

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230291

· 论 著 ·

## 阿托品滴眼液不同浓度与给药频率对儿童近视患者瞳孔直径、调节幅度及泪膜功能的影响

胡泊, 肖婷, 廖梦霏, 陈西嘉, 曾晓黎, 易妹\*  
重庆市人民医院眼科, 重庆 400016

**[摘要]** **目的** 探讨不同浓度与给药频率的阿托品滴眼液对儿童近视患者瞳孔直径、调节幅度及泪膜功能的影响。**方法** 选择2018年1月至2021年1月我院接诊的280例近视儿童的左眼数据进行研究。采用随机信封法将患儿分为4组(A、B、C、D组), 每组70例(70眼)。A组患儿给予0.01%阿托品滴眼液每晚睡前滴眼1次(双眼), B组给予0.01%阿托品滴眼液隔天晚上睡前滴眼1次(双眼), C组给予0.02%阿托品滴眼液每晚睡前滴眼1次(双眼), D组给予0.02%阿托品滴眼液隔天晚上睡前滴眼1次(双眼), 每次1滴。比较4组患儿用药前及用药后4、8、12个月的瞳孔直径、调节幅度、等效球镜度、眼轴长度、前房深度、泪膜功能及不良反应发生情况。**结果** 用药前, 4组患儿的瞳孔直径、调节幅度、等效球镜度、眼轴长度、前房深度、泪膜脂质层厚度差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。4组患儿用药前后瞳孔直径、调节幅度、等效球镜度、眼轴长度、前房深度、泪膜脂质层厚度比较差异均无统计学意义(均 $P_{\text{组间}}>0.05$ ), 各组用药前后不同时间点瞳孔直径、调节幅度、等效球镜度、眼轴长度、前房深度、泪膜脂质层厚度的变化趋势相同(均 $P_{\text{时间}}>0.05$ )。4组患儿在用药后各时间点瞳孔直径、等效球镜度均大于用药前, 调节幅度均小于用药前(均 $P<0.01$ ); 在用药后4、8个月时各组眼轴长度与用药前相比差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ), 用药后12个月时各组眼轴长度均大于用药前(均 $P<0.05$ ); 各组前房深度、泪膜脂质层厚度用药前后比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。各时间点瞳孔直径、调节幅度、等效球镜度、眼轴长度、前房深度、泪膜脂质层厚度组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ), 且不同疗法与用药时间无交互作用(均 $P_{\text{交互}}>0.05$ )。用药后1个月内, 4组均有部分患儿出现畏强光症状, 按意向性分析(ITT)统计分别为A组12例(17.14%)、B组11例(15.71%)、C组16例(22.86%)和D组13例(18.57%), 组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 按符合方案分析(PP)统计分别为A组12例(18.18%)、B组10例(15.62%)、C组14例(20.90%)和D组11例(16.42%), 组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。还有部分患儿在用药1个月内出现近视阅读模糊症状, 按ITT统计分别为A组7例(10.00%)、B组4例(5.71%)、C组6例(8.57%)和D组8例(11.43%), 组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 按PP统计分别为A组5例(7.58%)、B组3例(4.69%)、C组6例(8.96%)和D组5例(7.46%), 组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 质量分数为0.01%、0.02%的阿托品滴眼液每日点眼与隔日点眼对近视儿童的瞳孔直径、调节幅度、等效球镜度的影响趋势一致, 且用药后不良反应发生情况无明显差异。

**[关键词]** 阿托品; 浓度; 给药频率; 儿童; 近视

**[引用本文]** 胡泊, 肖婷, 廖梦霏, 等. 阿托品滴眼液不同浓度与给药频率对儿童近视患者瞳孔直径、调节幅度及泪膜功能的影响[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(4): 487-494. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230291.

### Effects of atropine eye drops of different concentrations and administration frequencies on pupil diameter, accommodative amplitude, and tear film function in myopic children

HU Bo, XIAO Ting, LIAO Mengfei, CHEN Xijia, ZENG Xiaoli, YI Shu\*

Department of Ophthalmology, Chongqing General Hospital, Chongqing 400016, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of atropine eye drops of different concentrations and administration frequencies on pupil diameter, accommodative amplitude, and tear film function in myopic children. **Methods** The left eye data of 280 myopic children who were treated in our hospital from Jan. 2018 to Jan. 2021 were selected. The randomized envelope method was used to divide the patients into 4 groups (groups A, B, C, and D), with 70 cases (70 eyes) in each group. Patients in the group A were given 0.01% atropine eye drops every night at bedtime (both eyes); patients in the group B were given 0.01% atropine eye drops every other night at bedtime (both eyes); patients in the group C were given 0.02% atropine

[收稿日期] 2023-05-25

[接受日期] 2023-10-09

[基金项目] 重庆市卫生和计划生育委员会科研计划项目(2016MSXM070). Supported by Scientific Research Project of Chongqing Health and Family Planning Commission (2016MSXM070).

