http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

青少年近视防控的药物研究新进展

刘昱[1,2] 党亚龙[1,2*]

1. 河南科技大学附属三门峡市中心医院眼科，河南 三门峡 472000

2. 河南省青光眼房水外引流调控国际联合实验室，河南 三门峡 472000

中图分类号：R778

bmr.202210.00012V1

作者贡献声明：

刘昱：文献回顾、起草论文

党亚龙：写作构思、起草论文、数据核对

通信作者：党亚龙，医学博士，高级工程师，副主任医师。Email: dangyalong@haust.edu.cn，电话：0398-3118149

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

New progress of drug intervention for prevention and control of myopia

Yu Liu [1,2] & Yalong Dang, MD[1,2]

1. Sanmenxia Central Hospital, Henan University of Science and Technology, Sanmenxia 472000, Henan, China
2. Henan International Joint Laboratory of Outflow Engineering, Sanmenxia 472000, Henan, China

bmr.202210.00012V1

Contribution statement:

Yu Liu: Draft the manuscript, data analysis

Yalong Dang: Proofread, funding, and draft the manuscript.

* Corresponding author: Yalong Dang, MD (E-mail: dangyalong@haust.edu.cn)

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

中文摘要

近视是最常见的眼科疾病之一，发病率逐年上升，全世界范围内都在探索近视的有效治疗方法。治疗近视的药物研究是近年来眼科研究的热点，并且已经取得一定成果。相较于手术治疗，药物治疗显然更容易被人们接受，虽然一些药物的延缓近视发展的疗效得到了肯定，但部分药物的作用机制、作用部位等方面仍未完全明确。本文回顾了近年来国内外近视眼药物治疗的相关研究，描述了各种药物治疗近视的作用机制，对其临床应用的价值进行了评估，并指出了目前仍存在的问题。这些治疗近视的药物包括阿托品及一系列的抗胆碱能药物，还有多巴胺受体激动剂，7-甲基黄嘌呤，降眼压药物等。

关键词：近视；药物治疗；干预措施

Abstract

Myopia is one of the most common eye diseases with an increasing incidence in recent years. All over the world, effective treatments for myopia are being explored. In recent years, the research on drugs for treating myopia has been a hot spot in ophthalmology, and some achievements have been made. Compared with surgical treatment, drug treatment is obviously easier to be accepted by people. Although the efficacy of some drugs in delaying the development of myopia has been affirmed, the mechanism and site of action of some drugs are still not completely clear. In this paper, we reviewed the related research of drug therapy for myopia at home and abroad in recent years, described the mechanism of various drugs in treating myopia, evaluated their clinical application value, and pointed out the existing problems. These drugs for myopia include atropine and a series of anticholinergic drugs, as well as dopamine agonist, 7- methylxanthine and intraocular pressure lowering drugs.

Keywords：Myopia; medication; intervention

bmr.202210.00012V1

近年来，近视的患病率不断升高，并呈现低龄化趋势。预计至 2050 年，全球近视的患病率增加 2 倍（从 2000 年的 22%），高度近视患病率增加 5 倍（从 2000 年的 2%），这意味着全世界将会有 50%的人患有近视，10%的人患高度近

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

视[1]。同时高度近视又会引起一些并发症，比如视网膜脱离、黄斑变性、继发性青光眼等。所以，寻找能够有效治疗近视的方法已经成为眼科研究的热点。目前，治疗近视的主要方式包括光学矫正和药物治疗。本文将已经证明疗效的或者有延缓近视发展潜力的药物整理出来，就其研究现状和进展进行综述。

1 控制近视进展药物的作用机制

1.1 毒蕈碱拮抗剂 毒蕈碱型受体简称 M 型受体，与烟碱型受体（N 型受体）同属于胆碱受体，它广泛存在于副交感神经节后纤维支配的效应器细胞上。当乙酰胆碱与其结合，可以产生一系列的副交感神经兴奋的效应，比如心脏活动的抑制、支气管平滑肌、胃肠道平滑肌、膀胱逼尿肌和瞳孔括约肌的收缩，并且可以使消化腺分泌增加。毒蕈碱拮抗剂则可以对毒蕈碱受体产生抑制作用。

毒蕈碱受体广泛存在于哺乳动物各种眼组织中：角膜，虹膜，睫状体与睫状肌[2]，晶状体上皮[3]，视网膜无长突细胞，视网膜色素上皮（RPE）[4]，脉络膜和巩膜[5, 6]。在人类虹膜括约肌和睫状体中，主要存在的毒蕈碱受体亚型是 M3[2]，毒蕈碱受体拮抗剂可以通过 M3 受体使虹膜括约肌和睫状体放松，并且能放松小梁网，减少房水外流。毒蕈碱受体拮抗剂也可以抑制结膜中杯状细胞的分泌，对泪膜的稳定性产生不利影响，增加患干眼的风险，可能是通过 M2 和 M3 受体发挥作用[7]。乙酰胆碱由视网膜中的一种无长突细胞亚型产生，在视力生成前的几周对视网膜的发育产生关键的作用，可以调节细胞周期及神经突的生长[8]。

在相关动物实验中，有研究发现毒蕈碱受体拮抗剂可以抑制鸡巩膜软骨细胞中 DNA 和糖胺聚糖的合成，从而影响巩膜的重塑，达到抑制近视发展的作用[9]，但是在此实验中应用的大剂量毒蕈碱受体拮抗剂对软骨细胞是有毒性作用的，而且这个实验结果也没有排除毒蕈碱受体拮抗剂对视网膜作用的可能，所以毒蕈碱受体拮抗剂通过作用巩膜来抑制近视的观点还存在疑问。

