

角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液对青少年中低度近视的控制疗效

罗妍, 罗武强, 陆鹏飞, 毛合娟, 韦蝶凤, 黄燕燕

引用: 罗妍, 罗武强, 陆鹏飞, 等. 角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液对青少年中低度近视的控制疗效. 国际眼科杂志 2021; 21(1):47-52

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会科研项目 (No.Z2016605, Z2016635)

作者单位: (530021) 中国广西壮族自治区南宁市, 广西壮族自治区人民医院视光中心

作者简介: 罗妍, 毕业于中山大学中山眼科中心, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼屈光、眼表疾病。

通讯作者: 罗妍. luoyan1981@aliyun.com

收稿日期: 2020-04-05 修回日期: 2020-12-03

摘要

目的: 探究角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液对青少年近视控制的疗效及安全性。

方法: 前瞻性非随机对照研究。选择 2017-10/2018-11 我院收治的青少年近视患者 120 例 120 眼为研究对象, 对照组 60 眼采用角膜塑形镜治疗, 联合组 60 眼采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗。治疗前和治疗 1a 测定患者最佳矫正远视力 (BCDVA)、最佳矫正近视力 (BCNVA)、屈光度、眼轴、调节幅度、亮瞳直径、暗瞳直径、泪膜脂质层厚度 (LLT)、泪膜破裂时间 (BUT), 观察不良反应发生情况。

结果: 两组患者治疗前后 BCDVA 和 BCNVA 组内和组间均无差异 ($P>0.05$)。与治疗前相比, 治疗后联合组和对照组等效球镜度均明显进展 ($P<0.01$), 分别进展 0.21 (0.03, 0.53)、0.40 (0.15, 0.74) D; 治疗后联合组和对照组眼轴长度均显著增加 ($P<0.01$), 分别增加 0.13 ± 0.19 、 0.22 ± 0.21 mm。治疗前后对照组调节幅度、亮瞳和暗瞳直径均未见明显差异 ($P>0.05$), 但治疗后联合组调节幅度显著下降, 亮瞳和暗瞳直径显著增加 (均 $P<0.01$), 且治疗后联合组调节幅度低于对照组, 而亮瞳和暗瞳直径高于对照组 (均 $P<0.01$)。治疗后两组患者 LLT、BUT 均显著降低 ($P<0.01$), 且降低幅度均无差异 ($P>0.05$)。治疗期间, 联合组和对照组总不良反应发生率无差异 (26.7% vs 15.0%, $P>0.05$)。

结论: 角膜塑形镜联合 0.01%阿托品可协同增强青少年的近视控制效果, 并且具有良好的安全性。

关键词: 角膜塑形镜; 阿托品; 近视; 青少年; 调节幅度; 瞳孔直径; 泪膜

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.09

Clinical observation of orthokeratology combined with 0.01% Atropine for controlling low to moderate myopia in adolescents

Yan Luo, Wu-Qiang Luo, Peng-Fei Lu, He-Juan Mao, Die-Feng Wei, Yan-Yan Huang

Foundation items: Guangxi Zhuang Autonomous Region Health and Family Planning Commission Research Project (No. Z2016605, Z2016635)

Department of Visual Science and Optometry Center, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yan Luo. Department of Visual Science and Optometry Center, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. luoyan1981@aliyun.com

Received: 2020-04-05 Accepted: 2020-12-03

Abstract

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

• **METHODS:** A prospective non-randomized controlled study was conducted among 120 eyes of 120 adolescents with low to moderate myopia. 60 eyes in the control group were treated with orthokeratology, and 60 eyes in the combined group were treated with orthokeratology combined with 0.01% atropine. The best corrected distant visual acuity (BCDVA), best corrected near visual acuity (BCNVA), refraction, axial length, accommodative amplitude, photopic pupil diameter, mesopic pupil diameter, lipid layer thickness (LLT), tear film break up time (BUT) and complications were determined before treatment and at 1a after treatment.

