

1%阿托品眼用凝胶治疗早期近视青少年后双眼调节功能变化*

陈西嘉,易虹,易姝[△]

(中国科学院大学重庆医院/重庆市人民医院眼科 400014)

[摘要] **目的** 观察 1%阿托品眼用凝胶治疗早期近视青少年后双眼调节功能变化情况。**方法** 选取在该院就诊的屈光度数在 $-0.50\sim-2.00$ D 的青少年 77 例共 149 只眼,滴用 1%阿托品眼用凝胶每晚 1 次,连续使用 6 个月后停药,共观察 1 年。根据用药前的调节反应将研究对象分为调节正常组、调节滞后组及调节超前组,用药后 2 周(基线)、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月测量各组的屈光度及眼轴长度,用药前、用药后 9 个月、12 个月测量各组的调节反应、调节幅度及调节灵敏度。**结果** 用药后 12 个月,调节滞后组等效球镜度较基线增加,差异有统计学意义($t=6.797, P<0.001$);而调节正常组和调节超前组等效球镜度与基线比较差异均无统计学意义($t=-1.874, P=0.065; t=0.119, P=0.905$)。3 组间各时间点眼轴长度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。用药前,调节滞后组和调节超前组的调节灵敏度均低于调节正常组,差异有统计学意义($P<0.05$);用药后 12 个月,调节正常组和调节超前组的调节灵敏度较用药前增加,差异有统计学意义($t=-2.237, P=0.037; t=-8.838, P<0.001$),同时调节超前组的调节反应趋于正常。**结论** 调节正常和调节超前的近视儿童使用 1%阿托品眼用凝胶比调节滞后者更能有效改善调节功能,控制近视度数增长。

[关键词] 阿托品眼用凝胶;早期近视;调节**[中图法分类号]** R778.11**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)02-0234-05

Changes of adolescent binocular regulatory function after 1% atropine eye gel in treating early myopia*

CHEN Xijia, YI Hong, YI Shu[△]

(Department of Ophthalmology, Chongqing Hospital, University of Chinese Academy of Sciences/Chongqing Municipal People's Hospital, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To observe the changes of adolescent binocular accommodative function after 1% atropine ophthalmic gel in treating early myopia. **Methods** A total of 149 eyes in 77 adolescents with the diopter ranging $-0.50\sim-2.00$ D treated in this hospital were included. 1% atropine eye gel was dripped once every night for 6 months, stopped after consecutive six months, and observed for 1 year. According to the accommodative response before medication, the study subjects were divided into the accommodative normal group, accommodative lag group and accommodative advance group. The diopter and the axial length of the eyes were measured in 2 weeks (baseline), 3, 6, 9, 12 months after the treatment. The accommodative response, accommodative amplitude and accommodative sensitivity of each group were measured before treatment, in 9, 12 months after treatment. **Results** In 12 months after treatment, the spherical equivalent in the accommodative lag group was increased compared with the base line, and the difference was statistically significant ($t=6.797, P<0.001$); but the spherical equivalent in the accommodative normal group and accommodative advance group had no statistical difference compared with the base line ($t=-1.874, P=0.065; t=0.119, P=0.905$). There was no statistical significant difference in the length of the eye axis at each time point among the three groups. Before medication, the adjustment sensitivity in the accommodative normal group and accommodative advance group were lower than that in the accommodative normal group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); after 12-month medication, the adjustment sensitivity in the accommodative normal group and accommodative advance group were increased compared with that before medication, and the difference was statistically significant ($t=-2.237, P=0.037; t=-8.838, P<0.001$), meanwhile the accommodative reaction in the accommodative advance group trended to normal. **Conclusion** Using 1% atropine eye gel

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科研项目(2016MSXM070)。 作者简介:陈西嘉(1975-),主治医师,本科,主要从事近视、斜视、

弱视的研究。 [△] 通信作者, E-mail: easybook@126.com。

in the myopia children with accommodative normal and advance can more effectively improve the accommodative function than the children with accommodative lag and control the increase of glasses power.

