

# 近视发病机制的研究进展

刁启航<sup>1\*</sup>, 王玲<sup>2\*</sup>, 王嘉昊<sup>2</sup>, 付梦军<sup>2</sup>

引用: 刁启航, 王玲, 王嘉昊, 等. 近视发病机制的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(8): 1302-1307.

基金项目: 潍坊市科技发展计划项目 (No.2023YX070)

作者单位: <sup>1</sup>(264100) 中国山东省烟台市, 滨州医学院第二临床医学院; <sup>2</sup>(261000) 中国山东省潍坊市, 潍坊眼科医院

\*: 刁启航和王玲对本文贡献一致。

作者简介: 刁启航, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼视光学; 王玲, 本科, 主管护师, 屈光手术中心护士长, 研究方向: 屈光不正的全程护理。

通讯作者: 付梦军, 博士研究生, 副主任医师, 科研创新中心主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 屈光手术、眼视光学. doctmengjunfu@163.com; 王嘉昊, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 屈光手术、眼视光学. wjh767440171@163.com

收稿日期: 2025-01-24 修回日期: 2025-06-18

## 摘要

近年来, 近视的患病率不断提高, 呈发病年龄早、进展速度快的特点, 不仅加重了社会经济负担, 而且因高度近视引起的相关并发症严重损害人们的视力, 影响日常生活。目前, 关于近视发病机制的研究主要集中于巩膜重塑、脉络膜血流异常、多巴胺合成与代谢、炎症反应等学说。随着高通量测序技术的发展, 基因组学、蛋白质组学、代谢组学等技术在近视发展的机制研究方面做了更深入的探索, 为近视防控及相关靶点的精准治疗提供新的思路和方法。文章针对上述研究内容进行综述。

**关键词:** 近视; 流行病学; 发病机制; 基因组学; 蛋白质组学; 代谢组学

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.8.16

## Research progress on the pathogenesis of myopia

Diao Qihang<sup>1\*</sup>, Wang Ling<sup>2\*</sup>, Wang Jiahao<sup>2</sup>, Fu Mengjun<sup>2</sup>

**Foundation item:** Weifang Science and Technology Development Plan Project (No.2023YX070)

<sup>1</sup>The Second School of Clinical Medicine of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China

\* Co-first authors: Diao Qihang and Wang Ling

**Correspondence to:** Fu Mengjun. Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China. doctmengjunfu@163.com; Wang Jiahao. Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China. wjh767440171@163.com

Received: 2025-01-24 Accepted: 2025-06-18

## Abstract

• In recent years, the prevalence of myopia has shown a significant upward trend characterized by earlier onset and accelerated progression rates. This epidemic not only imposes an increasing socioeconomic burden but also leads to severe vision impairment through high myopia-related complications that profoundly affect daily life. Current research on the pathogenesis of myopia primarily focuses on four mechanistic theories, including scleral remodeling, choroidal hemodynamic abnormalities, dopamine synthesis and metabolism, and inflammatory responses. The advent of high-throughput sequencing technologies has revolutionized our investigative approaches, enabling deeper exploration into myopia development through multi-omics strategies encompassing genomics, proteomics, and metabolomics. These cutting-edge methodologies have provided novel insights for myopia prevention and control, while simultaneously identifying potential therapeutic targets for precision intervention. This review focuses on summarizing the aforementioned research findings.

• **KEYWORDS:** myopia; epidemiology; pathogenesis; genomics; proteomics; metabolomics

**Citation:** Diao QH, Wang L, Wang JH, et al. Research progress on the pathogenesis of myopia. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(8): 1302-1307.

## 0 引言

近视是指人的眼睛在调节放松的状态下, 平行光线经过眼球屈光系统后聚焦于视网膜前的病理状态, 表现为远视力下降。近视是最常见的屈光不正, 预计到2050年, 全球的近视人口将达到50亿<sup>[1]</sup>, 未及时矫正的近视造成的不可逆的视力损害已成为发展中国家儿童视力损伤的主要原因<sup>[2]</sup>。按睫状肌麻痹后测定的等效球镜度 (spherical equivalence, SE) 将近视划分为: 低度近视 ( $-3.00 < SE \leq -0.5$  D); 中度近视 ( $-6.00 < SE \leq -3.00$  D); 高度近视 ( $SE \leq -6.00$  D)<sup>[3]</sup>。

研究表明, 近视的发病是遗传和环境共同作用的结果<sup>[4]</sup>。儿童及青少年近视的发病率在不同国家和地区差异显著, 其中亚洲地区 (如新加坡、中国、韩国等) 的患病率约为60%-73%, 北美洲和欧洲等地区的患病率约为40%左右, 南美洲及非洲地区患病率较低, 约为10%以下<sup>[5]</sup>。即使在同一国家, 不同地区儿童及青少年的近视患病率也不同, 经济发达地区的近视患病率高于其他地区<sup>[6]</sup>。近视的父母增加了其子女患近视的风险, 父母双方均患有近视的儿童比父母其中一人近视或均无近视的儿童有更高的近视风险<sup>[7]</sup>。长时间近距离用眼也会增加近

