

不同浓度阿托品延缓近视儿童等效球镜度及眼轴长度效果的 Meta 分析

谷志明^{1,2}, 兰长骏^{1,2}, 钟维琪^{1,2}, 李小禹^{1,2}, 向小玲^{1,2}, 廖 莹^{1,2}

引用: 谷志明, 兰长骏, 钟维琪, 等. 不同浓度阿托品延缓近视儿童等效球镜度及眼轴长度效果的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2022;22(10):1671-1677

基金项目: 四川省医学科研课题计划项目 (No. S20016); 南充市市校科技战略合作专项 (No. 22SXFWD0003)

作者单位: ¹(637000) 中国四川省南充市, 川北医学院附属医院眼科; ²(637000) 中国四川省南充市, 川北医学院眼视光医学院

作者简介: 谷志明, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼视光学。

通讯作者: 廖莹, 女, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 川北医学院眼视光医学院副院长, 川北医学院附属医院眼科副主任, 研究方向: 眼视光学. aleexand@163.com

收稿日期: 2022-01-15 修回日期: 2022-09-11

摘要

目的: 系统评价眼用 0.01%、0.025% 和 0.05% 阿托品对于近视儿童等效球镜度及眼轴长度的影响。

方法: 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献数据库中从建库至 2022-05 期间发表的关于 0.01%、0.025% 和 0.05% 阿托品进行近视控制的研究。使用 Cochrane 手册对纳入文献进行偏倚风险评价及质量评价, 并使用 Revman 5.4 软件进行 Meta 分析, 利用 STATA12.0 软件检测发表偏倚。

结果: 共计纳入 6 篇文献 1239 眼, 其中 5 项为随机对照试验, 1 项为病例对照研究。Meta 分析显示, 0.025% 阿托品对 SE 及 AL 的抑制效果好于 0.01% 阿托品 (SE: $WMD = -0.15$, 95% $CI: -0.23 \sim -0.06$, $P < 0.001$; AL: $WMD = 0.07$, 95% $CI: 0.03 \sim 0.10$, $P < 0.001$)。0.05% 阿托品对 SE 及 AL 抑制效果好于 0.01% 阿托品 (SE: $WMD = -0.35$, 95% $CI: -0.44 \sim -0.26$, $P < 0.001$; AL: $WMD = 0.16$, 95% $CI: 0.12 \sim 0.20$, $P < 0.001$)。0.05% 阿托品对 SE 及 AL 增加的抑制效果好于 0.025% 阿托品 (SE: $WMD = -0.20$, 95% $CI: -0.28 \sim -0.11$, $P < 0.001$; AL: $WMD = 0.09$, 95% $CI: 0.06 \sim 0.12$, $P < 0.001$)。

结论: 0.05% 阿托品对 SE 及 AL 的控制效果优于 0.025% 及 0.01% 阿托品, 但长期使用的副作用仍有待进一步观察。

关键词: 浓度; 阿托品; 眼液; 近视; Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.10.15

Meta - analysis of the effect of different concentrations of atropine inhibiting spherical equivalent degree and axial length of myopia in children

Zhi - Ming Gu^{1,2}, Chang - Jun Lan^{1,2}, Wei - Qi Zhong^{1,2}, Xiao - Yu Li^{1,2}, Xiao - Ling Xiang^{1,2}, Xuan Liao^{1,2}

Foundation items: Scientific Research Project of Sichuan Medical Association (No.S20016); Special Project of City-School Science and Technology Strategic Cooperation of Nanchong (No. 22SXFWD0003)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China;

²Medical School of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xuan Liao. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Medical School of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. aleexand@163.com

Received: 2022-01-15 Accepted: 2022-09-11

Abstract

• **AIM:** To systematically evaluate the effects of 0.01%, 0.025% and 0.05% ophthalmic atropine on the change of spherical equivalent (SE) degree and axial length (AL) of myopic children.

• **METHODS:** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Database, VIP and CBM were searched for all publications related to 0.01%, 0.025% and 0.05% atropine to control myopia simultaneously. The publication time is from the database construction to May 2022. The Cochrane handbook was used to evaluate the risk of bias and quality of the included literature, STATA12.0 was used to detect publication bias and Revman5.4 software was used for Meta-analysis.

• **RESULTS:** A total of 6 literatures (1 239 eyes) were included, with 5 randomized controlled trials and 1 case-control study. Meta-analysis results showed that 0.025% atropine had better inhibitory effect on SE and AL than 0.01% atropine (SE: $WMD = -0.15$, 95% $CI: -0.23 \sim -0.06$, $P < 0.001$; AL: $WMD = 0.07$, 95% $CI: 0.03 \sim 0.10$, $P < 0.001$). The inhibitory effect of 0.05% atropine on SE and AL was

better than 0.01% atropine (SE: $WMD = -0.35$, 95% CI : -0.44 – -0.26 , $P < 0.001$; AL: $WMD = 0.16$, 95% CI : 0.12 – 0.20 , $P < 0.001$). The inhibitory effect of 0.05% atropine on SE and AL increase was better than 0.025% atropine (SE: $WMD = -0.20$, 95% CI : -0.28 – -0.11 , $P < 0.001$; AL: $WMD = 0.09$, 95% CI : 0.06 – 0.12 , $P < 0.001$).