[Key words] atropine eye gel; early myopia; accommodation

我国青少年近视眼的患病率高,在世界上位居前列。但是,到目前为止,近视的病因尚未完全阐明^[1-2]。在治疗近视的药物中只有阿托品眼液被证实能有效控制近视进展^[3]。目前国内外就阿托品的研究仅限于不同浓度阿托品对近视控制作用的影响^[4-6]、阿托品导致眼球生物参数的改变^[7]及停用阿托品后近视反弹的现象^[8]。同时,有文献报道近视眼往往伴随着一系列调节功能的异常,如调节滞后量增加、调节灵敏度降低、调节不持久等,提示调节功能的下降与近视进展有一定联系。目前,鲜有报道阿托品治疗近视与调节功能的关系。本研究旨在观察阿托品治疗前后眼的调节功能是否会发生变化,怎样变化及与屈光度、眼轴长度的改变情况有无关联,从而更进一步了解阿托品控制近视增长的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7—12 月于本院斜视与小儿眼科门诊就诊的 6~12 岁近视儿童。纳入标准:(1)散瞳验光等效球镜度为 $-0.50 \sim -2.00$ D,顺规散光 < -1.00 D;(2)最佳矫正视力(BCVA) ≥ 1.0 ;(3)前房深度、眼底、眼压正常;(4)有正常的双眼单视、立体视功能。排除标准:(1)有眼部器质性病变;(2)存在全身系统疾病或父母患病理性近视;(3)任何类型的斜视;(4)曾配戴框架眼镜或隐形眼镜;(5)曾使用阿托品滴眼液或眼用凝胶;(6)严重过敏体质。本研究经医院伦理委员会同意(2019-068-01),所有入选患儿家长均知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

根据用药前的调节反应将所有研究对象分为调节正常组、调节超前组及调节滞后组。所有纳入对象行眼科常规检查(包括裸眼视力、最佳矫正远近视力、眼压、裂隙灯显微镜眼前节检查、眼底检查、看远及看近位点检查等),屈光状态检查,眼轴长度测量,调节幅度、调节灵敏度、调节反应测量。所有受试者均滴用 1%阿托品眼用凝胶(规格 5 g:50 mg)每晚 1 次,每次 1 滴,滴眼后压迫泪囊区 3 min,连续使用 6 个月,共观察 1 年。分别于用药后 2 周(基线)、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月测量各组的屈光度及眼轴长度。同时,分别于用药前、用药后 9 个月、12 个月测量各组的调节反应、调节幅度及调节灵敏度。观察期间,若患者近视度高于 1.00 D,让其配戴普通框架眼镜;若患者看近模糊,则配戴渐进多焦镜片。

1.2.2 屈光状态检查

先使用电脑自动验光仪(KR-800,日本 TOPCON

公司)进行客观屈光状态的检测,再应用全自动综合验光仪(RT-5100,日本 NIDEK 公司)测量所有受试者睫状肌麻痹状态下(因使用阿托品眼用凝胶)的主观验光,确定最终屈光度,即等效球镜度(柱镜的一半加上球镜),所有受试者的最佳矫正视力需达到 1.0。停药后检查屈光状态时,需先滴用复方托吡卡胺眼液(规格 1 mL:托吡卡胺 5 mg+盐酸去氧肾上腺素 5 mg)进行散瞳,每 10 分钟 1 次,每次 1 滴,共 3 次,约 30 min 后再行验光。每例近视儿童的检查过程均由同一位验光师完成。

1.2.3 眼轴长度测量

AL-Scan(日本 NIDEK 公司)测量眼轴长度,每人每只眼测量 6 次以上,选择其中的 6 次测量值(读数相差不超过 0.12 mm)取平均。

1.2.4 双眼调节幅度测量(负镜片法)

综合验光仪矫正被检者的屈光不正,将近视力卡放在被检者眼前 40 cm 的距离,让被检者注视所能看清视标的上一行视标,并保持视标清晰,以 -0.25 D 递增负镜片,直到被检者报告视标变模糊而不能恢复清晰。所加的负镜度数的绝对值加上 2.50 D 即是被检者的调节幅度。重复测量 3 次,取平均值。

