

· 专家述评 ·

关注低强度红光重复照射对近视进展防控的新方法

朱卓婷¹ 何明光^{1,2}¹中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室, 广州 510060; ²澳大利亚眼科研究中心 墨尔本大学, 墨尔本 3002

通信作者: 何明光, Email: mingguang_he@yahoo.com

【摘要】 我国近视呈现高发病率、低龄化的严峻形势, 儿童和青少年近视防控问题已上升为国家战略。近年来相关研究已提供了多种儿童近视进展防控措施和方法, 如低浓度阿托品滴眼液点眼、角膜塑形镜配戴等, 但均存在操作不便和一定的不良反应。大量证据已经表明, 增加户外活动时间可有效降低儿童近视的发病率, 其效应与光照量有关。然而, 在实际工作和实践中, 切实有效增加或控制儿童每天的户外活动时间存在各种困难, 因此难以有效指导相关人群实施近视防控措施。一项由中山大学中山眼科中心主持的多中心随机临床试验(RCT)采用低强度红光重复照射(RLRL)对学龄儿童进行重复、短时、直接的视网膜照射, 评估RLRL控制近视进展的疗效和安全性, 证实了该疗法对学龄儿童轻中度近视进展有较好的防控作用, 为RLRL安全、有效防控近视进展提供了高等级循证证据。本文对这项RCT研究的主要结果和可推广性进行解读, 并提出了进一步探讨RLRL在近视防控中的实践要点, 建议眼科工作者关注RLRL对近视防控的研究进展。

【关键词】 近视/治疗; 疾病进展; 防控; 低强度红光疗法; 学龄儿童**基金项目:** 眼科学国家重点实验室自筹科研基金项目(303060202400362)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220127-00031

Repeated low-level red-light therapy: a novel method for myopia prevention and control

Zhu Zhuoting¹, He Mingguang^{1,2}¹State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; ²Centre for Eye Research Australia, University of Melbourne, Melbourne 3002, Australia

Corresponding author: He Mingguang, Email: mingguang_he@yahoo.com

【Abstract】 China has recently proposed a countrywide myopia control strategy for children and adolescents due to the rapidly increasing incidence and early onset of myopia. Recent studies have proposed interventions and methods for myopia prevention and control, such as low-dose atropine and orthokeratology lens, while the current strategies are subject to cause inconvenience and ineligible risks of side effects. Although accumulating evidence has shown that increased time outdoors is effective in reducing the risk of myopia development, its effect is closely related to light exposure. Interventions to enhance time spent outdoors or further increase on light exposure to prevent myopia are pragmatically challenging. A multicenter randomized controlled trial (RCT) led by Zhongshan Ophthalmic Center, adopted repeated low-level red-light (RLRL) to deliver light on the retina directly for a much shorter duration of exposure but repeatedly, and further assessed the efficacy and safety of RLRL therapy in myopia control among children. Findings from the RCT showed promising efficacy of RLRL therapy in slowing myopia progression among school-age children with mild to moderate myopia, providing high-level evidence for RLRL therapy as a safe and efficacious strategy for reducing myopia progression. This paper summarized the findings from the RCT, discussed how to adopt such a treatment for myopia control in clinical practice, and further suggested eye care service providers to follow the research progress of RLRL therapy for myopia prevention and control.

【Key words】 Myopia/therapy; Disease progression; Prevention and control; Low-level red-light therapy; School-age children

Fund program: Fundamental Research Funds of the State Key Laboratory of Ophthalmology (303060202400362)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220127-00031

