

神经递质在近视发病中的作用

王忠清¹, 吴建峰^{1,2}

引用:王忠清,吴建峰. 神经递质在近视发病中的作用. 国际眼科杂志 2023;23(11):1816-1820

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82074498);国家重点研发计划项目(No.2019YFC1710202)

作者单位:¹(250014)中国山东省济南市,山东中医药大学眼科与视光医学院;²(250002)中国山东省济南市,山东中医药大学附属眼科医院 山东省眼病防治研究院 山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省眼视光与青少年视力低下防控临床医学研究中心 山东省视觉智能工程技术研究中心 山东省儿童青少年健康与近视防控研究院

作者简介:王忠清,男,在读硕士研究生,研究方向:眼视光学。

通讯作者:吴建峰,男,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼视光学. wujianfengrun@126.com

收稿日期:2023-01-05 修回日期:2023-09-22

摘要

近视是眼科最常见的疾病,也是引起儿童视力损伤的主要原因。近视的发病机制复杂,多年来的研究发现,多巴胺、一氧化氮、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、胰岛素以及前列腺素等主要神经递质均与儿童屈光发育和眼轴增长密切相关,但是它们的作用机制仍存在许多分歧。本文就各种神经递质在近视发病过程中的作用包括神经递质受体以及受体拮抗剂对近视进展的影响进行了系统综述,以期明确不同神经递质对近视发生发展的影响,从而更加全面地了解近视的发病机制,为近视神经递质变化的进一步研究做理论准备,并为近视的预防和治疗提供一些新的思路 and 方向。

关键词:近视;神经递质;多巴胺;一氧化氮;乙酰胆碱; γ -氨基丁酸;5-羟色胺;胰岛素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.09

Role of neurotransmitters in the pathogenesis of myopia

Zhong-Qing Wang¹, Jian-Feng Wu^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82074498); National Key Research and Development Program (No.2019YFC1710202)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine Medical College of Optometry and Ophthalmology, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrative Medicine for Eye Diseases; Shandong Provincial Clinical Research Center of Ophthalmology and Children Visual Impairment Prevention and Control; Shandong Engineering Technology Research Center of Visual Intelligence; Shandong Academy of Children and

Adolescent Health and Myopia Prevention and Control, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Jian - Feng Wu. Shandong University of Traditional Chinese Medicine Medical College of Optometry and Ophthalmology, Jinan 250014, Shandong Province, China; Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrative Medicine for Eye Diseases; Shandong Provincial Clinical Research Center of Ophthalmology and Children Visual Impairment Prevention and Control; Shandong Engineering Technology Research Center of Visual Intelligence; Shandong Academy of Children and Adolescent Health and Myopia Prevention and Control, Jinan 250002, Shandong Province, China. wujianfengrun@126.com

Received:2023-01-05 Accepted:2023-09-22

Abstract

• With complex pathogenesis, myopia is a common ophthalmology disease and a major causation for visual impairment in children. For years, studies found that neurotransmitters, such as dopamine, nitric oxide, acetylcholine, γ - aminobutyric acid, 5 - hydroxytryptamine, insulin and prostaglandins, are associated with children's refractive development and axial length growth. However, there are still many disagreements in their mechanisms of action. This article makes a systematic review on the roles of neurotransmitters in the pathogenesis of myopia including neurotransmitter receptors and antagonists to clarify the influence of different neurotransmitters on the occurrence and development of myopia, thus giving a comprehensive insight into its pathogenesis, building a basis for further research on the changes of neurotransmitters and providing new ideas and directions for the prevention and treatment of myopia.

