

· 临床研究 ·

不同浓度和给药频次的低浓度阿托品滴眼液控制儿童近视进展疗效比较

覃建¹ 吕勇² 魏丽² 张俊杰¹ 赵兵新² 符爱存²¹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, 郑州 450003; ²郑州大学第一附属医院眼科 450052

通信作者: 符爱存, Email: fuaicun2019@qq.com

【摘要】 目的 比较质量分数 0.02% 阿托品滴眼液隔日点眼 1 次与 0.01% 阿托品滴眼液每日点眼 1 次控制儿童近视进展疗效及不良反应的差异。方法 采用随机对照研究, 纳入 2016 年 6 月至 2017 年 6 月于郑州大学第一附属医院和河南省立眼科医院就诊的汉族近视性屈光不正儿童 231 例, 采用随机数表法分为 0.02% 阿托品组 110 例和 0.01% 阿托品组 121 例。0.02% 阿托品组采用 0.02% 阿托品滴眼液隔日睡前点眼 1 次, 0.01% 阿托品组采用 0.01% 阿托品滴眼液每日睡前点眼 1 次, 连续用药 1 年。0.02% 阿托品组 92 例, 0.01% 阿托品组 101 例完成 1 年随访, 分别于用药前和用药后 12 个月测量 2 个组右眼等效球镜度 (SER)、眼轴长度 (AL)、单眼调节幅度 (AMP)、瞳孔直径 (PD)、前房深度和角膜曲率等参数, 观察各参数用药 1 年与用药前的变化情况以及用药后不良反应。结果 用药后 1 年, 0.02% 阿托品组和 0.01% 阿托品组 SER 变化量分别为 $(-0.46 \pm 0.49) D$ 和 $(-0.48 \pm 0.46) D$, AL 变化量分别为 $(0.38 \pm 0.21) mm$ 和 $(0.39 \pm 0.19) mm$, AMP 变化量分别为 $(-1.49 \pm 0.29) D$ 和 $(-1.61 \pm 0.26) D$, PD 变化量分别为 $(0.72 \pm 0.44) mm$ 和 $(0.70 \pm 0.40) mm$, 2 个组间 SER、AL、AMP 和 PD 的变化量比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。用药后 1 个月内 0.02% 阿托品组和 0.01% 阿托品组分别有 19.1% (21/110) 和 20.7% (25/121) 的患眼出现畏光, 在 1~6 个月内分别有 12 例和 13 例畏光症状消失, 其余受试者的畏光症状逐渐缓解但未消失。用药 1 个月内, 2 个组分别有 4.5% (5/110) 和 5.0% (6/121) 的患眼出现轻度视近模糊, 持续 2~4 周后逐渐缓解消失。结论 质量分数 0.02% 阿托品滴眼液隔日点眼 1 次与 0.01% 阿托品滴眼液每日点眼 1 次控制儿童近视进展的效果一致, 且 0.02% 阿托品滴眼液隔日点眼 1 次未增加不良反应的程度和发生率。

【关键词】 阿托品; 给药频次; 近视; 眼轴; 儿童

基金项目: 河南省卫健委医学科科技攻关项目 (201602073、LHGJ20200065); 河南省科技厅重点研发与推广专项 (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.cn115989-20200101-00015

Comparison of myopia progression between different concentrations and application frequencies of atropine eye drops in children

Qin Jian¹, Lyu Yong², Wei Li², Zhang Junjie¹, Zhao Bingxin², Fu Aicun²¹Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China; ²The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

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

【Abstract】 **Objective** To compare the clinical effect of 0.02% atropine eye drops once every two days and 0.01% atropine eye drops once every day in myopia control and adverse reactions in children. **Methods** A randomized controlled study was performed. The 231 Han nationality myopic children wearing full-corrected single-vision spectacle lenses enrolled from June 2016 to June 2017 in The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University and Henan Eye Hospital were divided into two groups by random number table, with 110 children in the 0.02% atropine group and 121 children in the 0.01% atropine group. The subjects were treated with 0.02% atropine eye drops once every two days or 0.01% atropine eye drops once every day to each eye before bedtime for one year. Ninety-two cases and 101 cases were followed up for one year in the 0.02% and 0.01% atropine group, respectively.

