

国际近视研究院关于婴幼儿高度近视 管理与调查的报告

著者:国际近视研究院

译者:赵文辰¹ 杜琳琳¹ 何鲜桂^{1,2} 许迅^{1,2}

¹上海市眼病防治中心 上海市眼科医院/上海市视觉健康中心,上海 200050;²上海交通大学
医学院附属第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心,上海 200080

翻译稿经“国际近视研究院”授权

通信作者:何鲜桂,Email:xianhezi@163.com

【摘要】 目的 评价婴幼儿高度近视(≤ -6 D)的流行病学、病因、临床评估、辅助检查、治疗方法和视觉结果。**发现** 高度近视在学龄前儿童中很少见,患病率低于 1%。学龄前儿童近视的病因与年龄较大儿童不同,较高比例为与早产或遗传原因有关的继发性近视。儿童高度近视诊断后的首要任务是通过近视综合征相关最常见特征的临床评估,确定是否存在可能对儿童整体健康更为重要的相关医学诊断。生物特征评估(包括眼轴长度和角膜曲率)对于区分轴性近视和与眼前节异常发育相关的屈光性近视很重要。其他检查包括眼部照相、电生理检查、基因检测,并且通常需要儿科医生和临床遗传学家的参与。在检查之后,光学矫正必不可少,但这可能比年龄较大的儿童更具挑战性和复杂性。由于婴幼儿高度近视的疗效证据缺乏和具有临床异质性,这类儿童应用近视控制干预措施需要根据具体情况制定个性化治疗方案。**结论** 婴幼儿高度近视是一种罕见疾病,其病因模式与大龄儿童不同。就检查、光学矫正和应用近视控制措施治疗而言,此类儿童的临床管理是一个复杂且通常需要多学科一起合作的过程。

【关键词】 高度近视;继发性近视;综合征性近视;近视控制;近视遗传学

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230622-00018

随着一系列行为、药物和光学干预措施的出现^[1,2],人们对儿童近视进展积极管理的兴趣越来越大。此类干预措施通常已对 6~16 岁儿童进行了测试,其表现出传统的近视发生和发展模式。在这些儿童中,近视在 5 或 6 岁后发生,并且在一段时间内进展,青少年或成年早期稳定^[3]。除此之外,还有一些较为罕见的儿童近视发生状况,有些儿童在婴儿或幼儿期即患有高度近视,并通常达到高度近视的 -6.0 D 阈值^[4]。针对这类患者,更需要大范围地考虑到病因诊断及患者面临的全身健康和视觉挑战。在最初阶段,对此类问题的管理和治疗可能比减缓近视进展的临床优先级更高。

婴幼儿高度近视会带来光学矫正相关的问题,治疗需要确保正常的视觉发育并避免弱视。对于无法忍受配戴眼镜或角膜接触镜的儿童来说,高度近视与可能随之而来的行为或发育问题尤其具有挑战性。视力不佳往往会加剧行为问题。除行为外,未矫正的高度近视造成的视力损害也会对儿童发育产生不利影响。

例如,无法看清面孔并因此无法理解他人的情绪,可能会造成极度孤立。“视觉自闭症”一词已被用来描述视觉隔离对此类儿童的影响^[5]。

本文的目的是概述这一复杂、多方面的主题,并就婴幼儿高度近视的识别、评估和管理提出建议。这些患者最初可能会就诊于初级眼卫生保健机构,而那里没有专业的多学科调查和管理服务。在这种情况下,完善的临床病史、全面的临床检查以及将此类儿童识别为“与众不同”的特征至关重要,这将有助于及时和适当的转诊。

这类患者通常被转诊到医院眼科诊所。在这种情况下,首要挑战是正确识别那些应进行更详细检查的病例,例如将早发的继发性、单基因和综合征性高度近视与典型或正常高度近视区分开来,以便提供适当的临床和诊断服务。这种管理的范围可能非常广泛,包括先进的眼部照相、电生理学检查、基因检测、儿科医生和临床遗传学家的参与、遗传咨询、定制的光学矫正策略以及针对高危儿童的适当后续方案。

儿童高度近视的患病率

尽管全球成人和儿童近视人数不断增加,但儿童高度近视(<-6.0 D)的患病率仍然很低。即使在中国等高患病率国家,人口调查显示 7 岁前高度近视的患病率也很低(0.03%~0.2%)^[6,7]。据报道,新加坡 6 岁以下儿童的高度近视患病率为 0.2%^[8]。在西方国家,这一患病率很低。在一项针对 728 名 6~7 岁儿童的人口调查中,扩瞳后近视屈光度数最高为 -5.0 D,没有儿童被定义为高度近视^[9]。在美国一家健康保险公司的 1 份大型报告中,5~7 岁的高度近视儿童患病率为 0.6%^[10]。2 项美国人口调查发现,5~6 岁 <-4.0 D 的近视患病率为 0.6%~0.8%^[11,12]。与所有形式的近视一样,高度近视患病率随着年龄的增长而增加,尤其是在亚洲,这种关系呈高度非线性。在中国,15 岁儿童的高度近视患病率在 10 年内从 3.96% 上升到 6.69%,并在 16~18 岁儿童中迅速上升到 15.1% [95% 置信区间(CI):6.4%~23.8%]^[13,14]。在英国的 1 份回顾性报告中,4.6% 的 17 岁以下儿童患有高度近视^[15];而在美国,14~16 岁儿童的高度近视患病率为 4.8%^[10]。这 2 项研究是基于临床的,因此其可能高估了人口的近视水平。

儿童高度近视的病因

儿童高度近视可能由环境和遗传原因引起。这些环境因素通常不同于流行病学研究中确定的危险因素^[16],早产是婴儿患有近视的最显著的环境因素。有 2 种不同的遗传机制可导致高度近视,第一种为通过数百种已知的遗传危险因素与环境因素(例如近距离工作和户外暴露)相互作用,这些病例可视为典型或正常近视的极端例子,通常具有较高的已知近视等位基因的多基因风险评分^[17,18]。第二种早发性高度近视可能是由对屈光发育有很大影响的单个基因突变引起的,并独立于常见的环境近视危险因素,例如单基因高度近视。在单基因型中,高度近视可以是单发的,也可以伴有广泛的眼部和眼外特征,这种组合称为综合征性近视^[19]。早产儿近视和单基因型近视属于“继发性近视”类别,被定义为“除公认的近视发展的人群危险因素外,可以确定单一的特定原因(例如药物、角膜疾病或全身性临床综合征)导致的近视屈光状态^[4]。”

对高度近视儿童的研究表明,他们代表了 1 个独特的人群。与没有高度近视的儿童相比,10 岁以下出现高度近视的儿童患其他眼部和全身疾病的风险大为增高。在 2001 年的一项以医院为基础的调查中,54%

的 10 岁以下高度近视儿童为早产儿,存在神经发育迟缓或有潜在的系统性疾病(包括 Marfan 综合征、Stickler 综合征、Noonan 综合征和唐氏综合征)。此外,38% 的样本具有相关的眼部病理表现^[20]。作者发现,严重的发育迟缓是最常见的关联,占比 12%。虽然此类患者在某些社区环境中可能并不常见,但英国的一项研究表明,44% 的社区确定的 10 岁以下高度近视(定义为 <-5.0 D)儿童患有相关的眼部疾病(25%)或未确诊的系统性疾病(18%),包括 Stickler 综合征、Weill-Marchesani 综合征和高胱氨酸尿症^[21]。幼儿高度近视(在 10 岁之前 <-6 D)也与最佳矫正视力下降率(78%)、斜视(32%)和屈光参差(35%)相关^[22]。高度近视和高度远视都是儿童视网膜异常的危险因素,视锥细胞营养不良和视网膜内层功能障碍是高度近视儿童最常见的视网膜疾病^[23]。