在一项对树鼩的实验中发现，将具有高度选择性的毒蕈碱拮抗剂 MT3（M4 受体拮抗剂）和 MT7（M1 受体拮抗剂）以低浓度注射进树鼩玻璃体可以有效减

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

缓其形觉剥夺近视的发展，这个实验也证明了毒蕈碱受体拮抗剂的对哺乳动物形觉剥夺近视的抑制作用与 M1,M4 受体信号传导途径有关[10]。

Hui-Ju Lin 等在研究中克隆出了编码不同毒蕈碱受体蛋白（M1-M5）的五种受体基因（CHRM1-CHRM5），并检测受体基因的拷贝数变异（CNVs），将形觉剥夺近视的叙利亚仓鼠分为三组：高度近视组（6-10D），严重高度近视组（≥10D），对照组（≤0.5D），发现 CHRM3 的 CNVs 在三组之间显示显著差异（p=0.005），在阿托品治疗后巩膜中 M3 受体表达上调，治疗后下调，研究提示了 M3 受体在近视发病机制以及阿托品抑制近视发展中的重要作用[11]。

1.2　多巴胺受体激动剂　多巴胺属于儿茶酚胺类物质，是中枢神经系统中一种重要的神经递质。多巴胺神经元在摄取酪氨酸后，由酪氨酸羟化酶将其转化为左旋多巴，然后经过酪氨酸脱羧酶的作用转化为多巴胺[12]，之后多巴胺可以与相应受体结合，启动信号传导途径，激活或者抑制 cAMP 并调控钙信号。3，4-二羟基苯乙酸（DOPAC）是视网膜多巴胺的主要代谢产物，它在视网膜和玻璃体中的表达反映了多巴胺释放的水平[13]。多巴胺在视网膜中也是一种重要的神经递质，由视网膜中的无长突细胞和内网状层细胞及网间细胞分泌[14, 15]。在形觉剥夺的鸡眼，多巴胺的代谢改变局限于诱发近视的视网膜区域，玻璃体中多巴胺含量是视网膜的十分之一，脉络膜为三分之一，巩膜则为二十分之一[16]。多巴胺作为神经递质可以通过影响视网膜信号传导，使视网膜分泌各种生长因子，来调控眼睛的生长，其中包括调节巩膜细胞外基质蛋白、巩膜胶原酶、基质金属蛋白酶以及抑制物等与巩膜生长及重塑相关的蛋白基因表达，调节巩膜生长，以抑制近视的发展。

多巴胺主要通过两个受体家族产生作用：D1 样受体（包括 D1 和 D5，刺激腺苷酸环化酶增加第二信使 cAMP 的产生）和 D2 样受体（包括 D2、D3 和 D4，减少 cAMP 的产生）[17]。在很多脊椎动物内层和外层视网膜上的神经元可以检测到这两个家族的受体，D1 样受体存在于双极、无长突、水平和神经节细胞[18]，在光感受器和视网膜色素上皮细胞中可发现 D2 样受体[19]。D2 受体特异性激动剂喹吡罗可以抑制形觉剥夺近视而 D1 受体特异性激动剂 SKF-38393 没有作用[20, 21]。另外 D2 受体拮抗剂氟哌啶醇和螺旋哌丁苯都抑制阿朴吗啡的抗近视发

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

展作用，而 D1 受体拮抗剂 SCH23390 没有这个效果[21, 22]。这些都说明了多巴胺可能是通过 D2 样受体机制发挥作用，也有其他一些实验证据与此不符，多巴胺的作用机制需要更多的研究来探索。

1.3　7-甲基黄嘌呤（7-MX）　7-MX 是一种非选择性腺苷受体（ADOR）的拮抗剂，是咖啡因和可可碱的代谢产物，分别调节视网膜和巩膜中的多巴胺和乙酰胆碱受体[23]。腺苷受体存在四种亚型，有 A1、A2A、A2B 和 A3，而在豚鼠的巩膜、脉络膜、视网膜色素上皮和视网膜中可以发现所有四种亚型[24]。它们都是 G 蛋白偶联受体，与经典第二信使途径 cAMP 产生的调节或者磷脂酶 C 的途径偶联，其中 A1 受体可以抑制如多巴胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱等神经递质的释放，而 A2 受体则是促进作用[25]。已知多巴胺的作用机制很可能是通过 D2 样受体[21, 22]，在中枢神经系统中腺苷 A2A 受体和多巴胺 D2 受体作用有一定的联系，抑制 A2A 可以增强突触后 D2 受体的传递[26]，D2 受体的激活也可以拮抗 A2A 受体的激活，D2 受体的阻断可以使 A2A 受体激活[27]。

口服 7-MX 可以增加兔巩膜中胶原蛋白的浓度和胶原蛋白纤维的直径，增加了胶原纤维的密度和厚度从而加强了兔巩膜，降低了轴向延长的可能[23]。在另一项更近的对单眼形觉剥夺近视的兔模型研究发现，在持续 30 天的时间里喂食 7-MX（30mg/kg），可以通过重塑后巩膜来抑制其形觉剥夺近视的发展，但是对于具体涉及哪种亚型及相关的作用位点并没有给出结论[28]。结合以上实验，可以知道，7-MX 抑制近视的作用很可能是通过调整巩膜重塑来达到抑制眼轴延长，减缓近视发展的作用，同时乙酰胆碱拮抗剂和多巴胺受体激动剂抑制近视的作用也可能是通过 ADOR 来实现。

1.4　降眼压药物　要明确降眼压药物的作用机制，首先需要了解近视与眼压的关系。在早些时候，人们就认为调节机制的异常是导致近视发展的原因，在人们近距离工作时，睫状体的收缩和放松会改变晶状体的形态，从而影响其表面曲率和屈光力[29, 30]，在不断的变化过程中可能持续产生压力传导至眼球壁，并造成眼轴延长。在一项综述中指出，随着眼压的增高，巩膜的胶原合成减少、胶原纤维变化、组织损失、基质金属蛋白酶活性增加、巩膜强度降低[31]。由此可以推断近视眼底的变化是机械牵拉和血管变化的结果。在近视形成后，巩膜已经重

