

角膜塑形镜治疗亚洲儿童近视有效性和安全性的 Meta 分析

张祚洁^{1,2,3,4}, 胡志强^{1,2,3,4}, 舒敏⁵, 张伶俐^{1,2,3,4}, 兰轲¹

基金项目:国家自然科学基金(No. 81373381)

作者单位:¹(610041)中国四川省成都市,四川大学华西药学院;²(610041)中国四川省成都市,四川大学华西第二医院²药学部;³循证药学中心;⁴出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室;⁵儿科

作者简介:张祚洁,四川大学华西药学院在读硕士研究生,研究方向:临床用药的药动学基础研究。

通讯作者:张伶俐,毕业于四川大学临床医学院,博士,教授,主任药师,博士研究生导师,研究方向:循证临床药学与药事管理学研究与实践、循证决策管理。zhlingli@sina.com;兰轲,毕业于四川大学华西药学院,副教授,博士,硕士研究生导师,研究方向:临床用药的药动学基础研究。lanwoco@scu.edu.cn

收稿日期:2017-05-23 修回日期:2018-01-05

Efficacy and safety of orthokeratology to control myopia in Asia children: A Meta-analysis

Zuo - Jie Zhang^{1,2,3,4}, Zhi - Qiang Hu^{1,2,3,4}, Min Shu⁵, Ling-Li Zhang^{1,2,3,4}, Ke Lan¹

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81373381)

¹West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; ²Department of Pharmacy; ³Evidence - Based Pharmacy Center; ⁴Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education; ⁵Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ling - Li Zhang. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; Department of Pharmacy; Evidence - Based Pharmacy Center; Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. zhlingli@sina.com; Ke Lan. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. lanwoco@scu.edu.cn

Received:2017-05-23 Accepted:2018-01-05

Abstract

• **AIM:** To assess the efficacy and safety of orthokeratology for reducing the progression of myopia in Asia children.

• **METHODS:** Seven databases, including the Cochrane Library, Medline, EMBASE, CBM, CNKI, VIP, and WanFang Data, were searched. The published languages were limited to English and Chinese. The risk bias tool provided by Cochrane cooperation and methodological index for non-randomized studies (MINORS) scale were used to assess the risk bias of included studies (randomized controlled trials and controlled trials). The published biases of included studies were assessed with funnel plot. Meta-analysis was performed with Review Manager 5.3.

• **RESULTS:** Seven eligible studies, including 478 children, were included, 250 cases in ortho-k group, 228 cases in control group. The Meta-analysis indicated that change in axial length of ortho-k group was significantly less than the control group [WMD = -0.31, 95% CI (-0.35, -0.26), P < 0.001]. Five studies observed adverse effects which all included the effect of positive staining of corneal fluorescein. One study reported chalazion in one child. None of the studies reported severe adverse events.

• **CONCLUSION:** The overall findings suggested that orthokeratology might slow the progression of myopia in children of Asia.

• **KEYWORDS:** orthokeratology; Asia; children; myopia; axial length; Meta-analysis

Citation: Zhang ZJ, Hu ZQ, Shu M, et al. Efficacy and safety of orthokeratology to control myopia in Asia children: A Meta-analysis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(2):248-251

摘要

目的:系统评价角膜塑形镜治疗亚洲儿童近视的有效性和安全性。

方法:检索 The Cochrane Library、Medline、EMBASE、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang 数据库,语种限定为中英文。采用 Cochrane 手册提供的偏倚风险评价工具和 MINORS (methodological index for non-randomized studies)量表分别评价纳入文献(随机对照试验和对照试验)的质量;采用漏斗图检测纳入文献的发表偏倚;采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。

结果:共有 7 篇文献符合纳入排除标准,包含 478 例研究对象(角膜塑形镜组 250 例,对照组 228 例)。Meta 分析结果显示:角膜塑形镜对控制眼轴长度增加方面优于单光镜,两组之间的差异具有统计学意义 [WMD = -0.31, 95% CI (-0.35, -0.26), P < 0.001]。5 篇文献观察了不良反应,均报道有中等程度角膜荧光素染色阳性的不良