随着年龄的增长,患继发性高度近视的儿童可能会越来越少,而患有快速进展的“正常”高度近视的儿童会越来越多。目前,尚缺乏按年龄量化这些比例的证据。需要足够大的样本量才能包含足够数量的高度近视儿童,并且此类人口研究不太可能包括对继发性近视综合性的遗传和临床调查。一项涉及北京 36 000 名学龄儿童的信息丰富的研究报告称^[24],6 岁以下儿童的高度近视患病率很低,到 10 岁才缓慢上升。10 岁以后,高度近视患病率增速加快,符合近视总体水平。因此,有理由建议,任何 10 岁以下儿童的高度近视都值得就可能存在的潜在眼部、遗传或全身原因进行调查。对于近视程度较低,但比实际年龄更加严重的儿童应引起临床医生高度的怀疑。该提案将有助于确定许多此类案例,但并非全部。因此,临床医生了解有助于区分常见高度近视与单基因和综合征性近视的其他临床特征十分重要。

早产儿,尤其是患有早产儿视网膜病变(ROP)的儿童,患近视的风险很高,需要进行适当的监测,以确保及时识别和矫正影响视觉的早发性近视^[25,26]。综合征形式的近视,尤其是在没有明确家族史的情况下,是一个更具挑战性的临床问题,因为它们可能给视力带来特定风险(例如,遗传性视网膜疾病和 Stickler 综合征),并对整体健康产生一定程度的影响乃至危及生命(例如结缔组织疾病,如 Marfan 综合征和某些代谢紊乱)^[19,27]。

早产儿近视

早产儿定义为妊娠满 37 周之前出生的婴儿,无论是否患有 ROP,是近视的高风险人群,甚至可能发生

在出生后的第 1 年。与早产相关的近视是一种具有多种相互作用机制的复杂现象^[28,29]。眼前节发育停滞和正视化受损这 2 种机制都受到 ROP 疾病过程和治疗对眼结构的影响^[30,31]。早产儿近视 (MOP) 具有不同于典型近视的特定生物特征,特别是比足月婴儿更陡峭的角膜、更浅的前房、更厚的晶状体和更短的眼轴。有报道称,MOP 的特征性生物特征会持续到青春期^[32,33]。一部分没有 ROP 的早产儿出现近视,但在出生后的前几个月或几年内可以因正视化而消退,其方式与发生在少数足月婴儿近视中的情况类似^[30,34]。然而,在早产儿正视化过程中可能受阻,通常会导致持续性近视^[35]。

早产儿视网膜病变

ROP 的存在大大增加了 MOP 的患病率。在出生体质量极低的婴儿 (<1 250 g) 中,患有任意程度 ROP 者在 2 岁时的近视患病率为 19%,而没有 ROP 的儿童近视患病率仅为 6%^[36]。在更严重的眼中患病率显著增加。在接受消融治疗的高风险阈值前 ROP 眼中,约 70% 在 4~6 岁时患有近视,而未经治疗即消退的高危眼的近视患病率为 45%。高度近视 [在 ROP 早期治疗试验 (ETROP) 中定义为 <-5.0 D] 在患有 ROP 的早产儿中比未患病者更常见。在 ETROP 试验中,接受治疗的高风险阈值前 ROP 眼中有 38% 在 4 岁时患高度近视,而 ROP 退化眼中这一比例为 19%^[26]。在存在 ROP 的情况下,近视可以达到非常高的水平,超过 -20.0 D,但这种近视本质上并非主要是轴性的,而是主要归因于角膜、前房深度和晶状体变化^[37,38]。对患有 ROP 的高度近视早产儿和足月的高度近视儿童比较表明,与平均屈光度为 -11.7 D、平均眼轴长 27.02 mm 的足月儿相比,患有 ROP 的早产儿的平均屈光度为 -12.4 D,平均眼轴长度为 23.36 mm^[37]。本研究中屈光差异的病因几乎完全为晶状体。除近视之外,此类婴儿还表现出较高的散光、屈光参差和 ROP 相关眼后节改变的发生率^[39]。严重的后部 ROP 是高度近视特别重要的危险因素,尤其是在亚洲国家^[40-42]。

由于治疗对眼生长的影响,与 ROP 相关的近视变得更加复杂,冷冻疗法比激光治疗导致更多的近视^[43,44]。贝伐单抗对屈光的影响似乎小于激光治疗^[45]。与此前研究一致,接受 ROP 治疗的眼屈光结果的变化与眼轴长度无关。在 2 岁时,接受贝伐单抗治疗眼的平均屈光度为 -0.98 D,而接受晶状体保留玻璃体切割术治疗眼的平均屈光度为 -14.38 D,但眼

轴长度没有显著差异 (21.30 mm 和 21.85 mm)^[46]。另一项研究发现,接受贝伐单抗治疗的眼中有 14% 在 1 年后出现了等效球镜低于 -5.0 D 的近视,这支持了 VEGF 抑制剂治疗导致近视减少的观点,但有些眼仍会出现高度近视^[47]。

单基因型近视

单基因型近视可大致分为 4 种:(1) 屈光不正性视网膜营养不良;(2) 结缔组织疾病;(3) 单基因孤立性高度近视;(4) 其他疾病。

屈光不正性视网膜营养不良

高度近视以及一般的屈光不正可能是遗传性视网膜疾病的首要特征或伴随特征^[23,48]。对众多具有遗传性视网膜疾病遗传特征的患者分析表明,4 种遗传亚型、蓝锥细胞单色视、Bornholm 眼病 (均与 OPN1LW 和 OPN1MW 或其监管区域相关),以及由 *RPGR* 和 *RPE65* 突变引起的视网膜营养不良与眼轴增长有关^[49]。与白化病相关的 2 个基因 (如 *OCA2* 和 *TYR*) 也增加了眼轴变长的风险。在某些基因变体中也可以看到短眼轴。在屈光方面,易患高度近视的视网膜营养不良包括视网膜色素变性 (RP)^[50] 和由 *RPGR* 基因突变 [15% 的非综合征性 RP 男性患者、先天性静止性夜盲 (通常与 *CACNA1F* 和 *NYX* 基因相关^[51])] 引起的视锥视杆细胞营养不良,以及罕见的情况,例如蓝锥细胞单色视^[52]。

代谢紊乱也会导致高度近视。回旋形萎缩 [鸟氨酸氨基转移酶 (OAT) 缺乏症] 导致脉络膜视网膜萎缩及近视。长链 3-羟基酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (由 *HADHA* 突变引起) 是一种与脉络膜视网膜萎缩、近视和葡萄肿形成相关的线粒体脂肪酸氧化障碍^[53]。同型半胱氨酸尿症是由胱硫醚 β -合酶 (*CBS*) 突变引起的,可表现为近视,伴有或不伴有明显的晶状体脱位^[54]。虽然罕见,但这些代谢紊乱的临床意义在于饮食可能会改善效果^[55,56]。同型半胱氨酸尿症的早期诊断和积极管理可以大大改善认知情况并降低危及生命的血栓栓塞并发症的风险,特别是在没有新生儿筛查计划的国家^[57]。

高度近视可能是遗传性视网膜疾病的最初表现特征,并给第 1 个接诊患儿的眼保健医生的诊断带来困难。除了识别和矫正高度近视对视力有益外,早期诊断近视相关性视网膜营养不良还有一些优点。视力、色觉、对比敏感度、视野和夜视的条件改变对儿童的教育和安全具有很大影响。此外,准确的基因诊断提供

了宝贵的预后信息,现在至少有 1 种治疗方法已获批准,可治疗与眼轴增长相关的视网膜营养不良(*RPE65* 基因突变引起)^[58]。

近视相关结缔组织病

高度近视是结缔组织病症的特征。*Stickler* 综合征(发病率 1:7 500~1:9 000)和 *Marfan* 综合征(发病率 1:5 000~1:10 000)是 2 种相对常见的与儿童高度近视相关的遗传性疾病,可出现一系列严重的眼部和眼外表现。*Stickler* 综合征可能包括白内障和视网膜脱离在内的眼部表现,以及眼外特征,如听力损失(传导性和感音神经性)、面中部发育不全和腭裂(单独或作为 *Robin* 序列的一部分),以及轻度脊柱骨骺发育不良和/或性早熟性关节炎^[59]。

