



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02825151.2

[43] 公开日 2005年4月6日

[11] 公开号 CN 1604775A

[22] 申请日 2002.10.16 [21] 申请号 02825151.2

[30] 优先权

[32] 2001.10.16 [33] US [31] 60/329,655

[86] 国际申请 PCT/US2002/032776 2002.10.16

[87] 国际公布 WO2003/032975 英 2003.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.16

[71] 申请人 宾夕法尼亚州大学信托人

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 R·A·斯通

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李波 徐雁漪

权利要求书3页 说明书29页 附图5页

[54] 发明名称 通过 GABA 药物调节眼生长和近视

[57] 摘要

所提供的是几种方法和组合物,用于控制受试者成熟中的眼的出生后眼生长和视觉误差的形成,包括通过给予眼治疗有效量的至少一种 GABA 药物或化合物,来改变受试者成熟中的眼的屈光和/或生长,这种 GABA 药物或化合物包括激动剂或拮抗剂(单独或与其它化合物组合),以及具有改变眼屈光形成和/或眼生长作用的任何种类的其它药物或组合物。还进一步提供了几种方法和组合物,用于治疗或预防近视,远射或弱视。

1. 控制成熟中的动物或人眼的出生后生长的方法，该方法包括给予 GABA 或者它的至少一种激动剂或拮抗剂。
2. 控制成熟中的动物或人眼屈光形成的方法，该方法包括给予
5 GABA 或者它的至少一种激动剂或拮抗剂。
3. 权利要求 1 或 2 的方法，进一步包括改变眼中的 GABA 或其浓度。
4. 权利要求 1-3 中任何一项的方法，其中眼的出生后生长进一步包括异常生长。
- 10 5. 权利要求 1-4 中任何一项的方法，其中眼的出生后生长导致异常屈光。
6. 权利要求 1-5 中任何一项的方法，进一步包括给予眼治疗有效量的 GABA 药物或组合物。
7. 权利要求 6 的方法，其中给予影响眼中 GABA_A、GABA_B 或
15 GABA_{A0r} 型 GABA 受体的 GABA 药物或组合物。
8. 权利要求 6 或 7 的方法，其中给予的药物或组合物包括至少一种类型 GABA 受体的至少一种激动剂。
9. 权利要求 6 或 7 的方法，其中给予的药物或组合物包括至少一种类型 GABA 受体的至少一种拮抗剂。
- 20 10. 权利要求 1-9 中任何一项的方法，进一步包括抑制或逆转出生后动物或人的眼近视或近视发作，或者近视的进展。
11. 权利要求 10 的方法，进一步包括抑制或减少眼轴向长度或玻璃体腔深度的生长，或者眼在中纬线方向的扩大，从而防止、抑制或减少近视屈光或者近视的发作或进展。
- 25 12. 权利要求 10 的方法，进一步包括抑制或减少眼轴向长度或玻璃体腔深度的生长，以及眼在中纬线方向的扩大，从而防止、抑制或减少近视屈光。
13. 权利要求 1-9 中任何一项的方法，进一步包括抑制或逆转出生后动物的眼远视或远视发作、或者减缓远视的进展。
- 30 14. 权利要求 13 的方法，进一步包括刺激或增强眼轴向长度或玻璃体腔深度的生长，或者眼在中纬线方向的扩大，从而防止、抑制或减少远视屈光或减缓远视的进展。

15. 权利要求 13 的方法, 进一步包括刺激或增强眼轴向生长或玻璃体腔深度的生长, 以及眼在中纬线方向的扩大, 从而防止抑制或减少远视屈光或减缓远视的进展。

5 16. 权利要求 1-9 中任何一项的方法, 进一步包括抑制或逆转出生后动物或人的眼弱视或弱视发作, 或者减缓弱视的进展。

17. 权利要求 1-16 中任何一项的方法, 进一步包括给予成熟中的眼处于载体或稀释剂中的治疗有效量的 GABA_A 受体激动剂, 这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH。

10 18. 权利要求 17 的方法, 其中的 GABA_A 受体激动剂是蝇蕈醇或 TACA。

19. 权利要求 1-16 中任何一项的方法, 进一步包括给予成熟中的眼处于载体或稀释剂中的治疗有效量的 GABA_A 受体拮抗剂, 这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH。

15 20. 权利要求 19 的方法, 其中的 GABA_A 受体拮抗剂是 SR95531 或毕扣扣灵。

21. 权利要求 1-16 中任何一项的方法, 进一步包括给予成熟中的眼处于载体或稀释剂中的治疗有效量的 GABA_{A0r} 受体激动剂, 这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH。

22. 权利要求 21 的方法, 其中的 GABA_{A0r} 受体激动剂是 CACA。

20 23. 权利要求 1-16 中任何一项的方法, 进一步包括给予成熟中的眼处于载体或稀释剂中的治疗有效量的 GABA_{A0r} 受体拮抗剂, 这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH。

24. 权利要求 23 的方法, 其中的 GABA_{A0r} 受体拮抗剂是 TPMPA。

25 25. 权利要求 1-16 中任何一项的方法, 进一步包括给予成熟中的眼处于载体或稀释剂中的治疗有效量的 GABA_B 受体激动剂, 这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH。

26. 权利要求 25 的方法, 其中的 GABA_B 受体激动剂是巴氯芬。

30 27. 权利要求 1-16 中任何一项的方法, 进一步包括给予成熟中的眼处于载体或稀释剂中的治疗有效量的 GABA_B 受体拮抗剂, 这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH。

28. 权利要求 27 的方法, 其中的 GABA_B 受体拮抗剂是 CGP4638, SCH50911 或 2 羟基-沙氯芬。

29. 根据权利要求 1-28 中任何一项的用于体内治疗受试者眼的方法，其中该受试者患有近视、远视或弱视。

30. 根据权利要求 1-28 中任何一项的用于体内防止受试者眼近视、远视或弱视的方法。

5 31. 一种控制成熟中的动物或人眼出生后生长的方法，包括给予该动物或人的眼有效量的一种神经化学物质，或者它的激动剂或拮抗剂，从而调节 GABA 或者其激动剂或拮抗剂的存在。

32. 一种检测可影响出生后动物成熟中的眼生长的一种或多种 GABA 药物或化合物作用的方法，包括：

10 给予第一只动物的眼处于载体或稀释剂中的治疗有效量的视网膜 GABA 受体激动剂或拮抗剂，这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH；

检测第一只眼轴向或中纬线方向，或者此两个方向生长的改变；

15 给予第二只动物的眼对照药剂，包括在第一只眼中与视网膜 GABA 受体激动剂或拮抗剂一起使用的载体或稀释剂；

检测对照药剂对第二只眼的作用；并且

将第一只眼生长的改变与对照药剂对第二只眼的作用相比较；

其中第一只眼是睁开的或被遮盖，如通过缝合关闭或戴护目镜，并且其中第二只眼是与第一只眼相同（睁开的或被遮盖）。

20 33. 权利要求 32 的方法，其中第一只动物的眼和第二只动物的眼是在同一只动物。

34. 权利要求 32 的方法，其中第一只动物的眼和第二只动物的眼是在不同的动物。

25 35. 权利要求 1-34 中任何一项的方法，其中的动物或受试者选自鸟类和哺乳动物，哺乳动物包括灵长类，并且其中灵长类包括人。

36. 用于权利要求 1-35 中任何一项的控制成熟中的动物眼出生后生长的物质组合物，其中在眼的生长后成熟过程中 GABA 发生改变。

通过 GABA 药物调节眼生长和近视

相关申请参考：

- 5 本申请要求 2001 年 10 月 16 日提交的美国临时专利申请 No.60/329.655 的优先权，其内容在此被引入作为参考。

政府的权益：

- 10 本发明部分地受到来自美国国家卫生部的基金 No.EY-07354 的支持。政府享有本发明的某些权利。

发明领域：

- 15 本发明涉及对出生后眼生长和近视的控制。特别是，本发明涉及 γ -氨基丁酸 (GABA) 对影响眼发育的视网膜机制的作用，以及与 GABA 受体相互作用的药物和组合物对眼生长和屈光形成的影响。

发明背景：

- 20 据估计，全球大约每 4 个人中就有 1 个人患有近视（通常称为近视眼）。这些病例中的至少一半是属于轴性近视，即眼沿视轴方向延长了。出生时人的眼倾向于在视轴方向比较短，导致幼儿有远视（通常称为远视眼）的趋势。幼年时期，随着眼的发育，眼角膜和晶体的长度增加，光学特性发生改变。理想的情况下，在远处不需要作急剧的视力校正，这种眼是正常眼。但是，如果眼视轴延伸太远，则远处的影像聚焦在视网膜平面的前面，形成了轴性近视。另一方面，如果
25 眼的视轴长度仍然是太短，则近处的影像聚焦在视网膜平面的后面，结果是远视。

- 30 已提出的多种治疗方法和药物都是针对在眼前面的聚焦机制。它们大都试图或者通过局部使用药物来阻断眼的聚焦能力（称为调节作用），或者通过使用正透镜使之不需要近聚焦，实际上将由这种透镜来履行近聚焦的作用。使眼聚焦肌肉睫状肌松弛的局部药物被称为睫状肌麻醉剂，已经使用了近百年。

最近已取得了显著的进展，表明近视可致使眼遭受视网膜影像衰

退。已表明，可以对鸟类或灵长动物实验性诱发轴性近视，其中是例如通过缝合眼睑或佩带影像扩散护目镜，使眼的视网膜丧失形成的影像（Weisel 和 Raviola，自然 266: 66（1977））。对灵长类动物如猴诱发的实验性近视，非常类似于人通常的轴性近视。因此，视觉过程显然有助于一种反馈机制，通过此反馈机制，出生后的眼生长可受到正常的调节，并确定了此动物的屈光误差，表明这种机制是神经性的，并且很可能起源于视网膜。

令人信服的证据已揭示，在使出生后眼的生长与视觉输入相关连的过程中视网膜起主导性作用（Wallman，视网膜研究进展 12: 133-153（1993）；Stone，在“关于近视的最新资料：第六届国际近视学术讨论会会利”中，Tokoro 主编，东京：Springer，241-254（1997））。并已暗示几种视网膜神经递质与屈光的形成和近视的发病机理有关（Stone，1997；Fischer 等，比较神经学杂志 393: 1-15（1998）；Fischer 等，自然神经科学 2: 706-712（1999）；Fujikado 等，现代眼研究 16: 992-996（1997）；Pickett Seltner 等，视神经科学 14: 801-809（1997）；Stone 等，美国国家科学院院刊 86: 704-706（1989）；Stone 等，眼科学研究与视学科学 42: 557-565（2001））。多种视网膜神经递质定位于视网膜无长突细胞的一种或另一种亚型。假定存在视觉影像调节的眼生长的，复杂的但仍然未充分明确的特征（Schaeffel 等，视觉研究 39: 1585-1589（1999）），那么涉及无长突细胞的推测与内层视网膜对复杂的影像特征进行加工（Kolb，眼 11: 904-923（1997）），以及多成分机制指导正常视觉过程的观点是一致的。美国专利 No.5,055,302；5,122,522 和 5,356,892（Laties 和 Stone）公开了分别使用血管活性肠肽（VIP），PHI 或这些肽的相似物或者硝化甘油，对成熟动物控制不正常的出生后眼生长的方法。

