

0.01%阿托品滴眼液预防儿童近视发生的随机双盲对照试验

于世傲¹ 吕勇¹ 王卫群¹ 崔璨² 魏丽¹ 黄聪聪¹ 马娜娜¹ 赵兵新¹ 张俊杰³ 符爱存¹

¹郑州大学第一附属医院眼科, 郑州 450000; ²郑州大学第二附属医院眼科, 郑州 450000; ³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: 符爱存, Email: fuaicun2019@qq.com

【摘要】 目的 观察质量分数 0.01%阿托品滴眼液预防儿童近视发生和发展的安全性和有效性。

方法 采用随机双盲对照研究, 招募 2020 年 7—10 月就诊于郑州大学第一附属医院的中国汉族儿童 60 例 60 眼。将睫状肌麻痹验光后双眼等效球镜度(SE)为+0.50~-0.75 D(近视前期)的儿童采用随机数表法分为 0.01%阿托品组和对照组, 每组 30 例 30 眼。2 个组儿童分别于每晚睡前双眼各点 1 滴 0.01%阿托品滴眼液或空白溶媒滴眼液, 比较治疗前及治疗 3 个月和 6 个月后 2 个组的 SE、眼轴长度(AL)、瞳孔直径、调节幅度变化量, 记录整个治疗期间儿童不适症状。**结果** 治疗后 6 个月, 0.01%阿托品组和对照组各有 26 例和 25 例受试者完成随访, 分别有 3 例和 9 例儿童发生近视, 分别占 11.5%和 36.0%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.238$, $P = 0.040$)。治疗前后不同时间点 SE 和 AL 总体比较, 差异均有统计学意义($F_{\text{时间}} = 10.981, 81.854$, 均 $P < 0.001$), 其中治疗后 3 个月和 6 个月, 对照组 SE 和 AL 以及 0.01%阿托品组 AL 均较治疗前增加, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 0.01%阿托品组治疗后 3 个月和 6 个月 SE 与治疗前比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后 6 个月, 0.01%阿托品组 SE 向近视化方向进展(-0.15 ± 0.26)D, 小于对照组的(-0.34 ± 0.35)D, 差异有统计学意义($t = 2.207, P = 0.032$); 0.01%阿托品组 AL 增加量为(0.17 ± 0.11)mm, 小于对照组的(0.28 ± 0.14)mm, 差异有统计学意义($t = 3.127, P = 0.003$)。治疗前后不同时间点瞳孔直径总体比较, 差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 2.263, P = 0.032$), 其中治疗后 3 个月和 6 个月, 0.01%阿托品组瞳孔直径大于治疗前, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2 个组治疗前后不同时间点调节幅度总体比较, 差异均有统计学意义($F_{\text{分组}} = 0.882, P = 0.042; F_{\text{时间}} = 0.337, P = 0.033$), 其中治疗后 3 个月和 6 个月, 0.01%阿托品组调节幅度小于治疗前和对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后 1 个月内, 0.01%阿托品组和对照组各有 5 例和 2 例儿童出现畏光, 分别占 16.7%(5/30)和 6.7%(2/30), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.647, P = 0.421$), 2 个组儿童均未发生视近模糊和其他不适症状。**结论** 近视前期儿童点用 0.01%阿托品滴眼液 6 个月, 近视发生率降低, SE 和 AL 变化速度减慢; 调节幅度轻度下降, 瞳孔直径轻度扩大, 但对学习和生活无明显影响。

【关键词】 阿托品; 近视; 防控; 儿童; 安全性; 有效性

基金项目: 河南省教育厅高等学校重点科研项目(19A320066); 河南省卫生计生科技英才海外研修工程项目(2018038)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR2000034760

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210821-00470

Effects of 0.01% atropine eye drops on the prevention of myopia onset among schoolchildren: a randomized, double-blind, controlled trial

Yu Shiao¹, Lyu Yong¹, Wang Weiqun¹, Cui Can², Wei Li¹, Huang Congcong¹, Ma Nana¹, Zhao Bingxin¹, Zhang Junjie³, Fu Aicun¹

¹Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; ²Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; ³Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, Zhengzhou 450003, China

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

[Abstract] Objective To observe the safety and efficacy of 0.01% atropine eye drops in the prevention of myopia onset in schoolchildren. **Methods** A randomized double-blind controlled study was conducted. Sixty

Chinese Han children (60 eyes) with binocular spherical equivalent (SE) between +0.50 D and -0.75 D (pre-myopia) by cycloplegic autorefractometry treated in The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were enrolled from July to October 2020. Aged 6-12 years old, the children were divided into 0.01% atropine group and control group according to a random number table, with 30 cases (30 eyes) in each group. The children were given one drop of 0.01% atropine or placebo eye drops in both eyes once a night. The SE, axial length (AL), accommodative amplitude and pupil diameter were compared before and after 3-month, 6-month of treatment between the two groups. Discomforts were recorded. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by an Ethics Committee of The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University (No. 2020-KY-286). Written informed consent was obtained from guardian of each subject.

