

一种治疗近视的方法及制备药物的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及近视治疗技术领域，特别涉及一种治疗近视的方法及制备药物的应用。

背景技术

[0002] 脉络膜在屈光发育和近视发生起着重要的作用。大量动物实验发现近视形成时脉络膜厚度变薄。在人群中，也有相似的结果，远视人群的脉络膜厚度明显比正视和近视的人群厚。我们课题组发现人眼看近调节时除了眼前节的改变外也出现脉络膜厚度变薄，但是这种变化的机理还不是很清楚。

[0003] 巩膜是近视发生发展的最终效应器，近视发生后巩膜的胶原纤维变细，排列紊乱，巩膜胶原减少，巩膜变薄。但其调控机制和触发因素仍不明确。巩膜中存在多种细胞类型，既往研究以整个巩膜组织作为研究对象，不同细胞来源的信息混杂，无法精确揭示细胞特异性改变，因此难以准确阐述巩膜成纤维细胞胶原合成的调控机制。我们课题组已经发现了近视发生时巩膜缺氧诱导因子 1α (HIF- 1α) 表达上调，而在近视恢复时则恢复正常，提示近视发生时巩膜组织处于缺氧状态。

[0004] 巩膜组织缺氧可能是导致其细胞外基质重塑和近视的原因，巩膜属于结缔组织，其本身血管较少，很大一部分的氧气来源于脉络膜血管，脉络膜主要由血管网构成，因此其厚度改变很可能源于脉络膜血流的调控。脉络膜的功能主要给视网膜供应营养和氧气,并且参与巩膜增长的调节。

发明概述

技术问题

问题的解决方案

技术解决方案

[0005] 为了弥补现有技术的不足，本发明的目的在于提供一种治疗近视的方法及制备药物的应用，通过增加脉络膜血流量从而治疗因巩膜缺氧导致的近视。

- [0006] 本发明采用的技术解决方案是：一种治疗近视的方法，所述的方法为通过增加脉络膜血流量从而治疗因巩膜缺氧导致的近视。
- [0007] 所述的方法为通过扩展脉络膜从而实现增加脉络膜血流量达到治疗因巩膜缺氧导致的近视。
- [0008] 所述的方法为通过药物扩展脉络膜从而实现增加脉络膜血流量达到治疗因巩膜缺氧导致的近视。
- [0009] 增加脉络膜血流量药物在制备治疗近视药物上的应用。
- [0010] 所述的增加脉络膜血流量药物为直接舒张血管或血管平滑肌的药物或间接舒张血管的药物。
- [0011] 所述的直接舒张血管药物或血管平滑肌的药物为烟酸、胍苯哒嗪、硝普钠、吲哒胺、地巴唑、罂粟碱、桂益嗪、抗眩啉或硝酸甘油中的一种或几种。
- [0012] 所述的间接舒张血管的药物为组胺类药物、 α -肾上腺素、血管紧张素转换酶抑制剂药物、钙通道阻滞剂、阻断M胆碱受体的抗胆碱药或改善血液循环的中药中的一种或几种。
- [0013] 所述的组胺类药物为抗眩啉。
- [0014] 所述的 α -肾上腺素能受体阻滞药为酚妥拉明、氢麦角碱或哌唑嗪中的一种或几种。
- [0015] 所述的血管紧张素转换酶抑制剂药物为甲巯丙脯酸。
- [0016] 所述的钙通道阻滞剂为硝苯地平或维拉帕米中的一种或几种。
- [0017] 所述的阻断M胆碱受体的抗胆碱药为山莨菪碱。
- [0018] 所述的改善血液循环的中药为川芎、丹参、葛根、维耳康片、川参胶囊或舒血宁中的一种或几种。

发明的有益效果

有益效果

- [0019] 本发明的有益效果是：本发明提供了一种治疗近视的方法及制备药物的应用，通过采用药物或手术方法扩展脉络膜，增加巩膜供氧，从而实现增加脉络膜血流量达到治疗因巩膜缺氧导致的近视，为治疗近视提供了新的思路和方法。

