

国际近视研究院关于近视危险因素的报告

著者: 国际近视研究院



译者: 刘康¹ 高建华¹ 陈卓²

¹解放军联勤保障部队第九二〇医院眼科, 昆明 650032; ²远大医药(中国)有限公司医学部, 武汉 430032

翻译稿经“国际近视研究院”授权

通信作者: 陈卓, Email: lucychenzuo@yahoo.com; Ian G. Morgan, Email: ian.morgan@anu.edu.au

【摘要】 危险因素分析是制定各种疾病干预措施的重要基础。就近视的危险因素, 已经提出了大量的证据, 但对于各种混杂的危险因素, 目前并未进行系统地分析。为了有助于设计近视的预防性干预措施, 应该进行危险因素分析以明确因果联系, 阐明机制。统计分析往往由于变量的相对变异而变得复杂, 我们的目标应该是采用孟德尔随机化或随机临床试验来证明某个因素与近视之间的因果关系。当采用这种严格的分析方法后, 就可以系统地分析各种与教育相关的措施与近视的相关性。然而, Meta 分析表明, 更久的近距离工作与更严重的近视发生率之间的相关性通常较弱且不一致, 而更长的户外活动和更低的近视发生率之间的相关性更强, 临床观察结果与此结果较一致。对近距离工作和户外活动时间的评估, 传统上是以前问卷调查方式进行的, 但现在越来越多地采用可穿戴客观监测设备来进行。孟德尔随机化研究证实了受教育年限增加与近视发病增加之间的因果关系, 而随机临床试验证实了户外活动时间增加对近视进展具有保护作用。尽管人们越来越多地考虑将限制屏幕使用时间作为控制近视流行的干预措施, 但屏幕使用时间增加与近视的相关性证据并不充分也不一致。尚需对提出的其他危险因素进行分析, 以验证其对这些变量是否有调节作用。

【关键词】 近视; 预防; 昼夜节律; 患病率; 饮食; 危险因素; 教育; 近距离工作; 户外活动时间; 屏幕使用时间; 孟德尔随机化; 随机临床试验

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210611-00355

当今, 近视在东亚和东南亚多个国家普遍流行^[1-6]。在这些地区, 完成 12~13 年学校教育的青少年近视患病率已由上 2~3 代人的 20%~30% 升至 70%~90%。高度近视和潜在病理性近视患病率为 10%~20%^[7-11]。一些研究预测表明, 2050 年全球近 50% 的人口将患有近视, 其中高度近视患病率约为 10%^[12]。

流行病学和遗传学研究一致认为, 这些地区近视发病率的增长速度与单纯或主要由基因决定的近视发展并不一致^[2-3, 13-14], 但这并不意味着遗传因素没有起作用, 且已证明遗传变异在欧洲血统人群平均等效球镜度 (spherical equivalent refraction, SER) 变化中至少占 12%^[13], 也可能占 30% 或更多^[15]。遗传因素与近视相关性的证据已总结在国际近视研究院系列报告的另一报告中^[16]。基因库在几代人之间变化不大, 但自然环境和社会环境变化较快, 因此需明确哪些环境暴露是近视患病率快速增长的主要因素, 而可改变的环境危险因素能为预防干预措施的制定提供重要依据。

确定危险因素最常用的方法是对特定人群进行横断面研究或纵向队列研究, 通过明确与病情或疾病的

关联来确定。例如, 在横断面研究中, 某因素与近视患病率有关, 而在纵向研究中, 其与近视发病率有关。或者还可以研究其与眼轴长度 (axial length, AL) 或 AL 变化量的相关性。然而, 这类“观察性”研究不可避免地存在混杂因素的影响, 因为被测量的因素与其他有时无法测量的、可以影响结果的因素之间存在相关性。这些关联也提出了可逆转的因果关系问题。例如, 就近视而言, 更少的近视与更多的户外活动时间之间的相关性可以用户外活动时间具有保护作用来解释, 也可以用近视儿童有户外活动时间较少的趋势来解释。然而, 以上研究仅有助于提高因果关系的可能性及确定因果关系的方向, 仍然不可能明确区分是简单相关, 还是因果关系。

比较不同人群之间的患病率和暴露危险因素时, 使用生态学比较方法探索危险因素是罕见的, 原因主要是所谓的生态学谬误, 即在不了解人群中其他危险因素的情况下, 直接采用 2 个地方人群的数据简单比较得出错误结论。然而, 与其他相关危险因素的信息相结合, 生态学比较可以提供强有力的深刻见解。

研究设计中的一些基本层面对于文献的批判性评估很重要:(1)如何衡量和定义近视显然非常重要。近视判定金标准是睫状肌麻痹验光^[7,17],但许多研究采用非睫状肌麻痹验光,会导致对近视度数高估和对其他屈光类别错误分类。再加上对危险因素的不精确估计(如近距离工作和户外活动时间),这些错误尽管不太可能导致假阳性,但可能导致无法辨别出危险因素。建议研究中尽量引用基于睫状肌麻痹验光的数据。(2)视力下降也被用来作为衡量近视的替代指标,有时采用附加凹透镜和凸透镜来检测视力。该方法对于学龄前儿童和低年级小学生来说存在问题,因为视力表检查结果受认知能力限制。这些不太准确的确定近视的方法往往在大型调查中更常用,这提出了一个问题,即规模较小但方法更好的调查是否更有价值?(3)测量 AL 或角膜曲率半径(corneal radius of curvature, CR)可以克服非金标准方法的一些局限性。AL 和 CR 不受非睫状肌麻痹状态的影响,且 AL 和 AL/CR 比值与 SER 高度相关。(4)大多数关于儿童屈光发育的研究中,年龄和受教育年限与屈光度数存在高度相关性,因此与使用同样大样本量但异质儿童样本的研究设计相比,使用特定年龄或年级的大样本量同质儿童样本的研究通常在检测其他关联方面具有更强的效力。

在精准医学新兴的时代,要更重视学校性近视(在上学期间发生的近视,即 school myopia),因为不同病因往往意味着不同的预防近视和临床控制近视进展的方法。发展成为轴性近视、圆锥角膜的学龄儿童以及年龄相关性白内障患者发展成为的非轴性近视,其预防和治疗方法也不尽相同。即使是轴性近视,其病因也有异质性,包括大量(至少 200~300 个)由特定突变基因决定的单一罕见的近视表型,而受环境因素的影响较小。在近视人群中,基因突变造成的近视占比不到 1%^[3]。在近视总患病率较低的国家,学校性近视只影响到小部分人群,但在东亚和部分东南亚地区,约 80% 的学生在高中毕业时可能患上近视^[8,10,11,18]。

建立因果关系对于将相关因素转化为预防性干预措施至关重要。找到一种将危险因素与控制眼生长联系起来的机制很重要。危险因素可能是直接影响因素,即与控制眼球发育的相关生物学通路密切相关,如暴露在强光下或视网膜散焦;也可能是间接影响因素,即影响危险因素暴露的模式,如在放学后、周末或节假日,儿童进行户外活动的意愿。个人和社会对教育的重视程度及提倡早期竞争性教育是重要的影响因素。

检验因果关系的终极“黄金标准”是随机临床试

验,但存在伦理问题,例如,基于随机原则让一些孩子接受教育,而另一些则不接受教育,这在伦理上不可接受。幸运的是,我们还有其他方法。在有足够证据表明基因对确定危险因素有影响时,就可以应用孟德尔随机化方法^[19]。还有一系列社会“试验”提供了关于因果关系的证据,例如,虽然让孩子随机接受不同程度的教育不合伦理,但在大多数情况下,这种暴露差异是“自然”随机发生的。如果涉及到影响受教育机会的政策变化,断点回归分析法就可以应用于定性、定量的近视研究^[20]。当政策变化下新的行为模式影响到所有儿童时,这种方法尤其有效。

