

0.005%阿托品滴眼液控制低度近视儿童近视进展的安全性及有效性

赵兵新¹, 张傲帆², 崔璨¹, 魏丽¹, 李彬彬¹, 庞雪娜¹, 吕勇¹, 王卫群¹, 张俊杰³, 符爱存¹

引用: 赵兵新, 张傲帆, 崔璨, 等. 0.005%阿托品滴眼液控制低度近视儿童近视进展的安全性及有效性. 国际眼科杂志 2022; 22(3):388-393

基金项目: 河南省卫计委医学科技攻关项目(No.201602073); 河南省科技厅重点研发与推广专项项目(No.201801591); 河南省卫生计生委科技英才海外研修工程(No.2018038); 河南省教育厅高等学校重点科研项目(No.19A320066)

作者单位:¹(450000) 中国河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院眼科;²(450001) 中国河南省郑州市, 郑州大学医学科学院;³(450003) 中国河南省郑州市, 河南省人民医院 河南省立眼科医院 河南省眼科研究所

作者简介: 赵兵新, 毕业于温州医科大学, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 青少年近视防控。

通讯作者: 符爱存, 毕业于郑州大学, 医学博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 青少年近视防控. fuaicun2019@qq.com

收稿日期: 2021-07-07 修回日期: 2022-01-29

摘要

目的: 观察低度近视儿童应用质量分数 0.005%阿托品滴眼液控制近视进展的安全性及有效性。

方法: 前瞻性对照研究。116 例 116 眼低度近视儿童根据受试者和监护人意愿分为两组。阿托品(试验)组: 58 例 58 眼近视儿童配戴全矫单焦框架眼镜, 同时睡前双眼各点 1 滴质量分数 0.005%的阿托品滴眼液。框架镜(对照)组: 58 例 58 眼近视儿童仅配戴全矫单焦框架眼镜。用药前及用药后每 4mo 复查一次, 共随访 12mo, 观察两组近视等效球镜度、眼轴长度、瞳孔直径和调节幅度的变化情况及试验组的不适症状。

结果: 随访 1a 后, 两组的近视等效球镜度和眼轴长度治疗前后均有差异($P < 0.05$); 两组间近视等效球镜屈光度增加量无差异($P > 0.05$); 两组间眼轴长度增加量有微小差异, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组的瞳孔直径增加量有差异($P < 0.05$); 两组的调节幅度下降量有差异($P < 0.01$)。试验组不适症状: 用药初期 6 眼(10.3%)出现畏光, 其中 4 眼用药 2wk 后畏光消失, 余 2 眼 4wk 后消失。无视近模糊、过敏等其它不适症状。

结论: 低度近视儿童规律应用质量分数 0.005%阿托品滴眼液 1a, 与单纯配戴框架镜相比, 可以一定程度上延缓儿童近视进展速度, 但临床效果不明显。

关键词: 低度近视; 近视进展; 0.005%阿托品滴眼液; 眼轴长度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.3.07

Safety and efficacy of 0.005% Atropine eye drops on myopia progression in children with low myopia

Bing - Xin Zhao¹, Ao - Fan Zhang², Can Cui¹, Li Wei¹, Bin - Bin Li¹, Xue - Na Pang¹, Yong Lyu¹, Wei - Qun Wang¹, Jun - Jie Zhang³, Ai - Cun Fu¹

Foundation items: Medical Science and Technology Research Project of Henan Health Commission (No.201602073); Key R&D and Promotion Project of Henan Science and Technology Department (No.201801591); Henan Overseas Study Project of Health and Family Planning Technology (No.2018038); Key Scientific Research Project of Universities of Henan Education Department (No.19A320066)

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ²Academy of Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, Henan Province, China; ³Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital; Henan Eye Institute, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Correspondence to: Ai - Cun Fu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. fuaicun2019@qq.com

Received: 2021-07-07 Accepted: 2022-01-29

Abstract

• **AIM:** To evaluate the safety and efficacy of 0.005% atropine eye drops on myopia control in children with low myopia.

• **METHODS:** Prospective one-year controlled study. One hundred and sixteen children with low myopia were divided into two groups (0.005% atropine group and control group) according to the requirements of children and their guardians. The children ($n = 58$) in the 0.005% atropine group wore single-vision (SV) spectacles, with one drop of 0.005% atropine eye drop applied to both eyes once nightly. The children ($n = 58$) in the control group only wore SV spectacles. Repeated measurements of spherical equivalent refractive errors (SERs), axial length (AL), pupil diameter and accommodative amplitude were performed at baseline, and 4, 8 and 12mo after treatment. The discomfort symptoms were also observed.

