

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

符爱存¹ 荣军博¹ 王卫群¹ 魏丽¹ 张俊杰² 赵兵新¹ 吕勇¹

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

通信作者: 吕勇, Email: lyong@zhu.edu.cn

【摘要】 目的 比较质量分数 0.01% 和 0.02% 阿托品滴眼液控制青少年近视进展的效果和安全性。

方法 采用随机双盲对照研究方法, 纳入 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在郑州大学第一附属医院就诊的 6~12 岁青少年近视患者 280 例 280 眼, 等效球镜度 (SE) 为 -1.25~-6.0 D。试验前受试者均配戴全矫单焦框架眼镜矫正屈光不正。采用随机数字表法将受试者分为 0.01% 阿托品组 (142 例 142 眼) 和 0.02% 阿托品组 (138 例 138 眼), 受试者于睡前用相应质量分数阿托品滴眼液点眼 1 滴, 均将右眼研究资料纳入分析。分别于用药后第 1、4、8 和 12 个月进行随访。采用电脑验光仪测定受试者用药前后 SE 以评估屈光度变化; 采用 IOLMaster 测量受试者用药前后前房深度、角膜曲率和眼轴长度; 采用问卷调查记录受试者用药后不适症状。**结果** 0.01% 阿托品组 23 例失访, 0.02% 阿托品组 21 例失访, 随访完成率分别为 83.8% 和 84.8%。用药 1 年内, SE 随用药时间的延长均逐渐增加, 0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组用药 1 年 SE 分别进展 (-0.47±0.32) D 和 (-0.38±0.35) D, 差异有统计学意义 ($P=0.040$), 矫正影响 SE 增加量的混杂因素, 如年龄、体质量指数和基线 SE 后, 经重复测量数据的广义相加混合模型分析, 2 个组 SE 增加率分别为 -0.039 D/月和 -0.032 D/月, 差异有统计学意义 ($P_{交互作用}=0.041$)。0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组的眼轴长度随用药时间的延长均逐渐增加, 0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组用药 1 年眼轴长度分别增加 (0.37±0.20) mm 和 (0.30±0.17) mm, 差异有统计学意义 ($P=0.004$), 矫正影响眼轴长度增加量的混杂因素, 如年龄、体质量指数、基线眼轴长度后, 经重复测量数据的广义相加混合模型分析, 2 个组的眼轴长度增加率分别为 0.031 mm/月和 0.025 mm/月, 差异有统计学意义 ($P_{交互作用}=0.032$)。用药 1~4 周内, 0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组分别有 26.9% (32/119) 和 28.2% (33/117) 受试者出现畏光症状; 用药后 2~4 周, 0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组均有 7 例受试者出现视近模糊, 分别占 5.9% (7/119) 和 6.0% (7/117); 用药后 1 个月, 0.01% 阿托品组有 1 例出现局部药物变态反应, 停药后症状消失。**结论** 青少年连续局部应用 0.01% 和 0.02% 阿托品滴眼液 1 年的局部不良反应发生率接近, 0.02% 阿托品滴眼液点眼对青少年近视进展的控制效果较 0.01% 阿托品好。

【关键词】 青少年; 近视; 阿托品; 眼轴长度; 随机对照临床试验

基金项目: 河南省科技厅重点研发与推广专项项目 (201801591); 河南省卫计委医学科技攻关项目 (201602073); 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.cn115989-20190112-00007

A randomized controlled clinical study of 0.01% and 0.02% atropine eye drops on myopia development in adolescents

Fu Aicun¹, Rong Junbo¹, Wang Weiqun¹, Wei Li¹, Zhang Junjie², Zhao Bingxin², Lyu Yong²

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

Corresponding author: Lyu Yong, Email: lyong@zhu.edu.cn

[Abstract] Objective To compare the clinical efficacy and safety of 0.01% and 0.02% atropine eye drops on myopia development in adolescents. **Methods** A randomized controlled double-blind study was carried out. Two hundred and eighty myopic adolescents (280 eyes) with spherical equivalent (SE) from -1.25 to -6.0 D were enrolled in The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2016 to June 2017. All the subjects wore full-correction single vision spectacle lenses before topical administration of atropine eye drops. The subjects were randomly divided into 0.01% atropine group (142 eyes) and 0.02% atropine group (138 eyes) according to the random number table method. Atropine 0.01% or 0.02% eye drops was topically used in the test eye once per night according to grouping, and the related parameters of the right eyes were collected for data analysis. The subjects were

