

Cx36 在视网膜信号传导及近视进展中的作用研究进展

张浩¹ 综述 郭俊国¹ 毕宏生^{1,2} 审校

¹山东中医药大学附属眼科医院, 济南 250002; ²山东省眼病防治研究院, 济南 250002

通信作者: 毕宏生, Email: hongshengbi@163.com

【摘要】 视网膜是介导外界光信号转换为神经电信号的关键部位, 缝隙连接蛋白(Cx)作为缝隙连接通道的基本结构和功能蛋白分子, 在维持视网膜功能稳态中发挥重要作用。Cx36 在视网膜信息传递以及生化因子调控等方面具有生理作用, 并参与近视的形成过程。“局部视网膜-巩膜重塑”学说认为异常的视觉信息作用于视网膜, 经视网膜色素上皮-脉络膜信号转导引起巩膜重塑, 最终导致近视。探讨视网膜 Cx36 在视觉发育与近视形成中的作用及其机制, 对近视防控具有重要的指导意义。本文就近年来关于 Cx36 在视网膜中的生理功能以及在近视发展的作用研究进行综述。

【关键词】 视网膜; 缝隙连接蛋白 36; 近视; 信号传导

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2702103、2019YFC1710205); 山东省重点研发计划(2017GSF19110、2019GGH319001、2019GSF108252)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220921-00440

Research progress on the role of Cx36 in retinal signal transduction and myopia progression

Zhang Hao¹, Guo Junguo¹, Bi Hongsheng^{1,2}

¹Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, China; ²Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, China

Corresponding author: Bi Hongsheng, Email: hongshengbi@163.com

【Abstract】 The retina is a crucial site for mediating the conversion of external light signals into neural electrical signals. Connexin (Cx), as the basic structural and functional protein molecule of gap junction channels, plays an important role in maintaining the functional homeostasis of the retina. Cx36 has physiological functions in aspects such as retinal information transmission and biochemical factor regulation, and is involved in the formation of myopia. The "local retina-sclera remodeling" theory holds that abnormal visual information acts on the retina, causing sclera remodeling through retinal pigment epithelium-choroid signal transduction, and ultimately leading to myopia. Exploring the role and mechanism of retinal Cx36 in visual development and myopia formation is of great guiding significance for myopia prevention and control. This article reviews the research progress in the physiological functions of Cx36 in the retina and its role in myopia development in recent years.

【Key words】 Retina; Connexin 36; Myopia; Signal transduction

Fund program: National Key Research and Development Program (2021YFC2702103, 2019YFC1710205); Shandong Province Key Research and Development Program (2017GSF19110, 2019GGH319001, 2019GSF108252)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220921-00440

视网膜是介导外界光信号转换为神经电信号的关键部位。近年来研究发现, 缝隙连接蛋白(connexin, Cx)广泛存在于视网膜的各层结构中并存在表达特异性, 在维持视网膜功能稳态中发挥重要作用^[1-3]。目前已证实视网膜上表达的 Cx 包括 Cx36、Cx43、Cx45、Cx59、Cx62、Cx26、Cx50、Cx30.2、Cx37、Cx57、Cx30、Cx32、Cx46、Cx30.3, 表达量最高的是 Cx36^[4-10]。视锥细胞、视杆细胞及无长突细胞均表达 Cx36^[4-5]; 水平细胞表达 Cx57 和 Cx50^[6], Cx57 介导的水平细胞电耦联使视觉信号横向扩散, 扩大感受野范围, 从而增强神经节细胞对环境光的敏感性^[11-12]; 双极细胞和神经节细胞表达 Cx36 和 Cx45^[7-8]; 视网膜

色素上皮细胞表达 Cx43^[9], 近视眼中视黄酸通过增加 Cx43 蛋白表达量, 改变细胞间通透性, 增强视网膜色素上皮细胞的紧密连接功能^[13-14]。视网膜微血管内皮细胞表达 Cx30.2、Cx37、Cx40 和 Cx43^[10]。外部异常光学刺激引起视网膜中 Cx36 的合成和分泌紊乱, 影响视网膜感光细胞生物信号转化, 形成近视^[15]。研究表明, 缝隙连接蛋白 delta2 (gap junction delta 2, GJD2) 为 Cx36 的编码基因, 与近视发病具有高度相关性, 视网膜 Cx36 磷酸化和表达水平改变可导致视网膜细胞间电耦联异常, 影响视觉信号传导^[16]。本文就近年来 Cx36 在视网膜中的生理功能和近视形成中的作用研究进展进行综述。