本文将上述问题考虑在内,回顾了关于近视危险因素的科学证据。我们未将屈光度数和生物学参数视为近视的危险因素,因为近视度数漂移、眼轴增长和晶状体屈光力下降是眼轴已变长的近视眼发育进程中的一部分。虽然是后续近视研究中潜在的有用指标^[21],但其成为独立、可改变危险因素的可能性较小。相反,我们关注的是潜在可改变危险因素的证据强度,而非这些关联是否可能是直接因果关系,或由其他危险因素介导,以及任何因果关系背后的机制是否阐释清楚。在将有关危险因素的认识转化为预防性干预措施时,应注意到这一点,详见国际近视研究院另一研究报告^[22]。

1 教育和户外活动时间:学校性近视的主要危险因素

在现代社会,大多数人的近视为学校性近视,而不上学的孩子很少近视^[3],这表明学龄儿童的生活方式导致了近视,所以要确定在孩子开始上学时生活中发生的哪些变化导致了近视。

1.1 教育

教育和近视之间的联系体现在多个层面^[3,23]。3 个主要方面的证据如下:(1)虽然很少有完整的历史数据,但在儿童不用上学的国家,近视发生率非常低^[24-25]。而随着国家教育体系的发展,越来越多的儿童开始上学并接受更长时间的教育,近视患病率增加^[3]。(2)在特定的地区或学校内,近视患病率会随着孩子年龄和完成学业时间的增加而升高。在特定的年龄段,在更以学术为导向的班级或学校上学,或成绩更好的孩子,往往更容易近视^[26-29];在近视发病前就有优异学习成绩的儿童^[30],受更长时间教育或拥有较高学历的成年人也更容易近视^[31-32]。(3)生态学研究表明,目前流行近视的国家教育成果在国际上表现突出。这些国家往往教育压力前移,在学龄前即有家庭作业,并且在课余时间上大量辅导班^[33]。

尽管证据全面,但教育与近视的因果关系一直备受争议。虽然有研究认为教育压力是近视发生率升高的原因,但也有研究认为可能是那些先天有近视倾向的人选择了接受教育的机会。正如近视在东亚和东南亚的迅速流行很难用基因来解释一样,过去几百年,近视的历史增长模式也同样难以用基因来解释。当然,也有可能近几十年来出现了有利于近视易感基因变异的条件,但基因分析目前并不支持这一假设^[13]。

在犹太教的东正教或极端东正教学校上学的以色列犹太男孩,与他们的姐妹或接受世俗教育的其他孩子相比,近视发病率非常高,这也很难用基因来解释^[34-35]。同样,假设存在一种与性染色体连锁遗传相关的近视易感基因变异,这种变异在以色列的东正教或极端东正教犹太社区中高频率隔离,而且确实有一些罕见、与性别相关的高度近视例子^[36],如果存在这样的基因变异,利用现代分子遗传技术就可以相对直接地识别出来;但截至目前,尚无证据显示有这种基因变异。

进一步的因果关系证据来自政策干预对近视发展的影响。定性方面,可以从近视发展与学校系统平行发展的历史模式中看到。在 1978—1998 年,中国接受高等教育的主要标准变为学习成绩,且随着高校大规模扩招,中国大陆青少年近视出现了爆发式增长(患病率从 20%~30% 升至 70%~80%)^[3]。新加坡和中国台湾教育政策的改变也对近视的发生产生了类似影响^[37-38]。断点回归分析进行定量分析可以用于此类数据,如最近的一项研究采用该法考察了英国义务教育年限增加对近视发展的影响,发现这一政策导致近视度数加深^[39]。总之,新政策使更多儿童承受了更大的教育压力,从而导致近视患病率升高和近视程度加深,为与近视的因果关系提供了强有力的证据。

经典的流行病学证据表明教育与近视之间有因果关系。当这些信息与支持因果关系的孟德尔随机分析一致时^[32],这些关联就是明显的因果关系。需要注意的是,孟德尔随机化研究并不意味着受教育年限或近视主要由遗传决定,因为已知的遗传变异只占每种性状变异的很小比例。其逻辑是当一个孩子的基因谱“倾向于”接受更多的教育,那么其就更可能近视,而基因谱“倾向于”近视,却不会使其接受更多的教育。

这种因果关系的建立机制尚不清楚。一般认为,阅读和写作(近距离工作)提供了关联,其是教育的组成部分。许多研究发现了近距离工作和近视之间的联系,总体上这种联系很弱且不尽一致。尽管 Meta 分析表明这种影响虽然很小,但却真实存在^[40]。相比之下,另外一些研究得出近距离工作的影响微乎其

微^[41]。一些研究表明,连续的近距离工作或工作距离可能比工作总持续时间影响更大^[42],但缺少随机试验来评估限制近距离工作量、连续近距离工作时间或控制工作距离是否会延缓近视发展。然而,这类干预通常被视为控制近视的潜在策略。近距离工作与近视之间存在微弱联系的一种可能解释是,当使用的调查问卷不精确时,由于数据过于混杂,可能难以获得差异有统计学意义的结果。现在更多的量化措施可能有助于阐明这些问题(见下文)。

第 1 个可能更接近近视发生机制的特定假设是,近距离工作需要更多的调节从而刺激眼轴增长,这一假说似乎得到了强有力的支持。因为研究显示阿托品,一种毒蕈碱拮抗剂,可以阻断调节,也可以阻止近视的发展^[43]。尽管目前的证据表明,阿托品可能通过阻断非毒蕈碱受体而阻止眼轴增长,但这一研究方向已经发展至阿托品能有效控制近视进展^[44-47]。有一系列证据表明,阿托品的作用不涉及调节^[48-52],这引发了对其他可能机制的探索,尽管有一些证据表明,其在早期屈光发育中调节起了一定作用^[53]。

考虑到动物实验中已经发现远视性离焦会刺激眼轴生长^[50],接下来的研究应该转向近距离工作时的调节滞后及由此产生的远视性离焦。对这一假设的一个关键检验结果,即调节滞后发生在近视发病之前还是之后,一直是矛盾的^[54-57]。此外,有关调节滞后与近视进展之间关系的报告结果也是矛盾的^[58-60]。

这一假说的一个特别版本是,周边远视性离焦的发展先于近视发病,且诱发近视的进展^[61]。动物实验表明,破坏中央视网膜并不会阻止眼球生长的正常调节,这证明了周边视网膜的作用,但不能说中央视网膜完全没有作用^[62]。周边远视性离焦假说的早期证据一直受到质疑,最近的研究表明,周边远视性离焦并不预示着近视的进展,而是在人类近视发病后才发生的^[63-66]。这并不排除周边远视性离焦刺激了近视的进展。

最近, Schaeffel 等^[67]研究提出,白纸印黑字可能起到了一定的作用。该假设是基于白底黑字的视觉刺激会激活视网膜关闭(OFF-)通路。根据动物研究的证据显示,多巴胺是眼生长的抑制剂,而平行的开启(ON-)通路的激活刺激了多巴胺的释放^[68-69],因此,增加关闭(OFF-)通路的相对激活可能导致眼轴增长。然而,这个有趣的假设尚未在人类身上得到证实。

总之,有大量一致的证据表明,更高的受教育程度与更高的近视度数之间存在因果联系。尽管阅读和写作的视觉任务可能是促进因素,然而,其机制尚不清楚。虽然这种关联提示存在各种潜在的干预措施,从