• **CONCLUSION:** The concentration of 0.05% atropine is superior to 0.01% and 0.025% atropine in the control of SE and AL. However, the side effects of long-term use remain to be observed.

• **KEYWORDS:** concentration; atropine; eye drops; myopia; Meta-analysis

Citation: Gu ZM, Lan CJ, Zhong WQ, et al. Meta-analysis of the effect of different concentrations of atropine inhibiting spherical equivalent degree and axial length of myopia in children. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(10):1671–1677

0 引言

近视是一种常见的屈光状态异常,多与眼轴长度(axial length, AL)改变有关,可增加黄斑变性、视网膜脱离、白内障、开角型青光眼等疾病的风险,甚至严重损害视力^[1]。近年来,近视在全球范围有广泛流行的趋势;预计到2050年近视人口将达到全球总人口的50%,其中高度近视患者将占全球总人口的9.8%;每年用于矫正近视及治疗其并发症的经费巨大,极大地增加社会经济负担。因此,控制近视发展以降低其所致视力损伤显得尤为重要^[2]。最近的一项荟萃分析表明,多种手段均可通过抑制AL变化而有效控制近视发展,尤其以抗胆碱药物效果明显^[3]。而作为控制近视常用的抗胆碱药物,阿托品的疗效倍受关注。后续研究发现0.01%阿托品具有较好的近视控制效果,且副作用和反弹最小,因此开始应用于临床^[4–8]。

然而,近视发生年龄、初始近视度数及父母是否患有近视等多种因素均可影响近视控制的效果。最近研究发现0.01%阿托品对初始近视度数较低以及父母没有近视的儿童效果较好;初始近视度数较高或者父母患有近视可能导致其效果下降,近视年龄较小的儿童需要更高浓度的阿托品才可以达到接受较低浓度的大龄儿童类似的功效^[9–11]。Yam等^[12]在比较了0.05%、0.025%和0.01%阿托品控制近视的效果后,发现0.05%阿托品优于0.01%及0.025%阿托品,且儿童对其具有较好的耐受性。但目前多处于小样本的临床探索阶段,其应用效果尚缺乏系统的评价。本文采用Meta分析的方法对已发表的关于0.01%、0.025%和0.05%阿托品控制近视效果的临床研究进行定量评价,以期为临床实践提供循证依据。

1 资料和方法

1.1 资料 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献数据库中从建库至2022-05期间发表的关于0.01%、0.025%和0.05%阿托品进行近视控制的研究。语言限定为中文及英文。英文检索关键词包括myopia、atropine、axial、refractive error的主题词、副主题词及自由词。中文

检索关键词包括:近视、阿托品、眼轴长度、屈光度的主题词及自由词。纳入标准:(1)研究选取随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)及病例对照研究;(2)研究对象年龄 < 18 岁;(3)干预措施包括0.01%、0.025%与0.05%三种浓度阿托品的其中任意两种;(4)结局指标为等效球镜(SE)和AL,且基线数据与干预后的变化值等指标完整;(5)随访周期 ≥ 12 mo。排除标准:(1)仅进行了0.01%、0.025%或0.05%其中一种浓度的研究;(2)无法获取全文或无法提取数据的文献;(3)会议报告文献。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选流程和资料提取 文献检索由两位独立的研究人员进行。初筛时,研究人员通过阅读文献题目及摘要,剔除重复文献、会议论文、病例报告、综述等与研究目的不符的文献。后续对剩余文献进行全文阅读,依据纳入及排除标准进行二次筛选。最终根据两名研究人员所筛选文献进行交叉比较,确定最终纳入本研究的文献,并进行资料提取。如果数据提取过程中出现异质性较大的文献,则交由第三位研究人员确定是否提取相关数据。资料信息包括作者、国家及地区、出版年份、研究类型、研究对象年龄、样本量、干预措施、研究时长、基线SE及AL、干预后SE及AL相关数据。

1.2.2 文献质量评价 利用《Cochrane 干预措施系统评价手册》从随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据完整性、选择性研究报告及其他偏倚来源等方面对文献的偏倚风险及质量进行评价。

统计学分析:采用Revman5.4软件完成Meta分析。根据文献中提取的计量资料均值 \pm 标准差,计算加权均数差(weighted mean differences, WMD)和95%置信区间(confidence intervals, CI)作为不同浓度阿托品对AL和SE的变化效应值指标,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。使用Q统计量及 I^2 值判断不同研究间的异质性;若 $P > 0.05$ 或 $I^2 \leq 50\%$ 表明各项研究间的异质性不具有统计学意义,使用固定效应模型进行分析;若 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$ 表明各项研究的异质性具有统计学意义,使用随机效应模型进行分析。采用STATA12.0软件进行Egger检验对纳入文献潜在的发表偏倚进行评价,并用漏斗图体现。

2 结果

2.1 文献检索结果 在8个数据库中,共检索出相关文献2699篇,其中英文文献1253篇;中文文献1446篇。先剔除重复文献,再阅读标题和摘要,排除综述、会议论文、病例报告、无法获取全文以及无法进行数据提取等与纳入标准不符的文献,最终纳入6篇文献,其中英文文献4篇,中文文献2篇。文献筛选流程图见图1。