与众多的影响实验性近视的神经药理学药物相对比，只发现了比较少的药物可对具有完整视觉输入的眼改变其生长和屈光形成，可能是因为支配眼生长的视觉依赖性机制决定了药物的作用。例如，多巴胺激动剂，鸦片和碱性成纤维细胞生长因子，每种都可抑制形状丧失性近视（form-deprivation myopia），但是没有一种能改变非闭塞眼的生长或其屈光作用（Stone 等，1989；Rohrer 等实验眼研究 58: 553-561（1994）；Fischer 等，视觉神经科学 15: 1089-1096（1998）；美国专

利 No.5,284,843; 5,360,801 和 5,571,823)。仅在唯一的一个研究中，观察到毒蕈碱拮抗剂阻碍非闭塞眼的生长和在远视方向诱发屈光改变的开发性作用 (Cottrill 等, 实验眼研究 74: 103-111 (2002))。据报导对小鸡未带护目镜眼的生长和屈光作用有影响的其它药物包括神经毒毒如红藻氨酸, N-甲基-D-天冬氨酸和河豚毒素等 (Stone 等 2001; Fischer 等 1998; Wildsoet 等, 眼科学研究与视觉科学 29: 311-319 (1998); Ehrlich 等, 在“Ciba 基础专题文集 155: 近视和对眼生长的控制”中, (Bock; Widdows 编辑) Chichester: John Wiley 和 Sons. pp 63-88 (1990); McBrien 等, 视觉研究 35: 1141-1152 (1995); 也见美国专利 No 5,637,604 和 5,461,052)。

GABA (γ -氨基丁酸) 是一种广泛分布的抑制性氨基酸神经递质, 定位于中枢神经系统和视网膜内。在脊椎动物的视网膜内, GABA 定位于大的不同的神经细胞群 (Nguyen-Legros 等, 显微镜研究技术 36: 26-42 (1997)), 并且与无长突细胞和水平细胞的信号发送有关 (Kolb, 1997; Barnstable, 神经生物学的现代观点 3: 520- (1993); Slaughter, 视网膜和眼研究进展 14: 293-312 (1995)。美国专利 No.5,385,939 和 5,567,731 (Laties 和 Stone) 公开了一种组合物, 用于抑制成熟动物的眼出生的异常的轴向生长, 这种组合物包含 GABA_B 受体拮抗剂, 还公开了一种方法, 用于通过给予 γ -氨基丁酸拮抗剂, 减缓和控制灵长动物眼弱视的发展。但是, 迄今为止尚未报导过 GABA 或其受体存在于眼的外周神经中, 或者眼的非视网膜组织中。

小鸡像许多其它脊椎动物一样, 在其视网膜中包含有许多以 GABA 为基础的细胞: 内核层中的无长突细胞, 神经节细胞层中的水平细胞和一些神经元, 这些细胞很可能是被替代的无长突细胞, 内和外网织层具有许多神经纤维 (Fischer 等 1998; Agardh 等, 眼科学研究与视觉科学 27: 674-678 (1986); Mosinger 等, 实验眼研究 42: 631-644 (1986); Hamassaki-Britto 等, 比较神经学杂志 313: 394-408 (1991); Watt 等, 脑研究 634: 317-324 (1994))。因此, 小鸡已经成为本领域用于视网膜研究的公认的模式动物, 并且一些发现已证明, 它可以代表包括人和其它哺乳动物在内的其它脊椎动物。

传统上 GABA 受体被分类为三个主要的亚型: GABA_A, GABA_B 和 GABA_C 受体 (Chebib 等, 临床实验药理学和生理学 26: 927-940

(1999))。GABA_A和GABA_C受体各由配体门控的氯化物通道组成。据信大多数GABA_A受体是由来自多亚单位种类(α 1-6, β 1-4, γ 1-3, δ , ϵ , θ 和/或 π)的5个亚单位组成(Barnard等, 药理学评论: 50: 291-313(1998); Barnard, 在“GABA和甘氨酸神经传递的药理学”(Möhler编辑)中, 柏林, Springer, pp79-99(2001))。GABA_C受体由一个或几个三种不同的 ρ 亚单位组成, 还不知道这种受体是否与其它亚单位种类的蛋白质复合(Barnard等1998; Bormann等, 在“GABA和甘氨酸神经传递的药理学”(Möhler编辑)内, 柏林, Springer, pp271-296(2001))。尽管其独特的药理学, 结构, 遗传学和功能(Bormann等2001), 最近还是将GABA_C受体重新分类作为GABA_A受体家族的GABA_{A0r}亚型(Barnard等1998)。因此, 在此将一般通常的术语“GABA_A受体”用于毕扣扣灵敏感性GABA受体的大家族, 而将“GABA_{A0r}受体”用于以前被称为“GABA_C受体”的, 毕扣扣灵-不敏感性的含有 ρ 的GABA_A受体。

15 GABA_B受体是偶联于腺苷环化酶或Ca⁺⁺和K⁺通道的促代谢的G-蛋白连接的受体。GABA_B受体的功能之一是调节神经递质和神经肽的释放(Bormann, 药理学科学的趋势21: 16-19(2000); Bowery, 在“GABA和甘氨酸神经传递的药理学”(Möhler, 编辑)中, 柏林, Springer. pp311-328(2001))。

20 GABA_A、GABA_{A0r}和GABA_B受体亚型各自都在脊椎动物的视网膜内广泛地被表达(Lukasiewicz等, 细胞发育生物学9: 293-299(1998))。实际上, GABA_{A0r}受体在脑组织中的主要定位是神经视网膜。在多种类型的视网膜神经元中, GABA_A受体既存在于突触前位置, 又存在于突触后位置。发现GABA_{A0r}受体主要存在于双极细胞, 25 但不是绝对的。GABA_B受体倾向于定位在无长突细胞和神经节细胞的突触后。用鸡获得的资料符合于这些普遍规律。

借助于免疫组织化学已显示, GABA_A受体存在于视网膜的内、外网织层以及不同类型的视网膜无长突细胞的胞体中(Yazulla等, 比较神经学杂志780: 15-26(1989))。GABA_{A0r}受体也定位于显然与双极细胞的突起相应的二个网织层(Koulen等, 比较神经学杂志380: 520-532(1997))。小鸡视网膜中的原位杂交, 已在对应于水平细胞、30 双极细胞、无长突细胞或许还有神经节细胞细胞体的视网膜水平鉴别

出 GABA_{A0r} mRNA(Albrecht 等, 神经科学通讯 189: 155-158(1995))。但是, 迄今还没有 GABA_B 受体的生物化学表征, 在视网膜内也没有发现它们在细胞水平的定位。

在视网膜内, GABA 同可能与眼生长控制有关的其它神经递质共同定位和/或相互作用 (Stone, 1997; Stone 等, 美国国家科学院学报 85: 257-260 (1988) ; Guo 等, 现代眼研究 14: 385-389 (1995)) , 这些神经递质包括多巴胺 (Stone 等 1989; Nguyen-Legros 等 1997; Kazule 等, 视觉神经科学 10: 621-629 (1993)) , 乙酰胆碱 (Stone 等, 2001; Hamassaki-Britto 等 1991; Agardh, 斯堪的纳维亚生理学报 126: 33-38 (1986) ; Santos 等, 欧洲神经科学杂志 10: 2723-2730 (1998) ; Fischer 等, 脑研究 794: 48-60 (1998) ; Duarte 等, 神经科学研究杂志 58: 475-479 (1999) ; Neal 等, 视觉神经科学 (8: 55-642001)) 。美国专利 No.5,385,939 和 5,567,731 (Laties 和 Stone) 首先证明 GABA 受体与眼的发育有关联, 它们公开了一种组合物, 用于抑制成熟动物眼异常的出生后轴向生长, 这种组合物包含 GABA_B 受体拮抗剂, 并且公开了一种方法, 用于通过给予 GABA_B 拮抗剂减缓和控制灵长动物眼弱视 (惰眼) 的发展。在随后的报导中, 发现了许多对 quisqualic 酸毒性相对有抗性的含有 GABA 的视网膜神经元, 对眼给予这种神经毒素之后, 实验性近视仍然发展。然后有人提出, 视网膜 GABA 可能以某种方式同近视眼的形成相关连 (Fischer 等, 1998) , 但是, 除了如上所述的本发明者对 GABA_B 受体拮抗剂的初步研究之外, 迄今这仅仅是一个仍然未经证实的设想。因此, 在到本发明为止, 关于 GABA_B 受体在出生后眼生长控制、屈光形成或近视形成中的作用, 还没有任何直接的补充证据, 也没有进一步阐明涉及的任何其它 GABA 受体亚型或 GABA 药物机制, 这样构成了生物学系统不可预测的特性, 表示视网膜 GABA 的功能还远没有被认识, 还仍然是本领域一个未满足的需要。而且还需要有组合物和方法, 用于影响出生后发育中的眼在轴向和中纬线方向尺寸的发育。

30 概述

本发明提供了直接的证据, 证明在视网膜内与 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体相互作用的药物, 具有影响眼发育的作用, 本发明还包

括几种组合物和方法，用于控制出生后发育中的眼的生长和屈光形成，并包括对近视的控制。在受控制的分析中，受试者的眼有些戴上了单侧护目镜用于诱导近视，并每日接受玻璃体内注射针对主要 GABA 受体亚型的激动剂或拮抗剂，借助于屈光测量，以及超声波和测径仪测量，试验这些药物对眼发育的作用。

发现 GABA_A 或 GABA_{A0r} 受体的拮抗剂可抑制形状丧失性近视。GABA_A 拮抗剂显示出对中纬线方向的近视形成比对轴向的近视形成有比较大的抑制作用，GABA_{A0r} 拮抗剂对轴向和中纬线方向表现出平行的抑制作用。试验时发现一种 GABA_{A0r} 激动剂，但不是任何 GABA_A 激动剂，可改变试验动物戴护目镜眼的近视屈光。GABA_B 受体拮抗剂也比 GABA_B 受体激动剂更多地延缓近视发展，对戴护目镜的抑制轴向生长比抑制中纬线方向扩大更有效。戴护目镜的眼中视网膜 GABA 含量显示出稍有减少。

当对未戴护目镜的眼给药时，GABA_A 和 GABA_{A0r} 激动剂和拮抗剂也可改变眼的生长，更多地是刺激它生长。但是，只有一种 GABA_A 激动剂显示出诱发近视屈光。其中的几种试剂可刺激眼在轴向的生长，但不刺激在中纬线方向的生长。GABA_B 激动剂和 GABA_B 拮抗剂也刺激眼生长，但不改变屈光作用。

因此，根据本发明的发现，影响 GABA_A，GABA_{A0r} 和 GABA_B 受体的药物，可调节出生后的眼的生长和屈光形成。这些药物对眼的解剖学作用进一步提示，不是简单地调节能的大小，而是调整了眼的形状。发挥作用的视网膜部位，在形状丧失的眼中同 GABA 及其受体，以及视网膜生物化学发生改变的已知的眼定位相符合。

因此本发明的一个目标是，提供一种能有效地改变幼年动物或儿童眼生长和屈光形成的 GABA 受体激动剂或拮抗剂，或者其它化合物。这种变可以是抑制或逆转近视，例如借助于适合的药剂，抑制近视的眼中的轴向延长或中纬线方向扩大。这种改变还可以包括借助于适合的药剂刺激眼生长和减轻远视，以便抑制或逆转远视。还提供了一种方法，用于控制受试者成熟的眼出生后的眼生长和视觉误差的形成，包括通过给予眼治疗有效量的至少一种 GABA 药物或化合物，或者其它种类的药物，来调节受试者成熟中的眼中 GABA 的视网膜水平。