• KEYWORDS: myopia; neurotransmitters; dopamine; nitric oxide; acetylcholine; γ - Aminobutyric acid; 5 - hydroxytryptamine; insulin

Citation: Wang ZQ, Wu JF. Role of neurotransmitters in the pathogenesis of myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(11):1816-1820

0 引言

儿童单纯性近视的发病是遗传和环境因素共同作用的结果,神经递质在近视的发生发展中发挥着重要作用。神经递质是在感受器、神经元的化学突触间传递信号的一类化学物质,广泛分布于神经系统、肌肉系统及感官系统中。研究发现,多巴胺、一氧化氮、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸、5-羟色胺等多种主要的神经递质均参与了近视的发

生发展过程。本文将详述这些神经递质在眼轴增长和屈光发育中发挥的关键作用。

1 多巴胺

多巴胺(dopamine, DA)是一种由视网膜多巴胺能无长突细胞和内核层的内网状细胞分泌的神经递质^[1]。已有研究表明,DA与屈光发育密切相关,其合成和释放被认为是抑制近视发展的重要因素^[2]。早在1989年就有研究发现,雏鸡和恒河猴形觉剥夺性近视(form deprivation myopia, FDM)模型视网膜DA的含量降低^[3-4];之后在树鼯、豚鼠近视模型中也有同样的发现。同时有研究发现,通过增加小鼠内源性DA的合成和释放可预防FDM的形成^[5],视网膜特异性多巴胺缺乏的小鼠近视发病率较高^[6]。这些结果均表明DA在抑制近视的发生发展中发挥了重要作用。

1.1 多巴胺与光环境 研究发现增加户外活动、延长光照时间可以降低近视的发病率^[7],这可能与DA有关。DA的分泌有昼夜节律,受光照影响较大,在白天达到峰值,而在夜间下降^[8]。视网膜中DA的合成和释放随着光照时间的增加而增加,其活性随着光照强度的增大而增强^[9]。有研究发现在豚鼠^[10]、树鼯^[11]实验性近视的形成过程中,视网膜DA的水平是降低的;而强光可以抑制雏鸡^[12]和恒河猴^[13]实验性近视的发展。Nickla等^[14]将雏鸡按12h光照/12h黑暗周期饲养,并测定玻璃体中DA代谢物3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)的水平,发现正常对照组的DOPAC水平白天达到峰值,夜间降至最低;实验组(包括形觉剥夺和透镜诱导性近视)眼玻璃体DOPAC水平明显低于对照组或对侧正常眼玻璃体DOPAC水平。

1.2 多巴胺受体与近视 视网膜内存在着两种多巴胺受体:D1类受体(D1DR)和D2类受体(D2DR),其中D1DR包括D1、D5受体,D2DR包括D2、D3、D4受体。D1DR(D1R和D5R)通过激活腺苷酸环化酶增加环磷酸腺苷含量,而D2DR(D2R和D4R)则抑制其合成^[15]。DA介导的屈光改变可能与DA受体的激活有关。有研究报道^[16],强光可激活视网膜神经细胞多巴胺D1R信号通路,抑制小鼠FDM的发展,这主要与强光增加了一氧化氮通路中双极细胞D1R活性相关。Jiang等^[17]通过对白化豚鼠进展性近视的研究发现,D1R的激活抑制了近视的发展,而D2R的激活促进了近视的发展。Zhang等^[18]在单侧形态剥夺的豚鼠眼周围分别注射D1R激动剂SKF38393、D2R激动剂喹吡罗、D1R拮抗剂SCH23390和D2R拮抗剂舒必利,结果发现,SKF38393激活的D1R抑制了FDM的进展,而D1R拮抗剂SCH23390对FDM无影响;喹吡罗激活的D2R促进了FDM的发展,D2R拮抗剂舒必利可减缓FDM的进展。但是,也有研究结果与上述研究相反,胡倩倩等^[19]发现在频闪光诱导性豚鼠近视模型中(flickering light-induced myopia, FLM),DA及D1R的表达明显升高,玻璃体腔注射D1R拮抗剂后,FLM豚鼠视网膜的D1R的表达明显下调,能够抑制豚鼠屈光度和眼轴长度的增加。Thomson等^[20]发现非选择性多巴胺受体激动剂如阿朴吗啡通过激活D2R抑制了FDM和透镜诱导型近视(lens-induced myopia, LIM)雏鸡模型近视的发展,而D2R拮抗剂螺环哌啶酮则消除了阿朴吗啡对FDM和LIM雏鸡模型近视的抑制作用。

