

0.01%阿托品滴眼液控制学龄儿童近视发展的疗效

荣军博¹ 符爱存¹ 吕勇¹ 赵兵新¹ 王卫群¹ 张俊杰²

¹郑州大学第一附属医院眼科 450000; ²河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院 河南省眼科研究所 郑州大学人民医院 450003

通信作者:符爱存, Email: fuaicun2019@qq.com

【摘要】目的 观察中国大陆近视儿童应用质量分数 0.01%阿托品滴眼液控制近视发展的临床疗效。

方法 采用前瞻性非随机对照研究设计。纳入 2016 年 6—10 月于郑州大学第一附属医院就诊的 6—14 岁近视儿童 152 例,根据患儿和监护人要求,分为阿托品组和单纯框架眼镜组。阿托品组 72 例,配戴全矫单焦框架眼镜,同时睡前双眼各点 1 滴 0.01%阿托品滴眼液;单纯框架眼镜组 80 例,仅配戴全矫单焦框架眼镜。均选取右眼数据纳入统计,观察 2 个组入组前和治疗后 4、8 和 12 个月的近视度数和眼轴长度的变化情况及阿托品组的不适症状。**结果** 治疗 12 个月后,阿托品组的近视度数变化值为(0.46±0.42)D,明显低于单纯框架眼镜组的(0.70±0.42)D,差异有统计学意义($t=5.479, P<0.001$)。阿托品组的眼轴长度增加量为(0.36±0.21)mm,明显小于单纯框架眼镜组的(0.46±0.41)mm,差异有统计学意义($t=9.883, P=0.004$)。阿托品组和单纯框架眼镜组中近视度数增加量小于 0.50 D 的比例分别为 45%(28/70)和 28%(19/80),差异有统计学意义($\chi^2=7.582, P=0.035$)。阿托品组 16 例出现畏光症状,占 22.9%,其中 10 例症状逐渐消失,6 例逐渐减轻;3 例出现视近模糊,占 4.3%,并于用药 2~4 周内逐渐消失;1 例用药 1 个月 after 出现眼痒、眼肿变态反应,停药后自行消失。**结论** 中国大陆近视儿童规律应用 0.01%阿托品滴眼液 1 年能有效控制近视度数的进展且不适症状较少。

【关键词】 近视; 儿童; 阿托品; 眼轴长度; 疗效

基金项目: 河南省卫计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.cn115989-20200329-00223

Clinical effect of 0.01% atropine eye drops on myopia progression in school-age children

Rong Junbo¹, Fu Aicun¹, Lyu Yong¹, Zhao Bingxin¹, Wang Weiqun¹, Zhang Junjie²

¹The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; ²Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Fu Aicun, Email: fuaicun2019@qq.com

【Abstract】Objective To evaluate the clinical efficacy of 0.01% atropine eye drops in the control of myopia progression in Chinese children with myopia. **Methods** A prospective non-randomized controlled study was performed. The 152 myopic children aged 6 to 14 years were enrolled from June to October in 2016 in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, the subjects wore single-vision spectacle lenses (SV) to correct refractive errors and were divided into two groups: the eyes in the atropine group ($n=72$) were treated with one drop of 0.01% atropine eye drops before sleep; the eyes in the simple SV group ($n=80$) only wore SV. Repeated measurements of refractive power and axial length were performed at baseline, 4, 8 and 12 months after treatment. Discomfort symptoms were also observed. Informed consent was provided according to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. **Results** After 12 months of treatment, the progression of myopia in the atropine group was (0.46±0.42) D, which was significantly lower than (0.70±0.42) D in the simple SV group ($t=5.479, P<0.001$). The increase of axial length in the atropine group was (0.36±0.21) mm, which was significantly lower than (0.46±0.41) mm in the simple SV group ($t=9.883, P=0.004$). The proportions of myopia progressed more than 0.50 D per year were 45% (28/70) and 28% (19/80) in the atropine group and simple SV group, respectively, with a significant difference between the two groups ($\chi^2=7.582, P=0.035$). In the atropine group, photophobia appeared in 16 cases (22.9%), and was gradually relieved. Allergy was observed in 1 case and disappeared after atropine withdrawal. **Conclusions** Application of

0.01% atropine eye drops can effectively control the progression of myopia and have few discomfort symptom in Chinese myopic children.

