

环喷托酯和阿托品对近视儿童睫状肌麻痹效应的 Meta 分析

李彤,王若馨,王瑾,王宏娜,张学辉

引用:李彤,王若馨,王瑾,等.环喷托酯和阿托品对近视儿童睫状肌麻痹效应的 Meta 分析.国际眼科杂志 2021;21(5):861-865

基金项目:西安市科技计划项目[No.20YXXJ008(6)]

作者单位:(710000)中国陕西省西安市,西北大学附属第一医院
西安市第一医院

作者简介:李彤,住院医师,研究方向:儿童近视防控。

通讯作者:张学辉,副主任医师,研究方向:儿童近视防控。
zxh19972997@126.com

收稿日期:2020-05-14 修回日期:2021-03-31

摘要

目的:系统评价环喷托酯和阿托品应用于近视儿童验光前的睫状肌麻痹效应和安全性。

方法:在 PubMed、EMBASE、Web of Science、The Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据库中检索自建库至 2020-04 发表的关于比较环喷托酯与阿托品用于近视儿童睫状肌麻痹效果的相关文献。对于筛选出来的文献,经资料提取和质量评价后,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。

结果:本研究最终纳入 9 篇文献,其中使用阿托品者 588 眼,使用环喷托酯者 592 眼。Meta 分析结果显示,近视儿童验光前使用环喷托酯和阿托品进行睫状肌麻痹后屈光度[$WMD = -0.01, 95\% CI (-0.30, 0.27), P = 0.93$]和残余调节力[$WMD = 0.22, 95\% CI (-0.13, 0.58), P = 0.22$]均无差异,但环喷托酯不良反应发生率较低,更安全。

结论:环喷托酯与阿托品对近视儿童的睫状肌麻痹作用相当,且安全性较高,可以替代阿托品对近视儿童在验光前使用。

关键词:环喷托酯;阿托品;睫状肌麻痹;近视;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.23

Meta-analysis of the effect and safety of Cyclopentolate and Atropine on ciliary muscle paralysis in myopic children

Tong Li, Ruo - Xin Wang, Jin Wang, Hong - Na Wang, Xue - Hui Zhang

Foundation item: Science and Technology Planned Projects of Xi'an [No.20YXXJ008(6)]

First Affiliated Hospital of Northwest University; Xi'an First Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Xue - Hui Zhang. First Affiliated Hospital of Northwest University; Xi'an First Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi

Province, China. zxh19972997@126.com

Received:2020-05-14 Accepted:2021-03-31

Abstract

• AIM: To systematically evaluate the effect and safety of cyclopentolate and atropine on ciliary muscle paralysis before optometry in myopic children.

• METHODS: Relevant references published before April 2020, which concerned about cyclopentolate compared with atropine for ciliary muscle palsy in children with myopia, were obtained by searching PubMed, EMBASE, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI and WanFang Database. For the selected studies, after data extraction and methodological quality evaluation of the included study, RevMan5.3 software was used for Meta-analysis.

• RESULTS: Nine articles were finally included, containing 588 eyes using atropine and 592 eyes using cyclopentolate. Meta - analysis results indicated: comparing of cyclopentolate and atropine for cycloplegia in children with myopia before optometry, the diopter difference between the two is $WMD: -0.01, 95\% CI (-0.30, 0.27), P = 0.93$; the difference in residual accommodation power between the two is $WMD: 0.22, 95\% CI (-0.13, 0.58), P = 0.22$. In addition, the cyclopentolate is safer and has a lower incidence of adverse reactions.

• CONCLUSION: Compared with atropine, cyclopentolate has equivalent effects on ciliary muscle paralysis in myopic children, and has higher security. Cyclopentolate could replace atropine for myopic children before optometry.

