

青少年近视防治的研究进展

福建省武夷山市立医院眼科（武夷山 354300） 王 斌 综述 王文青 审校

【关键词】青少年；近视；控制

【中图分类号】R778.1⁺1 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2019)01-0140-04

近视，即由于眼球的屈光力过强或眼轴过长，远处平行光线通过调节静止的眼屈光系统后在视网膜前结成焦点，而在视网膜上所成之像模糊不清，因而远视力降低、近视力尚正常^[1]。当近视屈光度 >-6.00 DS，即为高度近视^[2]。高度近视相关性并发症如并发性白内障，脉络膜萎缩及新生血管，伴有或不伴有视网膜脱离的黄斑裂孔，近视相关性黄斑出血及视乳头的改变等，这些并发症常导致视网膜感光细胞不可逆性的损伤，从而引起中心视力的下降，严重影响人们的生活质量^[3]。目前，全球近视患病率逐渐增加，有学者预

测直至 2050 年，全球将会有 47.58 亿人近视（约占全球人口的 49.8%），其中高度近视将达 9.38 亿人（约占全球人口的 9.8%）^[4]。近视防控已成为目前我国一项刻不容缓的工程，故本文将对近年来国内外各种近视防控的研究进展作一综述。

1 近视形成的病因

1.1 遗传因素：病理性近视眼遗传学上存在常染色体显性、常染色体隐性、X-性连锁遗传 3 种方式，且具有高度的遗传异质性。至今得到人类基因组认可的相关基因位点有

MYP1、MYP3、MYP6、MYP11、MYP12 和 MYP14 等^[5]。而单纯性近视的遗传方式主要为多基因遗传,表现为一定程度的家族聚集性,如父母双方中有一人患近视,后代近视的患病率明显增高,若父母双方都近视,则后代的近视患病率较父母双方中只有一人近视者高,且其后代近视的发病年龄也更低,近视进展较其他患儿更快。在一组 6~14 岁儿童近视患病率的流行病学调查中发现,父母双方都近视的患儿近视患病率是父母双方中都无近视或仅有一方近视的患儿的 6 倍,并且这些患儿的近视进展也较其他患儿明显增快^[6]。

1.2 环境因素:造成近视的环境因素比较复杂,包括长时间近距离用眼、过少的户外活动时间、光照度降低、不良阅读习惯、营养不均衡和高等教育水平等。长时间近距离用眼,如阅读、写作、使用电子产品等,可明显增高近视的患病率。美国对 1 260 名学生进行多阶段的一项横断面调查显示,近距离用眼时间的数量对近视的发展并不起到主要的作用,但持续专注的阅读时间长短则会明显影响近视的发展。而户外活动的增加则可以减少近视的患病率^[7]。此外采光照明、握笔姿势不正确、不良的阅读习惯、教育程度、高收入等因素均会影响近视的发生发展。因此环境因素对近视的发生发展起到非常重要的作用,并且被认为是单纯性近视形成的主要原因。

2 近视发生的机制

20 世纪后 30 年以来,较多学者致力于近视动物的实验研究,确立了两种近视的动物实验模型,即:1) 形觉剥夺性近视学说(form deprivation myopia, FDM)指在动物视觉发育早期,将动物的单眼眼睑缝合或给其单眼佩戴半透明眼罩,从而破坏其视网膜的清晰成像,干扰其正式化的过程,导致眼轴过度延长所引起的近视^[8]。2) 光学离焦性近视学说(defocus induced myopia, DIM),指迫使动物视近或戴高度数负球镜片使物像成像于视网膜后方,干扰动物的正常视觉发育,导致过度调节和眼轴变长而形成近视。

研究发现,形觉剥夺性近视在人类近视的发生中并不占主要地位,仅偶见于先天性重度上睑下垂或高度屈光间质混浊的幼年患者中,而光学离焦学说更符合人类近视的发生与发展。既往认为,视网膜中心远视性离焦是儿童屈光发育时正视化过程的主要因素,但也会在正视眼的屈光发育过程中,使眼轴不断拉长,导致近视的形成与发展。然而近年来的研究发现,视网膜周边远视性离焦会促进近视的发生与发展,而视网膜周边近视性离焦则可延缓近视的进展。目前用于延缓控制青少年近视进展的光学手段(如多焦点光学镜片、角膜塑形镜等)都是利用这一机理。

调节学说也重新引起不少学者的关注,先前的一些研究表明,近视患者的调节力下降,易形成调节滞后。由于调节能力的不足,光线通过人眼光学系统后,将聚焦于视网膜之后,形成远视性离焦,长期远视性离焦会导致眼轴增长,进而造成近视的进展。

