

重复低强度红光治疗后近视儿童的眼轴缩短：一项随机试验的事后分析

——王伟，江瑜，朱卓婷，张释然，玄猛，谭星平，
孔祥斌，钟晖，Gabiella Bulloch，熊瑞琳，袁一雄，
陈燕萍，张健，曾骏文， Ian G. Morgan，何明光

收稿日期：2023.1.1

接受日期：2023.1.31，发表于《眼科与治疗》

王伟，江瑜，朱卓婷，张释然，玄猛，熊瑞琳，袁一熊，陈燕萍，张健，曾骏文

中山大学中山眼科中心国家眼科重点实验室

朱卓婷，G. Bulloch，何明光
墨尔本大学，澳大利亚皇家维多利亚眼耳医院眼科研究中心

谭星平

湖南中南大学，湘雅医院眼科

孔祥斌

广东佛山第二人民医院眼外科

钟晖

广东深圳儿童医院眼科

G. Bulloch，何明光
澳大利亚墨尔本大学眼外科

I. G. Morgan
澳大利亚堪培拉澳大利亚国立大学生物研究院

摘要

引言：近视的眼轴（AL）伸长被认为是不可逆的。我们的目的是系统地报告随机临床试验（RCT）中重复低强度红光（RLRL）治疗后意外观察到的 AL 缩短。

方法：这是一项多中心，单盲 RCT（随机临床试验）的事后分析。264 名 8-13 岁的近视儿童被分配到 RLRL 治疗（干预组）或单光框架眼镜（SVS，对照组）。在基线，1，3，6 和 12 个月的随访中使用 IOL-master 500 测量 AL。眼轴（AL）缩短定义为从基线到任一随访，AL 缩短达到以下 3 个临界点： $>0.05\text{mm}$ ， $>0.10\text{mm}$ 和 $>0.20\text{mm}$ 。然后，计算了不同截止点定义下的发生 AL 缩短的频率。本研究的分析根据意向治疗（ITT）进行。

结果

在 12 个月的随访中，RLRL 组和对照组发生 AL 缩短 $>0.05\text{mm}$ 的频率分别为 26/119(21.85%) 和 2/145(1.38%)。AL 缩短 $>0.10\text{mm}$ 的频率分别为 18/119(15.13%) 和 0/145(0%)。眼轴（AL）缩短 $>0.20\text{mm}$ 的频率分别为 7/119（5.88%）和 0/145(0%)（ $p<0.001$ ）。12 个月后 RLRL 组 AL

平均缩短-0.156 (SD: 0.086) mm, 对照组中为-0.06 mm。在多因素分析中, 年龄与 AL 缩短明显相关。在发生了 AL 缩短 (n=56) 的 RLRL 组中, 脉络膜厚度 (ChT) 增厚 (0.056 mm) 只能解释 28.3%的 AL 缩短 (-0.20mm)。

结论: 接近四分之一的孩子在接受 12 个月的重复低强度红光 (RLRL) 治疗后, AL 缩短超过 0.05mm, 而在对照组中几乎没有出现眼轴缩短。

试验注册: ClinicalTrials.gov (NCT04073238)

关键词: 近视, 重复低强度红光治疗, 眼轴缩短, 随机临床试验, 儿童

要点:

为什么要进行这项研究?

- 轴性近视发展的特点是眼轴变长, 且被认为是不可逆的。
- 迄今为止, 没有临床研究表明任何控制近视的治疗方法可以在几个月或几年的时间

从该项研究中学到了什么?

- 在本研究中, 对随机的对照试验事后分析发现, 重复低强度红光(RLRL)治疗使得将近四分之一的参与者的眼轴变长发生了实质性逆转。

概述

近视被认为是一种渐进式的、不可逆转的眼部疾病, 其特征是眼轴过度增长 (AL) [1]。即使到了 50 岁, 部分近视患者的眼轴仍然在增长[2, 3]。眼轴的伸长伴随着威胁视力并发症的风险显著增加, 例如黄斑出血、视网膜脱落和青光眼[4]。考虑到这些问题, 控制眼轴 (AL) 伸长是近视防控的重点[5]。目前现有的近视控制方法旨在延缓眼轴 (AL) 伸长, 但没有任何治疗可以在数月或数年的时间范围内逆转或治愈眼轴 (AL) 伸长。

重复低强度红光治疗 (RLRL) 是一种新的近视控制方法, 具有良好的疗效和安全性。该治疗根据足够的户外阳光暴露可以强有力控制近视发生的原理发展而来(6 - 8)。本课题组最近的随机对照试验 (RCT)显示坚持每天红光 (RLRL) 照射两次, 一年后近视进展减少了 69.4% [9] 值得注意的是, 当 RLRL 治疗依从性从 50%增加到 75%, 眼轴 (AL)变长的控制率从 44.6%提高到 76.8%, 等效球镜控制率从 41.7%提高到 87.7% [9]

在临床试验过程中, 我们观察到参与者的 AL 缩短在临床上有显著意义, 大于 0.05 mm, 不可归因于测量误差。这些研究发现挑战了近视是一种不可逆转的疾病这一观点并为近视发展的机制提供新的见解。在这项事后分析中, 我们系统地报告了 RLRL 组和控制组发生 AL 缩短的频率, 并评估了 AL 缩短明显者中 AL 和脉络膜(ChT)的变化。

方法

研究设计和参与者

目前的研究对一项前瞻性的 1 年随机对照试验进行了事后分析，研究对象的年龄为 8 - 13 岁的近视儿童。详细研究方法见既往报道 [9]。简而言之，一项平行的，单盲，随机对照研究在中国四家三级医院的五个研究中心进行。这项研究旨在确定 RLRL 治疗对控制近视的有效性和安全性。该研究招募的是 8-13 岁的近视儿童，其睫状肌麻痹性球等效屈光 (SER) 在 -1.00 和 -5.00 D 之间，散光小于 2.50 D，屈光参差 1.50 D 或以下，单眼矫正最佳视力 (BCVA) 1.0。有斜视史或存在斜视、双眼视功能异常，其他眼部疾病，全身性疾病，或曾接受其他近视控制治疗[包括但不限于阿托品治疗、角膜塑形术或离焦合并多段(DIMS)眼镜]的儿童被排除。总共预生成了 400 个随机数，5 个研究中心均使用基于 web 的中央随机系统，采用相同的集中式随机化列表[河谷电子数据采集系统，中国广州视泰医疗科技有限公司提供]。研究开始时 264 名符合条件的儿童随机分配到干预组 (RLRL 组，n = 119)或对照组(单光框架眼镜 SVS 组，n = 145)，1、3、6、12 个月跟踪随访一次。