followed up at the 1st, 4th, 8th and 12th month following administration. The SE was measured with an autorefractor to evaluate the refractive change. The anterior chamber depth, corneal curvature and axial length (AL) were measured with an IOLMaster. The adverse responses of atropine eye drops were investigated via a questionnaire. This study protocol adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by an Ethics Committee of The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University (No. 2016-35). Written informed consent was obtained from subjects and their guardian prior to entering the cohort. **Results** The follow-up rate of 0.01% atropine group was 83.8%, and the follow-up rate of 0.02% atropine group was 84.8% at the end of following-up. SE and AL increased by $(-0.47 \pm 0.32)D$ and (0.37 ± 0.20) mm in 0.01% atropine group, and $(-0.38 \pm 0.35)D$ and (0.30 ± 0.17) mm in 0.02% atropine groups during the following-up, respectively, showing statistically significant differences between two groups ($P=0.040, 0.004$). After adjusting age, body mass index and baseline SE, the analysis by generalized additive mixed model showed that the increase rate of SE was $-0.039 D/month$ and $-0.032 D/month$ in 0.01% and 0.02% atropine group, respectively ($P_{interaction}=0.041$). After adjusting age, body mass index and baseline AL, the analysis of mixed effect model showed that the increase rate of AL was $0.031 mm/month$ and $0.025 mm/month$ in 0.01% and 0.02% atropine group, respectively ($P_{interaction}=0.032$). In 0.01% and 0.02% atropine groups, 32 cases (26.9%) and 33 cases (28.2%) occurred photophobia from 1st to 4th week during administration, and 7 cases (5.9%) and 7 cases (6.0%) appeared near-vision blur from 2nd to 4th week. Allergic response occurred in 0.01% atropine group at 1 month of treatment, and the symptom disappeared after interruption of the medication for two days. **Conclusions** The incidence of adverse responses of 0.01% and 0.02% atropine eye drops is similar. Atropine 0.02% eye drops is more effective in controlling myopia progression.

[Key words] Adolescents; Myopia; Atropine; Axial length; Randomized controlled clinical trial

Fund program: Key Research and Extension Project of Department of Science and Technology of Henan Province (201801591); Health and Family Planning Commission Medical Science and Technology Project of Henan Province (201602073); Key Scientific Research Project in Colleges and Universities of the Education Department of Henan Province (19A320066)

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

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190112-00007

近年来,近视和高度近视的发生率快速增长,青少年近视呈现发病早、进展快、高度近视比例升高的趋势。调查数据显示,东亚 15 岁人群近视患病率高达 69%^[1]。尽早进行干预能有效减少近视引起的眼部并发症和视功能损害,减轻社会和经济负担。目前研究显示,佩戴角膜塑形镜或周边离焦眼镜、增加户外活动和阿托品滴眼液点眼均为控制青少年近视进展的有效方法^[2-10]。低浓度阿托品滴眼液点眼控制近视进展的疗效和不良反应均与药物剂量有关。研究表明,质量分数 0.05%、0.025% 和 0.01% 阿托品滴眼液点眼控制儿童和青少年近视进展是安全、有效的,且 0.05% 阿托品滴眼液效果最好^[7]。新加坡一项为期 5 年的研究比较 0.5%、0.1% 和 0.01% 阿托品的疗效和不良反应,结果发现 0.01% 阿托品控制儿童近视进展的效果最好;同时发现在连续 0.01% 阿托品点眼 2 年内,有 50% 的儿童近视屈光度增加仍较快,个体疗效差异较大^[6]。本研究团队前期研究发现,连续 0.01% 阿托品滴眼液点眼 1 年,能有效控制青少年患者近视的进展且不适症状较少,同时也发现 55% 的儿童近视度数增加 $>0.50 D$,个体疗效差异较大^[11-12]。有研究发现,点用 0.05% 阿托品滴眼液 1 周内出现畏光和视近模糊等不适症状的发生率较高,而点用 0.01% 和

0.02% 阿托品滴眼液出现眼部不适症状的发生率均较低且程度相同。但长期点用 0.01% 和 0.02% 阿托品滴眼液的不良反应和疗效是否有差异目前尚不清楚。本研究拟观察和比较 0.01% 和 0.02% 阿托品滴眼液点眼 1 年对青少年近视进展的控制疗效和安全性,为低浓度阿托品滴眼液控制近视进展的个性化应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机对照双盲临床研究方法,纳入 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在郑州大学第一附属医院就诊的汉族青少年近视患者 280 例 280 眼,均取右眼的数据资料进行分析。纳入标准:(1)年龄 6~14 岁;(2)等效球镜度(spherical equivalent, SE)为 $-1.25 \sim -6.0 D$,柱镜度 $\leq -2.0 D$;(3)最佳矫正视力 ≥ 0.8 ;(4)双眼 SE 差值绝对值 $< 1.0 D$;(5)眼压为 10~21 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。排除标准:(1)曾采用阿托品滴眼液、硬性角膜接触镜和角膜塑形镜进行近视矫治者;(2)不能按要求定期随访者;(3)有除近视外的其他眼部疾病或眼部手术史者;(4)患有影响视力和近视进展的眼部或其他全身疾病者。采用随机数字表法