我国近视呈现高发病率、低龄化的严峻形势,儿童和青少年近视防控问题已上升为国家战略。近年来,关于儿童近视进展控制的临床研究蓬勃开展,其中阿托品滴眼液点眼和角膜塑形镜配戴研究广泛。关于阿托品防控儿童近视的疗效和不良反应 Meta 分析结果显示,高浓度阿托品滴眼液点眼能有效控制近视进展,但畏光和视近模糊的发生率分别高达 43.1% 和 11.6%^[1]。低浓度阿托品滴眼液(质量分数 0.1% 和 0.01%)控制近视有效率接近 50%,但依然存在一定的药物不良反应^[1]。由于阿托品滴眼液相关的不良反应影响部分儿童的视功能和日常生活,导致患儿对阿托品滴眼液长期使用的依从性较低。近视防控的另一研究热点是角膜塑形镜配戴,临床研究显示其延缓学龄儿童眼轴增长的有效率为 30%~59%^[2],但低龄患儿配戴角膜塑形镜往往需要成人的帮助,导致在学龄儿童中角膜塑形镜的长期配戴存在一定的困难。此外,配戴角膜塑形镜有角膜感染的风险,据统计每 10 000 例患者中年感染例数为 13.9^[3]。因此,近视防控方法的可行性和安全性均有进一步改善的空间。近年来国内外多项大规模随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)研究结果证实,儿童的户外活动对近视的发生和发展可发挥防控作用^[4-6]。基于前期的研究结果,本研究组首次实施了大规模的 RCT,证实增加儿童户外活动时间可以显著降低学龄儿童近视的发生率^[7]。此后的临床和动物研究进一步证实,户外活动对儿童近视的预防作用机制与光照作用有关且存在剂量-效应关系^[8-12]。然而,临床实践表明,在学校和家庭中有计划地增加儿童户外活动在推广和实施层面存在很大困难,主要是难以有效定量。因此,能否基于户外活动防控儿童近视以通过短时间的视网膜光照达到防控近视进展的目的成为儿童近视防控研究的新思路。一项低强度红光重复照射(repeated low-level red-light, RLRL)对学龄儿童近视防控的有效性和安全性 RCT 研究取得了令人振奋的结果^[13],本文对其方法、结果和可推广性进行解读,进一步探讨 RLRL 在近视防控中的临床实践要点。

1 RLRL 方法的提出及其对学龄儿童近视防控的有效性和安全性 RCT 研究

目前,采用 RLRL 对学龄儿童进行近视防控研究引起眼科领域的广泛关注,2019—2020 年中山大学中山眼科中心主持了一项为期 12 个月的多中心前瞻性 RCT,以评估 RLRL 对于学龄儿童近视防控的有效

性和安全性,结果显示相较于单光框架眼镜(single-vision spectacle, SVS),RLRL 可减缓 69.4% 的近视眼轴增长或 76.6% 的近视屈光度进展,RLRL 本身未造成受试眼视功能和视网膜感光细胞层结构的损伤,认为 RLRL 可作为学龄儿童近视防控方法的新选择^[13]。该研究已于 2021 年 12 月在 *Ophthalmology* 杂志在线发表,成为近视防控的 I 级循证医学证据。深入了解 RLRL 防控学龄儿童近视的作用及其机制对于目前我国的近视防控战略具有重要的社会意义。

2 RLRL 控制学龄儿童近视进展的循证证据

2.1 该 RCT 研究的设计和方法

由中山大学中山眼科中心主持、中南大学湘雅医院、南方医科大学附属佛山医院、深圳市儿童医院共同参与的一项前瞻性、多中心 RCT 于 2019 年 7 月开始实施,研究采用艾尔兴弱视治疗仪(苏州宣嘉公司)对 264 名 8~13 岁近视儿童进行临床试验,纳入标准为睫状肌麻痹后等效球镜度为 -1.00~-5.00 D、散光度 < 2.50 D、屈光参差 < 1.50 D 且最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) > 20/20。研究采用中央随机方法将受试者分为 RLRL 组 119 例和 SVS 组 145 例,SVS 组作为对照。RLRL 由半导体二极管激光发出波长为 650 nm 的红光,光照度约为 1 600 lx,其通过 4 mm 直径瞳孔的功率为 0.29 mW。RLRL 组受试者在家中由父母监督使用,每天 2 次,2 次之间需间隔至少 4 h,每周连续 5 d,分别于基线后 1、3、6 和 12 个月进行随访。