[作者简介] 胡泊, 硕士, 主治医师. E-mail: hpj1230@sina.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 023-63515266, E-mail: ceeyrub@163.com

eye drops every night at bedtime (both eyes); patients in the group D were given 0.02% atropine eye drops every other night at bedtime (both eyes); and all of them were given 1 drop each time per eye. The pupil diameter, accommodative amplitude, equivalent spherical diopter, axial length, anterior chamber depth, tear film function, and adverse reactions of the 4 groups of patients were compared before and 4, 8, and 12 months after treatment. **Results** Before treatment, there were no significant differences in pupil diameter, accommodative amplitude, equivalent spherical diopter, axial length, anterior chamber depth, or tear film lipid layer thickness between the 4 groups (all  $P > 0.05$ ). There were no significant differences in pupil diameter, accommodative amplitude, equivalent spherical diopter, axial length, anterior chamber depth, or lipid layer thickness before and after treatment between the 4 groups (all  $P_{\text{group}} > 0.05$ ). The change trends of pupil diameter, accommodative amplitude, equivalent spherical diopter, axial length, anterior chamber depth and tear film lipid layer thickness at different time points before and after treatment were the same in each group (all  $P_{\text{time}} > 0.05$ ). At each time point after administration, the pupil diameter and equivalent spherical diopter were significantly greater than those before administration, and the accommodative amplitude was significantly less than that before administration (all  $P < 0.01$ ). At 4 and 8 months after administration there was no significant difference in the axial length of each group compared with that before administration (all  $P > 0.05$ ), but at 12 months after administration the axial length of each group was significantly greater than that before administration (all  $P < 0.05$ ); and there were no significant differences in anterior chamber depth or tear film lipid layer thickness before and after administration in each group (all  $P > 0.05$ ). There were no significant differences in pupil diameter, accommodative amplitude, equivalent spherical diopter, axial length, anterior chamber depth, or tear film lipid layer thickness at each time point between the groups (all  $P > 0.05$ ), and there was no interaction between different treatments and administration time points (all  $P_{\text{interaction}} > 0.05$ ). Within 1 month after treatment, some children were afraid of strong light; according to intention to treat analysis (ITT), there were 12 (17.14%) cases in the group A, 11 (15.71%) in the group B, 16 (22.86%) in the group C, and 13 (18.57%) in the group D, with no significant difference ( $P > 0.05$ ); according to per-protocol analysis (PP), there were 12 (18.18%) cases in the group A, 10 (15.62%) in the group B, 14 (20.90%) in the group C, and 11 (16.42%) in the group D, with no significant difference ( $P > 0.05$ ). There were also some myopic children with blur of close-up reading within 1 month after treatment; according to ITT, there were 7 (10.00%) cases in the group A, 4 (5.71%) in the group B, 6 (8.57%) in the group C, and 8 (11.43%) in the group D, with no significant difference ( $P > 0.05$ ); according to PP, there were 5 (7.58%) cases in the group A, 3 (4.69%) in the group B, 6 (8.96%) in the group C, and 5 (7.46%) in the group D, with no significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Daily or every other day eye drops of 0.01% or 0.02% atropine have the same effects on pupil diameter, accommodative amplitude and equivalent spherical diopter of myopic children, and there was no significant difference in adverse reactions.

[ **Key words** ] atropine; concentration; administration frequency; children; myopia

[ **Citation** ] HU B, XIAO T, LIAO M, et al. Effects of atropine eye drops of different concentrations and administration frequencies on pupil diameter, accommodative amplitude, and tear film function in myopic children[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(4): 487-494. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230291.

近视是全世界共同面临的严峻公共卫生问题之一,据预测到2050年全球近视率将增加至49.8%<sup>[1]</sup>。根据国家卫生健康委员会公布的数据,2020年我国青少年近视患病率为52.7%,其中小学生35.6%,初中生71.1%,高中生80.5%,且近视患病年龄呈现低龄化、重度化及进展迅速的趋势<sup>[2-3]</sup>。近视不仅对患者的日常生活、工作与学习造成严重影响,还可导致白内障、青光眼、视网膜脱落等退行性眼病的发病率升高<sup>[4]</sup>。目前控制近视进展的方法较多,其中不同浓度阿托品制剂被认为是控制近视的首选药物,虽然阿托品治疗近视的作用机制尚未完全明确,但可以确定的是阿托品可通过阻断眼内毒蕈碱型受体、解除平滑肌痉挛、调节眼肌麻痹等作用改善近视<sup>[5]</sup>。目前关于阿托品滴眼液浓度及给

药频率的选择尚无统一标准,有研究显示阿托品滴眼液的给药频率及浓度越高,控制近视发展的效果越好,但不良反应发生率较高,同时停药后反弹也更明显<sup>[6]</sup>。理想的阿托品浓度应在有效性与安全性间取得平衡。本研究分析了阿托品滴眼液不同浓度与给药频率对儿童近视患者瞳孔直径、调节幅度及泪膜功能的影响,以期对近视儿童阿托品滴眼液的使用提供参考。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 选择2018年1月至2021年1月我院接诊的280例近视儿童的左眼数据进行分析,患儿接受治疗后均随访1年。纳入标准:(1)年龄为5~14岁;(2)等效球镜度为-6.0~-0.75 D;