1 Cx 研究概述

Cx 是一种保守的拓扑结构,由 4 个跨膜的 α -螺旋 (TM1-TM4)、2 个胞外环 (E1 和 E2) 和 1 个细胞质环 (CL) 组成,两侧是 1 个短的细胞质 N-末端结构域 (NT) 和 1 个较长的细胞质 C-末端结构域 (CT)。6 个 Cx 寡聚成 1 个六聚体,缝隙连接半通道 (hemichannels, HCS) 可独立发挥作用,也可与相邻细胞上的六聚体对接形成缝隙连接通道发挥作用 (图 1)。缝隙连接通道是电突触的结构基础,可以跨越 2~4 nm 的细胞外空间,直接与相邻细胞通讯,并允许离子和小溶质分子 (相对分子质量 $\leq 1\ 000$ Da) 的跨膜传递,这些离子和小溶质分子主要包括 ATP、cAMP、IP3、谷氨酸、葡萄糖、腺苷、谷胱甘肽、 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 等^[17-18]。Cx 常按 cDNA 相对分子质量大小命名,如 Cx36 表示相对分子质量为 36 000 Da 的 Cx。不同类型的细胞可以表达相同的 Cx,同一细胞也可以表达不同的 Cx,相同的 Cx 组成的缝隙连接通道被称为同型缝隙连接,不同的 Cx 称为异型缝隙连接,这种复杂的模式增加了通道结构和功能的多样性^[19]。Cx 所介导的细胞间缝隙连接通信可以通过调节 Cx 的表达和磷酸化,进行细胞间的信息和物质交换,广泛参与生化信号和电信号的传递,在细胞的内环境稳定、代谢和增生等生理过程发挥重要作用^[20]。

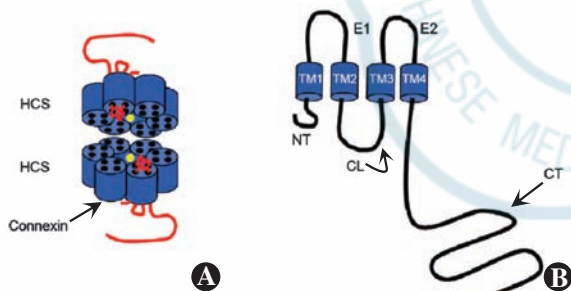


图 1 Cx 结构示意图^[21] A: 2 个 HCS 组成的缝隙连接通道 黄色点是缝隙连接通道孔 B: Cx 分子结构 HCS: 半通道; connexin: 缝隙连接蛋白

Cx 在全身各种器官的免疫、神经和内分泌等疾病中都发挥着重要作用^[22-28]。如 Cx43 的磷酸化异常与肺、肝和胃等多个器官的恶性肿瘤发生密切相关;神经细胞间的 Cx36 高表达增加了电传导性和同步性,使癫痫的发病率升高;Cx36 介导胰岛 β 细胞分泌胰岛素并参与体内血糖的调节,胰岛素能通过磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase, PI3K/AKT) 通路促进眼轴的增长,糖代谢途径与近视的发生和发展密切相关^[22-25]。此外, Cx 也参与眼部的炎症反应和多种疾病的发生,如角膜中 Cx26、Cx31.1 和 Cx43 在角膜感染损伤后表达水平均上调,参与角膜细胞的炎症反应^[26];缺乏 Cx46 或 Cx50 的小鼠晶状体内部循环障碍,进而引起晶状体发生混浊,从而罹患白内障^[27];在脉络膜黑色素瘤发病过程中, Cx43 参与了其对巩膜的侵袭过程^[28]等。通过研究体内 Cx 水平的变化,可以尽早掌握疾病的发展程度,为临床治疗提供指导。