[Key words] Myopia; Children; Atropine; Axial length of eye; Therapeutic effect

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)

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

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200329-00223

儿童近视患病率和高度近视所占比例的不断升高已经成为全球性公共卫生问题^[1-2]。目前控制儿童近视发展较好的方法有局部点用低浓度阿托品滴眼液^[3-7],配戴角膜塑形镜或周边离焦软、硬镜^[8-9],增加户外活动时间^[10]等。多项研究显示,低浓度阿托品滴眼液可安全、有效地控制儿童近视的进展^[11-14]。本课题组前期研究表明,儿童应用质量分数 0.01%阿托品滴眼液 4 个月和 1 年后,最佳矫正远、近视力和眼压均未产生临床意义的变化,瞳孔直径轻度散大,调节幅度轻度下降,少部分儿童用药初期出现畏光和视近模糊等不适,但对学习和生活无影响^[15-16]。目前对大陆近视儿童应用 0.01%阿托品滴眼液控制近视发展的长期临床疗效鲜有报道,本研究观察应用 0.01%阿托品滴眼液 1 年的疗效,为进一步将低浓度阿托品滴眼液应用于临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用非随机对照研究设计,选取 2016 年 6—10 月于郑州大学第一附属医院眼科视光中心就诊的汉族近视儿童 152 例,均取右眼数据进行分析。入选标准:(1)年龄 6~14 岁;(2)等效球镜度数范围为-0.75~-6.0 D,散光<-2.0 D;(3)最佳矫正视力 \geq 0.8;(4)双眼近视等效球镜差值<1.0 D;(5)眼压 \leq 21 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa);(6)除近视散光外,无其他眼病;(7)无眼

部手术史;(8)无影响视力和近视度数进展的系统性疾病。排除标准:(1)曾使用阿托品滴眼液、硬性角膜接触镜或角膜塑形镜等控制近视进展者;(2)不能按要求定期随访评估者。本研究已在中国临床试验注册中心注册,并通过郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(批文号:2016-35)。本研究遵循赫尔辛基宣言,所有入选者及监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 药品配制 将质量分数 1%阿托品滴眼液(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)置于超净工作台内,用生理盐水稀释至 0.01% (pH 为 5.4~5.6),添加羟苯乙酯防腐剂,分装至 3 ml 药瓶中,于 15~25 °C 避光保存。开瓶 1 个月后丢弃。

1.2.2 试验分组处理 根据患儿和监护人要求,将 152 例患儿分为单纯框架眼镜组和阿托品组,其中单纯框架眼镜组 80 例,配戴全矫单焦框架眼镜;阿托品组 72 例,配戴全矫单焦框架眼镜,同时睡前双眼各点 1 滴 0.01%阿托品滴眼液。随访过程中,阿托品组 4 例用药 4 个月后自行停用;3 例失访;2 例未遵医嘱自行停药 1 个月以上;1 例用药 1 个月后眼痒、眼肿而停药,最终 62 例完成随访,随访率为 86%。单纯框架眼镜组 3 例随访 8 个月后采取其他近视矫正方法;2 例和 7 例分别于入组后 4 个月和 8 个月失访,最终 68 例完成随访,随访率为 85%。2 个组完成随访患者各基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$) (表 1)。

表 1 阿托品组和单纯框架眼镜组的基线特征比较
Table 1 Comparison of demography between the atropine and control groups