(3) 单眼最佳矫正视力为 20/20 以上; (4) 散光度  $<2.0$  D; (5) 眼压正常; (6) 无其他眼部疾病; (7) 患儿及其家属知情同意并签署书面知情同意书。排除标准: (1) 无法配合进行眼科检查者; (2) 对阿托品或药剂其他成分过敏者; (3) 合并全身系统性疾病者; (4) 曾使用阿托品滴眼液或角膜塑形镜等方式控制近视者; (5) 合并心脏病者。样本量估计: 样本量计算公式为  $n=2 \times (\mu_{\alpha} + \mu_{\beta})^2 \sigma^2 / \delta^2$ , 其中  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.1$ , 查  $\mu$  界值得  $\mu_{0.05}=1.96$ 、 $\mu_{0.1}=1.282$ , 根据前期预调查结果儿童近视的平均始发年龄为  $(6.77 \pm 2.09)$  岁, 平均患病年龄为  $(10.32 \pm 6.05)$  岁, 故  $\sigma$  为 6.05,  $\delta=|6.77-10.32|=3.55$ 。将上述数值代入公式后即得  $n_1=n_2=n_3=n_4 \approx 61$ , 若估计失访率为 15%, 则  $61 \times 115\%=70$ , 4 组共 280 例。采用随机信封法将患儿分为 4 组 (A、B、C、D 组), 每组 70 例 (70 眼)。本研究获得我院伦理委员会审批 [伦审 (科研) 第 S2019-068-01 号]。

1.2 干预方法 (1) 阿托品给药浓度: 根据相关研究结果<sup>[7]</sup>, 选择 0.01% 与 0.02% 的阿托品滴眼液进行研究。试验药物配制: 所使用的阿托品滴眼液均由我院制剂室配制, 用生理盐水将硫酸阿托品粉末稀释成 0.01% 与 0.02% 的阿托品溶液, 并用硼酸溶液调节 pH 至 5.4~5.6, 以滴眼液瓶封装, 于阴凉处避光保存, 自配制之日起保质期为 1 个月。

(2) 用药方法: 由 1 名未参与辅助检查的药师负责发放阿托品滴眼液, A 组患儿给予 0.01% 阿托品滴眼液, 每晚睡前滴眼 1 次 (双眼), 每次 1 滴; B 组患儿给予 0.01% 阿托品滴眼液, 隔天晚上睡前滴眼 1 次 (双眼), 每次 1 滴; C 组患儿给予 0.02% 阿托品滴眼液, 每晚睡前滴眼 1 次 (双眼), 每次 1 滴; D 组患儿给予 0.02% 阿托品滴眼液, 隔天晚上睡前滴眼 1 次 (双眼), 每次 1 滴。为提高患儿用药依从性, 要求患儿家属手机安装“药准时”APP, 各组根据给药频率在 APP 中设置相应的提醒程序, 在需要给药时 APP 提醒家属督促患儿用药。

1.3 评价指标 比较 4 组患儿的瞳孔直径、调节幅度、等效球镜度、眼轴长度、前房深度、泪膜功能及不良反应发生情况。(1) 瞳孔直径: 在用药前及用药后 4、8、12 个月时, 用 IOLMaster 500 生物测量仪 (德国 ZEISS 公司) 于高速模式下测量患儿注视前方 5 m 处的瞳孔大小, 波动范围控制在

0.5 mm 以内, 记录高速模式下测量 5 s 的平均值。

(2) 调节幅度: 在用药前及用药后 4、8、12 个月时, 采用 KR800 电脑验光仪 (日本 Topcon 公司) 在高速模式下分别测量注视前方 33 cm 及 5 m 处的调节。测量近调节点时要求受试者看清最小字母, 并由右至左依次正确读出字母。参数波动控制在 0.25 D 以内, 记录最终高速模式下测量 5 s 的平均值。(3) 等效球镜度: 在用药前及用药后 4、8、12 个月时, 采用复方托吡卡胺滴眼液 (规格 5 mL, 托吡卡胺 25 mg, 盐酸去氧肾上腺素 25 mg; 沈阳兴齐眼药股份有限公司) 滴眼, 每 10 min 滴 1 次, 共 4 次以麻痹睫状肌, 40 min 后使用 AR-1 自动验光仪 (日本 NIDEK 公司) 进行客观验光, 再行检影验光和主观验光。验光均由同一名具有 10 年以上经验的副主任验光技师进行操作, 以最佳视力的最高正镜原则获得球镜度与柱镜度, 并根据公式计算等效球镜度 (等效球镜度 = 球镜度 + 柱镜度 / 2)。(4) 眼轴长度、前房深度: 在用药前及用药后 4、8、12 个月时, 采用 IOLMaster 500 生物测量仪测量眼轴长度, 重复 3 次取平均值。(5) 泪膜功能: 在用药前及用药后 4、8、12 个月时, 采用 Gauss iDea 眼表面干涉仪 (上海聚慕医疗器械有限公司) 对泪膜脂质层厚度进行检测。(6) 不良反应: 记录 4 组患儿治疗期间近视阅读模糊、畏光等的发生情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.1 软件分析数据。计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用方差分析, 重复测量数据的分析采用重复测量方差分析, 两两比较采用最小显著性差异法  $-t$  检验。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。统计数据选择: 意向性分析 (intention to treat analysis, ITT) 针对不良反应进行, 对于未完成全程治疗随访的病例使用末次观察数据转移至试验最终结果; 符合方案分析 (per-protocol analysis, PP) 则针对符合方案且完成全程治疗、随访的患儿进行。

