

多巴胺及其信号通路在近视发病机制中的作用研究进展

庞惠文^{1*}, 高杰^{1*}, 庞春杰², 王欣³, 曹静⁴, 王涛^{5#}

¹山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊

²临沂市河东区汤河镇卫生院全科, 山东 临沂

³费县人民医院眼科, 山东 临沂

⁴临沂市人民医院药学部, 山东 临沂

⁵临沂市人民医院眼科, 山东 临沂

收稿日期: 2024年12月7日; 录用日期: 2025年1月1日; 发布日期: 2025年1月8日

摘要

近视对儿童和青少年的视力健康构成了严重威胁, 其发病率逐年增长, 已经变成全球性的公共健康难题, 但其病理机制仍未完全明确。多巴胺(DA)是视网膜上的关键神经递质, 在实验性近视的生成和抑制过程中, 通过结合相应受体发挥至关重要的作用, 而其相关信号通路在近视产生和进展过程中的具体机制也受到了广泛的关注。本文将针对在近视的发病机制中多巴胺及其受体产生的作用进行综述, 旨在深入了解近视疾病机制, 为其预防与治疗提供新的靶点。

关键词

近视, 多巴胺, 多巴胺受体, 多巴胺信号通路

The Research Progress on the Role of Dopamine and Its Signaling Pathway in the Pathogenesis of Myopia

Huiwen Pang^{1*}, Jie Gao^{1*}, Chunjie Pang², Xin Wang³, Jing Cao⁴, Tao Wang^{5#}

¹School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

²General Practice Department, Tanghe Town Health Center, Hedong District, Linyi Shandong

³Ophthalmology Department, Fei County People's Hospital, Linyi Shandong

⁴Pharmacy Department, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

⁵Ophthalmology Department, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 庞惠文, 高杰, 庞春杰, 王欣, 曹静, 王涛. 多巴胺及其信号通路在近视发病机制中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 55-62. DOI: 10.12677/acm.2025.151010

Abstract

Myopia is a serious threat to the vision health of children and adolescents, with an increasing incidence rate and becoming a global public health problem. However, its pathological mechanism is still not completely clear. Dopamine is a key neurotransmitter in the retina, which plays a crucial role in the generation and inhibition of experimental myopia by binding to its corresponding receptors. The specific mechanism of its related signaling pathways in the development and progression of myopia has also received extensive attention. This article reviews the role of dopamine and its receptors in the pathogenesis of myopia, in order to understand the mechanism of myopia and provide new targets for the prevention and treatment of this disease.

Keywords

Myopia, Dopamine, Dopamine Receptors, The Dopamine Signaling Pathway

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 全球不断增长的近视发病数量已成为全球公共卫生难题。在亚洲部分地区, 年轻人的患病率已经高达 80%至 90%。根据统计, 在 2050 年世界近视人口数量将高达 47.58 亿, 约占全球总人口数的 49.8%, 更严重的是高度近视患者数量将达到 9.38 亿, 占世界总人口的 9.8%。引人注目的是, 我国相比于发达国家儿童近视和高度近视的患病率明显更高[1]。高度近视能明显增加眼底病变的危险, 引起近视相关并发症, 如: 脉络膜新生血管、视网膜萎缩、视网膜脱离和视神经病变等, 对人们的学习、生活和视觉质量造成严重危害。

先前研究表明, 当异常视觉信号受到先天遗传或后天环境的影响时, 眼内生长因子和神经递质等信号会影响巩膜的重塑及造成眼轴的延长, 从而在视网膜 - 脉络膜 - 巩膜途径上诱发轴性近视[2]。DA 在眼球生长和屈光发育的调控中扮演着至关重要的角色, 研究显示形觉剥夺性近视(FDM)和光学离焦性近视(LIM)模型揭示了近视与 DA 及其相关通路息息相关, 然而, DA 对近视发生和发展的病理机制是复杂和多样化的。因此, 本文就近些年国内外探究多巴胺及其受体在近视发生发展中的作用进行综述。

