

近视的分子致病机制及干预措施研究进展

郭芳, 魏瑞华, 吴绵绵, 孙笑笑, 张琰

(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, 天津 300384)

摘要: 近视是一种常见的屈光不正, 危害身心健康。为有效防控近视, 探索其致病机制迫在眉睫。但近视的致病机制仍不明确。自 20 世纪 70 年代发展至今, 近视动物模型的建立与发展在分子机制、干预措施等方面为实现近视防控的目标提供了有力支持。如何合理应用近视动物模型与人类近视相联系, 仍然是研究的重点与难点。本文就近视常见分子致病机制及干预措施的研究进展做一综述, 通过阐释近视的研究成果, 为近视的防控提供新思路。

关键词: 眼科学; 近视; 综述; 干预措施; 致病机制

中图分类号: R778.1+1 文献标识码: A 文章编号: 1674-2850(2018)11-1065-10

Research progress on molecular pathogenesis and interventions of myopia

GUO Fang, WEI Ruihua, WU Mianmian, SUN Xiaoxiao, ZHANG Yan

(Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin Medical University Eye Institute, School of Optometry and Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300384, China)

Abstract: Myopia has become a common refractive error, endangering physical and mental health. In order to effectively prevent and control myopia, exploring its pathogenesis is imminent. However, the pathogenesis is still not clear. Since the 1970s, the establishment and development of myopic animal models has provided strong support for achieving the goal of the myopia prevention and control from the perspective of molecular mechanism, interventions, etc. There exists a research hotspot and difficulty that how to apply reasonably myopic animal models for matching human myopic. In this paper, the research progress on myopic common molecular pathogenesis and interventions will be reviewed, which may provide new ideas for the myopia prevention and control through the interpretation of myopic research results.

Key words: ophthalmology; myopia; review; interventions; pathogenesis

0 引言

近视是指在眼睛调节静止时, 平行光进入眼内, 聚焦于视网膜前, 即物体成像于视网膜前, 引起的视物模糊^[1]。近视是一种最常见的屈光不正。目前, 全球近视患病率约为 28.3%, 预测 2050 年全球约 50% 的人口将受到近视的困扰^[2-3]。我国的形势亦不容乐观, 目前已成为近视高发地区。徐喜卿等^[4]分析认为 1980 年至 2013 年, 我国大陆地区小学生近视患病率高于西方国家。近视眼往往伴随着眼轴增长、眼球扩大及巩膜变薄等病理性改变^[5]。高度近视还易引起严重并发症, 如视网膜脱离、青光眼、后巩膜葡萄肿、近视性黄斑病变等, 严重者可致盲^[6-7]。另外, 近视患者的生活质量下降, 且眼镜配戴、近视手术、并发症治疗等对社会造成了一定的经济负担。虽然自 20 世纪 70 年代以来, 近视动物模型的发展为近视

基金项目: 国家级和市级大学生创新创业训练计划 (201710062036)

作者简介: 郭芳 (1993—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 近视的发病机制

通信联系人: 张琰, 研究员, 主要研究方向: 视网膜疾病、近视的发病机制及新型干预措施. E-mail: yanzhang9927@163.com

致病机制的探索提供了有力支持，但近视的致病机制尚不明确，探索其致病机制刻不容缓。本文就近年来近视研究的热点做一综述。

1 近视的常见模式动物

学者们已经成功建立了猴^[8]、树鼩^[9]、小鼠^[10]、豚鼠^[11]、鸡^[12]等常见近视模型。吕梦等^[13]介绍了常见近视动物的眼球结构和发育特点。近期 SCHAEFFEL 等^[14]介绍了常见近视动物模型的优缺点。鸡的眼球结构与人类存在很大差异。鸡的巩膜由软骨层和纤维层构成，主要含 II 型胶原纤维；而人类巩膜只有纤维层，主要含 I 型胶原纤维。在近视发生过程中，鸡的眼球扩大主要由于软骨层增厚，蛋白聚糖合成增多，而人类的眼球扩张主要由于后极部巩膜纤维层变薄，蛋白聚糖合成减少。另外，鸡的睫状肌是横纹肌，含有烟碱类受体；人类的睫状肌是平滑肌，含毒蕈碱类受体。因此，鸡的研究结论应用在对人的近视研究中时应谨慎。虽然树鼩在近视研究中有应用，且眼球结构与人类相似，但由于分布少、不易获得、驯化困难、基因组数据缺乏等缺点使得树鼩难以成为常用的模式动物。猴与其他近视动物模型不同，其视网膜黄斑部有中心凹，眼球结构和发育特点与人类最接近，可靠性高；然而，猴的近视模型实验周期长、成本高、配合性差、难以完成大样本量的实验等缺点限制了其广泛应用。目前，有色豚鼠和 C57BL/6J 小鼠是应用广泛、成本较低的近视模型。豚鼠性情温顺，配合度好，眼球发育的过程与人类相似，眼球较大，有利于眼球参数的测量。小鼠易于获得和饲养，其眼球结构与人类相似，且已有完整的基因组测序和成熟的基因操控方法，这些优点使这一动物模型广泛应用于近视研究。虽然小鼠眼球小，屈光介质的光学质量差，但目前步进电机式光学相干断层扫描仪（optical coherence tomography, OCT）可成功测量小鼠的活体眼球参数^[15]。近期，李允允等^[16]成功建立了 CBA/CaJ 小鼠的形觉剥夺性近视（form-deprived myopia, FDM）模型，该品系小鼠具备褪黑素合成能力，与人类近视的可比性更强。RIDDELL 等^[17]发现动物模型和人类在近视的致病机制方面存在相似性，这进一步证实了动物研究的可行性和可靠性。