## 2 结果

2.1 患儿一般资料分析 研究过程中 A 组失访 4 例, 共纳入 66 例; B 组失访 6 例, 共纳入 64 例; C 组失访 3 例, 共纳入 67 例; D 组失访 3 例, 共纳入 67 例。4 组患儿一般资料差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 见表 1。

表1 4组近视儿童的一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data among myopic children in 4 groups

Index	Group A N=66	Group B N=64	Group C N=67	Group D N=67	Statistic	P value
Gender, n (%)					$\chi^2=1.121$	0.772
Male	38 (57.58)	32 (50.00)	35 (52.24)	33 (49.25)		
Female	28 (42.42)	32 (50.00)	32 (47.76)	34 (50.75)		
Age/year, $\bar{x} \pm s$	10.75 ± 2.86	10.13 ± 3.11	10.71 ± 3.09	11.03 ± 3.25	$F=0.978$	0.404
Intra-ocular tension/mmHg, $\bar{x} \pm s$	17.81 ± 3.02	18.05 ± 3.16	17.88 ± 3.09	17.33 ± 3.09	$F=0.660$	0.578
Equivalent spherical diopter/D, $\bar{x} \pm s$	-2.38 ± 0.69	-2.29 ± 0.58	-2.23 ± 0.64	-2.21 ± 0.66	$F=0.931$	0.426

Group A: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group B: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime; Group C: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group D: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime. 1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 4组患儿的瞳孔直径比较 4组患儿的瞳孔直径比较差异无统计学意义 ( $F_{组间}=2.075$ ,  $P_{组间}=0.103$ ), 4组用药前后不同时间点瞳孔直径变化趋势相同 ( $F_{时间}=2.518$ ,  $P_{时间}=0.061$ )。4组患

儿在用药后各时间点的瞳孔直径均大于用药前 (均  $P<0.01$ ), 各时间点组间比较差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ) 且不同疗法与用药时间无交互作用 ( $F_{交互}=2.361$ ,  $P_{交互}=0.075$ )。见表2。

表2 4组近视儿童的瞳孔直径比较

Tab 2 Comparison of pupil diameter among myopic children in 4 groups

Time point	Group A n=66	Group B n=64	Group C n=67	Group D n=67
Before administration	6.13 ± 0.74	6.09 ± 0.71	6.11 ± 0.75	6.16 ± 0.72
4 months after administration	6.97 ± 0.72**	7.03 ± 0.68**	7.06 ± 0.77**	6.95 ± 0.72**
8 months after administration	6.92 ± 0.83**	7.08 ± 0.77**	7.02 ± 0.65**	7.04 ± 0.69**
12 months after administration	6.86 ± 0.49**	7.01 ± 0.51**	6.95 ± 0.63**	6.92 ± 0.71**

Group A: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group B: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime; Group C: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group D: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime. \*\* $P<0.01$  vs before administration in the same group.

2.3 4组患儿的调节幅度比较 4组患儿的调节幅度比较差异无统计学意义 ( $F_{组间}=2.102$ ,  $P_{组间}=0.100$ ), 4组用药前后不同时间点调节幅度的变化趋势相同 ( $F_{时间}=1.931$ ,  $P_{时间}=0.124$ )。4组患

儿在用药后各时间点的调节幅度均小于用药前 (均  $P<0.01$ ), 各时间点组间比较差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ) 且不同疗法与用药时间无交互作用 ( $F_{交互}=2.317$ ,  $P_{交互}=0.076$ )。见表3。

表3 4组近视儿童的调节幅度比较

Tab 3 Comparison of accommodative amplitude among myopic children in 4 groups

Time point	Group A n=66	Group B n=64	Group C n=67	Group D n=67
Before administration	14.25 ± 4.31	14.82 ± 4.09	14.63 ± 4.25	14.81 ± 4.77
4 months after administration	11.96 ± 2.84**	12.31 ± 3.09**	12.17 ± 2.95**	12.04 ± 3.03**
8 months after administration	11.98 ± 3.04**	12.15 ± 2.96**	11.99 ± 3.18**	12.09 ± 3.07**
12 months after administration	12.03 ± 3.14**	12.26 ± 3.07**	12.03 ± 2.78**	11.95 ± 2.93**

Group A: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group B: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime; Group C: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group D: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime. \*\* $P<0.01$  vs before administration in the same group.