2. 多巴胺及其信号通路

2.1. 多巴胺结构特点及其受体

DA 是由内核层的多巴胺能无长突细胞(amacrine cells)和内网状细胞(interplexiform cells)合成并释放的, 是视网膜儿茶酚胺物质的主要来源[3], 这些多巴胺经单胺囊泡转运体转运至突触小泡, 随后释放到细胞外结合 DA 受体启动信号转导, 以调节视网膜生长发育、视觉信号传导和屈光发育等多种功能[4]。基于多巴胺信号通路及腺苷酸环化酶之间的关联, 视网膜主要含有两种 DA 受体, D1 类受体(D1-class receptors, DLRD1)家族及 D2 类受体(D2-class receptors, DLRD2)家族。机体通过广泛分布于双极细胞、水平细胞、无长突细胞和神经节细胞的 D1 类受体激活腺苷酸环化酶, 增加环磷腺苷的表达, 从而发挥生物

学效应。但 D2 类受体家族可以降低环磷酸腺苷(cAMP)水平, 广泛分布于视网膜感光细胞和视网膜色素上皮细胞和无长突细胞。

2.1.1. DA 含量对近视的影响

多巴胺能神经元以酪氨酸后作为原料, 在酪氨酸羟化酶(TH)作用下转化为左旋多巴(L-DOPA), 随后再在多巴脱羧酶作用下脱羧转化为 DA [5]。然后在单胺氧化酶作用下代谢生成 3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC), 可影响视网膜 DA 的释放。研究显示, 近视的发展与视网膜中的 DA 含量变化密切相关, 且 DA 的代谢具有明显昼夜节律性, 呈昼高夜低, 多项实验表明形视剥夺主要影响白天 DA 的水平。Ji 等[6]对 4 周龄小鼠分别进行 12 周绿光和白光饲养后发现, 绿光组小鼠更倾向于形成病理性近视, 且 DA 含量与近视程度呈明显相关性, 这一结果证明高光照可延缓 FDM 的进展, 这种效应是由视网膜被无长突细胞活动刺激释放 DA 而产生[7]。Landis 等[8]研究发现, 转基因小鼠的单胺囊泡转运蛋白 2 表达降低时, DA 释放减少, 这些小鼠相比空白对照组更容易发展为近视。同时, 近期视网膜酪氨酸羟化酶基因敲除小鼠模型的研究结果也证实了 DA 缺失与近视的相关性[9]。L-DOPA 是多巴胺的前体, Mao 等[10]对 FDM 豚鼠进行了为期 14 天的连续腹腔内注射 L-DOPA 的研究, 结果表明通过腹腔内注射 L-DOPA, FDM 可以被有效抑制。这些研究指出, 多巴胺与眼球生长和屈光调节密切相关, 其含量与近视的发生呈负相关。

2.1.2. DA 受体在近视进展中的作用

目前研究结果中有关 DA 受体的作用尚不统一。有研究表明, DA 主要通过作用于 D2 类受体延缓 FDM 和 LIM 发展, 在脊椎动物视网膜中, D2R 蛋白存在于光感受器和色素上皮中, 并作为多巴胺能无碱细胞上的突触前自身受体, 其中它们的激活抑制多巴胺释放, D2R 的广泛分布意味着眼睛中的许多潜在作用部位可以介导多巴胺对近视的影响。在 FDM 树鼯分组的玻璃体腔内注射了 D1 类受体和 D2 类受体的激动剂和拮抗剂, Ward 等[11]的结果表明, D2 类受体激动剂抑制 FDM 的发展有显著的效果, 而 D1 类受体的效果却作用甚微。一项研究显示, 阿朴吗啡(apomorphine, APO)作为一种非特异性 DA 受体激动剂, 其与视网膜中 D2 受体的亲合度高达 D1 受体的 22 倍。Dong 等[12]的研究发现, 在豚鼠眼球结膜下注射一定剂量 APO 后可以有效地抑制 FDM 的进展。此外, 类似的研究在鸡、猴等动物模型上也得到相似结论。但也有研究得出相反结论, Hang 等[13]对 D2 受体敲除 C57BL/6 的小鼠和玻璃体腔内注射 D2 受体拮抗剂(商品名: 舒必利)的正常小鼠进行了实验, 发现 D2 受体的遗传性和药物失活性能够抑制 FDM 的进展, 这提示了 DA 作用于 D2 受体从而促进小鼠 FDM 的发展。一项研究指出, APO 在 D1 受体基因敲除的近视小鼠中并未表现出治疗作用, 然而在 D2 受体基因敲除的近视小鼠中, 该激动剂可将近视改善了近 30%, 这表明多巴胺对小鼠等动物的近视抑制效应主要与 D1 受体有关, D2 受体可能也具有一定作用, 但不是主要作用[14]。这些结果的差异可能是不同物种之间 FDM 发育的差异产生, FDM 发育的差异可能是由于多种因素造成的, 不仅包括系统物种差异, 还包括到达眼组织的多巴胺浓度不同, 作用部位的不同等。

