

# 低浓度阿托品控制近视的临床研究进展

周堃<sup>1</sup>, 尚晓<sup>2</sup>, 申笛<sup>1</sup>, 韦伟<sup>1</sup>

引用: 周堃, 尚晓, 申笛, 等. 低浓度阿托品控制近视的临床研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(6): 977-980

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (No. 2018SF-216); 西安市科技计划项目 [No. 201805097YX5SF31(2)]

作者单位: <sup>1</sup>(710002) 中国陕西省西安市第一医院眼科 陕西省眼科研究所 陕西省眼科学重点实验室 西北大学附属第一医院眼科 陕西省眼科疾病临床医学研究中心; <sup>2</sup>(325027) 中国浙江省温州市, 温州医科大学附属眼视光医院 温州医科大学青光眼研究所

作者简介: 周堃, 毕业于温州医科大学, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼视光学。

通讯作者: 韦伟, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼视光学. wills2015@foxmail.com

收稿日期: 2021-09-01 修回日期: 2022-05-09

## 摘要

随着近视患病率的不断攀升, 近视相关视力损害及其防控日益成为社会关注的焦点。目前主要的近视控制方法包括阿托品、角膜塑形镜、双焦角膜接触镜、多焦角膜接触镜和功能框架眼镜等。近年来, 低浓度阿托品 (0.01%、0.05%) 成为有效控制近视发生和进展的一线用药。同时低浓度阿托品比高浓度阿托品疗效更加持久, 副作用更少见, 患者的接受度更高。现本文对低浓度阿托品延缓近视进展的临床研究作一综述, 从有效性、安全性、使用时机、联合控制效果等方面进行归纳总结, 以期为临床使用低浓度阿托品控制近视提供依据。

**关键词:** 近视; 近视控制; 低浓度阿托品; 眼轴; 儿童; 青少年

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.6.19

## Recent advances in low - concentration Atropine for controlling myopia progression

Kun Zhou<sup>1</sup>, Xiao Shang<sup>2</sup>, Di Shen<sup>1</sup>, Wei Wei<sup>1</sup>

**Foundation items:** Shaanxi Province Key Research and Development Project (No. 2018SF-216); Science and Technology Program of Xi'an [No. 201805097YX5SF31(2)]

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology; Shaanxi Key Laboratory of Ophthalmology; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Northwestern University; Clinical Research Center for Ophthalmology Diseases of Shaanxi Province, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>Eye Hospital of Wenzhou Medical

University; Glaucoma Research Institute, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Wei Wei. Department of Ophthalmology, Xi'an No.1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology; Shaanxi Key Laboratory of Ophthalmology; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Northwestern University; Clinical Research Center for Ophthalmology Diseases of Shaanxi Province, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. wills2015@foxmail.com

Received: 2021-09-01 Accepted: 2022-05-09

## Abstract

• As the prevalence of myopia continues to increase, our society shows increasing interest in the visual impairment associated with myopia and methods for myopia control. Current methods for myopia control include atropine, orthokeratology, dual - focus contact lenses, multifocal contact lenses, and functional frame glasses, etc. Low - concentration atropine (0.01%, 0.05%) became the first - line medication which has been administrated and shown to be effective in controlling the occurrence and progression of myopia. Meanwhile, low - concentration atropine shows longer - lasting effects, less frequent adverse effects and higher patients' acceptance than high - concentration atropine. This article reviews the efficacy, safety, time - to - treatment, and effects when combined with other treatments to provide evidence for the clinical application of low - concentration atropine on myopia control.

• **KEYWORDS:** myopia; myopia control; low - concentration Atropine; axis; child; adolescent

**Citation:** Zhou K, Shang X, Shen D, et al. Recent advances in low - concentration Atropine for controlling myopia progression. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(6): 977-980