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

塑，对压力的抵抗力降低，这时眼压在巩膜外壁施加的张力更容易导致近视眼轴的延长[32, 33]。所以推测降眼压药物可能是通过降低近视眼眼内压，使其对巩膜造成更小的影响，从而达到减缓眼轴延长和近视进展的效果。

2 控制近视进展的药物

毒蕈碱拮抗剂是近年来研究防治近视药物的焦点，其中包括阿托品、哌仑西平在内的多种药物已被应用于临床实验，并取得了不错的效果。本文主要介绍了阿托品、哌仑西平、消旋山莨菪碱、托吡卡胺的相关实验。

2.1 阿托品 阿托品是一种非选择性的 M 胆碱受体阻滞剂，被广泛认可能延缓近视发展，在临床实践和临床实验中已经占据了主导地位。它可以阻断 M 胆碱受体，松弛瞳孔括约肌和睫状肌，有扩瞳的效果。

时至今日，近视发生的病理机制及阿托品抗近视作用的途径仍不十分明确。大多数研究认为阿托品作用于近视的机制主要分为两种：通过麻痹睫状肌的调节机制和作用于视网膜或者巩膜毒蕈碱受体的非调节机制。在人们发现非调节机制与近视的关系之前，认为阿托品是通过拮抗睫状肌上的 M 型受体，使紧张的睫状肌完全麻痹失去原有的调节张力的作用，从而缓解近视的进一步发展。然而许多关于动物的研究结果与此观点不符。例如在 N A McBrien 等的一项对雏鸡的研究中，剥夺了雏鸡的左眼视力，将其分为三组，并分别在其玻璃体中注射阿托品与生理盐水，并留一组不做处理作为对照组，结果显示在 8 天时间里，注射阿托品的雏鸡近视眼相对轴向伸长为 0.21mm，而注射生理盐水与对照组的为 1.04mm 和 1.00mm，因为雏鸡的睫状体肌为横纹肌，主要受体为 N 受体，并且实验发现在雏鸡玻璃体注射阿托品并不会减少卡巴胆碱或者光诱导的瞳孔收缩，所以实验结果表明了阿托品可能是通过非调节机制抑制实验诱导的雏鸡近视眼发展[34]。

对于阿托品的具体作用靶点，仍存在争论，主要的观点有两种，一种观点认为阿托品的作用位点位于视网膜，通过多巴胺途径影响视网膜信号传导，进而干预眼球发育，另一种观点认为阿托品作用位点在巩膜，通过影响巩膜 DNA 和糖胺聚糖的合成，从而控制巩膜组织的生长[9]。在哺乳动物中，视网膜，脉络膜

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

和巩膜存在所有五种毒蕈碱受体，而作为广谱的 M 胆碱受体阻滞剂，阿托品对五种毒蕈碱受体亚型（M1、M2、M3、M4 和 M5）都有较高的亲和力[10, 35]。对树鼩的实验中已经证明了毒蕈碱受体拮抗剂的抗近视作用与 M1,M4 受体信号传导途径有关[10]，此实验中使用的受体拮抗剂浓度在低纳摩尔范围，而在之前的药物研究中，已知可以作用于脉络膜或者巩膜毒蕈碱受体并产生功能的浓度在微微摩尔范围[36]，因此这个实验为阿托品的作用部位在视网膜上提供了证据。Neville A McBrien 等的研究中，在玻璃体中注射 MT3 可以抑制雏鸡的近视，相比较之下 MT7 没有表现出对雏鸡近视的抑制作用。进一步确定了在缺少 M1 受体的雏鸡实验中，毒蕈碱受体拮抗剂主要通过 M4 受体介导的机制抑制近视发展，并指出作用部位最可能位于视网膜[37]。总之，目前阿托品的详细作用机制和确切作用的部位仍不清楚，并且存在许多争议。

研究显示，不同浓度的阿托品均有一定的控制近视发展的作用。1%浓度的阿托品：Chua 等在 2006 年的一项实验中使用的是浓度为 1%的阿托品滴眼液，将 400 名屈光度在-1.00D 至-6.00D 的 6-12 岁亚洲儿童分为两组，其中一组每晚 1%阿托品点眼一次，另一对照组则给予安慰剂，持续 2 年后，346 名儿童完成了研究，安慰剂治疗对照组的近视和眼轴延长的平均进展分别为-1.20+/-0.69 D 和 0.38+/-0.38 mm，而在阿托品治疗的眼睛中，近视进展仅为-0.28+/-0.92 D，证明局部 1%阿托品点眼可以有效减缓亚洲 6-12 岁中低度近视儿童近视的发展和眼轴的增长[38]。在另外一项为期一年的研究中，对近视儿童（5-10 岁）外用 1%的阿托品乳膏也表现出了延缓中重度近视发展的作用[39]。

0.5%浓度的阿托品：在一项为期 3 年的随访研究中，对近视进展≥1D/年或近视≤2.5D 的儿童（5-16 岁）使用 0.5%的阿托品，每晚睡前点眼，124 名患者中有 89 名在 3 年随访中坚持治疗，在第一年的治疗后就显示出了延缓近视进展抑制眼轴增长的效果，虽然在第二年和第三年的效果下降，但在研究的最后一年仍有 61%的儿童近视进展小于 0.5D，74%的儿童眼轴延长小于 0.2mm，并且在研究中还提到了年龄对阿托品疗效的影响，以参与研究时的年龄为准，在 10 岁以上儿童表现出了更稳定的疗效[40]。这个研究认为相对较高浓度的阿托品可以作为近视进展比较迅速的儿童的治疗选择。尽管此研究存在部分局限性，比如在不加干预的情况下，随着年龄的增长，近视的发展速度本就会减缓，但 0.5%浓度

