

小鼠近视模型的影响因素及研究进展

刘素素 综述 石梦海 张红敏 审校

河南省人民医院 河南省立眼科医院 河南省眼科学与视觉科学重点实验室 郑州大学人民医院眼科, 郑州 450003

通信作者: 张红敏, Email: zhm0906@163.com

【摘要】 近年来, 近视患病率居高不下, 已成为全球关注的公共卫生问题。对近视发病机制的深入探索有助于实现近视的精准防控。动物模型是研究发病机理和防治方法的重要工具。小鼠是常用的实验动物, 具有易繁殖饲养、可基因编辑等优势, 在近视机理研究中备受青睐。然而, 由于小鼠眼球较小, 增加了屈光度和眼轴精准测量的难度, 且正常小鼠屈光度随周龄变化规律与人类相反。本文综述了小鼠眼部组织结构特点, 包括角膜、晶状体、玻璃体、视网膜和巩膜, 以及小鼠屈光发育规律和近视模型的制作和判定方法的最新进展, 以期后续开展近视研究时选择适合的模型动物和建模方法提供参考。

【关键词】 近视; 小鼠; 屈光发育; 形觉剥夺; 光学离焦; 屈光度; 眼轴长度

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20210073)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240108-00011

Influencing factors and research progress in the mouse model of myopia

Liu Susu, Shi Menghai, Zhang Hongmin

Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Department of Ophthalmology, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhang Hongmin, Email: zhm0906@163.com

【Abstract】 In recent years, the high prevalence of myopia has become a global public health concern. Understanding the mechanism will help to achieve precise prevention and treatment of myopia. Animal models are important tools for studying the pathogenesis and prevention strategies. Mice are commonly used in myopia research, because they are easy to breed, feed and genetically manipulate. However, their small eye size makes it difficult to accurately measure the changes in biological parameters such as refraction and axial length. In addition, the refractive developmental pattern of mice is opposite to that of humans. This article reviews the structural features of the mouse cornea, lens, vitreous body, retina and sclera, the pattern of refractive development, and the latest progress about the establishment and evaluation of murine myopia models to provide some hints and references for further research.

【Key words】 Myopia; Mouse; Refractive development; Form deprivation; Optical defocus; Refraction; Axial length, eye

Fund program: Medical Science and Technology Program of Henan Province (LHGJ20210073)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240108-00011

近视是眼球屈光力与眼轴长度不匹配, 导致远处物体成像于视网膜前的一种屈光不正状态^[1]。近几十年来, 近视患病率急剧升高且发病年龄趋于低龄化, 致使高度近视患者数量日趋庞大^[2-3], 显著增加了青光眼、视网膜脱离、黄斑变性等并发症的终生罹患风险。这些并发症可导致不可逆的视力损害甚至致盲^[4]。近视矫正及其并发症的治疗给个人和社会均造成了沉重的经济负担^[5]。尽管国内外对近视的研究愈发重视, 但目前近视的发病机制尚不完全清楚, 而动物模型是探索疾病机理和治疗方法不可或缺的工具。目前, 近视研究常用的实验动物有鸡、豚鼠、小鼠、树鼩、狨猴、恒河猴、兔子及斑马鱼等^[6-13]。

有研究曾对上述模型动物的优缺点进行比较。总体而言, 与鸡和斑马鱼等非哺乳类动物相比, 小鼠的眼球结构与人类更为相似; 与其他哺乳类动物 (如豚鼠、树鼩、狨猴等) 相比, 小鼠的基因组数据完备, 便于进行基因敲除和基因编辑, 且有多种市售抗体可供选择, 使其在近视机理研究中具有明显优势^[14-16]。目前, 国内外已有多个团队成功建立了小鼠近视模型^[13, 17-19]。但因为实验条件和研究方法的不同, 得出的结果和结论尚存在一些差异和争议。本文将从小鼠眼球结构、屈光发育规律、近视模型的制作和判定方法等角度, 对小鼠近视模型的影响因素进行分析, 以期后续近视相关研究提供参考。

1 小鼠眼球结构特点

小鼠眼球结构与人类基本相似,均包含角膜、房水、晶状体、玻璃体等屈光介质以及视网膜、脉络膜、巩膜等与屈光发育密切相关的组织,但各组织的比例和结构与人类略有不同。

1.1 角膜

角膜是重要的屈光介质之一。角膜曲率是影响角膜屈光力的主要因素。人类屈光发育早期,角膜曲率半径逐渐增大,角膜和晶状体的屈光力逐渐减小以匹配增长的眼轴^[20-21]。至学龄期,角膜屈光力和曲率半径可达成成年人水平并保持相对稳定,而眼轴在成年之前仍缓慢增长^[22-23],因此眼轴与角膜曲率半径之比(轴率比)逐渐增大。有研究发现,轴率比大于 3 的青少年发生近视的风险更高^[24]。

正常小鼠屈光度与角膜曲率高度相关。有研究者观察了出生 3 周至 14 周左右的 C57BL/6 小鼠,发现其角膜曲率半径和眼轴均随小鼠周龄的增长而逐渐增加^[25-26],但其轴率比保持稳定且不超过 2.5。进一步分析发现,小鼠角膜曲率半径在 7 周(性成熟)之前迅速增加,7 周之后增速减缓。但与人类相比,其增长持续时间更长,成年后仍维持缓慢增长。出生 3 周至 7 周,小鼠屈光度向远视方向迅速发展,7 周后远视屈光度趋于下降。正常小鼠自幼年至成年均表现为远视状态,可能与其较低的轴率比有关。

1.2 晶状体

正常人的晶状体呈椭圆形,前表面曲率半径大于后表面曲率半径,兼具屈光和调节功能。与人类相比,小鼠晶状体更接近球形,相对于整个眼球,其体积占比较大^[27]。小鼠晶状体厚度约占眼轴长度的 62%^[28],而人晶状体厚度仅占眼轴长度的 19%。但由于小鼠睫状肌很小^[29],晶状体无法因睫状肌收缩而改变曲率,因此认为小鼠的晶状体不具备调节功能^[30]。

对我国婴幼儿及青少年研究均表明,晶状体厚度随年龄增长逐渐变薄^[23,31]。此外,近视患者晶状体厚度与眼轴增长呈负相关^[32],晶状体可能通过减少厚度、降低屈光力以匹配增长的眼轴。而小鼠晶状体厚度变化规律与人类相反,自出生 3 周至 7 周快速增长,7 周后仍呈缓慢增长^[25-26],且晶状体厚度与小鼠屈光度和眼轴增长呈明显正相关^[25]。小鼠晶状体厚度随周龄增长可能与小鼠屈光度逐渐向远视方向发展有关。