一氧化氮(NO)是视网膜上的重要神经递质之一, 兼具第一、第二信使功能, 能参与调节实验性近视的进程。Chen 等[15]的研究发现, 明亮光照下能够提高 FDM 小鼠中 NO 通路内双极细胞多巴胺 D1 类受体的活性, 降低眼轴的生长和近视的发展, 表明明亮光与抑制小鼠 FDM 的发展与激活 NO 通路、增加多巴胺 D1 受体活性相关。上述研究显示, 多巴胺受体与近视的发展密切相关, 研究结果虽不尽一致, 但提示多巴胺能信号通路的传导可能在近视的发展中扮演更为复杂的角色。

2.2. 多巴胺信号通路

2.2.1. DA 与 YAP-TGF- β -Smad 信号通路有关

多巴胺是近视眼生长“停止”的信号, 视网膜 DA 可以通过触发其他神经调节剂来调节脉络膜增厚

和随后的眼轴长度减少。眼内近视信号因子 TGF- β 主要来源于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE), 其自分泌受视网膜内源性信号调节和外源性药物调节, TGF- β 家族成员通过 Smad 蛋白调节各种生理和病理事件, 影响巩膜重塑和高度近视的形成, Smad 蛋白是 TGF- β 信号传导的中枢调节剂, 研究表明, TGF- β 与 Hippo-YAP 的相互作用对调控 Smads 活性至关重要, 从而 Taz/Yap 与激活的 Smads 产生作用。Smad7 是 TGF- β 信号传导的有效抑制剂, Smad7 的表达可由 TGF- β 本身诱导, 这种诱导在调节 TGF- β /Smad 生物反应的负反馈机制中起着关键作用。当 Hippo 活跃时, 细胞质定位的 Taz/Yap 结合并抑制 Smad 核积累, 进而抑制 TGF- β 诱导的转录, TGF- β -Smad 信号通路的关键因素是 Smad 核积累。YAP 可以有效地调节 TGF- β 的细胞反应, 在缺乏 YAP 的情况下, Smads 不能进一步促进 TGF- β 的表达[16]。TGF- β 受体复合物对 Smad3/7 的磷酸化被内源性抑制性 Smad7 拮抗, Smad3 和 Smad7 是 TGF- β 信号传导的主要介质。YAP1 可以结合 Smad7, 增强 Smad7 对 TGF- β 受体的抑制活性。DA 水平降低可能引起近视患者 RPE 中 TGF- β 2 的上调, 而 DA 含量升高则可能诱导 RPE 中 TGF- β 2 的增加, 从而引起近视眼球发育中巩膜的变化, RPE 细胞分泌的 TGF- β 2 是介导巩膜重塑的关键因素。

DA 可以促进 ARPE-19 细胞分泌 YAP 和 TEAD 增加。YAP1 是一种高效的转录共激活剂, 在身体发育、干细胞维持、正常组织的动态平衡和再生等方面扮演重要角色, 并且与 TEAD 转录因子的相互作用会激发促生存和促增殖转录程序。YAP1 是哺乳动物进化保守的 Hippo 通路的主要转录效应因子, 通过 Hippo 激酶级联的调节在细胞质和细胞核之间穿梭。YAP1 激活引起细胞增殖, 并通过 TEAD 家族转录因子相互作用。YAP/TEAD 通过直接参与细胞周期控制的基因的表达或通过调节参与细胞周期的其他信号通路的介质(如 Gli 或 AKT)的表达来刺激细胞增殖[17]。DA 也可促进 ARPE-19 细胞增殖和迁移, 并且 YAP 表达增加, SMAD7 表达上调, TGF- β 2 信号传导下调, 故 YAP1 与 SMAD7 结合抑制 TGF- β 2 的表达。

