

阿托品在青少年近视防控中的应用

邢冬霞¹, 吴炜纲², 李才锐^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院眼科, 云南 大理

收稿日期: 2023年2月16日; 录用日期: 2023年3月8日; 发布日期: 2023年3月20日

摘要

近视是导致儿童青少年致盲的主要原因, 目前全世界尚没有发现可以治愈近视的方法, 但我们可以采取干预措施来预防或延缓近视的发生或进展, 尽可能减少高度近视人群及其相关并发症, 让更多的儿童青少年拥有视力, 不致于发生失明。故寻找行之有效的近视防控措施十分必要, 而低浓度阿托品作为延缓近视进展的主要药物, 对其进行深入研究极其重要。该综述就低浓度阿托品滴眼液在延缓近视进展中的作用机制、临床应用及其不良反应进行详细阐述。

关键词

阿托品, 近视, 作用机制, 临床应用

Application of Atropine in Prevention and Control of Myopia in Adolescents

Dongxia Xing¹, Weigang Wu², Cairui Li^{2*}

¹Dali University School of Clinical Medicine, Dali Yunnan

²Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 16th, 2023; accepted: Mar. 8th, 2023; published: Mar. 20th, 2023

Abstract

Myopia is the main cause of blindness among children and adolescents. At present, there is no method to cure myopia in the world, but we can take intervention measures to prevent or delay the occurrence or progress of myopia, reduce the number of people with high myopia and its related complications as much as possible, so that more children and adolescents can have vision

*通讯作者。

without blindness. Therefore, it is necessary to find effective measures to prevent and control myopia. As the main drug to delay the progress of myopia, it is extremely important to conduct in-depth research on low concentration atropine. In this review, the mechanism, clinical application and adverse reactions of low concentration atropine eye drops in delaying the progress of myopia were described in detail.

Keywords

Atropine, Myopia, Action Mechanism, Clinical Application

Copyright © 2023 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

近视是儿童青少年最常见的眼病,在《国际疾病分类》中[1]指出,近视是指人的眼睛处于自然放松状态时,外界平行光线通过眼的屈光介质进入眼内,物象聚焦在视网膜之前的一种屈光状态。在过去的几十年里,全世界儿童青少年近视人群呈现迅猛增长趋势,由于学习方式不同,在东亚地区青年人发生近视的人数最多,大约占80%~90% [2],预测到21世纪中期全世界近视人口将接近48亿,这意味着在今后的30年里,有50%的儿童青少年将发生近视[3]。近视不仅是全世界问题,更是我国目前急需解决的一项任务[4],主要的原因是它严重影响儿童青少年的身心健康,是导致儿童青少年视力下降最主要的原因,研究发现,发生近视的年龄越小,近视进展速度就越快,且越容易发展为高度近视,容易合并青光眼、白内障、黄斑病变、视网膜脱离以及脉络膜新生血管等并发症[5]。目前用于延缓近视进展的干预措施主要包括增加户外活动、光学方法和药物等。近些年来药物干预已经逐渐成为近视防控的主要手段之一。低浓度阿托品滴眼液作为近视防控的首选药物,不仅延缓近视效果显著,而且长期用药风险小,因此近年来在医学领域一直被研究和讨论[6]。

2. 阿托品作用机制

阿托品作为非选择性的毒蕈碱受体拮抗剂,在眼科常用于散瞳和麻痹睫状肌。当前阿托品用于延缓近视的具体机制尚不明确,主要有以下几种说法。

2.1. 非调节性机制途径

最早期学者认为近视是人们长时间用眼导致睫状肌痉挛、调节紧张所致,因此提出阿托品是通过麻痹睫状肌,放松调节来控制近视的[7]。有研究发现,用手术破坏哺乳动物睫状神经节,使其不能发挥眼的调节功能,仍然不能阻止其近视的发生。随后研究者通过建立哺乳动物近视模型,发现阿托品能够有效预防雏鸡的形觉剥夺性近视,因雏鸡的睫状肌是横纹肌,而横纹睫状肌是由尼古丁受体而不是毒蕈碱受体神经支配,即调节不受阿托品影响,因此表明阿托品不是完全通过阻断调节来延缓近视进展,而是通过非调节性机制途径(尼古丁受体途径)来减缓近视进展[8]。