1.3 玻璃体

对人类正视化及近视研究均发现,玻璃体腔深度是影响屈光度变化的主要因素之一,且与眼轴增长呈明显正相关^[33]。因此,玻璃体腔深度与眼轴增长通常是判定近视进展的敏感指标。对正常的 C57BL/6 小鼠监测发现,其玻璃体腔深度随周龄增长逐渐减小^[25-26,34],这可能是小鼠晶状体不断增大所致。Tkatchenko 等^[26]报道,小鼠晶状体平均增长速率为 5.5 $\mu\text{m}/\text{d}$,超过眼轴 4.4 $\mu\text{m}/\text{d}$ 的平均增长速率,导致玻璃体腔深度逐渐减小。尽管如此,在小鼠近视模型中,应用高分辨磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)测量的近视眼玻璃体腔深度和眼轴长度均较对照眼增加^[35-36],这与人类轴性近视的表现一致。

但由于小鼠眼球较小且玻璃体腔占比较低,其玻璃体腔深度变化的准确测量易受到测量仪器精密度的限制。

1.4 视网膜

视网膜是视觉输入的接收器和转换器,在屈光发育及近视中均发挥重要作用。人眼视网膜是由不同功能的细胞有序排布构成的复杂网络,主要包括感知光线刺激的光感受器细胞(视锥细胞和视杆细胞),传递视觉信息的水平细胞、双极细胞、无长突细胞和神经节细胞等,以及对视网膜起营养支持的色素上皮细胞。

研究发现,小鼠视网膜直径大约是人视网膜的 1/8,但其视网膜厚度与人类接近^[37-39]。此外,小鼠视网膜细胞构成虽与人类相似,但排列分布存在差异^[40]。成年 C57BL/6 小鼠视网膜光感受器包括视锥细胞和视杆细胞 2 种类型,且以视杆细胞为主^[41]。小鼠视锥细胞和视杆细胞在视网膜上几乎呈均匀分布,没有显著的密度梯度,因此小鼠缺乏典型的黄斑中心凹结构^[37]。此外,小鼠神经节细胞的分布亦与人类不同。在人视网膜环中心凹旁,神经节细胞呈复层排列,至周边视网膜逐渐转变为单层排列,中央与周边视网膜神经节细胞密度相差 100 倍^[37,42-43]。而小鼠整个视网膜神经节细胞呈单层排布,且中央与周边视网膜神经节细胞密度仅相差 4 倍^[37]。小鼠视细胞和神经节细胞的排列可能与其生活习性有关。小鼠属于夜行性动物,不需要非常敏锐的中心视力。基于视动反应的评估表明,小鼠的视力约为 0.4 cyc/deg^[44],远低于人类及其他灵长类动物的视力。但形觉剥夺和光学离焦均可成功诱导小鼠近视发生,说明小鼠有足够的空间视觉对施加的视觉刺激产生反应。

1.5 巩膜

巩膜是由少量成纤维细胞和大量细胞外基质组成的结缔组织,具有保护眼内容物、维持眼球完整性并为眼部神经血管提供通道等多种生理功能。此外,巩膜亦是近视研究的重要靶组织。多项研究发现,近视患者的巩膜组织变薄,甚至出现后巩膜葡萄肿等并发症^[45-47]。细胞外基质重塑是巩膜发生近视病理性改变的重要环节^[48],涉及胶原含量和糖胺聚糖的改变以及 MMP、TIMP、TGF- β 等分子水平的改变^[8,13],从而引起巩膜结构和生物力学变化。研究发现,小鼠与人类巩膜均以 I 型胶原为主,在近视小鼠巩膜中观察到 I 型胶原减少以及成纤维细胞的分化和 MMP-2 表达增加^[49-50],这些改变介导巩膜基质重塑并最终导致眼轴过度增长。缺氧是诱导巩膜基质重塑的原因之一,并在人类和小鼠近视研究中均得到证实,且通过小鼠近视模型验证了其相关的分子机制^[51-52]。上述研究表明,小鼠巩膜与人类巩膜存在类似的重塑机制,适用于近视机理的研究。

2 正常小鼠屈光发育规律

大多数哺乳动物在出生后早期会经历正视化过程,具体表现为:屈光状态由远视逐渐变为正视;角膜曲率减小和晶状体厚度变薄;眼轴、前房深度和玻璃体腔深度增加。眼屈光系统与眼球尺寸逐渐匹配,最终实现正视化。

对小鼠的屈光发育研究表明,其屈光度随着周龄增加逐渐向远视方向发展^[25-26,34,53]。Schmucker 等^[34]采用红外偏心验光和眼球冰冻切片拍照测量的方法,收集了正常 C57BL/6J 小鼠的屈光发育参数,发现自出生第 22 天起,小鼠远视屈光度逐渐增长,至出生后第 55 天达到峰值(+9.8±2.7)D,随后小鼠远视屈光度呈下降趋势,至出生第 70 天稳定在(+7.0±2.5)D。Zhou 等^[25]也曾详细报道了红外偏心验光仪检测的 C57BL/6 小鼠的屈光变化规律:小鼠出生早期表现为轻度近视;自出生第 35 天左右,屈光度在远视方向上迅速增加;于第 47 天达到峰值(+9.43±3.33)D;自第 47 天至第 67 天,远视屈光度有所下降;出生第 80 天后,远视屈光基本稳定在+5 D 左右。Zhou 等^[25]与 Schmucker 等^[34]报道的周龄相近的 C57BL/6 屈光度值虽不完全相同,但其屈光发育规律基本一致。而 Tkatchenko 等^[26]观察到,出生第 21 天的 C57BL/6 小鼠屈光度为(-13.2±2.0)D,呈高度近视状态;自第 21 天至第 32 天,小鼠经历了短暂的正视化过程,屈光度增加至(-0.5±1.5)D;随后小鼠屈光度逐渐向远视方向发展,至出生后第 89 天为(+3.6±2.3)D。以上研究屈光度值差异较大的原因可能与测量方法有关,比如 Tkatchenko 等^[26]对小鼠做了固定和扩瞳,而 Zhou 等^[25]与 Schmucker 等^[34]未采取上述措施。Pardue 等^[54]应用红外验光仪同时检测了野生型 C57BL/6J 小鼠和 *nob* 小鼠,发现两者自出生后第 28 天至第 84 天均维持在远视屈光状态,但 *nob* 小鼠表现出更多的远视。此外,在 BALB/c 和 DBA/2 小鼠屈光发育过程中,发现了与 C57BL/6 小鼠相似的规律^[55-56]。虽然不同品系或不同研究者报道的小鼠屈光度存在差异,但总的来看,小鼠屈光发育规律与人类相反。在经历出生后由近视到正视的过程后,随着周龄增加,小鼠屈光度逐渐向远视发展,并最终稳定在远视状态。