2.4 4组患儿的等效球镜度比较 4组患儿的等效球镜度比较差异无统计学意义 ( $F_{组间}=1.882$ ,

$P_{组间}=0.103$ ), 4组用药前后不同时间点等效球镜度的变化趋势相同 ( $F_{时间}=2.359$ ,  $P_{时间}=0.133$ )。

4组患儿在用药后各时间点等效球镜度均大于用药前(均 $P < 0.01$ ),各时间点组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )且不同疗法与用药时间无交互作用( $F_{交互} = 2.517, P_{交互} = 0.059$ )。见表4。

表4 4组近视儿童的等效球镜度比较

Tab 4 Comparison of equivalent spherical diopter among myopic children in 4 groups

Time point	D, $\bar{x} \pm s$			
	Group A n=66	Group B n=64	Group C n=67	Group D n=67
Before administration	-2.38 ± 0.69	-2.29 ± 0.58	-2.23 ± 0.64	-2.21 ± 0.66
4 months after administration	-2.97 ± 0.83**	-3.04 ± 0.91**	-3.11 ± 0.89**	-3.15 ± 0.74**
8 months after administration	-3.03 ± 0.75**	-3.10 ± 0.87**	-3.09 ± 0.93**	-2.96 ± 0.95**
12 months after administration	-2.94 ± 0.85**	-3.03 ± 0.99**	-3.13 ± 0.72**	-3.05 ± 0.87**

Group A: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group B: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime; Group C: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group D: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime. \*\* $P < 0.01$  vs before administration in the same group.

2.5 4组患儿的眼轴长度比较 4组患儿的眼轴长度比较差异无统计学意义( $F_{组间} = 2.321, P_{组间} = 0.076$ ),4组用药前后不同时间点眼轴长度变化趋势相同( $F_{时间} = 2.117, P_{时间} = 0.098$ )。在用药后4个月、用药后8个月4组患儿眼轴长度与用药前相比差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),用药后12个月4组患儿的眼轴长度均大于用药前(均 $P < 0.05$ ),各时间点组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )且不同疗法与用药时间无交互作用( $F_{交互} = 1.864, P_{交互} = 0.136$ )。见表5。

表5 4组近视儿童的眼轴长度比较

Tab 5 Comparison of axial length among myopic children in 4 groups

Time point	mm, $\bar{x} \pm s$			
	Group A n=66	Group B n=64	Group C n=67	Group D n=67
Before administration	24.25 ± 0.88	24.38 ± 0.79	24.27 ± 0.68	24.33 ± 0.72
4 months after administration	24.39 ± 0.91	24.53 ± 0.93	24.41 ± 0.85	24.48 ± 0.91
8 months after administration	24.52 ± 0.93	24.64 ± 0.94	24.52 ± 0.92	24.59 ± 0.95
12 months after administration	24.64 ± 0.95*	24.76 ± 1.01*	24.63 ± 1.01*	24.70 ± 0.94*

Group A: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group B: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime; Group C: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group D: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime. \* $P < 0.05$  vs before administration in the same group.

2.6 4组患儿的前房深度比较 4组患儿的前房深度比较差异无统计学意义( $F_{组间} = 2.253, P_{组间} = 0.083$ ),4组用药前后不同时间点前房深度变化趋势相同( $F_{时间} = 1.682, P_{时间} = 0.171$ )。4组患儿的前房深度在用药前后及各时间点组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),且不同疗法与用药时间无交互作用( $F_{交互} = 1.911, P_{交互} = 0.128$ )。见表6。

表6 4组近视儿童的前房深度比较

Tab 6 Comparison of anterior chamber depth among myopic children in 4 groups

Time point	mm, $\bar{x} \pm s$			
	Group A n=66	Group B n=64	Group C n=67	Group D n=67
Before administration	3.65 ± 0.22	3.68 ± 0.25	3.66 ± 0.26	3.71 ± 0.27
4 months after administration	3.68 ± 0.27	3.71 ± 0.28	3.73 ± 0.31	3.70 ± 0.29
8 months after administration	3.74 ± 0.31	3.73 ± 0.29	3.75 ± 0.31	3.78 ± 0.38
12 months after administration	3.75 ± 0.37	3.76 ± 0.33	3.77 ± 0.38	3.82 ± 0.35

Group A: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group B: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime; Group C: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group D: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime.