反应,一篇报道有1例患儿出现睑板腺囊肿,未见严重不良反应报道。

结论:角膜塑形镜可有效控制亚洲儿童近视的发展,且较为安全。

关键词:角膜塑形镜;亚洲;儿童;近视;眼轴长度;Meta分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.2.10

引用:张祚洁,胡志强,舒敏,等.角膜塑形镜治疗亚洲儿童近视有效性和安全性的Meta分析.国际眼科杂志2018;18(2):248-251

0 引言

近视是眼在调节松弛状态下,平行光线经眼的屈光系统折射后焦点落在视网膜之前的一种疾病,为人类最常见的眼部疾病,患病率高达22%^[1]。近视发病率随年龄、性别、种族及环境等因素而异^[2]。儿童发病率为51%~75%,高于成人^[3];亚洲一些地区发病率达70%~90%,远高于其他地区(欧美国家为30%~40%,非洲仅10%~20%)^[4],且近年呈逐年增高趋势。如60a前,仅10%~20%中国人近视,但现在超过90%;19岁韩国男性96.5%都患有近视,居世界首位^[5]。对于近视的缓解,有研究表明,不同基因的人对不同干预措施的反应不同^[2,5]。因此研究专门针对亚洲地区儿童控制近视的方法十分重要。儿童通常使用眼镜治疗近视,其效果显著而且几乎没有副作用。接下来是激光手术,但儿童的眼睛仍在发育,一般不推荐儿童进行手术。作为接触镜一种的角膜塑形镜只需晚上配戴的独特优势使其在世界范围内逐渐流行,已在多个临床试验中显示可有效遏制青少年近视的发展^[6]。已有Meta分析研究了角膜塑形镜对减缓所有地区儿童近视的效果^[7],研究显示其对不同地区人群效果不同,但目前尚无针对特定人群效果的Meta分析。鉴于亚洲地区近视的严重程度,本文系统评价了角膜塑形镜对控制亚洲儿童近视的有效性和安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 搜集建库至2016-08角膜塑形镜治疗亚洲儿童近视的相关研究。纳入标准:(1)研究对象:亚洲18岁以内的儿童,随访期超过1a;(2)干预措施:角膜塑形镜;(3)对照措施:眼镜或其他接触镜;(4)结局指标:主要结局指标为眼轴长度;次要结局指标为玻璃体腔深度。(5)研究设计:随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)和对照试验(controlled trials, CT)。排除标准:(1)非中英文文献;(2)重复发表的文献(仅纳入最新发表的结果);(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 检索策略 计算机检索 The Cochrane Library、Medline、EMbase、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data 数据库,搜集角膜塑形镜治疗亚洲儿童近视的相关研究,检索时限为建库至2016-08。检索采取主题词和自由词相结合的方式,按照 PICOS 原则制定检索式,并根据具体数据库调整检索策略。英文文献检索词包括:corneal reshaping、orthokeratology、OK、ortho-k、myopia、short sight、nearsightedness。中文检索词包括:角膜塑形镜、近视。并根据数据库和网站适当调整检索词。再通过阅读已纳入

文章的参考文献,补充纳入相关研究。

1.2.2 文献筛选及资料提取 由2位研究者独立筛选文献和提取资料,并交叉核对,如遇分歧,则通过讨论解决,信息不全的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。采用自制的资料提取表提取所需资料,提取内容主要包括第一作者姓名、国家和地区、出版年份、眼轴长度及玻璃体腔深度的基线和终点数据、纳入研究的基本信息、研究对象的基线特征、干预措施的具体细节、治疗时间、结局指标。

1.2.3 纳入研究的偏倚风险评估 由2位研究者采用 Cochrane 手册 5.1.0^[8] 针对 RCT 的偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险,采用 MINORS (methodological index for non-randomized studies) 量表^[9] 针对 CT 的偏倚风险进行评价。

