

不同浓度和给药频次的低浓度阿托品短期使用对儿童眼部安全性的影响

贺美男 弭宝月 祝颖 刘琳 张子瑜 杜蓓 魏瑞华

天津医科大学眼科医院 眼视光学院 眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室, 天津 300384

通信作者: 魏瑞华, Email: rwei@tmu.edu.cn

【摘要】 目的 评估不同浓度和给药频次的低浓度阿托品滴眼液短期使用对儿童眼部安全性的影响。**方法** 采用随机对照双盲临床试验方法, 连续纳入于 2020 年 12 月至 2022 年 1 月在天津医科大学眼科医院就诊的近视或近视前期儿童 72 例 72 眼。按照随机数字表法将受试者随机分为 0.01% 阿托品组、0.02% 阿托品组和 0.04% 阿托品组, 每组 24 例 24 眼。对所有受试者采用自动电脑验光仪行电脑验光, 采用综合验光仪测量主观验光, 采用非接触式眼压计测量眼压, 采用光学生物测量仪测量眼轴长度, 采用推进法测量调节幅度 (AMP), 采用瞳孔仪测量瞳孔直径, 采用标准对数近视力表测量 33 cm 处的近视力, 采用 Keratograph 5M 行泪液评估并进行眼表疾病指数 (OSDI) 问卷调查。各组受试眼分别双眼点 1 滴 0.01%、0.02%、0.04% 阿托品滴眼液后每 10 min 测量 1 次瞳孔直径, 至 3 次瞳孔直径不再变化时, 测量各组眼部参数记录为单次用药后数据。各组受试者分别使用对应浓度阿托品滴眼液每晚 1 次, 用药后 1 周测量眼部参数; 随后 0.01% 阿托品组及 0.02% 阿托品组用药频率改为每日早晚各 1 次, 0.04% 阿托品组保持每晚 1 次, 1 周后测量眼部参数。均选取右眼数据进行分析, 比较各组用药前后瞳孔直径、AMP 及其他眼部参数变化。**结果** 0.01% 阿托品组、0.02% 阿托品组和 0.04% 阿托品组用药前瞳孔直径分别为 (5.59±0.48)、(5.35±0.76)、(5.65±0.43) mm, 单次用药后瞳孔直径分别为 (7.00±0.68)、(7.17±0.58) 和 (8.40±1.71) mm, 连续用药后 1 周分别为 (6.67±0.62)、(6.56±0.65) 和 (7.60±0.69) mm, 连续用药后 2 周分别为 (6.96±0.49)、(7.04±0.53) 和 (7.60±0.36) mm, 3 个组用药前后不同时间点瞳孔直径比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 9.430, P < 0.001, F_{\text{时间}} = 156.620, P < 0.001$)。0.01% 阿托品组、0.02% 阿托品组和 0.04% 阿托品组用药前 AMP 分别为 (12.94±3.02)、(13.25±2.81) 和 (13.42±2.60) D, 单次用药后分别为 (11.62±2.61)、(11.53±2.06) 和 (9.64±1.93) D, 连续用药后 1 周分别为 (11.14±2.61)、(11.33±2.33) 和 (8.30±1.18) D, 用药后 2 周分别为 (9.99±1.81)、(8.72±1.25) 和 (8.76±2.12) D, 3 个组间 AMP 总体比较, 差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 2.800, P = 0.063$), 用药后不同时间点 AMP 均较用药前降低, 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 61.400, P < 0.001$)。各组受试者等效球镜度、眼压、近视力、眼轴长度、首次泪膜破裂时间、平均泪膜破裂时间、泪河高度和 OSDI 问卷评分比较, 差异均无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.030, 0.630, 1.420, 0.580, 0.140, 0.120, 0.340, 0.142$, 均 $P > 0.05$)。用药前后不同时间点等效球镜度、眼压、首次泪膜破裂时间、平均泪膜破裂时间、泪河高度、OSDI 评分总体比较, 差异均有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 12.560, 4.730, 4.720, 5.220, 3.720$, 均 $P < 0.05$)。**结论** 不同浓度阿托品均会出现不同程度的瞳孔散大及 AMP 下降, 且浓度越高越严重, 同时, 增加阿托品给药频次, 瞳孔散大及 AMP 下降程度也会加重, 但并未发现不能耐受的不良反应。

【关键词】 阿托品; 用法和用量; 瞳孔直径; 调节幅度

基金项目: 天津市教委社科重大项目 (2020JWZD20)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220519-00230

Effects of short-term use of atropine with different concentrations and frequencies on eye safety in children

He Meinan, Mi Baoyue, Zhu Ying, Liu Lin, Zhang Ziyu, Du Bei, Wei Ruihua

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China
Corresponding author: Wei Ruihua, Email: rwei@tmu.edu.cn

[Abstract] Objective To evaluate the effect of short-term topical administration of atropine eye drops with various concentrations and frequencies on eye safety in children. **Methods** A double-blind randomized controlled