视的发病率、加深近视的程度<sup>[8]</sup>。

随着儿童青少年近视发病率的不断上升,近视防控已成为我国公共卫生工作的重要内容,也是眼科领域的研究热点<sup>[9]</sup>。尽管已经采取了多种近视防控方法,如减少近距离用眼时长、增加户外活动、使用阿托品滴眼液、角膜塑形镜、周边离焦框架眼镜等,近视防控的有效性仍然不乐观。因此,明确近视的发展机制对近视防控有重要意义。本文就近视发病机制的学说、多组学测序在近视发病机制中的应用、近视防控的策略等方面进行综述。

### 1 近视发病的相关学说

眼球的屈光系统包括角膜、房水、晶状体和玻璃体等,其中角膜和晶状体的屈光力最大。近视按照屈光成分可分为屈光性近视和轴性近视,屈光性近视是指由于角膜或晶状体曲率过大,屈光力超出正常范围,而眼轴长度在正常范围;轴性近视是指眼轴长度超出正常范围,角膜和晶状体曲率在正常范围<sup>[10]</sup>。目前关于近视确切的发病机制尚未完全清楚,一般认为近视与巩膜重塑、脉络膜血流异常、多巴胺(dopamine, DA)合成与代谢、炎症反应、调节滞后和周边视网膜离焦等多种机制密切相关。

**1.1 巩膜重塑** 巩膜由成纤维细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成,构成眼外层纤维膜的后5/6,是一种弹性良好且结构复杂的结缔组织。成纤维细胞主要负责ECM成分的合成。在眼球生长发育的过程中,成纤维细胞和ECM相互作用,共同调节巩膜扩张和维持巩膜的生物力学特性<sup>[11]</sup>。巩膜重塑是一个动态过程,由于ECM中的胶原蛋白和蛋白聚糖等成分的合成减少和分解加剧,导致巩膜纤维成分混乱、变薄、延伸,眼轴轴向过度增长,引起近视的发生。成纤维细胞还可以通过外分泌的形式分泌胶原蛋白、基质蛋白和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等直接参与ECM的代谢,影响巩膜重塑<sup>[12]</sup>。巩膜缺氧及多种细胞因子共同参与了巩膜重塑及近视发展的过程,如缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 $\alpha$ )、小RNA-29a(microRNA-29a, miR-29a)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、双调节蛋白(amphiregulin, AREG)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、前列腺素受体2(prostaglandin receptor 2, EP2)等<sup>[13]</sup>。有研究应用单细胞测序验证了近视诱导小鼠巩膜中的缺氧信号通路、Eif2信号通路和Motor信号通路被激活,巩膜中的HIF-1 $\alpha$ 上调,缺氧导致成纤维细胞分化,使ECM成分合成减少、胶原蛋白表达下降,表明缺氧在巩膜ECM重塑和近视发展中发挥作用<sup>[14]</sup>。MMPs是一种锌依赖性内肽酶,对巩膜ECM合成和代谢起着关键的作用。在高度近视的人群中,MMPs的水平显著升高,有研究发现MMP2酶活性增高是导致形觉剥夺性近视(form deprived myopia, FDM)巩膜重塑的直接原因,且HIF-2 $\alpha$ 通过上调MMP2和促进胶原降解来诱导近视发展<sup>[15]</sup>。TGF- $\beta$ 的减少会导致ECM的I型胶原蛋白的减少,引起胶原排列紊乱<sup>[16]</sup>。特异性蛋白1(specificity protein 1, SP1)也可能参与了I型胶原蛋白合成和降解的调控<sup>[17]</sup>。

**1.2 脉络膜血流异常** 眼球内90%的血液总量在脉络膜,近视患者的脉络膜血流灌注减少,且与近视的程度呈负相

关,即近视度数越高,眼轴越长,脉络膜厚度越薄<sup>[18]</sup>。在19-30岁的青年人群中,最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)与中央黄斑脉络膜厚度之间存在显著关联,BCVA越低通常代表脉络膜厚度越薄,因此可以通过脉络膜厚度来预测视觉功能<sup>[19]</sup>。接受为期1 a重复低强度红光照射(repeated low-level red-light, RLRL)治疗的8-13岁近视儿童脉络膜厚度增加,近视控制效果好,并可以通过前3 mo的黄斑脉络膜厚度变化预测未来12 mo近视的控制效果<sup>[20]</sup>。