进一步的目标是提供几种可影响成熟中的眼中视网膜内 GABA 受体类型 GABA_A, GABA_B 或 GABA_{A0r} 的组合物; 并提供几种方法, 其中优选地是以眼视网膜内至少一种类型 GABA 受体的至少一种激动剂的治疗有效量给予这种组合物。在另一优选的实施方案中, 所提供的
5 是给予一种药物或化合物, 它含有眼视网膜内至少一种类型 GABA 受体的至少一种治疗有效量的拮抗剂。

还有一个目标是提供上述的几种方法和组合物, 其中的调节步骤包括抑制或逆转出生后受试者的眼近视。优选地是缩小轴向长度或玻璃体腔的深度, 同时相应地减小了近视屈光。在还有另一个优选实施方案中, 是给予成熟中的眼处于载体或稀释剂中的治疗有效量的
10 GABA_A 受体激动剂或拮抗剂, 这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH。这种 GABA_A 受体拮抗剂的实例是 SR95531 或毕扣扣灵。在补充的优选实施方案中, 给予成熟中的眼处于载体或稀释剂中的治疗有效量的 GABA_{A0r} 受体激动剂或拮抗剂, 这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH。一种这样的 GABA_{A0r} 受体激动剂是 CACA, 一种这样的 GABA_{A0r} 受体拮抗剂是 TPMPA。在另一优选的实施方案中, 是给予成熟中的眼处于一种载体或稀释剂中的治疗有效量的 GABA_B 受体激动剂或拮抗剂, 这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH。一种这样的 GABA_B 受体拮抗剂是巴氯芬, 一种这样的
15 GABA_B 受体拮抗剂是 CGP46381。

还有一个目标是提供了上述的几种方法和组合物, 其中的调节步骤对诱导出出生后受试者的眼生长和减轻其远视(对于后者是通过刺激近视的屈光位移), 或者它们的组合。优选地是增加轴向长度或玻璃体腔的深度, 相应地减小了远视屈光(或者增加了近视屈光), 并且减少了成为远视的趋势。在优选的实施方案中, 是给予成熟中的眼处于一种载体或稀释剂中的治疗有效量的 GABA 受体激动剂或拮抗剂, 这种载体或稀释剂已被缓冲至适合于眼给药的 pH。一种这样的 GABA_A 激动剂是蝇蕈醇(muscimol), 一种这样的 GABA_{A0r} 拮抗剂是 TPMPA。
25

本发明还有另一个目标是提供一种测定 GABA 药剂效果的方法, 这种 GABA 药剂是被用于控制动物成熟中的眼的出生后眼生长和视觉误差的形成。
30

将在随后的详述、实施例和附图部分论述本发明的另外的目标、

优点和新颖特征，所有的这些都仅仅是为了说明的目的，而不算以任何方式对本发明加以限制，并且通过考察如下描述或者通过对本发明的实施的了解，本发明对于本领域的技术人员将是显而易见的。

5 附图简述

结合参阅附图，将能更好地理解本发明上面的概述，以及下面的详述。

图 1A-1C 图示描述药物对戴护眼镜眼的屈光的作用，即药物的抗近视活性。图 1A 显示对 $GABA_A$ 受体选择性作用的药物，图 1B 显示对 $GABA_{A0r}$ 受体选择性作用的药物，以及图 1C 显示对 $GABA_B$ 受体选择性作用的药物对屈光的作用。用交叉线标记的柱表示仅给予赋形剂处理的戴护眼镜小鸡比较对照组，以便使对照组与其它组区分， n =每个队列中小鸡的数目。数据表示戴护眼镜眼减去对侧对照眼的差值。P-值用于表示对药物治疗的戴护眼镜眼与对侧赋形剂治疗的未戴护眼镜眼之间的差值使用单向方差分析 (ANOVA) 的结果。n.s = 不显著。

图 2 图示描述 $GABA_A$ 和 $GABA_{A0r}$ 选择性药物 (激动剂和拮抗剂) 对戴护眼镜眼尺寸的作用，即药物抑制近视中眼过度生长的活性。每个实验组小鸡的数目显示在图 1 中。用交叉线标记的柱表示仅给予赋形剂处理的戴护眼镜小鸡比较对照组，以便使对照组与其它组区分。数据表示戴护眼镜眼减去对侧对照眼的差值。P-值用于表示对药物治疗的戴护眼镜眼与对侧赋形剂治疗的未戴护眼镜眼之间的差值使用单向方差分析的结果。n.s = 不显著。

图 3 图示描述对 $GABA_B$ 受体选择性作用的药物对戴护眼镜眼尺寸的作用，即药物抑制近视中眼过度生长的活性。每个实验组小鸡的数目显示在图 1 中。用交叉线标记的柱表示仅给予赋形剂处理的戴护眼镜小鸡比较对照组，以便使对照组与其它组区分。数据表示戴护眼镜眼减去对侧对照眼的差值。P-值用于表示对药物治疗的戴护眼镜眼与对侧赋形剂治疗的未戴护眼镜眼之间的差值使用单向方差分析的结果。n.s = 不显著。

图 4 图示描述所指示的药物对未戴护眼镜眼屈光的作用。在总体的方差分析中鉴定出三个药物显示具有对屈光的作用，但是，仅蝇蕈醇诱发了药物治疗眼与对侧赋形剂治疗眼相比较的统计学显著性屈光

改变。对柱加阴影以便使不同剂量的作用相互区分，但是，在图 4 中的每个图片中，阴影与各个剂量水平一致。所显示的 P-值用于表示使用双向重复测量值方差分析（单因素重复，用眼作重复的因素）检验药物作用的统计学强度。n.s=药物治疗的眼与对侧仅以赋形剂治疗的眼相比较无显著性差异。+在剂量比较中达到统计学显著性，但在治疗的眼与仅用赋形剂治疗的眼相比较中未达到统计学显著性的作用。

图 5 图示描述药物对未戴护目镜眼尺寸的作用，这些药物至少影响其中一个参数。每个队列中小鸡的数目显示在图 4 中。对柱加阴影以便使不同剂量的作用相互区分，但是，在图 5 中的每个图片中，阴影与各个剂量水平一致。所显示的 P-值用于表示使用双向重复测量值方差分析（单因素重复，用眼作重复的因素）检验药物作用的统计学强度。n.s=不显著。‡=仅在剂量-眼相互作用中达到统计学显著性，但在药物治疗的眼与对侧仅以赋形剂治疗的眼相比较中未达到统计学显著性的作用。

15

对本发明优选实施方案的描述

动物或人眼的通常视觉功能是，形成影像的光通过晶体，被视网膜接受，视网膜将此信息传递至视神经，然后视神经将它传递至脑。在此视觉过程中，视网膜神经化学物质（即神经活性的化合物）是关键性成分。具体地说，形成影像的光被视网膜的光感受器，即视杆细胞和视锥细胞感受。在将影像信息传送至脑的有规律的过程中，与光感受器相关联的视网膜神经细胞释放出神经化学物质，并传递电信号，将信息传递至相邻的作为视网膜中细胞网络一部分的视网膜细胞，借此将信号的组成和特征导向视神经。这些光感受器起换能器的作用，将光能转变成电信号和/或化学信号。

当使处于出生后生长过程中动物的眼失去视觉（例如通过在眼上固定半透明的或使影像扭曲的护目镜），或者使眼发生视网膜影像消退时，结果通常是出现导致近视的异常眼生长。在影像丧失或消退的时间过程中，发现某些视网膜神经化学物质的代谢已发生了改变，导致视网膜内这些物质的浓度改变。具体地说，已注意到，在成熟中的鸟或灵长类动物视觉影像丧失的时间过程中，视网膜内化学物质改变与导致近视的眼过度生长同时发生。

30

本发明包括几种方法，用于通过将 GABA 受体相互作用的眼药物或组合物给予幼年的成熟中的动物或人眼，来控制出生后的眼生长和屈光误差的形成。活性药物通过调节 GABA 的视网膜水平而发挥作用，在近视时显示其降低了。尽管眼对 GABA 药物的生长应答过程是复杂的，但是，在此提供的证据表明，GABA 受体激动剂或拮抗剂可改变眼的生长，既影响形状丧失性近视的发展，又影响具有正常视觉输入眼的生长。虽然在形状丧失性近视眼视网膜 GABA 浓度的改变是少量的，但是在多种测试动物中这种改变的一致性，支持以 GABA 为基础的视网膜神经元与眼生长控制相关联的观点。已知 GABA 可由不同的视网膜神经元表达，并且 GABA 及其受体在眼中的定位也是已知的，与这些资料和事实相结合，本发明的发现是对如下原理的进一步支持：视网膜可调节眼生长，并且视网膜 GABA 可调节屈光形成。

概括地说，通过控制出生后的眼中神经化学物质的存在，或者借助于这种神经化学物质的激动剂或拮抗剂，包括在年幼动物眼成熟的过程中通常导致近视的条件下，使此神经化学物质发生改变的一些环境因素，可以对出生后成熟中的动物的眼抑制视觉误差障碍，如近视、远视或弱视等的形成或发展。通过给予影响眼生长和屈光形成的神经化学物质，其激动剂或拮抗剂，或者其它组合物，可达到预防或治疗近视的目的。按另一种方式也可达到此目的，即通过给予原本与天然存在的神经化学物质的合成，贮存、释放，受体相互作用、重吸收或降解过程相互作用的药物，影响这种天然存在的神经化学物质的组织水平和/或生物利用度，其中该神经化学物质及其激动剂或拮抗剂可影响近视眼或远视眼的生长和屈光形成。

尽管灵长类的眼与鸟类的眼之间存在显著的解剖学差异，但是，如通过对小鸡和幼猴所作的研究表明，小鸡的影像丧失诱发的近视（形状丧失性近视）与灵长类动物的这种近视非常相似。对于这两种动物都有证据表明，对出生后眼生长的控制基本上局限于眼内，显然是来源于视网膜。因为鸡成熟快，在与本发明相关的研究中广泛地使用了新生的小鸡。

一个有用的小鸡模型是形状丧失模型，其中是借助于护目镜或眼睑缝合使一只眼的视觉模糊，导致同侧眼扩大和成为近视。在这种情况下，是将形状丧失性近视用于鉴定对阻止儿童近视具有潜在效果的

药剂。对于如在此所描述的小鸡模型，使一些小鸡佩戴单护目镜用于诱发近视，并且每日接受玻璃体内注射针对主要 GABA 受体亚型的激动剂或拮抗剂。然后借助于屈光测量法，以及超声波和测径仪测量，对眼进行研究，试验这些药物对眼发育的影响。为了比较的目的，使另一些小鸡也佩戴单侧护目镜，测定 GABA 的含量。

作为在本发明中使用的术语，神经化学物质的激动剂或拮抗剂，是对此神经化学物质在视网膜组织内的作用具有影响的化合物。激动剂是可激活受体，导致细胞内应答的药物。因此，激动剂模拟内源性调节化合物的作用。对于本发明，该神经化学物质的拮抗剂是一种化合物，它可对抗或阻断此神经化学物质对视网膜组织的作用，并有效地抑制激动剂的作用，从而有效地抑制成熟中的动物眼出生后的过度或异常的轴向生长。在通常导致过度或异常的轴向生长和/或中纬线方向扩大的条件下该拮抗剂是有效的。虽然在此描述眼内给药，并且一般来说也是优选的，但是在适合的情况下还可采用全身给药法。

