

生物钟基因调控机制与昼夜节律在近视发展中的研究进展

晏鑫¹, 邢凯², 亢泽峰¹, 孙宏睿¹, 曹珂儿¹, 王健全¹

引用:晏鑫,邢凯,亢泽峰,等. 生物钟基因调控机制与昼夜节律在近视发展中的研究进展. 国际眼科杂志 2023; 23(10): 1658-1661

基金项目:国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项“揭榜挂帅”项目(No.2022YFC3502500);中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者;中国中医科学院科技创新工程重点协同攻关项目(No.CI2022C001);首都卫生发展科研专项(No.2022-1-4181);深圳市医疗卫生三名工程(No.SZSM201812090);北京市石景山区亢泽峰名医传承工作室项目

作者单位:¹(100040)中国北京市,中国中医科学院眼科医院;

²(102218)中国北京市昌平区中医医院眼科

作者简介:晏鑫,在读博士研究生,研究方向:青少年近视防控、眼底病。

通讯作者:亢泽峰,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:近视防控、眼底病及低视力研究. zefeng2531@163.com

收稿日期:2022-11-02 修回日期:2023-08-23

摘要

随着社会的发展,近视的发病率逐年上升,近视人群逐年增加,已经成为一个重大的公共卫生问题,因此对近视的发病机制和防控措施的研究迫在眉睫。近年来对生物钟在近视发展中起到的作用逐渐引起学者们的兴趣,现本文从生物钟在近视发展中对眼轴、视网膜、脉络膜的影响,当代社会与生物钟紊乱角度做一简单的综述,以期对近视发病机制以及防控措施的研究提供新的思路。

关键词:生物钟;昼夜节律;近视;眼轴;脉络膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.11

Research progress of circadian rhythm and circadian clock gene regulation in the development of myopia

Xin Yan¹, Kai Xing², Ze-Feng Kang¹, Hong-Rui Sun¹, Ke-Er Cao¹, Jian-Quan Wang¹

Foundation items: “Modernization of Traditional Chinese Medicine” Key Special Project of National Key Research and Development Program (No. 2022YFC3502500); Talent Project (Qihuang Project) and Qihuang Scholar for Heritage and Innovation of Traditional Chinese Medicine; Science and Technology Innovation Project of China Academy of Chinese Medical Sciences (No. CI2022C001); Capital Health Development Scientific Research Project (No. 2022-1-4181); Sanming Project of Medicine in Shenzhen (No. SZSM201812090); Construction Program for Inheritance Office of Ze-Feng Kang, Famous TCM Experts of Shijingshan District in Beijing

¹Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China; ²Department of Ophthalmology, Beijing Changping District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102218, China

Correspondence to: Ze-Feng Kang. Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. zefeng2531@163.com

Received: 2022-11-02 Accepted: 2023-08-23

Abstract

• With the development of society, the incidence of myopia and the population of myopia has increased year by year, which has become a major public health problem. Therefore, the research on the pathogenesis and prevention and control measures of myopia is imminent. In recent years, the role of the biological clock in the development of myopia has gradually attracted scholars interest. Now the author starts from the impact of the biological clock on the axial length, retina and choroid in the development of myopia. In order to provide new ideas for the study of prevention and control measures and the pathogenesis of myopia, a brief review is made from the perspective of contemporary society and disrupted body clock.