组别	例数/眼数	年龄 (mean±SD, 岁) ^a	性别 构成比 (男/女, n) ^b	眼压 (mean±SD, mmHg) ^a	角膜曲率 (mean±SD, D) ^a	角膜散光 (mean±SD, D) ^a	前房深度 (mean±SD, mm) ^a	瞳孔直径 (mean±SD, mm) ^a	近视度数 (mean±SD, D) ^a	眼轴长度 (mean±SD, mm) ^a
阿托品组	62/62	9.5±1.9	32/30	16.14±3.09	42.86±1.32	1.25±0.44	3.63±0.23	6.14±0.69	-2.39±1.54	24.43±0.87
单纯框架眼镜组	68/68	9.3±2.0	36/32	17.25±3.22	43.79±1.37	1.12±0.26	3.55±0.24	6.19±0.58	-2.15±1.47	24.34±0.70
t/χ ² 值		2.011	2.213	7.522	6.324	3.249	1.829	8.930	1.408	9.408
P 值		0.724	0.099	0.124	0.206	0.345	0.178	0.332	0.361	0.559

(^a: 独立样本 t 检验; ^b: χ² 检验)

(^a: Independent sample t test; ^b: χ² test)

1.2.3 随访观察 对研究对象进行全面的眼部检查,符合条件者入选并建立档案,于用药后第 1、4、8 和 12 个月进行复查。观察指标:(1)近视度数 复方托吡卡胺滴眼液每 10 min 点眼,进行扩瞳后,经过固定的、有经验的视光医生采用电脑验光仪(AR-1,日本尼德克株式会社)进行测量,根据最低近视度数最好矫正视力原则客观检影并主觉验光。近视度数

用近视等效球镜度表示。(2)眼轴长度 扩瞳前用 IOLMaster(德国 Carl Zeiss 公司)测量眼轴长度,每眼测量 5 次,取平均值。(3)不适症状 每次复查时,在监护人协助下仔细询问患儿不适症状,记录于问卷调查表中。问卷调查表设计参照其他类似药物使用后不适症状的问卷调查表^[17-18],包括 3 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、眼痒等其他不适及持续时间。

1.3 统计学方法

采用易倚统计软件(<http://www.empowerstats.com>)进行统计分析。本研究中计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验证实呈正态分布,以 mean±SD 表示。性别和分类变量的比较采用卡方检验。2 个组不同时间点的等效球镜度和眼轴长度比较采用重复测量的两因素方差分析,组间多重比较采用 LSD-t 检验。等效球镜度和眼轴长度变化量的相关因素采用多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组不同时间点近视度数变化比较

2 个组不同时间点等效球镜度总体比较差异均有统计学意义($F_{组别} = 8.885, P = 0.012; F_{时间} = 1.721, P = 0.031; F_{交互作用} = 2.554, P < 0.001$);治疗后 4、8 和 12 个月 2 个组等效球镜度较治疗前均增加,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)(表 2)。阿托品组治疗 1 年后近视度数变化值为(0.46±0.42)D,低于单纯框架眼镜组的(0.70±0.42)D,差异有统

表 2 阿托品组和单纯框架眼镜组不同时间点等效球镜度比较(mean±SD, D)
Table 2 Comparison of spherical equivalent between the atropine and control groups (mean±SD, D)

组别	眼数	不同时间点的等效球镜度			
		治疗前	治疗后 4 个月	治疗后 8 个月	治疗后 12 个月
阿托品组	62	-2.39±1.54	-2.55±1.88 ^a	-2.67±2.03 ^a	-2.85±2.32 ^a
单纯框架眼镜组	68	-2.15±1.47	-2.35±1.80 ^a	-2.62±2.11 ^a	-2.85±2.44 ^a

