

## · 临床研究 ·

# 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

钟梅<sup>1</sup> 吕勇<sup>1</sup> 符爱存<sup>1</sup> 张俊杰<sup>2</sup> 魏丽<sup>1</sup> 赵兵新<sup>1</sup> 王卫群<sup>1</sup>

<sup>1</sup>郑州大学第一附属医院眼科 450000; <sup>2</sup>河南省眼科研究所 河南省立眼科医院, 郑州 450003

通信作者: 符爱存, Email: 109848196@qq.com

**【摘要】** 目的 评价质量分数 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的影响, 分析瞳孔直径和调节幅度变化的相关因素。方法 采用前瞻性随机对照研究设计, 纳入 2016 年 6—10 月在郑州大学第一附属医院就诊并完成 1 年随访的近视儿童 193 例 193 眼, 均取右眼进行分析。按照随机数字表法分为 3 个组, 0.01% 阿托品组 72 例, 0.02% 阿托品组 74 例, 均配戴全矫单光框架眼镜, 同时睡前双眼 0.01% 或 0.02% 阿托品滴眼液各 1 滴; 对照组 80 例, 仅戴全矫单光框架眼镜。给药前和给药后 4、8 和 12 个月测量受试者瞳孔直径和调节幅度。结果 各组患者基线瞳孔直径和调节幅度比较, 差异均无统计学意义 ( $F=9.321, P=0.820; F=13.209, P=0.220$ )。给药后 12 个月, 0.01% 阿托品组、0.02% 阿托品组和对照组瞳孔直径分别增大 0.75、0.84 和 0.02 mm。各组不同时间点瞳孔直径比较, 差异均有统计学意义 ( $F_{\text{分组}}=2.168, P=0.013; F_{\text{时间}}=2.139, P=0.015; F_{\text{交互作用}}=2.148, P=0.001$ )。0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组用药后 4、8 和 12 个月瞳孔直径均较用药前增大, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.001$ )。对照组瞳孔直径稳定。用药 12 个月, 0.01% 阿托品组、0.02% 阿托品组和对照组调节幅度分别降低 1.25、1.12 和 0.28 D。各组不同时间点调节幅度比较, 差异均有统计学意义 ( $F_{\text{分组}}=18.346, P=0.034; F_{\text{时间}}=1.823, P=0.002; F_{\text{交互作用}}=3.239, P=0.023$ )。0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组用药后 4、8 和 12 个月调节幅度均明显低于用药前, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。对照组调节幅度稳定。经线性回归分析, 阿托品组的瞳孔直径变化量与年龄、基线瞳孔直径和眼轴长度增加量呈线性相关 ( $\beta=0.06, P=0.019; \beta=-0.44, P<0.001; \beta=-0.37, P=0.045$ )。阿托品组的调节幅度变化量与基线调节幅度呈线性相关 ( $\beta=-0.71, P<0.001$ )。结论 0.01% 和 0.02% 阿托品滴眼液对近视儿童的瞳孔直径和调节幅度影响无明显差异。

**【关键词】** 儿童; 近视; 阿托品/低浓度; 调节幅度; 瞳孔直径; 随机、双盲、临床对照试验

**基金项目:** 河南省卫健委医学科技攻关项目 (201602073); 河南省科技厅重点研发与推广专项项目 (201801591); 河南省教育厅高等学校重点科研项目 (19A320066)

**临床试验注册:** 中国临床试验注册中心, ChiCTR-IPD-16008844

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.009

## Effects of 0.01% and 0.02% atropine eye drops on pupil diameter and accommodation amplitude in myopic children: one-year randomized, double blind, controlled trial

Zhong Mei<sup>1</sup>, Lyu Yong<sup>1</sup>, Fu Aicun<sup>1</sup>, Zhang Junjie<sup>2</sup>, Wei Li<sup>1</sup>, Zhao Bingxin<sup>1</sup>, Wang Weiqun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; <sup>2</sup>Henan Eye Institute, Henan Eye Hospital, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Fu Aicun, Email: 109848196@qq.com