Marfan 综合征的主要特征包括眼部(晶状体异位、视网膜脱离、青光眼和白内障)、骨骼系统(骨骼过度生长和关节松弛、四肢过长、胸肌异常和脊柱侧凸)和心血管系统(主动脉扩张导致的主动脉撕裂和破裂,以及二尖瓣和/或三尖瓣脱垂)^[60]。*Marfan* 综合征是原纤维蛋白 1(*FBNI*)的显性遗传异常,具有高外显率,其中家族内表型变异非常典型。没有近视的家庭成员可能携带有缺陷的基因,并面临危及生命但可治疗的心脏并发症的风险。因此,在没有家族史的患者中诊断出 *Marfan* 综合征值得将整个家庭转诊至临床遗传学给予服务。

Ehlers-Danlos 是另一种结缔组织疾病,其特征是关节过度活动、皮肤过度伸展和组织脆弱,并伴有相关的眼部疾病,包括高度近视、晶状体混浊和聚焦困

难^[61]。*Knobloch* 综合征也值得注意,因为其是一种罕见但常被漏诊的与高度近视相关的疾病^[62]。这些综合征的特征差异很大,即使在同一家族中也如此,也可能不存在特征或特征不明显。一些表型首先出现眼部症状,因此首先能够做出诊断的卫生专业人员的眼保健医生具有责任,这可能对患者的整体健康、后代的患病风险、生殖选择以及对未确诊的家庭成员产生严重影响。

Stickler 综合征和相关的胶原蛋白玻璃体视网膜病

Stickler 综合征是综合征性近视中的一组重要的结缔组织病症,因为它们相对常见并且具有威胁视力的视网膜脱离并发症发生的可能,可以对其进行预防性治疗^[63]。它们构成遗传性玻璃体视网膜疾病谱的一部分,通常由 II 型、IX 型和 XI 型胶原异常引起,这些胶原是玻璃体和软骨细胞外基质的主要结构成分^[64]。*Stickler* 综合征的各种亚型列于表 1。

其临床特征可分为 4 类:

1. 眼部

Stickler 综合征的典型眼部特征是胚胎期玻璃体发育的停滞或破坏。这通常与先天性近视有关。与正常的发育性近视相比,屈光不正可能性很高,但通常是非进行性的^[65]。

其他公认的眼部特征是先天性板层白内障,以及视网膜脱离和巨大视网膜撕裂的高风险。尽管先天性(屈光性)近视很常见,但需要意识到,大约 15% 的患者没有表现出明显的屈光不正,尽管其中许多患者可能仍然患有先天性巨眼症,但相关的角膜平面使他们表现为屈光正视——“隐性近视”。因此,眼轴长度测

表 1 *Stickler* 综合征的已知和疑似遗传原因

| 编号 | 遗传性 | 基因 | 临床特点 | MIM No. * |
|----|----------|----------------|----------------------------------|---------------------------|
| 1 | 常染色体显性遗传 | <i>COL2A1</i> | 膜性先天性玻璃体异常、先天性巨眼、耳聋、关节病、腭裂 | 108300 |
| 2 | 常染色体显性遗传 | <i>COL2A1</i> | 仅眼部。膜性先天性玻璃体异常(通常),先天性巨眼症。无系统表现 | 609508 |
| 3 | 常染色体显性遗传 | <i>COL11A1</i> | 仅眼部。膜性先天性玻璃体异常(通常),先天性巨眼症。无系统表现 | 604841 |
| 4 | 常染色体隐性遗传 | <i>COL11A1</i> | 串珠先天性玻璃体异常,先天性巨眼症,关节病,腭裂,重度先天性耳聋 | MIM 尚未分配 ^[125] |
| 5 | 常染色体显性遗传 | <i>COL11A2</i> | 正常玻璃体和眼表型、耳聋、关节病、腭裂 | 184840 |
| 6 | 常染色体隐性遗传 | <i>COL9A1</i> | 感音神经性耳聋、近视、玻璃体视网膜病变、骨骺发育不良 | 614134 |
| 7 | 常染色体隐性遗传 | <i>COL9A2</i> | 感音神经性耳聋、近视、玻璃体视网膜病变、骨骺发育不良 | 614284 |
| 8 | 常染色体隐性遗传 | <i>COL9A3</i> | 感音神经性耳聋、近视、玻璃体视网膜病变、骨骺发育不良 | 620022 |
| 9 | 常染色体显性遗传 | <i>BMP4</i> | 玻璃体发育不全、耳聋、关节病、腭裂 | MIM 尚未分配 ^[126] |
| 10 | 常染色体隐性遗传 | <i>LOXL3</i> | 感音神经性耳聋、近视、玻璃体视网膜病变、骨骺发育不良 | MIM 尚未分配 ^[127] |
| 11 | 常染色体隐性遗传 | <i>LRP2</i> | 感音神经性耳聋、近视、玻璃体视网膜病变、骨骺发育不良 | MIM 尚未分配 ^[128] |

注: *: 人类孟德尔遗传在线。McKusick-Nathans 遗传医学研究所,约翰霍普金斯大学(马里兰州巴尔的摩)。万维网网址: <https://omim.org/>

量尤为重要。最近的研究已经确定了多种 Stickler 综合征遗传突变,这些突变可能主要为眼部或只影响眼部,很少或没有全身受累。在这种情况下,识别典型的膜状(*COL2A1* 突变)或珠状(*COL11A1* 突变)玻璃体脱水收缩是进行临床诊断的关键^[66]。

2. 听觉

传导性和感音神经性听力损失(通常合并)可能是先天性的和亚临床的。感音神经性听力损失往往是非进行性的,而儿童期常见的传导性听力损失随着年龄的增长而变得不那么普遍。

3. 口面部

Stickler 综合征的所有亚型都可能与腭裂或高腭弓和/或 Pierre-Robin 序列相关。其他特征包括小颌畸形、中面部发育不全、鼻发育不全、鼻孔前倾和人中长。与其他特征一样,表型的可变性意味着缺乏这些特征并不能排除 Stickler 综合征。

4. 肌肉骨骼

Stickler 综合征患者可能患有关节活动过度,导致继发性早发性关节病(在青年时期发生,通常但不仅限于影响臀部、膝盖和腰椎)。等位基因疾病 Kniest 发育不良和先天性脊柱骨骺发育不良(SEDG)的肌肉骨骼特征更为严重,并且与肢端(近端)肢体缩短、脊柱后凸和脊柱侧凸相关,但同样与先天性近视和巨眼症相关。据报道,Stickler 综合征与二尖瓣脱垂之间存在关联,但这是在临床诊断而非基因诊断的队列中^[67]。

一组 78 例的 Stickler 综合征基因确诊病例没有发现二尖瓣脱垂的临床或超声心动图证据,这表明早期研究可能包括其他表型相似的结缔组织疾病^[68]。

单基因性近视

在过去几年中,许多基因已被确定为可导致孤立的单基因高度近视,但在识别单基因综合征性近视方面取得了更大的进展^[19,27,69]。一组高度近视患者的全外显子组测序已经证明,20%的此类病例在已知的近视相关基因中具有致病性突变。在具有眼部或全身综合征特征的病例中更有可能进行基因诊断,35%在此类病例中发现,而在孤立性近视病例中只有 14%。这显示了识别早发性高度近视的相关眼部和全身特征的诊断价值。尽管这些疾病中大多数都显示出传统的遗传模式,例如常染色体显性遗传(30%)、常染色体隐性遗传(30%)或 X 连锁遗传(33%),但已观察到更多不寻常的遗传模式。在 *ARR3* 突变中看到的 X 连锁女性限定遗传模式,即受影响的女性携带者和未受影响的男性携带者,可以使诊断具有挑战性^[70,71]。