将受试者分为 0.01% 阿托品组 (142 例 142 眼) 和 0.02% 阿托品组 (138 例 138 眼), 2 个组患者的年龄、体质量指数、眼压、SE、前房深度、平坦轴角膜曲率、角膜散光、眼轴长度、调节幅度、瞳孔直径、父母是否近视和性别构成比的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》, 研究方案经郑州大学第一附属医院伦理委员会审核批准 (批文号: 2016-35), 所有受试者及监护人入组前均自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 试验药物制备及设盲

研究的前 4 个月采用质量分数 1% 阿托品滴眼液 (复旦大学附属眼耳鼻喉科医院), 之后采用硫酸阿托品粉末 (绍兴民生医药股份有限公司) 在超净工作台内用 0.9% 氯化钠溶液稀释为质量分数 0.01% 或 0.02% 阿托品滴眼液, 3 ml 密封瓶装, 常温避光保存, 开瓶后 1 个月丢弃, 所有药瓶外观一致, 没有任何标签。相同浓度的药物置于同一个塑料箱内, 外设有编号, 只有配置药物的药师知道具体编号所对应的药物质量分数, 检查医生和受试者均设盲。所有药物由同一位管理人员保管并按照随机号发放给受试者。

1.2.2 用药及随访

各组受试者领回药物后自行点眼, 每晚睡前双眼结膜囊内各点药 1 滴。分别于用药后第 1、4、8 和 12 个月复查。检查项目包括: (1) SE 测量 采用复方托吡卡胺滴眼液点眼扩瞳, 每 10 min 1 次, 连续点眼 4 次, 采用电脑验光仪 (AR-1, 日本 NIDEK 株式会社) 测验屈光度, 由有经验的视光医师行客观检影并主观验光, 按照用最低近视度得到最好矫正视力原则获取 SE, $SE = \text{球镜度} + \text{柱镜度} / 2$; (2) 前房深度、角膜曲率和眼轴长度测量 扩瞳前采用 IOLMaster (德国 Carl Zeiss 公司) 测量, 每眼重复测量 5

次, 取平均值; (3) 局部不良反应评估 每次复查时, 仔细询问受试者及其监护人患者是否有任何不适症状, 采用文献 [13-14] 关于其他类似药物问卷调查表进行记录, 调查表内容包括: ① 有无视近模糊、持续时间, 并将其程度分为轻度、中度和重度; ② 有无畏光及何种类型光, 如室内正常灯光、日常室外光、明亮的太阳光及持续时间; ③ 有无眼红、眼痒等不适及持续时间。符合标准的受试者入组后建立个人纸质版相关信息档案, 由检查医生记录和管理采集的数据, 然后转换成 excel 表统计。

1.2.3 观察指标

计算 2 个组受试者 SE 和眼轴长度进展。SE 变化量为用药后与用药前 SE 差值; 眼轴长度变化量为用药后与用药前眼轴长度差值。

1.3 统计学方法

采用易侬统计软件进行统计分析。本研究中各计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 正态检验证实呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计数资料用频数和百分比表示。父母近视与否给予赋值, 0 表示父母均不近视, 1 表示父亲/母亲单方近视, 2 表示父母双方均近视。2 个组间受试者治疗前年龄和 SE 等参数的差异比较采用独立样本 t 检验, 性别构成比和父母近视与否构成比差异比较采用 χ^2 检验。SE 和眼轴长度变化量的相关因素分析采用单因素线性回归分析。2 个组治疗前后 SE 和眼轴长度变化量比较采用独立样本 t 检验, 随时间变化的趋势和组间趋势差异采用重复测量数据的广义相加混合模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者完成试验情况

0.01% 阿托品组随访过程中失访 23 例, 其中 9 例失联, 10 例因担心不良反应或给药困难而自行停药, 4

表 1 0.01% 和 0.02% 阿托品组受试者人口基线特征比较
Table 1 Comparison of demography between two groups