联系微弱的社会干预到规范家庭作业的数量,或降低教育的竞争性,以达到防止持续近距离工作或增加观看距离的目的,但是,目前均未经对照试验验证。

1.2 户外活动时间的保护作用

直到最近 20 年,才有确凿的证据表明户外活动时间是屈光不正发展的重要因素。此前,常有非常微弱的证据表明户外活动或体育活动在某种程度上可以预防近视,这通常只是基于农村地区 and 体力劳动者中近视患病率较低的事实^[70-71]。相应的假设是人们在户外的观看距离很远,因而较少使用调节,但缺少严格实验结果支持。Cohn^[72]的研究主要关注照明强度,主张改善学校照明,其研究在促进学校照明标准的发展方面非常有影响力,但由于当时测量光强度和流行病学调查的方法还不完善,此倡议的证据基础很薄弱。

最近出现了更有力的证据基础,始于 2 篇开创性的论文^[26,73],接着是来自横向研究^[74]、生态学研究^[75]和纵向研究^[76]的证据。大量关于户外活动时间保护作用的流行病学证据已经得到积累^[77],最近的系统回顾和 Meta 分析证实了这种关联^[78]。重要的是,增加户外活动时间可以减少父母近视的遗传因素^[76]和高强度近距离工作的影响^[74]。基于学校的干预试验结果表明,每天增加 40~80 min 户外活动可以显著降低近视发病率^[79-81],这与流行病学数据预期一致。

Rose 等^[74]假设,白天户外更明亮的光线导致视网膜释放更多多巴胺,从而抑制眼轴增长。这一假说得到了动物实验的支持。在实验室条件下,明亮的光线抑制形觉剥夺性近视的发展,这种保护作用涉及鸡、猴和树鼩的 D2-多巴胺受体^[82-84]。强光对晶状体引起的近视作用有限且不一致,在最终补偿点没有受到影响的情况下,鸡的近视进展率很低,而在猴中未观察到近视速率的变化^[83,85];相比之下,树鼩暴露于明亮的光线 28 d 后,降低了晶状体介导的近视程度^[86]。

另一种看似合理的假设是,自然地观察到户外活动时间较少的儿童,体内维生素 D 水平较低与近视有因果关系。研究表明,患有近视的儿童或青少年的维生素 D 水平往往较低^[87-88]。近视患者结膜紫外线自发荧光(conjunctival ultraviolet autofluorescence, CUVAF)强度弱^[89-90],翼状胬肉患病率较低^[91],这 2 种情况均与紫外线暴露有关。由于这些关联,人们认为 CUVAF 的发展可能为定量户外活动时间提供了方法选择。然而,虽然这可能提供了一种半定量的方法选择,但在 8 岁之前并未观察到 CUVAF,其在一定程度上取决于皮肤颜色,随时间发展的动力学尚不清楚^[92]。

尽管存在这些关联,但维生素 D 的因果作用尚未

得到更详细孟德尔随机化和纵向生存分析分析结果的支持^[93-94]。还有一些假说认为,室外明亮光线对近视的保护作用可能是由于室外与室内远视性和近视性离焦的比例不同,或者室外屈光度数的更均匀性可能是重要因素^[95]。从动物实验的结果来看,前者是可信的,但缺少对其一致性检测的证据。最近,有研究认为室内和室外场景的不同空间频率构成可能起了作用^[96]。现在需要对这些假设进行更系统的评估。

儿童的随机干预试验解决了因果关系问题,但一些问题仍不清楚。最初流行病学研究统计户外和室内时间的差异采用了有效性研究中户外(白天)的操作定义,即光照强度超过 1 000 lx。动物研究表明,要对眼轴生长产生显著抑制作用可能需要至少 10 000~20 000 lx,但有证据表明,较低的光强度(2 000~5 000 lx)可能对人类有效^[97-98]。一项干预试验甚至表明,适度增加教室照明强度显著抑制了近视的发展^[99]。该研究虽然有明显的局限性,但鉴于其对干预措施的重大意义,因此有必要进行重复。因为实验中对动物眼生长的光照刺激是强烈且持续的,而人类的光暴露可能是断续的,因此动物实验可能高估学龄儿童护眼所需光照量。

也有研究认为,暴露时间或暴露频率可能也很重要^[100-101],但支持性实验非常有限,而且尚未在人类身上进行过试验。照明类型和参数,如光谱组成也可能是重要的因素^[102-103]。研究表明,在窄频带长波长的光线下饲养恒河猴可以促进其远视性漂移,防止近视^[104-105]。如果更细微的光谱变化能有效预防近视,这可能为学校的预防策略提供基础。也有研究提出,暴露在紫外光下可能对预防近视很重要^[106-107],但还需后续研究证实。如果预防近视需要依靠人工光源,这类干预措施可能特别重要。

对于户外活动时间延长是否会减少近视进展以及近视发生也存在争议。流行病学研究最初并不支持这种可能性^[108],最近的 Meta 分析也得出了同样的结论^[78]。然而,有强有力的证据表明近视进展率可以被控制,因为有记录表明近视进展有季节性差异,夏季进展较冬季慢。这表明,近视进展可能受环境因素的控制,并且在某种程度上与近距离工作和户外活动时间的的影响一致^[109-112]。一些流行病学报告表明,更多的户外活动时间可以减缓近视进展^[73,98,113],需要在这方面进行更多的研究来证实。

Hagen 等^[114]提出,极高纬度地区冬季日照时间有限,这是否对近视发展的控制产生影响? 该研究中,睫状肌麻痹验光的 17~19 岁挪威受试者近视患病率为



16%,与年龄相近的欧洲血统北爱尔兰(为 18.6%)和澳大利亚(为 17.7%)受试者睫状肌麻痹下验光的近视患病率无显著差异^[115-116],但低于波兰的近视患病率(为 34.1%)^[117],略低于 Meta 分析估计的基于非睫状肌麻痹验光的 27.4%^[118]。然而,欧洲这一年龄段儿童近视患病率的睫状肌麻痹验光资料非常有限。

Hagen 等^[114]研究认为,可能必须要提及日光暴露以外的因素来解释其报道的相对低的近视患病率,因为在挪威的仲冬,日照时间有限。然而,目前尚不清楚是否如此,因为在他们进行研究的北纬 60°地区,即使在隆冬季节,昼长仍有 6 h。值得注意的是,由于文化偏好或与教育时间冲突,可获得的日光量并未被充分利用,可能需要客观地测量光暴露来解决这个问题。Hagen 等^[114]报道挪威儿童在学前班和整个上学期间每天花 2~4 h 在户外,挪威的育儿实践也强调让婴幼儿去户外。研究受试者本身也报告说他们每天待在户外的时间接近 4 h。有证据表明,每天 2 h 户外活动可以显著预防近视^[74,76,79,81,98],在此背景下,2 h 可能足以很大程度上控制近视进展,尤其是在 1 年的大多数时间内,似乎都有充足的日光。

在其他因素中,Hagen 等^[114]提出极端的年节律性变化的适应性可能提供了一定的保护效果,尽管尚缺少实验证据。他们还指出,特有的长波/中波(L/M)视锥细胞比率和研究人群的视蛋白特征可能使其发生近视的易感性降低。这一假设的证据是基于与近视症候群相关的某些特征^[119-121],而 Neitz 在 2015 年发表的“诊断和治疗眼长度异常的方法”(美国专利 US895172982)中也提到,这些特征的变异可能在近视病因中发挥广泛作用。Hagen 等^[122]Meta 分析结果显示北欧人和东亚人在 L/M 视锥细胞比率和视蛋白特征上的差异,支持这一观点。然而,当考虑到其他致近视因素时,需要对这些特征与近视患病率之间的相关性进行更广泛研究才能建立这种联系。对这一假设的唯一试验得到了基本否定的结果,并得出需要大型纵向研究来更全面的验证^[123]。

