doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.153

· 综述 ·

M 受体信号通路在近视发生发展中作用的研究进展

张金木[1],郭滨[1,2],蒋文君[3],刘冬梅[4]
1.山东中医药大学 眼科与视光医学院, 山东 济南 250355
2.山东中医药大学博士后流动站, 山东 济南 250355
3.山东省眼病防治研究院实验中心/山东省中西医结合眼病防治重点实验室, 山东 济南 250002
4.山东中医药大学附属眼科医院 白内障科, 山东 济南 250002

摘要:M 受体参与调节众多眼组织生理活动。研究表明,M 受体可通过调节睫状肌收缩、调控视网膜和脉络膜中近视相关神经递质(如多巴胺)和生长因子(如转化生长因子 β2)的表达来影响巩膜成纤维细胞增殖和基质金属蛋白酶 2 水平,进而影响巩膜重塑和眼轴增长,最终影响近视的发生发展。近年来,大量动物实验及临床研究均证实 M 受体拮抗剂可有效延缓近视进展。论文就不同眼组织(睫状肌、视网膜、脉络膜和巩膜)中 M 受体信号通路在近视发生发展中的作用进行简要综述,以期为近视相关机制研究及临床治疗提供思路。

关键词:近视;M 受体;睫状肌;视网膜;脉络膜;巩膜
中图分类号:R778.1+1　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1673-3770(2024)05-0160-05

引用格式:张金木,郭滨,蒋文君,等. M 受体信号通路在近视发生发展中作用的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2024,38(5):160-164. ZHANG Jinmu, GUO Bin, JIANG Wenjun, et al. Research progress on the role of M receptor signaling pathway in the occurrence and development of myopia[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(5):160-164.

Research progress on the role of M receptor signaling pathway in the occurrence and development of myopia

ZHANG Jinmu[1], GUO Bin[1,2], JIANG Wenjun[3], LIU Dongmei[4]
1. College of Ophthalmology and Optometry, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China
2.Postdoctoral Station of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China
3.Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy/Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Eye Disease, Jinan 250002, Shandong, China
4. Department of Cataract, Eye Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong, China

Abstract:M receptors participate in regulating numerous physiological activities in eye tissues. Studies have shown that M receptors can regulate ciliary muscle contraction, regulate the expression of myopia-related neurotransmitters (such as dopamine) and growth factors (such as transforming growth factor β2) in the retina and choroid, and affect scleral fibroblast proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression, which in turn affects scleral remodeling and axial growth, ultimately affecting the occurrence and development of myopia. In recent years, a large number of animal experiments and clinical studies have confirmed that M receptor antagonists effectively delay the progression of myopia.This article provides a brief review of the role of the M receptor signaling pathway in the occurrence and development of myopia in different eye tissues (ciliary muscle, retina, choroid, and sclera), to provide ideas for the studing of myopia-related mechanisms and clinical treatment.

Key words: Myopia; M receptor; Ciliary muscle; Retina; Choroid; Sclera

眼组织中 M 受体参与调控近视的发生发展过程。M 受体属于 G 蛋白偶联受体家族,包括 M1~M5 亚型,能够产生副交感神经兴奋效应并调节神经信号的传递、平滑肌收缩等重要的生理活动,其在睫状肌、视网膜、脉络膜和巩膜组织中均有广泛表达,可与神经递质乙酰胆碱特异性结合发挥作用,引

收稿日期:2023-04-27
基金课题:国家重点研发计划(2021YFC2702103);山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH393);山东省博士后创新项目(202101012)
通信作者:刘冬梅。E-mail:13854191223@163.com

起眼组织中多巴胺(dopamine, DA)和转化生长因子 β2(transforming growth factor-β2, TGF-β2)等近视相关神经递质和生长因子信号的改变,通过视网膜-脉络膜-巩膜途径影响巩膜重塑和眼轴长度变化,最终影响近视的发生发展。近视的治疗方式较多,药物治疗是目前研究的热点之一,动物实验及临床研究[1-4]均证实 M 受体拮抗剂能有效抑制近视屈光度增加和眼轴长度延长,其中非选择性 M 受体拮抗剂阿托品是迄今为止唯一被应用于临床控制近视的药物。因此,深入探索 M 受体信号通路在近视发生发展中作用机制将有助于更好地防治近视。本文就睫状肌、视网膜、脉络膜和巩膜中的 M 受体信号通路在近视发生发展中作用的研究进展进行简要综述,以期为近视相关机制研究及临床治疗提供思路。

