

0.01%阿托品滴眼液控制近视发展的临床进展

高燕¹, 霍昭², 邵婷¹

¹延安大学, 陕西 延安

²延安大学附属医院眼科, 陕西 延安

Email: 876181327@qq.com

收稿日期: 2021年2月8日; 录用日期: 2021年2月28日; 发布日期: 2021年3月9日

摘要

近些年来, 随着各种电子产品的普及以及学业的日渐繁重, 青少年长时间不恰当的用眼习惯, 青春期又处于视觉系统发育的重要阶段, 使得近视的发生年龄逐年下降, 近视已经成为了影响中国乃至全世界青少年生理与心理健康的重要影响因素。在近视的发病率的研究中, 青少年组的数据尤其引人关注。近些年来, 医学界乃至与国家层面, 注重青少年的近视发展, 防止其进展为高度近视, 从而减少高度近视带来的一系列不良后果。目前, 减缓青少年近视进展的方法众多, 其中角膜塑形镜是这方面的热点。随着人们对近视防控研究的深入, 0.01%阿托品滴眼液控制近视发展的效果也值得世界认可。本文主要就目前0.01%阿托品滴眼液延缓青少年近视发展的机制和目前的研究成果进行综述。

关键词

阿托品, 近视, 角膜塑形镜

Clinical Progress of 0.01% Atropine Eye Drops in Controlling the Development of Myopia

Yan Gao¹, Zhao Huo², Ting Shao¹

¹Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Ophthalmology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Email: 876181327@qq.com

Received: Feb. 8th, 2021; accepted: Feb. 28th, 2021; published: Mar. 9th, 2021

Abstract

In recent years, with the popularity of various electronic products and the increasingly heavy academic problems, teenagers have long improper eye use habits, and adolescence is in an important stage of visual system development, which makes the age of myopia decline year by year. Myopia has become an important factor affecting the physical and mental health of teenagers in China and even the world. In the study of the incidence rate of myopia, the data of the adolescent group are particularly interesting. In recent years, the medical community and even the national level, pay attention to the development of juvenile myopia, prevent its progress to high myopia, so as to reduce a series of adverse consequences of high myopia. At present, there are many ways to slow down the progress of juvenile myopia, among which orthokeratology is a hot spot. With the in-depth study of myopia prevention and control, the effect of 0.01% atropine eye drops on myopia development is also worthy of world recognition. This article mainly reviews the mechanism and current research results of 0.01% atropine eye drops in delaying the development of juvenile myopia.

Keywords

Atropine, Myopia, Orthokeratology

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近视作为公认的世界三大疾病之一，是目前全世界最常见的眼部问题之一。近年来，近视的发生率逐年上升，预计至本世纪中叶，近视的发生率将高达 50% [1]。与正常人相比，无论是否为高度近视，近视患者均易发生各种复杂且愈后不良的并发症，如常见的视网膜脱离、撕裂、黄斑裂孔、黄斑出血甚至新生血管。而青少年的生长发育情况又决定了其近视情况的进展性。如何延缓青少年近视的发展、减少高度近视的发生率与致盲率是目前的难题之一。2012 年新加坡有一项研究指出：使用 0.01%阿托品滴眼液可有效降低近视的发展[2]，引发了全球对于低浓度阿托品滴眼液的兴趣。各项研究表明，使用万分之一阿托品滴眼液控制近视是有效的，但目前为止，该药物具体作用机制还在研究之中，本文主要从万分之一阿托品滴眼液控制近视的临床效果、对眼压和瞳孔的影响、对调节功能的影响、安全性等多个方面加以探讨。现报告如下。

2. 临床效果

有学者选取近视进展最快阶段(8~15 岁)青少年为样本，将佩戴角膜塑形镜为一组，另一组白天使用普通框架眼镜，夜晚使用 0.01%阿托品为滴眼液，单独使用单焦框架眼镜为一组，将三组进行对比，综合受试者与近视相关的生物学参数，如视力、眼轴长度、角膜曲率、等效屈光度“等效屈光度(D) = 球镜(D) + 柱镜(D)/2”等数据分析发现：三种对近视治疗的方法中，最不利于近视控制的是框架眼镜、低浓度阿托品滴眼液控制近视的效果居中。最好的是角膜塑形镜。单独使用万分之一阿托品滴眼液可有效控制青少年眼轴长度的增长，从而减少高度近视的发生率[3]。

也有研究者研究角膜塑形镜联合低浓度阿托品滴眼液的使用[4] [5], 共同控制近视发展的效果, 将佩戴角膜塑形镜联合睡前用药为实验组, 单纯佩戴 OK 镜为对照组。结果发现: OK 镜联合万分之一阿托品的治疗对于减缓近视发展和眼轴增长方面, 效果大于单纯佩戴角膜塑形镜[6]。

同时有研究表明参加一定的户外活动联合 0.01%阿托品滴眼液控制近视的效果优于万分之一阿托品的治疗效果[7], 户外运动联合药物治疗可有效缓解眼轴的增长, 户外运动中, 阳光可使瞳孔缩小, 景深增加, 更主要的是, 日光可促进大脑分泌一种物质, 这种物质可以抑制眼轴的增长, 从而抑制近视发展。