• KEYWORDS: Cyclopentolate; Atropine; cycloplegic refraction; myopia; Meta-analysis

Citation: Li T, Wang RX, Wang J, et al. Meta-analysis of the effect and safety of Cyclopentolate and Atropine on ciliary muscle paralysis in myopic children. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021; 21(5):861-865

0 引言

屈光不正是儿童常见疾病,因为儿童的调节力较强,为了得到其准确的验光度数,常需要在验光前采用睫状肌麻痹剂来消除调节因素的影响^[1]。理想的睫状肌麻痹剂应具备使睫状肌麻痹充分、安全性高、起效和恢复时间快的特点,然而目前并没有一种药物能同时满足以上所有要求^[2]。我国临床中常用阿托品作为儿童(尤其是年龄小于 12 岁,首次进行屈光检查者)睫状肌麻痹验光最常用药

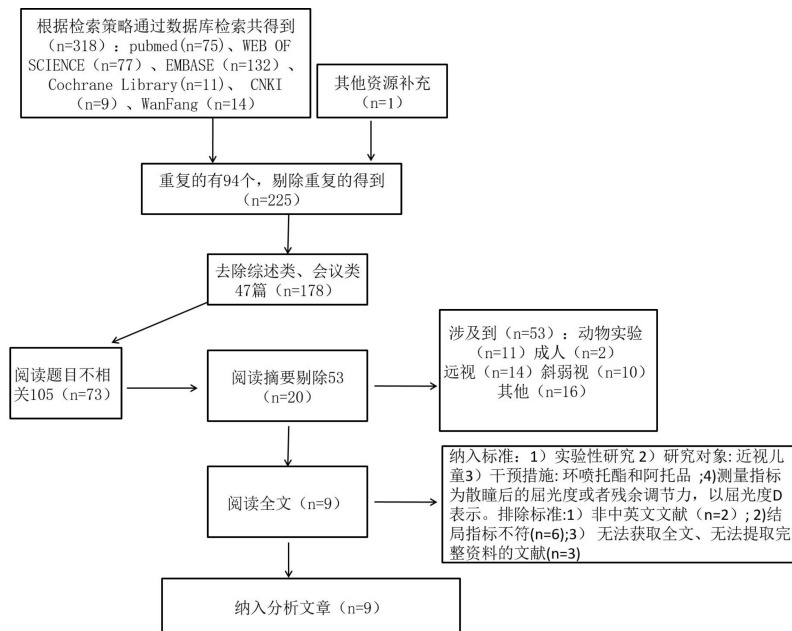


图1 文献检索结果。

物^[3],其麻痹作用强,但是作用时间长、恢复慢,对儿童的生活、学习有很大影响,且不良反应发生较多。环戊通(又称环喷托酯)目前在国外作为儿童验光的首选睫状肌麻痹剂,其麻痹效果与阿托品相近,并且起效快、恢复快^[4-5]。近年相关研究表明,对于6岁以下、中高度远视儿童,这两种药物验光结果的差别较大^[6],而对于近视儿童的药物选择尚无统一论,故本研究收集相关研究资料,对其进行Meta分析,以期对临床工作给予参考。

1 资料和方法

1.1 资料

检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、The Cochrane Library 英文数据库和中国知网(CNKI)、万方数据库等中文数据库自建库至2020-04正式发表的关于比较环喷托酯和阿托品用于近视儿童睫状肌麻痹的相关文献。英文数据库主要检索关键词以 Cyclopentolate、Atropine、myopia 为主题词及其相关自由词。中文数据库主要检索关键词为环喷托酯、环戊通、阿托品、睫状肌麻痹、近视及其同义词。纳入标准:(1)关于比较环喷托酯与阿托品对近视儿童睫状肌麻痹效果的临床对照研究,包括随机对照研究、自身对照研究及队列研究;(2)研究对象:近视儿童;(3)干预措施:环喷托酯和阿托品;(4)测量指标:散瞳后屈光度、残余调节力、不良反应。排除标准:(1)非中英文文献;(2)结局指标不符;(3)无法获取全文、无法提取完整资料的文献。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选和资料提取