本研究已经获得中山眼科中心机构伦理委员会的批准(2019KYPH093)并遵循人类研究的赫尔辛基宣言。所有参与者及其监护人均被告知研究细节并签署知情同意书。RCT 方案在 ClinicalTrials.gov 上注册(NCT04073238)。

干预

作为近视的常规治疗方法，所有儿童包括 RLRL 治疗小组中的儿童研究全程需要佩戴框架眼镜，必要的时候需要及时更换镜片。除了佩戴框架眼镜 (svs)，干预组的儿童还需要接受低强度红光治疗 (RLRL)。RLRL 治疗是由一个半导体激光二极管发出的 (艾尔兴，由中国江苏苏州宣嘉光电有限公司)。该产品已经在中国广泛用于治疗弱视 10 年。它含有半导体激光二极管并发射波长 $650 \pm 10 \text{ nm}$ 的低强度红光。通过 4 毫米瞳孔的光照功率是 0.29 毫瓦。根据 IEC 60825-1:2014 标准，属于 1 类激光，直接照射眼睛是安全的，对眼底视网膜没有热损害。干预组的儿童用个人账户和密码登录设备，一天进行 2 次 RLRL(低强度红光)治疗，每次三分钟，两次治疗间隔时间至少 4 小时以上。每次登录的日期和使用时间的数据都会自动记录在设备上并传输到线上数据库以便监控治疗依从性。RLRL 治疗的依从性是按照整个治疗期间实际治疗次数的百分比除以指定的治疗次数(每天 2 次，每周 5 天)的百分比计算的。

结局指标

这项分析的主要结局指标是眼轴(AL)缩短的频率，眼轴缩短定义为眼轴缩短超过 0.05mm, 0.10mm, 或 0.20mm。次要结局指标为眼轴 (AL) 缩短者中眼轴 (AL) 和黄斑中心凹下脉络膜厚度每年的变化。基线年龄分为 8-10 岁和 11-13 岁两组。基线球等效折射率分为轻度近视 ($-3.0 \setminus \text{SER B} -1.0 \text{ D}$) 和中度近视 ($-5.0 \setminus \text{SER B} -3.0 \text{ D}$)。

统计分析

数据分析根据意向治疗分析 (ITT) 原则进行，所有完成了随机化的受试者均纳入分析。未对缺失数据进行填补。鉴于左右眼有很强的关联性，本研究只采用了右眼的数据做分析。连续变量以均数±标准差表示。分类变量以数字和百分比表示。线性拟合的散点图描述了治疗组之间每年 AL 变化的分布，并根据年龄，性别和基线 SER 进行分层。Fisher 的精确测试比较了在三个眼轴缩短的界值下各组眼轴 (AL) 缩短频率的区别，并按照年龄，性别，基线

SER 进行了分层。逻辑回归模型研究了在三个界值上 AL 缩短频率与年龄，性别，基线眼轴和基线 SER 的关系。对于接受了 SS-OCT 检查的儿童，逻辑回归模型调查了 AL 缩短幅度与基线特征之间的关系，以及脉络膜（ChT）的变化。回归的 R² 量化了眼轴（AL）缩短的变异，以探究中央凹下脉络膜的变化对于眼轴缩短的解释程度。我们使用 StataCorp, Stata 统计软件: Release 17;College Station, TX, USA) 进行统计分析。P 值<0.05 被认为具有统计学意义。

研究结果

本分析纳入了 264 名儿童（119 名在 RLRL 组，145 名在 SVS 组），其中 RLRL 组 57 名男性，占比 47.9%，SVS 组 73 名男性，占比 50.3%。

眼轴（AL）缩短频率

表 1 展示了基于三个眼轴缩短界值点>0.05mm, >0.10mm 和>0.20mm 在每次随访时眼轴缩短的发生频率。当眼轴缩短定义为>0.05mm 时，在红光治疗组（RLRL）的儿童，40.34% 的儿童在使用一个月后出现眼轴缩短，28.57%在使用 3 个月后出现缩短，21.85%在 6 个月和 12 个月后又出现缩短。SVS 组中，1 个月后 4.14%的儿童眼轴缩短，3 个月后 0.69%，6 个月后 0%，12 个月后有 1.38%出现眼轴缩短。1 年后眼轴缩短>0.05 mm 在 RLRL 组中发生率为 26/119 (21.85%)，在 SVS 组发生率为 2/145 (1.38%)。(p < 0.001) 当眼轴缩短定义为>0.10mm, RLRL 组 1 个月后有 12.61% AL 缩短，3 个月后为 15.17%，6 个月后为 10.08%，12 个月后又为 15.13%。但 SVS 组除 1 个月外（0.69%），其余随访均未出现 AL 缩短。当眼轴缩短定义为>0.20mm，只在 RLRL 组观察到眼轴缩短。RLRL 组 12 个月随访 7/119 (5.88%)(p < 0.001) 出现眼轴缩短。

图 1 显示了 12 月随访时眼轴(AL)缩短 (>0.05mm) 与基线年龄，AL，和 SER 的关系。眼轴（AL）缩短的频率跟基线年龄，AL 和 SER 显著相关（见图 1，表 2）。RLRL 组的近视儿童在 1 个月随访的时候 AL 缩短的频率最高，在其他随访时间段，新发生的 AL 缩短频率并没有这么高。与女孩相比，男孩在 3 个月，6 个月和 12 个月时 AL 缩短的发生率更高，尽管这些性别差异没有统计学意义（表 2）。在>0.10mm（补充表 S1）和>0.20mm（补充表 S2）这两个界值上的敏感度分析显示了与这些性别差异一致的趋势。

