

不同光照模式对豚鼠视网膜多巴胺转运蛋白表达的影响

王菁菁¹ 李凯² 项凯迪³ 陈军¹ 杜林琳¹ 杨金柳行¹ 刘思辰¹ 汪玲² 何鲜桂¹

¹上海市眼病防治中心 同济大学附属眼科医院 国家眼部疾病临床医学研究中心 上海市视觉健康中心(儿童青少年近视防治技术中心),上海 200040;²复旦大学公共卫生学院,上海 200032;³上海市第一人民医院眼科,上海 200080

通信作者:何鲜桂,Email:xianhezi@163.com

【摘要】 目的 观察不同光照模式对豚鼠眼内多巴胺转运蛋白(DAT)表达的影响。方法 选取 36 只白色 3 周龄普通级豚鼠,采用随机数字表法将其随机分为 10 000 lx 组、5 000 lx 组和 500 lx 组,每组 12 只,分别接受相应强度的强光、中强光和正常光照射,并在各组内随机分成 3 个亚组,每组 4 只,500 lx 组分别接受 5、20、40 min 光照;5 000 lx 组分别接受 2、4、40 min 光照;10 000 lx 组分别接受 2、5、20 min 光照。各组豚鼠接受光处理后注射^{99m}Tc-TRODAT-1 用于 SPECT 扫描 DAT 显像,通过 Micro-SPECT 采集图像数据。采用 Micro-CT 软件对豚鼠视网膜感兴趣区进行分析,感兴趣区总的计数值用 Sum 表示,Sum 值反映 DAT 的相对分布量或分布密度。比较光照处理后豚鼠暴露眼和对照眼 DAT 密度、不同光照强度和不同光照时长下豚鼠双眼 DAT 密度差值,以及光照强度和光照持续时间对豚鼠 DAT 聚集的累积效应和交互效应。另取 3 只豚鼠,光处理后对豚鼠眼部进行连续 6 h 图像采集,每隔 20 min 采集 1 次,每只豚鼠共采集 18 次,分析豚鼠眼 DAT 密度随时间的变化趋势。结果 500、5 000、10 000 lx 光照强度下暴露眼 DAT 密度(Sum 值)分别为 5 598.97±3 159.38、8 636.78±2 503.16 和 7 407.39±2 053.41,明显高于对照眼的 4 388.89±2 902.90、5 981.92±3 057.44 和 5 091.32±2 039.36,差异均有统计学意义($t=5.31, 4.69, 11.80$, 均 $P<0.001$)。500 lx 光照强度下,豚鼠暴露眼和对照眼 DAT 密度差值在不同光照时间组间比较差异有统计学意义($F=14.01, P<0.01$),其他光照强度下不同光照时间组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。光照时间为 5 min 时,10 000 lx 组豚鼠暴露眼和对照眼 DAT 密度差值明显大于 500 lx 组,差异有统计学意义($t=-13.22, P<0.001$),其他光照时长下不同组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。未发现光照强度、光照时间对 DAT 密度差值的累积效应和交互效应(均 $P>0.05$)。光照后连续扫描显示,豚鼠视网膜 DAT 密度随时间延长先上升到峰值,随后逐渐恢复至正常值。结论 光照可以引起视网膜 DAT 分泌增加,即使在中强度或正常光照水平下,也可以起到刺激 DAT 产生的作用。未发现光照强度和光照时间对视网膜 DAT 分布和密度的累积效应和交互效应。

【关键词】 近视;光照;豚鼠;多巴胺转运蛋白

基金项目: 国家自然科学基金青年课题(82003562);上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项面上课题(202340065);上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划优秀青年人才(GWVI-11.2-YQ27)

DOI:10.3760/ema.j.cn115989-20231103-00159

Effect of light pattern on dopamine transporter in the guinea pig retina

Wang Jingjing¹, Li Kai², Xiang Kaidi³, Chen Jun¹, Du Linlin¹, Yang Jinliuxing¹, Liu Sichen¹, Wang Ling², He Xiangui¹

