

眼的生物钟调控机制研究进展

周琦^{1,2}, 祁玉麟^{1,2}, 薛愚愚^{1,2}, 叶河江²

引用:周琦, 祁玉麟, 薛愚愚, 等. 眼的生物钟调控机制研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(3):416-419

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81774371);成都中医药大学“杏林学者”基金项目(No.YXRC2019010)

作者单位:¹(610072)中国四川省成都市,成都中医药大学;
²(610075)中国四川省成都市,成都中医药大学附属医院眼科

作者简介:周琦,成都中医药大学在读博士研究生,研究方向:中西医结合防治眼底病。

通讯作者:叶河江,博士,研究员,主任医师,博士研究生导师,成都中医药大学附属医院国家中医临床研究(糖尿病)基地办主任,研究方向:中西医结合防治眼底病. yehej@163.com

收稿日期:2021-05-21 修回日期:2022-01-19

摘要

生物体内存在自主性的近24h为周期的振荡,即昼夜节律。生物钟是调节机体昼夜节律的时钟系统,由中央和外周生物钟共同组成。生物钟基因及其编码的蛋白质组成转录-翻译振荡环路,通过神经传导和体液途径输出信号,进而实现对机体生理生化和行为昼夜节律的调控作用。哺乳动物的眼球包含一个完整的生物钟系统,该系统可调节眼球重要的生理功能和多种参数的昼夜节律变化,各种原因引起的生物钟基因异常,将影响眼球的昼夜节律,并可能导致眼部疾病的发生发展。因此,眼部疾病的发病机制及临床表现具有昼夜变化的特点,生物钟基因表达的改变不仅参与了眼部疾病的病理生理过程,还可能是疾病预防和治疗的重要靶点。本文介绍了角膜疾病、青光眼、近视的昼夜节律特点及相关生物钟调控机制。深入探究生物钟与眼部疾病的关系可为眼部疾病的预防和治疗提供新的思路。

关键词:生物钟;昼夜节律;眼部疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.3.13

Research progress on the regulation mechanism of the eye's biological clock

Qi Zhou^{1,2}, Yu-Lin Qi^{1,2}, Yu-Yu Xue^{1,2}, He-Jiang Ye²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81774371); Xinglin Scholars Fund Project of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (No.YXRC2019010)

¹Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Correspondence to: He-Jiang Ye. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese

Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. yehej@163.com

Received: 2021-05-21 Accepted: 2022-01-19

Abstract

• The circadian rhythm is a set of autonomous endogenous oscillators resulting nearly 24h cycles. The biological clock, including central and peripheral biological clock, is a clock system that regulates the circadian rhythm of the body. The biological clock gene and its encoded protein constituent the transcription-translation oscillation loop, which could regulate the circadian rhythm of biochemical, physiological, and behavioral processes through neural and humoral pathways. The mammalian eyeball contains a complete biological clock system, thus controlling the circadian rhythm of important physiological functions and various parameters of the eyeball. Abnormal circadian clock genes caused by various reasons will affect the circadian rhythm and may lead to the occurrence and development of the ocular diseases. Therefore, the pathogenesis and clinical manifestations of ocular diseases are characterized by diurnal variation. The change of circadian clock gene expression is not only involved in the pathophysiological process of ocular diseases, but also may be an important target for the prevention and treatment of diseases. This article introduces the circadian rhythm characteristics of corneal disease, glaucoma and myopia and the related biological clock regulation mechanism. Further research on the circadian clock provides a new strategy for the prevention and treatment of ocular diseases.

• KEYWORDS: circadian rhythm; biological clock; ocular diseases

Citation: Zhou Q, Qi YL, Xue YY, et al. Research progress on the regulation mechanism of the eye's biological clock. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2022;22(3):416-419

0 引言

生物体内存在自主性的近24h为周期的振荡,即昼夜节律,控制这一节律的时钟系统称为生物钟^[1]。越来越多的研究表明维持昼夜节律的生物钟与眼部疾病的发生、发展和治疗密切相关。一些眼部疾病的发病机制和临床表现具有昼夜变化的特点,生物钟基因表达的改变不仅参与了眼部疾病的病理生理过程,还可能是疾病预防和治疗的重要靶点。因此,深入探究生物钟与眼部疾病的关系可为眼部疾病的防治提供新的思路。

1 生物钟调控机制

哺乳动物的生物钟系统由中央和外周生物钟共同组成。中央生物钟位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic

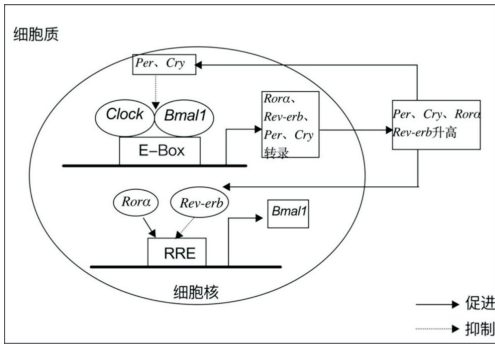


图1 生物钟转录-翻译振荡环路。

nucleus, SCN), 是生物节律的起搏器, SCN 内中央生物钟基因昼夜振荡产生的生物钟信号, 在昼夜节律调控中起主要作用, 同时 SCN 也受外界光线、饮食、温度或者药物等的影响^[2]。光线是最重要的授时因子, 外界明暗光线投射于视网膜上, 由视网膜内在光敏视网膜神经节细胞将信息通过视网膜经下丘脑束传递至 SCN, 经中央生物钟基因的转录、翻译和反馈调控形成周期性振荡, 参与调节全身昼夜节律, 并通过神经和体液信息同步外周生物钟^[3-4]。外周生物钟几乎分布于所有组织和器官中, 一方面接受 SCN 中央生物钟信号的调控, 另一方面它们自身也具有生物钟基因的表达并可进行自我调控。

生物钟调控的核心是转录-翻译振荡环路机制。哺乳动物核心生物钟基因包括: 时钟昼夜调节器 (circadian locomotor output cycles kaput, *Clock*)、脑和肌肉组织芳香烃受体核转运蛋白的类似蛋白 1 (brain and muscle ARNT-like protein 1, *Bmal1*)、周期蛋白 (period, *Per*, 包括 *Per1*、*Per2* 和 *Per3*)、隐花色素 (cryptochrome, *Cry*, 包括 *Cry1* 和 *Cry2*)。一个反馈回路为: 细胞质内 *Clock* 和 *Bmal1* 结合形成异源二聚体, 进入细胞核内结合到 *Per* 和 *Cry* 基因上游启动子上的 E-box, 从而激活 *Per* 和 *Cry* 等基因转录。当 *Per* 和 *Cry* 在胞质中达到一定水平可进入细胞核, 反馈抑制 *Clock-Bmal1* 的转录活性。另一个反馈回路中, 生物钟基因视黄酸受体相关的孤儿受体 α (retinoic acid receptor-related orphan receptor A, *Rora*) 和孤核受体 (nuclear receptor subfamily 1, *Nr1d1/Rev-erb α*) 也参与生物钟调控。*Rora* 是一种正性调节因子, 其结合到 *Bmal1* 基因启动子区域 *Rora* 结合元件 RRE (RORA binding element), 从而促进 *Bmal1* 的转录, 而 *Rev-erb* 积累则抑制 *Bmal1* 的转录。随着 *Per*、*Cry* 和 *Rev-erb* 水平的降低, 将开始新一轮的转录激活^[5] (图 1)。因此, 不同反馈回路之间的相互作用使机体生物钟形成近 24h 的节律性振荡, 进而调节机体的生理生化和行为的昼夜节律。

2 眼部疾病的昼夜节律与生物钟基因

哺乳动物的眼球包含一个完整的生物钟系统, 该系统可调节眼球重要的生理功能, 如神经递质的合成与释放, 以及眼球多种参数的昼夜节律变化等^[1]。相关研究已表明, 生物钟基因异常可能会导致眼部疾病。如 *Bmal1* 敲除小鼠在衰老过程中出现角膜炎和白内障患病风险增加, 以及光感受器数量显著减少^[6]。*Clock* 突变小鼠出现白内障进展加快^[7]。*Per* 突变小鼠表现为视网膜血管损伤^[8]。角膜、巩膜、虹膜睫状体、视网膜等组织中生物钟基因的节律性振荡, 调控角膜厚度及上皮修复、眼压、脉络膜厚度及眼轴长度发生昼夜节律性变化。各种原因导致的生物钟