• KEYWORDS: biological clock; circadian rhythm; myopia; axial length; choroid

Citation: Yan X, Xing K, Kang ZF, et al. Research progress of circadian rhythm and circadian clock gene regulation in the development of myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(10):1658-1661

0 引言

目前,近视是世界范围内造成视力障碍的主要原因,特别是亚太和北美等地区尤其严重^[1]。据预测到2050年全世界近视人口将达到47.58亿,且高度近视将达到9.38亿^[2]。近年来近视已成为儿童青少年视力障碍的主要原因,引起了学者们的广泛关注,但对于其内在机制仍不十分明确。长期以来的观点认为,近视是一种既有环境因素又有遗传因素的疾病。随着人类基因组计划的逐步完成,人们发现有一类基因可以调控机体的生物节律,这一类基因被称为生物钟基因。有研究提出近视的发病机制和临床表现具有昼夜变化的特点^[3],生物钟基因表达的改变不仅参与近视的病理生理过程,还可能是近视预防和治疗的重要靶点。因此,深入探究生物钟与近视的关系可为近视的防治提供新的思路。

1 生物钟基因及其调控机制

生物体内存在一种约 24h 的周期性振荡,即昼夜节律,而控制这一节律的系统称为生物钟^[4]。哺乳动物的昼夜节律调节中枢位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN),作为脑时钟充当主起搏器,同步或夹带分布在全身的外周时钟。SCN 接收来自视网膜的光并同步神经元的核心时钟振荡,然后将其转化为振荡性突触输出到下丘脑和其他地方的多个核团。SCN 的消融导致这些模式的神经元活动丧失,以及多数组织中时钟基因振荡连贯的昼夜节律的丧失,最终导致行为和生理性全身节律失常。SCN 时钟还受光亮度周期变化的影响,并在这种环境中调节外周昼夜节律的变化^[5]。

生物钟由基于转录翻译的自动调节反馈回路组成^[6]。研究发现几乎所有的细胞都表达生物钟基因^[7]。哺乳动物昼夜节律时钟的分子机制是由细胞自主转录自动调节反馈环产生的。“核心”时钟基因包括编码激活子的 Clock 和 BMAL1,以及编码抑制子的 PER1、PER2、CRY1 和 CRY2^[8]。生物钟基因在视网膜中同样广泛表达,但由于视网膜是一种高度异质的组织,在不同的细胞类型及不同的时间节点中表达不同。有研究发现在大鼠视网膜中,PER1 mRNA 在光感受器中的表达水平较低,而在视网膜内部神经元中较高^[9]。在 BMAL1 和 Clock mRNA 中同样观察到类似的模式^[10]。Song 等^[11]发现 Clock 和 BMAL1 的表达在亮光环境出现峰值,PER1 和 PER3 在黑暗时达到峰值,并且发现 Clock/BMAL1 与 PERs 的同相振荡和节律性表达不会发生在其他组织中,包括 SCN,据此提出光感受器细胞的生物钟在组织结构和分子组分的节律性都是独一无二的。

哺乳动物的生物钟系统公认模型有两个转录-翻译反馈环,涉及多个“时钟基因”及其蛋白质产物,最终调节其他被称为时钟控制基因的基因转录。这些反馈回路由正负分量组成。正性成分包括碱性螺旋-环-螺旋-PAS 结构域转录因子、时钟和 BMAL1。这些转录因子异源二聚并与 E-box 启动子元件结合,从而增强编码负性成分 PER1、PER2 和 CRY1、CRY2 基因的转录。PER 和 CRY 蛋白质反馈通过阻断 Clock/BMAL1 介导的反式激活抑制 PER 和 CRY 基因的转录。第二个反馈回路通过 Clock/BMAL1 对 Rev-Erb α 、Rev-Erb β 和 Rora 基因的反式激活。这些基因的蛋白产物与 BMAL1 启动子中的元件竞争结合,驱动 BMAL1 转录的节律。生物钟通过 BMAL1/Clock 复合物直接控制节律性转录,该复合物与 DNA E-box 结合,DNA E-box 存在于这些基因的启动子区域,最终调节生理功能^[12]。生物钟分子机制示意图见图 1^[13]。

