

阿托品控制近视相关机制研究进展

宫博腾 综述 魏瑞华 审校

300384 天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼科研究所 天津医科大学眼视光学院

通信作者:魏瑞华,Email:rwei@tmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.011

【摘要】 随着近视患病率以及高度近视患病率的逐年上升,青少年近视防控方法倍受关注。阿托品作为较早用于控制近视的药物,其临床效果已在循证医学方法中得到肯定,但是其作用机制不明。研究发现,阿托品抑制实验性近视进展的作用部位可能并不与睫状肌调节相关,或睫状肌并非主要作用靶点。目前阿托品近视控制机制的研究多关注在视网膜和巩膜。近年来应用高选择性毒蕈碱样(M)受体拮抗剂及其他药物的联合应用发现,阿托品控制近视进展可能与多个M受体相关,同时与多巴胺分泌、 γ -氨基丁酸能通路蛋白改变、一氧化氮(NO)生成、早期生长反应(EGR)-1表达、巩膜蛋白改变等相关。本文就阿托品在实验性近视眼中发挥控制近视作用的作用部位,与胆碱能通路、多巴胺能通路、 γ -氨基丁酸能通路、NO分泌、EGR-1表达、巩膜重塑过程等的关系进行综述,并对阿托品控制近视作用的研究进行展望。

【关键词】 阿托品;近视;M受体;抑制作用

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81770901);天津市科技委员会互联网跨界融合创新项目(17ZXHLSY00070)

Research progress on mechanism of atropine in controlling myopia Gong Boteng, Wei Ruihua

Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin Medical University Eye Institute, College of Optometry and Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Wei Ruihua, Email: rwei@tmu.edu.cn

[Abstract] The prevalence of myopia and high myopia has gradually increased, increased myopia is associated with an enhanced risk of pathological ocular complications and may lead to blinding disorders. The optometrists and parents initially pay more attention to juvenile myopia prevention and control. Atropine is the previous drug used to control myopia, and the evidence-based medicine has corroborated its clinical effect. However, its mechanism has been undetermined yet. It has been reported that the effective locations of atropine in inhibiting experimental myopia may be not related to the accommodation of ciliary muscle or the ciliary muscle is not the primary target, more and more attention is currently focused on the retina and sclera. Recently, the application of the highly selective muscarinic receptor antagonists and the combination of other drugs have been found that atropine exerts its myopia-controlling effect may be linked to multiple M receptors, and with the secretion and expression of dopamine, nitric oxide (NO), early growth response (EGR)-1, the protein change of the sclera and γ -aminobutyric acid (GABA)ergic signaling pathway. This paper reviewed the atropine on controlling experimental myopia in effective locations and its relationship with the cholinergic pathway, the dopamine pathway, the GABA pathway, the secretion of NO, the expression of EGR-1, and the process of scleral remodeling, hence offers the prospects for the study of atropine in myopia control.

[Key words] Atropine; Myopia; Muscarinic receptors; Inhibition

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770901); Project of Internet Cross-border Integration Innovation supported by Science and Technology Committee of Tianjin Municipal (17ZXHLSY00070)

近视是世界范围内视力损伤和盲的常见原因之一,呈发病年龄提前、患病率随年龄逐年上升的趋势,一般在18~20岁趋于稳定。在中国,7岁儿童近视的年发病率为10%~14%,14岁中学生近视患病率为74.3%,大学生的近视和高度近视患病

率分别高达95.5%和19.5%,预测2050年全球近视的患病率达49.8%,高度近视患病率为9.8%^[1-4]。近视,尤其是高度近视可引起一系列眼部并发症,如白内障、青光眼、视网膜脱离、黄斑变性等,严重时致低视力或盲^[5]。因此,迫切地需要探

素青少年近视控制方法及其作用机制。目前用于近视防控的方法有环境方法(如增加光照时间或频次)、行为方法(如增加户外活动时间)、光学方法(包括角膜塑形镜和多焦点软性角膜接触镜等)和眼局部药物治疗(包括 M 受体拮抗剂,以阿托品滴眼液控制近视效果最佳)^[6-8]。