2 近视动物模型的常见诱导方法

目前比较认同的近视诱导方法主要有两大类：FDM 和光学离焦性近视（lens-induced myopia, LIM）。FDM 是指通过眼睑缝合、配戴弥散眼罩或镜片等方法，破坏形觉刺激，使视网膜上无法形成清晰的物像，引起眼球扩大而形成的近视，有视网膜调控机制参与。对于此种诱导方法，普遍认可的理论是局部视网膜和巩膜主动重塑机制：异常视觉信号作用于视网膜，通过视网膜-视网膜色素上皮层（retinal pigment epithelium, RPE）-脉络膜途径，将局部视网膜信号转导到巩膜，引起巩膜主动重塑。LIM 是指通过激光手术、配戴凹透镜等方法，使物体成像在视网膜后，引起眼轴延长而形成的近视，有中枢调控机制参与。目前，受认可的远视离焦理论是视网膜能主动追随最佳焦点，当焦点落在视网膜的后方时，视网膜主动延伸使物像清晰，从而形成近视。陈蜜朵等^[18]总结了豚鼠实验性近视诱导方法及形成过程。吕梦等^[13]详细介绍了 FDM 和 LIM 相关诱导方法。具体诱导方法多种多样，各有优缺点。眼睑缝合可能会造成眼睑粘连、挤压角膜、引发感染等副作用而影响实验效果，且不易形成近视恢复模型。相反，弥散眼罩不会挤压角膜，容易形成近视恢复模型，操作相对简单，应用广泛。目前，主要依靠眼轴长度、屈光度、角膜曲率的测量来判定是否成功诱导近视发生。XIAO 等^[19]选用无创、操作简便的乳胶头套，成功构建了豚鼠 FDM 模型，2 周诱导了约-3D 的轴性近视。WANG 等^[12]用贴有磨砂片的透镜诱导了小鸡 FDM 的形成。目前，LIM 模型的诱导常使用易于获得和操作的聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）镜片。MAO 等^[20]用修剪的墨菲滴管组装 PMMA 镜片，成功构建了豚鼠 LIM 模型，15 d 诱导了约-2.3D 的轴性近视。近期，GU 等^[21]设计了更简便的头戴式框架镜，用于小鼠 LIM 模型的构建。

光环境诱导的近视模型也已成功建立^[22]。邸悦^[23]发现不同频率、亮度及节律的频闪光对豚鼠眼球发育的影响不同, 0.5 Hz 低频率、0~600 lx 照明亮度、0.5 h/0.5 h 频闪节律诱导近视的效果更显著。朱寅等^[24]在白色闪烁光下成功诱导小鼠近视形成, 也发现低频闪光的诱导效果更明显。相关研究表明, 视网膜中 *Egr-1* 基因与 *c-fos* 基因可能参与低频闪光诱导近视的发生过程^[25-26]。LI 等^[27]发现 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 可能通过结合 5-HT_{2A} 受体参与近视发展。此外, 钱一峰^[28]成功建立了色觉失衡引发的近视模型。研究发现长波长的单色光能诱导豚鼠近视的发生^[29]。但 SMITH 等^[30]在新生恒河猴的研究中发现, 长波长的单色光未必促进近视发展, 这可能是由于种属差异性造成的。目前, 关于色觉失衡诱导近视的原因有不同波长敏感的视锥细胞信号对比理论以及交感和副交感神经系统之间的机制失衡理论^[31]。

转基因小鼠的应用有助于清楚阐述近视发生的分子机制。目前, Lumican 转基因、TGF- β 1 转基因、*Egr-1* 基因敲除、多巴胺 D1 受体敲除小鼠等已应用于近视研究。BERGEN 等^[32]发现视网膜特异性酪氨酸羟化酶敲除小鼠伴随低多巴胺水平, 发生了自发近视, 主要表现为角膜变陡而不是眼轴变化。MARKAND 等^[33]运用感光细胞间视黄酸结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP) 基因敲除小鼠证实了 IRBP 在眼球发育早期发挥调控作用。孙明甦等^[34]成功建立了人突变 Lumican 基因转基因小鼠 FDM 模型, 进一步提示了“基因+环境”双重因素对近视发生发展过程中可能造成的交互影响。由此可见, 转基因小鼠有广阔的应用前景。