2.2 纳入研究基本特征及文献偏倚质量评价 符合纳入标准的6篇文献^[12–17]中,5篇为RCT^[12, 14–17],1篇为病例对照研究^[13]。研究基本特征见表1。

文献质量评价图2结果显示,5项RCT均采用了随机分配原则,并排除失访病例对结局指标的影响,结局报道完整,因此偏倚风险较低^[12, 14–17]。而Tsai等^[13]采用病例对照研究,且治疗方式由患者或其监护人了解清楚研究目的后自行选择,因此导致出现较高的偏倚风险。

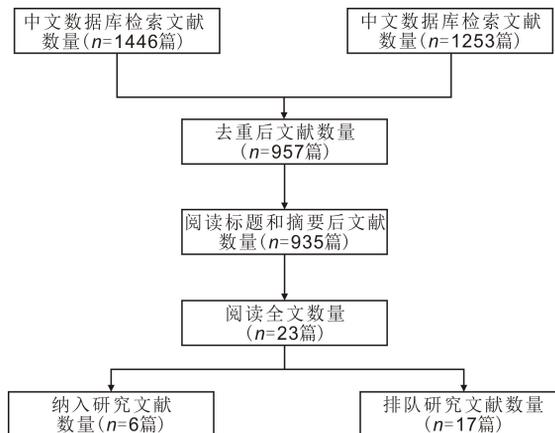


图1 文献筛选流程图。

表1 纳入研究基本特征

作者	年份	国家地区	研究类型	屈光度范围	年龄(岁)	阿托品眼液浓度	眼数	SE ($\bar{x} \pm s, D$)	AL ($\bar{x} \pm s, mm$)	随访周期(mo)
Yam 等 ^[12]	2019	中国香港	RCT	球镜度数 $\leq -1.00D$ 散光 $\geq -2.50D$	4~12	0.01%	110	-3.77 \pm 1.85	24.70 \pm 0.99	12
						0.025%	108	-3.71 \pm 1.85	24.86 \pm 0.95	
						0.05%	109	-3.98 \pm 1.69	24.85 \pm 0.90	
Tsai 等 ^[13]	2020	中国台湾	病例对照研究	SE $\leq -1.00D$	8~18	0.01%	36	-2.62 \pm 1.84	24.36 \pm 1.07	12, 24
						0.05%	36	-2.39 \pm 1.54	24.11 \pm 0.77	
Yam 等 ^[14]	2020	中国香港	RCT	SE $\leq -1.00D$	4~12	0.01%	91	-3.99 \pm 1.94	24.78 \pm 1.02	12, 24
						0.05%	93	-3.93 \pm 1.63	24.88 \pm 0.91	
张立新等 ^[15]	2019	中国	RCT	-6.00D \leq SE $\leq -1.00D$	7~15	0.01%	60	2.38 \pm 1.19	24.69 \pm 1.91	12
Li 等 ^[16]	2020	中国香港	RCT	球镜度数 $\leq -1.00D$ 散光 $\geq -2.50D$	4~12	0.01%	97	-3.95 \pm 1.90	24.79 \pm 1.02	12
						0.05%	91	3.83 \pm 1.81	24.92 \pm 0.89	
蔡剑茹等 ^[17]	2021	中国	RCT	-6.00D \leq SE $\leq -1.00D$	6~12	0.01%	80	3.52 \pm 1.37	-	24
						0.25%	80	3.48 \pm 1.43	-	

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 0.01%及0.025%阿托品对SE及AL影响的Meta分析 共3项研究^[12, 14, 16]对0.01%及0.025%阿托品用药后SE的变化进行研究,各项研究间无异质性($P=0.86, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果表明0.025%阿托品对SE抑制效果优于0.01%阿托品,差异有统计学意义($WMD=-0.15, 95\%CI:-0.23\sim-0.06, P<0.001$),见图3A。

共4项研究^[12, 14, 16-17]对0.01%和0.025%阿托品用药后AL变化的进行研究,各研究间无异质性($P=0.98, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示0.025%阿托品比0.01%阿托品更能有效抑制AL增长,差异有统计学意义($WMD=0.07, 95\%CI:0.03\sim0.10, P<0.001$)。其中,3项研究^[12, 14, 16]的随访周期为12mo,2项研究^[14, 17]的随访周期为24mo。亚组分析显示,用药12mo亚组无异质性($P=0.97, I^2=0\%$),固定效应模型分析显示AL变化差异有统计学意义($WMD=0.07, 95\%CI:0.03\sim0.11, P<0.001$);用药24mo亚组无异质性($P=0.53, I^2=0\%$),固定效应模型分析显示AL变化差异无统计学意义($WMD=0.07, 95\%CI:-0.01\sim0.15, P=0.09$),见图3B。