对附图的简要说明

附图说明

- [0020] 图1为近视发生巩膜缺氧诱导因子 1α (HIF- 1α) 的变化; NC-L:正常对照左眼, NC-R: 正常对照右眼, FD-F: 形觉剥夺对侧眼, FD-T: 形觉剥夺实验眼, LI-F: 负镜片诱导对侧眼, LI-T: 负镜片诱导实验眼, Rec-F: 去除诱导因素的对侧眼, Rec-T: 去除诱导因素的实验眼。
- [0021] 图2为自发性近视和远视的脉络膜厚度和血流图; A:脉络膜厚度图, B:脉络膜血流图, C: 脉络膜厚度和脉络膜血流的相关性。Control: 正常组, Myopia: 自发性近视组, Choroidal Thickness (ChT): 脉络膜厚度, Chorodal blood flow (ChBF): 脉络膜血流。
- [0022] 图3为形觉剥夺7天及恢复期的各参数图: A:双眼屈光的差值图, B:双眼眼轴长度的差值图, C: 双眼脉络膜厚度的差值图D:双眼脉络膜血流的差值图, E:脉络膜厚度和脉络膜血流的相关性。Base: 实验前, Control7D:正常组7天, FD7D: 形觉剥夺7天, Control11D, 正常组11天, R-FD: 去除形觉剥夺4后, Choroidal Thickness (ChT): 脉络膜厚度, Chorodal blood flow (ChBF): 脉络膜血流。
- [0023] 图4为镜片诱导7天及恢复期的各参数图: A:双眼屈光的差值图, B:双眼眼轴长度的差值图, C: 双眼脉络膜厚度的差值图D:双眼脉络膜血流的差值图, E:脉络膜厚度和脉络膜血流的相关性。Base: 实验前, Plano7D:平光镜7天, LIM7D: 负镜片7天, R-Plano, 去除平光镜4天, R-LIM:去除负镜片4后, Choroidal Thickness (ChT):脉络膜厚度, Chorodal blood flow (ChBF):脉络膜血流。
- [0024] 图5为直接舒张血管药物或直接扩张血管平滑肌的药物(烟酸)形觉剥夺的影响结果示意图: 其中A: 双眼屈光的差值图, B: 双眼眼轴长度的差值图, C: 双眼脉络膜血流图, D: 脉络膜厚度和脉络膜血流的相关性。Vehicle: 溶剂, NA: 烟酸, ChT: 脉络膜厚度, Chorodal blood flow (ChBF): 脉络膜血流, ChBF Signal Points, 脉络膜血流信号点。
- [0025] 图6为 α -肾上腺素能受体阻滞药(α -阻滞药: 哌唑嗪)对形觉剥夺的影响结果示意图: A: 双眼屈光的差值图, B: 双眼眼轴长度的差值图, C: 双眼脉络膜血流图, D:脉络膜厚度和脉络膜血流的相关性。Vehicle: 溶剂, Pr: 哌唑嗪, ChT: 脉络膜厚度, Chorodal blood flow (ChBF: 脉络膜血流, ChBF Signal Points, 脉

络膜血流信号点。

发明实施例

本发明的实施方式

[0026] 为了更清楚地说明本发明内容，用具体实施例说明如下，具体实施例不限定本发明内容范围。

[0027] 巩膜组织缺氧可能是导致其细胞外基质重塑和近视的原因，巩膜属于结缔组织，其本身血管较少，很大一部分的氧气来源于脉络膜血管，脉络膜主要由血管网构成，因此其厚度改变很可能源于脉络膜血流的调控。脉络膜的功能主要给视网膜供应营养和氧气，并且参与巩膜增长的调节，因此我们通过实验证明脉络膜血流量减少导致巩膜缺氧从而导致近视。

[0028] 实验操作

[0029] (1) 我们通过对3周龄豚鼠形觉剥夺或者镜片诱导，近视发生时实验眼巩膜缺氧诱导因子 1α (HIF- 1α) 表达上调，而在近视恢复时则恢复正常(图1)，提示近视发生时巩膜组织处于缺氧状态。

[0030] (2) 我们通过对3周龄自发性近视(屈光力: -5.94 ± 1.28 Diopter) 和正常的豚鼠(屈光力: $+3.36\pm 0.80$ Diopter) 脉络膜的检测，发现自发性近视的较正常的豚鼠脉络膜厚度显著变薄及血流明显减少。(正常组 vs. 自发近视组:

脉络膜厚度: $67.65\pm 3.58\mu\text{m}$ vs. $50.60\pm 3.14\mu\text{m}$, $P<0.01$;

脉络膜血流: 35825.89 ± 2445.03 vs. 25633.22 ± 1665.09 , $P<0.01$)。并且脉络膜厚度和脉络膜血流存在高度相关($R=0.9346$, $p<0.001$)，具体见图2。

[0031] (3) 我们通过对3周龄豚鼠进行7天的形觉剥夺(Form deprivation, FD) 产生明显的近视，在去除剥夺因素4天后明显恢复。(Base vs. FD 7D: $5.46\pm 0.65\text{D}$ vs.