表 1. 不同标准下 RLRL, SVS 组每次随访发生眼轴（AL）缩短的频率。

AL shortening from baseline 从基线开始 眼轴缩短	No. (%)		p value*
	RLRL group (N = 119)	SVS group (N = 145)	
>0.05 mm			
1 个月	48 (40.34%)	6 (4.14%)	\ 0.001
3 个月	34 (28.57%)	1 (0.69%)	\ 0.001
6 个月	26 (21.85%)	0 (0.00%)	\ 0.001
12 个月	26 (21.85%)	2 (1.38%)	\ 0.001
>0.10 mm			
1 个月	15 (12.61%)	1 (0.69%)	\ 0.001
3 个月	22 (15.17%)	0 (0.00%)	\ 0.001
6 个月	12 (10.08%)	0 (0.00%)	\ 0.001
12 个月	18 (15.13%)	0 (0.00%)	\ 0.001
[>0.20 mm			
1 个月	2 (1.68%)	0 (0.00%)	0.202
3 个月	6 (5.04%)	0 (0.00%)	0.008
6 个月	6 (5.04%)	0 (0.00%)	0.008
12 个月	7 (5.88%)	0 (0.00%)	0.003

AL-眼轴, RLRL-重复低强度红光, SVS-单光框架眼镜
*Fisher exact test

眼轴缩短儿童的眼轴(AL)变化

与 SVS 组相比, RLRL 组从基线到每次随访, 都出现持续且显著的眼轴 (AL) 变化 (见附表 S3)。表 3 概括了各组中每次随访眼轴有缩短的儿童的眼轴变化。在 12 个月的时间里, RLRL 组中出现眼轴缩短的儿童, 眼轴的平均变化是 -0.156 (0.086) mm, 而对照组中两名儿童的平均眼轴变化是 -0.06 mm。这可能是测量误差造成的。AL 在 RLRL 治疗的第一个月最为明显 (-0.095 mm), 随后的减少幅度较小, 但在 3, 6 和 12 个月的随访中保持不变 (表 3)。RLRL 组在 1 年随访期间的眼轴变化轨迹见图 2。变化轨迹根据在随访 1 个月时的 AL 缩短是否超过 0.05 mm 或 0.10 mm 进行分类。如图 2 所示, 在 1 个月时出现 AL 缩短的患者, 其眼轴缩短在未来一年的随访中保持稳定。正如预期, AL 的变化与 SER 的变化是一致且显著相关的 ($b = -0.0869$ (95%CI -0.131, -0.0431), $p < 0.0001$) (附图. S1)。

与眼轴缩短相关的因素

表 4 总结了在多因素回归模型中与 AL 缩短发生频率相关的基线因素。调整可能的混杂因素后, 更大的基线年龄和性别为女性与 AL 每年缩短 >0.05mm 更有关联(模型 1)。对于多因素回归模型 2, 调整其他因素以后, 更大的基线年龄跟眼轴缩短显著相关。敏感性分析显示, 基线年龄越大, SER 越低, AL 每年缩短大于 0.10mm 的几率越高 (见附表 S4)。表 5 总结了在 12 个月期间 AL 缩短大于 0.20mm 的儿童的特征。

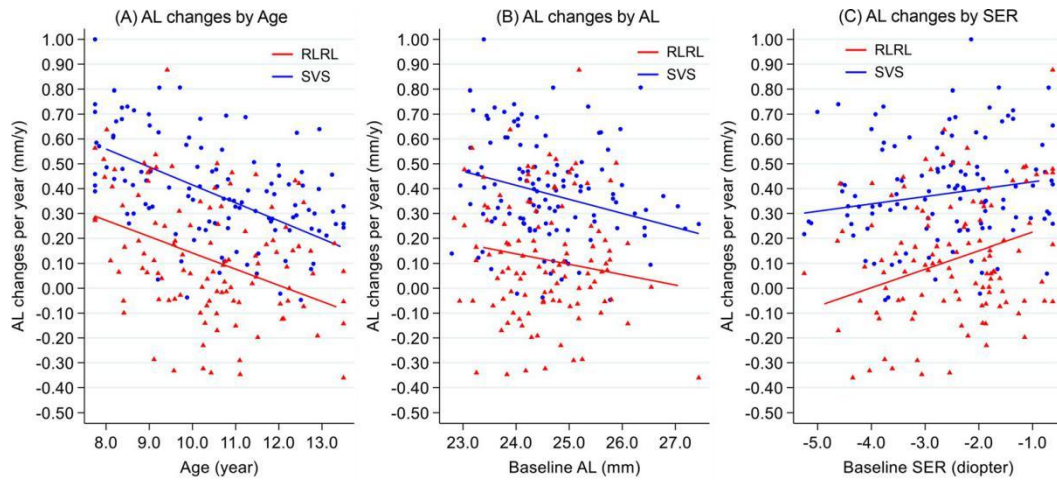


图 1 最佳拟合线的散点图显示各组随访期间 AL 变化率与基线年龄、AL 和 SER 之间的相关性。A-AL 变化率与基线年龄的关系; B-AL 变化与基线 AL(眼轴) 的关系; C-眼轴变化率与基线 SER 的关系。RLRL-重复低强度红光, SVS -单光框架眼镜, AL-轴长, SER -等效球镜度, D -屈光度。

脉络膜厚度跟眼轴缩短的关系

进行了 OCT 检查的与未进行 OCT 检查的受试者在年龄, 性别, 眼轴 (AL) 以及 AL 变化等方面没有差异 (附表 S5)。RLRL 组中共有 72 名患者进行了 OCT 测量。在基线和 12 个月的随访中均有脉络膜厚度数据的受试者 (RLRL 组中 56 名) 被纳入本项分析。纳入分析和未纳入分析的受试者在特征上并没有明显区别 (附表 S6-7)。在 RLRL 组 AL 缩短的儿童中, 从 12 个月随访到基线, 右眼 AL 和中央凹下脉络膜厚度的变化分别为 0.20mm 和 0.056mm, 左眼的分别是 -0.23mm 和 0.083mm。在调整其他协变量后, 出现 AL 缩短跟年龄较大, 脉络膜更厚显著相关 (附表 S8)。图 3 显示了 RLRL 组 AL 缩短儿童在 12 个月随访期间 AL 变化与基线参数以及脉络膜变化的相关性。AL 缩短儿童眼轴变化随基线和随访时脉络膜的变化而改变。基线时的脉络膜厚度和脉络膜增厚分别只能解释 5.4%和 28.3%的 AL 变化。

