

- relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59: 1271-1273.
- [41] WALDSCHMIDT J M, KELLER A, IHORST G, et al. Safety and efficacy of vorinostat, bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in a phase I/II study for relapsed or refractory multiple myeloma (VERUMM study: Vorinostat in elderly, relapsed and unfit multiple myeloma)[J]. *Haematologica*, 2018, 103(10): e473-e479.
- [42] KAUFMAN J L, MINAR, JAKUBOWIAK A J, et al. Combining carfilzomib and panobinostat to treat relapsed/refractory multiple myeloma: Results of a multiple myeloma research consortium phase I study[J]. *Blood Cancer J*, 2019, 9: 3.
- [43] LAUBACH J P, TUCHMAN S A, ROSENBLATT J M, et al. Phase 1 open-label study of panobinostat, lenalidomide, bortezomib + dexamethasone in relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11: 20.
- [44] PEI X Y, DAI Y, GRANT S. Synergistic induction of oxidative injury and apoptosis in human multiple myeloma cells by the proteasome inhibitor bortezomib and histone deacetylase inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 3839-3852.
- [45] GARCIA-GUERRERO E, GOGISHVILI T, DANHOF S, et al. Panobinostat induces CD38 upregulation and augments the antimyeloma efficacy of daratumumab[J]. *Blood*, 2017, 129: 3386-3388.
- [46] ZHOU Y B, ZHANG Y M, HUANG H H, et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic, and phase 1a study of bithianostat, a novel histone deacetylase inhibitor, for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(4): 1091-1099.
- [47] NIESVIZKY R, ELY S, MARK T, et al. Phase 2 trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin for the treatment of refractory multiple myeloma[J]. *Cancer*, 2011, 117(2): 336-342.
- [48] KYLE R A, RAJKUMAR S V. Multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1860-1873.

## 角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液治疗青少年低中度近视的效果及对泪液炎症因子的影响

李雯婷, 黄玉银, 叶亲颖, 黄晓燕 (广东医科大学附属第二医院眼科, 广东湛江 524003)

**摘要:** 目的 观察角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液对青少年低中度近视患者的治疗效果及泪液炎症因子的影响。方法 90 例 (180 眼) 低中度近视患者随机分为观察组和对照组, 其中对照组配戴角膜塑形镜治疗, 观察组加用 0.01% 阿托品滴眼液治疗。比较两组患者近视矫治效果、眼表指标、泪膜指标、泪液炎症因子水平及并发症情况。结果 与对照组比较, 观察组治疗后等效球镜度、眼表疾病指数评分、眼表染色评分、白介素-1 $\beta$ 、白介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平均较低, 角膜曲率和角膜厚度较小, 泪膜破裂时间较长 ( $P < 0.01$  或  $0.05$ ); 两组并发症发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液可提高青少年低中度近视的矫治效果, 改善眼表指标和泪膜指标, 降低泪液炎症因子水平。

**关键词:** 角膜塑形镜; 阿托品; 青少年; 近视

中图分类号: R 778.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 04-0404-04

## Effect of orthokeratology and 0.01% atropine eye drops on myopic correction and tear inflammatory cytokines in adolescents with low to moderate myopia

LI Wen-ting, HUANG Yu-yin, YE Qin-ying, HUANG Xiao-yan (Department of Ophthalmology, Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China)

**Abstract:** Objective To observe the effect of orthokeratology and 0.01% atropine eye drops on myopic correction, and tear inflammatory cytokines in adolescents with low to moderate myopia. Methods Ninety adolescents (180 eyes) with

收稿日期: 2022-12-19

基金项目: 湛江市科技计划项目 (2021B01385)

作者简介: 李雯婷 (1986-), 女, 学士, 主治医师, E-mail: liwt1699@126.com

low to moderate myopia were randomly treated with orthokeratology (control group) or orthokeratology plus 0.01% atropine eye drops (observation group). Myopic correction, ocular surface indexes, tear film, tear inflammatory cytokines and adverse reactions were compared between two groups. **Results** Compared with control group, equivalent spherical diopter, ocular surface disease indexes and staining scores, levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ , and corneal curvature and thickness were lower, while tear break-up time was longer ( $P<0.01$  or  $0.05$ ) in observation group. There was no significant difference in complications between two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Combined orthokeratology and 0.01% atropine eye drops can improve the myopic correction, eye surface and tear film indicators, and reduce the concentration of tear inflammatory cytokines in adolescents with low and moderate myopia.