1 睫状肌 M 受体在近视发生发展中的作用

近视的发生发展与睫状肌功能结构异常具有一定相关性,包括睫状肌痉挛、增厚以及纤维生长异常。研究表明[5],长时间近距离用眼会使得睫状肌处于持续收缩状态,易引发痉挛,导致切换为远距离用眼时晶状体不能及时复原,视网膜处于持续离焦状态,诱发近视。睫状肌 M 受体可能参与调控上述过程,副交感神经通过释放神经递质乙酰胆碱、增加睫状肌突触后 M3 受体的表达,使二者特异性结合引起睫状肌收缩并产生调节,调节范围可达 20 D(1 D=1 m^{-1})[6]。而非选择性 M 受体激动剂毛果芸香碱干预后,兔眼睫状肌中 5 种 M 受体的基因和蛋白表达均上调,可诱导约(1.63±0.54)D 的近视[7]。因此睫状肌中的 M 受体在近视发生发展过程中发挥重要作用。

非选择性 M 受体拮抗剂阿托品可导致睫状肌麻痹、调节功能丧失,并抑制近视发展[8],但目前认为阿托品抑制近视发展与麻痹睫状肌无关。阿托品和 M1/M4 受体拮抗剂哌仑西平对小鸡形觉剥夺性近视(form deprivation myopia, FDM)和透镜诱导性近视(lens induced myopia, LIM)的发展均能起到有效抑制作用,其中哌仑西平在中午给药时对近视抑制作用最佳,而阿托品的疗效不会因给药时间的改变而受到影响[9]。临床研究表明低浓度(0.01%或 0.05%)的阿托品能够更好地平衡临床疗效与安全性问题。然而分子实验结果显示,小鸡睫状肌中并无 M 受体的表达[10-11],由此推测 M 受体拮抗剂可选择性作用于眼组织的 M 受体来抑制近视发展,当睫状肌中无 M 受体时依然能达到同样抑制近视的效果,但其具体作用机制还有待进一步研究。

2 视网膜 M 受体在近视发生发展中的作用

M 受体的 5 种亚型在视网膜中均有表达[12],主要存在于视网膜双极细胞、无长突细胞和神经节细胞中,对视网膜发育和视觉信息处理起着重要作用[13],其中 M1 和 M4 受体与近视发生发展过程最为密切。

早在 2006 年,张立华等[14]就在培养的人视网膜色素上皮细胞中发现了 M1 受体的表达,并认为其对近视的发生、发展机制具有一定调控作用。此后,研究者在多个动物近视模型视网膜中证明了 M1 受体这一作用。Laspas 等[15]将小鼠中 M1 受体基因敲除 15 个月后发现,视网膜神经节细胞层中的神经元数量和视神经中的轴突数量明显减少。Liu 等[16]对 FDM 小鼠的固有光敏视网膜神经节细胞进行选择性地消融和激活处理,结果显示视网膜神经节细胞被消融的小鼠近视进展比视网膜神经节细胞被激活的小鼠缓慢。据此推测 M1 受体信号的激活可对视网膜神经节细胞存活具有保护作用,进一步促进了近视的发展。此外,有研究也证实 M1 受体在近视模型中的表达出现变化,其中绿色闪烁光诱导的近视豚鼠与自然光照射的豚鼠相比视网膜中的 M1 受体及其 mRNA 表达都显著降低[17];而在 LIM 豚鼠视网膜中 M1 受体表达则明显升高[18]。动物近视模型中 M 受体水平变化差异可能与近视造模方式有关。另有研究[19]发现 FDM 小鸡玻璃体腔中注射 M4 受体拮抗剂 MT3 后呈剂量依赖性抑制近视发展,并推测近视是由视网膜中 M4 受体改变所引起的。以上结果提示视网膜中 M1 和 M4 受体是控制近视发展的潜在靶点。