• **RESULTS:** There were no significant differences in BCDVA and BCNVA within and between the two groups before and after treatment ($P>0.05$). After treatment, the spherical equivalents of both groups progressed significantly ($P<0.01$), and the average changes of spherical equivalent refractive error in the combined group and the control group were 0.21 (0.03, 0.53) D and 0.40 (0.15, 0.74) D respectively ($P<0.01$). The axial lengths of both groups were increased significantly ($P<0.01$), and the axial length elongations of the combined group and the control group were (0.13 ± 0.19) mm and (0.22 ± 0.21) mm.

mm respectively ($P < 0.01$). There were no significant differences in the accommodative amplitude, photopic and mesopic pupil diameters of the control group before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, the accommodative amplitude of the combined group decreased significantly, while the photopic and mesopic pupil diameters significantly increased, respectively ($P < 0.01$). The accommodative amplitude of the combined group was smaller than that of the control group, while the photopic and mesopic pupil diameters were larger than those of the control group at 1a after treatment ($P < 0.01$). The LLT and BUT in both groups were significantly reduced from baseline ($P < 0.01$), but both showed no significant differences between the two groups at baseline and at 1a after treatment ($P > 0.05$). During the treatment period, there was no difference in the incidence of total adverse reactions between the combined group and the control group (26.7% vs 15.0%, $P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Combined treatment with 0.01% atropine and orthokeratology would be a safe and more effective choice of treatment to control the development of myopia in adolescents.

• **KEYWORDS:** orthokeratology; Atropine; myopia; adolescent; accommodative amplitude; pupil diameter; tear film

Citation: Luo Y, Luo WQ, Lu PF, et al. Clinical observation of orthokeratology combined with 0.01% Atropine for controlling low to moderate myopia in adolescents. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(1):47-52

0 引言

近视是常见的屈光问题,也是引起视觉障碍的主要原因之一,随着科技的发展及生活习惯的改变,近视已成为全球范围内广泛关注的公共卫生问题,严重威胁青少年的生理及心理健康^[1]。据我国最近一项中小学生近视流行病学调查显示,近视患病率高达 55.7%,明显高于西方国家^[2]。研究表明,高度近视是视网膜脱离、青光眼、黄斑病变等致盲性眼病的危险因素,并且该风险随着近视程度的增加而增加。因此,为了降低这些致盲性眼病的风险,亟需采取有效的干预措施来减缓近视的进展^[3]。目前,临床上主要采用光学和药物的手段来控制近视进展。角膜塑形镜是一种光学手段,是采用反几何设计的特殊角膜接触镜,夜间配戴可以平坦中央角膜曲率,可逆性降低近视度数,使患者获得较好的日间裸眼视力,同时可能通过减少周边离焦有效地将眼轴增长率降低 43%~63%^[4]。阿托品作为 M 受体拮抗剂是一种药物手段,可能通过视网膜脉络膜和巩膜的抗毒蕈碱受体控制近视。研究表明,0.01%低浓度阿托品可以有效缓解近视进展,并且减少了高浓度阿托品引起的调节麻痹等副作用和停药后的反弹效应^[5]。临床发现单独采用上述光学或药物手段控制近视,仍然有部分患者无法达到满意的控制效果。为了获得更有效的近视控制方法,有必要了解这两种手段之间是否存在协同作用及其安全性。目前已有少量研究显示,角膜塑形镜与阿托品联合治疗可以增强近视控制的效果,但因