¹Shanghai Eye Disease Prevention and Treatment Center, Shanghai Eye Hospital, School of Medicine, Tongji University, National Clinical Research Center for Eye Diseases, Shanghai Vision Health Center & Shanghai Children Myopia Institute, Shanghai 200040, China; ²Fudan University School of Public Health, Shanghai 200032, China; ³Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

Corresponding author: He Xiangui, Email: xianhezi@163.com

[Abstract] **Objective** To study the distribution and changes of dopamine transporter (DAT) in guinea pig eyes under different light patterns. **Methods** Thirty-six 3-week-old white ordinary-grade guinea pigs were randomly selected and divided into groups of 10 000 lx, 5 000 lx, and 500 lx, with 12 guinea pigs in each group exposed to strong light, medium strong light, and normal light, respectively. Each group was randomly divided into 3 subgroups, with 4 guinea pigs in each subgroup. The 3 subgroups of 500 lx group received light exposure for 5, 20,

and 40 minutes, respectively. The 3 subgroups of 5 000 lx group received light exposure for 2, 4, and 40 minutes, respectively. The 3 subgroups of 10 000 lx group received light exposure for 2, 5, and 20 minutes, respectively. After light treatment, each group of guinea pigs was injected with ^{99m}Tc -TRODAT-1 for SPECT DAT imaging, and image data were collected by Micro-SPECT. The region of interest (ROI) of guinea pig retinas was analyzed using Micro-CT software. The counts of ROI were expressed as Sum, which reflected the relative distribution or density of DAT. The DAT density between experimental and control eyes of guinea pigs after light exposure, the differences in DAT density between guinea pig eyes under different light intensities, the differences in DAT density between guinea pig eyes after different light durations, and the cumulative and interactive effects of light intensity and light duration on DAT aggregation in guinea pigs were compared. Another 3 guinea pigs were selected, and after light exposure, the 3 guinea pigs' eyes underwent continuous image acquisition for 6 hours at 20-minute intervals, and 18 images per guinea pig were acquired to analyze the trend of DAT density in guinea pig eyes over time. This study was approved by the Ethics Committee of Shanghai General Hospital (No. 2020SQ196). **Results** The DAT density (Sum value) of experimental eyes at 500, 5 000, and 10 000 lx were $5\,598.97 \pm 3\,159.38$, $8\,636.78 \pm 2\,503.16$, and $7\,407.39 \pm 2\,053.41$, respectively, significantly higher than $4\,388.89 \pm 2\,902.90$, $5\,981.92 \pm 3\,057.44$, and $5\,091.32 \pm 2\,039.36$ of control eyes ($t = 5.31, 4.69, 11.80$; all at $P < 0.001$). At 500 lx, there was a statistically significant difference in DAT density between the experimental and control eyes of guinea pigs at different light exposure durations ($F = 14.01$, $P < 0.01$), while no significant difference was found at other light intensities at different light exposure durations (both at $P > 0.05$). When the light exposure time was 5 minutes, the difference in DAT density between the experimental and control eyes of guinea pigs was significantly greater in the 10 000 lx group than in the 500 lx group ($t = -13.22$, $P < 0.001$). There was no statistically significant difference between different groups at other light exposure durations (all at $P > 0.05$). No cumulative or interactive effects of light intensity and light duration were found on the differences in DAT density (all at $P > 0.05$). Continuous scanning after illumination showed that DAT density in guinea pig retinas first increased to a peak over time and then gradually returned to normal values. **Conclusions** Light, even under moderate or normal light levels, can cause an increase in the secretion of DAT in the retina and stimulate the production of DAT. Light intensity and duration have no cumulative or interactive effects on the distribution and density of retinal DAT.

