

一种通过调节眼巩膜脂代谢来抑制近视的应用

本申请要求申请号为 CN202010976517.X, 申请日为 2020 年 9 月 17 日的中国发明专利申请的优先权。同时, 本申请还要求申请号为 CN202110586293.6, 申请日为 2021 年 5 月 27 日的中国发明专利申请的优先权。同时, 本申请还要求申请号为 CN202111065488.2, 申请日为 2021 年 9 月 10 日的中国发明专利申请的优先权。CN202010976517.X、CN202110586293.6 和 CN202111065488.2 的全部内容均引入本申请。

技术领域

本发明涉及一种通过调节眼巩膜脂代谢来抑制近视的应用, 属于生物医药领域。

背景技术

近视眼是屈光不正中常见的一种。近视的流行现在正成为现代社会的一个重要的公共卫生问题 (E. Dolgin, The myopia boom. *Nature* 519, 276-278 (2015); P. N. Baird et al., Myopia. *Nature reviews. Disease primers* 6, 99 (2020))。据预测, 全球近视人口的比例将从 2010 年的 28.3% 增加到 2050 年的约 49.8% (B. A. Holden et al., Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 123, 1036-1042 (2016))。在东亚, 这一比例甚至可能达到 90%, 其中高达 20% 的病例可能发展为高度近视 (≥ 6.00 屈光度[D]) (S. K. Jung, J. H. Lee, H. Kakizaki, D. Jee, Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in seoul, South Korea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53, 5579-5583 (2012); I. Morgan, K. Rose, How genetic is school myopia? *Prog. Retin. Eye Res.* 24, 1-38 (2005)), 这是导致不可逆转的失明的主要原因之一 (J. Cooper, A. V. Tkatchenko, A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye & contact lens* 44, 231-247 (2018))。

近视的发病机制有多种, 除遗传因素外, 环境因素, 如: 调节过度、周边视网膜远视性离焦、形觉剥夺等也在近视的发生发展中扮演着重要角色。目前认为环境因素是近视多发的主要诱因, 影响近视患病率和严重程度, 而遗传引起的近视病例相对比较少见。环境因素诱发近视的具体机制可能是视网膜辨识诱导近视的视觉信息后, 这些信号经脉络膜传递到巩膜, 导致巩膜细胞外基质成分发生改变, 最终引发巩膜细胞外基质重构, 导致眼轴延长, 形成近视。这也可以简单概括为光学离焦触发了离焦特异性信号, 从而调控眼的屈光发育 (Wen-Yi Wang, *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:111092. 和 Tatiana V Tkatchenko, *Trends Pharmacol Sci.* 2019 Nov;40(11):833-852. 和 David Troilo, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Feb 28;60(3):M31-M88.)。上述近视眼产生的相关调节因子既包括 Dopamine、choline、nitric oxide、retinoic acid、 γ -aminobutyric acid (GABA)、ZENK、nicotine、opiate 和 serotonin, 也包括 MMPs、TIMPs、SLRPs、FGF-2、IGF-1、TGF- β 、insulin 和 glucagon 这类直接调控胶原蛋白含量的酶、蛋白聚糖及细胞因子, 甚至一些 miRNA 也包括在内 (Wen-Yi Wang, *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:111092.)。近视主要肇因于眼球玻璃腔的不正常延长。此一病况以单眼形觉剥夺 (FD) 动物模型来再现, 用于研究近视的发生发展。眼球的延长, 与巩膜重塑、结缔组织合成减少所导致的巩膜组织流失以及第一型胶原蛋白 (COL1) 的降解增加, 从而导致巩膜组成及力学性质的改变有关。近来在猴子所进行的研究显示, 视网膜, 特别是光感受器和视网膜色素上皮层 (RPE), 在经由产生促进巩膜组织重塑的信号通路来调控眼睛生长及眼轴长度上扮演了重要角色。实际上, 科研工作者已经讨论和研究了包括上述环境因素在内的很多种近视的原因, 例如延长的书本工作或屏幕时间、暴露在明亮的光线下不足等, 但仍然需要继续深入研究引起近视的另外的可能机制, 以便为近视的治疗提供新的技术手段。

ω -3 多不饱和脂肪酸是指距羧基最远的双键出现在倒数第 3 个碳原子上, 来源主要是鲑鱼、沙丁鱼、金枪鱼、黄金枪鱼或肥壮金枪鱼等海鱼鱼油, 属于 ω -3 多不饱和脂肪酸物质包含但不限于: 二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳五烯酸 (docosapentaenoic

acid, DPA)、二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic acid, DHA)、 α -亚麻酸(α -Lindenic acid, ALA)等。有研究表明,饲喂 EPA 能够一定程度地减轻小鼠近视,但总体效果还不够理想,尤其是灌胃或口服给药吸收慢,存在药物首过效应,到达眼部剂量受血眼屏障影响导致个体药效差异大,且服用量大对其他器官有临床潜在毒性或副作用,亟需更加优化的治疗方案。

科研工作者已经制备了含 ω -3 的眼用药剂,例如滴眼液、眼药膏、植入片、眼用凝胶等,但施用(如滴眼)后受试者往往出现流泪、痒痛、肿胀、上下眼睑水肿,睑结膜轻度充血,球结膜轻度充血及水肿,或眼部周围潮红等过敏症状,从而限制了这种眼用制剂的实际应用。

另外,考虑到不同 ω -3 在其他疾病治疗方面的效率存在较大差异,需要比较不同 ω -3 抑制近视的相关风险因素的效率,综合多角度的实验结果,提供最优的治疗近视的方案。

发明内容

本发明至少解决四个技术问题。第一、揭示巩膜脂代谢失调与近视的关联机制;第二、掌握不同 ω -3 抑制近视和眼轴延长的相关风险因素的效率;第三、消除眼部施用引起过敏的问题,并保证药物的安全性(对其他器官潜在的毒性小);第四、提出 ω -3 治疗近视的最优方案。

具体而言,在小鼠转录组测序(RNA-seq)实验中,发明人惊奇地发现,近视眼的巩膜脂代谢通路发生显著变化,尤其是该部位脂代谢通路中多个关键酶基因如肉碱脂酰转移酶 2 等表达下调(如图 1)。而且,通过近视眼巩膜电镜观察发现存在脂滴沉积(如图 2),进一步说明近视眼巩膜中脂代谢异常。也就是说,眼巩膜脂代谢异常或缓慢可能是导致近视的一种原因,因此,调节眼巩膜脂代谢的物质将可能预防、延缓、抑制和/或治疗近视以及与近视相关疾病。

人们知道,调节眼巩膜脂代谢的物质很多,例如 ω -3 多不饱和脂肪酸、SREBP-1c 的抑制剂、肉碱脂酰转移酶 2 的激动剂等。已知内源性 ω -3 多不饱和脂肪酸增加和补充鱼油可以降低肝脏中急性酒精诱导上调的 SREBP-1c 的转录和蛋白表达。据悉, SREBP-1c 能通过上调脂肪生成相关基因的表达,包括 ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)、脂肪酸合成酶(FAS)和硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶-1(SCD-1),从而促进脂肪的生物合成。仅仅为了清楚示例本发明通过调节眼巩膜脂代谢治疗近视的方案,在下面的具体实施例中,发明人采用了 ω -3 多不饱和脂肪酸作为调节眼巩膜脂代谢的物质来抑制近视,其不应当反而成为对本发明保护范围的限制。

基于上述发现,本发明提供一种近视防控的新靶点或新机制,针对近视易发个体、已近视个体或有近视倾向的个体中出现巩膜脂代谢异常的情况,通过调节其巩膜脂代谢水平起到防控近视的目的。

本发明提供一种调节个体眼巩膜脂代谢的方法,特别是通过调节巩膜脂代谢来延缓、抑制近视发生发展及与近视相关疾病的方法。

本发明还提供一种巩膜中脂代谢信号通路干预调节剂或巩膜中脂代谢调节物作为抑制近视眼的屈光度变负、眼轴延长和/或玻璃体腔延长药物的应用。

本发明还提供 ω -3 多不饱和脂肪酸、SREBP-1c 的抑制剂、和/或肉碱脂酰转移酶 2 的激动剂在制备调节个体眼巩膜脂代谢的制剂中的用途。

本发明还提供一种通过调节眼巩膜脂代谢以延缓、抑制近视发生发展以及与近视相关疾病的方法。

本发明还提供一种调节眼巩膜脂代谢的物质在制备延缓、抑制近视发生发展以及治疗近视相关疾病的药物组合物或装置的方法。

本发明提供将上述物质制备成调节巩膜脂代谢的组合物。优选的,所述组合物为膳食补充剂。更优选的,所述组合物为 ω -3 多不饱和脂肪酸。进一步的,所述膳食补充剂包含调味剂、抗氧化剂、稳定剂和/或防腐剂。

本发明提供一种抑制眼玻璃体腔延长、或抑制眼轴延长、或抑制眼球屈光度变负的方法,优选的,施用可以调节眼巩膜脂代谢通路的物质。

在一种实施方式中，巩膜中脂代谢通路干预调节剂或巩膜中脂代谢调节物为 ω -3。在一种实施方式中，所述物质不是 ω -3，优选的，所述物质为 SREBP-1c 的抑制剂、肉碱脂酰转移酶 2 的激动剂。

本发明还提供一种调节个体眼巩膜脂代谢的方法，其特征在于，向个体施用 ω -3 多不饱和脂肪酸。

本发明还提供一种提高个体脉络膜血流灌注的方法、或一种提高脉络膜厚度的方法，或一种抑制 HIF-1 α 蛋白水平提高的方法，或一种降低 HIF-1 α 蛋白水平的方法，或一种增加肉碱脂酰转移酶 2 的表达量的方法，在一种实施方式中，向个体施用 ω -3 多不饱和脂肪酸。

本发明还提供一种增加个体脉络膜厚度 (Choroidal Thickness, ChT) 和提高个体脉络膜血流灌注 (Choroidal Blood Perfusion, ChBP) 以抑制巩膜缺氧及其级联反应的方法，在一种实施方式中，向个体施用 ω -3 多不饱和脂肪酸。