2 视觉环境、多巴胺、生物钟基因及昼夜节律对眼球发育的影响

2.1 视觉环境对眼球发育的影响 Weiss 等^[14]发现剥夺眼睛的视觉形态,可导致眼轴过度延长进一步发生近视,并且改变了眼轴生长的节律,即眼轴并非在夜间变短,而是在夜间和白天同样生长。然而,尽管形觉剥夺的眼睛的确在夜间生长得更快,但眼轴生长的节律并没有被废除,每隔 6h 进行一次测量,结果显示节律完整,但具有数小时的移位^[15]。眼球生长速度与节律的改变之间存在联系的更有力证据是,通过使用凸透镜进行近视离焦减缓生长速

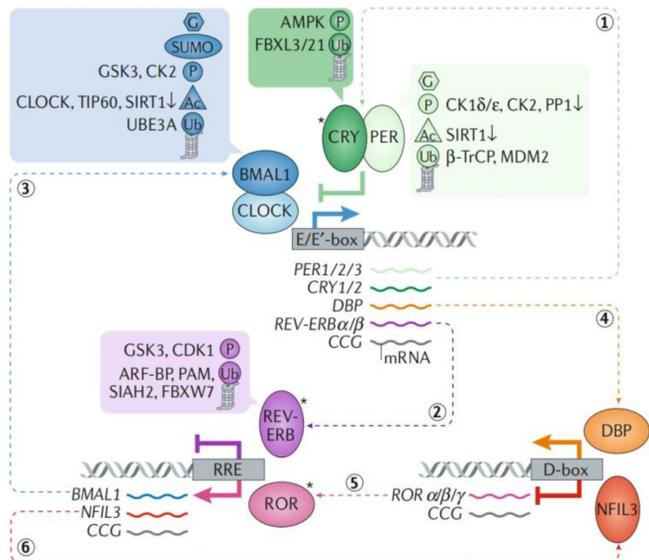


图 1 生物钟分子机制。

度,可导致眼轴生长节律的波动相延迟和脉络膜节律提前,从而使两个节律同步,而在配戴凹透镜的眼睛中,可以观察到眼轴和脉络膜节律与形觉剥夺眼的节律相似^[16]。来自眼睛以不同速度生长与形觉剥夺或散焦的数据显示,生长速度与眼轴和脉络膜节律之间的波动相位差之间存在显著正相关^[17]。

2.2 多巴胺对眼球发育的影响 多巴胺是一种重要的视网膜神经调节剂,调节昼夜节律、视觉功能的不同方面,以在不同光照条件下获得最佳视网膜敏感性。多巴胺的合成和释放发生在多巴胺能无长突细胞的一个亚群中,并受到视网膜 ON-OFF 通路视觉传输的刺激^[18]。

在雏鸡和哺乳动物模型中,多巴胺是少数与形觉剥夺近视相关的生化信号之一^[19]。形觉剥夺导致多巴胺水平下降,可能是由于多巴胺生物合成减少,并非多巴胺能无长突细胞数量减少引起^[20]。此外,多巴胺和多巴胺受体激动剂以剂量依赖性减少形觉剥夺实验性动物模型眼轴延长^[21]。通过药物或基因敲除干预降低小鼠视网膜多巴胺会在正常环境条件下发生近视^[22]。然而,多巴胺信号在屈光发育和近视中的作用是复杂的,目前尚无明确研究指出多巴胺与近视发展的具体内在机制,并且不同多巴胺受体所产生的效应也不尽相同,但多巴胺在近视发展中的重要作用已被公认,可将其作为重要靶点进一步深入研究。

2.3 生物钟基因及昼夜节律对眼球发育的影响

2.3.1 眼轴的变化 近视发生的机制尚不十分明确,但眼轴的进行性延长促进近视的发展是较为公认的机制之一^[23]。Weiss 等^[14]最先报道了 24h 眼轴长度的变化,发现雏鸡的眼轴白天长,夜间逐渐缩短。这一发现得到了后续研究的证实和扩展^[24],有研究通过更频繁的测量表明,眼轴最长的时间段发生在下午,午夜眼轴最短^[16]。随后在灵长类动物也发现了这种生物节律,在幼年绒猴中,眼轴的这种日间周期变化与雏鸡相似,眼轴长度在白天达到峰值,而在夜间缩短,并且发现夜间眼轴缩短是由于脉络膜增厚所致^[25]。Stone 等^[26]研究发现,将小鼠 BMAL1 基因特异性敲除后可以诱导小鼠发生近视,并延长眼轴长度。Sánchez-Bretaño 等^[27]研究提出 E-box 介导的 Clock/

