

角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液治疗青少年近视

刘颖, 郭彦芳, 孙红双, 尹丹, 张兰, 李跃峰

引用: 刘颖, 郭彦芳, 孙红双, 等. 角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液治疗青少年近视. 国际眼科杂志 2023;23(8):1279-1284

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (No.20220450)

作者单位: (053000) 中国河北省衡水市人民医院眼科

作者简介: 刘颖, 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼科屈光不正、玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 刘颖. sheesho358@21cn.com

收稿日期: 2023-02-20 修回日期: 2023-07-12

摘要

目的: 探讨分析角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液在控制青少年近视过程中的疗效和安全性。

方法: 收集 2019-01/2022-01 在衡水市人民医院眼科诊治的 100 例 100 眼 (均取右眼数据) 青少年近视患者, 根据患者意愿采用随机对照原则将患者分为试验组和对照组, 每组各 50 例 50 眼。对照组患者采用单一角膜塑形镜治疗, 试验组患者采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液治疗。记录两组患者持续治疗 1、3、6、9、12mo 后的治疗数据, 对比两组患者在治疗前后的屈光度、角膜曲率、眼轴长度 (AL)、中央角膜厚度 (CCT)、瞳孔直径 (PD)、泪膜脂质层厚度 (LLT) 和泪膜破裂时间 (BUT)、角膜总高阶像差 (RMS_H)、黄斑中心凹下脉络膜厚度 (SFCT)、角膜内皮细胞密度 (CD) 和六边形细胞比例 (HEX) 等参数。随访期间观察患者不良反应发生情况。

结果: 治疗后 12mo, 试验组患者屈光度、角膜曲率、AL 分别为 $-2.42 \pm 0.17D$ 、 $38.89 \pm 1.18D$ 、 $25.44 \pm 0.23mm$, 均显著优于对照组 ($-2.56 \pm 0.19D$ 、 $40.12 \pm 1.65D$ 、 $25.54 \pm 0.19mm$, 均 $P < 0.05$); 试验组患者 CCT ($538 \pm 33\mu m$) 低于对照组 ($545 \pm 41\mu m$), 而试验组患者 PD 高于对照组 ($6.38 \pm 0.38mm$ vs $6.12 \pm 0.37mm$, $P < 0.05$); 试验组患者 LLT 和 BUT 分别为 $61.14 \pm 8.41nm$ 、 $9.24 \pm 2.05s$, 均显著高于对照组 ($56.14 \pm 7.22nm$ 、 $7.27 \pm 1.99s$, 均 $P < 0.05$); 试验组患者 RMS_H 低于对照组 ($0.73 \pm 0.21\mu m$ vs $0.85 \pm 0.12\mu m$, $P < 0.05$), 而试验组患者 SFCT 显著高于对照组 ($289 \pm 55\mu m$ vs $282 \pm 59\mu m$, $P < 0.05$)。此外, 治疗后 12mo, 试验组患者 CD 和 HEX 相比较对照组均无差异 (均 $P > 0.05$)。治疗期间两组患者的主要不良反应为畏光、过敏反应、结膜炎和角膜炎, 但两组比较无差异 (均 $P > 0.05$)。

结论: 角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液相比较单用角膜塑形镜能更有效控制青少年近视发展, 且不增加不良反应。

关键词: 0.01%阿托品; 角膜塑形镜; 近视; 眼轴

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.08

Effect of orthokeratology combined with 0.01% atropine solution on adolescents with myopia

Ying Liu, Yan-Fang Guo, Hong-Shuang Sun, Dan Yin, Lan Zhang, Yue-Feng Li

Foundation item: Medical and Scientific Research Plan Project of Hebei Province (No.20220450)

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Correspondence to: Ying Liu. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei Province, China. sheesho358@21cn.com

Received:2023-02-20 Accepted:2023-07-12

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy and safety of orthokeratology combined with 0.01% atropine solution in adolescents with myopia.

• **METHODS:** A total of 100 adolescent myopic patients (100 right eyes) who received treatment at the Department of Ophthalmology, People's Hospital of Hengshui from January 2019 to January 2022 were enrolled. All patients were divided into two groups based on the patient's preferences and randomized controlled principles: control group ($n=50$) and experimental group ($n=50$). Patients in the control group received orthokeratology alone, while those in the experimental group received orthokeratology in combination with 0.01% atropine solution. Treatment data for both groups were collected at 1, 3, 6, 9 and 12mo after treatment. The observed indicators included refraction, corneal curvature, axial length (AL), central corneal thickness (CCT), pupil diameter (PD), lipid layer thickness (LLT), break-up Time (BUT), root-mean-square of higher-order aberration (RMS_H), subfoveal choroidal thickness (SFCT), corneal endothelial cell density (CD), and hexagonal cell ratio (HEX). The adverse reactions experienced during follow-up period were also observed and recorded.

