

近视眼防控的研究进展

李晨光¹,包秀丽²

(1. 内蒙古医科大学附属医院 验光配镜部, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2 内蒙古医科大学附属医院 眼科)

摘要: 近视是一个全球性公共卫生问题,目前近视的流行病学特点是低龄化和高度近视发生率增加。近视防控有两方面:一是降低近视的发生率;二是延缓近视度数的加深。目前国内外研究共识认为增加户外活动和阳光暴露时间可能减少近视的发生。也有研究认为0.01%阿托品眼水能够降低50%的近视进展率,且没有明显的副作用;角膜塑形镜可以减慢眼轴延长;周边离焦镜片能够减慢儿童近视进展,而且有助于了解眼球增长的生理调控。

关键词: 近视;阿托品眼水;角膜塑形镜;户外

中图分类号: R77

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2020)05-0553-05

CURRENT APPROACHES TO MYOPIA CONTROL

LI Chen-guang, BAO Xiu-li

(Optometry Department, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

Abstract: Myopia is a global problem. The epidemic of myopia is characterized by increasingly early onset, combined with high myopia progression rates. There are two pathways for myopia control: firstly to slow the onset of myopia, secondly to reduce or prevent progression of myopia. Increased time outdoors can reduce the onset of myopia. Atropine 0.01% dose can provide a significant 50% reduction in myopia progression, without clinically significant visual side effects. Orthokeratology contact lenses can slow axial length elongation. Peripheral defocusing lenses may both have a role in slowing myopic progression in a subset of children and further help our understanding of the physiologic control of ocular growth.

Key words: myopia; atropine eye drops; orthokeratology; outdoor

近视是全球最常见的眼部疾病,在新加坡和等亚洲国家青年近视的患病率为85%~90%,美国和欧洲成人近视的患病率为25%~50%。6~7岁儿童近视患病率在西方国家儿童近视不到5%,在台湾和新加坡的患病率为20%~30%,而亚洲高中生高达84%^[1]。我国儿童近视的发生逐年增加,12岁学生近视的患病率在中国广州为49.7%,而美国为20%,澳大利亚为11.9%,印度为9.7%,尼泊尔为16.5%^[1]。美国最新的出生队列调查中,1999至2004年间美国成人近视患病率为33%,比1971至1972年间增加了近三分之二^[2]。东亚近视患病人数增长

迅速,2020年达25亿人。在东亚,儿童近视以每年近1D的速率增长,大约24%到成年时发展为高度近视。

近视也是一个全球公共卫生健康问题,除了给国家带来严重的经济负担外,高度近视引起的视网膜脱离、黄斑部脉络膜退行性病变、未成熟期白内障和青光眼,是致盲的重要原因^[1]。随着近视度数的增长,病人发生视网膜脱离的风险大大增加,近视程度从小于4.74D的低中度发展至5D以上的中高度,其视网膜脱离发生率就从0.015%增至0.07%,而高度和超高度近视的视网膜脱离的发生

收稿日期: 2020-06-14;修回日期: 2020-09-14

基金项目: 内蒙古自治区卫生计生科研计划项目(20171053)

作者简介: 李晨光(1971-),男,内蒙古医科大学附属医院验光配镜部主管技师。

通讯作者: 包秀丽,主任医师,硕士研究生导师, E-mail: ophbaxili@hotmail.com 内蒙古医科大学附属医院眼科, 010050

率高达3.2%。此外,黄斑部脉络膜新生血管发生的风险也随着近视发展大大增加,与正常屈光眼相比,低、中、高度近视眼发生黄斑部脉络膜新生血管的机率分别增加2倍、4倍至9倍不等^[3]。蓝山眼科研究显示低度近视青光眼发生率为4.2%,中高度近视青光眼发生率上升至4.4%^[4]。全球病理性近视的患病率为0.9%~3.1%,欧洲5.8%~7.8%的低视力和东亚12.2%~31.3%的低视力是由于病理性近视造成的^[4]。目前东亚青年人近视眼患病率高达80%,而高度近视超过20%,如果继续发展,病理性近视造成的社会和经济负担也将持续加重。近视包括低、中度近视病人发生近视性黄斑病变、视网膜脱离、白内障和青光眼的几率(OR比)增大,且OR比随近视的程度增加而增高^[3]。近视的流行病学特点是近视发生的低龄化和进展为高度近视比率的增加。本文就减少近视发生和减慢近视发展的方法做一综述。