早期对居住在更北方的约北纬 70°附近、在隆冬只有约 1 h 或更少光照时间的爱斯基摩人和因纽特人的研究表明,在当地居民迁入定居点和接受正规教育之前,近视的患病率很低,为 1%~2%^[124-129]。这一观察结果并不令人惊讶,因为如果没有发展成近视的压力,也许就不需要暴露于保护因素。然而,在迁入定居点和接受正规教育之后,近视的患病率在 1 代人之内迅速升高至 50%以上,这表明一旦引入了容易发展为近视的环境压力,北纬 70°的低日照水平不足以防止

近视发展。值得注意的是,正在发生的变化和引入教育压力的同时,可能会进一步减少户外活动时间,确实有一些研究指出,上学时间较短的男孩似乎也不易近视^[125]。这些观察结果表明,在极高纬度地区进一步探索导致近视的诱因(如教育)和环境因素(如户外活动时间)之间的平衡是有益的。

总之,有相当多证据支持户外活动时间增加会推迟近视的发病时间,并可能减缓近视进展,而且这种关联是因果关系,该机制可能与户外更明亮的光线刺激视网膜多巴胺释放有关,其他假设的机制也需进一步验证。中国台湾地区已实施基于学校、以增加户外活动时间为目的的干预措施,初步证据表明视力下降有减缓趋势,而视力下降是衡量学龄儿童近视的替代指标^[130]。增加户外活动时间也是新加坡近视预防策略的核心部分,以及中国大陆近视预防计划的一部分^[131-133]。

1.3 使用计算机和智能手机

在过去的 20 年里,使用计算机和智能手机已经成为日常生活的一部分,在许多国家,数字设备已融入学校教育。Dirani 等^[134]提出延长电子屏幕使用时间可能是“近视唯一的可调整危险因素”,解释了“近距离工作增加和户外活动减少使近视患病率增加”。中国台湾地区已立法控制允许青少年使用电子屏幕的时间,但这类规定如何执行还不清楚。中国大陆也施行控制在校使用电子屏幕的时间以控制近视的发生^[132-133]。

目前有关数字设备使用对近视影响的证据较少,而且结果并非一致。近视流行早在电子设备普及之前就已出现,如在中国台湾地区和新加坡,20 世纪 60 年代初出生儿童的近视患病率已很高^[10,37],而互联网直到 1993 年才普及。数字设备已成为近距离工作的重要形式,其使用可能与教育和近视密切相关^[135-145]。

在制定预防性干预措施时,考虑到历史因素是很重要的。鉴于近视的第 1 次流行早于数字设备的广泛使用,如果现在对其使用加以限制,孩子们可能会简单地回到传统形式的近距离工作,如阅读印刷品。此外,如果数字设备导致待在室内更久,那么就需要采取积极措施,让孩子们打破最近建立的行为模式,进行更多的户外活动。实际上,如果忽视了其他重要因素,过度强调数字屏幕使用时间可能会有负面影响。目前还没有证据表明,使用数字设备比同样时间的阅读危害更大,但显然需要在这方面做更多的工作。

关于近年来数字设备使用的增加是否与近视患病率的升高有关,证据仍不明确。来自中国台湾的数据显示,近年来近视患病率稳步上升,尤其是在年幼的儿

童中,这可能与电子屏幕使用时间增加有关^[38]。这与增加在校户外活动时间后,最新报道的近视患病率下降情况并不矛盾^[130]。与此相反,中国香港的数据显示,尽管使用数字设备的人数有所增加,但 6~8 岁儿童的近视患病率在过去 20 年却略有下降^[146],可能是由于社会产生近视的数量已达到极限,民众可以获得各种明确的方法用以控制近视,从而使近视患病率降低。最近,世界卫生组织已经在《国际疾病分类第十一次修订本(ICD-11)》中将游戏障碍归为一种疾病,尤其是对过多使用电子屏幕的学龄期青少年,可能再加上明显不足的户外活动时间,导致近视进展的影响可能会潜在性加大。需要更多地关注这一领域的研究。

1.4 近距离工作和户外活动时间的评估

在这一领域中研究工作的的问题之一是,近距离工作和户外活动时间的评估主要通过问卷调查评估,这会不可避免地使儿童监护人或老师产生回忆错误和二次报告的问题。此外,可被询问细节有限,如被调查者不太可能对光强度改变和照射持续时间做出精确描述。

调查问卷最初只有几个关于近距离工作的问题,有关户外活动时间的内容更少^[26,73,147]。悉尼近视研究中使用的问卷问题较多,但认为总户外活动时间是重要因素,室内运动没有保护作用^[74]。世界卫生组织随后资助设计了更简单的问卷用于后续研究,并进一步采用一种更类似于日记的形式,将时间限制应用于回答中,从而丰富了该问卷。GOALS 研究中使用的问卷可以从网上下载作为示例^[79]。

没有调查问卷经过客观测量的验证。已有研究者通过尝试与客观测量结果相比较来评估问卷回答的准确性。客观光传感器(如 HOBO 数据记录器^[148]和 Actiwatch^[149])的使用,以及问卷评估和更客观仪器测量结果之间的一致性都很有限。其中重要的差异可能是调查问卷要求估计一般正常生活模式,通常区分出工作日、周末和学校假期。相比之下,客观设备收集具体日期的数据。由于行为模式会随着季节变化,与天气和学校假期有关,所以对一般正常生活模式的估计必然会与具体测量措施不同。在 SCORM 研究中^[147],问卷补充了活动日记,有证据表明活动日记和关于特定时期的问卷表现出更好的一致性。

通过可穿戴设备获得的客观记录可能会提供更可靠的数据。FitSight Fitness Tracker^[150]和 Clouclip^[151]等设备也可以用来量化光暴露量。用这些设备收集数据的特征之一是光暴露通常明显低于环境光强度的测量值。这可能是由于环境光强度随收集方向而变化。例如,当看天空和地面时,强度至少会有 1 个数量级的

变化。在户外,人们很少长时间凝视地平线或天空,而是花更多的时间与同伴互动,通常略微向下凝视。在这方面,戴在眼镜脚上的设备可能比其他设备更具优势,因为其测量的光强度与视线一致。配戴这些设备可能会影响行为是普遍存在的问题,如 Clouclip 设备,不戴眼镜的儿童被要求配戴框架眼镜。在户外经常需要保护自己免受紫外线伤害,而且已经证实,使用太阳镜和帽子只会略微减少紫外线的暴露。

试图通过测量观察距离来量化近距离工作并不常见。早期的设备似乎也没有用于研究目的^[152]。然而,Clouclip 和 RangeLife 设备都有这个功能^[153-154]。

未来可能会更系统化地使用可穿戴传感器,但其在大样本中使用的保障能力可能有很大的挑战性。因为给出了及时的离散数据,所以可能需要应用某种经验抽样管理方法来估计长期的使用模式。通过沿视线测量,按照看的距离来解释结果可能相对简单,但将其解释为近距离工作可能会比较复杂。

对活动进行客观测量的基本问题可能是测量准确的参数变化仍然需要转化为屈光度数和眼轴长度的变化。虽然目前缺乏定性数据,但初步的研究数据表明,随着年级的升高,孩子们的近距离工作时间也会增加,户外活动时间减少。根据这种模式,可以简单地预测近视屈光度的漂移和可能的近视进展会随着孩子进入更高的年级而加快,但实际上在小学阶段后期这种变化通常会减缓。似乎是年龄限制了眼轴增长的可塑性,由于需要将特定年龄的暴露转化为屈光度数和生物测量变化,这使得解释结果变得更加复杂。这些仍然是需要解决的问题,但如果使用得当,客观设备有可能在近视相关研究中做出重大贡献。

