

# 不同强度光照对豚鼠屈光发育和形觉剥夺性近视的影响

李聪颖<sup>1</sup> 甘嘉禾<sup>1</sup> 王美君<sup>1</sup> 曹倍赫<sup>1</sup> 黄琰<sup>1</sup> 何曦<sup>1</sup> 华梓煜<sup>1</sup> 孙铭浩<sup>2</sup> 李仕明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100730; <sup>2</sup>首都医科大学附属北京安贞医院眼科, 北京 100029

通信作者: 李仕明, Email: lishiming81@163.com

**【摘要】** 目的 探讨不同强度光照对豚鼠屈光发育和形觉剥夺性近视(FDM)的影响。方法 选取健康 3 周龄三色豚鼠 108 只,分为 FDM 豚鼠群 54 只和正常屈光发育豚鼠群 54 只,分别采用不透明面罩法制作单眼近视模型和双眼均不遮盖处理。采用随机数表法将 FDM 豚鼠和正常屈光发育豚鼠分别分为低强度光照组、正常强度光照组和高强度光照组,各组分别在 20、300 和 5 000 lx 环境中连续饲养 6 周,每天 12 h 光照/12 h 黑暗。各组豚鼠每 2 周进行眼参数生物学测量并进行比较,采用眼科 A 型超声诊断仪测量豚鼠眼轴长度(AL),AL 定义为角膜顶点到视网膜黄斑区的距离;采用检影法测定各组豚鼠扩瞳后的屈光度。计算各组豚鼠 AL 和屈光度变化量,变化量定义为光照各时间点测量值与光照前的差值。结果 正常屈光发育豚鼠不同强度光照组 AL 值组间总体比较差异无统计学意义( $F_{\text{组别}} = 0.365, P = 0.697$ ),各组豚鼠 AL 随着光照时间的延长而显著延长,总体比较差异有统计学意义( $F_{\text{时间}} = 353.750, P < 0.001$ )。正常屈光发育豚鼠不同强度光照组间屈光度总体比较差异有统计学意义( $F_{\text{组别}} = 3.576, P = 0.034$ ),其中高强度光照组豚鼠光照 4 周屈光度为(+2.75±2.15)D,大于低强度光照组的(+0.41±3.07)D,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );FDM 豚鼠不同强度光照组 AL 值和屈光度值总体比较差异均无统计学意义( $F_{\text{组别}} = 0.105, P = 0.900; F_{\text{组别}} = 0.973, P = 0.387$ ),光照不同时间 AL 和屈光度总体比较差异均有统计学意义( $F_{\text{时间}} = 408.302, 27.407$ ,均  $P < 0.001$ ),其中低强度光照组光照 2 周 FDM 眼屈光度为(+2.35±1.95)D,大于光照前的(+1.90±0.97)D,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。正常屈光发育豚鼠高强度光照组 AL 最短,且变化量最小;FDM 豚鼠低强度光照组光照 2 周屈光度变化量明显小于正常强度光照组,产生短暂性远视漂移。结论 高强度光照可减缓正常屈光发育豚鼠屈光度向近视漂移;低强度光照有延缓 FDM 进展的趋势,光照 2 周屈光度出现短暂性远视漂移。

**【关键词】** 近视;光照;眼屈光;发育;形觉剥夺;生物测量

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82071000);北京市自然科学基金杰出青年科学基金项目(JQ20029);首都卫生发展科研专项项目(2020-2-1081)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220228-00079

## Effects of different intensity of lighting on refractive development and form deprivation myopia in guinea pigs

Li Congying<sup>1</sup>, Gan Jiahe<sup>1</sup>, Wang Meijun<sup>1</sup>, Cao Beihe<sup>1</sup>, Huang Ying<sup>1</sup>, He Xi<sup>1</sup>, Hua Ziyu<sup>1</sup>, Sun Minghao<sup>2</sup>, Li Shiming<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Beijing Tongren Hospital Tongren Eye Center, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Science Key Lab, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Li Shiming, Email: lishiming81@163.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of different intensity of lighting on normal refractive development and form deprivation myopia (FDM) in guinea pigs. **Methods** A total of 108 healthy 3-week-old guinea pigs were divided into normal refractive development guinea pigs ( $n = 54$ ) and FDM guinea pigs ( $n = 54$ ). FDM models were prepared in FDM animals by occlusion of the left eyes using an opaque mask, and the bilateral eyes were open in the normal refractive development guinea pigs. The guinea pigs were randomized to low (20 lx), normal (300 lx), and high intensity-lighting (5 000 lx) groups with a 12-hour light/12-hour dark cycle for 6 consecutive weeks under LED light. The ocular biometry was performed in a two-week interval. Axial length (AL) and dilated diopter were measured by A-scan ultrasonography and retinoscopy, respectively, and were compared after different lighting durations, and the change trends of them in normal refractive development and FDM guinea pigs were evaluated. **Results** The AL values were not significantly different among low, normal and high intensity-lighting