表 2. 按照基线年龄, 性别, SER 分组, RLRL, SVS 组每次随访发生 AL 缩短的频率 (>0.05mm)

	RLRL group (N= 119)		SVS group (N= 145)		p-Value*
	n/N	%	n/N	%	
年龄					
8-10 years					
1 个月	24/67	35.82	3/73	4.11	\ 0.001
3 个月	15/67	22.39	1/73	1.37	0.004
6 个月	14/67	20.90	0/73	0.00	\ 0.001
12 个月	10/67	14.93	1/73	1.37	0.017
11-13 years					
1 个月	24/52	46.15	3/72	4.17	\ 0.001
3 个月	19/52	36.54	0/72	0.00	\ 0.001
6 个月	12/52	23.08	0/72	0.00	\ 0.001
12 个月	16/52	30.77	1/72	1.39	0.001
Sex					
女孩					
1 个月	26/62	41.94	5/72	6.94	\ 0.001
3 个月	15/62	24.19	1/72	1.39	0.003
6 个月	11/62	17.74	0/72	0.00	\ 0.001
12 个月	10/62	16.13	0/72	0.00	\ 0.001
男孩					
1 个月	22/57	38.60	1/73	1.37	\ 0.001
3 个月	19/57	33.33	0/73	0.00	\ 0.001
6 个月	15/57	26.32	0/73	0.00	\ 0.001
12 个月	16/57	28.07	2/73	2.74	0.001
屈光状态					
-3 \ SER B -1 D					
1 个月	31/83	37.35	5/90	0.56	\ 0.001
3 个月	19/83	22.89	1/90	1.11	0.002
6 个月	11/83	13.25	0/90	0.00	\ 0.001
12 个月	15/83	18.07	2/90	2.22	0.003
-5 \ SER B -3 D					
1 个月	17/35	48.57	1/54	1.85	\ 0.001

表 2 (续)

	RLRL group (N= 119)		SVS group (N= 145)		p-Value*
	n/N	%	n/N	%	
3 个月	15/35	42.86	0/54	0.00	\0.001
6 个月	15/35	42.86	0/54	0.00	\0.001
12 个月	11/35	31.43	0/54	0.00	\0.001

基于SER的屈光：轻度近视
(-3.0 \ SER B -0.5 D) 和中度近视
(-6.0 \ SER B -3.0 D)
AL-眼轴, RLRL-低强度红光, SVS-单焦眼镜
, SER-球面等效屈光, D-屈光度

表 3 RLRL 治疗后 AL 缩短 (>0.05mm) 受试者眼轴缩短幅度。

	No. of eyes	Mean (SD)	No. of eyes	Mean (SD)
1 个月	48	-0.095 (0.046)	6	-0.070 (0.030)
3 个月	34	-0.135 (0.064)	1	-0.080 (0)
6 个月	26	-0.134 (0.074)	0	-
12 个月	26	-0.156 (0.086)	2	0.060 (0)

AL 缩短定义为从基线>0.05mm AL 缩短
RLRL-重复低强度红光, AL-眼轴长度, SD-标准差 |

敏感性分析

采用第 1 个月的 AL 作为基线进行敏感性分析，结果显示没有改变初步分析的结论（附表 S9）。在接受 RLRL 治疗的小组中，有超过十分之一的儿童出现了 AL 缩短，但在 SVS 对照组中，这种现象在每次随访中很罕见 ($p < 0.05$)，表明初步分析的一致性和稳健性。

讨论

这项研究系统地报告了接受 RLRL 近视控制治疗的儿童数月内的眼轴缩短情况。在本研究的 12 个月期间，有四分之一接受 RLRL 治疗的儿童出现了大于 0.05mm 眼轴缩短，在对照组的儿童中眼轴缩短极为罕见，仅为 2 例。AL 缩短在年龄较大的儿童中更常见。对 OCT 数据的分析证实脉络膜增厚只解释了 28.3% 的 AL 缩短，提示巩膜重塑可能参与 RLRL 治疗后所观察到的 AL 缩短。

