

多巴胺能与胆碱能通路在近视发生发展中的作用研究进展

向小玲^{1,2}, 杨琴^{1,2}, 兰长骏^{1,2}, 廖莹^{1,2}

引用: 向小玲, 杨琴, 兰长骏, 等. 多巴胺能与胆碱能通路在近视发生发展中的作用研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(9): 1500-1503

基金项目: 四川省科技计划项目 (No. 2019YJ0381); 四川省医学会儿科课题 (No. S20016)

作者单位: ¹(637000) 中国四川省南充市, 川北医学院附属医院眼科; ²(637000) 中国四川省南充市, 川北医学院眼视光医学院
作者简介: 向小玲, 女, 川北医学院在读硕士研究生, 研究方向: 眼视光学。

通讯作者: 廖莹, 女, 毕业于四川大学, 博士, 教授, 眼科副主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼视光学. aleexand@163.com
收稿日期: 2021-10-31 修回日期: 2022-07-28

摘要

近视已成为全球范围的公共卫生问题, 但其发病机制尚未完全阐明。多巴胺和乙酰胆碱作为视网膜上重要的神经递质, 通过与其对应受体结合发挥作用, 在实验性近视的形成和抑制中具有重要意义。相关信号通路在近视发生发展中的具体作用机制也备受关注。大多数研究支持多巴胺及乙酰胆碱受体拮抗剂一定程度上可抑制实验性近视的发展; 药理学实验进一步揭示, 两条信号通路之间相互交叉、相互影响, 可能存在共同的作用位点。本文就近年来多巴胺能通路和胆碱能通路及其二者的联系在近视领域的研究现状进行简要综述, 旨在为进一步探索近视的发病机制以及近视防治提供参考。

关键词: 近视; 多巴胺; 乙酰胆碱; 通路

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.16

Research progress of the dopaminergic and cholinergic signaling pathways in myopia

Xiao-Ling Xiang^{1,2}, Qin Yang^{1,2}, Chang-Jun Lan^{1,2}, Xuan Liao^{1,2}

Foundation items: Project of Science & Technology from Department of Sichuan Province (No. 2019YJ0381); Project of Sichuan Medical Association (No. S20016)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China;

²Medical School of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xuan Liao. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Medical School of

Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. aleexand@163.com
Received: 2021-10-31 Accepted: 2022-07-28

Abstract

• Myopia has become a global public health concern. However, its mechanism remains unclear. Dopamine and acetylcholine, as important neurotransmitters in retina, play a critical role in the formation and inhibition of experimental myopia by binding to specific receptors respectively. Simultaneously, the mechanisms of related signaling pathways during myopia have attracted much attention. Most studies have identified that dopamine and acetylcholine receptor antagonists could inhibit the development of experimental myopia to some extent. Furthermore, pharmacological experiments have suggested that the two signaling pathways cross and influence each other, and there may be common mediators. In this paper, we briefly reviewed the recent researches on dopaminergic and cholinergic signaling pathways and their association during myopia, to provide references for further insights into pathogenesis as well as the prevention and treatment of myopia.

• KEYWORDS: myopia; dopamine; acetylcholine; pathways

Citation: Xiang XL, Yang Q, Lan CJ, et al. Research progress of the dopaminergic and cholinergic signaling pathways in myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(9):1500-1503

0 引言

近视是全球最常见的疾病之一, 亚洲部分地区年轻人的患病率高达 80%~90%^[1], 高度近视引起的黄斑和视网膜病变等已严重威胁人类的眼健康。大量研究表明, 在由先天遗传或后天环境所致异常视觉信号的作用下, 眼内生长因子、神经递质等信号通过视网膜-脉络膜-巩膜途径引起巩膜重塑和眼轴延长, 最终导致轴性近视的发生。其中, 多巴胺 (dopamine, DA) 和乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 是视网膜上两类重要神经递质, 在眼球生长和屈光发育的调控中发挥关键作用。近几年来, 关于 DA 和 Ach 所在信号通路的研究较为深入, 多巴胺能通路和胆碱能通路在近视的发展过程中也存在一定的联系, 具体作用机制仍在探索中。本文就多巴胺能通路和胆碱能通路在近视领域的作用及研究现状进行简要综述。