2 其他近视危险因素

已有文献报道了一系列与近视相关的其他危险因素,但与近视是独立相关,还是由其他因素介导,或者是其他因素的替代,目前尚不清楚。鉴于教育和户外活动时间是危险因素证据的强度和一致性,尤其要考虑有无任何其他与近视相关的因素是由这两者介导的。

最常见的方法可能是将所有与近视显著相关的危险因素的单变量分析纳入多变量回归分析,并将所有仍然显著的因素列为独立因素。但是,在变量多重共线性、包含所有相关变量的需求和变量的不准确测量等方面,这种方法有明显的局限性^[155]。在实践中,统计调整往往表现不佳,因为风险暴露难以衡量,而且模型通常假定变量之间存在简单的线性关系。混杂的模式可能很复杂,而且所有相关的混杂因素不可能都已

知,准确测量也更加困难。基于“中介分析”(纳入和删除变量,以寻找因变量和自变量之间的关联变化)的方法可能会遇到类似的问题^[156]。围绕变量之间相互作用分析的问题同样复杂,关于什么时候应用加法模型和乘法模型存在相当大的争论^[157-158]。任何分析的关键部分都需要仔细思考可能合理的因果机制,并对具体假设进行仔细的统计检验。

2.1 基本的出生参数

2.1.1 性别

许多研究对不同性别受试者近视患病率进行了比较。在较早的研究中,男性受试者患病率往往更高,而最近的研究更普遍地报告女性受试者患病率更高。例如,蓝山眼科研究报告称,老年男性近视患病率高于女性^[159],但悉尼近视研究中儿童的情况正好相反,女孩近视患病率高于男孩^[160]。类似地,荔湾眼病研究报告称,老年人不同性别近视患病率差异不大^[161],但最近的队列研究显示,中国女孩比男孩更有可能近视^[11,162]。在男孩很小就开始接受高强度教育的以色列东正教犹太社区显示出相反的趋势,也与接受更多世俗教育的男孩和女孩相似的近视患病率形成对比^[34-35]。这种变化并不表明性别与近视之间有直接的生物学联系,而是表明这种联系可能由社会因素介导,如女孩接受教育的机会在不同地区有显著差异,但近几十年在许多地方得到了显著改善。这种关系非常混杂,不管是由生物性或社会性因素决定,可能受到两性在户外和近距离工作活动中不同参与程度的影响。据报道,这与发育突增或青春期有关联^[163-164],可能解释了处于不同青春期和发育突增阶段的同龄男孩和女孩间近视患病率的一些差异。

2.1.2 种族

民族或种族常被认为是近视的危险因素,而且确实是遗传决定近视的证据。然而,种族,特别是民族这一术语涵盖了遗传差异和文化差异。与所有人类的遗传共性相比,遗传差异体量小且可以非常精确的测量,而文化差异可能很大,但难以量化。

流行病学证据显示,不同种族间近视患病率存在较大差异,但更详细的分析显示,这些差异可能是由环境暴露诱导的。例如,居住在新加坡的华人、印度人和马来人的近视患病率较高^[9,165],而印度和马来西亚人口的近视患病率则低得多^[166-169]。这表明,新加坡的环境,可能是教育系统和户外活动时间有限,是高患病率的原因^[2-3,5]。新加坡华人儿童近视患病率较高,但近年来差距有所缩小。此外,据了解,目前中国儿童正在接受更好的教育,而马来西亚族裔儿童会花更多的时间在户外。对教育程度差异的调整缩小了族群间的差距,但尚未进行户外活动时间的调整。

与流行病学分析一致的是,遗传学研究没有发现东亚和欧洲民族之间在近视相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)水平上的显著差异^[170]。然而,应该指出的是,该研究中东亚人群的样本量相对较小,且未进行包括性染色体的分析。但是,在东亚样本人群中,遗传因素在变异中所占百分比比较低,如果环境因素在东亚人群中发挥更大的作用,这就可以解释了。虽然种族和民族遗传方面的因素不可改变,但民族文化方面存在潜在性的改变,尽管改变文化行为模式的困难性不可小觑。

2.1.3 父母近视

有证据证明的近视危险因素之一是父母近视。虽然父母近视的持续影响可以理解为近视的父母将易患近视的基因变异遗传给了孩子,但近视的父母也可能受到高于平均水平的教育。因此,近视父母除了遗传相同的基因外,还可能传递一种致近视的生活方式。近视一定是单独的遗传现象,因为是家族遗传性的这一结论过于简单,但这种观点仍然存在^[171]。

对罕见的单基因(综合征)近视的纯遗传学解释是清楚的,但父母近视的影响也见于学校性近视。涵盖不同种族的研究表明,父母一方或双方患有近视会增加儿童患近视的风险^[26,172-178],但在近视患病率基线水平较高的人群中,遗传因素比自然因素具有更高风险。

目前来自危险因素问卷调查的数据中,尚无证据表明父母患有近视的儿童更容易暴露于危险因素,如近距离工作和有限的户外活动时间。然而,最近一项研究发现,即使考虑到 SNPs 增加了近视风险,父母近视的孩子也有更高的近视风险,即父母近视和遗传了近视易感的 SNPs 相对独立。这些儿童患近视的风险也更大^[179]。这意味着环境危险因素也可能涉及其中。Enthoven 等^[180]也得出了类似的结论。可能需要用更精确的近距离工作和户外活动时间的客观测量来衡量有/无近视父母的儿童之间环境暴露的差异。

2.1.4 出生顺序

几项队列研究已经报道了近视和出生顺序之间的关联,长子更容易近视^[181]。在教育研究中,有充分的证据表明,长子通常会得到更多的教育^[182],而这往往会导致更严重的近视。随后对英国生物样本库的一项研究显示,近视与出生顺序之间的关联在教育年限调整后有所减少,但并未消除^[183]。在中国,独生子女家庭的孩子比多子女家庭的孩子更容易近视,研究者认为这是因为独生子女父母对孩子教育的支持力度更大^[184]。然而,这些差异的社会学研究非常复杂,需要进行更多的研究来确定出生顺序是否是独立危险因素。

2.1.5 出生日期或季节

在一些研究中,出生季节也

与近视有关。以色列和英国的研究显示,夏季出生儿童高度近视患病率较高,但低度近视患病率差异微小且不一致,与光照周期的相关性类似^[185-186]。以色列的研究样本只有年轻男性(应征士兵),而英国的研究样本涵盖了 18~100 岁人群。来自英国的最新 TEDS 研究报告显示,夏季出生的孩子近视患病率更高,但是围产期光照周期的影响并不显著^[144]。研究者认为与入学年龄有关,由于入学年龄限制,夏季出生的孩子往往最多早 1 年上学,且年龄越小近视进展越快。

这些出生参数因素在出生时即确定,不可更改。然而,如果与这些因素相关的儿童时期才出现的近视患病率的差异是由导致不同暴露的文化或社会心态或规则介导,就有可能设计干预措施来限制近视发展。

2.2 其他个人因素

2.2.1 身高

与近视相似,身高有很高的遗传性,但不及近视明显^[187]。与近视一样,身高也受到环境影响,在过去的 100 年,多国人口的身高都显著增长^[188]。这常归因于更充足的营养。罕见且常常有害的突变也会导致身高有很大的改变。

由于更高的人眼轴更长^[189],所以有观点认为身高与近视之间有关联,但这种观点未考虑到尽管有身材差异,“正视化”机制^[190]应该产生实质性屈光聚合状态。虽然有报道称身高是儿童近视的危险因素,但这方面的证据结果并不一致^[191-192]。Rosner 等^[193]报告显示,没有近视的以色列男性应征兵比近视的人更高、更重,这与某些预期相反。另一不一致之处在于男性和女性之间近视患病率的差异,在最近的研究中普遍报告,女性近视患病率较高,尽管她们身材较小,眼轴较短^[194]。一般来说,在身高和眼轴长度之间似乎有紧密的生物学联系,但与屈光状态无关。影响营养和教育的社会因素可能是重要的混杂因素。人口间的平均身高差异很大但已知近视高发的国家并没有因身高差异而出现教育成就方面的差异。