个体差异、研究群体、药物浓度及研究设计不同,仍需要对联合治疗的安全性和有效性进行验证^[6-8]。本研究以我院青少年近视患者作为研究对象,采用角膜塑形镜及联合 0.01%阿托品进行治疗,分析其治疗效果及安全性,旨在为治疗方式的选择提供数据支持,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性非随机对照研究。选择 2017-10/2018-11 我院收治的青少年近视患者 120 例 120 眼作为研究对象,均取右眼数据进行分析。纳入标准:年龄 8~14 岁;球镜度数为 -1.00~-6.00D,顺规散光度数 $< -2.00D$;双眼等效球镜度差值 $< 1.00D$;眼压 10~21mmHg;角膜中央厚度 $> 0.45mm$,角膜曲率 39.00~46.00D;常规眼科检查正常,排除其它眼部疾病;最近 1a 近视度数增长大于 0.50D。排除标准:阿托品过敏或用药禁忌者;合并全身性疾病、自身免疫性疾病者;存在干眼、角膜炎、圆锥角膜等角膜塑形镜配戴禁忌证者;既往有隐形眼镜配戴史、阿托品用药史或眼部手术史;依从性较差,无法按时进行复查者。根据患者及其监护人的意愿进行分组,对照组 60 例 60 眼采用角膜塑形镜治疗;联合组 60 例 60 眼采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗。本研究经医院伦理委员会批准,纳入研究前所有患者及其监护人均被告知试验目的和注意事项并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者在验配角膜塑形镜前均进行常规眼科检查及睫状肌麻痹验光。对照组患者采用角膜塑形镜治疗,镜片采用阿尔法角膜塑形镜,根据角膜地形图平坦 K 值和 E 值选择试戴片,待泪液完全稳定后在裂隙灯下进行镜片的动态和静态评估,根据镜片位置、活动度及荧光染色情况调整试戴片至获得满意配适,要求镜片中心定位,瞬目时镜片垂直活动度 1.0~1.5mm,中央有 3~4mm 平坦接触区,反转弧区有 1~2mm 360°荧光充盈区,定位弧与角膜 360°平行接触,有 0.5mm 宽周边弧荧光环。通过片上验光获得订片处方,嘱患者在夜间配戴 6~8h,晨起摘镜,戴镜后 1d,1wk,1,3,6mo,1a 进行随访。联合组患者采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗,角膜塑形镜配戴方法及要求同对照组,每晚配戴角膜塑形镜前 30min 给予 0.01%阿托品滴眼液(1mL:0.5mg 硫酸阿托品注射液与 1%玻璃酸钠滴眼液按比例稀释配制,由本院统一配制,严格进行无菌操作)滴眼,1 滴/天,每次点眼后按压泪囊部 10min。两组患者均连续治疗 1a。除健康状况不佳或出现异常眼部症状期间外,每晚使用阿托品滴眼液和/或配戴角膜塑形镜。

1.2.2 观察指标 治疗 1a 复查视力、屈光度、眼轴、单眼调节幅度、亮瞳/暗瞳直径、泪膜脂质层厚度(LLT)、泪膜破裂时间(BUT)等指标,观察治疗期间不良反应发生情况。(1)视力:最佳矫正远视力(BCDVA)采用标准对数视力表在 5m 处检测,最佳矫正近视力(BCNVA)采用标准对数近视力表在 40cm 处检测,检查前均进行完全屈光矫正,并将结果换算为 LogMAR 视力记录分析。(2)屈光度:停戴角膜塑形镜 1mo 时进行 1%复方托吡卡胺滴眼液睫状肌麻痹验光。(3)眼轴:眼表面麻醉后采用 A 超检测,重复测量 5 次,取平均值。(4)瞳孔直径:在同一照明条件下

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数/眼数	男(例,%)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	球镜度($\bar{x}\pm s$,D)	散光度($\bar{x}\pm s$,D)	眼轴($\bar{x}\pm s$,mm)
对照组	60/60	24(40.0)	10.77±1.91	-2.95±1.25	-0.49±0.42	25.01±0.79
联合组	60/60	22(36.7)	10.02±2.35	-3.00±1.32	-0.53±0.40	25.12±0.81
χ^2/t		0.141	1.917	0.213	0.610	-0.755
P		0.707	0.058	0.831	0.543	0.451

注:对照组:采用角膜塑形镜治疗;联合组:采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗。

表 2 两组患者治疗前后视力比较

($\bar{x}\pm s$,LogMAR)