2 视网膜 Cx36 的生理功能

2.1 Cx36 直接参与视网膜电信号传递

在视网膜视觉传导通路中,不同神经元间 Cx36 介导的电耦联能提高视觉信号的质量和信噪比,平衡 ON/OFF 视觉通路,加强视觉信号的处理效率^[29-34]。Ishibashi 等^[33]利用聚焦离子束电子显微镜量化光感受器细胞间 Cx36,发现 Cx36 介导的缝隙连接主要在视锥细胞-视杆细胞间发挥作用,视锥细胞间仅占一小部分。Jin 等^[34]研究小鼠的 Cx36 耦联发现每个视杆细胞都与附近的视锥细胞相连,单个视锥细胞又与附近的 30 个视杆细胞相连。这意味着每个视锥细胞所携带的信号等于附近大约 30 个视杆细胞的平均值,而且缝隙连接是双向的。因此光感受器细胞中 Cx36 介导的缝隙连接能以此平衡光感受器固有的噪声来改善信噪比,提高光感受器整合视觉信号的效率^[4,29]。无长突细胞作为视觉系统中第 1 个触发动作电位的神经元,与双极细胞和神经节细胞形成突触连接传递视觉信号,由 Cx36 介导的电耦联可减少信号传递过程中的“噪声”,调控明/暗适应过程中背景光的强度,保证高效的信号转导和高信噪比,提高视觉信号的灵敏度和保真度^[32]。在 ON/OFF 通路中视杆细胞接收视觉信号后经视杆双极细胞传递到无长突细胞,继而传递到视锥双极细胞,最后到达神经节细胞。Liang 等^[30]发现,在中等对比度下 ON 通路提高了 OFF 神经节细胞膜电位的准确性,但在低对比度下降低了准确性,而 ON 通路通过交叉抑制 OFF 通路明显补偿了低对比度的准确性损失,从而优化了空间分辨率,提高对比敏感度。Cowan 等^[31]敲除小鼠 Cx36 后导致视网膜电图 b 波振幅显著降低,但并未完全消失,提示 Cx36 的缺失会减少无长突细胞上的耦合,破坏部分 ON 通路的正常功能,影响视觉信号的传递效率。未来,深入研究 Cx36 在神经节细胞和视觉通路中的作用及相关机制对阐明视觉信号传递中相关结构的功能有积极意义。

2.2 Cx36 间接参与视网膜化学信号传递

视网膜神经-体液调节和非视觉光信号传导通路通过改变 Cx36 的磷酸化和转录表达,精细调控视觉信号的传导过程^[35-39]。

2.2.1 多巴胺受体调控 Cx36 磷酸化 多巴胺受体经环磷酸腺苷-蛋白激酶 A (cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A, cAMP-PKA) 信号通路改变视网膜不同细胞间 Cx36 的磷酸化状态,间接参与视觉传递。视网膜上主要存在 2 类多巴胺受体,其中 D1 类受体 (D1-class receptors, D1R) 包括 D1 和 D5 受体,通过激活腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC) 活性,增加 cAMP 与 PKA 含量;而 D2R 包括 D2、D3 和 D4 受体,可降低 cAMP 和 PKA 水平。D1R 活性升高增强 AC 活性,增加 cAMP 含量并激活 PKA,继而激活蛋白磷酸酶 2A,导致无长突细胞-无长突细胞和无长突细胞-视锥双极细胞缝隙连接处 Cx36 的磷酸化水平降低,从而减少电耦联强度^[35-36]。D2R 可以解耦联 Cx36 介导的光感受器细胞^[35]。在白天光照条件下, D2R 活性增强抑制 AC 的活性,降低 cAMP 水平和 PKA 活性,直接导致 Cx36 的去磷酸化,最终解耦联光感受器细胞;夜间光照减弱

时, D2R 激活的减少导致光感受器细胞耦联增强, 使视锥细胞能够接收来自视杆的微弱光信号, 有助于增加夜间的视觉敏感度^[37]。总体看来, D2R 的总效应是白天时降低视网膜上 Cx36 介导的电耦联, 而在夜间作用相反。以上研究中, 多巴胺受体调控 Cx36 磷酸化的方式是将视网膜中化学信号传递与电信号结合起来, 保证了视觉信号传递中的精细化调控。

光感受器细胞上存在 A2A 受体以及亲和力更高的 A1 受体, 作为调节视网膜功能的关键分子, 腺苷受体也可通过 cAMP-PKA 信号通路参与视网膜神经-体液调节。夜间腺苷含量增加时, A2A 受体刺激细胞内 AC, 从而增加 cAMP 水平和 PKA 活性, 导致视网膜中 Cx36 的磷酸化水平升高, 增强光感受器细胞的耦联。通过对 A2A 受体缺失小鼠的研究发现, 视网膜不仅 Cx36 磷酸化异常, 且多巴胺 D4 亚型基因的表达受阻, 提示 A2A 受体可能通过调节 D4 受体基因表达部分间接调节光感受器耦联^[38]。白天腺苷浓度较低时, 与具有更高亲和力的 A1 受体结合抑制腺苷酸环化酶表达, 并增强 D4 受体强化多巴胺信号, 从而解耦联光感受器细胞^[38-39]。腺苷受体协同 D2R 调节 Cx36 磷酸化来调节光感受器耦联, 该过程表明了信号通路调节 Cx36 的复杂机制。视网膜中信号通路众多, 如 PI3K/AKT 信号通路、Wnt 信号通路等, 未来应继续深入探讨不同分子及信号通路对 Cx36 的调节作用。