1.2.5 双眼调节灵敏度测量

被检者戴远距矫正镜,使用 ± 2.00 D 反转拍,指导被检者注视 40 cm 处的近视标,先用 $+2.00$ D 放眼前,被检者阅读清晰时立即报告,并立即反转到 -2.00 D,直至字体清晰再反转,如此反复,记录 1 min 内完成的循环次数。重复测量 3 次,取平均值。

1.2.6 双眼调节反应测量(融像交叉柱镜法)

将交叉圆柱镜的负镜轴置于双眼前垂直位置并保持室内低照明,眼前 40 cm 处放十字交叉线卡片,患者如述横、竖线的清晰度相同,则调节反应等于调节刺激;报告竖线清楚,则调节反应大于调节刺激,为调节超前;横线清楚,则调节反应小于调节刺激,为调节滞后。重复测量 3 次,取平均值。 $+0.25 \sim +0.75$ D 为调节正常, $< +0.25$ D 为调节超前, $> +0.75$ D 为调节滞后。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间和组内不同时间点比较采用方差分析,同组数据治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验和 Fisher's 确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

共纳入近视儿童 77 例(149 眼),年龄 6~12 岁,

等效球镜度为 $-0.50 \sim -2.00$ D。其中调节正常组 21 例(40 只眼),调节超前组 24 例(47 只眼),调节滞后组 32 例(62 只眼),各组年龄、性别、屈光度、眼轴长

度及调节幅度差异均无统计学意义($P > 0.05$),调节反应、调节灵敏度差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组受试者基本情况比较

组别	n	性别(n)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	屈光度 ($\bar{x} \pm s$, D)	眼轴长度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	调节反应 ($\bar{x} \pm s$, D)	调节幅度 ($\bar{x} \pm s$, D)	调节灵敏度 ($\bar{x} \pm s$, cpm)
		男	女						
调节正常组	21	9	12	9.81 \pm 1.21	-1.20 \pm 0.27	23.82 \pm 0.53	0.43 \pm 0.18	13.38 \pm 0.64	5.32 \pm 0.70
调节超前组	24	7	17	9.70 \pm 1.40	-1.24 \pm 0.28	23.81 \pm 0.51	-1.09 \pm 0.24	13.15 \pm 0.93	3.11 \pm 0.80
调节滞后组	32	11	21	9.41 \pm 1.36	-1.25 \pm 0.29	23.76 \pm 0.72	1.24 \pm 0.31	13.05 \pm 0.90	3.31 \pm 0.79
χ^2/F		0.933		0.672	0.390	0.168	575.994	0.982	56.532
P		0.627		0.514	0.678	0.846	<0.001	0.379	<0.001

2.2 各组屈光度比较

3 组间各时间点等效球镜度差异均有统计学意义($P < 0.001$)。调节正常组各时间点等效球镜度比较差异有统计学意义($F = 28.06, P < 0.001$),两两比较显示用药后 3 个月、6 个月等效球镜度较基线减少($t = -7.205, P < 0.001; t = -9.720, P < 0.001$),停药后等效球镜度逐渐增加,用药后 12 个月时等效球镜度和基线比较差异无统计学意义($t = -1.874, P = 0.065$)。调节超前组各时间点等效球镜度比较差异有统计学意义($F = 22.539, P < 0.001$),两两比较显示用药后 3 个月、6 个月等效球镜度较基线减少($t = -6.152, P < 0.001; t = -7.641, P < 0.001$),停药后等效球镜度逐渐增加,用药后 12 个月时等效球镜度和基线比较差异无统计学意义($t = 0.119, P = 0.905$)。调节滞后组各时间点等效球镜度比较差异有统计学意义($F = 37.405, P < 0.001$),两两比较显示用药后 3 个月、6 个月等效球镜度和基线比较差异无统计学意义($t = -1.147, P = 0.256; t = -1.279, P = 0.204$),停药后等效球镜度逐渐增加,用药后 12 个月时等效球镜度较基线增加,差异有统计学意义($t = 6.797, P < 0.001$),见图 1。