阿托品,又名混旋莨菪碱,是从植物颠茄、洋金花或莨菪等提出的生物碱,也可人工合成。阿托品是非选择性 M 受体拮抗剂,具有松弛平滑肌、解除平滑肌痉挛、扩瞳和睫状肌麻痹等作用。阿托品是较早应用于近视控制的药物,早在 20 世纪六七十年代,Young^[9] 和 Bedrossian^[10-11] 分别在猴子和儿童中探究并验证了阿托品对近视的控制效果。近年来,大量的临床随机双盲对照研究证明了不同浓度阿托品的有效性和安全性^[12-14]。阿托品滴眼液每年控制近视进展约在 50% 以上^[6,15-17]。目前,阿托品控制近视的作用机制尚不十分明确,本文就阿托品控制近视的相关机制进行综述。

1 阿托品控制近视的作用部位

1.1 阿托品控制近视与睫状肌调节的关系

在近视发病机制的假设中,曾提出近视发展与睫状肌调节相关^[18-20]。Sato^[21] 的调节紧张学说认为长期使用调节可造成睫状肌调节紧张,故推测采用阿托品放松和解除调节张力可达到青少年近视控制的作用。阿托品可阻断哺乳动物睫状肌 M 受体,从而缓解睫状肌的调节张力,而小鸡的睫状肌是横纹肌,受烟碱(nicotine, N)样受体调节支配,故阿托品不能使小鸡睫状肌麻痹^[22-23]。McBrien 等^[24] 向小鸡形觉剥夺性近视(form deprivation myopia, FDM)模型眼玻璃体腔注射质量分数 0.01% 阿托品后 8 d 可诱导形成 -2.8 D 近视,眼轴延长 0.21 mm,而假注射组和生理盐水注射组小鸡分别诱导形成 -18.5 D 近视和 -20.9 D 近视,眼轴分别延长 1.04 mm 和 1.00 mm,即阿托品仍然可以显著抑制小鸡近视的形成和进展,提示阿托品通过非调节性机制抑制近视,或睫状肌调节麻痹不是阿托品近视控制的唯一靶点。

1.2 阿托品控制近视与后极部的关系

近年来,阿托品近视控制机制的研究主要集中在视网膜和巩膜^[25]。Fischer 等^[26] 向小鸡 FDM 模型玻璃体腔内注射乙基胆碱氮芥丙啶(ethylcholine mustard aziridinium ion, ECMA)和使君子氨酸(quisqualic acid, QA)破坏其视网膜神经上皮层的胆碱能无长突细胞,治疗组每日向玻璃体腔注射阿托品 40 μg,对照组同法向玻璃体腔注射 0.1 mol/L PBS;与对照组相比,治疗组眼轴无明显增长,即阿托品仍有近视控制的效果,提示阿托品近视控制不是作用在视网膜神经上皮层。相似地, Tigges 等^[27] 制作恒河猴 FDM 模型,并应用质量分数 0.25% 阿托品点眼,每天 1 滴,持续点眼 33~39 周,发现虹膜和睫状体上 M 受体密度轻微增加,但视网膜 M 受体密度无明显变化,提示阿托品可能作用于视网膜神经上皮层外的 M 受体,如脉络膜、视网膜色素上皮或巩膜的 M 受体。Lind 等^[28] 分离小鸡 FDM 模型巩膜软骨细胞,加入不同浓度阿托品进行细胞培养,观察到阿托品抑制小鸡巩膜软骨细胞 DNA 和葡胺聚糖生成的半数抑制

浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)为 10 μmol/L。之后 Diether 等^[29] 也通过向小鸡离焦诱导性近视(lens induced myopia, LIM)模型玻璃体腔注射不同浓度阿托品,观察到注射 72 nmol 阿托品可以抑制 50% LIM,根据药物扩散实验^[27,30],推算出阿托品的 IC₅₀ 为 14 μmol/L,与 Lind 等^[28] 的研究结果接近,推测阿托品抑制小鸡实验性近视的作用部位在巩膜上。Gallego 等^[31] 研究发现,小鸡 FDM 模型巩膜纤维层变薄、软骨层变厚,而玻璃体腔注射阿托品可逆转形觉剥夺引起的形态改变,使小鸡巩膜纤维层变厚,软骨层变薄,甚至恢复到正常水平,从而使屈光状态恢复,眼轴延长停止,提示阿托品可能是通过作用于巩膜纤维层来抑制近视进展。