**Key words:** orthokeratology; atropine; adolescents; myopia

近年来青少年低中度近视患病率急剧上升,如何延缓青少年低中度近视进展已成为眼科研究的热点问题<sup>[1]</sup>。已有研究表明,0.01%阿托品滴眼液及配戴角膜塑形镜在延缓青少年低中度近视进展方面均有效可行<sup>[2]</sup>。本研究通过观察角膜塑形镜联合0.01%阿托品滴眼液对青少年低中度近视患者的治疗效果及泪液炎症因子的影响,以期为青少年低中度近视的治疗提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1-11月在我科医治的低中度近视青少年患者90例(180眼)作为研究对象。纳入标准:(1)年龄8~18岁;(2)球镜度数-0.5~-6.0D,双眼屈光差 $<1.0D$ ;(3)顺规散光 $<1.5D$ ,逆规散光 $<0.75D$ ,双眼最佳矫正视力 $\geq 1.0$ ;(4)眼底、眼前节正常,眼压 $<21$  mmHg;(5)初治患者。排除标准:(1)合并干眼症、角膜炎等其他眼科疾病;(2)有眼部手术史;(3)有角膜塑形镜配戴禁忌证和/或阿托品滴眼液禁忌证;(4)合并精神疾病和自身免疫性疾病。采用随机数字表法把患者分为对照组和观察组,每组45例(90眼)。对照组男26例,女19例,年龄(13.9 $\pm$ 2.4)岁;观察组男29例,女16例,年龄(13.2 $\pm$ 2.8)岁。两组的一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。本研究获医院伦理委员会批准,患者及家属均知情且自愿签署同意书。

表1 两组一般资料比较 ( $\bar{x}\pm s, n=90$ )

组别	角膜曲率/ D	眼轴长度/ mm	角膜厚度/ $\mu\text{m}$	等效球镜度/ D
对照组	45.9 $\pm$ 2.1	23.7 $\pm$ 2.8	560.5 $\pm$ 31.1	-1.9 $\pm$ 0.5
观察组	46.2 $\pm$ 2.5	24.0 $\pm$ 3.1	564.2 $\pm$ 28.7	-2.0 $\pm$ 0.6

两组比较均 $P>0.05$

### 1.2 方法

对照组患者配戴角膜塑形镜(材料为氟硅丙烯酸

酯)治疗,每晚配戴8~10 h。观察组患者配戴角膜塑形镜联合0.01%阿托品滴眼液治疗。0.01%阿托品滴眼液由本院委托广东恒诚制药有限公司根据药品制剂管理规定统一配制(1 mL:0.5 mg硫酸阿托品与聚乙二醇滴眼液按比例稀释配制)。0.01%阿托品滴眼液在每晚睡觉前滴入结膜囊,每只眼睛各滴1滴,滴眼后闭眼按压泪囊部5 min。每晚用药1次。观察组配戴角膜塑形镜的时间与对照组相同。

### 1.3 评价标准

治疗1 a后,比较两组患者近视矫治效果(角膜曲率、眼轴长度、角膜厚度、等效球镜度)、眼表指标[眼表疾病指数(OSDI)和眼表染色评分]、泪膜指标[非接触性泪膜破裂时间(NIBUT)、泪膜破裂时间(TBUT)、泪液分泌试验(Schirmer I试验)]和泪液炎症因子水平[白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )],并统计两组患者治疗1 a内的并发症发生情况。OSDI评分标准:每个问题0~4分,分别表示没有、有时有、一般时间有、大部分时间有、几乎一直都有<sup>[3]</sup>。眼表染色评分标准:按结膜和角膜染色严重程度定义为0~5分,分别表示无、很少、轻度、中度、重度、极重度<sup>[3]</sup>。NIBUT采用眼表综合分析仪进行检测。TBUT检测方法:眼表染色采用荧光素试纸,嘱受检者眨眼3次后凝视前方,随后采用裂隙灯钴蓝光进行观察,记录首个泪膜破裂时间,检测重复3次取平均值。Schirmer I试验:表面不麻醉,使用标准Schirmer试纸置于下睑结膜囊中外1/3交界处,吩咐受检者轻闭双眼,5 min后检测试纸被浸湿的长度。采集患者的泪液标本20  $\mu\text{L}$ ,酶联免疫吸附法检测IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平。试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