与近视相关的其他疾病

其他形式的综合征性近视可能与角膜或晶状体畸形有关。圆锥角膜是主要导致非轴性近视的原因,通常是孤立的,但与 20 多个基因和 49 种综合征相关,包括唐氏综合征。以晶状体赤道直径减小和光焦度增加为特征的微球晶状体畸形与 Weill-Marchesani 综合征(WMS)相关,并与 *ADAMTS10* 和 *FBNI* 基因突变有关,但它可能单独出现或与一系列其他综合征相关状况一起出现。新生儿近视的另一个原因是先天性青光眼,其会导致大眼球和进行性近视,并且与 *CYP11B1*、*LTBP2* 和 *TEK* 基因突变有关。

高度近视儿童的临床评估

儿童高度近视的临床评估有很多方面。除正常考虑到光学矫正和控制近视加深之外,另一个主要目标是识别综合征性近视,如上所述,这可能对他们的视力和总体健康产生额外影响。

推荐的评估程序

由于相关眼部和全身合并症的风险增加,儿童高度近视需要进行非常详细的临床评估。需要按个例询问临床病史,以识别可能的单基因遗传模式和最重要的近视综合征类型的症状。除了对角膜、晶状体、玻璃体和视网膜进行详细的眼部检查外,还必须注意结缔组织病的非眼部临床体征。

扩瞳验光后,生物特征分析对于确定哪些眼部成分导致儿童近视至关重要。这将有助于区分角膜、晶状体、轴性或混合型近视。

根据病史和检查结果,通常需要进行额外的检查。这些可能包括专门的眼部检查,例如电生理和视网膜成像。如果临床诊断显示或怀疑患者患有全身性疾病,则可能需要临床遗传学家和儿科医生的参与。

病史

临床病史询问应从家族史开始,然后询问屈光状态和潜在显著的眼部和非眼部健康状况。提示患者可能患有遗传性视网膜疾病的眼部因素包括尽管进行了光学矫正但视力仍不佳的家庭成员、色觉缺陷(包括蓝色盲)和夜间视力不佳。任何家庭成员既往接受过视网膜脱离手术(尤其是巨大的视网膜撕裂或双侧脱离)、家族性耳聋或听力损失以及腭裂是 Stickler 综合征的特征。家庭中的心脏瓣膜手术史可能指向结缔组织疾病,例如 Marfan 综合征。出生史能评估因为早产

而导致的影响程度,而儿童发育的里程碑测试能评估是否存在发育迟缓(这常在高度近视儿童中发现)^[20]。

一般临床检查

在进行眼科检查之前,眼保健医生对儿童进行一般检查可以揭示有用的信息。对他们的一般精神运动发育、面部形态和四肢的评估可以提示是否需要由儿科医生或临床遗传学家进行复查。医生应观察是否有提示患者患有结缔组织疾病的面部特征,例如 Stickler 综合征的面部特征,包括下颌畸形、中面部发育不全、长人中和扁平鼻轮廓。通常从侧面角度能够得到最好的观察。

筛查关节活动过度和皮肤弹性有助于识别潜在的 Ehlers-Danlos 综合征、Marfan 综合征和 Stickler 综合征病例。评估关节过度活动的标准化方法是 Beighton 评分。通过寻找小指过度伸展、测试拇指是否可以触摸前臂、肘部/膝盖过度伸展以及检查肘部皮肤弹性这些快速临床筛查可以在 1 min 或更短时间内完成。通过使用直接或间接检眼镜的光线可以很容易检查上腭中线裂、腭裂手术史、双裂悬雍垂或高腭弓。

眼科检查

针对年龄的视力测试和睫状肌麻痹验光是临床检查的重要起点。最佳矫正视力的降低在无并发症的近视中很少见,但却是高度近视儿童视网膜疾病的重要标志^[23]。色觉测试是筛查视锥细胞营养不良的有用测试,前提是要使用三色(蓝黄色)辨别[例如 Hardy-Rand-Ritter(HRR)表或 100 色彩试验]。瞳孔对光反射异常是一种对先天性静止性夜盲和色盲等视网膜疾病的筛查试验,其特征为黑暗时瞳孔首先收缩。在年龄较大的儿童中,自动视野检查可用于检测遗传性视网膜疾病造成的外周视野丧失。

高度近视合并眼球震颤的存在强烈提示患者患有视网膜营养不良的可能性。在某些情况下,可以对角膜、虹膜(透光法作为白化病的指标)、前房深度、晶状体(曲率、大小和脱位)、玻璃体和视网膜进行临床评估,从而识别圆锥角膜、晶状体前脱位、微球晶状体、晶状体圆锥或在 Stickler 综合征中所呈现的典型的玻璃体的膜状或串珠状特征。视网膜检查可以揭示遗传性视网膜疾病的特征或新生儿 ROP 的治疗,这些特征在病史采集期间可能被忽略。年龄较大的高度近视儿童可能会出现一系列结构变化,包括视神经变化、近视性黄斑病变和后葡萄肿,这些都会对未来的视力障碍产生影响。

尽管婴儿的眼压可能难以测量,但这是排除先天

性或早发性青光眼可能性的重要步骤。无须镇静或麻醉的非接触式眼压测量技术可以在诊所进行。

眼部生物测量

眼部生物测量对于儿童高度近视的评估至关重要,因为在许多情况下,例如圆锥角膜和 ROP,与其相关的近视并非主要是轴性的。除了评估眼轴长度外,角膜曲率测量、角膜地形图、角膜厚度、前房深度和晶状体厚度对于评估和监测角膜疾病(例如圆锥角膜)以及影响晶状体形状和位置状况(例如小眼球症)的病症也是有价值的(例如 Marfan 综合征患者的微球晶状体和早期晶状体脱位)。

眼部成像

使用广角眼底照相、眼底自发荧光成像、光学相干断层扫描(OCT)和光学相干断层扫描血管成像等技术^[72],都可以提供有关遗传性视网膜疾病的关键诊断信息。广角眼底自发荧光成像对儿童特别有用,因为在患遗传性视网膜疾病的成人身上的特征性视网膜色素变化在儿童中通常不存在,但眼底自发荧光的改变在很小的时候就存在^[73]。对于年龄较大的儿童,用 OCT 检查椭圆体区(特别是光感受器外段长度)可以成为客观诊断和监测视网膜营养不良的有效方法。

电生理学

视觉电生理学检查用于帮助诊断各种视觉障碍,并且对于检测视网膜营养不良至关重要^[74]。此类检查适用于有遗传性视网膜疾病家族史的高度近视儿童、伴/不伴眼球震颤的最佳矫正视力降低的患者、色觉缺陷、夜间视力差、异常视网膜自发荧光或可疑的视网膜发现。全视野视网膜电图(ERG)仍然是最有用的单一检查方法^[75],但图形 ERG、多焦 ERG^[76]、闪光 ERG^[77]和 S-cone ERG^[78]也是有价值的补充。评估视网膜色素上皮功能的眼电图对特定疾病也非常有用,例如 Best 病,但该病症不太可能伴有高度近视。

临床遗传学家的作用和基因检测

如果临床评估显示为单基因或综合征性近视,可能需要其他医学专业人员的参与。这些人可能包括专门研究遗传病的眼科医生、临床遗传学家、遗传咨询师和/或儿科医生。理想情况下,这种多学科评估应该在明确界定的护理路径的背景下进行^[79]。传统上,基因检测一直基于检测已知与疑似疾病有关的基因。在已知或疑似有眼部或全身特征的情况下,诊断率更高,但

使用大量眼部疾病基因的全外显子组测序的出现为儿童高度近视的快速基因诊断提供了途径。未来这些方法的成本降低和可用性的提高可能会简化早发性高度近视的临床评估,分子遗传学检测将作为初步诊断方法取代如电生理学和视网膜成像等检查方式。

图 1 提供了本文建议的临床评估、诊断和管理过程的流程图,表 2 提供了有关各个步骤的更多详细信息。根据患者的临床环境和年龄,这可能会发生在三级转诊过程的一次或多次就诊中,或被分解成更小的步骤,由不同站点的多个健康专业人员执行。