多巴胺受体调节 Cx36 磷酸化的关系如图 2 所示。



图 2 cAMP-PKA 信号通路调控 Cx36 磷酸化关系图 D1R: D1 类受体; Cx: 缝隙连接蛋白

2.2.2 生物节律调控 Cx36 的转录表达 视网膜上存在的外周生物钟节律除了调节 Cx36 的磷酸化外, 还能调控 Cx36 的转录和表达水平, 改变光感受器的电耦联强度^[40-43]。生物节律由生物钟和外界环境信号共同调控。哺乳动物的生物钟系统包括下丘脑视交叉上核的中枢生物钟和主要存在于视网膜光感受器的外周生物钟^[40]。光是生物钟与外界自然周期环境同步的主要信号。Zhang 等^[41]研究发现小鼠视网膜光感受器中 Cx36 磷酸化水平在白天照明时最低, 在夜间黑暗中最高, 具有一定的生物节律, 此过程可能与光照或多巴胺分泌密切相关。Katti 等^[42]研究发现, 在褪黑素缺乏型小鼠视网膜内, Cx36 的转录可直接受昼夜节律控制, 而 Cx36 的蛋白表达受褪黑素和昼夜节律的共同调节, 这表明在昼夜周期中 Cx36 转录可能直接由视网膜上的外周生物钟控制, 而 Cx36 表达需要褪黑素和多巴胺的调节^[42]。此外, Zhang 等^[43]进一步研究发现通过特异性阻断小鼠视锥细胞间 Cx36 介导的缝隙连接后, 小鼠一天

之中完全处于光适应状态, 失去了昼夜节律变化, 说明 Cx36 的调节有助于昼夜节律的调控。因此, 光照、多巴胺与生物节律通过 Cx36 介导相互协调, 共同促进视觉发育。

3 Cx36 与近视形成的关系

3.1 Cx36 蛋白磷酸化水平

研究证实, 在近视动物模型中视网膜 Cx36 不同位点(丝氨酸 276/293 位点)的磷酸化水平升高^[44-45]。Banerjee 等^[44]在形觉剥夺性近视(form deprived myopia, FDM)小鼠模型的体内过表达 Cx36 磷酸化特异性抗体后发现, 位于无长突细胞羧基末端的丝氨酸 293 位点磷酸化显著增加。Banerjee 等^[45]在鸡近视模型中发现, 视网膜上 Cx35(Cx36 的鸟类同源物)的丝氨酸 276 位点的标志物 Ser276-P 密度增加, 说明在近视中视网膜的 Cx35 磷酸化水平升高。结合上述 2.1 推测 Cx36 有可能通过增强磷酸化水平来增加无长突细胞的缝隙连接功能, 以此消除引起近视的低质量散焦图像所产生的噪声信号, 深入研究视网膜接收异常视觉信号后细胞间 Cx36 磷酸化修饰的机制, 有利于探讨这一推测的合理性。

3.2 Cx36 蛋白表达

研究发现, 在不同的近视模型中视网膜 GJD2(Cx36)mRNA 和蛋白表达水平均呈下降趋势。Yang 等^[46]通过 FDM 模型发现, 视网膜 GJD2(Cx36)mRNA 相对表达量比正常对照组下降了 31.58%, Cx36 蛋白相对表达量较正常对照组降低了 37.72%。Zhu 等^[47]通过透镜诱导型近视豚鼠模型也发现, 近视 1 周时视网膜 GJD2(Cx36)mRNA 和 Cx36 蛋白表达量与正常豚鼠相比明显降低。既往研究发现, 视网膜 ON 通路的缺失会导致脉络膜变薄, 增加近视的易感性^[48-49]。动物实验发现, 小鼠敲除 Cx36 基因后视网膜电图的 b 波振幅显著降低^[31];另一项斑马鱼的视网膜电图实验同样发现 GJD2 基因的同源基因 GJD2a 或 GJD2b 的缺失会导致屈光不正和电生理的改变^[50]。

Cx36 含量降低会引起 ON 通路的异常, 导致 ON/OFF 通路失衡, 进一步增加近视风险。上述研究确定了近视模型视网膜中 Cx36 表达量降低, 但具体机制尚不清楚, 其是否与 Cx36 蛋白磷酸化水平相关, 是否存在与近视相关的第二信使(如 cAMP)、蛋白分子(如 PAX6)和信号通路(如 JAK/STAT3 通路)参与 Cx36 的调控有待进一步探讨。

此外, 一些近视模型中的研究方法可以为我们提供参考。Zhi 等^[51]研究发现, 结膜下给予非选择性缝隙连接解耦联剂 18-β-GA 可促进豚鼠近视的发展。然而与之相反的是, Shi 等^[52]在鸡的玻璃体腔注射特异性模拟肽阻止 Cx35 介导的缝隙连接, 模拟光照条件增强了视网膜对比敏感度; Teves 等^[53]发现, 在 FDM 鸡模型中使用非特异性缝隙连接阻滞剂甲氧芬酸可解耦联细胞间的缝隙连接功能, 减少近视进展。这种 Cx36 解耦联对正视化的差异可能与不同物种间视杆通路等生理结构的差异有关, 也可能是非选择性缝隙连接解耦联剂 18-β-GA