groups ( $F_{\text{group}} = 0.365, P = 0.697$ ), and the AL was gradually prolonged over the lighting duration ( $F_{\text{time}} = 353.750, P < 0.001$ ). The diopters showed a statistically significant difference among different intensity-lighting groups ( $F_{\text{group}} = 3.576, P = 0.034$ ). The diopter in high intensity-lighting for 4 weeks was ( $+2.75 \pm 2.15$ ) D, which was significantly higher than ( $0.41 \pm 3.07$ ) D in the normal refractive development guinea pigs ( $P < 0.001$ ). In the FDM guinea pigs, both AL and diopter were not significantly different among low, normal and high intensity-lighting groups ( $F_{\text{group}} = 0.105, P = 0.900; F_{\text{group}} = 0.973, P = 0.387$ ), and significant differences were seen in AL and diopter among three groups ( $F_{\text{time}} = 408.302, 27.407$ ; both at  $P < 0.001$ ). The diopter in FDM eyes of low intensity-lighting for 2 weeks was ( $+2.35 \pm 1.95$ ) D, which was higher than ( $+1.90 \pm 0.97$ ) D before lighting, with no statistically significant difference between them ( $P > 0.05$ ). The AL was shortest and the AL change was smallest in normal refractive development guinea pigs of high intensity-lighting group. The diopter change in FDM guinea pigs of the low intensity-lighting group was significantly smaller than that in the normal intensity-lighting group ( $P < 0.001$ ), with a transient hyperopia drift. **Conclusions** The 5 000 lx lighting can slow down the development toward myopia in the normal refractive development eyes, and 20 lx lighting tends to delay the progression FDM eyes with a hyperopic shift after lighting for 2 weeks.

**[Key words]** Myopia; Lighting; Refraction, ocular; Development; Form-deprivation; Biometry

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82071000); Beijing Science Foundation for Distinguished Young Scholars (JQ20029); Capital Health Research and Development of Special Grant (2020-2-1081)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220228-00079

近年来,近视已成为重要的公共卫生问题,其患病率呈“流行性”增长,尤其是在亚洲一些地区,青少年近视患病率甚至高达 90% 以上<sup>[1-2]</sup>。流行病学研究发现,光照不足和/或户外活动减少会增加近视风险,增加户外活动时间能够延缓儿童近视发生,可能与户外环境的高强度光照有关<sup>[3-7]</sup>。动物实验亦证实,增加光照强度能够延缓树鼯及豚鼠形觉剥夺性近视(form deprivation myopia, FDM)的进展,并减轻雏鸡和恒河猴 FDM 程度<sup>[8-12]</sup>。然而,低强度光照对近视发生和发展影响的研究较少,研究结果也存在争议。有研究发现,50 lx 的低强度光照条件下饲养的雏鸡会发展成近视<sup>[13]</sup>, (15±8) lx 的低强度光照可导致恒河猴屈光度发生远视性漂移<sup>[14]</sup>,不同研究结果提示光照强度与近视发生和发展之间的关系较为复杂,并不是单一的线性关系,值得进一步研究。本研究拟观察低强度光照、正常强度光照和高强度光照对豚鼠正常屈光发育和 FDM 的影响,为近视防控相关研究提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物及分组** 选取健康无眼疾 3 周龄雄性三色豚鼠 108 只(购于北京芳元缘养殖场),体质量 150.5~211.5 g,平均 181.0 g。实验动物的使用和喂养遵循中国科学技术委员会颁布的《实验动物管理条例》,本研究方案经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会审核批准(批文号:TRLAWEC2022-S109)。

**1.1.2 主要试剂及仪器** 复方托吡卡胺滴眼液、质量分数 0.4% 盐酸奥布卡因滴眼液(日本参天制药株式会社)。Quantel Medical Axis Nano 眼科 A 型超声诊断仪(1.03,法国 Quantel Medical 公司);艾沃斯 V3 照度计、光照箱(上海锦玟仪器设备有限公司);点状光检影镜及镜片箱(丹阳市华辉光学仪器有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 豚鼠分组及不同强度光照处理** 将豚鼠分为正常屈光发育豚鼠群 54 只和 FDM 豚鼠群 54 只,采用随机数表法分别分为低强度光照组、正常强度光照组和高强度光照组,每组 18 只,均在北京迈德康纳生物技术有限公司饲养于 20 cm×35 cm×60 cm 光照箱,饲养温度为 20 ℃,湿度为 60%。光照箱分为 3 层,每层天花板上安装 LED 灯管,灯管位于饲养笼上方 10 cm 处,从上到下各层光照强度分别为 20、300 和 5 000 lx,光照节律均为 12 h 光照(7:00-19:00)/12 h 黑暗。

**1.2.2 豚鼠 FDM 模型的制作** 采用文献[15]中的经典 FDM 造模方法,选用 10 寸白色不透明气球套住豚鼠头部,剪去部分气球以暴露右眼、鼻唇部及耳部,保持左眼遮盖。随着豚鼠周龄增加及时更换合适的气球尺寸,防止过紧造成皮肤损伤或者过松导致眼罩滑脱及旋转(图 1)。每天检查眼罩 2 次,若发现脱落及时重新佩戴,以确保眼罩遮盖左眼。