本发明还提供一种具有抑制脉络膜厚度 (Choroidal Thickness, ChT) 减少和缓解脉络膜血流灌注 (Choroidal Blood Perfusion, ChBP) 降低以抑制巩膜缺氧级联反应的物质在制备延缓、抑制近视发生发展以及治疗近视相关疾病的组合物中的用途。优选的，所述物质为 ω -3 多不饱和脂肪酸。

本发明还提供 ω -3 多不饱和脂肪酸在制备调节巩膜脂代谢的组合物或装置中的用途。

本发明还提供 ω -3 多不饱和脂肪酸在制备通过调节巩膜脂代谢以延缓、抑制近视及其相关疾病的组合物中的用途。

本发明还提供一种眼部注射剂、眼用凝胶、眼药膏、眼用喷剂或滴眼液，其特征在于，其有效成分为 ω -3 多不饱和脂肪酸。

本发明提供 ω -3 通过调节眼巩膜脂代谢在制备治疗近视药物中的应用。所述 ω -3，可选的，为鱼油或鱼肝油；优选的，为单独的 DHA、EPA、或 DHA 与 EPA 的组合。

本发明还涉及一种治疗近视的方法，包括通过采用调节眼巩膜脂代谢的方式、或施用调节眼巩膜脂代谢通路的物质或装置。

本发明还涉及一种诊断个体近视或预测个体患近视风险度的方法，其特征在于，检测个体的眼巩膜脂代谢的状况，如果发现该部位出现脂类沉积，则存在近视或有患近视的风险；或者检测肉碱脂酰转移酶 2 在眼中的表达量，如果发现肉碱脂酰转移酶 2 的表达量降低，则存在近视或有患近视的风险。

本文中使用的术语“防控”是指“预防”、“抑制”、“治疗”或“减缓”病症或失调，这些术语在文中特定位置可以互换，都表达药效实现的含义。其中，“治疗”或“减缓”指的是治疗处理措施和预防或防止措施，目的是防止或减缓(减轻)目标病症或失调。例如在接受了根据本文所述的方法或治疗量的眼巩膜调节剂或药物组合物后，对象显示出眼科病症的一种或多种症状和症候的可以观察到的和/或测定到的减少和消失，或者是病情进展的减缓，则对象的眼科病症得到成功地治疗。还应当理解，本文描述的治疗或预防医学病症的各种模式意在表示“显著”，其包括完全治疗或者预防以及小于完全治疗或者预防，其中达到了某种生物学相关或医学相关的结果。在一些实施方式中“治疗”并不需要 100% 消除或逆转近视或近视症状。在一些实施方案中，与不存在本发明组合物或方法时(例如，在未暴露于本发明组合物或本发明方法的化合物的生物学匹配的对照受试者或标本中)观察到的水平相比，根据本发明方法“治疗”近视或近视相关症状减轻、抑制、阻止、预防和/或逆转了例如至少约 5%、至少约 10% 或至少约 20%。在一些实施方案中，与不存在本发明方法的化合物时的近视或近视相关症状相比，近视或近视相关症状被治疗了至少约 30%、至少约 40%、至少约 50% 或至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90% 或更多(约 100%)。

“防控”失调或病症指的是化合物、药物组合物、制剂、装置或方法在统计样本中，相对于未治疗的对照样本降低治疗的样本的失调或病症的发生，或者相对于未治疗的对照样本延迟失调或病症的一种或多种症候的发生或者减轻失调或病症的一种或多种症候的严重程度。

本发明所述调节是使眼巩膜脂代谢恢复正常、或巩膜脂代谢水平有所恢复、或基本恢复

正常。

本发明所述 ω -3 为 ω -3 多不饱和脂肪酸。

在一种实施方式中，所述物质不是 ω -3，优选的，所述物质为 SREBP-1c 的抑制剂、肉碱脂酰转移酶 2 的激动剂。在一种实施方式中，所述物质为 ω -3，可选的，为鱼油或鱼肝油；优选的，为 DHA、EPA 或 DHA 与 EPA 的组合。

本发明所述脂（或脂类）包括脂肪酸（多是四碳以上的长链一元羧酸）和醇（包括甘油醇、硝基醇、高级一元醇和固醇）等所组成的酯类及其衍生物，包括单纯脂类、复合酯类及衍生脂质，包括但不限于如 DHA 和/或 EPA 等。

本发明的 EPA 的口服用量可以为 1ng-30g，优选为 1 μ g-500mg、或 10mg-650mg，例如 10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg 等。

本发明的 DHA 的口服用量为 1ng-30g，优选为 1 μ g-500mg、或 50mg-1200mg，例如 50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、650mg 等。

本发明的滴眼液、眼用喷剂或眼部注射剂中 EPA 含量为 1ng-30mg/100 μ l，优选为 1ng-10 μ g/100 μ l，例如 1 μ g/100 μ l、2 μ g/100 μ l、3 μ g/100 μ l、4 μ g/100 μ l、5 μ g/100 μ l、6 μ g/100 μ l、7 μ g/100 μ l、8 μ g/100 μ l、9 μ g/100 μ l、或 10 μ g/100 μ l 等。

本发明的滴眼液、眼用喷剂或眼部注射剂中 DHA 含量为 1ng-30mg/100 μ l，优选为 1ng-10 μ g/100 μ l，例如 1 μ g/100 μ l、2 μ g/100 μ l、3 μ g/100 μ l、4 μ g/100 μ l、5 μ g/100 μ l、6 μ g/100 μ l、7 μ g/100 μ l、8 μ g/100 μ l、9 μ g/100 μ l、或 10 μ g/100 μ l 等。

预计治疗人类近视的剂量是前述剂量的 5-1000 倍。

本发明 DHA 与 EPA 的组合物中二者质量比（DHA：EPA 或 EPA：DHA）为：2000:1 至 1:2000，优选为 500:1 至 1:500，更优选为 50:1 至 1:3，或者 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、5:1、4:1、3:1、2:1 等。

在具体实施方式中，本发明 EPA 与 DHA 的组合物中二者质量比为：EPA:DHA=5:1 至 EPA:DHA=99:1，优选的，EPA 的占比为：50%<EPA<100%；优选的 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=19:1，更优选 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=9:1，更优选 EPA:DHA=9:1、或者 EPA:DHA=5:1。

在具体实施方式中，本发明 DHA 与 EPA 的组合物中二者质量比为：DHA:EPA=5:1 至 DHA:EPA=99:1，优选的 DHA:EPA=5:1 到 DHA:EPA=19:1，更优选 DHA:EPA=9:1、或者 DHA:EPA=5:1。

在一种 DHA 与 EPA 的混合物形式中，EPA 为主要成分（即 EPA：DHA>1:1）。

在一种 DHA 与 EPA 的混合物形式中，DHA 为主要成分（即 DHA：EPA>1:1）。

本发明所述的“主要成分”或“主要活性成分”是指某物质在组合物中、或全部活性成分中的占比超过 50%但小于 100%，例如 60%，70%，80%，90%，99%等。在一个实施例中，EPA 在“DHA 和 EPA 的组合物”中的占比为：50%<EPA<100%。

本发明所述的巩膜中脂代谢信号通路干预调节剂、或巩膜中脂代谢调节物、或调节眼巩膜脂代谢通路的物质可以为化合物、药物、食物、制剂、组合物（或药物组合物）、混合物、复合物或装置。

本发明所称的药物也可以叫做化合物、制剂、组合物、药物组合物、混合物或复合物。

近视相关疾病（并发症）包含近视引发的玻璃体混浊、视网膜出血和脱落、高度近视的并发症，例如飞蚊症、青光眼、后巩膜葡萄肿、视网膜脱落、视网膜撕裂、弱视、脉络膜新生血管、黄斑出血、脉络膜萎缩、黄斑病变或变性、视野缺损、视力（尤其是近视力）进行性或突发性下降、眼部酸胀和/或疼痛、夜盲。

在一种实施方式中，个体或受试者为动物（如哺乳动物）或人。

本发明所指的近视可以是屈光性近视和/或轴性近视。优选的，所述近视为早期近视，在

一种实施方式中，为成人早期近视；在一种实施方式中，为儿童或青少年近视。

本发明所指的近视个体或有近视发生倾向个体指儿童和/或青少年，优选为 3 至 26 岁人群，更优选为 6 至 18 岁人群；或指未成年人群，优选为眼部（眼球）尚处于生长、发育阶段的人群；或指尚处于学龄阶段的人群。

本发明所述药物或组合物被制备成眼用制剂，优选地，所述眼用制剂还包含药学上可接受的载体，优选地，所述载体是眼科上可接受的载体。在一种实施方式中，所述组合物的有效物质是 ω -3 多不饱和脂肪酸的衍生物。优选的，所述 ω -3 多不饱和脂肪酸的衍生物包含 ω -3 多不饱和脂肪酸酯。

优选的，所述药物通过局部给药，特别是在眼部给药或球周注射给药。更优选的，所述药物经滴眼给药。所属领域技术人员理解，动物（如小鼠、豚鼠）眼球的形态和配合度与人的不同，前者突出而没有凹陷，因此，通常采用对动物结膜下注射或球周注射来模拟对人类的滴眼施用方式。

本发明的药物剂型为液体、胶囊、颗粒、粉末、片剂、软膏、乳剂、混悬剂等。进一步的，所述液体剂型为注射剂（例如球周注射剂或玻璃体内注射剂）、口服剂或滴眼剂。

可选的，所述药物中还含有药学上可接受的辅料。进一步的，所述药学上可接受的辅料选自：赋形剂、崩解剂、渗透压调节剂、pH 调节剂、粘度调节剂、增溶剂、稳定剂、抑菌剂和/或抗氧化剂。进一步的，所述 pH 调节剂选自硼酸缓冲液、磷酸盐缓冲液。进一步的，所述渗透压调节剂为氯化钠、硼酸或硼砂。进一步的，所述抑菌剂选自硝酸苯汞、乙酸苯汞。进一步的，所述粘度调节剂选自甲基纤维素(MC)、PEG、聚乙烯(PVA)、聚维酮(PVP)。进一步的，所述的抗氧化剂是维生素 E。