小鼠的屈光表现与眼部屈光成分的变化规律有关。尽管小鼠眼轴随周龄增加逐渐增长,这与人类眼轴的发育趋势类似。但其角膜曲率半径、晶状体厚度以及玻璃体腔深度变化规律与人类不同,这是导致小鼠屈光度先正视化后远视化的主要原因。此外,小鼠眼屈光成分的变化速率与屈光度的变化保持一致。性成熟期前,小鼠眼部生物学参数和屈光度变化均较快;性成熟期后,两者变化幅度和速率均减小。因此,在小鼠屈光发育快速期进行干预,更容易成功诱导小鼠近视。小鼠一般于出生后 2 周睁开眼睑,3 周左右离乳,6~8 周进入性成熟期^[34]。大多数研究者选择用出生后 3 周左右的小鼠制作近视模型,此时小鼠眼睑睁开且已离乳,便于饲养和进行实验操作。纪风涛等^[57]选取出生后第 23 天的 C57BL/6 小鼠建立近视模型,形觉剥夺 2 周后,与对照眼相比,模型眼的屈光度虽向近视方向偏移,眼轴开始延长,但无统计学意义;至形觉剥夺 4 周,模型眼与对照眼的屈光度和眼轴长度才出现统计学差异。Pardue 等^[54]选取出生后第 28 天的 C57BL/6 小鼠制作形觉剥夺性近视(form-deprivation myopia, FDM)模型,在诱导 6 周后模型眼与对照眼的屈光度才出现显著差异^[54]。这些研究提示,在小鼠出生后尽早开始干预更有助于成功诱导小鼠近视并缩短模型周期。

3 建模方法对小鼠近视模型的影响

2003 年,Tejedor 等^[58]率先使用眼睑缝合的方式成功建立了 C57BL/6 小鼠的轴性近视模型。后续研究发现,形觉剥夺、光学离焦、延长光照周期或频闪光等方式均可诱导小鼠形成不同程度的近视^[8,59-61],但各类模型的原理、方法和诱导效率不同。下面介绍几种主要的小鼠近视模型。

3.1 建模方法

3.1.1 FDM FDM 是通过眼睑缝合或者半透明的弥散器遮盖破坏小鼠的形觉,使其视网膜无法获得清晰成像而导致近视。由于光线无法完全透过闭合的眼睑或弥散器进入眼内,因此 FDM 有引发弱视的可能性。眼睑缝合是最早用于诱导近视模型的方法,但其为有创操作且需要在小鼠麻醉状态下进行,易增加小鼠眼部感染和麻醉意外的风险。此外,眼睑缝合可能会限制眼球生长,因此后续研究使用较少。Tejedor 等^[58]发现,刚拆除缝线时,缝合眼的远视屈光度高于对照眼,眼轴较对照眼更短;而拆除缝线 7 d 后再次测量,缝合眼的屈光度向近视偏移更多,眼轴也明显比对照眼长,推测可能是缝合导致角膜出现短暂的压平所致。为避免上述现象,后续研究者多采用弥散器遮盖小鼠眼诱导 FDM,并在弥散器的材料和固定方法上不断改进。Schaeffel 等^[56]和纪风涛等^[57]等制作了一种半透明塑料弥散器,使用氰基丙烯酸酯作为粘合剂,将弥散器与小鼠眼周皮肤粘合。弥散器的边缘远离小鼠眼睑且半球形的空间不影响小鼠眼睑闭合,亦不限制小鼠眼球生长。该方法的缺陷是:(1)所用胶水对小鼠眼周皮肤有一定刺激;(2)胶水粘合不牢,弥散器易频繁脱落。为减少弥散器脱落,有研究者直接采用缝合的方式将弥散器固定于小鼠眼周皮肤上^[13,35],但引入了新的问题:实验中监测屈光度和眼轴需拆线重新缝合,多次缝合增加了眼周皮肤损伤感染风险及麻醉次数。Barathi 等^[55]对此做了改良设计,将配对的魔术贴做成中空的环形,环内直径约 8 mm。其中一片魔术贴用胶水或缝合的方式固定于小鼠眼周皮肤,另一片魔术贴可自由拆卸。在 2 片魔术贴中间放入弥散器,制备成可粘贴模型装置。该装置便于在实验过程中定期观察和用药,但仍无法避免眼周皮肤损害或者眼部感染对模型造成的影响。因此,Faulkner 等^[62]和 Jiang 等^[63]等发明了头戴式护目镜装置,通过手术将专门定制的可调节装置固定于小鼠颅骨中间,在装置另一端连接的框架中放入弥散器,通过调节颅骨上方的固定装置来调整弥散器在眼前的摆放位置。该方法有效解决了小鼠眼周皮肤损伤的问题且为实验中用药、观察以及弥散器清洁和更换提供了便利,但是该装置材料特殊、成本较高,且安装操作过程复杂,对实验人员要求较高,难以广泛普及。

3.1.2 光学离焦性近视 透镜诱导近视(lens-induced myopia, LIM)主要通过眼前放置负透镜的方式,使成像聚焦于视网膜后方,形成远视性离焦,眼轴在远视离焦信号的刺激下逐渐延长形成近视。与 FDM 相比,LIM 模型更接近人类轴性近视的原理和过程,因为 FDM 难以排除弱视以及其他视觉因素,如视网膜上的图像亮度和对比度对实验的影响。LIM 模型制作装置与 FDM 模型相似,可粘贴装置以及头戴式护目镜装置均可

制备 LIM 模型^[55,62-63],只需将弥散器更换成不同规格的负透镜即可。有文献报道给豚鼠或猕猴直接佩戴接触镜亦可诱导 LIM 模型^[64-65],但由于小鼠眼球较小,操作要求和实施成本较高,目前尚未见此类方法应用在小鼠中。

3.1.3 其他小鼠近视模型 流行病学研究表明,增加户外活动能够有效预防近视。随着研究的深入,光照在近视中的作用被逐渐认识且基于光照诱导的近视模型随之被建立。Yu 等^[61]发现,每天给予 C57BL/6 小鼠闪烁光(频率为 2 Hz, 12 h/d),持续 6 周可以成功诱导出轴性近视,其近视程度虽低于 FDM 诱导的模型,但其更为安全简便。Zhou 等^[60]发现,破坏昼夜照明周期,延长每日光照时间可以在小鼠中诱发轴性近视。此外,不同波长的光照对近视的影响亦不相同,紫光能够抑制 LIM 诱导的近视进展,而绿光能够诱导近视形成^[17,66]。