**1.2.3 眼生物学参数的测量** 采用测量医师单盲法,分别于光照前及光照后 2、4 和 6 周摘除豚鼠眼罩进行眼生物学参数测量。正常屈光发育豚鼠测量结果为双眼平均值;FDM 豚鼠测量结果为 FDM 眼



图 1 豚鼠单眼 FDM 模型  
Figure 1 Guinea pig model of monocular FDM

测量值。(1)眼轴长度(axial length, AL)测量 采用眼科 A 型超声诊断仪测量豚鼠 AL, 频率设置为 11 mHz, 设置超声在前房、晶状体和玻璃体的声速分别为 1 557.5、1 723.3 和 1 540 m/s。测量前采用 0.4% 盐酸奥布卡因滴眼液点眼行角膜表面麻醉, 测量时探头对准角膜中心, 并垂直于角膜平面, AL 定义为角膜顶点到视网膜黄斑区的距离。每眼重复测量 7~9 次, 去除最大值和最小值后取平均值。(2)眼屈光度测量 验光由 2 位熟练的专业验光师和助手完成。采用复方托吡卡胺滴眼液点眼行睫状肌麻痹, 每 5 min 点眼 1 次, 共 2 次, 在瞳孔充分扩大的情况下于昏暗环境 (<5 lx) 中进行检影验光。检查者的视线与豚鼠视线平行, 检影镜光源发出的光经过反光镜照射在豚鼠视网膜上, 通过视网膜光点反射在瞳孔区的映光动向判断屈光状态。根据等效球镜原则计算屈光度, 屈光度 = 球镜度 + 1/2 柱镜度。AL 和屈光度变化量为各测量时间点与光照前的差值。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验并结合直方图及 QQ 图证实服从或接近正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 低强度光照组、正常强度光照组和高强度光照组在光照不同时间豚鼠 AL 和屈光度及其变化量总体比较均采用重复测量两因素方差分析, 若球形检验结果  $P < 0.05$ , 以“Greenhouse-Geisser”校正结果为准,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。多重比较采用 Bonferroni 法, 并依据比较次数校正检验水准,  $\alpha' = \alpha / \kappa$ 。

## 2 结果

### 2.1 正常屈光发育豚鼠不同强度光照组不同光照时间 AL 和屈光度比较

正常屈光发育豚鼠不同强度光照组 AL 值组间总体比较差异无统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 0.365, P = 0.697$ ), 光照不同时间各组豚鼠 AL 值总体比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 353.750, P < 0.001$ ) (表 1)。不同强度光照组豚鼠屈光度总体比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{组别}} = 3.576, P = 0.034$ ), 其中高强度光照组光照 4 周豚鼠屈光度值明显大于低强度光照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (表 2)。

### 2.2 FDM 豚鼠不同强度光照组不同光照时间 AL 和屈光度比较

低强度光照组、正常强度光照组和高强度光照组光照不同时间 FDM 豚鼠 AL 值和屈光度值总体比较差异均有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 408.302、27.407$ , 均  $P < 0.001$ )。低强度光照组光照 2 周 FDM 眼屈光度值大于光照前屈光度, 产生短暂性远视漂移, 但差异尚无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 3, 4)。

表 1 正常屈光发育豚鼠不同强度光照组不同光照时间 AL 比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)  
Table 1 Comparison of AL of normal refractive development guinea pigs after different lighting duration among three groups ( $\bar{x} \pm s$ , mm)

组别	眼数	不同光照时间 AL			
		光照前	光照 2 周	光照 4 周	光照 6 周
正常强度光照组	36	7.97±0.21	8.21±0.06 <sup>a</sup>	8.36±0.11 <sup>ab</sup>	8.57±0.08 <sup>abc</sup>
低强度光照组	36	7.90±0.16	8.24±0.14 <sup>a</sup>	8.42±0.10 <sup>ab</sup>	8.61±0.14 <sup>abc</sup>
高强度光照组	36	7.95±0.14	8.22±0.09 <sup>a</sup>	8.35±0.10 <sup>ab</sup>	8.53±0.10 <sup>abc</sup>

注:  $F_{\text{组别}} = 0.365, P = 0.697; F_{\text{时间}} = 353.750, P < 0.001$ 。与各自组内光照前比较, <sup>a</sup> $P < 0.001$ ; 与各自组内光照 2 周比较, <sup>b</sup> $P < 0.001$ ; 与各自组内光照 4 周比较, <sup>c</sup> $P < 0.001$  (重复测量两因素方差分析, Bonferroni 检验) AL: 眼轴长度

Note:  $F_{\text{group}} = 0.365, P = 0.697; F_{\text{time}} = 353.750, P < 0.001$ . Compared with respective baseline, <sup>a</sup> $P < 0.001$ ; compared with respective 2-week lighting, <sup>b</sup> $P < 0.001$ ; compared with respective 4-week lighting, <sup>c</sup> $P < 0.001$  (Repeated measures two-way ANOVA, Bonferroni test) AL: axial length

表 2 正常屈光发育豚鼠不同强度光照组不同光照时间屈光度比较 ( $\bar{x} \pm s$ , D)  
Table 2 Comparison of diopter of normal refractive development guinea pigs after different lighting duration among three groups ( $\bar{x} \pm s$ , D)

组别	眼数	不同光照时间屈光度			
		光照前	光照 2 周	光照 4 周	光照 6 周
正常强度光照组	36	+1.62±1.46	+2.00±1.56	+1.13±2.21	+0.85±2.24
低强度光照组	36	+1.70±1.24	+1.27±2.21	+0.41±3.07	+0.27±2.66
高强度光照组	36	+1.92±1.36	+2.08±1.53	+2.75±2.15 <sup>a</sup>	+2.03±2.45

注:  $F_{\text{组别}} = 3.576, P = 0.034; F_{\text{时间}} = 2.739, P = 0.058$ 。与各自时间低强度光照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$  (重复测量两因素方差分析, Bonferroni 检验)

Note:  $F_{\text{group}} = 3.576, P = 0.034; F_{\text{time}} = 2.739, P = 0.058$ . Compared with respective low intensity-lighting group, <sup>a</sup> $P < 0.01$  (Repeated measures two-way ANOVA, Bonferroni test)



**表 3 FDM 豚鼠不同强度光照组不同光照时间 AL 比较 ( $\bar{x}\pm s, \text{mm}$ )**  
**Table 3 Comparison of AL of FDM guinea pigs after different lighting duration among three groups ( $\bar{x}\pm s, \text{mm}$ )**