2.2. 视网膜作用

近年来更多的科学研究认为阿托品主要作用于视网膜和巩膜上的M1和M4受体,通过抑制后极部

的巩膜重塑延缓眼轴增长[9]。Arumugam 等[10]用树鼯作为实验对象,分别选用高选择性 M1 受体拮抗剂 MT-3 和 M4 受体拮抗剂 MT-7 作为玻璃体腔注射药物,结果发现阿托品对树鼯近视模型有控制效果。有研究发现在透镜诱导性近视小鼠的视网膜中 γ -氨基丁酸转运蛋白 1 的水平升高,经过阿托品治疗后其水平明显下降,提示 γ -氨基丁酸转运蛋白 1 可能参与了阿托品控制近视的过程[11]。McBrien 等[12]认为阿托品作用于视网膜,促进多巴胺释放,多巴胺能通过 D2 受体控制动物眼睛的生长,阿托品可能对眼睛生长有抑制作用。确实在近视动物模型实验中也发现使用多巴胺受体激动剂能减少近视的进展,提示多巴胺参与近视的调节,Sen Zhang [13]等发现多巴胺受体 1 (DR1)激动剂 SKF38393 可以抑制形觉剥夺性近视的发生,主要是通过多巴胺受体药物与视网膜 DRs 的直接相互作用来诱导该效应发生。另外, Carr 等[14]研究发现在阿托品控制形觉剥夺性近视(Form-Deprivation Myopia, FDM)的过程中,一氧化氮(Nitric Oxide, NO)可能发挥了非常重要的作用,它主要依赖剂量的方式起作用。

2.3. 脉络膜和巩膜作用

脉络膜是位于视网膜和巩膜之间的眼睛结构,研究表明可以机械地调节脉络膜的厚度,来调整视网膜到眼睛的焦平面,以响应施加的视神经离焦,因此在正视化中发挥积极作用[15]。最近一项研究表明[16]在豚鼠试验中发现阿托品可以增加脉络膜的血流灌注,减少巩膜缺氧,抑制近视发展。Zhu [17]等发现阿托品可以抑制近视相关的脉络膜变薄。有研究发现[18]阿托品消除了近视眼远视离焦信号引起的脉络膜变薄,而且不改变基线脉络膜厚度。部分研究发现阿托品对近视眼发展的抑制作用可能发生在巩膜部位,有研究表明[19]阿托品可以降低小鼠体外巩膜成纤维细胞的增殖,增加了雏鸡[20]和小鼠[21]模型的近视眼巩膜纤维层的厚度,另外,有研究表明[22]阿托品可以通过减少鸡全巩膜和分离巩膜软骨细胞中糖胺聚糖的合成减少了细胞外基质的产生。

综上所述,目前阿托品控制近视的机制仍不明确,主要认为阿托品用于近视控制可能不是通过单一途径发挥作用的,有研究表明阿托品是通过作用于一系列神经递质[23],引起视网膜信号级联反应,使脉络膜和巩膜纤维层的厚度发生改变,促使脉络膜血管扩张,增加脉络膜血流,从而抑制眼轴增长。

3. 临床应用

低浓度阿托品滴眼液的应用

早在 1988 年国内胡诞宁教授就提出长期使用 1%阿托品滴眼液对降低屈光度、提高视力有确切效果,但是其不良反应非常明显,正是由于这些不良反应的存在,再加上近视防控的主要对象是儿童青少年,需要长期使用,因此限制了高浓度阿托品在临床的应用及推广[9]。1999 年 Shih 等[24]开始用 0.5%、0.25%、0.1%低浓度阿托品滴眼液和托吡卡胺对照组做实验,选用 200 名 6~13 岁的近视儿童,经过 2 年的随访观察发现 0.5%、0.25%、0.1%阿托品治疗组和对照组近视进展分别为 0.04 ± 0.63 D/Y、 0.45 ± 0.55 D/Y、 0.47 ± 0.91 D/Y 和 1.06 ± 0.61 D/Y,结果提示不同低浓度阿托品均可在一定程度上控制近视进展,而且其中以 0.5%阿托品治疗组的效果最佳,发现阿托品控制近视的效果有浓度依赖性。