$1.00\pm 1.13\text{D}$, $p<0.01$; FD vs. R-FD: $1.00\pm 1.13\text{D}$ vs. $2.73\pm 0.63\text{D}$, $p<0.05$)，眼轴有相应的反应。脉络膜厚度和血流在FD7天明显变薄或减少，并有统计学意义(正常组 vs. FD组 vs. R-FD: 脉络膜厚度 $69.8\pm 13.2\mu\text{m}$ vs. $64.3\pm 11.3\mu\text{m}$ vs. $77.0\pm 12.1\mu\text{m}$; 脉络膜血流: 36548 ± 6368 vs. 32448 ± 5815 vs. 38706 ± 6356)，并且脉络膜厚度和脉络膜血流存在高度相关($R=0.9053$, $p<0.001$)，具体见图3。

[0032] (4) 我们通过对3周龄豚鼠进行7天的镜片诱导(Lens induced, LI) 产生明显

的近视，在去除诱导因素4天后明显恢复。(Base vs. LI 7D : $5.70 \pm 0.25D$ vs. $1.11 \pm 0.59D$, $p < 0.001$; LI 7D vs. R-LIM: $1.11 \pm 0.59D$ vs. $3.54 \pm 0.43D$, $p < 0.001$), 眼轴有相应的反应。脉络膜厚度和血流在LI7天明显变薄或减少,并有统计学意义(正常组vs. LI组vs. R-LI: 脉络膜厚度 $73.1 \pm 10.0\mu m$ vs. $68.2 \pm 7.9\mu m$ vs. $74.6 \pm 8.6\mu m$; 脉络膜血流: 40887 ± 5116 vs. 38975 ± 3931 vs. 41965 ± 4012), 并且脉络膜厚度和脉络膜血流存在高度相关($R=0.6353$, $p < 0.001$), 具体见图4。