3 近视防控的措施

研究表明,预防近视发生的有效措施主要为增加户外活动和减少近距离用眼,而控制及延缓近视的进展的相关举措包括药物治疗、光学矫正手段及手术治疗。

3.1 药物方面:

3.1.1 阿托品:阿托品作为一种非选择性 M 受体拮抗剂,其调节麻痹作用曾被认为是其控制近视进展的机制。然而目前阿托品作为控制近视增长的机制尚不明确,学者通过对小鸡、小鼠及树鼯等动物实验证实,阿托品通过对阻断一种或多种毒蕈碱受体 M 亚型,影响多巴胺神经递质释放和巩膜葡萄糖胺聚糖合成,防止了巩膜重塑有效控制形觉剥夺性近视眼轴的增长,从而延缓其近视的进展。

阿托品治疗儿童近视研究(ATOM1)是一项随机双盲的空白对照研究,纳入了屈光度在-1.00 DS 至-6.00 DS 的 400 例儿童,在长达 2 年的随访期内对试验组给予 1% 的阿托品滴眼液点眼,试验结果发现试验组比空白对照组的 2 年后的等效球镜度低 0.92 DS,眼轴短 0.40 mm,具有统计学意义,是阿托品治疗的有效性的有力支持^[9]。然而,停药后则表现为反弹效应,并且有研究表明 1.0%、0.5%、和 0.1% 的反弹效应均高于 0.01% 阿托品,而在阿托品治疗近视的后续研究 ATOM2 临床实验中,0.01% 的阿托品显示了最低的反弹效应,同时也是最稳定控制近视进展的浓度,相比不同浓度阿托品(0.01%、0.05%、0.1%)的作用,儿童近视进展分别为约 1.38 D、1.98 D 和 1.83 D^[10]。但阿托品的副作用如瞳孔扩大、畏光、调节力下降、过敏性结膜炎等是临床上难以广泛推广的主要原因。Clark 等^[11]的随机双盲对照实验对 60 名儿童为超过一年的临床观察表明 0.01% 阿托品能有效的控制近视的进展,而副作用反应轻微。

因此 0.01% 的阿托品已被国内外大部分的专家学者单独使用或联合其他治疗手段来控制近视的进展,但由于对其长期使用后的副作用目前尚不能明确,仍有待进一步临床观察及循证医学证据。

3.1.2 哌仑西平:2% 哌仑西平凝胶,是一种选择性 M1 受体拮抗剂,M1 受体在视网膜上表达,其扩瞳和麻痹睫状肌的作用较小。已有多项临床实验表明其可延缓近视进展。美国一项多中心随机双盲对照试验中,给 8~12 岁儿童应用 2% 哌仑西平眼用凝胶每天 2 次,1 年后试验组的平均近视增长为 0.26 D,空白对照组为 0.53 D,2 年后试验组平均近视增长为 0.53 D,空白对照组为 0.99 D,其中有 13% 的患儿因无法耐受其副作用在使用一年后退出试验^[12]。因此,表明哌仑西平能较有效地控制近视的进展,并且大部分儿童可以耐受其副作用,具有较大的临床应用价值。

3.1.3 7-甲基黄嘌呤:7-甲基黄嘌呤是一种非选择性的腺苷受体拮抗剂,有望成为未来控制近视进展的新兴药物。最早发现 7-甲基黄嘌呤可以用于控制近视进展是由于观察到其可增加后极部巩膜厚度,增加后极部巩膜胶原纤维的直径,调控巩膜再塑的作用。随后的随机试验发现,7-甲基黄嘌呤在降低儿童的眼轴增长方面有一定的效果,并且是安全的,未发现任何的副作用^[13]。Hung 等^[14]对恒河猴的实验中发现,7-甲基黄嘌呤可减少远视性离焦导致的轴性近视,增强近视性离焦导致的远视性漂移作用。此结果表明其对于减缓近视的进展有一定的疗效。同时在所研究的恒河猴中未观察到任何的副作用。然而目前 7-甲基黄嘌呤的作用位点和作用机制尚未可知。

3.2 光学矫正:青少年近视患者的眼轴相对较长,其眼球形态为长椭圆形,有别于正视和远视眼的扁椭圆或球形,因此其周边视网膜相对中心呈远视性离焦状态。单光框架眼镜(single vision lenses, SVL)作为目前最普遍的矫正儿童近视的措施,其周边视网膜仍处于远视性离焦状态,故而近视度数将不断加深;近年来,临床上使用了可使周边视网膜处于近视性离焦状态的力学方法矫正来近视,如角膜塑形镜、双/多焦点角膜接触镜和渐变多焦点镜片及周边离焦型镜片等,均表现出一定的延缓近视进展的作用。