在一些实施方式中，所述 ω -3 多不饱和脂肪酸选自：二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid, EPA）、二十二碳五烯酸（docosapentaenoic acid, DPA）、二十二碳六烯酸（Docosahexaenoic acid, DHA）和/或 α -亚麻酸（ α -Lindenic acid, ALA）中的一种或多种组合，例如 DHA 和 EPA 的组合。

本发明的组合物可以是食品。作为食品的形式，可以列举各种形式的食品（如保健品、保健食品、膳食补充剂等），例如，液体如果汁、软饮料、饮料、茶等；固体如饼干、片剂、颗粒状粉末、粉末、胶囊等，以及半流体如糊状物、果冻、汤、调味品、调味品等。

本发明的组合物可以是滴眼剂，例如水性滴眼剂或悬浮滴眼剂（如混悬液）。滴眼剂可以与诸如药理活性成分和生理活性成分的成分混合。作为这样的成分，例如充血去除组分、眼肌调节剂组分、抗炎剂组分、收敛剂组分、抗组胺剂组分、抗过敏剂组分、维生素、氨基酸、抗菌剂组分、糖类、聚合物化合物或其衍生物、纤维素或其衍生物、局部麻醉剂组分、青光眼治疗组分、白内障治疗组分等。

本发明的制剂可以为保健品、食品、膳食补充剂、营养品、饮品等口服制品或化妆品；其中，所述化妆品可以是自由溶液、油水混合液、混悬液（剂）、擦剂、洗剂、喷剂、霜剂、滴剂、冲剂、膏剂、糊剂、丸剂、栓剂、乳剂、贴剂的一种或几种的组合。

本发明涉及的装置为可以释放药物或具有药物递送功能或具备潜在药物递送能力的仪器、设备、耗材、系统、医疗器械、保健用品或改变眼部外观的用品，如角膜接触镜、眼镜、人工晶体、缝合线、OK 镜清洁（维护）系统、眼贴、明目贴、美瞳、微针、眼部喷雾系统、眼部按摩仪、眼部熏蒸仪、眼表药物递送装置、眼内药物递送装置、眼底药物递送装置、植入泵、可穿戴设备。或者为：各种延缓近视进展的眼镜、角膜接触镜（OK 镜等）、框架眼镜、眼贴、（近视）穴位按摩仪、眼部放松设备、近视治疗仪等具有保护视力功能或治疗（矫正）近视作用的仪器、设备、耗材、医疗器械或保健用品。

在实现本发明的过程中，将全身给药剂型（如口服片剂）和局部给药剂型（如滴眼液）同时使用、或联合使用、或交替使用、或间隔使用、或单独使用。

本发明方法涉及的任何药物、制剂可以被同期给药，如具体一次用药（治疗）过程同时或先后给药、同一天给药、同一周给药、同一月给药、同一年给药；或间隔交替给药，如间

隔 4 小时交替给药、间隔 12 小时交替给药、隔天交替给药、隔周交替给药、隔月交替给药、隔年交替给药等。

本发明的制剂或药物可以与一种或多种近视防控药物和/或近视治疗药物联合使用，例如被配制成或设计成连续施用形式，或者同时施用的形式，或者先后施用形式，或者交替施用的形式，或者间隔施用的形式，或者单独施用的形式。

本发明的制剂或药物可以与一种或多种其他药物联合使用。例如，所述其他药物是近视防控和/或近视治疗药物（如地巴唑、多不饱和脂肪酸、哌唑嗪、红景天苷、阿托品等 M 受体阻断剂、7-甲基黄嘌呤、烟酸），扩血管药物，平滑肌舒张药物，防止血管痉挛药物，调控胶原蛋白代谢药物，吡拉西坦（Piracetam），抗过敏药物，护肝类药物，或其组合等。

本发明的药物或药物组合物、制剂或装置中还包含其他的眼科用制剂或药物，所述眼科用制剂或药物包括但不限于近视治疗药物、M 受体阻断剂（如针对 M3 受体的阻断剂或拮抗剂或抑制剂、阿托品）、地巴唑、多不饱和脂肪酸（如 DHA、EPA）、红景天苷、哌唑嗪、后马托品、山莨菪碱（消旋）、托吡卡胺、7-甲基黄嘌呤、烟酸、吡拉西坦（Piracetam）、丹参提取物、红花提取物、鱼油、熊胆提取物、维生素、三磷酸腺苷（ATP）、眼科疾病的治疗性组分、辅料等。

本发明的药物或药物组合物或制剂可以为注射液、片剂、冻干粉针剂、胶囊剂、泡腾片、咀嚼片、含化片、颗粒剂、软膏剂、糖浆剂、口服液、气雾剂、滴鼻剂、外用制剂、口服制剂等；优选是眼用剂型，包括但不限于滴眼液（眼药水）、眼药膏、眼部喷剂、植入片、眼用凝胶、眼贴、眼用微球、眼用缓释制剂、眼周注射剂、眼内注射剂；还可以为自由溶液、油水混合液、混悬液（剂）、擦剂、洗剂、霜剂、滴剂、冲剂、喷剂、膏剂、贴剂、糊剂、丸剂、栓剂、乳剂，含有纤维素（如甲基纤维素）、树枝状高分子、纳米材料、缓释材料、脂质体或其组合配制的组。

本发明的制剂或药物可以与装置和/或手术（如角膜塑形术、屈光矫正手术、近视角膜激光手术、晶状体手术）联合被采用。

本发明的制剂或药物可以采用全身给药（如口服、静脉滴注）、和/或局部给药（滴眼、玻璃体内注射、皮肤膏/乳剂眼周涂抹或眼药膏涂抹）、和/或肠胃外给药（如通过粘膜给药、透皮给药）的方式。

本发明涉及的近视可以为屈光性近视或轴性近视；先天性近视（生下来或学龄前就是近视）、早发性近视（14 岁以下）、迟发性近视（16~18 岁）、晚发性近视（成年以后）；低度近视（轻度近视）、中度近视、高度近视（重度近视）；假性近视、真性近视；儿童和/或青少年近视（优选人群年龄为 3-26 岁，更优选人群年龄为 6-18 岁）、未成年人近视、成年人近视、老年人近视；单纯性近视、病理性近视；轴性单纯性近视、单纯性轴性近视；儿童和/或青少年轴性近视（优选人群年龄为 3-26 岁，更优选人群年龄为 6-18 岁）；学龄及学龄前人群轴性近视；原发性近视、继发性近视；儿童和/或青少年原发性近视（优选人群年龄为 3-26 岁，更优选人群年龄为 6-18 岁）；或儿童和/或青少年渐进式近视（优选人群年龄为 3-26 岁，更优选人群年龄为 6-18 岁）。

本发明抑制的近视涉及的个体可以是儿童和/或青少年，优选为 3 至 26 岁人群，更优选为 6 至 18 岁人群；或指未成年人群，优选为眼部（眼球）尚处于生长、发育阶段的人群。

本发明的有益效果是：通过调节眼巩膜脂代谢，可以有效地延缓、抑制近视发生发展；抑制眼轴延长和玻璃体腔深度增加；并且发现通过局部给药（如动物眼球周注射）可以在 ω -3 多不饱和脂肪酸含量为微克级别时获得口服给药毫克级别的效果，很好的避免了全身给药（鱼肝油）带来的健康风险。同时，本发明提供了最佳的治疗方案（如特定 DHA 和 EPA 含量比滴眼液）且避免（眼部）过敏等不良反应。

附图说明

图 1 是形觉剥夺性近视小鼠巩膜转录组测序图。其中，Treat 表示形觉剥夺处理眼；Fellow 表示形觉剥夺对侧眼；Control 表示未处理对照眼。

图 2 是形觉剥夺性近视小鼠巩膜电镜图。

图 3 是灌胃给药组实验眼和对侧眼屈光度差值图。refraction: 屈光度; FD+vehicle 表示形觉剥夺+食用橄榄油处理组(溶剂组); FD+ ω -3 表示形觉剥夺+(DHA 300mg, EPA 60mg)处理组(给药组)。

图 4 是灌胃给药组实验眼和对侧眼玻璃体腔深度差值图。VCD: 玻璃体腔深度; FD+vehicle 表示形觉剥夺+食用橄榄油处理组(溶剂组); FD+ ω -3 表示形觉剥夺+ ω -3 多不饱和脂肪酸(DHA 300mg, EPA 60mg)处理组(给药组)。

图 5 是灌胃给药组实验眼和对侧眼眼轴长度差值图。AL: 眼轴长度; FD+vehicle 表示形觉剥夺+食用橄榄油处理组(溶剂组); FD+ ω -3 表示形觉剥夺+ ω -3 多不饱和脂肪酸(DHA 300mg, EPA 60mg)处理组(给药组)。

图 6 是球周注射组实验眼和对侧眼屈光度差值、玻璃体腔深度差值、眼轴长度差值图。其中, refraction: 屈光度; VCD: 玻璃体腔深度; AL: 眼轴长度; 图 6A 显示注射 DHA 低剂量和高剂量组与 Vehicle 和 0.1%阿托品组(阳性对照组)的双眼屈光度差异; 图 6B 显示注射 DHA 低剂量和高剂量组与 Vehicle 和 0.1%阿托品组的双眼 VCD 差异; 图 6C 注射 DHA 低剂量和高剂量组与 Vehicle 和 0.1%阿托品组的双眼眼轴长度差异; 图 6D 显示注射 EPA 低剂量和高剂量组与 Vehicle 和 0.1%阿托品组的双眼屈光度差异; 图 6E 显示注射 EPA 低剂量和高剂量组与 Vehicle 和 0.1%阿托品组的双眼 VCD 差异; 图 6F 注射 EPA 低剂量和高剂量组与 Vehicle 和 0.1%阿托品组的双眼眼轴长度差异。