trial was conducted. Seventy-two children with ametropia or pre-myopia (72 eyes) were enrolled in Tianjin Medical University Eye Hospital from December 2020 to January 2022. The subjects were randomly divided into 0.01% atropine group, 0.02% atropine group and 0.04% atropine group according to a random number table, with 24 cases (24 eyes) in each group. Automatic refraction with an automatic computer optometry device, subjective refraction with a phoropter, intraocular pressure with a non-contact tonometer, axial length by optical biometrics, the amplitude of accommodation (AMP) by the push-up method, pupil diameter with pupilometer, near visual acuity at 33 cm with a standard logarithmic visual acuity chart, tear evaluation with Keratograph 5M and Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire survey were performed among all subjects. One drop of 0.01%, 0.02%, and 0.04% atropine was administered to the study eye according to grouping, and the pupil diameter was measured every 10 minutes until the pupil did not enlarge three times, then the data after a single treatment of the three groups were recorded. After one-week application of the corresponding concentration of atropine eye drops once at night, the data after one-week treatment were recorded. For the next week, the application frequency of 0.01% and 0.02% atropine groups changed to once daily in the morning and evening, and 0.04% atropine group maintained once at night, then the data after two-week treatment were recorded. Data of the right eyes were analyzed. The changes in pupil diameter, AMP and other eye parameters before and after atropine eye drops of the three groups were compared. This study adhered to the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the Ethics Committee of Tianjin Medical University Eye Hospital (No. 2020KY[L]-51). All subjects and their guardians were fully informed of the method and purpose of this study before entering the cohort. Written informed consent was obtained from guardians. **Results** Pupil diameters of 0.01%, 0.02% and 0.04% atropine groups were (5.59±0.48), (5.35±0.76) and (5.65±0.43) mm before treatment respectively, (7.00±0.68), (7.17±0.58) and (8.40±1.71) mm after a single treatment, (6.67±0.62), (6.56±0.65) and (7.60±0.69) mm after one-week treatment, (6.96±0.49), (7.04±0.53) and (7.60±0.36) mm after two-week treatment. There were significant differences in pupil diameter at different time points after treatment among the three groups ($F_{\text{group}} = 9.430, P < 0.001$; $F_{\text{time}} = 156.620, P < 0.001$). The AMP of 0.01%, 0.02% and 0.04% atropine groups were (12.94±3.02), (13.25±2.81) and (13.42±2.60) D before treatment respectively, (11.62±2.61), (11.53±2.06) and (9.64±1.93) D after a single treatment, (11.14±2.61), (11.33±2.33) and (8.30±1.18) D after one-week treatment, (9.99±1.81), (8.72±1.25) and (8.76±2.12) D after two-week treatment. There was no significant difference in the AMP among the three groups ($F_{\text{group}} = 2.800, P = 0.063$). In the three groups, the AMP at different time points after treatment were significantly lower than that before treatment ($F_{\text{time}} = 61.400, P < 0.001$). There was no difference in spherical equivalent refraction, intraocular pressure, near visual acuity, axial length, first none-invasive tear break-up time, average none-invasive tear break-up time, tear meniscus height and OSDI score among the three groups ($F_{\text{group}} = 0.030, 0.630, 1.420, 0.580, 0.140, 0.120, 0.340, 0.142$; all at $P > 0.05$). There were significant differences in spherical equivalent refraction, intraocular pressure, first none-invasive tear break-up time, average none-invasive tear break-up time, tear meniscus height and OSDI score at different time points between before and after medication among the three groups ($F_{\text{time}} = 12.560, 4.730, 4.720, 5.220, 3.720$; all at $P < 0.05$). **Conclusions** Varying pupil dilation and AMP reduction occur after the use of different concentrations of atropine and are more severe at higher concentrations. Increased administration frequency of atropine is associated with more pupil dilation and AMP reduction, but there is no intolerable adverse effect.

[Key words] Atropine; Administration and dosage; Pupil diameter; Amplitude of accommodation

Fund program: Social Science Major Project of Tianjin Education Commission (2020JWZD20)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220519-00230

近视已成为一项影响全球的公共卫生健康问题,根据近视流行病学分析,预计到 2050 年,全球总体近视患病率将达 49.8%,其中高度近视将达 9.8%^[1-2]。据报道,2020 年中国儿童青少年总体近视率为 52.7%,小学、初中、高中近视率分别为 35.6%、71.1%和 80.5%,高度近视相关眼病的发生率也逐渐升高^[3-4]。近视防控已引起了全球视觉健康专家们的高度重视^[5-6]。目前近视的防控方法多种多样,包括角

膜塑形镜、离焦框架眼镜、周边离焦设计的角膜接触镜的配戴以及药物的应用等。多项临床研究和 Meta 分析显示,低浓度阿托品滴眼液是目前近视防控的有效方法之一^[7-8]。有研究显示,阿托品滴眼液控制近视的效果呈浓度依赖性,然而停药后阿托品滴眼液质量浓度越高,近视反弹也越严重,并认为 0.01%阿托品滴眼液在保持近视控制效果的同时其不良反应发生率较低^[9-10]。一项关于中国儿童的随机对照研究也

证明了 0.01% 阿托品滴眼液在近视防控中具有较好的有效性和安全性^[11]。一项关于中国香港儿童近视控制的研究显示,0.05% 阿托品滴眼液控制近视的效果优于 0.01% 阿托品,但其对瞳孔和调节的影响稍大于 0.01% 阿托品^[12]。也有研究显示,降低 0.02% 阿托品滴眼液的给药频次与增加 0.01% 阿托品给药频次对儿童近视防控的效果相当,且不良反应的程度和发生率均无明显改变^[13]。然而,目前关于阿托品滴眼液剂量和给药频次的方法和效果研究的结论仍未完全明确。本研究拟探讨不同浓度和给药频次阿托品短期点眼对儿童眼部参数和安全性的影响,为阿托品滴眼液近视防控方案的制定提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机对照双盲临床试验方法,连续纳入 2020 年 12 月至 2022 年 1 月在天津医科大学眼科医院就诊的近视及近视前期儿童 72 例 72 眼。纳入标准:(1) 年龄 6 ~ 12 岁,等效球镜度 (spherical equivalent refraction, SER) 为 0.00 ~ -6.00 D; (2) 顺规散光 \leq 1.50 D, 逆规散光 \leq 0.75 D; (3) 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 不低于 0.1 (LogMAR); (4) 既往仅采用单焦点框架眼镜矫正屈光不正; (5) 除屈光不正外,无其他眼部器质性病变; (6) 近 90 d 内未使用过毒蕈碱受体拮抗剂类药物。排除标准:(1) 既往使用低浓度阿托品滴眼液或角膜塑形镜等近视防控方法者; (2) 不能完成全部随访者。需双眼同时满足

入组标准,选取右眼为研究眼。采用随机数字表法将受试者随机分为 0.01% 阿托品组、0.02% 阿托品组和 0.04% 阿托品组,每组 24 例 24 眼。各组基线数据比较,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》,研究方案经天津医科大学眼科医院伦理委员会审核批准 [批文号:2020KY(L)-51], 所有受试者及监护人进入研究队列前均充分了解本研究实施方法和目的,并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 阿托品滴眼液药物的制备和发放 0.01%、0.02%、0.04% 阿托品滴眼液均由沈阳兴齐眼药股份有限公司提供,滴眼液包装完全一致,分别放入 3 个黑色密封袋中,袋子外标明药物浓度,按照分组结果发放药物,滴眼液由同一医师保管发放,仅发放药物的医师知晓药物浓度。

1.2.2 用药方法 根据分组分别应用相应浓度阿托品滴眼液双眼点眼 1 滴后每 10 min 测量 1 次瞳孔直径,至连续 3 次瞳孔直径不再变化时,重新测量各组眼部参数,记录为单次用药后数据。第 1 周时各组分别使用对应浓度阿托品滴眼液点双眼每晚 1 次,第 2 周时 0.01% 阿托品及 0.02% 阿托品组将用药频率改为每日早晚各 1 次,0.04% 阿托品组保持每晚 1 次。