3.2 模型诱导效率

FDM 和 LIM 是当前近视研究应用较多的模型,两者除了原理和制作方法不同外,诱导效率也存在差异。Barathi 等^[55]比较了眼睑缝合与-10 D 透镜诱导的 BALB/cJ 小鼠近视程度,诱导 46 d 后,佩戴-10 D 透镜的小鼠眼表现出更显著的近视屈光度[缝合:(+5.952±0.120)D vs 负透镜:(-2.463±0.221)D]和更长的眼轴[缝合:(3.592±0.059)mm vs 负透镜:(3.721±0.002)mm]。Tkatchenko 等^[35]在 C57BL/6 小鼠中也观察到相似的现象,诱导 21 d 后,佩戴-25 D 透镜组的屈光度为(-14.6±0.3)D,而佩戴弥散器组的屈光度为(-11.9±0.9)D。Jiang 等^[63]也发现,与弥散器组相比,佩戴-30 D 透镜的 C57BL/6 小鼠表现出更加显著的近视漂移,且 LIM 组模型眼与对照眼的轴长差异明显高于 FDM 组。综上认为,LIM 比 FDM 诱导小鼠近视的效率更高。

4 判定方法对小鼠近视模型的影响

大多数近视属于轴性近视,表现为眼轴的过度增长和屈光度向近视方向偏移。因此,眼轴和屈光度是判定近视模型成功最直接和最重要的指标。小鼠眼睛尺寸较小,瞳孔直径约 1 mm,眼轴长度约 3 mm^[34],给眼轴和屈光度的准确测量带来了很大挑战。

4.1 眼轴长度测量方法

目前,眼轴测量方法主要包括离体测量和在体测量。在早期近视研究中,受限於实验条件,多采用摘除眼球后离体原位测量或进行组织切片的拍照测量。前者是直接使用卡尺或使用体视显微镜拍照后测量眼球自角膜前顶点至视神经根部的距离^[55,67],该方法分辨率低,只能粗略测出眼轴长度,无法获取前房深度、晶状体厚度、玻璃体腔深度等与眼轴变化相关度很高的生物学参数。后者是将眼球进行石蜡切片或制备新鲜的冰冻切片后再进行拍照测量^[34,58],该方法虽然可以进一步提供角膜厚度、前房深度、晶状体厚度、玻璃体腔深度以及视网膜厚度等测量结果,但切片操作易发生组织脱水、眼球变形扭曲等情况而导致测量误差较大。

相较于离体测量,在体测量可在小鼠活体状态下进行,眼球形态不易受操作影响,测量数据更为准确。A 型超声、MRI、

CT、光学低相干干涉(optical low coherence interferometry, OLCI)、OCT 等仪器相继用于小鼠眼轴测量^[19,25-26,61,63,66,68]。根据 Schaeffel 等^[34]的报道,小鼠眼屈光度每改变 1 D,眼轴变化为 5.4~6.5 μm。普通 A 型超声的轴向分辨率约为 40~50 μm^[68],因此小鼠屈光度变化需达到 10 D 左右才可能使用 A 型超声检测到相应的眼轴变化。MRI 的平面分辨率为 23.4 μm,可获取眼轴长度、赤道直径、前房深度、晶状体厚度、玻璃体腔深度等多项眼部生物学参数^[26],但专门用于小动物成像的 MRI 仪器成本高且扫描耗时较长。

随着光学技术的发展,基于 OLCI 或部分相干干涉(partial coherence interferometry, PCI)原理的生物测量仪和 OCT 技术在小鼠眼部生物测量中应用越来越多。两者均可测量小鼠眼的角膜厚度、前房深度、晶状体厚度、玻璃体腔深度、视网膜厚度以及眼轴长度等参数,且具有分辨率高和非侵入性等优势,但测量结果会受到仪器分辨率、眼轴定义范围和仪器参数设置等因素的影响。Schmucker 等^[69]使用 OLCI 测量了出生后 25~53 d 的 C57BL/6 小鼠的眼轴长度、角膜厚度和前房深度,其中,眼轴长度定义为从角膜前表面到视网膜 RPE-Bruch 膜的距离。该仪器空间分辨率达 8 μm,足以检测小鼠眼轴的变化。与其课题组报道的基于眼球冰冻切片测量的眼轴数据相比,OLCI 的测量结果显示更小的组间和组内差异^[69]。Hn 等^[68]采用 1 310 nm SD-OCT 测量了 C57BL/6 小鼠眼轴长度,且与 PCI 测量结果对比发现,2 种仪器在体内测量小鼠眼轴长度方面具有良好的精度和一致性。Shu 等^[19]和 Zhou 等^[25]利用改良的小鼠专用的实时 OCT 获得了具有高度可重复性的眼部尺寸测量结果,但其测量的眼轴范围为角膜前表面至视网膜神经纤维层,因此与其他课题组报道的同周龄小鼠相比,其眼轴测量值偏低。此外,在进行眼部生物测量时,需要将眼轴光学距离转换为几何距离,换算结果会受到小鼠眼屈光指数的影响。Hn 等^[68]和 Schmucker 等^[69]均采用眼屈光指数的平均值 1.433,而 Zhou 等^[25]使用的改良 OCT 所采用的眼屈光指数分别为:角膜 1.401 5,房水 1.333 6,晶状体 1.571 5,玻璃体 1.332 9。因此,在比较不同课题组的数据时,应关注该因素对测量结果的影响。

离体测量简便易行,对实验条件要求不高,但其精确度低,可重复性差。相较而言,活体生物测量除了具有精确度高、获取参数多等优势,还可以实现重复测量,便于在不同时间点对小鼠眼部生物学参数进行动态观察。因此,首选 OCT 等活体测量方法检测小鼠眼轴长度。

4.2 屈光度测量方法

与眼轴长度相比,屈光度可以更加直观反映小鼠眼的屈光状态,有助于研究者判定近视模型是否成功和近视度数进展情况。小鼠屈光度检测方法主要包括视网膜检影和红外偏心验光。视网膜检影是一种客观测量屈光度的方法,自检影镜发射出的光束进入被检眼后从视网膜经由瞳孔反射回来,通过移动检影镜入射光带并观察反射光带的影动来判断被检眼的屈光状态。Glickstein 等^[70]曾报道,视网膜光感受器和反射光层面的距离会影响检影结果。如果反射光来自视网膜光感受器层的后面,眼屈光度偏近视;如果反射光来自视网膜光感受器层