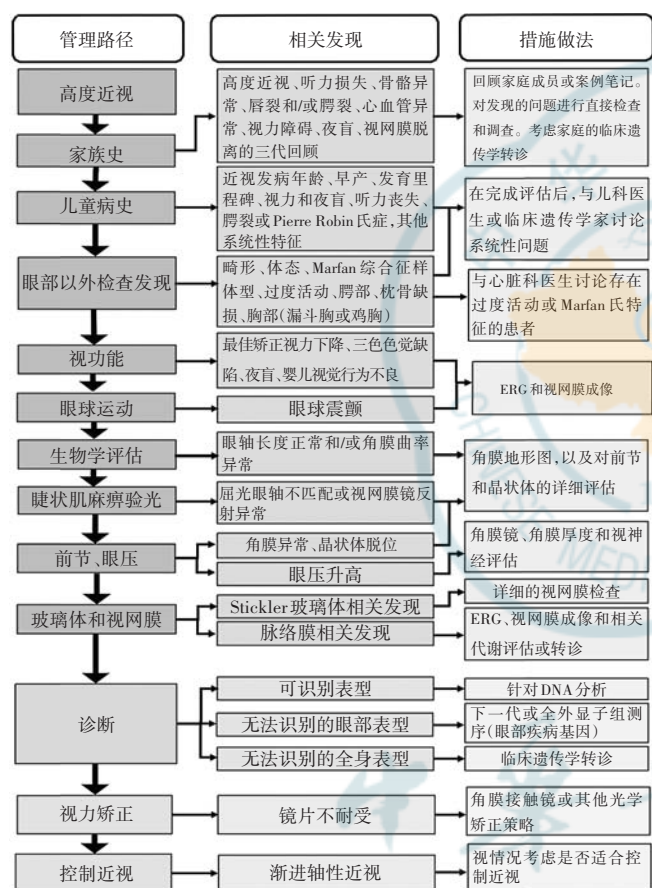


图 1 医院环境下高度近视评估、检查、诊断和管理的综合指南
ERG:视网膜电图

初级眼保健人员的作用

初级眼保健人员是儿科医生或学校视力筛查后的第一道防线。随着使用仪器筛查视力的方法出现,这些转诊最早可以在儿童 12 个月大时进行。美国小儿眼科和斜视协会(AAPOS)建议,如果在 48 个月以下的儿童中检测到近视低于-3.0 D,或 48 个月及以上儿童的近视低于-2.0 D,这些接受仪器视力筛查的婴幼儿应被转诊^[80]。由于初级眼保健机构一直处于引入近视控制治疗的前沿——许多初级眼保健机构为儿童

提供近视控制服务。因此,初级眼保健机构需要提高警惕,识别儿童综合征性近视的危险因素,以便在需要时及时和适当地转诊以进行进一步检查。一旦初步诊断出高度近视,首要任务是确定是否存在相关的全身或眼部疾病(图 2)。如患者显示出图 2 中记录的一项或多项病史和临床特征,即需要进行额外的调查和多学科临床评估,或许需要转诊至儿童的三级眼科护理中心。

表 2 临床诊断方法

| 病史和家族史 |
|--|
| -近视发病年龄 |
| -环境风险因素:早产、户外暴露、近距离工作 |
| -视力:夜盲和色盲 |
| -听力损失 |
| -唇裂和/或腭裂(包括 Pierre Robin 序列) |
| -关节过度活动和骨骼异常 |
| -心血管异常(主动脉根扩张或夹层) |
| -发育里程碑和认知能力 |
| -三代家谱,具体询问(高度)近视、听力损失、骨骼异常、唇裂和/或腭裂、心血管异常、视觉损伤和/或盲、视网膜脱离 |
| 眼科检查 |
| -视力 |
| -睫状肌麻痹验光 |
| -色觉测试(包括三色缺陷) |
| -眼球运动(眼球震颤) |
| -生物测量,至少包括角膜曲率和眼轴长度测量 |
| -眼底镜检查 |
| -广角眼底照相 |
| -眼底自发荧光(如果临床怀疑视网膜营养不良) |
| -视网膜电图(如果临床怀疑视网膜营养不良) |
| 眼外特征的临床检查 |
| -畸形评估(例如中面部发育不全,Marfan 综合征样体型) |
| -身高;臂展与身高比 |
| -枕骨缺损、皮肤发育不全 |
| -手腕征、拇指征 |
| -Beighton 过度活动评分 |
| -骨骼异常(例如漏斗胸或鸡胸) |
| 基因检测和/或后续转诊 |
| -可识别表型:靶向 DNA 分析 |
| -如无法识别眼部表型或考虑更广泛的鉴别诊断,可使用视力障碍的基因小组进行下一代测序或全外显子组测序(如果有) |
| -如怀疑眼部和系统表型,咨询儿科或临床遗传学服务 |
| -考虑转介给临床遗传学家:伴眼外特征,发现未知意义的变异,家系复杂,分离分析 |
| 需考虑的诊断 |
| -通常近视 |
| -结缔组织疾病(如 Marfan 综合征、Stickler 综合征、Knobloch 综合征) |
| -视网膜营养不良(如 RPGR/RPE65 相关性视网膜色素变性、先天性静止性夜盲、蓝锥细胞单色视、Bornholm 眼病) |
| -单基因孤立性高度近视 |
| -非轴性高度近视(如早产儿近视、球状晶状体、圆锥角膜) |



图 2 初级眼科护理环境中,可能表现为继发性或综合征性近视病例的识别及转诊指南 ROP:早产儿视网膜病变

虽然在初级保健环境中不太可能进行全面评估,但针对综合征性近视最常见特征的临床病史(如上所述)可以在任何临床环境中进行,且在评估幼儿高度近视时应被认为是必须采纳的。检测儿童关节过度活动的临床测试易于学习并适用于任何临床环境[有关简单指南,请参阅 <https://www.ehlers-danlos.com/assessing-joint-hypermobility> (2023 年 1 月访问)]。其他有价值的筛查测试,如确认最佳矫正视力的降低、色觉缺陷或能进行自动视野测量的大龄儿童的视野缺陷检查,可以在初级保健环境中进行。

高度近视已被确定为患相关眼部和全身疾病的重要风险因素,但反之并不一定如此。许多与近视典型的严重眼部疾病(如 Stickler 综合征)表现出显著的变异性,一些病例可能没有表现出高度近视,因此没有近视并不能被视为这种全身性疾病不存在的证据。在某些系统性疾病的早期阶段,近视水平也可能较低。

光学矫正儿童高度近视的挑战

幼儿高度近视产生了与光学矫正有关的独特问题,比如如何才能确保正常的视觉发育和避免弱视。虽然眼镜将是主要的光学矫正形式,但角膜接触镜可能更适合患有严重屈光参差的儿童(如高度屈光参差),或者头面部异常的情况下(传统眼镜配戴困难)^[81]。由于高度近视眼镜会导致视网膜图像缩小,

角膜接触镜可能在改善生活质量甚至提高视力方面有用^[20]。对于有神经行为异常的儿童来说,光学矫正可能特别有难度,因为与未矫正近视相关的视觉损害可能会对他们的行为和发育产生不利影响。在这种情况下,在具有丰富儿科经验的中心进行屈光矫正手术可能是一种可行的干预措施,尽管这仍然是一个有争议的话题^[82]。

儿童高度近视的常规光学矫正

以最大限度提高远视力和避免近视加速进展为基础,学龄儿童近视的完全矫正是合适的,但在学龄前儿童中,较低水平近视通常不做矫正。2022 年发布的美国眼科学会首选实践指南修订版(<https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/pediatric-eye-evaluationsppp-2022> 于 2023 年 1 月访问)没有明确说明幼儿高度近视的问题,但建议以下程度的双侧近视应行光学矫正,并指出根据临床情况,较轻的屈光不正也可能需要矫正。

- 1 岁以下屈光度 < -5.0 D
- 1 岁及以上且小于 2 岁,屈光度 < -4.0 D
- 2 岁及以上且小于 3 岁,屈光度 < -3.0 D
- 3 岁及以上且小于 4 岁,屈光度 < -2.5 D

根据这些指南,所有高度近视(< -6.0 D)和 4 岁以下最明显的近视儿童都应矫正。有研究者指出,“这些价值观是由共识产生的,完全基于专业经验和临床印象,因为没有科学严谨的公开数据作为指导”。在缺乏严谨科学证据的情况下,以分析方式来思考是否提供光学矫正也不失为一种有用的参考。Leat 提供了可以应用于特定患者的一种有价值的分析方法和一组问题^[83]。

1. 孩子的屈光不正发生在正常年龄段范围内吗?
2. 这个孩子的屈光不正会正视化吗?
3. 这种程度的屈光不正会扰乱正常的视觉发育或功能性视觉吗?