• **RESULTS:** After 12mo of treatment, the refraction, corneal curvature, and AL in the experimental group were $-2.42 \pm 0.17D$, $38.89 \pm 1.18D$ and $25.44 \pm 0.23mm$, respectively, which were significantly better than the control group ($-2.56 \pm 0.19D$, $40.12 \pm 1.65D$ and $25.54 \pm 0.19mm$, all $P < 0.05$). The CCT of the experimental group ($538 \pm 33\mu m$) was lower than that of the control group ($545 \pm 41\mu m$), while the PD of the experimental group was higher than that of the control group ($6.38 \pm 0.38mm$

vs. 6.12 ± 0.37 mm, $P < 0.05$). LLT and BUT in the experimental group was 61.14 ± 8.41 nm and 9.24 ± 2.05 s, respectively, which were significantly higher than those in the control group (56.14 ± 7.22 nm and 7.27 ± 1.99 s, all $P < 0.05$). RMSH in the experimental group was lower than that of the control group (0.73 ± 0.21 μ m vs. 0.85 ± 0.12 μ m, $P < 0.05$), and SFCT in the experimental group was significantly higher than that of the control group (289 ± 55 μ m vs. 282 ± 59 μ m, $P < 0.05$). Additionally, after 12mo of treatment, there was no significant difference in CD and HEX between the experimental group and the control group (all $P > 0.05$). The main adverse reactions of both groups during treatment period were photophobia, anaphylaxis, conjunctivitis and keratitis, but there was no significant difference between the two groups (all $P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Compared to orthokeratology alone, the combination of orthokeratology and 0.01% atropine solution effectively prevents and improves the development of adolescent myopia without increasing the incidence of adverse reactions.

• **KEYWORDS:** 0.01% atropine; orthokeratology; myopia; axial length

Citation: Liu Y, Guo YF, Sun HS, et al. Effect of orthokeratology combined with 0.01% atropine solution on adolescents with myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(8):1279-1284

0 引言

近视患病率在世界范围内急剧增加,尤其是在青少年群体中所占比例日益严峻^[1-2]。据统计,截止2018年,我国小学生、中学生和大学生近视患病率约为22.78%、55.20%和76.74%^[3]。因此,探索控制近视进展的有效策略至关重要。研究表明青少年近视进展与眼轴延长密切相关,高度近视患者由于眼轴延长会诱发视网膜改变,进而增加近视黄斑病变、视网膜脱离、青光眼甚至失明的风险^[4-5]。尽管控制眼轴增长对于降低近视并发症的风险至关重要,但目前仍尚未建立能有效阻止眼轴延长的治疗方法。角膜塑形镜最初设计用于矫正近视并通过夜间配戴改变屈光度的方式在白天提供清晰的裸眼视力,现已证实对于减缓眼轴延长和近视进展是有效的^[6-7]。此外,在药物方面,局部阿托品疗法也已被证明可有效延缓青少年中低度近视,相比较高浓度阿托品(0.5%和0.1%),低浓度阿托品(0.01%)可以有效延缓近视进展,但副作用却明显减少^[8]。目前已有部分研究报道了角膜塑形镜联合0.01%阿托品滴眼对青少年近视的影响,但相关研究仍较少,且各项研究的检测指标和试验人群不同及治疗时间长短都可能造成一定的差异,因此该联合用法的安全性和有效性仍需大量研究进一步验证。本研究旨在观察不同治疗时长下的角膜塑形镜联合0.01%阿托品滴眼液对比单用角膜塑形镜对青少年近视相关指标的影响,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为前瞻性随机对照研究。选择2019-01/2022-01我院眼科收治的100例100眼(均取右眼数据)青少年近视患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄8~15岁,男女不限,诊断符合第9版《眼科学》中关于青少

年近视的诊断标准^[9];(2)近视球镜度数为-1.0~-6.0D,顺规散光度 < -1.50 D;(3)最佳矫正视力(标准对数视力表) ≥ 1.0 ;(4)眼压10~21mmHg;(5)角膜中央厚度 > 0.45 mm,角膜曲率为39.00~46.00D;(6)患者及监护人完全知情并配合本研究。排除标准:(1)年龄 < 8 岁和 > 15 岁的患者;(2)存在斜视、弱视等眼部疾病的患者;(3)对阿托品药物过敏或不耐受的患者;(4)曾用过角膜接触镜或阿托品药物矫治的近视患者;(5)患有心肌异常、心脏或呼吸系统疾病的患者;(6)患有干眼、角膜炎、圆锥角膜等不适合配戴角膜塑形镜疾病的患者。剔除标准:(1)不能按期进行随访的患者;(2)治疗期间患有其他眼部病变且不能继续配合的患者;(3)失访患者;(4)治疗期间接受其他治疗者。根据患者意愿采用随机对照原则将患者分为试验组和对照组,每组各50例50眼。对照组患者采用单一角膜塑形镜治疗,试验组患者采用膜塑形镜联合0.01%阿托品滴眼液治疗。对照组患者男23例,女27例,年龄8~14(平均 10.19 ± 1.22)岁,屈光度为 -2.18 ± 0.11 D,眼压 16.19 ± 1.22 mmHg,眼轴长度(axial length, AL)为 25.34 ± 0.28 mm;试验组患者男24例,女26例,年龄8~15(平均 10.21 ± 1.30)岁,屈光度为 -2.19 ± 0.15 D,眼压 16.18 ± 1.25 mmHg,眼轴长度为 25.32 ± 0.34 mm。两组患者的年龄、屈光度、眼压和AL比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),可进行对比。治疗过程中,对照组有1例患者在1wk内由于角膜浸润退出研究,试验组无退出或其他异常等情况发生。本研究已经过衡水市人民医院伦理委员会审核批准,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均在本院专业验光师指导下配戴角膜塑形镜,在配戴前需根据诊断的裸眼视力、角膜曲率等参数,选择适合患者的镜片,所有患者均被要求每晚至少连续8h在双眼上配戴角膜塑形镜,配戴时间为1a。试验组患者在此基础上,即每晚配戴角膜塑形镜前至少10min滴用0.01%阿托品滴眼液(由本院制剂室统一配制),双眼各1滴,每天1次,持续治疗1a。治疗随访时间为1、3、6、9、12mo。