## 0 引言

近视已成为世界范围内的公共卫生问题, 尤其是在东亚地区, 儿童的患病率高达 90%<sup>[1]</sup>。据估计, 到 2050 年, 全球近视和高度近视的患病率将显著增加, 分别影响近 48 亿人和 9.4 亿人<sup>[2]</sup>。高度近视除了造成巨大的社会经济负担, 还可能会导致不可逆性致盲眼病的风险增加, 严重影响患者的生活质量。因此, 探索有效的方法减缓甚至停止近视的发生和进展是紧迫而关键的。目前近视的矫正方法包括毒蕈碱拮抗剂、角膜塑形镜、双焦软性角膜接触镜、多焦眼镜、框架眼镜等。低浓度阿托品作为毒蕈碱拮抗剂在控制儿童和青少年近视进展方面的效果显著<sup>[3-4]</sup>。本文在此对低浓度阿托品延缓近视进展领域的临床研究进行总结, 并对其应用前景进行展望。

## 1 阿托品对近视防治的作用机制及有效性

阿托品可有效防止近视性眼轴的增长,但相关机制尚不明确。最初,学者发现阿托品使用后由于睫状肌麻痹可导致远视漂移<sup>[5-7]</sup>,猜测阿托品是通过抑制调节达到延缓近视进展的目的。但随后有学者发现阿托品也可抑制没有调节力的动物(如小鸡)的近视进展,表明可能存在非调节机制<sup>[8]</sup>。阿托品和其他毒蕈碱拮抗剂可能通过对视网膜或巩膜产生生化作用进而影响巩膜重塑<sup>[4]</sup>。首先,低浓度阿托品可能会阻断视网膜和巩膜中的 M1 和 M4 受体,从而通过影响巩膜重塑和减少玻璃体腔生长抑制眼轴增长<sup>[9]</sup>。其次,阿托品可以通过非毒蕈碱机制抑制巩膜成纤维细胞中糖胺聚糖的合成<sup>[10]</sup>。其他理论认为,瞳孔扩大可能导致紫外线照射增加,这可能增加巩膜内的胶原蛋白交联,从而限制巩膜生长,然而,该理论与使用托吡卡胺后未观察到近视保护作用不一致<sup>[11-12]</sup>。

在新加坡进行的阿托品治疗儿童近视研究(atropine for the treatment of childhood myopia, ATOM)为一项评估应用阿托品控制儿童近视进展的有效性和安全性的临床研究,已完成 ATOM1 和 ATOM2。ATOM1 研究<sup>[13]</sup>评估了6~12岁儿童应用1%阿托品的疗效,结果表明1%阿托品能有效延缓中低度近视进展,但会产生睫状肌麻痹和瞳孔散大等副作用,无严重并发症。而 ATOM2 研究<sup>[11]</sup>分为3个阶段,第一阶段评估了不同低浓度阿托品(0.5%、0.1%、0.01%)的疗效,结果表明,三种低浓度阿托品均可有效控制近视进展,0.01%阿托品副作用最少。第二阶段评估停用后变化,停用后浓度越高,近视反弹越高,视功能恢复越慢,因此该研究得出最低剂量0.01%阿托品会产生疗效与安全性之间的最佳平衡,可以作为临床上延缓儿童近视进展的治疗方法<sup>[14-16]</sup>。第二阶段发生近视进展的儿童重新使用0.01%阿托品治疗(第三阶段),0.5%、0.1%、0.01%组儿童的再接受治疗率分别为68%、59%、24%。5a报告显示,与较高剂量阿托品相比,0.01%阿托品在减缓近视进展方面更有效,且副作用较小<sup>[15]</sup>。同时0.01%阿托品再次治疗与其初次治疗同样有效,因此,临床医生可根据个体的进展情况个性化(停止或重新开始)设计治疗方案。而 ATOM3 研究用于评估0.01%阿托品对轻度远视或轻度近视儿童的疗效,目前仍在试验进行阶段。在香港进行的低浓度阿托品控制近视进展(low-concentration atropine for myopia progression, LAMP)<sup>[8,17-18]</sup>研究3a结果显示,0.05%阿托品是3a期间控制中国儿童近视的最佳浓度,第3a继续使用0.05%阿托品比停止治疗更有效,同时年龄大、使用较低浓度阿托品者停药反弹更小。因此,该研究建议亚洲儿童使用0.05%阿托品治疗应持续到第3a。由于近视一旦出现则很难控制其进展,因此预防近视的发生,即维持远视储备或临床前期近视状态十分重要。Fang等<sup>[5]</sup>评估给予临床前期近视儿童[等效球镜度(spherical equivalent, SE)-1.00~+1.00D]0.025%阿托品1a后近视的发生情况,研究显示0.025%阿托品可有效维持儿童临床前期近视状态并防止近视的发生。因此,对于近视风险大的儿童,预防性给予低浓度阿托品治疗具有一定的适用性。