以往认为应用高浓度(质量分数 1%)阿托品才能抑制近视进展,推测高浓度阿托品更可能直接作用于巩膜上 M 受体。Arumugam 等^[32] 向树鼯近视模型玻璃体腔注射高选择性 M4 受体拮抗剂 MT-3 和 M1 受体拮抗剂 MT-7,控制其浓度在 nmol 级别时,仍然可以有效控制近视进展,而在脉络膜和巩膜组织中,拮抗剂浓度可能在 pmol 级别,低于其发挥作用的阈值。在小鸡 FDM 和 LIM 模型中观察到注射阿托品等 M 受体拮抗剂 20 μl 可以抑制脉络膜变薄^[33-34],去除视网膜神经上皮层的离体眼杯培养后出现脉络膜短暂增厚现象,推测 M 受体拮抗剂在视网膜色素上皮发挥抑制眼球生长作用,使脉络膜脉络膜增厚。故阿托品的调控部位也可能在视网膜上。

2 阿托品控制近视的相关作用因子

2.1 胆碱能 M 受体

自从 1977 年 Wiesel 等^[35] 发现猕猴眼睑缝合能成功诱导近视模型后,在鸡、小鼠、树鼯和豚鼠等动物中也成功建立近视模型,使得探究阿托品控制近视的机制成为可能。阿托品是非选择性 M 受体拮抗剂,而人眼视网膜、脉络膜、巩膜中存在 M1、M2、M3、M4 和 M5 受体,为确定参与阿托品控制眼轴增长的受体类型,Stone 等^[36] 观察到结膜下注射 M1/M4 受体拮抗剂哌仑西平对小鸡 FDM 模型眼轴增长有抑制作用。后来的研究发现,小鸡眼组织中并没有 M1 受体,但 M2 受体与哌仑西平的亲和力较强,是哺乳动物的 10 倍^[37-38],同时哌仑西平也被证实能有效控制树鼯 LIM 模型眼轴的增长^[39]。另外, Cotttriall 等^[40] 研究发现,玻璃体腔注射 M2/M4 受体拮抗剂喜巴辛(himbacine)也可以抑制小鸡 FDM 模型眼轴的增长。单纯应用 M2 受体拮抗剂在小鸡近视模型中无效^[36,41]。McBrien 等^[33] 研究发现, M3 受体拮抗剂 MT-3 能有效控制小鸡 FDM 的进展,而 M1 受体拮抗剂 MT-7 在鸡 FDM 模型中无效。之后, Arumugam 等^[32] 对树鼯 LIM 和 FDM 模型眼分别玻璃体腔注射 220 nmol/L MT-3 和 MT-7,结果显示 MT-3 和 MT-7 可以完全抑制近视进展。鉴于以上研究结果,推测 M2 和 M4 受体在小鸡 FDM 模型中发挥作用, M1 和 M4 受体在树鼯 LIM 模型中发挥作用,阿托品可能通过作用于 M1 和 M4 受体来控制近视的进展。

Barathi 等^[42] 建立小鼠 LIM 模型后 2 周,每天结膜下注射 1% 阿托品溶液 10 μl,连续注射 4 周发现,小鼠巩膜组织 M1、M3 和 M4 受体 mRNA 表达上调, M2 和 M5 受体 mRNA 表达无

明显差异。Lin 等^[43]建立叙利亚仓鼠 FDM 模型,每天 1% 阿托品滴眼液点眼 1 次,连续点眼 31 d 后免疫组织化学方法检测发现 FDM 眼巩膜组织中 M3 受体表达较自身对照眼显著增加,应用阿托品小鼠 FDM 眼和自身对照眼巩膜组织中 M3 受体表达均下调。由此推测阿托品控制近视与 M1、M3 和 M4 受体相关。