1 近视发生的影响因素

1.1 近视的遗传性

近视具有遗传异质性,未暴露在危险因素下的低度数近视具有明显的遗传性。大量研究显示单纯性近视的遗传易感性,特别是球镜度数5~6D的高度近视更为显著。全基因组关联研究(GWAS)目前已经鉴定出近视的基因位点多达20多个^[5]。但是,近年来高度近视患病率的上升表现出一种发育上的异常:11岁左右儿童高度近视的患病率增加,这种趋势提示儿童在大约6~7岁时开始出现近视,特别是在东亚儿童近视呈现年龄特异性发展,大约5~6年后发展成高度近视。这种高度近视似乎是获得性,而以往的高度近视更倾向于家族遗传性。

1.2 户外时间

近年的病因学调查数据证明户外活动时间是近视的关键决定性因素。新加坡和澳大利亚的流行病学调查结果发现,儿童近视发生与总的户外时间相关,而与室内活动、阅读和从事的运动无关。新加坡和悉尼的中国儿童比较研究也发现了户外活动对近视发生的保护性作用^[6]。近视集合OR在协变量调整后显示每周增长1h户外时间能降低2%近视发生几率^[7]。Orinda研究显示较长时间户外时间(活动)降低了近视父母的孩子患近视的风险,而悉尼近视研究发现长时间的户外时间同样可以降

低长时间近距离工作带来的近视风险^[8]。这两个研究都给出了户外活动的阈值时间和饱和时间,建议每天2~3h的户外时间或学校室外活动时间能有效预防近视。更重要的是,东亚三个临床试验证实了增加户外时间能减少近视发生^[8],而其近视保护的作用机制尚不清楚。推测白天户外暴露的日光强度(通常在10000~100000勒克司以上)是预防近视的重要因素,而室内通常照明强度低于1000勒克司^[6]。动物实验发现光刺激导致视网膜释放出多巴胺,而多巴胺激动剂能够抑制眼轴延长^[9]。紫外线暴露并不是预防近视发生的有效因素,也提示户外活动可以使用皮肤和眼部防紫外线装备。虽然户外活动能够预防近视发生,但并不能减缓近视发展。近视的发生和发展都取决于眼轴的延长,目前尚不清楚近视发生前和发生后眼轴增长的调控机制。

1.3 近距离工作

有关近视与近距离工作关系的研究报道结论不一,有的认为两者相关,也有学者认为两者无关。Orindax近视纵向研究认为美国儿童近距离工作与近视相关^[10],悉尼近视研究也有相似结论^[11],但新加坡儿童近视研究认为儿童近视发生与近距离工作无显著相关性^[12]。最近的meta分析发现近距离工作时间越长,近视的几率更大(OR 1.14, 95%可信区间CI 1.08~1.20),每周近距离工作的距离每增加1个屈光度,近视机率增加2%(OR 1.02, CI 1.01~1.03)^[7]。越来越多研究证明与近距离工作总的时间相比,近距离工作的强度越大,即近距离持续阅读时间越长、间歇越少,对近视的影响越大。需要注意的是这些临床观察很难对近距离工作精细化。

2 延缓近视发展的有效措施

大量的临床观察和流行病学调查提出了许多延缓近视发展的措施。Huang等人最近进行的计算机meta分析包括30个随机对照试验发现减缓儿童近视发展的有效干预性措施依次为:阿托品、哌仑西平、和角膜塑形镜,调节性周边离焦接触镜的作用较弱,渐进式附加眼镜的干预效果最小^[13]。