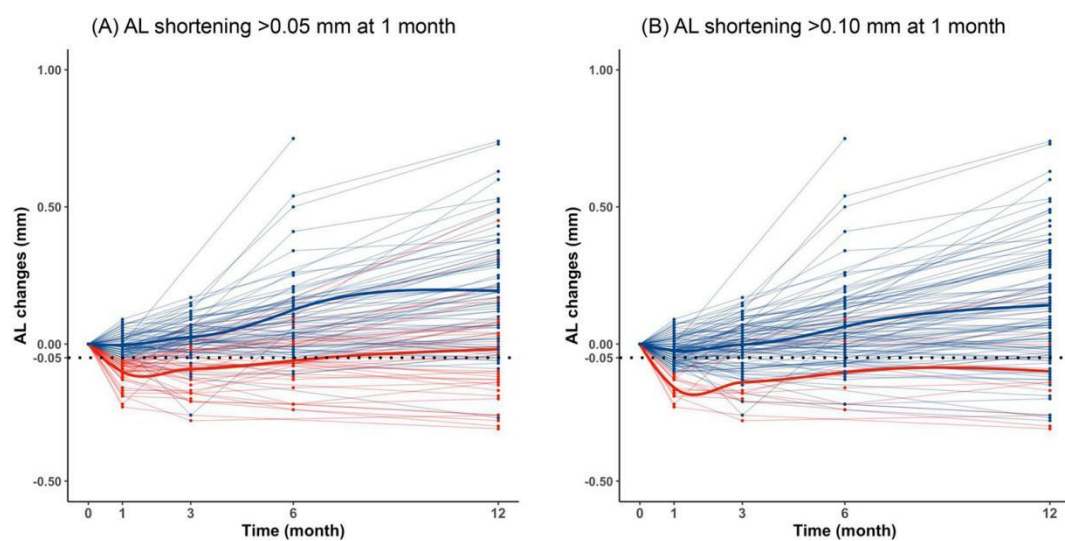


图 2. RLRL 组每个儿童每次随访时按 1 个月有无眼轴缩短分层的 AL（眼轴）变化轨迹图。 A-从基线到 1 个月 AL 缩短 $>0.05\text{mm}$ 。 B-从基线到 1 个月 AL 缩短 $>0.10\text{mm}$ 。每条单线代表 RLRL 组每个孩子一年内 AL 变化的轨迹。红线和蓝线代表 1 个月时 AL 缩短或未缩短的儿童。考虑到测量误差（ 0.05mm ），AL 缩短定义为 AL 减少至少 0.05mm ，并给出了 $y=-0.05\text{mm}$ 的参考线。RLRL-重复低强度红光， SVS-单焦眼镜， AL-眼轴。红线代表 1 个月时眼轴缩短的儿童。蓝线代表 1 个月时眼轴未缩短的儿童。

关于 AL（眼轴）缩短的先前研究

迄今为止，专门研究眼轴缩短的临床报告极为罕见。一项研究报告了儿童在接受角膜塑形镜治疗后的眼轴缩短，但这是短暂的，且仅在治疗的第一周观察到，可以忽略不计（平均， 0.026mm ） [11]。在本项分析中，在 12 个月后的随访中，**21.85%**接受过 RLRL 治疗的儿童实现了大于 0.05mm 的眼轴缩短。之所以选择 0.05mm 的节点是因为考虑到 IOL-Master 测量误差范围。

表 4 RLRL 治疗后 AL 缩短 $>0.05\text{mm}$ 的多因素逻辑回归模型的基线相关因素。

眼轴缩短	RLRL group (multivariable model 1 ^a)			RLRL group (multivariable model 2 ^b)		
	OR (95% CI)	p-Value	Adjusted R ²	OR (95% CI)	p-Value	Adjusted R ²
1 个月			0.026			0.026
年龄, 每一年增长	1.21 (0.92, 1.57)	0.168		1.15 (0.87, 1.52)	0.341	
性别, 男性&女性	0.95 (0.45, 2.01)	0.892		0.75 (0.33, 1.71)	0.500	
AL, 每增加1 mm	-	-		1.53 (0.81, 2.87)	0.190	
SER, 每增加1度	0.76 (0.51, 1.14)	0.184				
3 个月			0.089			0.053
年龄, 每一年增长	1.39 (1.03, 1.89)	0.033		1.36 (1.00, 1.86)	0.054	
性别, 男性&女性	1.92 (0.82, 4.52)	0.135		1.59 (0.65, 3.91)	0.310	
AL, 每增加1 mm	-	-		1.31 (0.66, 2.57)	0.439	
SER, 每增加1度	0.58 (0.36, 0.91)	0.019				
6 个月			0.107			0.032
年龄, 每一年增长	1.00 (0.71, 1.39)	0.975		0.97 (0.69, 1.35)	0.837	
性别, 男性&女性	1.92 (0.75, 4.92)	0.177		1.26 (0.48, 3.31)	0.644	
AL, 每增加1 mm	-	-		1.81 (0.87, 3.74)	0.111	
SER, 每增加1度	0.42 (0.25, 0.71)	0.001		-	-	
12 个月			0.118			0.104
年龄, 每一年增长	1.69 (1.19, 2.40)	0.003		1.70 (1.18, 2.46)	0.005	
性别, 男性&女性	2.67 (1.02, 6.96)	0.045		2.55 (0.92, 7.07)	0.071	
AL, 每增加1 mm	-	-		1.05 (0.50, 2.20)	0.906	
SER, 每增加1度	0.72 (0.44, 1.17)	0.186		-	-	

AL-眼轴, SER-等效球镜度, D-屈度, RLRL-重复低强度强光

^aSER作为独立因素的多变量模型

^bAL作为独立因素的多变量模型

巩膜重塑还是脉络膜增厚？

光学生物测量设备 (IOL-Master) 所测量的 AL 是角膜前表面到视网膜色素上皮 (RPE) 的距离。因此, 观察到的 AL 缩短可能是因为脉络膜增厚推动视网膜色素上皮 (RPE) 向前导致的。在我们的分析中, 我们证实了 RLRL (红光) 治疗后视网膜明显增厚, 但这只能解释 28.3% 的 AL (眼轴) 缩短。这表明观察到的 AL (眼轴) 缩短可能跟真正的巩膜重塑或者缩短有关, 而不是由于脉络膜增厚引起的明显缩短。

AL(眼轴) 缩短的相关因素

年龄与 RLRL 治疗后 AL 缩短密切相关, 在年龄较大的儿童中眼轴缩短更常见, 表明 RLRL 治疗的治疗反应在年幼儿童中较弱。在使用其他近视治疗方法的其他研究中也观察到这种现象, 包括低浓度阿托品治疗近视进展 (LAMP) 和离焦多段镜片 (DIMS) 研究[12, 13]。一般来说, 年幼的儿童比年龄较大的儿童或成人近视发展更快, 这往往也意味着在幼年被诊断出有视力问题的儿童可能预后视力较差。在佩戴 DIMS 眼镜仍然有近视快速进展的儿童中, 大约有 80% 为 8-9 岁的幼童, 而 10-13 岁的儿童仅占 20%。在使用 0.05%, 0.025%, and 0.01% 的阿托品滴剂的儿童, 每小一岁, 眼轴伸长每年分别加快 -0.10, -0.11, and -0.12 mm[12]。因此, 年龄对 RLRL 反应的影响可能是导致年幼的孩子视网膜以及近视发展更严重的缘由。这些治