组别	眼数	不同光照时间 AL			
		光照前	光照 2 周	光照 4 周	光照 6 周
正常强度光照组	18	7.91±0.17	8.17±0.15 <sup>a</sup>	8.45±0.16 <sup>b</sup>	8.70±0.16 <sup>c</sup>
低强度光照组	18	7.92±0.21	8.21±0.16 <sup>a</sup>	8.41±0.16 <sup>b</sup>	8.58±0.14 <sup>c</sup>
高强度光照组	18	7.91±0.19	8.25±0.17 <sup>a</sup>	8.43±0.16 <sup>b</sup>	8.60±0.19 <sup>c</sup>

注:  $F_{\text{组别}} = 0.105, P = 0.900; F_{\text{时间}} = 408.302, P < 0.001$ 。与各自光照前比较, <sup>a</sup> $P < 0.001$ ; 与各自组内光照 2 周比较, <sup>b</sup> $P < 0.001$ ; 与各自组内光照 4 周比较, <sup>c</sup> $P < 0.001$  (重复测量两因素方差分析, Bonferroni 检验) FDM: 形觉剥夺性近视; AL: 眼轴长度

Note:  $F_{\text{group}} = 0.105, P = 0.900; F_{\text{time}} = 408.302, P < 0.001$ . Compared with respective pre-lighting, <sup>a</sup> $P < 0.001$ ; compared with respective 2-week lighting, <sup>b</sup> $P < 0.001$ ; compared with respective 4-week lighting, <sup>c</sup> $P < 0.001$  (Repeated measures two-way ANOVA, Bonferroni test) FDM: form deprivation myopia; AL: axial length

**表 4 FDM 豚鼠不同强度光照组不同光照时间屈光度比较 ( $\bar{x}\pm s, \text{D}$ )**  
**Table 4 Comparison of diopter of FDM guinea pigs after different lighting duration among three groups ( $\bar{x}\pm s, \text{D}$ )**

组别	眼数	不同光照时间屈光度			
		光照前	光照 2 周	光照 4 周	光照 6 周
正常强度光照组	18	+1.80±0.82	+0.24±2.64	-0.40±2.22 <sup>a</sup>	-2.83±2.35 <sup>bc</sup>
低强度光照组	18	+1.90±0.97	+2.35±1.95	+0.02±2.37	-1.91±3.91 <sup>b</sup>
高强度光照组	18	+1.55±1.39	+0.26±2.22	-0.25±3.01 <sup>a</sup>	-2.41±4.29 <sup>b</sup>

注:  $F_{\text{组别}} = 0.973, P = 0.387; F_{\text{时间}} = 27.407, P < 0.001$ 。与各自光照前比较, <sup>a</sup> $P < 0.001$ ; 与各自光照 2 周比较, <sup>b</sup> $P < 0.001$ ; 与各自光照 4 周比较, <sup>c</sup> $P < 0.001$  (重复测量两因素方差分析, Bonferroni 检验) FDM: 形觉剥夺性近视

Note:  $F_{\text{group}} = 0.973, P = 0.387; F_{\text{time}} = 27.407, P < 0.001$ . Compared with respective pre-lighting, <sup>a</sup> $P < 0.001$ ; compared with respective 2-week lighting, <sup>b</sup> $P < 0.001$ ; compared with respective 4-week lighting, <sup>c</sup> $P < 0.001$  (Repeated measures two-way ANOVA, Bonferroni test) FDM: form deprivation myopia

**2.3 各组豚鼠 AL 和屈光度变化趋势**

正常屈光度发育豚鼠光照不同时间豚鼠 AL 变化量总体比较差异有统计学意义 ( $F = 215.765, P < 0.001$ ), 其中高强度光照组 AL 最短且变化量最小, 光照 4 周豚鼠屈光度变化量明显小于低强度光照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 低强度光照组豚鼠 AL 最长且变化量最大; 正常屈光度发育豚鼠高强度光照组呈相对远视状态, 低强度光照组呈相对近视状态。从

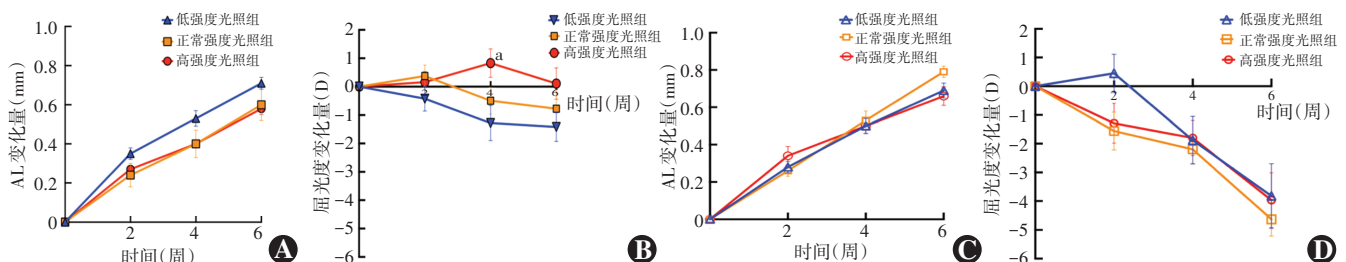
光照 4 周开始, FDM 豚鼠低强度光照组和高强度光照组 AL 变化量与正常强度光照组相比均有减小趋势, 且各时间点豚鼠屈光度近视漂移程度均小于正常强度光照组, FDM 豚鼠低强度光照组光照 2 周屈光度变化量明显小于正常强度光照组, 产生短暂性远视漂移 (图 2)。