2.1 阿托品眼水

阿托品是一种非选择性毒蕈碱性拮抗剂,早在19世纪Wells等人就将阿托品应用于近视眼治疗中,以后不断有临床研究证实阿托品延缓儿童近视发展的有效性。在探讨阿托品控制近视机制的动

物实验发现阿托品能抑制树鼯、猴和鸡等的近视发生,但阿托品在哺乳动物和鸟类眼部的作用机制并不相同,因为鸟类的眼内有横纹肌,因此阿托品在鸟类抑制近视眼的作用是通过烟碱通路的非调节性机制实现的。关于阿托品控制近视的作用机制有两种解释:低浓度的阿托品通过作用于视网膜无长突细胞的M1/4受体引发神经化学级联反应;阿托品直接作用于巩膜成纤维细胞,通过非毒蕈碱机制抑制糖胺聚糖合成。阿托品治疗近视研究(ATOM1和ATOM2)是一项连续的临床对照观察,其中ATOM1为期2年的研究发现,每晚滴1%阿托品眼水能够明显抑制77%近视的发展(对照组0.28D;阿托品组1.2D)和眼轴的延长(对照组0.39mm,阿托品组眼轴无变化)^[14]。近视儿童局部点眼耐受性良好,停药后对视网膜功能没有影响,其眼局部的副反应包括畏光、调节麻痹和近视力下降也均为暂时和可逆的。ATOM1确定了1%阿托品的控制近视发展的安全性和有效性,而后续的ATOM2研究则在ATOM1的基础上,评估不同浓度的阿托品眼水的临床疗效。ATOM2的I期临床研究证实0.01%阿托品眼水延缓近视发展的作用与高浓度阿托品眼水相似。阿托品的作用也存在剂量依赖性,低浓度的阿托品眼水对于延缓近视发展的临床疗效略低于高浓度阿托品眼水,分别应用0.01%、0.1%和0.5%阿托品眼水治疗24个月后,近视发展分别为-0.49D、-0.38D和-0.30D,但组间比较无显著性差异;停药12个月后,高浓度阿托品眼水治疗的病人近视发展较快,而0.01%阿托品眼水治疗者近视发展最慢。而停药36个月后,这种差异更为明显(0.01%阿托品组-0.72D,0.1%阿托品组-1.04D,0.5%阿托品组-1.15D)。0.01%阿托品组的散瞳作用在三组中也最小,且没有调节消失和近视力模糊的临床副作用^[15]。总之,I期试验中阿托品的作用呈现剂量依赖性,药物浓度越高,预防近视发展作用越大;但在II期试验(冲洗方案),随访3年的结果认为0.01%阿托品在延缓近视方面的作用最有效;在研究终末阶段的III期试验中,即ATOM2研究的第4年和第5年期间,在II期试验中的0.01%阿托品组、0.1%阿托品组和0.5%阿托品组中分别有24%、59%和68%近视儿童在II期试验中近视持续发展(>0.5D/年),这些儿童在III期试验中重新开始0.01%阿托品眼水治疗,而年龄小或1年内近视发展快的儿童也开始0.01%阿托品眼水的再次治疗。在III期试验中,0.01%阿托品组近视发展缓慢,且在第5年近视发展

最慢、眼轴延长最小。0.01%阿托品眼水的瞳孔散大作用最小、调节不足最小、近视力丧失最少,并且不需要配戴渐进镜^[16]。台湾的队列研究也证实低浓度阿托品的有效性,包括0.025%~0.05%阿托品均有效。美国的病例对照回顾性研究也证明0.01%阿托品眼水同样能减缓白种人近视的发展^[17]。但是,也有对阿托品不应答的儿童,ATOM1试验有12.1%儿童(年龄小、高度近视或近视发展趋势大)应用1%阿托品眼水治疗1年后近视增加0.5D以上。ATOM2研究I期试验中,0.01%阿托品组、0.1%阿托品组的儿童、0.5%阿托品组中分别有9.3%、6.4%和4.3%的近视儿童在治疗24个月后近视增加超过1.5D。还需要更长时间的随访研究来评估低浓度阿托品控制近视的作用。