抑制了除 Cx36 之外或者视网膜之外的 Cx, 从而引起近视。

3.3 Cx36 单核苷酸多态性

GJD2 是编码 Cx36 的基因, 研究证实, 在不同国家和地区的人群中, *GJD2* 多个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与近视屈光度和眼轴长度有较强的关联性^[54-60]。

2010 年, Solouki 等^[54]首次在荷兰人的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 中确定了位于 *GJD2* 附近染色体 15q14 上 SNP rs634990 与屈光不正存在关联。Cheng 等^[56]进行了一项针对欧洲人和亚洲人的 GWAS, 发现 rs11073058 位点多态性的危险等位基因 T 与屈光度降低和眼轴增长高度相关; Li 等^[57]对中国汉族人群研究同样发现 rs11073058 位点多态性与高度近视易感性的高度相关性。最新欧洲人群的 GWAS 研究发现, SNP rs524952 与屈光不正的相关性最为显著, 并且该 SNP 与 rs634990 具有高度的等位基因关联性^[52]。此外有研究表明, *GJD2* 的 SNP 还具有年龄相关性。Chen 等^[58]发现, 携带 SNP rs524952 等位基因 T 的儿童近视发病风险增高 1.32 倍。Haarman 等^[59]研究发现, SNP rs524952 的风险等位基因 AA 携带者在近视过程中玻璃体腔延长的风险比例从 6 岁儿童开始就遵循剂量-反应模式。Tideman 等^[60]在研究不同年龄近视患者时发现, 随着年龄增长 *GJD2* 基因遗传风险明显增加。上述研究提示, *GJD2* 基因作为近视的风险基因能为基因筛查中排除近视相关疾病提供依据。随着基因组学研究及基因芯片技术的发展, 需要与其他种族进行进一步遗传关联研究, 其他因素如性别、职业等与 *GJD2* 基因是否存在相关性, 需要进一步探讨。

4 小结与展望

在视网膜中, 光感受器细胞活性的光依赖性变化通过电突触 (Cx) 和化学突触 (多巴胺等) 的路径传递到神经节细胞。Cx36 增强了初级视杆通路 (无长突细胞) 和次级视杆通路 (视锥/视杆细胞) 中电信号的传递效率, 提高了信号质量。随着神经影像与网络科学的发展, Cx36 介导的缝隙连接和电耦合为利用连接组学深入剖析视觉神经元的回路和不同功能提供了解剖学基础。Cx36 还与光照、多巴胺受体、生物节律等相互作用, 接受信号通路中生化信号的调控, 通过蛋白磷酸化修饰和基因表达, 精细调控视觉信号的传导过程。目前研究仅局限在 Cx36 与多巴胺受体及其相关信号通路上, 未来应继续探讨更多的视网膜生化分子及信号通路对 Cx36 的调控机制。目前有限的动物实验研究从 Cx 的全新视角发现了在近视模型中视网膜 Cx36 的磷酸化水平升高, Cx36 转录和表达水平降低, 基因水平上 Cx36 编码基因 *GJD2* 的多个 SNP 与近视屈光度和眼轴长度具有强相关性, 创新性地揭示了 Cx36 对近视形成的重要作用, 为更深入地探索 Cx36 在近视中参与信号调控的机制以及药物靶点研究奠定了基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢山东中医药大学眼科与视光医学院纪海峰在本文修改过程中提供的意见