2.2.2. DA 与细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)信号通路有关

作为丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的核心成分, 细胞外信号调节激酶(ERK)在信号由细胞外转导至细胞内发挥重要作用, 对细胞的增殖、分化、迁移、衰老乃至凋亡都至关重要。MAPK/ERK 信号通路可能参与 D1 受体介导的神经元功能调控, 此外, DA 也可以通过 D2 受体激活 ERK 信号通路。研究指出, ERK 信号通路是 DA 受体在视网膜神经节和光感受器中表达的下游级联通路之一, 整合了多种效应, 与鸡光感受器中的 D2 受体偶联的信号传导级联相关。血小板衍生生长因子受体 α (PDGFRA)是 ERK 通路中受体酪氨酸激酶家族的成员之一, 通过 ERK 促进细胞活力。PDGFRA 基因与 PDGF (PDGF-aa、PDGF-ab 和 PDGF-bb)结合, 调控许多生物过程, PDGFRA 与角膜曲率密切相关[18]。RAS 蛋白特异性鸟嘌呤核苷酸释放因子 1 (RASGRF1)通过磷酸化 ERK 通路成员以调节下游细胞信号分子, Gong 等人[19]研究发现 RASGRF1 与多巴胺能系统有关。此外, 有研究已经证明它在视网膜中高表达, 并确定为高度近视相关的强候选基因[20]。蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 5 型(PTPN5)在与成人神经可塑性相关的大脑区域表达, 调节 DA 的神经传递, 其可导致 ERK1/2 失去活性、限制 ERK 信号传递。多巴胺作为视网膜信号, 可以通过巩膜细胞外基质(ECM)的重塑来调控眼睛的发育。此外, 巩膜 ECM 重构异常和眼轴的长度过度延长可导致近视, 这涉及与纤维-1 向肌纤维-1 表型转分化相关的基因表达变化, PTPN5 是这一过程中的差异表达基因之一。据大规模欧洲人群研究显示, PTPN5 rs1550870 与近视密切相关[21]。作为 PTPN5 的重要类似物, PTPRR 是 ERK 信号通路的关键负调控因子, 在快速生长的胎儿 RPE 组织和脉络膜组织中表达增加, 这表明 PTPRR 控制着眼睛的生长发育。在一项家庭队列研究中发现, PTPRR rs3803036 与高度近视密切相关[22]。上述四个基因 ERK 信号通路中起关键作用并不同程度地与近视相关, 主要参与眼球发育和多巴胺能突触相关过程。

3. 多巴胺及其信号通路参与近视调节

3.1. 多巴胺及其信号通路在近视患者视网膜 - 脉络膜 - 巩膜中的作用

3.1.1. 多巴胺及其信号通路在近视患眼视网膜中的作用

视网膜由外层的色素上皮层和内层的神经上皮层组成, 其中 RPE 层作为视网膜与脉络膜、巩膜分子信号转导的重要组织结构, 能够分泌多种神经递质与信号因子参与巩膜重塑和眼轴伸长, 在近视发生和发展中起重要作用, 而近视可能导致视网膜神经纤维层变薄、RPE 层细胞表面积增加、变薄。多巴胺是视网膜的主要神经递质之一, 既往研究表明多巴胺受体激动剂主要通过激活 D2 受体来调控眼的生长节律、阻止胶原纤维的改变、抑制 FDM 的发生, 由于 D2 受体主要分布于视网膜感光细胞、RPE 细胞之中, 因此 RPE 在生长信号传递的过程中起着关键作用, 成为了多巴胺靶向作用位点之一。RPE 细胞分泌的 DA 主要是通过影响巩膜软骨细胞的增殖调控近视的发展。虽然大多数哺乳动物的巩膜仅含有纤维细胞层, 而非软骨细胞层, 但人类巩膜中仍然具有保留软骨细胞层的特征。早期研究[23]发现巩膜软骨细胞在有/无 RPE 细胞共培养环境中分别培养, 并在细胞环境中添加了 APO, 结果显示, 在存在 RPE 细胞共培养时, APO 明显抑制了巩膜软骨细胞的生长和增殖; 但在无 APO 共培养的情况下, 巩膜软骨细胞的增殖和生长能力并未受到明显的 APO 抑制。研究表明, APO 主要通过控制 RPE 细胞内多巴胺的生成、分泌、释放来影响巩膜软骨细胞的增殖与分化。APO 作为 DA 受体激动剂可间接通过反馈调节机制影响 DA 的生成, 其主要激活 D2 受体抑制腺苷酸环化酶(AC)的活性导致减少 cAMP 的生成, 而 cAMP 的减少会使蛋白激酶 A (PKA)的活性降低, 进而抑制 cAMP-PKA 信号通路, 此通路对 TH 的磷酸化和激活起重要作用, 进而 TH 减少, 酪氨酸生成 L-DOPA 的过程受到抑制, 影响 DA 的生成。