1.2.2 观察指标 记录两组患者治疗前,治疗后1、3、6、9、12mo的治疗数据,对比两组患者在治疗前后的屈光度、眼压、角膜曲率、AL、中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)、瞳孔直径(pupil diameter, PD)、最佳矫正远视力(best-corrected distance visual acuity, BCDVA)、最佳矫正近视力(best-corrected near visual acuity, BCNVA)、泪膜脂质层厚度(lipid layer thickness, LLT)、泪膜破裂时间(break-up time, BUT)、角膜总高阶像差(RMSH)、黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)、角膜内皮细胞密度(corneal endothelial cell density, CD)和六边形细胞比例(hexagonal cell ratio, HEX)。随访期间记录并观察患者不良反应发生情况。所有检测操作均由同一位临床经验丰富的眼科验光师完成。(1)屈光度:患者经睫状肌麻痹后由人工检影测量屈光度,结果以等效球镜度数表示。(2)眼压:采用非接触式眼压计测量眼压。(3)角膜曲率:采用CSO角膜地形图仪测量角膜曲率。(4)AL:采用眼前节光学生物测量仪测量AL。(5)CCT:采用眼前节光学生物测量仪测量CCT。(6)PD:采用CSO角膜地形图仪测量PD。(7)BCDVA和BCNVA:分别采用5m国际标准视力表和40cm标准对数视力表进行检测

BCDVA 和 BCNVA, 结果以 LogMAR 形式表示。(8) LLT: 采用 CSO 角膜地形图仪记录患者在 20s 内的泪膜干涉图, 并测定出 LLT 值。(9) BUT: 患者结膜囊内滴入 1 滴荧光素钠溶液, 自然眨眼 3~5 次后, 保持睁眼状态, 记录泪膜表面出现第一个干燥斑的时间间隔。(10) RMSH: 采用 Pentacam 三维分析仪以角膜顶点为中心 6mm 直径范围内的总高阶像差。选取成像质量参数显示为“OK”的数据进行采集, 重复检测 3 次, 取平均值进行分析。角膜像差以 Zernike 多项式均方根值 (root mean square, RMS) 表示。(11) SFCT: 采用 Spectralis HRA 光学相干断层成像仪用长度为 8.8mm 的扫描线段对患者黄斑区进行扫描, SFCT 被定义为视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 外边界和脉络膜巩膜 (choroidal sclera interface, CSI) 内边界之间的垂直距离。(12) 角膜内皮细胞及六边形细胞数: 采用角膜内皮细胞计数仪观察并记录患者 CD 和 HEX。上述数值测量 3 次取平均值。(13) 安全性: 记录两组患者在治疗期间的不良反应发生情况, 主要包括畏光、过敏反应、结膜炎、角膜炎、异物感等不适症状。

统计学分析: 采用 SPSS20.0 软件对研究数据进行统计分析。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用重复测量数据的方差分析, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后矫正效果比较 治疗前, 两组患者各项矫正指标 (屈光度、眼压、角膜曲率、AL、CCT、PD、BCDVA、BCNVA) 比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。随着治疗时间延长, 两组患者 AL、屈光度、角膜曲率、CCT 和 PD 均优于治疗前 (AL: $F_{\text{组间}} = 2.142, P_{\text{组间}} = 0.025; F_{\text{时间}} = 2.251, P_{\text{时间}} = 0.044; F_{\text{交互}} = 1.252, P_{\text{交互}} = 0.012$; 屈光度: $F_{\text{组间}} = 1.342, P_{\text{组间}} = 0.032; F_{\text{时间}} = 1.293, P_{\text{时间}} = 0.029; F_{\text{交互}} = 3.172, P_{\text{交互}} = 0.041$; 角膜曲率: $F_{\text{组间}} = 3.294, P_{\text{组间}} = 0.022$;