1.2.3 眼科相关检查方法及评价指标 各组受试者分别于用药前、单次用药后、用药后 1 周和用药后 2 周接受检查。所有检查均在上午 8:00-11:00 完成。各检查方法操作步骤如下:(1) 屈光度 在小瞳孔下测量,首先采用自动电脑验光仪 (KR-800, 日本 Topcon

表 1 各组受试者基线特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of demographic characteristics among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/眼数	年龄 (岁)	SER (D)	BCVA (LogMAR)	眼压 (mmHg)	瞳孔直径 (mm)	AMP (D)
0.01% 阿托品组	24/24	8.67 \pm 1.79	-1.88 \pm 1.25	0.00 \pm 0.00	18.67 \pm 2.48	5.59 \pm 0.48	12.94 \pm 3.02
0.02% 阿托品组	24/24	8.33 \pm 1.97	-1.90 \pm 1.80	0.00 \pm 0.01	17.09 \pm 2.64	5.35 \pm 0.76	13.25 \pm 2.81
0.04% 阿托品组	24/24	8.83 \pm 2.04	-2.02 \pm 1.54	0.00 \pm 0.00	18.58 \pm 2.93	5.65 \pm 0.43	13.42 \pm 2.57
F 值		0.42	0.06	2.09	2.60	1.75	0.18
P 值		0.66	0.94	0.13	0.08	0.18	0.84

组别	例数/眼数	NPC (cm)	近视力 (LogMAR)	AL (mm)	NIBUT _{first} (s)	NIBUT _{average} (s)	TMH (mm)	OSDI 评分
0.01% 阿托品组	24/24	4.83 \pm 1.75	0.01 \pm 0.03	24.28 \pm 0.89	9.42 \pm 7.00	11.98 \pm 6.70	0.19 \pm 0.03	3.87 \pm 1.80
0.02% 阿托品组	24/24	4.25 \pm 0.62	0.00 \pm 0.02	24.18 \pm 0.81	8.01 \pm 2.95	10.80 \pm 3.03	0.19 \pm 0.03	4.27 \pm 1.89
0.04% 阿托品组	24/24	4.42 \pm 0.90	0.02 \pm 0.04	24.55 \pm 0.70	8.28 \pm 5.95	10.71 \pm 6.30	0.18 \pm 0.05	3.77 \pm 2.89
F 值		0.76	1.10	1.35	0.43	0.38	0.42	0.33
P 值		0.47	0.34	0.27	0.65	0.68	0.66	0.72

注:(单因素方差分析) SER:等效球镜度;BCVA:最佳矫正视力;AMP:调节幅度;NPC:集合近点;AL:眼轴长度;NIBUT_{first}:首次泪膜破裂时间;NIBUT_{average}:平均泪膜破裂时间;TMH:泪河高度;OSDI:眼表疾病指数 1 mmHg=0.133 kPa

Note:(One-way ANOVA) SER:spherical equivalent refraction;BCVA:best corrected visual acuity;AMP:amplitude of accommodation;NPC:near point of convergence;AL:axial length;NIBUT_{first}:first none-invasive tear break-up time;NIBUT_{average}:average none-invasive tear break-up time;TMH:tear meniscus height;OSDI:Ocular Surface Disease Index 1 mmHg=0.133 kPa

公司)分别对双眼进行测量,每眼测量 3 次,每次测量误差不得超过 -0.50 D,之后由同一名经验丰富的验光师采用综合验光仪按照标准验光流程进行主观验光,并记录 SER 及 BCVA;(2)瞳孔直径 在固定照明度下,使用客观瞳孔测量仪(SN-M000716,美国 OASIS 公司)进行测量,嘱受试者直视测量仪中的视标,根据测量仪中的刻度线读出瞳孔直径,重复测量 3 次,取平均值;(3)调节幅度(amplitude of accommodation, AMP) 在远用屈光度全矫状态下使用推进法测量 AMP,嘱受试者注视近视力卡上最佳视力上一行单个视标,逐渐移近视力卡,当出现持续模糊时立即告知检查者,记录视力卡所在位置,该位置到被检眼距离的倒数即为 AMP,重复测量 3 次,取平均值;(4)近视力 检查距离 33 cm,在远用屈光度全矫状态下使用标准对数近视力表用遮眼板挡住对侧眼进行测量,由受试者依次读出视标开口方向,直到同一行读错 2 个视标为止,其上一行对应的视力值为该眼的 NVA;(5)生物学测量 使用 Lenstar-900(瑞士海克-斯特莱特股份公司)测量眼部生物学参数,测量期间嘱受试者注视前方小红点,每眼测量 3 次,取平均值,眼轴长度(axial length, AL)每次测量误差不超过 0.05 mm;(6)泪液评估 采用非侵入性眼表综合分析仪(Keratograph 5M,德国 OCULUS 公司)对眼表泪液进行评估,包括首次泪膜破裂时间(first none-invasive tear break-up time, NIBUT_{first})、平均泪膜破裂时间(average none-invasive tear break-up time, NIBUT_{average})和泪河高度(tear meniscus height, TMH);(7)标准眼表疾病指数(Ocular Surface Disease Index, OSDI)问卷调查 在国际干眼小组制定的 OSDI 问卷基础上进行改良,内容包括视疲劳、用眼不适、畏光、眼干涩、身体不适等 21 个相关问题,每个问题均有 4 个选项,包括从不、偶尔、经常和频繁,分别记作 0、1、2、3 分,根据受试者回答的题数和每题得分计算总分:OSDI 总分=所有得分的总和 \times 25/回答问题的数目;OSDI 值越高表明症状越严重。所有受

试者及监护人均在医生的详细讲解下填写问卷,指定过去 1 周为回忆期。在试验前选取 10 名 6~12 岁的儿童在医生和监护人的帮助下填写该问卷,重复 2 次,2 次评分总和差异不超过 ± 2 分,问卷结果可信度较高。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0(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。各组间基线资料及平均瞳孔散至最大所需时间、最大瞳孔直径差异比较采用单因素方差分析;各组用药前、单次用药后、用药后 1 周、用药后 2 周的 SER、眼压、AMP、近视力、瞳孔直径等总体差异比较采用重复测量两因素方差分析,多重比较采用 Tukey-Kramer 检验。采用双尾检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受试者单次用药后瞳孔直径比较