3.1.2. 多巴胺及其信号通路在近视患眼脉络膜中的作用

脉络膜是近视发展中重要组织结构, 与正视眼以及远视眼相比, 近视眼的脉络膜厚度以及血流密度明显减少。视网膜的多巴胺系统主要存在于色素上皮层, 而 Bruch 膜则位于视网膜色素上皮层与脉络膜之间, 扮演视网膜信号向外传输的重要角色。在信号传递过程中, 由于近视的发展, Bruch 膜可能会变薄、破裂, 从而形成漆裂纹。研究表明[24], 对剥夺性近视的家兔进行实验后发现, 相比对照组家兔左眼, 右眼视网膜赤道前后 Bruch 膜显著增厚, 这可能与多巴胺在阻止巩膜胶原纤维变细、分解的同时, 也引起了 Bruch 膜中胶原纤维的改变, 导致其增厚。因此, 多巴胺可能有助于提升 RPE 细胞活性, 进而刺激其分泌致使 Bruch 膜增厚, 从而抑制 FDM 的发展。

3.1.3. 多巴胺及其信号通路在近视患眼巩膜中的作用

巩膜组织包含两个主要组成部分, 少部分的细胞成分和大部分的细胞外基质, 胶原纤维作为巩膜细胞外基质的主要成分, 主要由 I 型、III 型和 IV 型胶原蛋白组成。近视巩膜重塑的研究结果显示, 胶原蛋白的表达均出现下调, 其中以 I 型胶原蛋白最为显著。研究指出, 局部视网膜信息的调节可以促使巩膜细胞外基质发生主动重塑, 在近视的形成和发展中起到了关键作用。具体而言, 外部环境的视觉信息被传递至视网膜, 触发视网膜和脉络膜信号传导系统的激活, 从而产生一系列调控信号, 导致巩膜胶原成分合成减少、同时胶原降解增加、糖胺聚糖合成减少、整合素表达改变等一系列生物学和生理学改变, 影响成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 造成巩膜原纤维组装紊乱, 巩膜生物力学特性变得脆弱, 进而导致后极部巩膜进行性变薄, 巩膜在眼压传导的作用下, 眼轴伸长进而导致近视的产生[25], 因此, 眼轴增长是引发近视的主要原因, 巩膜重塑可能是调控近视的关键靶点。视网膜中多巴胺活性的改变可以通过视网膜 - 巩膜级联机制对巩膜重塑产生影响从而调节眼球的生长发育, 被认为是近视的终止信号[26]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A165 存在营养神经和神经保护的作用, 可直接

或间接影响神经元的生存和功能恢复, 增加神经递质 DA 的释放, 进而通过信号传导途径抑制巩膜重塑, 发挥对近视的抑制效果, Sheikh 等[27]等人研究发现, 在 FDM 豚鼠的玻璃体内注射 VEGF-A165, 有助于增加视网膜内 DA 的含量, 减少巩膜内基质金属蛋白酶 MMP-2 的表达, 从而减缓巩膜内 I 型胶原的降解, 使胶原纤维逐渐加厚, 从而抑制巩膜重塑, 抑制 FDM 的进展。