注: $F_{组别} = 8.885, P = 0.012; F_{时间} = 1.721, P = 0.031; F_{交互作用} = 2.554, P < 0.001$. 与各自组内治疗前比较,^a $P < 0.001$ (重复测量的两因素方差分析, LSD-t 检验)
Note: $F_{group} = 8.885, P = 0.012; F_{time} = 1.721, P = 0.031; F_{interaction} = 2.554, P < 0.001$. Compared with baseline within each group,^a $P < 0.001$ (Two-way ANOVA of repeated measurement, LSD-t test)

计学意义($t = 5.479, P < 0.001$)。阿托品组和单纯框架眼镜组治疗 1 年后近视度数增加量小于 0.50 D 的比例分别为 45% (28/70) 和 28% (19/80), 0.50~1.00 D 的比例分别为 35% (22/70) 和 41% (28/80), 大于 1.00 D 的比例分别为 20% (12/70) 和 31% (21/80), 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.582, P = 0.035$)。经多元线性回归分析,各组治疗 1 年后近视度数增加量均与年龄呈线性相关(阿托品组: $\beta = -0.03, P = 0.021$;单纯框架眼镜组: $\beta = -0.06, P = 0.018$)。

2.2 各组眼轴长度变化比较

各组不同时间点眼轴长度总体比较差异均有统计学意义($F_{组别} = 25.736, P = 0.015; F_{时间} = 4.322, P = 0.004; F_{交互作用} = 7.892, P < 0.001$);治疗后 4、8 和 12 个月各组眼轴长度较治疗前均增加,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)(表 3)。阿托品组治疗 1 年后眼轴长度增加量为(0.36±0.21)mm,低于单纯框架眼镜组的(0.46±0.41)mm,差异有统计学意义($t = 9.883, P = 0.004$)。经多元线性回归分析,2 个组的眼轴长度变化量与年龄(阿托品组: $\beta = -0.06, P = 0.038$;单纯框架眼镜组: $\beta = -0.09, P = 0.025$)和基线眼轴长度(阿托品组: $\beta = -0.072, P = 0.045$;单纯框架眼镜组: $\beta = -0.081, P = 0.038$)均呈线性相关。

表 3 阿托品组和单纯框架眼镜组治疗前后不同时间点眼轴长度的比较(mean±SD, mm)
Table 3 Comparison of axial length between atropine and control groups at different time-points (mean±SD, mm)

组别	眼数	不同时间点眼轴长度			
		治疗前	治疗后 4 个月	治疗后 8 个月	治疗后 12 个月
阿托品组	62	24.43±0.87	24.55±0.89 ^a	24.67±0.90 ^a	24.79±0.95 ^a
单纯框架眼镜组	68	24.34±0.70	24.49±0.87 ^a	24.65±0.92 ^a	24.80±0.98 ^a

注: $F_{组别} = 25.736, P = 0.015; F_{时间} = 4.322, P = 0.004; F_{交互作用} = 7.892, P < 0.001$. 与各自组内治疗前比较,^a $P < 0.001$ (重复测量的两因素方差分析, LSD-t 检验)
Note: $F_{group} = 25.736, P = 0.015; F_{time} = 4.322, P = 0.004; F_{interaction} = 7.892, P < 0.001$. Compare with baseline within each group,^a $P < 0.001$ (Two-way ANOVA of repeated measurement, LSD-t test)

2.3 各组不良反应比较

单纯框架眼镜组患儿未见明显不良反应。阿托品组用药 1~4 周共 16 例出现畏强光症状,占 22%,患者户外活动时出现眯眼的表现,可通过戴太阳镜或遮阳帽缓解,对室内正常灯光和日常室外光无不适。随着用药时间的延长,10 例畏光症状逐渐消失,6 例逐渐减轻;3 例于用药 2~4 周时出现视近模糊,随着用药时间延长,视近模糊逐渐消失;1 例用药 1 个月后出现眼痒、眼肿的变态反应,停药后自行消失。