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

的阿托品确实表现出了不错的延缓近视发展的作用。Y F Shih 等的一项临床研究中，比较了 0.5%，0.25%，0.1%的疗效，结果显示三种浓度的阿托品都有抑制近视发展的效果，单从疗效来说，0.5%浓度的阿托品效果更明显[41]。

0.1%浓度的阿托品：在验证过了 1%浓度的阿托品疗效后，考虑到 1%浓度的阿托品存在的部分副作用，Audrey Chia 等在 2012 年的研究中比较了三种低浓度阿托品的疗效，分别是 0.5%，0.1%和 0.01%浓度的阿托品。结果显示了在持续 2 年的治疗后，0.5%，0.1%和 0.01%组的近视进展分别是-0.30+/-0.60 D，-0.38+/-0.60D 和-0.49+/-0.63D。在三个组中近视的进展差值 0.19D 和眼轴变化差值 0.14mm 比较小，没有明显的临床意义。相比较而言，0.01%浓度的阿托品对眼睛调节和瞳孔的影响更小，并且有相近的疗效，故 0.01%浓度的阿托品可能更适合作为治疗近视的药物来使用[42]。

但是，阿托品的治疗也有不足的地方。长期应用高浓度阿托品后，用药停止可能会导致反弹效应，在 Audrey Chia 的一项后续临床研究中[43]，对接受 0.5%，0.1%和 0.01%浓度的阿托品治疗 2 年的儿童进行观察，发现在停药后的 1 年内，相较于 0.1%组（-0.68+/-0.45D）和 0.01%组（-0.28+/-0.33D，$p<0.001$），0.5%组的儿童近视进展更快（-0.87+/-0.52D）。而与 0.01%组相比（0.19+/-0.13mm，$p<0.001$），0.5%组（0.35+/-0.20mm）和 0.1%组（0.33+/-0.18mm）的眼轴增长也更多。在停药 36 个月后，0.5%组，0.1%组和 0.01%组的球镜度数增加分别为（-1.15+/-0.81D）、（-1.04+/-0.83D）和（-0.72+/-0.72D）。研究结果显示，与 0.5%和 0.1%浓度的阿托品相比，0.01%浓度的阿托品停药后近视反弹更小。

低浓度的阿托品与高浓度阿托品的最大差别并不在于疗效，在实验中低浓度阿托品表现出了更小的副作用，反弹效应也更少，从风险和收益的关系来说，显然选择低浓度阿托品治疗儿童近视更为合适[44-46]。在 Chia A 等人整个 5 年的临床研究中[47]，指出了 0.01%浓度的阿托品减缓近视发展安全且有效。阿托品也并不是对所有近视儿童都有效，Jeffrey Cooper 等的研究还发现，受阿托品影响较小的儿童有以下特征：（1）父母均近视；（2）近视发生得较早；（3）近视的进展大于平均 0.66D/年[48]。

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

另外，使用阿托品也有一定的副作用，轻度的可以出现皮肤瘙痒和眼睑红斑，严重的变态反应性角膜结膜炎及皮疹也会出现。局部阿托品滴眼液作为控制近视的药物经常应用于年龄较小的儿童，因为患者体型小，所以也要注意有发生全身毒性反应的可能，例如皮肤干燥，烦躁，不安，心动过速等。

就目前的研究进程来看[47]，0.01%浓度的阿托品有相对令人满意的表现，有较小的副作用且有明显的减缓近视发展的效果。

2.2　哌仑西平　哌仑西平是毒蕈碱乙酰胆碱受体 M1 的拮抗剂，与受体 M1 亚型有较高的亲和力，但同时它也与 M4 受体有一部分的亲和力，在胃肠的作用上可以体现出来[10]。

早在 1991 年，就发现哌仑西平是一种可以延缓近视发展的药物[49]。而后在各种动物模型研究中哌仑西平对近视发展的抑制作用已经明确，其中包括新生的恒河猴，治疗结果表明了毒蕈碱受体参与出生后眼睛的生长调节[50]。在树鼩的研究中，每日局部 5%哌仑西平点眼（约 5000μg）显示出了与阿托品相当的减缓形觉剥夺近视发展的效果，并且结果表明哌仑西平是通过非调节机制影响实验动物近视的发展[51]。在形觉剥夺近视的雏鸡玻璃体注射哌仑西平相比结膜下注射，有更好的防止眼轴增长的作用，并存在剂量依赖关系[52]。但是有研究发现，雏鸡的眼和脑组织中没有 M1 mRNA 表达的证据，也没有检测到 M1 基因和启动子，雏鸡模型中确实不具备 M1 受体，也表明哌仑西平不可能通过 M1 受体来实现对近视的抑制作用[53]。喜巴辛是 M4 受体拮抗剂，也是以剂量依赖的方式抑制雏鸡的近视，小于 200μg 剂量的喜巴辛没有明显的抑制，而 800μg 就有完全的抑制作用，这提示哌仑西平可能是通过 M4 受体来减缓雏鸡近视的发展[54]。

哌仑西平凝胶的散瞳和麻痹睫状肌的作用相对较小[55]。在 Donald T H Tan 等的一项多中心双盲临床试验中，将等效球镜（SE）在-0.75D 至-4.00D 的 6-12 岁学龄期儿童分为三组，即凝胶/凝胶组（每日接受 2%哌仑西平凝胶治疗 2 次），安慰剂/凝胶组（晚上接受 2%哌仑西平凝胶治疗 1 次），安慰剂/安慰剂组（每日接受安慰剂治疗 2 次），研究开始时平均屈光为-2.4+/-0.9 D，在 1 年后，凝胶/凝胶组、安慰剂/凝胶组和安慰剂/安慰剂组分别平均增加 0.47D、0.70D 和 0.84D（凝胶/凝胶组与安慰剂/凝胶组相比 $p<0.001$），同时并没有表现出与眼部相关