组别	例数/眼数	性别构成比 ^a (男/女, n)	年龄 ^b ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量指数 ^b ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	眼压 ^b ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	SE ^b ($\bar{x} \pm s$, D)	前房深度 ^b ($\bar{x} \pm s$, mm)		
0.01% 阿托品组	142/142	70/72	9.8 ± 1.7	17.38 ± 3.68	16.9 ± 3.1	-2.75 ± 1.62	3.69 ± 0.15		
0.02% 阿托品组	138/138	69/69	9.7 ± 1.8	17.34 ± 3.25	16.7 ± 3.0	-2.77 ± 1.45	3.65 ± 0.22		
P 值		0.906	0.633	0.923	0.584	0.914	0.076		
组别	例数/眼数	平坦轴角膜曲率 ^b ($\bar{x} \pm s$, D)	角膜散光 ^b ($\bar{x} \pm s$, D)	眼轴长度 ^b ($\bar{x} \pm s$, mm)	调节幅度 ^b ($\bar{x} \pm s$, D)	瞳孔直径 ^b ($\bar{x} \pm s$, mm)	父母是否近视 ^a [n(%)]		
							0	1	2
0.01% 阿托品组	142/142	42.79 ± 1.50	0.60 ± 0.25	24.62 ± 0.69	15.19 ± 4.28	6.09 ± 0.75	37 (26.1)	72 (50.7)	33 (23.2)
0.02% 阿托品组	138/138	42.72 ± 1.39	0.57 ± 0.19	24.58 ± 0.73	15.15 ± 4.55	6.16 ± 0.66	35 (25.3)	72 (52.2)	31 (22.5)
P 值		0.686	0.260	0.638	0.940	0.408	0.496		

注: (a: χ^2 检验; b: 独立样本 t 检验) 0 表示父母均不近视; 1 表示父母单方近视; 2 表示父母均近视; SE: 等效球镜度
Note: (a: χ^2 test; b: Independent samples t -test) 0: neither parent was myopic; 1: either parent was myopic; 2: both parents were myopic; SE: spherical equivalent



例未按时随访,最终 119 例完成随访,占 83.8%。0.02%阿托品组失访 21 例,其中 7 例失联,10 例因担心不良反应或给药困难而自行停药,4 例未按时随访,最终 117 例完成随访,占 84.8%。2 个组完成随访受

试者的年龄、体质量指数、眼压、SE、前房深度、平坦轴角膜曲率、角膜散光、眼轴长度、调节幅度、瞳孔直径、父母是否近视和性别构成比比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 2)。

表 2 0.01%和 0.02%阿托品组完成随访者的基本资料比较
Table 2 Comparison of demographics of subjects finishing trail between two groups

组别	例数/眼数	性别构成比 ^a (男/女, <i>n</i>)	年龄 ^b ($\bar{x}\pm s$, 岁)	体质量指数 ^b ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	眼压 ^b ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	SE ^b ($\bar{x}\pm s$, D)	前房深度 ^b ($\bar{x}\pm s$, mm)
0.01%阿托品组	119/119	60/59	9.3±1.9	17.39±3.54	17.1±2.9	-2.70±1.64	3.72±0.18
0.02%阿托品组	117/117	59/58	9.4±1.8	17.38±2.99	16.8±3.2	-2.76±1.47	3.64±0.28
χ^2/t 值		<0.01	0.415	0.023	0.155	0.296	2.615
<i>P</i> 值		0.99	0.679	0.981	0.451	0.768	0.061

组别	例数/眼数	平坦轴角膜曲率 ^b ($\bar{x}\pm s$, D)	角膜散光 ^b ($\bar{x}\pm s$, D)	眼轴长度 ^b ($\bar{x}\pm s$, mm)	调节幅度 ^b ($\bar{x}\pm s$, D)	瞳孔直径 ^b ($\bar{x}\pm s$, mm)	父母是否近视 ^a [<i>n</i> (%)]		
							0	1	2
0.01%阿托品组	119/119	42.82±1.35	0.55±0.28	24.58±0.74	15.21±4.36	6.16±0.78	32(26.9%)	59(49.6%)	28(23.5%)
0.02%阿托品组	117/117	42.78±1.52	0.58±0.22	24.60±0.72	15.27±5.19	6.34±0.68	32(27.3%)	58(49.6%)	27(23.1%)
χ^2/t 值		0.214	0.914	0.210	0.096	1.889	0.010		
<i>P</i> 值		0.593	0.362	0.834	0.923	0.060	0.995		

注:(a: χ^2 检验;b:独立样本 *t* 检验) 0 表示父母均不近视;1 表示父母单方近视;2 表示父母均近视;SE:等效球镜度
Note:(a: χ^2 test;b:Independent samples *t*-test) 0; neither parent was myopic; 1: either parent was myopic; 2: both parents were myopic; SE: spherical equivalent

2.2 各组用药前后受试者 SE 和眼轴长度比较

0.01%阿托品组用药前和用药后 1 个月 SE 和眼轴长度比较差异均无统计学意义($P=0.770, 0.776$)。0.02%阿托品组用药前和用药后 1 个月 SE 和眼轴长度比较差异均无统计学意义($P=0.830, 0.631$),即用药后 1 个月 2 个组 SE 均未出现远视漂移,眼轴长度均未明显缩短。2 个组间用药后各时间点 SE 及眼轴长度比较见表 3 和表 4。