将检索得到的文献由两人独立筛选,去除重复文献、综述、病例报告、会议类文章;通过阅读题目和摘要,排除与主题无关的文献;将初筛得到的文献进行全文阅读,根据纳入和排除标准再次筛选。资料提取的内容包括第一作者、国家、年份、样本量、研究类型、研究对象的年龄、屈光状态、检查方法、所选指标等。

1.2.2 文献质量评估

运用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行文献质量评估,评估内容包括随机序列产生、分配隐藏、实施偏倚、随访偏倚、其他来源。

统计学分析:应用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。计量资料采用加权均数差 (weighted mean differences,

WMD) 和 95% 可信区间 (confidence intervals, CI) 作为效应值指标,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。纳入研究结果间的异质性主要采用 Q 统计量和 I^2 定量判断异质性的,若 $P > 0.05$ 或 $I^2 < 50\%$ 认为各研究结果间无异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若 $P < 0.05$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 则认为有异质性,则进一步采用逐一排除进行敏感性分析的方法分析异质性来源。发表偏倚评估采用 STATA12.0 软件的 Egger 法进行检验,若 $P > 0.05$ 则认为未检测到发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略在相应数据库中进行检索,共得到文献 319 篇,剔除、去掉综述、病例报告、会议类文献,得到文献 178 篇。阅读题目和摘要进行初筛,排除与研究目的不相关的文献,纳入文献 20 篇。进行全文阅读后,根据纳入和排除标准且排除指标描述不清的文献,最终纳入文献 9 篇^[7-15],见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征和质量偏倚评估

纳入文献中,阿托品组患者 588 眼,环喷托酯组患者 592 眼,各研究的基本特征见表 1。纳入的文献中,杨云东^[13]和姚润莲^[14]研究采取的是平行对照试验,文中提到随机分组,但均未交代具体的随机方法,故仅对该两篇文献进行偏倚风险评估,结果见表 2。其余研究均采用自身对照设计,均没有失访数据,具有可比性且其可信度高,但是这种设计给予研究对象的散瞳方式为先用盐酸环喷托酯滴眼,待瞳孔恢复后再使用阿托品眼膏点眼,这种给药方式可能存在沾染的偏倚,即使得后给予阿托品的对照组额外地先接受了环喷托酯,两种药物可能产生叠加效应,可能影响阿托品散瞳后的屈光度而产生偏倚。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 环喷托酯与阿托品睫状肌麻痹后的屈光度比较

纳入文献中有 6 篇文献以散瞳后的屈光度作为主要评估指标。Meta 分析结果显示,纳入的 6 项研究间具有异质性 ($P = 0.05, I^2 = 51\%$),采用随机效应模型进行效应量合并,结果显示两种药物点眼后屈光度检查的结果差异无统计学意义 [$WMD = -0.01, 95\% CI (-0.30, 0.27), P = 0.93$],见图 2。