组别	眼数	BCDVA				BCNVA			
		治疗前	治疗 1a	t	P	治疗前	治疗 1a	t	P
对照组	60	-0.05±0.07	-0.04±0.07	-1.657	0.103	0.01±0.03	0.01±0.03	-1.762	0.083
联合组	60	-0.04±0.07	-0.03±0.07	-1.928	0.059	0.01±0.03	0.02±0.04	-1.932	0.058
t		-0.642	-0.807			-0.656	-1.019		
P		0.522	0.421			0.513	0.311		

注:对照组:采用角膜塑形镜治疗;联合组:采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗。

采用 Pentacam 眼前节分析仪测量亮瞳直径,在同一暗室下采用角膜地形图测量暗瞳直径,重复测量 3 次,取平均值。(5)单眼调节幅度:采用移近法测量,完全屈光矫正后,嘱患者注视近视力表最佳视力上一行单个视标,缓慢向被测者移近,直至视标持续模糊,视标卡与眼镜平面距离的倒数为调节幅度,重复测量 3 次,取平均值。(6)泪膜脂质层厚度:采用 Lipiview 眼表面干涉仪测定,嘱患者坐于仪器前,下颌固定于下颌托,额头紧贴额托,调整下颌位置,使外眦部与水平线平齐,检查时要求患者双眼注视仪器内指示灯,自然眨眼,记录 20s 泪膜干涉图,分析得出 LLT。(7)泪膜破裂时间:利用湿润的荧光素纸条轻触患者上睑结膜,嘱患者眨眼 3~4 次使荧光素均匀分布于角膜,于裂隙灯钴蓝光下检查,在患者睁眼时立即进行观察,记录角膜出现第 1 个黑斑的时间即为 BUT。(8)不良反应:观察两组患者治疗期间不良反应(角膜点染、结膜炎、视觉异常、眼红眼痒、灼烧感、视近模糊、畏光等)发生情况,并使用 Efron 分级量表对不良反应进行分级。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计量资料首先进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,除治疗前后两组的等效球镜度差值、单眼调节幅度差值、亮瞳直径差值、暗瞳直径差值及 LLT 差值外,其余计量资料均满足正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验比较两组间差异,采用配对样本 t 检验比较治疗前后的变化;非正态分布资料以中位数(四分位间距)表示,采用 Mann-Whitney U 检验比较两组间差异。计数资料以率表示,组间比较行卡方检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 两组患者年龄、性别构成、治疗前屈光度、眼轴等基线数据差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者治疗前后视力比较 治疗前和治疗 1a,两组患者 BCDVA 和 BCNVA 组间差异均无统计学意义($P>0.05$),且与治疗前比较,治疗 1a 两组患者 BCDVA 和 BCNVA 组内差异亦均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 3 两组患者治疗前后等效球镜度比较

($\bar{x}\pm s$,D)

组别	眼数	治疗前	治疗 1a	t	P
对照组	60	-3.18±1.32	-3.63±1.24	9.187	<0.01
联合组	60	-3.26±1.35	-3.51±1.27	5.842	<0.01
t		0.316	0.502		
P		0.752	0.617		

注:对照组:采用角膜塑形镜治疗;联合组:采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗。

表 4 两组患者治疗前后眼轴比较

($\bar{x}\pm s$,mm)

组别	眼数	治疗前	治疗 1a	t	P
对照组	60	25.01±0.79	25.24±0.75	-8.464	<0.01
联合组	60	25.12±0.81	25.26±0.76	-5.222	<0.01
t		-0.755	-0.165		
P		0.451	0.869		