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effects of 0.01% and 0.02% atropine on pupil diameter (PD) and accommodation amplitude (AMP) in myopic children and analyze its relation factors. **Methods** A prospective randomized controlled trial design was adopted. One hundred and ninety-three myopia children were included from June to October, 2016 in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, all the children completed one-year follow-up. All the children were divided into three groups randomly, with 72, 74 and 80 myopic children in 0.01% atropine group, 0.02% atropine group and control group, respectively. The myopic children in 0.01% atropine group

and 0.02% atropine group wore single-vision spectacle lenses and were treated with 0.01% and 0.02% atropine eye drops nightly, respectively. The myopic children in the control group wore spectacle lenses only. The PD and AMP were measured at baseline, and 4, 8 and 12 months after treatment. **Results** There were no significant difference of baseline PD and AMP among the three groups ( $F = 9.321, P = 0.820; F = 13.209, P = 0.220$ ). Compared with baseline, after 12 months, the PD increased by 0.75, 0.84 and 0.02 mm in 0.01% atropine group, 0.02% atropine group and control group, respectively. There were statistically significant differences of PD among three groups at different time points ( $F_{\text{group}} = 2.168, P = 0.013; F_{\text{time}} = 2.139, P = 0.015; F_{\text{interaction}} = 2.148, P = 0.001$ ). Compared with baseline, the PD of 0.01% atropine group and 0.02% atropine group were increased 4, 8 and 12 months after treatment, and the difference was statistically significant (all at  $P < 0.001$ ). The PD was stable in control group. After 12 months, the AMP were reduced by 1.25, 1.12 and 0.28 D in 0.01% atropine group, 0.02% atropine group and control group, respectively. There were statistically significant differences of AMP among the three groups at the different time points ( $F_{\text{group}} = 18.346, P = 0.034; F_{\text{time}} = 1.823, P = 0.002; F_{\text{interaction}} = 3.239, P = 0.023$ ). Compared with baseline, the AMP of 0.01% atropine group and 0.02% atropine group were increased 4, 8 and 12 months after treatment, and the differences were statistically significant (all at  $P < 0.05$ ). The AMP remained stable in control group. The change of PD in 0.01% atropine group and 0.02% atropine group was correlated with age, baseline PD and baseline eye axis length, respectively ( $\beta = 0.060, P = 0.019; \beta = -0.440, P < 0.001; \beta = -0.37, P = 0.045$ ). The change in AMP of the atropine group was significantly correlated with the baseline adjustment range ( $\beta = -0.71, P < 0.001$ ). **Conclusions** 0.01% and 0.02% atropine show similar effects on pupil diameter and accommodation amplitude after 12 months of treatment in myopic children.

[Key words] Children; Myopia; Atropine, low doses; Pupil diameter; Accommodation amplitude; Randomized double blind controlled trial

**Fund program:** Medical Science and Technology Research Projects of Henan Province Health Commission (201602073); Key Research and Promotion Special Projects of Henan Provincial Science and Technology Department (201801591); Key School Research Projects of Henan Provincial Department of Education (19A320066)

**Trial Registration:** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR-IPD-16008844

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.009

近视和高度近视患病率的日益增加对经济和社会产生显著影响。目前,有多种方法用于控制儿童近视的进展,如角膜塑形镜、周边离焦设计的隐形眼镜、增加户外活动时间、低浓度阿托品滴眼液等<sup>[1-8]</sup>。研究显示,应用低浓度阿托品滴眼液控制儿童近视发展是安全、有效的<sup>[5-7]</sup>。阿托品滴眼液的浓度越高,不良反应越大,控制近视发展的效果越好,但停药后反弹更明显<sup>[6-7]</sup>。理想的阿托品浓度应在有效性和安全性间取得平衡。应用低浓度阿托品滴眼液的主要不适症状是畏光、眩光和视近模糊<sup>[5,8-14]</sup>。由于各研究中阿托品的浓度、种族和观察时间等不同,畏光眩光和视近模糊的比例有较大的差异。研究发现,质量分数 0.01% 和 0.02% 阿托品不适症状比例较低,对瞳孔直径和调节幅度影响一致,但质量分数 0.05% 阿托品的不适症状比例较高<sup>[12]</sup>。一项前瞻性随机双盲研究发现,0.05% 阿托品控制近视的效果最佳,0.01% 阿托品不良反应最小<sup>[14]</sup>。畏光、眩光可能与用药后瞳孔扩大和瞳孔对光反射变慢,视近模糊与调节幅度下降有关<sup>[12]</sup>。本课题组前期研究发现,中国大陆近视儿童应用 0.01% 硫