脉络膜血流是眼球氧气和营养供应的主要来源,脉络膜血流的减少可能导致巩膜缺氧和缺血,引起巩膜结构改变,从而导致近视<sup>[21]</sup>。自主神经可通过调节脉络膜血流、脉络膜厚度参与近视的发生发展,副交感神经通过释放一氧化氮、血管活性肠肽、乙酰胆碱等物质影响脉络膜血流和生理功能,进而影响巩膜的氧气状态<sup>[22]</sup>。有研究发现切除雏鸡的副交感神经后,其脉络膜厚度增加,注射一氧化氮合酶抑制剂后可以抑制脉络膜血流增厚和眼轴变短<sup>[23]</sup>。也有研究给豚鼠球周注射去甲肾上腺素后,脉络膜血流灌注下降,眼轴增长,近视进展加快。脉络膜血流异常对近视的影响是多元的、复杂的,涉及多种机制和生理调控,共同参与近视的发生发展<sup>[24]</sup>。

**1.3 DA合成与代谢** DA是一种重要的神经递质,参与了眼内视觉信号传导和屈光系统的发育。外界产生的视觉信息经过信号级联传递投射在视网膜上形成视觉。DA作为信号级联传递中的重要组成部分,其代谢具有光依赖性和昼夜节律性<sup>[25]</sup>。光依赖性表现为DA的合成和代谢与周围环境的明暗程度相关,例如户外活动、强光照射会使DA的合成和代谢增加。有研究将FDM小鼠分别置于正常光照和强光条件下饲养,发现明亮的光线增加了DA受体的活性,减少了眼轴延长并抑制了小鼠近视的发展<sup>[26]</sup>。昼夜节律性表现为DA的合成与释放在大多数物种中通常表现为白天高,晚上低。近视患者血清褪黑素浓度通常高于非近视患者,实验动物模型发现高褪黑素水平和低DA浓度会促进眼轴伸长。此外,褪黑素和DA存在相互抑制的关系,褪黑素会对DA的释放产生负面影响<sup>[27]</sup>。因此光照和昼夜节律可能在近视发生机制中发挥作用。激活动物模型中的DA受体及提高DA的水平可以控制近视的发生发展。有研究发现向FDM树鼩的玻璃体内注射DA受体激动剂能降低近视的发展<sup>[28]</sup>。明亮光线也能增加小鼠视网膜DA的水平和活性,降低屈光度<sup>[29]</sup>。在近视患者的随机临床试验中发现局部应用标准剂量的左旋多巴对眼睛是安全的,对视觉功能和眼部健康没有显著影响<sup>[30]</sup>。经常参加户外活动的孩子的近视发病率低于长期处于室内环境的孩子<sup>[31]</sup>,"光照-DA"机制会使DA的释放增加,从而提高日间视网膜功能,减少眼轴延长,户外光照也会增加脉络膜的血流灌注,促进脉络膜厚度增加,抑制巩膜重塑及眼轴延长<sup>[32]</sup>。

**1.4 炎症反应** 有研究检测了高度近视患者房水中炎症因子的含量发现,IL-6、IL-10、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的含量与正视眼相比存在统计学差异<sup>[33]</sup>。IL-6通过调节免疫和炎症反应,与多种疾病的发生具有明显关系。巩膜缺氧会引起巩膜成纤维细胞过度表达IL-6,影响成纤维细胞的增殖、分化和

凋亡,进而影响近视眼的巩膜重塑<sup>[34]</sup>。眼部炎症因子和炎症相关信号通路的激活也会促进巩膜重塑,导致眼轴延长<sup>[35]</sup>。

**1.5 调节学说** 为了使近距离目标也能聚集在黄斑中心凹,需要增加晶状体的曲率,从而增强眼的屈光力,这种为看清近物而改变眼的屈光力的功能称为调节。调节紧张学说是指由于长时间的近距离视物,睫状体持续保持紧张状态而出现调节性疲劳,导致视远物时睫状肌无法恢复到放松状态,眼的调节力下降,久而久之出现近视<sup>[36]</sup>。该学说在过去几十年中得到了普遍认可。因此,长时间近距离工作或学习是导致近视的重要原因之一。

**1.6 周边离焦** 虽然黄斑中心凹是视网膜上视觉最敏锐的部位,但由于其在视网膜中所占面积比较小,所以周边视网膜对人眼的视力也有重要影响。离焦是指光线焦点不在视网膜上,而在视网膜前面(近视性离焦),或者在视网膜后面(远视性离焦)。根据近视性周边离焦理论,临床上已经开发出多种延缓近视进展的方法,包括周边离焦框架眼镜、角膜塑形镜和周边离焦软性角膜接触镜等<sup>[37]</sup>。远视性周边离焦则会导致视网膜进行自我调节而向后伸长,近视度数就会随着眼轴延长而增加<sup>[38]</sup>。

**1.7 FDM** 在视觉发育期间,任何使视网膜成像出现障碍的疾病均会引起 FDM,如上睑下垂、先天性白内障、角膜混浊和玻璃体积血等,同样也会导致眼轴延长。在形觉剥夺性高度近视豚鼠的视网膜和巩膜的形态学和生化变化的研究中,发现屈光不正的程度、玻璃体腔深度、眼轴长度随着 FDM 的发展而显著增加,视网膜、巩膜形态结构也随之发生变化<sup>[39]</sup>。