The right eyes were selected as experimental eyes, and the spherical equivalent refraction (SER), axial length (AL), amplitude of accommodation (AMP), pupil diameter (PD), anterior chamber depth (ACD), and corneal curvature were recorded at baseline and 12 months after treatment. Discomfort symptoms were also observed during the 1-year follow-up. The study protocol was approved by an Ethics Committee of The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University (No. 2016-35). Written informed consent was obtained from guardians prior to any treatment. **Results** After 1 year of treatment, the mean SER change was (-0.46 ± 0.49) D and (-0.48 ± 0.46) D, and the mean AL change was (0.38 ± 0.21) mm and (0.39 ± 0.19) mm, and the mean AMP change was (-1.49 ± 0.29) D and (-1.61 ± 0.26) D, and the mean PD change was (0.72 ± 0.44) mm and (0.70 ± 0.40) mm in the 0.02% atropine group and 0.01% atropine group, respectively. There was no significant difference in the change of SER, AL, AMP, PD between the two groups (all at $P > 0.05$). There were 21 cases (19.1%) in the 0.02% atropine group and 25 cases (20.7%) in the 0.01% atropine group that represented mild photophobia in bright sunlight, which disappeared in 12 and 13 cases during 1–6 months respectively. The photophobia symptoms of the remaining children were alleviated. There existed 5 cases (4.5%) and 6 cases (5.0%) in the two groups that developed mild near blurred vision that lasted no more than 1 month. **Conclusions** Compared with 0.01% atropine eye drops once a day, 0.02% atropine once every two days has the same efficacy on controlling myopia progression in children with no more adverse reactions.

[Key words] Atropine; Administration frequency; Myopia, Axis; Children

Fund program: Medical Science and Technology Research Projects of Henan Province Health Commission (201602073, LHGJ20200065); 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.cn115989-20200101-00015

近视是全球范围内严峻的公共卫生问题, 预计 2050 年全球近视患病人口将达到 47.58 亿^[1]。2018 年全国近视调查数据显示我国儿童青少年总体近视率为 53.6%, 且呈现发病低龄化、重度化、进展快的趋势^[2]。近视已是影响中国儿童青少年眼健康的主要原因, 造成沉重的经济负担和社会问题, 高度近视所致眼底病变也日益成为中国不可逆性致盲眼病的主要原因^[3-4]。因此采取有效措施降低近视发病率、减缓其发展速度、预防相关并发症, 已成为儿童眼保健工作的重要内容。循证医学证据支持的控制儿童近视进展的主要方式有不同浓度阿托品滴眼液、角膜塑形术、周边离焦框架眼镜或角膜接触镜、双光棱镜等^[5-13]。新加坡、美国、中国等国家和地区不同浓度的阿托品滴眼液控制儿童近视进展的研究结果显示, 阿托品滴眼液浓度越高, 近视控制效果越好, 但同时畏光、视近模糊等不良反应也更明显^[5-10, 14]。Chia 等^[5]观察不同浓度的阿托品滴眼液连续点眼 2 年后的停药反弹效应, 结果显示 0.01% 组停药反弹率明显低于 0.1% 组和 0.5% 组。目前临床上多采用 0.01% 阿托品滴眼液控制儿童近视进展^[14], 但最新研究显示质量分数低于 0.05% 的阿托品滴眼液所产生的不适症状程度均在可接受范围内^[8]。本课题组前期研究显示, 0.02% 阿托品滴眼液每日点眼 1 次控制儿童近视进展的效果优于 0.01%

阿托品滴眼液, 且 2 种浓度的不良反应基本一致^[15]。阿托品滴眼液用于控制儿童近视进展需要长期使用, 用药依从性直接影响药物的疗效, 目前临床上普遍采用每日 1 次的给药频次。研究显示, 约有 35% 的近视儿童缺乏良好的阿托品用药依从性^[16]。如果能降低阿托品使用频次, 同时维持其疗效, 将对临床用药指导产生积极意义。本研究比较 0.02% 阿托品滴眼液隔日点眼 1 次和 0.01% 阿托品滴眼液每日点眼 1 次对儿童近视的控制效果和不良反应的差异, 以期为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机对照临床试验方法, 纳入 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在郑州大学第一附属医院和河南省立眼科医院就诊的汉族近视性屈光不正儿童 231 例, 受试者均配戴近视全矫正单光框架眼镜。纳入标准: (1) 年龄 6~14 岁; (2) 双眼近视等效球镜度 (spherical equivalent refraction, SER) 为 $-0.75 \sim -6.0$ D, 散光度 < 2.00 D; (3) 最佳矫正视力 (LogMAR) ≤ 0.1 ; (4) 双眼 SER 差值 < 1.00 D; (5) 眼压为 $10 \sim 21$ mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。排除标准: (1) 对阿托品滴眼液有变态反应或不耐受者; (2) 曾因防控近视长期使用过低浓度阿托品滴眼液、硬性透气角膜接触镜或角膜塑形镜者;