新加坡的 ATOM1 试验[25],是一项前瞻性随机双盲研究,该研究纳入 346 名屈光度介于-1.00 D 和 -6.00 D 之间的 6~12 岁儿童,治疗组每晚使用 1%阿托品滴眼液 1 次,对照组使用安慰剂,结果发现高浓度阿托品滴眼液近视控制效果很好,即治疗组(1%阿托品组)和对照组 1 年时近视平均进展为 -0.03 ± 0.50 D、 -0.76 ± 0.44 D;治疗组眼轴较前轻微减少了 0.14 ± 0.28 mm,而对照组眼轴平均延长 0.20 ± 0.30 mm。2 年时近视平均进展为 -0.28 ± 0.92 D、 -1.20 ± 0.69 D;眼轴增长分别为 -0.02 ± 0.35 mm、 0.38 ± 0.38 mm。研究表明,在 2 年后治疗组中 65.7%近视进展小于 0.50 D,13.9%近视进展大于 1.0 D;而对照组中 16.1%和 63.9%近视进展分别小于 0.50 D 和大于 1.0 D;提示 1%高浓度阿托品滴眼液可以明显控制近视。Chia

团队在 2012 年的 ATOM2 试验[26]分别改用了 0.5%、0.1%和 0.01%3 种不同低浓度阿托品滴眼液对中低度近视患者进行治疗,用药 2 年后停药 1 年,发现不同浓度治疗组近视进展分别为 -0.3 ± 0.60 D、 -0.38 ± 0.60 D、 -0.49 ± 0.63 D,其中 0.01%组的平均眼轴长度变化为 $(0.19 \pm 0.18\text{mm})$ 小于 0.1%组 $(0.24 \pm 0.21 \text{ mm})$ 和 0.5%组 $(0.26 \pm 0.23 \text{ mm})$,提示在长达 5 年的研究结果看来,与高浓度阿托品滴眼液相比,最低浓度阿托品滴眼液(0.01%阿托品滴眼液)控制近视效果仍明显,并且近视反弹少,几乎无其他不良反应。

Yam 团队使用 0.05%、0.025%和 0.01%不同低浓度阿托品滴眼液进行的一项随机双盲对照试验,研究发现,在试验的第一阶段[27],发现 0.05%、0.025%、0.01%阿托品治疗组和对照组中等效球镜度进展分别为 -0.27 ± 0.61 D、 -0.46 ± 0.45 D、 -0.59 ± 0.61 D 和 -0.81 ± 0.53 D ($P < 0.001$),近视进展降低了 67%、43%和 27%;眼轴改变分别为 $0.20 \pm 0.25 \text{ mm}$ 、 $0.29 \pm 0.20 \text{ mm}$ 、 $0.36 \pm 0.29 \text{ mm}$ 和 $0.41 \pm 0.22 \text{ mm}$ ($P < 0.001$),眼轴长度延长分别降低了 51%、29%和 12%。表明不同浓度阿托品滴眼液均能有效控制近视,且 0.05%阿托品滴眼液效果优于 0.01%和 0.025%阿托品滴眼液;在试验的第二阶段[28],0.05%、0.025%和 0.01%阿托品治疗组中两年等效球镜度进展分别为 -0.55 ± 0.86 D、 -0.85 ± 0.73 D 和 -1.12 ± 0.85 D ($P = 0.015$, $P < 0.001$);两年眼轴改变分别为 $0.39 \pm 0.35 \text{ mm}$ 、 $0.50 \pm 0.33 \text{ mm}$ 和 $0.59 \pm 0.38 \text{ mm}$ ($P = 0.04$, $P < 0.001$)。结果表明 0.05%和 0.025%阿托品滴眼液控制近视效果第二阶段与之前相似,而 0.01%阿托品滴眼液近视控制效果较第一阶段更好,但是在两年试验的总时间里仍然是 0.05%阿托品滴眼液治疗组近视控制效果最佳。因本次试验观察时限为 2 年,时间较短,试验第二阶段发现 0.01%阿托品滴眼液控制近视效果较第一阶段更佳,其与 ATOM 试验结果相似,针对需要长期使用低浓度阿托品滴眼液延缓近视的青少年儿童,从长远利益来看,0.01%低浓度阿托品滴眼液可能是更好的选择。

郑州大学第一附属医院 Fu 等[29]进行一项低浓度阿托品滴眼液延缓近视进展的研究,对 6~14 岁屈光度为 -1.25 D~ -6.00 D 的 400 名近视儿童进行分组,随机分为 0.02%、0.01%阿托品治疗组和对照组(普通框架眼镜组),进行为期 1 年的观察,其屈光度改变分别为 -0.38 ± 0.35 D、 -0.47 ± 0.45 D 和 -0.70 ± 0.60 D;眼轴延长分别为 $0.30 \pm 0.21 \text{ mm}$ 、 $0.37 \pm 0.22 \text{ mm}$ 和 $0.46 \pm 0.35 \text{ mm}$ 。结果发现 0.02%、0.01%阿托品滴眼液均能有效控制近视进展和延缓眼轴增长,且 0.02%阿托品滴眼液效果优于 0.01%阿托品滴眼液。