研究发现[20],视网膜中 M 受体信号通路改变可进一步影响视网膜中 DA、TGF-β2 等多个近视相关神经递质及生长因子的表达,进而影响近视的发展。DA 与近视发生发展关系密切,在实验性近视动物模型视网膜中水平下降。Mathis 等[21]使用阿托品干预后,结果显示小鸡视网膜中 DA 水平升高,屈光度和眼轴长度变化受到抑制。Thomson 等[22]研究发现,FDM 小鸡玻璃体腔注射氧化震颤素和毛果芸香碱可促进视网膜中 DA 的释放,且抑制了 FDM 的发展,这两种 M 受体激动剂均发挥出与阿托品类似的作用效果,提示 M 受体信号通路的激活或抑制均能通过促进视网膜中 DA 的释放,进而起到抑制近视发展的效果。另有研究发现[23],作为视网膜中的神经递质之一,NO 参与 DA 对实验性近视的调控进程,同时也在阿托品控制近视的发展过

程中发挥作用。因此,M 受体信号可能通过影响下游 DA 信号通路,亦或是与 DA 信号通路共同作用以调控近视的发生发展。此外,研究还发现 M 受体拮抗剂通过阻断视网膜中 M 受体信号通路,可抑制视网膜中 α2 肾上腺素能受体[24]及 γ-氨基丁酸转运蛋白 1[25]的表达,促进视网膜中 TGF-β2 的表达[26],以及增加视网膜中酪氨酸羟化酶阳性细胞的数量[27],进而抑制近视发展进程。综上所述,视网膜 M 受体信号通路在近视发生发展过程中发挥重要作用,并存在与其他多个信号通路相互联系、相互作用的复杂调控机制。

3 脉络膜 M 受体在近视发生发展中的作用

5 种 M 受体亚型在脉络膜中均有表达,但在不同近视动物模型中 M 受体表达趋势存在差异。Tong 等[28]研究结果,显示 FDM 白化兔造模 6 周后,脉络膜中 5 种 M 受体亚型表达均下调,而在 FDM 树鼩脉络膜模型中表达不变。另外在 FDM 小鸡的脉络膜中胆碱乙酰转移酶活性虽然发生了改变,但脉络膜中 M 受体密度和亲和力与正常组相比并没有差异[29]。

脉络膜 M 受体通过响应视网膜离焦改变其厚度以及影响 TGF-β2 的表达而影响近视的发生发展。研究表明[2],M 受体拮抗剂阿托品、哌仑西平均能抑制小鸡 LIM 发展,同时引起脉络膜增厚。临床研究[3-4]也证实,眼睛局部应用阿托品可抑制儿童及青少年近视患者屈光度和眼轴长度进展,并促进脉络膜变厚。既往有研究认为[17],哌仑西平通过影响脉络膜中 M 受体的表达来抑制近视的发展,提示脉络膜中 M 受体信号通路可能参与调控近视发展以及脉络膜厚度变化过程。此外,LI 等[26]研究发现,向 FDM 豚鼠玻璃体腔内注射 MT3 后,脉络膜中 TGF-β2 表达上调,引起基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2,MMP-2)活性增加,抑制细胞外基质(extracellular, ECM)降解,阻止巩膜重塑,进而抑制近视发展。综上所述,M 受体信号通路的改变可进一步影响脉络膜中近视相关因子 TGF-β2 的表达,进而影响近视发展及脉络膜厚度变化过程,但仍需更多研究证明是脉络膜 M 受体直接参与这一过程。