参考文献

- [1] So C, Zhang T, Wang Q, et al. The response of retinal ganglion cells to optical defocused visual stimuli in mouse retinas [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2024, 241: 109834 [2025-01-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38382575/>. DOI: 10.1016/j.exer.2024.109834.
- [2] Lee YH, Kothmann WW, Lin YP, et al. Sources of calcium at connexin 36 gap junctions in the retina [J/OL]. *eNeuro*, 2023, 10(8): ENEURO.0493-22.2023 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37527925/>. DOI: 10.1523/ENEURO.0493-22.2023.
- [3] Brown-Panton CA, Sabour S, Zoidl G, et al. Gap junction Delta-2b (gjd2b/Cx35.1) depletion causes hyperopia and visual-motor deficiencies in the zebrafish [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1150273 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936688/>. DOI: 10.3389/fcell.2023.1150273.
- [4] Asteriti S, Gargini C, Cangiano L. Connexin 36 expression is required for electrical coupling between mouse rods and cones [J/OL]. *Vis Neurosci*, 2017, 34: E006 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965521/>. DOI: 10.1017/S0952523817000037.
- [5] Pan F, Paul DL, Bloomfield SA, et al. Connexin36 is required for gap junctional coupling of most ganglion cell subtypes in the mouse retina [J]. *J Comp Neurol*, 2010, 518(6): 911-927. DOI: 10.1002/cne.22254.
- [6] Dorgau B, Herrling R, Schultz K, et al. Connexin50 couples axon terminals of mouse horizontal cells by homotypic gap junctions [J]. *J Comp Neurol*, 2015, 523(14): 2062-2081. DOI: 10.1002/cne.23779.
- [7] Feigenspan A, Janssen-Bienhold U, Hormuzdi S, et al. Expression of connexin36 in cone pedicles and OFF-cone bipolar cells of the mouse retina [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(13): 3325-3334. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5598-03.2004.
- [8] Schubert T, Maxeiner S, Krüger O, et al. Connexin45 mediates gap junctional coupling of bistratified ganglion cells in the mouse retina [J]. *J Comp Neurol*, 2005, 490(1): 29-39. DOI: 10.1002/cne.20621.
- [9] Akanuma SI, Higashi H, Maruyama S, et al. Expression and function of connexin 43 protein in mouse and human retinal pigment epithelial cells as hemichannels and gap junction proteins [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 168: 128-137. DOI: 10.1016/j.exer.2018.01.016.
- [10] Manasson J, Tien T, Moore C, et al. High glucose-induced downregulation of connexin 30.2 promotes retinal vascular lesions; implications for diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 2361-2366. DOI: 10.1167/iovs.12-10815.
- [11] Janssen-Bienhold U, Trümpler J, Hilgen G, et al. Connexin57 is expressed in dendro-dendritic and axo-axonal gap junctions of mouse horizontal cells and its distribution is modulated by light [J]. *J Comp Neurol*, 2009, 513(4): 363-374. DOI: 10.1002/cne.21965.
- [12] Shelley J, Dedek K, Schubert T, et al. Horizontal cell receptive fields are reduced in connexin57-deficient mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(12): 3176-3186. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04848.x.
- [13] 王凤翔, 何守志, 顾峥, 等. 维甲酸对人视网膜色素上皮细胞 Cx43 蛋白和 mRNA 表达的影响 [J]. *眼科新进展*, 2011, 31(4): 317-320. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2011.04.005. Wang FX, He SZ, Gu Z, et al. Retinoic acid on expression of Cx43 protein and mRNA in cultured human retinal pigment epithelial cells [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2011, 31(4): 317-320. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2011.04.005.
- [14] 毛俊峰, 刘双珍, 豆秀琼, 等. 视黄酸对豚鼠离体性近视眼视网膜色素上皮通透性的调控 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(12): 1117-1121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.12.005. Mao JF, Liu SZ, Dou XQ, et al. Regulation of retinoic acid on permeability of retinal pigment epithelial barrier in lens-induced myopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(12): 1117-1121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.12.005.
- [15] Zi Y, Deng Y, Zhao J, et al. Morphologic and biochemical changes in the retina and sclera induced by form deprivation high myopia in guinea pigs [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 105 [2024-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178637/>. DOI: 10.1186/s12886-020-01377-1.
- [16] van der Sande E, Haarman A, Quint WH, et al. The role of GJD2 (Cx36) in refractive error development [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(3): 5 [2024-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262731/>. DOI: 10.1167/iovs.63.3.5.
- [17] Laird DW, Lampe PD. Cellular mechanisms of connexin-based inherited diseases [J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(1): 58-69. DOI: 10.1016/j.teb.2021.07.007.
- [18] Zhang J, Green CR, Mugisho OO. Cell transdifferentiation in ocular disease: potential role for connexin channels [J/OL]. *Exp Cell Res*, 2021, 407(2): 112823 [2024-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34506760/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112823.
- [19] Ceroni F, Aguilera-Garcia D, Chassaing N, et al. New GJA8 variants and phenotypes highlight its critical role in a broad spectrum of eye