2.3.2 0.01%及0.05%阿托品对SE及AL影响的Meta分析 共3项研究^[12, 14-16]对0.01%及0.05%阿托品用药后SE变化的进行研究,分析发现各研究间无异质性($P=0.09, I^2=50\%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示0.05%阿托品比0.01%阿托品更能有效抑制SE增加,差异有统计学意义($WMD=-0.35, 95\%CI:-0.44\sim-0.26, P<0.001$)。其中4项研究^[12, 14-16]随访周期为12mo,1项研究^[14]随访周期为24mo。亚组分析结果表明,12mo组无异质性($P=0.21, I^2=34\%$),采用固定效应模型分析显示SE变化的差异有统计学意义($WMD=-0.32, 95\%CI:-0.41\sim-0.23, P<0.001$);24mo组无异质性($P<0.001$),固定效应模型分析表明SE变化的差异有统计学意义($WMD=-0.57, 95\%CI:-0.82\sim-0.32, P<0.001$),见图4A。

共5项研究^[12-16]对0.01%及0.05%阿托品用药后AL变化的进行研究,异质性检验表明各研究间无异质性($P=0.73, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果显示0.05%阿托品比0.01%阿托品更能有效抑制近视AL增加,差异有统计学意义($WMD=0.16, 95\%CI:0.12\sim0.20, P<0.001$)。其中5项研究^[12-16]随访周期为12mo,2项研究^[13-14]随访周期为24mo。根据随访时间进行亚组分析显