## 2 阿托品控制近视的安全性

多项使用0.5%~1.0%阿托品的临床试验表明,阿托

品通过浓度依赖的方式延缓近视进展,因此,临床上使用的阿托品浓度需在疗效和副作用之间平衡<sup>[13-14,19-20]</sup>。0.01%阿托品显示出最佳的治疗指数,兼具调节性和持续性,尽管有研究认为1a内0.05%阿托品比0.01%阿托品显示出更好的近视抑制作用,且对视觉相关生活质量无不利影响,但仍需要更多研究佐证0.05%阿托品的长期疗效,尤其是其停药反弹的影响<sup>[4,21]</sup>。

阿托品作为睫状肌麻痹和散瞳剂,使用后可能会导致瞳孔扩大、畏光、调节力减弱、视近模糊、停药反弹、复发性过敏性睑缘炎等并发症,甚至使视网膜暴露于有害的紫外线或蓝光下<sup>[22]</sup>。使用低浓度阿托品后出现畏光等难以耐受的不良反应,会导致患者终止治疗<sup>[5]</sup>。瞳孔尺寸每增加1个单位,进入眼睛的光量就会成倍增加,这可能导致眩光和潜在的视网膜光损伤<sup>[11]</sup>。ATOM2 研究<sup>[11]</sup>中,在儿童使用阿托品2wk后即可出现明显的剂量相关瞳孔差异,0.01%组的瞳孔变化显著小于0.1%组和0.5%组,1~2a观察期内瞳孔大小与用药2wk后相似。LAMP 研究中,不同低浓度阿托品组中视(4lx)和明视(300lx)瞳孔直径均增加。瞳孔增大会导致畏光发生率增加。儿童使用1%阿托品后畏光发生率为100%,导致试验中途退出率较高(16%~58%)<sup>[23]</sup>。0.5%和0.25%阿托品使用后畏光发生率分别降至22%和7%,0.1%阿托品则没有<sup>[12]</sup>。研究者会酌情给予具有防紫外线功能的变色镜或太阳镜以最大程度地减少畏光和眩光<sup>[13,19]</sup>。在 ATOM2 研究中,仅有7%的受试者使用0.01%阿托品后因畏光要求使用变色眼镜<sup>[15]</sup>。

阿托品还可导致调节幅度和近视力的降低,因此儿童可能需要双焦点或渐进镜才能近距离阅读。0.01%、0.1%、0.5%阿托品使用2wk后,调节幅度分别降低4.90、12.90、13.60D,这可能意味着0.01%组的近视力没有受到显著损害,而其他两组则有明显异常,在1、2a内,调节幅度有所改善<sup>[11]</sup>。Tong等<sup>[24]</sup>报道1%阿托品可导致调节幅度从13.76D降至2.81D,理论上低度近视者3.00D调节力可满足普通近距离工作的需要。LAMP 研究<sup>[8]</sup>报道使用0.05%、0.025%、0.01%和安慰剂后调节幅度分别降低了1.98±2.82、1.61±2.61、0.26±3.04、0.32±2.91D,各组调节幅度降低均较小,不易影响视近工作,如调节幅度从12.00D降至10.00D,近点则由8.3cm增至10.0cm。

此外,阿托品可通过降低调节同时增加瞳孔大小影响高阶像差(higher-order aberration, HOA)<sup>[25]</sup>。Kuo等<sup>[25]</sup>研究比较短期使用0.25%阿托品对HOA的影响,结果显示阿托品可通过调节抑制引起球差增多,可能对近视进展有影响。未来研究可以关注低浓度阿托品对角膜、全眼HOA(如球差、彗差、三叶草差等)及视觉质量的影响。另有研究认为长期使用阿托品可能与眼压升高和青光眼的发生相关<sup>[4]</sup>,但临床研究报告阿托品治疗对儿童高血压没有影响<sup>[26]</sup>。同时,低浓度阿托品使用后不易造成干眼及对比敏感度的改变<sup>[27-28]</sup>。然而,停用低浓度阿托品后,患者的近视力、瞳孔大小和调节功能是否能完全恢复,这也是临床关注的问题之一。Chia等<sup>[16]</sup>发现瞳孔大小、调节、近视力在停药后均可恢复,0.01%组恢复更快。多项研究均报道较高浓度阿托品可更好地控制近视进展,但停药后更易反弹,浓度越高反弹也越快<sup>[16,29]</sup>。虽然存在这种反