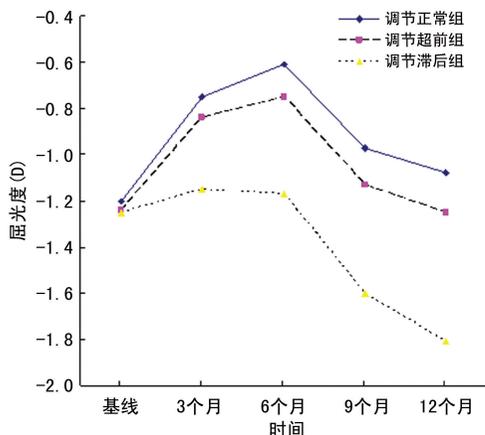


图 1 各组屈光度变化

2.3 各组眼轴长度比较

3 组间各时间点眼轴长度差异无统计学意义

($P > 0.05$)。调节正常组各时间点眼轴长度比较差异无统计学意义($F = 2.068, P = 0.087$),两两比较显示仅用药后 6 个月眼轴长度较基线缩短,差异有统计学意义($F = 4.436, P = 0.038$),停药后眼轴长度逐渐增长,用药后 12 个月时眼轴长度和基线比较差异无统计学意义($F = 0.000, P = 0.985$)。调节超前组各时间点眼轴长度比较差异无统计学意义($F = 1.500, P = 0.203$),用药后 3 个月、6 个月眼轴长度较基线缩短,但差异无统计学意义($F = 2.147, P = 0.146; F = 2.549, P = 0.114$)。调节滞后组各时间点眼轴长度比较差异无统计学意义($F = 1.247, P = 0.291$),用药后 3 个月、6 个月眼轴长度较基线无变化,停药后眼轴长度逐渐增长,但用药后 12 个月时眼轴长度和基线比较差异仍无统计学意义($t = -1.436, P = 0.154$),见图 2。

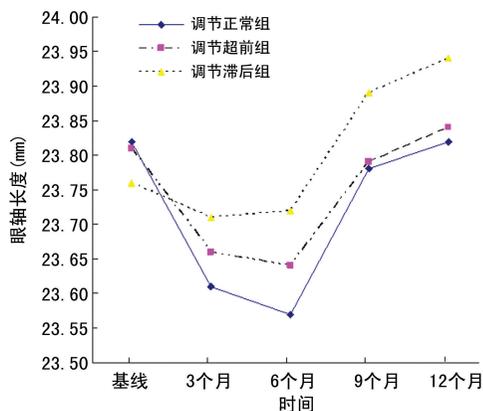


图 2 各组眼轴长度变化

2.4 各组调节反应比较

调节正常组调节反应仅用药后 9 个月与用药前比较差异有统计学意义($t = -3.279, P = 0.004$)。调节超前组用药后 9 个月、12 个月调节超前量均较治疗前减少,差异有统计学意义($t = -6.733, P < 0.001; t = -6.254, P < 0.001$)。调节滞后组用药后 9 个月调节滞后量较治疗前增加,差异有统计学意义($t = -6.613, P < 0.001$),但用药后 12 个月无明显变化

($t = -1.391, P = 0.174$), 见表 2。

表 2 各组不同时间的调节反应($\bar{x} \pm s, D$)

组别	用药前	用药后 9 个月	用药后 12 个月
调节正常组	0.43±0.18	0.57±0.17	0.36±0.14
调节超前组	-1.10±0.24	-0.64±0.42	-0.66±0.38
调节滞后组	1.24±0.31	1.46±0.31	1.32±0.27