## 2 高通量测序在近视发病机制中的研究

尽管有研究证实遗传与环境因素在近视发生发展中具有协同作用<sup>[40]</sup>,然而由于分子调控网络的异质性和动态性特征尚未完全阐明,导致现有的近视防控手段存在靶向性不足和干预效率有限等问题。因此,近视发病机制的研究需要找到新的工具来阐明遗传和环境的共同影响。基因组学、转录组学、蛋白组学及代谢组学等在探究近视潜在发病机制方面已有广泛的应用<sup>[41]</sup>。目前关于近视组学研究采用的样本通常为血清、房水、玻璃体和视网膜等。多组学分析有助于进一步探索疾病的发生机制,最终达到预防和治疗的目的。

**2.1 基因组学** 有研究通过连锁分析、候选基因分析、全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)等方法,发现 100 多个基因和 20 多个染色体点位与近视相关<sup>[42]</sup>,如 SC02、ZNF644、CCDC111、LRPAP1、SLC39A5 和 LEPREL1 基因的突变已被证实是近视的致病基因<sup>[43]</sup>。有学者对 542 934 名欧洲参与者 GWAS 的荟萃分析确定了 336 个与屈光不正相关的新遗传位点,表明屈光不正不是遗传异质性的,在眼球生长发育的过程中,调控晶状体、视网膜等组织的基因与屈光不正存在关联,并且编码门控离子通道和谷氨酸受体的基因与屈光不正的相关性表明光感受器-双极细胞界面是屈光不正的潜在关键因素<sup>[44]</sup>。相关基因调控的信号通路和因子如 DA 信号传导、视黄酸、Wnt/ $\beta$ -catenin、TGF- $\beta$ 、HIF-1 $\alpha$  等也与近视的发生有关<sup>[45]</sup>。

遗传因素在高度近视的病因中发挥重要作用,其遗传

方式包括常染色体显性、常染色体隐性、X-性连锁,最常见的是常染色体隐性遗传,最少见的是 X-性连锁遗传,各种遗传模式也具有高度的遗传异质性,其后续并发症可导致盲和视力损伤<sup>[46]</sup>。有研究通过全外显子组测序,发现超高度近视患者存在大量罕见蛋白截断变异(protein-truncating variant, PTV),KDELR3 基因参与了高度近视的发生<sup>[47]</sup>。目前,在对有编码的高度近视基因位点的编码序列进行扫描后,发现了以下可能的候选基因:OPN1LW 基因、转化生长因子  $\beta$  诱导(transforming growth factor beta induced, TGFBI) 基因、层黏连蛋白 A 基因、VIPR2、SNTB1 基因、I 型胶原基因、成对同源异形盒转录因子 6、CTNND2 基因和 ZNF644 基因<sup>[48]</sup>。有研究使用 GWAS 对 665 例患者组和 960 例对照组进行检测,评估其与 286 031 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)之间的关联,再用 850 例患者组和 1 197 例对照组中对最显著的 SNP 进行基因分型,最终发现 VIPR 2 和 SNTB 1 基因变异增加了中国汉族人高度近视的易感性<sup>[49]</sup>。

**2.2 蛋白质组学** 有研究使用非标记液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)检测高度近视白内障患者和单纯白内障患者房水中的差异表达蛋白,发现共有 86 个差异表达的蛋白,这些蛋白主要参与补体激活及免疫调节、炎症反应、ECM 组织代谢等生物学过程<sup>[50]</sup>。TGFBI 蛋白被证实参与 ECM 合成和代谢、伤口愈合和炎症、角膜营养不良等方面发挥作用,可能通过影响巩膜重塑参与近视的发生<sup>[51]</sup>。使用同样方法对房水中的外泌体蛋白谱研究发现,载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, APOA1)、视蛋白(opticin, OPTC)等 8 种蛋白在近视房水的外泌体中高度表达<sup>[52]</sup>。APOA1 是人类病理性近视的潜在关键蛋白和治疗靶点,能作为终止信号抑制眼轴过度生长,并参与巩膜的重塑过程<sup>[53]</sup>。氨基酸代谢在高度近视、病理性近视(pathologic myopia, PM)的发展过程中发挥作用,房水中的草酸、亚油基甲基和水杨苷等代谢产物可能与氧化应激有关<sup>[54]</sup>。