统计学分析:用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。采用加权均数差(weighted mean differences, WMDs)和95%可信区间(confidence intervals, CIs)作为两组(实验组和对照组)的眼轴长度及玻璃体腔深度的效应值指标。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。纳入文献的发表偏倚采用漏斗图体现。

2 结果

2.1 文献检索结果 初筛共得到相关文献1225篇,经逐层筛选后,最终纳入7个研究(2个RCT,5个CT)。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价 一共纳入478例研究对象(角膜塑形镜组250例,对照组228例),各研究对象的基本特征见表1。所有的研究都纳入了眼轴长度这一主要结局指标,其中一个研究还纳入了玻璃体腔深度作为次要结局指标。所有RCT研究的偏倚风险评价结果见表2,CT研究见表1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 眼轴长度 7篇文献均以眼轴长度增加作为主要结局指标进行了测量。Meta 分析的结果显示7项纳入的研究间无统计学异质性($P=0.21, I^2=29%$)。采用固定效应模型进行分析,结果表明角膜塑形镜对控制眼轴增长方面优于单光镜,差异有统计学意义[$WMD=-0.31, 95% CI(-0.35, -0.26), P<0.001$],见图2。

2.3.2 玻璃体腔深度 7篇文章仅有1篇报道了玻璃体腔深度变化这一结局指标,Pauline,2005^[14]显示试验组戴角膜塑形镜2a后玻璃体腔深度增长 $0.23\pm 0.25mm$,对照组增长 $0.48\pm 0.26mm$,两组差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.3.3 不良反应 纳入的7篇研究均未报道严重不良反应。有5篇文献对不良反应进行了观察,均有中等程度角膜荧光素染色阳性。Pauline,2012^[13]报道有1例患儿出现睑板腺囊肿。