2.5 各组调节幅度比较

调节正常组用药后 12 个月调节幅度较用药前增加, 差异有统计学意义($t = -2.969, P = 0.008$)。调节超前组用药后 9 个月、12 个月调节幅度与用药前比较差异无统计学意义($t = -0.609, P = 0.549; t = -0.131, P = 0.897$)。调节滞后组用药后 9 个月调节幅度较用药前下降, 差异有统计学意义($t = 2.116, P = 0.042$), 但用药后 12 个月无明显变化($t = 0.111, P = 0.913$), 见表 3。

表 3 各组不同时间的调节幅度($\bar{x} \pm s, D$)

组别	用药前	用药后 9 个月	用药后 12 个月
调节正常组	13.38±0.64	13.22±0.69	13.58±0.57
调节超前组	13.15±0.93	13.22±0.74	13.16±0.83
调节滞后组	13.05±0.90	12.84±0.82	13.04±0.91

2.6 各组调节灵敏度比较

调节正常组用药后 12 个月调节灵敏度较用药前增加, 差异有统计学意义($t = -2.237, P = 0.037$)。调节超前组用药后 9 个月、12 个月调节灵敏度较用药前增加, 差异均有统计学意义($t = -8.596, P < 0.001; t = -8.838, P < 0.001$)。调节滞后组用药后 9 个月调节灵敏度较用药前减少, 差异有统计学意义($t = 2.746, P = 0.01$), 但用药后 12 个月无明显变化($t = 0.207, P = 0.837$), 见表 4。

表 4 各组不同时间的调节灵敏度($\bar{x} \pm s, \text{cpm}$)

组别	用药前	用药后 9 个月	用药后 12 个月
调节正常组	5.32±0.70	5.28±0.54	5.60±0.68
调节超前组	3.11±0.80	4.45±1.02	4.65±1.12
调节滞后组	3.31±0.79	3.06±0.76	3.29±0.83

3 讨论

阿托品眼液不仅是临床上最早用于治疗近视的药物, 而且还是目前唯一经循证医学证实治疗近视的药物。meta 分析显示在 16 种儿童青少年近视防控方法中, 近视控制效果从高到低的前 3 位便是高浓度阿托品、中浓度阿托品和低浓度阿托品。但是阿托品控制近视发展的机制仍然不明^[9], 早期认为阿托品通过麻痹睫状肌、阻滞调节功能来发挥作用, 最近几年, 更多研究认为阿托品是通过非调节机制, 即抑制后极部巩膜重塑、延缓眼轴增长来实现的^[10-11]。同时, 大量学者认为近距离工作时, 调节功能异常导致的视网膜

离焦可能是近视发生、发展的因素之一^[12]。本研究将调节功能和眼轴长度相结合, 分别测量滴用 1% 阿托品眼用凝胶前后的屈光度、眼轴长度及调节功能(包括调节反应、调节幅度、调节灵敏度), 探讨调节状态是否影响 1% 阿托品眼用凝胶控制近视增长、眼轴延长的效果。

本次临床观察调节滞后组 62 眼, 明显多于调节正常组 40 眼和调节超前组 47 眼。阿托品对近视控制的应答率个体差异大。临床上观察到有一些患者使用阿托品后没有表现出近视控制作用, 有研究显示 45% 的儿童使用 0.05% 阿托品后近视 6 个月增加了 0.5 D 以上, 他们认为对阿托品治疗效果不佳患者的共性是: 年龄相对小, 父母双方均近视、近视程度较高。但这些研究均没有分析受试者的调节功能。本研究显示用药后 3 个月, 调节正常组和调节超前组的等效球镜度较基线明显减少。用药后 12 个月, 调节正常组和调节超前组的等效球镜度较基线无明显变化, 而调节滞后组的等效球镜度较用药前增加 -0.56 D, 调节正常组和调节超前组阿托品控制近视度数增长的效果优于调节滞后组。部分近视患儿对阿托品治疗无任何反应, 其原因很可能与该部分患儿本身的视功能异常(调节滞后)有关。这也为临床工作中预测阿托品的控制效果提供了依据。