2.2 RLRL 防控近视进展的有效性和安全性证据

该 RCT 研究中根据意向分析原则,对 93.2% 的受试者纳入最终分析,其中 RLRL 组 117 例,SVS 组 129 例。末次随访结果显示,RLRL 组和 SVS 组眼轴增长值分别为 0.13 mm 和 0.38 mm,扩瞳后屈光度进展值分别为 -0.20 D 和 -0.79 D。采用 RLRL 组和 SVS 组的组间差值除以 SVS 组相应值的方法计算近视进展控制率,结果显示 RLRL 在眼轴增长和近视屈光进展方面的控制有效率分别为 69.4% 和 76.6%。从治疗效果比较的角度,既往国内外 RCT 证实,角膜塑形镜配戴可延缓学龄儿童眼轴增长的有效率为 30%~59%^[2],而 0.01%~0.05% 阿托品滴眼液是现阶段初步认可,均衡了疗效、反弹效应和不良反应(如瞳孔扩张、畏光和近视模糊)控制的最好浓度,其近视控制有效率接近 50%^[1]。此外,基于周边近视离焦原理的眼镜片——多区正向光学离焦眼镜片对近视进展的控制有效率可达到 52%^[14]。尽管由于存在受试者选择和

研究设计上的差异而难以直接比较不同方法的治疗效应,但 RCT 数据仍可证实 RLRL 获得了与其他治疗方法相当的治疗效应,且在一定程度上减少了不良反应,提高了受试者的依从性。

根据美国食品药品监督管理局和国际近视研究院联合主办的研讨会的建议,扩瞳验光受睫状肌麻痹和测量误差的影响较大^[15],为了更准确地测量儿童近视进展相关指标,该 RCT 研究选择眼轴长度作为主要结局指标,扩瞳后等效球镜度作为次要结局指标。此外,在解读 RLRL 的有效性上,目前已正式公开发表的 RCT 的随访时间是 12 个月,而关于 RLRL 防控近视进展的长期效果以及是否存在停用后反弹等问题则需要更长时间的临床观察来证实,目前本课题组正在对随访 24 个月的数据进行分析。

该项研究中还得到了以下重要结果:(1)RLRL 的治疗依从性与疗效密切相关 实施 RLRL 的设备可以连接互联网,受试者通过事先设置的用户名和密码登录后方可启动红光照射,研究者在后台管理系统可看到所有设备的使用情况,经研究助理实时监督受试者的依从性,督促受试者按时使用设备并完成试验过程。依据设备后台数据,研究者可客观评估受试者的依从性。研究显示,随着受试者依从性从 50% 提高到 75%,对眼轴增长的控制率从 44.6% 提高到 76.8%,近视屈光度进展的控制率从 41.7% 提高到 87.7%,证实了 RLRL 与近视控制量之间存在剂量-效应关系。(2)RLRL 对受试者的安全性 在该项多中心 RCT 研究中发现,第 1 个月设备试用阶段有 2 例受试者自觉光线太亮而退出试验,其余受试者均完成试验全过程。RLRL 组未见严重不良事件(包括但不限于视力突然下降 2 行或主观感觉的中心暗点)。此外,4 次随访的安全问卷调查中无自述眩光、闪光盲或后像等不适。末次随访中,RLRL 组和 SVS 组分别有 3 例(占 2.7%)和 8 例(占 7.1%)受试者 BCVA 为 0.8,其余受试者 BCVA 均在 1.0 以上。光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查结果显示视网膜光感受器层未见结构性损伤。上述结果提示,RLRL 应用后未发现视觉功能性或结构性损伤。