- anomalies [J]. *Hum Genet*, 2019, 138 (8-9) : 1027-1042. DOI: 10.1007/s00439-018-1875-2.
- [20] Meşe G, Richard G, White TW. Gap junctions: basic structure and function [J]. *J Invest Dermatol*, 2007, 127 (11) : 2516-2524. DOI: 10.1038/sj.jid.5700770.
- [21] Nielsen MS, Axelsen LN, Sorgen PL, et al. Gap junctions [J]. *Compr Physiol*, 2012, 2 (3) : 1981-2035. DOI: 10.1002/cphy.c110051.
- [22] 赵希伟, 刘倩, 滕飞, 等. 连接蛋白 43 的磷酸化在恶性肿瘤发生机制中的研究进展 [J]. *河北医药*, 2021, 43 (24) : 3812-3816. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.24.035.
- Zhao XW, Liu Q, Teng F, et al. Research progress on the mechanism of phosphorylation of connexin 43 in pathogenesis of malignant tumor [J]. *Hebei Med J*, 2021, 43 (24) : 3812-3816. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.24.035.
- [23] 王光亮, 吴雪梅. 缝隙连接蛋白及其阻断剂研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36 (8) : 792-796. DOI: 10.7683/xxyxyxb.2019.08.022.
- [24] Seemann N, Welling A, Rustenbeck I. The inhibitor of connexin Cx36 channels, mefloquine, inhibits voltage-dependent Ca^{2+} channels and insulin secretion [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 472 : 97-106. DOI: 10.1016/j.mce.2017.11.024.
- [25] Li Y, Jiang J, Yang J, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling participates in insulin-mediated regulation of pathological myopia-related factors in retinal pigment epithelial cells [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21 (1) : 218 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001063/>. DOI: 10.1186/s12886-021-01946-y.
- [26] Zhai J, Wang Q, Tao L. Connexin expression patterns in diseased human corneas [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7 (4) : 791-798. DOI: 10.3892/etm.2014.1530.
- [27] Berthoud VM, Gao J, Minogue PJ, et al. Connexin mutants compromise the lens circulation and cause cataracts through biomineralization [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (16) : 5822 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32823750/>. DOI: 10.3390/ijms21165822.
- [28] Mou YY, Zhao GQ, Lin JY, et al. Expression of connexin 43 and E-cadherin in choroidal melanoma [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4 (2) : 156-161. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.02.09.
- [29] DeVries SH, Qi X, Smith R, et al. Electrical coupling between mammalian cones [J]. *Curr Biol*, 2002, 12 (22) : 1900-1907. DOI: 10.1016/s0960-9822(02)01261-7.
- [30] Liang Z, Freed MA. Cross inhibition from ON to OFF pathway improves the efficiency of contrast encoding in the mammalian retina [J]. *J Neurophysiol*, 2012, 108 (10) : 2679-2688. DOI: 10.1152/jn.00589.2012.
- [31] Cowan CS, Abd-El-Barr M, van der Heijden M, et al. Connexin 36 and rod bipolar cell independent rod pathways drive retinal ganglion cells and optokinetic reflexes [J]. *Vision Res*, 2016, 119 : 99-109. DOI: 10.1016/j.visres.2015.11.006.
- [32] Hartveit E, Veruki ML. Electrical synapses between AII amacrine cells in the retina: function and modulation [J]. *Brain Res*, 2012, 1487 : 160-172. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.05.060.
- [33] Ishibashi M, Keung J, Morgans CW, et al. Analysis of rod/cone gap junctions from the reconstruction of mouse photoreceptor terminals [J/OL]. *Elife*, 2022, 11 : e73039 [2024-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35471186/>. DOI: 10.7554/eLife.73039.
- [34] Jin N, Zhang Z, Keung J, et al. Molecular and functional architecture of the mouse photoreceptor network [J/OL]. *Sci Adv*, 2020, 6 (28) : eaba7232 [2024-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32832605/>. DOI: 10.1126/sciadv.aba7232.
- [35] Zhou X, Pardue MT, Iuvone PM, et al. Dopamine signaling and myopia development: what are the key challenges [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 61 : 60-71. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.06.003.
- [36] Kothmann WW, Massey SC, O'Brien J. Dopamine-stimulated dephosphorylation of connexin 36 mediates AII amacrine cell uncoupling [J/OL]. *J Neurosci*, 2009, 29 (47) : 14903-14911 [2024-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940186/>. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3436-09.2009.
- [37] O'Brien J, Bloomfield SA. Plasticity of retinal gap junctions: roles in synaptic physiology and disease [J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2018, 4 : 79-100. DOI: 10.1146/annurev-vision-091517-034133.
- [38] Li H, Zhang Z, Blackburn MR, et al. Adenosine and dopamine receptors coregulate photoreceptor coupling via gap junction phosphorylation in mouse retina [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (7) : 3135-3150. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2807-12.2013.
- [39] Li H, Chuang AZ, O'Brien J. Regulation of photoreceptor gap junction phosphorylation by adenosine in zebrafish retina [J]. *Vis Neurosci*, 2014, 31 (3) : 237-243. DOI: 10.1017/S095252381300062X.
- [40] Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20 (4) : 227-241. DOI: 10.1038/s41580-018-0096-9.