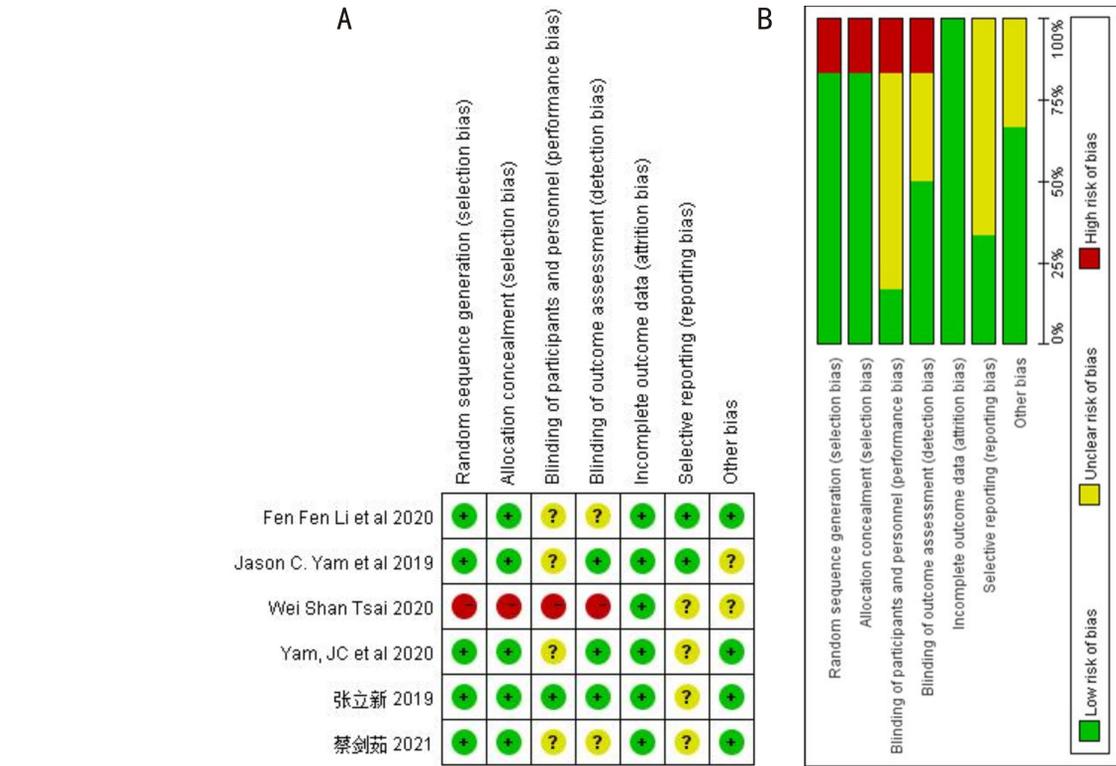


图2 文献质量评价图 A: 偏倚风险总结图; B: 偏倚风险百分图。

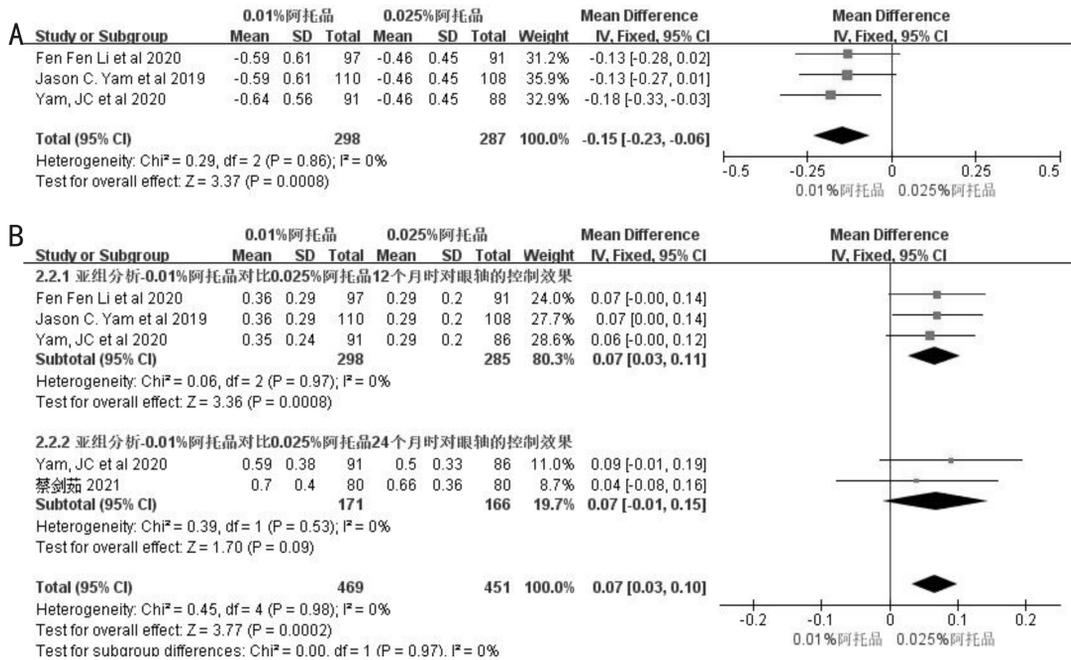


图3 0.01%及0.025%阿托品对SE及AL影响的Meta分析 A: SE; B: AL。

示, 12mo组无异质性 ($P = 0.58$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析表明 AL 变化差异有统计学意义 ($WMD = 0.15$, $95\%CI: 0.11 \sim 0.19$, $P < 0.001$); 24mo组无异质性 ($P = 1.00$, $I^2 = 0\%$), 固定效应模型分析表明 AL 变化差异有统计学意义 ($WMD = 0.20$, $95\%CI: 0.10 \sim 0.30$, $P < 0.001$), 见图4B。

2.3.3 0.025%及0.05%阿托品对SE及AL影响的Meta分析 共3项研究^[12, 14, 16]对0.025%及0.05%阿托品用药后SE变化的进行研究, 异质性检验提示无异质性 ($P = 0.98$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果表明0.025%阿托品对SE抑制效果差于0.05%阿托品, 差异有统计学意义 ($WMD = -0.20$, $95\%CI: -0.28 \sim -0.11$, $P <$

0.001), 见图5A。

共4项研究^[12, 14, 16-17]对0.025%及0.05%阿托品用药后AL变化的进行研究, 各研究间无异质性 ($P = 0.93$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示0.05%阿托品比0.025%阿托品更能有效抑制近视AL增加, 差异有统计学意义 ($WMD = 0.09$, $95\%CI: 0.06 \sim 0.12$, $P < 0.001$)。其中, 3项研究^[12, 14, 16]随访周期为12mo, 2项研究^[14, 17]随访周期为24mo。亚组分析显示, 12mo组研究间无异质性 ($P = 1.00$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示AL变化差异有统计学意义 ($WMD = 0.09$, $95\%CI: 0.05 \sim 0.13$, $P < 0.001$); 24mo组研究间无异质性 ($P = 0.37$, $I^2 = 0\%$), 固定效应模型分析显示AL变化差异有统计学