### 1.4 统计学处理

数据处理的软件为SPSS 24.0。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用(配对) $t$ 检验;计数资料以例表示,采用Yates  $\chi^2$ 检验或确切概率法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近视矫治效果

观察组患者的等效球镜度低于对照组,角膜曲率和角膜厚度小于对照组 ( $P<0.01$  或  $0.05$ ),两组眼轴长度的比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 两组近视矫治效果指标的比较 ( $\bar{x}\pm s, n=90$ )

组别	角膜曲率/ D	眼轴长度/ mm	角膜厚度/ $\mu\text{m}$	等效球镜度/ D
对照组	42.8 $\pm$ 1.5	23.7 $\pm$ 3.0	546.2 $\pm$ 27.6	-2.8 $\pm$ 0.7
观察组	41.6 $\pm$ 1.8 <sup>b</sup>	23.5 $\pm$ 3.4	537.4 $\pm$ 25.8 <sup>a</sup>	-2.3 $\pm$ 0.6 <sup>b</sup>

与对照组比较: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$

### 2.2 眼表指标和泪膜指标

与对照组比较,观察组患者治疗后的OSDI和眼表染色评分均较低,NIBUT和TBUT则较长 ( $P<0.01$  或  $0.05$ ),两组Schirmer I试验结果差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 3。

### 2.3 眼泪炎症因子

观察组患者治疗 1 a 后的IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平明显低于对照组 ( $P<0.01$  或  $0.05$ ),见表 4。

### 2.4 并发症

两组的并发症发生率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 5。

表 3 两组眼表指标和泪膜指标的比较 ( $\bar{x}\pm s, n=90$ )

组别		OSDI/分	眼表染色/分	NIBUT/s	TBUT/s	Schirmer I/(mm/5min)
对照组	治疗前	2.5 $\pm$ 1.0	-	14.2 $\pm$ 2.6	12.4 $\pm$ 2.1	14.1 $\pm$ 2.7
	治疗后	6.1 $\pm$ 1.3 <sup>a</sup>	1.10 $\pm$ 0.24	9.6 $\pm$ 2.2 <sup>a</sup>	9.2 $\pm$ 1.9 <sup>a</sup>	13.9 $\pm$ 2.3
观察组	治疗前	2.4 $\pm$ 0.9	-	13.8 $\pm$ 3.0	12.0 $\pm$ 2.5	14.5 $\pm$ 2.4
	治疗后	5.0 $\pm$ 1.1 <sup>ac</sup>	0.94 $\pm$ 0.20 <sup>c</sup>	10.5 $\pm$ 2.7 <sup>ab</sup>	9.9 $\pm$ 2.3 <sup>ab</sup>	14.2 $\pm$ 2.5

与同组治疗前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>b</sup> $P<0.05$ , <sup>c</sup> $P<0.01$ ; “-”表示不检测

表 4 两组眼泪炎症因子的比较 ( $\bar{x}\pm s, n=90$ )

组别	IL-1 $\beta$ /( $\mu\text{g/L}$ )		IL-6/(ng/L)		TNF- $\alpha$ /(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	13.8 $\pm$ 2.7	16.9 $\pm$ 3.1 <sup>a</sup>	2.8 $\pm$ 1.0	4.4 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup>	12.0 $\pm$ 3.5	23.6 $\pm$ 4.3 <sup>a</sup>
观察组	14.5 $\pm$ 3.2	16.0 $\pm$ 2.8 <sup>ab</sup>	3.0 $\pm$ 0.9	3.6 $\pm$ 1.1 <sup>ac</sup>	12.7 $\pm$ 3.9	20.3 $\pm$ 4.0 <sup>ac</sup>