(3)无法保证定期随访者;(4)有其他眼病、眼部手术史和外伤史者;(5)有其他全身系统性疾病者。采用随机数表法将受试者随机分为 0.02%阿托品组 110 例和 0.01%阿托品组 121 例。研究过程中 0.02%阿托品组舍弃 18 例,占 16.4%,其中 6 例失访,7 例因担心不良反应自行停药,4 例未按时复查,1 例因畏光不适自行停药,最终 92 例完成 1 年随访。0.01%阿托品组舍弃 20 例,占 16.5%,其中 9 例失访,7 例因担心副作用

自行停药,2 例未按时复查,2 例因畏光不适自行停药,最终 101 例完成 1 年随访。所有受试者均取右眼数据纳入分析。2 个组受试者的基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$) (表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(批文号:2016-35),并在国家临床试验注册中心注册(注册号码:ChiCTR-IPD-16008844)。所有受试者及其监护人均了解研究目的并签署知情同意书。

表 1 0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组干预前基线特征比较
Table 1 Comparison of baseline data before intervention between 0.02% and 0.01% atropine groups

| 组别 | 例数 | 年龄 (mean±SD,岁) ^a | 性别 (男/女,n) ^b | BMI (mean±SD,kg/m ²) ^a | 球镜度 (mean±SD,D) ^a | 柱镜度 (mean±SD,D) ^a | SER (mean±SD,D) ^a |
|--------------|-----|--------------------------------|----------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 0.02%阿托品组 | 92 | 9.5±1.9 | 44/48 | 17.62±2.46 | -2.31±1.27 | -0.42±0.41 | -2.57±1.37 |
| 0.01%阿托品组 | 101 | 9.4±1.8 | 50/51 | 17.43±3.54 | -2.39±1.60 | -0.41±0.38 | -2.68±1.59 |
| t/χ^2 值 | | 0.986 | 0.054 | 1.401 | -0.397 | -0.046 | -0.403 |
| P 值 | | 0.191 | 0.816 | 0.178 | 0.702 | 0.987 | 0.712 |

| 组别 | 例数 | 眼压 (mean±SD,mmHg) ^a | 角膜曲率 (mean±SD,D) ^a | ACD (mean±SD,mm) ^a | PD (mean±SD,mm) ^a | AMP (mean±SD,D) ^a | AL (mean±SD,mm) ^a | 双亲近视 (0/1,n) ^b |
|--------------|-----|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 0.02%阿托品组 | 92 | 16.58±2.80 | 43.07±1.24 | 3.65±0.21 | 6.09±0.53 | 16.12±6.15 | 24.32±0.77 | 30/62 |
| 0.01%阿托品组 | 101 | 16.97±2.82 | 42.89±1.28 | 3.69±0.19 | 6.13±0.69 | 15.56±4.97 | 24.51±0.76 | 28/73 |
| t/χ^2 值 | | 0.886 | -0.554 | 1.375 | 0.021 | 1.214 | 1.271 | 0.547 |
| P 值 | | 0.612 | 0.599 | 0.186 | 1.125 | 0.723 | 0.446 | 0.460 |

注:(a:独立样本 t 检验;b: χ^2 检验) BMI:体重指数;SER:等效球镜度;ACD:前房深度;PD:瞳孔直径;AMP:调节幅度;AL:眼轴长度;1 mmHg=0.133 kPa;角膜曲率以最平坦和最陡峭子午线曲率的平均值计算分析;双亲近视比较,“0”表示父母均不近视,“1”表示至少有一方近视

Note:(a:Independent sample t test;b: χ^2 test) BMI:body mass index;SER:spherical equivalent refraction;ACD:anterior chamber depth;PD:pupil diameter;AMP:amplitude of accommodation;AL:axial length;1 mmHg=0.133 kPa;corneal curvature was calculated by the mean of the flattest and steepest meridian curvature;myopic parents:“0” meant that neither parent was myopic;“1” meant that at least one parent was myopic

1.2 方法

1.2.1 试验药物配制

不同质量分数的阿托品滴眼液由河南省立眼科医院药物研究室专业药师配制。将硫酸阿托品粉末置于超净工作台,用生理盐水将硫酸阿托品配制成 0.01%和 0.02%阿托品滴眼液,调节 pH 值为 5.4~5.6,添加羟苯乙酯防腐剂,装入 3 ml 滴眼液瓶中,于 15~25℃避光保存,开瓶后 1 个月丢弃。