基因异常, 将影响眼球生理活动的昼夜节律, 并可能导致角膜上皮修复异常、青光眼、近视等疾病的发生发展^[9-10]。

2.1 角膜上皮修复

角膜不仅是重要的屈光介质, 还具有屏障功能。各种外伤、内眼手术及角膜手术均可能损伤角膜屏障, 因此角膜上皮修复已成为临床关注的重点。角膜上皮修复有赖于角膜上皮的节律性更新以及创伤后炎症细胞的募集^[11]。角膜上皮细胞的有丝分裂存在昼夜节律变化, 表现为上午 5:00~9:00 分裂最活跃, 且以角膜缘区的变化最为显著, 这种昼夜变化特点将影响角膜再上皮化^[12]。角膜上皮修复过程包括炎症反应、细胞增殖和迁移, 其中炎症反应是创伤后修复的必经过程。角膜上皮损伤后, 角膜缘血管发生急性炎症反应, 角膜缘 γ DT 细胞聚集并分泌 IL-17 产生趋化信号, 吸引中性粒细胞迅速向创伤区聚集以杀灭病原体 and 清除坏死组织^[13]。中性粒细胞表达生物钟基因, 其募集受昼夜节律调控, 在黑暗中达到高峰^[14]。因此维持角膜上皮细胞有丝分裂及中性粒细胞募集的正常昼夜节律是角膜上皮愈合的基础。

生物钟基因 (*Clock*、*Bmal1*、*Per2*、*Cry1* 和 *Rev-erb α*) 在角膜上皮表达且呈节律性振荡, 并参与损伤后修复反应^[15]。糖尿病、异常光线等可能通过影响生物钟基因的昼夜振荡, 进而抑制角膜上皮修复^[12, 16]。Song 等^[12]研究发现, 糖尿病小鼠角膜上皮生物钟基因的节律性表达发生异常, 出现 *Clock*、*Bmal1* 和 *Per2* 表达下调, 以及 *Cry1* 和 *Rev-erb α* 表达上调, 进而导致角膜上皮细胞有丝分裂减少及炎症反应增加, 最终影响角膜上皮愈合。胰岛素治疗则可恢复糖尿病小鼠角膜上皮 *Per2*、*Cry1* 和 *Rev-erb α* 的节律性表达, 促进角膜再上皮化以及逆转异常的炎症状态, 从而加快角膜上皮愈合。此外, Xue 等^[17]研究发现光线的改变对生物钟基因表达及角膜上皮愈合也产生影响。小鼠暴露于持续光照或者持续黑暗环境 3d 后, 角膜生物钟基因 *Clock*、*Bmal1*、*Per2*、*Rev-erb α* 表达显著下降, 导致角膜再上皮化发生延迟以及炎症反应加剧, 最终角膜上皮修复受到抑制。生物钟基因已成为角膜上皮修复治疗中的新靶点。*Rev-erb α* 的合成拮抗剂 SR8278 能增强 *Bmal1* 在细胞中的表达, 糖尿病小鼠注射 SR8278 后, 小鼠角膜上皮炎症反应减轻, 从而促进角膜上皮修复^[18]。

2.2 青光眼

青光眼是一种典型的视神经退行性病变, 其特征性损害包括病理性眼压升高以及慢性进行性视网膜神经节细胞的变性和丢失。青光眼与昼夜节律紊乱关系密切: (1) 青光眼患者出现睡眠紊乱、情绪障碍等全身昼夜节律紊乱表现几率明显高于正常人群, 其原因可能在于青光眼患者神经节细胞的丢失, 影响了光线这一重要授时因子从视网膜到 SCN 的传递, 从而使患者出现全身昼夜节律紊乱的表现^[19-20]; (2) 眼压、血压、眼灌注压及颅内压的波动均具有昼夜节律性。大量研究已证实眼压昼夜波动增加、夜间血压及眼灌注压下降及夜间低颅内压是青光眼进展的重要危险因素^[20-22]。因此, 青光眼治疗应考虑患者昼夜紊乱特点以及降压药物的特性, 予以个性化治疗。Gubin 等^[23]研究褪黑素治疗晚期青光眼患者的疗效, 发现褪黑素不仅可改善视网膜神经节细胞功能, 还能调节患者的睡眠、情绪障碍。Kiddee 等^[24]比较了曲伏前列素滴眼液以及选择性激光小梁成形术对原发性开角型青光眼和正常眼压性青光眼患者 24h 眼压波动的影响, 结果证实选择性激光小梁成形术降眼压作用在夜间显著, 而曲伏前列素滴眼液可