使用同位素标记相对和绝对定量(isobaric tag for relative and absolute quantification, iTRAQ)技术的定量蛋白质组学为低丰度和低分子量蛋白质的检测提供了便利,提高了蛋白质组筛选的灵敏度。有学者用 iTRAQ 技术检测单纯性白内障患者和合并高度近视的白内障患者的房水,发现纤溶酶原(plasminogen, PLG)在高度近视患者的房水中表达显著上调,证实了 PLG 是高度近视的候选生物标志物<sup>[55]</sup>。有研究发现在 FDM 豚鼠的巩膜提取物中,与对照组相比共有 56 个蛋白显著上调,84 个蛋白显著下调,实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)和蛋白质印迹(western blotting, WB)结果证实巩膜中 II 型肌球蛋白、肌动蛋白和细胞骨架表达下调, Ras 同源基因家族蛋白 A (Ras homolog gene family member A, RhoA) 和 Ras 相关蛋白 Rap-1A (Ras-related protein Rap-1A, RAP1A) 表达上调<sup>[56]</sup>。 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)是具有成纤维细胞分泌特征和类似平滑肌收缩特征的收缩性非肌肉细胞, RhoA 可以通过 RhoA/ROCK2 通路影响  $\alpha$ -SMA 的表达参与近视巩膜重塑<sup>[57]</sup>,因此 RhoA/ROCK2 通路可能作为预防巩膜重塑的治疗靶点。有研究

通过电针抑制 RhoA/ROCK2 通路治疗近视豚鼠,达到了控制巩膜重塑、改善视网膜血流量、减少视网膜氧化损伤的目的,控制了其近视的发展<sup>[58]</sup>。

**2.3 代谢组学** 代谢产物不仅受基因表达的调控,还受环境的影响。代谢物是机体内部活动(基因表达、蛋白质活性、细胞代谢等)与外部因素(饮食、健康状况、生活方式、肠道微生物、药物等)相互作用的结果。因此,代谢组学是揭示疾病特征的好工具。

眼睛是一个代谢相对独立的器官,眼部组织代谢变化与眼部疾病相关。近视在房水、玻璃体和视网膜中均有代谢改变,目前某些代谢物已被确定为各种眼部疾病的共同代谢物,如丙氨酸、半胱氨酸和甘氨酸等,苹果酸天冬氨酸穿梭、谷胱甘肽和谷氨酸代谢、甘氨酸和丝氨酸代谢等 12 条代谢途径均可能与近视相关<sup>[59]</sup>。有学者通过应用近视患者的房水进行代谢组学研究,发现 31 种差异代谢物,其中显著性差异的 6 种代谢物与近视眼病相关的氧化应激存在直接或间接关系,其中 2-氨基丁酸和谷胱甘肽与氧化应激直接相关<sup>[60]</sup>。高度近视患者房水代谢产物丰度最高的是氨基辛酸、精氨酸、瓜氨酸和鞘氨酸,而低度近视患者房水代谢产物丰度最高的是氨基癸酸、二氢维甲酸和半胱氨酸二硫,通过这些代谢物的特征可以区分不同近视程度的患者<sup>[61]</sup>。部分房水代谢产物具有作为生物标志物的潜力,如 5-甲氧基色氨酸和蓝绿蛋白在不同轴长的近视患者存在显著差异,并且参与了众多代谢途径<sup>[62]</sup>。既往代谢组学研究发现,16 种差异代谢物中有 7 种是脂质代谢途径的关键成分,如花生四烯酸和各种脂肪酸前体及衍生物<sup>[63]</sup>,前列腺素及其类似物对眼轴的延长也有一定影响<sup>[64]</sup>。也有研究使用 LC-MS/MS 对近视患者的房水进行了针对性的脂质组学分析,确定了 3 种甘油磷脂[双(单酰基甘油)磷酸酯、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸]和 2 种甘油三酯与近视相关,这些代谢物在低、高度近视患者的房水中有显著差异,表明脂质代谢途径参与了近视的发展<sup>[65]</sup>。

还有一些研究以眼部其他组织为样本,如从 SMILE 手术中提取的近视患者角膜组织的非靶向代谢组学研究发现壬二酸、精氨酸-脯氨酸(arginyl-proline, Arg-Pro)和次黄嘌呤的水平对近视程度有显著影响,且可作为区分低、中、高度近视的角膜生物标志物<sup>[66]</sup>。PM 患者玻璃体的代谢组学研究发现,色氨酸代谢与 PM 密切相关,与氧化应激增加和能量代谢改变相关<sup>[67]</sup>。

也有学者应用近视患者的血清进行代谢组学研究,发现多种差异代谢物在近视与非近视患者中存在统计学差异,且在鞘脂代谢途径有显著富集<sup>[68]</sup>。鞘脂参与调节细胞的生长、分化、衰老和细胞凋亡等信号转导过程,分为鞘磷脂、脑苷脂和神经节苷脂。鞘磷脂可生成鞘氨醇 1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)<sup>[69]</sup>。S1P 在视网膜血管生成中起重要作用。由于高度近视通常伴有视网膜病变,因此血清鞘磷脂可能成为视网膜病变的预警标志。高度近视患者的血清代谢物中磷脂、甘油二酯、氨基酸、维生素的代谢存在异常,与炎症反应和氧化应激相关<sup>[70]</sup>。以近视青少年儿童血清为样本的代谢组学和脂质组学研究发现,大多数通路与氧化应激和多巴胺受体 D2(Drd2)有关,DA 对近视具有保护机制<sup>[71]</sup>。氧化应激和炎症相关代