1 多巴胺能通路

DA 是儿茶酚胺家族的一员, 由多巴胺能神经元合成, 经单胺囊泡转运体转运至突触小泡, 释放到细胞外与

DA受体结合后启动信号转导。视网膜上主要存在两类DA受体,其中D1类受体(D1-class receptors, D1R)包括D1和D5受体,通过激活腺苷酸环化酶提高环磷酸腺苷(cAMP)水平,而D2类受体(D2-class receptors, D2R)包括D2、D3和D4受体,可降低cAMP水平。视网膜上DA的代谢具有昼夜节律性和光依赖性,易受到干扰。形觉剥夺性近视(form-deprivation myopia, FDM)模型和透镜诱导性近视(lens-induced myopia, LIM)模型表明近视的发生发展与DA密切相关,但DA对近视发生发展的具体影响机制尚无统一论。

1.1 DA含量对近视的影响 大量的实验研究表明,视网膜中DA含量的改变与近视的发生发展有关。DA的新陈代谢具有昼夜节律性,白天高夜间低。动物实验已证实形觉剥夺主要引起白天DA含量的降低^[2]。Ji等^[3]将4周龄小鼠在绿光和白光下分别饲养12wk,发现绿光组小鼠向近视方向漂移更多,并且DA含量更低。系统评价的结果表明户外活动对近视具有保护作用^[4],提示光照对近视的影响可能是通过改变视网膜DA的水平来实现的。Landis等^[5]在单胺囊泡转运蛋白2表达下降的转基因小鼠中发现,DA释放减少的小鼠更容易发展为近视。使用视网膜酪氨酸羟化酶基因敲除小鼠模型的研究结果也支持DA的缺失与近视相关^[6]。Thomson等^[7-9]先后发现DA的前体左旋多巴和经化学修饰后的氘化多巴胺也有与DA类似的抑制近视效果。最近的临床纵向研究证实,DA的下游细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路也可以介导DA对近视的抑制过程^[10]。这些研究提示DA与眼球生长和屈光发育密切相关,其含量与近视的发生呈负相关。然而有少量研究结论相反。与6-羟多巴胺和利血平相似,高剂量的 α_2 肾上腺素能受体激动剂可乐定和溴莫尼可引起鸡视网膜DA含量的显著降低,但却抑制FDM^[11],推测是多种信号通路共同调控或药物毒性所致。另有研究表明视网膜DA含量与小鼠FDM并无显著联系^[12]。

1.2 DA受体对近视的影响 研究发现非选择性DA受体激动剂阿朴吗啡(apomorphine, APO)^[13]和2-氨基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢萘氢(2-amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, ADTN)可抑制FDM的发展^[14]。APO也可以阻止由红、绿频闪光刺激所诱导的鸡眼轴延长^[15]。Chen等^[16]发现高强度的光照可抑制小鼠FDM的发展,并指出其机制与视网膜ON通路中D1R活性增加有关。以上研究表明DA受体与近视发生发展关系密切。Zhang等^[17]发现D1R激动剂SKF38393和D2R拮抗剂舒必利可抑制有色豚鼠FDM的进展,且D2R激动剂喹吡罗可以促进其发展。类似的结果也出现在白化豚鼠的实验研究中^[18],证明DA两类受体在近视发展过程中发挥相反的作用,二者可能存在竞争关系。目前有关D2R作用的研究结果尚不统一。Huang等^[19]向FDM小鼠腹腔注射喹吡罗,结果发现低剂量时能抑制FDM的发展,而高剂量时反而会促进其发展,并且这一双向调节作用并未在D2R基因敲除小鼠中出现。但是Ward等^[20]却发现高剂量的喹吡罗和D2R拮抗剂螺哌隆均可抑制树鼯FDM的进展。另有报道喹吡罗抑制鸡FDM,而螺哌隆无明显作用^[21]。这些不完全一致的研究结果提示多巴胺能信号通路影响近视可能存在更为复杂的调控机制。