作为眼科常用的睫状肌麻痹剂, 阿托品是一种非选择性的毒蕈碱受体(胆碱能 M 型受体)拮抗剂, 目前认为其控制近视的原因并不是放松调节, 而是作用于视网膜和巩膜, 通过作用 M1 和 M4 受体来实现。其抑制眼球增长的原理主要是通过调节存在于视网膜、脉络膜、巩膜的肌原性受体[8]。

3. 眼压和瞳孔大小

有不少学者通过观察发现, 使用万分之一阿托品滴眼液治疗近视的青少年, 与未使用低浓度阿托品滴眼液患者相比, 其眼压是稳定的[9]。有学者在用低浓度阿托品控制近视一段时间后发现, 低浓度阿托品组的瞳孔直径大于镜框镜片组, 但与角膜塑形镜组无显著差异[10]。阿托品是眼科常用的一种睫状肌麻痹药, 长期使用会产生瞳孔变大的副作用, 一些学者经过调查研究, 发现, 使用低浓度阿托品造成的瞳孔散大, 只有极少的患者会产生影响生活的轻微表现。且这些症状可以通过简单的方法解决。

4. 对调节功能的影响

镜框组和角膜塑形镜组的调节幅度大于 0.01%阿托品组, 但镜框组与 OK 镜组之间的调节幅度没有明显的差别。框架眼镜组和角膜塑形镜组的调节灵敏度高于使用阿托品滴眼液组[10] [11]。阿托品是 M-胆碱能受体阻滞剂的一种。它可以选择性阻断神经节后胆碱能纤维神经支配的效应器。放松紧张的睫状肌从而降低晶体的曲率, 缓解青少年瞳孔括约肌和睫状肌的痉挛。低浓度的阿托品是毒蕈碱受体拮抗剂, 可以使受试者的平滑肌(睫状肌)麻痹, 从而改变受试者的调节功能。

5. 安全性

在动物实验中, 在硫酸阿托品对视网膜光线异常敏感试验结果表明: 使用 0.01%硫酸阿托品的大鼠视网膜中大鼠丙二醛(MDA)、大鼠总超氧化物歧化酶(T-SOD)、大鼠谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)和大鼠过氧化氢酶(CAT)的含量与未使用低浓度阿托品滴眼液的大鼠没有明显的差异。一项硫酸阿托品对急性眼刺激的动物试验结果发现: 在给家兔低浓度阿托品以及观察期时, 家兔角膜、结膜、虹膜均与正常无显著差别, 眼部无水肿, 无分泌物增多、分泌物黏稠等症状[12]。大量动物实验结果说明表明, 长期使用 0.01%阿托品滴眼液是安全的。

在控制青少年近视发展过程中, 也有研究者观察到, 因使用的阿托品浓度较低, 所以阿托品本省会引发的畏光、过敏性结膜炎等不良反应较少, 安全性较高, 同时可有效改善眼部的循环系统, 解除患者眼部血管痉挛等状况, 进而减缓近视程度, 临床效果较显著[13]。

6. 讨论

目前, 治疗近视的方法非常多, 如多焦眼镜、角膜塑形镜、屈光手术、视觉训练、药物治疗(M 受体拮抗剂、N 受体拮抗剂、多巴胺受体激活剂等)。药物治疗中, 除毒蕈碱受体拮抗剂的其他药物均缺乏人体随机对照实验, 且目前动物实验采取的均是 FDM (形觉剥夺性近视)模型, 有一定的局限性。

阿托品是 G 蛋白耦合肌肉受体的拮抗剂, 目前在近视的药物治疗中占有非常重要的位置。过去人们认为阿托品治疗近视的原因是通过调节患者的调节功能影响从而控制近视的发展, 但随着人们对药物治疗

近视的认识越来越深刻, 目前研究表明阿托品并不是通过调节机制来控制近视的发展。国外一项动物实验结果表明阿托品主要通过调节视网膜、脉络膜和巩膜的肌源性受体来控制近视的发展[14]。与正常眼相比, 动物实验的近视眼增加了 RGS2 mRNA 和蛋白在巩膜表达的水平。而阿托品可抑制 RGS2 mRNA 和蛋白质表达在巩膜的表达。同时褪黑素受体激活时, 可促进眼球的生长, 夜间使用阿托品可造成巩膜成纤维细胞中褪黑素水平下降, 抑制眼轴的进展。阿托品可促进近视视网膜多巴胺的分泌, 而多巴胺可以抑制眼轴的增长[15]。眼轴增长是决定近视增长程度至关重要的因素。

阿托品是睫状肌麻痹剂, 可以调节瞳孔大小。在对瞳孔影响大小的研究中, 0.01%阿托品滴眼液远远小于其他较高浓度的阿托品, 虽然有实验表明, 长时间使用低浓度阿托品治疗近视可使受试者瞳孔大于未使用低浓度阿托品的受试者, 但只有极少数受试者会出现瞳孔变大而产生副作用, 如晨起畏光、炫光等, 可通过佩戴遮阳帽、眼镜解决。