3 近视的致病机制研究

目前, 近视致病机制尚不明确。本文从分子机制、信号通路、干预措施等方面介绍这一领域的研究进展。

3.1 分子机制

3.1.1 视黄酸

视网膜和脉络膜上的视黄酸 (retinoic acid, RA) 可能与巩膜蛋白聚糖合成密切相关, 从而调控眼球生长发育。MAO 等^[20]研究发现, 视网膜和脉络膜中的 RA 含量在豚鼠 LIM 诱导期增加, 在恢复期降低; 视黄醛脱氢酶 2 (retinaldehyde dehydrogenase 2, RALDH2) 仅表达在视网膜神经上皮层, 在 RPE-脉络膜中未表达, 表达量在 LIM 诱导期升高, 恢复期降低; 提示 RALDH2 的活性与 RA 含量变化密切相关。然而, HARPER 等^[35]利用小鸡的模型研究发现, RALDH2 主要在小鸡的脉络膜中表达, 且在小鸡形觉剥夺后的恢复期表达量增多, 调控 RA 合成。由此可见, 尽管存在物种差异, RA 仍在眼球生长发育的调控中发挥了重要作用。

3.1.2 基质金属蛋白酶-2 与组织金属蛋白酶抑制剂-2

基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 在降解巩膜细胞外基质 (尤其是 I 型胶原), 引起巩膜重塑的过程中发挥重要作用。田甜等^[36]总结了 MMP-2 与近视关系的研究进展, 从中可以看出维持 MMP-2/组织金属蛋白酶抑制剂-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2) 之间的动态平衡, 能抑制近视发生发展。LIU 等^[37]在诱导树鼩近视的研究中发现, 近视的发展与 TIMP-2 的表达降低有关, 且认为重组人 TIMP-2 可抑制 MMP-2 的活性, 从而抑制巩膜胶原的降解速率, 减缓近视发展。

3.1.3 多巴胺

作为一种视网膜神经递质, 多巴胺参与了视网膜视觉传输通路的调控和眼球生长的调节。孙文峰等^[38]在研究中指出, 视网膜多巴胺水平下降与 FDM 和 LIM 的形成均相关, 且对 FDM 的影响更显著; 但多

巴胺 D1、D2 受体在近视中的作用尚无定论。WU 等^[39]研究认为,小鼠 FDM 模型中不伴有多巴胺水平降低,可能存在种属差异。近期研究表明,照明可能通过激活视网膜多巴胺 D1、D5 受体调控眼球生长^[40]。WU 等^[41]用 6-羟基多巴胺使多巴胺水平下降,造成小鼠近视漂移,主要表现为角膜变陡,提示多巴胺除与轴性近视相关外,还可通过其他机制调节角膜曲率,形成近视。周翔天^[42]提出了“多巴胺 D1、D2 受体对屈光发育的相互拮抗作用,并呈现相互平衡地维持眼球生长和屈光发育”的假说,据此,激动多巴胺 D1 受体或抑制多巴胺 D2 受体可抑制近视发展。

3.1.4 γ -氨基丁酸

γ -氨基丁酸 (gama-aminobutyric acid, GABA) 是视网膜上主要的抑制性神经递质, GABA 及 GABA 受体拮抗剂对近视发生的抑制作用已被证实。近期, ZHAO 等^[43]发现视觉皮质中 GABA 和 GABA 受体的表达趋势与在视网膜中相似,并在近视诱导期升高,这一结果提示近视发病机制的探索应涉及整个视觉通路。另有研究表明,视网膜兴奋性与抑制性神经递质(如谷氨酸与 GABA)之间的平衡在眼球发育中也起到关键性的作用^[44]。

3.1.5 miRNA

近年来,临床研究和动物实验均发现 miRNA 可通过调控巩膜重塑,参与眼球的生长调节^[45-46]。然而, TKATCHENKO 等^[47]研究发现,在小鼠 FDM 模型中,53 种 miRNA 在视网膜中的表达量有显著变化,而在巩膜中未检测出差异性表达的 miRNA,这提示在近视发展的早期阶段,巩膜中 miRNA 作用甚微。CHEN 等^[48]通过体内外实验证实,miR-328 可抑制 *PAX6* 基因的表达,加快近视发展;而 RA 又可上调 miR-328 的表达,提示抑制 RA/miR-328 的表达有潜在的拮抗近视的作用。MEI 等^[49]应用生物信息学分析,在 FDM 形成过程中确定了 8 种表达上调的 miRNA: miR-16-1、miR-468、miR-466h-5p、miR-466j、miR-669e、miR-15a、miR-466c-5p 和 miR-294,可能与近视发展有关。因此,miRNA 可能成为治疗近视的新型靶点。