弹作用,治疗组的近视进展延缓效果仍好于未治疗组,在治疗结束时降低剂量或频率可能有利于减少反弹效果,但尚无相关临床研究。

### 3 阿托品的使用时机

阿托品对近视控制效果明确,其使用时机比较重要。既往研究提出了阿托品剂量个性化的概念,尤其对于近视容易进展的患者<sup>[30-31]</sup>。ATOM 研究建议 0.01%阿托品可作为 6~12 岁近视儿童(尤其是前 1a 增长 0.50D 以上者)的一线治疗方式。该研究发现阿托品使用第 2a 比第 1a 更有效,所以最初治疗应至少持续 2a。如果对 0.01%阿托品有良好的反应(如第 2a 几乎无进展或进展<0.25D,尤其是年龄>13 岁的儿童),则可以停止使用 0.01%阿托品。如果随后近视增长加快,则可以重新使用阿托品。如果对阿托品的初始反应较为一般(如第 2a 进展 0.25~0.75D),则可考虑长期使用 0.01%阿托品,直到进展减慢至每年<0.25D。如果对阿托品反应较差(如第 2a 进展>0.75D),可能对更高剂量也没有反应,应停止使用阿托品<sup>[15]</sup>。针对 ATOM2 试验结果,有学者建议初始给予近视儿童 0.5%阿托品,然后在第 2a 改为 0.01%阿托品,为了减少停药后反弹,0.01%阿托品至少使用 3~4a,用至 16 或 17 岁近视趋于平稳<sup>[32]</sup>。LAMP 研究<sup>[18]</sup>建议亚洲儿童使用 0.05%阿托品治疗应持续到第 3a。欧洲眼科学会 2021 年指南指出,低浓度阿托品的使用频次或剂量可以个性化增加,如 0.01%阿托品可每天 2 次或使用 0.05%、0.1%、0.5%、1% 等更高浓度,当阿托品浓度增加时需要权衡其副作用,药物反应好则可以继续用药至十几岁,然后根据需要逐渐减量。然而,11%的儿童即使使用 0.5%低浓度阿托品,近视仍不可控的进展,此时则应考虑停止治疗或尝试其他治疗方式。在停止治疗后,需要再观察 6~12mo,以确保不再反弹<sup>[33]</sup>。阿托品用药时长取决于儿童屈光稳定年龄,近视在 7~12 岁儿童发展很快,在青春期逐渐减慢,平均稳定年龄为 15.6 岁,95%近视在 24 岁稳定<sup>[33]</sup>。低龄儿童阿托品治疗效果欠佳。有研究报道,低龄儿童或存在盘周萎缩弧的患者眼轴容易增长<sup>[34]</sup>。LAMP 研究<sup>[1]</sup>发现年龄是唯一与低浓度阿托品疗效相关的因素,在治疗时可考虑年龄因素,不考虑初始屈光度或父母近视情况,低龄儿童治疗时可给予较高浓度的阿托品,如 0.05%的阿托品,以达到与大龄儿童使用较低浓度同样的控制效果。

### 4 阿托品联合角膜塑形镜控制效果

0.01%阿托品可有效减缓近视屈光度的增长,但无法显著延缓眼轴增长<sup>[8,15-16]</sup>。前瞻性临床试验和荟萃分析表明,角膜塑形镜(orthokeratology, OK 镜)可抑制眼轴增长,尤其对高度近视患者效果更明显,其控制眼轴增长受屈光度影响而不受年龄影响<sup>[35]</sup>。OK 镜与局部低浓度阿托品(low-dose atropine with orthokeratology treatment, AOK)联用可能是一种更有效的近视控制策略,将两种治疗方案的优势结合起来,产生 1+1>2 的累加效应<sup>[36-37]</sup>。Huang 等<sup>[38]</sup>学者比较了 16 种药物和光学干预效果指出,AOK 是最有效的近视控制技术。一项荟萃分析结果显示,AOK 比 OK 镜能够更有效地延缓眼轴增长,尤其对于低度近视儿童控制效果佳,在高度近视中与 OK 镜作用相当<sup>[35,39]</sup>。同样,Kinoshita 等<sup>[40]</sup>观察 2a 的研究结果显示,低度近视(SE-1.00~-3.00D)儿童中 AOK 组和 OK 组眼