1.2.2 受试者用药前眼科检查

采用 IOL-Master 500 (德国 Carl Zeiss 公司)测量眼轴长度(axial length, AL)、前房深度(anterior chamber depth, ACD)、角膜曲率。采用 AR-1 电脑验光仪(日本 NIDEK 公司)测量瞳孔直径(pupil diameter, PD),测量时受试者完全放松,裸眼状态下室内适应 5 min,受检眼平面的光照度值在 300~310 lx;采用 TX-10 非接触眼压计(日本 Canon 公司)测量眼压;采用移近法测量单眼调节幅度(amplitude of accommodation, AMP)。采用复方托吡卡胺滴眼液每 10 min 点眼 1 次,共 4 次,麻痹睫状肌

40 min 后,采用 AR-1 自动电脑验光仪进行客观验光,再行检影验光和主观验光,遵循最佳视力的最高正镜原则获得球镜度和柱镜度,计算 SER=球镜+柱镜/2。以上检查均由同一固定的相应技术人员完成。

1.2.3 不同质量分数阿托品滴眼液用药方法

所有滴眼液由同一位不参与辅助检查的药师保管和发放。受试者由监护人领取滴眼液。0.02%阿托品组采用隔日点眼方案,0.01%阿托品组采用每日点眼方案。2 个组均为晚上睡前双眼点眼 1 次,1 滴/次,共持续点眼 1 年。

1.2.4 评价指标及随访

分别于用药 1、4、8、12 个月复查,观察指标包括视力、眼压、PD、AMP、SER 和 AL。SER、AL、PD 和 AMP 的变化量为用药后 1 年与用药前数值的差值。所有随访检查均在上午进行。每次复查后发放新配制的供下一阶段使用的滴眼液。

1.2.5 不良反应观察和评估

在签署知情同意书时,向受试儿童及其监护人详细解释可能出现的局部或全

身不良反应,并告知应对措施。每次随访时以问卷调查表的形式询问受试者(监护人协助)自上一次复查期间总的不良反应情况并记录。眼部不良反应问卷调查表包括以下 3 个方面:(1)有无畏光(从不、偶尔、经常、总是)及哪种情况下畏光(无、室内正常光、日常户外光、明亮太阳光)和持续时间;(2)有无视近阅读模糊(从不、偶尔、经常、总是)及严重程度(无、轻度、中度、重度)及持续时间;(3)有无眼痒、眼胀或其他不适(从不、偶尔、经常、总是)及严重程度(无、轻度、中度、重度)和持续时间。全身不良反应观察内容包括有无心动过速、口鼻咽喉干燥、发热、面部潮红等。

1.3 统计学方法

采用易侬统计软件(<http://www.empowerstats.com>)进行统计分析。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验证实呈正态分布,以 mean±SD 表示。2 个组受试者用药前后不同时间点 SER 和 AL 等参数差异比较采用重复测量两因素方差分析,组间多重比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料用百分比表示,2 个组间性别构成、双亲近视率差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组受试者用药前后 SER 变化比较

用药前后 SER 总体比较差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 252.125, P < 0.001$),各组用药 1 年 SER 均高于用药前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组 SER 变化量分别为 (-0.46 ± 0.49) D 和 (-0.48 ± 0.46) D,差异无统计学意义($t = -0.875, P = 0.383$) (表 2)。

表 2 0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组用药前后 SER 比较 (mean±SD, D)
Table 2 Comparison of SER between the 0.02% and 0.01% atropine groups before and one year after treatment (mean±SD, D)

| 组别 | 眼数 | 不同时间点 SER | |
|-----------|-----|------------|-------------------------|
| | | 用药前 | 用药 1 年 |
| 0.02%阿托品组 | 92 | -2.57±1.37 | -2.90±0.96 ^a |
| 0.01%阿托品组 | 101 | -2.68±1.59 | -3.16±1.17 ^a |

注: $F_{\text{时间}} = 252.125, P < 0.001; F_{\text{组别}} = 1.137, P = 0.358; F_{\text{交互作用}} = 0.560, P = 0.510$ 。与各组内用药前比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) SER: 等效球镜度

Note: $F_{\text{time}} = 252.125, P < 0.001; F_{\text{group}} = 1.137, P = 0.358; F_{\text{interaction}} = 0.560, P = 0.510$. Compared with that before treatment within group, ^a $P < 0.05$ (Two-way ANOVA of repeated measurement, LSD-*t* test) SER: spherical equivalent refraction