3.2. 多巴胺与视网膜 - 脉络膜 - 巩膜信号系统及其他信号通路的关系

3.2.1. 多巴胺与 BMP 信号通路

BMP 属于 TGF- β 家族的一员, BMP 与细胞膜上的 BMP 受体结合形成复合体, 激活多种细胞内信号通路, 一方面可特异性地激活 Smad 依赖性信号通路, 另一方面也可通过 MAPK 激活 Smad 非依赖性信号通路。研究指出, BMP 信号通路可能涉及多巴胺介导的近视调控。Li 等[28]体外 RPE (ARPE-19) 细胞培养实验结果表明, 近视患者视网膜中 DA 含量下降与 TGF- β 2 上调相关, 而增加 DA 含量则可能导致 TGF- β 2 的下降。此外, 多巴胺还可以提升 RPE 细胞中 BMP2 的表达水平, 在近视的发展过程中产生巩膜的改变, 揭示了视网膜中 BMP2 等生长因子将信息传递到巩膜以调节眼轴伸长。研究表明, BMP 可能作为多巴胺信号通路的下游信号来调控近视。

3.2.2. 多巴胺与胆碱能信号通路

乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)是胆碱能系统中关键的神经递质, 通过结合胆碱受体发挥效应来参与近视的发生和进展。根据对毒蕈碱和烟碱的反应不同, 胆碱能受体可划分为毒蕈碱型受体(muscarinic acetylcholine receptor, M 受体)和烟碱型受体(nicotinic acetylcholine receptor, N 受体)。其中 M 受体作为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, 在眼部组织生长过程中发挥着重要的调控作用。阿托品作为非选择性 M 受体拮抗剂, 其控制近视的相关机制成为近年研究热点, 已有研究指出, 阿托品可以通过调节胆碱能 M 受体和 α 2 肾上腺素能受体来发挥其控制近视的作用。M4 受体拮抗剂曼巴毒素-3 (Muscarinic toxin-3, MT-3), 可以通过肾上腺素能受体发挥作用[29], 在较低浓度下能够抑制近视进展。此外, 喜巴辛作为 M2、M4 受体的拮抗剂, 通过抑制眼球生长明显延缓 FDM 的进展。以上多种 M 受体拮抗剂阻止了近视进展, 表明 M 受体是控制近视的重要靶点。同时近期已有报道 N 受体作为兴奋性跨膜阳离子通道, 它在眼球生长和发育的调控中扮演了重要角色[30], 但关于 N 受体对屈光的作用机制目前尚未完全阐明。

胆碱是合成乙酰胆碱的关键前体, 在 FDM 模型中豚鼠视网膜中 DA 表达受到明显抑制。然而, 腹腔内注射胞磷胆碱能显著提升 DA 的含量[31], 这表明胞磷胆碱有可能通过促进多巴胺能神经元活性及增加多巴胺分泌进而延缓近视的发展, 展现出近视防治上具有潜在的临床应用前景。通过向鸡 FDM 模型玻璃体腔内注射 M 受体激动剂(如氧化震颤素和毛果芸香碱), 研究发现两种药物实际阿托品具有类似作用, 能刺激 DA 的释放并在一定程度上抑制 FDM 的发展。此外, Thomson 等[32]研究也指出, 胆碱能受体激动剂和拮抗剂之间存在相似的作用, 这可能是因为胆碱类药物的作用位点与其他受体存在交叉反应。以上表明, 多巴胺能和胆碱能通路之间存在相互作用。胆碱能信号可能通过下游途径调节多巴胺能通路, 在近视病变的产生和进展中发挥相应作用。

4. 结束语

多巴胺是视网膜上重要的神经递质, 在眼球生长和屈光发育的调控中扮演着关键的角色。一方面, 多巴胺与 DA 受体结合启动信号转导调节视网膜发育、视觉信号和屈光发育, 含量与近视的程度呈负相关; 另一方面, 多巴胺作为终止信号, 其信号通路通过视网膜 - 巩膜级联机制影响巩膜重塑, 从而调节眼球的生长发育; 其次, DA 与 YAP-TGF- β -Smad 信号、细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)信号通路密切相

关, 从而介导巩膜重塑。然而, 还存在众多其他视网膜、脉络膜和巩膜信号转导系统中的不同机制和信号通路, 如: NO 通路、MMP2 信号通路与 BMP 信号通路等与 DA 通路相互作用证据不够明确, 多巴胺能信号通路影响近视存在更为复杂的调控机制。本文通过归纳整理多巴胺能信号通路研究进展, 对后继近视发病机制提供新的研究方向, 为精准防控近视提供新的候选靶点。