2.2.2 智力

更高的智力或智商,以及其他一些认知指标,通常与近视相关^[195-197]。最初,这种联系是在基于相当简单的“大的大脑-大的眼睛”假说中,从显性遗传效应的角度进行概念化^[198],尽管目前还不清楚更大的大脑与更高的智力之间的关系,也不清楚更大的眼睛,而不是相对变长的眼睛,是否与近视有关。

在双胞胎研究中发现,智力或一般认知功能具有较高的遗传性,但不及近视的遗传性高^[199]。对智力或认知能力有重大影响的基因变异是罕见和有害的,这在导致智力残疾和早发高度近视的罕见突变之间提供了有趣的类比。然而,并不清楚智力或认知能力是

否独立于教育和户外活动时间发挥作用。大量证据表明,这些性状可以与近视一样被环境改变^[199-202],而且也报道了人口智商水平升高的长期趋势^[201-202],尽管其变化远不如东亚和东南亚近视患病率的变化剧烈。

在新加坡近视危险因素的队列研究 SCORM 中,学业成绩和智商分数都与近视独立相关^[29,196],以色列应征兵的一项大规模研究中也得到同样的结果。在古滕贝格健康研究中,认知表现和受教育年限都与近视相关,但与受教育年限的相关性更强^[31,195]。Williams 等^[203]报道近视与智商之间的表型相关性较低但很显著,且大部分原因可以用遗传差异来解释,但遗传因素在 2 种表型的变异所占比例都很小。深入的中介分析或孟德尔随机化分析在这一领域特别有用。智力、认知、教育和学习成绩之间潜在的双向联系尚未得到很好的解释。此外,对这些关联,随后的研究无论有怎样的结果,似乎都不太可能提出预防近视的干预措施。

2.2.3 体育锻炼

许多研究报道了增加体育活动和减少近视之间的关联,但是这种联系是混淆的,因为增加的体育活动通常是在户外进行的。一项系统回顾研究得出的结论是,尽管大多数研究报告认为体育活动增加与近视的发生呈负相关,但是,其中大多数研究都没有排除户外活动时间的混入,一些研究得出户外活动时间才是重要的影响因素^[74,204-205]。最近的一项详细调查研究得出增加体育活动对近视预防没有显著的保护作用^[206],而另一项研究报道二者间有较强的关联,但未排除户外活动时间的影响^[207]。更客观地衡量户外活动和时间的进一步研究很必要,因为旨在促进室内体育活动而非户外活动的干预措施在预防近视方面可能收效甚微,尽管其可能更容易实施。

2.2.4 睡眠

也有研究报道睡眠与近视相关,但结果不一致^[208-213]。一项来自上海的大规模纵向研究发现,在调整了包括年龄在内的几个变量后,晚睡与更高的近视基线患病率、近视发病率和近视屈光度漂移之间存在一致的显著相关性,但没有发现睡眠时间是重要因素^[214]。研究指出,晚睡对生活在城市的孩子更普遍,孩子年龄越大越晚睡,多数有近视的父母,父母受过良好教育,喜欢晚起,阅读和使用电子设备的时间更久,户外活动时间更少,这些特征也被确定为近视的危险因素。因此,分析结果是高度混杂的,因果关系证据并不强。研究者认为其研究结果也可能与昼夜节律有关。课后学习负担较重的孩子很可能睡眠时间更少,既因为可睡眠的时间更少,也因为临睡时的大脑活动会扰乱睡眠。这表明,睡眠不足更有可能成为高中阶段的问题,因为在东亚和东南亚的许多地区,高中时

家庭作业负担较繁重。然而,在小学前几年,也就是近视首次发生的时候,睡眠不足可能不太常见。

这些个人因素与近视的许多关联在各个研究中结果并不一致,这表明或许没有直接的生物联系。在大多数情况下,因果关系还未得到证明。这些不一致的发现表明,许多关联受到社会因素的影响,可能是混杂因素导致的。有关昼夜节律的作用数据太少,无法得出任何肯定的结论,然而,白天自然光的优势之一是保持健康的昼夜节律。因此,户外活动时间对近视的影响可能与眼生长的昼夜节律是否被打乱有关,这也可能与季节性行为改变有关。体育活动似乎是容易改变的因素,但现有的证据并不认为增加体育活动而非户外活动时间的干预措施可能有效。

3 家庭情况和环境

3.1 社会经济地位 自 1813 年 James Ware 向英国皇家学会报告与“生活在底层的人”相比,“高等阶层的人”更需要和使用近视矫正^[215],大量积累的证据表明,家庭收入和父母教育经历、父母近视一样,与儿童近视患病率增加有关。研究表明,持续学习或从事近距离工作的年轻人近视患病率更高^[70]。已在大范围人群中观察到这些关联^[216-219],很少有例外^[220-221],可能与为子女寻求更好教育的低收入移民群体有关。

最近东亚和东南亚部分地区近视的流行也表明了收入与近视之间关联的可能性,这些地区的人均收入显著增加,出现了一些世界上非常富有的国家。Jan 等^[222]认为,在中国大陆各省中,存在视力损害的患病率的增加(近视的替代指标)与各省的人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)增长水平相关。这些分析中潜在的混杂因素显而易见,收入增加如何直接转化为眼生长的生物变化很难理解。然而,收入可能是教育和近距离工作的协变量。尽管在一定时期内,社会经济地位与近视之间通常呈强相关,但许多高人均收入的西方国家只有中度的近视患病率,而东亚国家在达到相似的收入水平前,近视患病率已非常高^[3]。在东亚和东南亚,中国、日本、韩国和新加坡的近视患病率现在基本持平^[3],但中国的人均收入和人均 GDP 仍然要低得多。教育成果 PISA 研究显示教育系统的强度是更一致的关联^[33]。在这个领域,更多地采用非常有用的定量分析。

另一有潜在混杂因素的例子是, Rahi 等^[223]报道显示,母亲的身高和年龄与孩子更严重的近视相关。在英国,身高随社会经济地位变化,经济地位越高的群体平均身高越高^[195, 224]。产妇年龄也是如此,经济地

位较高组的女性倾向于晚育。考虑到社会经济地位较高组的儿童通常更容易患近视,这些关联可能是由于混杂因素产生的。

3.2 吸烟

在新加坡的 SCORM 研究中,母亲吸烟有较低的近视发生风险,与父亲吸烟无关,但母亲吸烟的人数很少^[225]。在随后的 STARS 研究中发现,母亲和父亲吸烟与近视发生间呈强负相关^[226]。一项儿童眼科诊所的报告也显示了类似的保护性关联,在调整了一系列因素(包括儿童的近距离用眼活动、父母近视和受教育程度)后,这种关联在很大程度上仍然存在^[227]。来自韩国的一项研究详细报告了一致的结果,用尿液可替宁水平评估被动吸烟的暴露因素^[228],支持尼古丁途径参与调节眼生长的学说。相反, Rahi 等^[223]报道了母亲在怀孕早期吸烟与更多近视发生之间的联系。尽管已有研究报告了母亲吸烟与近视之间一些很强的关联,但是考虑到吸烟与社会经济地位、教育和较低的妊娠体质量之间的关联,这些研究存在很高的混淆风险。