[Key words] Myopia; Light; Guinea pigs; Dopamine transporter

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82003562); Clinical Research Project of Shanghai Municipal Health Commission (202340065); Young Talents Cultivation Program of Shanghai Three Year Action Plan on Strengthening Public Health System Construction (GWVI-11.2-YQ27)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231103-00159

在过去的几十年里,全球近视患病率不断上升,近视已成为重要的公共卫生问题^[1]。据估计,到 2050 年,全球将有 49.8% 的近视患者^[2]。高度近视人群眼底病变等发生风险升高,严重者可致盲,影响其正常生活^[2-4]。研究发现,户外活动对降低近视发病率和延缓近视进展有积极作用^[5-7]。有研究指出,光照强度与近视有关,室外环境中的高强度光可以降低近视的发生率^[8-11],并且光照强度与近视进展之间的关系已在雏鸡模型中得到验证^[12]。光照预防近视的可能机制在于刺激视网膜多巴胺的释放^[13]。一项对鸡的实验研究表明,视网膜中多巴胺酶的释放受光照强度调节,并随着光照强度的增加而增多^[14]。视网膜多巴胺水平受多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)调控,因此 DAT 可间接反映视网膜突触前多巴胺的数量变化,为明确光照与近视关系的内在机制提供线索^[15]。目前,光照强度和光照时间对视网膜 DAT 密

度的影响规律及其是否存在累积效应和交互效应尚未完全明确。本研究应用 ^{99m}Tc -TRODAT-1 与视网膜 DAT 特异性结合,通过 Micro-SPECT、放射自显影的分子显像来检测光照处理后豚鼠视网膜 DAT 密度变化,以了解光照强度和光照时间对 DAT 变化的影响,并试图找出光照强度和光照时间对 DAT 密度的影响是否具有交互效应,从而为进一步研究光照与屈光发育的关联提供线索。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选用 40 只白色 3 周龄普通级豚鼠(复旦大学动物实验中心提供),体质量为 150~200 g,雌雄各半。豚鼠饲养室设计为暗室,相对湿度为 55%~65%,室温 18~22 ℃。豚鼠自由摄食和进水,经眼科检查均排除白内障、角膜病变、近视等眼部疾病。

实验动物的喂养和使用遵循 3R 原则,本研究经上海市第一人民医院伦理委员会批准(批文号:2020SQ196)。

1.1.2 主要试剂及仪器 TRODAT-1 试剂盒(江苏省原子医学研究所);异氟烷(山东安特牧业科技有限公司)。LED 球泡(色温约 6 500 K)、灯光大师智能便携照度计(上海欧普照明有限公司);anoScan® SPECT/CT(匈牙利 Mediso 公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组 采用直接抽取法从 40 只豚鼠中选取 36 只,采用随机数字表法将其随机分为 10 000 lx 组、5 000 lx 组和 500 lx 组,每组 12 只,分别接受相应强度的强光、中强光和正常光照射,并在各组内随机分成 3 个亚组,每组 4 只,500 lx 组分别接受 5、20、40 min 光照,5 000 lx 组分别接受 2、4、40 min 光照,10 000 lx 组分别接受 2、5、20 min 光照。剩余 4 只豚鼠中 1 只用于预实验,3 只用于 DAT 密度变化趋势研究。

1.2.2 预实验 在进行正式实验之前,选取 1 只豚鼠进行 10 000 lx、20 min 光照处理并给予 ^{99m}Tc -TRODAT-1,立即放入 ABS 小动物麻醉机内按 4:1~3:1 的异氟烷空气配比进行麻醉。将麻醉后的豚鼠放至 Micro-SPECT 旋转台上进行图像采集,采集过程中按 1:1~2:1 的异氟烷空气配比对豚鼠持续麻醉。每隔 10 min 观察 DAT 在豚鼠眼内集聚位置的变化,可观察到随着时间的变化,DAT 逐渐在眼眶附近集聚,证明视网膜中 DAT 可与 ^{99m}Tc -TRODAT-1 特异性结合,并可应用 Micro-SPECT 和放射自显影检测其密度变化。

1.2.3 实验动物的分组光照处理 定制灯箱内部表面光滑,贴有白色高反光漆,以增强反光效果,尽可能保证灯箱内空间能获得均匀光照,灯箱内部上方有 2 只 48 W/5 000 lm LED 球泡和 3 只 20 W/1 800 lm LED 球泡(图 1)。10 000 lx 组打开灯箱上方部分(图 1 中 2、4、5 号)LED 球泡,控制内部光照强度约为 10 000 lx;5 000 lx 组光照强度约为 5 000 lx(图 1 中 2、5 号);500 lx 组光照强度约为 500 lx(经检测为 500 lx 处)。光照强度由灯光大师智能便携照度计在灯箱内底部测得。在豚鼠进行光处理时,每只豚鼠的右眼通过无毒加厚气球外加黑色绝缘胶带遮挡,左眼正常暴露在光照下(图 2)。