3.2 信号通路

3.2.1 Shh 与 PI3K/AKT 信号通路

Shh 和磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路均参与调控细胞增殖、分化等过程。CHEN 等^[50]研究发现激活 Shh 信号通路,可通过作用于 MMP-2 而介导巩膜重塑,促进近视发展,阻断该通路则可抑制近视发展。PENHA 等^[51]发现胰岛素可通过激活 PI3K/AKT 信号通路,促进小鸡 FDM 的发展,提示 PI3K/AKT 信号通路也参与了近视调控。另有研究表明,PI3K/AKT 信号通路同样可通过介导 MMP-2 等下游因子的变化来调控近视的发生发展;在豚鼠近视眼中激活 Shh 信号通路,可使 PI3K/AKT 表达上调,而阻断 Shh 信号通路,可使 PI3K/AKT 表达下调;玻璃体腔内同时注射 Shh 激动剂 Shh-N 和 PI3K/AKT 信号通路特异性阻断剂 LY294002 后,LY294002 可阻断 Shh 信号通路激活所引起的近视^[52]。因此,研究认为 PI3K/AKT 信号通路可能是 Shh 调控近视发生发展的中间通路,阻断 Shh 或 PI3K/AKT 信号通路可能成为治疗近视的新途径。

3.2.2 一氧化氮-环磷酸鸟苷信号通路

一氧化氮-环磷酸鸟苷 (nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate, NO-cGMP) 信号通路与视觉的发育和信息传导密切相关,该信号通路激活可能促进近视发生发展。研究表明,*N*-甲基-D-天冬氨酸受体 1 (*N*-methyl-D-aspartate receptor 1, NMDAR1) 过度表达可激活 NO-cGMP 信号通路,从而诱导近视形成^[53]。

文丹等^[54]发现非竞争性 NMDAR 拮抗剂 MK801, 可使 NMDAR 下游的 NO-cGMP 信号通路表达下调, 延缓近视的发展。而作为视网膜兴奋性神经递质的谷氨酸, 则能激活 NO-cGMP 信号通路, 导致近视发生。然而, NICKLA 等^[55]研究认为多巴胺作用于 NO 的上游, 通过介导 NO 合成而抑制近视。

3.2.3 Wnt 信号通路

典型的 Wnt 信号通路与胚眼的发育密切相关。Wnt 信号通路可通过下调巩膜胶原合成, 调控巩膜重塑。研究发现, Wnt2b 和 β -连环蛋白在小鼠近视眼的视网膜中表达上调, 提示 Wnt 信号通路参与了近视的形成^[56]。LI 等^[57]进一步研究发现, Wnt3/ β -连环蛋白信号通路在小鼠 FDM 诱导过程中被激活, 通过下调 TGF- β 1 的表达促进近视发展。MIYAKE 等^[58]也发现在不同种族的近视患者中, WNT7B 与角膜曲率和眼轴长度有显著相关性, 可促进近视发展, 且在小鼠近视眼的视网膜中表达上调。近期, SEKO 等^[59]研究发现 Wnt/ β -连环蛋白信号的激活对后巩膜的作用更显著, 可引起轴性近视的发生。

3.2.4 JAK/STAT3 信号通路

JAK/STAT3 信号通路可介导多种细胞因子的信号, 调控靶基因的功能。该通路的激活可能引发近视。有研究表明 JAK/STAT3 信号通路与豚鼠巩膜成纤维细胞中 *MMP-2* 基因表达密切相关, 提示该信号通路可能参与近视的巩膜重塑过程^[60]。朱子诚等^[61]进一步研究发现, 酪氨酸激酶选择性抑制剂 AG490 可有效阻断 JAK/STAT3 信号通路的激活, 使下游靶基因 *MMP-2* 表达下调, 抑制巩膜重塑, 从而抑制近视发展。

3.3 干预措施

3.3.1 M 受体拮抗剂

大量研究表明, M 受体拮抗剂能控制近视的发生发展^[62-63]。阿托品作为非选择性 M 受体拮抗剂, 能有效抑制近视发展, 其疗效在临床研究和动物实验中均得到证实。阿托品疗效呈剂量依赖性, 高浓度的阿托品控制近视的效果好, 但伴有严重副作用, 如畏光、调节麻痹、瞳孔散大等。目前, 临床研究显示低浓度 (0.01%) 阿托品在保持较好疗效的同时, 伴有较轻的副作用, 临床安全性高^[64-65]。McBRIEN 等^[66]分析认为阿托品通过非调节机制抑制近视, 由 M1 和 M4 受体介导, 作用部位可能在视网膜和巩膜, 但具体机制尚不清楚。选择性 M1 受体拮抗剂哌仑西平阻止近视发展的同时, 不伴有瞳孔散大等副作用。QIAN 等^[67]研究发现哌仑西平能通过增加酪氨酸羟化酶水平介导 *MMP-2* 和 *TIMP-2* 间动态平衡, 进而抑制近视发生。