4. 配眼镜会改善视觉功能或功能性视力吗?
5. 配眼镜会影响正常的正视化过程吗?

对学龄前高度近视儿童,以上这些问题的分析思考表明患者需要进行光学矫正:

• 问题 1:从这个年龄段的高度近视患病率来看,他们的屈光度肯定在正常范围之外。

• 问题 2:虽然低度近视可以正视化,但很少有证据表明高度近视可以^[34],早发性高度近视已经说明了正视化的失败。

• 问题 3:未矫正或明显欠矫的高度近视会破坏视觉功能和正常的视觉发育。

• 问题 4: 矫正高度近视会改善视功能。

• 问题 5: 在较低度数的近视中, 欠矫不会减缓进展或促进正视化^[84]。没有证据表明高度近视的欠矫有任何益处。

总的来说, 在有更好的证据之前, 此类思考分析似乎倾向于完全矫正幼儿高度近视, 以优化他们的功能性视力并避免破坏视觉发育。

高度复性近视屈光参差的管理

高度复性近视屈光参差是一种具有挑战性的疾病, 可与弱视引起的严重单侧视力损害相关, 特别是与有髓视网膜神经纤维 (Straatsma 综合征) 相关^[85, 86]。光学矫正是屈光参差治疗的重要组成部分, 并通常与弱视治疗相结合。尽管传统观点认为有髓鞘神经纤维存在的弱视和近视对遮盖疗法反应不佳, 但一些患者反应非常好, 值得进行试验性治疗^[87, 88]。

复性近视屈光参差的眼内屈光差异通常是显著的; 一个较大的研究报告了 9.4 D 的平均差值^[89], 并由此导致眼镜矫正后的双眼物象不等。因此, 角膜接触镜矫正近视成为首选。硬性角膜接触镜通常不会对正常近视进展产生显著影响, 但在高度复性近视屈光参差中, 一些案例研究表明可能对近视程度较高眼的近视进展产生有益影响^[90, 91]。如果不能配戴角膜接触镜, 应尝试全部或部分光学矫正以尽量减少弱视, 特别是对于幼儿。儿童对视网膜大小差异的神经适应能力往往非常强^[92]。

已有研究尝试通过对患有近视的一侧眼进行近视干预来直接减少屈光参差。低剂量阿托品和角膜塑形术的比较表明角膜塑形术的效果更好, 但这是回顾性研究, 而非对照试验^[93]。多队列研究的 meta 分析得出了相同的结论, 但需要明确的试验来阐明近视干预是否能有意义地改变屈光参差的自然屈光史^[94]。

儿童时期高度近视的手术矫正

大多数高度近视儿童配戴眼镜或角膜接触镜以改善他们的视力, 但年幼儿童的依从性不能得到保证。父母的耐心和毅力可以克服传统光学矫正中的许多困难, 但也有某些高度近视儿童拒绝或无法配戴提供屈光矫正的眼镜或角膜接触镜, 对于这些患者, 应考虑可提供的手术解决方案。

这些孩子大致可以分为 3 类:

1. 由于神经行为问题或智力残疾而不服从或不耐受光学矫正的双侧高度屈光不正儿童。这样的孩子经

常对眼镜和角膜接触镜的配戴表现出严重的触觉厌恶。

2. 患有严重屈光参差的儿童, 由于双眼物象不等/双眼视力问题导致眼镜不耐受, 同时对于角膜接触镜不耐受。

3. 患有高度屈光不正或参差的儿童, 并存在其他特殊情况, 如颅面畸形、耳朵畸形或颈部张力过低, 会造成眼镜配戴问题。在这种情况下, 由于浅眼眶、相关的眼球突出和角膜暴露, 角膜接触镜的配戴可能很困难^[95]。

在这 3 类中, 没有光学矫正会对他们的生活质量和/或视力发育产生负面影响。未经治疗的幼儿高度屈光不正可能导致严重的因模糊诱导而发生的弱视, 类似于密集的先天眼内障或角膜混浊。因此, 我们应像对待其他可治疗的视力剥夺的情况一样对待传统的因无法矫正屈光不正而导致的弱视——这类情况下, 手术干预是常规的。这两者的不同之处在于, 这些患者中相关的系统性问题的比例更高 (例如, 与先天性白内障相比), 这就需要多学科医疗保健专业人员共同评估患者个例的风险效益。

儿童屈光手术的结果

角膜和眼内手术都可以矫正屈光不正。用准分子激光屈光手术治疗与弱视有关的高度近视儿童已有 20 多年的历史, 术后患者视力和屈光效果良好, 并发症发生率低 (表 3, 4)。目前, 在大多数司法管辖区, 角膜和眼内屈光手术在儿童中都是“标签外”使用的, 并且没有得到美国联邦药物管理局 (FDA) 的批准。

视觉功能和一般发育的改善

屈光手术对标准治疗下无反应的高度屈光不正和弱视儿童有效。据报道, 儿童屈光手术可显著提高视力, 平均视力提高 1.6 行 (0~7 行, $n=28$), 并且在一系列中最佳矫正视力没有损失^[96]。最近的一项研究报告称, 接受遮盖治疗和准分子激光治疗 ($n=27$) 或有晶状体眼 ($n=16$) 治疗的 3~7 岁严重近视屈光参差儿童的视力明显好于接受角膜接触镜和遮盖治疗的类似组儿童 ($n=37$)^[97]。在无法使用常规光学矫正的智力障碍高度近视儿童中, 也观察到了发育改善^[98]。

近视进展的管理

目前, 控制近视进展是大多数儿童近视管理的主要目标。对于本文讨论的高度近视儿童, 解决近视加深只是其整体管理的一小部分。近视的早发与儿童后

期高度近视的风险增加有关^[99]。因此,临床医生自然会尝试解决此类病例的近视进展问题。然而,需要注意的是,根据近视的程度、年龄、早产或综合征性近视,本文描述的许多近视形式已被排除在近视干预试验之外^[100]。

由于缺乏关于这些病例疗效的证据,很难提供循证医疗的建议。此外,继发性近视本质上是一个异质性非常高的群体。人类孟德尔遗传在线(OMIM)^[101]列出了 400 多种临床特征包括近视的疾病,同时导致综合征性近视的基因参与了各种各样的生物过程^[19]。这种异质性使得对近视进展干预的反应很可能是高度可变的。这些罕见病症不太可能进行临床试验,为了在这种复杂的近视亚型中开发循证医疗的近视管理方法,在疾病登记的临床站点之间汇集结果数据可能是最佳选择。在人类综合征性近视的动物模型中评估阿托品等药物的近视治疗,代表了另一个有前途的范例^[102]。

早产儿近视的近视干预治疗

如前所述,与早产和 ROP 相关的高度近视主要不是轴性的。在这种情况下,几乎没有理由常规使用目前可用的已开发用于减缓轴向生长的光学或药物治疗。因此,眼轴伸长的证据应被视为对有早产史的儿童进行任何近视控制干预的先决条件。涉及婴儿灵长类动物的研究也提出了局部使用阿托品可能导致眼前节发育停滞的可能性^[103],在进一步获得临床数据之前,不建议在 0~2 岁儿童中使用高浓度阿托品来控制

近视。这对 ROP 提出了一个特殊的挑战,因为 ROP 的近视进展似乎在出生的前 3 或 4 年最快。如果观察到与早产相关近视的眼轴过度增长,积极的近视管理将是一种合理的方法,但由于近视干预试验通常已排除了这些病例,因此应告知父母在这种情况下采取的治疗缺乏有效性证据。