1.2.4 SPECT 扫描 DAT 显像分析不同光照强度和时长下各组豚鼠视网膜感兴趣区 DAT 密度变化 将新鲜淋洗的 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ (740 MBq/1 ml) 加入到 TRODAT-1 冻干粉中,轻轻摇匀后 100 °C 水浴 30 min,冷却至室温,即制得 ^{99m}Tc -TRODAT-1 (pH 7.0~7.5),应用甲醇薄层析分离法测得 ^{99m}Tc -TRODAT-1 的放化纯度大于

96%。 ^{99m}Tc -TRODAT-1 是 DAT 的显像剂,可用于 SPECT 扫描 DAT 显像。各组豚鼠按照先后顺序分别于一侧腹腔或腹股沟区注射 ^{99m}Tc -TRODAT-1 (740 MBq)(约 200 μg , 150 μl);暗室处理 30 min,将豚鼠放入 ABS 小动物麻醉机按 3:1~4:1 的异氟烷空气配比进行麻醉。麻醉后将豚鼠放至 Micro-SPECT 旋转台上进行图像采集,选取最大横径的视网膜层面,采集过程中按 1:1~2:1 的异氟烷空气配比对豚鼠持续麻醉。采用 Micro-CT 软件对豚鼠视网膜区 DAT 密度进行分析。总的计数值(Counts)用 Sum 表示,用 Sum 值来反映 DAT 的相对分布量或分布密度。选择剩余 3 只豚鼠,光处理后在 Micro-SPECT 旋转台上对豚鼠眼部进行连续 6 h 的图像采集,每隔 20 min 采集 1 次,每只豚鼠共采集 18 次,分析豚鼠眼 DAT 密度随时间的变化趋势。



图 1 定制灯箱内部情况 1:48 W;2:20 W;3:48 W;4:20 W;5:20 W 图 2 豚鼠戴头套处理 豚鼠右眼通过无毒加厚气球加黑色绝缘胶带遮挡,左眼正常暴露在光照下

Figure 1 Internal structure of custom light box 1:48 W;2:20 W;3:48 W;4:20 W;5:20 W Figure 2 Guinea pig wearing hoods The guinea pig's right eye was covered by a non-toxic balloon and black electrical tape, while the left eye was normally exposed to light

1.3 统计学方法

采用 R4.2.1 软件进行统计分析。每组豚鼠视网膜感兴趣区测得 Sum 值经 Kolmogorov-Smirnov 检验证实符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。光照处理后豚鼠暴露眼与对照眼 DAT 密度(Sum 值)的比较采用配对 t 检验;不同光照强度下豚鼠眼 DAT 密度(Sum 值)比较采用独立样本 t 检验;不同光照时长下豚鼠暴露眼与对照眼 DAT 密度(Sum 值)差值比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。采用线性回归分析光照强度和光照持续时间对豚鼠 DAT 聚集的交互作用。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 光照处理后豚鼠暴露眼与对照眼 DAT 密度比较

不同光照强度下暴露眼 DAT 密度明显高于对照眼,差异均有统计学意义($t = 5.31, 4.69, 11.80$, 均 $P < 0.001$)(表 1)。

表 1 豚鼠暴露眼与对照眼 DAT 密度比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of DAT density between experimental and control eyes in guinea pigs ($\bar{x}\pm s$)

眼别	眼数	不同光照强度下 DAT 密度 (Sum 值)		
		500 lx	5 000 lx	10 000 lx
暴露眼	36	5 598.97±3 159.38	8 636.78±2 503.16	7 407.39±2 053.41
对照眼	36	4 388.89±2 902.90	5 981.92±3 057.44	5 091.32±2 039.36
<i>t</i> 值		5.31	4.69	11.80
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: (配对 *t* 检验) DAT:多巴胺转运蛋白
Note: (Paired sample *t*-test) DAT: dopamine transporter