然而也有不同观点。Luft 等^[41]对小鸡 FDM 模型眼玻璃体腔注射 18 种不同浓度的 M 受体拮抗剂,每 16 小时 1 次,连续 8 d,结果发现除了阿托品和哌仑西平,只有 oxyphenonium (非选择性 M 受体拮抗剂)在 10 mmol/L 能够有效遏制 FDM 形成,形态学观察和免疫组织化学检测均未见视网膜有明显损伤及免疫反应,其他 M 受体拮抗剂部分有效或无效,但浓度较高。如果阿托品是通过抑制 M 受体来发挥抑制近视的作用,那么 M 受体激动剂是否会刺激眼轴增长? Nickla 等^[34]向未经处理小鸡玻璃体腔注射 4 种不同浓度 M 受体激动剂氧化震颤素 (oxotremorine)、毛果芸香碱 (pilocarpine)、卡巴胆碱 (carbachol) 和槟榔定 (arecaidine) 后 24 ~ 72 h 发现,仅有 oxotremorine 可以刺激眼轴增长。另外,Lind 等^[28]研究发现离体培养小鸡巩膜软骨细胞中没有乙酰胆碱来源,阿托品则不能发挥其拮抗作用;阿托品抑制眼轴增长可能并不是通过 M 受体机制或并不单纯作用于 M 受体。总之,阿托品通过调控胆碱能通路 M 受体来发挥控制近视作用,其也可能同时作用于其他通路,需要进一步分离眼部各组织,探究阿托品控制近视的相关机制。

2.2 多巴胺

多巴胺 (dopamine, DA) 是近视发生和发展过程中一种重要的视网膜神经递质,与视网膜昼夜节律、细胞存活和生长发育等功能相关,主要通过 G 蛋白偶联的 DA 受体结合起作用^[44]。DA 受体分为 D1 类受体 (包括 D1 和 D5) 和 D2 类受体 (包括 D2、D3 和 D4)^[45]。D1 类受体主要存在于视网膜色素上皮层、双极细胞、水平细胞、节细胞和非多巴胺能无长突细胞,D2 类受体主要存在于视锥细胞、视杆细胞和多巴胺能无长突细胞^[46]。Mao 等^[47]和 Dong 等^[48]研究发现,实验性近视模型眼视网膜中 DA 水平下降,向模型眼玻璃体腔注射 DA 受体激动剂可以抑制实验性近视的发展。Schwahn 等^[49]发现向小鸡 FDM 模型实验眼玻璃体腔注射 250 μg 阿托品可以引起视网膜细胞贮存的 DA 释放。Schmid 等^[50]将 80 pmol DA 受体激动剂阿扑吗啡和/或 18 nmol 阿托品玻璃体腔注射到小鸡 FDM 模型和 LIM 模型中,发现阿托品和阿扑吗啡联合用药后对于实验性近视眼的抑制效果与单独使用阿托品类似,提示阿托品和阿扑吗啡虽然作用位点不同,但可能通过共同的途径来发挥作用。

2.3 γ-氨基丁酸

研究表明,γ-氨基丁酸 (gamma-amino butyric acid, GABA) 受体激动剂抑制了 FDM 发展过程中正常视力的保护作用,GABA 拮抗剂可以提高这种保护作用,效果与多巴胺能激动剂类似^[51]。GABA 与视网膜上 GABA_A、GABA_B、GABA_C 3 种受体亚型相结合参与视觉的发育过程,其中 GABA_A 受体主要分布于视网膜双极细胞,GABA_B 受体分布于所有视网膜神经细胞的突触前膜和突触后膜,GABA_C 受体分布于无长突细胞和视网膜神经节细胞突触后膜。Barathi 等^[52]在小鼠出生后 10 d 随机分