单次用药后 0.01%阿托品组、0.02%阿托品组和 0.04%阿托品组最大瞳孔直径分别为 (7.00 ± 0.68) 、 (7.17 ± 0.58) 和 (8.40 ± 1.71) mm,总体比较差异有统计学意义 ($F=11.280, P<0.001$)。点眼后 10 min 所有受试者瞳孔直径均有不同程度缩小,从 20 min 开始受试者瞳孔逐渐扩大(表 2)。0.01%阿托品组、0.02%阿托品组和 0.04%阿托品组平均瞳孔散至最大所需时间分别为 (48.75 ± 12.27) 、 (50.83 ± 7.76) 和 (52.92 ± 8.59) min,总体比较差异无统计学意义 ($F=1.099, P=0.339$)。0.01%阿托品组、0.02%阿托品组和 0.04%阿托品最大瞳孔直径较基线瞳孔直径扩大分别为 (1.41 ± 0.59) 、 (1.81 ± 0.55) 、 (2.75 ± 1.64) mm,总体比较差异有统计学意义 ($F=11.620, P<0.001$)。

2.2 各组受试者用药后瞳孔直径比较

各组瞳孔直径总体比较,差异有统计学意义

表 2 各组受试者单次用药后不同时间点瞳孔直径比较($\bar{x}\pm s$, mm)
Table 2 Comparison of pupil diameter at different time points among three groups ($\bar{x}\pm s$, mm)

组别	眼数	单次点眼后不同时间点瞳孔直径						
		0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
0.01%阿托品组	24	5.59 \pm 0.48	5.50 \pm 0.47	5.83 \pm 0.38	6.17 \pm 0.41	6.56 \pm 0.54 ^a	6.77 \pm 0.59 ^a	6.94 \pm 0.66 ^a
0.02%阿托品组	24	5.35 \pm 0.76	5.02 \pm 0.96	5.52 \pm 0.74	6.08 \pm 0.67	6.44 \pm 0.71 ^a	6.96 \pm 0.53 ^a	7.17 \pm 0.58 ^a
0.04%阿托品组	24	5.65 \pm 0.43	5.27 \pm 0.94	5.88 \pm 1.05	6.44 \pm 0.84	7.33 \pm 0.88	7.79 \pm 0.59	8.10 \pm 0.57

注: $F_{\text{分组}}=6.299, P=0.003; F_{\text{时间}}=324.354, P<0.001; F_{\text{交互作用}}=11.656, P<0.001$ 。与 0.04%阿托品组比较, ^a $P<0.001$ (重复测量两因素方差分析, Tukey-Kramer 检验)

Note: $F_{\text{group}}=6.299, P=0.003; F_{\text{time}}=324.354, P<0.001; F_{\text{interaction}}=11.656, P<0.001$. Compared with respective 0.04% atropine group, ^a $P<0.001$ (Two-way repeated measures ANOVA, Tukey-Kramer test)



($F_{\text{分组}} = 9.430, P < 0.001$), 0.04% 阿托品组单次用药后、用药后 1 周以及用药后 2 周瞳孔直径均明显大于 0.01% 阿托品组和 0.02% 阿托品组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$) (表 3)。用药前后不同时间点瞳孔直径总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 156.620, P < 0.001$); 各组单次用药后、用药后 1 周及用药后 2 周瞳孔直径均较用药前明显扩大, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$) (表 3)。

2.3 各组受试者用药前后 AMP 比较

各组 AMP 总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 2.800, P = 0.063$), 用药前后不同时间点 AMP 总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 61.400, P < 0.001$)。0.02% 阿托品组用药 2 周 AMP 比用药 1 周明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 4)。

2.4 各组受试者用药前后 SER、眼压、近视力和 AL 比较

各组间 SER 总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.030, P = 0.967$), 不同时间点间 SER 总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 12.560, P < 0.001$)。0.02% 阿托品组用药 1 周、2 周时 SER 较用药前明显远视漂移, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$), 0.04% 阿托品组用药 2 周时 SER 较用药前明显远视漂移, 差异有统计学意义 ($P = 0.016$) (表 5)。

3 个组间眼压总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.630, P = 0.533$), 用药前后不同时间点间眼压总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 4.730, P = 0.003$)。0.02% 阿托品组用药 1 周及 2 周时眼压明显低于单次用药后, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 6)。

表 3 各组受试者不同时间点瞳孔直径比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)
Table 3 Comparison of pupil diameter at different time points among three groups ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组别	眼数	不同时间点瞳孔直径			
		用药前	单次用药后	用药后 1 周	用药后 2 周
0.01% 阿托品组	24	5.59±0.48	7.00±0.68 ^{ab}	6.67±0.62 ^{ab}	6.96±0.49 ^{ab}
0.02% 阿托品组	24	5.35±0.76	7.17±0.58 ^{ab}	6.56±0.65 ^{ab}	7.04±0.53 ^{ab}
0.04% 阿托品组	24	5.65±0.43	8.40±1.71 ^a	7.60±0.69 ^a	7.60±0.36 ^a

注: $F_{\text{分组}} = 9.430, P < 0.001$; $F_{\text{时间}} = 156.620, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 6.030, P < 0.001$ 。与各自组内用药前值比较, ^a $P < 0.001$; 与同时点 0.04% 阿托品组比较, ^b $P < 0.001$ (重复测量两因素方差分析, Tukey-Kramer 检验)

Note: $F_{\text{group}} = 9.430, P < 0.001$; $F_{\text{time}} = 156.620, P < 0.001$; $F_{\text{interaction}} = 6.030, P < 0.001$. Compared with pupil diameter before treatment within the group, ^a $P < 0.001$; compared with 0.04% atropine group at corresponding time point, ^b $P < 0.001$ (Two-way repeated measures ANOVA, Tukey-Kramer test)

表 4 各组受试者不同时间点 AMP 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{D}$)
Table 4 Comparison of AMP at different time points among three groups ($\bar{x} \pm s, \text{D}$)

组别	眼数	不同时间点 AMP			
		用药前	单次用药后	用药 1 周	用药 2 周
0.01% 阿托品组	24	12.94±3.02	11.62±2.61	11.14±2.61 ^a	9.99±1.81 ^{ab}
0.02% 阿托品组	24	13.25±2.81	11.53±2.06 ^a	11.33±2.33 ^a	8.72±1.25 ^{abc}
0.04% 阿托品组	24	13.42±2.60	9.64±1.93 ^a	8.30±1.18 ^{ab}	8.76±2.12 ^a