Results After treatment, 26 and 25 subjects completed the 6-month follow-up in 0.01% atropine group and control group, respectively, among which 3 subjects in 0.01% atropine group accounting for 11.5% and 9 in control group accounting for 36.0% developed myopia, showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 4.238, P = 0.040$). There were significant differences in the overall comparison of SE and AL at different time points between before and after treatment ($F_{\text{time}} = 10.981, 81.854$; both at $P < 0.001$). At 3 and 6 months after treatment, there were significant increases in the SE and AL of control group and AL of 0.01% atropine group compared with respective baseline values (all at $P < 0.05$). There was no significant difference in SE at 3 and 6 months after treatment compared with baseline SE in 0.01% atropine group (both at $P > 0.05$). At 6 months after treatment, the change in SE in 0.01% atropine group was (-0.15 ± 0.26) D, which was significantly less than (-0.34 ± 0.35) D in control group, and the change in AL in 0.01% atropine group was (0.17 ± 0.11) mm, which was significantly shorter than (0.28 ± 0.14) mm in control group, with significant differences between them ($t = 2.207, P = 0.032$; $t = 3.127, P = 0.003$). There were significant differences in pupil diameter at different time points between before and after treatment ($F_{\text{time}} = 2.263, P = 0.032$). At 3 and 6 months after treatment, the pupil diameter was increased in comparison with baseline in 0.01% atropine group (both at $P < 0.05$). There were significant differences in accommodative amplitude at different time points between before and after treatment in the two groups ($F_{\text{group}} = 0.882, P = 0.042$; $F_{\text{time}} = 0.337, P = 0.033$). The accommodative amplitude at 3 and 6 months after treatment were decreased in comparison with baseline in 0.01% atropine group and control group at corresponding time points (all at $P < 0.05$). Within a month after treatment, photophobia in bright sunlight occurred in 5 cases in 0.01% atropine group, accounting for 16.7% (5/30), and 2 cases in control group, accounting for 6.7% (2/30), showing no significant difference ($\chi^2 = 0.647, P = 0.421$). No near-vision blur and other uncomfortable symptoms was found in the two groups.

Conclusions After 6-month application of 0.01% atropine eye drops, the prevalence of myopia in pre-myopia schoolchildren decreases and the changing rate of SE and AL slows down. The accommodative amplitude is slightly reduced and pupil diameter is slightly increased, with no obvious effects on study and life.

[Key words] Atropine; Myopia; Prevention and control; Child; Safety; Efficacy

Fund program: Key School Research Projects of Henan Provincial Department of Education (19A320066); Health and Family Planning Science and Technology Talents Overseas Training Project of Henan Province (2018038)

Trial registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR2000034760

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210821-00470

近视是一个世界性的公共卫生问题,儿童及青少年时期即可发病,并会持续进展,直到眼发育成熟后才趋于稳定^[1-3]。通常情况下,近视的发病年龄越早,近视度数进展越快,越容易发展成为高度近视,高度近视可导致视网膜脱离和近视性黄斑病变等影响视功能的多种眼病^[4-9]。研究发现,近视发生前,等效球镜度(spherical equivalent, SE)和眼轴长度(axial length, AL)的变化速度最快;近视发生之后,二者的变化速度将逐渐减慢^[10-11]。因此,采取有效措施减缓近视前期儿童 SE 和 AL 的变化速度,使儿童的屈光状态尽量长时间保持在近视前期状态,可推迟儿童近视发生的年

龄,有效降低近视和高度近视的患病率。目前,关于儿童近视发生后如何控制近视进展的研究较多,而如何预防儿童近视发生的研究较少。预防近视比矫治近视更重要,预防近视发生比控制近视进展的成本更低,收益更大。研究表明,增加户外活动时间和减少近距离用眼时间可以预防近视的发生^[12-13]。每天额外增加 40 min 的户外活动时间后,3 年的累积近视发生率为 30.4%,明显低于对照组的 39.5%,但对于学龄期儿童来说,每天额外增加 40 min 的户外活动相对难以实现^[12]。目前,关于低浓度阿托品能否安全、有效地预防“近视前期儿童”近视发生的研究较少,仅中国台湾