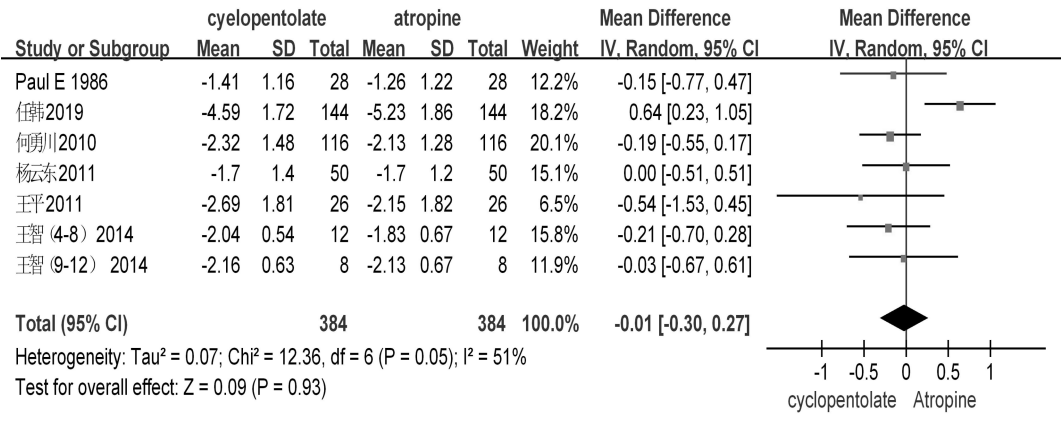


图2 环喷托酯与阿托品睫状肌麻痹后的屈光度比较。

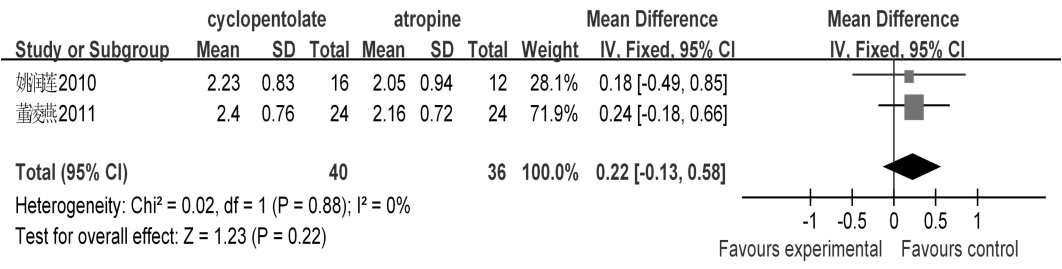


图3 环喷托酯与阿托品睫状肌麻痹后的残余调节力比较。

表1 纳入文献基本资料

第一作者	国籍	年份	研究类型	阿托品/环喷托酯(眼)	年龄(岁)	散瞳后球镜度(D)	检查方法	环喷托酯浓度
何勇川 ^[10]	中国	2010	自身对照	116/116	3~12	-2.13±1.28	检影	1%
任韩 ^[11]	中国	2019	自身对照	144/144	8~10	-5.23±1.86	电脑验光+检影	1%
王平 ^[12]	中国	2011	自身对照	26/26	<12	-2.15±1.82	电脑验光	1%
王智 ^[8]	中国	2014	自身对照	20/20	4~12	≥-3.00	检影	10g/L
Romano ^[7]	美国	1986	自身对照	28/28	4~16	-1.26±1.22	检影	1%
杨云东 ^[13]	中国	2011	平行对照	50/50	6~12	-1.7±1.2	检影	1%
姚润莲 ^[14]	中国	2010	平行对照	12/16	6~12	≥-3.75	主客观验光、推进法	10g/L
董凌燕 ^[9]	中国	2011	自身对照	24/24	6~12	-2.51±0.89	主客观验光、动态检影	-
周卫玲 ^[15]	中国	2014	自身对照	168/168	3~14	-	电脑验光	-

表2 Cochrane 风险偏倚评估结果

文献	随机序列	分配隐藏	实施偏倚	随访偏倚	报告偏倚	其他
杨云东 ^[13]	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险
姚润莲 ^[14]	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险

2.3.2 环喷托酯与阿托品睫状肌麻痹后的残余调节力比较

纳入文献中有2篇文献对环喷托酯和阿托品在睫状肌麻痹后的残余调节力进行了比较,Meta分析结果显示,纳入的2项研究间无异质性(P=0.88, I²=0),采用固定效应模型进行效应量合并,结果示两种药物点眼后残余调节力差异无统计学意义[WMD=0.22, 95%CI(-0.13, 0.58), P=0.22],见图3。

2.3.3 两种药物使用后的不良反应发生情况比较

纳入的文献均未报道严重不良反应,有2篇文献对两种药物使用后不良反应的发生情况进行了统计,主要症状为面色潮红、口干、眼压升高、心悸。任韩研究^[11]提到环喷托酯组出现不良反应3例(4.2%),阿托品组出现不良反应11例(15.3%);周卫玲研究^[15]提到环喷托酯组出现不良反应3例(2%),阿托品组出现不良反应20例(11%)。以上均都表明环喷托