3.3.2 光照

目前研究认为, 增加户外活动能够预防近视。WANG 等^[68]在恒河猴实验中证实, 暴露于自然光能减缓 LIM 发展, 且早期暴露有利于维持眼球正常发育, 提示儿童应多进行户外运动。另外, 流行病学调查研究和动物实验均证实明亮光照能抑制近视发生发展^[69-70]。光照强度、周期节律、频率及光波长等特性与近视发生发展也存在密切关系。近期, TORII 等^[71]通过体内外及临床试验研究发现, 紫色光暴露能抑制近视发展。LAN 等^[72]研究认为连续光照 5 h 能显著抑制鸡的近视发展, 且低频光的抑制作用最显著。目前研究认为光照延缓近视机制主要由多巴胺介导^[73]。NORTON^[74]发现高照度照明可通过增加视网膜多巴胺活性而抑制近视。陈斯^[75]研究发现明亮光照可能通过促进多巴胺合成, 进而激活多巴胺 D1 受体, 预防近视发生。

3.3.3 其他

多巴胺药物可能成为近视研究的一大热点。HUANG 等^[76]研究发现多巴胺 D2 受体拮抗剂舒必利和

多巴胺 D2 受体基因敲除小鼠均能抑制小鼠 FDM 发展,不影响正常眼的屈光和眼轴发育,提示抑制多巴胺 D2 受体可抑制近视发展。另外,非选择性多巴胺受体激动剂阿扑吗啡能抑制近视发展。YAN 等^[77]通过比较每日腹腔注射和皮下连续输注阿扑吗啡对小鼠近视的作用发现,每日腹腔注射阿扑吗啡能抑制近视的发生发展,提示用药途径和频次在决定近视治疗效果中起到重要作用。然而,近期另有研究表明多巴胺 D2 样受体激动剂,如 D2 受体激动剂喹吡罗和 D4 受体激动剂 PD168077,可减缓近视发展^[78]。关于多巴胺药物具体的用药措施还需进一步的探索和验证。

4 结论与展望

目前,近视动物模型的建立尚无统一标准。根据研究目的与动物眼球结构、发育特点,选择合适的动物与诱导方法,可提高研究效率,增加研究结果的可靠性。动物实验的研究结果最终还要应用于人类,因此一定要谨慎。近视干预药物可从分子靶点和信号通路等方面进行更深层次的挖掘和证实,可为实现近视的防控提供新型有效的干预措施。

[参考文献] (References)

- [1] MORGAN I G, OHNO-MATSUI K, SAW S M. Myopia[J]. *Lancet*, 2012, 379(9827): 1739-1748.
- [2] HOLDEN B A, FRICKE T R, WILSON D A, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1036-1042.
- [3] HOPF S, PFEIFFER N. Epidemiology of myopia[J]. *Ophthalmologie*, 2017, 114(1): 20-23.
- [4] 徐喜卿,李顺平,徐艳娇,等. 中国大陆地区小学生近视患病率 Meta 分析[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(7): 1221-1227. XU X Q, LI S P, XU Y J, et al. Prevalence of myopia among primary school students in mainland China: a Meta-analysis[J]. *International Eye Science*, 2016, 16(7): 1221-1227. (in Chinese)
- [5] HARPER A R, SUMMERS J A. The dynamic sclera: extracellular matrix remodeling in normal ocular growth and myopia development[J]. *Experimental Eye Research*, 2015, 133: 100-111.
- [6] KOH V, TAN C, TAN P T, et al. Myopic maculopathy and optic disc changes in highly myopic young Asian eyes and impact on visual acuity[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2016, 164: 69-79.
- [7] OHNO-MATSUI K, LAI T Y Y, LAI C C, et al. Updates of pathologic myopia[J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2016, 52: 156-187.
- [8] ZHU X, McBRIEN N A, SMITH E L, et al. Eyes in various species can shorten to compensate for myopic defocus[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013, 54(4): 2634-2644.
- [9] HE L, FROST M R, SIEGWART Jr J T, et al. Gene expression signatures in tree shrew choroid during lens-induced myopia and recovery[J]. *Experimental Eye Research*, 2014, 123: 56-71.
- [10] TKATCHENKO T V, SHEN Y, TKATCHENKO A V. Mouse experimental myopia has features of primate myopia[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2010, 51(3): 1297-1303.
- [11] LU F, ZHOU X, JIANG L, et al. Axial myopia induced by hyperopic defocus in guinea pigs: a detailed assessment on susceptibility and recovery[J]. *Experimental Eye Research*, 2009, 89(1): 101-108.
- [12] WANG J C, CHUN R K M, ZHOU Y Y, et al. Both the central and peripheral retina contribute to myopia development in chicks[J]. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 2015, 35(6): 652-662.
- [13] 吕梦, 马东丽. 近视眼动物模型的研究进展[J]. *国际眼科纵览*, 2013, 37(2): 129-134. LÜ M, MA D L. Progress in myopia animal models[J]. *International Review of Ophthalmology*, 2013, 37(2): 129-134. (in Chinese)
- [14] SCHAEFFEL F, FELDKAEMPER M. Animal models in myopia research[J]. *Clinical and Experimental Optometry*, 2015, 98(6): 507-517.