3.2.1 双光眼镜(bifocals)和渐进多焦点镜片(progressive addition lenses, PAL):双光眼镜和渐进多焦点镜片是依据调节滞后理论,在近距离用眼时附加正球镜以抵消看近时的调节滞后。一项研究表明对高 AC/A 及视近内隐斜的儿童,低度数的近附加可以减少调节驱动,从而降低调节性辐辏,从而有效控制近视进展,但其对近视伴外隐斜的患者则无效^[15]。

3.2.2 角膜塑形镜(orthokeratology contact lens, OK):角膜塑形镜是一种采用特殊逆几何设计的硬性高透氧性角膜接触镜,中央平坦而周边陡峭,其通过平坦基弧对角膜的机械压力和反转弧下泪液的负压吸引作用,由此产生的流体力学改变角膜几何形态,从而暂时的、可逆的降低近视度数的作用。目前认为角膜塑形镜作用位点主要为角膜上皮细胞的重新分布。塑形治疗稳定后,角膜中央区上皮细胞轻度变薄(10~15 μm),而角膜旁中央区上皮细胞不同程度增厚。因此,配戴塑形镜后,角膜中央区的曲率变平,而旁中央区曲率变陡,将对通过瞳孔区的光线进行不同程度的折射,在保证视网膜在中央区能获得清晰成像的同时,其周边呈现相对近视性离焦状态,从而达到控制近视进展的目的。有报道关于配戴角膜塑形镜后脉络膜厚度及眼轴长度相关性分析试验,提出配戴塑形镜后旁中心区脉络膜厚度变厚,导致塑形早期眼轴变短,揭示脉络膜厚度的改变可能是角膜塑形镜控制近视进展的一个重要因素^[16]。Sun 等^[17]对国内外关于 OK 镜控制近视进展研究的 Meta 分析研究表明试验组(佩戴 OK 镜)2 年后的眼轴增长为 0.27 mm,少于对照组,其控制近视进展的有效率达 45%。所有的研究报道均未出现严重的不良事件。

但是由于角膜塑形镜需直接接触并作用于角膜,其安全性一直是国内外专家学者重视的问题。Liu 等^[18]对自 1980~2015 年国内外发表的角膜塑形镜配戴的安全性的系统回顾中指出,配戴塑形镜最常见的并发症为角膜点染,其他副作用还包括角膜上皮的铁质沉积和角膜生物力学特性的短暂改变,而其发生微生物感染性角膜炎的风险与其他过夜配戴的隐形眼镜相似。同时长期配戴对角膜内皮没有影响。有充分的临床证据表明,角膜塑形镜是矫正并有效控制近视进展的安全选择。长期成功的配戴角膜塑形镜要求一个良好的配适状态,严格的塑形镜护理方式,定期的随访和并发症的及时治疗等。因此角膜塑形镜的安全性高,只要建立一套完善的并发症预防和应急处理保障机制,就能最大限度地降低配戴安全隐患,保障角膜塑形术实施的健康可持续发展。

3.3 手术干预(后巩膜加固术):针对一些进展性近视(尤其是病理性近视)的儿童,使用上述各种手段仍难以控制并

延缓其近视度数及眼轴的增长,有学者提出采用手术的方式(后巩膜加固术)控制眼轴的增长,达到延缓近视进展的目的。后巩膜加固术又称巩膜兜带术或 Snyder-Thompson 手术,是用异体巩膜等材料使得变薄的眼球后极部得到加固,阻止眼球进一步扩张及眼轴增长,从而抑制近视的进展;同时加固术可促进新生血管的生成,增加了脉络膜和视网膜的血液循环,提供更多的局部营养因子,从而改善视细胞的新陈代谢,以提高视敏度。Shen 等^[19]对 32 名患有单眼高度近视的学龄前儿童进行随机分组手术组和对照组,给手术组的患眼行后巩膜加固术后联合 RGP 及遮盖治疗,对照组则单纯 RGP+遮盖治疗,随访 3 年后得出结论,后巩膜加固术可有效延缓高度近视患儿近视进展及眼轴增长,并有助于其弱视的治疗。因此,后巩膜加固术对于一些先天性病理性近视的患儿,早期的手术干预和治疗,可有效的阻止其眼轴的进一步增长,并且可预防其随眼轴过度增长引起的脉络膜视网膜并发症。