酸阿托品滴眼液 4 个月后,最佳矫正远、近视力和眼压均未变化;瞳孔直径轻度散大,调节幅度轻度下降,10% 的受试儿童用药初期出现畏光等不适,但对学习和生活无影响<sup>[15]</sup>。本研究中对应用 0.01% 和 0.02% 阿托品滴眼液 1 年的近视儿童进行随访,对瞳孔直径和调节幅度的变化情况以及二者变化量的相关因素进行总结,为低浓度阿托品滴眼液控制儿童近视发展提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用前瞻性随机、双盲、临床对照研究设计,纳入 2016 年 6—10 月在郑州大学第一附属医院就诊并完成 1 年随访的中国汉族近视儿童 193 例 193 眼,均取右眼进行分析。纳入标准:(1)年龄为 6~14 岁;(2)屈光度为 -6.00~-1.00 D,散光度 < 2.0 D,屈光参差 < 1.0 D;(3)单眼最佳矫正视力 20/20 以上;(4)眼压正常;(5)无其他眼部疾病。排除标准:(1)曾使用阿托品滴眼液或角膜塑形镜等;(2)不能完成定期随访者。

本研究通过郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(批文号:2016-35),遵循赫尔辛基宣言,所有入选者的监护人均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 药物制备** 质量分数 1% 阿托品滴眼液(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)用生理盐水稀释至 0.01% 或 0.02% (3 ml 密封瓶装,常温保存,保质期 2 个月)。所有药瓶外观相同。

**1.2.2 试验分组及药物应用** 根据儿童及其监护人的意愿分为试验组和对照组。试验组中 0.01% 或 0.02% 浓度硫酸阿托品按照随机数字表法分为 0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组。0.01% 阿托品组、0.02% 阿托品组和对照组年龄、性别构成比、体质量指数、眼压、瞳孔直径、调节幅度、屈光度数、眼轴长度、前房深度、最平坦和最陡峭角膜曲率比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ) (表 1)。

表 1 各组儿童的基线资料比较

组别	眼数	年龄 (mean±SD, 岁) <sup>b</sup>	身体质量指数 (mean±SD, kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	等效球镜度 (mean±SD, D) <sup>b</sup>	眼压 (mean±SD, mmHg) <sup>b</sup>	瞳孔直径 (mean±SD, mm) <sup>b</sup>
0.01% 阿托品组	62	9.5±1.9	17.41±3.55	-2.39±1.54	16.14±3.09	6.14±0.69
0.02% 阿托品组	63	9.4±1.6	17.36±2.86	-2.44±1.47	16.61±3.2	6.20±0.66
对照组	68	9.3±2.0	17.86±3.27	-2.15±1.47	17.25±3.22	6.19±0.58
$\chi^2/F$ 值		1.986	3.219	0.987	8.432	9.321
$P$ 值		0.121	0.108	0.321	0.510	0.820

  

组别	眼数	调节幅度 (mean±SD, D) <sup>b</sup>	眼轴 (mean±SD, mm) <sup>b</sup>	前房深度 (mean±SD, mm) <sup>b</sup>	最平坦角膜曲率 (mean±SD, D) <sup>b</sup>	最陡峭角膜曲率 (mean±SD, D) <sup>b</sup>	性别构成比 (男/女, n/n) <sup>a</sup>
0.01% 阿托品组	62	14.37±5.06	24.43±0.87	3.63±0.23	42.86±1.32	43.98±1.50	32/30
0.02% 阿托品组	63	14.79±4.32	24.56±0.86	3.61±0.29	42.72±1.51	43.88±1.75	32/34
对照组	68	15.36±5.53	24.34±0.70	3.55±0.24	43.79±1.37	44.04±1.21	35/33
$\chi^2/F$ 值		13.209	8.762	1.092	5.321	16.132	0.761
$P$ 值		0.220	0.581	0.099	0.729	0.763	0.642

注: 1 mmHg=0.133 kPa (a:  $\chi^2$  检验; b: 单因素方差分析)