为正常对照组、LIM 模型组和 LIM+阿托品组,其中 LIM+阿托品组在出生后 24 d 每天应用 1% 阿托品溶液点眼,进行 iTRAQ 蛋白质组学检测以及 MetaCore 路径深度分析得出,出生后 52 d 视网膜中 GABA 转运蛋白 1 (GAT-1) 在 LIM 模型组上调,在 LIM+阿托品组下调,但 LIM+阿托品组 GABA 能通路中的 N-乙基顺丁烯二酰亚胺敏感性的融合蛋白 (N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein, NSF)、Clathrin、Dynein 1 蛋白表达水平上调,推测阿托品通过 GABA 能通路来控制近视。

2.4 一氧化氮

视网膜中一氧化氮 (nitric oxide, NO) 可以调节突触间的神经递质传递,包括 cGMP 通路激活、光信号和视觉信号传递等。Fujii 等^[53]在小鸡 FDM 模型中发现,3 种 NO 合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 亚型在视网膜神经上皮和色素上皮细胞及脉络膜的内外层均有表达,在 FDM 形成后,视网膜神经上皮-色素上皮-脉络膜复合体中诱导型 NOS 蛋白表达明显下降,提示在 FDM 发展过程中 NO 信号通路可能参与近视眼的生长调控。Wu 等^[54]通过建立豚鼠 FDM 模型观察到,视网膜 NOS 活性先下降后上升,视网膜、脉络膜、巩膜组织中 cGMP 含量高于正常豚鼠。Carr 等^[55]研究发现,单纯应用 L-精氨酸和硝普钠可抑制小鸡 FDM 模型近视的进展,NOS 抑制剂 L-NIO 和 L-NMMA 可抑制阿托品控制近视的作用并呈剂量依赖性。提示阿托品可能通过 NO 信号通路来抑制近视的发展。

2.5 ZENK/EGR-1 蛋白

ZENK 属于早期生长反应 (early growth response, EGR)-1 基因,其可编码具有锌指结构型 DNA 结合结构域的转录因子。Fischer 等^[56]观察到 ZENK 的合成在 LIM 或 FDM 造模过程中眼球延长时被抑制,而当去除造模因素眼球生长被抑制后,ZENK 的合成提高。Bitzer 等^[57]发现应用阿托品后,无长突细胞和双极细胞中 ZENK 表达上调。随后,Ashby 等^[58-59]研究发现 FDM 模型和 LIM 模型小鸡视网膜 ZENK mRNA 表达下降,当玻璃体腔注射阿托品后,ZENK mRNA 表达上调,提示阿托品可能通过调控 EGR-1 的表达发挥控制近视作用。

2.6 其他

Ashby 等^[59]在小鸡 FDM 和 LIM 模型中观察到胰高血糖素原前体的 mRNA 表达下降,应用阿托品后无变化,提示胰高血糖素能途径可能并未参与阿托品控制近视的过程中。叶凌颖等^[60]在豚鼠 FDM 模型中得到相似的结论。Zou 等^[61]利用豚鼠 FDM 模型发现,FDM 眼巩膜中 G 蛋白调节因子 2 (regulator of G-protein signaling 2, RGS2) 上调而巩膜 I 型胶原下调,玻璃体腔注射 1% 阿托品后,巩膜 I 型胶原的 mRNA 表达上调,RGS2 的 mRNA 和蛋白表达下调,提示阿托品在近视发展的巩膜重塑过程中发挥作用。

目前,在探索阿托品近视控制机制的研究设计中,依然存在一些问题。首先,应用 1% 高浓度阿托品的研究较多,而应用 0.01% 低浓度阿托品的研究较少;另外,在近视发展过程中应用阿托品治疗后,巩膜重塑过程中的相关蛋白及生长因子鲜有报道;应用高选择性 M 受体拮抗剂 MT-3 探索阿托品作用位点时,存在与肾上腺素能受体交叉反应^[62-63]。

综上所述,阿托品控制近视可能并不与睫状肌调节相关或睫状肌并非主要作用靶点,目前更多研究表明其作用部位主要在视网膜和巩膜上。阿托品作为非选择性 M 受体拮抗剂,可改变实验性近视眼巩膜组织中 M1、M3 和 M4 受体的表达。在实验性近视眼模型中,阿托品刺激 DA 分泌,上调 GABA 能通路中的蛋白表达,上调 EGR-1 和巩膜 I 型胶原 mRNA 的表达。阿托品控制近视的效果也可以被 NOS 抑制剂所抑制。一系列研究结果提示我们,阿托品在发挥控制近视的作用中可能并不是通过单一途径发挥作用。未来仍然需要更多的研究去探索阿托品具体的作用部位、药物剂量以及与受体亲和力的关系、阿托品与神经递质的交叉作用、阿托品在巩膜重塑过程中的作用因子和作用机制。