李静一[30]等通过 0.01%阿托品滴眼液对学龄期儿童近视防控作用进行研究,结果发现 0.01%阿托品滴眼液能有效延缓近视进展。此外, Huang J 等[31]针对 30 项控制儿童近视疗效研究的随机对照试验进行了一项 meta 分析,结果发现高、中、低浓度阿托品滴眼液均在减缓近视进展方面具有显著优势。

4. 不良反应

大多数研究表明,使用低浓度阿托品滴眼液可引起视近困难、瞳孔散大、畏光、反弹等不良反应。其中视近困难主要是由于阿托品麻痹睫状肌造成调节功能障碍所致;另外,它可以麻痹瞳孔括约肌,使瞳孔散大,在光亮环境中引起畏光[32]。Yam 团队[27] [28]发现在使用 0.05%、0.025%、0.01%阿托品滴眼液后 2 周时畏光患者分别达到 31.2%、18.5%和 5.5%,2 周后基本稳定,1 年时随着患者逐渐适应,畏光患者分别为 7.8%、6.6%和 2.1%;而几乎所有使用 0.05%、0.025%和 0.01%低浓度阿托品滴眼液患者均不出现视近模糊,不需要佩戴渐变眼镜辅助治疗。Fu 等[29]团队研究表明,使用 0.02%与 0.01%阿托品滴眼液 4 月内,近视儿童调节力降低,两组阿托品组有显著差异,但是在 8 月、12 月随访时,发现调节力轻微提升,无明显差异;而瞳孔直径在 4 月内改变无差异,在 8 月、12 月随访时,发现瞳孔直径无改变;1 年总体观察结果,使用 0.02%与 0.01%阿托品滴眼液调节幅度和瞳孔直径改变无显著差异。Cooper 等[33]发现 0.02%阿托品滴眼液是不引起临床症状的上限浓度。Kaymak [34]等研究极低浓度阿托品(0.01%、0.005%和 0.001%)对大学生瞳孔直径和调节力的 1 天效果,发现 0.01%、0.005%阿托品组对瞳孔散大和调节力在临床上有显著的影响,而 0.001%阿托品对于瞳孔直径几乎不影响。国内研究学者张艳玲等[35]研

究发现使用 0.01%低浓度阿托品滴眼液会影响儿童调节功能, 导致视疲劳明显。

另外, 有研究表明[36]阿托品滴眼液滴眼会对角膜细胞产生毒性作用, 尤其是阿托品浓度在 0.03%以上, 对人角膜上皮细胞和内皮细胞的毒性作用明显。阿托品可抑制腺体的分泌, 长期使用会抑制泪腺的分泌, 导致干眼的发生。Zhao 等[37]发现与对照组相比, 使用 0.01%阿托品滴眼液治疗后的儿童泪液分泌不足。

总而言之, 阿托品的不良反应与其浓度息息相关, 浓度越高, 不良反应越明显, 研究发现局部使用 1%高浓度阿托品防控近视, 不仅会引起眼部相关不适, 还可能导致发热、面部潮红、心动过速等不适, 且停药后近视明显反弹。结合经济效益和不良反应, 当前低浓度阿托品滴眼液在临床上使用较广泛, 它可能会引起轻微调节功能下降、瞳孔散大、角膜损伤、干眼等不适, 通常浓度越低, 不良反应越不明显, 因阿托品控制近视有浓度依赖性, 结合国内外有关阿托品研究结果, 0.01%阿托品滴眼液是目前公认能获得较好近视控制效果的同时, 不良反应相对较少, 因此普遍被患者接受和医生推荐。现在 0.01%阿托品滴眼液已经在亚洲很多医疗机构使用来防控近视, 另外也被美国眼科学会推荐使用[38]。

5. 展望

目前我国的近视人群趋于年轻化, 高度近视患者也越来越多, 近视防控不仅是一项国家政策, 更是迫在眉睫的任务。近视防控的目的是延缓近视进展, 减少高度近视患病率以及高度近视所致的并发症甚至致盲的风险。现在很多国内外研究发现低浓度阿托品滴眼液能有效控制近视进展, 其有望成为近视防控的一项有效措施。但大部分研究时间较短, 其长期使用效果如何不明确, 而阿托品滴眼液使用人群为儿童青少年, 近视防控又是一项长期任务, 需要长达几年甚至十几年的时间, 因此目前就何种浓度阿托品控制近视效果最佳且副作用最小、不同浓度阿托品治疗的最佳年龄、持续时间以及阿托品联合其他近视防控措施效果等均急需进一步研究。相信随着更多相关研究的开展, 低浓度阿托品在延缓近视进展方面的作用将会被进一步阐释, 在临床工作中的应用会越来越规范。