• **RESULTS:** There were no significant increase shown in change in SERs and AL from baseline to 12mo in the 0.005% atropine group and control group ($P < 0.05$). There

were differences in the change in SERs and AL between two groups, but either the change in SERs or change in AL failed to reach statistical significance ($P > 0.05$). Statistically significant differences were all found in pupil diameter increase and accommodative amplitude decrease between two groups ($P < 0.01$). Six eyes (10.3%) were mild photophobic in the early stage in the 0.005% atropine group. Photophobia disappeared in 4 and 2 eyes after using 0.005% eye drops 2 and 4wk, respectively. No children showed any other discomfort symptoms such as blurred vision or allergy in the two groups.

• **CONCLUSION:** Compared to wear SV spectacles alone, regular application of 0.005% atropine could somewhat control the progression of myopia in children with low myopia. However, its clinical effect was not obvious.

• **KEYWORDS:** low myopia; myopia progression; 0.005% Atropine eye drops; axial length

Citation: Zhao BX, Zhang AF, Cui C, *et al.* Safety and efficacy of 0.005% Atropine eye drops on myopia progression in children with low myopia. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2022;22(3):388-393

0 引言

近年来,儿童近视和高度近视患病率逐年上升,在世界范围内产生了严峻的经济和社会问题,如何控制儿童近视度数不断进展的问题亟需解决^[1-2]。众多控制近视进展的方法中^[3-18],阿托品滴眼液是控制儿童近视进展最有效的药物^[19],其疗效和不良反应均呈现剂量依赖性^[3-10,12]。目前研究^[3-13]报道,控制近视进展效果较好且不良反应轻微的低质量分数阿托品滴眼液中,研究最多的较低质量分数为0.01%,但少部分人滴用后仍有一些不适症状,如畏光、视近模糊、过敏等。关于质量分数0.005%阿托品滴眼液对于近视的研究目前有:Myles等^[17]回顾性报道了12例澳洲儿童滴用质量分数0.01%和0.005%阿托品滴眼液控制近视进展的研究;Benaventeperez等^[18]报道了质量分数0.005%阿托品滴眼液对负屈光度镜片诱导的实验动物绒猴近视发生率的影响;Kaymak等^[20]、孙芸芸等^[21]和孙恒等^[22]仅对低浓度(包含0.005%)阿托品眼液短期的眼部药效和不良反应进行了比较,这三项研究均未对控制近视进展做出研究。2016年我院开始进行系列低质量分数阿托品滴眼液(包括不同质量分数和不同用药频次)控制儿童近视进展的临床研究^[10-12]。鉴于目前直接研究0.005%阿托品滴眼液控制儿童近视进展疗效的报道较少,本文将低度近视儿童规律应用质量分数为0.005%阿托品滴眼液1a的疗效及其不良反应加以总结,为进一步将低质量分数阿托品滴眼液用于控制儿童近视进展提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取2016-06/12来郑州大学第一附属医院眼科视光中心就诊的近视儿童。入选标准:(1)年龄6~14岁;(2)近视等效球镜度:-0.75~-2.50D,散光<-2.0D;(3)最佳矫正视力 ≥ 0.1 (LogMAR视力记录法);(4)双眼近视等效球镜差值<1.0D;(5)眼压在正常范

围(10~21mmHg);(6)除近视散光外,无其它眼病;(7)未做过眼部手术;(8)无眼科和全身系统性影响视力和近视度数进展的疾病。排除标准:(1)曾用过阿托品滴眼液、硬性透氧性角膜接触镜、角膜塑形镜和其它特殊设计的框架镜等控制近视进展的方法;(2)不能按要求定期随访评估。

依据现有报道^[3-5,8-13]进行样本量估算:试验组和对照组每年近视进展的度数预估值分别取0.50D和0.76D,二者的共同标准差取0.42D。在0.05的显著性水平下,92例受试者(每组46例)的样本量可达到90%的检验效力。按20%的失访率考虑,本研究至少需要116例受试者(每组58例)的样本量。

