

毒蕈碱拮抗剂减缓近视发展的研究进展

陈辉 综述 蒋沁 审校

210029 南京医科大学附属眼科医院

通信作者:蒋沁, Email:jqin710@vip.sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.015

【摘要】 近视的患病人群在全世界范围内快速增加,关于近视的治疗方法研究已成为国际上眼科研究的热点之一。药物治疗是目前较为常用的减缓近视发展的方法,药物对近视发展的干预已成为越来越受期待的治疗方式,其中毒蕈碱拮抗剂减缓近视发展的效果已得到国内外的公认。毒蕈碱拮抗剂对不同 M 受体具有不同的干预途径和作用效果。本文中分析阿托品、哌仑西平、托吡卡胺和盐酸环戊通等毒蕈碱拮抗剂的药理、药效和不良反应以探究其临床应用的安全性和有效性,评估其临床价值,并对毒蕈碱拮抗剂治疗近视的应用和发展前景进行展望。

【关键词】 毒蕈碱拮抗剂; 近视; 抑制作用

基金项目: 南京医科大学科技发展基金面上项目 (2016NJMU067)

Advances of muscarinic antagonists slowing the progression of myopia Chen Hui, Jiang Qin

Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Jiang Qin, Email:jqin710@vip.sina.com

【Abstract】 The myopic population is growing rapidly worldwide, the treatment of myopia become one of the hot spots in ophthalmology. Medicine therapy of myopia is now commonly used to slow down the progression of myopia, and it has already been the most expected one. Among all the drugs, the effect of muscarinic antagonists has been recognized at home and abroad. Muscarinic antagonists, according to their different M receptors, own different interventional approaches and therapeutic effects. Muscarinic antagonists, such include atropine, pirenzepine, tropicamide and cyclopentolate, their pharmacology and adverse effects are analyzed in order to explore their safety and efficacy and evaluate their clinical value. This paper reviewed these aspects of muscarinic antagonists and raise the discussion and prospect of muscarinic antagonists in the treatment of myopia.

【Key words】 Muscarinic antagonists; Myopia; Inhibition

Fund program: Nanjing Medical University Science and Technology Development General Program (2016NJMU067)

近视是由于眼轴延长或曲率变化等原因引起的、造成平行光线汇聚于调节静止状态眼的视网膜前方而致视远不清的一种屈光状态。根据世界卫生组织和国际防盲协会公布的数据,目前美国、日本和中国的总人口中近视的患病率分别超过 25%、40% 和 31%。由于文化和人种的特点,中国人群的近视发病率极高,居世界第二,近视人口数量庞大,列全球第一;中国青少年中近视患病率更高,并且呈逐年递增趋势。中国学龄前儿童近视患病率约为 10%,而在高中毕业生中则高达 50%~80%^[1]。目前近视的治疗方法在减缓近视发展方面均有不同程度的效果,但是这些办法并不能真正做到让近视停止发展或者回退,只能减缓近视的发展^[2-4]。目前,最值得期待的近视治疗方式包括毒蕈碱拮抗剂、双焦软性角膜接触镜、角膜屈光手术、多焦眼镜和角膜塑形镜。Walline 等^[5]对多种近视的

干预措施效果进行 Meta 分析发现,近视矫正不足会轻微地增加近视的发展,欠矫要比足矫每年多增长 0.15 D;硬性透氧性角膜接触镜对近视增长无明显干预作用;渐进多焦眼镜、双光镜对近视发展有较小的减缓作用,配戴多焦点眼镜(包括渐进多焦和双光镜)比佩戴单光镜片的儿童每年近视少进展 0.16 D;角膜塑形镜对近视发展有 40% 的抑制作用^[6];减缓近视发展最大的正向影响因素是毒蕈碱拮抗剂。本文就毒蕈碱拮抗剂减缓近视发展的研究现状和进展进行综述。

1 毒蕈碱拮抗剂的作用机制

毒蕈碱受体为胆碱受体的一种,产生副交感神经兴奋效应,包括心脏活动抑制、支气管、胃肠平滑肌和膀胱逼尿肌收缩、消化腺分泌增加、瞳孔缩小等。毒蕈碱受体分为 *CHRM1*~