图 7 是实验眼和对侧眼经过不同处理后的 ChT 和 ChBP 差异图以及 HIF-1 α 蛋白表达检测结果。其中, 图 7A 显示 OCT 检测示意图, 其中线 AB、CD 显示脉络膜内表面, O 代表视神经盘; AA'、BB' 表示鼻侧/下侧脉络膜厚度; CC'、DD' 表示颞侧/上侧脉络膜厚度; 图 7B 显示 OCTA 图像, 其中亮色部分表示血流灌注信号点; 图 7C 表示 FD 处理加喂食橄榄油(Olive Oil)和 ω -3 多不饱和脂肪酸 2 周后的实验眼和对侧眼间 ChT 差值; 图 7D 表示 FD 处理加喂食橄榄油(Olive Oil)和 ω -3 多不饱和脂肪酸 2 周后的实验眼和对侧眼间 ChBP 差值; 图 7E 表示 LIM 处理加喂食橄榄油(Olive Oil)和 ω -3 多不饱和脂肪酸 2 周后的实验眼和对侧眼间 ChT 差值; 图 7F 表示 LIM 处理加喂食橄榄油(Olive Oil)和 ω -3 多不饱和脂肪酸 2 周后的两眼间 ChBP 差值; 图 7G 表示在 FD 眼中注射 Vehicle、1.0 μ g DHA、3.0 μ g DHA 或 0.1%阿托品 2 周后的实验眼和对侧眼间 ChT 差值; 图 7H 表示在 FD 眼中注射 Vehicle、1.0 μ g DHA、3.0 μ g DHA 或 0.1%阿托品 2 周后的两眼间 ChBP 差值; 图 7I 表示在 FD 眼中注射 Vehicle、1.0 μ g EPA、3.0 μ g EPA 或 0.1%阿托品 2 周后的实验眼和对侧眼间 ChT 差值; 图 7J 表示在 FD 眼中注射 Vehicle、1.0 μ g EPA、3.0 μ g EPA 或 0.1%阿托品 2 周后的实验眼和对侧眼间 ChBP 差值; 图 7K 和图 7L 表示喂食 FD 处理加喂食橄榄油(Olive Oil)和 ω -3 多不饱和脂肪酸 2 周后的两眼 HIF-1 α 蛋白和相关蛋白表达的蛋白印迹结果, FD-F 表示对侧眼, FD-T 表示 FD 实验眼; 图 7M 和图 7N 表示在 FD 眼中注射 Vehicle、DHA、EPA 2 周后的两眼 HIF-1 α 蛋白表达的蛋白印迹结果, FD-F 表示对侧眼, FD-T 表示 FD 实验眼。

图 8 是口服鱼肝油对人近距离工作前后 ChBP 的影响的临床试验。其中, 图 8A 表示近距离工作的操作流程; 图 8B 表示 ChT 的改变情况; 图 8C 表示基质区(stomal area)的改变情况; 图 8D 表示血管腔区域(vascular luminal area)的改变情况; 图 8E 表示脉络膜血管指数(choroidal vascularity index)的改变情况; 图 8F 表示脉络膜无灌注区面积的改变情况。

图 9 安全性研究: 灌胃 ω -3 多不饱和脂肪酸对前房深度(ACD), 晶体厚度(LT)和体重(Weight)的影响。

图 10 安全性研究: 球旁注射 DHA 和 EPA 对前房深度(ACD), 晶体厚度(LT), 角膜曲率半径(RCC)的影响。

图 11 过敏性研究。A: 形觉剥夺+鱼油组; B: 形觉剥夺+药物组(单独 DHA 或 DHA+EPA)。

图 12 最佳治疗方案的有效性研究。不同比例配方的多不饱和脂肪酸球旁注射对屈光度(图 A)、玻璃体腔深度(图 B)、眼轴长度(图 C)的影响。

图 13 最佳治疗方案的安全性研究。不同比例配方的多不饱和脂肪酸球旁注射对前房深度（图 A），晶体厚度（图 B），角膜曲率半径（图 C）的影响。

上述图中，“差值”指实验眼与对侧眼屈光度或眼轴参数的差值；溶剂组和给药组之间比较采用重复测量的方差分析：“*”表示 $P < 0.05$ ；“*”表示 $P < 0.01$ ；“***”表示 $P < 0.001$ 。*表示 ω -3 多不饱和脂肪酸/DHA/EPA 处理与溶剂对照组的统计学差异；#表示阿托品处理与溶剂对照组的统计学差异。

具体实施方式

实施例 1 巩膜代谢异常与近视的紧密关联

实验动物为 3 周龄 C57/BL6 小鼠，采用眼罩法进行单眼形觉剥夺（Form deprivation, FD），一组动物实验 2 天后麻醉处死动物，取双眼巩膜进行转录组测序分析，另一组动物实验 2 周后取材进行电镜观察。

由图 1 可知，形觉剥夺 2 天后，相对于对侧眼，小鼠近视眼巩膜脂代谢信号通路有显著变化，该部位脂代谢关键酶肉碱脂酰转移酶 2（Cpt2）明显减少，说明近视眼巩膜脂代谢通路下调。

由图 2 可知，形觉剥夺 2 周后，相对于对侧眼，小鼠近视眼巩膜脂质沉积增加，说明近视眼巩膜脂代谢异常。

实施例 2 调节巩膜代谢的物质能够抑制近视

实验动物为 3 周龄英国种三色短毛豚鼠。采用面罩法进行单眼形觉剥夺（FD），并对剥夺豚鼠灌胃 ω -3 多不饱和脂肪酸。动物随机分为 2 组：形觉剥夺+溶剂对照组（FD+vehicle）（这里的溶剂是指食用橄榄油），形觉剥夺+药物组（FD+ ω -3（DHA 300mg, EPA 60mg））组。每天上午 9 点进行灌胃，连续给药 2 周。分别于实验前、给药 1 周、给药 2 周用红外偏光摄影验光仪（EIR）测量屈光度、A 超（11MHz）测量玻璃体腔深度、眼轴长度等眼轴参数，利用气相色谱-质谱（GC-MS）分析巩膜脂质代谢情况。

比较实验前后测量参数，发现给药组的形觉剥夺眼，屈光近视程度和玻璃体腔及眼轴延长程度均小于形觉剥夺对照组和给予溶剂组，和溶剂对照组比较具有统计学意义，且巩膜脂质代谢水平有所恢复或基本正常。因此，喂食 ω -3 多不饱和脂肪酸可以抑制豚鼠形觉剥夺性近视的形成或减缓豚鼠形觉剥夺性近视的发展。

由图 3 可知，实验 2 周后，给药组屈光近视程度小于溶剂组，且具有时间效应，说明 ω -3 多不饱和脂肪酸能抑制形觉剥夺性近视的进展。

由图 4 可知，实验 2 周后，给药组玻璃体腔延长显著小于溶剂组，且具有时间效应，说明 ω -3 多不饱和脂肪酸能抑制形觉剥夺玻璃体腔的延长。

由图 5 可知，实验 2 周后，给药组眼轴延长显著小于溶剂组，且具有时间效应，说明 ω -3 多不饱和脂肪酸能抑制形觉剥夺后眼轴的延长。

上述实验，证明 ω -3 多不饱和脂肪酸可明显起到延缓屈光度变负和眼轴延长的作用。

实施例 3 调节巩膜代谢的物质能够抑制近视眼的屈光度变负和眼轴延长

实验动物为 3 周龄英国种三色短毛豚鼠。采用面罩法进行单眼形觉剥夺（FD），动物随机分为 6 组分别进行下列不同物质的球周注射处理：（1）乙醇溶剂组（Vehicle）；（2）DHA 低剂量组（1.0 μ g）；（3）DHA 高剂量组（3.0 μ g）；（4）EPA 低剂量组（1.0 μ g）；（5）EPA 高剂量组（3.0 μ g）；（6）0.1%阿托品组。

屈光度、玻璃体腔深度和眼轴长度的测量方法同实施例 2。

由图 6 可知，形觉剥夺在豚鼠中成功诱导了近视，经过两周的注射，DHA 高剂量组处理的豚鼠的近视进展比 Vehicle 组降低了 35.3%（图 6A），上述的抑制作用伴随着 VCD 和 AL 延长都明显减少，并且随着时间的延长效果更明显；类似地，在 EPA 高剂量组也获得了相似的结果。

综合上述实验可知，球周注射高剂量（每天 3 μ g）的 ω -3 多不饱和脂肪酸可起到抑制屈光度变负和眼轴延长的作用。 ω -3 多不饱和脂肪酸局部给药可以延缓近视进展。

实施例4 ω -3 多不饱和脂肪酸通过抑制 ChBP 减少及巩膜缺氧级联反应从而抑制近视

利用光学相干层析成像术 (optical coherence tomography, OCT) 和光学相干层析血管造影成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 检测豚鼠的 ChT 和 ChBP; 通过蛋白印迹检测不同处理中 HIF-1 α 蛋白表达水平。

实验动物为 3 周龄英国种三色短毛豚鼠, 采用面罩法进行单眼形觉剥夺 (FD) 或单眼透镜诱导 (LI), 实验分为 3 组: (1) 对形觉剥夺豚鼠灌喂 ω -3 多不饱和脂肪酸和橄榄油对照, 分别比较两眼间 (对侧眼与实验眼, 下同) 的 ChT 和 ChBP 的差异; (2) 对透镜诱导豚鼠灌喂 ω -3 多不饱和脂肪酸和橄榄油对照, 分别比较两眼间 (对侧眼与实验眼, 下同) 的 ChT 和 ChBP 的差异; (3) 对形觉剥夺豚鼠进行球周注射处理, 动物随机分为 6 组: a. 乙醇溶剂组 (Vehicle); b. DHA 低剂量组 (1.0 μ g); c. DHA 高剂量组 (3.0 μ g); d. EPA 低剂量组 (1.0 μ g); e. EPA 高剂量组 (3.0 μ g); f. 0.1% 阿托品, 分别比较两眼间的 ChT 和 ChBP 差异。