最终共纳入116例符合标准的低度近视儿童(均取右眼数据,共116眼)。根据受试者和监护人意愿分成2组:试验组(58例,配戴全矫单焦框架眼镜,同时睡前双眼各点1滴质量分数0.005%阿托品滴眼液)和对照组(58例,仅配戴全矫单焦框架眼镜)。本研究已在我国临床试验注册中心注册(注册号码:ChiCTR-IPD-16008844),并通过郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(批准号:2016-35),在遵循《赫尔辛基宣言》的前提下,所有入选者及监护人签署知情同意后书后进行。1a后共17例(14.7%)失访,其中试验组8例失访,50例(86.2%)完成随访;对照组9例失访,49例(84.5%)完成随访。两组失访与完成随访儿童的基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访结束试验组($n = 50$)和对照组($n = 49$)儿童的基本资料经比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

1.2 方法 质量分数0.005%阿托品滴眼液试验药物的制备:由河南省立眼科医院药物研究室的专业药师在超净工作台内将硫酸阿托品粉末用无菌生理盐水稀释而成。添加羟苯乙酯作为防腐剂,pH=5.4~5.6,密封瓶装,容量3.0mL。15℃~25℃温度下避光保存,药瓶开封1mo后弃用。

1.2.1 检查项目 检查项目与我们前期发表文章相同^[10-12]。(1)前房深度、角膜曲率和眼轴长度:散瞳前用IOL Master 500(Carl Zeiss)测量。(2)瞳孔直径:用AR-1自动电脑验光仪(NIDEK,AR-1)测量。(3)单眼调节幅度:单眼移近法测量。视标卡与眼镜平面距离(单位:m)的倒数即为调节幅度。(4)近视屈光度:球镜和散光度数是由复方托吡卡胺滴眼液(0.5%托吡卡胺与0.5%盐酸去氧肾上腺素混合滴眼剂)每10min点双眼1次,经4次点眼共40min后在睫状肌麻痹状态下使用电脑验光仪验光(拓普康RM 8000A)测量3次,每次误差小于0.25D,然后由验光师客观检影并依据最低近视度数最佳矫正视力原则插片验光而得到的。近视度数用近视等效球镜度数表示,等效球镜度数=球镜度数+散光度数/2。(5)不适症状:每次复查时,仔细询问儿童不适症状(监护人协助),记录于问卷调查表。

1.2.2 复查时间 试验组受试者每次复查后,免费领取下一时段质量分数为0.005%阿托品滴眼液,于晚上睡前双眼各滴1次,1滴/次,持续用药12mo。两组在初次检查后的第4、8和12mo复查,所有检查均在上午进行。两组的观察指标包括近视等效球镜度、眼轴长度、瞳孔直径和调节幅度。各检查参数的变化量=治疗1a后的值-基线值。

表1 两组患者一般资料比较

基本资料	试验组	对照组	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	9.10±1.39	9.10±1.23	0.000	1.000
性别(例,%)			0.010	0.922
男	26(52.0)	25(51.0)		
女	24(48.0)	24(49.0)		
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	19.45±0.53	19.35±0.43	1.030	0.306
近视等效球镜度($\bar{x}\pm s$,D)	-1.49±0.59	-1.39±0.47	0.932	0.354
眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	15.75±2.97	16.34±2.51	1.067	0.289
角膜平坦子午线曲率($\bar{x}\pm s$,D)	43.43±1.33	43.34±1.45	0.322	0.748
角膜散光度数($\bar{x}\pm s$,D)	1.07±0.44	1.01±0.51	0.627	0.532
前房深度($\bar{x}\pm s$,mm)	3.63±0.20	3.71±0.33	1.462	0.147
瞳孔直径($\bar{x}\pm s$,mm)	6.30±0.79	6.33±0.65	0.206	0.837
调节幅度($\bar{x}\pm s$,D)	15.33±5.05	16.21±5.75	0.810	0.420
眼轴长度($\bar{x}\pm s$,mm)	24.06±0.54	24.13±0.59	0.616	0.539
近距离用眼时间($\bar{x}\pm s$,h/d)	14.50±2.45	14.12±1.85	0.872	0.385
户外活动时间($\bar{x}\pm s$,h/d)	2.50±1.25	2.61±1.19	0.448	0.655
近视遗传史(例,%)			0.022	0.989
父母均不近视	16(32.0)	16(32.7)		
父母单方近视	18(36.0)	18(36.7)		
父母双方均近视	16(32.0)	15(30.6)		