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 [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (5) : 1036–1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
- [2] He M, Xiang F, Zeng Y, et al. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (11) : 1142–1148. DOI: 10.1001/jama.2015.10803.
- [3] Li SM, Li SY, Kang MT, et al. Distribution of ocular biometry in 7- and 14-year-old Chinese children [J]. *Optom Vis Sci*, 2015, 92 (5) : 566–572. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000570.
- [4] Sun J, Zhou J, Zhao P, et al. High prevalence of myopia and high myopia in 5060 Chinese university students in Shanghai [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (12) : 7504–7509. DOI: 10.1167/iovs.11-8343.
- [5] Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, et al. Myopia and associated pathological complications [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2005, 25 (5) : 381–391. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2005.00298.x.
- [6] Huang J, Wen D, Wang Q, et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network Meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (4) : 697–708. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.11.010.
- [7] 陈辉, 蒋沁. 毒蕈碱拮抗剂减缓近视发展的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35 (6) : 556–560. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.015.
Chen H, Jiang Q. Advances of muscarinic antagonists slowing the progression of myopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35 (6) : 556–560. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.015.
- [8] Walline JJ. Myopia control: a review [J]. *Eye Contact Lens*, 2016, 42 (1) : 3–8. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000207.
- [9] Young FA. The effect of atropine on the development of myopia in monkeys [J]. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*, 1965, 42 : 439–49.
- [10] Bedrossian RH. The effect of atropine on myopia [J]. *Ann Ophthalmol*, 1971, 3 (8) : 891–897.
- [11] Bedrossian RH. The effect of atropine on myopia [J]. *Ophthalmology*, 1979, 86 (5) : 713–719.
- [12] Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113 (12) : 2285–2291. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.05.062.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Gong Q, Janowski M, Luo M, et al. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: a Meta-analysis [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135 (6) : 624–630. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1091.
- [16] Pineles SL, Kraker RT, VanderVeen DK, et al. Atropine for the prevention of myopia progression in children: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124 (12) : 1857–1866. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.032.
- [17] 符爱存, 赵兵新, 张俊杰, 等. 近视儿童应用 0.01% 硫酸阿托品滴眼液的不良反应 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36 (6) : 449–453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.010.
Fu AC, Zhao BX, Zhang JJ, et al. Adverse effects of 0.01% atropine sulfate eye drops on myopic children [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36 (6) : 449–453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.010.
- [18] van Alphen GWHM. On emmetropia and ametropia (Part 1 of 4) [J]. *Ophthalmologica*, 1961, 142 (Suppl) : 1–23. DOI: 10.1159/000304181.
- [19] Young FA. Primate myopia [J]. *Am J Optom Physiol Opt*, 1981, 58 (7) : 560–566.
- [20] Raviola E, Wiesel TN. An animal model of myopia [J]. *N Engl J Med*, 1985, 312 (25) : 1609–1615. DOI: 10.1056/NEJM198506203122505.
- [21] Sato T. Acquired myopia [J]. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus*, 1968, 5 (4) : 238–241.
- [22] 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.
- [23] Pilar G, Nuñez R, McLennan IS, et al. Muscarinic and nicotinic synaptic activation of the developing chicken iris [J]. *J Neurosci*, 1987, 7 (12) : 3813–3826.
- [24] McBrien NA, Moghaddam HO, Reeder AP. Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34 (1) : 205–215.
- [25] 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.
- [26] Fischer AJ, Miethke P, Morgan IG, et al. Cholinergic amacrine cells are not required for the progression and atropine-mediated suppression of form-deprivation myopia [J]. *Brain Res*, 1998, 794 (1) : 48–60.
- [27] Tigges M, Iuvone PM, Fernandes A, et al. Effects of muscarinic cholinergic receptor antagonists on postnatal eye growth of rhesus monkeys [J]. *Optom Vis Sci*, 1999, 76 (6) : 397–407.
- [28] Lind GJ, Chew SJ, Marzani D, et al. Muscarinic acetylcholine receptor antagonists inhibit chick scleral chondrocytes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39 (12) : 2217–2231.
- [29] Diether S, Schaeffel F, Lambrou GN, et al. Effects of intravitreally and intraperitoneally injected atropine on two types of experimental myopia in chicken [J]. *Exp Eye Res*, 2007, 84 (2) : 266–274. DOI: 10.1016/j.exer.2006.09.019.
- [30] Cottrill CL, McBrien NA, Annes R, et al. Prevention of form-deprivation myopia with pirenzepine: a study of drug delivery and distribution [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 1999, 19 (4) : 327–335.
- [31] Gallego P, Martínez-García C, Pérez-Merino P, et al. Scleral changes induced by atropine in chicks as an experimental model of myopia [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2012, 32 (6) : 478–484. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2012.00940.x.
- [32] Arumugam B, McBrien NA. Muscarinic antagonist control of myopia: evidence for M4 and M1 receptor-based pathways in the inhibition of experimentally-induced axial myopia in the tree shrew [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (9) : 5827–5837. DOI: 10.1167/iovs.12-9943.
- [33] McBrien NA, Arumugam B, Gentle A, et al. The M4 muscarinic antagonist MT-3 inhibits myopia in chick: evidence for site of action [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2011, 31 (5) : 529–539. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2011.00841.x.
- [34] Nickla DL, Zhu X, Wallman J. Effects of muscarinic agents on chick