2.2 相同光照强度下不同光照时长豚鼠双眼 DAT 密度差值比较

500 lx 光照强度下,豚鼠暴露眼和对照眼 DAT 密度差值在不同光照时间组间比较差异有统计学意义 ($F = 14.01, P < 0.01$),其中 20 min 组明显高于 5 min 组和 40 min 组,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$),5 min 组与 40 min 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。5 000 lx 和 10 000 lx 光照强度下,豚鼠暴露眼和对照眼 DAT 密度差值在不同光照时间组间比较差异均无统计学意义 ($F = 0.76, P = 0.49; F = 0.58, P = 0.59$) (表 2)。

表 2 不同光照时长下豚鼠暴露眼和对照眼 DAT 密度差值比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of DAT density differences under different lighting durations between experimental and control eyes of guinea pigs ($\bar{x}\pm s$)

光照强度 (lx)	光照时间 (min)	样本量	双侧眼 DAT 密度 (Sum 值) 差值	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
500	5	4	586.23± 158.49 ^a	14.01	<0.01
	20	4	2 119.00± 254.51		
	40	4	925.02± 682.28 ^a		
5 000	2	4	2 636.37± 872.72	0.76	0.49
	4	4	1 979.54±1 239.63		
	40	4	1 831.43± 766.34		
10 000	2	4	2 247.49± 890.39	0.58	0.59
	5	4	2 085.20± 131.95		
	20	4	2 638.38± 530.52		

注:与相同光照强度下 20 min 组比较,^a $P < 0.05$ (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) DAT:多巴胺转运蛋白
Note: Compared with 20 minutes at the same light intensity, ^a $P < 0.05$ (One-way ANOVA, LSD-*t* test) DAT: dopamine transporter

2.3 相同光照时间不同光照强度下豚鼠双眼 DAT 密度差值比较

在光照时间为 5 min 时,10 000 lx 组豚鼠暴露眼和对照眼 DAT 密度差值明显大于 500 lx 组,差异有统计学意义 ($t = -13.22, P < 0.001$);其他光照时长下不同光照强度组间豚鼠双眼 DAT 密度差值比较,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 3)。

表 3 不同光照强度下豚鼠暴露眼和对照眼 DAT 密度差值比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of DAT density differences under different light intensities between experimental and control eyes of guinea pigs ($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	不同光照时长 DAT 密度 (Sum 值) 差值				
		2 min	4 min	5 min	20 min	40 min
500 lx 组	12	-	-	586.23±158.49	2 119.00±254.51	925.02±682.28
5 000 lx 组	12	2 636.37±872.72	3 328.40±1 431.76	-	-	1 831.43±766.40
10 000 lx 组	12	2 247.49±890.39	-	2 074.38±109.89	2 638.38±530.52	-
<i>t</i> 值		0.62	-	-13.22	-1.75	-1.77
<i>P</i> 值		0.56	-	<0.001	0.14	0.13

注: (独立样本 *t* 检验) DAT:多巴胺转运蛋白; -:无数据
Note: (Independent samples *t*-test) DAT: dopamine transporter; -: no data

2.4 不同光照强度和时长对 DAT 的累积效应和交互效应

将光照处理后豚鼠暴露眼内 DAT 密度与对照眼差值作为因变量,采用线性回归分析光照强度和光照时间对 DAT 密度的影响,结果显示光照强度、光照时间和两者的累积效应对 DAT 密度均无影响 (均 $P > 0.05$) (表 4)。

2.5 光照后豚鼠眼内 DAT 密度随时间变化趋势

光照后连续扫描显示,3 只豚鼠视网膜 DAT 密度均呈现随时间先上升到峰值,随后逐渐恢复至正常的趋势 (图 3)。

表 4 不同光照强度和时长对 DAT 的累积效应和交互效应分析
Table 4 Analysis of cumulative and interactive effects of different light intensities and durations on DAT

变量	系数	标准误	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
光照强度	0.070	0.10	0.70	0.49
光照时间	-21.890	28.12	-0.78	0.44
强度×时间	0.002	0.01	0.37	0.72
截距项	1 928.000	680.60	2.83	0.01