2 胆碱能通路

Ach是胆碱能系统中的一类重要神经递质,通过与胆碱能受体结合发挥作用,与近视的发生和发展密切相关。根据对毒蕈碱和烟碱的不同反应,胆碱能受体分为毒蕈碱型受体(muscarinic acetylcholine receptor, M受体)和烟碱型受体(nicotinic acetylcholine receptor, N受体)。目前,相关的实验研究主要集中于M受体及其拮抗剂对近视发生发展的影响。

2.1 M受体在近视中的作用 M受体是三磷酸鸟苷结合蛋白(G蛋白)偶联受体,包括M1、M2、M3、M4和M5五种亚型,在眼部组织发育中起着重要的调节作用。早期研究已证实实验性近视中,树鼯视网膜中M受体各亚型的表达无差异,而豚鼠巩膜中M1/4受体表达上调。Tong等^[22]在形觉剥夺6wk的白化兔中发现,其睫状肌和脉络膜组织中M受体的五种亚型表达均下调,并且该作用可被地巴唑所抑制。豚鼠在绿色频闪光诱导的近视眼模型中,巩膜和视网膜上M1受体的表达均低于对照组^[23]。这些研究结果的差异是否由物种和近视造模方法不同所致,还有待进一步研究。非选择性M受体拮抗剂阿托品应用于临床近视防控的有效性已得到初步认可,关于阿托品控制近视的相关机制遂成为研究热点。已有报道阿托品可能是通过调控胆碱能M受体和 α_2 肾上腺素能受体来发挥控制近视作用^[24],而非通过调节系统途径。另外,阿托品也可通过刺激视网膜上一氧化氮(nitric oxide, NO)、DA的释放,及促进巩膜重塑过程来抑制近视的发展^[25-26]。Carr等^[27]通过阿托品和 α_2 肾上腺素能受体激动剂胍法辛联合治疗FDM鸡,发现联合给药的效果大于单独注射,显示二者具有叠加的效应。阿托品控制近视的机制较为复杂,单一途径并不能完全解释其作用。

与阿托品效果类似,选择性M1/M4受体拮抗剂哌仑西平可有效阻断实验性近视的发生。虽然哌仑西平曾被用于儿童近视的治疗,但其临床效果仍不如阿托品。哌仑西平的生物利用度较差,而以1:1的比例添加山梨酸配置成微胶粒后,其生物利用度可提高到1.5倍^[28]。Nickla等^[29]分别研究了哌仑西平和阿托品给药时间对LIM鸡的影响,发现哌仑西平在中午给药时对近视抑制作用最佳,而阿托品的疗效基本不受给药时间的影响,这支持临床上低浓度阿托品用于防控近视时在用药时间上的非特异性。M4受体拮抗剂曼巴毒素3(Muscarinic toxin-3, MT-3)与阿托品类似,可以通过肾上腺素能受体发挥作用^[24],但MT-3的有效浓度范围较阿托品更广,可在较低的浓度下继续抑制近视。此外,M2/M4受体拮抗剂喜巴辛也可通过抑制眼球生长从而延缓FDM进展,且尚未发现对视网膜的毒性作用。多种M受体拮抗剂均可阻断近视进展,提示M受体是控制近视的重要靶点。

2.2 N受体在近视中的作用 N受体属于兴奋性跨膜阳离子通道,已有报道视网膜N受体参与眼球生长发育的调控^[30]。由于N受体的亚型繁多和性质复杂,目前针对N受体对近视影响的研究较少,且主要集中于N受体激动剂尼古丁。Thomson等^[31]在鸡的玻璃体腔内注射尼古丁抑制了FDM进展,但不能阻止玻璃体腔DA的下调。尼古丁是烟草烟雾的重要成分,母亲产前或儿童时期被动接触烟草烟雾与儿童近视程度较轻或远视程度较高有关^[32]。可替宁作为尼古丁在人体内的主要初级代谢产