2.2 哌仑西平

哌仑西平是一种选择性抗毒蕈碱类药物,眼部常用剂型为2%的眼用凝胶。在2个随机对照试验中,每日两次使用哌仑西平眼胶12个月,能降低大约40%的近视发展^[18]。虽然理论上讲选择性抗毒蕈碱药物的睫状肌麻痹作用较小,但研究者还是发现哌仑西平治疗的儿童有调节困难和轻度的散瞳作用。哌仑西平眼用凝胶目前已停产,出没有其药理作用的进一步研究。

2.3 双焦镜片

动物实验发现视网膜离焦增加是近视的病理发生机制之一,而人的调节滞后增加与近视相关,由此提出一种治疗观点认为应用双焦或多焦镜片能够通过减少视网膜离焦、在一定范围内获得清晰视觉,从而控制近视的发展。美国、芬兰和丹麦等的随机临床试验认为双焦对延缓近视发展没有明显效果^[19],而Cheng等人的研究结果显示亚裔加拿大近视受试儿童,配戴双焦眼镜可以减缓39%近视的发展,而双焦加底向内的棱镜镜片可能减缓50%近视的发展,两者之间没有显著性差异。

2.3.1 渐进式镜片 渐进式镜片(PALs)控制近视发展的疗效较小。在多中心、随机、双盲的近视评估矫正COMET研究中,0.20±0.08D的渐进式镜片配戴3年的疗效有统计学差异,但没有临床意义,且这种治疗仅在第1年中有效。分析还认为PALs对有明显的调节滞后伴有视近内隐斜、阅读距离较短或基线近视度数较低的近视儿童效果更为明显。3年的临床观察认为PALs的临床疗效有统计学意义,但没有临床意义,3年的临床疗效优于5年的疗效^[20]。

2.3.2 角膜接触镜 关于角膜接触镜控制近视发展的效果报道不一。有临床观察认为软性角膜接触镜和硬性透气性角膜接触镜(RGP)对控制近视发展的没有作用,而在接触镜和近视发展(CLAMP)研究中,RGP和软性角膜接触镜在延缓近视发展方面有显著性差异(RGP组 $-1.56 \pm 0.95\text{D}$,软性角膜接触镜组 $-2.19 \pm 0.89\text{D}$, $P < 0.001$),且治疗作用主要发生在配戴后的第1年。RGP组角膜曲率增加明显减少(RGP组 $0.62 \pm 0.60\text{D}$,软性角膜接触镜组 $0.88 \pm 0.57\text{D}$, $P = 0.01$)。治疗组之间3年眼轴延长无明显差异^[21]。这些结果RGP延缓近视发展的作用主要是由于角膜变得扁平,并不是真正意义上的减慢近视发展。RGP配戴停止后,角膜的这种变化是可逆的。

2.3.3 角膜塑形镜 夜戴型角膜塑形镜也被称为OOK,OK,ortho-k镜,可以使角膜重塑,病人夜间配戴反几何镜片使角膜暂时变扁平,能够为日间提供脱镜的清晰视力。通过中央角膜上皮变薄,中周部角膜上皮和基质层变厚可以使近视减少最多-6D。但配戴OK镜也有一定的角膜感染风险,自2001年以来已经报道了100多例由角膜塑形镜引起的严重的细菌性角膜炎。与RGP、软性角膜接触镜和框架眼镜相比,角膜塑形镜能够减缓眼轴延长。第1个角膜塑形镜控制近视的随机临床试验研究结果证明,OK镜明显延缓近视儿童眼轴的延长(OK镜组 $0.36 \pm 0.24\text{mm}$,框架眼镜组 $0.63 \pm 0.26\text{mm}$)。其它随机临床试验的结果类似。角膜塑形镜减缓近视眼轴的延长可能与它能够矫正中央部的屈光不正,而遗留周边部近视性视物模糊有关。最近的7个临床试验的meta分析显示,配戴角膜塑形镜2年能够减缓大约45%的近视发展。最新的研究发现连续配戴OK镜7年,大约能够减少33%的眼轴延长^[22]。目前研究认为,OK镜能够减缓40%左右的近视发展。OK镜病人不需要日间戴镜是其优点;缺点包括花费、感染风险、不适感、取戴和傍晚视敏度的下降。目前尚缺乏好的、可控的临床长期研究证明角膜塑形镜持续控制近视发展的作用。