15 GABA 药物对形状丧失性近视的作用：

在本发明不同的实施方案中，来自每种类型 GABA 药物的作用剂都显著出可改变近视的进展。针对 GABA_A 受体的拮抗剂，但不是激动剂，显示出对形状丧失性近视有显著的抑制活性。在本发明优选的实施方案，受体拮抗剂毕扣扣灵和 SR95531 都可显著地减少戴护目镜眼玻璃体腔沿中纬线方向的扩大。这二种拮抗剂都未明显地改变戴护目镜的眼的轴向尺寸，并且仅 SR95531 引起近视屈光稍有减弱。在任何情况下，GABA_A 拮抗剂都是已报导的主要抑制戴护目镜的眼沿中纬线方向生长的首选代表性药物。

但是，在本发明的另一优选实施方案中，GABA_{A0r} 受体拮抗剂比 GABA_A 受体拮抗剂，显示出更强效地对抗实验性近视。如借助于超声波测量显示，TPMPA 可充分地消除近视屈光偏移，并且显著地减少眼轴向长度和玻璃体腔的深度。它还可阻止眼沿中纬线方向扩大。GABA_{A0r} 受体激动剂 CACA，对戴护目镜眼的屈光具有可能是双相的适度作用，但是 CACA 不改变眼的测量尺寸。

30 对于 GABA 的选择性药物，不论是激动剂和拮抗剂都显示出某种程度的抗近视活性。拮抗剂 CGP46318 是这些药物中最有效的，可抑制近视并限制眼轴向、玻璃体腔和中纬线方向扩大。

GABA 药物对未戴护目镜眼的作用:

像对戴护目镜的眼一样，来自每种类型 GABA 药物的作用剂都可影响未戴护目镜眼的发育。在某些实施方案中，与 GABA_A 和 GABA_{A0r} 受体亚型相互作用的药物被证明是最有效的，而对 GABA_A 受体的选择性作用剂显示出更小效力的刺激作用。在本发明的优选实施方案，混合的 GABA_A 激动剂蝇蕈醇 (muscimol) 对眼具有最强的作用，不但增加轴向和玻璃体腔的长度，而且还使中纬线直径扩大。蝇蕈醇是所测试的可诱发统计学显著性近视屈光偏移的唯一药物。按推测，接受其它药物的未戴护目镜的眼可能仍然保持正常视觉，因为眼的光学元件补偿了轴向成分的延长。

在另一实施方案中，GABA_A 受体拮抗剂 SR-95531 也可增加轴向和玻璃体腔的长度，但是它对屈光的作用未达到统计学显著性，并且它不改变未戴护目镜眼的中纬线尺寸。对 GABA_{A0r} 受体具有活性的药物也可刺激眼生长，其中是对轴向尺寸的选择性增长。在另一实施方案，激动剂 CACA 显示出适度地刺激轴向生长，而不改变屈光或影响中纬线直径。

在另一种实施方案中，通过比较表明 GABA_{A0r} 受体拮抗剂 TPMPA 可刺激轴向延长和玻璃体腔的深度，也不使屈光发生改变。TPMPA 作用的几何学是显著的，因为对于 TPMPA 处理的未戴护目镜的眼，中纬线的尺寸实际上是缩小了。

GABA 药物刺激未戴护目镜眼生长和诱发趋向近视的屈光偏移的能力，表明这种药剂还可以用于治疗远视。在远视的情况下，眼倾向于比较短，但刺激眼生长就可矫正该问题。借助于 GABA 药物，当近视（或“-”）屈光偏移扣除或中和远视屈光误差时，也可减弱或矫正近视眼的远视（或“+”）屈光误差。因为远视和近视的生长和光学作用是相反的，所以在睁开的眼中“诱发近视”建立了治疗远视的可能性。因为在儿童远视可以导致斜视（交叉眼）和/或弱视（惰性眼），所以这是本发明的另一种用途。

基本的药理学机制

因为 GABA 药物的作用是复杂的，对它们的基本药理学机制还不能给予清晰地解释。在某些情况下，激动剂和拮抗剂对生长显示出相似的作用。甚至剂量-反应曲线也有重合的趋势，因为某些最佳有效

的药物剂量存在于所测度范围的中间。在对药物的生物学应答过程中，U字形或倒U字形的剂量-反应曲线（称为毒物刺激作用）已逐渐被认识，Calabrese等，药理科学趋势 22: 285-291（2001）。除了生物有效性和其它药物动力学因素的问题，以及不打算被一种假设束缚之外，本发明者已提出，视觉的应答可能反映出视网膜的GABA受体亚型的多样性（Barnard等，1998；Barnard，2001；Bormann等2001）。

而且在某些情况下，作为按照本发明的组合物和/或方法治疗的结果，对于眼的生物化学改变可能是借助于现有的方法不能检测的。尽管如此，这种改变仍然发生了，并且足以实现对眼的控制，或者改变眼的生长和/或屈光。

对于视网膜GABA受体的分子亚单位组成还没有进行广泛地表征，并且在主要的GABA受体亚群内，目前所研究的药物可能与多种受体亚型相互作用。因此，对GABA药物应答的眼生长可能反映出GABA受体在视网膜中的复杂分布，视网膜中GABA受体亚单位的特殊类型，以GABA为基础的神经元与涉及眼生长控制的其它视网膜细胞的相互作用，以及/或者对特异性或多种GABA受体亚单位不同的药物亲和性。对于作为本发明基础的机理的认识，对本发明本身没有影响。

GABA药物和眼的形状

神经毒素对玻璃体腔的作用（Wildsoet等，1998；Calabrese等2001），包括对佩戴单只护目镜的眼使玻璃体腔凸出（Wallman，1993，Wallman等，科学 237: 73-77（1987）），多巴胺能和毒蕈碱药物对于实验性近视抑制轴向延长，但不抑制中纬线扩大的作用（Stone 1997；Stone 1989；Stone等实验眼研究 52: 755-758（1991）），小鸡在持续的光照下饲养，作为初始应答的眼选择性轴向延长（Stone等，视觉研究 35: 1195-1202（1995）），都表明视网膜对玻璃体腔形状的控制。但是，因为据推测，在此公开的生长作用可能反映出视网膜的信号传递，所以眼对GABA药物的应答同样地涉及视网膜对眼形态的控制。取决于特定的药物和据推测的相应受体亚型，以及取决于视觉输入以前是否受损或完整，GABA药剂显示出对眼的形状具有一般化的作用，选择性轴向或选择性中纬线方向的作用。

例如，GABA_A和GABA_{A0r}受体在调节眼的形状中可能具有不同的

作用。对于戴护目镜的眼，GABA_A激动剂或拮抗剂都主要具有抑制中纬线扩大的作用，但是GABA_{A0r}拮抗剂TPMPA对轴向和中纬线方向具有相似的生长抑制作用。对于未戴护目镜的眼，GABA_A激动剂蝇蕈醇既在轴向又在中纬线方向使玻璃体腔扩大，但是，GABA_{A0r}激动剂只引起了轻度的轴向延长。也是对于未戴护目镜的眼，GABA拮抗剂可刺激轴向生长，但GABA_{A0r}拮抗剂既刺激轴向生长又抑制中纬线方向扩大。

关于眼形状的临床观点，玻璃体腔的选择性轴向延长被认为是许多人（但不是全部）近视眼的形态学特征（Cheng等，眼科视觉科学69: 698-701（1992）；Mutti等，眼科视觉科学研究41: 1022-1030（2000））。对以持续的光照中断12: 12小时光暗循环的黑暗相的初始眼生长应答（Stone等1995），以及包括本发明的GABA药物应答，是迄今唯一已知的或已发表的，诱导玻璃体腔选择性轴向延长的状况。

为了在动物成熟的过程中抑制轴向延长性近视，可以通过玻璃体内注射使用有效量药剂给予治疗，但是为了治疗的目的，优选的是局部施用的滴眼液、油膏或凝胶，或者口服给药的丸剂，片剂或液体。确实，在绝大多数的情况下，是通过局部施用药物将治疗剂给予人眼，通常是作为滴眼液、油膏或凝胶，但是，借助于本发明，还可实现其它的局部给药方式，在眼科基质中大约0.1%-4%活性药剂浓度的滴眼液通常是优选的。例如，虽然不打算作为限制，但是，混合在适合于眼的递送赋形剂中的GABA激动剂蝇蕈醇的1%溶液，可能是一个很好的临床使用浓度。

所谓“有效量”或“治疗有效量”是指GABA药物，单独的或者含有载体、稀释剂，另一种激动剂或拮抗剂，以及/或者其它协同成分的量，当以这种量对动物，优选对人给药时，可有效地治疗或预防如近视或远视的屈光误差，其效果可借助于如此公开的测径仪或超声波测量，或者借助于可包括眼屈光，超声波或有关的技术的对人的标准眼检查来确证。本发明的组合物为使用例如较小的如GABA药物剂量获得对近视显著治疗效果提供了可能性，从而减少了使用其它一些治疗法可能引起的副作用以及可能的疼痛或毒性。

术语“诱导”，“刺激”，“增强”，“增加”，“抑制”和“防

止”等表示它们对于眼生长和近视的普通词典含义。例如“增强”是指增加和/或诱导生长。更具体地说，“增强”是指作用于 GABA 受体的药物引起或导致动物眼沿轴向或中纬线方向延长生长的能力。所谓视觉误差的“逆转”是指在眼近视的情况下，对至少一个参数减少眼的相对尺寸，从而使眼较少近视（或较多远视），或者在眼远视的情况下，对至少一个参数增加尺寸或刺激生长，从而使眼较少远视（或较多近视）。

在配制过程中存在某些与 pH，保存和/或稳定性有关的限制。作为滴眼液，大约 6.5 的 pH 是预期可接受的。缓冲剂对于滴眼液是常见的，并且对于 GABA_A，GABA_B 或 GABA_{A0r} 受体激动剂或拮抗剂是必需的。还可能

10 可能存在其它一些添加剂和成分，例如在 Chiou 的美国专利 No.4,865,599（在此被引入作为参考）中所公开的那些。

滴眼液给药的通常方案可以是每天一次至每天四次，在整个醒着的时间内平均分配间隔时间。更有效的药剂只需要较少的使用次数，或者能够对眼使用稀释的溶液。另一方面，通过临床实践，现在对油膏，凝胶，粉末的固体嵌入剂和局部沉淀剂或者其它制剂也逐步加深了认识。当需要同时给予规定剂量的药物时，这些用药方法可避免药物分解的问题，并且可以改善依从性。当然，还可能通过丸剂、胶囊、液体、片剂或其它的制剂形式全身给药，以治疗有效量给予上述的活

15 性药剂。

“受试者”是指本发明可以使用的，或者本发明可有效地调节或防止其视觉误差的任何一种鸟类或动物。所谓“动物”是指任何一种被公认

20 的动物，包括野生的或有商业价值的物种和家畜，以及灵长类动物和人。还进一步包括新生的，幼年的，青年或成年的动物，虽然处于发育或成熟中的眼优选地是任何动物物种的新生儿或幼年动物的眼。

在使用动物的实验中，如在此所述的，已通过使视网膜丧失所形成的影像实验性地诱发了轴性近视，其它人已注意到，还可对灵长动物实验性地同时诱发弱视。弱视是由导致不良视觉表现的眼不良的视觉敏锐性所证实的。通常，在成熟过程中视觉敏锐性随之改善。已知在人类中，由于未知的

30 的原因或者部分地由于斜视（例如惰性眼）可发生弱视，特别是具有小眼的远视儿童中。很可能的是，对成年人给予

治疗有效量的 GABA 药物，也能防止、抑制或逆转永久性或持续性弱视的发展。通过上述药剂进行类似的治疗处理，对由于其它的，或者甚至是未知的原因为已发展成弱视的人也很可能有帮助。