的前面,眼屈光度偏向远视。Tejedor 等^[58]使用带状光检影在 50 cm 处对 C57BL/6 小鼠进行验光,由同一观察者对 5 只动物分别进行 5 次重复测量,发现测量结果重复性较好,组内相关系数为 0.72(95% CI:0.6-0.9),但他们的测量是在暗室下进行,未对小鼠进行睫状肌麻痹。Barathi 等^[55]同样采用带状光检影的方法在 33 cm 处测量了 BALB/c 小鼠的屈光状态。虽然两者报道的屈光度相差约 4 D[(+13.68±2.04) D vs (+9.983±0.161) D],但测量结果显示周龄相近(出生后 30 d)的小鼠屈光状态均为远视。

Geng 等^[71]认为小鼠的远视屈光不正可能是由于视网膜检影技术的固有误差和小鼠的小眼伪影所致,未必是真正的远视。鉴于小鼠瞳孔较小且对光反应敏感,为了减少小眼伪影对屈光度检测的影响,很多研究者倾向于使用红外验光仪评估小鼠屈光状态^[56,62,72]。Schmucker 等^[34]使用改良的红外偏光验光仪检测出生后 32 d 的 C57BL/6 小鼠,尽管与 Tejedor 等^[58]检影验光的环境相似,但其测量的屈光度为(+4.1±0.6) D,明显低于用检影验光测量的小鼠远视屈光度。红外偏光验光仪的优势在于红外光进入眼内时不易引起小鼠的察觉,因此不会引起明显的缩瞳反应^[34],且红外光波长较长,更容易穿过眼屈光介质到达视网膜光感受器层,提高了小鼠屈光度测量的准确度和可重复性。尽管如此,不同团队报道的屈光度测量结果仍有差异。Zhou 等^[25]报道的出生后 29 d、35 d C57BL/6 小鼠的屈光度分别为(-0.10±4.42)、(+1.42±2.87) D。Faulkner 等^[62]应用与 Schmucker 等^[34]相同的方法测定出生 28 d *nob* 小鼠的屈光度约为+10 D。这些差异可能与小鼠品系不同或测量者经验有关。由于小鼠眼球较小,增加了检影验光的操作难度,因此优先推荐使用红外偏光验光仪测量小鼠屈光度。

5 基因编辑小鼠在近视研究中的应用

基因编辑通过基因删除、插入或替换实现对生物体基因组的精确修饰。小鼠与人类基因高度同源且易繁殖饲养,是最早用于基因编辑的实验动物,在疾病机理研究方面具有显著优势。

首先,应用基因编辑小鼠有助于发现并验证近视相关致病基因。在屈光发育过程中,有些基因敲除鼠或基因突变鼠会出现典型的近视表型。例如,*Lrp2*^{-/-}鼠和 *Col18a1*^{-/-}鼠表现出显著的眼轴增长^[73-74]。*Vipr2*^{-/-}和 *Gtra2*^{-/-}则表现为更明显的近视屈光度增加^[75-76]。*Psm3* 和 *Zfp644* 突变小鼠亦被证明能够引起小鼠眼轴延长^[77-78]。而对人类研究表明,*VIPR2* 基因的 SNP rs6979985 与中国汉族人群的高度近视相关^[75],*GLRA2* 和 *PSMD3* 是高度近视的致病基因^[76-77]。因此,可以选择与人类近视致病基因一致的基因编辑小鼠作为近视模型,进一步探究近视的发病机制。

其次,基因编辑小鼠可用于研究基因与环境的相互作用。有些基因编辑小鼠在正常屈光发育中并未表现出近视表型,但在 FDM 或 LIM 诱导下,比野生型小鼠更容易发展成近视。*Gpr179*^{-/-}、*Pde6b*^{rd1/rd1} 和 *Pde6b*^{rd10/rd10} 小鼠在 FDM 或 LIM 诱导下表现出更显著的近视偏移和更低水平的视网膜多巴胺代谢,

但在无 FDM 或 LIM 刺激时,上述小鼠均表现为远视^[79]。此外,敲除 *Aplp2* 可导致高度远视并降低小鼠对 FDM 的易感性^[80]。以上研究说明近视是基因与环境因素相互作用导致的结果。

此外,应用基因编辑小鼠有助于探索近视发生的分子或信号通路。大量研究已证实,近视小鼠视网膜多巴胺水平降低。而在 *Gpr179*^{-/-} 和 *Nyx*^{-/-} 等具有近视表型的小鼠视网膜中同样检测到多巴胺及其主要代谢产物 3,4-二羟基苯乙酸水平下降^[79]。因此,应用基因编辑小鼠可以进一步阐明多巴胺在近视进展中的作用。Zhao 等^[75]在 FDM 小鼠模型中检测到视网膜 VIP mRNA 表达下调,选择性 VIPR2 拮抗剂 PG99-465 和 *Vipr2*^{-/-} 小鼠则诱导相对近视,提示 VIP-VIPR2 信号通路轴可能是近视治疗的潜在新靶点。

总之,基因编辑小鼠为深入了解近视的发病机制提供了强大的工具。但基因在不同类型的细胞中可能具有不同的功能,基因敲除或基因突变可能不仅仅引起屈光发育的改变,还可能引起其它眼部结构和功能的缺失,因此,应用基因编辑小鼠来探索近视发病机制时要注意从多角度分析。

6 结语

小鼠与人类屈光成分相似,尤其是巩膜组织结构与人类极为相近,是替代人巩膜进行近视机理研究的理想靶标。但小鼠眼球轴率比明显低于人类,且晶状体厚度及玻璃体腔深度随周龄变化与人类相反,其屈光发育规律亦与人类存在显著差异。尽管如此,形觉剥夺、光学离焦以及光照的改变均可诱导小鼠形成不同程度的轴性近视,表明视觉诱导眼球生长在哺乳动物进化上具有一定保守性,小鼠与人类眼球生长调节可能存在共同的机制。

模型建立和判定方法对研究结果的可靠性和稳定性至关重要。除了考虑方法本身的可操作性和可重复性,更应从原理角度,选择更符合人类近视发生和发展规律的模型。FDM 模型多采用眼前佩戴半透明弥散器的方式制作,导致光线无法完全透过弥散器进入眼内。因此在进行光学因素相关的实验时,LIM 模型更为合适。小鼠眼球较小,为屈光度和眼生物学参数的准确测量带来了极大挑战。近年来,随着光学技术的不断发展,已经能够实现小鼠眼轴的活体精确测量。但由于眼轴的变化相对缓慢,屈光度的改变可能早于眼轴改变。因此,在进行模型判定时,可以将两者结合,互相验证更为合理。