谢物在高度近视的发生发展中有重要作用,能量代谢和氨基酸代谢异常可能参与了近视眼底的相关改变<sup>[72]</sup>。

### 3 总结与展望

综上所述,近视的发病机制主要包括生物力学、视网膜周边离焦、脉络膜厚度、眼调节能力等,可以根据发病机制针对性的制定近视防控的策略。角膜塑形镜可有效地控制眼轴的快速增长<sup>[73]</sup>。周边离焦眼镜在满足清晰的中央视力的同时,还可以使周边成像的焦点落在视网膜前方,形成近视性离焦,从而达到减缓眼轴增长,控制近视进展的目的<sup>[74]</sup>。阿托品在儿童近视防控方面具有十分显著的临床意义,能有效延缓近视进展<sup>[75]</sup>。增加户外活动、减少近距离用眼时长也能降低儿童近视患病率<sup>[76]</sup>。叶黄素是少数在人视网膜黄斑中发现的高浓度叶黄素类胡萝卜素之一,许多研究也报道了叶黄素在眼睛中的抗氧化和抗炎特性,表明其对减轻近视有一定的作用<sup>[77]</sup>。另外,人工智能(artificial intelligence, AI)技术也为近视防控工作提供了新的方法。AI 通过深度学习、计算机视觉和模式识别等技术,可以从大量视觉数据中提取有用的信息,并应用于近视的早期筛查、检测、预警和防控治疗等方面<sup>[78]</sup>。例如,DeepMyopia 人工智能决策支持系统可检测和预测近视发生,并利用常规视网膜眼底图像为高危儿童提供针对性干预。通过人工智能和大数据分析技术,分析患者的遗传数据、环境因素和生活习惯,有助于成功识别出高风险儿童青少年,进而制定个性化干预策略<sup>[79]</sup>。

总之,近视是多因素共同作用的结果,明确其发生机制有助于个性化的治疗及精准化的防控,进而持续推动我国公共卫生事业的发展,减轻社会负担。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 刁启航、王玲论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;付梦军、王嘉昊选题指导,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] 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.
- [2] Maida JM, Mathers K, Alley CL. Pediatric ophthalmology in the developing world. *Curr Opin Ophthalmol*, 2008, 19(5):403-408.
- [3] 国家卫生健康委办公厅. 近视防治指南(2024 年版). *眼科新进展*, 2024, 44(8):589-591.
- [4] Baird PN, Saw SM, Lanca C, et al. Myopia. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):99.
- [5] Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, et al. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1):27.
- [6] 戚紫怡, 陈军, 何鲜桂. 我国儿童青少年高度近视眼流行病学现状. *中华眼科杂志*, 2023, 59(2):138-145.
- [7] Atowa UC, Wajuihian SO, Munsamy AJ. Associations between near work, outdoor activity, parental myopia and myopia among school children in Aba, Nigeria. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(2):309-316.
- [8] 吴进川, 杨贵奇, 唐敏, 等. 泸州市中小学生近视流行病学调查及相关因素分析. *西南医科大学学报*, 2020, 43(4):396-400.
- [9] Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62:134-149.
- [10] 国际近视研究院, 陈卓, 高建华, 等. 国际近视研究院白皮书.

中华实验眼科杂志, 2019,37(12):1004-1023.

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

[12] 李淑涵, 张莲, 宋继科. 外泌体通过调控细胞外基质重塑影响眼病发生发展的研究进展. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2025,27(2):156-160.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Wu WJ, Su YC, Hu CX, et al. Hypoxia-induced scleral HIF-2 $\alpha$  upregulation contributes to rises in MMP-2 expression and myopia development in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(8):2.

[16] Li QL, Zheng QY, He JF, et al. Hsa-miR-142-3p reduces collagen I in human scleral fibroblasts by targeting TGF- $\beta$ 1 in high myopia. *Exp Eye Res*, 2022,219:109023.

[17] 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.

[18] Ostrin LA, Harb E, Nickla DL, et al. IMI—the dynamic choroid: new insights, challenges, and potential significance for human myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(6):4.

[19] Lee SSY, Lingham G, Alonso-Caneiro D, et al. Choroidal thickness in young adults and its association with visual acuity. *Am J Ophthalmol*, 2020,214:40-51.

[20] Xiong RL, Zhu ZT, Jiang Y, et al. Longitudinal changes and predictive value of choroidal thickness for myopia control after repeated low-level red-light therapy. *Ophthalmology*, 2023,130(3):286-296.

[21] Liu YL, Wang LJ, Xu YY, et al. The influence of the choroid on the onset and development of myopia: from perspectives of choroidal thickness and blood flow. *Acta Ophthalmol*, 2021,99(7):730-738.