物,常用来衡量烟草烟雾的暴露程度。一项韩国的流行病学调查发现,尿液中可替宁的水平与近视程度呈负相关^[33]。整体而言,关于N受体对屈光的影响尚未完全阐明。

3 多巴胺能通路与胆碱能通路之间的联系

多巴胺能和胆碱能通路之间存在相互作用。胞磷胆碱是ACh合成途径中胆碱的来源,因其安全性及耐受性被作为一种膳食补充剂,用于治疗青光眼和神经系统疾病。FDM豚鼠视网膜DA表达下调,而腹腔注射胞磷胆碱使其DA水平增加^[34],提示胞磷胆碱可以刺激多巴胺能系统,通过增加DA的分泌水平从而延缓近视的发展,在近视防控上可能有良好的临床应用前景。Thomson等^[31]向鸡FDM模型眼玻璃体腔注射M受体激动剂氧化震颤素和毛果芸香碱后发现,与阿托品类似,两者都可通过刺激DA的释放进而抑制FDM的发展;并指出胆碱能受体激动剂和拮抗剂的作用相似,分析可能原因是胆碱能药物的作用位点与其他受体存在交叉反应^[35]。胆碱能信号可能通过下游调节多巴胺能通路,从而在近视的发生发展中发挥作用。

但并非所有研究都支持以上观点。螺哌隆和毛果芸香碱联合用药后可显著减弱毛果芸香碱对近视的抑制效果^[31]。阿托品和MT-3均可有效抑制形觉剥夺眼轴的增长,螺哌隆联合MT-3可抑制MT-3对近视的控制效果^[36],但螺哌隆未能阻断阿托品对近视的控制进程^[31],可能原因是阿托品通过非胆碱能如5-羟色胺受体途径发挥作用^[37]。另有研究^[38]显示阿托品和APO都可抑制鸡FDM进展,但联合用药对FDM的抑制效果却比阿托品单独使用差,这可能与多巴胺能神经元和胆碱能神经元抑制近视机制不同有关。目前关于多巴胺能和胆碱能通路在近视中的相互作用仍有待进一步明确。

阿托品和多巴胺能药物用于控制近视时似乎存在共同的作用位点。Zhou等^[13]发现FDM豚鼠的脉络膜血流灌注明显下降,分别使用APO和阿托品处理后,结果显示二者都可以提高脉络膜血流灌注,并阻断近视发展。Ashby等^[39]观察到FDM鸡视网膜中ZENK mRNA表达持续下降,而在玻璃体腔分别注射ADTN和阿托品1h后发现其表达均上调,提示阿托品和ADTN都在视觉发育的早期参与近视的调控。另外,NO是视网膜上的神经递质之一,兼有第一、第二信使的特征,可介导DA对实验性近视的调控进程^[40],同时也可参与阿托品控制近视的发展过程^[25],提示眼内NO是一种关键信号,通过调控视觉信号的转导来影响眼球的生长发育。多巴胺能通路、胆碱能通路和NO信号通路之间相互联系,共同调控近视的发生发展。

4 结语

综上所述,多巴胺能通路和胆碱能通路是近视发生发展过程中的关键因素,通过构成复杂的网络系统对视网膜上关键信号进行传递,从而在调控眼球生长与屈光发育方面发挥重要作用。大部分实验结果支持DA及M受体拮抗剂对实验性近视有抑制作用。随着研究的深入,多巴胺能和胆碱能信号通路在近视发生和发展中的联系也被进一步揭示。药理学实验证实胆碱能信号的改变可能会影响眼部DA的合成,通过两个系统药物的联合应用发现两条信号通路之间相互影响,可能存在共同的作用位点。但近视中两通路之间的相互作用较为复杂,目前相关研究得