显著降低白天及夜间眼压且能更好地控制昼夜眼压波动。

正常明暗环境下眼压的昼夜节律性,表现为白天低眼压及夜间高眼压^[25]。眼压昼夜节律由中央和外周生物钟基因共同调控。*Cry* 缺陷 (*Cry1^{-/-} Cry2^{-/-}*) 小鼠及 SCN 病变兔子的中央生物钟受损,会导致眼压失去昼夜节律性并维持 24h 恒定^[26]。小鼠外周虹膜-睫状体中生物钟基因 *Bmal1*、*Clock*、*Cry1*、*Cry2*、*Per1* 和 *Per2* 呈昼夜表达变化,其中 *Bmal1* 和 *Clock* 表达与眼压呈负相关,而 *Cry1*、*Cry2*、*Per1* 和 *Per2* 基因与眼压遵循相似的表达变化趋势^[27]。外周生物钟调控眼压的机制尚不清楚,推测可能是光照周期生物钟基因增加房水分泌,导致在黑暗早期眼压升高,黑暗周期内生物钟基因表达触发房水分泌减少,导致白天眼压下降,以此循环。SCN 中央生物钟对外周虹膜睫状体生物钟基因的调控作用依赖于糖皮质激素的介导。肾上腺在 SCN 调控下节律性分泌糖皮质激素,与虹膜睫状体上糖皮质激素受体结合后,促进 *Per1*、*Per2* 转录活性^[28]。因此予以糖皮质激素可重置虹膜睫状体生物钟基因转录-翻译振荡环路,从而引起小鼠夜间眼压升高,而肾上腺切除小鼠的糖皮质激素分泌功能受损,导致 SCN 中央生物钟对外周生物钟调节作用消失,进一步出现眼压昼夜节律受损^[29]。

2.3 近视 脉络膜变薄和眼轴延长是近视共同病理机制,均受昼夜节律调制^[30]。人眼的眼轴长度通常在中午最长,在晚上最短,平均昼夜变化幅度为 25~45 μm ,脉络膜厚度节律性为白天变薄及夜间增厚,平均昼夜变化幅度 30 μm ^[9]。雏鸡脉络膜厚度及眼轴长度的昼夜节律性特点与人类类似^[31]。暴露于持续光照环境的雏鸡的眼轴昼夜节律的消失,进一步出现眼轴增长及屈光发育异常^[32]。Nickla 等^[32]研究发现雏鸡夜间暴露于光线 2h,其脉络膜厚度和眼轴长度的昼夜节律即受到干扰,进而出现近视进展^[32]。因此,光照的节律紊乱可能是脉络膜厚度和眼轴长度节律紊乱的重要危险因素,现代社会人造光以及夜间照明(包括电脑手机及电视屏幕的蓝光)的大量使用,可能是诱导近视发生发展的因素之一^[33]。另外,远视离焦刺激也对脉络膜厚度及眼轴长度的昼夜节律产生影响。Chakraborty 等^[34]连续 12h 予以受试者远视离焦刺激,发现人脉络膜厚度及眼轴长度昼夜变化幅度显著增加,而此变化在去除离焦刺激后第 2d 即恢复正常。Nickla 等^[35]在早晨予以雏鸡 2h 的远视离焦,即出现眼轴长度和脉络膜厚度的昼夜节律异常,从而促进眼球生长,但在中午进行相同刺激则对雏鸡眼球的生长起抑制作用,故该研究不建议学龄期儿童在早晨进行阅读活动。

除了脉络膜厚度及眼轴的昼夜节律之外,生物钟基因调节下视网膜信号以及巩膜重塑的节律也与屈光发育密切相关。多巴胺是视网膜重要的神经递质,其在视网膜的合成具有昼夜节律,白天释放量高,夜间释放量低^[36]。户外活动通过提高视网膜多巴胺含量延缓近视发生的作用已被广泛认可,但具体机制尚未达成共识。研究已证实视网膜多巴胺能无长突细胞中存在 *Bmal1*、*Clock*、*Cry1*、*Cry2*、*Per1* 和 *Per2* 表达,故该细胞中的生物钟基因可能在调控光线变化与多巴胺合成之间起关键作用,并具有深入研究的价值^[5,37]。完整的视网膜内在生物钟是正视化的基础,破坏视网膜生物钟可能会导致屈光发育异常^[38-39]。特异性敲除小鼠视网膜 *Bmal1* 基因,小鼠出现玻璃体腔加