$F_{\text{时间}} = 1.873, P_{\text{时间}} = 0.014; F_{\text{交互}} = 2.392, P_{\text{交互}} = 0.036$; CCT: $F_{\text{组间}} = 4.244, P_{\text{组间}} = 0.026; F_{\text{时间}} = 1.873, P_{\text{时间}} = 0.022; F_{\text{交互}} = 2.251, P_{\text{交互}} = 0.019$; PD: $F_{\text{组间}} = 2.293, P_{\text{组间}} = 0.038; F_{\text{时间}} = 3.421, P_{\text{时间}} = 0.041; F_{\text{交互}} = 2.562, P_{\text{交互}} = 0.024$), 其中治疗后 12mo, 两组患者屈光度、角膜曲率、AL、CCT 和 PD 与治疗前比较, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 其他治疗时间点差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后 3mo, 试验组患者屈光度、角膜曲率、AL、CCT 和 PD 与对照组对比, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。治疗后 12mo, 试验组患者经治疗后的屈光度增加量 ($0.23 \pm 0.19D$) 明显低于对照组患者屈光度增加量 ($0.38 \pm 0.15D$), 差异具有统计学意义 ($t = 2.142, P = 0.045$); 治疗后 12mo, 试验组患者经治疗后的 AL 增加量 ($0.12 \pm 0.28mm$) 明显低于对照组患者 AL 增加量 ($0.20 \pm 0.31mm$), 差异具有统计学意义 ($t = 4.253, P = 0.021$)。治疗后两组患者的其他指标 (眼压、BCDVA、BCNVA) 与治疗前对比, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 且试验组患者在各个治疗时间点的眼压、BCDVA 和 BCNVA 与对照组对比, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 LLT 和 BUT 比较 治疗前, 两组患者 LLT 和 BUT 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。随着治疗时间延长, 两组患者 LLT 和 BUT 均显著低于治疗前, 各个治疗时间点比较差异有统计学意义 (LLT: $F_{\text{组间}} = 1.242, P_{\text{组间}} = 0.012; F_{\text{时间}} = 0.421, P_{\text{时间}} = 0.021; F_{\text{交互}} = 4.811, P_{\text{交互}} = 0.041$; BUT: $F_{\text{组间}} = 1.109, P_{\text{组间}} = 0.023; F_{\text{时间}} = 0.208, P_{\text{时间}} = 0.034; F_{\text{交互}} = 3.221, P_{\text{交互}} = 0.025$)。治疗后 12mo, 试验组患者 LLT 和 BUT 均显著高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 RMSH 和 SFCT 比较 治疗前, 两组患者 RMSH 和 SFCT 比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。随着治疗时间延长, 两组患者 RMSH 和 SFCT 均高于治疗前。治疗前后不同时间两组患者 RMSH 比较, 差异具有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 1.331, P_{\text{组间}} = 0.012; F_{\text{时间}} = 3.253,$

表 1 两组患者治疗前后矫正效果比较

组别	矫正指标	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo	治疗后 12mo
试验组 (50 眼)	屈光度 (D)	-2.19±0.15	-2.23±0.23	-2.25±0.3°	-2.33±0.11°	-2.38±0.22°	-2.42±0.17 ^{a,c}
	眼压 (mmHg)	16.18±1.25	16.22±2.13	16.27±2.01	16.35±1.47	16.41±1.52	16.51±2.11
	角膜曲率 (D)	42.34±1.22	41.67±1.67	41.33±1.89°	40.76±1.53°	39.72±1.06°	38.89±1.18 ^{a,c}
	AL (mm)	25.32±0.34	25.33±0.24	25.35±0.51°	25.38±0.44°	25.42±0.21°	25.44±0.23 ^{a,c}
	CCT (μm)	567±44	552±37	550±23°	545±38°	541±52°	538±33 ^{a,c}
	PD (mm)	5.85±0.52	5.92±0.44	6.02±0.42°	6.15±0.39°	6.27±0.42°	6.38±0.38 ^{a,c}
	BCDVA (LogMAR)	-0.05±0.09	-0.05±0.08	-0.05±0.09	-0.04±0.07	-0.04±0.08	-0.03±0.08
	BCNVA (LogMAR)	0.01±0.03	0.01±0.01	0.01±0.03	0.01±0.02	0.01±0.03	0.03±0.02
对照组 (49 眼)	屈光度 (D)	-2.18±0.11	-2.22±0.19	-2.28±0.33	-2.39±0.19	-2.43±0.14	-2.56±0.19 ^a
	眼压 (mmHg)	16.19±1.22	16.23±1.56	16.26±2.14	16.34±1.56	16.38±1.89	16.45±1.78
	角膜曲率 (D)	42.36±1.17	42.04±1.29	41.87±2.01	41.27±1.22	40.89±1.09	40.12±1.65 ^a
	AL (mm)	25.34±0.28	25.35±0.22	25.39±0.42	25.42±0.14	25.49±0.32	25.54±0.19 ^a
	CCT (μm)	566±42	559±39	555±34	549±42	547±38	545±41 ^a
	PD (mm)	5.87±0.43	5.92±0.38	5.97±0.37	6.02±0.44	6.09±0.33	6.12±0.37 ^a
	BCDVA (LogMAR)	-0.05±0.07	-0.05±0.08	-0.05±0.09	-0.05±0.08	-0.04±0.06	-0.03±0.08
	BCNVA (LogMAR)	0.01±0.02	0.01±0.03	0.01±0.01	0.01±0.02	0.01±0.03	0.03±0.02