[0033] 我们发现脉络膜血流量减少导致巩膜缺氧从而导致近视。通过上述实验，我们认为可以通过扩展脉络膜增加血流，增加供氧能有效的控制近视。

[0034] 因此，本发明通过增加脉络膜血流量从而治疗因巩膜缺氧导致的近视。

[0035] 本发明采用药物或手术方法扩展脉络膜，增加巩膜供氧，从而实现增加脉络膜血流量达到治疗因巩膜缺氧导致的近视。

[0036] 本发明可以通过以下药物扩展脉络膜增加血流，增加供氧能有效的控制近视：

[0037] 1、直接舒张血管药，直接扩张血管平滑肌：烟酸、胍苯哒嗪、硝普钠、吲哒胺、地巴唑、罂粟碱、桂益嗪、抗眩啉、硝酸甘油等；

[0038] 2、组胺类药物，具有扩张毛细血管的作用，能增加脑血流量：抗眩啉(培他啉)等；

[0039] 3、 α -肾上腺素能受体阻滞药(α -阻滞药)：酚妥拉明(瑞支亭)、氢麦角碱、哌唑嗪等；

[0040] 4、血管紧张素转换酶抑制剂药物：甲巯丙脯酸(卡托普利)等；

[0041] 5、钙通道阻滞剂，如硝苯地平，维拉帕米；

[0042] 6、阻断M胆碱受体的抗胆碱药：山莨菪碱等；

[0043] 7、改善血液循环的中药：川芎，丹参，葛根，维耳康片，川参胶囊，舒血宁等。

[0044] 机理如下：

[0045] 1、扩展脉络膜的药物为直接舒张血管药物或直接扩张血管平滑肌的药物。

[0046] 原理：对血管平滑肌有直接松弛作用，降低外周阻力，血管扩张作用。

[0047] 2、所述的扩展脉络膜的药物为具有扩张毛细血管的作用，能增加血流量的组胺类药物。

- [0048] 原理：组织胺结合到血管平滑肌上的接受器（H1R）导致血管扩张因，通透性增加，引起局部的血流量增加。
- [0049] 3、扩展脉络膜的药物为 α -肾上腺素能受体阻滞药。
- [0050] 原理： α 受体阻滞剂是指可以选择性的与 α 肾上腺受体结合，并不激动或减弱激动肾上腺素受体，却能阻滞相应的神经递质及药物与 α 受体结合，从而产生抗肾上腺素作用。通过阻断血管平滑肌 α_1 受体和直接舒张血管平滑肌作用，使血管扩张，阻力降低。
- [0051] 一类是能与儿茶酚胺互相竞争受体而发挥 α 受体阻滞作用的药物，因为与 α 受体结合不甚牢固，起效快而维持作用时间短，称为短效 α 受体阻断药。又称竞争性 α 受体阻断。常用的有酚妥拉明（立其丁）。另一类则与 α 受体以共价键结合，结合牢固，具有受体阻断作用强作用时间长等特点称为长效类 α 受体阻断药。又称非竞争型 α 受体阻滞药，如哌唑嗪。
- [0052] 4、扩展脉络膜的药物为血管紧张素转换酶抑制剂药物。
- [0053] 原理：减少血管紧张素II的生成，抑制血管紧张素转化酶，使血管紧张素II的生成减少（血管紧张素II的作用：血管紧张素II与血管紧张素受体结合，引起相应的生理效应，包括使全身微动脉、静脉收缩；增加交感缩血管纤维递质释放量；可促进内皮素的释放），同时还减少缓激肽的降解，使血管扩张，外周阻力降低。
- [0054] 5、扩展脉络膜的药物为钙通道阻滞剂。
- [0055] 原理：阻抑细胞外 Ca^{2+} 内流，减少细胞内可利用 Ca^{2+} 而发挥作用。扩血管，减低后负荷，减少某些重要的内源性生长因子的释放或拮抗他们的促生长作用：血管紧张素II（作用如4中提及）、内皮素（内皮素是一种内源性长效血管收缩调节因子）、儿茶酚胺（儿茶酚胺主要生理作用是兴奋血管的 α 受体，使血管收缩）等。
- [0056] 6、扩展脉络膜的药物为阻断M胆碱受体的抗胆碱药。
- [0057] 原理：与M胆碱受体结合，具有松弛平滑肌，解除血管痉挛，改善微循环的作用。
- [0058] 7、扩展脉络膜的药物为改善血液循环的中药。

- [0059] 现在我们通过扩张血管药物扩展脉络膜从而实现增加脉络膜血流量来验证治疗由于巩膜缺氧导致的近视的效果，结果如下：
- [0060] 如图5所示，我们采用直接舒张血管药，直接扩张血管平滑肌：烟酸（Niacin, NA），形觉剥夺2周后，产生明显的近视，0.1mg的烟酸能有效抑制形觉剥夺，FDM+Vehicle vs. FDM+NA (0.1mg): -5.43 ± 1.69 vs. -3.43 ± 1.80 D, $p < 0.01$ ，图5A，眼轴也起到相应的抑制， 0.17 ± 0.05 vs. 0.10 ± 0.06 mm, $p < 0.01$ ，图5B。形觉剥夺2周后，实验眼的血流明显减少并有统计学意义，对侧眼 vs. 实验眼: 45.38 ± 6.22 vs. $36.62 \pm 4.47 \times 10^3$, $p < 0.001$ ，球旁注射0.1 mg的烟酸后，双眼之间没统计学，图5C，并且脉络膜血流和脉络膜厚度存在高度相关($R = 0.949$, $p < 0.001$)，具体见图5D。
- [0061] 如图6所示，我们采用 α -肾上腺素能受体阻滞药(α -阻滞药)：哌唑嗪 (Prazosin, Pr)，形觉剥夺2周后，产生明显的近视，10 μ M的哌唑嗪能有效抑制形觉剥夺，FDM+Vehicle vs. FDM+Pr (10 μ M): -5.98 ± 2.22 vs. -3.26 ± 2.22 D, $p < 0.01$ ，图6A眼轴也起到相应的抑制， 0.17 ± 0.05 vs. 0.10 ± 0.06 mm, $p < 0.01$ ，图6B。形觉剥夺2周后，实验眼的血流明显减少并有统计学意义，对侧眼 vs. 实验眼: 42.50 ± 8.05 vs. $35.79 \pm 6.76 \times 10^3$, $p < 0.001$ ，球旁注射10 μ M的哌唑嗪0.1 ml后，明显抑制脉络膜血流的减少，FDM+Vehicle vs. FDM+Pr (10 μ M): 35.79 ± 6.76 vs. $37.01 \pm 6.26 \times 10^3$, $p < 0.05$ ，图6C，并且脉络膜血流和脉络膜厚度存在高度相关($R = 0.919$, $p < 0.001$)，图6D。
- [0062] 因此，我们证明了，通过采用扩张血管药物扩展脉络膜从而实现增加脉络膜血流量可以治疗由于巩膜缺氧导致的近视。
- [0063] 同理，本发明还可以通过手术方法扩展脉络膜增加血流从而治疗因巩膜缺氧导致的近视。
- [0064] 各位技术人员须知：虽然本发明已按照上述具体实施方式做了描述，但是本发明的发明思想并不仅限于此发明，任何运用本发明思想的改装，都将纳入本专利专利权保护范围内。
- [0065] 以上所述仅是本发明的优选实施方式，本发明的保护范围并不仅限于上述实施例，凡属于本发明思路下的技术方案均属于本发明的保护范围。应当指出，

对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理前提下的若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。