嘱受试者每晚睡前双眼结膜囊内各点 1 滴滴眼液。相同浓度的药物装在同一个箱子里,箱子外设有编号,除配置药物的药剂科医师知道具体编号对应的浓度外,检查医师和受试者均不知晓,最后由药物配置者揭盲。所有滴眼液由同一位检查的医师保管和发放。

**1.2.3 检查步骤** 招募后进行全面的眼部体检,符合条件者于入组后 1、4、8 和 12 个月随访复查。每次复查时,所有检查均由同一名医师在上午进行。检查项目:(1)角膜曲率、前房深度和眼轴长度测量 扩瞳前用 IOLMaster(德国 Carl Zeiss 公司)测量角膜曲率、前房深度和眼轴长度,每眼重复测量 5 次,取平均值;(2)屈光度测量 复方托吡卡胺滴眼液每 10 分钟点眼 1 次,共点眼 4 次行双眼扩瞳,采用 AR-1 电脑验光仪(日本 NIDEK 公司)测量屈光度,经过有经验的视光医师客观检影并插片验光(最低近视度数最佳矫正视力原则)后获取等效球镜度;(3)单眼调节幅度测量

采用单眼移近法测量,完全屈光矫正后,注视近视力表最佳视力的上 1 行单个视标,视力表缓慢向受检者移近,直至视标持续模糊,视标卡与眼镜平面距离的倒数即为调节幅度,测量 3 次,取平均值;(4)单眼瞳孔

直径测量 双眼完全放松状态,未戴眼镜,室内适应 5 min 后,用 AR-1 自动电脑验光仪进行测量,设置受检眼平面的光照度值在 300 ~ 310 lx,先测右眼再测左眼,测量 3 次,取其平均值。

**1.2.4 不适症状检查** 参照文献[12-13],复查时仔细询问并记录受检儿童及其监护人不适症状,调查表包括 3 项内容:(1)是否视近模糊,模糊程度(轻度、中度、重度)及持续时间;(2)是否畏光及畏光种类(室内正常灯光、日常室外光、明亮的太阳光)及持续时间;(3)是否眼红、眼痒等其他不适及持续时间。

## 1.3 统计学方法

采用易侬统计学软件(<http://www.empowerstats.com>)进行统计分析。调节幅度和瞳孔直径变化量等参数经 Kolmogorov-Smirnov 检验呈正态分布,以 mean±SD 表示。分类变量和性别构成比以百分比表示。年龄和屈光度比较采用单因素方差分析,性别构成比和父母是否近视的比较采用  $\chi^2$  检验。瞳孔直径和调节幅度变化量的相关因素采用多元线性回归分析。3 个组不同随访时间调节幅度和瞳孔直径及其变化量比较采用重复测量两因素方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组用药不同时间点瞳孔直径变化

3 个组不同时间点瞳孔直径总体比较,差异均有统计学意义( $F_{\text{组别}}=9.124, P=0.023; F_{\text{时间}}=1.678, P=0.027; F_{\text{交互作用}}=1.567, P=0.001$ )。用药后 4、8 和 12 个月 0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组瞳孔直径均较用药前增大,差异均有统计学意义(均  $P<0.001$ ); 0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组中用药后 4 个月与用药后 8 个月、12 个月瞳孔直径比较,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ) (表 2)。对照组、0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组用药后 12 个月较用药前瞳孔直径变化量分别为(0.02±0.94)、(0.75±0.91)和(0.84±0.89)mm。

表 2 各组瞳孔直径用药前后的变化情况 (mean±SD, mm)

组别	眼数	不同时间点瞳孔直径			
		用药前	用药后 4 个月	用药后 8 个月	用药后 12 个月
0.01% 阿托品组	62	6.14±0.69	6.95±0.68 <sup>a</sup>	6.91±0.57 <sup>a</sup>	6.89±0.54 <sup>a</sup>
0.02% 阿托品组	63	6.20±0.66	7.05±0.67 <sup>a</sup>	7.02±0.68 <sup>a</sup>	7.04±0.54 <sup>a</sup>
对照组	68	6.19±0.58	6.16±0.50 <sup>b</sup>	6.14±0.54 <sup>b</sup>	6.21±0.56 <sup>b</sup>