注:对照组:采用角膜塑形镜治疗;联合组:采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗。

2.3 两组患者治疗前后等效球镜度比较 治疗前和治疗 1a,两组患者等效球镜度组间差异均无统计学意义($P>0.05$),但与治疗前比较,治疗 1a 两组患者等效球镜度均明显增加(均 $P<0.01$),且联合组等效球镜度进展程度[0.21(0.03,0.53)D]明显小于对照组[0.40(0.15,0.74)D],差异有统计学意义($Z=-2.931, P=0.003$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后眼轴比较 治疗前和治疗 1a,两组患者眼轴组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$),但与治疗前比较,治疗 1a 两组患者眼轴均明显增长($P<0.01$),且联合组眼轴增长程度(0.13±0.19mm)明显小于对照组(0.22±0.21mm),差异有统计学意义($t=2.638, P=0.009$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后调节幅度及瞳孔直径比较 治疗前,两组患者调节幅度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗 1a 对照组患者调节幅度无明显变化($P>0.05$),但联合组患者调节幅度明显降低($P<0.01$),且联合组调节幅度显著低于对照组($P<0.01$)。治疗 1a,对

表5 两组患者治疗前后调节幅度比较

组别	眼数	$(\bar{x} \pm s, D)$			
		治疗前	治疗 1a	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	60	13.06±1.15	13.12±1.14	-1.912	0.061
联合组	60	13.29±1.08	11.23±1.35	16.395	<0.01
<i>t</i>		-1.146	8.246		
<i>P</i>		0.254	<0.01		

注:对照组:采用角膜塑形镜治疗;联合组:采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗。

表6 两组患者治疗前后瞳孔直径比较

组别	眼数	亮瞳直径				暗瞳直径			
		治疗前	治疗 1a	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 1a	<i>t</i>	<i>P</i>
		对照组	60	3.22±0.52	3.24±0.51	-1.431	0.158	5.58±0.47	5.61±0.48
联合组	60	3.32±0.51	4.17±0.76	-8.859	<0.01	5.63±0.43	6.59±0.98	9.455	<0.01
<i>t</i>		-1.140	-7.860			-0.616	-6.891		
<i>P</i>		0.257	<0.01			0.539	<0.01		

注:对照组:采用角膜塑形镜治疗;联合组:采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗。

表7 两组患者泪膜相关参数比较

组别	眼数	LLT (mm)				BUT (s)			
		治疗前	治疗 1a	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 1a	<i>t</i>	<i>P</i>
		对照组	60	77.12±19.42	71.38±22.27	12.216	<0.01	11.17±1.53	9.27±2.06
联合组	60	75.67±20.55	68.83±21.25	8.910	<0.01	11.27±1.48	8.90±1.71	8.386	<0.01
<i>t</i>		0.397	0.642			-0.363	1.061		
<i>P</i>		0.692	0.522			0.717	0.291		

注:对照组:采用角膜塑形镜治疗;联合组:采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗。

照组和联合组患者调节幅度变化值分别为 0(0, 0.25)、-2.00(-2.50, -1.56) D, 差异有统计学意义 ($Z = -8.561, P < 0.01$), 见表 5。

治疗前, 两组患者亮瞳和暗瞳直径比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗 1a 对照组患者亮瞳和暗瞳直径均无明显差异 ($P > 0.05$), 但联合组患者亮瞳和暗瞳直径均显著增加 ($P < 0.01$)。治疗 1a, 对照组和联合组患者亮瞳直径变化值分别为 0.02(-0.05, 0.09)、0.79(0.29, 1.15) mm, 暗瞳直径变化值分别为 0.03(0.02, 0.09)、0.78(0.38, 1.27) mm, 差异均有统计学意义 ($Z = -6.882, -7.943$, 均 $P < 0.01$), 见表 6。

2.6 两组患者泪膜相关参数比较 治疗前和治疗 1a, 两组患者 LLT、BUT 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 且与治疗前比较, 治疗 1a 两组患者 LLT、BUT 均显著降低 ($P < 0.01$)。治疗 1a, 对照组和联合组患者 LLT 分别降低 6.00(3.00, 10.00)、9.00(5.00, 10.00) nm, BUT 分别降低 1.90±2.25、2.37±2.19s, 差异均无统计学意义 ($Z = -1.584, P = 0.113; t = -1.154, P = 0.251$), 见表 7。