注: 对照组: 采用单一角膜塑形镜治疗; 试验组: 采用角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液治疗。^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。

$P_{\text{时间}}=0.022; F_{\text{交互}}=2.142, P_{\text{交互}}=0.011$)。治疗后 12mo, 试验组患者 RMSH 显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($t=2.151, P=0.021$)。治疗前后不同时间两组 SFCT 比较, 差异具有统计学意义 ($F_{\text{组间}}=2.255, P_{\text{组间}}=0.025; F_{\text{时间}}=1.527, P_{\text{时间}}=0.014; F_{\text{交互}}=3.221, P_{\text{交互}}=0.028$)。治疗后 3、6、9、12mo, 两组 SFCT 均低于治疗前, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。治疗后 12mo, 试验组患者 SFCT 显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($t=3.241, P=0.003$), 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后角膜内皮细胞变化情况比较 治疗前, 两组患者 CD 和 HEX 比较, 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。随着治疗时间延长, 两组患者 CD 和 HEX 比例均低于治疗前, 但差异均无统计学意义 (CD: $F_{\text{组间}}=2.245, P_{\text{组间}}=0.094; F_{\text{时间}}=1.942, P_{\text{时间}}=0.812; F_{\text{交互}}=2.432, P_{\text{交互}}=0.056$; HEX: $F_{\text{组间}}=1.342, P_{\text{组间}}=0.209; F_{\text{时间}}=2.341, P_{\text{时间}}=0.097; F_{\text{交互}}=3.021, P_{\text{交互}}=0.736$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较 治疗期间, 对照组患者共发生不良反应 5 眼, 总发生率为 10.2%; 试验组患者共发生不良反应 7 眼, 总发生率为 14.0%。两组患者各类不良反应 (畏光、过敏反应、结膜炎、角膜炎) 发生率及总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 5。

3 讨论

青少年近视的发病率逐年上升, 给青少年的视力健康带来了极大的威胁。近年来, 角膜塑形镜和阿托品滴眼液已被广泛用于青少年近视的治疗和控制。本研究旨在探究角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液对青少年近视的疗效和安全性。研究结果表明, 与单独使用角膜塑形镜治疗相比, 联合 0.01% 阿托品滴眼液治疗能够更有效地预防

和改善青少年近视的发展, 并且不会增加不良反应的发生率。

角膜塑形镜是专为近视患者设计的硬性隐形眼镜, 可在夜间配戴时使角膜曲率变平坦以降低屈光度进而缓解近视。郭曦等^[10]对配戴角膜塑形镜 7a 的青少年近视患者进行分析后发现戴镜 7a 的患者 AL 增长缓慢, 裸眼视力和屈光度均明显改善, 近视进展得到有效控制。另一研究也表明针对 -1.00~ -6.00D 的青少年近视患者给予角膜塑形镜治疗后, 眼轴增长变慢, 相对周边屈光度近视漂移现象逐渐趋于稳定^[11]。阿托品滴眼液作为另一种控制近视进展的常用手段主要通过涉及阻断毒蕈碱受体和/或刺激参与视网膜和巩膜轴向伸长的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体控制近视进展^[12-13]。在既往临床研究中, 阿托品治疗儿童近视 ATOM1^[14] 研究表明与安慰剂相比, 1% 阿托品滴眼液在 2a 内可有效抑制近视进展约 80%。然而, 1% 阿托品会对近视儿童产生继发性不良影响, 例如瞳孔扩张和调节能力丧失, 以及停止治疗后的反弹效应等^[15]。在随后的 ATOM2^[16] 研究中, 与较高浓度的阿托品相比, 0.01% 阿托品几乎没有出现继发性不良反应和反弹效应, 且近视进展约减少了 70%, 因此 0.01% 阿托品滴眼液常被用于青少年近视患者的治疗。由于阿托品滴眼液不能完全控制患者近视的发生发展, 因此仍需要联合使用眼镜、隐形眼镜或角膜塑形镜进行视力矫正。唐文婷等^[17]报道表明低浓度阿托品 (0.01%) 联合角膜塑形镜用于矫正青少年近视后, 患者的屈光度、角膜曲率、CCT 等参数相比较单用角膜塑形镜均有一定程度的改善, 且安全性良好。与之前研究结果一致, 本研究结果证实了相比较单用角膜塑形镜的对照组患者, 角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液能有效控制青少年近视进展, 具体表现为控制屈光度和眼轴的缓慢增