- [15] ZHOU X, XIE J, SHEN M, et al. Biometric measurement of the mouse eye using optical coherence tomography with focal plane advancement[J]. *Vision Research*, 2008, 48(9): 1137-1143.
- [16] 李允允, 钱康伟, 吴小华, 等. CBA/CaJ 小鼠的屈光发育及形觉剥夺所致近视性屈光变化[J]. *生理学报*, 2016, 68(2): 135-140.
LI Y Y, QIAN K W, WU X H, et al. Refractive development and form-deprivation induced myopic refractive error in CBA/CaJ mice[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2016, 68(2): 135-140. (in Chinese)
- [17] RIDDELL N, CREWETHER S G. Integrated comparison of GWAS, transcriptome, and proteomics studies highlights similarities in the biological basis of animal and human myopia[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2017, 58(1): 660-669.
- [18] 陈蜜朵, 周希媛. 豚鼠实验性近视诱导方法及形成过程[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(3): 450-454.
CHEN M D, ZHOU X Y. Induction methods and formation process of experimental myopia in guinea pigs[J]. *International Eye Science*, 2016, 16(3): 450-454. (in Chinese)
- [19] XIAO H, FAN Z Y, TIAN X D, et al. Comparison of form-deprived myopia and lens-induced myopia in guinea pigs[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2014, 7(2): 245-250.
- [20] MAO J F, LIU S Z, DOU X Q. Retinoic acid metabolic change in retina and choroid of the guinea pig with lens-induced myopia[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2012, 5(6): 670-674.
- [21] GU Y, XU B, FENG C, et al. A head-mounted spectacle frame for the study of mouse lens-induced myopia[J]. *Journal of Ophthalmology*, 2016, 2016: 8497278-1-8497278-7.
- [22] 邸悦, 刘睿, 褚仁远, 等. 频闪光诱导视觉异常性豚鼠近视模型[J]. *中国实验动物学报*, 2012, 20(4): 48-52.
DI Y, LIU R, CHU R Y, et al. Establishment of a guinea pig model of light perception myopia induced by flickering light[J]. *Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica*, 2012, 20(4): 48-52. (in Chinese)
- [23] 邸悦. 频闪光对豚鼠眼正视化影响的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
DI Y. Effects of stroboscopic illumination on emmetropization of guinea pig eye[D]. Shanghai: Fudan University, 2013. (in Chinese)
- [24] 朱寅, 俞莹, 陈辉. 闪烁光频率对 C57BL/6J 小鼠近视诱导的影响[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2012, 14(7): 434-437.
ZHU Y, YU Y, CHEN H. The effect of different flickering light frequencies for inducing myopia in C57BL/6 mice[J]. *Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science*, 2012, 14(7): 434-437. (in Chinese)
- [25] 刘鹏飞, 肖林, 畅立斌, 等. 短波长单色光干预形觉剥夺性近视发展的实验研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(10): 925-929.
LIU P F, XIAO L, CHANG L B, et al. Intervention of blue light with short wavelength on the progression of form deprived myopia in guinea pigs[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2013, 31(10): 925-929. (in Chinese)
- [26] 朱寅, 陈辉, 俞莹. 闪烁光诱导性和形觉剥夺性近视与视网膜中 *c-fos* 基因表达的关系[J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(12): 1070-1075.
ZHU Y, CHEN H, YU Y. The expression of *c-fos* gene in retina of flickering light-induced and form deprivation myopia[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2012, 30(12): 1070-1075. (in Chinese)
- [27] LI B, LUO X, LI T, et al. Effects of constant flickering light on refractive status, 5-HT and 5-HT_{2A} receptor in guinea pigs[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e167902.
- [28] 钱一峰. 不同波长单色光对豚鼠眼球发育及视网膜视锥细胞数量和分布影响的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
QIAN Y F. Effects of different monochromatic lights on eye growth and retinal-cones distribution and quantity in guinea pigs[D]. Shanghai: Fudan University, 2010. (in Chinese)
- [29] 熊士波. 不同波长单色光对豚鼠屈光发育的影响[D]. 温州: 温州医科大学, 2011.
XIONG S B. The refractive development of guinea pigs under monochromatic light conditions[D]. Wenzhou: Wenzhou