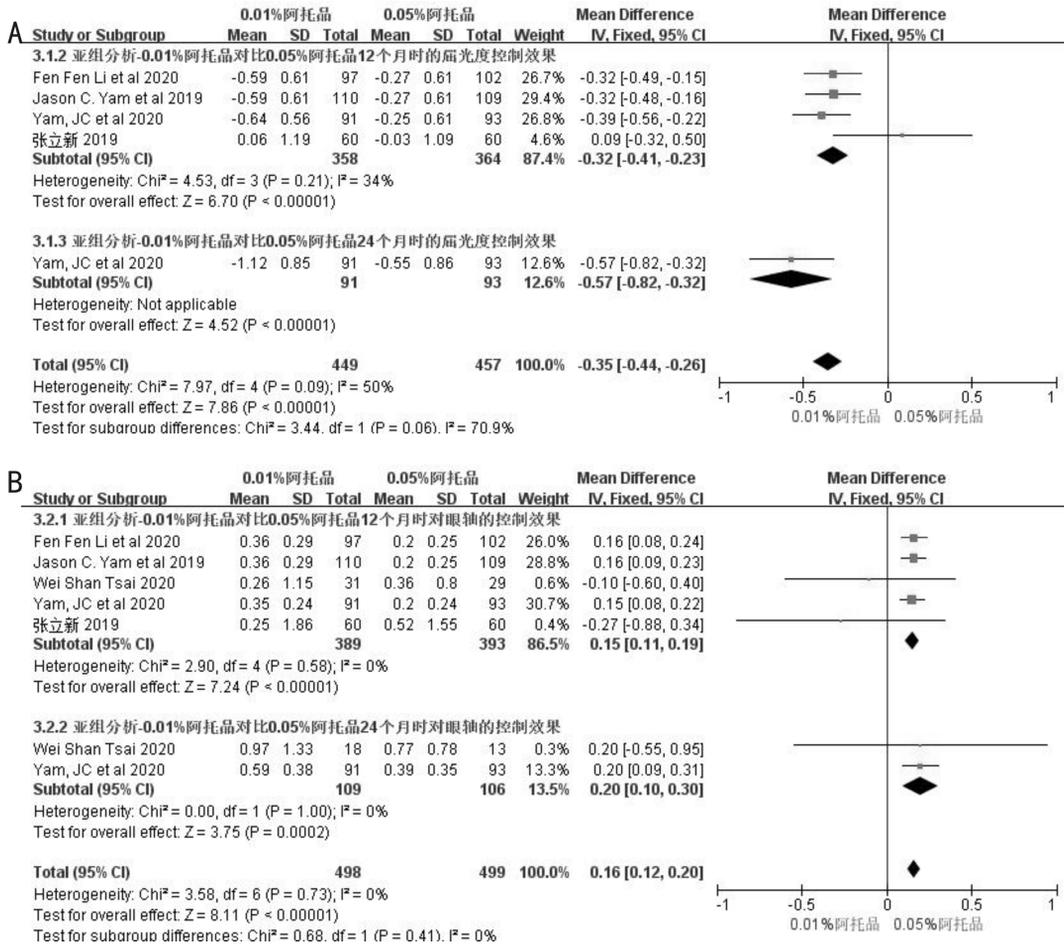


图4 0.01%及0.05%阿托品对SE及AL影响的Meta分析 A: SE;B: AL。

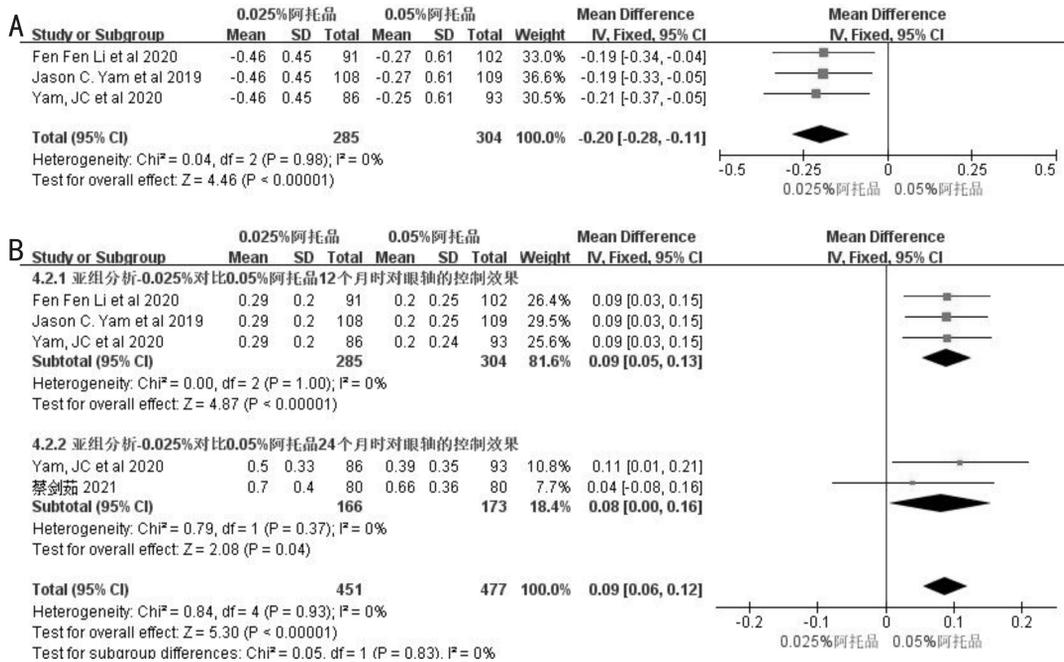


图5 0.025%及0.05%阿托品对SE及AL影响的Meta分析 A: SE;B: AL。

意义 ($WMD = 0.08$, $95\% CI: 0.00 \sim 0.16$, $P < 0.001$), 见图5B。

2.4 敏感性分析 对纳入本研究的6项研究^[12-17]中SE及AL变化进行敏感性分析,逐一剔除后对比剔除前的研究结果显示SE的合并效应量较为稳定,仅有Li等^[16]和Yam等^[12, 14]的研究在删除后导致AL合并效应量异质性

增加,但所有变化差异均无统计学意义(表2)。

2.5 不同结局指标的发表偏倚 采用STATA12.0软件进行Egger检验对SE和AL变化差值的发表偏倚进行分析。结果显示,0.01%与0.025%阿托品组SE及AL变化差值均不存在发表偏倚(SE: $t = -1.11$, $P = 0.467$; AL: $t = -1.59$, $P = 0.253$)。0.025%与0.05%阿托品组SE及AL变化差值