表 2 两组患者治疗前后 LLT 和 BUT 比较

组别	指标	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo	治疗后 12mo
试验组 (50 眼)	LLT (nm)	63.29±9.12	62.67±8.22 ^a	62.14±8.01 ^a	61.89±6.25 ^a	61.56±7.28 ^a	61.14±8.41 ^{a,c}
	BUT (s)	12.51±2.55	12.01±1.89 ^a	11.56±2.03 ^a	10.67±1.65 ^a	10.21±1.98 ^a	9.24±2.05 ^{a,c}
对照组 (49 眼)	LLT (nm)	63.35±8.89	62.14±7.82 ^a	61.78±6.28 ^a	60.65±7.72 ^a	58.87±7.21 ^a	56.14±7.22 ^a
	BUT (s)	12.44±2.78	11.76±2.19 ^a	10.28±1.76 ^a	9.76±2.11 ^a	8.29±2.33 ^a	7.27±1.99 ^a

注: 对照组: 采用单一角膜塑形镜治疗; 试验组: 采用角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液治疗。^a $P<0.05$ vs 治疗前; ^c $P<0.05$ vs 对照组。

表 3 两组患者治疗前后 RMSH 和 SFCT 比较

组别	观察指标	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo	治疗后 12mo
试验组 (50 眼)	RMSH	0.24±0.39	0.37±0.47 ^a	0.49±0.55 ^a	0.53±0.32 ^a	0.69±0.49 ^a	0.73±0.21 ^{a,c}
	SFCT	269±60	272±62	278±53 ^a	281±55 ^a	284±47 ^a	289±55 ^{a,c}
对照组 (49 眼)	RMSH	0.26±0.45	0.42±0.11 ^a	0.56±0.34 ^a	0.62±0.41 ^a	0.78±0.44 ^a	0.85±0.12 ^a
	SFCT	267±58	269±54	273±61 ^a	276±49 ^a	280±55 ^a	282±59 ^a

注: 对照组: 采用单一角膜塑形镜治疗; 试验组: 采用角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液治疗。^a $P<0.05$ vs 治疗前; ^c $P<0.05$ vs 对照组。

表 4 两组患者治疗前后角膜内皮细胞变化情况比较

组别	角膜内皮细胞变化指标	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo	治疗后 12mo
试验组 (50 眼)	CD (cell/mm ²)	3423.11±273.89	3421.29±222.14	3418.87±222.12	3416.21±233.81	3414.21±258.98	3412.29±281.21
	HEX (%)	62.18±5.22	59.76±5.33	57.42±4.89	55.98±5.38	53.21±4.76	52.18±5.22
对照组 (49 眼)	CD (cell/mm ²)	3424.27±262.19	3420.17±233.79	3417.34±213.98	3415.33±271.32	3413.19±244.42	3412.33±225.29
	HEX (%)	61.22±6.13	59.54±4.78	57.03±4.29	54.21±5.17	52.96±4.05	51.67±5.22

注: 对照组: 采用单一角膜塑形镜治疗; 试验组: 采用角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液治疗。

表 5 两组患者不良反应发生率比较 眼(%)

组别	眼数	畏光	过敏反应	结膜炎	角膜炎	发生率
对照组	49	2(4.0)	1(2.0)	0	2(4.0)	5(10.2)
试验组	50	3(6.0)	2(4.0)	1(2.0)	1(2.0)	7(14.0)
χ^2	-	-	-	-	-	4.523
<i>P</i>		0.641	0.692	0.612	0.721	0.721

注:对照组:采用单一角膜塑形镜治疗;试验组:采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液治疗。-:采用 Fisher 确切概率法。

长。此外,试验组患者治疗后的 BCDVA 和 BCNVA 与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),这与 Wan 等^[18]等研究结果保持一致。

近视进展通常伴随 AL 的延长,而 PD 的增大可以缓解 AL 的增加^[19]。研究表明相比较单光眼镜配戴患者眼轴每年增长速度(0.25~0.34mm),角膜塑形镜患者每年眼轴增长速度为 0.13~0.23mm^[20-21]。在本研究中,试验组患者经治疗后的 AL 增加量(0.12±0.28mm)明显低于对照组患者(0.20±0.31mm)。而试验组患者经治疗后的 PD 增加量(0.53±0.37mm)明显高于对照组患者(0.25±0.31mm)。可能原因是角膜塑形镜通过镜片的机械压力使得中央光学区平坦,暂时性降低近视屈光度,进而延缓了 AL 的增加^[22]。而联用的 0.01%阿托品滴眼液可能通过改变巩膜形态和增厚神经纤维层,达到了控制 AL 进一步增加的作用^[23]。在其他相关研究中,朱显丰等^[24]也报道了 0.01%阿托品滴眼液联合角膜塑形镜用于治疗青少年高度近视后,相比较单用角膜塑形镜,联合组患者 AL 增加减少,而 PD 增加量更高。