轴分别增长  $0.30\pm 0.22$ 、 $0.48\pm 0.22$ mm ( $P=0.005$ ),中度近视(SE-3.01~-6.00D)儿童中分别为  $0.27\pm 0.15$ 、 $0.25\pm 0.17$ mm ( $P=0.74$ ),表明 AOK 治疗对于延缓低度近视儿童眼轴增长有效。AOK 联合治疗后发现早期控制效果虽良好,但 6mo 后效果逐渐减弱<sup>[36]</sup>。Chen 等<sup>[41]</sup>分析配戴 OK 镜后眼轴仍然快速增长(眼轴增长每年超过 0.25mm)的儿童联合 0.01%阿托品治疗的有效性,观察 2a 结果显示对于快速近视进展者,AOK 能在短期内快速延缓眼轴增长,但是其控制近视的远期(3a)叠加效果等同于单用 OK 镜,分析原因可能为联合治疗后期阿托品受体已“饱和”。因此,存在年龄小、低度近视、单用 OK 镜眼轴增长过快(前 2a)、初始治疗(前 6mo)等情况时可考虑联合治疗。目前关于联合治疗的临床随机对照研究(RCT)仅有 9 例,研究时限为 6~24mo<sup>[37]</sup>,因此,未来仍需更多的研究进一步探索联合治疗的使用时机、持续时间、作用机制等<sup>[42]</sup>。

### 5 总结和展望

综上所述,低浓度阿托品可有效、安全地控制近视进展,可考虑在近视进展迅速的儿童中使用低浓度阿托品。但是低浓度阿托品使用的最佳浓度和长期治疗方案尚未确定,在临床工作中可根据儿童的年龄、屈光度、治疗效果、副作用情况、使用时限、是否存在近视进展等危险因素进行个性化治疗。未来研究仍需探索低浓度阿托品治疗对于病理性近视和高度近视视网膜病变的发生和进展是否具有治疗效果,阿托品联合角膜塑形镜治疗儿童近视的长期有效性和安全性等。

### 参考文献

- Li FF, Zhang YZ, Zhang XJ, et al. Age effect on treatment responses to 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine: low-concentration atropine for myopia progression study. *Ophthalmology* 2021; 128(8): 1180-1187
- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016; 123(5): 1036-1042
- Ganesan P, Wildsoet CF. Pharmaceutical intervention for myopia control. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; 5(6): 759-787
- Upadhyay A, Beuerman RW. Biological mechanisms of atropine control of myopia. *Eye Contact Lens* 2020; 46(3): 129-135
- Fang PC, Chung MY, Yu HJ, et al. Prevention of myopia onset with 0.025% atropine in premyopic children. *J Ocular Pharmacol Ther* 2010; 26(4): 341-345
- Kumaran A, Htoon HM, Tan D, et al. Analysis of changes in refraction and biometry of atropine- and placebo-treated eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(9): 5650-5655
- McBrien NA, Arumugam B, Gentle A, et al. The M4 muscarinic antagonist MT-3 inhibits myopia in chick: evidence for site of action. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011; 31(5): 529-539
- 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
- Gallego P, Martínez-García C, Pérez-Merino P, et al. Scleral changes induced by atropine in chicks as an experimental model of myopia. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012; 32(6): 478-484
- Sánchez-González JM, De-Hita-Cantalejo C, Baustita-Llamas MJ, et al. The combined effect of low-dose atropine with orthokeratology in pediatric myopia control: review of the current treatment status for myopia. *J Clin Med* 2020; 9(8): E2371