综上,视网膜DA是屈光不正的重要调节剂,增加视网膜DA的含量可以有效抑制近视的发生发展。多巴胺受体的激活与近视关系密切,但是有关D1DR、D2DR的具体作用仍存在争议,部分实验结果存在分歧,原因可能与实验动物不同和造模方式差异等因素有关。因此,多巴胺信号传导在屈光发育中的作用是非常复杂的,仍需进一步的研究探讨。

2 一氧化氮

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种有效的血管扩张剂和血管内皮舒张因子,也是中枢和外周神经系统中的重要神经递质^[21]。眼内的NO主要是在视网膜色素上皮细胞和脉络膜中合成,可以保护视网膜的神经节细胞免受炎症的损伤^[22]。NO与DA一样也介导了视网膜的光适应变化,在强光或闪烁光下的合成和释放会增加^[23]。视网膜细胞中的NO通过激活杆状细胞、锥状细胞、双极细胞和神经节细胞中的特定离子导体,发挥光调节作用^[24]。一氧化氮合成酶(nitric oxide synthetase, NOS)能催化L-精氨酸合成NO, NOS主要有3种,包括脑型NOS(bNOS)、内皮型NOS(eNOS)和诱导型(iNOS), bNOS和eNOS产生的NO主要参与脉络膜微循环的调控,可以舒张脉络膜血管,增加脉络膜血流,从而使脉络膜厚度增加,但NOS抑制剂并不能抑制FDM中脉络膜的增厚^[25]。iNOS可被炎症因子、内毒素等病理产物激活,长时间产生大量的NO,进而转化为亚硝酸盐、自由基以及NO₂,引发眼部的氧化应激反应,导致眼部的各种病变。

在各种组织中,NO的合成和释放都需要DA的参与^[26]。在近视发病过程中,DA和NO在视网膜-巩膜通路中的作用有先后顺序:DA与视网膜色素上皮细胞中的DA受体结合后,释放信号分子,从而影响脉络膜源性NO的释放。由此可见,DA作用于NO的上游,在FDM或LIM雏鸡模型中,DA对眼睛生长的调节作用要先于NO^[27]。Carr等^[28]研究发现,阿托品抑制近视需要NO的参与,且呈剂量依赖性,阿托品可能会增加雏鸡FDM视网膜中DA的水平,从而增加NO的合成和释放,最终抑制FDM的发生,但当阿托品与NOS抑制剂联合使用时,不能抑制雏鸡FDM的发展,NOS抑制剂减弱了阿托品的作用。Shi等^[29]则在给予FDM、LIM雏鸡多巴胺激动剂喹吡罗治疗后,发现NO的合成和释放增加,抑制了近视的发展。因此,在抑制近视发生发展的过程中,NO系统与DA系统具有协同作用,二者都是介导眼球生长的关键因子。

但是,也有研究发现^[28],在雏鸡FDM近视模型的玻璃体内注入NOS抑制剂L-精氨酸,可以抑制FDM的形成。张文龙等^[30]也发现,NOS抑制剂可以降低FDM豚鼠视网膜iNOS表达水平,减少NO的过量合成,抑制眼轴增长,从而有效抑制FDM的发生发展。这些研究发现与前述结论完全相反,原因仍不清楚。

总之,一般研究认为NO对近视的发展有调节作用,多数研究认为其抑制近视作用明显,但也有研究结论相反,尚需进一步研究以阐明其确切机制。同时,研究发现阿托品抑制近视的作用对NO具有依赖性,这有助于我们深入理解阿托品的作用机制。