注: $F_{\text{分组}} = 2.800, P = 0.063$; $F_{\text{时间}} = 61.400, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 6.520, P < 0.001$ 。与各自组内用药前 AMP 比较, ^a $P < 0.05$; 与各自组内单次用药后比较, ^b $P < 0.05$; 与各自组内用药 1 周比较, ^c $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, Tukey-Kramer 检验) AMP: 调节幅度

Note: $F_{\text{group}} = 2.800, P = 0.063$; $F_{\text{time}} = 61.400, P < 0.001$; $F_{\text{interaction}} = 6.520, P < 0.001$. Compared with AMP before treatment within the group, ^a $P < 0.05$; compared with AMP after single treatment within the group, ^b $P < 0.05$; compared with AMP after 1-week treatment within the group, ^c $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, Tukey-Kramer test) AMP: amplitude of accommodation

表 5 各组受试者不同时间点 SER 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{D}$)
Table 5 Comparison of SER at different time points among three groups ($\bar{x} \pm s, \text{D}$)

组别	眼数	不同时间点 SER			
		用药前	单次用药后	用药 1 周	用药 2 周
0.01% 阿托品组	24	-1.88±1.25	-1.83±1.26	-1.85±1.26	-1.82±1.26
0.02% 阿托品组	24	-1.90±1.80	-1.84±1.80	-1.78±1.77 ^a	-1.71±1.79 ^{ab}
0.04% 阿托品组	24	-2.02±1.54	-1.99±1.47	-1.94±1.54	-1.90±1.47 ^a

注: $F_{\text{分组}} = 0.030, P = 0.967$; $F_{\text{时间}} = 12.560, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 1.750, P = 0.111$ 。与各自组内用药前相比, ^a $P < 0.05$; 与各自组内单次用药后相比, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, Tukey-Kramer 检验) SER: 等效球镜度

Note: $F_{\text{group}} = 0.030, P = 0.967$; $F_{\text{time}} = 12.560, P < 0.001$; $F_{\text{interaction}} = 1.750, P = 0.111$. Compared with SER before treatment within the group, ^a $P < 0.05$; compared with SER after single treatment within the group, ^b $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, Tukey-Kramer test) SER: spherical equivalent refraction

表 6 各组受试者不同时间点眼压比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)
Table 6 Comparison of intraocular pressure at different time points among three groups ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)

组别	眼数	不同时间点眼压			
		用药前	单次用药后	用药 1 周	用药 2 周
0.01% 阿托品组	24	18.67±2.48	18.21±1.93	17.46±2.67	17.63±2.73
0.02% 阿托品组	24	17.09±2.64	17.63±2.62	16.58±2.02 ^a	16.67±1.95 ^a
0.04% 阿托品组	24	18.58±2.93	17.17±4.32	17.50±2.47	17.88±2.58

注: $F_{\text{分组}} = 0.630, P = 0.533$; $F_{\text{时间}} = 4.730, P = 0.003$; $F_{\text{交互作用}} = 2.140, P = 0.049$ 。与各自组内单次用药后相比, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, Tukey-Kramer 检验) 1 mmHg = 0.133 kPa

Note: $F_{\text{group}} = 0.630, P = 0.533$; $F_{\text{time}} = 4.730, P = 0.003$; $F_{\text{interaction}} = 2.140, P = 0.049$. Compared with IOP after single treatment within the group, ^a $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, Tukey-Kramer test) 1 mmHg = 0.133 kPa

3 个组间近视力总体比较, 差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 1.420, P = 0.245$), 用药前后不同时间点间总体比较, 差异无统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 1.190, P = 0.313$) (表 7)。

3 个组间用药前后不同时间点 AL 总体比较差异均无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.580, P = 0.561; F_{\text{时间}} = 0.590, P = 0.623$) (表 8)。

2.5 各组受试者泪液分泌功能及 OSDI 评分比较

3 个组间 NIBUT_{first} 总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.140, P = 0.871$); 用药前后不同时间点 NIBUT_{first} 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 4.720, P = 0.003$)。0.04% 阿托品组用药 2 周时 NIBUT_{first} 明显长于用药前和单次用药后, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 9)。

3 个组受试者 NIBUT_{average} 总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.120, P = 0.890$); 用药前后不同时间点 NIBUT_{average} 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 5.220, P = 0.002$)。0.04% 阿托品组用药 2 周时 NIBUT_{average} 明显长于单次用药后及用药 1 周, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$) (表 10)。

3 个组间 TMH 总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.340, P = 0.716$)。用药后不同时间点 TMH 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 3.720, P = 0.012$) (表 11)。

3 个组间 OSDI 评分总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.142, P = 0.868$)。用药前后不同时间点 OSDI 评分总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 6.882, P = 0.002$), 各组用药 1 周 OSDI 评分均较用药前有不同程度增加, 其中 0.04% 阿托品组用药 1 周 OSDI 评分明显高于用药前, 差异有统计学意义 ($P = 0.012$); 各组用药 2 周时 OSDI 评分均恢复至用药前水平 (表 12)。

表 7 各组受试者不同时间点近视力比较 ($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)
Table 7 Comparison of near visual acuity at different time points among three groups ($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

组别	眼数	不同时间点近视力			
		用药前	单次用药后	用药 1 周	用药 2 周
0.01% 阿托品组	24	0.01±0.03	0.04±0.09	0.00±0.00	0.00±0.00
0.02% 阿托品组	24	0.00±0.02	0.00±0.00	0.00±0.00	0.03±0.12
0.04% 阿托品组	24	0.02±0.04	0.04±0.06	0.05±0.09	0.02±0.05

注: $F_{\text{分组}} = 1.420, P = 0.245; F_{\text{时间}} = 1.190, P = 0.313; F_{\text{交互作用}} = 3.410, P = 0.003$ (重复测量两因素方差分析)
 Note: $F_{\text{group}} = 2.443, P = 0.094; F_{\text{time}} = 1.100, P = 0.343; F_{\text{interaction}} = 3.250, P = 0.009$ (Two-way repeated measures ANOVA)

表 8 各组受试者不同时间点 AL 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)
Table 8 Comparison of AL at different time points among three groups ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组别	眼数	不同时间点 AL			
		用药前	单次用药后	用药 1 周	用药 2 周
0.01% 阿托品组	24	24.28±0.89	24.30±0.89	24.30±0.88	24.31±0.91
0.02% 阿托品组	24	24.18±0.81	24.18±0.81	24.17±0.81	24.16±0.82
0.04% 阿托品组	24	24.55±0.70	24.53±0.70	24.53±0.70	24.49±0.67