出的结论尚不统一。未来仍需要更多的研究去充分认识各信号通路转导的作用机制,探讨通路之间的相互作用的方式和关联,从而建立完整的信号网络系统,以期进一步地揭示近视发病机制。针对关键靶点进行深入的分析和研究,基于靶点寻求特异性药物或新技术,将有助于近视干预措施的设计,为临床近视药物的开发奠定基础。

参考文献

- 1 Baird PN, Saw SM, Lanca C, et al. Myopia. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:99
- 2 Weiss S, Schaeffel F. Diurnal growth rhythms in the chicken eye: relation to myopia development and retinal dopamine levels. *J Comp Physiol A* 1993;172(3):263-270
- 3 Ji SM, Mao XY, Zhang YF, et al. Contribution of M-opsin-based color vision to refractive development in mice. *Exp Eye Res* 2021;209:108669
- 4 Dhakal R, Shah R, Huntjens B, et al. Time spent outdoors as an intervention for myopia prevention and control in children: an overview of systematic reviews. *Ophthalmic Physiol Opt* 2022;42(3):545-558
- 5 Landis EG, Chrenek MA, Chakraborty R, et al. Increased endogenous dopamine prevents myopia in mice. *Exp Eye Res* 2020;193:107956
- 6 Bergen MA, Park HN, Chakraborty R, et al. Altered refractive development in mice with reduced levels of retinal dopamine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(10):4412-4419
- 7 Thomson K, Karouta C, Morgan I, et al. Effectiveness and safety of topical levodopa in a chick model of myopia. *Sci Rep* 2019;9:18345
- 8 Thomson K, Morgan I, Karouta C, et al. Levodopa inhibits the development of lens-induced myopia in chicks. *Sci Rep* 2020;10:13242
- 9 Thomson K, Karouta C, Ashby R. Topical application of dopaminergic compounds can inhibit deprivation myopia in chicks. *Exp Eye Res* 2020;200:108233
- 10 Xiao HS, Lin SD, Jiang DD, et al. Association of extracellular signal-regulated kinase genes with myopia: a longitudinal study of Chinese children. *Front Genet* 2021;12:654869
- 11 Mathis U, Feldkaemper M, Wang M, et al. Studies on retinal mechanisms possibly related to myopia inhibition by atropine in the chicken. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(2):319-333
- 12 Wu XH, Li YY, Zhang PP, et al. Unaltered retinal dopamine levels in a C57BL/6 mouse model of form-deprivation myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):967-977
- 13 Zhou X, Zhang S, Zhang GY, et al. Increased choroidal blood perfusion can inhibit form deprivation myopia in Guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(13):25
- 14 Thomson K, Karouta C, Ashby R. Form-deprivation and lens-induced myopia are similarly affected by pharmacological manipulation of the dopaminergic system in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(12):4
- 15 Chuang KK, Rucker FJ. The role of dopamine in eye growth responses to color and luminance flicker in chicks. *Exp Eye Res* 2019;189:107822
- 16 Chen S, Zhi ZN, Ruan QQ, et al. Bright light suppresses form-deprivation Myopia development with activation of dopamine D1 receptor signaling in the ON pathway in retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(4):2306-2316
- 17 Zhang S, Yang JL, Reinach PS, et al. Dopamine receptor subtypes mediate opposing effects on form deprivation myopia in pigmented Guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(11):4441-4448
- 18 Jiang LQ, Long KL, Schaeffel F, et al. Effects of dopaminergic agents on progression of naturally occurring myopia in albino Guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11):7508-7519
- 19 Huang FR, Wang QS, Yan TT, et al. The role of the dopamine D2 receptor in form-deprivation myopia in mice: studies with full and partial