与同组治疗前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>b</sup> $P<0.05$ , <sup>c</sup> $P<0.01$

表 5 两组并发症的比较 (例)

组别	眼数	畏光	结膜炎	角膜感染	无菌性浸润	异物感
对照组	90	1	3	1	1	1
观察组	90	3	2	1	0	2

两组比较均 $P>0.05$

## 3 讨论

本研究结果显示,与对照组相比,观察组的等效球镜度较低,角膜曲率和角膜厚度较小,提示角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液在控制青少年中度近视的效果明显优于单用角膜塑形镜。分析原因可能如下:角膜塑形镜采用逆几何学设计把角膜和角膜接触镜紧密贴合在一起,从而对角膜上皮实施可调控、可预测、可逆的机械压力;此外,在镜片压迫作用下可转移中央上皮区域细胞间液,促进周边部上皮细胞增生,并减少其脱落,使中周部增厚,中央上皮区域变薄,从而改变角膜曲率及光线折射率,达到改善视力的目的<sup>[3]</sup>。阿托品是一种毒蕈碱型乙酰胆碱受体拮抗剂(非选择性),可作用于巩膜和视网膜脉络膜,从而调控多巴胺

的释放,进而有效放松睫状肌,增加脉络膜厚度,增大瞳孔,也可调控巩膜成纤维细胞影响近视眼巩膜重塑,最后有效控制近视的发展<sup>[4]</sup>。当角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液后,0.01% 阿托品滴眼液可通过增大瞳孔提高角膜塑形镜周边近视离焦效应及增加视网膜照明等,与角膜塑形镜协同控制青少年中度近视。因此,角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液具有协同效应,控制青少年中度近视的效果更好<sup>[5]</sup>。

青少年儿童的依从性直接关乎近视控制的疗效,而眼部的舒适感与依从性关系密切<sup>[6]</sup>。本研究中,两组患者治疗后的OSDI评分均明显高于治疗前,可能与配戴角膜塑形镜易增加患者眼部不适有关<sup>[7]</sup>。观察组治疗后的OSDI评分明显低于对照组,提示角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液治疗青少年中度近视可有效减轻患者的眼部不适,这对于提高患者依从性非常有利。究其原因可能如下:0.01% 阿托品滴眼液中含有聚乙二醇滴眼液,而聚乙二醇滴眼液可有效减轻眼睛的灼烧感和刺痛感<sup>[8]</sup>。观察组治疗后的眼表染色评分明显低于对照组,究其原因可能与 0.01% 阿托

品滴眼液可减少角膜塑形镜对角膜上皮等部位的机械刺激,进而减轻机械应力对眼表组织的损伤有关<sup>[9]</sup>。两组治疗后的NIBUT和TBUT均明显短于治疗前,究其原因可能如下:(1)角膜和角膜塑形镜直接接触,眼睛闭合时会降低角膜表面氧分压,改变泪液流动途径,减少镜片活动,从而影响泪膜的稳定性<sup>[7]</sup>;(2)泪膜和角膜塑形镜直接接触可减少位于泪膜最外层的脂质层,从而降低黏液层功能,导致日间蒸发过强,损伤泪膜功能<sup>[10]</sup>;(3)配戴角膜塑形镜可以使角膜知觉减退,瞬目活动减少,从而影响泪膜的稳定性<sup>[11]</sup>。观察组治疗后的NIBUT和TBUT均明显长于对照组,究其原因可能如下:(1)低浓度阿托品可影响细胞内神经递质释放,从而维持角膜上皮细胞的完整性,最后提高泪膜的稳定性<sup>[12]</sup>;(2)0.01%阿托品滴眼液中含有聚乙二醇滴眼液,而聚乙二醇滴眼液中含有羟丙基瓜儿胶,可结合无机盐离子形成高分子凝胶化合物,同时可滞留聚乙二醇和丙二醇(乙二醇滴眼液中的润滑成分),起到滋润眼表和锁水保湿的作用<sup>[8]</sup>;(3)聚乙二醇滴眼液可促进眼表杯状细胞增殖,修复眼表上皮组织,保护泪膜结构<sup>[13]</sup>。两组治疗后的IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均明显高于治疗前,这可能与角膜塑形镜的压迫效应可导致泪液再分布,角膜结构改变,泪液渗透压增高,从而激活一系列的炎症反应有关<sup>[14]</sup>。观察组治疗后的IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平明显低于对照组,原因可能与聚乙二醇滴眼液中的聚乙二醇能修复受损细胞膜,恢复受损细胞的生理功能,抑制吞噬细胞的活化,降低眼部的氧化应激水平,从而有效降低炎症因子水平有关<sup>[8,15]</sup>。两组的并发症发生率差异无统计学意义,说明在佩戴角膜塑形镜的基础上加用0.01%阿托品滴眼液不会影响治疗的安全性。