注: $F_{\text{分组}} = 0.580, P = 0.561; F_{\text{时间}} = 0.590, P = 0.623; F_{\text{交互作用}} = 1.920, P = 0.079$ (重复测量两因素方差分析) AL: 眼轴长度
 Note: $F_{\text{group}} = 0.580, P = 0.561; F_{\text{time}} = 0.590, P = 0.623; F_{\text{interaction}} = 1.920, P = 0.079$ (Two-way repeated measures ANOVA) AL: axial length

表 9 各组受试者不同时间点 NIBUT_{first} 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{s}$)
Table 9 Comparison of NIBUT_{first} at different time points among three groups ($\bar{x} \pm s, \text{s}$)

组别	眼数	不同时间点 NIBUT _{first}			
		用药前	单次用药后	用药后 1 周	用药后 2 周
0.01% 阿托品组	24	9.42±7.00	9.51±6.92	9.95±6.10	11.68±8.26
0.02% 阿托品组	24	8.01±2.95	8.83±7.65	11.37±8.07	10.64±7.06
0.04% 阿托品组	24	8.28±5.95	7.82±5.69 ^a	8.35±6.08 ^a	12.61±7.66

注: $F_{\text{分组}} = 0.140, P = 0.871; F_{\text{时间}} = 4.720, P = 0.003; F_{\text{交互作用}} = 0.860, P = 0.528$ 。与各自组内用药 2 周相比, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, Tukey-Kramer 检验) NIBUT_{first}: 首次泪膜破裂时间
 Note: $F_{\text{group}} = 0.140, P = 0.871; F_{\text{time}} = 4.720, P = 0.003; F_{\text{interaction}} = 0.860, P = 0.528$. Compared with NIBUT_{first} after 2-week treatment within the group, ^a $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, Tukey-Kramer test) NIBUT_{first}: first none-invasive tear break-up time

表 10 各组受试者不同时间点 NIBUT_{average} 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{s}$)
Table 10 Comparison of NIBUT_{average} at different time points among three groups ($\bar{x} \pm s, \text{s}$)

组别	眼数	不同时间点 NIBUT _{average}			
		用药前	单次用药后	用药 1 周	用药 2 周
0.01% 阿托品组	24	11.98±6.70	11.36±6.31	11.51±5.80	13.07±8.20
0.02% 阿托品组	24	10.80±3.03	9.74±7.37	12.85±7.59	12.36±6.66
0.04% 阿托品组	24	10.71±6.30	8.90±5.77 ^a	10.25±5.99 ^a	14.74±7.06

注: $F_{\text{分组}} = 0.120, P = 0.890; F_{\text{时间}} = 5.220, P = 0.002; F_{\text{交互作用}} = 1.260, P = 0.277$ 。与各自组内用药 2 周相比, ^a $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, Tukey-Kramer 检验) NIBUT_{average}: 平均泪膜破裂时间
 Note: $F_{\text{group}} = 0.120, P = 0.890; F_{\text{time}} = 5.220, P = 0.002; F_{\text{interaction}} = 1.260, P = 0.277$. Compared with NIBUT_{first} after 2-week treatment within the group, ^a $P < 0.01$ (Two-way repeated measures ANOVA, Tukey-Kramer test) NIBUT_{average}: average none-invasive tear break-up time

表 11 各组受试者不同时间点 TMH 比较 ($\bar{x}\pm s$, mm)
Table 11 Comparison of TMH at different time points among three groups ($\bar{x}\pm s$, mm)

组别	眼数	不同时间点 TMH			
		用药前	单次用药后	用药后 1 周	用药后 2 周
0.01%阿托品组	24	0.19±0.03	0.18±0.03	0.18±0.03	0.19±0.03
0.02%阿托品组	24	0.19±0.03	0.18±0.03	0.19±0.04	0.19±0.04
0.04%阿托品组	24	0.18±0.05	0.19±0.05	0.20±0.05	0.21±0.04

注: $F_{\text{分组}} = 0.340, P = 0.716; F_{\text{时间}} = 3.720, P = 0.012; F_{\text{交互作用}} = 1.230, P = 0.295$ (重复测量两因素方差分析) TMH: 泪河高度
Note: $F_{\text{group}} = 0.340, P = 0.716; F_{\text{time}} = 3.720, P = 0.012; F_{\text{interaction}} = 1.230, P = 0.295$ (Two-way repeated measures ANOVA) TMH: tear meniscus height

表 12 各组受试者不同时间点 OSDI 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)
Table 12 Comparison of OSDI score at different time points among three groups ($\bar{x}\pm s$, score)

组别	眼数	不同时间点 OSDI 评分		
		用药前	用药 1 周	用药 2 周
0.01%阿托品组	24	3.87±1.80	4.96±2.10	3.87±4.33
0.02%阿托品组	24	4.27±1.89	4.66±4.28	4.96±4.09
0.04%阿托品组	24	3.77±2.89	6.05±3.16 ^a	3.27±3.18

注: $F_{\text{分组}} = 0.142, P = 0.868; F_{\text{时间}} = 6.882, P = 0.002; F_{\text{交互作用}} = 2.782, P = 0.033$. 与各自用药前 OSDI 评分相比, $^a P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, Tukey-Kramer 检验) OSDI: 眼表疾病指数
Note: $F_{\text{group}} = 0.142, P = 0.868; F_{\text{time}} = 6.882, P = 0.002; F_{\text{interaction}} = 2.782, P = 0.033$. Compared with OSDI score before treatment within the group, $^a P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, Tukey-Kramer test) OSDI: Ocular Surface Disease Index

3 讨论

ATOM 系列研究指出与高浓度阿托品滴眼液相比, 0.01%阿托品滴眼液在减轻不良反应的同时可维持近视控制效果^[9-10]。专家指南也明确了 0.01%阿托品为近视防控的常用药物^[14]。然而, 近年来研究发现 0.01%阿托品对于部分近视儿童眼轴增长的控制效果不理想^[15-16]。如何平衡阿托品滴眼液对近视的控制效果及不良反应成为临床专家探讨的热点话题。有研究显示 0.05%阿托品控制儿童近视的有效性是 0.01%阿托品的 2 倍, 而其对瞳孔和调节的影响略高于 0.01%阿托品滴眼液^[12, 17]。