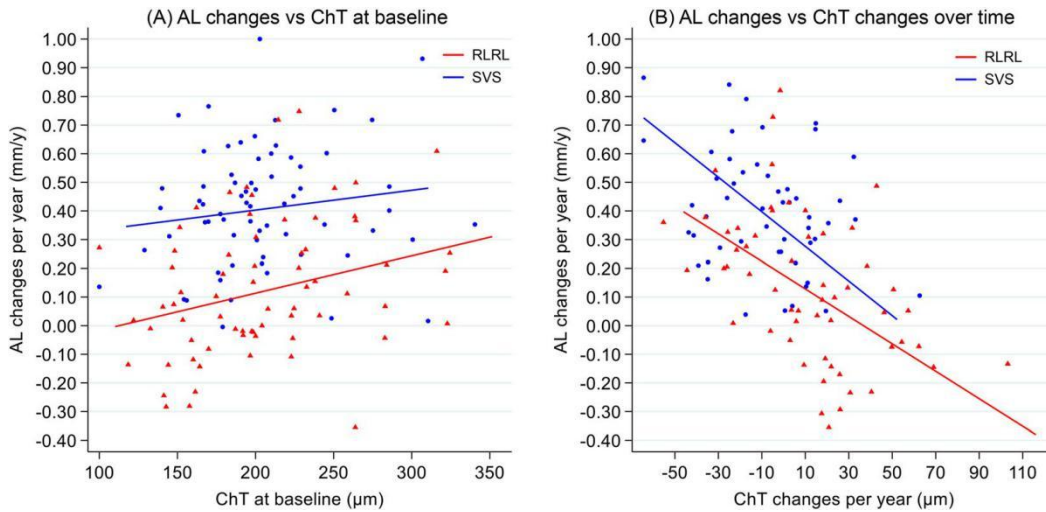
疗可能正在与那些威胁伴随 AL 伸长的因素进行一场艰苦的战斗，所以在未来，确定一剂 RLRL 是否有可能进一步抑制儿童近视进展并改变其病程将是有意義的。

表 5 从基线到 RLRL 治疗 12 月后 AL (眼轴) 缩短大于 0.20mm 的案例。

	SER (diopter)		AL (mm)		ChT (mm)		AL changes (mm)		ChT changes (mm)	
	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
案例 1 (女孩, 10岁)										
基线	-3.375	-2.500	24.85	24.60	0.289	0.253	Ref	Ref	Ref	Ref
12 个月	-3.125	-2.375	24.59	24.34	0.327	0.302	-0.26	-0.26	0.039	0.049
案例 2 (男孩, 9岁)										
基线	-3.500	-3.500	25.50	25.60	0.110	0.107	Ref	Ref	Ref	Ref
12 个月	-3.625	-3.875	25.24	25.56	0.118	NA	-0.26	-0.04	0.008	NA
案例 3 (男孩, 11岁)										
基线	-3.375	-4.000	24.85	25.35	0.150	0.176	Ref	Ref	Ref	Ref
12 个月	-2.875	-4.000	24.57	25.21	0.159	0.174	-0.28	-0.14	0.009	-0.002
案例 4 (男孩, 12岁)										
基线	-2.250	-2.500	24.65	24.53	NA	NA	Ref	Ref	NA	NA
12 个月	-1.750	-1.750	24.38	24.28	NA	NA	-0.27	-0.25	NA	NA
案例 5 (女孩, 10岁)										
基线	-3.500	-3.625	24.66	24.60	NA	NA	Ref	Ref	NA	NA
12 个月	-2.750	-2.750	24.40	24.41	NA	NA	-0.26	-0.19	NA	NA
案例 6 (男孩, 13岁)										
基线	-4.875	-4.875	27.05	26.94	0.156	0.144	Ref	Ref	Ref	Ref
12 个月	-4.250	-4.750	26.75	26.78	0.198	NA	-0.30	-0.16	0.041	NA
案例 7 (女孩, 11岁)										
基线	-1.875	-1.250	23.93	24.01	0.163	0.159	Ref	Ref	Ref	Ref
12 个月	-1.000	-1.125	23.62	23.87	0.224	0.211	-0.31	-0.14	0.060	0.052

AL-眼轴, SER-等效球镜度, RLR-重复低强度红光, ChT-脉络膜厚度, NA-缺乏SSOCT设备或者影像成伪影而不可用

图3 散点图显示了各组在基线和12个月时AL变化率与脉络膜厚度的关系。基线的时候RLRL组有72名患者，SVS组有90名患者做了OCT检查。提供了有效的脉络膜厚度和完整的协变量数据的受试者纳入了本项分析（RLRL组56名，SVS组51名）RLRL-重复低强度红光，SVS-单光框架眼镜，SSOCT-扫频光学相关断层，ChT-脉络膜厚度



眼轴缩短程度

在一个月时观察到最大程度的AL缩短，1个月后AL缩短的程度逐渐减少并保持在同一水平直到研究结束。从RLRL治疗开始到12个月随访，AL缩短范围是-0.05 ~ -0.31mm，12个月随访时，干预组眼轴缩短儿童的平均值(SD)是 -0.156 ± 0.086 mm。这些数据表明，AL缩短更有可能保持在一定水平而不是随着时间的推移进一步增加。这也表明AL缩短不太可能让近视眼完全恢复到正视；然而更长的随访时间对于探索RLRL治疗的长期疗效至关重要。

眼睛生长调控机制研究

目前尚不清楚RLRL疗法是如何缩短AL的，尽管从动物模型中已经观察到，一旦去除近视刺激，幼年恒河猴的眼形在一定程度上从实验诱导的近视中恢复[14]。去除后，形式剥夺或远视离焦自我纠正和AL缩短可以在小鸡，豚鼠，树鼩和非人类灵长类动物中实现[14-18]。有人提出，巩膜和脉络膜mRNA表达水平的改变可能是巩膜重塑的机制，这导致观察到这些动物眼轴缩短[19 - 22]。对施加光学离焦的非人灵长类动物的研究表明，改变人类近视数量性状位点的表达可以改善脉络膜灌注和脉络膜血管通透性，扩张非血管平滑肌，并可能有助于脉络膜增厚[23-27]。在鸡从诱导性近视恢复期间的反应中发现透明质酸合成酶-2基因和禽胸腺激素的表达增加[28, 29]。此外，脉络膜的改变和巩膜糖胺聚糖的合成减少相一致，并且阻断了巩膜成纤维细胞附着于I型胶原，这可能有助于AL的改变 [30-32]。这就引出了屈光发育受视觉和非视觉信号影响的观点，这些信号可能与改变眼轴长度的生理机制相互作用。根据这一原理，RLRL是改变近视自然进程的视觉线索。目前尚不清楚红光是否会干扰上述任何一个过程，但我们的实验室研究应寻求识别可能的分子作用位点。