综合征性近视的近视干预治疗

一些综合征性近视也主要为晶状体或角膜型形式(如 Cohen 综合征)^[104]。因此,角膜曲率、前房深度、晶状体形态和眼轴长度的生物特征分析,对于确定观察到的近视是屈光性近视、轴性近视还是两者兼而有之至关重要。如果怀疑近视是由眼轴伸长引起的,则必须在考虑治疗之前监测眼轴长度,以确定眼轴进展快于正常情况^[105]。

与典型近视相比,综合征性近视的起病和发展模式往往非常不同。在许多形式的综合征性近视中,高度近视在 5 岁时出现,此后几乎没有进展^[65,106]。一项针对中国学龄前近视儿童的研究发现,等效球镜屈光度低于 -6.0 D 的儿童的平均进展为 -0.32 D/年,而近视度数较低的儿童(-0.5 ~ -2.0 D)的平均进展为 -0.85 D/年^[107]。研究已发现在特定综合征儿童中高度近视的进展率低,例如 Stickler 综合征和先天性静止性夜盲,许多病例无进展或进展很慢,而其他病症有进展^[65,106]。鉴于缺乏治疗有效性的证据以及学龄前高度近视儿童的进展率存在差异,因此在干预前确保近视进展和眼轴伸长是必要的^[108]。

表 3 双侧高度近视的屈光手术

| 作者 | 年份 | 过程 | 患者数量 | 年龄(岁) | 术前 SE (D)* | 术后 SE (D)* | 术前平均 BCVA* | 术后平均 UCVA† | 随访(个月) | 行为 | 并发症 |
|---------------------------------|------|---------|------|-------|--------------|-----------------|------------|------------|--------|-----------------|--------------------|
| Astle 等 ^{[129]†} | 2002 | PRK | 10 | 1-6 | -10.7 | -1.4 | 20/70 | NR | 12 | 2/3 的患者改善 | 40% 轻至中度雾状混浊 |
| Astle 等 ^{[130]†} | 2004 | LASEK | 11 | 1-17 | -8 | -1.2 | 20/80 | NR | 12 | 50% - 83% 的患者改善 | 22% 轻度雾状混浊 |
| Astle 等 ^{[130]†} | 2006 | LASEK | 1 | 7 | -7.5 | -3.3 | 3/200 | NR | 12 | 有所改善 | 无 |
| Tychsen 等 ^[131] | 2006 | RLE/CLE | 13 | 1-18 | -19.1 | 0.8 | 20/76 | 20/38 | 54 | 问卷调查发现有所改善 | 1 例 IOL 脱位,1 例后囊混浊 |
| Tychsen 和 Hoekel ^[5] | 2006 | LASEK | 9 | 3-16 | -3.8 - -11.5 | 89% 在目标的 1 D 以内 | 20/133 | 20/60 | 17 | 88% 的患者改善 | 35% 轻度雾状混浊 |

注:*,平均值,除非仅给出范围;†:包括在同一研究中接受屈光参差治疗的患者 SE:等效球镜;BCVA:最佳矫正视力;UCVA:裸眼视力;PRK:光折射角膜切除术;NR:未报告;LASEK:激光辅助上皮下角膜切除术;RLE/CLE:屈光晶状体置换/透明晶状体摘除;IOL:人工晶状体



表 4 高度近视屈光参差的手术治疗

| 作者 | 年份 | 过程 | 年龄(岁) | 患者数量 | 术前 SE (D)* | 术后 SE (D)* | 术前平均 BCVA* | 术后平均 UCVA† | 平均随访(个月) | 并发症 |
|--|------|-----------|-------|------|------------|---------------|-------------------|-----------------|----------|-----------|
| Singh ^[132] | 1995 | PRK | 10-15 | 6 | -12.1 | -2.9 | 20/ 82 | 20/ 44 | 1 | 雾状混浊 |
| Nano 等 ^[133] | 1997 | PRK | 11-14 | 5 | - 8 | -1.6 | 20/ 400 | 20/ 72 | 12 | 轻度雾状混浊 |
| Alio 等 ^[134] | 1998 | PRK | 5- 7 | 6 | - 9.6 | -2 | 20/ 114 | 20/ 35 | 24 | 严重雾状混浊(1) |
| Rashad ^[135] | 1999 | LASIK | 7-12 | 14 | - 7.9 | -0.6 | 20/ 50 | 20/ 25 | 12 | 无 |
| Agarwal 等 ^[136] | 2000 | LASIK | 5-11 | 16 | -14.9 | -1.4 | 20/ 37 | 20/ 37 | 12 | 游离皮瓣 |
| Nucci 和 Drack ^[137] | 2001 | PRK/LASIK | 9-14 | 14 | - 8 | -0.07 | 20/ 125 | 20/121 | 20 | 无 |
| Nassaralla 和 Nassaralla ^[138] | 2001 | LASIK | 8-15 | 9 | - 7.2 | -0.2 | NR | NR | 12 | 无 |
| Astle 等 ^[129] | 2002 | PRK | 1- 6 | 27 | -10.7 | -1.4 | 20/ 70 | 20/ 40 | 12 | 轻度雾状混浊 |
| Autrata 和 Rehurek ^[139] | 2004 | PRK/LASEK | 4- 7 | 27 | - 8.3 | -1.6 | 20/ 95 | 20/ 26 | 24 | 轻度雾状混浊(3) |
| Astle 等 ^[140] | 2004 | LASEK | 1-17 | 13 | - 8 | -1.2 | 20/ 80 | 20/ 50 | 12 | 轻微雾状混浊 |
| Phillips 等 ^[141] | 2004 | LASIK | 8-19 | 17 | - 9.06 | -3.74 | 20/ 25 | 20/ 20 | 18 | 无 |
| Tychsen 等 ^[142] | 2005 | PRK/LASIK | 4-16 | 35 | -11.5 | -3 | 20/ 87 | 20/ 47 | 29 | 轻微雾状混浊(3) |
| Paysse 等 ^[143] | 2006 | PRK | 2-11 | 11 | -13.8 | -3.6 | 20/ 316 | 20/126 | 31 | 轻微雾状混浊 |
| Yin 等 ^[144] | 2007 | LASIK | 6-14 | 32 | -10.1 | -2.2 | 20/ 50 | 20/ 33 | 17 | 轻微雾状混浊 |
| Ali 等 ^[145] | 2007 | RLE/CLE | 4-20 | 7 | -16.7 | NR | NR(UCVA 20/2 550) | NR(UCVA 20/130) | 4 | 后囊膜纤维化(1) |
| Pirouzian 和 Ip ^[146] | 2010 | phIOL | 5-11 | 7 | -14.28 | -1.1 | 20/4 000 | NR(BCVA 20/ 40) | 35 | 无 |
| Lesueur 和 Arne ^[147] | 2002 | phIOL | 3-16 | 11 | -12.7 | NR(-0.75- +2) | NR(CF- 20/63) | NR(BCVA 20/ 63) | 21 | 无 |

注: *: 平均值, 除非仅给出范围; †: 包括在同一研究中治疗双侧高度近视和穿透性角膜移植术后高度近视的患者 SE: 等效球镜; BCVA: 最佳矫正视力; UCVA: 裸眼视力; PRK: 光折射角膜切除术; LASIK: 激光原位角膜磨镶术; NR: 未报告; LASEK: 激光辅助上皮下角膜切除术; RLE/CLE: 屈光晶状体置换/透明晶状体摘除; phIOL: 有晶状体眼人工晶状体

另一个额外的复杂问题是, 在某些综合征性近视中, 相关的异常可能会加重某些治疗的不良反应。畏光是视锥细胞营养不良的一个共同特征; 因此, 即使是低剂量阿托品所见的最低水平的瞳孔扩大, 此类患者也可能无法耐受。在如 Marfan 综合征等有潜在心脏并发症的情况下, 标准做法是使用 β 受体阻滞剂降低心输出量, 并且应避免任何可能增加心率的治疗(例如更高剂量的阿托品)。