2.2 2 个组受试者用药前后 AL 变化比较

用药前后 AL 总体比较差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 630.173, P < 0.001$), 2 个组用药后 AL 均较用药前增长, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组 AL 变化量分别为 (0.38 ± 0.21) mm 和 (0.39 ± 0.19) mm, 差异无统计学意义($t = -1.472, P = 0.143$) (表 3)。

表 3 0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组用药前后 AL 比较 (mean±SD, mm)
Table 3 Comparison of AL between the 0.02% and 0.01% atropine groups before and one year after treatment (mean±SD, mm)

| 组别 | 眼数 | 不同时间点 AL | |
|-----------|-----|------------|-------------------------|
| | | 用药前 | 用药 1 年 |
| 0.02%阿托品组 | 92 | 24.32±0.77 | 24.70±0.91 ^a |
| 0.01%阿托品组 | 101 | 24.51±0.76 | 24.90±0.94 ^a |

注: $F_{\text{时间}} = 630.173, P < 0.001; F_{\text{组别}} = 2.473, P = 0.156; F_{\text{交互作用}} = 3.016, P = 0.572$ 。与各组内用药前比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) AL: 眼轴长度

Note: $F_{\text{time}} = 630.173, P < 0.001; F_{\text{group}} = 2.473, P = 0.156; F_{\text{interaction}} = 3.016, P = 0.572$. Compared with that before treatment within group, ^a $P < 0.05$ (Two-way ANOVA of repeated measurement, LSD-*t* test) AL: axial length

2.3 2 个组受试者用药前后眼压、ACD、AMP 及 PD 比较

0.02%阿托品组与 0.01%阿托品组用药前后眼压及 ACD 总体比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 4)。用药前后 AMP 和 PD 比较, 差异均有统计学意义 (AMP: $F_{\text{时间}} = 9.898, P = 0.007$; PD: $F_{\text{时间}} = 312.573, P < 0.001$), 各组用药 1 年 AMP 均较用药前下降, PD 均较用药前扩大, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 各组间 AMP 和 PD 比较, 差异均无统计学意义 (AMP: $F_{\text{组别}} = 0.634, P = 0.472$; PD: $F_{\text{组别}} = 3.431, P = 0.088$) (表 5, 6)。0.02%阿托品组与 0.01%阿托品组 AMP 变化量分别为 (-1.49 ± 0.29) D 和 (-1.61 ± 0.26) D; PD 变化量分别为 (0.72 ± 0.44) mm 和 (0.70 ± 0.40) mm, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 各组用药后相关不良反应

用药后 1 个月, 0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组分别有 19.1% (21/110) 和 20.7% (25/121) 的患眼表现出畏强光, 但在室内正常光和日常户外光下无不适, 在户外活动时配戴太阳镜或遮阳帽均能缓解。0.02%阿托品组在用药后 1、4、5 个月分别有 7、4 和 1 眼畏光症状消失; 0.01%阿托品组在用药后 1、4、6 个月分别有 4、6 和 3 眼畏强光症状消失; 其余患眼畏强光症状在后续随访过程中稍有缓解, 但并未完全消失。在用药后 1 个月的随访过程中无新的受试者出现畏光

症状。0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组患眼在用药 1 个月内分别有 4.5% (5/110) 和 5.0% (6/121) 的患眼出现轻度的视近阅读模糊,持续 2~4 周后症状逐渐消失。0.01%阿托品组中 1 例受试者在用药后 1 个月出现轻微变态反应,表现为晨起眼痒、眼肿,停药后 2 d 自行消失。无受试者出现其他眼部及全身不适症状。

3 讨论

阿托品为非选择性毒蕈碱受体拮抗剂,是控制近视进展的有效药物^[12]。研究认为阿托品主要通过作用于视网膜、脉络膜上的 M1 和 M4 受体来减缓眼球的生长速度从而抑制近视增长^[17]。阿托品滴眼液控制近视进展的疗效和不良反应与其浓度有关^[5,8,18-19]。Chia 等^[20]使用不同质量分数的阿托品滴眼液每日点眼,随访 5 年结果显示,0.5%、0.1% 和 0.01% 阿托品用药组受试者 SER 分别进展 -1.98、-1.83 和 -1.38 D,而安慰剂对照组 (ATOM1^[6]) 近视受试者在 2.5 年时 SER 已经进展达 -1.40 D;其研究显示 0.01%阿托品滴眼液控制近视进展的效果最佳,停药反弹效应和不良反应最弱,由此奠定了 0.01%阿托品滴眼液每日 1 次控制近视进展的临床基础。Yam 等^[8]和 Fang 等^[9]研究显示,0.025%阿托品滴眼液每日点眼 1 次能显著减缓近视进展和 AL 增长。Cooper 等^[19]观察 12 例年龄 8~16 岁 SER 为 +0.75~+1.75 D 的儿童使用 0.012%、0.025% 和 0.05%阿托品滴眼液的不良反应,以用药后 AMP 不低于 5 D、瞳孔扩张小于 3 mm、仅出现轻微视近模糊和畏光为可接受的舒适度判断标准,发现阿托品滴眼液适宜浓度为 0.012%~0.025%,推测 0.02%阿托品滴眼液是不引起明显调节麻痹和瞳孔扩大的最高浓度。本课题组前期的研究发现,0.02%阿托品滴眼液每日点眼 1 次, SER 进展速度为 -0.44 D/年, AL 增长速度为 0.35 mm/年^[15]。综合各方面的研究成果,本研究观察 0.02%阿托品滴眼液改变给药频次后的临床疗效和不良反应。