眼轴缩短的临床意义

经过 RLRL 治疗后, 四分之一的儿童出现平均 0.156mm 的眼轴缩短, 这对未来近视治疗有重要的临床意义。在未来 30 年, 近视人口预计占全球人口的 50%, 因此本研究中部分逆转的成就是一个突破, 使 AL 缩短治疗成为可能。在未来, 红光治疗 (RLRL) 可能会在早期阶段逆转近视, 这样新发病的近视儿童就可以恢复到正常视力, 这意味着儿童可能永远不需要佩戴眼镜或寻求专家干预。该研究还发现, 与轻度近视儿童相比, 中度近视儿童的 AL 缩短幅度更大, 这是很有希望的, 因为每降低屈光度可使近视引起的临床视力损害降低 40%[33]。目前, 现有的关于低剂量阿托品滴剂和光学治疗 (角膜塑形镜, 双焦眼镜和多焦眼镜) 控制近视的随机对照临床试验数据 (RCT) 旨在延缓 AL 进展, 而不是逆转或治愈。这是第一个具有潜在疗效的未来重点治疗方案, 并释放了影响未来临床试验和实验室研究的潜力。

优势与局限性

本研究的优点包括其多中心, 随机对照设计, 12 个月的随访跟踪, 并在每个研究中心进行标准化测量。SVS 组的数据证实未经治疗的近视儿童发生 AL 缩短可能性极低, 只有在接受了红光治疗 (RLRL) 的儿童眼睛里才能观察到眼轴变化。此外, AL 和 ChT (脉络膜) 的测量排除了脉络膜增厚是眼轴缩短的唯一因素, 并引发了眼睛结构和形状如何导致这一现象新的推测。值得注意的是, SS-OCT 成像是在瞳孔完全弥散后进行的, 这使得我们可以获得高质量的脉络膜图像和自动 ChT 测量。

尽管取得了这些突破, 但也应该承认一些局限性。首先, 所有分析都在严格纳入和排除标准的 RCT (随机对照组) 人群中进行的, 这可能不能代表一般近视人群。其次, 与 SVS (单光框架眼镜) 组相比, RLRL 治疗仅报告了 1 年的 AL 缩短结果。长期 AL 缩短的频率和幅度, 包括红光治疗 (RLRL) 后 AL 变化在未来需要进一步评估。第三, 受试者仅限于中国儿童, 需要对多种族人群进行研究。此外, 了解 AL 缩短的长期前景以及它对近视防控的作用需要更长期的随访研究来证实。第四, 考虑到左右眼高度相关 (附表 S10), 研究只分析了右眼的 AL 数据。RLRL (红光治疗) 对儿童屈光参差的疗效需要进一步研究。第五, 仅一小部分受试者具有 OCT 数据。AL, SER 和 ChT 之间的相关性及其随时间的变化趋势需要进一步的大规模样本 SS-OCT 研究来阐明。第六, 本研究没有收集发病年龄 (近视初发年龄), 入组前近视进展情况, 近距离活动, 户外时间等环境因素的信息, 这限制了确定这些因素对 RLRL 治疗反应的潜在影响。未来的研究需要传感器来量化这些近视致病因素。最后, 在没有睫状肌麻痹的情况下近视生物测量, 这可能会收到调节的影响, 但不会明显改变结论。

结论

近四分之一的儿童在接受红光治疗后 (RLRL) 出现眼轴缩短, 且缩短不能归因于测量误差或脉络膜增厚。年龄和基线眼轴(AL)与 RLRL (红光) 治疗的有效性有关。这一新发现强调了 RLRL 对近视的改善作用, 并首次表明在某种程度上, 人类的近视可能在一年内是可逆的。这些发现表明 RLRL 这一治疗方法可以积极预防近视发展导致的与 AL 伸长相关的威胁视力的并发症。RLRL 对非中国人群 AL 的影响以及 AL 缩短的内在机制有待进一步研究。

致谢

感谢所有参与本项研究的受试者。

资金：这项研究部分得到了国家眼科重点实验室基金(3030901010058)基础研究的资助。快速服务费用由国家眼科重点实验室基本科研业务费 (3030901010058) 资助。

作者贡献

何明光享有本研究中所有数据和资料的访问权并对数据的完整性和数据分析的准确性负责。王伟、江瑜、朱卓婷、玄猛、张健、Ian G. Morgan、何明光参与本项目的研究和设计。王伟，江瑜，朱卓婷，张释然，张健，曾骏文，Ian G. Morgan 和何明光参与了数据获取，分析和解释。王伟进行了系统综述和图像分析。王伟，江瑜、朱卓婷、张释然、玄猛、Ian G. Morgan 和何明光起草了该报告。所有作者(王伟，江瑜，朱卓婷，张释然，玄猛，谭星平，孔祥斌，钟晖，Gabriella Bulloch，熊瑞琳，袁一雄，陈燕萍，张健，曾骏文，Ian G. Morgan，何明光为重要的知识内容提供了关键的手稿修订。谭星平、孔祥斌、钟晖、Gabriella Bulloch、熊瑞琳、陈燕萍、张健、曾骏文、何明光协调临床资料的收集，对统计分析工作有贡献。何明光为这项研究筹集了资金。所有作者都提供了行政，技术或物质支持。 Ian G. Morgan 和何明光监督了这项研究。

公开

何明光和朱卓婷是这项研究中提到的技术的发明者，该技术的专利名(CN201910490186.6)为“一种增加视网膜血流量和代谢的方法”何明光是艾尔兴有限公司和艾尔兴国际有限公司的董事和股东。王伟、江瑜、张释然、玄猛、谭星平、孔祥斌、钟晖、Gabriella Bulloch、熊瑞琳、袁一雄、陈燕萍、张健、曾骏文、Ian G. Morgan 无所申报。