3 乙酰胆碱

乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)也是一种重要的神经递

质,参与了神经系统的各种生理活动。ACh的功能通过多种特异性受体来介导^[31],目前已知的乙酰胆碱受体(mAChR)主要有5种不同的亚型(M1~M5),介导了其中枢和周围神经系统中的大部分作用。截至目前,已在多种动物的视网膜中发现了M1、M2、M3和M4受体,在人巩膜中也发现了此类受体;同时在豚鼠视网膜色素上皮细胞中检测到了乙酰胆碱受体mRNA的表达^[32]。

在哺乳动物中,ACh拮抗剂对FDM的抑制作用主要是通过M1和M4受体信号通路来实现的,有研究发现^[33],在FDM树鼯玻璃体内注射MT3(M4受体拮抗剂)和MT7(M1受体拮抗剂)5d,可有效抑制FDM的发展。同时,MT7对树鼯LIM也有显著的抑制作用。Liu等^[32]研究发现在FDM豚鼠中,M1基因和蛋白质表达明显增加。但是,Tao等^[34]的研究却发现,在绿色闪烁光诱导的豚鼠近视眼模型中M1受体mRNA的表达显著降低。Barathi等^[35]研究发现,M2突变小鼠与野生型小鼠以及其他毒蕈受体突变小鼠相比,巩膜中I型胶原蛋白的表达升高,V型胶原蛋白的表达降低,M2突变可以抑制实验性近视的发展,药物阻断M2毒蕈碱受体蛋白可延缓小鼠近视的进展,因此毒蕈碱M2受体拮抗剂可能对近视也有一定抑制作用。Lin等^[36]比较了mAChR基因在不同程度近视患者中的表达,发现M2、M3、M4受体基因拷贝数变异均下降,尤其是M3受体基因拷贝数变化最显著,提示M3受体在近视的发病机制中也发挥重要作用。

常用的乙酰胆碱受体拮抗剂主要有阿托品(非选择性mAChR拮抗剂)、哌仑西平(M1受体选择性拮抗剂)和他巴辛(M4受体选择性拮抗剂)等。Barathi等^[37]发现,在阿托品治疗后mAChR亚型M1、M3和M4在巩膜中表达上调,而M2和M5几乎没有变化。但是,目前尚没有足够的证据表明阿托品是通过与乙酰胆碱受体结合产生抑制近视的作用。另有研究认为,阿托品主要是通过阻断 2α 肾上腺素能受体和ZENK信号通路抑制雏鸡FDM的发展,而不是通过mAChR作用于M4/cM4受体亚型发挥作用^[38]。哌仑西平作为M1选择性乙酰胆碱拮抗剂,也曾用于抑制人和实验动物(包括雏鸡)的近视,其机制可能主要是通过调节视网膜、巩膜和脉络膜中的M1和M4受体抑制近视的发展^[39]。但是,目前尚不清楚哌仑西平诱导的M1和M4受体增加是抑制了近视发展,还是近视的结果。

综上,乙酰胆碱对近视的作用主要通过其受体介导的。但是,不同物种和近视造模方式可能通过mAChR的不同亚型发挥作用的,这可能是导致不同研究结论差异较大的主要原因。此外,有研究显示^[40],多巴胺能通路、NO信号通路和胆碱能通路之间相互关联,共同调控近视的发生发展。

4 γ -氨基丁酸

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid,GABA)是一种抑制性神经递质,主要存在于中枢神经系统中,同时也在视网膜中发挥多种作用,可影响多巴胺和乙酰胆碱的功能。在视网膜中,GABA主要存在于内核层的内丛状层、无长突细胞、神经纤维层和神经节细胞,其含量的变化反映了视网膜的功能状态。GABA是由谷氨酸(GLU)转化而成的,GABA和GLU在视觉发育中起着重要作用,既可以介导