4 巩膜 M 受体在近视发生发展中的作用

周翔天等[30]曾在培养的人巩膜成纤维细胞中发现了 M1 受体的存在,并推测 M1 受体可能参与了近视的眼轴延长及近视屈光度的改变。近年来,动物模型巩膜中 M 受体的研究愈来愈多,Tong 等[7]研究发现兔巩膜组织中 5 种 M 受体均表达。FDM 豚鼠造模 3 周后,后极部巩膜中 M1 和 M4 受体的 mRNA 及蛋白的表达均明显增加[31];而绿色闪烁光刺激豚鼠 8 周后近视眼巩膜中 M1 受体的表达趋势与视网膜中一致,均明显降低[17],提示 M 受体的表达趋势可能受诱导方式和时间影响。与豚鼠相比,小鼠巩膜中除 M1 和 M4 受体之外,M2 和 M3 受体也参与了近视发生发展过程。Barathi 等[32]研究发现将小鼠中 M2 受体基因敲除后不易诱导成近视,而进一步使用阿托品对 LIM 小鼠进行干预,结果显示 LIM 小鼠巩膜中 M1、M3 和 M4 受体基因的表达水平均出现上调,近视发展受到抑制[33]。另有研究表明[13],FDM 仓鼠巩膜中 M3 受体表达上调,阿托品干预后表达下调。此外,M 受体激动剂毛果芸香碱可改变兔巩膜结构并引起巩膜相关近视,巩膜中 5 种 M 受体亚型表达均降低[7]。总之,近视动物模型巩膜 M 受体表达趋势及表达亚型会因物种、造模时间及造模方式不同而出现差异。

巩膜 M 受体主要通过影响近视相关细胞和蛋白的含量进而影响巩膜重塑。MMP-2 作为一种高度保守钙离子依赖性含锌内肽酶,可降解 ECM 中一系列成分,引起巩膜重塑,在近视眼巩膜中表达上调[34]。研究发现 [35],哌仑西平在抑制豚鼠近视发展过程中,巩膜中 MMP-2 的表达降低,基质金属蛋白酶组织抑制剂 2 的表达升高,巩膜软骨细胞的增殖和糖胺聚糖的合成也均受到抑制。在 M2 受体基因敲除小鼠中,巩膜 I 型胶原的表达较高,V 型胶原的表达较低,巩膜成纤维细胞的增殖和生长速率降低[32]。此外,阿托品还能引起巩膜中 I 型胶原mRNA 的表达出现升高, G 蛋白信号转导因子 2 的 mRNA 和蛋白的表达下降[36]。基于以上研究,推测巩膜中的 M 受体信号通路改变会引起巩膜中多个细胞、蛋白等变化,进一步影响巩膜重塑,最终影响近视的发生发展。这也提示巩膜 M 受体信号通路在影响近视发展过程中存在更为复杂的调控机制,未来仍需进一步探索。

5 结 语

眼组织中 M 受体信号通路对近视的发生发展发挥重要作用,目前视网膜和巩膜中 M 受体信号通路与近视关系研究相对更多。M 受体信号通路改变通常也会引起眼组织中 DA、TGF-β2、MMP-2 等近视相关神经递质及生长因子的表达变化,进而影响巩膜重塑和眼轴长度变化,最终影响近视的发生

发展。然而,近视发生发展过程中 M 受体信号通路改变与这些近视相关神经递质和生长因子信号通路的改变之间的因果关系仍未有直接证据证明,两者之间是共同作用还是上下游间促进或抑制的关系仍需进一步研究,未来深入研究探讨其相互作用关系将有助于近视的精准防治。

参考文献:

[1] 刘凌, 张美霞. 近视的药物治疗[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(4): 123-128. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.313
LIU Ling, ZHANG Meixia. Drug therapy for myopia[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2021, 35(4): 123-128. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.313

[2] Mathis U, Feldkaemper M, Wang M, et al. Studies on retinal mechanisms possibly related to myopia inhibition by atropine in the chicken[J]. Albrecht Von Graefes Arch Fur Klin Und Exp Ophthalmol, 2020, 258(2): 319-333. doi:10.1007/s00417-019-04573-y

[3] Chiang ST, Phillips JR. Effect of atropine eye drops on choroidal thinning induced by hyperopic retinal defocus [J]. J Ophthalmol, 2018: 8528315. doi:10.1155/2018/8528315

[4] Yam JC, Jiang YN, Lee J, et al. The association of choroidal thickening by atropine with treatment effects for myopia: two-year clinical trial of the low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study[J]. Am J Ophthalmol, 2022, 237: 130-138. doi: 10. 1016/j. ajo. 2021.12.014