1 项回顾性研究表明质量分数 0.025% 阿托品滴眼液可安全、有效地预防“近视前期儿童”近视的发生和发展^[14]。本研究拟观察“近视前期儿童”点用 0.01% 阿托品滴眼液 6 个月的安全性和预防近视发生及发展的有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机双盲对照研究,招募 2020 年 7—10 月就诊于郑州大学第一附属医院的中国汉族儿童 60 例 60 眼。采用随机数表法将其随机分为 0.01% 阿托品组和对照组,每组 30 例 30 眼,2 个组儿童分别于每晚睡前双眼各点 1 滴 0.01% 阿托品滴眼液或空白溶媒滴眼液,6 个月后 2 个组均停止点眼 1 个月,为洗脱期。纳入标准:年龄 6~12 岁;SE 为 +0.50~-0.75 D;散光度数 ≥ -1.0 D;单眼最佳矫正远视力 ≥ 1.0 。排除标准:曾使用过其他预防近视发生的药物(如阿托品或哌仑西平)和训练方法;不能定期复查;对阿托品类药物过敏;曾患斜视性弱视或目前患有斜视等其他眼病;有眼部活动性炎症;有眼部外伤史及手术史、全身和眼部器质性病变。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:2020-KY-286),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 药物制备和发放 将 1% 硫酸阿托品粉末用质量分数 0.9% 氯化钠溶液稀释成 0.01% 阿托品滴眼液(加入羟基苯甲酸乙酯,3 ml 密封瓶装。pH 为 5.4~5.6,在 15~25 °C 室温下避光保存;保质期 >6 个月,开瓶使用 1 个月后弃用;开瓶后 1 个月,滴眼液中的阿托品降解约 1.8%,其性能稳定)。0.01% 阿托品滴眼液和空白溶媒滴眼液药瓶外观相同,分别装在 2 个纸箱内,箱子外设有编号,除配置药剂的医师知道编号的意义外,检查医师及受试者均不知晓,最后由配置药剂的医师揭盲。滴眼液由同一医师保管发放,由不同的医师为受试者做检查和最后对检查数据进行统计。

1.2.2 检查项目和步骤 受试者在入组时、入组后 3 个月和 6 个月以及停药后 1 个月进行检查。检查项目包括 AL、SE、瞳孔直径和调节幅度等。近视前期定义为 SE 为 +0.50~-0.75 D,近视定义为 SE ≤ -0.75 D^[15-16]。所有检查项目均由同一医师在上午进行。本研究观察项目的具体检查过程在本课题组前期发表的文章中已详细叙述^[17-19]。检查项目:(1)瞳孔直径 采用 AR-1

自动电脑验光仪(日本 NIDEK 公司)测量,双眼完全放松,保持室内光照强度为 300~310 lx,适应 5 min,先测右眼后测左眼,每眼至少测量 3 次,取平均值;(2)调节幅度 采用移近法测量,先测右眼,再测左眼。双眼完全屈光矫正后,遮盖左眼,右眼在 40 cm 处注视近视力表最佳视力上一行的单个视标,视力表缓慢向受试者移近,直到视标持续模糊,此时视力表与眼镜平面距离的倒数即为右眼的调节幅度,连续测量至少 3 次,取平均值;(3)AL 睫状肌麻痹前采用 IOLMaster(德国 Carl Zeiss 公司)测量,每眼重复测量至少 5 次,取平均值;(4)屈光度 复方托吡卡胺滴眼液点眼以麻痹睫状肌^[20-21](每间隔 10 min 双眼点 1 次,每次 1 滴,点 4 次),采用 AR-1 电脑验光仪测量屈光度,经同一有经验的视光医师客观检影并插片验光(最佳视力最低矫正度数原则)。户外活动时间和近距离用眼时间的数据在入组时通过问卷调查获得^[22]。

1.2.3 不适症状调查 每次复查要求儿童(家长协助)填写问卷调查表,记录用药期间不适症状及持续时间,参照其他类似药物使用后不适症状的问卷调查表^[17-19,23],本调查表包括 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 SPSS 26.0(美国 IBM 公司)统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 个组年龄、体质量指数、眼压等的比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后不同时间点 SE、AL、瞳孔直径和调节幅度等的总体比较采用重复测量两因素方差分析,多重比较采用 LSD-*t* 检验。分类变量用百分比表示,2 个组间各分类变量数据的差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组研究人群基线资料比较

60 例受试者中,51 例完成 6 个月的随访,9 例(0.01% 阿托品组 4 例,对照组 5 例)因自行停药、失访或未及时复查而被剔除。2 个组完成随访和未完成随访受试者的年龄等基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。2 个组完成随访的受试者年龄、SE 和 AL 等参数比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 1)。

表 1 完成随访的 2 个组受试者的基线资料比较
Table 1 Comparison of demographic characteristics of subjects with 6-month follow-up between two groups

组别	例数	男生例数及比例 ^a	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁) ^b	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²) ^b	眼压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg) ^b	调节幅度 ($\bar{x}\pm s$, D) ^b	瞳孔直径 ($\bar{x}\pm s$, mm) ^b	SE ($\bar{x}\pm s$, D) ^b	AL ($\bar{x}\pm s$, mm) ^b	角膜平坦子午线曲率 ($\bar{x}\pm s$, D) ^b
对照组	25	12(48.00%)	8.66±1.87	17.01±2.13	17.01±3.20	15.02±3.00	5.94±0.82	-0.22±0.29	23.62±0.84	42.75±1.25
0.01%阿托品组	26	11(42.31%)	8.43±1.47	16.46±2.57	16.67±2.28	15.06±3.25	5.97±0.65	-0.18±0.32	23.47±0.74	42.91±1.18
<i>t</i> / χ^2 值		0.167	0.489	0.830	0.438	0.046	0.145	0.467	0.677	0.470
<i>P</i> 值		0.683	0.627	0.410	0.663	0.964	0.885	0.643	0.501	0.640