2.7 两组患者不良反应发生情况 治疗过程中, 两组患者均未出现过过敏性结膜炎。治疗 1a 复查时, 对照组 7 眼(11.7%)、联合组 9 眼(15.0%)出现角膜点染, 均为 1 级点染, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组 1 眼(1.7%)、联合组 5 眼(8.3%)出现畏光, 均在早上出现, 中午后缓解, 联合组畏光发生率比对照组高, 但两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组 1 眼(1.7%)、联合组 2 眼

表8 两组患者不良反应发生情况

组别	眼数	眼 (%)			
		角膜点染	畏光	视近困难	合计
对照组	60	7(11.7)	1(1.7)	1(1.7)	9(15.0)
联合组	60	9(15.0)	5(8.3)	2(3.3)	16(26.7)
χ^2		0.288	-	-	2.476
<i>P</i>		0.591	0.207	1.000	0.116

注:对照组:采用角膜塑形镜治疗;联合组:采用角膜塑形镜联合 0.01%阿托品治疗。-表示采用 Fisher 确切概率法。

(3.3%) 出现视近困难, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。联合组总不良反应发生率(26.7%)较对照组(15.0%)高, 但两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 8。

3 讨论

角膜塑形镜是特殊逆几何设计的角膜接触镜, 是一种非手术物理矫形方法, 角膜塑形镜中央光学区平坦, 而旁中央区陡峭, 通过镜片的机械压力、泪液液压进行角膜塑形, 暂时性降低近视屈光度, 使患者在白天获得较好的裸眼视力; 对于处于近视进展期的青少年, 角膜塑形镜可延缓眼轴增长, 控制近视进展^[9]。目前研究结果显示, 角膜塑形镜可能通过减少周边视网膜的远视离焦减缓近视进展, 可以有效地将近视儿童的眼轴增长率降低 43%~63%^[10]。阿托品是一种源自颠茄的生物碱, 是非选择性毒蕈碱型乙酰胆碱受体的拮抗剂。阿托品滴眼液作用于视网膜脉络膜和巩膜的抗毒蕈碱受体, 可能通过调控多巴胺释放增加脉络膜厚度, 也可能通过调控巩膜成纤维细胞

干扰近视眼巩膜重塑。阿托品以剂量依赖的方式延缓近视进展和眼轴伸长^[11]。然而,临床上近视控制的效果存在明显的个体差异,患者的年龄、初始屈光度、瞳孔大小、近距离工作时间、父母近视程度、生长发育速度等都可能是近视控制效果的影响因素^[12]。

本研究结果显示,联合组和对照组等效球镜度进展程度分别为 0.21(0.03,0.53)、0.40(0.15,0.74)D,眼轴增加分别为 0.13±0.19、0.22±0.21mm,与对照组比较,联合治疗可以分别减少约 48%的屈光度进展和 41%的眼轴增长,提示联合治疗可以协同增强近视的控制效果。Kinoshita 等^[13]研究结果发现,联合组和角膜塑形镜组治疗 1a 的眼轴增长分别为 0.09±0.12、0.19±0.15mm,提示联合治疗可以减少 53%的眼轴增长,与本研究结果基本一致。既往石迎辉等^[14]和牛玉玲等^[15]研究结果也显示联合治疗可以增强近视的控制效果,减缓近视进展和眼轴增长。分析联合治疗协同作用的潜在机制:(1)可能与阿托品引起的瞳孔增大有关,研究表明瞳孔直径可能影响角膜塑形镜的近视控制效果,瞳孔增大可以增强角膜塑形镜周边近视离焦效应,从而增强角膜塑形镜的近视控制效果;(2)光周期与眼球的生长发育密切相关,瞳孔增大可以增加视网膜照明^[16]。本研究发现,治疗后联合组亮瞳和暗瞳直径分别增加 0.79(0.29,1.15)、0.78(0.38,1.27)mm,这种瞳孔的变化可能增强了联合组的近视控制效果。此外,Hiraoka 等^[17]研究证实使用阿托品散瞳后全眼的彗差、球差和高阶像差(HOA)增加,彗差和正球差的增加可能与近视控制有关,这也可能是联合治疗协同作用的潜在原因。