[5] 李佳芹, 毕爱玲, 毕宏生. 睫状肌功能结构异常与近视的关系研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(6): 111-114. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2023.06.027
LI Jiaqin, BI Ailing, BI Hongsheng. Research progress on the relationship between abnormal functional structure of ciliary muscle and myopia[J]. Shandong Medical Journal, 2023, 63(6): 111-114. doi: 10. 3969/j. issn. 1002-266X.2023.06.027

[6] Company V, Moreno-Bravo JA, Perez-Balaguer A, et al. The amniote oculomotor complex[J]. Anat Rec, 2019, 302(3): 446-451. doi:10.1002/ar.23827

[7] Tong LY, Cui DM, Zeng JW. Effects of topical pilocarpine on ocular growth and refractive development in rabbits[J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 31(4): 2107-2115. doi:10.1177/1120672120934962

[8] Tran HDM, Tran YH, Tran TD, et al. A review of myopia control with atropine[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2018, 34(5): 374-379. doi:10.1089/jop.2017.0144

[9] 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[J]. Exp Eye Res, 2019, 181: 5-14. doi:10.1016/j.exer.2019.01.008

[10] Yam JC, Li FF, Zhang XJ, et al. Two-year clinical trial of the low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: phase 2 report[J]. Ophthalmology, 2020, 127(7): 910-919. doi:10.1016/j.ophtha.2019.12.011

[11] Yam JC, Jiang YN, Tang SM, et al. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control[J]. Ophthalmology, 2019, 126(1): 113-124. doi:10.1016/j.ophtha.2018.05.029

[12] 陈辉. 毒蕈碱拮抗剂减缓近视发展的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(6): 556-560. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.015
CHEN Hui. Advances of muscarinic antagonists slowing the progression of myopia[J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2017, 35(6): 556-560. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.015

[13] Ruan Y, Patzak A, Pfeiffer N, et al. Muscarinic acetylcholine receptors in the retina-therapeutic implications [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4989. doi:10.3390/ijms22094989

[14] 张立华, 闫东升, 周翔天, 等. 毒蕈碱 1 型受体在人视网膜色素上皮细胞表达的研究[J]. 中华眼科杂志, 2006(12): 1109-1112. doi:10.3760/j: issn: 0412-4081.2006.12.011
ZHANG Lihua, YAN Dongsheng, ZHOU Xiangtian, et al. Expression of muscarinic acetylcholine receptor-1 in human retinal pigment epithelium[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2006(12): 1109-1112. doi:10.3760/j: issn: 0412-4081.2006.12.011

[15] Laspas P, Zhutdieva MB, Brochhausen C, et al. The M1 muscarinic acetylcholine receptor subtype is important for retinal neuron survival in aging mice[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5222. doi: 10. 1038/s41598-019-41425-5

[16] Liu AL, Liu YF, Wang G, et al. The role of ipRGCs in ocular growth and myopia development[J]. Sci Adv, 2022, 8(23): eabm9027. doi:10.1126/sciadv.abm9027

[17] 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[J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(11): 1755-1760. doi:10.18240/ijo.2018.11.04

[18] 王玲, 沙芳, 吴建峰, 等. 电针对负透镜诱导型近视豚鼠视网膜 M1 受体表达的影响[J]. 眼科新进展, 2015, 35(11): 1001-1004. doi: 10. 13389/j. cnki. rao.

2015.0274
WANG Ling, SHA Fang, WU Jianfeng, et al. Effects of electroacupuncture stimulation on levels of retinal acetylcholine receptors M1 in guinea pig model of lens-induced myopia[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2015, 35(11): 1001-1004. doi: 10.13389/j.cnki.rao.2015.0274

[19] Carr BJ, Nguyen CT, Stell WK. Alpha2-adrenoceptor agonists inhibit form-deprivation myopia in the chick [J]. Clin Exp Optom, 2019, 102(4): 418-425. doi: 10.1111/cxo.12871

[20] Troilo D, Smith EL 3rd, Nickla DL, et al. IMI - report on experimental models of emmetropization and myopia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(3): M31-M88. doi:10.1167/iovs.18-25967