CHRM5 5 种不同的受体基因, 分别编码毒蕈碱受体蛋白质 M1 ~ M5^[7]。M1 ~ M5 受体与近视的发展相关, 抑制后会减缓近视的增长^[8], 另外 M2 和 M3 受体与虹膜括约肌、睫状肌及小梁网的收缩也相关^[9]。对毒蕈碱受体产生作用的药物分为激动剂和拮抗剂, 这些作用都涉及毒蕈碱受体的激活或者抑制, 与眼内的胆碱能副交感神经有关^[7]。

毒蕈碱受体拮抗剂对整个眼部结构均有影响。毒蕈碱受体拮抗剂主要通过 M3 胆碱能受体引起虹膜括约肌、睫状肌和小梁网的放松, 同时减少房水外流。在虹膜扩张方面, 毒蕈碱药物的影响对于不同物种有不同的原理, 但主要的放松作用还是通过 M3 受体实现的。在结膜方面, 毒蕈碱拮抗剂会抑制结膜杯状细胞分泌, 导致干眼。在角膜上, 毒蕈碱激动剂通过 M1 受体引起去极化和增加钙离子浓度。在视网膜中, 毒蕈碱受体的 5 个子类型都存在。在发育中的视网膜中, 乙酰胆碱表现为限制视网膜发育的嘌呤刺激和降低细胞的增生, 乙酰胆碱在视网膜的早期发育中起到重要作用。Mitchelson^[7] 采用 Western blot 法检测人类巩膜成纤维细胞的受体蛋白, 在表达毒蕈碱的 5 种受体的信使 RNA 时, 对 M1 和 M3 受体有更明显的表达。并且, 采用免疫组织化学法在巩膜冰冻切片中检测到了所有亚型。使用实时荧光定量 PCR 检测发现, 人体巩膜组织中 M3 受体的 mRNA 占 76%, M1、M2、M4 和 M5 受体的 mRNA 分别占 23%、0.000 7%、0.06% 和 0.7%。毒蕈碱受体被认为是巩膜成纤维细胞生长和发展的影响因素, 毒蕈碱受体拮抗剂作用于巩膜时, 考虑对近视有影响。Lin 等^[10] 研究发现, 毒蕈碱 M1 受体基因 *CHRM1* 的 S2、S4 型对高度近视进展非常敏感, *CHRM1* 的 S1、S2、S4 型与高度近视有关联。大量研究证明, 毒蕈碱拮抗剂能阻断轴性近视的发展。M3 受体在形觉剥夺性近视患眼巩膜上的表达上调, 阿托品治疗后其表达下调, M3 受体在近视的病理机制和通过毒蕈碱拮抗剂抑制近视发展中均起到重要作用。并且, 近视患眼的巩膜正常结构和代谢被打破, 在一些生物化学因子和生长因子的综合作用下, 巩膜的超微结构和机械特征均发生变化, 使得眼轴变长, 后极部巩膜渐渐变薄, 巩膜外基质重塑, 最终导致近视度数加深、巩膜葡萄肿形成。毒蕈碱受体拮抗剂可阻止巩膜软骨细胞 DNA 和蛋白多糖的合成, 影响巩膜的重塑^[8, 11-12]。

2 毒蕈碱拮抗剂

毒蕈碱拮抗剂通过可逆性阻断节后胆碱能神经支配的效应器上的 M 受体来发挥作用, 是国内外干预近视发展研究的热点药物, 也是目前延缓近视发展的最好治疗方式之一, 代表性药物有阿托品、哌仑西平、托吡卡胺、盐酸环戊通、喜巴辛、消旋山莨菪碱和后马托品。

2.1 阿托品 阿托品是一种茄属类植物颠茄的提取物, 为非选择性毒蕈碱受体拮抗剂, 对 M1 ~ M5 受体均有很高的亲和性。它是最早被运用到减缓近视发展的药物, 也是目前抑制效果最好的药物。

阿托品最初被认为作用的受体位置位于睫状肌上, 这符合调节过度是造成近视根本原因的学说。但是大量的动物实验

发现驳斥了这一说法, 例如阿托品对鸡的近视发展有很好的抑制作用, 但鸡的调节是由烟碱受体调控的。目前的主流观点认为, 阿托品是通过抑制眼轴的增长来阻止近视发展的, 而这又分 2 种观点: 一是阿托品的作用靶点位于巩膜上, 影响了巩膜中黏多糖的合成, 从而影响巩膜组织的增生和基质合成; 另一说法是阿托品的作用靶点位于视网膜上, 通过影响多巴胺神经递质从细胞器中释放, 从而影响视网膜的信号传导, 控制眼球的发育来抑制近视发展。McBrien 等^[13] 分析发现, 在大量动物实验和人体试验中高、中、低不同浓度的阿托品都被证明对抑制近视的发展有效, 但低浓度的阿托品达不到使巩膜组织产生变化的浓度。因此他们更倾向于认为, 阿托品的作用位点位于视网膜而不是巩膜, 并且睫状肌也不是主要作用部位, 其主要通过 M1 和 M4 受体途径进行调节。