观察不同浓度阿托品滴眼液对儿童眼部参数的影响可为将来各浓度阿托品滴眼液临床研究提供数据支持。本研究采用 0.01%、0.02%、0.04%阿托品滴眼液点眼, 观察单次用药、连续用药及增加用药频次后儿童眼部参数的变化。既往研究多采用光学生物测量仪对瞳孔直径进行评估, 测量结果重复性差。本研究中采用一种客观的瞳孔测量仪 SN-M000716, 在固定光照环境下进行 (室内 300~500 lx), 观察窗自带标尺, 减少

了系统误差。

本研究结果显示, 阿托品浓度越高, 单次用药后瞳孔扩大所需时间越长; 同时在单次用药后瞳孔出现短暂的缩小, 与本课题组前期研究 0.01%阿托品对成人瞳孔直径影响的结果相一致^[18]。Chen 等^[19]研究发现, 0.05%山莨菪碱也会对瞳孔产生同样的效果, 该现象可能与 M 胆碱受体阻断剂的药理作用机制有关。本研究显示, 0.02%阿托品组和 0.04%阿托品组单次用药后 10 min 瞳孔缩小的幅度较 0.01%阿托品组大, 提示有可能通过观察单次用药后瞳孔直径的缩小程度来判断儿童对阿托品的反应程度, 从而预测阿托品对近视控制的有效性。

本研究结果显示, 0.01%阿托品组儿童单次用药后瞳孔直径平均散大量约为 1.41 mm, AMP 减少量约为 1.32 D。成人单次点用 0.01%阿托品后瞳孔直径散大量约为 1.5 mm, AMP 下降量为 1.2 D^[18]。相比于儿童, 成年人单次点用 0.01%阿托品滴眼液后, 瞳孔散大更明显, 但 AMP 减弱程度更低。0.01%阿托品组连续用药 1 周后, 瞳孔直径散大量为 1.08 mm, 小于单次用药后值, 与 Fu 等^[20]研究结果一致, 可能与药物逐渐适应有关; AMP 减少量为 1.8 D, 大于单次用药后值, 提示连续用药存在药物累加效果。将 0.01%阿托品用药频率改为每日 2 次后, 连续使用 1 周, 瞳孔直径散大量为 1.37 mm, 与单次用药后瞳孔散大量无明显差别, 但大于用药 1 周后值, 而 AMP 减少量为 2.95 D, 明显大于单次用药后值及连续用药 1 周后, 提示存在药物适应效果。0.02%阿托品组儿童单次用药后瞳孔直径散大量约为 1.82 mm, 大于连续用药后 1 周的 1.21 mm, AMP 减少量约为 1.72 D, 低于连续用药后 1 周的 1.93 D, 提示存在药物适应效果。钟梅等^[21]研究结果显示, 0.02%阿托品每日 1 次用药 12 个月后瞳孔散大量约为 0.84 mm, AMP 下降量约为 1.12 D, 低于本研究结果, 分析其可能与用药时间长短有关。将 0.02%阿托品用药频率改为每日 2 次连续使用 1 周后, 瞳孔直径散大 1.69 mm, AMP 减少 4.53 D, 提示瞳孔直径散大没有明显的累加效果, 但 AMP 下降幅度与连续用药时长及用药频率均呈现累加效应。以上结果提示, 低浓度阿托品临床应用时相比于瞳孔直

径变化,应更多关注 AMP 变化。

本研究结果显示,0.04%阿托品组中,儿童单次用药后瞳孔散大约 2.75 mm,AMP 减少约 3.78 D;连续使用 1 周后,瞳孔散大 1.95 mm,AMP 减少 5.12 D;连续使用 2 周后,瞳孔散大 1.95 mm,AMP 减少 4.66 D,与 0.02%阿托品组用药 2 周后 AMP 下降幅度持平。0.04%阿托品组中瞳孔散大幅度随着用药时间延长而逐渐减小,至用药后 2 周,AMP 下降幅度可达 35%。在临床使用阿托品时,应更多地关注用药前后 AMP 的变化,避免由于 AMP 严重下降导致的视近模糊、双眼视功能障碍及视疲劳。LAMP 研究中,随访 2 年,0.01%、0.025%、0.05%阿托品组瞳孔平均散大值分别为 0.60、0.67、1.25 mm,AMP 分别下降 0.63、1.66、2.05 D^[12]。本研究中,瞳孔直径变化和 AMP 下降幅度均比 LAMP 研究中更明显,这可能与受试者人群、药物制剂方法、检测方法及用药周期不同有关,也可能与检测时间点不同有关。本研究检查时间设为上午 8:00-11:00,认为这是用药后眼部参数受影响最明显的时间段。

问卷调查发现,用药期间 3 个组受试者均出现了不同程度的畏光、眼干涩、视疲劳等症状,用药后 1 周,OSDI 评分较用药前增加,用药后 2 周,OSDI 评分降至用药前水平,3 个组间 OSDI 评分总体比较差异无统计学意义,可能与患者初次使用药物后眼部不适或紧张有关。与 0.01%阿托品组及 0.02%阿托品组相比,0.04%阿托品组受试者畏光现象较明显,可通过佩戴太阳帽缓解,0.04%阿托品组有 4 人在日常用时出现视近模糊。0.01%阿托品、0.02%阿托品及 0.04%阿托品组分别有 4、4、8 人出现眼轻微干涩症状,提示增加阿托品的浓度可能会影响患者的主观感受,但 3 个组受试者间 NIBUT_{first}、NIBUT_{average} 及 TMH 均无明显差异,与 Cheng 等^[22]研究发现 0.01%阿托品用药 6 个月 NIBUT_{first}、NIBUT_{average} 及 TMH 与用药前相比差异均无统计学意义的结果相一致。用药 2 周时,3 个组受试者 NIBUT_{first}、NIBUT_{average} 及 TMH 均较用药前有不同程度增加,考虑可能的原因为持续用药后药物对眼部长期刺激,使泪液分泌量和泪膜质量有所改善。

综上所述,不同浓度阿托品使用后均会出现不同程度的瞳孔散大及 AMP 下降,且浓度越高越严重,同时,0.01%和 0.02%阿托品增加使用频次后,瞳孔直径散大及 AMP 下降程度较每晚 1 次使用后更明显,但并未发现不能耐受的不良反应,0.04%阿托品连续使用 2 周,AMP 下降约 35%。提示临床使用阿托品滴眼液应从低浓度(0.01%、0.02%)开始逐步增加药物浓度,