RLRL 防控近视的 RCT 研究设备已获中国国家药品监督管理局批准用于弱视治疗,广泛用于临床。独立实验室的测算结果显示,该设备通过 4 mm 瞳孔的光功率为 0.29 mW。根据国际激光安全等级鉴定标准 IEC 60825-1:2014,其分类为一类水平,即该水平下直接对眼照射是安全的,不会对视网膜造成热损害^[16]。研究初期仅 2 例受试者自觉光“太强”而停止

治疗,试验过程中无试验者因无法耐受或不适而退出,随访期间无自述不适或其他严重不良反应事件发生。

鉴于本项研究所纳入的 8~13 岁学龄儿童难以耐受和配合多焦视网膜电图和微视野等视功能检查,故采用 BCVA 作为视功能安全性指标,以 OCT 检查中视网膜各层结构作为结构安全性指标。研究结果表明,RLRL 治疗 1 年均未见视功能下降或解剖结构异常。为进一步证实 RLRL 的安全性,课题组招募大学生志愿者进行更精细的多焦视网膜电图和微视野检查,结果显示经过 3 个月 RLRL 治疗后,视网膜电图和微视野检查均未见异常,进一步证实 3 个月的短期 RLRL 照射后黄斑功能正常。

2.3 从纳入人群评估研究结论的外部可推广性

该项多中心 RCT 研究采用的纳入和排除标准与多区正向光学离焦镜片研究^[14]一致,考虑到 8 岁儿童已经度过了视力发育期,BCVA 可达到 1.0,受试者的年龄界定在 8~13 岁便于以 BCVA 作为功能损害的潜在评估指标。入选的儿童均为低、中度单纯性近视而非进展性近视,使研究结果更具有代表性。同时,如果入选时儿童确定为进展性近视,客观上需要进行近视控制,设置普通眼镜矫正作为对照组在伦理层面难以获批。

值得注意的是,该项研究中 SVS 组受试者随访 12 个月的眼轴长度和屈光度进展量分别为 0.38 mm 和 -0.79 D。根据既往人群研究和临床试验对照组数据估计,每年屈光度进展 ≥ -0.75 D 可认为是进展性近视^[17-19]。基于此,SVS 组中 68.6% 的受试眼符合进展性近视的定义。因此,研究结果同样可推广于进展性近视者。但是,对于其他的近视类型,如高度近视、早发性高度近视等,则需要更多有针对性的临床试验或者真实世界的研究数据加以验证。目前,该方面的相关研究正在进行中,从我们尚未发表的研究结果来看,RLRL 在早发近视和高度近视儿童中也可获得更好的控制效能。

2.4 研究结论对临床实践的启示

该项多中心 RCT 研究结果显示,RLRL 控制近视进展的效能不低于临床一线常用的其他近视进展控制方法,RLRL 方法简单易行,可接受度较高,对于临床上难以耐受角膜塑形镜配戴或者不愿意长期点用低浓度阿托品滴眼液的儿童,RLRL 可作为一种新的选择,也可考虑与角膜塑形镜联合使用。但是考虑到瞳孔扩大后影响光照进入视网膜的剂量,建议 RLRL 不宜与阿托品滴眼液联合使用。

3 RLRL 控制近视进展未来的研究方向

该项多中心 RCT 为 RLRL 对儿童近视进展的防控提供了新的临床证据,其无创性和安全性也得到了证明,但研究结果也衍生了新的研究方向,建议未来的研究可进一步探讨并回答以下科学问题:(1)RLRL 是否可以有针对性地成为“近视前状态”儿童的预防性措施,以阻止或延迟近视的发生,从而降低我国近视患病率,实现国家降低近视患病率的目标?未来的研究可以在学校进行应用,评估 RLRL 在以学校为基础的近视预防中的作用;(2)RLRL 是否对高度进展性、早发近视/高度近视发挥防控作用,从而实现难治性近视的突破?未来的研究可进一步探讨 RLRL 在常规近视控制手段无效的上述人群或年均近视进展超过 2.00 D 的高度进展型近视中的效果。