[21] Mathis U, Feldkaemper M, Wang M, et al. Studies on retinal mechanisms possibly related to myopia inhibition by atropine in the chicken[J]. Albrecht Von Graefes Arch Fur Klin Und Exp Ophthalmol, 2020, 258(2): 319-333. doi:10.1007/s00417-019-04573-y

[22] 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[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(22): 4501-4517. doi:10.1111/bph.15629

[23] 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[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(9): 1500-1503. doi: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.16
XIANG Xiaoling, YANG Qin, LAN Changjun, et al. Research progress of the dopaminergic and cholinergic signaling pathways in myopia[J]. International Eye Science, 2022, 22(9): 1500-1503. doi: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.16

[24] Carr BJ, Mihara K, Ramachandran R, et al. Myopia-inhibiting concentrations of muscarinic receptor antagonists block activation of Alpha2A-adrenoceptors in vitro[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(7): 2778-2791. doi:10.1167/iovs.17-22562

[25] Troilo D, Smith EL 3rd, Nickla DL, et al. IMI− report on experimental models of emmetropization and myopia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(3): M31-M88. doi:10.1167/iovs.18-25967

[26] Li T, Zhou XD, Li B, et al. Effect of MT3 on retinal and choroidal TGF-β2 and HAS2 expressions in form deprivation myopia of guinea pig[J]. J Ophthalmol, 2017, 2017: 5028019. doi:10.1155/2017/5028019

[27] Qian LF, Zhao H, Li XX, et al. Pirenzepine inhibits myopia in guinea pig model by regulating the balance of MMP-2 and TIMP-2 expression and increased tyrosine hydroxylase levels[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3): 1373-1378. doi:10.1007/s12013-014-0359-9

[28] Tong LY, Cui DM, Zeng JW. Topical bendazol inhibits experimental myopia progression and decreases the ocular accumulation of HIF-1α protein in young rabbits[J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2020, 40(5): 567-576. doi: 10.1111/opo.12717

[29] McBrien NA, Jobling AI, Truong HT, et al. Expression of muscarinic receptor subtypes in tree shrew ocular tissues and their regulation during the development of myopia[J]. Mol Vis, 2009, 15: 464-475

[30] 周翔天, 张立华, 吕帆, 等. 毒蕈碱受体Ⅰ型受体在人眼巩膜成纤维细胞中的表达[J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(11): 995-999. doi: 10.3760/j: issn: 0412-4081.2005.11.009
ZHOU Xiangtian, ZHANG Lihua, Lü Fan, et al. Expression of muscarinic acetylcholine receptor-1 in human scleral fibroblasts[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2005, 41(11): 995-999. doi:10.3760/j: issn: 0412-4081.2005.11.009

[31] Liu Q, Wu J, Wang XM, et al. Changes in muscarinic acetylcholine receptor expression in form deprivation myopia in guinea pigs[J]. Mol Vis, 2007, 13: 1234-1244

[32] Barathi VA, Kwan JL, Tan QS, et al. Muscarinic cholinergic receptor (M2) plays a crucial role in the development of myopia in mice[J]. Dis Model Mech, 2013, 6(5): 1146-1158. doi:10.1242/dmm.010967

[33] Barathi VA, Beuerman RW. Molecular mechanisms of muscarinic receptors in mouse scleral fibroblasts: prior to and after induction of experimental myopia with atropine treatment[J]. Mol Vis, 2011, 17: 680-692

[34] Zhao F, Zhou QY, Reinach PS, et al. Cause and effect relationship between changes in scleral matrix metallopeptidase-2 expression and myopia development in mice[J]. Am J Pathol, 2018, 188(8): 1754-1767. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.04.011

[35] Wu PC, Chuang MN, Choi J, et al. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control [J]. Eye, 2019, 33(1): 3-13. doi:10.1038/s41433-018-0139-7

[36] Vishweswaraiah S, Swierkowska J, Ratnamala U, et al. Epigenetically dysregulated genes and pathways implicated in the pathogenesis of non-syndromic high myopia [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4145. doi:10.1038/s41598-019-40299-x

(编辑:曾婕)