3.3 饮食

在儿童近视形成的年龄段,饮食在很大程度上取决于家庭情况,包括家庭财富和文化。正如世界上许多地方报道的身高长期增长所反映的那样,饮食变化往往伴随着经济发展。需要注意的是,有必要仔细区分与身高增加相关的饮食变化和与肥胖增加相关的饮食变化。然而, Cordain 等^[229]从广义的人类学角度出发,认为饮食变化可能导致近视患病率的升高,认为胰岛素抵抗、慢性高胰岛素血症、血液循环中胰岛素样生长因子 1 水平升高、血液循环中生长激素水平降低以及视黄酸受体信号减弱,从而促进巩膜生长。然而,尚未观察到身高、体质量、体质量指数和肥胖与近视的预期一致的关联结果。改善饮食与更高的身高和更长的眼轴相关,但如上所述,由于存在强大的眼生长控制机制,身高较高似乎并没有导致近视发生增加。

平均身高的国际差异与近视患病率的差异并不一致。同样,超重和肥胖人群患病率的国际差异与近视的国际分布也不一致。因此,几乎没有证据表明饮食和近视之间存在紧密的生物学联系。

这一领域的另一个问题是饮食成分的多样化和测量终生性暴露的难度。对膳食营养素和微量营养素的详细研究很少。然而,50 多年前, Gardiner 研究了饮食与近视之间的关系,特别是蛋白质,并得出了提示性的结果,但这项工作似乎没有得到跟进^[230-233]。最近,对饮食中锌与近视的研究表明两者没有关联^[234-235]。目前,尚无有力的证据表明饮食变化与近视的流行有关。

家庭收入与儿童近视的关系在很大程度上一致。虽然很难进行正式测试,但大多数数据似乎可以用家庭收入和孩子教育之间的关联来解释,而非收入和教育之间的直接联系。然而,为了更全面地理解家庭收入与近视之间的因果和非因果关系,还需进一步研究。

4 生活环境方面

4.1 城乡差异

关于近视患病率城乡差异的报道屡见不鲜,不同地区经济发展水平差异越显著,这种差异越大。来自中国大陆^[11,162,236-238]、中国台湾^[239]和印度^[166,168,240]的研究表明,近视患病率存在显著差异,其中城市患病率高于农村地区。人们通常认为,这些差异可以用教育成果和户外活动时间的差异来解释,但这一假设从未被系统地验证过。然而,ALSPAC 研究进行的详细数据分析表明,至少在繁荣的英国埃文河谷地区,人口密度等其他因素可能更为重要^[241]。在澳大利亚和中国的研究中,人口密度也被认为是危险因素^[242-243]。在中国,近视患病率在不同的人口密度范围内都高,这表明其他因素更为重要。

也有报道称近视患病率在城市中也存在区域差异。悉尼近视研究报告称,近视患病率在市中心区域最高^[242]。获得绿色空间也与较少眼镜使用(近视的替代指标)相关^[244],但这类研究中存在许多混杂效应,如社会经济地位较高和获得较高教育成就的孩子家庭居住区域等。更多绿地玩耍可能提供更多户外活动和预防近视的机会,但其他因素,包括安全、天气、污染和文化观念,可能会决定其是否被有效利用。

4.2 污染

自第二次世界大战以来,污染是东亚和东南亚部分地区显著增加的近视危险因素之一。这个领域的问题之一是有许多形式的污染,但大部分注意力都集中于空气污染。从国际角度来看,南亚和中东许多城市的空气污染比中国城市更严重,尽管这些城市的近视患病率远低于中国城市。眼镜使用的增加,可能是因为近视,也可能与交通污染有关^[245],但其影响却很弱,可能与在城市居住和更多的近视之间的关系,以及社会经济地位、住宅面积和教育相关,而非污染的直接影响。中国台湾也报道了近视与交通污染之间的关系。但这些研究也存在很多混杂因素。中国台湾研究小组报告显示在动物实验中高浓度大气污染作用于眼,促进了近视的发展^[246],但这是否仅代表某种形式的形觉剥夺性近视尚不清楚。

4.3 住房

住房的类型,尤其是其大小,也被认为是危险因素,特别是对于住在小公寓可能会促进近视的观点。然而,这方面的结果目前并不一致。在新加坡,更宽敞的住房与更严重的近视有关^[27],其因果链可能涉及社会经济地位、住房及与教育相关的居住环境。相反,在悉尼和中国香港,住小公寓的人更容易近视^[242,247]。一项在中国香港进行的详细研究表明,住宅面积和离焦环境的各个方面可能与近视相关^[248]。

4.4 昼夜节律

大量来自动物实验的证据支持这种观点,即 AL 和脉络膜厚度等参数中存在着昼夜节律,而异常的光照暴露,如持续的光照和黑暗,会导致动物眼生长的变化^[249-250]。此外,对近视动物模型中基因表达的检测已经报道了与昼夜节律中时钟基因相关的 mRNA 表达改变^[251-252],全基因组关联研究也报道了与近视相关的相似基因的 SNPs。

解释这些观察结果的基本问题是多巴胺的功能,其与褪黑素的相互作用是昼夜节律通路中不可或缺的部分。鉴于有证据表明在控制眼生长中多巴胺释放发挥重要作用^[253],很难确定是光调节多巴胺释放的变化或是更广泛的昼夜节律通路的变化在导致眼轴过度增长中起主要作用。在动物实验中,多巴胺释放量的改变可能导致时钟基因表达的改变,同样,时钟基因的突变也可能扰乱多巴胺的合成和释放。

目前还没有发现环境暴露会扰乱人类的昼夜节律,导致近视的发展。一份早期的报告显示,晚上开灯睡觉的孩子近视风险增加,这引起了人们极大的兴趣^[254]。然而,试图在一系列人群中重复这一发现时,却发现开灯睡觉对近视发生几乎无影响^[255-261]。一个可能支持这个假说的流行病学现象是,当迁入定居点开始接受最基本的教育时,因纽特人和爱斯基摩人开始出现近视流行,但其教育强度远远小于在东亚和东南亚形成近视流行所需的强度。

有证据表明,夜间短暂暴露在光线下会扰乱鸡的生长节律^[262],因此有研究者提出,人工光源使用的增加和随之而来的光污染的增加可能是导致近视的原因,尽管人类的生长节律似乎更为稳定^[263]。然而,光污染地图显示,东亚、欧洲和北美有相似的光污染水平,但这些地区的近视患病率差别很大。因此,很难将东亚地区近视发病率的增加归因于光污染的增加,因为其他因素似乎可能发挥了主要作用。

Kearney 等^[264]最近报道,在 NICER 研究中的近视患者早上的血清褪黑素水平更高,尽管这一发现在美国的研究中未能重复^[263]。最近,该小组报告称,与正

视眼相比,近视患者的褪黑素水平昼夜节律没有改变^[265]。相反,最近的一项研究显示近视患者的褪黑素水平较低,而且在昼夜节律中存在相应变化^[266]。目前,还不清楚这些观察结果是否与昼夜节律的作用有关,或者褪黑素水平的变化是否次于多巴胺代谢的变化。

5 其他危险因素

5.1 变应性结膜炎、枯草热和川崎病

2011 年,Herbort 等^[267]提出了影响脉络膜毛细血管层的炎症疾病与近视相关。近视与眼部炎症(如葡萄膜炎)之间的相关性随后被证明^[268],高度近视与变应性结膜炎相关性较高,与变应性鼻炎、特应性皮炎和哮喘相关性较低^[246]。使用美国国家健康和营养检查调查数据库的大规模人口研究显示,枯草热也与近视患病率高有关^[269]。最近一项研究将近视增加与川崎病联系起来^[270],该病核心诊断标准之一是结膜炎。