[22] 刘颖, 向艳. 自主神经和近视发病机制的研究进展. *临床眼科杂志*, 2024,32(2):177-181.

[23] Nickla DL, Schroedl F. Effects of autonomic denervations on the rhythms in axial length and choroidal thickness in chicks. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 2019,205(1):139-149.

[24] Zhou X, Zhang S, Yang F, et al. Decreased choroidal blood perfusion induces myopia in guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(15):30.

[25] Zhou XT, Pardue MT, Iuvone PM, et al. Dopamine signaling and myopia development: what are the key challenges. *Prog Retin Eye Res*, 2017,61:60-71.

[26] Chen S, Zhi ZN, Ruan QQ, et al. Bright light suppresses form-deprivation myopia development with activation of dopamine D1 receptor signaling in the ON pathway in retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(4):2306-2316.

[27] Kearney S, O'Donoghue L, Pourshahidi LK, et al. Myopes have significantly higher serum melatonin concentrations than non-myopes. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2017,37(5):557-567.

[28] Ward AH, Siegwart JT, Frost MR, et al. Intravitreally-administered dopamine D2-like (and D4), but not D1-like, receptor agonists reduce form-deprivation myopia in tree shrews. *Vis Neurosci*, 2017,34:E003.

[29] Landis EG, Park HN, Chrenek M, et al. Ambient light regulates retinal dopamine signaling and myopia susceptibility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(1):28.

[30] Thomson K, Karouta C, Sabeti F, et al. The safety and tolerability of levodopa eye drops for the treatment of ocular disorders: a randomized

first-in-human study. *Clin Transl Sci*, 2022,15(11):2673-2684.

[31] O'Donoghue L, Kapetanankis VV, McClelland JF, et al. Risk factors for childhood myopia: findings from the NICER study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(3):1524-1530.

[32] Megaw P, Morgan I, Boelen M. Vitreal dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) as an index of retinal dopamine release. *J Neurochem*, 2001,76(6):1636-1644.

[33] Liu L, Zhou W, Fan Y, 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.

[34] Wei CC, Kung YJ, Chen CS, et al. Allergic conjunctivitis-induced retinal inflammation promotes myopia progression. *EBioMedicine*, 2018,28:274-286.

[35] 梁荣斌, 周晓东. 炎症对近视发生发展影响的研究进展. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2024,26(12):955-960.

[36] Flitcroft DJ, He M, 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.

[37] 蒋冬冬, 赵陈培, 丁雯芝, 等. 周边视网膜离焦机制在近视进展中的作用. *中华眼科杂志*, 2024,60(6):541-546.

[38] 慕璟玉, 王雁, 杨依宁, 等. 近视的流行病学、病因学与发病机制研究现状. *眼科新进展*, 2021,41(11):1089-1096.

[39] 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.

[40] 龚蔚, 刘堃, 何鲜桂. 近视的表现遗传学机制. *中华实验眼科杂志*, 2023,41(9):939-943.

[41] Lauwen S, de Jong EK, Lefeber DJ, et al. Omics biomarkers in ophthalmology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(6):BIO88-BIO98.

[42] Cai XB, Shen SR, Chen DF, et al. An overview of myopia genetics. *Exp Eye Res*, 2019,188:107778.

[43] Rong SS, Chen LJ, Pang CP. Myopia genetics—the Asia-Pacific perspective. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2016,5(4):236-244.

[44] 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.

[45] Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, et al. IMI—myopia genetics report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(3):M89-M105.

[46] 黄丹, 武正清. 高度近视遗传学的研究进展. *临床眼科杂志*, 2013,21(6):568-571.

[47] Yuan J, Zhuang YY, Liu XY, et al. Exome-wide association study identifies KDELR3 mutations in extreme myopia. *Nat Commun*, 2024,15(1):6703.

[48] 何雯雯, 竺向佳, 卢奕. 高度近视的遗传学研究进展. *中国耳鼻喉科杂志*, 2019,19(2):131-136.

[49] Shi Y, Gong B, Chen LJ, et al. A genome-wide meta-analysis identifies two novel loci associated with high myopia in the Han Chinese population. *Hum Mol Genet*, 2013,22(11):2325-2333.

[50] 薛敏, 任新军, 柯屹峰, 等. 高度近视患者房水非标记定量蛋白质组学分析. *中华实验眼科杂志*, 2021,39(6):498-504.

[51] Thapa N, Lee BH, Kim IS. TGF $\beta$ 1/ $\beta$ 2 protein; a versatile matrix molecule induced by TGF- $\beta$ . *Int J Biochem Cell Biol*, 2007,39(12):2183-2194.

[52] Tsai CY, Chen CT, Lin CH, et al. Proteomic analysis of exosomes derived from the aqueous humor of myopia patients. *Int J Med Sci*, 2021,18(9):2023-2029.