深及眼轴延长等近视表现^[40-41]。此外,巩膜软骨细胞合成蛋白聚糖是巩膜重塑、眼轴延长的基础。分离的雏鸡巩膜碎片仍可观察到 3 个周期性节律振荡^[42],提示巩膜中可能存在生物钟基因控制巩膜合成及主动重塑过程。因此,近视的发生发展与脉络膜厚度、眼轴长度昼夜节律紊乱关系密切,生物钟基因可能从影响视网膜功能、多巴胺合成及巩膜重塑等方面调控近视进展。

3 小结

综上所述,目前的研究已提示生物钟基因参与多种眼部疾病的病理生理过程,但仍存在局限性:(1)大多数实验研究对象是夜行啮齿类动物,其活动/休息节律与人类相反,因此难以将动物研究结果直接应用于人类的临床活动中。(2)生物钟基因调控眼科疾病的作用机制尚未完全清楚。生物钟系统各基因作用关系复杂,不同个体对进食、光线等授时因子敏感度存在差异,之后的研究尚需从多层次多角度更精准地揭示生物钟基因、昼夜节律与疾病之间的联系。此外,我国传统的中医药理论对昼夜节律也有广泛而深入的研究,因此将中医学及现代时间医学相结合有助于疾病的防治,并拓展崭新学科交叉领域。

参考文献

- 1 Ostrin LA, Jnawali A, Carkeet A, et al. Twenty-four hour ocular and systemic diurnal rhythms in children. *Ophthalmic Physiol Opt* 2019; 39(5):358-369
- 2 Allada R, Bass J. Circadian Mechanisms in Medicine. *N Engl J Med* 2021;384(6):550-561
- 3 高铃,刘玮,叶剑.内在光敏性视网膜神经节细胞的研究进展. *中华眼科杂志* 2020;56(4):308-312
- 4 Ko GY. Circadian regulation in the retina:From molecules to network. *Eur J Neurosci* 2020;51(1):194-216
- 5 Felder-Schmittbuhl MP, Calligaro H, Dkhissi-Benyahya O. The retinal clock in mammals:role in health and disease. *Chrono Physiology and Therapy* 2017;7:33-45
- 6 Baba K, Ribelayga CP, Michael Iuvone P, et al. The Retinal Circadian Clock and Photoreceptor Viability. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1074:345-350
- 7 Baba K, Tosini G. Aging Alters Circadian Rhythms in the Mouse Eye. *J Biol Rhythms* 2018;33(4):441-445
- 8 Bhatwadekar AD, Yan Y, Qi X, et al. *Per2* mutation recapitulates the vascular phenotype of diabetes in the retina and bone marrow. *Diabetes* 2013;62(1):273-282
- 9 Chakraborty R, Ostrin LA, Nickla DL, et al. Circadian rhythms, refractive development, and myopia. *Ophthalmic Physiol Opt* 2018; 38(3):217-245
- 10 Burfield HJ, Patel NB, Ostrin LA. Ocular Biometric Diurnal Rhythms in Emmetropic and Myopic Adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(12):5176-5187
- 11 何靖新,林妍,徐鹏洋,等.昼夜节律颠倒对小鼠角膜上皮创伤修复的影响. *中华实验眼科杂志* 2019;37(7):514-520
- 12 Song F, Xue Y, Dong D, et al. Insulin restores an altered corneal epithelium circadian rhythm in mice with streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Sci Rep* 2016;6(1):1-9
- 13 Rosales C, Demaurex N, Lowell CA, et al. Neutrophils:Their Role in Innate and Adaptive Immunity. *J Immunol Res* 2016;2016:1469780
- 14 Ren DL, Li YJ, Hu BB, et al. Melatonin regulates the rhythmic migration of neutrophils in live zebrafish. *J Pineal Res* 2015; 58(4): 452-460
- 15 Jiao X, Wu M, Lu D, et al. Transcriptional Profiling of Daily Patterns of mRNA Expression in the C57BL/6J Mouse Cornea. *Curr Eye Res* 2019;44(10):1054-1066