注: (线性回归) DAT:多巴胺转运蛋白
Note: (Linear regression) DAT: dopamine transporter

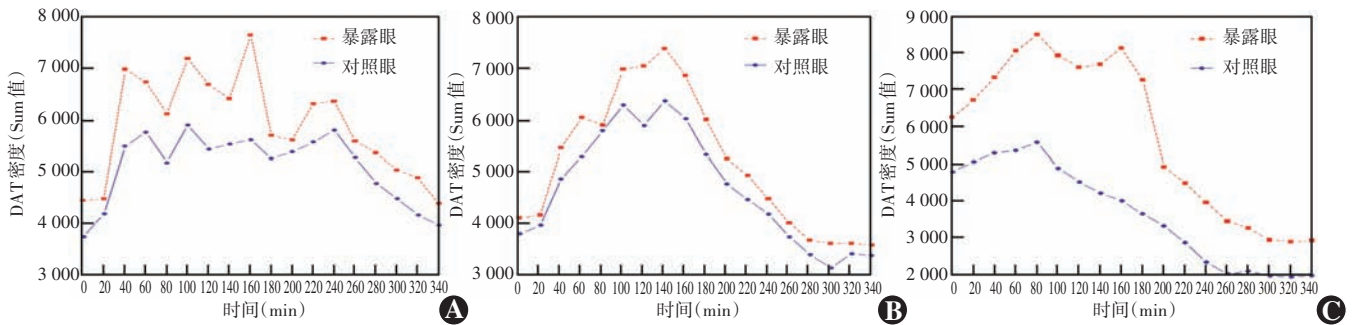


图3 豚鼠暴露眼和对照眼 DAT 密度随时间的变化趋势 A、B、C 分别为 3 只豚鼠 DAT 密度变化 DAT:多巴胺转运蛋白

Figure 3 Trend in DAT density over time in experimental and control eyes of guinea pigs Images A, B and C were the DAT density changes of 3 guinea pigs, respectively DAT: dopamine transporter

3 讨论

本研究主要分析光照强度和光照时间对豚鼠眼内 DAT 相对分布密度的影响。在不考虑光照时间的条件下,不同光照强度组豚鼠暴露眼 DAT 密度(Sum 值)均高于对照眼,而在光照强度不变时,500 lx 组处理不同时间后 DAT 密度(Sum 值)差异有统计学意义,5 000 lx 组和 10 000 lx 组处理不同时间后 DAT 密度(Sum 值)比较差异均无统计学意义。控制光照时间不变,分析光照强度对 DAT 密度(Sum 值)的影响,仅在光照时间为 5 min 时,10 000 lx 组 DAT 密度(Sum 值)明显大于 500 lx 组,差异有统计学意义,其他光照时长下不同组间比较差异均无统计学意义。此外,本研究未发现光照强度和光照时间对 DAT 密度(Sum 值)变化的累积效应和交互效应。

本研究应用^{99m}Tc-TRODAT-1 Micro-SPECT 检测视网膜 DAT 密度变化,^{99m}Tc-TRODAT-1 作为 DAT 的特异性结合配体,能够准确反映视网膜中 DAT 的相对分布情况^[16]。在 Micro-SPECT 旋转台上采集豚鼠眼部图像,用 Micro-CT 软件对豚鼠眼眶区域进行分析来评价豚鼠视网膜 DAT 密度情况,结果显示光照处理后豚鼠对照眼的 DAT 密度(Sum 值)显著低于暴露眼,提示光照可以影响视网膜 DAT 的分泌,间接反映光照可能引起视网膜多巴胺分泌增加,从而影响近视的发生和发展。

近年来大量研究显示,户外活动可有效预防近视的发生和发展^[17-18]。Li 等^[11]分析 483 例新加坡儿童户外活动时间与近视的关系,结果显示户外活动时间与近视屈光度和眼轴长度呈反比。与室内活动相比,在户外活动通常有着更强的光照环境,户外活动时间更长的儿童会延迟近视发生^[6,19-20]。还有研究显示,户外光线较强,较强的光线抑制了近视的发生和发展^[21]。户外光照对近视的保护作用可能是通过多巴