**3 讨论**

本研究探讨不同强度光照对豚鼠屈光发育和 FDM 眼的影响, 发现高强度光照组正常屈光发育豚鼠屈光度呈相对远视状态, AL 最短且变化量最小, 低强度光照组豚鼠屈光度呈相对近视趋势, AL 最长且变化量最大, 其中光照 4 周低强度光照组豚鼠屈光度小于高强度光照组, 其变化量显著大于高强度光照组, 提示提高光照度能够抑制屈光发育过程中的 AL 增长和屈光度向近视漂移, 可作为预防近视的一种措施。本研究还发现, 从光照 4 周开始, 低强度光照组和高强度光照组 FDM 豚鼠 AL 变化量与正常强度光照组相比有减小趋势。低强度光照组和高强度光照组光照不同时间豚鼠近视漂移程度均小于

正常强度光照组, 但低强度光照组光照 2 周屈光度远视漂移。这些研究结果提示, 低强度光照并非必然促进豚鼠 FDM 进展, 其原因和机制值得进一步研究。

光暴露是影响眼球屈光发育的重要环境因素, 光照可以转换为影响眼球生长的生物信号<sup>[6,16]</sup>。已有研究表明, 在儿童眼屈光发育过程中, 长期暴露在较低强度光照 (200 lx) 下会减少儿童远视储备, 增加近视风险, 而户外高强度光照可防止近视度数过快增长<sup>[6,17]</sup>。



**图 2 不同光照时间各组豚鼠 AL 及屈光度变化量趋势** A: 正常屈光发育豚鼠 AL 变化量趋势 B: 正常屈光发育豚鼠屈光度变化量趋势

C: FDM 豚鼠 AL 变化量趋势 D: FDM 豚鼠屈光度变化量趋势 与低强度光照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$  AL: 眼轴长度

**Figure 2 Change trend of AL and diopter in various groups** A: Change trend of AL in the normal refractive development guinea pigs B: Change trend of diopter in the normal refractive development guinea pigs C: Change trend of AL in FDM guinea pigs D: Change trend of diopter in FDM guinea pigs Compared with the low intensity-lighting group, <sup>a</sup> $P < 0.05$  AL: axial length

Cohen 等<sup>[13]</sup>研究发现,50 lx 低强度光照饲养 90 d 雏鸡 AL 和玻璃体腔较长,呈绝对性近视状态,但 10 000 lx 高强度光照呈远视状态。近年来有研究发现,低强度光照不一定加速近视的发生和发展。因此,本研究设计 3 种不同强度光照进行比较,进一步探讨低强度光照对近视发生和发展的影响。

本研究发现低强度光照有延缓 FDM 进展的趋势,与 Ashby 等<sup>[8]</sup>及 She 等<sup>[14]</sup>研究结果一致。Ashby 等<sup>[8]</sup>研究发现,FDM 雏鸡以间歇性 50 lx 低强度光照 6 h 不会促进近视进展,表明短暂低强度光照可能不是禽类近视发展的风险因素。She 等<sup>[14]</sup>对发育早期的恒河猴进行研究,发现(15±8) lx 低强度光照对 FDM 程度和 AL 均无明显影响,而且可以阻止 FDM 的恢复,进一步研究还发现(15±8) lx 低强度光照也可降低恒河猴眼球对透镜诱导的屈光度改变<sup>[18]</sup>。上述 2 种情况均与脉络膜未增厚有关,低强度光照会减弱眼球对光学离焦信号的反应<sup>[14,18]</sup>,这表明在低强度光照下,由于光刺激减少,眼球对外界屈光干预作出适当反应的可能性减小。

不同动物视网膜感光细胞的数量比例不同,这是导致对光线强弱敏感度不同的生理基础。如鸟类视网膜中视锥细胞与视杆细胞比例为 3:2,视锥细胞数量占优势,而灵长类动物视网膜中视锥细胞与视杆细胞比例为 1:20,视杆细胞数量占优势<sup>[19]</sup>。Hn 等<sup>[20]</sup>研究发现,视杆细胞转导蛋白敲除 *Gnat1*<sup>-/-</sup> 小鼠的正视化出现异常,且无法诱导出 FDM。Landis 等<sup>[21]</sup>研究发现,不同光亮度对屈光度的影响不同,暴露于暗光(1.6×10<sup>-3</sup> cd/m<sup>2</sup>)或明光(4.7×10<sup>3</sup> cd/m<sup>2</sup>)环境下时透镜诱导小鼠发生的近视漂移程度明显小于中间光(1.6×10<sup>1</sup> cd/m<sup>2</sup>)环境。也有研究采用仅有视杆细胞的小鼠进行研究,发现视杆细胞通路能够在暗光下抑制近视,但在明亮光下则未出现该现象。本研究采用的豚鼠与恒河猴、小鼠均属于哺乳动物,低强度光照未促进近视进展还可能与视杆通路在屈光发育中的重要作用有关<sup>[22-23]</sup>。

视杆细胞是感受弱光刺激的细胞,对光线的强弱反应非常敏感。视杆细胞与视网膜 A II 型无长突细胞形成突触,这些无长突细胞与双极细胞相连,激活双极细胞后刺激多巴胺释放。多巴胺是眼屈光发育的停止信号,对眼球生长有较强的抑制作用<sup>[8,24-28]</sup>。A II 型无长突细胞在近于黄昏光照度水平(300 lx)时电耦合作用最高,该条件下多巴胺将不能有效释放<sup>[29-30]</sup>,这可能是低强度光照与正常强度光照相比呈现相对远视的原因。最近有研究发现,视杆细胞在持续的强光条