由图 7C 和图 7D 可知, 对于 FD 处理的豚鼠, 在灌喂橄榄油处理组, ChT 显著的降低并且伴随 ChBP 的降低, 然而与橄榄油处理组相比, 灌喂 ω -3 多不饱和脂肪酸可以显著的抑制 ChT 和 ChBP 的降低。根据图 7E 和图 7F 可知, 在 LI 处理的豚鼠也出现了相似的抑制作用。

由图 7G 和图 7H 可知, 注射 DHA 处理组, 无论是高剂量组还是低剂量组相对于 Vehicle 组都显著的抑制了 ChT 和 ChBP 的降低。图 7I 和图 7J 显示注射 EPA 处理组, 效果不显著, 但是根据图中数据所示, 低剂量组和高剂量组也都有一定的抑制作用。

有研究报道, 增加 ChT 和 ChBP 可以抑制近视眼的发展 (X. Zhou et al., Increased Choroidal Blood Perfusion Can Inhibit Form Deprivation Myopia in Guinea Pigs. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 61, 25 (2020))。结合上述实验结果可知, ω -3 多不饱和脂肪酸可以通过抑制 ChT 和 ChBP 的降低, 来延缓、抑制近视的发生发展。

巩膜缺氧和 HIF-1 α 表达上调, 促进了巩膜成纤维细胞-肌成纤维细胞的转分化和细胞外基质 (ECM) 的重塑, 导致了近视的发生和发展 (H. Wu et al., Scleral hypoxia is a target for myopia control. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 115, E7091-E7100 (2018); F. Zhao et al., Scleral HIF-1 α is a prominent regulatory candidate for genetic and environmental interactions in human myopia pathogenesis. EBioMedicine 57, 102878 (2020))。由图 7K 和图 7L 可知, 在灌喂橄榄油的豚鼠中, 实验眼 (FD-T) 的巩膜中 HIF-1 α 蛋白水平高于对侧眼 (FD-F), 而灌喂 ω -3 多不饱和脂肪酸的豚鼠中实验眼的巩膜中的 HIF-1 α 蛋白水平的提高被抑制。类似的, 根据图 7M 和图 7N, 在球周注射处理组, 注射了 DHA 或 EPA 的豚鼠中, HIF-1 α 蛋白水平的提高被抑制。综上所述实验可知, ω -3 多不饱和脂肪酸可以抑制近视的发展过程中的巩膜缺氧级联反应, 进而抑制近视的发展。

实施例5 ω -3 多不饱和脂肪酸可以提高人近距离工作引起的 ChBP 的减少

为了验证 ω -3 多不饱和脂肪酸对人类近视的影响, 实施了临床试验。临床试验由温州医科大学眼科医院伦理委员会批准, 参与者为温州医科大学 1 年级学生。实验过程: 参与者首先在 3 米距离下看 15 分钟电视, 然后使用 OCTA 方法测量脉络膜厚度和脉络膜基质区、血管区以及无灌注区面积, 测量完之后, 参与者在 33cm 距离用电子显示屏阅读 40 分钟, 然后重复上述的 OCTA 的测量; 之后, 参与者连续 14 天每天服用鱼油胶囊, 其中含有 600mg DHA 和 120mg EPA; 在第 15 天, 分别测量 40 分钟阅读的脉络膜数据 (图 8A)。

经过分析可知, 近距离阅读对于 ChT 的改变和基质区 (stromal area) 的改变无明显影响 (图 8B 和图 8C), 但是对血管腔区域 (vascular luminal area) 的改变和脉络膜血管指数 (choroidal vascularity index) 的改变都具有显著的降低 (图 8D 和图 8E), 另外, 近距离阅读对于脉络膜无灌注区面积的影响显著, 其意味着无血流信号的区域增加 (图 8F), 这些结果意味着近距离阅读减少 ChBP。补充鱼油之后, 可以显著的延缓脉络膜血管指数的降低 (图 8E), 对血管腔区域的减少 (图 8D) 和无灌注区面积的增加 (图 8F) 也有一定的改善。以上结果说明, ω -3 多不饱和脂肪酸可以抑制近距离工作引起的 ChBP 的减少。

实施例6: 高剂量的 DHA 显著优于 EPA, 获得了预料不到的效果

球周单独注射 DHA 或 EPA 都能抑制豚鼠的近视发展。在相同剂量下, DHA 的抑制作用比 EPA 显著强。

豚鼠的 FD 在溶剂和 DHA 处理的眼睛中都诱发了明显的近视, 包括低剂量 (1 μ g/天) 和高剂量 DHA (3 μ g/天)-处理 (图 6A)。然而, 在治疗两周后, 高剂量 DHA 治疗组的近视进展比溶剂对照组少 35.3% ($P < 0.01$, 图 6A)。这种抑制作用伴随着 VCD 和 AL 延伸的明显减少 (图 6B, C)。阿托品给药是一种被广泛接受的药物治疗, 可以阻止人类近视的发展。阿托品 (0.1%) 治疗作为阳性对照, 与药物治疗组相比, 近视率降低了 35.6% ($P < 0.01$, 图 6A)。因此, 证明阿托品的抑制作用与高剂量 DHA 的抑制作用相似。也就是说, 这些结果表明, 在豚鼠的眼周注射 DHA 可以抑制 FDM 的发展。

球周注射 EPA 的趋势与 DHA 相似, 但抑制效果相对较弱。治疗两周后, 大剂量 EPA (3.0 μ g/天) 对 FD 诱导的近视发展有 29.6% 的抑制作用, 与阴性对照组相比没有统计学差异, 其效力也低于 0.1% 阿托品 (图 6D)。两种剂量的 EPA 对 VCD 或 AL 伸长都没有明显影响 (图 6E, F)。

实施例 7: 安全性好

发明人对实施例 2 中所有分组的动物进行了安全性试验, 结果表明, 喂食 ω -3 多不饱和脂肪酸的眼睛和载体对照组之间 ACD、LT 和体重的组间差异不明显 (如图 9), 可见, ω -3 (DHA 300mg, EPA 60mg) 对其他器官不具有潜在毒性, 安全性很好。

类似的, 实施例 6 中单独 DHA 处理的眼睛和载体对照组之间 ACD、LT 和 RCC 的眼间差异也不明显 (如图 10), 可见, 即使是高剂量 DHA (3 μ g/天) 对眼球也不具有潜在毒性, 安全性很好。

实施例 8: 避免过敏

动物随机分为 3 组: 形觉剥夺+鱼肝油 (市售 ω -3 多不饱和脂肪酸) 组; 形觉剥夺+高纯度药物 1 组 (FD+DHA 3.0 μ g) 组; 形觉剥夺+高纯度药物 2 组 (FD+“DHA 3.0 μ g+ EPA 3.0 μ g”), 高纯度药物组均选用了高剂量。

在使用局部麻醉剂 (一滴 0.5% 的盐酸普罗帕卡因, Alcon Laboratories, Inc., Puurs, Belgium) 后, 每天上午 9:00 向 FD 眼球周围空间注射 100 μ L 的药物, 持续 2 周。所有的注射都是在昏暗的红光下 10 秒内完成的, 以尽量减少红光对诱导性近视恢复的任何可能影响。

结果发现, 形觉剥夺+鱼肝油组的动物在注射仅 1-3 天, 眼周就会出现红肿 (如图 11A), 1 周后会有结膜炎; 而高纯度药物组 (单独 DHA 或 DHA+EPA) 则没有任何过敏等不良反应 (如图 11B)。

实施例 9: 最佳治疗方案

发明人分别研究了饲喂和球周注射方式下, ω -3 的最佳治疗方案, 并展示部分关键的结果, 尤其是在眼局部给药时, 单独使用 DHA 或与联合使用 DHA 与 EPA 的组合物获得了预料不到的结果。基本实验操作方法如前所述。

若不考虑经济程度, 仅从最关键的治疗效果来看, EPA 为主要成分的“DHA 与 EPA 的组合物”效果显著地好于其他形式的 ω -3 多不饱和脂肪酸。这是出乎意料的。因为根据之前的实验结果和经验 (如实施例 6), 单独使用 DHA 的近视抑制作用比单独的 EPA 强。所以, 对于 DHA 与 EPA 的混合物而言, 合乎逻辑的推理结论通常应该是: DHA 占比越高 (例如占比 99% 以上), 效果越好。

然而, 发明人惊讶地发现: 在幼龄豚鼠形觉剥夺近视模型中, 单纯的 DHA 抑制近视的效果仍然优于单纯的 EPA, 且在 DHA 中混入 EPA 后 (眼局部给药总质量都是 3 μ g), 降低了纯 DHA 的治疗效果。但是, 随着 EPA 的含量增加至 EPA 为主要成分 (即 DHA: EPA < 1:1) 时, 在 DHA 与 EPA 的混合物中 (眼局部给药总质量都是 3 μ g), 其药效甚至比单纯的 DHA、EPA、或以 DHA 为主要成分 (即 DHA: EPA > 1:1) 的 DHA 与 EPA 的混合物的效果都好, 例如 DHA: EPA = 1:5、或者 DHA: EPA = 1:9 时所显示的结果, 而且具有统计学意义 (如下表 1 和图 12)。可见, 在 DHA 与 EPA 的组合物中, 以 EPA 为主要成分或主要活性成分时, 抑

制近视及近视相关症状的效果最好。总体而言，本实施例中的所有这些治疗方案均能十分有效地抑制眼的屈光度变负、眼轴延长和玻璃体腔深度增加。

同时，不同比例配方的多不饱和脂肪酸处理的眼睛和载体对照组之间 ACD、LT 和 RCC 的眼间差异也不明显或无统计学差异（如图 13）。可见，眼局部给药 DHA 与 EPA 的各种混合物形式（如 3μg/天）对眼球也不具有潜在毒性，安全性很好。