基因编辑小鼠种类较多且易获得,为近视机理研究提供强有力的模型。但将小鼠应用于近视研究时,应充分了解其眼部组织结构的生理特点、屈光发育规律以及模型诱导原理,以便根据研究目的做出合适的选择,并得到可靠的实验结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Harb EN, Wildsoet CF. Origins of refractive errors: environmental and genetic factors[J]. Annu Rev Vis Sci, 2019, 5: 47-72. DOI: 10.1146/annurev-vision-091718-015027.
- [2] Long E, Wu X, Ding X, et al. Real-world big data demonstrates

- prevalence trends and developmental patterns of myopia in China: a retrospective, multicenter study[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(7): 554 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33987252>. DOI: 10.21037/atm-20-6663.
- [3] Tsai TH, Liu YL, Ma IH, et al. Evolution of the prevalence of myopia among Taiwanese schoolchildren: a review of survey data from 1983 through 2017[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(2): 290-301. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.07.017.
- [4] Verhoeven VJ, Wong KT, Buitendijk GH, et al. Visual consequences of refractive errors in the general population[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(1): 101-109. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.030.
- [5] 杨怡芳, 谢伯林, 钟华. 近视诊治的社会经济负担评估进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(7): 582-586. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.017.
Yang YF, Xie BL, Zhong H. Evaluation progress of socioeconomic burden of diagnosis and treatment of myopia[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(7): 582-586. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.017.
- [6] Zhang Y, Azmoun S, Hang A, et al. Retinal defocus and form-deprivation induced regional differential gene expression of bone morphogenetic proteins in chick retinal pigment epithelium[J]. *J Comp Neurol*, 2020, 528(17): 2864-2873. DOI: 10.1002/cne.24957.
- [7] She M, Li B, Li T, et al. Dynamic changes of AREG in the sclera during the development of form-deprivation myopia in guinea pigs[J]. *Curr Eye Res*, 2022, 47(3): 477-483. DOI: 10.1080/02713683.2021.1998543.
- [8] Brown DM, Kowalski MA, Paulus QM, et al. Altered structure and function of murine sclera in form-deprivation myopia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(13): 13. DOI: 10.1167/iovs.63.13.13.
- [9] El Hamdaoui M, Levy AM, Gaonkar M, et al. Effect of scleral crosslinking using multiple doses of genipin on experimental progressive myopia in tree shrews[J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(5): 1 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34003978>. DOI: 10.1167/tvst.10.5.1.
- [10] Whatham AR, Lunn D, Judge SJ. Effects of monocular atropinization on refractive error and eye growth in infant new world monkeys[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(7): 2623-2630. DOI: 10.1167/iovs.18-24490.
- [11] Yang X, Yang Y, Wang Y, et al. Protective effects of sunlight exposure against PRK-induced myopia in infant rhesus monkeys[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2021, 41(4): 911-921. DOI: 10.1111/opo.12826.
- [12] Rong S, Wang C, Han B, et al. Iontophoresis-assisted accelerated riboflavin/ultraviolet A scleral cross-linking: a potential treatment for pathologic myopia[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 162: 37-47. DOI: 10.1016/j.exer.2017.07.002.
- [13] Lin MY, Lin IT, Wu YC, et al. Stepwise candidate drug screening for myopia control by using zebrafish, mouse, and Golden Syrian Hamster myopia models[J/OL]. *EBioMedicine*, 2021, 65: 103263 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33691248>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103263.
- [14] Schaeffel F, Feldkaemper M. Animal models in myopia research[J]. *Clin Exp Optom*, 2015, 98(6): 507-517. DOI: 10.1111/exo.12312.
- [15] 周翔天, 瞿佳, 吕帆. 小鼠是否为理想的近视眼动物模型[J]. *中华眼科杂志*, 2008, 44(7): 584-586. DOI: 10.3321/j.issn:0412-4081.2008.07.003.
Zhou XT, Qu J, Lyu F. Dose the mice is ideal animal myopia model? [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2008, 44(7): 584-586. DOI: 10.3321/j.issn:0412-4081.2008.07.003.
- [16] Troilo D, Smith EL 3rd, Nickla DL, et al. IMI - report on experimental models of emmetropization and myopia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(3): M31-M88. DOI: 10.1167/iovs.18-25967.
- [17] Ji S, Ye L, Zhang L, et al. Retinal neurodegeneration in a mouse model of green-light-induced myopia[J/OL]. *Exp Eye Res*, 2022, 223: 109208 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35944726>. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109208.
- [18] Ma Z, Jeong H, Yang Y, et al. Contralateral effect in progression and recovery of lens-induced myopia in mice[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2023, 43(3): 558-565. DOI: 10.1111/opo.13125.
- [19] Shu Z, Chen K, Wang Q, et al. The role of retinal dopamine D1 receptors in ocular growth and myopia development in mice[J]. *J Neurosci*, 2023, 43(48): 8231-8242. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1196-23.2023.
- [20] Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, et al. Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(9): 3074-3080. DOI: 10.1167/iovs.04-1040.
- [21] Mutti DO, Sinnott LT, Lynn Mitchell G, et al. Ocular component development during infancy and early childhood[J]. *Optom Vis Sci*, 2018, 95(11): 976-985. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001296.
- [22] 中华预防医学会公共卫生眼科学分会. 中国学龄儿童眼球远视储备、眼轴长度、角膜曲率参考区间及相关遗传因素专家共识(2022年)[J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(2): 96-102. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20210603-00267.
Public Health Ophthalmology Branch of Chinese Preventive Medicine Association. Chinese expert consensus on the reference interval of ocular hyperopia reserve, axial length, corneal curvature and genetic factors in school-age children (2022) [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2022, 58(2): 96-102. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20210603-00267.
- [23] Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Fakhretdinova AA, et al. Associations between axial length, corneal refractive power and lens thickness in children and adolescents; The Ural Children Eye Study[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2024, 102(1): e94-e104 [2024-03-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37144825>. DOI: 10.1111/aos.15692.
- [24] He X, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. Normative data and percentile curves for axial length and axial length/corneal curvature in Chinese children and adolescents aged 4-18 years[J]. *Br J Ophthalmol*, 2023, 107(2): 167-175. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319431.
- [25] Zhou X, Shen M, Xie J, et al. The development of the refractive status and ocular growth in C57BL/6 mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(12): 5208-5214. DOI: 10.1167/iovs.07-1545.
- [26] Tkatchenko TV, Shen Y, Tkatchenko AV. Analysis of postnatal eye development in the mouse with high-resolution small animal magnetic resonance imaging[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1): 21-27. DOI: 10.1167/iovs.08-2767.
- [27] Sundin OH. The mouse's eye and Mfrp: not quite human[J]. *Ophthalmic Genet*, 2005, 26(4): 153-155. DOI: 10.1080/13816810500374359.
- [28] Chakraborty R, Park HN, Tan CC, et al. Association of body length with ocular parameters in mice[J]. *Optom Vis Sci*, 2017, 94(3): 387-394. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001036.
- [29] Overby DR, Bertrand J, Schicht M, et al. The structure of the trabecular meshwork, its connections to the ciliary muscle, and the effect of pilocarpine on outflow facility in mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6): 3727-3736. DOI: 10.1167/iovs.13-13699.
- [30] Huang F, Huang S, Xie R, et al. The effect of topical administration of cyclopentolate on ocular biometry: an analysis for mouse and human models[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9952. DOI: 10.1038/s41598-017-09924-5.
- [31] 王平, 陶利娟, 杨俊芳, 等. 婴儿眼球发育及屈光状态变化[J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2009, 17(1): 11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1005-328X.2009.01.004.
Wang P, Tao LJ, Yang JF, et al. Development of ocular optical components and refractive error in infants[J]. *Chin J Strab Pediatr Ophthalmol*, 2009, 17(1): 11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1005-328X.2009.01.004.
- [32] Xin X, Guo Q, Ming S, et al. High-resolution image analysis reveals a decrease in lens thickness and cone density in a cohort of young myopic patients[J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 796778 [2024-01-08]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34977098>. DOI: 10.3389/