借助于本领域已知的方法可以测定 GABA 激动剂或拮抗剂对
5 GABA_A，GABA_B 或 GABA_{A0r} 受体的亲和性和相对亲和性。

对于小鸡和人，通过将一只动物的匹配的眼与另一动物的眼进行比较，或者通过以待测药物或化合物单侧处理动物的一只眼，而另一只眼只以药物赋形剂处理或不作处理作为对照，可以证明轴向延长和/或中纬线方向扩大。特别是测定用于诱导或抑制动物眼轴向生长的
10 GABA 药物作用的方法包括，使动物的一只眼或两只眼与 GABA_A，GABA_B，或 GABA_{A0r} 受体的激动剂或拮抗剂接触，并检测眼轴向和/或中纬线方向生长的改变，然后使对照动物的另一只眼或两只眼与对照药剂或单独用于转送药物的赋形剂接触，并且测量眼的轴向和/或中纬线方向的生长。然后将被治疗的眼或者以该药物治疗动物的眼在轴
15 向和/或中纬线方向的生长，与对照的或仅用赋形剂处理的眼，或者以对照药剂治疗动物的眼进行比较。同样地可对屈光作用进行评估。通过获得对戴护目镜眼与未戴护目镜的睁开的眼作用的对比资料，可对这些比较结果作进一步评估。

有可能在导致远视的出生后眼轴向生长减少的过程中，以不同的
20 方向和/或程度涉及在此所述的相同神经化学过程。因此有人提出，在远视发展的过程中涉及了视网膜神经化学物质的类似的过量或缺乏现象。所以，为了治疗远视，可以采取给予有效量 GABA 药物的方法。

本发明是基于如下发现：对幼年小鸡正常视觉的眼局部定位施用一种化合物，可促进眼生长，这种促进生长的程度又对其它药剂的调节作用是敏感的。通过同时给予 GABA_A，GABA_B，或 GABA_{A0r} 受体的激动剂或拮抗剂，可以抑制 GABA 药物对生长的作用，如对本发明的睁睛模型的作用所显示的。

将在下面的实施例中对本发明作进一步描述。不能将这些实施例理解为对所附权利要求范围的限制。

30

实施例

进行了如下实验，以便对视网膜 GABA 机制在控制出生后眼生长

中的作用提供直接的证据。

如 Stone 等 2001 年描述的，在 12 小时光照：黑暗循环的条件下饲养白色来亨小鸡（Truslow Farms, Chestertown, MD）。在整个施加护目镜和药物注射过程中通过吸入乙醚麻醉小鸡。实验眼是一半小鸡的右眼，和另一半小鸡的左眼，在每组中以交替的顺序编号。通过用腭基丙烯酸酯胶将单侧半透明的白色塑料护目镜粘附于眶周羽毛，诱发了形状丧失性近视。整个实验过程与“动物在眼科和视觉研究中的用途”中的 ARVD 分析一致。

眼内给药

10 施加护目镜和/或药物注射都在小鸡达到一周龄时开始进行。在进入光照期大约 4 小时，在无菌条件下对戴护目镜的眼或未戴护目镜的实验组眼，玻璃体内注射 10 μ l 药物 + 赋形剂或单独的赋形剂，对所有的对侧眼同时注射赋形剂。

处理 4 天之后，为了进行眼检查，以肌肉内注射氯胺酮（200 mg/kg）和甲苯噻嗪（5 mg/kg）混合液麻醉小鸡。在这天动物未接受眼内注射。以 Stone 等在“视觉研究 35: 1195-1202 (1995)”中所述的方法进行眼屈光测定和 A-超声波扫描。当仍处于全身麻醉状态时去掉小鸡的头，用数字测径仪测量摘除的眼的轴向和中纬线方向的尺寸。因为小鸡眼的冠状轮廓是椭圆形的，所以其中纬线方向的尺寸以最短的和最长的中纬线方向尺寸的平均数表示。

20 表 1 列举出了所研究的药物，它们对 GABA 受体亚型的特征亲和性，供应商，以及每日给药剂量（ μ g）范围。在图中和下面的结果描述中给出了特定实验的每日给药剂量。

表 1. 药物、活性和剂量范围

	药理学活性 [#]	化学名称, 和药物供应商 ⁺	注射药物的剂量范围 (μg) 计算的玻璃体内峰浓度 (μM) [*]
GABA_A 药物			
蝇蕈醇	混合的 GABA _A 和 GABA _{A0r} 激动剂	蝇蕈醇氢溴化物 ^R	5-200 μg; 320-6410 μM
TACA	混合的 GABA _A 和 GABA _{A0r} 激动剂	反式-4-氨基巴豆酸 ¹	10-100 μg; 618-6180 μM
毕扣扣灵	拮抗剂	(-)-毕扣扣灵甲溴化物 ^R	0.01-50 μg; 0.135-676 μM
SR95531	拮抗剂	6-亚氨基-3-(4-甲氧基-苯基)-1(6H)-吡嗪丁酸氢溴化物 ^T	1-100 μg; 17.0-1700 μM
GABA_{A0r} 药物			
CACA	激动剂	顺式-4-氨基巴豆酸 ^R	10-200 μg; 618-12360 μM
TPMPA	拮抗剂	(1,2,5,6-四氢-吡啶-4-基) 甲基膦酸 ^R	0.1-200 μg; 3.89-7760 μM
GABA_B 药物			
巴氯芬	激动剂	R(+)-巴氯芬 ^R	10-100 μg; 250-2500 μM
CGP46381	拮抗剂	(3-氨基丙基)(环己基甲基)膦酸 ^T	1-200 μg; 28.5-5701 μM
SCH50911	拮抗剂	(+)-(2S)-5,5-二甲基-2-吗啉乙酸 ^T	10-200 μg; 361-7217 μM
2OH-沙氯芬 (saclofen)	拮抗剂	2-羟基沙氯芬 ^R	10-200 μg; 235-4700 μM
CGP35348	拮抗剂	(3-氨基丙基)(二乙氧基甲基)膦酸 ^T	1-500 μg; 27.8-13880 μM

Chebib 等 1999; Bormarm 等 2001; Bormann 2000; Bowery, 药理学毒理学年评 33: 109-147 (1993); Bolser 等, 实验治疗药理学杂志 274: 1393-1398 (1995); Froestl 等, 在“受体研究展望”中, Giardina 等编辑, Amsterdam: Elsevier 科学 B.V pp 253-270 (1996); Johnston,

5

药理科学趋势 17: 319-323 (1996); Uchida 等, 欧洲药理学杂志 307: 89-96 (1996)。

* 计算的最大注射后玻璃体内浓度, 假定带有赋形剂的初始浓度药物分布在 150 μl 玻璃体液中 (Rohrer 等, 视觉神经科学 10: 447-453 (1993))。

+ 化合物供应商: ^RRBI/Sigma (Natick, Ma); ^TTocris Cookson (Ballwin, MO)。

表 1 还提供了在玻璃体内可能达到的以 μM 表示的最大药物浓度的估计值, 是基于假定药物快速均匀地分布进入体积为 150 μl 的玻璃体液中 (Rohrer 等, 1993)。因此可以计算出类似的滴眼液的剂量。在每个药物剂量试验小鸡的数目显示在图 1 和 4 中, 并在下面结果中有说明。

生物化学测定

为了测定视网膜 GABA (Allison 等, 分析化学 56: 1089-109 (1984)), 在一日龄小鸡的一只眼上安置了相同类型的护目镜。到 2 周龄时, 在进入光照循环 4 小时之后对小鸡去头, 立即摘除眼, 在冰冻盐水内冷却, 用测径仪测量轴向和中纬线方向尺寸以便证实眼已扩大, 然后尽可能快地在冰上进行解剖。将视网膜立即冷冻并分别贮存在液氮中。

在测定时, 将每个冷冻的视网膜置于以 0.3 mM 5-氨基戊酸 HCl 作为内部标准的 4 $^{\circ}\text{C}$ 0.5 ml 0.1 M HClO_4 中, 并匀浆。在 4 $^{\circ}\text{C}$, 以 14000 rpm 离心此匀浆 15 分钟, 然后用装有 0.2 μm 尼龙膜的 Acrodisc 13 mm 注射器过滤器过滤上清液 (Gelman, Sciences, Ann Arbor, MI)。

为了进行衍生化, 使 0.02 ml 过滤的上清液在室温下与含有 5 mM 邻-苯二醛 (OPA, Sigme-Aldrich, St.Louis, MO)、50% 甲醇和 5 mM 2-甲基-丙硫醇 (Sigme-Aldrich) 的 0.18 ml 15% 碳酸盐缓冲液 (pH 9.6) 温育 6 分钟。使用装有 LC-4C 电化学检测器的高压液相色谱系统 (Bio Analytical Systems, West Lafayette, IN), 在 Beckman Ultrasphere C₁₈ 反相 (ODS, 5 μm , 4-6 mm \times 25 cm) 柱上对 25 μl 衍生的样品进行分离。用流动相 58% 0.1 M 乙酸钠 (pH 5.0) 和 42% 乙腈, 以 1.0 ml/分钟 30 的流速洗脱此柱, 并借助于装有 +0.7 V 的玻璃碳工作电极与 Ag/AgCl 参比电极的检测器进行测定。

为了测定蛋白质，将离心沉淀物溶解于 1.0 ml 1.0 M NaOH 中，取 10 μ l 用 Bio-Rad 蛋白质检测试剂盒 (Bio-Rod Laboratorias, Hercules, CA) 进行测定，以牛血清白蛋白作标准，按照制造商的说明书操作。GABA 的浓度以 μ g/mg 蛋白质表示。

5 数据分析

对于戴护目镜的小鸡，其主要测量结果是药物对眼应答戴护目镜的作用，并且将各个剂量相互进行比较，每个药物还与赋形剂处理的对照作比较。通过单向方差分析 (ANOVA) 对戴护目镜眼与对侧眼之间屈光和各种测量尺寸的差异进行检验。对于未戴护目镜的小鸡，对屈光和测量值使用双向重复测量值方差分析 (一个因素重复，用眼作为重复的因素) 将药物处理的眼与对侧赋形剂处理的眼的主要测量结果进行比较。

通过将药物处理的眼与对侧眼相比较，以双向方差分析扼要地描述了其统计学分析结果。在这种比较没有达到统计学显著性的情况下，但是就总体剂量或眼-剂量相互作用而言达到了 $p < 0.05$ ，可认为另外的这些比较是药物潜在活性的另一种指示。当未满足常态或等变异的方差分析假设时，则运用了相应的秩方差分析。如果方差分析确定了一种治疗作用，则可对 post hoc 多对比较使用 Tukey 检验，以便对特定的治疗组进行鉴定，假定 $p < 0.05$ 为统计学显著 (Glantz, “生物统计学入门” 第四版, 纽约, McGraw-Hill, pp 97-98 (1997))。当总体方差分析达到至少 $p < 0.05$ 的显著性水平时，附图中显示了其 p 值，并且将对组内比较所作的 post-hoc 检验显示在下面的表中。

通过斯氏成对 t-检验，将戴护目镜的眼中视网膜 GABA 水平与未戴护目镜的对侧眼中视网膜 GABA 浓度进行了比较。大多数实验都未报告前房的深度和晶体的厚度，因为在几乎所有的队列中这些参数都未受影响。下面将要提到的唯一例外是接受 CACA 的未戴护目镜小鸡的晶体和前房，以及接受 CGP 46381 的未戴护目镜小鸡的晶体。将从以相同药物测试的不同组小鸡得到的结果，连同相应的赋形剂处理对照的结果，集中在一起进行分析，数据以平均数 \pm 标准误表示，并使用 Sigmastat (SPSS.公司, 芝加哥, IL) 进行分析。