- choroids in intact eyes and eyecups; evidence for a muscarinic mechanism in choroidal thinning [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2013, 33(3): 245-256. DOI:10.1111/opo.12054.
- [35] Wiesel TN, Raviola E. Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys [J]. *Nature*, 1977, 266(5597): 66-68.
- [36] Stone RA, Lin T, Laties AM. Muscarinic antagonist effects on experimental chick myopia [J]. *Exp Eye Res*, 1991, 52(6): 755-758.
- [37] Yin GC, Gentle A, McBrien NA. Muscarinic antagonist control of myopia: a molecular search for the M1 receptor in chick [J]. *Mol Vis*, 2004, 10: 787-793.
- [38] Tietje KM, Nathanson NM. Embryonic chick heart expresses multiple muscarinic acetylcholine receptor subtypes. Isolation and characterization of a gene encoding a novel M2 muscarinic acetylcholine receptor with high affinity for pirenzepine [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(26): 17382-17387.
- [39] Cottrill CL, McBrien NA. The M1 muscarinic antagonist pirenzepine reduces myopia and eye enlargement in the tree shrew [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37(7): 1368-1379.
- [40] 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.
- [41] Luft WA, Ming Y, Stell WK. Variable effects of previously untested muscarinic receptor antagonists on experimental myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(3): 1330-1338.
- [42] Barathi VA, Beuerman RW. Molecular mechanisms of muscarinic receptors in mouse scleral fibroblasts: prior to and after induction of experimental myopia with atropine treatment [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 680-692.
- [43] 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/iov.11-9031.
- [44] Cahill GM, Grace MS, Besharse JC. Rhythmic regulation of retinal melatonin: metabolic pathways, neurochemical mechanisms, and the ocular circadian clock [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 1991, 11(5): 529-560.
- [45] Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 182-217. DOI:10.1124/pr.110.002642.
- [46] Witkovsky P. Dopamine and retinal function [J]. *Doc Ophthalmol*, 2004, 108(1): 17-40.
- [47] Mao J, Liu S, Qin W, et al. Levodopa inhibits the development of form-deprivation myopia in guinea pigs [J]. *Optom Vis Sci*, 2010, 87(1): 53-60. DOI:10.1097/OPX.0b013e3181c12b3d.
- [48] Dong F, Zhi Z, Pan M, et al. Inhibition of experimental myopia by a dopamine agonist: different effectiveness between form deprivation and hyperopic defocus in guinea pigs [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 2824-2834.
- [49] Schwahn HN, Kaymak H, Schaeffel F. Effects of atropine on refractive development, dopamine release, and slow retinal potentials in the chick [J]. *Vis Neurosci*, 2000, 17(2): 165-176.
- [50] Schmid KL, Wildsoet CF. Inhibitory effects of apomorphine and atropine and their combination on myopia in chicks [J]. *Optom Vis Sci*, 2004, 81(2): 137-147.
- [51] Schmid KL, Strasberg G, Rayner CL, et al. The effects and interactions of GABAergic and dopaminergic agents in the prevention of form deprivation myopia by brief periods of normal vision [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 110: 88-95. DOI:10.1016/j.exer.2013.02.017.