- [41] Zhang Z, Li H, Liu X, et al. Circadian clock control of connexin36 phosphorylation in retinal photoreceptors of the CBA/CaJ mouse strain [J/OL]. *Vis Neurosci*, 2015, 32 : E009 [2024-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241696/>. DOI: 10.1017/S095252381500061.
- [42] Katti C, Butler R, Sekaran S. Diurnal and circadian regulation of connexin 36 transcript and protein in the mammalian retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (1) : 821-829. DOI: 10.1167/iovs.12-10375.
- [43] Zhang S, Lyuboslavsky P, Dixon JA, et al. Effects of cone connexin-36 disruption on light adaptation and circadian regulation of the photopic ERG [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61 (6) : 24 [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32531058/>. DOI: 10.1167/iovs.61.6.24.
- [44] Banerjee S, Wang Q, Zhao F, et al. Increased connexin36 phosphorylation in AII amacrine cell coupling of the mouse myopic retina [J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14 : 124 [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32547367/>. DOI: 10.3389/fncel.2020.00124.
- [45] Banerjee S, Wang Q, Tang G, et al. Functional connexin35 increased in the myopic chicken retina [J/OL]. *Vis Neurosci*, 2021, 38 : E008 [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33988110/>. DOI: 10.1017/S0952523821000079.
- [46] Yang GY, Liu FY, Li X, et al. Decreased expression of gap junction delta-2 (GJD2) messenger RNA and connexin 36 protein in form-deprivation myopia of guinea pigs [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132 (14) : 1700-1705. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000319.
- [47] Zhu Q, Yang G, Chen B, et al. Altered expression of GJD2 messenger RNA and the coded protein connexin 36 in negative lens-induced myopia of guinea pigs [J]. *Optom Vis Sci*, 2020, 97 (12) : 1080-1088. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001611.
- [48] Chakraborty R, Park HN, Hanif AM, et al. ON pathway mutations increase susceptibility to form-deprivation myopia [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 137 : 79-83. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.009.
- [49] Wang M, Aleman AC, Schaeffel F. Probing the potency of artificial dynamic ON or OFF stimuli to inhibit myopia development [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60 (7) : 2599-2611. DOI: 10.1167/iovs.18-26471.
- [50] Quint WH, Tadema K, de Vrieze E, et al. Loss of gap junction delta-2 (GJD2) gene orthologs leads to refractive error in zebrafish [J/OL]. *Commun Biol*, 2021, 4 (1) : 676 [2024-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34083742/>. DOI: 10.1038/s42003-021-02185-z.
- [51] Zhi Z, Xiang J, Fu Q, et al. The role of retinal connexins Cx36 and horizontal cell coupling in emmetropization in guinea pigs [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (9) : 27 [2024-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283211/>. DOI: 10.1167/iovs.62.9.27.
- [52] Shi Q, Teves MM, Lillywhite A, et al. Light adaptation in the chick retina: dopamine, nitric oxide, and gap-junction coupling modulate spatiotemporal contrast sensitivity [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 195 : 108026 [2024-06-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246982/>. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108026.
- [53] Teves M, Shi Q, Stell WK, et al. The role of cell-cell coupling in myopia development and light adaptation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 : 3036-3036.
- [54] Solouki AM, Verhoeven VJ, van Duijn CM, et al. A genome-wide association study identifies a susceptibility locus for refractive errors and myopia at 15q14 [J]. *Nat Genet*, 2010, 42 (10) : 897-901. DOI: 10.1038/ng.663.
- [55] 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 [J]. *Nat Genet*, 2020, 52 (4) : 401-407. DOI: 10.1038/s41588-020-0599-0.
- [56] 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 [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93 (2) : 264-277. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.016.
- [57] Li YT, Xie MK, Wu J. Association between ocular axial length-related genes and high myopia in a Han Chinese population [J]. *Ophthalmologica*, 2016, 235 (1) : 57-60. DOI: 10.1159/000439446.
- [58] Chen LJ, Li FF, Lu SY, et al. Association of polymorphisms in ZFX1B, KCNQ5 and GJD2 with myopia progression and polygenic risk prediction in children [J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105 (12) : 1751-1757. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-318708.
- [59] Haarman A, Enthoven CA, Tedja MS, et al. Phenotypic consequences of the GJD2 risk genotype in myopia development [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (10) : 16 [2024-06-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406332/>. DOI: 10.1167/iovs.62.10.16.
- [60] Tideman JW, Fan Q, Polling JR, et al. When do myopia genes have their effect? Comparison of genetic risks between children and adults [J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40 (8) : 756-766. DOI: 10.1002/gepi.21999.

(收稿日期:2024-06-20 修回日期:2025-01-08)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)