- Medical University, 2011. (in Chinese)
- [30] SMITH E L, HUNG L F, ARUMUGAM B, et al. Effects of long-wavelength lighting on refractive development in infant rhesus monkeys[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015, 56(11): 6490-6500.
- [31] GOLDBERG L A, RUCKER F J. Opposing effects of atropine and timolol on the color and luminance emmetropization mechanisms in chicks[J]. *Vision Research*, 2016, 122: 1-11.
- [32] BERGEN M A, NA PARK H, CHAKRABORTY R, et al. Altered refractive development in mice with reduced levels of retinal dopamine[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(10): 4412-4419.
- [33] MARKAND S, BASKIN N L, CHAKRABORTY R, et al. IRBP deficiency permits precocious ocular development and myopia[J]. *Molecular Vision*, 2016, 22: 1291-1308.
- [34] 孙明胜, 宋彦铮, 张丰菊, 等. Lumican 转基因小鼠形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.
- SUN M S, SONG Y Z, ZHANG F J, et al. Changes of ocular biological parameters and Lumican expression in the monocularly deprivation myopic model of mutant Lumican transgenic mice[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2016, 52(11): 850-855. (in Chinese)
- [35] HARPER A R, WANG X, MOISEYEV G, et al. Postnatal chick choroids exhibit increased retinaldehyde dehydrogenase activity during recovery from form deprivation induced myopia[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(11): 4886-4897.
- [36] 田甜, 朱煌. MMP-2 与近视关系的研究进展[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2014, 16 (8): 510-512.
- TIAN T, ZHU H. MMP-2 and myopia[J]. *Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science*, 2014, 16(8): 510-512. (in Chinese)
- [37] LIU H H, KENNING M S, JOBLING A I, et al. Reduced scleral TIMP-2 expression is associated with myopia development: TIMP-2 supplementation stabilizes scleral biomarkers of myopia and limits myopia development[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2017, 58(4): 1971-1981.
- [38] 孙文峰, 杨景雷, 周翔天. 多巴胺在近视形成中作用的研究进展[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015, 17 (6): 377-380.
- SUN W F, YANG J L, ZHOU X T. Advances in research on the role of dopamine in myopia[J]. *Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science*, 2015, 17(6): 377-380. (in Chinese)
- [39] WU X H, LI Y Y, ZHANG P P, et al. Unaltered retinal dopamine levels in a C57BL/6 mouse model of form-deprivation myopia[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015, 56(2): 967-977.
- [40] KE Y, LI W, TAN Z, et al. Induction of dopamine D1 and D5 receptors in R28 cells by light exposures[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 486(3): 686-692.
- [41] WU X H, QIAN K W, XU G Z, et al. The role of retinal dopamine in C57BL/6 mouse refractive development as revealed by intravitreal administration of 6-hydroxydopamine[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(13): 5393-5404.
- [42] 周翔天. 近视研究新热点: 户外活动、光照和多巴胺[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015, 17 (6): 323-325.
- ZHOU X T. Hotspot on myopia: outdoor activities, light and dopamine[J]. *Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science*, 2015, 17(6): 323-325. (in Chinese)
- [43] ZHAO W, BI A L, XU C L, et al. GABA and GABA receptors alterations in the primary visual cortex of concave lens-induced myopic model[J]. *Brain Research Bulletin*, 2017, 130: 173-179.
- [44] GUO P L, XIANG Y, JIAN F W, et al. Alterations of glutamate and gamma-aminobutyric acid expressions in normal and myopic eye development in guinea pigs[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2017, 58(2): 1256-1265.
- [45] METLAPALLY R, PARK H N, CHAKRABORTY R, et al. Genome-wide scleral micro-and messenger-RNA regulation during myopia development in the mouse[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(14): 6089-6097.

- [46] METLAPALLY R, GONZALEZ P, HAWTHORNE F A, et al. Scleral micro-RNA signatures in adult and fetal eyes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78984.
- [47] TKATCHENKO A V, LUO X, TKATCHENKO T V, et al. Large-scale microRNA expression profiling identifies putative retinal miRNA-mRNA signaling pathways underlying form-deprivation myopia in mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e162541.
- [48] CHEN K C, HSI E, HU C Y, et al. MicroRNA-328 may influence myopia development by mediating the *PAX6* gene[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(6): 2732-2739.
- [49] MEI F, WANG J, CHEN Z, et al. Potentially important microRNAs in form-deprivation myopia revealed by bioinformatics analysis of microRNA profiling[J]. *Ophthalmic Research*, 2017, 57(3): 186-193.
- [50] CHEN M, QIAN Y, DAI J, et al. The sonic hedgehog signaling pathway induces myopic development by activating matrix metalloproteinase (MMP)-2 in guinea pigs[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96952.
- [51] PENHA A M, BURKHARDT E, SCHAEFFEL F, et al. Effects of intravitreal insulin and insulin signaling cascade inhibitors on emmetropization in the chick[J]. *Molecular Vision*, 2012, 18: 2608-2622.
- [52] 马飞. 视网膜 Sonic hedgehog 信号介导 PI3K/AKT 通路在豚鼠形觉剥夺性近视模型中的作用及机制研究[D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- MA F. The role and mechanism of sonic hedgehog regulating P13K/AKT pathway in form-deprivation myopic development of guinea pigs[D]. Shanghai: Fudan University, 2014. (in Chinese)
- [53] WEN D, SONG W, LIU S, et al. Upregulated expression of *N*-methyl-D-aspartate receptor 1 and nitric oxide synthase during form-deprivation myopia in guinea pigs[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(4): 3819-3826.
- [54] 文丹, 刘双珍, 毛俊峰, 等. MK801 对近视网膜 NO-cGMP 信号通路的调控[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2012, 37(7): 737-742.
- WEN D, LIU S Z, MAO J F, et al. MK801 controls form-deprivation myopia by nitric oxide-cyclic GMP signaling pathway in guinea pig[J]. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, 2012, 37(7): 737-742. (in Chinese)
- [55] NICKLA D L, LEE L, TOTONELLY K. Nitric oxide synthase inhibitors prevent the growth-inhibiting effects of quinpirole[J]. *Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry*, 2013, 90(11): 1167-1175.
- [56] MA M, ZHANG Z, DU E, et al. Wnt signaling in form deprivation myopia of the mice retina[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e91086.
- [57] LI M, YUAN Y, CHEN Q, et al. Expression of Wnt/beta-catenin signaling pathway and its regulatory role in type I collagen with TGF-beta1 in scleral fibroblasts from an experimentally induced myopia guinea pig model[J]. *Journal of Ophthalmology*, 2016, 2016: 5126560.
- [58] MIYAKE M, YAMASHIRO K, TABARA Y, et al. Identification of myopia-associated WNT7B polymorphisms provides insights into the mechanism underlying the development of myopia[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6689.
- [59] SEKO Y, AZUMA N, YOKOI T, et al. Anteroposterior patterning of gene expression in the human infant sclera: chondrogenic potential and Wnt signaling[J]. *Current Eye Research*, 2017, 42(1): 145-154.
- [60] 朱子诚, 张金嵩, 柯根杰. AG490 阻断 Stat3 信号蛋白活性对巩膜成纤维细胞 MMP-2 和 Integrin β 1 表达的影响[J]. *中华眼科杂志*, 2011, 47(4): 332-335.
- ZHU Z C, ZHANG J S, KE G J. Effects of blocking activation of IGF-1-Stat3 signaling pathway in guinea pig sclera fibroblast by AG490 on expression of MMP-2 and Integrin β 1[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2011, 47(4): 332-335. (in Chinese)
- [61] 朱子诚, 吴章友, 温跃春, 等. AG490 抑制 STAT3 信号通路活性对豚鼠形觉剥夺性近视巩膜重塑的调控[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(6): 493-499.
- ZHU Z C, WU Z Y, WEN Y C, et al. Arresting effect of AG490 inhibiting activation of STAT3 signaling pathway on sclera remodeling in guinea pigs with form-deprived myopia[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2015, 33(6): 493-499. (in Chinese)