LLT 和 BUT 作为反映泪膜稳定性的重要指标需要密切关注。在本研究中,两组患者 LLT 和 BUT 均随着治疗时间延长而逐渐降低,而试验组患者经治疗后的 LLT 和 BUT 均高于对照组患者。可能原因是角膜塑形镜通过挤压角膜抑制了泪膜的正常功能,导致泪液减少和泪膜保水能力下降,促使两组患者 LLT 和 BUT 均低于治疗前。而联合组患者使用阿托品能通过阻断胆碱能节后纤维支配的效应器缓解括约肌痉挛,进而恢复泪膜的正常分泌功能^[25],促进 BUT 和 LLT 升高,这与张棣等^[26]研究结果一致。

RMSH 是一种研究较少的参数,但近年来作为评价视觉质量的一种方法越发受到关注。研究表明由 RMSH 引起的视力下降可能是青少年近视发生进展的重要影响因素^[27-28]。Zeng 等^[29]研究表明近视患者的角膜总 RMSH 会随着角膜曲率的升高而逐渐增加。此外,Zhang 等^[30]报道了随着 AL 的延长,角膜总 RMSH 会显著减少。我们在本研究中证实了相比较对照组患者,试验组患者能有效控制 RMSH 的增加,这一现象可能与角膜曲率的下降有关。

SFCT 变化作为青少年近视的另一重要影响因素也在本研究中进行了观察。几项研究表明使用角膜塑形镜可以短期增加 SFCT 并降低 AL 的伸长率^[31-32]。有报道指出相比较单用阿托品滴眼液,角膜塑形镜联合阿托品滴眼液能使 SFCT 增加的更为显著^[33]。与之前研究保持一致,在本研究中,两组患者治疗后的 SFCT 均高于治疗前,患者 SFCT 均有明显改善,且治疗后 12mo,试验组患者 SFCT 显著高于对照组患者($P<0.05$)。

由于是夜晚配戴且直接接触患者角膜,角膜塑形镜对角膜层的恒定机械压力和患者夜间闭眼后的透氧性都会影响角膜内皮细胞的相关功能。目前长短期配戴角膜塑形镜是否会对配戴者的内皮细胞功能产生影响尚没达到统一论。Kakita 等^[34]及陈晓琴等^[35]研究均表明患者配戴角膜塑形镜 1a 后 CD 和 HEX 有所减少,但均无显著性变化。我们的研究发现两组患者在各个时间点的 CD 和 HEX 均有所减少,但两组患者经对比差异均无统计学意义($P>0.05$)。因此,我们认为配戴 1a 的角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液并不会对角膜内皮细胞相关功能造成影响。总的来说,这些结果证实了相比较单一疗法,角膜塑形镜联合低浓度阿托品能更有效地控制青少年近视进展。

安全性方面,两组患者治疗后不良反应发生率均低于 15%,且差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者发生畏光居多,可能原因是角膜塑形镜挤压角膜破坏了泪膜的正常分泌功能,以及低浓度阿托品具有扩瞳的作用,这些都能够让患者出现畏光的现象。两组其他不良反应例如过敏反应、结膜炎和角膜炎经对比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。需要注意的是,本研究中的联合治疗方案是角膜塑形镜与 0.01%阿托品滴眼液的联合使用,但在实际应用中,对于青少年近视的治疗和控制,阿托品滴眼液的使用应当根据患者的具体情况来确定,同时应注意剂量和滴眼方式,以避免可能的潜在不良反应。

综上所述,角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液可以有效控制青少年近视患者屈光度、AL 等指标的增长,同时具有良好的安全性。这一联合治疗方案的应用,对于青少年近视的治疗和控制具有重要的临床意义。然而,本研究仍存在一定的缺陷:例如临床样本数较少,随访时间过短,遗传及患者阅读时间长短等对近视影响较大的关键因素没有展开研究。联合治疗的疗效安全性仍需要进一步扩大样本量并延长随访时间进行验证。

参考文献

- Zhu ZT, Chen YX, Tan Z, et al. Interventions recommended for myopia prevention and control among children and adolescents in China: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2023;107(2):160-166
- Guan JY, Zhu YT, Hu QY, et al. Prevalence patterns and onset prediction of high myopia for children and adolescents in Southern China via real-world screening data: retrospective school-based study. *J Med Internet Res* 2023;25:e39507
- 黎嘉丽, 李姝燕, 陈敏瑜, 等. 角膜塑形镜控制青少年近视进展的效果和影响因素分析. *国际眼科杂志* 2017;17(8):1516-1518
- Xu LD, Zhuang YY, Zhang GS, et al. Design, methodology, and baseline of whole city - million scale children and adolescents myopia survey (CAMS) in Wenzhou, China. *Eye Vis* 2021;8(1):31
- Cheng TY, Deng JJ, Xiong SY, et al. Crystalline lens power and associated factors in highly myopic children and adolescents aged 4 to 19 years. *Am J Ophthalmol* 2021;223:169-177
- Hu P, Tao LM. Comparison of the clinical effects between digital keratoplasty and traditional orthokeratology lenses for correcting juvenile myopia. *Technol Health Care* 2023[Online ahead of print]
- Yin YW, Zhao Y, Wu XY, et al. One - year effect of wearing orthokeratology lenses on the visual quality of juvenile myopia: a retrospective study. *PeerJ* 2019;7:e6998
- Wu PC, Chuang MN, Choi J, et al. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye* 2019;33(1):3-13