- D2 receptor agonists and knockouts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(6):47
- 20 Ward AH, Siegwart JT, Frost MR, *et al.* Intravitreally-administered dopamine D2-like (and D4), but not D1-like, receptor agonists reduce form-deprivation myopia in tree shrews. *Vis Neurosci* 2017;34:E003
- 21 McCarthy CS, Megaw P, Devadas M, *et al.* Dopaminergic agents affect the ability of brief periods of normal vision to prevent form-deprivation myopia. *Exp Eye Res* 2007;84(1):100-107
- 22 Tong LY, Cui DM, Zeng JW. Topical bendazol inhibits experimental myopia progression and decreases the ocular accumulation of HIF-1 α protein in young rabbits. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020;40(5):567-576
- 23 Tao Y, Li XL, Sun LY, *et al.* Effect of green flickering light on myopia development and expression of M1 muscarinic acetylcholine receptor in Guinea pigs. *Int J Ophthalmol* 2018;11(11):1755-1760
- 24 Carr BJ, Mihara K, Ramachandran R, *et al.* Myopia - inhibiting concentrations of muscarinic receptor antagonists block activation of Alpha2A-adrenoceptors *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(7):2778-2791
- 25 Carr BJ, Stell WK. Nitric oxide (NO) mediates the inhibition of form-deprivation myopia by atropine in chicks. *Sci Rep* 2016;6:9
- 26 Cristaldi M, Olivieri M, Pezzino S, *et al.* Atropine differentially modulates ECM production by ocular fibroblasts, and its ocular surface toxicity is blunted by colostrum. *Biomedicines* 2020;8(4):78
- 27 Carr BJ, Nguyen CT, Stell WK. Alpha₂-adrenoceptor agonists inhibit form-deprivation myopia in the chick. *Clin Exp Optom* 2019;102(4):418-425
- 28 Li YN, Zhang Y, Li PM, *et al.* Ion-paired pirenzepine-loaded micelles as an ophthalmic delivery system for the treatment of myopia. *Nanomed Nanotechnol Biol Med* 2017;13(6):2079-2089
- 29 Nickla DL, Jordan K, Yang J, *et al.* Effects of time-of-day on inhibition of lens-induced myopia by quinpirole, pirenzepine and atropine in chicks. *Exp Eye Res* 2019;181:5-14
- 30 Stone RA, Sugimoto R, Gill AS, *et al.* Effects of nicotinic antagonists on ocular growth and experimental myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(3):557-565
- 31 Thomson K, Kelly T, Karouta C, *et al.* Insights into the mechanism by which atropine inhibits myopia: evidence against cholinergic hyperactivity and modulation of dopamine release. *Br J Pharmacol* 2021;178(22):4501-4517
- 32 El-Shazly AA. Passive smoking exposure might be associated with hypermetropia. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32(4):304-307
- 33 Nam GE, Hwang BE, Lee YC, *et al.* Lower urinary cotinine level is associated with a trend toward more myopic refractive errors in Korean adolescents. *Eye* 2017;31(7):1060-1067
- 34 Mao JF, Liu SZ, Fu CY. Citicoline retards myopia progression following form deprivation in Guinea pigs. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016;241(11):1258-1263
- 35 Troilo D, Smith EL 3rd, Nickla DL, *et al.* IMI - report on experimental models of emmetropization and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(3):M31-M88
- 36 Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Exp Eye Res* 2013;114:106-119
- 37 Lochner M, Thompson AJ. The muscarinic antagonists scopolamine and atropine are competitive antagonists at 5-HT₃ receptors. *Neuropharmacology* 2016;108:220-228
- 38 Schmid KL, Wildsoet CF. Inhibitory effects of apomorphine and atropine and their combination on myopia in chicks. *Optom Vis Sci* 2004;81(2):137-147
- 39 Ashby R, Kozulin P, Megaw PL, *et al.* Alterations in ZENK and glucagon RNA transcript expression during increased ocular growth in chickens. *Mol Vis* 2010;16:639-649
- 40 Nickla DL, Lee LM, Totonelly K. Nitric oxide synthase inhibitors prevent the growth-inhibiting effects of quinpirole. *Optom Vis Sci* 2013;90(11):1167-1175