本研究结果显示,0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组 1 年 SER 分别平均进展 -0.46 D 和 -0.48 D, AL 分别增加 0.38 mm 和 0.39 mm,2 个组控制儿童近视进展的效果一致;与 ATOM2^[5] 研究中 0.01%阿托品滴眼液每日点眼 1 次, SER 每年进展 -0.43 D、AL 每年增加 0.24 mm 的结果较为接近;明显低于本课题组前期与本研究基线数据匹配的仅配戴单光框架眼镜近视儿童 SER 进展程度 (-0.70 D/年) 和 AL 增加量 (0.62 mm/年)^[10];同时也低于中国台湾地区^[21] 和新加坡^[22] 配戴框架眼镜近视儿童的 SER 进展程度

表 4 0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组用药前后眼压及 ACD 比较 (mean±SD)
Table 4 Comparison of intraocular pressure and ACD between 0.02% and 0.01% atropine groups before and one year after treatment (mean±SD)

| 组别 | 眼数 | 眼压 (mmHg) | | ACD (mm) | |
|-----------|-----|------------|------------|-----------|-----------|
| | | 用药前 | 用药 1 年 | 用药前 | 用药 1 年 |
| 0.02%阿托品组 | 92 | 16.58±2.80 | 16.80±3.13 | 3.65±0.21 | 3.70±0.20 |
| 0.01%阿托品组 | 101 | 16.97±2.82 | 17.23±2.91 | 3.69±0.19 | 3.73±0.20 |

注: $F_{\text{组别}} = 0.819, P = 0.367$; 眼压: $F_{\text{时间}} = 1.303, P = 0.256$; $F_{\text{交互作用}} = 0.028, P = 0.867$. ACD: $F_{\text{组别}} = 1.721, P = 0.192$; $F_{\text{时间}} = 0.003, P = 0.957$; $F_{\text{交互作用}} = 0.006, P = 0.941$ (重复测量两因素方差分析) 1 mmHg=0.133 kPa; ACD: 前房深度
Note: Intraocular pressure: $F_{\text{group}} = 0.819, P = 0.367$; $F_{\text{time}} = 1.303, P = 0.256$; $F_{\text{interaction}} = 0.028, P = 0.867$. ACD: $F_{\text{group}} = 1.721, P = 0.192$; $F_{\text{time}} = 0.003, P = 0.957$; $F_{\text{interaction}} = 0.006, P = 0.941$ (Two-way ANOVA of repeated measurement) 1 mmHg = 0.133 kPa; ACD: anterior chamber depth

表 5 0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组用药后 1 年 AMP 比较 (mean±SD, D)
Table 5 Comparison of AMP between the 0.02% and 0.01% atropine groups before and one year after treatment (mean±SD, D)

| 组别 | 眼数 | AMP | |
|-----------|-----|------------|-------------------------|
| | | 用药前 | 用药 1 年 |
| 0.02%阿托品组 | 92 | 16.12±6.15 | 14.63±5.84 ^a |
| 0.01%阿托品组 | 101 | 15.56±4.97 | 13.95±4.12 ^a |

注: $F_{\text{组别}} = 0.634, P = 0.472$; $F_{\text{时间}} = 9.898, P = 0.007$; $F_{\text{交互作用}} = 0.453, P = 0.573$. 与各组内用药前比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) AMP: 调节幅度
Note: $F_{\text{group}} = 0.634, P = 0.472$; $F_{\text{time}} = 9.898, P = 0.007$; $F_{\text{interaction}} = 0.453, P = 0.573$. Compared with that before treatment within group, ^a $P < 0.05$ (Two-way ANOVA of repeated measurement, LSD-*t* test) AMP: amplitude of accommodation