2.7 4组患儿的泪膜脂质层厚度比较 4组患儿的泪膜脂质层厚度比较差异无统计学意义 ( $F_{组间}=1.521$ ,  $P_{组间}=0.209$ ), 4组用药前后不同时间点泪膜脂质层厚度的变化趋势相同 ( $F_{时间}=1.718$ ,

$P_{时间}=0.164$ )。4组患儿的泪膜脂质层厚度在用药前后比较及各时间点组间比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$ ), 且不同疗法与用药时间无交互作用 ( $F_{交互}=1.997$ ,  $P_{交互}=0.115$ )。见表7。

表7 4组近视儿童的泪膜脂质层厚度比较

Tab 7 Comparison of tear film lipid layer thickness among myopic children in 4 groups

Time point	mm, $\bar{x} \pm s$			
	Group A n=66	Group B n=64	Group C n=67	Group D n=67
Before administration	92.17±9.38	92.52±9.31	93.11±8.87	92.57±9.03
4 months after administration	91.04±8.51	91.36±8.42	92.19±7.92	92.11±8.04
8 months after administration	92.26±8.33	91.54±8.17	92.74±8.53	92.21±9.04
12 months after administration	90.77±8.91	92.01±8.85	92.66±9.02	91.83±10.06

Group A: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group B: 0.01% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime; Group C: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every night at bedtime; Group D: 0.02% atropine eye drops, 1 drop in each eye (both eyes) every other night at bedtime.

2.8 患儿不良反应发生情况分析 用药后1个月内, 4组均有部分患儿出现畏强光症状, 按ITT统计分别为A组12例(17.14%)、B组11例(15.71%)、C组16例(22.86%)及D组13例(18.57%), 各组间比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.323$ ,  $P=0.724$ ); 按PP统计分别为A组12例(18.18%)、B组10例(15.62%)、C组14例(20.90%)及D组11例(16.42%), 各组间比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.740$ ,  $P=0.864$ )。各组出现畏强光的患儿在室内及非阳光直射户外光下均无不适, 在户外阳光直射下运动时佩戴遮阳帽或太阳镜可缓解。随着用药时间的延长, A组有7例患儿畏强光症状消失, B组5例症状消失, C组6例症状消失, D组6例症状消失, 其余患儿畏强光症状有所缓解但未完全消失。用药1个月内出现近视阅读模糊症状的患儿, 按ITT统计分别为A组7例(10.00%)、B组4例(5.71%)、C组6例(8.57%)、D组8例(11.43%), 各组间比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.537$ ,  $P=0.674$ ); 按PP统计分别为A组5例(7.58%)、B组3例(4.69%)、C组6例(8.96%)、D组5例(7.46%), 各组间比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.935$ ,  $P=0.817$ ), 上述患儿近视阅读模糊症状均持续2~5周后消失。

### 3 讨论

近年来, 随着阅读、书写等近距离用眼活动的增加、电子产品的普及、儿童户外活动时间的减少, 儿童近视的发病率逐年升高<sup>[8-9]</sup>。寻找简便、有效控制近视进展的方法已成为研究热点, 目前常

用的控制近视进展方法有渐进多焦点眼镜、角膜塑形镜技术与药物治疗等<sup>[10]</sup>。但渐进多焦点眼镜初戴时患儿会有头晕、走路摇晃等表现; 角膜塑形镜价格较昂贵, 日常护理及随访要求较高, 导致该技术的大规模推广受到限制<sup>[11]</sup>。阿托品是一种非选择性毒蕈碱型受体拮抗剂, 其能够有效控制近视进展; 虽然阿托品治疗近视的作用机制尚未完全明确, 但研究发现阿托品可通过阻断胆碱能节后纤维支配的效应器解除瞳孔括约肌与睫状肌痉挛, 同时其还可通过调节细胞内多巴胺等神经递质的释放影响视网膜信号转导, 从而控制近视发展<sup>[5,12]</sup>。

关于阿托品滴眼液控制近视进展的给药浓度及频率目前尚无统一的标准, 过去常用1%、0.5%等高浓度的阿托品滴眼液, 虽然上述浓度阿托品滴眼液可有效控制近视发展, 但可导致患儿出现畏光、近视阅读模糊等不良反应, 患儿依从性较差, 而且在停用高浓度阿托品滴眼液后患儿的近视进展可能较安慰剂组更快<sup>[13]</sup>。因此, 目前普遍认为选择低浓度的阿托品滴眼液控制近视进展, 其在减轻不良反应的同时, 还尽可能保留了阿托品的近视控制效果。亚洲人群系列随机对照临床试验ATOM2研究显示, 低浓度的阿托品滴眼液可有效延缓近视进展且存在明显的浓度依赖效应, 0.01%与0.02%的阿托品滴眼液均被证实对近视有良好的延缓效果<sup>[14]</sup>, 因此本研究选择0.01%及0.02%作为阿托品滴眼液的试验浓度。