BMAL1 复合物可以通过调控 1 型腺苷环化酶的转录,从而调控眼部的昼夜节律,同时 1 型腺苷环化酶启动子的活性由昼夜节律通过调控 Clock/BMAL1 复合物进行调节,从而影响眼轴的 24h 动态变化。目前的研究仅从实验动物模型中观察到眼轴随着昼夜节律进行变化,那是否人类同样存在相应的眼轴变化,变化量是多少,这种内在的生物钟基因表达变化及相应的作用机制也尚不明确,是否可以通过生物节律的外在干预延缓近视发展,以及具体干预的时间节点也都还需要今后进一步深入研究。

2.3.2 视网膜及脉络膜的变化 目前对于近视发病机制的研究并不明确,但眼轴延长会给视网膜和脉络膜施加机械性压力,导致视网膜和脉络膜厚度发生变化。Riddell 等^[28]采用高频超声检查和非接触式激光干涉测量发现雏鸡的脉络膜厚度也出现昼夜节律,夜间增厚,白天变薄,与眼轴的变化节律同步,即在白天眼轴最长的时间脉络膜厚度也是最薄,推测夜晚眼轴缩短有一部分原因是由于夜间脉络膜增厚所致。目前对于人眼脉络膜厚度的研究很少,Ulaganathan 等^[29]对现有的非接触式激光干涉测量数据进行分析同样发现脉络膜在夜间最厚,白天最薄,平均昼夜波动幅度约 30 μm 。Blasiak 等^[30]对雏鸡视网膜光感受器细胞进行分析发现,暴露于明暗循环的细胞时钟基因呈节律性表达。Bmal1 和生物节律分子 Npas2 在白天达到峰值且在夜间最低,但 24h 暴露于暗环境中的细胞则节律紊乱。Cry1 和 Per2 mRNA 表达水平在明暗循环细胞中同样在夜间最低,而处于 24h 暗环境的细胞 Per2 表达波动幅度降低,褪黑素的表达则在明环境时降低,暗环境上升。Yang 等^[31]将非洲爪蟾 Clock 基因敲除后发现褪黑素的分泌节律被破坏,但总体分泌水平没有较大改变,据此提出褪黑素的分泌节律和分泌水平可以分离,并通过不同的分子机制控制。根据上述零星的研究结果可以得出不同光照条件可能通过影响昼夜节律从而对近视的发生发展产生影响,对于尚处于发育阶段的青少年儿童,还需要进一步加强研究现代光线暴露条件和生物钟节律的相互作用,以评估改变节律是否可以作为控制青少年儿童近视发展的治疗靶点。眼轴长度和脉络膜厚度昼夜变化曲线见图 2^[16]。

3 当代生物钟紊乱的社会因素

对多数生物来说,光环境十分重要,24h 的昼夜节律变化几乎促成了所有生物的生物钟节律。但随着现代社会的发展,人造光源已经极大地改变了原有的生态环境。与自然光源相比,人造光源在亮度、时间、光谱等方面具有显著差异。因此,人类的生物钟节律会不可避免地受到影响。白天阳光照射不足、夜间光污染、睡眠剥夺等原因均会导致生物钟紊乱^[32]。而目前对于近视影响最大的人造光源就是电子屏幕,而且已经证实夜间观看电子屏幕会影响青少年儿童的睡眠,从而导致生物钟紊乱^[33]。但夜间观看电子屏幕加速近视发展是否可以从生物钟角度来解释还需进一步研究。眼睑作为光线过滤器,不能完全隔绝所有光线,因此在夜间处于光污染的环境中,光线仍然可以到达视网膜光感受器,从而引起生物钟紊乱^[34]。所以目前近视防控工作应加强改善光照环境,增加白天室外活动,减少夜间光污染,顺应生物钟节律,促进眼的健康发展。