组别	例数	角膜散光度数 ($\bar{x}\pm s$, D) ^b	前房深度 ($\bar{x}\pm s$, mm) ^b	户外活动时间 [#] ($\bar{x}\pm s$, hour/d) ^b	近距离用眼时间 [*] ($\bar{x}\pm s$, hour/d) ^b	父母是否近视例数及比例[n(%)] ^a		
						0(父母双方均不近视)	1(父母有一方近视)	2(父母双方均近视)
对照组	25	0.97±0.37	3.62±0.21	2.39±1.41	14.08±1.99	5(20.00)	7(28.00)	13(52.00)
0.01%阿托品组	26	1.11±0.53	3.66±0.17	2.33±1.29	13.92±1.86	7(26.92)	8(30.77)	11(42.31)
<i>t</i> / χ^2 值		1.090	0.749	0.159	0.297		0.547	
<i>P</i> 值		0.281	0.457	0.875	0.758		0.761	

注:(a: χ^2 检验; b: 独立样本 *t* 检验) #: 户外活动时间 = 户外运动时间 + 户外休闲活动时间; *: 近距离用眼时间 = 3 × (家庭作业时间 + 阅读时间 + 使用手机时间) + 2 × (使用计算机时间 + 电子游戏时间) + 1 × (看电视时间); SE: 等效球镜度; AL: 眼轴长度 1 mmHg = 0.133 kPa
Note: (a: χ^2 test; b: Independent samples *t* test) #: Outdoor activity time = outdoor exercise time + outdoor leisure activity time; *: Nearwork time = 3 × (homework time + reading time + smartphone time) + 2 × (time using computer + smart game time) + 1 × (time watching TV); SE: spherical equivalent; AL: axial length 1 mmHg = 0.133 kPa

2.2 2 个组近视发生率、SE 和 AL 比较

治疗后 6 个月, 0.01%阿托品组和对照组分别有 3 例和 9 例儿童发生近视, 分别占 11.5% (3/26) 和 36.0% (9/25), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.238, P = 0.040$)。

2 个组 SE 总体比较, 差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 3.476, P = 0.072$), 治疗前后不同时间点 SE 总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 10.981, P < 0.001$), 其中对照组治疗后 3 个月和 6 个月 SE 均较治疗前增加, 差异均有统计学意义 ($P = 0.008, 0.002$), 对照组治疗后 6 个月 SE 高于治疗后 3 个月, 差异有统计学意义 ($P = 0.039$); 0.01%阿托品组治疗后 3 个月和 6 个月 SE 与治疗前相比, 以及治疗后 6 个月 SE 与 3 个月时相比, 差异均无统计学意义 ($P = 0.855, 0.110, 0.325$)

(表 2)。治疗后 6 个月, 0.01%阿托品组 SE 向近视化方向进展 (-0.15±0.26) D, 小于对照组的 (-0.34±0.35) D, 差异有统计学意义 ($t = 2.207, P = 0.032$)。与对照组相比, 0.01%阿托品组对 SE 的控制率为 55.9%。

2 个组 AL 总体比较, 差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.343, P = 0.563$), 治疗前后

不同时间点 AL 总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 81.854, P < 0.001$), 其中治疗后 3 个月和 6 个月, 0.01%阿托品组和对照组 AL 均较治疗前增加, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 治疗后 6 个月, 0.01%阿托品组和对照组 AL 均较治疗后 3 个月增加, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 3)。治疗后 3 个月, 0.01%阿托品组 AL 增加量为 (0.08±0.09) mm, 小于对照组的 (0.15±0.11) mm, 差异有统计学意义 ($t = 2.492, P = 0.016$); 治疗后 6 个月, 0.01%阿托品组 AL 增加量为 (0.17±0.11) mm, 小于对照组的 (0.28±0.14) mm, 差异有统计学意义 ($t = 3.127, P = 0.003$)。与对照组相比, 0.01%阿托品对 AL 的控制率为 39.3%。

根据 SE (<-0.12 D 和 ≥-0.12 D) 和年龄 (≤9 岁

表 2 2 个组治疗前后不同时间点 SE 比较 ($\bar{x}\pm s, D$)
Table 2 Comparison of SE between two groups at different time points ($\bar{x}\pm s, D$)

组别	眼数	不同时间点 SE		
		基线	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	25	-0.22±0.29	-0.40±0.33 ^a	-0.57±0.37 ^{ab}
0.01%阿托品组	26	-0.18±0.32	-0.26±0.32	-0.33±0.36

注: $F_{\text{分组}} = 3.476, P = 0.072; F_{\text{时间}} = 10.981, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 3.822, P = 0.040$ 。与各自组内基线值比较, ^a $P < 0.05$; 与各自组内治疗后 3 个月值比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) SE: 等效球镜度
Note: $F_{\text{group}} = 3.476, P = 0.072; F_{\text{time}} = 10.981, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 3.822, P = 0.040$ 。Compared with respective baseline value, ^a $P < 0.05$; compared with respective after 3-month treatment, ^b $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) SE: spherical equivalent