小,SE 增加越快($\beta_{0.01\%} = -0.04, P = 0.061; \beta_{0.02\%} = -0.05, P = 0.049$);回归方程为 $Y_{0.01\%} = -0.04 \times$ 体质量指数-1.15, $Y_{0.02\%} = -0.05 \times$ 体质量指数-1.08。基线 SE 越小,SE 增加越快($\beta_{0.01\%} = -0.04, P = 0.022; \beta_{0.02\%} =$

2.3 各组间治疗后各时间点 SE 和眼轴长变化量比较

2.3.1 各组间治疗后变化量比较

2 个组 SE 在各随访时间点的变化量见图 1 和表 5。0.01%阿托品组和 0.02%阿托品组用药 1 年 SE 均明显进展,与用药前相比差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。2 个组受试者的 SE 增加量与年龄、体质量指数和基线 SE 有关。年龄越小,SE 增加越快($\beta_{0.01\%} = -0.06, P = 0.007; \beta_{0.02\%} = -0.08, P = 0.041$);回归方程为 $Y_{0.01\%} = -0.06 \times$ 年龄-1.17, $Y_{0.02\%} = -0.08 \times$ 年龄-1.11。体质量指数越

表 3 2 个组患者各时间点 SE 比较($\bar{x}\pm s, D$)

Table 3 Comparison of SE at different time points between two groups ($\bar{x}\pm s, mm$)

组别	眼数	不同时间点 SE				
		基线	用药后 1 个月	用药后 4 个月	治疗后 8 个月	治疗后 12 个月
0.01%阿托品组	119	-2.70±1.64	-2.76±1.51	-2.76±1.88	-2.98±1.92	-3.17±1.94
0.02%阿托品组	117	-2.76±1.47	-2.80±1.39	-2.81±1.91	-2.95±1.89	-3.14±1.92
<i>t</i> 值		0.296	0.212	0.203	0.121	0.119
<i>P</i> 值		0.768	0.833	0.840	0.904	0.905

注:(独立样本 *t* 检验) SE:等效球镜度
Note:(Independent samples *t*-test) SE: spherical equivalent

表 4 2 个组间各时间点眼轴长度比较($\bar{x}\pm s, mm$)
Table 4 Comparison of axial length at different time points between two groups ($\bar{x}\pm s, mm$)

组别	眼数	不同时间点眼轴长度				
		基线	用药后 1 个月	用药后 4 个月	用药后 8 个月	用药后 12 个月
0.01%阿托品组	119	24.58±0.74	24.62±0.87	24.69±0.66	24.82±0.75	24.95±0.72
0.02%阿托品组	117	24.60±0.72	24.65±0.87	24.68±0.68	24.80±0.69	24.90±0.63
<i>t</i> 值		0.210	0.265	0.115	0.213	0.567
<i>P</i> 值		0.834	0.791	0.909	0.831	0.571

注:(独立样本 *t* 检验)
Note:(Independent samples *t*-test)

-0.04, $P = 0.028$); 回归方程为 $Y_{0.01\%} = -0.04 \times \text{基线 SE} - 0.70$, $Y_{0.02\%} = -0.04 \times \text{基线 SE} - 0.55$ 。矫正影响 SE 增加量的混杂因素后,如年龄、体质量指数和基线 SE,经重复测量数据的广义相加混合模型分析,0.01%阿托品组和 0.02%阿托品组的 SE 随复查时间的延长均持续增加,2 个组 SE 增加量分别为 -0.039 D/月和 -0.032 D/月,差异有统计学意义 ($P_{\text{交互作用}} = 0.041$),0.01%阿托品组比 0.02%阿托品组 SE 增加更快。

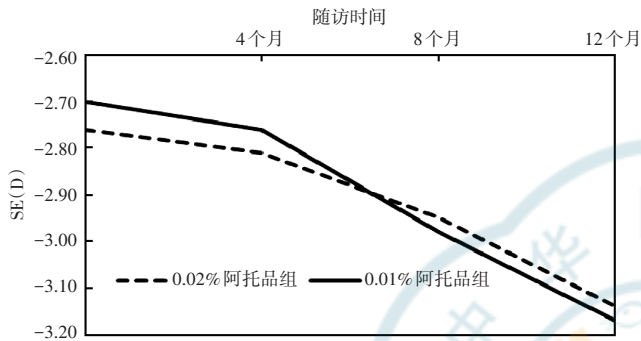


图 1 0.01%阿托品组和 0.02%阿托品组患者 SE 随时间变化曲线 SE:等效球镜度
Figure 1 SE change curve with time in two groups SE: spherical equivalent