2.4 周边视网膜离焦

灵长目动物研究证明,在近视的发生和发展中,周边部视网膜、周边部视敏度的状况起着重要作用。如果动物的周边视网膜形成形觉剥夺,即使能够在黄斑中心凹形成清晰的视觉,依然会可以引起眼轴的延长,而黄斑中心凹切除并不会阻断正视化进程。周边视网膜离焦对近视作用的临床观察结果也不尽相同。在对高加索人的临床观察发现,

中央部呈近视的屈光状态,而周边部则呈现远视,这是最早发现近视发生发展与相对性周边部远视有关。而新加坡的研究发现相对性的周边部远视对近视的发生、发展和眼轴的延长没有持续性的影响,研究认为相对性周边远视的发生并不比近视的发生早,但与眼轴延长伴随眼球由椭圆形变成长椭圆形的改变同时发生^[23]。以减小周边视网膜远视性离焦为治疗目标的临床试验发现,戴一种或三种新型的能够减小相对性周边部远视的眼镜和戴普通的单焦眼镜对近视进展的影响并没有统计学上的差异。但是,对于父母是近视的6~12岁儿童,其近视发展的风险较大,戴一种或三种眼镜能够明显降低近视的进展。同样,配戴角膜接触镜降低周边部离焦,能够减少大约30%的近视进展,而降低周边部远视离焦也是角膜塑形镜延缓近视进展的机制之一^[15]。

2.5 欠矫

欠矫的目的是为了获得近视性离焦,而动物模型中近视性离焦能够延缓近视的发展,同时欠矫还可以减轻视近时的调节压力。但是从预期的临床试验结果来看,近视欠矫会增加近视进展^[24]。因此,不提倡近视欠矫。

2.6 配戴镜片的时间

43例病人的初步数据显示镜片的配戴方式对近视的发展没有影响。受试者分为四组:全日戴镜、从视远戴镜转变为全日戴镜、视远戴镜和未戴镜组,三年的随访发现四组的近视发展无显著性差异^[25]。临床上还需要进行大样本近视儿童戴镜方式的随机临床试验观察。

3 小结

近年来的研究证明环境因素影响特别是增加户外时间的重要。它可能是近视发生的重要促进因素,提供家长增加儿童的户外时间。0.01%阿托品没有明显的临床副作用,能够降低50%的近视发展,具有较好的风险收益率。但还需进一步研究高浓度阿托品对发展迅速的近视病人的作用,以及阿托品与其它近视治疗方法例如角膜塑形镜、周边离焦镜片、环境干预例如增加户外时间的累加效应。角膜塑形镜可以减慢大约40%的眼轴延长,但还需加强护理减少角膜并发症。在干预性治疗的研究中,还需要进行长期研究观察什么时候、什么方式停止这些干预性治疗才能没有远期副反应。