和 > 9 岁) 进一步分组, 在 SE < -0.12 D 和年龄 ≤ 9 岁的儿童中, 与对照组比较, 0.01% 阿托品组 SE 增加量和 AL 增加量较小, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); SE ≥ -0.12 D 和年龄 > 9 岁的儿童中, 0.01% 阿托品组和对照组 SE 增加量和 AL 增加量比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 4, 5)。

2.3 2 个组瞳孔直径、调节幅度和不适症状比较

2 个组瞳孔直径总体比较, 差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 3.659, P = 0.066$), 治疗前后不同时间点瞳孔直径总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 2.263, P = 0.032$), 其中 0.01% 阿托品组治疗后 3 个月瞳孔直径与治疗前相比增大 0.2 ~ 2.6 mm, 平均增大 0.65 mm, 差异有统计学意义 ($P = 0.006$), 治疗后 3~6 个月, 瞳孔直径保持稳定, 未发生明显变化, 差异无统计学意义 ($P = 0.548$); 对照组治疗后 3 个月和 6 个月瞳孔直径与治疗前相比均未见明显变化, 差异均无统计学意义 ($P = 0.574, 0.696$) (表 6)。

2 个组治疗前后不同时间点调节幅度总体比较, 差异均有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.882, P = 0.042$; $F_{\text{时间}} = 0.337, P = 0.033$; $F_{\text{交互作用}} = 3.895, P = 0.028$), 其中 0.01% 阿托品组治疗后 3 个月调节幅度与治疗前相比下降 0 ~ 4.62 D, 平均下降约 1.39 D, 差异有统计学意义 ($P = 0.041$), 治疗后 3~6 个月, 调节幅度保持稳定, 未发生明显变化, 差异无统计学意义 ($P = 0.706$); 对照组治疗后 3 个月和 6 个月调节幅度与治疗前相比均未见明显变化, 差异均无统计学意义 ($P = 0.580, 0.641$); 治疗后 3 个月和 6 个月, 0.01% 阿托品组调节幅度较对照组下降, 差异均有统计学意义 ($P = 0.013, 0.025$) (表 7)。

表 3 2 个组治疗前后不同时间点 AL 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

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

组别	眼数	不同时间点 AL		
		基线	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	25	23.62 ± 0.84	23.77 ± 0.84 ^a	23.90 ± 0.91 ^{ab}
0.01% 阿托品组	26	23.47 ± 0.74	23.55 ± 0.73 ^a	23.64 ± 0.59 ^{ab}

注: $F_{\text{分组}} = 0.343, P = 0.563$; $F_{\text{时间}} = 81.854, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 7.760, P = 0.005$ 。与各自组内基线值比较, ^a $P < 0.05$, 与各自组内治疗后 3 个月值比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) AL: 眼轴长度

Note: $F_{\text{group}} = 0.343, P = 0.563$; $F_{\text{time}} = 81.854, P < 0.001$; $F_{\text{interaction}} = 7.760, P = 0.005$. Compared with respective baseline value, ^a $P < 0.05$; compared with respective after 3-month treatment, ^b $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) AL: axial length

表 4 根据基线 SE 和年龄分层后 2 个组治疗后 6 个月 SE 增加量比较 ($\bar{x} \pm s, \text{D}$)

Table 4 Comparison of SE increase after 6-month treatment between subgroups divided by baseline SE and age ($\bar{x} \pm s, \text{D}$)

组别	不同基线 SE 儿童 SE 增加量				不同基线年龄儿童 SE 增加量			
	眼数	< -0.12 D	眼数	≥ -0.12 D	眼数	≤ 9 岁	眼数	> 9 岁
对照组	12	-0.41 ± 0.38	13	-0.27 ± 0.33	14	-0.34 ± 0.26	11	-0.35 ± 0.35
0.01% 阿托品组	12	-0.11 ± 0.22	14	-0.19 ± 0.23	15	-0.12 ± 0.27	11	-0.19 ± 0.19
<i>t</i> 值		2.367		0.735		2.232		1.332
<i>P</i> 值		0.027		0.469		0.034		0.198

注: (独立样本 *t* 检验) SE: 等效球镜度

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

表 5 根据基线 SE 和年龄分层后 2 个组治疗后 6 个月 AL 增加量比较 ($\bar{x} \pm s, \text{D}$)

Table 5 Comparison of AL increase after 6-month treatment between subgroups divided by baseline SE and age ($\bar{x} \pm s, \text{D}$)

组别	不同基线 SE 儿童 AL 增加量				不同基线年龄儿童 AL 增加量			
	眼数	< -0.12 D	眼数	≥ -0.12 D	眼数	≤ 9 岁	眼数	> 9 岁
对照组	12	0.30 ± 0.12	13	0.26 ± 0.16	14	0.29 ± 0.15	11	0.27 ± 0.19
0.01% 阿托品组	12	0.13 ± 0.10	14	0.19 ± 0.11	15	0.16 ± 0.11	11	0.17 ± 0.08
<i>t</i> 值		3.770		1.333		2.675		1.609
<i>P</i> 值		0.001		0.195		0.013		0.123