- 9 杨培增, 范先群. 眼科学. 第9版. 北京: 人民卫生出版社 2018
- 10 郭曦, 杨丽娜, 谢培英. 角膜塑形镜治疗青少年近视的远期效果. 眼科 2012;21(6):371-374
- 11 唐文婷, 李佳倩, 周里深, 等. 角膜塑形镜对青少年近视的相对周边屈光度影响. 国际眼科杂志 2021;21(4):734-737
- 12 Carr BJ, Nguyen CT, Stell WK. Alpha₂-adrenoceptor agonists inhibit form-deprivation myopia in the chick. *Clin Exp Optom* 2019;102(4):418-425
- 13 Saito J, Imaizumi H, Yamatani A. Physical, chemical, and microbiological stability study of diluted atropine eye drops. *J Pharm Health Care Sci* 2019;5:25
- 14 Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006;113(12):2285-2291
- 15 Tong L, Huang XL, Koh AL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology* 2009;116(3):572-579
- 16 Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of myopia 2). *Ophthalmology* 2012;119(2):347-354
- 17 唐文婷, 田美, 李世贝, 等. 低浓度阿托品联合角膜塑形镜矫治近视的临床观察. 国际眼科杂志 2020;20(6):1044-1047
- 18 Wan L, Wei CC, Chen CS, et al. The synergistic effects of orthokeratology and atropine in slowing the progression of myopia. *J Clin Med* 2018;7(9):259
- 19 Chen YX, Wang DC, Chen LX, et al. Association of refraction and ocular biometry in highly myopic eyes. *Clin Exp Optom* 2021;104(5):589-594
- 20 Lee YC, Wang JH, Chiu CJ. Effect of Orthokeratology on myopia progression: twelve-year results of a retrospective cohort study. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):243
- 21 Chan B, Cho P, Cheung SW. Orthokeratology practice in children in a university clinic in Hong Kong. *Clin Exp Optom* 2008;91(5):453-460
- 22 Yuan SY, Zhang SX, Jiang YL, et al. Effect of short-term orthokeratology lens or ordinary frame glasses wear on corneal thickness, corneal endothelial cells and vision correction in adolescents with low to moderate myopia. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):242
- 23 Mok AK, Chung CST. Seven-year retrospective analysis of the myopic control effect of orthokeratology in children: a pilot study. *Clin Optom* 2011;3:1-4
- 24 朱显丰, 何涛, 王捷曼, 等. 0.01%阿托品滴眼液联合角膜塑形镜控制青少年高度近视效果观察. 中国乡村医药 2020;27(3):3-4
- 25 李萍, 刘婷, 孙先桃. 角膜塑形镜联合0.01%硫酸阿托品眼用凝胶对小儿近视的疗效及影响因素分析. 国际眼科杂志 2021;21(4):698-701
- 26 张隼, 姜波. 角膜塑形镜和0.01%阿托品滴眼液治疗近视学龄儿童的有效性和安全性比较研究. 临床眼科杂志 2022;30(4):293-297
- 27 Lau JK, Vincent SJ, Collins MJ, et al. Ocular higher-order aberrations and axial eye growth in young Hong Kong children. *Sci Rep* 2018;8:6726
- 28 Hiraoka T, Kotsuka J, Kakita T, et al. Relationship between higher-order wavefront aberrations and natural progression of myopia in schoolchildren. *Sci Rep* 2017;7(1):7876
- 29 Zeng J, Lan GP, Zhu M, et al. Factors associated with corneal high-order aberrations before and after femtosecond laser-assisted *in situ* keratomileusis. *Ann Transl Med* 2021;9(12):989
- 30 Zhang YH, Wang Y, Li LY, et al. Corneal stiffness and its relationship with other corneal biomechanical and nonbiomechanical parameters in myopic eyes of Chinese patients. *Cornea* 2018;37(7):881-885
- 31 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. *Ophthalmology* 2019;126(1):113-124
- 32 Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Long-term efficacy of orthokeratology contact lens wear in controlling the progression of childhood myopia. *Curr Eye Res* 2017;42(5):713-720
- 33 Jin PY, Zou HD, Zhu JF, et al. Choroidal and retinal thickness in children with different refractive status measured by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2016;168:164-176
- 34 Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(5):2170-2174
- 35 陈晓琴, 刘金丽, 张姝贤, 等. 青少年近视患者配戴角膜塑形镜5年的有效性及安全性. 眼科新进展 2021;41(3):236-239