参考文献

- [1]Xiao O, Guo X, Wang D, et al. Distribution and Severity of Myopic Maculopathy Among Highly Myopic Eyes[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018; **59**(12):4880–4885
- [2]Zloto O, Wignanski-Jaffe T, Farzavandi SK, et al. Current trends among pediatric ophthalmologists to decrease myopia progression—an international perspective[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018; **256**(12): 2457–2466
- [3] 訾迎新, 金明. 高度近视眼底改变的最新进展[J]. 眼科新进展, 2019; **39**(12): 1197–1200
- [4]Tan NYQ, Sng CCA, Ang M. Myopic optic disc changes and its role in glaucoma[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2019; **30**(2):89–96
- [5]李少玉, 蒋文君, 毕宏生. 高度近视相关基因的研究进展[J]. 眼科新进展, 2017; **37**(5):488–491
- [6]Read SA, Vincent SJ, Tan CS, et al. Patterns of Daily Outdoor Light Exposure in Australian and Singaporean Children[J]. Transl Vis Sci Technol, 2018; **7**(3): 8
- [7]翟露露, 伍晓艳, 许韶君, 等. 中学生户外活动与自我报告近视的关联研究[J]. 中华预防医学杂志, 2017; **51**(9):801–806
- [8]Jin JX, Hua WJ, Jiang X, et al. Effect of outdoor activity on myopia onset and progression in school-aged children in northeast China: the Sujiatun Eye Care Study[J]. BMC Ophthalmol, 2015; **15**:73
- [9]Zhang J, Deng G. Protective effects of increased outdoor time against myopia: a review[J]. J Int Med Res, 2019; **13**(2): 105
- [10]Giloyan A, Harutyunyan T, Petrosyan V. Risk Factors for Developing Myopia among Schoolchildren in Yerevan and Gegharkunik Province, Armenia[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2017; **24**(2): 97–103
- [11]French AN, Morgan IG, Mitchell P, et al. Risk factors for incident myopia in Australian schoolchildren: the Sydney adolescent vascular and eye study[J]. Ophthalmology, 2013; **120**(10): 2100–2108
- [12]Chua SY, Ikram MK, Tan CS, et al. Relative Contribution of Risk Factors for Early-Onset Myopia in Young Asian Children[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015; **56**(13): 8101–8107
- [13]Leo SW. Scientific Bureau of World Society of Paediatric O, Strabismus. Current approaches to myopia control[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2017; **28**(3): 267–275
- [14]Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia[J]. Ophthalmology, 2006; **113**(12): 2285–2291
- [15]Tong L, Huang XL, Koh AL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine[J]. Ophthalmology, 2009; **116**(3): 572–579
- [16]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
- [17]Tran HDM, Tran YH, Tran TD, et al. A Review of Myopia Control with Atropine[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2018; **34**(5): 374–379
- [18]Nickla DL, Jordan K, Yang J, et al. Effects of time-of-day on inhibition of lens-induced myopia by quinpirole, pirenzepine and atropine in chicks[J]. Exp Eye Res, 2019; **181**:5–14
- [19]Smith MJ, Walline JJ. Controlling myopia progression in children and adolescents[J]. Adolesc Health Med Ther, 2015; **13**(6): 133–140
- [20]Tay SA, Farzavandi S, Tan D. Interventions to Reduce Myopia Progression in Children[J]. Strabismus, 2017; **25**(1): 23–32
- [21]Paune J, Queiros A, Lopes-Ferreira D, et al. Efficacy of a gas permeable contact lens to induce peripheral myopic defocus[J]. Optom Vis Sci, 2015; **92**(5): 596–603
- [22]Cui Y, Li L, Wu Q, et al. Myopia correction in children: a meta-analysis[J]. Clin Invest Med, 2017; **40**(3): E117–E126
- [23]Zhong Y, Chen Z, Xue F, et al. Central and Peripheral Corneal Power Change in Myopic Orthokeratology and Its Relationship With 2-Year Axial Length Change[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015; **56**(8): 4514–4519
- [24]Sun YY, Li SM, Li SY, et al. Effect of uncorrection versus full correction on myopia progression in 12-year-old children[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017; **255**(1): 189–195
- [25]Walline JJ. Myopia Control: A Review[J]. Eye Contact Lens, 2016; **42**(1):3–8