胺信号通路发挥作用。Cohen 等^[14]研究结果显示,光照强度与鸡视网膜多巴胺的释放速度呈正比。诸多研究均认为光照可影响多巴胺信号通路,而多巴胺信号通路近视的发生和发展密切相关^[22-23]。本实验直接观察到豚鼠暴露眼的 DAT 密度(Sum 值)远高于对照眼,DAT 密度可以间接反映视网膜多巴胺的变化情况,同时也支持了强光可抑制近视发展的观点。多巴胺能调控眼球,而光照可调控多巴胺的合成和分解,诱导视网膜多巴胺的释放,因此户外活动引起多巴胺分泌增加,从而延缓近视发生。此外,多巴胺可能还参与视网膜神经元的信号传递,并调控着视网膜的发育^[24-25]。

虽然光照对近视发展的影响已逐渐被接受,但是光照强度和光照时长对于 DAT 密度是否有累积作用研究较少。本研究发现不同光照强度和光照时间的组合处理后豚鼠眼 DAT 密度(Sum 值)差异无统计学意义,未发现光照强度和光照时长对于 DAT 密度的累积作用。此外,在不同光照时长下,500 lx 的正常光照强度下豚鼠暴露眼 DAT 密度明显高于对照眼,差异有统计学意义。对于不同光照强度处理后,不同光照时长豚鼠暴露眼和对照眼 DAT 密度(Sum 值)差值的差异比较发现,仅 20 min 组与其他亚组差异有统计学意义。综合分析以上结果,提示即使在中强度或者正常光照水平下,也可以起到刺激产生 DAT 的作用,由此可能影响屈光发育过程,这与 Li 等^[11]的研究结果相一致。

此外,在 500 lx 的正常光照强度下处理不同时间后,DAT 密度(Sum 值)的差值呈现先上升后下降的趋势。5 000 lx 的中等强度和 10 000 lx 的高强度光照条件下处理不同时间后 DAT 密度(Sum 值)差值比较差异均无统计学意义,这提示对于不同光照强度的刺激,豚鼠有一定的适应缓冲时间,超过这个缓冲时间豚鼠眼内 DAT 密度可能会恢复正常。基于此,本研究随机

选择 3 只豚鼠进行光处理后在 Micro-SPECT 旋转台上对豚鼠眼部进行连续 6 h 的图像采集,分析得出豚鼠眼内 DAT 密度呈现明显的先上升后下降趋势,最后恢复到起始水平,这在一定程度上验证了对于不同光照强度的刺激,豚鼠有一定的适应缓冲时间。

本研究的优势在于通过交叉试验设计可以减少个体差异对干预因素的影响,节省样本量,并可控制时间因素对处理方式的影响。不足之处在于为了探索累积效应,光照时间在各强度分组中未能保持一致,可能影响了结果的统计分析效能,且光照时间分组较少,需要进一步增加不同时间的实验,完善光照强度和光照时间的累积效应分析。

从动物实验出发,可以给人群研究提供一定的线索,本研究对研究户外光照对人群近视的影响规律和内在机制有一定参考价值,为开展儿童近视防治研究和实践提供指导。关于光强模式对多巴胺及其转运蛋白的确切影响,以及是否还有其他信号分子参与近视的发生和发展过程等,仍需进一步研究。

综合现有研究结果表明,无论是动物实验还是临床研究,都发现光照对于近视有着一定的抑制作用,其作用机制与多巴胺的分泌有关。本研究结果表明,即使是中强度或正常水平光照也可以影响视网膜 DAT 的分布。未发现光照强度和光照时间对于视网膜 DAT 密度的累积效应和交互效应,提示光照强度和光照时间对 DAT 的影响可能是瞬时且独立的,但仍需在后续研究中进一步论证和明确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王菁菁:参与选题、研究设计、文章撰写及修改;李凯:参与研究实施、收集和分析数据、论文撰写及修改;项凯迪、陈军、杜林琳、杨金柳、刘思辰:参与研究实施、收集和分析数据;汪玲:指导研究、对文章知识性内容的审阅和修改;何鲜桂:参与选题、指导研究、对文章知识性内容的审阅和修改及定稿