角膜塑形镜可以通过泪膜的液压作用进行角膜塑形,由于其直接与泪膜接触,可对泪膜质量产生潜在影响。本研究结果显示,对照组和联合组泪膜破裂时间分别缩短 1.90±2.25、2.37±2.19s,泪膜脂质层厚度分别降低 6.00(3.00,10.00)、9.00(5.00,10.00)nm。角膜塑形镜导致泪膜质量改变的原因有多个:(1)长期配戴角膜塑形镜可以降低角膜知觉,减少眨眼次数或增加不完全眨眼,也可以使泪膜脂质层变薄而导致泪液蒸发过快,而且泪液的流动分布由于角膜表面形态的变化而发生改变,从而影响了泪液稳定性^[18];(2)角膜塑形镜也可能对睑板腺造成一定影响,近期国内研究证实,角膜塑形镜可对青少年眼表产生影响,造成睑板腺缺失,影响泪液分泌功能^[19]。阿托品是非选择性毒蕈碱乙酰胆碱受体的拮抗剂,面神经副交感纤维经上颌神经泪腺支调控泪腺的泪液分泌,理论上阿托品也可以影响泪液的分泌及泪膜稳定性,然而本研究结果并未显示 0.01%阿托品增加这一风险,分析其原因可能与本研究使用阿托品的浓度较低有关。

阿托品控制近视的作用具有剂量效应,越强的近视控制常伴随越明显的副作用,常见的副作用包括过敏性结膜炎、畏光、视近困难和停药后的反弹作用等,而所有的这些风险似乎可以通过低浓度阿托品来缓解。Chia 等^[20]为期 5a 的研究表明 0.01%低浓度阿托品是控制近视的安全有效方法。本研究中联合组亮瞳直径平均增加 0.79(0.29,1.15)mm,而调节幅度下降 2.00(1.56,2.50)D。钟梅等^[21]研究发现使用 0.01%低浓度阿托品 1a 后瞳孔平均增大了 0.75mm,调节幅度平均下降了 1.25D,与本研究结果基本

一致。本研究发现,与对照组相比,联合组不良反应最突出的问题是畏光和视近困难,但两组未见明显差异,且畏光、近距离阅读困难症状均较为轻微,随着治疗时间延长逐渐减轻,提示这一不良反应的影响不大。长期用药后部分患儿畏光症状消失,可能是由于机体出现药物耐受和代偿^[21]。另外,本研究纳入患者虽然出现了调节幅度的轻度下降,但仍然保存了足够的剩余调节力,因此并没有出现明显的近距离阅读困难。在角膜塑形镜配戴患者中,角膜点染是一个很常见的问题^[22]。本研究发现,联合组和对照组患者的角膜点染发生率差异无统计学意义,考虑角膜点染的发生可能主要与角膜塑形镜配戴有关,0.01%阿托品滴眼液不会显著增加角膜点染的风险。理想的近视控制方式应该是疗效与安全性的平衡,本研究结果提示联合治疗具有良好的安全性,不会明显增加配戴角膜塑形镜的风险。

综上所述,角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液可以增强青少年近视的控制效果,同时具有良好的安全性和耐受性。然而本研究仍存在一定局限性,本研究不是随机研究,尽管治疗前两组的基线数据具有可比性,仍可能存在其他混杂因素的影响。目前认为近距离工作时间、生长发育速度及遗传等因素是近视进展的影响因素^[12],本研究未对这些因素进行评估,不能排除这些因素对治疗效果评估的影响。此外,本研究随访时间相对较短,样本量较少,近视控制治疗需要长期评估,确认联合治疗对减缓近视进展的协同作用还需要进一步验证,未来仍有待扩大样本量、延长随访时间进行验证。