2.3.2 各组间治疗后眼轴长度变化量比较

2 个组眼轴长度在各随访时间点的变化量见表 6 和图 2。用药后 1 年 0.01%阿托品组和 0.02%阿托品组眼轴长度增加量分别为 (0.37 ± 0.20) mm 和 $(0.30 \pm$

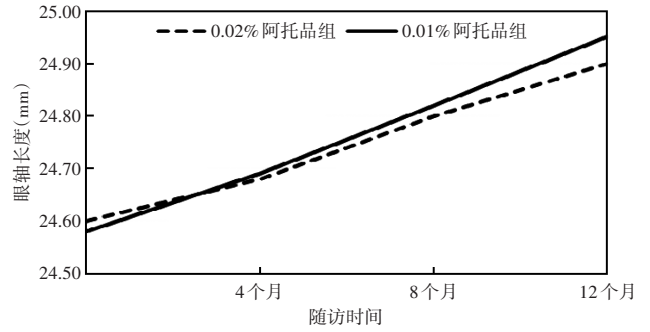


图 2 0.01%阿托品组和 0.02%阿托品组眼轴长度随时间的变化曲线
Figure 2 Axial length change curve with time in two groups

0.17) mm, 各组用药 1 年与用药前眼轴长度比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。单因素分析结果显示,2 个组的眼轴长度增加量与年龄、体质量指数和基线眼轴长度有关。年龄越小,眼轴长度增加越快 ($\beta_{0.01\%} = -0.05, P < 0.001; \beta_{0.02\%} = -0.05, P = 0.001$); 回归方程为 $Y_{0.01\%} = -0.05 \times \text{年龄} + 1.10$, $Y_{0.02\%} = -0.05 \times \text{年龄} + 0.94$ 。体质量指数越小,眼轴长度增加越快 ($\beta_{0.01\%} = -0.04, P = 0.005; \beta_{0.02\%} = -0.03, P = 0.042$); 回归方程为 $Y_{0.01\%} = -0.04 \times \text{体质量指数} + 0.73$, $Y_{0.02\%} = -0.03 \times \text{体质量指数} + 0.66$ 。基础眼轴长度越小,眼轴长度增加越快 ($\beta_{0.01\%} = -0.04, P = 0.022; \beta_{0.02\%} = -0.04, P = 0.012$); 回归方程为 $Y_{0.01\%} = -0.04 \times \text{基线眼轴长度} + 1.60$, $Y_{0.02\%} = -0.04 \times \text{基线眼轴长度} + 1.69$ 。矫正影响眼轴长度增加量的混杂因素后,如年龄、体质量指数和基线眼轴长度,经重复测量数据的混合效应模型分析,0.01%阿托品组和 0.02%阿托品组的眼轴长度随复查时间的延长均持续增加,2 个组眼轴长度增加量分别为 0.031 mm/月和 0.025 mm/月,差异有统计学意义 ($P_{\text{交互作用}} = 0.032$),0.01%阿托品组比 0.02%阿托品组眼轴长度增加更快。

2.4 用药后局部不良反应

用药后 1~4 周,0.01%阿托品组和 0.02%阿托品组中分别有 32 例和 33 例受试者出现户外畏强光表现,分别占 26.9% (32/119) 和 28.2% (33/117),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反应。随用药时间的延长,2 个组各有 14 例畏户外强光症状逐渐消

表 5 2 个组间治疗后各时间点 SE 变化量比较 ($\bar{x} \pm s, D$)

Table 5 Comparison of SE changes over time between two groups ($\bar{x} \pm s, D$)

组别	眼数	不同随访时间点 SE 增加量 ($\bar{x} \pm s, D$)			
		1 个月变化量	4 个月变化量	8 个月变化量	12 个月变化量
0.01%阿托品组	119	-0.06±0.08	-0.06±0.06	-0.28±0.20	-0.47±0.32
0.02%阿托品组	117	-0.04±0.06	-0.05±0.06	-0.19±0.19	-0.38±0.35
t 值		2.170	1.280	3.543	2.062
P 值		0.053	0.202	<0.001	0.040

注:(独立样本 t 检验) SE:等效球镜度

Note:(Independent samples t-test) SE:spherical equivalent

表 6 2 个组间治疗后各时间点眼轴长度变化量比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

Table 6 Comparison of axial length changes between two groups ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组别	眼数	不同随访时间点眼轴长度变化量			
		1 个月变化量	4 个月变化量	8 个月变化量	12 个月变化量
0.01%阿托品组	119	0.04±0.05	0.11±0.10	0.24±0.11	0.37±0.20
0.02%阿托品组	117	0.05±0.08	0.08±0.09	0.20±0.10	0.30±0.17
t 值		1.154	2.421	2.922	2.895
P 值		0.250	0.016	0.004	0.004

