

低浓度阿托品在近视防控中的应用进展

王素羽

上海明潭眼科门诊部 上海 200093

摘要: 近视发病率逐年升高, 呈现低龄化、高度化趋势, 而且度数发展迅速, 严重危害着儿童、青少年身心健康。已经成为我国一个重要的公共卫生问题。儿童青少年近视防控工作任重而道远, 阿托品做为近视防控药品逐渐受到关注。低浓度阿托品滴眼液已被医学研究证实可以有效延缓近视的增长。但不同浓度阿托品在近视防控中的有效性和安全性存在差异。本文总结了近十年较低浓度的阿托品的作用机制和在儿童、青少年近视相关应用, 对阿托品防控近视研究作出有关分析, 希望对临床有一定帮助。

关键词: 阿托品; 近视; 机制; 有效性和安全性

引言

随着电子产品的普及使用以及近距离用眼时间过长, 导致了儿童青少年近视的发生发展。尤其是近十几年来, 儿童青少年近视发病率攀升也得到了国家教育部和卫生部的重视。常用的近视防控方法有: 光学干预、药物控制和户外活动等。阿托品是国内近些年临床医学最常用的防控药物, 长期使用低浓度阿托品延缓眼轴的延长, 大量的临床试验证明其有效性和安全性均与浓度相关。本文从以下几方面综述:

1 阿托品作用机制研究

阿托品防止近视机制研究主要包含动物试验和体外实验。动物试验选用鸡、鼠、树鼯、豚鼠、兔等动物构建近视实体模型^[1]。实验表明: 阿托品发挥近视防控作用是多个途径的, 可归纳为通过眼后段视网膜-脉络膜-巩膜层面发挥作用。可能是利用巩膜内M1-M5受体信号通路或调控视网膜GAT-1水平, 减少 α_2 肾上腺素能受体的激活, 以及增加眼内多巴胺含量都有可能阿托品调控近视进展的机制。最新研究表明阿托品能通过刺激多巴胺和一氧化碳的释放, 降低 γ -氨基丁酸转运体的合成, 增厚巩膜, 增加脉络膜渗透性, 进而增加血供抑制近视进展。对于形觉剥夺性近视, 阿托品治疗后巩膜出现显著的G蛋白信号转导调节因子2 (RGS2) 上调和I型胶原蛋白下调作用中会被抑制, 能够控制近视进展。有研究指出阿托品通过非调节机制控制形觉剥夺性近视, 作用部位在视网膜和巩膜^[2-3]。阿托品在血液中达到足够浓度时具有全身效应, 能够抑制脑垂体生长激素的分泌, 影响正常眼发育^[4], 这是阿托品的又一治疗作用机制。现阶段各种实验均以动物眼为模型, 但动物眼部结构与人眼毕竟有差异, 因此阿托品抑制人眼近视的作用位点和机制仍待进一步探讨。

2 阿托品控制近视的有效性

临床证明, 长期使用阿托品滴眼液可以有效控制屈光度的增长和眼轴的延长。常用浓度有1%、0.5%、0.01%、0.025%等, 阿托品的浓度对近视防控效果有密切关联性: 浓度高, 防控效果好, 但副作用明显, 停药后近视反弹现象也明显; 低浓度的阿托品各方面相对缓和, 容易被医生和患者接受。研究最多的浓度为0.01%的阿托品滴眼液, 它能有效控制儿童青少年近视度数的增加, 且副作用低于其他浓度阿托品, 停药后反弹效应最低。

2.1 低浓度阿托品在不同年龄段的应用

不同年龄段患者近视度数和眼轴增长速度不同, 年龄越小眼轴涨幅越大。阿托品的使用人群可按年龄划分为: 幼儿期, 儿童期, 青少年三个年龄段。杨华^[6]收治学龄前儿童100名, 分成对照组平均年龄(4.2±1.0)岁, 使用0.01%阿托品; 研究组平均年龄(4.2±0.9)岁, 使用0.1%阿托品滴眼液。治疗后, 眼轴变化为对照组(0.8±1.2)mm研究组(0.1±1.2)mm。同时, 不难看出同一年龄段患儿, 使用阿托品浓度不同, 防控效果不同。在对学龄期儿童(7-12)岁的近视防控中, 李静一等^[7]给试验组110例患儿使用0.01%阿托品干预1年后, 屈光度试验组变化为(-0.20±0.84)D, 对照组110例患儿屈光度数为(-0.63±0.88)D, 眼轴变化试验组、对照组分别为(0.11±0.62)mm和(0.37±0.65)mm。此年龄度的儿童眼轴变化明显低于幼儿。蔡剑茹团队^[8]将320例近视患者(6-12岁)随机分成4组, 分别使用1%阿托品眼用凝胶, 0.025%阿托品眼液, 0.01%阿托品眼液与玻璃酸钠滴眼液。随访2年, 研究结果显示: 1%阿托品屈光度变化为(0.32±0.26)D、0.025%阿托品(0.66±0.36)D、0.01%阿托品(0.70±0.40)D、空白对照组(0.88±0.46)D。在青少年近视防控中, 刘真^[9]临床观察使用0.01%阿