- [62] NICKLA D L, YUSUPOVA Y, TOTONELLY K. The muscarinic antagonist MT3 distinguishes between form deprivation-and negative lens-induced myopia in chicks[J]. *Current Eye Research*, 2015, 40(9): 962-967.
- [63] ARUMUGAM B, McBRIEN N A. 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]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(9): 5827-5837.
- [64] CHIA A, LU Q S, 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.
- [65] LOUGHMAN J, FLITCROFT D I. The acceptability and visual impact of 0.01% atropine in a Caucasian population[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2016, 100(11): 1525-1529.
- [66] McBRIEN N A, STELL W K, CARR B. How does atropine exert its anti-myopia effects?[J]. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 2013, 33(3): 373-378.
- [67] QIAN L, ZHAO H, LI X, et al. Pirenzepine inhibits myopia in guinea pig model by regulating the balance of MMP-2 and TIMP-2 expression and increased tyrosine hydroxylase levels[J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2015, 71(3): 1373-1378.
- [68] WANG Y, DING H, STELL W K, et al. Exposure to sunlight reduces the risk of myopia in rhesus monkeys[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e127863.
- [69] HUA W J, JIN J X, WU X Y, et al. Elevated light levels in schools have a protective effect on myopia[J]. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 2015, 35(3): 252-262.
- [70] KAROUTA C, ASHBY R S. Correlation between light levels and the development of deprivation myopia[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015, 56(1): 299-309.
- [71] 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.
- [72] LAN W, FELDKAEMPER M, SCHAEFFEL F. Intermittent episodes of bright light suppress myopia in the chicken more than continuous bright light[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110906.
- [73] ASHBY R. Animal studies and the mechanism of myopia-protection by light?[J]. *Optometry and Vision Science*, 2016, 93(9): 1052-1054.
- [74] NORTON T T. What do animal studies tell us about the mechanism of myopia-protection by light?[J]. *Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry*, 2016, 93(9): 1049-1051.
- [75] 陈斯. 多巴胺 D1 受体参与明亮光照对小鼠形觉剥夺性近视的抑制[D]. 温州: 温州医科大学, 2016.
CHEN S. Bright light suppresses form-deprivation myopia development through dopamine D1 receptor signaling activation with biological evidence[D]. Wenzhou: Wenzhou Medical University, 2016. (in Chinese)
- [76] HUANG F, YAN T, SHI F, et al. Activation of dopamine D2 receptor is critical for the development of form-deprivation myopia in the C57BL/6 mouse[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, 55(9): 5537-5544.
- [77] YAN T, XIONG W, HUANG F, et al. Daily injection but not continuous infusion of apomorphine inhibits form-deprivation myopia in mice[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015, 56(4): 2475-2485.
- [78] WARD A H, SIEGWART J T, FROST M R, et al. Intravitreally-administered dopamine D2-like (and D4), but not D1-like, receptor agonists reduce form-deprivation myopia in tree shrews[J]. *Visual Neuroscience*, 2017, 34: E3.