表 2. 药物对戴护目镜眼作用的 Post Hoc 成对比较-Tukey 检验

药物	特异性	屈光	轴向长度		玻璃体腔深度 (超声波)	中 纬 线直径 (测径仪)
			超声波	测径仪		
毕扣扣灵 SR95531	GABA _A 拮抗剂	不显著	不显著	不显著	不显著	10 μg 与对照比
	GABA _A 拮抗剂	50 μg 与对照比	不显著	不显著	不显著	10 μg 与 0.01 μg 100 μg 与对照和 1 μg 比 50 μg 与对照和 1 μg 比 10 μg 与对照和 1 μg 比
CACA	GABA _{A0r} 激动剂	200 μg 对 50 μg 和 10 μg	不显著	不显著	不显著	不显著
TPMPA	GABA _{A0r} 拮抗剂	200 μg 与对照比 100 μg 与对照比 50 μg 与对照比 10 μg 与对照比	100 μg 与对照比 10 μg 与对照比	不显著	200 μg 与对照比 100 μg 与对照比 10 μg 与对照比 1 μg 与对照比	200 μg 与对照, 1 和 0.1 μg 比 100 μg 与对照, 10.1 和 0.1 μg 比 50 μg 与对照比

巴氯芬	GABA _B 激动剂	10 µg 与 对照比	不显著	不显著	不显著	不显著
CGP46381	GABA _B 拮抗剂	200 µg 与 对照比 100 µg 与 对照和 1µg 比 50 µg 与 对照比	100 µg 与 对照比	100 µg 与 对照比 10 µg 与 对照比	200 µg 与 对照比 100 µg 与 对照和 1 µg 比	200 µg 与 对照比 100 µg 与 对照比
SCH50911	GABA _B 拮抗剂	50 µg 与 对照比	不显著	不显著	不显著	不显著
二羟基-沙 氯芬	GABA _B 拮抗剂	100 µg 与 对照和 10 µg 比	不显著	不显著	不显著	不显著

不显著：方差分析 $p > 0.05$

显示了对于被单向方差分析鉴定了治疗作用的每种药物（见图 1-3，总体的方差分析结果）治疗组之间统计学显著性的 Post hoc 成对比较（通过 Tukey 检验确定 $p < 0.05$ ）。

表 3. 药物对未戴护目镜眼作用的 Post Hoc 成对比较-Tukey 检验

药物	特异性	屈光	轴向长度		玻璃体腔	中纬线
			超声波	测径仪	深度 (超声波)	直径 (测径线)
蝇蕈碱	GABA _A / GABA _{A0r} 激动剂	50 和 10 μg	200, 50, 10 和 5 μg	200, 50 和 10 μg	200, 50 和 10 μg	200, 50 和 10 μg
SR95531	GABA _A 拮抗剂	†	‡	100 μg	100 和 50 μg	不显著
CACA	GABA _{A0r} 激动剂	不显著	50 μg	不显著	不显著	不显著
TPMPA	GABA _{A0r} 拮抗剂	§	10 μg	200 和 100 μg	*	200 和 100 μg
巴氯芬	GABA _B 激动剂	不显著	不显著	*	100 μg	不显著
CGP46381	GABA _B 拮抗剂		不显著	不显著	10 μg	不显著

* 药物处理眼与对侧眼的方差分析 $p < 0.05$, 但是未通过 Tukey 检验鉴定特异性成对比较。

† 总体剂量作用的方差分析 $p < 0.05$, 但是对药物处理眼与对侧眼鉴定出无显著性作用; Tukey 检验鉴定 5 μg 和 100 μg 剂量对总体的作用和对治疗组内眼的作用都相互不同。

‡ 仅对眼和剂量效应的相互作用方差分析 $p < 0.05$; Tukey 检验鉴定, 对于 100 μg 剂量, 药物处理眼与对侧眼有显著性差异。

§ 对总体剂量作用方差分析 $p < 0.05$, 但是对药物治疗眼与对侧眼对比鉴定无显著性作用; 通过 Tukey 检验鉴定特异性成对比较。

不显著. 方差分析 $p > 0.05$.

通过使用对其以双向重复测量值方差分析鉴定了治疗作用的每个药物剂量 (总体方差分析结果见图 4 和 5), 对药物治疗眼与对侧赋形剂治疗眼之间统计学显著性 Post hoc 成对比较进行鉴定 (通过 Tukey

检验确定 $p < 0.05$)。

结果

戴护目镜的眼, GABA 作用剂: GABA 激动剂对形状丧失性近视没有效果。混合的 GABA_A/部分 GABA_{A0r} 激动剂蝇蕈醇不影响戴护目镜眼的屈光、超声波或测径仪测量值(每日给药 10, 50, 100 或 500 μg , $n = 9-10$ /组, 数据未被显示)。当对戴护目镜的眼给药时, 混合 GABA_A/GABA_{A0r} 激动剂 TACA 对屈光或尺寸测量值也没有统计学显著性作用(每日给药 10 或 100 μg , $n = 10-13$ /组, 数据未被显示)。

GABA_A 拮抗剂主要是限制戴护目镜眼在中纬线方向扩大, 如用测径仪测定所示。借助于超声波或测径仪表明, 典型的 GABA_A 拮抗剂毕扣扣灵每日给药剂量直至 50 μg 仍对戴护目镜眼的近视屈光或轴向测量值没有作用(图 1A 和 2)。但是, 它确实缩小了戴护目镜眼的中纬线直径(图 2, 表 2)。毕扣扣灵较高的每日给药剂量没有测试, 因为 100 μg 或 200 μg 可引起视网膜变白, 认为是整个视网膜水肿或其它毒性所致。

类似地, GABA_A 拮抗剂 SR 95531 导致戴护目镜的眼的明显和剂量依赖性中纬线扩大的抑制(图 2, 表 2)。SR95531 还减小了戴护目镜眼的近视屈光, 其中 50 μg 每日剂量最有效(图 1A, 表 2)。虽然 SR 95531 导致缩小轴向长度或玻璃体腔深度的倾向的方向与减小近视屈光是相符合的(图 2), 但是其长度测量值都未达到统计学显著性($p=0.1$ 或更大)。并且不像毕扣扣灵, 在所使用的剂量下 SR 95531 未引起任何可检测的对眼毒性, 在体内眼检验过程中或者通过检查切开的摘除眼都未检查出对眼的毒性。

戴护目镜的眼, GABA_{A0r} 作用剂: 选择性 GABA_{A0r} 激动剂 CACA 对于眼对护目镜的屈光应答具有双相作用。与在形状丧失性近视中屈光改变的大小相比较, CACA 对屈光的作用是相对轻微的(图 1B), 并且不伴有通过超声波或测径仪检测的统计学可鉴定的任何轴向测量值改变(数据未被显示)。或许这是因为轴向尺寸相应的微小改变被测量变异掩盖了。而且, CACA 对戴护目镜的眼也不引起中纬线尺寸发生改变(数据未被显示)。

通过比较证明, GABA_{A0r} 拮抗剂 TPMPA 具有强效的抗近视作用(图 1, 2, 表 2)。对于戴护目镜的眼, 通过超声波测量表明它可减

小近视屈光，阻止轴向和玻璃体腔延长，并通过测径仪测量表明它可阻止中纬线方向扩大。通过测径仪测量的对轴向生长的任何作用都未达到统计学显著性。

5 戴护目镜的眼，GABA_B作用剂：GABA_B激动剂巴氯芬只具有微弱的抗近视作用。它可部分地减小戴护目镜的眼的近视屈光误差（图 1C，表 2），但是，在所测试的两个剂量下，超声波或测径仪测量结果都未显示出统计学显著性的生长抑制作用（图 3）。

10 通过比较证明，高度亲和性的 GABA_B拮抗剂 CGP 46381 具有强效的抗近视作用（图 1C 和 3，表 2）。它可抑制戴护目镜的眼近视屈光偏移，轴向和玻璃体腔延长，以及中纬线方向扩大。对于戴护目镜的眼，另两个 GABA_B拮抗剂 SCH 50911 和二羟基-沙氯芬都减小近视屈光，但是这二种药物都没有使眼尺寸缩小达到超声波或测径仪检测统计学显著性的程度（图 1C 和 3）。通过超声波或测径仪检测显示，GABA_B拮抗剂 CGP 35348 对戴护目镜眼的屈光或过度生长没有具统计学意义的作用（n=9-18/组，资料未被显示）。

15 未戴护目镜的眼，GABA_A作用剂：与其对戴护目镜的眼缺乏作用的情况明显不同，GABA_A激动蝇蕈醇可使未戴护目镜眼的屈光向近视偏移（图 4，表 3），50 μg 剂量具有最大的作用。与这种对屈光的作用相一致，蝇蕈醇还刺激轴向生长并使玻璃体腔加深，如通过超声波或测径仪测量所示。它还增加了未戴护目镜的眼的中纬线直径（图 5，表 3）。对于未戴护目镜的小鸡，通过检测 GABA_A激动剂蝇蕈醇对赋形剂治疗的右侧眼的作用（ANOVA；p<0.05），证实它能够诱导近视屈光偏移。赋形剂处理的右侧眼的屈光随蝇蕈醇给药剂量改变：5 μg（0.86 ± 0.58D），10 μg（+0.11 ± 0.82D），50 μg（1.78 ± 1.21D），200 μg（3.82 ± 0.83D），其中通过 Tukey 检验表明，10 μg 和 200 μg 剂量之间相互有统计学差异（“D”=屈光度，即屈光的单位，其中“-”值表示近视，“+”值表示远视）。据推测，因为所显示的数据已对右侧眼进行了校正（图 4），所以对侧眼的这种近视程度可认为是在 200 μg 给药剂量下近视屈光偏移的明显丧失。在未戴护目镜的蝇蕈醇处理的小鸡中，对于右侧眼超声波或测径仪测量参数都显示，没有证据表明该药物具有对生长的作用，并且在 200 μg 剂量下蝇蕈醇对治疗眼的生长作用没有丧失（图 5），这些都支持如下结论：蝇蕈醇可刺激未戴护

目镜眼的生长并诱导近视。

但是，发现对于药物处理的眼，当与它们对侧的仅以赋形剂处理的对照眼相比较时，混合的 GABA_A 激动剂 TACA 既不影响其屈光，也不影响眼的测量尺寸（每日给药剂量 10 μg 或 100 μg，n=10/组，数据未被显示）。

GABA_A 拮抗剂 SR95531 也可刺激眼生长（图 5，表 3），但比蝇蕈醇的作用稍微小些。与赋形剂处理的对侧眼相比较，SR95531 促进轴向生长，如通过测径仪测量所示，并且使玻璃体腔延长，达到可比较的量。尽管药物处理的眼与对侧眼相比较没有显著性，但是在剂量比较时，超声波测量轴向长度确实显示眼的显著性伸长（ $p=0.02$ ）。Tukey 检验鉴定在 100 μg 药物剂量治疗的眼与对照眼有显著性差异。对于屈光，发现总体剂量效果（ $p=0.046$ ），但是在将药物处理的眼与对侧眼相比较时，达到 1-2 屈光度的近视偏移都没有达到统计学显著性（ $p=0.07$ ）。SR95531 对未戴护目镜眼的中纬线直径没有显著性作用。鉴于其对视网膜可能的毒性作用（见上述），没有对未戴护目镜的眼检验毕扣扣灵的作用。