虽然阿托品作用机制暂不明确, 但它抑制近视发展的效果是毋庸置疑的。阿托品被运用在很多亚洲国家的学龄儿童, 但是由于其具有瞳孔扩大和畏光的不良反应在欧美国家比较难以接受。所以在阿托品的使用浓度、作用效果和和不良反应之间寻找一个平衡点十分重要。Chua 等^[14] 研究发现, 局部使用质量分数 1% 阿托品滴眼液点眼干预 2 年, 近视增长了 (-0.28 ± 0.92) D, 眼轴长度基本无变化, 因此认为局部使用阿托品可以控制中低度近视儿童的近视度数和眼轴长度的进展, 效果可观并能耐受。但是 1% 阿托品不良反应较多, 可造成如瞳孔扩大、视物模糊、调节不足而影响日常学习和生活^[15-16]。因此 Chia 等^[17] 针对 0.5%、0.1%、0.01% 的阿托品滴眼液进行了临床试验, 干预 2 年后的近视发展程度分别为 (-0.30 ± 0.60) 、 (-0.38 ± 0.60) 和 (-0.49 ± 0.63) D; 眼轴的长度变化分别为 (0.27 ± 0.25) 、 (0.28 ± 0.28) 和 (0.41 ± 0.32) mm。虽然 3 个组不同浓度阿托品间最大近视度数差值为 0.19 D, 眼轴长度差值为 0.14 mm, 但这些数据的差异很小, 无明显的临床意义。而且 0.01% 阿托品滴眼液对调节和瞳孔直径的影响轻微, 对近视无影响。所以, 与 0.1% 和 0.5% 阿托品相比, 0.01% 阿托品的不良反应最小, 并且能够保持类似效果的近视控制能力^[18]。Chia 等^[19] 进行了关于阿托品的 5 年临床试验, 结果发现使用 0.01% 阿托品滴眼液的复发率最低, 并且引起最小的瞳孔扩大效应(瞳孔直径扩大至 0.8 mm) 和最小的调节损失(调节量变化为 2 ~ 3 D), 相比高浓度阿托品来说没有近视力的丧失。Chia 等^[20] 还对阿托品停药后的近视发展进行了观察研究, 发现持续用药 2 年、停药 36 个月后 0.5% 阿托品组、0.1% 阿托品组和 0.01% 阿托品组总的等效球镜度增加量分别为 (-1.15 ± 0.81) 、 (-1.04 ± 0.83) 和 (-0.72 ± 0.72) D, 阿托品停药后存在回弹现象, 0.5% 和 0.1% 阿托品使用后更明显, 0.01% 阿托品则较少出现回弹现象。从目前的研究进展来看, 0.01% 阿托品滴眼液相对于高浓度的阿托品来说有更好的近视控制效果和更小的不良发应, 后期停药后的近视反弹也更小^[21-22]。目前, 0.01% 阿托品滴眼液已正式运用于临床进行近视干预控制。正因为阿托品减缓近视发展效果明显, 所以进一步探究其具体的作用机制就显得尤为重要。

2.2 哌仑西平 哌仑西平是一种相对选择性毒蕈碱受体拮抗

剂,针对 M1/M4 受体^[7],在人体中的半衰期为 12 h。哌仑西平在欧洲有长期的使用史,通过口服来治疗消化不良和儿童内分泌失调,在儿童和成人中应用广泛且安全性高。由于哌仑西平的相对选择性对 M3 受体无影响,所以它对瞳孔和睫状肌的影响相对较小,对近视发展有部分抑制作用且不良反应非常小。