视皮层突触的可塑性,又可以介导视网膜神经突触的可塑性。

GABA和GLU及其受体在FDM的形成和发展中均有不同程度的变化,兴奋性和抑制性神经递质之间的平衡对眼球的正常发育很重要,这种平衡被打破可能导致近视的发病^[41]。GLU与GABA比值(RGG)反映了二者之间的动态变化。Li等^[42]研究发现,LIM豚鼠视网膜的RGG增加,与屈光不正和轴向伸长呈正相关。Stone等^[43]研究发现,在玻璃体腔注射GABA受体拮抗剂可抑制FDM导致的眼球扩大,GABA_A受体拮抗剂可抑制眼球赤道径上的扩大,GABA_B受体拮抗剂可抑制眼球的轴长。在FDM中,GABA能通路可能与DA能通路相互作用,主要通过GABA_{A α 1}受体和D2受体来介导;在玻璃体腔内注射GABA受体激动剂能够削弱光照对近视的保护作用,多巴胺D2R激动剂则能够恢复这种保护作用。这表明在近视的发生过程中,视网膜GABA系统与DA系统关系密切,正常视觉对屈光发育的保护作用还受GABA能和DA能通路的调控^[44]。

5 5-羟色胺

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)是一种来源于色氨酸的内源性单胺类神经递质和神经调节剂,存在于中枢神经及周围神经系统中,是神经元连接的关键调节剂。5-HT也是视网膜中的一种神经递质,同时还存在于角膜、晶状体、虹膜、睫状体和房水中。5-HT的各种作用主要是通过5-HT受体介导的,受体主要包括5-HT₁~5-HT₇受体。5-HT受体激动剂主要通过调节突触前神经递质GABA的释放对视网膜神经节细胞发挥保护作用^[45]。

George等^[46]研究表明LIM雏鸡视网膜中5-HT无长突细胞数量增加,提示5-HT在LIM的发展中可能有重要作用;在玻璃体腔内注射5-HT受体抑制剂,对FDM影响较小,但可显著抑制LIM的发展。杨积文等^[47]研究发现,5-HT在LIM豚鼠眼球中的含量明显高于正常对照组,其中在脉络膜中含量最高,其次为巩膜和视网膜,证明5-HT参与了LIM的形成过程。Li等^[48]发现5-HT和5-HT_{2A}受体在FDM和FLM玻璃体及视网膜色素上皮细胞中的表达均上调,5-HT可能通过与5-HT_{2A}受体结合参与了近视的发展。此外,Alex等^[49]还发现5-HT系统与DA系统相互作用,5-HT水平的升高可能导致视网膜DA水平的下降。

6 胰高血糖素和胰岛素

胰高血糖素受体主要在视网膜色素上皮细胞、脉络膜和巩膜上表达。在LIM雏鸡模型中,胰高血糖素可以通过增加脉络膜厚度、降低眼轴伸长来抑制近视的发展^[50]。有研究发现在FDM雏鸡眼玻璃体内注射胰高血糖素后,可以防止眼轴伸长,增加脉络膜厚度,抑制FDM的发展,且呈剂量依赖性^[51-52]。但是,目前关于胰高血糖素与近视的研究大多都集中在雏鸡的眼睛上,未能扩展到哺乳动物,这可能与哺乳动物视网膜中不存在胰高血糖素无长突细胞有关^[53]。

在正常雏鸡的眼睛中,胰岛素和胰岛素样生长因子受体相似,均存在于雏鸡的视网膜和巩膜中,因此它们能够产生“交叉作用”,都能够增加眼轴的长度^[54]。刘小琦^[55]

发现胰岛素相关因子 II 基因变异,会增加汉族人群高度近视的风险。临床研究中,肖志刚等^[56]发现血浆中胰岛素的水平与屈光发育密切相关,其水平高低影响近视的程度,胰岛素水平与屈光度呈负相关。吕秀芳等^[57]研究发现近视儿童血清中胰岛素样生长因子-1 的水平明显高于健康儿童。白慧玲等^[58]研究指出二甲双胍可以降低胰岛素水平,改善胰岛素抵抗,对 2 型糖尿病大鼠视网膜起到保护作用。