注:  $F_{\text{组别}}=9.124, P=0.023; F_{\text{时间}}=1.678, P=0.027; F_{\text{交互作用}}=1.567, P=0.001$ 。与各自组内用药前比较, <sup>a</sup> $P<0.001$  (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验)

### 2.2 各组用药后不同时间点调节幅度变化

3 个组不同时间点调节幅度总体比较,差异均有统计学意义( $F_{\text{组别}}=18.346, P=0.034; F_{\text{时间}}=1.823, P=0.002; F_{\text{交互作用}}=3.239, P=0.023$ )。各用药时间点 0.01% 阿托品组与 0.02% 阿托品组调节幅度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。用药后 4、8 和 12 个月 0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组调节幅度均较用药前明显降低,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ) (表 3)。对照组、0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组用药后 12 个月与用药前调节幅度变化量分别为(-0.28±2.84)、(-1.25±2.95)和(-1.12±2.92)D。

表 3 各组不同时间点调节幅度比较 (mean±SD, D)

组别	眼数	不同时间点调节幅度			
		用药前	用药后 4 个月	用药后 8 个月	用药后 12 个月
0.01% 阿托品组	62	14.37±5.06	11.84±3.51 <sup>a</sup>	11.89±3.44 <sup>a</sup>	13.12±3.86 <sup>a</sup>
0.02% 阿托品组	63	14.79±4.32	12.79±3.35 <sup>a</sup>	13.05±3.32 <sup>a</sup>	13.67±2.96 <sup>a</sup>
对照组	68	15.36±5.53	15.73±4.41 <sup>b</sup>	14.88±4.40 <sup>b</sup>	15.08±4.35 <sup>b</sup>

注:  $F_{\text{组别}}=18.346, P=0.034; F_{\text{时间}}=1.823, P=0.002; F_{\text{交互作用}}=3.239, P=0.023$ 。与各自组内用药前比较, <sup>a</sup> $P<0.001$  (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验)

经多元线性回归分析,阿托品组 12 个月的瞳孔直径变化量与年龄、基线瞳孔直径和眼轴长度增加量

(1 年眼轴长度与基线眼轴长度的差值)均呈线性相关( $\beta=0.06, P=0.019; \beta=-0.44, P<0.001; \beta=-0.37, P=0.045$ )。年龄越大、基线瞳孔直径越小和眼轴长度增加越慢的儿童,用药后后瞳孔直径增大越明显。阿托品组 12 个月的调节幅度变化量与基线调节幅度呈线性相关( $\beta=-0.71, P<0.001$ )。基线调节幅度越小,用药后调节幅度下降越明显。

### 2.3 各组不良反应比较

用药后 1~4 周,0.01% 阿托品组有 14 例儿童出现畏户外强光症状,占 22.6%,0.02% 阿托品组有 15 例,占 23.8%,均可通过戴太阳镜或遮阳帽缓解。所有受试者对室内正常灯光和日常室外光无不适表现。随用药时间的延长,2 个组分别有 9 例和 10 例畏户外强光症状逐渐消失,其余儿童症状有所缓解。0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组分别有 3 例和 4 例持续出现 2~4 周视近模糊,随用药时间延长,视近模糊逐渐消失。0.01% 阿托品组中 1 例儿童用药 1 个月后晨起眼痒,停药后自行消失。

## 3 讨论

应用毒蕈碱受体拮抗剂类滴眼液控制近视时,瞳孔直径增加和调节幅度降低是重要的检测因素。本研究中发现,应用 0.01% 和 0.02% 阿托品滴眼液控制近视 1 年,受试者瞳孔直径分别增加 0.75 mm 和 0.84 mm,调节幅度分别降低 1.25 D 和 1.12 D,0.01% 和 0.02% 阿托品引起瞳孔直径增加和调节幅度降低的程度一致。瞳孔直径的变化呈先增加后稳定的趋势,调节幅度呈先下降再轻微回升的趋势,但未回到治疗前水平。

Cooper 等<sup>[12]</sup>对 12 例患儿每天 0.01%、0.02% 或 0.05% 阿托品滴眼液点眼,持续 1 周,发现 0.01% 和 0.02% 阿托品的不适症状发生率较低,对瞳孔直径和调节幅度的影响一致,但 0.05% 阿托品的不适症状发生率较高。