哌仑西平减缓近视发展的机制是目前的研究热点。1991 年出现了最早的关于对鸡进行近视干预实验的报道,并建议将哌仑西平应用到近视的控制中。Truong 等^[23]研究了树鼩的视网膜中 M1 受体的基因和 mRNA 的表达,发现发展中或恢复中的近视眼和对照眼均无明显区别,因此推测视网膜中的 M1 受体与近视的恢复和发展均无关系。所以,哌仑西平应该是作用于视网膜外(睫状体、脉络膜、巩膜)的一些组织上的 M1 受体,或者其他类型的受体,从而起到抑制近视发展的作用。最近, Qian 等^[24]在光诱导近视的豚鼠模型中,通过免疫组织化学染色发现,使用哌仑西平组的酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)阳性细胞数较其他治疗组显著增加,这表明 TH 的表达水平与屈光度数和眼轴长度的改变量均呈高度正相关;哌仑西平的使用会降低基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)mRNA 的表达,增加基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)mRNA 的表达,所以哌仑西平可以改善单色光诱导的近视豚鼠模型的预后可能与调节巩膜中 MMP-2 和 TIMP-2 的平衡以及视网膜中的 TH 有关。关于哌仑西平的另一种选择性受体 M4 的作用效果, Cottrill 等^[25]通过喜巴辛(选择性 M2/M4 受体抑制剂)进行了实验,表明 M4 也有控制近视的效果。研究表明,哌仑西平可以抑制形觉剥夺性近视鸡的眼轴增长,并且长久抑制近视的发展,后续又成功通过眼内注射阻止了猴、树鼩、鸡的实验性近视的发展^[7]。

在早期的一些实验中,哌仑西平滴眼液及眼用凝胶都已被证实对正常人及近视儿童无害。Bartlett 等^[26]对儿童使用哌仑西平眼用凝胶的安全性、耐受性以及瞳孔和调节的影响量级进行分析,结果显示质量分数 0.5% 哌仑西平滴眼液点眼后 1 h,明光或暗光下平均瞳孔放大量小于 1 mm。虽然增加哌仑西平的浓度会使瞳孔放大量变大,但明暗光下瞳孔放大量均保持在 1 mm 以内。点眼后 12 h,每组的瞳孔大小与各自的基线瞳孔大小比较差异无统计学意义。对调节的影响也同样轻微,总体来说不良反应较轻,是儿童局部用药的理想选择。Siatkowski 等^[27]研究发现,经过 2% 哌仑西平眼用凝胶局部涂眼,每天 2 次,治疗后 2 年,用药组近视增长量为 -0.58 D,对照组为 -0.99 D,所以长期使用哌仑西平也同样有效,但抑制眼轴增长效果不佳。质量分数低于 2% 的哌仑西平会产生比较小的瞳孔扩大症状,对近视儿童调节的影响偏小,儿童接受性比较好。这种 2% 哌仑西平含有羟丙甲纤维素,加入质量分数 0.005% 苯扎氯铵进行保存。

2% 哌仑西平对近视有延缓作用,对近视人群的近视增长有持续有效的控制作用,且其不良反应在临床上可以接受。哌仑西平具有的明显延缓近视发展的能力和非 M3 相关性为小儿近视发展的机制与视网膜有关而非调节相关提供了依据。哌

仑西平能减缓 44% 的近视发展,并且其对瞳孔和调节的影响极小,是一种较理想的控制近视进展的药物^[4]。但哌仑西平有效的结果和可接受的安全性需要更多的临床试验来评估,并且需要进一步的大数据来描述其安全性。目前来说,哌仑西平的具体作用机制尚不明确,有待进一步探究,但是相对较轻的不良反应和稳定的效果使其能在近视控制药物中占据一席之地。

2.3 托吡卡胺 托吡卡胺是一种人工合成、起效迅速的睫状肌麻痹剂,是 M2 受体拮抗剂,具有阿托品样的抗乙酰胆碱作用,能够松弛睫状肌,放大瞳孔,阻滞调节^[28-30]。托吡卡胺滴眼液有 0.25%、0.5% 和 1% 3 个质量分数,代谢迅速,30 min 起效,约 5 h 即可完全恢复眼的正常调节功能,药物浓度越高,睫状肌麻痹强度越大^[31-32],目前临床上主要用于快速扩瞳和假性近视的治疗。部分学者认为人眼观察物体时,视网膜细胞处理分析接收到的图像,将信号传递给脉络膜,脉络膜处理后会调节巩膜细胞外基质的合成和性质。阅读的调节滞后产生了长时间的视网膜远视离焦,改变了视网膜到巩膜途径的信息传递,使眼轴相较于正常眼更迅速地伸长。那么通过减少调节滞后应可以控制近视的发展。托吡卡胺是应用较早的扩瞳药,将其用作近视的预防虽然是一种未标示的用途,但具有较好的安全性。并且在睡前用药,瞳孔扩大和调节麻痹的效果会在次日早晨消失,所以早期就有学者将其纳入近视干预的研究。