这些关联提出了有趣的可能性,即眼部变态反应与近视的发展之间有联系。通过动物实验,Wei 等^[246]提出了涉及肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素增加的可能分子机制。眼部炎症与近视之间的关联似乎不能解释东亚和东南亚近视的流行,因为近视的国际分布与儿童变应性鼻结膜炎的分布并不一致^[271]。一种可能性是揉眼会通过角膜变形导致近视,就像圆锥角膜一样^[272],但美国一项关于枯草热的研究不支持这一假设^[269]。应对有上述症状的孩子户外活动时间可能更少进行研究。过敏性体质可能增加近视的发病率和进展,但并非近视发病的主要决定因素,这也是合理的。另一可能因素是用于控制变态反应药物的影响,尽管目前没有证据证明这一点。

5.2 发热性疾病

利用英国生物样本数据库的数据,Guggenheim 等^[273]报道了几种儿童疾病与近视之间的关系,包括肺炎、脑炎、脑膜炎、风湿热、麻疹、风疹、腮腺炎、白喉和百日咳,其中近视与风疹相关,腮腺炎和百日咳与任何类型的近视相关,而麻疹、风疹和百日咳与高度近视相关。研究者们反对将近视与教育中断或户外活动时间有限联系起来,因为并非所有严重的儿童疾病都与近视有关。这种联系,无论其原因是什么,都不太可能解释近视流行的发生,因为总的来说,自从第二次世界大战以来,包括东亚和东南亚的许多国家,儿童疫苗接种量越来越大,但近视的患病率却增加。然而,这些发现可能有一定的临床意义,需要进一步探讨。

5.3 受孕治疗

英国 TEDS 研究记录了一系列标准的社会变量,

其中母亲的教育水平、夏季出生、玩计算机游戏的时间经多元回归分析检验,社会经济地位、受教育程度、阅读享受度、认知变量在生命历程分析中的多个阶段显示出关联。该研究的独特之处为在最终分析中发现受孕治疗具有保护作用^[197]。该研究还排除了与父母教育有关的因素,但对这一发现的解释仍很模糊。

6 关于近视原因的主流观点

关于近视的原因,世界各地有许多普遍的观点。在西方,人们普遍认为在昏暗的灯光下阅读,或在被窝里阅读会导致视力恶化,但这种结果以及这些行为可能确实那些喜欢读书并且大量阅读的人身上很常见,但未指出两者之间有因果关系。这方面的证据非常有限,尽管动物实验表明,鸡长期暴露在昏暗的灯光下可能会缓慢地发展成近视;但与非近视儿童相比,近视儿童更少暴露在昏暗和明亮的灯光下^[274]。在这一领域,我们尚未进行系统调查,但在中国,也许是因为近视患病率的显著上升,似乎有许多这类观念。常见的观点是近视与错误的读写姿势相关,即违反了“一尺,一拳,一寸”的原则,即眼离书本的距离为 1 尺,胸部离桌子的距离为 1 个拳头,手指离笔尖的距离为 1 寸。这是“阅读时不良姿势会导致近视”这一观点的另一种说法,已经广为流传,但从未经过严格检验。另一相似的普遍观点是,乘坐公共交通工具时阅读是不利的,但这同样未得到验证。其他类似的观点还包括躺着阅读、趴着阅读,或阅读字体比标准教材字体大的课外书的儿童容易发生近视等。需要对这些提到的危险因素进行详尽的流行病学调查,如果经得起检验,就需要在精心设计的随机临床试验中进行评估。

7 结语

对近视危险因素的回顾确定了教育和有限的户外活动时间是近视的主要危险因素。这 2 个危险因素所提供的前景是以确定的循证医学为基础的方法来控制近视,例如增加户外活动时间和尽可能减少近距离工作时长。这 2 个因素如何调节眼球发育目前还不清楚,但在户外,可能与调节多巴胺的释放速率有关,也可能还有其他因素。与这些途径相关的动物研究已经在本系列的另一研究中进行了综述^[16]。迄今为止,只有增加户外活动时间与近视之间的负(保护性)相关被转化为一种有效的预防性干预措施。

近视常被描述为复杂的多因素疾病,并已经提出了许多其他的危险因素。这些因素以及当前记录这些因素的证据质量见表 1。其中大多数可能涉及更多的

表 1 近视相关因素总结

相关因素	证据/因果关系	混杂因素
主要因素		
教育	强/因果关系	户外活动时间
户外活动时间	强/因果关系	光的作用(强度、持续时间、光谱)
屏幕使用时间	尚不明确	近距离工作
基本出生参数		
性别	弱	社会因素
民族	不一致	文化态度或遗传
父母患有近视	强	遗传或诱发近视的环境
出生顺序	弱	受教育年限
出生季节	弱	受教育年限
其他个人因素		
身高	弱	社会因素
智力	中等	教育、户外活动时间
体育锻炼	中等	户外活动时间
睡眠	弱	教育压力
家庭情况		
社会经济地位	中等	教育
吸烟	弱	教育、社会经济地位
饮食	弱	教育、社会经济地位
环境		
城市/农村	中等	教育、社会经济地位、户外活动时间
污染	弱	社会经济地位
住房	弱	教育、社会经济地位
昼夜节律	弱	多巴胺
开灯睡觉	负相关	
光谱	弱	资料有限
其他因素		
变应性结膜炎、枯草热、川崎病、发热性疾病	弱	资料有限、户外活动时间
受孕治疗	弱	资料有限
普遍观点		
在昏暗光线下、在被窝里及乘交通工具时阅读	弱	资料有限
阅读/写字和握笔姿势,书的字体大小	弱	资料有限

育压力和户外活动时间介导。到目前为止,还没有几项被转化为在对照试验中得到验证的预防性干预措施,尽管有几项具有明显的潜力。

未来在这一领域的研究需要更加严谨。睫状肌麻痹验光需要遵循规定的标准。对潜在混杂因素的统计调整和中介分析需要更加系统化,并且需要对潜在的因果途径进行更多的思考。需要更加准确地测量主要的、已确定的危险因素,即教育或近距离工作,以及户外活动时间。因此,新的研究应该收集有关教育、近距离工作和户外活动时间的数据,理想情况下可利用客观传感器。在可能的情况下,应采用孟德尔随机化和断点回归分析等有力方法。如果对危险因素的研究要为今后的预防性干预措施的发展提供可靠的基础,就需要在这些方面做出改进。

利益冲突 国际近视研究院报告的出版费用由布赖恩·霍尔顿视觉研究所、卡尔·蔡司视觉、库博视觉、依视路和爱尔康的捐款支持;本文所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢 Monica Jong 对这篇报告的鼎力相助;感谢国际近视研究院的支持和帮助

参考文献 (略)

远端社会因素,如父母和社会对教育的态度、提供的受教育机会和学校系统的组织,并可能由儿童受到的教

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-05-10)

(本文编辑:刘艳 骆世平)

· 病例报告 ·

SMILE 矫正近视合并瞳孔异常 4 例

庞辰久 王树林 张波 李金 顾宇伟

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:庞辰久,Email:pangcj999@sohu.com

Myopia with abnormal pupil corrected by SMILE: report of four cases

Pang Chenjiu, Wang Shulin, Zhang Bo, Li Jin, Gu Yuwei

Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Pang Chenjiu, Email:pangcj999@sohu.com

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210818-00465

例 1,患者,男,18 岁,2018 年 5 月 2 日因双眼近视 5 年,要求手术矫正近视于河南省立眼科医院就诊。术前检查:裸眼视力右眼 0.02,左眼 0.3,综合验光右眼 -4.00 DS/-0.5 DC ×

160=0.8,左眼 -1.25 DS/-1.50 DC × 30=0.7。裂隙灯显微镜联合前置镜检查可见右眼角膜透明,前房深,瞳孔圆,对光反应灵敏,眼底未见明显异常;左眼角膜透明,虹膜下方缺损,瞳孔