参考文献

- [1] World Health Organization (2019) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11). WHO, Geneva. <https://www.who.int/news-room/detail/25-05-2019-world-health-assembly-update>
- [2] Morgan, I.G., French, A.N., Ashby, R.S., Guo, X., Ding, X., He, M. and Rose, K.A. (2018) The Epidemics of Myopia: Aetiology and Prevention. *Progress in Retinal and Eye Research*, **62**, 134-149. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.09.004>
- [3] Dong, L., Kang, Y.K., Li, Y., Wei, W.B. and Jonas, J.B. (2020) Prevalence and Time Trends of Myopia in Children and Adolescents in China: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Retina*, **40**, 399-411. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002590>
- [4] Saw, S.-M., Gazzard, G., Shih-Yen, E.C. and Chua, W.-H. (2005) Myopia and Associated Pathological Complications. *Ophthalmic and Physiological Optics*, **25**, 381-391. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2005.00298.x>
- [5] Grzybowski, A., Kanclerz, P., Tsubota, K., Lanca, C. and Saw, S.M. (2020) A Review on the Epidemiology of Myopia in School Children Worldwide. *BMC Ophthalmology*, **20**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1220-0>
- [6] Cooper, J. and Tkatchenko, A.V. (2018) A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, **44**, 231-247. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000499>
- [7] Sato, T. (1993) The Cause and Prevention of School Myopia. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 28-58.
- [8] 瞿佳. 近视防控瞿佳 2020 观点[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2020: 90.
- [9] McBrien, N.A., Stell, W.K. and Carr, B. (2013) How Does Atropine Exert Its Anti-Myopia Effects? *Ophthalmic and Physiological Optics*, **33**(3): 373-378. <https://doi.org/10.1111/opo.12052>
- [10] Arumugam, B. and McBrien, N.A. (2012) Muscarinic Antagonist Control of Myopia: Evidence for M4 and M1 Receptor-Based Pathways in the Inhibition of Experimentally-Induced Axial Myopia in the Tree Shrew. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **53**, 5827-5837. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9943>