青少年在视觉发育过程中, 常见有用眼过度而引起的假性近视, 此时, 睫状肌处于紧张状态, 若是不能及时放松眼外肌和睫状肌, 假性近视若不及时给予干预, 就会转变为真性近视, 而睫状肌麻痹剂可以改善假性近视, 使受试者眼部处于放松状态, 从而使给予 0.01%受试者的调节幅度与调节灵敏度变小。

阿托品容易发生抗 M 胆碱样副作用, 长期使用会发生过敏反应, 在医学工作中可以发现, 1%硫酸阿托品眼膏眼部用药后会产生黏膜、皮肤干燥、发热、面部潮红、心动过速等现象, 少数人也可出现眼睑发痒、红肿等结膜刺激症状, 有研究表明, 0.01%、0.1%、0.5%的阿托品滴眼液在控制近视发展的效果上, 并无明显差别, 且低浓度阿托品滴眼液在控制近视方面与其他组相比, 有更好的稳定性。但低浓度(0.01%)的阿托品与较高浓度(0.1%、0.5%)的阿托品相比, 副作用与安全性有明显的统计学差异[16]。所以选用万分之一阿托品滴眼液治疗近视相对安全且效果明显。

近来有研究表明, 由于近视无法治疗, 近视对青少年的危害不仅仅局限于视网膜脱离、黄斑裂孔等生理性危害, 更对青少年的心理健康产生巨大影响。有研究显示, 近视的青少年更容易产生焦躁、抑郁的状态。所以, 延缓青少年的近视发展是我们眼科医生关注的焦点, 近视的病因多种多样, 可能有遗传因素、环境因素、饮食结构等等, 使用低浓度阿托品滴眼液治疗近视, 其临床效果可观, 安全性佳, 是疗效与安全性的最佳平衡, 可成为广大眼科医生选用的治疗方式之一, 联合角膜塑形镜与发育期间适当的课外活动, 可更有效地控制近视的发展。

参考文献

- [1] Holden, B.A., Fricke, T.R., Wilson, D.A., *et al.* (2016) Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, **123**, 1036-1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
- [2] Chia, A., Chua, W.-H., Cheung, Y.-B., Wong, W.-L., Lingham, A., Fong, A. and Tan, D. (2012) 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). *Ophthalmology*, **119**, 347-354. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.07.031>
- [3] 孟瑞. 0.01%阿托品控制近视进展有效性分析[J]. 中外医疗, 2020, 39(1): 96-98.
- [4] 高璨然. 0.01%阿托品联合角膜塑形镜减缓近视儿童眼轴延长效果的 Meta 分析[J]. 实用医药杂志, 2020, 37(3): 214-218+222.
- [5] 朱显丰, 何涛, 王捷嫒, 周晓伟. 0.01%阿托品滴眼液联合角膜塑形镜控制青少年高度近视效果观察[J]. 中国乡村医药, 2020, 27(3): 3-4.
- [6] 罗妍, 罗武强, 陆鹏飞, 毛合娟, 韦蝶凤, 黄燕燕. 角膜塑形镜联合 0.01%阿托品滴眼液对青少年中低度近视的控制疗效[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(1): 47-52.
- [7] 吕月娥, 熊永强, 林琳, 童林利, 林春堤. 户外活动联合 0.01%阿托品滴眼液对学龄儿童近视发展的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(2): 335-338.
- [8] Khanal, S., Rathod, S.N. and Phillips, J.R. (2020) The Acute Effect of Atropine Eye Drops on the Human Full-Field Electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*.

<https://doi.org/10.1007/s10633-020-09806-8>

- [9] Cheng, J.Y., Yang, Y.J., Kong, X.H., Zeng, L., Chen, Z., Xu, J.J. and Zhang, C.R. (2020) 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. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **16**, 735-740. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S265945>
- [10] 钟梅, 吕勇, 符爱存, 张俊杰, 魏丽, 赵兵新, 王卫群. 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(7): 540-545.
- [11] 刘真, 王甲, 李广林. 0.01% 阿托品对青少年近视调节参数的影响[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2019, 21(12): 942-946.
- [12] 肖云峰, 盛惟, 刘剑. 0.01% 硫酸阿托品滴眼液对实验动物眼部的安全性评价研究[J]. 北方药学, 2020, 17(7): 143-144+196.
- [13] 何良波. 0.01% 阿托品滴眼液治疗青少年近视的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(32): 113-114.
- [14] Chiang, S.T.-H., Turnbull, P.R.K. and Phillips, J.R. (2020) Additive Effect of Atropine Eye Drops and Short-Term Retinal Defocus on Choroidal Thickness in Children with Myopia. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 18310. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75342-9>
- [15] 刘凌, 张美霞. 近视的药物治疗[J/OL]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021: 1-7. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1437.R.20210108.1021.002.html>, 2021-02-06.
- [16] Zhao, Y., Feng, K., Liu, R.-B., Pan, J.-H., Zhang, L.-L., Xu, Z.-P. and Lu, X.-J. (2019) Atropine 0.01% Eye Drops Slow Myopia Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Ophthalmology*, **12**, 1337-1343. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.08.16>