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

的副作用，2%哌仑西平凝胶表现出了有效且安全的减缓近视发展的作用[56]。Siatkowski 等的一项对 8-12 岁患有近视儿童的对照实验中，同样每日接受 2%哌仑西平凝胶治疗 2 次，1 年之后，哌仑西平组屈光度平均增加 0.26D，而安慰剂组则是 0.53D（p＜0.001），而且在给药之后瞳孔散大幅度小（给药后 15 分钟平均扩张 1.3mm，给药后 12 小时平均扩张 0.5mm），117 名接受哌仑西平治疗的患者中只有 5 人因出现过度的抗毒蕈碱作用而停止治疗，2%哌仑西平凝胶在 1 年治疗期内再次表现出了减缓近视发展的有效性和安全性[57]，其中 53 名哌仑西平组的患者和 31 名安慰剂组的患者继续接受了第 2 年的治疗，在 2 年时，哌仑西平组的近视平均增加 0.58 D，安慰剂组的屈光度平均增加 0.99D(p = 0.008)，证明了 2%哌仑西平在 2 年治疗期内同样安全有效[58]。

在 2019 年的一项给雏鸡玻璃体注射阿托品和哌仑西平的实验发现，在中午给药有更好的抑制眼轴增长的效果，这一个发现会给治疗近视儿童的给药时间有一定的参考[59]。Dai, S.Z.等人对雏鸡的研究中，接受每日结膜下注射哌仑西平的雏鸡眼轴长明显低于单纯形觉剥夺组，证明哌仑西平结膜下给药可以抑制形觉剥夺性近视，且该实验也指出是通过调节巩膜纤维组织中基质金属蛋白酶 2（MMP-2）和金属蛋白酶抑制剂（TIMP-2）的表达来发挥作用[60]。

如前文所示，目前的证据显示 2%哌仑西平可以有效控制近视发展，同时也有较好的安全性。相较于动物实验，临床实验相对较少，未来需要更多的临床实验作为证据支持其防治近视的疗效，而且其作用机制尚不十分明确。

2.3 消旋山莨菪碱 消旋山莨菪碱是一种非选择性毒蕈碱受体拮抗剂，化学结构与阿托品非常相似，点眼会使瞳孔散大，经常用于治疗消化系统疾病。

部分研究表明，用消旋山莨菪碱对控制近视方面也有疗效。2013 年在上海进行的一项研究，对 150 名 6-12 岁的青少年近视患者，每天使用两次 0.5%的消旋山莨菪碱滴眼液点眼，并合并睡觉前滴 1%阿托品，持续到第二年，发现有明显的限制眼轴增长的作用，延缓近视的进展[61]。

相较于阿托品，消旋山莨菪碱的效果平缓一些，是一种相对弱的非选择性 M 胆碱能受体拮抗剂，也有研究发现，在雏鸡玻璃体腔注射消旋山莨菪碱抑制近视的效果与阿托品及哌仑西平仍存在一定差距[62]。

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

2.4 托吡卡胺 托吡卡胺同样是抗胆碱药，有和阿托品类似的作用，是 M2 受体拮抗剂，特点是在眼内通透性良好，组织扩散力强，作用时间短，起始迅速，能在较短时间内麻痹松弛睫状肌，快速散大瞳孔，作为快速散瞳药目前已在临床上广泛应用。

在一项研究不同浓度阿托品控制儿童近视效果的研究中，0.5%的托吡卡胺作为对照组，所表现出来的平均近视进展率（1.06+/-0.61 D/Y）明显高于 0.5%阿托品组（0.04+/-0.63 D/Y），0.25%阿托品组（0.45+/-0.55 D/Y），0.1%阿托品组（0.47+/-0.91 D/Y）（$p<0.001$）[41]。2003 年的研究测试了不同的毒蕈碱受体拮抗剂对实验性近视的抑制作用，其中托吡卡胺的效果不如阿托品及哌仑西平[62]。

托吡卡胺作为一种治疗假性近视的药物，它可以有效解除调节痉挛和麻痹，且有比较不错的安全性，其效果已经得到肯定。但是目前依然欠缺治疗近视的临床药物实验，其用量和控制近视的疗效需要得到进一步确定。

2.5 多巴胺受体激动剂 阿扑吗啡是一种化学结构与多巴胺相似的强效多巴胺受体激动剂，可以治疗帕金森，有强烈的催吐作用。同时它还保留部分吗啡的药理性质，有轻微的镇痛和呼吸抑制作用。有研究显示阿扑吗啡对 D2 受体的亲和力是 D1 受体的 22 倍[63]，而且其抑制形觉剥夺性近视也是通过 D2 受体。形觉剥夺近视的雏鸡眼中多巴胺及其代谢产物 3，4-二羟基苯乙酸含量下降，雏鸡结膜下注射非选择性多巴胺受体激动剂阿朴吗啡可以产生剂量依赖性的抗近视作用，高剂量的阿朴吗啡可以完全抑制眼轴伸长[15]。在玻璃体腔内注射阿朴吗啡也可以对雏鸡的形觉剥夺近视和晶状体诱导性近视产生抑制，这两种实验近视的抑制都证明了多巴胺能机制的存在，另外在实验中玻璃体单独注射阿托品显示出了更好的抑制近视的效果，且效果好于阿朴吗啡和阿托品的联合用药[64]。

另外值得一提的是光照对多巴胺分泌及近视的影响，一项对雏鸡的实验中，在光照强度不至于伤害眼睛的前提下，通过改变光照强度来观察对眼睛的保护作用[65]，并且已经有动物实验研究证明视网膜中多巴胺水平的增加是强光对眼睛提供保护作用的原因[66]。螺旋哌丁苯是一种有高亲和力的 D2 受体拮抗剂，每