注:试验组:配戴全矫单焦框架眼镜,同时睡前双眼各点1滴质量分数0.005%阿托品滴眼液;对照组:仅配戴全矫单焦框架眼镜。

表2 两组近视等效球镜度随时间的变化

组别	眼数	治疗前	治疗后4mo	治疗后8mo	治疗后12mo
试验组	50	-1.49±0.59	-1.62±0.54	-1.99±0.61	-2.15±0.70
对照组	49	-1.39±0.47	-1.61±0.51	-1.97±0.59	-2.13±0.68
t		0.93	0.09	0.17	0.14
P		0.35	0.92	0.87	0.89

注:试验组:配戴全矫单焦框架眼镜,同时睡前双眼各点1滴质量分数0.005%阿托品滴眼液;对照组:仅配戴全矫单焦框架眼镜。

1.2.3 不良反应观察和评估 签署项目知情同意书之前,让受试者及其监护人仔细阅读相关注意事项,并逐一详细说明可能出现的局部或全身不良反应及应对措施。每次随访时,受试者(在监护人协助下)填写不良反应问卷调查表。本调查表参照其它类似药物使用后不适症状的问卷调查表制作而成^[10-12,23-24]。包括4项内容:(1)有无畏光,畏光类型(室内正常灯光、日常室外光、明亮的太阳光)及持续时间;(2)有无视近模糊,模糊程度(轻度、中度、重度)及持续时间;(3)有无眼红、眼痒等其它不适及持续时间;(4)有无全身不良反应:心动过速、口咽干燥、发热、面部潮红等及其持续时间。

统计学分析:采用易侬统计软件(<http://www.empowerstats.com>)进行数据分析。两组基线的年龄等连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间差异比较采用独立样本 t 检验;性别和父母是否近视等分类变量用百分比表示,两组间差异比较采用卡方检验。不同组及不同时间点的等效球镜度数、眼轴长度、瞳孔直径、调节幅度的变化采用两因素重复测量方差分析,组内进一步的两两比较采用LSD- t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。两组近视增加程度差异的比较用非参数秩和检验。计量资料经K-S检验进行正态性检验,符合正态分布的用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的采用中位数(四分位间距)表示,比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近视等效球镜度和眼轴长度的变化 两组各观察时间点近视等效球镜度组间和交互比较差异无统计学意义($F_{\text{组别}}=4.82, P_{\text{组别}}=0.12; F_{\text{交互}}=1.67, P_{\text{交互}}=0.11$),但时间差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=12.27, P_{\text{时间}}<0.01$)。治疗后4、8、12mo两组的近视等效球镜度均较治疗前增大,除了试验组治疗4mo时与治疗前比较差异无统计学意义外($t=0.15, P=0.25$),其余差异均有统计学意义(试验组: $t_{8\text{mo}}=4.17, P_{8\text{mo}}<0.01; t_{12\text{mo}}=5.10, P_{12\text{mo}}<0.01$;对照组: $t_{4\text{mo}}=2.22, P_{4\text{mo}}=0.03; t_{8\text{mo}}=5.38, P_{8\text{mo}}<0.01; t_{12\text{mo}}=6.27, P_{12\text{mo}}<0.01$);治疗后4、8、12mo,两组近视等效球镜度的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。1a后试验组和对照组的近视等效球镜度进展有差异,分别为 -0.67 ± 0.40 、 $-0.74\pm 0.41\text{D}$,差异无统计学意义($t=0.86, P=0.39$)。试验组和对照组:1a后近视等效球镜度增加量分为3组: $<0.50\text{D}$ 为轻微组,分别为27眼(54.0%)和19眼(38.8%); $0.50\sim 1.00\text{D}$ 为中等组,分别为9眼(18.0%)和15眼(30.6%); $>1.00\text{D}$ 为较重组,分别为14眼(28.0%)和15眼(30.6%),经非参数的秩和检验,两组差异无统计学意义($Z=1.12, P=0.26$)。

两组各观察时间点眼轴长度组间和交互比较差异无统计学意义($F_{\text{组别}}=9.32, P_{\text{组别}}=0.35; F_{\text{交互}}=8.34, P_{\text{交互}}=0.46$),随时间差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=4.71, P_{\text{时间}}=0.01$)。

表3 两组眼轴长度随时间的变化

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

组别	眼数	治疗前	治疗后 4mo	治疗后 8mo	治疗后 12mo
试验组	50	24.06±0.54	24.29±0.59	24.45±0.65	24.58±0.67
对照组	49	24.13±0.59	24.32±0.61	24.51±0.66	24.67±0.61
<i>t</i>		0.62	0.29	0.46	0.70
<i>P</i>		0.54	0.80	0.65	0.49