减少近视进展的目标也需要考虑到患者的整体情况。减少近视进展的主要理由是通过减少视网膜和其

他与近视相关的眼部并发症, 使患者在老年时保持良好的视力^[109]。在某些形式的综合征性近视中, 对视力的主要威胁来自视网膜对病情本身的直接影响, 而不是近视, 但这 2 个因素可能相互作用。在与 RPGR 突变相关的视网膜营养不良中, 高度近视与视力随年龄下降的速度更快有关^[110]。限制高度近视的进展也可能潜在地降低视网膜下基因治疗的近视相关手术风险^[111]。综合征性近视可能与行为异常有关, 其给父母和照顾者带来了沉重的挑战。这可能会使滴眼液、角膜接触镜, 甚至特殊的眼镜镜片变得不可行。此外, 一

些综合征性近视也会缩短寿命,优先考虑患者最初几十年的生活质量或许更重要;因此,在没有明确长期益处
的情况下,应考虑到额外的治疗或就诊带来的负担。

在考虑高度近视儿童的近视控制干预措施时,需要按个例情况具体分析。在观察到近视进展并且眼轴长度大于预期年龄的情况下^[105],考虑近视控制干预是合理的,前提是在综合征病例中没有预期的不良反应。光学干预发生这种不良反应的概率较小,但它们的可用性在高度屈光不正中也可能受到限制。评估是否实施近视控制干预措施前,应要披露在综合征病例中干预措施缺乏有效性的证据。作为一种低风险的干预措施,可以建议所有患有近视或有近视风险的儿童增加户外活动。

儿童高度近视的并发症

现在公认的是,术语“病理性近视”^[4]所体现的近视的结构性并发症随着年龄的增长而增加。1864 年, Donders 写道:“有着 1:2.5(现代单位为-15.75 D)甚至 1:3(-13.0 D)的近视,60 岁的人很难找到一只还算有用的眼睛^[112]。”这句谚语在最近的研究中得到了充分的证实。与高度近视相关的视力损害在 50 岁之前很少见,60 岁后迅速增加^[109]。与病理性近视相关的眼部并发症,如近视性黄斑病变、后葡萄肿和近视牵引性黄斑病变,年龄分布非常相似。这引发了 2 个有趣的临床问题。首先,高度近视儿童是否存在可以预测晚年视力丧失的结构性变化?其次,高度近视儿童会不会在成年后期才表现出与近视相关的任何结构性问题或并发症?

最近一项回顾性研究检查了高度近视儿童的医疗记录,他们被随访至少 20 年,寻找近视性黄斑病变的证据^[113]。在成年后有近视性黄斑病变体征的 35 眼中,83%患者在儿童时期曾出现局限于视乳头颞侧的毛细血管旁弥漫性脉络膜萎缩。因此,高度轴性近视儿童视乳头旁弥漫性脉络膜萎缩的体征表现可能是成年后病理性近视及其相关视力损害的生物标志物。

高度近视儿童的脉络膜改变

脉络膜长期以来被认为是一种被动的血管层,但现在的研究认为其在调节眼球生长和屈光不正发展方面发挥着重要作用^[114,115]。在非近视儿童中,脉络膜厚度每年增加 12~14 μm ,而在近视儿童中,随着眼轴长度的延长和近视的进展,脉络膜厚度随着年龄的增长而变薄^[115,116]。在高度近视儿童中,视乳头旁弥漫性脉络膜萎缩的存在与颞侧视乳头旁脉络膜和中心凹下脉络膜明显变薄有关^[117]。

后巩膜葡萄肿

虽然后部葡萄肿通常被认为是病理性近视的特征,但最近一项对 6~19 岁高度近视儿童进行的广角 OCT 研究显示,12.7%的儿童具有后部葡萄肿的初始特征^[118]。与成人相似,这些早发性葡萄肿的特征是葡萄肿边缘脉络膜变薄,伴有巩膜后移位。这些结果表明,后部葡萄肿的出现年龄可能比通常认为的要年轻得多。统计比较还表明,有葡萄肿的眼比没有葡萄肿的眼有更多的弥漫性脉络膜视网膜萎缩,包括视乳头旁的弥漫性脉络膜萎缩。

业界需要进一步的工作来确定脉络膜改变、近视性黄斑病变和后部葡萄肿之间的致病本质,并将早发性环境性高度近视从遗传或综合征原因导致的继发性高度近视中分离出来。然而,迄今为止的研究结果表明,脉络膜厚度是高度近视儿童病理性近视发展的一个重要的初始生物标志物。因此,监测高度近视儿童的脉络膜变化可能是一种有价值的预后预测手段。

儿童高度近视的视网膜脱离风险

视网膜脱离在儿童中很少见,仅占有所有病例的 2%~6%^[119],大多数病例是由创伤、眼综合征、ROP 和儿童白内障手术引起的^[119,120]。在一项亚洲儿科研究中,比-4.0 D 度数高的近视是最常见的危险因素,但近视的高基线患病率可能影响了这一结果^[121]。

几种综合征性高度近视的孔源性视网膜脱离的风险更高,这种视网膜脱离与视网膜破裂或巨大裂孔相关。这些综合征包括 Stickler 综合征(1 型和 2 型)、Marshall 综合征(与 Stickler 2 型为等位基因)、Knobloch 综合征、Kniest 发育不良、Donnai-Barrow 综合征、Wagner 玻璃体视网膜病变、先天性脊柱骨盆发育不良和 Ehler-Danlos 综合征。在这些综合征病例中许多有玻璃体结构异常,这可能是视网膜脱离的主要病因,因为 10%的 Stickler 综合征视网膜脱离发生在没有近视的眼中^[122]。这是一个重要的临床发现,强调了有 Stickler 综合征家族史的儿童并不能因为没有近视而排除诊断或排除其威胁视力的并发症。

研究发现,与-6.0~-10.0 D 的手术相比,近视程度低于-10.0 D 的儿童视网膜脱离手术成功率较低^[123]。与 ROP 相关的视网膜脱离主要为牵拉性,而非孔源性,尽管患者可能近视,但本质上不是典型的轴性近视。在 ROP 中,这种牵拉性视网膜脱离是潜在病理生理导致的,而不是近视程度造成的^[124]。

结论

儿童高度近视诊断后的首要任务,是确定是否存在可能对儿童健康更重要的相关医学诊断。针对综合征性近视共同特征的临床病史可以在任何临床环境中进行,在评估幼儿高度近视时应被认为是必须采纳的。生物计量学评估在鉴别轴性近视和屈光性近视相关的前节发育异常方面具有重要意义。在病史采集和检查过程中存在疑问的,应进一步进行专业调查和多学科临床评估。如果儿童在初级保健环境中被确诊,则可能需要转诊到三级保健机构。

尽管使用低风险干预措施来减少轴向进展的儿童近视进展是合理的,但眼科从业者应该考虑到,目前缺乏此类干预措施对高度近视和综合征性近视儿童有效的证据。考虑到儿童高度近视的高度异质性,对于干预措施的反应很可能是各不相同的。当使用治疗性干预

措施时,建议密切监测屈光状态和眼轴长度。症状性和非症状性单基因近视的遗传异质性使得近视干预措施的随机临床试验既不实用也不太可能。为了在这种复杂的近视亚型中开发循证医疗的近视管理方法,在疾病登记的临床站点之间汇集结果数据可能是最佳选择。

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

致谢 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;感谢 Rebecca Weng 对本文翻译进行校对

声明 本文著者并未参与本次翻译过程

参考文献(略)

(收稿日期:2023-06-22 修回日期:2023-11-10)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再审稿的稿件,如 2 个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知识进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者,视为自行撤稿。

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为 2 条时本刊采用 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的形式,而不用 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写 1 次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“ $75.4 \text{ ng}/\text{L} \pm 18.2 \text{ ng}/\text{L}$ ”可以表示为“(75.4 \pm 18.2)ng/L”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 *A*。

根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH_2O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH_2O 与 kPa 的换算系数($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$, $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)。

(本刊编辑部)