注:(独立样本 t 检验)

Note:(Independent samples t-test)

失,其余受试者畏强光症状略缓解但未消失。0.01%阿托品组和 0.02%阿托品组中各有 7 例受试者出现 2~4 周的轻微视近模糊症状,分别占 5.9%(7/119)和 6.0%(7/117),随用药时间延长,视近模糊逐渐消失。0.01%阿托品组有 1 例受试者用药后 1 个月晨起出现眼痒、眼肿症状,停药后症状消失。

3 讨论

本研究观察青少年近视患者规律应用 0.01%和 0.02%阿托品滴眼液 1 年 SE 和眼轴长度变化,其中 SE 分别增加 0.47 D 和 0.38 D,眼轴长度分别增加 0.37 mm 和 0.30 mm,明显低于本团队前期研究中框架眼镜对照组的 0.70 mm 和 0.46 mm^[12],0.01%和 0.02%阿托品控制近视度数的进展率分别为 34.8%和 52.2%,眼轴长度的延长率分别为 28.6%和 38.8%,均呈浓度依赖性,即 0.02%阿托品控制近视度数进展和眼轴延长的效果均较 0.01%阿托品好,但 2 个组受试者用药后局部不良反应的发生率一致。

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剂对 M 受体的激动作用^[15]。目前认为阿托品控制近视发展可能通过多种途径来实现,多数研究认为 1%阿托品通过非调节机制控制近视发展,作用部位在巩膜和视网膜^[16-17]。关于不同低浓度阿托品的研究发现,低浓度阿托品的疗效和不良反应均与阿托品浓度密切相关^[5-7]。Yam 等^[7]通过随机双盲对照研究观察中国香港 4~14 岁、近视度数 1.0 D 以上的儿童应用 0.05%、0.025%和 0.01%阿托品控制儿童近视的疗效和不良反应,用药后 1 年,与未用药的对照组比较,3 个组近视度数控制率分别为 69.1%、43.2%和 21.0%,眼轴长度控制率分别为 51.2%、29.3%和 14.6%。Chia 等^[5-6]对 6~12 岁、近视度数 2.0 D 以上的新加坡儿童进行低浓度阿托品点眼,结果发现应用 0.5%、0.1%和 0.01%阿托品后 1 年,近视度数控制率分别为 77.6%、59.2%和 43.4%,眼轴长度控制率分别为 45.0%、35.0%和 0%。以上 2 项研究与本研究中相同或相近浓度阿托品滴眼液控制青少年近视进展和眼轴延长的效果有差异,可能与各研究研究对象的年龄、近视度数和点用的阿托品浓度等不同有关。有研究发现,低龄、短眼轴、点用相对低浓度阿托品、点用低浓度阿托品后瞳孔直径变化越小的受试者控制眼轴延长的效果越弱^[18-19]。本研究也发现,低龄、低体质量指数、低度近视的青少年点用 0.02%和 0.01%阿托品后,近视度数增加相对更快。目前临床工作中,应用较多的是

0.01%阿托品滴眼液。儿童点用 0.01%阿托品的疗效还与种族有关。研究显示,点用 0.01%阿托品 1 年,白种人儿童和亚裔儿童的近视度数控制率分别为 50.5%~83.3%和 21%~59.2%^[5,7-8,20-23],单从控制近视度数进展来讲,白种人儿童比亚裔儿童点用 0.01%阿托品的效果更好。除了新加坡的研究显示没有控制眼轴延长的效果^[5]外,Yam 等^[7]和 Wei 等^[20]的研究显示 0.01%阿托品对亚裔儿童的眼轴控制率分别为 14.6%和 22%。目前关于白种人儿童点用低浓度阿托品的研究中尚未见报告眼轴参数的变化情况。