阿托品停药后的反弹现象也一直是关注的重点, 本研究显示 3 组受试者停用阿托品后都存在不同程度的反弹, 停用后的前 3 个月最明显, 控制效果佳的调节正常组和调节超前组停药后反弹也最明显, 但是观察结束时调节正常组和调节超前组的近视度数仍明显低于调节滞后组。最近, 有研究显示逐渐减量的给药方式可以大大避免高浓度阿托品停药后的反弹效应^[13]。

阿托品对近视眼眼轴延长的控制作用有限。本研究虽然使用的是 1% 阿托品, 但 3 组用药前后眼轴长度均无差异, 这可能与本研究用药时间较短有关。此外, 本研究仅发现 1 例过敏性结膜炎, 无青光眼、白内障、视网膜损伤等严重并发症。

阿托品对调节功能的影响, 目前的研究仅局限于调节幅度的变化^[5-6], 对于调节反应和调节灵敏度的影响, 目前尚无报道。本研究显示阿托品治疗后不会引起调节功能的紊乱, 包括调节幅度、调节灵敏度的下降或者调节滞后量的增加; 相反, 调节正常组滴用阿托品后还出现了调节幅度的增加、调节更灵敏, 调节超前组滴用阿托品后虽然没有增加调节幅度, 但是调节灵敏度提升, 调节反应趋于正常。由此推测这很可能是调节正常组、超前组控制近视度数增长比调节滞后组更加有效的的原因, 该情况与接触镜^[14]、角膜塑形镜^[15]通过改善调节功能控制近视加深的机制类似。

本研究的优势在于将调节功能和眼轴长度相结合, 分别测量滴用 1% 阿托品眼用凝胶前后的屈光度、

眼轴长度及调节功能(包括调节反应、调节幅度、调节灵敏度)。但是也存在一些问题,如样本量不够大,还有本研究仅观察了 1 年,1 年后近视进展及眼轴延长的情况不明。此外,阿托品的使用方式仍是突然停药,逐渐减量是否能避免近视的反弹,这些均需进一步探讨。

参考文献

- [1] MORGAN I G, FRENCH A N, ASHBY R S, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62: 134-149.
- [2] BULLIMORE M A, RICHDAL K. Myopia control 2020: where are we and where are we heading[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020, 40(3): 254-270.
- [3] ZHAO C, CAI C, DING Q, et al. Efficacy and safety of interventions to control myopia progression in children: an overview of systematic reviews and meta-analyses[J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 478.
- [4] WEI S, LI S M, 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.
- [5] YAM J C, JIANG Y, TANG S M, 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.
- [6] 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.
- [7] LI F F, KAM K W, ZHANG Y, et al. Differential effects on ocular biometrics by 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine: low-concentration atropine for myopia progression study[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(12): 1603-1611.
- [8] YAM J C, LI F F, 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.
- [9] WU P C, CHUANG M N, CHOI J, et al. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control[J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(1): 3-13.
- [10] CHIANG S T, TURNBULL P R K, PHILLIPS J R. Additive effect of atropine eye drops and short-term retinal defocus on choroidal thickness in children with myopia[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18310.
- [11] ZHAO F, ZHANG D, ZHOU Q, et al. Scleral HIF-1 α is a prominent regulatory candidate for genetic and environmental interactions in human myopia pathogenesis[J]. *EBioMedicine*, 2020, 57: 102878.
- [12] SAH R P, RAMASUBRAMANIAN V, REED O, et al. Accommodative behavior, hyperopic defocus, and retinal image quality in children viewing electronic displays[J]. *Optom Vis Sci*, 2020, 97(8): 628-640.
- [13] ZHU Q, TANG Y, GUO L, et al. Efficacy and safety of 1% atropine on retardation of moderate myopia progression in Chinese school children[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(2): 176-181.
- [14] CHENG X, XU J, BRENNAN N A. Accommodation and its role in myopia progression and control with soft contact lenses[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2019, 39(3): 162-171.
- [15] BATRES L, PERUZZO S, SERRAMITO M, et al. Accommodation response and spherical aberration during orthokeratology[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(1): 117-127.

(收稿日期: 2021-05-22 修回日期: 2021-10-11)