表2 不同结局指标的敏感性分析

结局指标	剔除文献	MD	95%CI	Z	P	I ² (%)
AL	Yam 等 ^[12]	0.15	0.10~0.20	5.73	<0.001	11
	Tsai 等 ^[13]	0.15	0.11~0.19	7.45	<0.001	0
	Yam 等 ^[14]	0.15	0.10~0.20	6.02	<0.001	12
	张立新等 ^[15]	0.15	0.11~0.19	7.44	<0.001	0
	Li 等 ^[16]	0.14	0.10~0.19	6.09	<0.001	8
	蔡剑茹等 ^[17]	0.17	0.12~0.21	6.99	<0.001	0
SE	Yam 等 ^[12]	-0.33	-0.45~-0.22	5.70	<0.001	0
	Yam 等 ^[14]	-0.30	-0.42~-0.19	5.27	<0.001	0
	张立新等 ^[15]	-0.34	-0.44~-0.25	6.98	<0.001	0
	Li 等 ^[16]	-0.33	-0.45~-0.22	5.82	<0.001	0

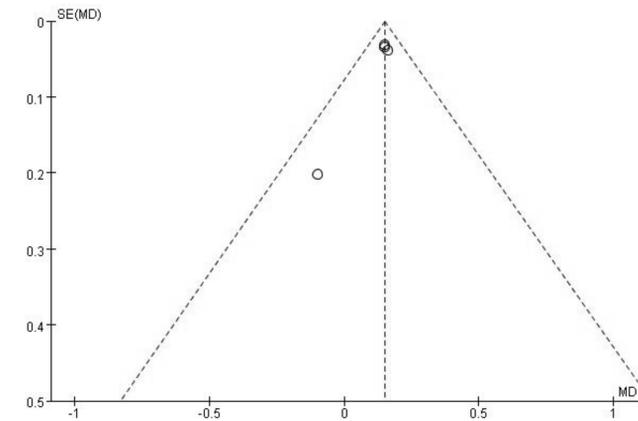


图6 漏斗图所示 AL 变化差值发表偏倚。

也不存在发表偏倚 (SE: $t = -1.16$, $P = 0.454$; AL: $t = 0.85$, $P = 0.55$)。0.01%与0.05%阿托品组 SE 变化差值不存在发表偏倚 ($t = 1.94$, $P = 0.192$), 而 AL 变化存在发表偏倚 ($t = -3.88$, $P = 0.03$), 见图 6, 原因可能是由于部分研究样本量较少, 且纳入研究的基线数据差异较大所致。

3 讨论

目前控制近视的方法如框架眼镜、角膜接触镜和药物中, 以阿托品为代表的毒蕈碱受体拮抗剂被认为是比较有效的手段^[3]。自上世纪 70 年代发现阿托品对近视的控制作用以来^[18], 已有多项临床研究对其控制近视的效果进行了观察。早期研究发现不同程度近视儿童在使用 1% 阿托品后, SE 和 AL 增速均明显放缓, 近视进展速度减慢^[4, 19]。后续研究证实阿托品眼液呈浓度依赖方式控制近视, 其近视的控制疗效与浓度正相关。Tong 等^[20]应用 1% 阿托品眼液于近视患者 2a 后, 发现其可以有效抑制 SE 和 AL 增加; 但在停药后 1a 内, 阿托品组的 SE 进展 ($-1.14 \pm 0.80D$) 明显高于安慰剂组 ($-0.38 \pm 0.39D$), 表明停药后可引起近视反弹。Chia 等^[21]使用 0.01%、0.1% 和 0.5% 的较低浓度阿托品后, 观察到阿托品的近视控制效果与浓度正相关, 但停药后 1a 内 AL 分别增加了 0.19 ± 0.13 、 0.33 ± 0.18 和 $0.33 \pm 0.20mm$, 进一步提示阿托品浓度也是影响近视反弹效应以及不良反应发生率的主要因素。一项为期 5a 的研究证实了阿托品眼液以浓度依赖性方式减缓近视的进展, 而只有 0.01% 阿托品在有效控制近视的

同时, 并未引起眼压增高、过敏、调节力及瞳孔大小改变等无法耐受的不良反应出现^[22], 表明低浓度阿托品可能是控制近视发展的较好选择。后续大量研究也证实在不同时长内使用 0.01% 阿托品均显示出优于框架眼镜的近视控制效果, 且未导致眼压增高以及干眼等不良反应出现^[5, 7, 23-26] 提示局部使用 0.01% 阿托品可在有效抑制近视发展的同时减少不良反应发生, 因此被推荐用于临床^[6, 21-22, 27]。

然而, 近年来的部分研究发现近视年龄过早、初始近视度数较高以及遗传等多种因素均可导致 0.01% 低浓度阿托品的近视控制效果下降^[9-11], 表明 0.01% 阿托品可能对于部分近视儿童并非最佳选择, 因此寻找近视控制效果更好, 适用人群更广的阿托品浓度则显得尤为重要。符爱存等^[28]发现 0.02% 阿托品的近视控制效果优于 0.01% 阿托品, 且不良反应发生率并无明显差异。随着阿托品临床实验的大量开展, 0.025% 及 0.05% 低浓度阿托品的近视控制效果也受到学者关注。Yam 等^[12, 14]观察了 0.01%、0.025%、0.05% 三种浓度阿托品的疗效, 发现 0.05% 阿托品在控制近视青少年的 SE 增加及 AL 增长方面均优于其他两个浓度的阿托品, 且未导致明显影响生活的不良反应, 表明儿童对于 0.05% 阿托品也具有较好的耐受性。尽管目前已有许多研究对 0.01% 阿托品控制近视的功效进行了观察, 并发现其可以有效延缓近视发展, 但未对其他低浓度阿托品以及更长时间干预后的近视控制效果进行分析。此外, 关于 0.01%、0.025% 及 0.05% 阿托品的研究样本量较小, 应用效果尚缺乏系统的评价。因此本研究对已发表的关于 0.01%、0.025%、0.05% 阿托品控制近视效果的临床研究进行 Meta 分析, 且随访周期最长至 24mo。通过合并研究数据后发现, 0.05% 阿托品对近视儿童 SE 及 AL 抑制效果均优于 0.01% 及 0.025%, 且差异均具有统计学意义 ($P < 0.001$), 浓度越高则近视增幅越小; 进一步亚组分析发现, 随着干预时间的延长, 阿托品的近视控制功效也得以增强。