眼局部点用低浓度阿托品的主要不良反应包括畏光、眩光和视近模糊等。本研究发现用药后畏光主要出现在用药后 1 个月,0.01%阿托品组和 0.02%阿托品组分别有 32 例(26.9%)和 33 例(28.2%)受试者出现持续 1~4 周的畏光症状,且随用药时间的延长,畏户外强光症状逐渐缓解或消失。Chia 等^[5]和 Yam 等^[7]的研究均显示,瞳孔直径在用药后 1 个月基本稳定,所以用药后 1 个月畏光症状的消失并非是随着用药时间延长瞳孔回缩引起的,可能是出现了受试者对药物的耐受和自身的代偿^[24]。本研究结果还显示,0.01%阿托品组和 0.02%阿托品组均有 7 例受试者出现持续 2~4 周轻微的视近模糊,随用药时间延长,视近模糊逐渐消失,其原因仍有待进一步研究探索。Yam 等^[7]通过随机双盲对照研究发现,应用 0.05%、0.025%和 0.01%阿托品后 1 年与视力相关的生活质量并无明显差异,但用药后 2 周~1 年出现畏光症状的比例会随着阿托品浓度的增加而略升高。Cooper 等^[13]观察应用 0.01%、0.02%和 0.05%阿托品滴眼液 1 周近视儿童的不良反应,发现应用 0.05%阿托品滴眼液的受试者不适症状发生比例较高,应用 0.01%和 0.02%阿托品滴眼液的受试者不适症状发生比例较低且不良反应程度一致,可能是因为 0.01%和 0.02%阿托品引起的调节幅度下降和瞳孔直径的增大不足以引起明显的不适症状。本研究结果也显示,应用 0.01%和 0.02%阿托品滴眼液的受试者不适症状的发生比例较低且程度一致。

综上所述,本研究结果显示中国大陆青少年近视患者规律应用 0.01%和 0.02%阿托品滴眼液后 1 年出现不良反应的比例一致,但 0.02%阿托品滴眼液控制近视发展的疗效更好。目前,阿托品药理学试验和根据药理学试验指导的合理用药剂量尚未知,因此无法真正实现阿托品滴眼液的个性化浓度。建议对于儿童点用 0.01%阿托品控制近视进展效果欠佳者,可以尝试更换至 0.02%浓度并定期随访。本研究仍存在

一定的局限性,如研究时间较短且未观察停药后近视度数和眼轴的变化情况,未来仍需要更长时间的随访进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 符爱存:研究选题和设计、实施研究、采集数据和分析论文撰写;荣军博:实施研究、采集数据、分析/解释数据、对文章的知识性内容进行修改;王卫群:参与酝酿和设计试验、文章进行修改;魏丽、赵兵新:研究参数测量、采集数据、对文章进行修改;张俊杰:研究选题和药物配制、对文章智力性内容进行修改和定稿;吕勇:研究设计和实施、实验数据审核和分析、文章智力性内容修改及定稿

参考文献

- [1] Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis; implications for aetiology and early prevention [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(7): 882-890. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307724.
- [2] 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.
- [3] 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 [2021-03-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26068942>. DOI: 10.1371/journal.pone.0130646.
- [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, 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] 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.
- [8] 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.
- [9] 符爱存, 吕勇, 姬娜, 等. 角膜塑形镜控制青少年近视发展效果的相关因素分析 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2016, 18(2): 72-77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2016.02.003. Fu AC, Lyu Y, Ji N, et al. Factors preventing myopia progression with orthokeratology correction [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 18(2): 72-77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2016.02.003.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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. Clinical effect of 0.01% atropine eye drops on myopia progression in school-age children [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(6): 494-498. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200329-00223.
- [13] 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.
- [14] Nishiyama Y, Moriyama M, Fukamachi M, et al. Side effects of low dose atropine [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2015, 119(11): 812-816.
- [15] Limdi NA, Veenstra DL. Expectations, validity, and reality in pharmacogenetics [J]. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63(9): 960-969. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.09.006.
- [16] 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/iov.12-9943.
- [17] 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.
- [18] 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 [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(8): 1180-1187. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.12.036.
- [19] Fu A, Stapleton F, Wei L, et al. Risk factors for rapid axial length elongation with low concentration atropine for myopia control [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11729 [2021-06-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34083576>. DOI: 10.1038/s41598-021-88719-1.
- [20] 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 [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(11): 1178-1184. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3820.
- [21] Larkin GL, Tahir A, Epley KD, et al. Atropine 0.01% eye drops for myopia control in American children; a multiethnic sample across three US sites [J]. *Ophthalmol Ther*, 2019, 8(4): 589-598. DOI: 10.1007/s40123-019-00217-w.
- [22] Sacchi M, Serafino M, Villani E, et al. Efficacy of atropine 0.01% for the treatment of childhood myopia in European patients [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(8): e1136-e1140 [2021-06-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31197953>. DOI: 10.1111/aos.14166.
- [23] Joachimsen L, Böhlinger D, Gross NJ, et al. A pilot study on the efficacy and safety of 0.01% atropine in German schoolchildren with progressive myopia [J]. *Ophthalmol Ther*, 2019, 8(3): 427-433. DOI: 10.1007/s40123-019-0194-6.
- [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 cases of juvenile incipient myopia [J]. *Chin J Strab Pediatr Ophthalmol*, 2007, 15(3): 97-100, 123. DOI: 10.3969/j.issn.1005-328X.2007.03.001.

(收稿日期:2021-08-23 修回日期:2022-02-15)

(本文编辑:张宇 骆世平)