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

日玻璃体注射螺旋哌丁苯可以抑制这种保护作用，这个发现就说明了多巴胺介导了光线对形觉剥夺近视的保护作用[67]。

多巴胺受体激动剂在动物实验中抑制近视发展的效果是显著的，同很多药物一样，缺乏相关临床研究。但是流行病学的研究表明，户外活动的时间越长，孩子近视的几率越低，这就与视网膜多巴胺途径有关。

2.6　7-甲基黄嘌呤　在 2011 年的一项实验中，对单眼形觉剥夺近视的豚鼠喂食 7-MX，在对照组中相较于对侧眼，21 天后可以发现发生了近视、轴向伸长，后巩膜变薄且后巩膜纤维直径变小，而喂食了 7-MX 的豚鼠中形觉剥夺近视眼和对侧眼的后巩膜都增厚了，近视和眼轴增长更少[68]。Li-Fang Hung 等的一项实验将恒河猴作为实验对象[69]，每天口服两次 100mg/kg 的 7-MX 可以抑制由远视离焦产生的轴性近视，这个发现显示出了 7-MX 在人类近视治疗中的潜力和价值。

目前有一项临床实验分析了 7-MX 的疗效，是一个随机对照研究，分析了 7-MX 对患近视儿童 36 个月的影响，发现 7-MX 在治疗过程中延缓了近视的发展和眼轴的增长，而停止治疗后，近视会继续发展，眼轴也会增长[70]。相比阿托品和哌仑西平，7-MX 的副作用小得多，是相对安全的。有实验对 7-MX 的慢性毒性进行了评估，在大鼠皮下注射，并分不同的剂量口服，结果显示，在 180 天的实验中，咖啡因与可可碱有着较高的死亡率，而 7-MX 并无死亡率和毒性体征，这也是 7-MX 可以作为一种相对安全的防控近视发展药物的证据[71]。

2.7　降眼压药物　溴莫尼定是一种 α 肾上腺素能激动剂，能够降低眼压，抑制房水生成并促进房水流出[72]。2017 年的一项关于晶体诱导近视的豚鼠研究中，将单独使用溴莫尼定或与哌仑西平联合使用抑制近视的疗效作了比较，结果显示单独使用 0.1%溴莫尼定和单独使用 0.2%溴莫尼定，溴莫尼定和哌仑西平联合使用都可以抑制近视发展，也指出了短暂或者持续的眼压升高是近视发展的可能机制，也是未来近视治疗的关键[73]。

噻吗洛尔是一种 β 肾上腺素能受体阻滞剂，在 2000 年一项实验中，对正常和近视的雏鸡应用 0.5%噻吗洛尔，眼压明显降低，但并没有抑制近视的发展[74]。卡替洛尔同样是 β 肾上腺素能受体阻滞剂，给予豚鼠每日一滴 2%的卡替洛尔，

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

结果显示，无论该豚鼠有没有晶状体诱导近视，滴用卡替洛尔降低的眼压与眼轴的变化没有显著相关性[75]。在另一项将豚鼠作为实验对象的研究中，拉坦前列素却表现出了延缓近视发展的作用[33]。

动物实验中这些结果的差异有各种原因，比如在雏鸡的眼睛中存在软骨，所以它可以比豚鼠更能抵抗眼压带来的波动。不同的降眼压药物降低眼压的效力和机制也存在不同，另外药效学，特异性受体的差异也可能导致不同的实验结果。总的来说，近视进展和眼压之间的关系还存在争议，各个实验结果有很多矛盾的地方，未来的研究需更多关注降眼压药物抑制近视的机制。

3 总结

近视是一种由环境和遗传因素引起的多因素疾病。因为近视生长的调节因素多种多样，对于控制近视的药物治疗或基因治疗，确定巩膜还是视网膜是治疗目标是很重要的。近视发病机制的学说也有很多，发病的机制尚未完全清楚，加上针对人类临床试验研究相对较少，都是限制近视药物研发的原因。近视除了药物治疗外，其他的治疗方法还有很多，但是不管从患者意愿还是治疗方案的实施来看，药物治疗还存在着很大的发展空间。就目前来说，局部应用低浓度的阿托品滴眼液是治疗近视最有效、副作用最小的选择。与阿托品相似的抗胆碱能药物有一定的控制近视发展的效果，且副作用较小，这使得人们越来越关注相对选择性胆碱受体阻滞剂的研究。有更好的长期疗效，更少的副作用，更少的停药之后的近视反弹，是研究近视药物追求的下一个目标。所有有关近视预防的研究表明，多参与户外活动，减少用眼，避免眼睛疲劳仍然是最好的预防近视的方法。

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

参考文献

[1]. Holden, B.A., et al., Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. Ophthalmology, 2016. 123(5): p. 1036-42.

[2]. Gil, D.W., et al., Muscarinic receptor subtypes in human iris-ciliary body measured by immunoprecipitation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997. 38(7): p. 1434-42.

[3]. Collison, D.J., et al., Characterization of muscarinic receptors in human lens cells by pharmacologic and molecular techniques. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. 41(9): p. 2633-41.

[4]. Friedman, Z., S.F. Hackett and P.A. Campochiaro, Human retinal pigment epithelial cells possess muscarinic receptors coupled to calcium mobilization. Brain Res, 1988. 446(1): p. 11-6.

[5]. Barathi, V.A., S.R. Weon and R.W. Beuerman, Expression of muscarinic receptors in human and mouse sclera and their role in the regulation of scleral fibroblasts proliferation. Mol Vis, 2009. 15: p. 1277-93.

[6]. Qu, J., et al., The presence of m1 to m5 receptors in human sclera: evidence of the sclera as a potential site of action for muscarinic receptor antagonists. Curr Eye Res, 2006. 31(7-8): p. 587-97.

[7]. Mitchelson, F., Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on ocular function. Handb Exp Pharmacol, 2012(208): p. 263-98.

[8]. Martins, R.A. and R.A. Pearson, Control of cell proliferation by neurotransmitters in the developing vertebrate retina. Brain Res, 2008. 1192: p. 37-60.