注: (独立样本 *t* 检验) SE: 等效球镜度; AL: 眼轴长度

Note: (Independent samples *t* test) SE: spherical equivalent; AL: axial length

表 6 2 个组治疗前后不同时间点瞳孔直径比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

Table 6 Comparison of pupil diameter at different time points between two groups ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组别	眼数	不同时间点瞳孔直径		
		基线	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	25	5.94 ± 0.82	6.06 ± 0.67	5.86 ± 0.60
0.01% 阿托品组	26	5.97 ± 0.65	6.62 ± 0.63 ^a	6.50 ± 0.79 ^a

注: $F_{\text{分组}} = 3.659, P = 0.066$; $F_{\text{时间}} = 2.263, P = 0.032$; $F_{\text{交互作用}} = 1.428, P = 0.040$ 。与各自组内基线值比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验)

Note: $F_{\text{group}} = 3.659, P = 0.066$; $F_{\text{time}} = 2.263, P = 0.032$; $F_{\text{interaction}} = 1.428, P = 0.040$. Compared with respective baseline value, ^a $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test)

表 7 2 个组治疗前后不同时间点调节幅度比较 ($\bar{x} \pm s, D$)
Table 7 Comparison of adjustment range between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s, D$)

组别	眼数	不同时间点调节幅度		
		基线	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	25	15.02±3.00	15.49±2.95	15.41±2.88
0.01%阿托品组	26	15.06±3.25	13.67±2.04 ^{ab}	13.87±1.75 ^{ab}

注: $F_{\text{分组}} = 0.882, P = 0.042; F_{\text{时间}} = 0.337, P = 0.033; F_{\text{交互作用}} = 3.895, P = 0.028$ 。与各自组内基线值比较, ^a $P < 0.05$; 与各自时间点对照组比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验)
Note: $F_{\text{group}} = 0.882, P = 0.042; F_{\text{time}} = 0.337, P = 0.033; F_{\text{interaction}} = 3.895, P = 0.028$. Compared with respective baseline value, ^a $P < 0.05$; compared with control group at corresponding time points, ^b $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test)

用药后 1 个月内, 0.01% 阿托品组有 5 例、对照组有 2 例儿童出现畏户外明亮的太阳光, 分别占 16.7% (5/30) 和 6.7% (2/30), 2 个组畏光比例比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.647, P = 0.421$)。

2.4 2 个组停药后 1 个月各参数比较

治疗 6 个月并停止点眼后 1 个月, 对照组和 0.01% 阿托品组 SE 分别为 (-0.60±0.35) D 和 (-0.35±0.41) D, AL 分别为 (23.92±0.91) mm 和 (23.66±0.61) mm, 与治疗 6 个月相比, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。0.01% 阿托品组瞳孔直径和调节幅度分别为 (5.99±0.71) mm 和 (15.18±3.44) D, 与治疗前相比, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 对照组瞳孔直径和调节幅度分别为 (5.89±0.77) mm 和 (15.33±2.98) D, 均未发生明显变化, 与治疗前和治疗后 6 个月相比, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

3 讨论

近年来, 国内外多项研究发现低浓度阿托品可安全、有效地控制“已经近视儿童”的 SE 进展和 AL 延长^[24-28], 但低浓度阿托品能否安全、有效地预防“近视前期儿童”近视的发生尚不清楚。目前, 仅 Fang 等^[14] 一项回顾性研究报道“近视前期儿童”点用 0.025% 阿托品 1 年可以安全、有效地预防其近视的发生和 SE 向近视化方向漂移。该研究将 6~12 岁、SE 为 +1.0~-1.0 D (SE ≤ -1.0 D 定义为近视) 的 50 名近视前期儿童分为 0.025% 阿托品组和空白对照组, 结果发现 0.025% 阿托品组每年 SE 变化量为 (-0.14±0.24) D, 低于对照组的 (-0.58±0.34) D。将 SE 进展换算为年进展量, Fang 等^[14] 的研究中对照组 SE 年进展量为 -0.58 D, 与本研究的 -0.68 D 差异较小; 0.025% 阿托品组 SE 年进展量为 -0.14 D, 明显小于本研究 0.01% 阿托品组的 -0.30 D。本研究与 Fang 等^[14] 的研究中

阿托品组 SE 进展差异可能与点用的阿托品滴眼液浓度、基线 SE 和年龄等不同有关。多项研究发现, “已经近视儿童”点用低浓度阿托品控制 SE 进展和 AL 延长的疗效呈浓度依赖性, 浓度越高, 疗效越好, 如 0.025% 和 0.02% 阿托品疗效优于 0.01% 阿托品^[24-28], 低浓度阿托品预防近视发生的疗效可能也呈浓度依赖性。Fang 等^[14] 研究发现, 随访 1 年, 0.025% 阿托品组的近视发

生率和快速近视化漂移率 (SE 向近视化方向进展超过 0.50 D/年) 分别为 21% 和 8%, 均低于对照组的 54% 和 58%; 而本研究随访 6 个月, 0.01% 阿托品组和对照组的近视发生率分别为 11.5% 和 36.0%, 近视发生率的差异可能与随访时间不同、对近视的定义不同及基线 SE 不同等有关。