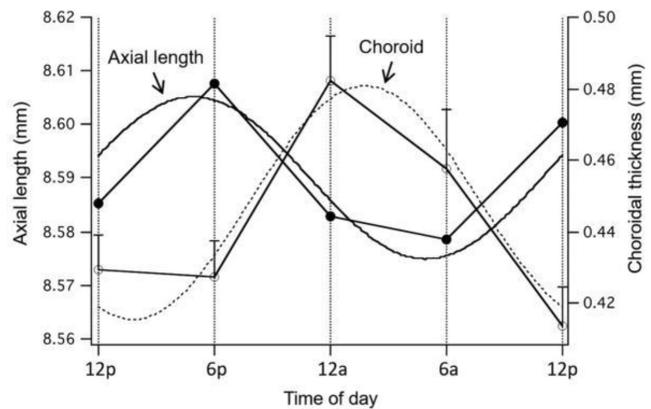


图 2 眼轴长度和脉络膜厚度昼夜变化曲线。

4 不足与展望

生物钟可以调控机体随外界昼夜节律的变化而发生内在相应变化,其不仅参与近视的病理生理过程,还可能是近视预防和治疗的重要靶点,但目前的研究还存在以下不足:(1)研究对象多为动物模型,并且多为啮齿类动物,虽然可以较好地研究病理生理过程,但其活动/休息节律与人类不同,并且相关生物钟基因的表达是否一致仍然存疑;(2)研究数量很少,且研究大多不够深入,难以明确生物钟基因影响近视的真实内在机制。在今后的研究中还需进一步深入探讨不同个体之间的内在授时因子和外在生活环境的差异,因其均可导致不同的疾病发展结局,以明确不同个体之间生物节律不同所导致的近视结果差异。另外,我国中医学早有记载“法于阴阳,和于术数,饮食有节,起居有常”,并且后世的中医学理论对于生物钟具有详细深入的论述,因此将中医学“治未病”理论与现代医学生物钟相结合,可能会在近视防控工作方面取得更大的成就。

参考文献

- 1 Bullimore MA, Ritchey ER, Shah S, et al. The risks and benefits of myopia control. *Ophthalmology* 2021;128(11):1561-1579
- 2 Jonas JB, Ang M, Cho P, et al. IMI prevention of myopia and its progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(5):6
- 3 Stone RA, Pardue MT, Iuvone PM, et al. Pharmacology of myopia and potential role for intrinsic retinal circadian rhythms. *Exp Eye Res* 2013;114:35-47
- 4 Rock A, Wilcockson D, Last KS. Towards an understanding of circatidal clocks. *Front Physiol* 2022;13:830107
- 5 Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(2):75-89
- 6 Miller S, Hirota T. Pharmacological interventions to circadian clocks and their molecular bases. *J Mol Biol* 2020;432(12):3498-3514
- 7 Lo EH, Albers GW, Dichgans M, et al. Circadian biology and stroke. *Stroke* 2021;52(6):2180-2190
- 8 Betts CA, Jagannath A, van Westering TL, et al. Dystrophin involvement in peripheral circadian SRF signalling. *Life Sci Alliance* 2021;4(10):e202101014
- 9 Domínguez-Vías G, Aretxaga G, Prieto I, et al. Asymmetrical influence of a standard light/dark cycle and constant light conditions on the alanyl-aminopeptidase activity of the left and right retinas in adult male rats. *Exp Eye Res* 2020;198:108149
- 10 Bian JA, Wang ZX, Dong YL, et al. Role of BMAL1 and CLOCK in