综上,角膜塑形镜联合0.01%阿托品滴眼液可提高青少年低中度近视的矫治效果,改善眼表指标和泪膜指标,降低眼泪炎症因子水平。

#### 参考文献:

- [1]陈晓琴,刘金丽,张姝贤,等.青少年近视患者配戴角膜塑形镜5年的有效性及安全性[J].眼科新进展,2021,41(3):236-239.
- [2]刘莎,王彬,王广江,等.三种不同干预方法对近视儿童调节参数及屈光度的影响[J].国际眼科杂志,2021,21(11):1870-1874.
- [3]陈彬,贺涛,邢怡桥,等.角膜塑形镜与框架眼镜对青少年近视患者眼部参数的影响[J].国际眼科杂志,2018,18(12):2183-2186.
- [4]SACCHI M, SERAFINO M, VILLANI E, et al. Efficacy of atropine 0.01% for the treatment of childhood myopia in European patients[J]. Acta Ophthalmol, 2019, 97(8): 1136-1140.
- [5]罗妍,罗武强,陆鹏飞,等.角膜塑形镜联合0.01%阿托品滴眼液对青少年中低度近视的控制疗效[J].国际眼科杂志,2021,21(1):47-52.
- [6]扶城宾,何瑞霞,杨洁,等.东莞地区近视青少年儿童配戴角膜塑形镜的依从性及影响因素[J].国际眼科杂志,2019,19(12):2111-2114.
- [7]刘兴亮,张丽霞,罗鑫.角膜塑形镜对青少年眼表和泪膜的影响[J].国际眼科杂志,2019,19(12):2170-2173.
- [8]张俊,陈春霞,张鹏飞,等.聚乙二醇滴眼液联合玻璃酸钠治疗白内障术后干眼症临床疗效及对泪液炎症因子的影响[J].临床眼科杂志,2020,28(4):333-336.
- [9]GONG Q, JANOWSKI M, LUO M, et al. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: A meta-analysis[J]. JAMA Ophthalmol, 2017, 135(6): 624-630.
- [10]BULLIMORE M A, JOHNSON L A. Overnight orthokeratology[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2020, 43(4): 322-332.
- [11]王宏娜,鲁元媛,丁香英,等.配戴夜戴型角膜塑形镜对青少年近视患者泪膜稳定性的影响[J].中国医科大学学报,2019,48(12):1118-1121.
- [12]牛玉玲,叶茹珊,邓铤明,等.低浓度阿托品联合角膜塑形镜治疗青少年中低度近视的疗效[J].国际眼科杂志,2019,19(11):1940-1944.
- [13]LABETOULLE M, MESSMER E M, PISELLA P J, et al. Safety and efficacy of a hydroxypropyl guar/polyethylene glycol/propylene glycol-based lubricant eye-drop in patients with dry eye[J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(4): 487-492.
- [14]唐文婷,李佳倩,周里深,等.配戴角膜塑形镜对泪液渗透压及炎症因子的影响[J].国际眼科杂志,2021,21(7):1280-1283.
- [15]DUAN Z H, TANG Y F. The clinical effects of sodium hyaluronate, polyethylene glycol, and dextran-70 eye drops in relieving dry eye after phacoemulsification[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(25): e26358.