[9]. Lind, G.J., et al., Muscarinic acetylcholine receptor antagonists inhibit chick scleral chondrocytes. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. 39(12): p. 2217-31.

[10]. Arumugam, B. and N.A. McBrien, 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): p. 5827-37.

[11]. Lin, H.J., et al., Muscarinic acetylcholine receptor 3 is dominant in myopia progression. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. 53(10): p. 6519-25.

[12]. Zhou, X., et al., Dopamine signaling and myopia development: What are the key challenges. Prog Retin Eye Res, 2017. 61: p. 60-71.

[13]. Megaw, P., I. Morgan and M. Boelen, Vitreal dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) as an index of retinal dopamine release. J Neurochem, 2001. 76(6): p. 1636-44.

[14]. Frederick, J.M., et al., Dopaminergic neurons in the human retina. J Comp

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

Neurol, 1982. 210(1): p. 65-79.

[15]. Stone, R.A., et al., Retinal dopamine and form-deprivation myopia. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. 86(2): p. 704-6.

[16]. Ohngemach, S., G. Hagel and F. Schaeffel, Concentrations of biogenic amines in fundal layers in chickens with normal visual experience, deprivation, and after reserpine application. Vis Neurosci, 1997. 14(3): p. 493-505.

[17]. Witkovsky, P., Dopamine and retinal function. Doc Ophthalmol, 2004. 108(1): p. 17-40.

[18]. Veruki, M.L. and H. Wassle, Immunohistochemical localization of dopamine D1 receptors in rat retina. Eur J Neurosci, 1996. 8(11): p. 2286-97.

[19]. Rohrer, B. and W.K. Stell, Localization of putative dopamine D2-like receptors in the chick retina, using in situ hybridization and immunocytochemistry. Brain Res, 1995. 695(2): p. 110-6.

[20]. McCarthy, C.S., et al., Dopaminergic agents affect the ability of brief periods of normal vision to prevent form-deprivation myopia. Exp Eye Res, 2007. 84(1): p. 100-7.

[21]. Nickla, D.L., K. Totonelly and B. Dhillon, Dopaminergic agonists that result in ocular growth inhibition also elicit transient increases in choroidal thickness in chicks. Exp Eye Res, 2010. 91(5): p. 715-20.

[22]. Rohrer, B., A.W. Spira and W.K. Stell, Apomorphine blocks form-deprivation myopia in chickens by a dopamine D2-receptor mechanism acting in retina or pigmented epithelium. Vis Neurosci, 1993. 10(3): p. 447-53.

[23]. Trier, K., et al., Biochemical and ultrastructural changes in rabbit sclera after treatment with 7-methylxanthine, theobromine, acetazolamide, or L-ornithine. Br J Ophthalmol, 1999. 83(12): p. 1370-5.

[24]. Cui, D., et al., Adenosine receptor protein changes in guinea pigs with form deprivation myopia. Acta Ophthalmol, 2010. 88(7): p. 759-65.

[25]. Schulte, G. and B.B. Fredholm, Signalling from adenosine receptors to mitogen-activated protein kinases. Cell Signal, 2003. 15(9): p. 813-27.

[26]. Fredholm, B.B., et al., Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. Pharmacol Rev, 1999. 51(1): p. 83-133.

[27]. Cunha, R.A., Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. Neurochem Int, 2001. 38(2): p. 107-25.

[28]. Nie, H.H., et al., Effects of 7-methylxanthine on form-deprivation myopia in pigmented rabbits. Int J Ophthalmol, 2012. 5(2): p. 133-7.

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

[29]. Kaur, S., et al., Diplopia after Excessive Smart Phone Usage. Neuroophthalmology, 2019. 43(5): p. 323-326.

[30]. Drexler, W., et al., Eye elongation during accommodation in humans: differences between emmetropes and myopes. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. 39(11): p. 2140-7.

[31]. McMonnies, C.W., An examination of the relation between intraocular pressure, fundal stretching and myopic pathology. Clin Exp Optom, 2016. 99(2): p. 113-9.

[32]. Nickla, D.L., Ocular diurnal rhythms and eye growth regulation: where we are 50 years after Lauber. Exp Eye Res, 2013. 114: p. 25-34.

[33]. El-Nimri, N.W. and C.F. Wildsoet, Effects of Topical Latanoprost on Intraocular Pressure and Myopia Progression in Young Guinea Pigs. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018. 59(6): p. 2644-2651.

[34]. McBrien, N.A., H.O. Moghaddam and A.P. Reeder, Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993. 34(1): p. 205-15.

[35]. McBrien, N.A., W.K. Stell and B. Carr, How does atropine exert its anti-myopia effects? Ophthalmic Physiol Opt, 2013. 33(3): p. 373-8.

[36]. Cottriall, C.L., et al., Prevention of form-deprivation myopia with pirenzepine: a study of drug delivery and distribution. Ophthalmic Physiol Opt, 1999. 19(4): p. 327-35.

[37]. McBrien, N.A., et al., The M4 muscarinic antagonist MT-3 inhibits myopia in chick: evidence for site of action. Ophthalmic Physiol Opt, 2011. 31(5): p. 529-39.

[38]. Chua, W.H., et al., Atropine for the treatment of childhood myopia. Ophthalmology, 2006. 113(12): p. 2285-91.

[39]. Fan, D.S., et al., Topical atropine in retarding myopic progression and axial length growth in children with moderate to severe myopia: a pilot study. Jpn J Ophthalmol, 2007. 51(1): p. 27-33.

[40]. Polling, J.R., et al., A 3-year follow-up study of atropine treatment for progressive myopia in Europeans. Eye (Lond), 2020. 34(11): p. 2020-2028.

[41]. Shih, Y.F., et al., Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. J Ocul Pharmacol Ther, 1999. 15(1): p. 85-90.

[42]. Chia, A., et al., Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). Ophthalmology, 2012. 119(2): p. 347-54.