本研究发现, “近视前期儿童”点用 0.01% 阿托品后 6 个月, 相对于对照组, 其 SE 和 AL 控制率分别为 55.9% 和 39.3%。对于“已经近视儿童”点用 0.01% 阿托品, 已有 4 项针对亚裔人群的前瞻性随机对照研究发现, 用药第 1 年, 其 SE 控制率分别为 21.0%、32.9%、35.5% 和 43.4%, AL 控制率分别为 0、14.6%、19.6% 和 22.0%^[25, 28-30]。从控制 SE 向近视化方向进展和 AL 增加的速度 2 个方面来讲, “近视前期儿童”点用 0.01% 阿托品的疗效均明显优于“已经近视的儿童”, 疗效差异的原因可能与 2 种屈光状态儿童的 SE 和 AL 随时间变化的速度不同有关。研究发现近视发生前, SE 和 AL 变化速度最快, 近视发生后, 二者变化速度将逐渐减慢^[10-11]。但 0.01% 阿托品为何对 SE 和 AL 变化速度快的儿童疗效更好目前原因未知, 具体机制仍需进一步研究。此外, 本研究发现 SE < -0.12 D 和年龄 ≤ 9 岁的儿童, 相对于对照组, 0.01% 阿托品控制其 SE 向近视化方向进展和 AL 延长的效果更好。因此, 建议为儿童尽早建立屈光发育档案, 相对应各年龄段远视度数储备不足, 特别是低龄和 SE 偏近视化的儿童, 可以选择点用 0.01% 阿托品来延缓近视的发生, 进而推迟近视发生的年龄, 有效降低近视和高度近视的患病率。

本研究发现, “近视前期儿童”点用 0.01% 阿托品后, 瞳孔直径增大和调节幅度下降, 治疗后 3~6 个月, 二者均稳定, 这与“近视儿童”点用低浓度阿托品后二者的变化规律一致^[25, 28, 30]。治疗后 6 个月, 瞳孔直径

平均扩大约 0.53 mm, 调节幅度平均下降约 1.19 D, 与本课题组前期观察平均年龄 9.3 岁, 近视度数 -2.70 D 的儿童点用 0.01% 阿托品后 1 年, 瞳孔直径平均扩大 0.69 mm, 调节幅度平均下降 1.61 D 较接近^[28]。本研究发现, 在治疗 6 个月并停止点眼后 1 个月, 0.01% 阿托品组受试者调节幅度和瞳孔直径恢复到用药前水平。另外, 治疗 6 个月与治疗 6 个月并停止点眼 1 个月相比, SE 和 AL 均未见明显变化。在疗效方面, “近视前期儿童” 短期使用 0.01% 阿托品未见明显的反弹效应, 这与 Chia 等^[27] 关于近视儿童使用 0.01% 阿托品 2 年未见反弹效应的研究结果相似。本研究受试者的不适症状是在点用 0.01% 阿托品 1 个月内, 16.7% 儿童出现畏户外明亮的太阳光, 与对照组 6.7% 的发生率相比, 差异无统计学意义, 且 2 个组均未出现其他局部或全身不良反应。Fang 等^[14] 研究发现, 0.025% 阿托品组出现畏光的比例为 16%, 与对照组的 8% 相比无明显差异, 且 2 个组均未出现视近模糊等不适症状, 与本研究结果一致。本研究的“近视前期儿童” 点用 0.01% 阿托品后, 主要不适症状是畏户外强光, 与多项国内外不同种族、不同地区的“已经近视儿童” 点用低浓度阿托品的常见不适症状是畏光结果一致^[17-18, 25, 28, 31]。与对照组相比, 0.01% 阿托品组畏光比例略高的原因可能是用药后瞳孔扩大和对光反应变慢^[31], 而畏光症状的缓解可能与对药物的耐受有关^[32]。

本研究设计的亮点是采用随机双盲平行对照试验, 观察 0.01% 阿托品滴眼液预防近视发生和发展的安全性和有效性, 同时检测了停药后各指标的变化。不足之处是随访时间仅 6 个月, 样本量较小, 需要更长时间和更大样本量来证明目前的结论。另外, 对于近视前期的定义, 本研究与国际共识 (SE < +0.75 D 且 > -0.50 D)^[33] 略有偏差。目前对于近视的定义, 各研究略有不同, 一些研究以 SE ≤ -0.75 D 定义为近视^[15-16], 另外, 在临床工作中很难在短时间内找到符合条件且愿意入组的受试者。但是如果按照国际共识的近视前期的定义, 去除 SE ≤ -0.50 D 的 7 位受试者, 重新分析 SE 为 +0.50 ~ -0.50 D 的受试者数据, 分析结果与目前报告的研究结果一致。

综上所述, 本研究结果表明“近视前期儿童” 应用 0.01% 阿托品滴眼液 6 个月可安全、有效地预防近视的发生和发展。对于 SE 已呈现偏近视化的低龄儿童, 可以尝试选择点用 0.01% 阿托品滴眼液来延缓近视的发生。

