblasts: *In vivo* and *in vitro* experiments. *Exp Ther Med* 2021;21(5):495

52 Qiu C, Yao J, Zhang X, et al. The dynamic scleral extracellular matrix alterations in chronic ocular hypertension model of rats. *Front Physiol* 2020;11:682