阿托品是一种非选择性毒蕈碱型乙酰胆碱(M)受体抑制剂。M 受体分为 M1、M2、M3 和 M4 亚型,其中

M1 和 M4 亚型主要参与抑制近视发展<sup>[9]</sup>, M3 亚型主要参与瞳孔扩大和调节下降<sup>[10]</sup>。Loughman 等<sup>[11]</sup>推测 0.01% 阿托品主要抑制 M1、M4 亚型,能有效控制近视的发展;而对 M3 亚型抑制效果微弱。近年,众多研究观察低浓度阿托品控制近视的疗效和不良反应,但各研究浓度跨度较大。Yam 等<sup>[14]</sup>通过前瞻性随机双盲研究,观察 438 例 4~12 岁、屈光度大于-1.0 D 的近视儿童应用 0.05%、0.025% 和 0.01% 阿托品 1 年的不良反应,发现 3 种质量分数阿托品的不良反应随质量分数的减小而依次减少,但自觉不适症状的比例一致;其中 0.025% 和 0.01% 阿托品和生理盐水对照组引起的调节幅度下降量依次为 1.61、0.26 和 0.32 D,间视瞳孔直径增大依次为 0.76、0.49 和 0.02 mm,明视瞳孔直径增加量依次为 0.43、0.23 和 0.13 mm,且随用药时间延长均保持稳定,与本研究结果有一定差异,特别是此研究中 0.01% 阿托品和对照组均未引起调节幅度的改变。关于 0.01% 阿托品不良反应的研究均发现,其对调节幅度和瞳孔直径均有影响;Chia 等<sup>[5]</sup>对 84 例平均 9.5 岁、近视度数-4.5 D 的儿童进行每晚 0.01% 阿托品滴眼液点眼,用药后 2 周瞳孔直径增大 1 mm,调节幅度下降 4.9 D。Cooper 等<sup>[12]</sup>观察 3 例 8~16 岁等效球镜度为 +0.75~-1.75 D 的儿童,每天双眼 0.01% 阿托品滴眼液点眼,连续 1 周,瞳孔直径增大 1.3 mm,调节幅度下降 6.2 D。Loughman 等<sup>[11]</sup>对 14 例 18~27 岁等效球镜度为 0~-6.0 D 大学生进行研究,每天相同时间双眼 0.01% 阿托品滴眼液点眼,连续 5 d,瞳孔直径增大 1.2 mm,调节幅度下降约 0.6 D。Nishiyama 等<sup>[13]</sup>观察 16 例 6~12 岁近视儿童每晚点 0.01% 阿托品滴眼液 2 周,瞳孔直径增大 0.7 mm,调节幅度下降 1.5 D。以上研究的结果略有差异,瞳孔直径增大范围为 0.7~1.6 mm,调节幅度下降 0.6~6.2 D,可能与下列因素有关:(1)测量瞳孔直径的仪器和光照度不同 各研究中所采用的瞳孔直径测量仪器品牌不同,原理有差异,结果可能会有所不同;瞳孔直径与光照度密切相关,不同光照度下测量的瞳孔直径有较大差异<sup>[16]</sup>。(2)各研究测量调节幅度的方法不同 主要采用移远法和移近法,通常移近法测量的调节幅度略大于移远法<sup>[17]</sup>。(3)各研究对象的年龄不同 年龄越大,对阿托品引起的调节幅度下降反应更敏感<sup>[11]</sup>。(4)各研究观察时间段和观察时间点不同。(5)研究对象的种族差异 阿托品是 M 受体拮抗剂,疗效和不良反应与人眼虹膜黑色素含量关系密切<sup>[18]</sup>,深棕色虹膜的黑色素含量是蓝色虹膜的 2~4 倍<sup>[19]</sup>,应用相同质量分数的阿托品滴眼液,深色虹