参考文献

- [1] 叶天宇, 郝琪, 毕宏生, 等. 骨形成蛋白及其信号通路在近视发病机制中作用的研究进展[J]. 眼科新进展, 2023, 43(7): 575-579.
- [2] 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.
- [3] Hirasawa, H., Contini, M. and Raviola, E. (2015) Extrasynaptic Release of GABA and Dopamine by Retinal Dopaminergic Neurons. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, **370**, Article ID: 20140186. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0186>
- [4] Liu, H., Schaeffel, F., Trier, K. and Feldkaemper, M. (2019) Effects of 7-Methylxanthine on Deprivation Myopia and Retinal Dopamine Release in Chickens. *Ophthalmic Research*, **63**, 347-357. <https://doi.org/10.1159/000502529>
- [5] 李兆生, 余继锋, 赵寅政, 等. 多巴胺与近视相关性的研究进展[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2022, 30(2): 40-42, 34.
- [6] Ji, S., Mao, X., Zhang, Y., Ye, L. and Dai, J. (2021) Contribution of M-Opsin-Based Color Vision to Refractive Development in Mice. *Experimental Eye Research*, **209**, Article ID: 108669. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108669>
- [7] Connaughton, V.P., Wetzell, B., Arneson, L.S., DeLucia, V. and L. Riley, A. (2015) Elevated Dopamine Concentration in Light-adapted Zebrafish Retinas Is Correlated with Increased Dopamine Synthesis and Metabolism. *Journal of Neurochemistry*, **135**, 101-108. <https://doi.org/10.1111/jnc.13264>
- [8] Landis, E.G., Chrenek, M.A., Chakraborty, R., Strickland, R., Bergen, M., Yang, V., et al. (2020) Increased Endogenous Dopamine Prevents Myopia in Mice. *Experimental Eye Research*, **193**, Article ID: 107956. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.107956>
- [9] Bergen, M.A., Park, H.N., Chakraborty, R., Landis, E.G., Sidhu, C., He, L., et al. (2016) Altered Refractive Development in Mice with Reduced Levels of Retinal Dopamine. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, 4412-4419. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17784>
- [10] Mao, J., Liu, S., Qin, W., Li, F., Wu, X. and Tan, Q. (2010) Levodopa Inhibits the Development of Form-Deprivation Myopia in Guinea Pigs. *Optometry and Vision Science*, **87**, 53-60. <https://doi.org/10.1097/oxp.0b013e3181c12b3d>
- [11] Ward, A.H., Siegwart, J.T., Frost, M.R. and Norton, T.T. (2017) Intravitreally-administered Dopamine D2-Like (and D4), but Not D1-Like, Receptor Agonists Reduce Form-Deprivation Myopia in Tree Shrews. *Visual Neuroscience*, **34**, E003. <https://doi.org/10.1017/s0952523816000195>
- [12] Dong, F., Zhi, Z., Pan, M., et al. (2011) Inhibition of Experimental Myopia by a Dopamine Agonist: Different Effectiveness between Form Deprivation and Hyperopic Defocus in Guinea Pigs. *Molecular Vision*, **17**, 2824-2834.
- [13] Huang, F., Wang, Q., Yan, T., Tang, J., Hou, X., Shu, Z., et al. (2020) The Role of the Dopamine D2 Receptor in Form-Deprivation Myopia in Mice: Studies with Full and Partial D2 Receptor Agonists and Knockouts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, 47. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.6.47>
- [14] 丁婕, 郭滨, 李忠恩, 等. 多巴胺在常见眼科疾病治疗中的应用研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(23): 108-111.
- [15] Chen, S., Zhi, Z., Ruan, Q., Liu, Q., Li, F., Wan, F., et al. (2017) Bright Light Suppresses Form-Deprivation Myopia Development with Activation of Dopamine D1 Receptor Signaling in the on Pathway in Retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **58**, 2306-2316. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20402>
- [16] Lee, E.H., Park, K., Kim, K., Lee, J., Jang, E.J., Ku, S.K., et al. (2019) Liquiritigenin Inhibits Hepatic Fibrogenesis and TGF- β 1/smad with Hippo/Yap Signal. *Phytomedicine*, **62**, Article ID: 152780. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.12.003>
- [17] Morice, S., Danieau, G., Tesfaye, R., Mullard, M., Brion, R., Dupuy, M., et al. (2021) Involvement of the TGF- β Signaling Pathway in the Development of Yap-Driven Osteosarcoma Lung Metastasis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 765711. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.765711>
- [18] Fan, Q., Pozarickij, A., Tan, N.Y.Q., et al. (2020) Genome-Wide Association Meta-Analysis of Corneal Curvature Identifies Novel Loci and Shared Genetic Influences across Axial Length and Refractive Error. *Communications Biology*, **3**, Article No. 133.