托品患者,随访1年,眼轴变化为 (0.1 ± 0.7) mm。朱勤^[10]对使用0.05%浓度阿托品的青少年进行连续3年研究观察,等效球镜进展为 (-0.31 ± 0.21) D/年,眼轴增长值 (0.11 ± 0.07) mm/年。与对照组相比,等效球镜进展率下降63%,眼轴进展率下降69.6%。0.05%阿托品滴眼液具有较好的近视控制疗效,而且停药后未出现明显屈光回退现象。

2.2 不同浓度阿托品的应用效果

很多专家学者都在努力突破固有理论,临床研究阿托品的有效浓度及使用频次,目的是为了更好的来控制近视进展。

王贝贝^[4]等在探讨阿托品控制青少年不同类型近视的疗效时,给治疗组患者间断使用1%的阿托品眼膏,每天3次,连续点3天后停药,3个月后重复治疗一次,3个月测定眼调节幅度,屈光度,眼轴随访一年。对于假性近视,混合型近视在随访6个月时,真性近视患者在随访9个月时临床结果均呈现统计学意义。同时用这种使用频次可以减小阿托品的不良反应。符爱存^[11]等为了比较质量分数0.01%和0.02%阿托品滴眼液控制青少年近视进展的效果和安全性。细致到仅同一眼别作为观察对象,将受试者分为0.01%阿托品组和0.02%阿托品组,用药1年SE分别进展 (-0.47 ± 0.32) D和 (-0.38 ± 0.35) D,眼轴长度分别增加 (0.37 ± 0.20) mm和 (0.30 ± 0.17) mm,均为差异有统计学意义($P=0.004$),得出0.02%阿托品滴眼液点眼对青少年近视进展的控制效果优于0.01%阿托品。而且两者局部不良反应发生率接近。仍然是比较浓度0.02%和0.01%阿托品滴眼液控制儿童近视进展疗效及不良反应的差异。改变使用频次,0.02%阿托品滴眼液隔日点眼与0.01%阿托品滴眼液每日点眼。连续用药1年,0.02%阿托品组和0.01%阿托品组SER变化量分别为 (-0.46 ± 0.49) D和 (-0.48 ± 0.46) D;AL变化量分别为 (0.38 ± 0.21) mm和 (0.39 ± 0.19) mm,结论为质量分数0.02%阿托品滴眼液隔日点眼1次与0.01%阿托品滴眼液每日点眼1次控制儿童近视进展的效果一致。将研究对象分为实验A、B、C组和对照组。分别使用0.1%、0.05%和0.01%的阿托品治疗,对照组不接受任何药物治疗。对比四组患者疗效得出0.1%和0.05%阿托品的治疗效果比低浓度0.01%阿托品的控制效果更为显著,但0.01%低浓度阿托品长期应用安全且更稳定的结论。也有研究显示:当阿托品滴眼液浓度为0.005%时,给低度数近视儿童连续用药一年后,结果证实了此浓度的阿托品临床应用效果不明显。度数和眼轴未得到明显控制,应该是药物浓度太低造成,也能说明低浓度阿托品滴眼液控制近视的有效性与剂量依赖性有

关。也由此推断0.01%的浓度是阿托品是在近视防控中有有效性的最低浓度。

2.3 阿托品延缓不同程度近视的疗效

不同程度的近视,阿托品的作用效果不同。近视按程度分低度近视(< -3.00 D)、中度近视($-3 \sim -6.00$ D)、高度近视 > -6.00 D三种。医疗团队纷纷将低浓度阿托品应用于不同程度近视中,去挖掘阿托品对不同程度近视的防控效果。