表 6 0.02%阿托品组和 0.01%阿托品组用药前后 PD 比较 (mean±SD, mm)
Table 6 Comparison of PD between 0.02% and 0.01% atropine groups before and one year after treatment (mean±SD, mm)

| 组别 | 眼数 | 不同时间点 PD | |
|-----------|-----|-----------|------------------------|
| | | 用药前 | 用药 1 年 |
| 0.02%阿托品组 | 92 | 6.09±0.53 | 6.81±0.92 ^a |
| 0.01%阿托品组 | 101 | 6.13±0.69 | 6.83±0.51 ^a |

注: $F_{\text{组别}} = 3.431, P = 0.088$; $F_{\text{时间}} = 312.573, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 6.102, P = 0.080$. 与各组内用药前比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) PD: 瞳孔直径
Note: $F_{\text{group}} = 3.431, P = 0.088$; $F_{\text{time}} = 312.573, P < 0.001$; $F_{\text{interaction}} = 6.102, P = 0.080$. Compared with that before treatment within group, ^a $P < 0.05$ (Two-way ANOVA of repeated measurement, LSD-*t* test) PD: pupil diameter

(-0.93 D/年和-0.76 D/年)。Clark 等^[7]对美国 6~15 岁近视儿童进行研究,0.01%阿托品滴眼液每日点眼 1 次的近视儿童每年 SER 平均进展-0.10 D,与本研究存在较大差异。分析差异较大的原因可能为其主要采用非睫状肌麻痹验光,屈光度测量可能存在误差;同时纳入样本量较小,仅 28 例,且 71%(20/28)为非亚裔人群;纳入儿童的 SER 范围为-0.25~-0.75 D,用药后部分儿童产生“远视漂移”^[9,23]。本研究结果显示,0.02%阿托品滴眼液隔日点眼 1 次与 0.01%阿托品滴眼液每日点眼 1 次控制儿童近视进展的效果和不良反应一致,但 0.02%阿托品组的用药次数减少了一半。

给药时间和频次是影响患者依从性的重要因素^[24]。李维娜等^[25]对青光眼患者的研究显示,简化用药方案,减少点药频次,能有效提高患者的依从性。在保证有效治疗效果,同时不引起更多不良反应的前提下,本研究尝试性探索了 0.02%阿托品滴眼液隔日点眼 1 次的用药方式,具有积极的临床意义。

低浓度阿托品滴眼液的眼部不良反应主要是对虹膜括约肌和睫状肌的麻痹作用所致的 PD 增大和 AMP 降低,表现为畏光、视近困难等,偶尔可能出现眼部变态反应和其他刺激症状,不良反应的发生率和严重程度呈剂量依赖性^[5,8,26]。LAMP 研究显示 0.05%阿托品滴眼液不良反应发生率与 0.01%阿托品滴眼液无明显差异,且 AMP、PD 仅在用药早期变化明显,后期趋于稳定^[8]。钟梅等^[27]对近视儿童分别采用 0.02%和 0.01%阿托品滴眼液每日点眼 1 次,2 个组 AMP 在用药 4 个月时略下降,8 个月和 12 个月时呈轻微回升趋势,但仍低于初始状态;PD 在用药 4 个月时增大,之后保持稳定,2 个组不良反应的发生率一致。本研究 2 个组复查时间均是阿托品滴眼液点眼的次日上午,以了解不良反应的最大程度,2 个组受试者用药后 1 年 AMP 和 PD 的变化趋势基本一致且程度较轻。由于 AMP 和 PD 变化引起的眼部不适症状在用药初期(1 个月内)即表现出来。2 个组出现畏光症状的比例接近,仅在户外明亮的阳光下畏光,通过配戴太阳镜或遮阳帽均能有效缓解。随着用药时间延长,部分患者畏光症状消失,其余患者畏光症状均不同程度缓解。推测是由于后期 PD 趋向稳定,机体对药物的耐受和自身代偿机制^[28]而表现出症状减轻。本研究中 2 个组分别有 4.5%和 5.0%的受试者出现持续时间不超过 1 个月的轻度视近阅读模糊,均能自然缓解,提示研究所用的低浓度阿托品滴眼液不会对受试者的生活和学习造成显著影响。