该项研究是首个探讨 RLRL 控制近视进展的有效性和安全性的 RCT 研究报告,结果表明 RLRL 在 8~13 岁的低、中度近视中控制眼轴增长和近视屈光度进展的有效性,并且 RLRL 的接受度良好,1 年的随访中未发现视功能和眼底结构的损害,表明 RLRL 可作为近视控制的新选择^[13]。RLRL 在儿童和青少年近视预防以及难治性近视中的有效性是值得关注的趋势。实现近视有效防控的战略目标对我国的儿童和青少年眼健康具有重要的社会意义,眼科工作者应关注 RLRL 对近视防控的研究进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

作者贡献声明 何明光:参与选题、文章撰写和文章智力性内容修改及定稿;朱卓婷:参与文章撰写及修改

参考文献

- [1] Gong Q, Janowski M, Luo M, et al. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: a meta-analysis [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(6): 624-630. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1091.
- [2] VanderVeen DK, Kraker RT, Pineles SL, et al. Use of orthokeratology for the prevention of myopic progression in children: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(4): 623-636. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.11.026.
- [3] Bullimore MA, Johnson LA. Overnight orthokeratology [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2020, 43(4): 322-332. DOI: 10.1016/j.clae.2020.03.018.
- [4] 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.
- [5] 国际近视研究院.陈卓,高建华,刘康,译.国际近视研究院白皮书[J].*中华实验眼科杂志*,2019,37(12):1004-1023. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.014.
International Myopia Institute white papers [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(12): 1004-1023. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.014.
- [6] Galvis V, Tello A, Gómez LM, et al. Re: Wu et al.: Myopia prevention and outdoor light intensity in a school-based cluster randomized trial (*Ophthalmology*, 2018; 125: 1239-1250) [J/OL]. *Ophthalmology*, 2018, 125(11): e77[2022-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318042/>. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.06.003.
- [7] 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.
- [8] Wang Y, Ding H, Stell WK, et al. Exposure to sunlight reduces the risk of myopia in rhesus monkeys [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0127863[2022-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451516/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0127863.
- [9] Najjar RP, Chao De La Barca JM, Barathi VA, et al. Ocular growth and metabolomics are dependent upon the spectral content of ambient white light [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7586[2022-01-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8026599/>. DOI: 10.1038/s41598-021-87201-2.
- [10] Smith EL 3rd, Hung LF, Huang J. Protective effects of high ambient lighting on the development of form-deprivation myopia in rhesus monkeys [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(1): 421-428. DOI: 10.1167/iovs.11-8652.
- [11] Zhang L, Qu X. The effects of high lighting on the development of form-deprivation myopia in guinea pigs [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(13): 4319-4327. DOI: 10.1167/iovs.18-25258.
- [12] Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(6): 551-566. DOI: 10.1111/aos.13403.
- [13] Jiang Y, Zhu Z, Tan X, et al. Effect of repeated low-level red-light therapy for myopia control in children: a multicenter randomized controlled trial [J/OL]. *Ophthalmology*, 2021, S0161-6420(21)00916-7[2022-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863776/>. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.11.023.
- [14] Lam C, Tang WC, Tse DY, et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(3): 363-368. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313739.
- [15] 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.
- [16] International Electrotechnical Commission. IEC 60825-1 Ed. 3.0. Safety of laser products-part 1: equipment classification and requirements [S]. Geneva, Switzerland: 2014.
- [17] 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.
- [18] Hyman L, Gwiazda J, Hussein M, et al. Relationship of age, sex, and ethnicity with myopia progression and axial elongation in the correction of myopia evaluation trial [J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(7): 977-987. DOI: 10.1001/archophth.123.7.977.
- [19] Zhao J, Mao J, Luo R, et al. The progression of refractive error in school-age children: Shunyi district, China [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134(5): 735-743. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01689-6.

(收稿日期:2022-01-27 修回日期:2022-04-22)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