尝试使将阿托品用于近视前期的预防用药,也取得了满意的效果。样本中选用将睫状肌麻痹验光后双眼等效球镜度(SE)为 $+0.50 \sim -0.75$ D(近视前期)的儿童。治疗组使用0.01%阿托品滴眼液,对照组使用空白溶液滴眼液,治疗后6个月,0.01%阿托品组SE向近视化方向进展 (-0.15 ± 0.26) D,对照组 (-0.34 ± 0.35) D,0.01%阿托品组AL增加量为 (0.17 ± 0.11) mm,对照组 (0.28 ± 0.14) mm,降低了近视发生率,减慢了SE和AL变化速度。将研究组与对照组细分为低度近视组(SE ≥ -3.00 D、中度近视SE $-3.00 \sim -6.00$)高度近视组SE < -6.00 三个亚组,0.01%阿托品滴眼液用药两年后结果显示:研究组SE分别增加 (-0.82 ± 0.2) D、 (-1.05 ± 0.38) D、 (-1.61 ± 0.35) D、AL增加量分别为 (0.69 ± 0.17) 、 (0.73 ± 0.15) 、 (0.85 ± 0.17) mm,高度近视组SE、AL增加量均高于低、中度近视组。形成的这个结果的可能是由于高度近视本身的病理组织结构改变及复杂的发病机制所致。将近视以 -6.00 D为界,分低度数和高度数两组,再各分为治疗组和对照组,治疗组使用0.01%阿托品,随诊一年,治疗组低度数治疗前后屈光度、眼轴分别为 (3.45 ± 1.35) D、 (3.60 ± 1.33) D, (23.90 ± 0.45) mm、 (24.01 ± 0.48) mm,高度数治疗前后屈光度、眼轴分别为 (7.60 ± 0.60) D (7.78 ± 0.65) D; (26.02 ± 0.35) mm、 (26.35 ± 0.30) mm,从这些数据中也能看出低度数控制效果优于高度近视。

3 阿托品的安全性

医务工作者最关心的问题就是阿托品的用药安全性。阿托品用于近视眼防控的不良反应情况,因瞳孔扩大引起的畏光最为常见,其次是视物模糊、过敏及炎症反应、局部刺激症状,停药反弹、干眼、眼压升高、全身反应、光损伤及毒性作用等^[18]。现阶段专家共识:高浓度阿托品防控效果好,副作用大,低浓度阿托品对患者不良反应影响小,仅有小部分儿童初期出现畏光反应,但不影响学习和生活。药物反应也跟浓度有关联。

李静一等^[7]试验组使用0.01%阿托品滴眼液在随访的1年中主诉均未见产生口干、皮肤过敏、发烧、心悸

及面部发红等全身反应，眼科检查未见出现眼睑过敏反应，局部刺激、充血肿大、结膜滤泡增殖炎，白天未有明显畏光和近距离视物模糊现象。同时观察眼压变化，试验组干预前眼压平均为（14.77±2.87）mmhg，1年后为（15.07±2.98）mmhg。王玉^[19]观察临床疗效阿托品治疗儿童屈光不正临床疗效和安全性时，用药半年。治疗组总不良反应率低于对照组的6.25%，（ $p < 0.05$ ）聂莉等研究发现，长期局部点用阿托品滴眼液，（超过24个月），可能会对受试者的泪膜造成一定程度的影响，出现干眼等症状。聂莹莹^[21]综合分析认为：作为M型胆碱受体抑制剂，阿托品可抑制腺体和结膜杯状细胞的分泌，从而导致干眼。长期使用阿托品，由于药物毒性作用也会对泪膜和泪液质量造成影响，导致干眼。

结束语

查阅近期十余年的文献发现：目前尚存在的问题，临床观察时间相对短，大多是观察1-3年来验证阿托品的有效性和安全性。长期使用的有效性和安全性、最佳使用浓度和给药方式等学术上均存在争议，甚至药物适用的年龄段，屈光度范围和停药周期均未定论。仍然需要进一步的论证。低浓度阿托品做为现阶段防止近视常用药品，还在使用院内制剂，需要规模生产以供临床。

临床工作多年，发现每个儿童或者青少年对近视防控手段敏感度不同而控制效果不同，对于中高度近视和

大龄的青少年控制近视的效果不佳。不能拘泥于单一疗法，近视增长过快的儿童和青少年可以考虑增加阿托品使用浓度，或者联合使用光学干预（角膜塑形镜或者离焦框架镜）可以做到一加一大于二的效果。

参考文献：

- [1]刘祥,宋姗姗,路雪婧,阿托品防治儿童青少年近视的研究进展,中国眼耳鼻喉杂志,2020,10(2):97-103
- [2]杨晓燕,李丽华,王鹰,低浓度阿托品在青少年近视防控中的最新进展,武警后勤学院学报(医学版)2021,30(6):152-156
- [3]陶春文,阿托品近视防控的临床与实验室研究进展,眼科学报,2022,37(5):424-434
- [4]王贝贝、肖燕、陈梅,阿托品滴眼液控制青少年不同类型近视的疗效分析,《医药论坛杂志》,2010,31(24):9-14
- [5]李静一,刘芙蓉,周晓伟等,0.01%阿托品对学龄期儿童近视防控作用研究,中国学校卫生,2018,39(3):432-435
- [6]杨华,张秀芳,不同浓度阿托品在学龄前儿童近视中的防治效果对比及对视力水平的影响研究,山西医药杂志,2021,50(15):2292-2295
- [7]李静一,刘芙蓉,周晓伟等,0.01%阿托品对学龄期儿童近视防控作用研究,中国学校卫生,2018,39(3):432-435