未戴护目镜的眼（包括对前房和晶体的作用），GABA_{A0r} 作用剂：选择性 GABA_{A0r} 激动剂 CACA 虽然不影响屈光作用（图 4，或资料未被显示），但通过超声波测量表明，它对轴向长度有轻微的刺激作用（图 5，表 3，n=9-10/组），并具有增加玻璃体腔长度的趋势（图 5， $p=0.056$ ）。将药物处理组眼与赋形剂处理组眼的主要结果相比较（见上述方法）显示，CACA 不影响晶体的厚度或前房的深度（对于晶体 $p=0.22$ ，对于前房 $p=0.80$ ），但是，在总体剂量比较中，CACA 对晶体和前房都具有统计学显著性作用（对晶体 $p=0.001$ ，对前房 $p < 0.001$ ）。关于这方面，接受 10 μg 剂量的小鸡不同于接受其它剂量的小鸡，它们都具有比较薄的晶体和比较深的前房。对于晶体，Turkey 检验鉴定发现，接受 10 μg 剂量的小鸡总体眼晶体的厚度，都统计学不同于接受 100 μg 或 200 μg 剂量小鸡的晶体厚度。对于接受 10 μg 剂量的小鸡，对各个药物处理和赋形剂处理的眼晶体测量为 2.22 ± 0.02 mm。接受 10 μg 剂量药物处理的小鸡眼晶体比以 100 μg 或 200 μg 给药的小鸡晶体薄 0.16 mm，接受 10 μg 剂量赋形剂处理的小鸡对侧眼晶体比其它两个队列的赋形剂处理的小鸡对侧眼晶体薄 0.10 mm。

对于眼内的比较, Tukey 检验鉴定药物处理的眼的差异具有统计学显著性, 但赋形剂处理的眼不具统计学显著性。对于前房, Tukey 检验鉴定表明, 接受 10 μg 剂量的小鸡眼前房统计学不同于接受 50, 100, 或 200 μg 剂量的小鸡的前房。在 $10 \pm \mu\text{g}$ 剂量组, 药物处理的和赋形剂处理的前房的测量值分别为 1.32 ± 0.03 和 1.31 ± 0.03 mm, 而接受 10 μg 剂量药物处理的和赋形剂处理的小鸡的前房比以较高剂量处理的眼前房深大约 0.08 - 0.14 mm。对于眼内的比较, Tukey 检验鉴定显示, 在药物处理的眼中, 10 μg 剂量统计学不同于 100 μg 和 200 μg 剂量, 并且, 接受 10 μg 剂量的小鸡对侧赋形剂处理的眼, 统计学不同于接受 200 μg 剂量的对侧眼。其它生长测量值均未达到统计学显著性(图 5)。

当对未戴护目镜的眼给药时, GABA_{A0r} 拮抗剂 TPMPA 以适度的程度刺激轴向生长和玻璃体腔长度(图 5, 表 3)。不同于对轴向尺寸的作用, TPMPA 可缩小未戴护目镜眼的中纬线直径。正如所给予的多种药物对未戴护目镜眼的作用一样, 给药时引起的轻微近视屈光偏移达到了统计学显著性 ($p = 0.02$), 但是, 当药物治疗的眼与对侧眼相比较, 未发现这种偏移作用 ($p = 0.14$)。

未戴护目镜的眼, GABA_B 作用剂: 当对未戴护目镜的眼给予 GABA_B 激动剂巴氯芬, 引起玻璃体腔适度地加深。当用测径仪测量时, 轴向延长的可比量达到了统计学显著性水平, 但是通过超声波测量时未达到统计学显著性水平(图 5, 表 3, 每个给药剂量的 $n = 8$)。对于未戴护目镜的眼, 包括对屈光的作用在内(资料未被显示), 巴氯芬的其它作用都未达到统计学显著性水平。

还以每日给药 2 次试验了抗近视最有效的 GABA_B 拮抗剂 CGP46381, 测定它对未戴护目镜眼的作用 ($n = 10$ /组)。对于未戴护目镜的眼, CGP46381 可稍微增加其玻璃体腔的长度(图 5, 表 3)。借助超声波或测径仪测量的该轴向长度可比增加量没有达到统计学显著性水平。

虽然通过将药物处理的眼与赋形剂处理的眼相比较表明, CGP46381 对晶体的厚度没有影响 (ANOVA: $p = 0.58$), 但是在剂量比较中它对晶体确实具有统计学显著性作用 ($p = 0.03$), 表现出接受 10 μg 剂量的小鸡总体晶体厚度都统计学不同于接受 100 μg 剂量的小鸡晶体。在接受 10 μg 剂量的小鸡, 对药物处理眼的晶体和赋形剂处理

眼的晶体进行测量，分别为 2.27 ± 0.04 mm 和 2.26 ± 0.03 mm。与接受 100 μ g 剂量的药物处理眼的晶体和赋形剂处理眼的晶体相比较，这些测量值分别厚 0.07 mm 和 0.06 mm。

5 对于眼内的比较，Tukey 检验鉴定在药物处理的眼内这些差异具有统计学显著性，但在赋形剂处理的眼内不具有统计学显著性。CGP46381 对屈光（资料未示出），前房深度（资料未示出）或中纬线直径（图 5）都不引起统计学可鉴定的改变。

10 视网膜生物化学：通过 HPLC-ED 检测，测定出未戴护目镜的眼内 GABA 的水平为 10.8 ± 0.2 μ g/mg 蛋白，此测定值与所发表的小鸡视网膜中的数值是一致的（Nistico 等，病理和药理化学研究通讯 40: 29-39（1983））。对侧戴护目镜的眼中 GABA 水平测定为 10.3 ± 0.2 μ g/mg 蛋白。尽管此差异的数值很小，但是近视的眼中视网膜 GABA 的减少确实达到了统计学显著性水平（N = 23 对眼， $p < 0.02$ ，双尾斯氏成对 t 检验）。

15 小结：GABA 药物既抑制形状丧失性近视，又影响具有正常视觉输入的眼的生长，因此在调节眼生长和屈光形成的机制中涉及识别 GABA 的受体。对这些药物的应答中既涉及离子通道门控受体（GABA_A 和 GABA_{A0r} 受体），又涉及 G-蛋白连接的受体（GABA_B 受体）。这些药物的复杂解剖作用有力地支持了如下事实：视网膜机制调节发育中眼的形状，并且不仅仅是调节眼的整个尺寸。在神经视网膜的作用部位与以下内容一致：已知的 GABA 及其受体在眼内的定位，在形状丧失的眼中视网膜 GABA 水平小量但一致地降低，以及眼发育对这些药物的应答。尽管尚未揭示明确的作用机制，但是，GABA 药物对戴护目镜眼和未戴护目镜（睁开的）眼生长的作用特征，以及视网膜中富含 GABA_{A0r} 受体的事实提示，在研究调节眼生长和几何形状的视网膜机制的过程中，加进了一个有效的 GABA 药理学因素。而且，因为接受蝇蕈醇被延长的眼变成了近视，而接近具有不同特异性的药物的眼仍保持正常视觉，所以，GABA 药物似乎可用于深入地研究视网膜屈光正常化的机制。

30 然而，本发明并不因此受限制，并打算包括几种方法和组合物，用于对受试者成熟中的眼控制其出生后眼的生长和视觉误差的形成，包括通过对眼给予治疗有效量的至少一种 GABA 药物或化合物，来改

变受试者成熟中眼的屈光和/或生长，这种 GABA 药物或化合物包括激动剂或拮抗剂（单独或与其它化合物组合），以及具有改变眼屈光形成和/或眼生长作用的，任何种类的其它药物或化合物。因为在近视时视网膜 GABA 的浓度发生了改变，并且视网膜 GABA 影响眼的屈光形成和眼生长，所以另一方面本发明还构思了改变眼屈光形成和眼生长的另一种方法，就是通过给予受试者成熟中的眼治疗有效量的至少一种 GABA 药物或化合物，来调节该眼中视网膜 GABA 的水平，这种 GABA 药物或化合物包括激动剂或拮抗剂（单独或与其它化合物组合），以及具有校正视网膜 GABA 异常作用的任何种类的其它药物或化合物。

在此说明中引证或论述的各专利、专利申请和发表论文中的公开内容，在此均以其整体被引入作为参考。

虽然已根据某些优选的实施方案对上述说明书进行了论述，并且为了说明的目的作了许多详述，但是很显然，对于本领域的技术人员，可在本发明的精髓和范围内对本发明作各种修改，和其它实施方案，并且根据本发明的基本原理还可以将在此所述的某些详细内容作相当的修改。还打算将这些修改和补充的实施方案归入所附权利要求的范围之内。