本研究比较了4组患儿用药前后的瞳孔直径、调节幅度、等效球镜度、眼轴长度、前房深度, 结果显示各组间上述各指标差异均无统计学意义

(均  $P > 0.05$ )，与既往研究结果<sup>[15]</sup>一致。阿托品为非选择性毒蕈碱型(M)受体拮抗剂，M受体有M1、M2、M3、M4几种亚型，其中M1和M4受体在近视的发生与发展中起关键作用，M3受体则在瞳孔散大及调节下调方面起关键作用，低浓度的阿托品可通过作用于视网膜和巩膜部位M1、M4受体起到控制近视发展的效果<sup>[16]</sup>。本研究结果提示质量分数为0.01%、0.02%的阿托品滴眼液每日点眼与隔日点眼对近视儿童的瞳孔直径、调节幅度、等效球镜度、眼轴长度、前房深度的影响无明显差异，控制近视效果相当。但B组给药总剂量最低，给药次数也少，从依从性方面考虑B组方案可能是更佳的选择。近视的治疗疗程长，给药时间及频次对于治疗的依从性有重要影响。对青光眼患者开展的研究表明，简化用药方案、减少点药频率有助于提高患者治疗的依从性<sup>[17]</sup>。同时为保证用药依从性，避免漏点药、多点药的情况，本研究通过在患儿家属手机安装“药准时”APP的方式提醒患儿用药，提高依从性。因此给药次数的减少可有效简化用药方案，有助于提高患者的治疗依从性从而保证疗效。但也有文献报道，与0.02%的阿托品滴眼液相比，0.01%的阿托品滴眼液对调节幅度和瞳孔直径的改变较小<sup>[18]</sup>，这可能与瞳孔直径和调节幅度会随着受试者的年龄增长而变化有关，使用低浓度阿托品滴眼液后，年龄较大受试者的调节幅度比年龄较小者低，瞳孔直径比年龄较小者大<sup>[19]</sup>，本研究中患儿的基线年龄较小，一定程度上解释了本研究不同用药方案组间瞳孔直径和调节幅度无显著差异的结果。研究显示，阿托品的疗效也因种族而异，与虹膜内的黑色素水平有关，虹膜黑色素可以螯合抗胆碱能化合物，褐色虹膜含有的黑色素比蓝色虹膜多2~4倍，因此，在使用相同剂量的阿托品后，较浅的虹膜比较深的虹膜预期有更大的瞳孔大小和调节幅度变化<sup>[20]</sup>。

关于近视患儿长期使用阿托品是否会引起干眼症目前仍存在争议，有报道称长期使用阿托品的患儿自述有干眼症状<sup>[21]</sup>。本研究选择泪膜脂质层厚度这一指标评估阿托品对患儿泪膜功能的影响。泪膜由内向外分为黏液层、水样层与脂质层，其中最外层的脂质层主要用于防止水样泪液与空气接触而减少蒸发，保持其厚度有助于降低干眼症风险<sup>[22]</sup>。从本研究结果来看，4组患儿的泪膜脂质

层厚度差异无统计学意义，各组用药前后不同时间点泪膜脂质层厚度的变化趋势相同，用药前后差异均无统计学意义且不同疗法与用药时间无交互作用，提示不同浓度、不同给药频率使用阿托品滴眼液1年对患儿泪膜功能无明显影响，考虑可能与使用阿托品滴眼液可消除患儿瞳孔括约肌、睫状肌痉挛，从而维持角膜上皮细胞完整、保证泪膜功能而不至于引起干眼症有关<sup>[23]</sup>。

在不良反应方面，本研究结果显示，用药后1个月4组患儿畏强光发生率差异无统计学意义。有学者认为使用低浓度阿托品后出现的畏光、眩光多与用药后瞳孔扩大及瞳孔对光反射改变有关，出现症状者可通过佩戴太阳镜或遮阳帽改善<sup>[24]</sup>，本研究纳入的患儿也采取了相应的措施。同时本研究还发现随着用药时间的延长，畏强光症状均有所缓解或消失，与既往研究结果<sup>[25]</sup>一致，考虑可能因长期用药后机体对药物的耐受及代偿有关。另外，4组用药1个月近视阅读模糊的发生率差异也无统计学意义，这些症状持续2~5周后消失，与Liu等<sup>[26]</sup>的研究结果一致，该研究认为低浓度阿托品滴眼液所引起的视物模糊主要是因药物对虹膜括约肌与睫状肌的麻痹作用导致瞳孔扩大和调节幅度下降，随着用药时间的延长患者的瞳孔直径趋于稳定，同时机体对药物的耐受及自身代偿机制可使患者的视物模糊等症状缓解。

综上所述，质量分数为0.01%、0.02%的阿托品滴眼液每日点眼与隔日点眼对近视儿童的瞳孔直径、调节幅度、等效球镜度等的影响趋势一致，且不同浓度与给药频率使用阿托品滴眼液后患儿的不良反应发生情况也无明显差异。

本研究存在一定不足。首先，本研究为单中心研究、随访时间较短，取得的结果可能存在一定偏倚，后续研究将采用多中心数据、增加样本量及延长随访时间进一步证实本研究结果；另外，本研究观察指标较少，有待在后续研究中增加观察指标进一步分析不同给药浓度与给药频率使用阿托品滴眼液对儿童近视的影响。

#### [参考文献]

- [1] STRÖM L, DALIN F, DOMBERG M, et al. Topical ophthalmic atropine in horses, pharmacokinetics and effect on intestinal motility[J]. BMC Vet Res, 2021, 17(1): 149. DOI: 10.1186/s12917-021-02847-4.