参考文献

- Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia [J]. *Lancet*, 2012, 379(9827): 1739-1748. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60272-4.
- 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.
- Saw SM. How blinding is pathological myopia? [J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(5): 525-526. DOI:10.1136/bjo.2005.087999.
- 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.
- Cao K, Wan Y, Yusufu M, et al. Significance of outdoor time for myopia prevention: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials [J]. *Ophthalmic Res*, 2020, 63(2): 97-105. DOI:10.1159/000501937.
- Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, et al. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(10): 2141-2151. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.04.020.
- Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 114: 106-119. DOI:10.1016/j.exer.2013.02.007.
- Read SA, Collins MJ, Vincent SJ. Light exposure and physical activity in myopic and emmetropic children [J]. *Optom Vis Sci*, 2014, 91(3): 330-341. DOI:10.1097/OPX.0000000000000160.
- Norton TT, Siegart JT Jr. Light levels, refractive development, and myopia—a speculative review [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 114: 48-57. DOI:10.1016/j.exer.2013.05.004.
- Wen L, Cao Y, Cheng Q, et al. Objectively measured near work, outdoor exposure and myopia in children [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(11): 1542-1547. DOI:10.1136/bjophthalmol-2019-315258.
- Li M, Lanca C, Tan CS, et al. Association of time outdoors and patterns of light exposure with myopia in children [J]. *Br J Ophthalmol*, 2023, 107(1): 133-139. DOI:10.1136/bjophthalmol-2021-318918.
- 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.
- Dhakal R, Vupparaboina KK, Verkicharla PK. Anterior sclera undergoes thinning with increasing degree of myopia [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(4): 6 [2023-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401898/>. DOI:10.1167/iov.61.4.6.
- Cohen Y, Peleg E, Belkin M, et al. Ambient illuminance, retinal dopamine release and refractive development in chicks [J]. *Exp Eye Res*, 2012, 103: 33-40. DOI:10.1016/j.exer.2012.08.004.
- Benítez-Rivero S, Marín-Oyaga VA, García-Solís D, et al. Clinical features and ¹²³I-FP-CIT SPECT imaging in vascular parkinsonism and Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(2): 122-129. DOI:10.1136/jnnp-2012-302618.
- Wang JL, Deutsch EC, Oya S, et al. FlipADAM: a potential new SPECT imaging agent for the serotonin transporter [J]. *Nucl Med Biol*, 2010, 37(5): 577-586. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2010.02.010.
- Wu PC, Tsai CL, Wu HL, et al. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(5): 1080-1085. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.11.009.
- Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62: 134-149. DOI:10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
- 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.
- Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(8): 1279-1285. DOI:10.1016/j.ophtha.2007.12.019.
- Guggenheim JA, Northstone K, McMahon G, et al. Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(6): 2856-2865. DOI:10.1167/iov.11-9091.
- 刘双珍, 王洁月, 魏欣, 等. 白化豚鼠视网膜多巴胺的表达及其与高度近视的关系探讨 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2008, 26(10): 731-734. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2008.10.003.
- Liu SZ, Wang JY, Wei X, et al. Expression of dopamine in retinal tissue of myopia model of albino guinea pig [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2008, 26(10): 731-734. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2008.10.003.
- 许文隽, 康梦田, 王宁利. 可见红光照射治疗近视的临床有效性、作用机制及安全性研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2023, 41(4): 398-404. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211206-00674.
- Xu WJ, Kang MT, Wang NL. Research progress on clinical effectiveness, mechanism and safety of visible red light irradiation in the treatment of myopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2023, 41(4): 398-404. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211206-00674.
- Ulaganathan S, Read SA, Collins MJ, et al. Daily axial length and choroidal thickness variations in young adults: associations with light exposure and longitudinal axial length and choroid changes [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2019, 189: 107850 [2023-10-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483519304257?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.exer.2019.107850.
- Muralidharan AR, Low S, Lee YC, et al. Recovery from form-deprivation myopia in chicks is dependent upon the fullness and correlated color temperature of the light spectrum [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(2): 16 [2023-10-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8822367/>. DOI:10.1167/iov.63.2.16.

(收稿日期:2023-11-03 修回日期:2024-03-08)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)