- 11 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
- 12 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
- 13 Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, *et al.* Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006; 113(12): 2285-2291
- 14 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
- 15 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
- 16 Chia A, Chua WH, Wen L, *et al.* Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(2): 451-457.e1
- 17 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
- 18 Yam JC, Zhang XJ, Zhang YZ, *et al.* Three-year clinical trial of low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: continued versus washout: phase 3 report. *Ophthalmology* 2022; 129(3): 308-321
- 19 Fan DS, Lam DS, Chan CK, *et al.* Topical atropine in retarding myopic progression and axial length growth in children with moderate to severe myopia: a pilot study. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51(1): 27-33
- 20 Song YY, Wang H, Wang BS, *et al.* Atropine in ameliorating the progression of myopia in children with mild to moderate myopia: a meta-analysis of controlled clinical trials. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27(4): 361-368
- 21 Chen CW, Yao JY. Efficacy and adverse effects of atropine for myopia control in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Ophthalmol* 2021; 2021: 4274572
- 22 Walline JJ. Myopia Control: A Review. *Eye Contact Lens* 2016; 42(1): 3-8
- 23 Yen MY, Liu JH, Kao SC, *et al.* Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Ann Ophthalmol* 1989; 21(5): 180-182, 187
- 24 Tong L, Huang XL, Koh ALT, *et al.* Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology* 2009; 116(3): 572-579
- 25 Kuo YS, Yen MY, Lin PY. Short-term effect of atropine on higher-order aberrations in myopic children. *J Chin Med Assoc* 2021; 84(4): 441-445
- 26 Lee CY, Sun CC, Lin YF, *et al.* Effects of topical atropine on intraocular pressure and myopia progression: a prospective comparative study. *BMC Ophthalmol* 2016; 16: 114
- 27 Cheng ZY, Mei JH, Cao SQ, *et al.* The effects of 0.01% atropine on adult myopes' contrast sensitivity. *Front Neurosci* 2021; 15: 624472
- 28 Zhao Q, Hao Q. Clinical efficacy of 0.01% atropine in retarding the progression of myopia in children. *Int Ophthalmol* 2021; 41(3): 1011-1017
- 29 Lin LX, Lan WZ, Liao YR, *et al.* Treatment outcomes of myopic anisometropia with 1% atropine. *Optom Vis Sci* 2013; 90(12): 1486-1492
- 30 Polling JR, Kok RGW, Tideman JWL, *et al.* Effectiveness study of atropine for progressive myopia in Europeans. *Eye (Lond)* 2016; 30(7): 998-1004
- 31 Shih KC, Chan TCY, Ng ALK, *et al.* Use of atropine for prevention of childhood myopia progression in clinical practice. *Eye Contact Lens* 2016; 42(1): 16-23
- 32 Galvis V, Tello A, Parra MM, *et al.* Re: Chia, *et al.*: Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops (Ophthalmology 2016; 123: 391-399). *Ophthalmology* 2016; 123(6): e40-41
- 33 Németh J, Tapasztó B, Aclimandos WA, *et al.* Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31(3): 853-883
- 34 Ye LY, Shi Y, Yin Y, *et al.* Effects of atropine treatment on choroidal thickness in myopic children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61(14): 15
- 35 Wang SZ, Wang J, Wang NL. Combined orthokeratology with atropine for children with myopia: a meta-analysis. *Ophthalmic Res* 2021; 64(5): 723-731
- 36 Tan Q, Ng AL, Choy BN, *et al.* One-year results of 0.01% atropine with orthokeratology (AOK) study: a randomised clinical trial. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020; 40(5): 557-566
- 37 王静怡, 谷天瀑, 李双成, 等. 0.01%阿托品联合角膜塑形镜对于延缓青少年近视进展的Meta分析. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2022; 24(1): 58-63
- 38 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
- 39 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
- 40 Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, *et al.* Efficacy of combined orthokeratology and 0.01% atropine solution for slowing axial elongation in children with myopia: a 2-year randomised trial. *Sci Rep* 2020; 10(1): 12750
- 41 Chen Z, Huang SM, Zhou JQ, *et al.* Adjunctive effect of orthokeratology and low dose atropine on axial elongation in fast-progressing myopic children-A preliminary retrospective study. *Cont Lens Anterior Eye* 2019; 42(4): 439-442
- 42 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