膜人群的瞳孔直径增大量和调节幅度下降量较蓝色虹膜人群小<sup>[11]</sup>。

各研究均发现点用低浓度阿托品滴眼液后,部分患儿出现畏光、眩光和视近模糊等不适<sup>[5,8-14]</sup>,这是应用阿托品后常见的不适症状。Cooper 等<sup>[12]</sup>认为畏光、眩光可能与用药后瞳孔扩大和瞳孔对光反射变差有关,如果症状明显可以佩戴太阳镜或遮阳帽解决。本研究发现瞳孔直径在用药一段时间后较稳定,但随着用药时间的延长,畏光、眩光等比例逐渐下降,与 Yam 等<sup>[14]</sup>和 Chia 等<sup>[5]</sup>的研究结果一致。长期用药后,部分患儿畏光、眩光症状消失,可能是由于机体出现药物耐受和代偿<sup>[20]</sup>。畏光、眩光症状存在个体差异,且与年龄、性别、屈光度数等参数不相关<sup>[12]</sup>。用药后视近模糊与调节幅度下降有关。Chia 等<sup>[5]</sup>观察发现 6% 近视儿童应用 0.01% 阿托品滴眼液开始时,需要佩戴变色多焦点眼镜。Yam 等<sup>[14]</sup>研究发现,用药后所有儿童不需要佩戴多焦点等特殊眼镜,与本研究结果一致。

本研究发现用药后瞳孔直径变化量与年龄呈正相关,与基线瞳孔直径和眼轴长度增加量呈负相关。有研究显示,瞳孔直径越大的儿童,角膜塑形镜控制近视的效果越好,其可能原因是较大的瞳孔使角膜塑形镜对视网膜周边近视性离焦的干预作用更强<sup>[21-22]</sup>。Chen 等<sup>[23]</sup>研究发现,低浓度阿托品联合角膜塑形镜控制儿童近视发展的效果明显优于单纯配戴角膜塑形镜儿童,具体原因目前尚未明确;其是否与联合用药后瞳孔直径增大,周边视网膜近视性离焦更明显有关,尚需进一步研究。本研究同时发现调节幅度变化量与基线调节幅度有关,基线调节幅度越小,用药后调节幅度下降越明显,其具体机制尚需进一步研究。

综上所述,本研究中近视儿童规律应用 0.01% 和 0.02% 阿托品滴眼液点眼 1 年后,受试者调节幅度、瞳孔直径变化及不良反应发生率无明显差异。本研究中同时发现,0.02% 阿托品滴眼液控制近视发展的疗效较 0.01% 阿托品滴眼液好。目前,阿托品滴眼液的浓度尚无法真正实现个体化。建议使用 0.01% 阿托品滴眼液,随访中如发现近视度数增加较快,可更换 0.02% 阿托品滴眼液。本研究为我们采用个性化阿托品浓度控制近视发展提供了研究基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Sun Y, Xu F, Zhang T, et al. Correction: orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130646 [2018-11-03]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0130646>. DOI: 10.1371/journal.pone.0130646.