- regulating the secretion of melatonin in chick retina under monochromatic green light. *Chronobiol Int* 2020;37(12):1677–1692
- 11 Song XP, Zhao MC, Tang JL, *et al.* Dark–light cycle disrupts bone metabolism and suppresses joint deterioration in osteoarthritic rats. *Arthritis Res Ther* 2022;24(1):158
- 12 DeVera C, Baba K, Tosini G. Retinal circadian clocks are major players in the modulation of retinal functions and photoreceptor viability. *Yale J Biol Med* 2019;92(2):233–240
- 13 Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020;21(2):67–84
- 14 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
- 15 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
- 16 Lou LJ, Ostrin LA. Effects of monocular light deprivation on the diurnal rhythms in retinal and choroidal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022;63(8):6
- 17 Ostrin LA, Inawali A, Carkeet A, *et al.* Twenty–four hour ocular and systemic diurnal rhythms in children. *Ophthalmic Physiol Opt* 2019;39(5):358–369
- 18 Tang QJ, Assali DR, Güler AD, *et al.* Dopamine systems and biological rhythms: let's get a move on. *Front Integr Neurosci* 2022;16:957193
- 19 Huang FR, Shu ZH, Huang Q, *et al.* Retinal dopamine D2 receptors participate in the development of myopia in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022;63(1):24
- 20 Keeley PW, Eglen SJ, Reese BE. From random to regular; variation in the patterning of retinal mosaics. *J Comp Neurol* 2020;528(13):2135–2160
- 21 Landis EG, Chrenek MA, Chakraborty R, *et al.* Increased endogenous dopamine prevents myopia in mice. *Exp Eye Res* 2020;193:107956
- 22 Qian KW, Li YY, Wu XH, *et al.* Altered retinal dopamine levels in a melatonin–proficient mouse model of form–deprivation myopia. *Neurosci Bull* 2022;38(9):992–1006
- 23 Yu Q. Scleral remodeling in myopia development. *Int J Ophthalmol* 2022;15(3):510–514
- 24 Nickla DL, Sarfare S, McGeehan B, *et al.* Visual conditions affecting eye growth alter diurnal levels of vitreous DOPAC. *Exp Eye Res* 2020;200:108226
- 25 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
- 26 Stone RA, McGlinn AM, Chakraborty R, *et al.* Altered ocular parameters from circadian clock gene disruptions. *PLoS One* 2019;14(6):e0217111
- 27 Sánchez–Bretaña A, Suen TC, Baba K, *et al.* Melatonin receptor heterodimerization in a photoreceptor – like cell line endogenously expressing melatonin receptors. *Mol Vis* 2019;25:791–799
- 28 Riddell N, Crewther SG, Murphy MJ, *et al.* Long – wavelength – filtered light transiently inhibits negative lens–induced axial eye growth in the chick myopia model. *Transl Vis Sci Technol* 2021;10(9):38
- 29 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. *Exp Eye Res* 2019;189:107850
- 30 Blasiak J, Reiter RJ, Kaarniranta K. Melatonin in retinal physiology and pathology: the case of age–related macular degeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:6819736
- 31 Yang XJ, Fu JL, Wei XY. Expression patterns of zebrafish nocturnin genes and the transcriptional activity of the frog nocturnin promoter in zebrafish rod photoreceptors. *Mol Vis* 2017;23:1039–1047
- 32 Smolensky MH, Sackett–Lundeen LL, Portaluppi F. Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight; complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases. *Chronobiol Int* 2015;32(8):1029–1048
- 33 Wirz–Justice A, Skene DJ, Münch M. The relevance of daylight for humans. *Biochem Pharmacol* 2021;191:114304
- 34 He JA, Chen JE, Sun B, *et al.* Association of sleep quality with myopia based on different genetic risk levels. *Int J Ophthalmol* 2022;15(10):1657–1664