- [2] 国家卫生健康委员会宣传司. 国家卫生健康委员会2021年7月13日新闻发布会文字实录[EB/OL]. (2021-07-13) [2023-05-24]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202107/2fef24a3b77246fc9fb36dc8943af700.shtml>.
- [3] 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. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.05.029.
- [4] 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. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315440.
- [5] ANDERS L M, HEINRICH S P, LAGRÈZE W A, et al. Little effect of 0.01% atropine eye drops as used in myopia prevention on the pattern electroretinogram[J]. *Doc Ophthalmol*, 2019, 138(2): 85-95. DOI: 10.1007/s10633-019-09671-0.
- [6] MOON J S, SHIN S Y. The diluted atropine for inhibition of myopia progression in Korean children[J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(10): 1657-1662. DOI: 10.18240/ijo.2018.10.13.
- [7] 张湘雯, 屈艳梅, 张兰英. 北京市海淀区小学生近视现状调查与影响因素分析[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(8): 1477-1479. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.29.
- [8] 吕帆, 陈屹雅. 近视眼流行病学研究的迭代与意义[J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(4): 245-250. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20210108-00011.
- [9] ALAULA L S, AL-KADI M, ALMAJED A, et al. Atropine toxicity caused by erroneous intranasal administration in a pediatric patient: case report[J]. *Ann Saudi Med*, 2019, 39(4): 279-282. DOI: 10.5144/0256-4947.2019.279.
- [10] TSAI W S, WANG J H, CHIU C J. A comparative study of orthokeratology and low-dose atropine for the treatment of anisomyopia in children[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14176. DOI: 10.1038/s41598-020-71142-3.
- [11] SÁNCHEZ-GONZÁLEZ J M, DE-HITA-CANTALEJO C, BAUSTITA-LLAMAS M J, et al. The combined effect of low-dose atropine with orthokeratology in pediatric myopia control: review of the current treatment status for myopia[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2371. DOI: 10.3390/jcm9082371.
- [12] 宫博腾. 阿托品控制近视相关机制研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(12): 951-955. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095.0160.2018.12.011.
- [13] VAN DER POORTEN T, DE HERT M. The sublingual use of atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhea: a systematic review[J]. *Clin Case Rep*, 2019, 7(11): 2108-2113. DOI: 10.1002/ccr3.2431.
- [14] CHIA A, LU Q S, 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. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.07.004.
- [15] AUSTERMANN H, SCHAEFFEL F, MATHIS U, et al. Corneal penetration of low-dose atropine eye drops[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 588. DOI: 10.3390/jcm10040588.
- [16] 张铎幸, 魏士飞, 王宁利. 阿托品控制近视进展及作用机制研究现状[J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(6): 594-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200221-00090.
- [17] HUANG J, MUTTI D O, JONES-JORDAN L A, et al. Bifocal & atropine in myopia study: baseline data and methods[J]. *Optom Vis Sci*, 2019, 96(5): 335-344. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001378.
- [18] LOUGHMAN J, FLITCROFT D I. The acceptability and visual impact of 0.01% atropine in a Caucasian population[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(11): 1525-1529. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307861.
- [19] CHEN Z R, CHEN S C, WAN T Y, et al. Treatment of myopia with atropine 0.125% once every night compared with atropine 0.125% every other night: a pilot study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(16): 5220. DOI: 10.3390/jcm12165220.
- [20] LI W, CAO Y, ZHOU J. Effects of low-concentration atropine eye drops on the optical quality of the eyes in myopic children[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2022, 70(6): 2107-2110. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_2886\_21.
- [21] CRISTALDI M, OLIVIERI M, PEZZINO S, et al. Atropine differentially modulates ECM production by ocular fibroblasts, and its ocular surface toxicity is blunted by colostrum[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(4): 78. DOI: 10.3390/biomedicines8040078.
- [22] GARCÍA DEL VALLE I, ALVAREZ-LORENZO C. Atropine in topical formulations for the management of anterior and posterior segment ocular diseases[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(9): 1245-1260. DOI: 10.1080/17425247.2021.1909568.
- [23] SÁNCHEZ-RÍOS A, CORREA-GALLEGOS E Y, MEDINA-ESPINOZA J M, et al. Validation of a preclinical dry eye model in New Zealand white rabbits during and following topical instillation of 1% ophthalmic atropine sulfate[J]. *Animal Model Exp Med*, 2022, 5(3): 266-273. DOI: 10.1002/ame2.12218.
- [24] WU T E, CHEN H A, JHOU M J, et al. Evaluating the effect of topical atropine use for myopia control on intraocular pressure by using machine learning[J]. *J Clin Med*, 2020, 10(1): 111. DOI: 10.3390/jcm10010111.
- [25] AZAPAĞASI E, KENDIRLI T, PERK O, et al. Sublingual atropine sulfate use for sialorrhea in pediatric patients[J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2020, 9(3): 196-200. DOI: 10.1055/s-0040-1708552.
- [26] LIU J Y H, DU P, RUDD J A. Acetylcholine exerts inhibitory and excitatory actions on mouse ileal pacemaker activity: role of muscarinic versus nicotinic receptors[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(1): G97-G107. DOI: 10.1152/ajpgi.00003.2020.