注:试验组:配戴全矫单焦框架眼镜,同时睡前双眼各点1滴质量分数0.005%阿托品滴眼液;对照组:仅配戴全矫单焦框架眼镜。

表4 两组瞳孔直径随时间的变化情况

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

组别	眼数	治疗前	治疗后 4mo	治疗后 8mo	治疗后 12mo
试验组	50	6.30±0.79	6.84±0.57	6.73±0.77	6.65±0.62
对照组	49	6.33±0.65	6.38±0.61	6.36±0.59	6.35±0.57
<i>t</i>		0.21	3.88	2.68	2.50
<i>P</i>		0.84	<0.01	0.01	0.01

注:试验组:配戴全矫单焦框架眼镜,同时睡前双眼各点1滴质量分数0.005%阿托品滴眼液;对照组:仅配戴全矫单焦框架眼镜。

表5 两组调节幅度随时间的变化情况

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

组别	眼数	治疗前	治疗后 4mo	治疗后 8mo	治疗后 12mo
试验组	50	15.33±5.05	14.68±4.92	14.71±5.12	14.78±4.89
对照组	49	16.21±5.75	16.09±6.01	16.11±5.79	15.99±5.67
<i>t</i>		0.81	1.298	1.28	1.14
<i>P</i>		0.42	0.20	0.20	0.26

注:试验组:配戴全矫单焦框架眼镜,同时睡前双眼各点1滴质量分数0.005%阿托品滴眼液;对照组:仅配戴全矫单焦框架眼镜。

治疗后4、8、12mo两组的眼轴长度均较治疗前增大,除了对照组治疗后4mo时与治疗前比较差异无统计学意义外($t=1.56, P=0.12$),其余差异均有统计学意义(试验组: $t_{4mo}=2.03, P_{4mo}=0.04; t_{8mo}=3.26, P_{8mo}<0.01; t_{12mo}=4.27, P_{12mo}<0.01$;对照组: $t_{8mo}=3.00, P_{8mo}<0.01; t_{12mo}=4.44, P_{12mo}<0.01$);治疗后第4、8、12mo,两组眼轴长度的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。1a后试验组和对照组的眼轴长度分别增长 0.52 ± 0.21 、 0.56 ± 0.27 mm,差异无统计学意义($t=0.82, P=0.41$)。

2.2 两组瞳孔直径和调节幅度的变化 两组各观察时间点瞳孔直径的总体比较,差异有统计学意义($F_{组别}=3.52, P_{组别}=0.04; F_{时间}=5.83, P_{时间}=0.03; F_{交互}=8.22, P_{交互}=0.03$)。试验组治疗后4mo瞳孔直径较治疗前增大,之后稳定。治疗后4、8、12mo试验组的瞳孔直径均较治疗前增大,差异均有统计学意义($t_{4mo}=3.92, P_{4mo}<0.01; t_{8mo}=2.76, P_{8mo}<0.01; t_{12mo}=2.46, P_{12mo}=0.02$)。治疗后4、8、12mo对照组的瞳孔直径与治疗前比较,差异均无统计学意义($t_{4mo}=0.39, P_{4mo}=0.70; t_{8mo}=0.24, P_{8mo}=0.81; t_{12mo}=0.17, P_{12mo}=0.86$)。治疗后4、8、12mo两组组间的瞳孔直径差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。治疗后1a试验组和对照组的瞳孔直径变化量分别为 $0.3(0.07)$ 、 $0(-0.02, 0.24)$ mm,差异有统计学意义($Z=2.11, P=0.03$)。

两组各观察时间点调节幅度的总体比较,差异无统计学意义($F_{组别}=2.53, P_{组别}=0.12; F_{时间}=2.76, P_{时间}=0.09; F_{交互}=1.98, P_{交互}=0.43$)。试验组治疗后4mo调节幅度较治疗前下降,之后稳定。治疗后4、8、12mo试验组的调节幅度均较治疗前下降,但差异均无统计学意义($t_{4mo}=0.65, P_{4mo}=0.52; t_{8mo}=0.61, P_{8mo}=0.54; t_{12mo}=0.55, P_{12mo}=0.58$)。治疗后4、8、12mo对照组调节幅度比较,但差异均无统计学意义($t_{4mo}=0.10, P_{4mo}=0.92; t_{8mo}=0.09, P_{8mo}=0.93; t_{12mo}=$