综上所述,胰高血糖素、胰岛素与近视的发生发展关系密切,在今后的研究中,我们应该进一步明确它的信号转导通路,以及与其他神经递质之间的协同作用。

7 前列腺素

前列腺素 (prostaglandin, PG) 是一种肽类神经递质,在体内由花生四烯酸 (ARA) 合成,是存在于动物和人体中的一类不饱和脂肪酸,由局部组织产生和释放,具有多种生理功能。

在 FDM 的发生过程中,视网膜中 ARA 水平是下降的,前列腺素 F2 α (PGF2 α) 也相应下降。Yang 等^[59]在视力正常豚鼠和 FDM 豚鼠球周分别注射前列腺素 F 受体 (FP) 激动剂拉坦前列素酸 (latanoprost acid, LAT) 和 F 受体拮抗剂 AL8810, 结果发现,AL8810 抑制了 PGF2 α -FP 受体信号通路,促进了 FDM 的发展,而 LAT 则上调了该信号通路,抑制了 FDM 的发展,由此说明了前列腺素 F 受体活性减弱,会导致视网膜 PGF2 α 水平下降,导致 FDM 的发生。El-Nimri 等^[60]研究发现外用拉坦前列素可以显著降低 FDM 豚鼠眼压,减缓近视进展。该团队进一步研究发现,外用拉坦前列素可以扩张脉络膜血管,增加脉络膜厚度^[61],使 FDM 豚鼠的巩膜微结构正常化,且没有对巩膜筛板结构产生不良影响^[62],从而为拉坦前列素治疗近视提供了理论基础。

8 小结与展望

综上所述,神经递质在近视的发生发展中发挥着重要作用。多种视网膜神经递质,或单独作用或共同作用,通过多种途径对近视产生影响,是近视形成的重要信号分子。但是,对于神经递质及其受体在各类型近视中的作用,不同研究结果尚有分歧,甚至是矛盾的,尤其是多巴胺、一氧化氮、乙酰胆碱神经递质。因此,在今后的研究中,要围绕近视形成过程中不同神经递质的变化规律进行深入的探索,不仅可以阐释近视发病的视网膜神经调控机制,而且可以进一步揭示近视发生的中枢神经调控机制,从而为近视的预防和治疗提供理论依据。

参考文献

- Chakraborty R, Yang V, Park HN, et al. Lack of cone mediated retinal function increases susceptibility to form-deprivation myopia in mice. *Exp Eye Res* 2019;180:226-230
- 范晶, 丁芝祥. 光环境与近视发病机制研究进展. *眼科新进展* 2022;42(8):639-643
- Stone RA, Lin T, Laties AM, et al. Retinal dopamine and form-deprivation myopia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(2):704-706
- Iuvone PM, Tigges M, Fernandes A, et al. Dopamine synthesis and metabolism in rhesus monkey retina: development, aging, and the effects of monocular visual deprivation. *Vis Neurosci* 1989;2(5):465-471
- Landis EG, Chrenek MA, Chakraborty R, et al. Increased endogenous dopamine prevents myopia in mice. *Exp Eye Res* 2020;193:107956
- Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine

- in myopia. *Exp Eye Res* 2013;114:106-119
- Zadnik K, Mutti DO. Outdoor activity protects against childhood Myopia—let the Sun shine In. *JAMA Pediatr* 2019;173(5):415-416
- 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
- Perez - Fernandez V, Milosavljevic N, Allen AE, et al. Rod photoreceptor activation alone defines the release of dopamine in the retina. *Curr Biol* 2019;29(5):763-774
- Mao J, Liu S, Qin W, et al. Levodopa inhibits the development of form-deprivation myopia in guinea pigs. *Optom Vis Sci* 2010;87(1):53-60
- Müller B, Peichl L. Morphology and distribution of catecholaminergic amacrine cells in the cone-dominated tree shrew retina. *J Comp Neurol* 1991;308(1):91-102
- Backhouse S, Collins AV, Phillips JR. Influence of periodic vs continuous daily bright light exposure on development of experimental myopia in the chick. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013;33(5):563-572
- Smith EL 3rd, Hung LF, Huang J. Protective effects of high ambient lighting on the development of form-deprivation myopia in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):421-428
- 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
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 2011;63(1):182-217
- Chen S, Zhi Z, Ruan Q, 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
- Jiang L, Long K, 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
- Zhang S, Yang J, 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
- 胡倩倩, 李炳, 余曼, 等. 多巴胺 D1 受体在频闪光诱导性近视发生发展中作用的研究. *中国实验动物学报* 2021;29(1):71-77
- 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
- Chow BW, Nuñez V, Kaplan L, et al. Caveolae in CNS arterioles mediate neurovascular coupling. *Nature* 2020;579(7797):106-110
- Cantó A, Olivar T, Romero FJ, et al. Nitrosative Stress in Retinal Pathologies: Review. *Antioxidants (Basel)* 2019;8(11):543
- Hoshi H, Sato M, Oguri M, et al. In vivo nitric oxide concentration in the vitreous of rat eye. *Neurosci Lett* 2003;347(3):187-190
- Vielma AH, Retamal MA, Schmachtenberg O. Nitric oxide signaling in the retina: what have we learned in two decades? *Brain Res* 2012;1430:112-125
- Ye L, Shi Y, Yin Y, et al. Effects of atropine treatment on choroidal thickness in myopic children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(14):15
- 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
- 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
- Carr BJ, Stell WK. Nitric oxide (NO) mediates the inhibition of