- [19] Gong, Q., Janowski, M., Xie, M., Yang, G. and Liu, L. (2017) Rasgrf1 mRNA Expression in Myopic Eyes of Guinea Pigs. *Clinical and Experimental Optometry*, **100**, 174-178. <https://doi.org/10.1111/cxo.12476>
- [20] Chen, T., Shan, G., Ma, J. and Zhong, Y. (2015) Polymorphism in the RASGRF1 Gene with High Myopia: A Meta-Analysis. *Molecular Vision*, **21**, 1272-1280.
- [21] Pickrell, J.K., Berisa, T., Liu, J.Z., Ségurel, L., Tung, J.Y. and Hinds, D.A. (2016) Detection and Interpretation of Shared Genetic Influences on 42 Human Traits. *Nature Genetics*, **48**, 709-717. <https://doi.org/10.1038/ng.3570>
- [22] Hawthorne, F., Feng, S., Metlapally, R., Li, Y., Tran-Viet, K., Guggenheim, J.A., *et al.* (2013) Association Mapping of the High-Grade Myopia MYP3 Locus Reveals Novel Candidates UHRF1BP1L, PTPRR, and PPFIA2. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **54**, 2076-2086. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-11102>
- [23] 贾仕玉, 刘勤, 张娜娜, 等. 近视发生发展过程中视网膜色素上皮细胞内分子作用机制的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(1): 79-83.
- [24] 徐洁慧, 高前应, 林智, 等. 多巴胺对兔剥夺性近视眼 Bruch 膜的影响[J]. 浙江医学, 2008, 30(12): 1289-1290, 1293.
- [25] Ouyang, X., Han, Y., Xie, Y., Wu, Y., Guo, S., Cheng, M., *et al.* (2019) The Collagen Metabolism Affects the Scleral Mechanical Properties in the Different Processes of Scleral Remodeling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **118**, Article ID: 109294. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109294>
- [26] 彭庆生, 高洪莲, 孙瑞婷, 等. 血管内皮生长因子-A165 对形觉剥夺性近视豚鼠巩膜重塑的影响[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(9): 1454-1460.
- [27] Sheikh, M.A., Malik, Y.S., Xing, Z., Guo, Z., Tian, H., Zhu, X., *et al.* (2017) Polylysine-Modified Polyethylenimine (PEI-PLL) Mediated VEGF Gene Delivery Protects Dopaminergic Neurons in Cell Culture and in Rat Models of Parkinson's Disease (Pd). *Acta Biomaterialia*, **54**, 58-68. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.12.048>
- [28] Li, H.H., Sun, Y.L., Cui, D.M., Wu, J. and Zeng, J.W. (2017) Effect of Dopamine on Bone Morphogenesis Protein-2 Expression in Human Retinal Pigment Epithelium. *International Journal of Ophthalmology*, **10**, 1370-1373.
- [29] Carr, B.J., Mihara, K., Ramachandran, R., Saifeddine, M., Nathanson, N.M., Stell, W.K., *et al.* (2018) Myopia-Inhibiting Concentrations of Muscarinic Receptor Antagonists Block Activation of α_{2A} -Adrenoceptors *in Vitro*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, 2778-2791. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22562>
- [30] Stone, R.A., Sugimoto, R., Gill, A.S., Liu, J., Capehart, C. and Lindstrom, J.M. (2001) Effects of Nicotinic Antagonists on Ocular Growth and Experimental Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **42**, 557-565.
- [31] Mao, J., Liu, S. and Fu, C. (2016) Citicoline Retards Myopia Progression Following Form Deprivation in Guinea Pigs. *Experimental Biology and Medicine*, **241**, 1258-1263. <https://doi.org/10.1177/1535370216638773>
- [32] Troilo, D., Smith, E.L., Nickla, D.L., Ashby, R., Tkatchenko, A.V., Ostrin, L.A., *et al.* (2019) IMI—Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **60**, M31. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25967>