- [2] Lam CS, Tang WC, Tse DY, et al. Defocus incorporated soft contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial [J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98(1): 40-45. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303914.
- [3] 杨洋, 张明洲, 吕会斌, 等. 周边离焦软性角膜接触镜与单焦点软性角膜接触镜对青少年近视进展控制效果的 Meta 分析 [J]. 中华眼科医学杂志: 电子版, 2017, 7(1): 25-31. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2017.01.005.  
Yang Y, Zhang MZ, Lyu HB, et al. Meta-analysis of the effect of peripheral soft corneal contact lens and single focus soft corneal contact lens on juvenile myopia progression [J]. Chin J Ophthalmol Med: Electronic Edition, 2017, 7(1): 25-31. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2017.01.005.
- [4] 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 [J]. Ophthalmology, 2012, 119(10): 2141-2151. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.020.
- [5] 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) [J]. Ophthalmology, 2012, 119(2): 347-354. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.07.031.
- [6] 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% [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(2): 451-457.
- [7] Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia2: myopia control with atropine 0.01% eye drops [J]. Ophthalmology, 2016, 123(2): 391-399.
- [8] Clark TY, Clark RA. Atropine 0.01% eye drops significantly reduce the progression of childhood myopia [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2015, 31(9): 541-545.
- [9] 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 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(9): 5827-5837.
- [10] Gil DW, Krauss HA, Bogardus AM, et al. Muscarinic receptor subtypes in human iris-ciliary body measured by immunoprecipitation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(7): 1434-1442.
- [11] Loughman J, Flitcroft DI. The acceptability and visual impact of 0.01% atropine in a Caucasian population [J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(11): 1525-1529.
- [12] Cooper J, Eisenberg N, Schulman E, et al. Maximum atropine dose without clinical signs or symptoms [J]. Optom Vis Sci, 2013, 90(12): 1467-1472.
- [13] Nishiyama Y, Moriyama M, Fukamachi M, et al. Side effects of low dose atropine [J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2015, 119(11): 812-816.
- [14] 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 [J]. Ophthalmology, 2019, 26(1): 113-124.
- [15] 符爱存, 赵兵新, 张俊杰, 等. 近视儿童应用 0.01% 硫酸阿托品滴眼液的不良反应 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(6): 449-453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.010.  
Fu AC, Zhao BX, Zhang JJ, et al. Adverse effects of 0.01% atropine sulfate eye drops on myopic children [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(6): 449-453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.010.
- [16] 王飞, 吴丹, 魏安基, 等. Oculus 角膜地形图仪在测量瞳孔直径及对光反射评估中的应用 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2015, 17(2): 86-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.02.006.  
Wang F, Wu D, Wei AJ, et al. The use of an Oculus keratograph to assess pupillary size and light reflex [J]. Chin J Opt Ophthalmol Vis Sci, 2015, 17(2): 86-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.02.006.
- [17] 吕帆. 斜弱视和双眼视处理技术 [M]. 2 版. 北京: 高等教育出版社, 2014: 10.
- [18] Manny RE, Hussein M, Scheiman M, et al. Tropicamide (1%): an effective cycloplegic agent for myopic children [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(8): 1728-1735.
- [19] Ray K, Chaki M, Sengupta M. Tyrosinase and ocular diseases: some novel thoughts on the molecular basis of oculocutaneous albinism type 1 [J]. Prog Retin Eye Res, 2007, 26(4): 323-358. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2007.01.001.
- [20] 李元元, 杨灵萍, 卢奕峰. 阿托品滴眼液干预青少年初发近视的 5 年纵向分析 [J]. 中国斜视与小兒眼科杂志, 2007, 15(3): 97-100, 123.  
Li YY, Yang LP, Lyu YF. A 5-year longitudinal analysis on spectacle occasion for 336 case of juvenile incipient myopia [J]. Chin J Strab Pediatr Ophthalmol, 2007, 15(3): 97-100, 123.
- [21] 朱梦钧, 冯浩雁, 朱剑锋. 瞳孔直径对角膜塑形镜近视控制作用的影响 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2014, 16(2): 84-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2014.02.006.  
Zhu MJ, Feng HY, Zhu JF. Impact of pupil diameter on controlling the development of myopia in orthokeratology [J]. Chin J Strab Pediatr Ophthalmol, 2014, 16(2): 84-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2014.02.006.
- [22] Chen Z, Niu L, Xue F, et al. Impact of pupil diameter on axial growth in orthokeratology [J]. Optom Vis Sci, 2012, 89(11): 1636-1640. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31826c1831.
- [23] Chen Z, Huang S, Zhou J, et al. Adjunctive effect of orthokeratology and low dose atropine on axial elongation in fast-progressing myopic children-A preliminary retrospective study [J/OL]. Cont Lens Anterior Eye, 2018, 11: 24 [2019-02-05]. https://www.contactlensjournal.com/article/S1367-0484(18)30919-6/fulltext. DOI: 10.1016/j.clae.2018.10.026.

(收稿日期: 2019-01-04 修回日期: 2019-05-20)

(本文编辑: 杜娟)

读者·作者·编者

## 本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范, 如发生下列情况本刊将予以撤稿处理: (1) 编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误, 以致于该论文所报道的发现和结果不可信。(2) 论文存在剽窃问题。(3) 论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4) 未被允许的重复发表。(5) 在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后, 本刊编辑部将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明, 刊登前编辑部和所有作者就撤稿声明的内容达成一致, 以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时, 如已有充足证据表明必须撤稿, 本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放, 以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

(本刊编辑部)