3 讨论

本研究观察发现中国大陆近视儿童规律应用 0.01%阿托品滴眼液 1 年后,近视度数和眼轴长度均得到有效的控制,应用 0.01%阿托品滴眼液使儿童近视发展的速度延缓一半以上,阿托品组 45%的患儿 1 年近视度数增长量小于 0.50 D,明显小于单纯框架眼镜组的 28%,与 Chia 等^[6]针对新加坡人群随访 5 年的研究结果相近。同时本研究发现近视球镜度和眼轴长度的增加量与年龄呈负相关,与 Lee 等^[19]研究发现的 0.05%阿托品控制儿童近视疗效与年龄呈负相关结果相一致。因此,对于我国近视儿童,应尽早应用低浓度阿托品滴眼液,以有效控制近视度数的快速增长。

Clark 等^[7]一项关于 0.01%阿托品滴眼液控制美国 6~15 岁近视度数-0.25~-8.00 D 患儿近视发展疗效的研究发现,起始近视度数与阿托品的疗效有一定的关系。本研究结果显示起始近视度数与近视球镜度增加量和眼轴增加量均无明显的相关性,即起始近视度数不影响阿托品控制近视发展的效果。分析其可能的原因:(1)观察对象不同 Clark 等^[7]的研究对象包括了起始近视度数较低(-0.25~-0.75 D)和较高(-6.00~-8.00 D)的儿童。起始近视度数较低的儿童用药后出现“远视飘移”现象,控制近视进展的效果较近视度数大于-0.75 D 的患儿更明显,影响了不同起始近视度数与阿托品控制近视发展疗效关系的评价;(2)验光方法不同 Clark 等^[7]的研究中,并非每个观察对象都采用了统一的扩瞳验光方法,因此测量的近视度数有可能因个体的调节差异而存在偏差。

阿托品是一种非选择性毒蕈碱型乙酰胆碱(M)受体抑制剂,能竞争性拮抗乙酰胆碱受体激动药对 M 受体的激动作用^[19]。M 受体分为 M1、M2、M3 和 M4 亚型,其中 M1 和 M4 亚型主要参与近视发展的抑制^[20],M3 亚型主要参与瞳孔散大和调节下降^[21]。多数研究认为,1%阿托品通过非调节机制控制近视发展,作用部位在视网膜和巩膜,且由 M1 和 M4 受体介导^[19-21]。

阿托品控制近视发展的疗效和不良反应与其浓度有关,即阿托品浓度越高,其控制近视的效果越明显,但畏光、视近模糊等不良反应也越大,停用后反弹效应越明显。大量研究显示,低浓度阿托品能有效控制近视的发展,且不良反应明显较 1%阿托品小^[5-6]。Loughman 等^[22]研究推测,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 亚型的抑制作用比较微弱,即对瞳孔直径和调节影响的不良反应作用不明显。本研究纳入中国大陆 6~14 岁且起始近视度数范围为-0.75~-6.0 D 的近视儿童,观察应用 0.01%阿托品滴眼液控制近视 1 年发现,患儿不良反应轻微,安全性较高。

部分患者使用低浓度阿托品滴眼液后出现畏光、眩光等不适症状,这可能与用药后瞳孔散大和瞳孔对光反射变慢有关^[18,22-23]。本研究发现用药后 1 个月内,约 22%(16 例)患儿出现畏强光、户外活动时眯眼的表现,可通过戴太阳镜或遮阳帽缓解,对室内正常灯光和日常室外光无明显不适。随着用药时间延长,大部分不适症状逐渐消失,与 Chia 等^[3]研究发现的瞳孔直径在阿托品用药 1 个月后基本稳定的结果相一致。不适症状消失的机制可能与机体出现了对药物的耐受和自身的代偿有关^[24]。