$0.19, P_{12mo}=0.84$)。治疗后4、8、12mo两组组间调节幅度的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5。治疗1a后试验组和对照组的调节变化量分别为 0.55 ± 0.32 、 0.22 ± 0.29 D,差异有统计学意义($t=5.37, P<0.01$)。

2.3 试验组不适症状 试验组用药初期,6眼(10.3%)有畏户外强光症状,户外阳光充足条件下需眯眼视物,通过戴太阳镜或遮阳帽可缓解,但对室内灯光和日常室外光照无不适。随用药时间的延长,其中4眼用药2wk后畏光消失,余2眼4wk后消失。所有受试者未出现视近模糊、眼痒、眼肿、眼胀和心动过速等其它不适。

3 讨论

低度近视儿童规律应用质量分数为0.005%的阿托品滴眼液滴眼1a后,试验组近视等效球镜度和眼轴长度分别增加 -0.67 ± 0.40 D和 0.52 ± 0.21 mm,单一配戴框架镜的对照组分别增加 -0.74 ± 0.41 D和 0.56 ± 0.27 mm。与仅配戴框架镜相比,每晚滴用1滴质量分数0.005%阿托品滴眼液1a,可以一定程度上延缓儿童近视进展速度,但差异无统计学意义,临床效果不明显。

阿托品是一种非选择性毒蕈碱型乙酰胆碱(M)受体抑制剂,可竞争性拮抗乙酰胆碱受体激动剂对M受体的激动作用。M受体有M1、M2、M3和M4四个亚型^[25-27],控制近视进展主要是通过M1和M4受体发挥作用,而散大瞳孔和放松调节主要是M3受体的功能。目前,阿托品控制近视进展的机制尚未明确。多数研究^[24-27]认为阿托品可能不是通过调节机制,而是由视网膜、脉络膜上的M1、M4受体介导的非调节机制,直接或者间接作用于巩膜,抑制巩膜的变薄和延伸,进而抑制眼轴的增长而控制近视进展的。

多篇文献^[3-13]报道,低质量分数阿托品滴眼液控制近视进展的疗效与质量分数的大小相关,目前报道用于控制

儿童近视进展 1a 以上的阿托品质量分数有 1.0%、0.5%、0.1%、0.05%、0.025%、0.02%、0.01%，其中质量分数为 0.01% 阿托品滴眼液控制近视进展的效果较好、不良反应轻微且反弹效应最小^[3-13,19,28-29]。Chia 等^[3-5] 比较了滴用质量分数为 1.0%、0.5%、0.1% 和 0.01% 四种浓度阿托品滴眼液和安慰剂 2a 的疗效，其控制近视度数进展和延缓眼轴延长的效果依次为：1.0% 组 > 0.5% 组 > 0.1% 组 > 0.01% 组。Yam 等比较滴用质量分数为 0.05%、0.025% 和 0.01% 的阿托品滴眼液 1a^[8] 和 2a^[9] 的疗效，0.05% 阿托品控制儿童近视度数进展和眼轴增长的效果最好，0.025% 次之，0.01% 最差。Sun 等观察近视儿童使用质量分数为 0.01%、0.025% 和 0.05% 阿托品滴眼液 1a 与滴用阿托品滴眼液之前相比，三种质量分数阿托品滴眼液均有效延缓近视度数增加和眼轴延长，同时疗效随阿托品质量分数的降低而降低^[7]。我们课题组前期研究^[10,12] 报道近视儿童滴用质量分数为 0.01% 和 0.02% 阿托品滴眼液 1a 和 2a，两种浓度均可以有效地控制近视度数进展和延缓眼轴延长，且疗效也呈现剂量依赖性，0.02% 较 0.01% 疗效更好。本研究发现与单一配戴框架镜相比，质量分数为 0.005% 的阿托品滴眼液未能有效地控制低度近视儿童的近视等效球镜度增加（-0.67D vs -0.74D）和眼轴延长（0.52mm vs 0.56mm），可能与药物的有效浓度太低有关，是低浓度阿托品滴眼液控制儿童近视进展有效性具有剂量依赖性的又一佐证。