- fmed. 2021. 796778.
- [33] Wong HB, Machin D, Tan SB, et al. Ocular component growth curves among Singaporean children with different refractive error status [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(3): 1341–1347. DOI: 10.1167/iovs.09-3431.
- [34] Schmucker C, Schaeffel F. A paraxial schematic eye model for the growing C57BL/6 mouse [J]. *Vision Res*, 2004, 44(16): 1857–1867. DOI: 10.1016/j.visres.2004.03.011.
- [35] Tkatchenko TV, Shen Y, Tkatchenko AV. Mouse experimental myopia has features of primate myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(3): 1297–1303. DOI: 10.1167/iovs.09-4153.
- [36] Liu Z, Xiu Y, Qiu F, et al. Canonical Wnt signaling drives myopia development and can be pharmacologically modulated [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(9): 21 [2024-01-08]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34259818>. DOI: 10.1167/iovs.62.9.21.
- [37] Grünert U, Martin PR. Cell types and cell circuits in human and non-human primate retina [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2020; 100844 [2024-01-08]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032773>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100844.
- [38] Cheng SC, Lam CS, Yap MK. Retinal thickness in myopic and non-myopic eyes [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2010, 30(6): 776–784. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2010.00788.x.
- [39] Tian F, Zheng D, Zhang J, et al. Choroidal and retinal thickness and axial eye elongation in Chinese junior students [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(9): 26 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34279570>. DOI: 10.1167/iovs.62.9.26.
- [40] Keeley PW, Patel SS, Reese BE. Cell numbers, cell ratios, and developmental plasticity in the rod pathway of the mouse retina [J]. *J Anat*, 2023, 243(2): 204–222. DOI: 10.1111/joa.13653.
- [41] Jeon CJ, Strettoi E, Masland RH. The major cell populations of the mouse retina [J]. *J Neurosci*, 1998, 18(21): 8936–8946. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-21-08936.1998.
- [42] Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina [J]. *J Comp Neurol*, 1990, 300(1): 5–25. DOI: 10.1002/cne.903000103.
- [43] Liu Z, Kurokawa K, Zhang F, et al. Imaging and quantifying ganglion cells and other transparent neurons in the living human retina [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(48): 12803–12808. DOI: 10.1073/pnas.1711734114.
- [44] Prusky GT, Alam NM, Beekman S, et al. Rapid quantification of adult and developing mouse spatial vision using a virtual optomotor system [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(12): 4611–4616. DOI: 10.1167/iovs.04-0541.
- [45] Dhakal R, Vupparaboina KK, Verkicharla PK. Anterior sclera undergoes thinning with increasing degree of myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(4): 6. DOI: 10.1167/iovs.61.4.6.
- [46] Deng J, Jin J, Lv M, et al. Distribution of scleral thickness and associated factors in 810 Chinese children and adolescents: a swept-source optical coherence tomography study [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(3): e410–e418 [2024-01-08]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178606>. DOI: 10.1111/aos.13788.
- [47] 李昊儒, 魏瑞华. 高度近视眼后巩膜葡萄肿与眼底结构和微循环的关系 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2023, (5): 507–511. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210526-00324.
- Li HR, Wei RH. Relationship between posterior staphyloma and fundus structure and microcirculation in high myopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2023, (5): 507–511. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210526-00324.
- [48] Harper AR, Summers JA. The dynamic sclera: extracellular matrix remodeling in normal ocular growth and myopia development [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 133: 100–111. DOI: 10.1016/j.exer.2014.07.015.
- [49] Zhou X, Ji F, An J, et al. Experimental murine myopia induces collagen type I α 1 (COL1A1) DNA methylation and altered COL1A1 messenger RNA expression in sclera [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 1312–1324.
- [50] Chen Z, Xiao K, Long Q. Up-regulation of NLRP3 in the sclera correlates with myopia progression in a form-deprivation myopia mouse model [J/OL]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(2): 27 [2024-01-08]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36866548>. DOI: 10.31083/j.fbl2802027.
- [51] Zhao F, Zhang D, Zhou Q, et al. Scleral HIF-1 α is a prominent regulatory candidate for genetic and environmental interactions in human myopia pathogenesis [J/OL]. *EBioMedicine*, 2020, 57: 102878 [2024-01-08]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32652319>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102878.
- [52] Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(30): E7091–E7100. DOI: 10.1073/pnas.1721443115.
- [53] Gong X, Wu XH, Liu AL, et al. Optic nerve crush modulates refractive development of the C57BL/6 mouse by changing multiple ocular dimensions [J/OL]. *Brain Res*, 2020, 1726: 146537 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672473>. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146537.
- [54] Pardue MT, Faulkner AE, Fernandes A, et al. High susceptibility to experimental myopia in a mouse model with a retinal on pathway defect [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(2): 706–712. DOI: 10.1167/iovs.07-0643.
- [55] Barathi VA, Boopathi VG, Yap EP, et al. Two models of experimental myopia in the mouse [J]. *Vision Res*, 2008, 48(7): 904–916. DOI: 10.1016/j.visres.2008.01.004.
- [56] Schaeffel F, Burkhardt E, Howland HC, et al. Measurement of refractive state and deprivation myopia in two strains of mice [J]. *Optom Vis Sci*, 2004, 81(2): 99–110. DOI: 10.1097/00006324-200402000-00008.
- [57] 纪风涛, 李菓, 祝银玲, 等. C57BL/6 小鼠形觉剥夺性近视动物模型的建立 [J]. *中华眼科杂志*, 2009, 45(11): 1020–1026. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2009.11.014.
- [58] Tejedor J, de la Villa P. Refractive changes induced by form deprivation in the mouse eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(1): 32–36. DOI: 10.1167/iovs.01-1171.
- [59] Gu Y, Xu B, Feng C, et al. A Head-mounted spectacle frame for the study of mouse lens-induced myopia [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 8497278 [2024-01-08]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26904275>. DOI: 10.1155/2016/8497278.
- [60] Zhou X, An J, Wu X, et al. Relative axial myopia induced by prolonged light exposure in C57BL/6 mice [J]. *Photochem Photobiol*, 2010, 86(1): 131–137. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2009.00637.x.
- [61] Yu Y, Chen H, Tuo J, et al. Effects of flickering light on refraction and changes in eye axial length of C57BL/6 mice [J]. *Ophthalmic Res*, 2011, 46(2): 80–87. DOI: 10.1159/000323179.
- [62] Faulkner AE, Kim MK, Iuvone PM, et al. Head-mounted goggles for murine form deprivation myopia [J]. *J Neurosci Methods*, 2007, 161(1): 96–100. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2006.10.011.
- [63] Jiang X, Kurihara T, Kunimi H, et al. A highly efficient murine model of experimental defocus [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2026 [2024-01-08]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391484>. DOI: 10.1038/s41598-018-20272-w.
- [64] Goto S, Muroy SE, Zhang Y, et al. Gene expression signatures of contact lens-induced myopia in guinea pig retinal pigment epithelium [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(9): 25 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36006019>. DOI: 10.1167/iovs.63.9.25.
- [65] Benavente-Perez A, Nour A, Troilo D. Short interruptions of imposed hyperopic defocus earlier in treatment are more effective at preventing myopia development [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11459 [2024-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31391523>. DOI: 10.1038/s41598-019-48009-3.
- [66] Jeong H, Kurihara T, Jiang X, et al. Suppressive effects of violet light transmission on myopia progression in a mouse model of lens-induced myopia [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2023, 228: 109414 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36764596>. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109414.