综上所述,中国大陆近视儿童规律应用 0.01%阿托品滴眼液 1 年能有效控制近视的发展且不适症状较少。本研究为低浓度阿托品在我国控制儿童近视发展的应用提供了有力的临床证据,同时为后续长期随访并研究停药反弹效应,以及比较不同浓度阿托品滴眼液控制儿童近视发展的疗效奠定了基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lim MC, Gazzard G, Sim EL, et al. Direct costs of myopia in Singapore [J]. Eye (Lond), 2009, 23(5): 1086-1089. DOI: 10.1038/eye.2008.225.
- [2] Vitale S, Cotch MF, Sperduto R, et al. Costs of refractive correction of distance vision impairment in the United States, 1999-2002 [J]. Ophthalmology, 2007, 113(12): 2163-2170. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.033.
- [3] 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.
- [4] Morgan IG, He M. An important step forward in myopia prevention: low-dose atropine [J]. Ophthalmology, 2016, 123(2): 232-233. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.012.
- [5] 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.
- [6] 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

- [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (2): 391-399. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.07.004.
- [7] Clark TY, Clark RA. Atropine 0.01% eyedrops significantly reduce the progression of childhood myopia [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015, 31(9): 541-545. DOI: 10.1089/jop.2015.0043.
- [8] Walline JJ, Jones LA, Mutti DO, et al. A randomized trial of the effects of rigid contact lenses on myopia progression [J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122(12): 1760-1766. DOI: 10.1001/archophth.122.12.1760.
- [9] 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 [2019-11-21]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26068942>. DOI: 10.1371/journal.pone.0130646.
- [10] 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.
- [11] Huang J, Wen D, Wang Q, et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network Meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(4): 697-708. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.11.010.
- [12] Wu PC, Yang YH, Fang PC. The long-term results of using low-concentration atropine eye drops for controlling myopia progression in schoolchildren [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011, 27(5): 461-466. DOI: 10.1089/jop.2011.0027.
- [13] Chia A, Li W, Tan D, et al. Full-field electroretinogram findings in children in the atropine treatment for myopia (ATOM2) study [J]. *Doc Ophthalmol*, 2013, 126(3): 177-186. DOI: 10.1007/s10633-012-9372-8.
- [14] Wu TE, Yang CC, Chen HS. Does atropine use increase intraocular pressure in myopic children? [J]. *Optom Vis Sci*, 2012, 89(2): E161-167. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31823ac4e1.
- [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利反应 [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] 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 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(7): 540-545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.009.
- Zhong M, Lyu Y, Fu AC, et al. 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 [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(7): 540-545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.009.
- [17] Fang PC, Chung MY, Yu HJ, et al. Prevention of myopia onset with 0.025% atropine in premyopic children [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010, 26(4): 341-345. DOI: 10.1089/jop.2009.0135.
- [18] Nishiyama Y, Moriyama M, Fukamachi M, et al. Side effects of low dose atropine [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2015, 119(11): 812-816.
- [19] Lee JJ, Fang PC, Yang IH, et al. Prevention of myopia progression with 0.05% atropine solution [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006, 22(1): 41-46. DOI: 10.1089/jop.2006.22.41.
- [20] 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. DOI: 10.1167/iovs.12-9943.
- [21] 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.
- [22] 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. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307861.
- [23] 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. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000037.
- [24] 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]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2007, 15(3): 97-100, 123. DOI: 10.3969/j.issn.1005-328X.2007.03.001.
- Li YY, Yang LP, Lu YF. A 5-year longitudinal analysis on spectacle occasion for 336 case of juvenile incipient myopia [J]. *Chin J Strabismus Pediatr Ophthalmol*, 2007, 15(3): 97-100, 123. DOI: 10.3969/j.issn.1005-328X.2007.03.001.

(收稿日期: 2020-02-11 修回日期: 2020-05-11)

(本文编辑: 张宇)

读者 · 作者 · 编者

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿: 登陆中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>) → 点击页面右上角的“注册” → 选项注册账号 → 返回首页 → 点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式 (.doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签字, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中署录的相一致, 如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意: (1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)