3.4 户外活动:户外活动的增加被认为是近视的保护因素,户外活动时间的延长能有效预防近视的发生与发展。Rose 等^[20]首先提出增加户外活动时间可明显降低青少年近视患病率,而室内活动时间则与近视发病无关。考虑为户外的光照强度(30 000~130 000 lux)较室内的光照强度(<500 lux)要高得多,增加光照强度可能影响视网膜多巴胺的分泌,从而抑制眼轴增长。国内 He 等^[21]在广州进行的一项以学校为基础为期 3 年的干预性研究表明,干预组每天课后增加 40 min 的户外活动时间,3 年后干预组的近视累积患病率为 30.4%,而对照组为 39.5%。有报道通过对 16 所学校 693 名一年级在校生进行的多中心随机对照实验表明,每周增加至少 11 h 的户外活动时间组,相较于对照组更少发生近视进展(分别为 0.35 D/年和 0.47 D/年)及眼轴增长(0.28 mm/年和 0.33 mm/年)^[22],因此增加户外活动时间可以降低近视的发生,延缓近视的进展。鼓励学龄期儿童增加每日户外活动的的时间,与学校及教育相关部门共同协作,对学龄期儿童进行近视防控相关的教育指导,是我国目前一项任重而道远的工作。

展望未来,探索有效控制近视进展的各种方法,倡导多部门的协作,加强儿童屈光档案的建立。近视防控的重点在于“防”,预防近视的发生应从娃娃抓起,加强近视预防的科普宣传,倡导眼视光医师走进校园,着重在幼儿园和小学开展各种宣教活动,鼓励孩子和家长的参与,减少各种电子产品的使用及多多沐浴阳光,让祖国的花朵更加健康快乐的成长。

参考文献

- [1] 胡延宁. 近视眼学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2009:3-4.
- [2] 中华医学会眼科学分会眼视光学组. 重视高度近视防控的专家共识(2017) [J]. 中华眼科学与视光学杂志,2017,19(7):385-389.
- [3] Ikuno Y S. Overview of the complications of high myopia [J]. Retina, 2017, 37(12):2347-2351.
- [4] Brien A, Holden T, Fricke R, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through

- 2050 [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124 (3): 24-25.
- [5] Robert W, Cheng C Y. Involvement of multiple molecular pathways in the genetics of ocular refraction and myopia [J]. *Retina*, 2018, 38 (1): 91-101.
- [6] Jones-Jordan L A, Sinnott L T, Manny R E, et al. Early childhood refractive error and parental history of myopia as predictors of myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (8): 115-121.
- [7] 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.
- [8] Smith E L, Harwerth R S, Crawford M L, et al. Observations on the effects of form deprivation on the refractive status of the monkey [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1987, 28 (8): 1236-1245.
- [9] Chia A, Chua W H, Wen L, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5% [J]. *Ophthalmology*, 2014, 157 (2): 451-457.
- [10] Galvis V, Tello A, Parra M M. 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.
- [11] Clark T Y, Clark R A. Atropine 0.01% eyedrops significantly reduce the progression of childhood myopia [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015, 31 (9): 541-545.
- [12] Michael R S, Cotter S A, Crockett R S, et al. Two-year multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia [J]. *Jaapos*, 2008, 12 (4): 332-339.
- [13] Trier K, Ribel-Madsen S M, Cui D, et al. Systemic 7-methylxanthine in retarding axial eye growth and myopia progression: a 36-month pilot study [J]. *J Ocul Biol Dis Infor*, 2008, 1 (2/4): 85-93.
- [14] Hung L F, Arumugam B, Ostrin L, et al. The adenosine receptor antagonist, 7-methylxanthine, alters emmetropizing responses in infant macaques [J]. *IOVS*, 2018, 59 (1): 472-486.
- [15] Gwiazda J E, Hyman L, Norton T T, et al. Accommodation and related risk factors associated with myopia progression and their interaction with treatment COMET children [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45 (7): 2141-2153.
- [16] Chen Z, Xue F, Zhou J, et al. Effects of orthokeratology on choroidal thickness and axial length [J]. *Optom Vis Sci*, 2016, 93 (9): 1064-1071.
- [17] Yuan S, Xu F, Zhang T, et al. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e0130646.
- [18] Liu Y M, Xie P. The safety of orthokeratology-a systematic review [J]. *Eye Contact Lens*, 2016, 42 (1): 35-42.
- [19] Shen Z M, Zhang Z Z, Zhang L Y, et al. Posterior scleral reinforcement combined with patching therapy for pre-school children with unilateral high myopia [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253 (8): 1391-1395.
- [20] Rose K A, Morgan I G, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children [J]. *Ophthalmology*, 2008, 1 (15): 1279-1285.
- [21] He M, Xiang F, Zeng Y, et al. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (11): 1142-1148.
- [22] Wu P C, Chen C T, Lin K K, et al. Myopia prevention and outdoor light intensity in a school-based cluster randomized trial [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125 (8): 1239-1250.