酯的不良反应发生率较阿托品低,安全性更好。

2.4 敏感性分析

Meta分析结果中异质性主要存在于两种药物使用后的屈光度检查结果中,故仅对这部分研究进行敏感性分析。对纳入的6项研究采取逐一排除的方法进行敏感性分析,逐一剔除的数据结果和之前对比,发现任韩^[11]研究对总体的异质性和统计结果影响很大,是异质性的主要来源,删除后异质性明显降低,从51%降至0,故对其进一步阅读分析评价。本课题组内交流讨论这篇文章,并且向该领域专家请教,认为其研究数据结果准确性不合理,故将该篇文献剔除,剔除后的Meta分析结果显示,其余5项研究间无异质性(P=0.95, I²=0),采用固定效应模型进行效应量合并,结果示两种药物点眼后屈光度检查结果差异无统计学意义[WMD=-0.15, 95%CI(-0.37, 0.06), P=0.16],见图4。

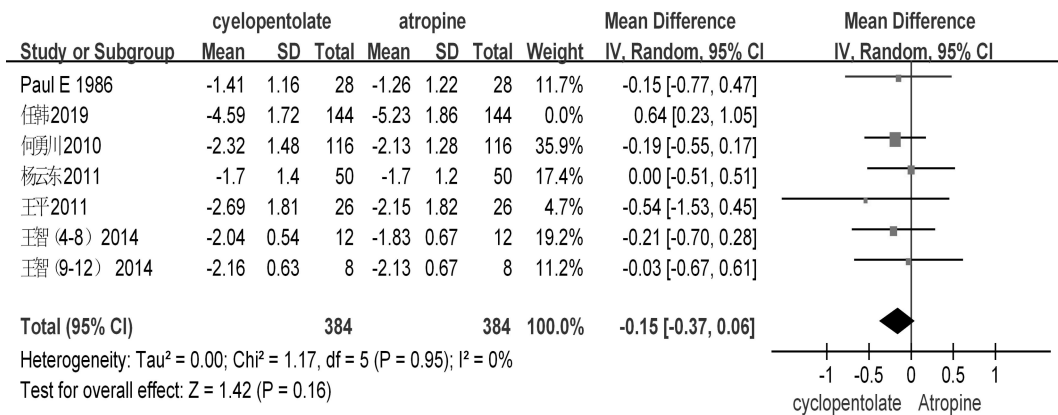


图4 敏感性分析剔除后的屈光度比较结果。

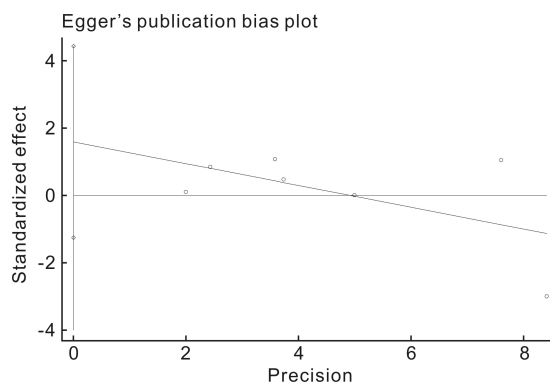


图5 屈光度所纳入的6项研究的Egger图。

2.5 偏倚分析 由于残余调节力和不良反应所涉及文献较少,本研究仅对屈光度指标所纳入的6项研究进行偏倚评估,Egger检验结果提示未检测到明显的发表偏倚($P = 0.212$),见图5。

3 讨论

儿童由于自身调节力强,近距离用眼较多时,对验光结果的影响较大,因此为了获得准确的验光结果,在屈光检查前进行睫状肌麻痹是很有必要的^[1,16]。阿托品属于非选择性M受体(毒蕈碱受体)拮抗剂,对睫状肌麻痹作用强效充分^[17],长期以来在临床中应用并作为验光使用的“金标准”,但是全身反应较重,且起效慢、恢复时间长,持续时间1~2wk^[18],给儿童的学习、生活带来很大不便。环喷托酯是一种人工合成的抗胆碱药物,与阿托品睫状肌麻痹效果类似,持续时间约48h,目前在海外作为儿童睫状肌麻痹验光的首选药物^[2]。在最新发布的中国儿童睫状肌麻痹验光及安全用药专家共识中指出,对于6岁以下、中高度远视儿童,阿托品和环喷托酯的验光结果差别较大,尤其是6岁以下儿童首次验光宜使用阿托品^[6]。而对于近视儿童的睫状肌麻痹药物选择尚无统一论,故本研究收集相关研究资料,对其进行Meta分析,以期对临床工作给予支持帮助。