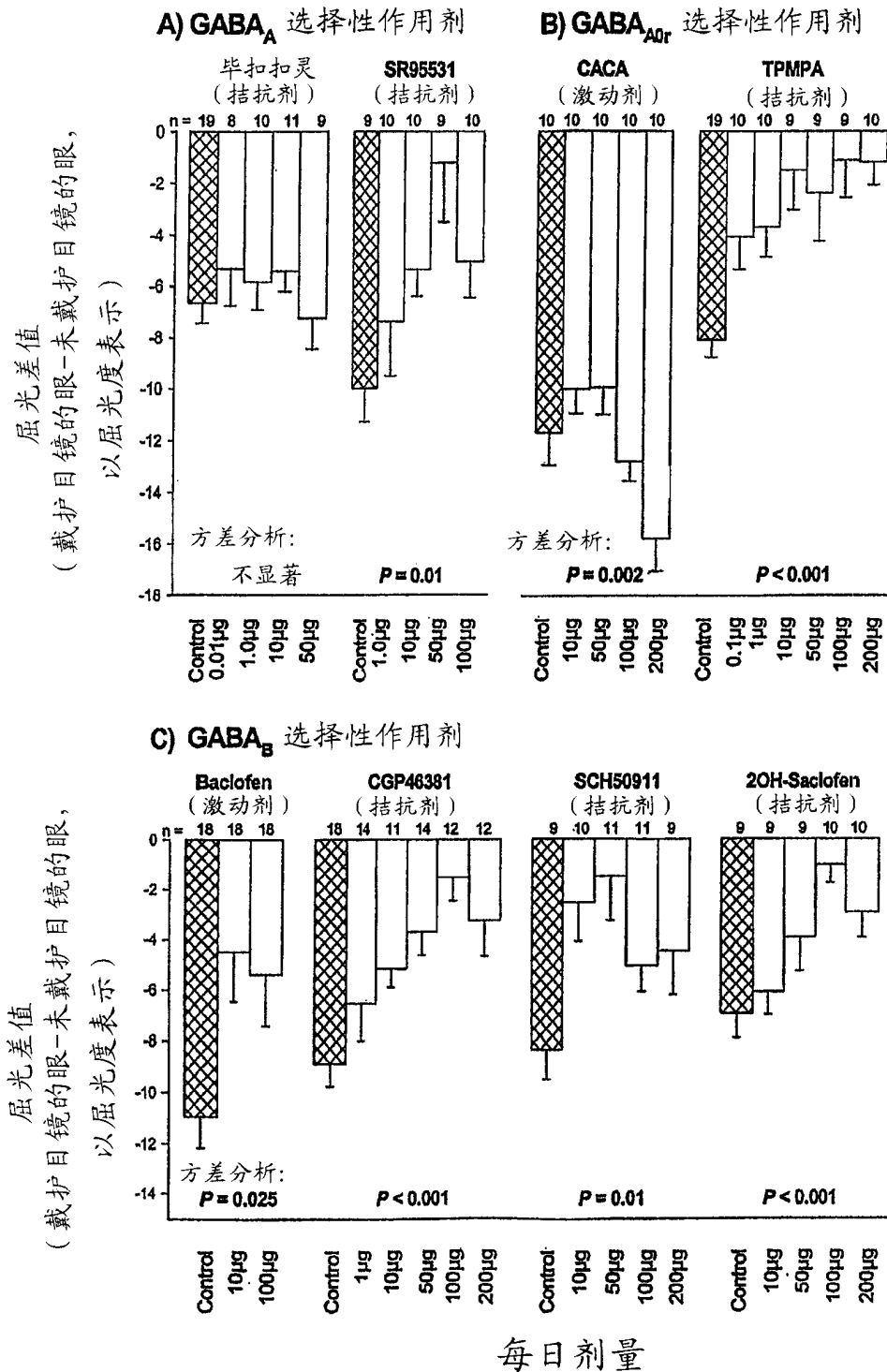


图 1

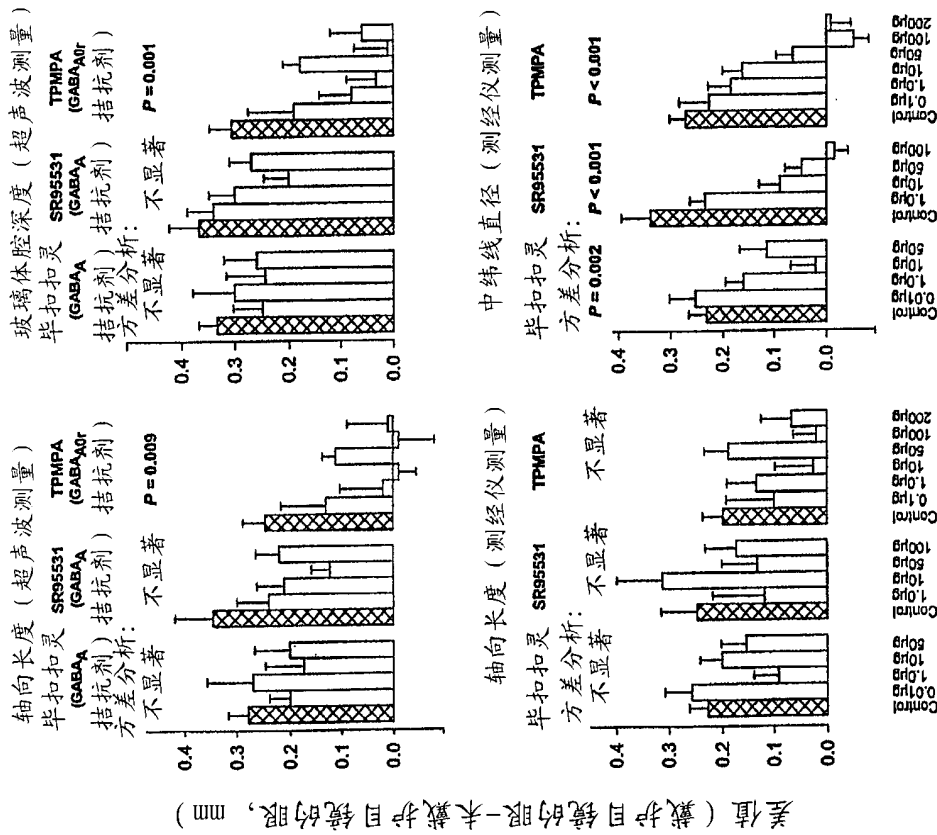
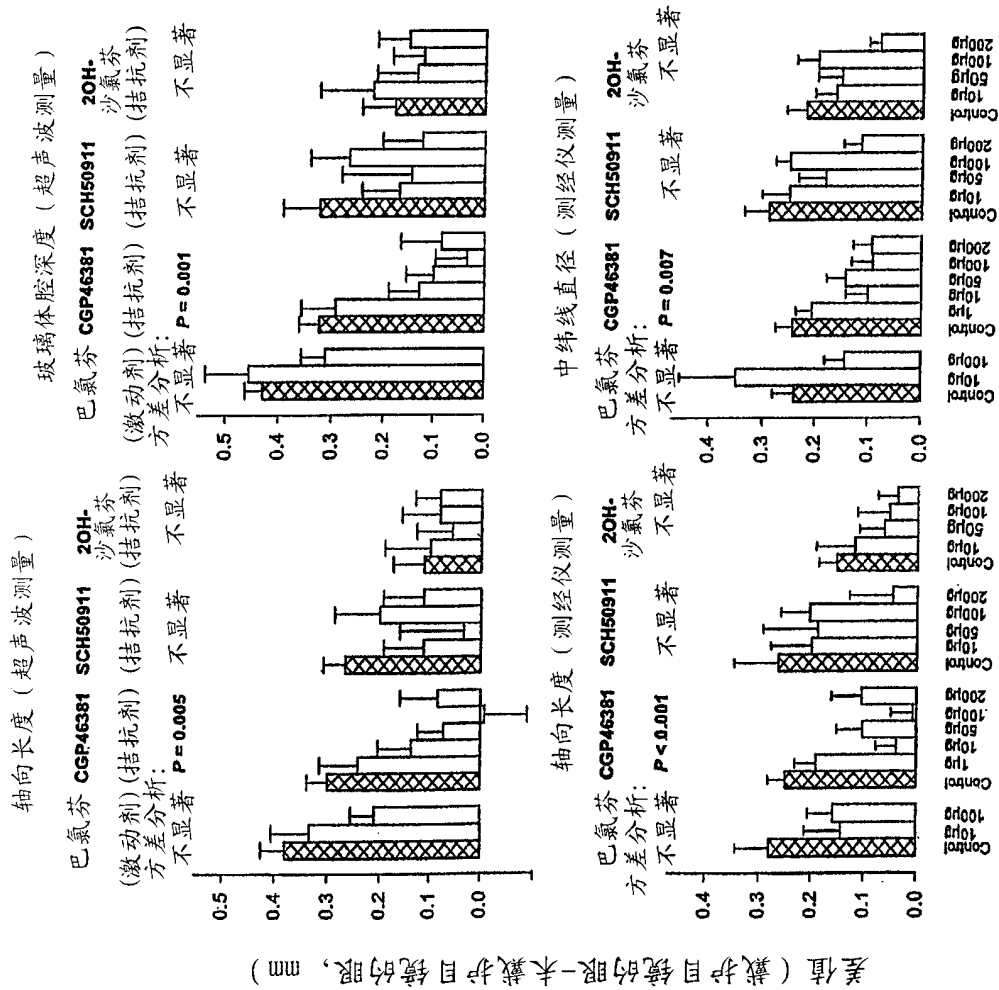


图 2



每日剂量

图 3

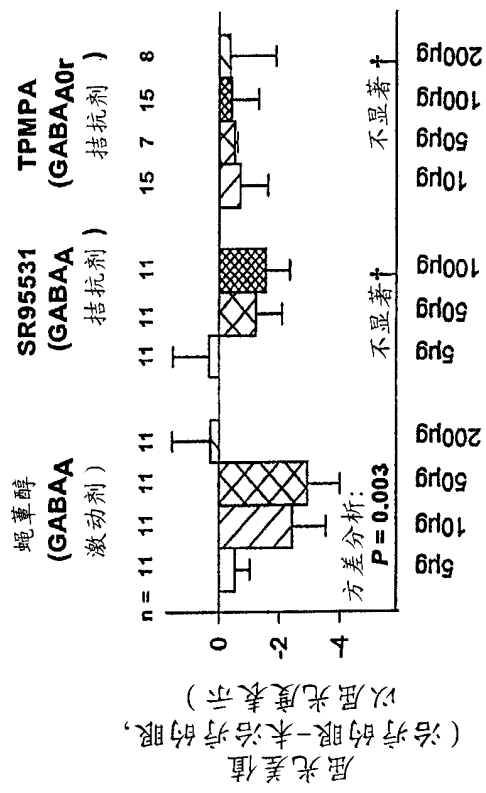


图 4

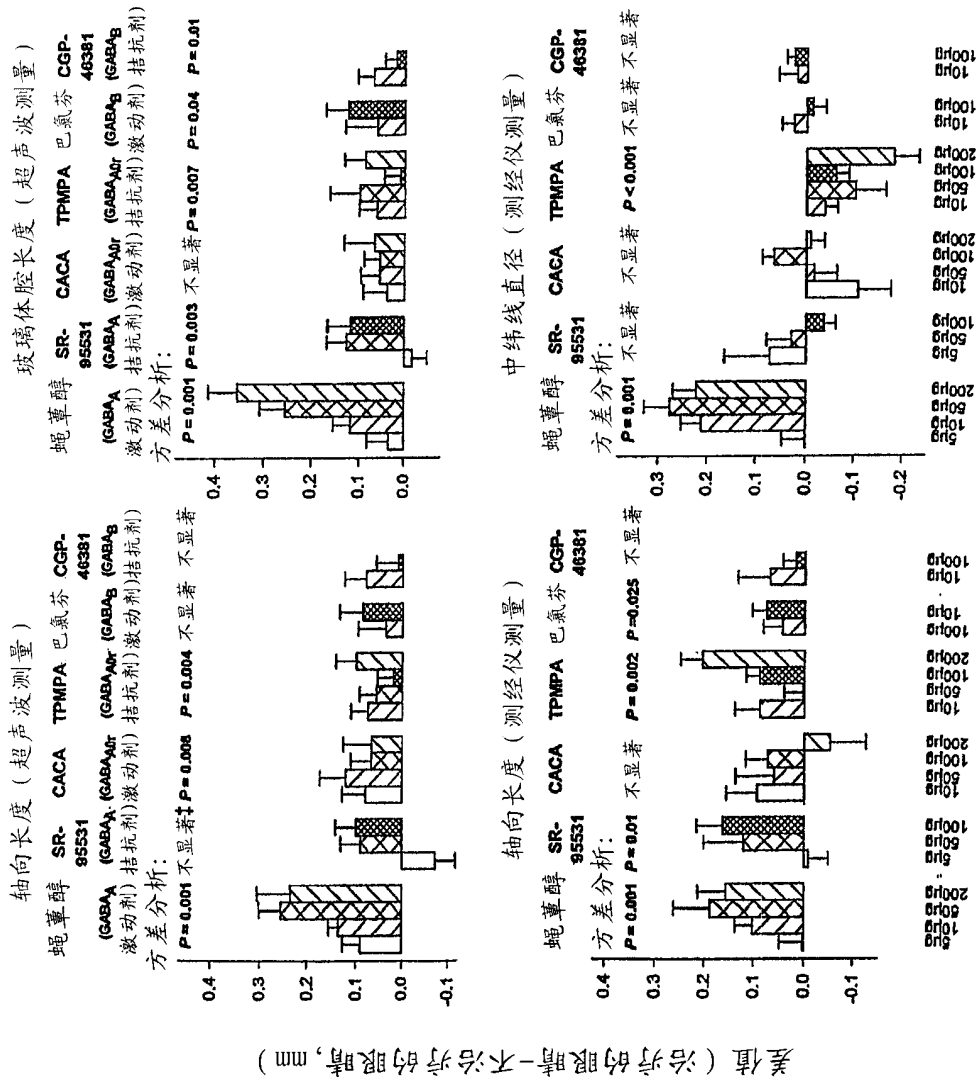


图 5