[43]. Chia, A., et al., Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. Am J Ophthalmol, 2014. 157(2): p. 451-457.e1.

[44]. Morgan, I.G. and M. He, An Important Step Forward in Myopia Prevention: Low-Dose Atropine. Ophthalmology, 2016. 123(2): p. 232-233.

[45]. Gong, Q., et al., Efficacy and Adverse Effects of Atropine in Childhood Myopia: A Meta-analysis. JAMA Ophthalmol, 2017. 135(6): p. 624-630.

[46]. Leo, S.W., Current approaches to myopia control. Curr Opin Ophthalmol, 2017. 28(3): p. 267-275.

[47]. Chia, A., Q.S. Lu and D. Tan, Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. Ophthalmology, 2016. 123(2): p. 391-399.

[48]. Cooper, J. and A.V. Tkatchenko, A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. Eye Contact Lens, 2018. 44(4): p. 231-247.

[49]. Stone, R.A., T. Lin and A.M. Laties, Muscarinic antagonist effects on experimental chick myopia. Exp Eye Res, 1991. 52(6): p. 755-8.

[50]. Tigges, M., et al., Effects of muscarinic cholinergic receptor antagonists on postnatal eye growth of rhesus monkeys. Optom Vis Sci, 1999. 76(6): p. 397-407.

[51]. Cottriall, C.L. and N.A. McBrien, The M1 muscarinic antagonist pirenzepine reduces myopia and eye enlargement in the tree shrew. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996. 37(7): p. 1368-79.

[52]. Leech, E.M., C.L. Cottriall and N.A. McBrien, Pirenzepine prevents form deprivation myopia in a dose dependent manner. Ophthalmic Physiol Opt, 1995. 15(5): p. 351-6.

[53]. Yin, G.C., A. Gentle and N.A. McBrien, Muscarinic antagonist control of myopia: a molecular search for the M1 receptor in chick. Mol Vis, 2004. 10: p. 787-93.

[54]. Cottriall, C.L., H.T. Truong and N.A. McBrien, Inhibition of myopia development in chicks using himbacine: a role for M(4) receptors? Neuroreport, 2001. 12(11): p. 2453-6.

[55]. Bartlett, J.D., et al., A tolerability study of pirenzepine ophthalmic gel in myopic children. J Ocul Pharmacol Ther, 2003. 19(3): p. 271-9.

[56]. Tan, D.T., et al., One-year multicenter, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. Ophthalmology, 2005. 112(1): p. 84-91.

[57]. Siatkowski, R.M., et al., Safety and efficacy of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia: a 1-year, multicenter, double-masked, placebo-controlled parallel study. Arch Ophthalmol, 2004. 122(11): p. 1667-74.

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

[58]. Siatkowski, R.M., et al., Two-year multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. J AAPOS, 2008. 12(4): p. 332-9.

[59]. Nickla, D.L., 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: p. 5-14.

[60]. Dai, S.Z., J.W. Zeng and L.Y. Wang, [Effect of pirenzepine on form deprivation myopia in chicks and its possible mechanism]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2006. 42(1): p. 42-7.

[61]. Han, W.T., A. Rong and W. Xu, [Combination with different anticholinergic eyedrops for the treatment of children myopia]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019. 99(24): p. 1859-1863.

[62]. Luft, W.A., Y. Ming and W.K. Stell, Variable effects of previously untested muscarinic receptor antagonists on experimental myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. 44(3): p. 1330-8.

[63]. Huppe-Gourgues, F., et al., Effects of the intravitreal administration of dopaminergic ligands on the b-wave amplitude of the rabbit electroretinogram. Vision Res, 2005. 45(2): p. 137-45.

[64]. Schmid, K.L. and C.F. Wildsoet, Inhibitory effects of apomorphine and atropine and their combination on myopia in chicks. Optom Vis Sci, 2004. 81(2): p. 137-47.

[65]. Karouta, C. and R.S. Ashby, Correlation between light levels and the development of deprivation myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. 56(1): p. 299-309.

[66]. Rose, K.A., et al., Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. Ophthalmology, 2008. 115(8): p. 1279-85.

[67]. Ashby, R.S. and F. Schaeffel, The effect of bright light on lens compensation in chicks. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. 51(10): p. 5247-53.

[68]. Cui, D., et al., Effects of 7-methylxanthine on the sclera in form deprivation myopia in guinea pigs. Acta Ophthalmol, 2011. 89(4): p. 328-34.

[69]. Hung, L.F., et al., The Adenosine Receptor Antagonist, 7-Methylxanthine, Alters Emmetropizing Responses in Infant Macaques. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018. 59(1): p. 472-486.

[70]. Trier, K., et al., Systemic 7-methylxanthine in retarding axial eye growth and myopia progression: a 36-month pilot study. J Ocul Biol Dis Infor, 2008. 1(2-4): p. 85-93.

[71]. Singh, H., et al., Sub-chronic and chronic toxicity evaluation of 7-methylxanthine: a new molecule for the treatment of myopia. Drug Chem Toxicol,

bmr.202210.00012V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202210.00012
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

2022. 45(3): p. 1383-1394.

[72]. Adkins, J.C. and J.A. Balfour, Brimonidine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension. Drugs Aging, 1998. 12(3): p. 225-41.

[73]. Liu, Y., et al., alpha-adrenergic agonist brimonidine control of experimentally induced myopia in guinea pigs: A pilot study. Mol Vis, 2017. 23: p. 785-798.

[74]. Schmid, K.L., et al., Timolol lowers intraocular pressure but does not inhibit the development of experimental myopia in chick. Exp Eye Res, 2000. 70(5): p. 659-66.

[75]. Dong, L., et al., Lens-induced myopization and intraocular pressure in young guinea pigs. BMC Ophthalmol, 2020. 20(1): p. 343.

bmr.202210.00012V1