- [11] Barathi, V.A., Chaurasia, S.S., Poidinger, M., *et al.* (2014) Involvement of GABA Transporters in Atropine-Treated Myopic Retina As Revealed by iTRAQ Quantitative Proteomics. *Journal of Proteome Research*, **13**, 4647-4658. <https://doi.org/10.1021/pr500558y>
- [12] McBrien, N.A., Moghaddam, H.O. and Reeder, A.P. (1993) Atropine Reduces Experimental Myopia and Eye Enlargement via a Nonaccommodative Mechanism. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **34**, 205-215.
- [13] Zhang, S., Yang, J., Reinach, P.S., *et al.* (2018) Dopamine Receptor Subtypes Mediate Opposing Effects on Form Deprivation Myopia in Pigmented Guinea Pigs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, 4441-4448. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21574>
- [14] Carr, B.J. and Stell, W.K. (2016) Nitric Oxide (NO) Mediates the Inhibition of Form-Deprivation Myopia by Atropine in Chicks. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-016-0002-7>
- [15] Marzani, D. and Wallman, J. (1997) Growth of the Two Layers of the Chick Sclera Is Modulated Reciprocally by Visual Conditions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **38**, 1726-1739.
- [16] Zhou, X., Zhang, S., Zhang, G., *et al.* (2020) Increased Choroidal Blood Perfusion Can Inhibit Form Deprivation Myopia in Guinea Pigs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.13.25>
- [17] Zhu, Q., Goto, S., Singh, S., Torres, J.A. and Wildsoet, C.F. (2022) Daily or Less Frequent Topical 1% Atropine Slows Defocus-Induced Myopia Progression in Contact Lens-Wearing Guinea Pigs. *Translational Vision Science & Technology*, **11**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1167/tvst.11.3.26>
- [18] Chiang, S.T.-H. and Phillips, J.R. (2018) Effect of Atropine Eye Drops on Choroidal Thinning Induced by Hyperopic Retinal Defocus. *Journal of Ophthalmology*, **2018**, Article ID: 8528315. <https://doi.org/10.1155/2018/8528315>
- [19] Barathi, V.A., Weon, S.R. and Beuerman, R.W. (2009) Expression of Muscarinic Receptors in Human and Mouse Sclera and Their Role in the Regulation of Scleral Fibro-Blasts Proliferation. *Molecular Vision*, **15**, 1277-1293.
- [20] Gallego, P., Martínez-García, C., Pérez-Merino, P., *et al.* (2012) Scleral Changes Induced by Atropine in Chicks as an Experimental Model of Myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*, **32**, 478-484. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2012.00940.x>
- [21] Barathi, V.A. and Beuerman, R.W. (2011) Molecular Mechanisms of Muscarinic Receptors in Mouse Scleral Fibroblasts: Prior to and after Induction of Experimental Myopia with Atropine Treatment. *Molecular Vision*, **17**, 680-691.
- [22] Lind, G.J., Chew, S.J., Marzani, D. and Wallman, J. (1998) Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists Inhibit Chick Scleral Chondrocytes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **39**, 2217-2231.
- [23] Feldkaemper, M. and Schaeffel, F. (2013) An Updated View on the Role of Dopamine in Myopia. *Experimental Eye Research*, **114**, 106-119. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.02.007>
- [24] Shih, Y.F., Chen, C.H., Chou, A.C., *et al.* (1999) Effects of Different Concentrations of Atropine on Controlling Myopia in Myopic Children. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **15**, 85-90. <https://doi.org/10.1089/jop.1999.15.85>
- [25] Chua, W.-H., Balakrishnan, V., Chan, Y.-H., *et al.* (2006) Atropine for the Treatment of Childhood Myopia. *Ophthalmology*, **113**, 2285-2291. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.062>
- [26] Chia, A., Chua, W.-H., Cheung, Y.-B., *et al.* (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>
- [27] Yam, J.C., Jiang, Y., Tang, S.M., *et al.* (2010) 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. *Ophthalmology*, **126**, 113-124. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.029>
- [28] Yam, J.C., Li, F.F., Zhang, X., *et al.* (2020) Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report. *Ophthalmology*, **127**, 910-919. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.12.011>
- [29] Fu, A., Stapleton, F., *et al.* (2020) Effect of Low-Dose Atropine on Myopia Progression, Pupil Diameter and Accommodative Amplitude: Low-Dose Atropine and Myopia Progression. *British Journal of Ophthalmology*, **104**, 1535-1541. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315440>
- [30] 李静一, 刘芙蓉, 周晓伟, 李长安, 胡晓洁. 0.01%阿托品对学龄期儿童近视防控作用研究[J]. 中国学校卫生, 2018, 39(3): 432-435. <https://doi.org/10.16835/j.cnki.1000-9817.2018.03.032>
- [31] Huang, J., Wen, D., Wang, Q., *et al.* (2016) Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. *Ophthalmology*, **123**, 697-708. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.010>
- [32] Walline, J.J. (2016) Myopia Control: A Review. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, **42**, 3-8. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000207>

-
- [33] Cooper, J., Eisenberg, N., Schulman, E. and Wang, F.M. (2013) Maximum Atropine Dose without Clinical Signs or Symptoms. *Optometry and Vision Science*, **90**, 1467-1472. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000037>
- [34] Kaymak, H., Fricke, A., Mauritz, Y., *et al.* (2018) Short-Term Effects of Low-Concentration Atropine Eye Drops on Pupil Size and Accommodation in Young Adult Subjects. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **256**, 2211-7. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4112-8>
- [35] 张艳玲, 查屹, 邢丽娟, 陈佳琪. 0.01%低浓度阿托品滴眼液对近视儿童调节功能和视疲劳的影响研究[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2021, 29(3): 7-10. <https://doi.org/10.3969/J.ISSN.1005-328X.2021.03.003>
- [36] Wen, Q., Fan, T.-J. and Tian, C.-L. (2016) Cytotoxicity of Atropine to Human Corneal Endothelial Cells by Inducing Mitochondrion-Dependent Apoptosis. *Experimental Biology and Medicine*, **241**, 1457-1465. <https://doi.org/10.1177/1535370216640931>
- [37] Zhao, Q. and Hao, Q. (2021) Clinical Efficacy of 0.01% Atropine in Retarding the Progression of Myopia in Children. *International Ophthalmology*, **41**, 1011-1017. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01658-0>
- [38] Gong, Q., Janowski, M., Luo, M., *et al.* (2017) Efficacy and Adverse Effects of Atropine in Childhood Myopia: A Meta-Analysis. *JAMA Ophthalmology*, **135**, 624-630. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.1091>