早期在近视鸡眼的实验中发现,托吡卡胺阻断形觉剥夺近视的作用效果与哌仑西平相同。由于这个结论,托吡卡胺后来一直被研究是否可能干预人类近视的发展。因为托吡卡胺存在自身的优点,它对瞳孔的放大作用和麻痹调节的效果比阿托品小很多,而且持续时间短,相对的不良反应也很小。早在 1966 年就有评价托吡卡胺对近视干预效果的研究,证明托吡卡胺是有效的,但是这个试验并不是一个随机试验,结果值得商榷。随着研究进一步完整规范,很多学者研究发现,托吡卡胺的效果并不理想。Schwartz^[33]曾对 25 对双胞胎进行配对试验,使用托吡卡胺联合双光镜治疗近视对比单纯的单光镜治疗近视,经过 3.5 年的随访后发现在近视的发展上并无明显区别。虽然在一些日本的研究中也存在过有利于托吡卡胺的结果,但这些结果在临床意义上的意义不大^[34]。

不过,托吡卡胺对假性近视的预防是有效的,托吡卡胺短期内使用能够有效解除青少年假性近视的调节痉挛和调节麻痹现象,而且无明显药物不良反应,具有临床使用价值^[35]。目前,国际上尚缺少关于托吡卡胺的大数据临床随机对照试验。虽然过去很多临床研究的结果不一致,无法确定托吡卡胺对人近视干预的确切作用,但是其在动物实验中的有效性是明确的,这为进一步的研究增加了信心,建议有更多的临床随机对照试验研究托吡卡胺对儿童近视发展的控制作用。

2.4 盐酸环戊通 盐酸环戊通是一种人工合成的抗胆碱药物,具有强效的睫状肌麻痹作用,效果仅次于阿托品,其作为睫状肌麻痹药物已在欧美国家使用 50 多年,是国际上儿童屈光筛查的一线扩瞳药物。美国临床眼科指南认为盐酸环戊通是最有效的睫状肌麻痹药物,它起效快速,局部使用睫状肌麻痹效果接近于阿托品^[36-37]。由于其类似于阿托品的作用效果,

部分研究者考虑其是否具有相似的抑制近视发展的效果。早期有研究比较了 1% 阿托品、质量分数 1% 盐酸环戊通和生理盐水抑制近视发展的效果,随访 1 年结果发现阿托品组、盐酸环戊通组和生理盐水组的近视分别平均增长了 0.219、0.578 和 0.914 D,分析得出阿托品和盐酸环戊通对近视发展有延缓作用。但是目前国际上尚缺少盐酸环戊通相关的动物近视干预实验及大数据的随机对照临床试验,大部分都是评价盐酸环戊通睫状肌麻痹效果的研究。盐酸环戊通是一种非常好的睫状肌麻痹药物,但它是不是一种好的近视发展干预药物仍有待进一步探究。

2.5 喜巴辛 喜巴辛是一种选择性 M2/M4 受体拮抗剂。研究者认为它可以作为 M4 受体对近视发展影响的研究对象。之所以它被选择作为 M4 受体的拮抗剂,是因为喜巴辛本身对 M4 的亲合性是 M1 的 15 倍,而且最初就有研究证明,M2 受体对近视的发展没有影响^[38]。Cottrill 等^[25]研究了喜巴辛对小鸡近视发展的干预作用,他们用 100、200、400、600、800 μg 喜巴辛分别对形觉剥夺的鸡行眼内注射,持续 5 d,生理盐水注射眼相对于喜巴辛注射眼出现了明显的近视 $[-16.2 \pm 0.9] \text{D}$,眼轴也明显增长 $[(0.40 \pm 0.04) \text{mm}]$,而且眼内注射喜巴辛对近视发展和眼轴延长的作用均依赖于药物剂量的大小,剂量 $\geq 400 \mu\text{g}$ 时对近视的抑制效果非常明显,当剂量达到 800 μg 时,几乎已经能够完全阻止近视的发展,治疗眼和对侧眼几乎无差别。半数有效量(50% effective dose, ED50)的 450 μg 和 480 μg 喜巴辛比较适合用来抑制近视发展和眼轴延长。从目前的研究结果来看,M4 受体拮抗剂喜巴辛对于抑制轴性近视的发展是有效的,并且未发现对视网膜的毒性作用;其有效性也说明了毒蕈碱拮抗剂抑制近视发展不是单一通过 M1 受体介导的,M4 受体也是一条途径。目前,喜巴辛的应用还局限于动物实验阶段,它对人体及眼部组织的损伤及不良反应观察还需要大量的试验研究来证明。