- form-deprivation myopia by atropine in chicks. *Sci Rep* 2016;6(1):9
- 29 Shi Q, Stell WK. Die Fledermaus: regarding optokinetic contrast sensitivity and light-adaptation, chicks are mice with wings. *PLoS One* 2013;8(9):e75375
- 30 张文龙, 许晨, 陈俊. 一氧化氮合成酶对豚鼠形觉剥夺性近视抑制作用研究. *中国医药导报* 2017;14(23):22-24,47
- 31 Zenko D, Hislop JN. Regulation and trafficking of muscarinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* 2018;136:374-382
- 32 Liu Q, Wu J, Wang X, et al. Changes in muscarinic acetylcholine receptor expression in form deprivation myopia in guinea pigs. *Mol Vis* 2007;13:1234-1244
- 33 Arumugam B, McBrien NA. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5827-5837
- 34 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
- 35 Barathi VA, Kwan JL, Tan QS, et al. Muscarinic cholinergic receptor (M2) plays a crucial role in the development of myopia in mice. *Dis Model Mech* 2013;6(5):1146-1158
- 36 Lin HJ, Wan L, Chen WC, et al. Muscarinic acetylcholine receptor 3 is dominant in myopia progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(10):6519-6525
- 37 Barathi VA, Beuerman RW. Molecular mechanisms of muscarinic receptors in mouse scleral fibroblasts: Prior to and after induction of experimental myopia with atropine treatment. *Mol Vis* 2011;17:680-692
- 38 Carr BJ, Nguyen CT, Stell WK. Alpha2-adrenoceptor agonists inhibit form-deprivation myopia in the chick. *Clin Exp Optom* 2019;102(4):418-425
- 39 Ilien B, Glasser N, Clamme JP, et al. Pirenzepine promotes the dimerization of muscarinic M1 receptors through a three-step binding process. *J Biol Chem* 2009;284(29):19533-19543
- 40 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
- 41 田璐, 郭雅图. 谷氨酸、 γ -氨基丁酸及二者受体在形觉剥夺性近视、弱视动物模型中的表达变化及其意义. *国际眼科纵览* 2022;46(2):143-149
- 42 Li GP, Ye X, Wu JF, et al. Alterations of glutamate and γ -aminobutyric acid expressions in normal and myopic eye development in Guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(2):1256-1265
- 43 Stone RA, Liu J, Sugimoto R, et al. GABA, experimental myopia, and ocular growth in chick. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(9):3933-3946
- 44 Schmid KL, Strasberg G, Rayner CL, et al. The effects and interactions of GABAergic and dopaminergic agents in the prevention of form deprivation myopia by brief periods of normal vision. *Exp Eye Res* 2013;110:88-95
- 45 Zhou XJ, Zhang R, Zhang SH, et al. Activation of 5-HT1A receptors promotes retinal ganglion cell function by inhibiting the cAMP-PKA pathway to modulate presynaptic GABA release in chronic glaucoma. *J Neurosci* 2019;39(8):1484-1504
- 46 George A, Schmid KL, Pow DV. Retinal serotonin, eye growth and myopia development in chick. *Exp Eye Res* 2005;81(5):616-625
- 47 杨积文, 徐艳春, 孙林, 等. 5-羟色胺在豚鼠离焦性近视眼中含量的变化. *国际眼科杂志* 2008;8(2):288-290
- 48 Li B, Luo XM, Li T, et al. Effects of constant flickering light on refractive status, 5-HT and 5-HT2A receptor in Guinea pigs. *PLoS One* 2016;11(12):e0167902
- 49 Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 2007;113(2):296-320
- 50 Feldkaemper MP, Neacsu I, Schaeffel F. Insulin acts as a powerful Stimulator of axial myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):13-23
- 51 於亭, 宋继科, 毕宏生, 等. 高糖饮食与近视相关信号通路关系的研究. *眼科新进展* 2020;40(8):789-792
- 52 Vessey KA, Rushforth DA, Stell WK. Glucagon- and secretin-related peptides differentially alter ocular growth and the development of form-deprivation myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):3932-3942
- 53 Mathis U, Schaeffel F. Glucagon-related peptides in the mouse retina and the effects of deprivation of form vision. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(2):267-275
- 54 Zhu XY, Wallman J. Opposite effects of glucagon and insulin on compensation for spectacle lenses in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):24-36
- 55 刘小琦. 胰岛素样生长因子II及其受体基因与汉族人高度近视的关联研究. *实用医院临床杂志* 2018;15(6):45-47
- 56 肖志刚, 邓姿峰, 杨莹莹. 血浆胰岛素水平与屈光发育的相关性分析. *国际眼科杂志* 2020; 20(9):1641-1644
- 57 吕秀芳, 张莉, 杨浩江, 等. 儿童近视与IGF1及IGFBP-3的相关研究. *国际眼科杂志* 2012;12(6):1073-1075
- 58 白惠玲, 朱晓燕, 刘勤, 等. 二甲双胍对2型糖尿病大鼠视网膜的保护及其对血清胰抑素C的调节作用. *国际眼科杂志* 2023;23(1):23-31
- 59 Yang JL, Pan MZ, Reinach PS, et al. Prostaglandin F2 α receptor modulation affects eye development in Guinea pigs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123(3):263-270
- 60 El-Nimri NW, Wildsoet CF. Effectsof topical latanoprost on intraocular pressure and myopia progression in young Guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(6):2644-2651
- 61 El-Nimri NW, Jiang L, Dahanayake D, et al. Effect of topical latanoprost on choroidal thickness and vessel area in Guinea pigs. *Exp Eye Res* 2022;225:109286
- 62 El-Nimri NW, Yao M, Huerta A, et al. Effect of chronic topical latanoprost on the sclera and lamina cribrosa of form-deprived myopic Guinea pigs. *Exp Eye Res* 2019;186:107740