目前，近视儿童规律滴用质量分数为 0.005% 的阿托品滴眼液 1a 以上，其控制近视进展和眼轴延长的研究未见报道，仅有少量儿童不规则滴用 0.005% 阿托品滴眼液控制近视进展疗效的研究^[17] 和动物、成年人短期滴用 0.005% 阿托品滴眼液后不良反应^[18,20-22] 的报道：Myles 等^[17] 回顾性报道 12 例澳洲儿童应用质量分数 0.01% 和 0.005% 阿托品滴眼液 2~5（平均 2.8）a，发现低浓度阿托品滴眼液不能控制近视的发生发展，在较低年龄时可能有一定效果，但他们的研究是用非同期的对照组数据（基线资料不能保证匹配），且受试者交替滴用 0.01% 和 0.005% 阿托品滴眼液，受试者年龄范围跨度偏大（2~18 岁），例数较少。Benaventeperez 等^[18] 报道了用负屈光度镜片诱导的实验动物绒猴滴用质量分数 0.005% 阿托品滴眼液 10wk，其对近视的发生率无影响。Kaymak 等^[20] 报道 14 例成年人晚上滴用质量分数为 0.005% 阿托品滴眼液 1 次后，发现第 2d 瞳孔直径和调节幅度的变化量较 0.01% 阿托品滴眼液轻微，该试验的受试者年龄也较大（平均 28.4 岁）。孙芸芸等^[21] 观察低浓度（包含 0.005%）阿托品控制近视进展的适宜浓度与剂型，仅研究 10 例成年人滴用阿托品 2d 后近视力、调节幅度及瞳孔直径的变化，并通过问卷记录受试者的主观视觉症状，其受试者年龄也较大（平均 24.8 岁）。孙恒等^[22] 观察了 40 例大学生滴用低浓度阿托品眼液（包含 0.005%）20d 后的药效和眼部不良反应。以上 3 项研究^[20-22] 主要观察的是成年人短期（1、2、20d）滴用 0.005% 阿托品滴眼液的不良反应，其研究时间较短、年龄偏大、人数较少，且均未评估控制近视进展的疗效。以上研究与本研究内容差异较大，本研究是前瞻性病例对照研究，观察的是低度近视儿童规律滴用 0.005% 阿托品滴眼液后对近视进展有效性和安全性，且随访时间略长，为 12mo。

多项研究^[3-13,28-29] 报道使用低质量分数阿托品滴眼

液后，部分受试者会出现畏光、眩光和视近模糊等不适，不同研究报道受试者出现畏光的比例不同（2.1%~24.0%）。Chia 等^[4] 报道近视儿童使用 0.01% 阿托品滴眼液 2a，早期 6.0% 儿童需要戴变色多焦镜。Clark 等^[28] 观察 6~15 岁近视儿童使用 0.01% 阿托品滴眼液滴眼 1a，早期 7.0% 儿童出现间歇性畏光。本研究发现用药后早期有 10.3% 儿童畏户外强光，且在用药 1mo 内消失。该畏光比例低于我们前期研究^[10] 的 22.6%（0.01% 阿托品）和 23.8%（0.02% 阿托品）。滴用阿托品后出现畏光和眩光可能与用药后瞳孔散大和瞳孔对光反射变差有关^[23]，本研究滴用质量分数为 0.005% 阿托品滴眼液引起瞳孔散大量（0.35mm）低于 0.01% 阿托品和 0.02% 阿托品引起的瞳孔散大量（0.78、0.69mm）^[10]。本研究所有受试者均无视近模糊症状。滴用 0.01% 阿托品和 0.02% 阿托品后约 4.2% 受试者出现持续 2~4wk 视近模糊症状，随着用药时间延长，该症状逐渐消失^[10]。用药后视近模糊与调节幅度下降有关^[23,27]。本研究滴用质量分数为 0.005% 阿托品滴眼液引起调节幅度下降量（0.55D）低于滴用 0.01% 阿托品（1.61D）和 0.02% 阿托品（1.50D）引起的调节幅度下降量^[10]。

本研究的设计亮点为：鉴于 0.005% 阿托品滴眼液控制近视的研究现状，本研究将低浓度阿托品控制儿童近视进展有效性研究的质量分数降至 0.005%，设计前瞻性病例对照研究，丰富了低浓度阿托品用于控制儿童近视进展系列研究有效性的临床证据。不足之处在于试验设计是非双盲、非随机的。但所有受试者是在同一时间段收集，且基线资料一致，因此具有可比性。

综上所述，低度近视儿童规律应用质量分数为 0.005% 阿托品滴眼液 12mo，出现较轻微的局部不良反应但在较短时间内缓解并消失，与单一配戴单光框架眼镜相比，可以一定程度延缓儿童近视进展速度，但临床效果不明显。临床应用低浓度阿托品滴眼液控制低度近视的度数进展时，建议从略高质量分数如 0.01% 开始。该试验为后续研究不同低质量分数阿托品滴眼液控制近视进展的长期疗效奠定了研究基础。