表 1

样本量		12	21	12	12	12	11	25
		Veh	DHA	DHA:EPA 5:1	DHA:EPA 1:1	DHA:EPA 1:5	DHA:EPA 1:9	EPA
屈光度	0W	0.02	-0.23	-0.20	-0.21	-0.06	0.17	-0.40
	1W	-4.33	-2.95	-3.06	-3.19	-2.67	-2.27	-3.42
近视抑制率			31.8%	29.4%	26.3%	38.3%	47.5%	21.0%
玻璃深度	0W	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	1W	0.07	0.06	0.06	0.07	0.06	0.05	0.07
眼轴长度	0W	0.01	-0.01	-0.01	0.00	-0.01	-0.01	0.01
	1W	0.08	0.06	0.04	0.07	0.06	0.04	0.07

所属领域技术人员知道，由于人眼远大于动物（如豚鼠）眼，且具体眼部组织结构也有差异（如豚鼠），所以，预计对于人类近视最佳治疗的剂量是上述实施例中具体用量的 5-1000 倍，临床可以通过增加单次给药剂量和/或者增加每日给药频率来实现。

因此，以上对本申请具体实施方式的描述详细地公开了本发明的技术细节，并举例说明了本发明的技术思路，旨在满足专利法的授权规定，但不应反而被认为是对本申请保护范围的限制。该领域的科研人员可以根据本申请，结合彼时的知识与技术作出各种改变或变形，只要未脱离本申请的核心思路与精神，均应属于本申请所附的权利要求的保护范围。

权利要求

1、 ω -3多不饱和脂肪酸、SREBP-1c的抑制剂、和/或肉碱脂酰转移酶2的激动剂在制备调节个体眼巩膜脂代谢的药物、制剂或装置中的用途。

2、如权利要求1所述的用途，所述装置为可以释放药物或具有药物递送功能或具备潜在药物递送能力的仪器、设备、耗材、系统、医疗器械、保健用品或改变眼部外观的用品，如角膜接触镜、眼镜、人工晶体、缝合线、OK镜清洁（维护）系统、眼贴、明目贴、美瞳、微针、眼部喷雾系统、眼部按摩仪、眼部熏蒸仪、眼表药物递送装置、眼内药物递送装置、眼底药物递送装置、植入泵、可穿戴设备；或者：

所述装置为各种延缓近视进展的眼镜、角膜接触镜（OK镜等）、框架眼镜、眼贴、（近视）穴位按摩仪、眼部放松设备、近视治疗仪等具有保护视力功能或治疗（矫正）近视作用的仪器、设备、耗材、医疗器械或保健用品。

3、如权利要求1所述的用途，所述制剂为保健品、食品、膳食补充剂、营养品、饮品等口服制品或化妆品；其中，所述化妆品可以是自由溶液、油水混合液、混悬液（剂）、擦剂、洗剂、喷剂、霜剂、滴剂、冲剂、膏剂、糊剂、丸剂、栓剂、乳剂、贴剂的一种或几种的组合。

4、如权利要求1所述的用途，所述药物或制剂可以为液体（如注射液）、片剂、冻干粉针剂、胶囊剂、泡腾片、咀嚼片、含化片、颗粒剂、软膏剂、糖浆剂、口服液、气雾剂、滴鼻剂、外用制剂、口服制剂等；优选是眼用剂型，包括但不限于滴眼液（眼药水）、眼药膏、眼部喷剂、植入片、眼用凝胶、眼贴、眼用微球、眼用缓释制剂、眼周注射剂、眼内注射剂；还可以为自由溶液、油水混合液、混悬液（剂）、擦剂、洗剂、霜剂、滴剂、冲剂、喷剂、膏剂、贴剂、糊剂、丸剂、栓剂、粉末、乳剂，含有纤维素（如甲基纤维素）、树枝状高分子、纳米材料、缓释材料、脂质体或其组合配制的组。

5、如权利要求1-4之一所述的用途，所述药物或制剂采用全身施用（如口服、静脉滴注）、和/或局部施用（滴眼、玻璃体内注射、皮肤膏/乳剂眼周涂抹或眼药膏涂抹）、和/或肠胃外施用（如通过粘膜施用、透皮施用）的方式。

6、如权利要求5所述的用途，将全身施用剂型（如口服胶囊剂）和局部施用剂型（如滴眼液）同时使用、或联合使用、或交替使用、或间隔使用、或单独使用。

7、如权利要求1-6之一所述的用途，所述药物、制剂或装置与其他药物联用，所述其他药物是近视防控和/或近视治疗药物（如地巴唑、多不饱和脂肪酸、DHA、鱼油、哌唑嗪、红景天苷、阿托品等M受体阻断剂、7-甲基黄嘌呤、烟酸），扩血管药物，平滑肌舒张药物，防止血管痉挛药物，调控胶原蛋白代谢药物，吡拉西坦（Piracetam），抗过敏药物，护肝类药物，或其组合等。

8、如权利要求7所述的用途，其特征在于，所述药物、制剂或装置与其他药物被同期施用，如具体一次用药（治疗）过程同时或先后施用、同一天施用、同一周施用、同一月施用、同一年施用；或间隔交替施用，如间隔4小时交替施用、间隔12小时交替施用、隔天交替施用、隔周交替施用、隔月交替施用、隔年交替施用。

9、如权利要求1-8之一所述的用途，所述药物、制剂或装置中还包含其他的眼科用制剂或药物，所述眼科用制剂或药物包括但不限于近视治疗药物、M受体阻断剂（如针对M3受体的阻断剂或拮抗剂或抑制剂、阿托品）、地巴唑、多不饱和脂肪酸（如DHA、EPA）、红景天苷、哌唑嗪、后马托品、山莨菪碱（消旋）、托吡卡胺、7-甲基黄嘌呤、烟酸、吡拉西坦（Piracetam）、丹参提取物、红花提取物、鱼油、熊胆提取物、维生素、三磷酸腺苷（ATP）、眼科疾病的治疗性组分、辅料等。

10、如权利要求1-9之一所述的用途，所述药物或制剂与装置和/或手术（如角膜塑形术、屈光矫正手术、近视角膜激光手术、晶状体手术）联合被采用。

11、如权利要求 1-10 之一所述的用途，其特征在于， ω -3 多不饱和脂肪酸为 DHA 单独或 DHA 与 EPA 的组合物。

12、如权利要求 11 所述的用途，其特征在于，所述 DHA 的每日用量范围为：1ng-30g，优选为 1 μ g-650mg。

13、如权利要求 11 所述的用途，其特征在于，所述 DHA 与 EPA 的组合物中二者质量比（DHA：EPA 或 EPA：DHA）为：2000:1 至 1:2000，优选为 500:1 至 1:500，更优选为 50:1 至 1:3；或者

所述 DHA 与 EPA 的组合物中，以 EPA 为主要成分，即 EPA：DHA>1:1，例如 EPA：DHA=5:1 至 EPA：DHA=99:1，优选的，EPA 的占比为：50%<EPA<100%；优选的，EPA：DHA=5:1 到 EPA：DHA=19:1，更优选 EPA：DHA=5:1 到 EPA：DHA=9:1，更优选 EPA：DHA=9:1、或者 EPA：DHA=5:1。

14、巩膜脂代谢调节物作为抑制眼屈光度变负、眼轴延长和/或玻璃体腔延长的药物、制剂、或装置的用途。

15、如权利要求 14 所述的用途，其特征在于，所述眼轴延长和/或玻璃体腔延长涉及的个体是指患有近视个体或者有近视发生倾向个体；优选的，患有近视个体或者有近视发生倾向个体是指儿童和/或青少年，优选年龄为 3-30 岁。

16、如权利要求 14 或 15 所述的用途，其特征在于，巩膜脂代谢调节物为 ω -3 多不饱和脂肪酸、SREBP-1c 的抑制剂、和/或肉碱脂酰转移酶 2 的激动剂。

17、如权利要求 14-16 之一所述的用途，所述装置为可以释放药物或具有药物递送功能或具备潜在药物递送能力的仪器、设备、耗材、系统、医疗器械、保健用品或改变眼部外观的用品，如角膜接触镜、眼镜、人工晶体、缝合线、OK 镜清洁（维护）系统、眼贴、明目贴、美瞳、微针、眼部喷雾系统、眼部按摩仪、眼部熏蒸仪、眼表药物递送装置、眼内药物递送装置、眼底药物递送装置、植入泵、可穿戴设备；或者：

所述装置为各种延缓近视进展的眼镜、角膜接触镜（OK 镜等）、框架眼镜、眼贴、（近视）穴位按摩仪、眼部放松设备、近视治疗仪等具有保护视力功能或治疗（矫正）近视作用的仪器、设备、耗材、医疗器械或保健用品。

18、如权利要求 14-17 之一所述的用途，所述制剂为保健品、食品、膳食补充剂、营养品、饮品等口服制品或化妆品；其中，所述化妆品可以是自由溶液、油水混合液、混悬液（剂）、擦剂、洗剂、喷剂、霜剂、滴剂、冲剂、膏剂、糊剂、丸剂、栓剂、乳剂、贴剂的一种或几种的组合。

19、如权利要求 14-17 之一所述的用途，所述药物或制剂可以为液体（如注射液）、片剂、冻干粉针剂、胶囊剂、泡腾片、咀嚼片、含化片、颗粒剂、软膏剂、糖浆剂、口服液、气雾剂、滴鼻剂、外用制剂、口服制剂等；优选是眼用剂型，包括但不限于滴眼液（眼药水）、眼药膏、眼部喷剂、植入片、眼用凝胶、眼贴、眼用微球、眼用缓释制剂、眼周注射剂、眼内注射剂；还可以为自由溶液、油水混合液、混悬液（剂）、擦剂、洗剂、霜剂、滴剂、冲剂、喷剂、膏剂、贴剂、糊剂、丸剂、栓剂、粉末、乳剂，含有纤维素（如甲基纤维素）、树枝状高分子、纳米材料、缓释材料、脂质体或其组合配制的组。

20、如权利要求 14-19 之一所述的用途，所述药物或制剂采用全身施用（如口服、静脉滴注）、和/或局部施用（滴眼、玻璃体内注射、皮肤膏/乳剂眼周涂抹或眼药膏涂抹）、和/或肠胃外施用（如通过粘膜施用、透皮施用）的方式。