2.6 消旋山莨菪碱 消旋山莨菪碱是由人工合成山莨菪碱的方法制得的一种新的阿托品类毒蕈碱拮抗剂,作用效果与阿托品相似,可使平滑肌明显松弛,并能解除血管痉挛(尤其是微血管),同时有镇静作用,但扩瞳和抑制腺体(如唾液腺)分泌的作用较弱^[39]。质量分数 0.5% 和 0.05% 的消旋山莨菪碱滴眼液被运用于儿童扩瞳和近视治疗^[40]。李涛等^[41]对 93 名儿童进行了 0.05% 消旋山莨菪碱防治儿童近视的临床观察,试验组使用 0.05% 消旋山莨菪碱,对照组不使用药物,每晚 1 次,随访 1 年发现 2 个组等效球镜度数和眼轴长度变化差异均无统计学意义,说明 0.05% 消旋山莨菪碱对儿童近视进展和眼轴延长的控制作用不明显。因此消旋山莨菪碱抑制近视发展的有效性和药物浓度相关性仍有待进一步探讨。

2.7 后马托品 后马托品是一种合成抗胆碱药,临床上用于睫状肌麻痹扩瞳,作用效果与阿托品接近,其特点是扩瞳和麻痹睫状肌的时间较短,一般半天至 1 d 即可恢复,并且无抑制腺体分泌的不良反应^[39,42-43]。后马托品应用于控制近视的研究在 1990 年就被报道过,Nesterov 等^[44]为了控制低中度近视的发展,于结膜囊注射后马托品,每晚 1 次,30 d 为 1 个疗程,

每 2~3 个月再次注射 1 个疗程。随访 3 年发现,接受治疗的患眼 58%~65% 形成了稳定的近视,35%~42% 没有形成稳定的近视,年增长度数为 0.15 D,而对照组自行稳定的患眼占 27%,调节没有改变。后马托品对近视的抑制效果存在,但是从临床数据上来讲并没有太大的效果,所以它对控制近视发展的临床价值目前来说并不高,主要价值还是作为睫状肌麻痹药物来放松调节缓解疲劳。但是由于后马托品与阿托品的相似性,其对近视的抑制效果值得进一步研究。

3 展望

延缓或者阻止近视的发展具有重要的公共卫生意义,面对越来越多的近视人数和近视低龄化,我们需要更多、更有效的途径来干预近视的进程。近年来,毒蕈碱拮抗剂的研究成果让我们看到了控制近视发展的一条希望之路,其多样性和有效性使我们信心倍增。目前来说,0.01% 阿托品已在各方面证实了其高效性和较轻的不良反应,但是其具体的作用机制还存在争论。部分学者怀疑阿托品抑制近视发展可能除了通过拮抗乙酰胆碱外,还有其他受体的作用,因为许多其他的毒蕈碱拮抗剂(包括选择性和非选择性)完全达不到像阿托品那样能明显抑制近视发展的作用,还需要进一步研究。其他的毒蕈碱拮抗剂,如哌仑西平、托吡卡胺、喜巴辛等,不但有干预近视发展的作用,而且与阿托品相比不良反应较轻,安全性较高,并且部分毒蕈碱拮抗剂具有相对选择性,其针对性更强,作用效果更明确,实验思路也更清晰,它们都是毒蕈碱拮抗剂干预近视发展研究中必不可少的一部分。阿托品与其他毒蕈碱拮抗剂在大部分动物实验中的药理特点还不够鲜明,在哺乳类动物树鼩中,已有证据证明是通过 M1 受体调控,而在数目最大的鸡模型中,各种选择性毒蕈碱拮抗剂尚不能确定对应哪一种受体,这也是一个国际性难题。并且到底哪种受体亚型调控了减缓近视发展的基因,这些都需要我们进一步的研究分析和实验来解决。希望在不久的将来,随着对基因学研究的深入,能够阐明毒蕈碱拮抗剂干预近视发展的机制,以利于近视的治疗和控制。