本研究共纳入9篇文献,8篇为中文文献,其中4篇发表于中文核心期刊,2篇发表于中国科技核心期刊,2篇发表于普刊。其他地区和种族的相关研究偏少,是否有相关偏倚还有待于进一步研究证实。所纳入的研究中,有2篇研究设计为平行对照,文中提到随机分组,但根据入院顺序、年龄和屈光度等进行分组,未具体说明随机的方法,故随机性存在高风险,可能产生分配时的选择偏倚。

表3 以符合率作为评价指标的文献

作者	年龄(岁)	眼数	符合(眼)	符合率(%)
周卫玲 ^[15]	3~7	22	13	59
	7~14	146	110	75
许江涛 ^[19]	2~8	44	40	91
	8~12	74	68	92
何勇川 ^[10]	3~6	46	46	100
	7~9	40	39	98
王平 ^[12]	10~12	30	29	97
	3~12	26	16	62

其余均为自身前后对照研究,其数据具有可比性且可信度较高,均无失访数据,但是研究对象因为先后接受散瞳药物,可能存在沾染的偏倚,即后给予阿托品的对照组额外地先接受了环喷托酯,两种药物可能有叠加效应,从而可能影响阿托品散瞳后的屈光度而产生偏倚。在Meta分析过程中对其采用Egger法进行定量分析时,未检测到明显的发表偏倚。但本次Meta分析所纳入的文章质量总体来说较低。

本研究发现,环喷托酯和阿托品应用于近视儿童验光前进行睫状肌麻痹,将散瞳后的屈光度和残余调节力作为评估指标,睫状肌麻痹效果没有统计学差异,表明近视儿童在验光前使用阿托品和环喷托酯进行睫状肌麻痹效果相当,对最终验光结果的影响二者没有明显差异,但环喷托酯的不良反应发生率较低,更安全。既往研究也有文献^[10,12,15,19]未单纯使用以上指标评估环喷托酯和阿托品的睫状肌麻痹效应,而是选择散瞳后两种药物的球镜符合率作为评估指标,即二者测量的屈光度差异 $\leq 0.50D$ 认为符合,也可以说明两种药物的效果。以上研究均为自身对照研究,其近视儿童的球镜符合情况见表3。总体来看,近视儿童的符合率较高,环喷托酯与阿托品在近视儿童的散瞳效果相近。此外,本研究纳入的9篇研究均未报道严重不良反应,有2篇文献对两种药物使用后的不良反应的发生情况进行了计数统计,主要症状为面色潮红、口干、眼压升高、心悸,阿托品使用后不良反应发生率较高,且其作用时间较长,全身代谢需要约3wk,学龄儿童使用后对生活、学习影响较大,产生诸多不便。所以在临床使用时,安全性与实用性也是需要重点考虑的内容。

本次荟萃分析也存在一定的局限性:(1)未纳入多中心、大样本的研究;(2)本研究纳入研究对象为近视儿童,

而所纳入的文献中的研究对象囊括屈光不正多种类型,单纯近视者较少,本研究所需的数据是从其中筛选出来,可能会造成一定的偏倚;(3)本研究纳入的研究对象年龄为3~16岁,各文献之间存在交集,且原文献并未进一步按照年龄分层详细比较,故本研究未针对不同年龄阶段产生的不同效应情况进行亚组分析;(4)本研究纳入文献的语言为中英文,可能会导致纳入不全面。

综上所述,环喷托酯与阿托品对近视儿童的睫状肌麻痹作用相当,且安全性较高,在临床使用方面有较大优势,可以替代阿托品对近视儿童在验光前使用,但相关研究结果仍需要大样本的随机对照试验结果支持。