21、如权利要求 20 所述的用途，将全身施用剂型（如口服片剂）和局部施用剂型（如滴眼液）同时使用、或联合使用、或交替使用、或间隔使用、或单独使用。

22、如权利要求 14-21 之一所述的用途，所述药物、制剂或装置与其他药物联用，所述其他药物是近视防控和/或近视治疗药物（如地巴唑、多不饱和脂肪酸、DHA、鱼油、哌唑嗪、红景天苷、阿托品等 M 受体阻断剂、7-甲基黄嘌呤、烟酸），扩血管药物，平滑肌舒张药物，防止血管痉挛药物，调控胶原蛋白代谢药物，吡拉西坦（Piracetam），抗过敏药物，护肝类

药物,或其组合等。

23、如权利要求 14-22 之一所述的用途,其特征在于,所述药物、制剂、或装置与其他药物被同期施用,如具体一次用药(治疗)过程同时或先后施用、同一天施用、同一周施用、同一月施用、同一年施用;或间隔交替施用,如间隔 4 小时交替施用、间隔 12 小时交替施用、隔天交替施用、隔周交替施用、隔月交替施用、隔年交替施用。

24、如权利要求 14-23 之一所述的用途,所述药物、制剂或装置中还包含其他的眼科用制剂或药物,所述眼科用制剂或药物包括但不限于近视治疗药物、M 受体阻断剂(如针对 M3 受体的阻断剂或拮抗剂或抑制剂、阿托品)、地巴唑、多不饱和脂肪酸(如 DHA、EPA)、红景天苷、哌唑嗪、后马托品、山莨菪碱(消旋)、托吡卡胺、7-甲基黄嘌呤、烟酸、吡拉西坦(Piracetam)、丹参提取物、红花提取物、鱼油、熊胆提取物、维生素、三磷酸腺苷(ATP)、眼科疾病的治疗性组分、辅料等。

25、如权利要求 14-24 之一所述的用途,所述药物或制剂与装置和/或手术(如角膜塑形术、屈光矫正手术、近视角膜激光手术、晶状体手术)联合被采用。

26、如权利要求 14-25 之一所述的用途,其特征在于, ω -3 多不饱和脂肪酸为 DHA 或 DHA 与 EPA 的组合物。

27、如权利要求 26 所述的用途,其特征在于,所述 DHA 的每日用量范围为:1ng-30g,优选为 1 μ g-650mg。

28、如权利要求 26 所述的用途,其特征在于,所述 DHA 与 EPA 的组合物中二者质量比(DHA:EPA 或 EPA:DHA)为:2000:1 至 1:2000,优选为 500:1 至 1:500,更优选为 50:1 至 1:3;或者

所述 DHA 与 EPA 的组合物中,以 EPA 为主要成分,即 EPA:DHA>1:1,例如 EPA:DHA=5:1 至 EPA:DHA=99:1,优选的, EPA 的占比为:50%<EPA<100%;优选的 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=19:1,更优选 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=9:1,更优选 EPA:DHA=9:1、或者 EPA:DHA=5:1。

29、一种调节眼巩膜脂代谢的物质在制备预防、延缓、抑制和/或治疗近视以及与近视相关疾病的药物、制剂或装置的用途;优选的,所述调节是使眼巩膜脂代谢恢复正常、或巩膜脂代谢水平有所恢复、或基本恢复正常。

30、如权利要求 29 所述的用途,其特征在于,所述调节眼巩膜脂代谢的物质为 ω -3 多不饱和脂肪酸、SREBP-1c 的抑制剂、和/或肉碱脂酰转移酶 2 的激动剂。

31、如权利要求 29 或 30 所述的用途,所述装置为可以释放药物或具有药物递送功能或具备潜在药物递送能力的仪器、设备、耗材、系统、医疗器械、保健用品或改变眼部外观的用品,如角膜接触镜、眼镜、人工晶体、缝合线、OK 镜清洁(维护)系统、眼贴、明目贴、美瞳、微针、眼部喷雾系统、眼部按摩仪、眼部熏蒸仪、眼表药物递送装置、眼内药物递送装置、眼底药物递送装置、植入泵、可穿戴设备;或者:

所述装置为各种延缓近视进展的眼镜、角膜接触镜(OK 镜等)、框架眼镜、眼贴、(近视)穴位按摩仪、眼部放松设备、近视治疗仪等具有保护视力功能或治疗(矫正)近视作用的仪器、设备、耗材、医疗器械或保健用品。

32、如权利要求 29-31 之一所述的用途,所述制剂为保健品、食品、膳食补充剂、营养品、饮品等口服制品或化妆品;其中,所述化妆品可以是自由溶液、油水混合液、混悬液(剂)、擦剂、洗剂、喷剂、霜剂、滴剂、冲剂、膏剂、糊剂、丸剂、栓剂、乳剂、贴剂的一种或几种的组合。

33、如权利要求 29-31 之一所述的用途,所述药物或制剂可以为液体(如注射液)、片剂、冻干粉针剂、胶囊剂、泡腾片、咀嚼片、含化片、颗粒剂、软膏剂、糖浆剂、口服液、气雾剂、滴鼻剂、外用制剂、口服制剂等;优选是眼用剂型,包括但不限于滴眼液(眼药水)、眼药膏、眼部喷剂、植入片、眼用凝胶、眼贴、眼用微球、眼用缓释制剂、眼周注射剂、眼内注射剂;还可以为自由溶液、油水混合液、混悬液(剂)、擦剂、洗剂、霜剂、滴剂、冲

剂、喷剂、膏剂、贴剂、糊剂、丸剂、栓剂、粉末、乳剂，含有纤维素（如甲基纤维素）、树枝状高分子、纳米材料、缓释材料、脂质体或其组合配制的组。

34、如权利要求 29-33 之一所述的用途，所述药物或制剂采用全身施用（如口服、静脉滴注）、和/或局部施用（滴眼、玻璃体内注射、皮肤膏/乳剂眼周涂抹或眼药膏涂抹）、和/或肠胃外施用（如通过粘膜施用、透皮施用）的方式。

35、如权利要求 34 所述的用途，将全身施用剂型（如口服片剂）和局部施用剂型（如滴眼液）同时使用、或联合使用、或交替使用、或间隔使用、或单独使用。

36、如权利要求 29-35 之一所述的用途，所述药物、制剂或装置与其他药物联用，所述其他药物是近视防控和/或近视治疗药物（如地巴唑、多不饱和脂肪酸、DHA、鱼油、哌唑嗪、红景天苷、阿托品等 M 受体阻断剂、7-甲基黄嘌呤、烟酸），扩血管药物，平滑肌舒张药物，防止血管痉挛药物，调控胶原蛋白代谢药物，吡拉西坦（Piracetam），抗过敏药物，护肝类药物，或其组合等。

37、如权利要求 36 所述的用途，其特征在于，所述药物、制剂或装置与其他药物被同期施用，如具体一次用药（治疗）过程同时或先后施用、同一天施用、同一周施用、同一月施用、同一年施用；或间隔交替施用，如间隔 4 小时交替施用、间隔 12 小时交替施用、隔天交替施用、隔周交替施用、隔月交替施用、隔年交替施用；

38、如权利要求 29-37 之一所述的用途，所述药物、制剂或装置中还包含其他的眼科用制剂或药物，所述眼科用制剂或药物包括但不限于近视治疗药物、M 受体阻断剂（如针对 M3 受体的阻断剂或拮抗剂或抑制剂、阿托品）、地巴唑、多不饱和脂肪酸（如 DHA、EPA）、红景天苷、哌唑嗪、后马托品、山莨菪碱（消旋）、托吡卡胺、7-甲基黄嘌呤、烟酸、吡拉西坦（Piracetam）、丹参提取物、红花提取物、鱼油、熊胆提取物、维生素、三磷酸腺苷（ATP）、眼科疾病的治疗性组分、辅料等。

39、如权利要求 29-38 之一所述的用途，所述药物或制剂与装置和/或手术（如角膜塑形术、屈光矫正手术、近视角膜激光手术、晶状体手术）联合被采用。

40、如权利要求 29-39 之一所述的用途，其特征在于， ω -3 多不饱和脂肪酸为 DHA 或 DHA 与 EPA 的组合物。

41、如权利要求 40 所述的用途，其特征在于，所述 DHA 的每日用量范围为：1ng-30g，优选为 1 μ g-650mg。

42、如权利要求 40 所述的用途，其特征在于，所述 DHA 与 EPA 的组合物中二者质量比（DHA:EPA 或 EPA:DHA）为：2000:1 至 1:2000，优选为 500:1 至 1:500，更优选为 50:1 至 1:3；或者

所述 DHA 与 EPA 的组合物中，以 EPA 为主要成分，即 EPA:DHA>1:1，例如 EPA:DHA=5:1 至 EPA:DHA=99:1，优选的，EPA 的占比为：50%<EPA<100%；优选的 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=19:1，更优选 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=9:1，更优选 EPA:DHA=9:1、或者 EPA:DHA=5:1。

43、如权利要求 29-42 之一所述的用途，其特征在于，所述近视是屈光性近视和/或轴性近视；先天性近视（生下来或学龄前就是近视）、早发性近视（14 岁以下）、迟发性近视（16~18 岁）、晚发性近视（成年以后）；低度近视（轻度近视）、中度近视、高度近视（重度近视）；假性近视、真性近视；儿童和/或青少年近视（优选人群年龄为 3-26 岁，更优选人群年龄为 6-18 岁）、未成年人近视、成年人近视、老年人近视；单纯性近视、病理性近视；轴性单纯性近视、单纯性轴性近视；儿童和/或青少年轴性近视（优选人群年龄为 3-26 岁，更优选人群年龄为 6-18 岁）；学龄及学龄前人群轴性近视；原发性近视、继发性近视；儿童和/或青少年原发性近视（优选人群年龄为 3-26 岁，更优选人群年龄为 6-18 岁）；或儿童和/或青少年渐进式近视（优选人群年龄为 3-26 岁，更优选人群年龄为 6-18 岁）。