本研究结果显示,0.02%阿托品滴眼液隔日 1 次和 0.01%阿托品滴眼液每日 1 次的干预方式对于中国大陆近视儿童近视进展控制方面能达到基本一致的效果,长期使用均未发生明显不良反应。当前仍缺乏在眼部的药理学试验证据指导下的用药剂量和频次个性化的循证依据,本研究能为临床实践中根据儿童和家庭情况个性化选择有效的药物浓度和相对应给药频次提供科学参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢河南省人民医院 河南省眼科研究所明帅老师为本文提供部分统计学指导

参考文献

- [1] Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1036-1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
- [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 [EB/OL] (2019-04-29) [2019-12-07]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/s7847/201904/e9117ea8b6b84f48962e84401d305292.shtml>.
- [3] 杨怡芳, 谢伯林, 钟华. 近视诊治的社会经济负担评估进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(7): 582-586. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.017.
Yang YF, Xie BL, Zhong H. Evaluation progress of socioeconomic burden of diagnosis and treatment of myopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(7): 582-586. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.017.
- [4] Wu L, Sun X, Zhou X, et al. Causes and 3-year-incidence of blindness in Jing-An District, Shanghai, China 2001-2009 [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2011, 11: 10[2020-01-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21545726/>. DOI: 10.1186/1471-2415-11-10.
- [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] Tong L, Huang XL, Koh AL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(3): 572-579. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.020.
- [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] 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, 126(1): 113-124. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.05.029.
- [9] 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.
- [10] 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 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(6): 494-498. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200329-00223.
Rong JB, Fu AC, Lyu Y, et al. The clinical effect of 0.01% atropine eye drops on myopia development in children [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*,

- 2020, 38(6) : 494-498. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200329-00223.
- [11] Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control[J]. *Curr Eye Res*, 2005, 30(1) : 71-80. DOI: 10. 1080/02713680590907256.
- [12] 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.
- [13] Cheng D, Woo GC, Drobe B, et al. Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children; three-year results of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(3) : 258-264. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2013. 7623.
- [14] Gong Q, Janowski M, Luo M, et al. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: a meta-analysis [J/OL]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(6) : 624 [2020-01-08]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494063>. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2017. 1091.
- [15] 符爱存, 荣军博, 王卫群, 等. 0.01% 和 0.02% 阿托品滴眼液控制儿童近视发展的疗效观察[J]. *中华实验眼科杂志* (待发表). Fu AC, Rong JB, Wang WQ, et al. The clinical effect of 0.01% and 0.02% atropine eye drops on myopia development in children [J]. *Chin J Exp Ophthalmol* (in press).
- [16] Polling JR, Kok RG, Tideman JW, et al. Effectiveness study of atropine for progressive myopia in Europeans [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(7) : 998-1004. DOI: 10. 1038/eye. 2016. 78.
- [17] 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.
- [18] 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. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2013. 09. 020.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, et al. An intervention trial on efficacy of atropine and multi-focal glasses in controlling myopic progression [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2001, 79(3) : 233-236. DOI: 10. 1034/j. 1600-0420. 2001. 790304. x.
- [22] Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(12) : 2285-2291. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2006. 05. 062.
- [23] 林仲, 梁远波, 李晓霞, 等. 青少年及儿童近视进展及其危险因素 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(12) : 1148-1152. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 12. 019.
- Lin Z, Liang YB, Li XX, et al. Advances in myopia progression and its risk factors in children and teenager [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(12) : 1148-1152. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 12. 019.
- [24] 甘井山, 刘秀书. 影响患者用药依从性的因素及对策研究概述 [J]. *天津药学*, 2013(3) : 75-77. DOI: CNKI; SUN: TJYA. 0. 2013-03-028.
- Gan JS, Liu XS. An overview of the study on the factors affecting the patient's medication compliance and countermeasures [J]. *Tianjin Pharm*, 2013(3) : 75-77. DOI: CNKI; SUN: TJYA. 0. 2013-03-028.
- [25] 李维娜, 李超, 李学喜, 等. 青光眼患者局部用药依从性调查分析 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2013, 31(9) : 1112-1115. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2013. 09. 010.
- Li WN, Li C, Li XX, et al. Clinical investigation of topical medication adherence of glaucoma patients [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2013, 31(9) : 1112-1115. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2013. 09. 010.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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, 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.

(收稿日期:2020-01-09 修回日期:2021-04-12)

(本文编辑:张宇 施晓萌)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

尼目克司(醋甲唑胺片) 杭州仟源保灵药业有限公司……前插页

立宝舒(卡波姆眼用凝胶) 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

欧蓝(人工晶状体) 天津高视晶品医疗技术有限公司……封三

迈达科技 天津迈达医学科技股份有限公司……封底