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: 参与选题、酝酿和设计试验、实施研究、分析/解释数据、起草文章、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿; 于世傲: 参与选题、酝酿和设计试验、实施研究、分析/解释数据、起草文章、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改; 吕勇、王卫群: 参与选题、酝酿和设计试验、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿; 崔璨、赵兵新: 实施研究; 魏丽: 实施研究、采集数据; 黄聪聪、马娜娜: 采集数据; 张俊杰: 参与选题、酝酿和设计试验

参考文献

- [1] Teasdale TW, Goldschmidt E. Myopia and its relationship to education, intelligence and height. Preliminary results from an on-going study of Danish draftees [J]. *Acta Ophthalmol Suppl*, 1988, 185: 41-43. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1988.tb02660.x.
- [2] Fredrick DR. Myopia [J]. *BMJ*, 2002, 324 (7347): 1195-1199. DOI: 10.1136/bmj.324.7347.1195.
- [3] Pärssinen O, Kauppinen M, Viljanen A. The progression of myopia from its onset at age 8-12 to adulthood and the influence of heredity and external factors on myopic progression. A 23-year follow-up study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92 (8): 730-739. DOI: 10.1111/aos.12387.
- [4] Donovan L, Sankaridurg P, Ho A, et al. Myopia progression rates in urban children wearing single-vision spectacles [J]. *Optom Vis Sci*, 2012, 89 (1): 27-32. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182357f79.
- [5] Gwiazda J, Hyman L, Dong LM, et al. Factors associated with high myopia after 7 years of follow-up in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) cohort [J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2007, 14 (4): 230-237. DOI: 10.1080/01658100701486459.
- [6] Hu Y, Ding X, Guo X, et al. Association of age at myopia onset with risk of high myopia in adulthood in a 12-year follow-up of a Chinese cohort [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138 (11): 1129-1134. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3451.
- [7] Pärssinen O, Kauppinen M. Risk factors for high myopia: a 22-year follow-up study from childhood to adulthood [J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97 (5): 510-518. DOI: 10.1111/aos.13964.
- [8] Koh V, Tan C, Tan PT, et al. Myopic maculopathy and optic disc changes in highly myopic young asian eyes and impact on visual acuity [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 164: 69-79. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.01.005.
- [9] Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia [J]. *Retina*, 2017, 37 (12): 2347-2351. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001489.
- [10] Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, et al. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (6): 2510-2519. DOI: 10.1167/iovs.06-0562.
- [11] Xiang F, He M, Morgan IG. Annual changes in refractive errors and ocular components before and after the onset of myopia in Chinese children [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (7): 1478-1484. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.017.
- [12] He M, Xiang F, Zeng Y, et al. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*. 2015, 314 (11): 1142-1148. DOI: 10.1001/jama.2015.10803.
- [13] Huang HM, Chang DS, Wu PC. The association between near work activities and myopia in children—a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*. 2015, 10 (10): e0140419 [2021-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26485393/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0140419.
- [14] 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.
- [15] Rahi JS, Cumberland PM, Peckham CS. Myopia over the lifecourse: prevalence and early life influences in the 1958 British birth cohort [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118 (5): 797-804. DOI: 10.1016/j.

- ophtha. 2010. 09. 025.
- [16] Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, et al. Increasing prevalence of myopia in Europe and the impact of education [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7): 1489-1497. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.03.018.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.issn.2095-0160.20200329-00223.
- 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.issn.2095-0160.20200329-00223.
- [20] Lin LL, Shih YF, Hsiao CH, et al. The cycloplegic effects of cyclopentolate and tropicamide on myopic children [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 1998, 14(4): 331-335. DOI: 10.1089/jop.1998.14.331.
- [21] Yazdani N, Sadeghi R, Momeni-Moghaddam H, et al. Comparison of cyclopentolate versus tropicamide cycloplegia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Optom*, 2018, 11(3): 135-143. DOI: 10.1016/j.optom.2017.09.001.
- [22] 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 [2021-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34083576/>. DOI: 10.1038/s41598-021-88719-1.
- [23] 覃建, 吕勇, 魏丽, 等. 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 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(5): 423-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.202105-00015.
- Qin J, Lyu Y, Wei L, et al. Comparison of myopia progression between different concentrations and application frequencies of atropine eye drops in children [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(5): 423-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.202105-00015.
- [24] Li FF, Yam JC. Low-concentration atropine eye drops for myopia progression [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2019, 8(5): 360-365. DOI: 10.1097/APO.0000000000000256.
- [25] 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.
- [26] 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 [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(7): 910-919. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.011.
- [27] 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.
- [28] Fu A, Stapleton F, Wei L, et al. Effect of low-dose atropine on myopia progression, pupil diameter and accommodative amplitude: low-dose atropine and myopia progression [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(11): 1535-1541. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315440.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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 Strab Pediatr Ophthalmol*, 2007, 15(3): 97-100, 123. DOI: 10.3969/j.issn.1005-328X.2007.03.001.
- [33] Flitcroft DI, He M, Jonas JB, et al. IMI-defining and classifying myopia: a proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(3): M20-M30. DOI: 10.1167/iovs.18-25957.

(收稿日期: 2021-10-10 修回日期: 2022-04-27)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~8 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,每个关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)