或者增加阿托品的使用频次,从而增加患者的耐受性及适应性。鉴于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,未来需进一步扩大样本量延长观察周期来验证该结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 贺美男:酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、统计分析、分析/解释数据、起草文章;弭宝月:实施研究、采集数据、统计分析、分析/解释数据;祝颖:分析/解释数据、文章审阅、指导研究;刘琳、杜蓓:酝酿和设计试验、文章审阅、指导;张子瑜:实施研究、采集数据、统计分析;魏瑞华:酝酿和设计试验、指导研究、文章审阅及定稿

参考文献

- [1] Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 62: 134-149. DOI:10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
- [2] 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.
- [3] Yokoi T, Ohno-Matsui K. Diagnosis and treatment of myopic maculopathy[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2018, 7(6): 415-421. DOI:10.22608/APO.2018290.
- [4] Chang L, Pan CW, Ohno-Matsui K, et al. Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia[J]. Am J Ophthalmol, 2013, 155(6): 991-999. DOI:10.1016/j.ajo.2013.01.016.
- [5] Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology[J]. Prog Retin Eye Res, 2012, 31(6): 622-660. DOI:10.1016/j.preteyeres.2012.06.004.
- [6] Brennan NA, Toubouti YM, Cheng X, et al. Efficacy in myopia control [J/OL]. Prog Retin Eye Res, 2021, 83: 100923 [2022-05-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33253901>. DOI:10.1016/j.preteyeres.2020.100923.
- [7] 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.
- [8] Tran H, Tran YH, Tran TD, et al. A review of myopia control with atropine[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2018, 34(5): 374-379. DOI:10.1089/jop.2017.0144.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.

- [13] 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. cn115989-20200101-00015.
- 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. cn115989-20200101-00015.
- [14] 中华医学会眼科学分会眼视光学组. 儿童屈光矫正专家共识(2017)[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2017, 19(12): 705-710. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-845X. 2017. 12. 001.
- Chinese Optometric Association, Chinese Ophthalmological Society. Consensus guidelines of refractive correction for children[J]. Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci, 2017, 19(12): 705-710. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-845X. 2017. 12. 001.
- [15] Lyu Y, Ji N, Fu AC, et al. Comparison of administration of 0.02% atropine and orthokeratology for myopia control[J]. Eye Contact Lens, 2021, 47(2): 81-85. DOI: 10. 1097/ICL. 0000000000000699.
- [16] Bullimore MA, Berntsen DA. Low-dose atropine for myopia control: considering all the data [J/OL]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136(3): 303 [2022-05-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29423500>. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2017. 6638.
- [17] 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.
- [18] 贺美男, 祝颖, 王希莲, 等. 0.1g·L⁻¹阿托品滴眼液对瞳孔直径和调节的影响[J]. 眼科新进展, 2016, 36(10): 932-935. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2016. 0249.
- He MN, Zhu Y, Wang XL, et al. Effects of 0.1g·L⁻¹ atropine on pupil size and accommodation [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2016, 36(10): 932-935. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2016. 0249.
- [19] Chen Z, Li T, Yao P, et al. Effects of 0.05% racanisodamine on pupil size and accommodation[J]. Optom Vis Sci, 2010, 87(12): 966-970. DOI: 10. 1097/OPX. 0b013e3181fc6445.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Cheng J, Yang Y, Kong X, et al. The effect of 0.01% atropine eye drops on the ocular surface in children for the control of myopia-the primary results from a six-month prospective study[J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16: 735-740. DOI: 10. 2147/TCRM. S265945.

(收稿日期: 2022-07-28 修回日期: 2023-01-08)

(本文编辑: 张宇)

· 病例报告 ·

角膜塑形镜佩戴致铜绿假单胞菌感染性角膜炎诊疗一例

陈影¹ 杨韵博² 庞辰久¹¹河南大学人民医院 河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院, 郑州 450003; ²南阳市中心医院眼科, 南阳 473000

通信作者: 庞辰久, Email: pangcj999@163.com

Diagnosis and treatment of pseudomonas aeruginosa infected keratitis caused by wearing orthokeratology lenses: a case report

Chen Ying¹, Yang Yunbo², Pang Chenjiu¹¹People's Hospital of Henan University, Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China; ²Department of Ophthalmology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Corresponding author: Pang Chenjiu, Email: pangcj999@163.com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20221207-00578

患儿男性, 11岁, 配戴角膜塑形镜矫正近视1年, 戴镜后出现右眼疼、睁眼困难, 当地医院诊断为右眼角膜炎, 给予妥布霉素滴眼液及小牛血去蛋白提取物眼用凝胶4次/d点眼治疗, 2d后症状持续加重, 遂于河南省立眼科医院就诊。患儿既往体健; 视力右眼为指数/20cm, 左眼为0.8; 右眼睑水肿, 睑裂区有黄绿色黏液状分泌物, 结膜水肿, 混合充血(+++), 角膜水肿, 中央鼻上方见4mm×4mm白色溃疡病灶(图1A); 右眼角膜刮片Giemsa染色镜检发现少量杆菌; 角膜活体共聚焦显微镜检查发现右眼角膜病灶及周围大量炎性细胞浸润及大量树突状细胞, 可见高反光物沉积, 角膜内皮隐见较多炎性细胞附着, 未发现典型真菌菌丝、孢子及阿米巴包囊(图1B)。初步诊

断: 右眼细菌性角膜溃疡。给予莫西沙星滴眼液和妥布霉素滴眼液交替点眼, 点眼间隔为10min, 加替沙星眼用凝胶睡前点眼, 全身静脉滴注头孢他啶2g/d, 治疗3d后病灶未见明显好转, 遂行角膜病灶刮除, 丁胺卡那霉素冲洗液冲洗病灶, 继续上述药物治疗3d, 病灶缩小、局限(图2), 角膜刮片细菌培养结果为阳性(图3), 经鉴定为铜绿假单胞菌, 对喹诺酮类、氨基糖苷类药物敏感。继续上述药物治疗1周, 结膜充血减轻, 角膜水肿好转, 病灶缩小。将莫西沙星滴眼液和妥布霉素滴眼液点眼次数减少为6次/d, 加用0.1%氟米龙滴眼液, 3次/d, 每周递减1次且监测眼压1次。1个月后复诊, 右眼视力恢复至0.6, 病灶处遗留角膜云翳(图4)。