[53] Xue M, Li BA, Lu Y, et al. FOXM1 participates in scleral remodeling in myopia by upregulating APOA1 expression through

METTL3/YTHDF2. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(1):19.

[54] Ji YH, Rao J, Rong XF, et al. Metabolic characterization of human aqueous humor in relation to high myopia. Exp Eye Res, 2017, 159;147–155.

[55] Wen K, Shao XF, Li YH, et al. The plasminogen protein is associated with high myopia as revealed by the iTRAQ-based proteomic analysis of the aqueous humor. Sci Rep, 2021,11(1):8789.

[56] Yuan Y, Zhu CC, Liu MM, et al. Comparative proteome analysis of form-deprivation myopia in sclera with iTRAQ-based quantitative proteomics. Mol Vis, 2021,27;494–505.

[57] 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.

[58] Liu YJ, Hao Q, Lu XZ, et al. Electroacupuncture improves retinal function in myopia guinea pigs probably *via* inhibition of the RhoA/ROCK2 signaling pathway. Heliyon, 2024,10(15):e35750.

[59] Belete GT, Zhou L, Li KK, et al. Metabolomics studies in common multifactorial eye disorders: a review of biomarker discovery for age-related macular degeneration, glaucoma, diabetic retinopathy and myopia. Front Mol Biosci, 2024,11;1403844.

[60] Mérida S, Navea A, Desco C, et al. Glutathione and a pool of metabolites partly related to oxidative stress are associated with low and high myopia in an altered bioenergetic environment. Antioxidants (Basel), 2024,13(5):539.

[61] Barbas-Bernardos C, Armitage EG, García A, et al. Looking into aqueous humor through metabolomics spectacles – exploring its metabolic characteristics in relation to myopia. J Pharm Biomed Anal, 2016,127:18–25.

[62] Shao JC, Zhang ZC, Cai XC, et al. Correlation analysis of aqueous humor metabolomics with myopic axial length and choroidal parameters. BMC Ophthalmol, 2023,23(1):356.

[63] Yang JL, Reinach PS, Zhang S, et al. Changes in retinal metabolic profiles associated with form deprivation myopia development in guinea pigs. Sci Rep, 2017,7(1):2777.

[64] Yang JL, Pan MZ, Reinach PS, et al. Prostaglandin F2 $\alpha$  receptor modulation affects eye development in guinea pigs. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018,123(3):263–270.

[65] Che DY, Lv LF, Cao YT, et al. Lipid profile in the aqueous humor

of patients with myopia. Exp Eye Res, 2024,247:110023.

[66] Wu WJ, Song YZ, Sun MS, et al. Corneal metabolic biomarkers for moderate and high myopia in human. Exp Eye Res, 2023, 237:109689.

[67] Tang YP, Zhang XB, Hu ZX, et al. Vitreous metabolomic signatures of pathological myopia with complications. Eye (Lond), 2023, 37(14):2987–2993.

[68] Hou XW, Wang Y, Ke C, et al. Metabolomics facilitates the discovery of metabolic profiles and pathways for myopia: A systematic review. Eye, 2023,37(4):670–677.

[69] Coant N, Sakamoto W, Mao CG, et al. Ceramidases, roles in sphingolipid metabolism and in health and disease. Adv Biol Regul, 2017,63:122–131.

[70] Dai LL, Yang WC, Qin XY, et al. Serum metabolomics profiling and potential biomarkers of myopia using LC-QTOF/MS. Exp Eye Res, 2019,186:107737.

[71] Du B, Jin N, Zhu XR, et al. A prospective study of serum metabolomic and lipidomic changes in myopic children and adolescents. Exp Eye Res, 2020,199:108182.

[72] 吴雅俊, 李文生. 组学技术在近视机制研究中的应用. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2024,26(10):789–794.

[73] 陈晓琴, 刘金丽, 张姝贤, 等. 青少年近视患者配戴角膜塑形镜5年的有效性及安全性. 眼科新进展, 2021,41(3):236–239.

[74] 陈浩曦, 申笛, 才俊, 等. 周边离焦设计框架眼镜在近视防控中的进展. 国际眼科杂志, 2024,24(8):1275–1279.

[75] Grzybowski A, Armesto A, Szwajkowska M, et al. The role of atropine eye drops in myopia control. Curr Pharm Des, 2015,21(32):4718–4730.

[76] Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. Ophthalmology, 2008,115(8):1279–1285.

[77] Li LH, Lee JC, Leung HH, et al. Lutein supplementation for eye diseases. Nutrients, 2020,12(6):1721.

[78] 张晓培, 黄建峰, 李童燕, 等. 人工智能技术在近视防控领域的研究进展. 国际眼科杂志, 2023,23(11):1907–1910.

[79] Qi ZY, Li TY, Chen J, et al. A deep learning system for myopia onset prediction and intervention effectiveness evaluation in children. NPJ Digit Med, 2024,7(1):206.