- [52] Barathi VA, Chaurasia SS, Poidinger M, et al. Involvement of GABA transporters in atropine-treated myopic retina as revealed by iTRAQ quantitative proteomics [J]. *J Proteome Res*, 2014, 13(11): 4647-4658. DOI:10.1021/pr500558y.
- [53] Fujii S, Honda S, Sekiya Y, et al. Differential expression of nitric oxide synthase isoforms in form-deprived chick eyes [J]. *Curr Eye Res*, 1998, 17(6): 586-593.
- [54] Wu J, Liu Q, Yang X, et al. Time-course of changes to nitric oxide signaling pathways in form-deprivation myopia in guinea pigs [J]. *Brain Res*, 2007, 1186: 155-163. DOI:10.1016/j.brainres.2007.09.077.
- [55] Carr BJ, Stell WK. Nitric oxide (NO) mediates the inhibition of form-deprivation myopia by atropine in chicks [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 9 [2018-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5431363>. DOI:10.1038/s41598-016-0002-7.
- [56] Fischer AJ, McGuire JJ, Schaeffel F, et al. Light- and focus-dependent expression of the transcription factor ZENK in the chick retina [J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2(8): 706-712. DOI:10.1038/11166.
- [57] Bitzer M, Kovacs B, Feldkaemper M, et al. Effects of muscarinic antagonists on ZENK expression in the chicken retina [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82(3): 379-388. DOI:10.1016/j.exer.2005.07.010.
- [58] Ashby R, McCarthy CS, Maleszka R, et al. A muscarinic cholinergic antagonist and a dopamine agonist rapidly increase ZENK mRNA expression in the form-deprived chicken retina [J]. *Exp Eye Res*, 2007, 85(1): 15-22. DOI:10.1016/j.exer.2007.02.019.
- [59] Ashby R, Kozulin P, Megaw PL, et al. Alterations in ZENK and glucagon RNA transcript expression during increased ocular growth in chickens [J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 639-649.
- [60] 叶凌颖, 张森, 潘妙珍, 等. 不同浓度阿托品滴眼液对豚鼠形觉剥夺性近视的影响 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015, 17(12): 730-735. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.12.007.
- Ye LY, Zhang S, Pan MZ, et al. Effects of different concentrations of atropine eye drops on guinea pigs with form-deprivation myopia [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 17(12): 730-735. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.12.007.
- [61] Zou L, Liu R, Zhang X, et al. Upregulation of regulator of G-protein signaling 2 in the sclera of a form deprivation myopic animal model [J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 977-987.
- [62] Näreoja K, Kukkonen JP, Rondinelli S, et al. Adrenoceptor activity of muscarinic toxins identified from mamba venoms [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(2b): 538-550. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01468.x.
- [63] Carr B J, Mihara K, Ramchandran R, et al. Myopia-inhibiting concentrations of muscarinic receptor antagonists block activation of alpha2a-adrenoceptors *in vitro* [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(7): 2778-2791. DOI:10.1167/iov.17-22562.

(收稿日期:2018-05-11 修回日期:2018-10-29)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊、中国中文核心期刊,月刊,80面,每月10日出版,每期定价16元,邮发代号:36-13,国内外公开发行,欢迎到各地邮局或直接与本刊编辑部联系订阅。联系电话:0371-87160872。

(本刊编辑部)