参考文献

- 1 杨怡芳，谢伯林，钟华. 近视诊治的社会经济负担评估进展. 中华实验眼科杂志 2019;37(7):582-586
- 2 国家卫生健康委员会. 2018 年儿童青少年近视调查结果和近视防控工作发布会（2019-04-29）. <http://www.scio.gov.cn/XWFBH/gbwxwfbh/xwfbh/wsb/Document/1653676/1653676.htm>
- 3 Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006;113(12):2285-2291
- 4 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
- 5 Chia A, Lu QS, Tan D. 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
- 6 Shih YF, Chen CH, Chou AC, et al. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15(1):85-90
- 7 Moon JS, Shin SY. The diluted atropine for inhibition of myopia progression in Korean children. *Int J Ophthalmol* 2018;11(10):1657-1662
- 8 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
- 9 Yam JC, Li FF, Zhang XJ, et al. Two-year clinical trial of the low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: phase 2 report. *Ophthalmology* 2020;127(7):910-919
- 10 Fu A, Stapleton F, Wei L, et al. Effect of low-dose atropine on myopia progression, pupil diameter and accommodative amplitude: low-dose atropine and myopia progression. *Br J Ophthalmol* 2020;104(11):1535-1541
- 11 荣军博, 符爱存, 吕勇, 等. 0.01%阿托品滴眼液控制学龄儿童近视发展的疗效. *中华实验眼科杂志* 2020;38(6):494-498
- 12 Cui C, Li X, Lyu Y, et al. Safety and efficacy of 0.02% and 0.01% atropine on controlling myopia progression: a 2-year clinical trial. *Sci Rep* 2021; 11(1): 1-8
- 13 Wei SF, Li SM, An WZ, et al. Safety and efficacy of low-dose atropine eyedrops for the treatment of myopia progression in Chinese children: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(11):1178-1184
- 14 Sun Y, Xu F, Zhang T, et al. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0124535
- 15 Lam CSY, Tang WC, Tse DYY, et al. Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2014;98(1):40-45
- 16 Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, et al. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119(10):2141-2151
- 17 Myles W, Dunlop C, McFadden SA. The effect of long-term low-dose atropine on refractive progression in myopic Australian school children. *J Clin Med* 2021;10(7):1444
- 18 Benaventeperez A, Nour A, Ansel T, et al. The Effects of Atropine on the Development of Binocular and Monocular Lens-Induced Myopia in Marmosets. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(8):5466
- 19 Huang JH, Wen DZ, Wang QM, et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network meta-analysis. *Ophthalmology* 2016;123(4):697-708
- 20 Kaymak H, Fricke A, Mauritz Y, et al. Short-term effects of low-concentration atropine eye drops on pupil size and accommodation in young adult subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(11):2211-2217
- 21 孙芸芸, 李仕明, 康梦田, 等. 低浓度阿托品控制近视眼进展适宜浓度与剂型的临床研究. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2019;9(4):212-217
- 22 孙恒, 胡竹林, 郭立云, 等. 低浓度阿托品眼液的眼部药效和不良反应比较. *中国实用眼科杂志* 2018;36(3):239-242
- 23 Jeffrey C, Nadine E, Erica S, et al. Maximum atropine dose without clinical signs or symptoms. *Optom Vis Sci* 2013;90(12):1467-1472
- 24 Chen Z, Li T, Yao PJ, et al. Effects of 0.05% racanisodamine on pupil size and accommodation. *Optom Vis Sci* 2010;87(12):966-970
- 25 Arumugam B, McBrien NA. Muscarinic antagonist control of myopia: evidence for M4 and M1 receptor-based pathways in the inhibition of experimentally-induced axial myopia in the tree shrew. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5827-5837
- 26 Gil DW, Krauss HA, Bogardus AM, et al. Muscarinic receptor subtypes in human iris - ciliary body measured by immunoprecipitation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(7):1434-1442
- 27 Loughman J, Flitcroft DI. The acceptability and visual impact of 0.01% atropine in a Caucasian population. *Br J Ophthalmol* 2016;100(11):1525-1529
- 28 Clark TY, Clark RA. Atropine 0.01% eyedrops significantly reduce the progression of childhood myopia. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31(9):541-545
- 29 Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, et al. An intervention trial on efficacy of atropine and multi-focal glasses in controlling myopic progression. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(3):233-236