参考文献

- 1 Pan CW, Wu RK, Liu H, et al. Types of Lamp for Homework and Myopia among Chinese School-Aged Children. *Ophthalm Epidemiol* 2018; 25(3): 250-256
- 2 陶芳标,潘臣伟,伍晓艳,等.户外活动防控儿童青少年近视专家推荐. *中国学校卫生* 2019; 19(5): 641-643
- 3 周佳,马迎华,马军,等.中国 6 省市中小学生近视流行现状及其影响因素分析. *中华流行病学杂志* 2016; 37(1): 29-34
- 4 丁雯芝,荆丽丽,杜显丽.青少年近视眼患者配戴角膜塑形镜后角膜透明度的变化分析. *中华眼科杂志* 2019; 55(6): 435-441
- 5 Gong QW, Janowski M, Luo M, et al. Efficacy and Adverse Effects of Atropine in Childhood Myopia: A Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(6): 624-630
- 6 Sacchi M, Serafino M, Villani E, et al. Efficacy of atropine 0.01% for the treatment of childhood myopia in European patients. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(8): e1136-e1140
- 7 任秋锦,岳辉,王平,等.低浓度阿托品与角膜塑形镜控制近视疗效对比. *国际眼科杂志* 2017; 17(4): 795-796
- 8 Tan QN, Alex L, Cheng GP, et al. Combined Atropine with Orthokeratology (AOK) for Myopia Control: Study Design and Preliminary Results. *Curr Eye Res* 2017; 10(10): 334-336
- 9 吕帆,陈琦.中国近视眼的研究进展. *中华眼科杂志* 2019; 55(2): 153-160
- 10 Kong Q, Guo J, Zhou J, et al. Factors Determining Effective Orthokeratology Treatment for Controlling Juvenile Myopia Progression. *Iran J Public Health* 2017; 46(9): 1217-1222
- 11 Kothari M, Rathod V. Efficacy of 1% atropine eye drops in retarding progressive axial myopia in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65(11): 1178-1181
- 12 Wang B, Naidu RK, Qu X. Factors related to axial length elongation

and myopia progression in orthokeratology practice. *PLoS One* 2017; 12(4): e0175913

13 Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, *et al.* Additive effects of orthokeratology and atropine 0.01% ophthalmic solution in slowing axial elongation in children with myopia: first year results. *Jpn J Ophthalmol* 2018; 62(5): 544-553

14 石迎辉, 李阳光, 张井枝, 等. 角膜塑形镜联合体积分数0.01%阿托品控制青少年近视效果观察. *中华实用诊断与治疗杂志* 2017; 10(11): 123-125

15 牛玉玲, 叶茹珊, 邓铤明. 低浓度阿托品联合角膜塑形镜治疗青少年中低度近视的疗效. *国际眼科杂志* 2019; 19(11): 1940-1944

16 Faria-Ribeiro M, Navarro R, Gonzalez MJ. Effect of pupil size on wavefront refraction during orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2016; 93(11): 1399-1408

17 Hiraoka T, Miyata K, Nakamura Y. Influences of cycloplegia with

topical atropine on ocular higher-order aberrations. *Ophthalmology* 2013; 120(5): 8-13

18 李健, 董平, 王承昕. 夜戴型角膜塑形镜对角膜形态及泪液的影响. *国际眼科杂志* 2015; 15(2): 205-207

19 石迎辉, 张井枝, 李阳光, 等. 长期配戴角膜塑形镜对睑板腺功能和泪膜稳定性的影响. *中华实验眼科杂志* 2018; 36(6): 464-467

20 Chia A, Lu QS, Donald T, *et al.* Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops. *Ophthalmology* 2016; 123(2): 391-399

21 钟梅, 吕勇, 符爱存, 等. 质量分数0.01%和0.02%阿托品滴眼液对近视儿童瞳孔直径和调节幅度影响的一年随机、双盲、临床对照试验. *中华实验眼科杂志* 2019; 37(7): 540-545

22 Na M, Yoo A. The effect of orthokeratology on axial length elongation in children with myopia: Contralateral comparison study. *Jpn J Ophthalmol* 2018; 62(3): 327-334