参考文献

- [1] 谢红莉,谢作楷,叶景,等.我国青少年近视现患率及相关因素分析[J].中华医学杂志,2010,90(7):439-442. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.07.003. Xie HL, Xie ZK, Ye J, et al. Analysis of correlative factors and prevalence on China's youth myopia[J]. Nat Med J CHN, 2010, 90(7): 439-442. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.07.003.
- [2] Walline JJ. Myopia control; a review [J]. Eye Contact Lens, 2016, 42(1):3-8. DOI:10.1097/ICL.0000000000000207.
- [3] Smith MJ, Walline JJ. Controlling myopia progression in children and adolescents[J]. Adolesc Health Med Ther, 2015, 6: 133-140. DOI: 10.2147/AHMT.S55834.
- [4] Cooper J, Schulman E, Jamal N. Current status on the development and treatment of myopia[J]. Optometry, 2012, 83(5): 179-199.
- [5] Walline JJ, Lindsley K, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children [DB/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (12): CD004916 [2016-10-20]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004916.pub3/full>. DOI: 10.1002/14651858.CD004916.pub3.
- [6] Turnbull PR, Munro OJ, Phillips JR. Contact lens methods for clinical

- myopia control[J]. *Optom Vis Sci*, 2016, 93(9): 1120-1126. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000957.
- [7] Mitchelson F. Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on ocular function[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, 208: 263-298. DOI: 10.1007/978-3-642-23274-9_12.
- [8] Lin HJ, Wan L, Chen WC, et al. Muscarinic acetylcholine receptor 3 is dominant in myopia progression[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(10): 6519-6525. DOI: 10.1167/iovs.11-9031.
- [9] Barathi VA, Kwan JL, Tan QS, et al. Muscarinic cholinergic receptor (M2) plays a crucial role in the development of myopia in mice[J]. *Dis Model Mech*, 2013, 6(5): 1146-1158. DOI: 10.1242/dmm.010967.
- [10] Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. Muscarinic acetylcholine receptor 1 gene polymorphisms associated with high myopia[J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 1774-1780.
- [11] Mo J, Duan AL, Chan SY, et al. Application of optical coherence tomography in assessment of posterior scleral reinforcement for pathologic myopia[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(12): 1761-1765. DOI: 10.18240/ijo.2016.12.10.
- [12] Metlapally R, Wildsoet CF. Scleral mechanisms underlying ocular growth and myopia[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 134: 241-248. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.05.005.
- [13] McBrien NA, Stell WK, Carr B. How does atropine exert its anti-myopia effects? [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2013, 33(3): 373-378. DOI: 10.1111/opo.12052.
- [14] Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(12): 2285-2291.
- [15] Yi S, Huang Y, Yu SZ, et al. Therapeutic effect of atropine 1% in children with low myopia[J]. *J AAPOS*, 2015, 19(5): 426-429. DOI: 10.1016/j.jaapos.2015.04.006.
- [16] Lin L, Lan W, Liao Y, et al. Treatment outcomes of myopic anisometropia with 1% atropine: a pilot study[J]. *Optom Vis Sci*, 2013, 90(12): 1486-1492. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000097.
- [17] Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2) [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(2): 347-354. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.07.031.
- [18] Nishiyama Y, Moriyama M, Fukamachi M, et al. Side effects of low dose atropine[J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2015, 119(11): 812-816.
- [19] Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(2): 391-399. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.07.004.
- [20] Chia A, Chua WH, Wen L, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5% [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(2): 451-457. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.09.020.
- [21] Morgan IG, He M. An important step forward in myopia prevention: low-dose atropine[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(2): 232-233. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.012.
- [22] Cooper J, Eisenberg N, Schulman E, et al. Maximum atropine dose without clinical signs or symptoms[J]. *Optom Vis Sci*, 2013, 90(12): 1467-1472. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000037.
- [23] Truong HT, Cottrill CL, Gentle A, et al. Pirenzepine affects scleral metabolic changes in myopia through a non-toxic mechanism[J]. *Exp Eye Res*, 2002, 74(1): 103-111.