但本研究存在一定的局限性: (1) 目前关于 0.01%、0.025% 及 0.05% 阿托品控制近视效果的相关文献较少, 一定程度上影响结论的准确性; (2) 病例对照研究可能出现选择性报告结论, 导致结果可靠性降低; (3) 纳入研究的样本量差异大, 可能引起结果改变; (4) 有报道发现使用

0.01%、0.025%、0.05%阿托品后均出现了瞳孔散大、调节能力变化等不良反应^[29],但现有研究关于相关药物副作用的报告数量较少,对其不良反应的发生率未进行明确叙述,因此无法纳入不良反应进行分析。

综上所述,现有证据支持局部使用0.05%阿托品抑制近视儿童SE及AL增长的效果优于0.01%及0.025%阿托品,但在评价其他结局指标方面缺乏足够的证据,尚需更多设计严格的研究以增加证据的强度。因此,后续还需要足够数量的大样本量随机对照试验,对使用不同浓度阿托品控制近视疗效及副作用等进行全面的综合评价,充分避免目前存在的局限性,才能为近视防控提供更有意义的循证医学证据。

参考文献

- 1 Haarman A, Enthoven CA, Tideman J, et al. The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61(4):49
- 2 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
- 3 Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1:D4916
- 4 Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006;113(12):2285-2291
- 5 Yu TC, Wu TE, Wang YS, et al. A STROBE-compliant case-control study: Effects of cumulative doses of topical atropine on intraocular pressure and myopia progression. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(48):e22745
- 6 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
- 7 Wu TE, Yang CC, Chen HS. Does atropine use increase intraocular pressure in myopic children? *Optom Vis Sci* 2012;89(2):E161-E167
- 8 Gong Q, 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
- 9 Li FF, Zhang Y, Zhang X, 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
- 10 Zhang X, Wang Y, Zhou X, et al. Analysis of Factors That May Affect the Effect of Atropine 0.01% on Myopia Control. *Front Pharmacol* 2020;11:1081
- 11 Clark TY, Clark RA. Atropine 0.01% Eyedrops Significantly Reduce the Progression of Childhood Myopia. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(9):541-545
- 12 Yam JC, Jiang Y, 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
- 13 Tsai WS, Wang JH, Chiu CJ. A comparative study of orthokeratology and low-dose atropine for the treatment of anisomyopia in children. *Sci Rep* 2020;10(1):14176
- 14 Yam JC, Li FF, Zhang X, 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
- 15 张立新, 刘辉焜, 朱国平, 等. 不同低浓度阿托品制剂对青少年近视防控效果及安全性探析. *国际医药卫生导报* 2019;24:4002-4006
- 16 Li FF, Kam KW, Zhang Y, et al. Differential Effects on Ocular Biometrics by 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine: Low-Concentration Atropine for Myopia Progression Study. *Ophthalmology* 2020;127(12):1603-1611
- 17 蔡剑茹, 李俊杰, 熊遥佳, 等. 不同浓度阿托品在儿童近视控制中的作用. *南通大学学报(医学版)* 2021;41(2):191-193
- 18 Gimbel HV. The control of myopia with atropine. *Can J Ophthalmol* 1973;8(4):527-532
- 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 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
- 21 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
- 22 Chia A, Lu Q S, 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
- 23 姜瑾. 角膜塑形镜、低浓度阿托品与框架眼镜控制青少年近视的疗效比较. *国际眼科杂志* 2018;18(7):1349-1352
- 24 Cheng J, Yang Y, Kong X, et al. The Effect of 0.01% Atropine Eye Drops on the Ocular Surface in Children for the Control of Myopia-The Primary Results from a Six-Month Prospective Study. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:735-740
- 25 Zhao F, Ma JX. Will the long-term use of atropine eye drops in children increase the risk of dry eye? *Med Hypotheses* 2019;132:109331
- 26 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
- 27 Wei S, Li SM, An W, 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
- 28 符爱存, 荣军博, 王卫群, 等. 0.01%与0.02%阿托品滴眼液对青少年近视控制效果的随机对照研究. *中华实验眼科杂志* 2022;40(3):253-259
- 29 Joachimsen L, Farassat N, Bleul T, et al. Side effects of topical atropine 0.05% compared to 0.01% for myopia control in German school children: a pilot study. *Int Ophthalmol* 2021;41(6):2001-2008