遵守道德准则

本研究已经获中山眼科中心机构伦理委员会批准(2019KYPH093)。该研究已在ClinicalTrials.gov 网站上注册 (NCT04073238)。这项研究以人为研究对象，符合《赫尔辛基宣言》。所有参与者及其监护人在进入研究前均被告知研究细节并签署知情同意书。

数据可用性

本研究产生或者分析的数据集可根据合理要求从责任作者处获得。

开放使用

本文基于创作共用署名-非商业性的国际许可协议 4.0 授权，该协议允许以任何媒介或格式进行非商业使用，分享，改编，分发和复制，只要您对原作者和出处给予适当的标注，提供创作共享许可的链接并注明是否有更改。本文中的图像或其他第三方材料包含在文章的创作共用许可协议中，除非在材料的信用额度中另有说明。如果材料未包含在文章的创作共用许可协议中，并且您的预期使用不被法定法规所允许或超出了允许的使用范围，您将需要直接获得版权所有者的许可。要查看本许可证的副本，请访问<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>

参考书目

1. Baird PN, Saw SM, Lanca C, et al. Myopia. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):99.
2. Du R, Xie S, Igarashi-Yokoi T, et al. Continued increase of axial length and its risk factors in adults with high Myopia. *Jama Ophthalmol*. 2021;139(10):1096–103.
3. Lee MW, Lee SE, Lim HB, Kim JY. Longitudinal changes in axial length in high myopia: a 4-year prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(5): 600–3.
4. Haarman A, Enthoven CA, Tideman J, et al. The complications of Myopia: a review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(4):49.
5. Walline JJ. Myopia control: a review. *Eye Contact Lens*. 2016;42(1):3–8.
6. Wu PC, Chen CT, Chang LC, et al. Increased time outdoors is followed by reversal of the long-term trend to reduced visual acuity in Taiwan primary school students. *Ophthalmology*. 2020;127(11): 1462–9.
7. 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. *JAMA*. 2015;314(11):1142–8.
8. Xiong F, Mao T, Liao H, et al. Orthokeratology and low-intensity laser therapy for slowing the progression of myopia in Children. *Biomed Res Int*. 2021;2021:8915867.
9. Jiang Y, Zhu Z, Tan X, et al. Effect of repeated lowlevel red-light therapy for myopia control in children: a multicenter randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.11.023>.
10. Wang W, Liu S, Qiu Z, et al. Choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy: a swept source OCT study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(4):29.
11. Lau JK, Wan K, Cheung SW, et al. Weekly changes in axial length and choroidal thickness in children during and following orthokeratology treatment with different compression factors. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(4):9.
12. Li FF, Zhang Y, Zhang X, et al. Age effect on treatment responses to 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine: low-concentration atropine for myopia progression study. *Ophthalmology*. 2021;128(8): 1180–7.
13. Lam C, Tang WC, Tse DY, et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3):363–8.

14. Huang J, Hung LF, Smith ER. Recovery of peripheral refractive errors and ocular shape in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) with experimentally induced myopia. *Vision Res.* 2012;73:30–9.
15. Zhu X, McBrien NA, Smith ER, et al. Eyes in various species can shorten to compensate for myopic defocus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4): 2634–44
16. Qiao-Grider Y, Hung LF, Kee CS, et al. Recovery from form-deprivation myopia in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(10):3361–72.
17. Lu F, Zhou X, Jiang L, et al. Axial myopia induced by hyperopic defocus in guinea pigs: a detailed assessment on susceptibility and recovery. *Exp Eye Res.* 2009;89(1):101–8.
18. Zhou X, Lu F, Xie R, et al. Recovery from axial myopia induced by a monocularly deprived facemask in adolescent (7-week-old) guinea pigs. *Vision Res.* 2007;47(8):1103–11.
19. McBrien NA, Lawlor P, Gentle A. Scleral remodeling during the development of and recovery from axial myopia in the tree shrew. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(12):3713–9.
20. Guo L, Frost MR, Siegwart JJ, Norton TT. Gene expression signatures in tree shrew sclera during recovery from minus-lens wear and during plus-lens wear. *Mol Vis.* 2019;25:311–28.
21. Siegwart JJ, Norton TT. The time course of changes in mRNA levels in tree shrew sclera during induced myopia and recovery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(7):2067–75.
22. He L, Frost MR, Siegwart JJ, Norton TT. Gene expression signatures in tree shrew choroid during lens-induced myopia and recovery. *Exp Eye Res.* 2014;123:56–71.
23. Hung LF, Arumugam B, She Z, et al. Narrow-band, long-wavelength lighting promotes hyperopia and retards vision-induced myopia in infant rhesus monkeys. *Exp Eye Res.* 2018;176:147–60.
24. Smith ER, Hung LF, Arumugam B, et al. Effects of long-wavelength lighting on refractive development in infant rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(11):6490–500.
25. Liu R, Hu M, He JC, et al. The effects of monochromatic illumination on early eye development in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1901–9.
26. Smith ER, Hung LF, Arumugam B, Huang J. Negative lens-induced myopia in infant monkeys: effects of high ambient lighting. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2959–69.
27. Tkatchenko TV, Troilo D, Benavente-Perez A, Tkatchenko AV. Gene expression in response to optical defocus of opposite signs reveals bidirectional mechanism of visually guided eye growth. *Plos Biol.* 2018;16(10): e2006021.

28. Rada JA, Wiechmann AF, Hollaway LR, et al. Increased hyaluronan synthase-2 mRNA expression and hyaluronan accumulation with choroidal thickening: response during recovery from induced myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12): 6172–9.
29. Rada JA, Wiechmann AF. Ocular expression of avian thymic hormone: changes during the recovery from induced myopia. *Mol Vis.* 2009;15:778–92.
30. Rada JA, Palmer L. Choroidal regulation of scleral glycosaminoglycan synthesis during recovery from induced myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(7):2957–66.
31. Shelton L, Rada JA. Inhibition of human scleral fibroblast cell attachment to collagen type I by TGFβ1p. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(8): 3542–52.
32. Rada JA, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Exp Eye Res.* 2006;82(2):185–200.
33. Bullimore MA, Brennan NA. Myopia control: why each diopter matters. *Optom Vis Sci.* 2019;96(6): 463–5.