- [24] Qian L, Zhao H, Li X, 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[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1373-1378. DOI: 10.1007/s12013-014-0359-9.
- [25] Cottrill CL, Truong HT, McBrien NA. Inhibition of myopia development in chicks using himbacine: a role for M(4) receptors? [J]. *Neuroreport*, 2001, 12(11): 2453-2456.
- [26] Bartlett JD, Niemann K, Houde B, et al. A tolerability study of pirenzepine ophthalmic gel in myopic children[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2003, 19(3): 271-279.
- [27] Siatkowski RM, Cotter SA, Crockett RS, et al. Two-year multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia[J]. *J AAPOS*, 2008, 12(4): 332-339. DOI: 10.1016/j.jaapos.2007.10.014.
- [28] Zhu X, Chen M, Dai J, et al. The effect of 0.5% tropicamide/0.5% phenylephrine mixed eye drop in Chinese adults with myopia and its inter-eye difference in refractive outcomes [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(3): 481-487. DOI: 10.1185/03007995.2013.861348.
- [29] Ka AM, de Medeiros ME, Sow AS, et al. Objective refraction in black children: cyclopentolate and tropicamide combination, a reliable alternative to atropine? [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2014, 37(9): 689-694. DOI: 10.1016/j.jfo.2014.05.005.
- [30] Lux AL, Degoumois A, Barjol A, et al. Combination of 5% phenylephrine and 0.5% tropicamide eyedrops for pupil dilation in neonates is twice as effective as 0.5% tropicamide eyedrops alone[J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(2): 165-169. DOI: 10.1111/aos.13175.
- [31] Portes AJ, Barbosa AC, de Mello GL, et al. Tropicamide 1% mydriatic effect: comparison between spray in closed eyes and eye drops in open eyes[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(6): 632-635. DOI: 10.1089/jop.2011.0253.
- [32] Tsai IL, Tsai CY, Kuo LL, et al. Transient changes of intraocular pressure and anterior segment configuration after diagnostic mydriasis with 1% tropicamide in children[J]. *Clin Exp Optom*, 2012, 95(2): 166-172. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2011.00677.x.
- [33] Schwartz JT. Results of a monozygotic cotwin control study on a treatment for myopia[J]. *Prog Clin Biol Res*, 1981, 69 Pt C: 249-258.
- [34] Hosaka A. Myopia prevention and therapy. The role of pharmaceutical agents. Japanese studies[J]. *Acta Ophthalmol Suppl*, 1988, 185: 130-131.
- [35] 谭广棉, 杨秀章, 方俊宏, 等. 托吡卡胺眼液防治儿童假性近视的疗效分析[J]. *中国实用眼科杂志*, 2007, 25(7): 765-766.
- [36] Costa D, Leiva M, Coyo N, et al. Effect of topical 1% cyclopentolate hydrochloride on tear production, pupil size, and intraocular pressure in healthy Beagles[J]. *Vet Ophthalmol*, 2016, 19(6): 449-453. DOI: 10.1111/vop.12323.
- [37] Arici C, Turk A, Ceylan OM, et al. Effects of 1% cyclopentolate hydrochloride on anterior segment parameters obtained with Pentacam in young adults[J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2014, 77(4): 228-232.
- [38] Stone RA, Lin T, Laties AM. Muscarinic antagonist effects on experimental chick myopia[J]. *Exp Eye Res*, 1991, 52(6): 755-758.
- [39] Whelan NC, Castillo-Alcala F, Lizarraga I. Efficacy of tropicamide, homatropine, cyclopentolate, atropine and hyoscine as mydriatics in Angora goats[J]. *N Z Vet J*, 2011, 59(6): 328-331. DOI: 10.1080/00480169.2011.609476.
- [40] Chen Z, Li T, Yao P, et al. Effects of 0.05% racanisodamine on pupil size and accommodation[J]. *Optom Vis Sci*, 2010, 87(12): 966-970. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181fc6445.
- [41] 李涛, 周晓东, 陈志, 等. 消旋山莨菪碱(0.05%)防治近视的临床观察[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2013, 13(1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2420.2013.01.009.
- [42] Li T, Zhou XD, Chen Z, et al. Clinical observation of 0.05% racanisodamine in myopia prevention and treatment [J]. *Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngol*, 2013, 13(1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2420.2013.01.009.
- [43] Joshaghani M, Nazari H, Ghasemi FK, et al. Effect of Homatropine eye drops on pain after photorefractive keratectomy: a pilot study[J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2013, 27(2): 83-85. DOI: 10.1016/j.sjopt.2012.07.003.
- [44] Bhatia J. Effect of tropicamide and homatropine eye drops on a-scan parameters of the phakic normal eyes[J]. *Oman Med J*, 2011, 26(1): 23-25. DOI: 10.5001/omj.2011.06.
- [45] Nesterov AP, Svirin AV, Lapochkin VI. Drug therapy of progressive myopia[J]. *Vestn Oftalmol*, 1990, 106(2): 25-28.

(收稿日期: 2017-02-22)

(本文编辑: 刘艳)