件下也是活跃的<sup>[24,31]</sup>。这些研究均表明刺激视杆细胞和其介导的多巴胺释放可能有助于低强度光照对近视发展的保护作用。

光照波长也会影响屈光发育,不同波长的单色光对不同动物眼球的屈光发育可产生不同影响。在长波光下,豚鼠和雏鸡可发生近视,而恒河猴和树鼯则发生远视<sup>[32-36]</sup>。在短波光下,雏鸡和小鼠远视程度增加<sup>[37-38]</sup>。不同波长光可能是通过影响视网膜色素上皮细胞的增生及其分泌的生长因子来影响屈光发育,如短波长蓝光可延缓视网膜色素上皮细胞生长及其细胞因子分泌,进而延缓近视的发生和发展<sup>[39]</sup>。此外,光照度大于 250 lx 的 530 nm 单色光可以抑制大鼠视网膜 Müller 细胞生长,并下调细胞中近视相关细胞因子表达,进而在近视的形成中发挥作用<sup>[40]</sup>。以上研究表明,光线的不同特征对眼球屈光发育的影响较为复杂,光照强度与近视发生和发展并不是单纯的线性关系。

本实验仍存在一定局限性,如给豚鼠佩戴眼罩可能会导致部分角膜感染与磨损,可能使角膜曲率发生改变。在今后的研究中,我们将用红外验光仪进行验光并测量角膜曲率,进一步探讨不同强度的光照对屈光发育和 FDM 的影响。此外,不同强度光照对屈光度和 AL 产生影响的分子机制也有待进一步探讨。

总之,本研究结果支持低强度光照并非必然会增加 FDM 的发生和发展。对于光线如何与视觉信号相互作用以影响近视进展,目前尚未完全了解。外界低强度光照具体通过何种方式影响眼部发育,以及低强度光照是否可以作为近视防控的环境因素还有待进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 李聪颖:参与研究实施、分析/解释数据、论文撰写及修改;甘嘉禾:参与实验设计、研究实施、修改论文;王美君:参与研究实施、数据采集;曹倍赫、黄瑛:参与研究实施、生物测量及数据采集;何曦、华梓煜、孙铭浩:参与研究实施;李仕明:参与实验设计、实验指导、数据分析、对论文智力性内容的修改及最终定稿

## 参考文献

- [1] Modjtahedi BS, Abbott RL, Fong DS, et al. Reducing the global burden of myopia by delaying the onset of myopia and reducing myopia progression in children: the academy's task force on myopia [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(6): 816-826. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.10.040.
- [2] Wei S, Sun Y, Li S, et al. Refractive errors in university students in central China: the Anyang university students eye study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(11): 4691-4700. DOI: 10.1167/iovs.18-24363.
- [3] Chakraborty R, Ostrin LA, Nickla DL, et al. Circadian rhythms, refractive development, and myopia [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2018, 38(3): 217-245. DOI: 10.1111/opo.12453.
- [4] Cooper J, Tkatchenko AV. A review of current concepts of the etiology