参考文献

- 1 Atowa UC, Wajuihian SO, Munsamy AJ. Associations between near work, outdoor activity, parental myopia and myopia among school children in Aba, Nigeria. *Int J Ophthalmol* 2020; 13(2): 309-316
- 2 Wallace DK, Morse CL, Melia M, et al. Pediatric Eye Evaluations Preferred Practice Pattern? *Ophthalmology* 2018; 125(1): P184-P227
- 3 Upadhyay A, Beuerman RW. Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. *Eye Contact Lens* 2020; 46(3): 129-135
- 4 Fotedar R, Rochtchina E, Morgan I, et al. Necessity of cycloplegia for assessing refractive error in 12-year-old children: a population-based study. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(2): 307-309
- 5 杨琳娟, 张小玲, 郝扬, 等. 阿托品凝胶、盐酸环喷托酯和复方托吡卡胺睫状肌麻痹效果比较. *国际眼科杂志* 2018; 18(9): 1665-1668
- 6 中华医学会眼科学分会斜视与小儿眼科学组. 中国儿童睫状肌麻痹验光及安全用药专家共识(2019年). *中华眼科杂志* 2019; 55(1): 7-12
- 7 Romano PE, Shamis DJ. Atropine versus cyclopentolate cycloplegic refractions in school age myopia. *Am Orthopt J* 1986; 36(1): 124-126

- 8 王智, 肖启国, 费志刚. 环戊通与阿托品用于儿童睫状肌麻痹验光的比较研究. *国际眼科杂志* 2014; 14(8): 1545-1547
- 9 董凌燕, 亢晓丽, 王亚夫. 盐酸环喷托酯、复方托吡卡胺与阿托品睫状肌麻痹作用的比较. *上海交通大学学报(医学版)* 2011; 31(10): 1432-1435
- 10 何勇川, 任毅, 黄定兵, 等. 盐酸环喷托酯滴眼液在近视儿童散瞳验光中的应用. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2010; 18(4): 中插 8, 169-170
- 11 任韩. 盐酸环喷托酯滴眼液用于近视儿童散瞳验光 72 例. *医药导报* 2019; 38(9): 1191-1193
- 12 王平, 娄丽萍. 盐酸环喷托酯、复方托吡卡胺和阿托品对儿童青少年瞳孔及屈光度影响的对比研究. *中国妇幼保健* 2011; 26(27): 4219-4222
- 13 杨云东, 庞彦英, 杨立东, 等. 盐酸环喷托酯与托吡卡胺、阿托品凝胶散瞳效果的临床观察. *河北医药* 2011; 33(9): 1326-1327
- 14 姚润莲, 艾育德, 阿拉腾其木格. 盐酸环喷托酯对儿童睫状肌麻痹效果的观察. *国际眼科杂志* 2010; 10(1): 153-154
- 15 周卫玲, 吴保华. 赛飞杰与阿托品对屈光不正儿童散瞳验光的比较. *甘肃医药* 2014; 33(4): 277-279
- 16 李媛媛, 张晓峰. 青少年儿童近视形成的影响因素和治疗进展. *国际眼科杂志* 2018; 18(12): 2179-2182
- 17 Shih KC, Chan TCY, Ng ALK, et al. Use of atropine for prevention of childhood myopia progression in clinical practice. *Eye Contact Lens* 2016; 42(1): 16-23
- 18 van Minderhout HM, Joosse MV, Grootendorst DC, et al. A randomized clinical trial using atropine, cyclopentolate, and tropicamide to compare refractive outcome in hypermetropic children with a dark iris; skin pigmentation and crying as significant factors for hypermetropic outcome. *Strabismus* 2019; 27(3): 127-138
- 19 许江涛, 李辉, 郝玉星, 等. 阿托品眼膏及环戊通眼液散瞳儿童验光结果对比分析. *中国实用眼科杂志* 2010; 11: 1229-1231