- 16 刘鹏, 刘俊, 薛芸霞, 等. 扰乱昼夜节律对小鼠角膜创伤修复的影响. *中国病理生理杂志* 2015;31(3):499-504
- 17 Xue Y, Liu P, Wang H, et al. Modulation of Circadian Rhythms Affects Corneal Epithelium Renewal and Repair in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(3):1865-1874
- 18 宋方. 糖尿病小鼠角膜的昼夜节律及创伤修复. 暨南大学 2016
- 19 Gubin D, Malishevskaya T, Astakhov Y, et al. Progressive retinal ganglion cell loss in primary open-angle glaucoma is associated with temperature circadian rhythm phase delay and compromised sleep. *Chronobiol Int* 2019;36(4):564-577
- 20 Ciulla L, Moorthy M, Mathew S, et al. Circadian Rhythm and Glaucoma: What do We Know? *J Glaucoma* 2020; 29(2):127-132
- 21 李浩, 吴志鸿. 眼灌注压波动与青光眼关系的研究进展. *中华眼科杂志* 2015;51(6):477-480
- 22 Karadag R, Koyun E, Ozsoy I, et al. Evaluation of the 24-hour intraocular pressure and systemic blood pressure at the same time. *J Fr Ophthalmol* 2019;42(7):739-745
- 23 Gubin D, Neroev V, Malishevskaya T, et al. Melatonin mitigates disrupted circadian rhythms, lowers intraocular pressure, and improves retinal ganglion cells function in glaucoma. *J Pineal Res* 2021; 70(4):e12730
- 24 Kiddee W, Athavuttisilp S. The effects of selective laser trabeculoplasty and travoprost on circadian intraocular pressure fluctuations: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2017 ;96(6):e6047
- 25 Lozano DC, Hartwick AT, Twa MD. Circadian rhythm of intraocular pressure in the adult rat. *Chronobiol Int* 2015 ;32(4):513-523
- 26 Maeda A, Tsujiya S, Higashide T, et al. Circadian intraocular pressure rhythm is generated by clock genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(9):4050-4052
- 27 Dalvin LA, Fautsch MP. Analysis of circadian rhythm gene expression with reference to diurnal pattern of intraocular pressure in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(4):2657-2663
- 28 Ikegami K, Shigeyoshi Y, Masubuchi S. Circadian regulation of IOP rhythm by dual pathways of glucocorticoids and the sympathetic nervous system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(3):26
- 29 Tsuchiya S, Sugiyama K, Van Gelder RN. Adrenal and Glucocorticoid Effects on the Circadian Rhythm of Murine Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(13):5641-5647
- 30 张罗丽, 瞿小妹. 褪黑素与形觉剥夺性近视的关系. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2017;19(8):509-512
- 31 Nickla DL, Totonelly K. Brief light exposure at night disrupts the circadian rhythms in eye growth and choroidal thickness in chicks. *Exp Eye Res* 2016;146:189-195
- 32 Nickla DL, Wildsoet C, Wallman J. Visual influences on diurnal rhythms in ocular length and choroidal thickness in chick eyes. *Exp Eye Res* 1998;66(2):163-181
- 33 Stevens RG, Zhu Y. Electric light, particularly at night, disrupts human circadian rhythmicity: is that a problem? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370(1667):20140120
- 34 Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Hyperopic defocus and diurnal changes in human choroid and axial length. *Optom Vis Sci* 2013;90(11):1187-1198
- 35 Nickla DL, Jordan K, Yang J, et al. Brief hyperopic defocus or form deprivation have varying effects on eye growth and ocular rhythms depending on the time-of-day of exposure. *Exp Eye Res* 2017; 161:132-142
- 36 邓宇, 瞿迎新, 秦亚丽, 等. 多巴胺及其受体对形觉剥夺近视发展的影响. *国际眼科杂志* 2020;20(2):279-281
- 37 Dorenbos R, Contini M, Hirasawa H, et al. Expression of circadian clock genes in retinal dopaminergic cells. *Vis Neurosci* 2007;24(4):573-580
- 38 Bagchi U, Gegnaw ST, Milicevic N, et al. Core-clock genes Period 1 and 2 regulate visual cascade and cell cycle components during mouse eye development. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* 2020; 1863(10):194623
- 39 Ait-Hmyed Hakkari O, Acar N, Savier E, et al. Rev-Erb α modulates retinal visual processing and behavioral responses to light. *FASEB J* 2016;30(11):3690-3701
- 40 Stone RA, McGlenn AM, Chakraborty R, et al. Altered ocular parameters from circadian clock gene disruptions. *PLoS One* 2019; 14(6):e0217111
- 41 Lee DC, Chakraborty R, Iuvone PM, et al. Eliminating the master clock gene in the murine retina produces myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(12):3616-3616
- 42 Nickla D, Rada J, Wallman J. Isolated chick sclera shows a circadian rhythm in proteoglycan synthesis perhaps associated with the rhythm in ocular elongation. *J Comp Physiol A* 1999;185(1):81-90