44、如权利要求 29-43 之一所述的用途，其特征在于，所述近视涉及的人群指儿童和/或青少年，优选为 3 至 26 岁人群，更优选为 6 至 18 岁人群；或指未成年人群，优选为眼部（眼

球)尚处于生长、发育阶段的人群。

45、如权利要求 29-44 之一所述的用途,其特征在于,所述近视相关疾病包含:近视引发的玻璃体混浊、视网膜出血和脱落、高度近视的并发症,例如飞蚊症、青光眼、后巩膜葡萄肿、视网膜脱落、视网膜撕裂、弱视、脉络膜新生血管、黄斑出血、脉络膜萎缩、黄斑病变或变性、视野缺损、视力(尤其是近视力)进行性或突发性下降、眼部酸胀和/或疼痛、夜盲。

46、如权利要求 29-45 之一所述的用途,所述调节眼巩膜脂代谢的物质包含 ω -3 多不饱和脂肪酸的衍生物。

47、根据权利要求 46 所述的用途,其特征在于,所述 ω -3 多不饱和脂肪酸的衍生物包括 ω -3 多不饱和脂肪酸酯。

48、根据权利要求 29-47 之一所述的用途,其特征在于,所述药物中还含有药学上可接受的辅料。

49、根据权利要求 29-48 之一所述的用途,其特征在于,所述巩膜脂代谢中的脂包括单纯脂类、复合酯类及衍生脂质,例如 DHA 和/或 EPA 等。

50、一种预防、抑制、减缓或治疗近视的滴眼液、眼用凝胶或眼部注射剂,其特征在于,其活性成分为眼巩膜脂代谢调节剂。

51、如权利要求 50 所述的滴眼液、眼用凝胶或眼部注射剂,其特征在于,所述眼巩膜脂代谢调节剂为 SREBP-1c 的抑制剂、肉碱脂酰转移酶 2 的激动剂、和/或 ω -3 多不饱和脂肪酸。

52、如权利要求 51 所述的滴眼液、眼用凝胶或眼部注射剂,其特征在于,所述 ω -3 多不饱和脂肪酸为 DHA,或 DHA 与 EPA 的组合物。

53、如权利要求 52 所述的滴眼液、眼用凝胶或眼部注射剂,其特征在于,所述 DHA 的每日用量范围为:1ng-30g,优选为 1 μ g-650mg。

54、如权利要求 52 所述的滴眼液、眼用凝胶或眼部注射剂,其特征在于,所述 DHA 与 EPA 的组合物中二者质量比(DHA:EPA 或 EPA:DHA)为:2000:1 至 1:2000,优选为 500:1 至 1:500,更优选为 50:1 至 1:3;或者

所述 DHA 与 EPA 的组合物中,EPA 为主要成分,即 EPA:DHA>1:1,例如 EPA:DHA=5:1 至 EPA:DHA=99:1,优选的,EPA 的占比为:50%<EPA<100%;优选的 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=19:1,更优选 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=9:1,更优选 EPA:DHA=9:1、或者 EPA:DHA=5:1。

55、如权利要求 50-54 之一所述的滴眼液、眼用凝胶或眼部注射剂,其特征在于,所述滴眼液、眼用凝胶或眼部注射剂中还含有药学上可接受的辅料。

56、根据权利要求 55 所述的滴眼液、眼用凝胶或眼部注射剂,其特征在于,所述药学上可接受的辅料选自:赋形剂、崩解剂、渗透压调节剂、pH 调节剂、粘度调节剂、增溶剂、稳定剂、抑菌剂和/或抗氧化剂。

57、根据权利要求 56 所述的滴眼液、眼用凝胶或眼部注射剂,其特征在于,所述 pH 调节剂选自硼酸缓冲液、磷酸盐缓冲液;或者所述渗透压调节剂为氯化钠、硼酸或硼砂;或者所述抑菌剂选自硝酸苯汞、乙酸苯汞;或者所述粘度调节剂选自甲基纤维素、PEG、聚乙烯、聚维酮;或者所述的抗氧化剂是维生素 E。

58、一种调节眼巩膜脂代谢的药物、制剂或装置,其特征在于,其包含 SREBP-1c 的抑制剂、肉碱脂酰转移酶 2 的激动剂、和/或 ω -3 多不饱和脂肪酸。

59、如权利要求 58 所述的药物、制剂或装置,所述装置为可以释放药物或具有药物递送功能或具备潜在药物递送能力的仪器、设备、耗材、系统、医疗器械、保健用品或改变眼部外观的用品,如角膜接触镜、眼镜、人工晶体、缝合线、OK 镜清洁(维护)系统、眼贴、明目贴、美瞳、微针、眼部喷雾系统、眼部按摩仪、眼部熏蒸仪、眼表药物递送装置、眼内药物递送装置、眼底药物递送装置、植入泵、可穿戴设备;或者:

所述装置为各种延缓近视进展的眼镜、角膜接触镜(OK 镜等)、框架眼镜、眼贴、(近

视)穴位按摩仪、眼部放松设备、近视治疗仪等具有保护视力功能或治疗(矫正)近视作用的仪器、设备、耗材、医疗器械或保健用品。

60、如权利要求 58 或 59 所述的药物、制剂或装置,所述制剂为保健品、食品、膳食补充剂、营养品、饮品等口服制品或化妆品;其中,所述化妆品可以是自由溶液、油水混合液、混悬液(剂)、擦剂、洗剂、喷剂、霜剂、滴剂、冲剂、膏剂、糊剂、丸剂、栓剂、乳剂、贴剂的一种或几种的组合。

61、如权利要求 58 或 59 所述的药物、制剂或装置,所述药物或制剂可以为液体(如注射液)、片剂、冻干粉针剂、胶囊剂、泡腾片、咀嚼片、含化片、颗粒剂、软膏剂、糖浆剂、口服液、气雾剂、滴鼻剂、外用制剂、口服制剂等;优选是眼用剂型,包括但不限于滴眼液(眼药水)、眼药膏、眼部喷剂、植入片、眼用凝胶、眼贴、眼用微球、眼用缓释制剂、眼周注射剂、眼内注射剂;还可以为自由溶液、油水混合液、混悬液(剂)、擦剂、洗剂、霜剂、滴剂、冲剂、喷剂、膏剂、贴剂、糊剂、丸剂、栓剂、粉末、乳剂,含有纤维素(如甲基纤维素)、树枝状高分子、纳米材料、缓释材料、脂质体或其组合配制的组。

62、如权利要求 58-61 之一所述的药物、制剂或装置,所述药物、制剂或装置中还包含其他的眼科用制剂或药物,所述眼科用制剂或药物包括但不限于近视治疗药物、M 受体阻断剂(如针对 M3 受体的阻断剂或拮抗剂或抑制剂、阿托品)、地巴唑、多不饱和脂肪酸(如 DHA、EPA)、红景天苷、哌啶嗪、后马托品、山莨菪碱(消旋)、托吡卡胺、7-甲基黄嘌呤、烟酸、吡拉西坦(Piracetam)、丹参提取物、红花提取物、鱼油、熊胆提取物、维生素、三磷酸腺苷(ATP)、眼科疾病的治疗性组分、辅料等。

63、如权利要求 58-62 之一所述的药物、制剂或装置,其特征在于,所述 ω -3 多不饱和脂肪酸为 DHA,或 DHA 与 EPA 的组合物。

64、如权利要求 63 所述的药物、制剂或装置,其特征在于,所述 DHA 的每日用量范围为:1ng-30g,优选为 1 μ g-650mg。

65、如权利要求 63 所述的药物、制剂或装置,其特征在于,所述 DHA 与 EPA 的组合物中二者质量比(DHA:EPA 或 EPA:DHA)为:2000:1 至 1:2000,优选为 500:1 至 1:500,更优选为 50:1 至 1:3;或者

所述 DHA 与 EPA 的组合物中,EPA 为主要成分,即 EPA:DHA>1:1,例如 EPA:DHA=5:1 至 EPA:DHA=99:1,优选的,EPA 的占比为:50%<EPA<100%;优选的 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=19:1,更优选 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=9:1,更优选 EPA:DHA=9:1、或者 EPA:DHA=5:1。

66、如权利要求 58-65 之一所述的药物、制剂或装置,其特征在于,所述药物、制剂或装置中还含有药理学上可接受的辅料。

67、一种提高个体眼脉络膜血流灌注(血流量)的方法、或一种提高个体眼脉络膜厚度的方法、或一种抑制个体眼中 HIF-1 α 蛋白水平提高的方法、或增加个体眼中肉碱脂酰转移酶 2(Cpt2)表达的方法,其特征在于,向个体施用 ω -3 多不饱和脂肪酸。

68、如权利要求 67 所述的方法,其特征在于,所述个体为患有近视或者有近视发生倾向的人,优选眼部处于生长发育的人,更优选尚处于学龄期的人。

69、如权利要求 67 或 68 所述的方法,其特征在于,所述 ω -3 多不饱和脂肪酸为 DHA,或 DHA 与 EPA 的组合物。

70、如权利要求 69 所述的方法,其特征在于,所述 DHA 的每日用量范围为:1ng-30g,优选为 1 μ g-650mg。

71、如权利要求 69 所述的方法,其特征在于,所述 DHA 与 EPA 的组合物中二者质量比(DHA:EPA 或 EPA:DHA)为:2000:1 至 1:2000,优选为 500:1 至 1:500,更优选为 50:1 至 1:3;或者所述 DHA 与 EPA 的组合物中,EPA 为主要成分,即 EPA:DHA>1:1,例如 EPA:DHA=5:1 至 EPA:DHA=99:1,优选的,EPA 的占比为:50%<EPA<100%;优选的 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=19:1,更优选 EPA:DHA=5:1 到 EPA:DHA=9:1,更优选

EPA:DHA=9:1、或者 EPA:DHA=5:1。

72、一种近视防控的新靶点或新机制，其特征在于近视易发个体、已近视个体或有近视倾向的个体中巩膜脂代谢异常，通过调节其巩膜脂代谢水平可以起到近视防控的目的。