- [67] 孙明甦, 宋彦铮, 张丰菊, 等. Lumican 转基因小鼠视觉剥夺性近视眼模型眼球生物学参数变化[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(11): 850-855. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2016. 11. 009.
Sun MS, Song YZ, Zhang FJ, et al. Changes of ocular biological parameters and Lumican expression in the monocularly deprivation myopic model of mutant Lumican transgenic mice [J]. Chin J Ophthalmol, 2016, 52(11): 850-855. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2016. 11. 009.
- [68] Hn P, Qazi Y, Tan C, et al. Assessment of axial length measurements in mouse eyes[J]. Optom Vis Sci, 2012, 89(3): 296-303. DOI: 10. 1097/OPX. 0b013e31824529e5.
- [69] Schmucker C, Schaeffel F. *In vivo* biometry in the mouse eye with low coherence interferometry[J]. Vision Res, 2004, 44(21): 2445-2456. DOI: 10. 1016/j. visres. 2004. 05. 018.
- [70] Glickstein M, Millodot M. Retinoscopy and eye size[J]. Science, 1970, 168(3931): 605-606. DOI: 10. 1126/science. 168. 3931. 605.
- [71] Geng Y, Schery LA, Sharma R, et al. Optical properties of the mouse eye[J]. Biomed Opt Express, 2011, 2(4): 717-738. DOI: 10. 1364/BOE. 2. 000717.
- [72] Wu W, Su Y, Hu C, et al. Hypoxia-induced scleral HIF-2 α upregulation contributes to rises in MMP-2 expression and myopia development in mice[J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(8): 2 [2024-01-08]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35802383>. DOI: 10. 1167/iov. 63. 8. 2.
- [73] Storm T, Heegaard S, Christensen EI, et al. Megalin-deficiency causes high myopia, retinal pigment epithelium-macromelanosomes and abnormal development of the ciliary body in mice[J]. Cell Tissue Res, 2014, 358(1): 99-107. DOI: 10. 1007/s00441-014-1919-4.
- [74] Aikio M, Hurskainen M, Brideau G, et al. Collagen XVIII short isoform is critical for retinal vascularization, and overexpression of the Tsp-1 domain affects eye growth and cataract formation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(12): 7450-7462. DOI: 10. 1167/iov. 13-13039.
- [75] Zhao F, Li Q, Chen W, et al. Dysfunction of VIPR2 leads to myopia in humans and mice[J]. J Med Genet, 2022, 59(1): 88-100. DOI: 10. 1136/jmedgenet-2020-107220.
- [76] Tian Q, Tong P, Chen G, et al. *GLRA2* gene mutations cause high myopia in humans and mice [J]. J Med Genet, 2023, 60(2): 193-203. DOI: 10. 1136/jmedgenet-2022-108425.
- [77] Chen J, Lian P, Zhao X, et al. *PSMD3* gene mutations cause pathological myopia[J]. J Med Genet, 2023, 60(9): 918-924. DOI: 10. 1136/jmg-2022-108978.
- [78] Szczerkowska KI, Petrezselyova S, Lindovsky J, et al. Myopia disease mouse models: a missense point mutation (S673G) and a protein-truncating mutation of the Zfp644 mimic human disease phenotype [J/OL]. Cell Biosci, 2019, 9: 21 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30834109>. DOI: 10. 1186/s13578-019-0280-4.
- [79] Wilmet B, Callebert J, Duvoisin R, et al. Mice lacking Gpr179 with complete congenital stationary night blindness are a good model for myopia[J/OL]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 219 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36613663>. DOI: 10. 3390/ijms24010219.
- [80] Tkatchenko AV, Tkatchenko TV, Guggenheim JA, et al. APLP2 regulates refractive error and myopia development in mice and humans [J/OL]. PLoS Genet, 2015, 11(8): e1005432 [2024-01-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313004>. DOI: 10. 1371/journal.pgen. 1005432.

(收稿日期: 2024-03-15 修回日期: 2024-10-11)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ; 中位数用英文斜体大写 M , 样本均数的标准误用英文小写 σ_x , t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希文小写 χ^2 , 相关系数用英文小写 r , 秩相关分析相关系数用 r_s , 确定系数用 R^2 , 自由度用希文小写 v ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间(CI)。

本期英文缩略语名词解释

Th17: 辅助性 T17 (T helper 17)

HBV: 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus)

SS-OCTA: 扫频源光学相干断层扫描血管成像 (swept-source optical coherence tomography angiography)