- and treatment of myopia [J]. *Eye Contact Lens*, 2018, 44 (4) : 231-247. DOI:10.1097/ICL.0000000000000499.
- [5] Jiang X, Kurihara T, Torii H, et al. Progress and control of myopia by light environments [J]. *Eye Contact Lens*, 2018, 44 (5) : 273-278. DOI:10.1097/ICL.0000000000000548.
- [6] Sánchez-Tocino H, Villanueva Gómez A, Gordon Bolaños C, et al. The effect of light and outdoor activity in natural lighting on the progression of myopia in children [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2019, 42 (1) : 2-10. DOI:10.1016/j.jfo.2018.05.008.
- [7] Li SM, Li H, Li SY, et al. Time outdoors and myopia progression over 2 years in Chinese children: the anyang childhood eye study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (8) : 4734-4740. DOI:10.1167/iov.14-15474.
- [8] Ashby R, Ohlendorf A, Schaeffel F. The effect of ambient illuminance on the development of deprivation myopia in chicks [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (11) : 5348-5354. DOI:10.1167/iov.09-3419.
- [9] Smith EL 3rd, Hung LF, Huang J. Protective effects of high ambient lighting on the development of form-deprivation myopia in rhesus monkeys [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (1) : 421-428. DOI:10.1167/iov.11-8652.
- [10] Chen S, Zhi Z, Ruan Q, et al. Bright light suppresses form-deprivation myopia development with activation of dopamine D1 receptor signaling in the ON pathway in retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (4) : 2306-2316. DOI:10.1167/iov.16-20402.
- [11] Muralidharan AR, Lança C, Biswas S, et al. Light and myopia; from epidemiological studies to neurobiological mechanisms [J/OL]. *Ther Adv Ophthalmol*, 2021, 13 : 25158414211059246 [2022-01-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34988370/>. DOI:10.1177/2515841421105924.
- [12] Zhang L, Qu X. The effects of high lighting on the development of form-deprivation myopia in guinea pigs [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60 (13) : 4319-4327. DOI:10.1167/iov.18-25258.
- [13] Cohen Y, Belkin M, Yehezkel O, et al. Dependency between light intensity and refractive development under light-dark cycles [J]. *Exp Eye Res*, 2011, 92 (1) : 40-46. DOI:10.1016/j.exer.2010.10.012.
- [14] She Z, Hung LF, Arumugam B, et al. The development of and recovery from form-deprivation myopia in infant rhesus monkeys reared under reduced ambient lighting [J]. *Vision Res*, 2021, 183 : 106-117. DOI:10.1016/j.visres.2021.02.004.
- [15] Lu F, Zhou X, Zhao H, et al. Axial myopia induced by a monocularly-deprived facemask in guinea pigs: a non-invasive and effective model [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82 (4) : 628-636. DOI:10.1016/j.exer.2005.09.001.
- [16] Summers JA, Schaeffel F, Marcos S, et al. Functional integration of eye tissues and refractive eye development: mechanisms and pathways [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2021, 209 : 108693 [2022-01-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34228967/>. DOI:10.1016/j.exer.2021.108693.
- [17] Cohen Y, Iribarren R, Ben-Eli H, et al. Light intensity in nursery schools: a possible factor in refractive development [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2022, 11 (1) : 66-71. DOI:10.1097/APO.0000000000000474.
- [18] She Z, Hung LF, Arumugam B, et al. The effects of reduced ambient lighting on lens compensation in infant rhesus monkeys [J]. *Vision Res*, 2021, 187 : 14-26. DOI:10.1016/j.visres.2021.05.010.
- [19] Underwood H, Steele CT, Zivkovic B. Circadian organization and the role of the pineal in birds [J]. *Microsc Res Tech*, 2001, 53 (1) : 48-62. DOI:10.1002/jemt.1068.
- [20] Hn P, Jabbar SB, Tan CC, et al. Visually-driven ocular growth in mice requires functional rod photoreceptors [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (10) : 6272-6279. DOI:10.1167/iov.14-14648.
- [21] Landis EG, Park HN, Chrenek M, et al. Ambient light regulates retinal dopamine signaling and myopia susceptibility [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (1) : 28 [2022-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502461/>. DOI:10.1167/iov.62.1.28.
- [22] Smith EL 3rd, Ramamirtham R, Qiao-Grider Y, et al. Effects of foveal ablation on emmetropization and form-deprivation myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (9) : 3914-3922. DOI:10.1167/iov.06-1264.
- [23] Smith EL 3rd, Hung LF, Huang J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys [J]. *Vision Res*, 2009, 49 (19) : 2386-2392. DOI:10.1016/j.visres.2009.07.011.
- [24] Pérez-Fernández V, Milosavljevic N, Allen AE, et al. Rod photoreceptor activation alone defines the release of dopamine in the retina [J]. *Curr Biol*, 2019, 29 (5) : 763-774. DOI:10.1016/j.cub.2019.01.042.
- [25] Chakraborty R, Pardue MT. Molecular and biochemical aspects of the retina on refraction [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 134 : 249-267. DOI:10.1016/bs.pmbts.2015.06.013.
- [26] Flitcroft DI, Harb EN, Wildsoet CF. The spatial frequency content of urban and indoor environments as a potential risk factor for myopia development [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61 (11) : 42 [2022-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986814/>. DOI:10.1167/iov.61.11.42.
- [27] Hoffmann M, Schaeffel F. Melatonin and deprivation myopia in chickens [J]. *Neurochem Int*, 1996, 28 (1) : 95-107. DOI:10.1016/0197-0186(95)00050-i.
- [28] 沙芳, 吴建峰. 近视相关胆碱与多巴胺信号通路研究进展 [J]. *中华实验眼杂志*, 2014, 32 (5) : 457-461. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.05.015.
- Sha F, Wu JF. Research progress of choline and dopamine signaling pathways related to myopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32 (5) : 457-461. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.05.015.
- [29] Bloomfield SA, Xin D, Osborne T. Light-induced modulation of coupling between AII amacrine cells in the rabbit retina [J]. *Vis Neurosci*, 1997, 14 (3) : 565-576. DOI:10.1017/s0952523800012220.
- [30] Stockman A, Sharpe LT. Into the twilight zone: the complexities of mesopic vision and luminous efficiency [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2006, 26 (3) : 225-239. DOI:10.1111/j.1475-1313.2006.00325.x.
- [31] Tikidji-Hamburyan A, Reinhard K, Storchi R, et al. Rods progressively escape saturation to drive visual responses in daylight conditions [J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1) : 1813 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180667/>. DOI:10.1038/s41467-017-01816-6.
- [32] Wang M, Schaeffel F, Jiang B, et al. Effects of light of different spectral composition on refractive development and retinal dopamine in chicks [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (11) : 4413-4424. DOI:10.1167/iov.18-23880.
- [33] Rucker FJ, Eskew RT Jr, Taylor C. Signals for defocus arise from longitudinal chromatic aberration in chick [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 198 : 108126 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717338/>. DOI:10.1016/j.exer.2020.108126.
- [34] Stone RA, Cohen Y, McGlenn AM, et al. Development of experimental myopia in chicks in a natural environment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (11) : 4779-4789. DOI:10.1167/iov.16-19310.
- [35] Hung LF, Arumugam B, She Z, et al. Narrow-band, long-wavelength lighting promotes hyperopia and retards vision-induced myopia in infant rhesus monkeys [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 176 : 147-160. DOI:10.1016/j.exer.2018.07.004.
- [36] Gawne TJ, Siegwart JT Jr, Ward AH, et al. The wavelength composition and temporal modulation of ambient lighting strongly affect refractive development in young tree shrews [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 155 : 75-84. DOI:10.1016/j.exer.2016.12.004.
- [37] Torii H, Kurihara T, Seko Y, et al. Violet light exposure can be a preventive strategy against myopia progression [J]. *EBioMedicine*, 2017, 15 : 210-219. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.12.007.
- [38] Strickland R, Landis EG, Pardue MT. Short-wavelength (violet) light protects mice from myopia through cone signaling [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61 (2) : 13 [2022-01-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049342/>. DOI:10.1167/iov.61.2.13.





- [39] 郑晓汾, 康玉国, 褚仁远. 不同波长的光照射对视网膜色素上皮细胞生长及其分泌生长因子的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(9): 774-779. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.09.002. Zheng XF, Kang YG, Chu RY. Effects of different wave-length lights on proliferation and secretion of growth factors in human retinal pigment epithelium cells[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29(9): 774-779. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.09.002.
- [40] 夏静, 张晓峰, 夏蔚, 等. 单色光照射对体外培养的 Müller 细胞生长及细胞因子表达的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(5):

446-451. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.05. Xia J, Zhang XF, Xia W, et al. Influence of monochromatic light exposure on the growth of Müller cell and the expression of myopia-related cell factors *in vitro*[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(5): 446-451. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.05.

(收稿日期:2022-02-28 修回日期:2022-04-29)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

## · 病例报告 ·

# 急性早幼粒细胞白血病并发双眼眼内出血 1 例

刘建东 高磊 朱方兴 李子旭

潍坊眼科医院 国家重点临床专科, 潍坊 261041

通信作者:高磊, Email:gl6365@163.com

### Acute promyelocyte leukemia complicated by intraocular hemorrhage: a case report

Liu Jiandong, Gao Lei, Zhu Fangxing, Li Zixu

Weifang Eye Hospital, National Key Clinical Specialties, Weifang 261041, China

Corresponding author: Gao Lei, Email: gl6365@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191227-00560

患者,男,47岁,2018年11月21日因头痛、咽痛8d于当地医院就诊,经骨髓活检及免疫组织化学、骨髓细胞形态学检查、骨髓染色体及核型分析等相关检查,确诊为急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocyte leukemia, APL),给予亚砷酸、柔红霉素联合全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)化疗后5d,诉双眼视力突然下降,经眼科会诊确诊为双眼玻璃体积血,考虑到患者全身情况差,白细胞 $28.90 \times 10^9/L$ ,红细胞 $1.88 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白 $63.0g/L$ ,血小板 $13 \times 10^9/L$ ,双眼暂未予治疗。2019年1月1日转诊至潍坊眼科医院,全身情况可,白细胞 $6.91 \times 10^9/L$ ,红细胞 $3.07 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白 $111g/L$ ,血小板 $211 \times 10^9/L$ ,双眼视物不清35d。眼部检查:双眼最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)为数指/15cm;眼压 $17\text{ mmHg}$ ( $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ );超广角眼底照相示双眼玻璃体血性混浊,仅可见周边视网膜;眼科B型超声检查双眼玻璃体腔内可见后极部团状致密回声。2019年1月2日行左眼玻璃体切割术,术中清除玻璃体积血后黄斑区内界膜下可见一边界清晰、表面光滑血红色病灶,剥除内界膜后,探针清除“豆腐渣”样物质,见黄斑区视网膜大致正常,团块边界见线样增生嵴(图1)。术后1周左眼BCVA为0.16,黄斑区颞上方可见环状嵴样增生,随着时间延长,嵴高度有所降低(图2)。术后于当地医院继续行全身ATRA联合化疗,血小板回升至 $88 \times 10^9/L$ 。2019年1月30日再次入院行右眼玻璃体切割术,术中所见基本同左眼,病灶区完全呈白色(图1)。术后1周,右眼BCVA为0.1,眼底表现基本同左眼,随着时间延长,环形嵴线几乎不可见(图2);双眼行联合检查示左眼黄斑区毛细血管无明显荧光素渗漏,隐约可见环状嵴痕迹,视盘无明显异常;右眼荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)示视盘荧光素

渗漏明显,黄斑区斑状轻度渗漏,环状嵴间断性着色,吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)示黄斑区斑状低荧光,环状嵴样非连续遮蔽荧光。左眼未见明显荧光素渗漏,隐见环状嵴。光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查示双眼术后早期黄斑中心凹呈现“压陷式”变化,随时间延长有所改善(图3);左眼同一部位的嵴样隆起OCT检查结果显示,随时间延长,处于外丛状层的异常回声逐渐缩小(图4)。术后5个月BCVA右眼为0.3,左眼为0.5,继续行全身治疗。

讨论:APL是一种特殊类型急性非淋巴细胞白血病,眼部可表现为视网膜静脉迂曲、扩张,也可因贫血、血黏度高等原因表现为棉絮斑、硬性渗出、微血管瘤以及视网膜新生血管等视网膜缺血改变,甚至出现视网膜不同层次、不同形态的出血,出血中央常可见“白芯”,为白细胞聚集所致,称为“Roth斑”<sup>[1]</sup>。APL并发眼底出血可能与血小板数量显著减少和功能障碍、白血病细胞浸润使眼底小血管壁的通透性增加以及ATRA化疗过程中发生高颅压综合征,引起视盘水肿和视网膜出血有关<sup>[2]</sup>。

本例患者双眼同时出现“自发性”、“对称性”黄斑区内界膜下出血并玻璃体积血,较罕见。患者双眼玻璃体积血主要集中于玻璃体中后部,且位于内界膜下,与Terson综合征的玻璃体积血相似。Terson综合征是各种原因引起的颅内出血致颅内压增高所继发的眼内出血,其视网膜前出血发生率最高,占52.6%,双眼受累者高达63.2%;且大多聚集在黄斑区内界膜下,当出血量多时则穿透内界膜到达玻璃体腔内<sup>[3]</sup>。有研究认为虽然ATRA治疗APL缓解率高,但也可引起高白细胞综合征、维甲酸综合征、颅内出血、脑梗塞等并发症<sup>[4]</sup>,进而导致颅