2.3.4 发表偏倚分析 基于两种干预眼轴长度的漏斗图(图3),显示图形基本对称,提示存在发表偏倚的可能性较小。

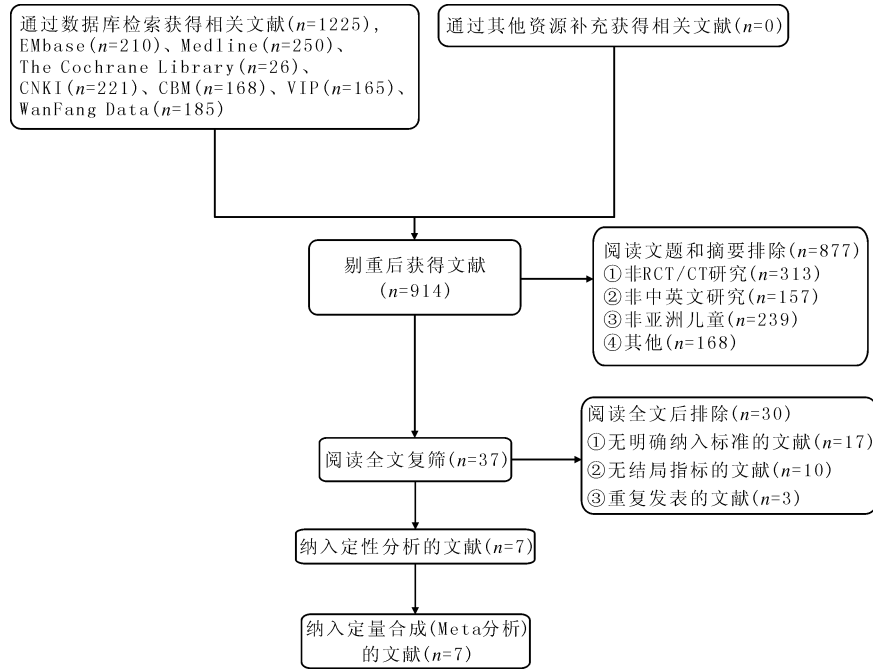


图1 文献筛选流程及结果。

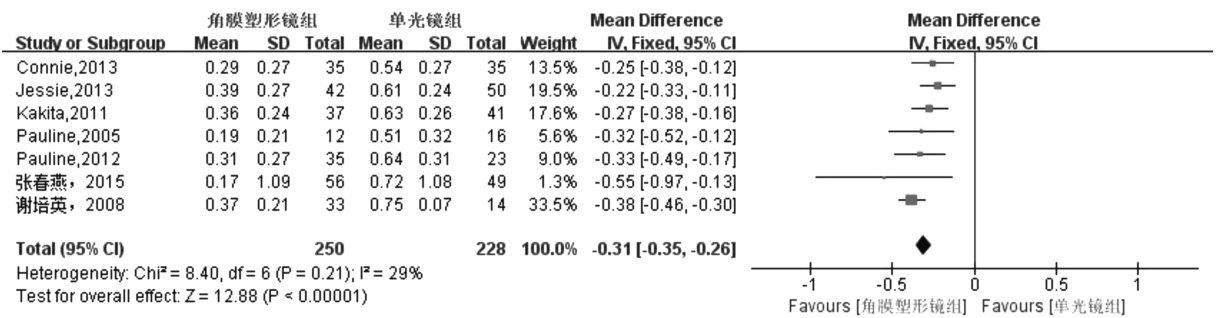


图2 角膜塑形镜与单光镜组2a眼轴变化的Meta分析结果。

表1 纳入文献基本特征

文献	国家	年龄(岁)	研究设计	对照组	治疗时间(a)	纳入标准	总病例数(角膜塑形镜/对照组)	结局指标	文献质量(minors) ^[9]
Jessie, 2013 ^[10]	中国	8~11	RCT	单光镜	2	等效球镜屈光度 ≥ -5.75D	28(12/16)	眼轴长度、屈光度	-
Connie, 2013 ^[11]	中国	6~12	CT	单光镜	2	等效球镜屈光度 -0.50~-5.00D	58(35/23)	眼轴长度	22
Kakita, 2011 ^[12]	日本	8~16	CT	单光镜	2	等效球镜屈光度 -0.50~-10.0D	92(42/50)	眼轴长度、屈光度	19
Pauline, 2012 ^[13]	中国	6~10	RCT	单光镜	2	等效球镜屈光度 -0.50~-4.00D	78(37/41)	眼轴长度、屈光度	-
Pauline, 2005 ^[14]	中国	7~12	CT	单光镜	2	等效球镜屈光度 -0.25~-4.50D	70(35/35)	眼轴长度、玻璃体腔深度	16
张春燕, 2015 ^[15]	中国	10~16	CT	单光镜	2	等效球镜屈光度 -3.63±0.95D	105(56/49)	眼轴长度、屈光度	15
谢培英, 2008 ^[16]	中国	7~18	CT	单光镜	2	角膜塑形镜组: -3.54±0.82D 单光镜组: -5.50~-9.00D	47(33/14)	眼轴长度	14

表2 RCT的偏倚风险

文献	随机序列产生	分配隐藏	受试者和试验者盲法	结果测量盲法	不完整结果数据	选择性报道结果	其他偏倚
Jessie, 2013 ^[10]	低风险	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Pauline, 2012 ^[13]	低风险	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险

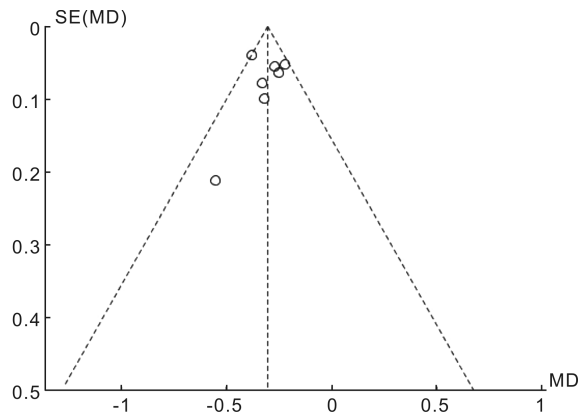


图3 两种干预眼轴长度的漏斗图。

2.3.5 敏感性分析 对所有纳入研究采取逐一排除的方法进行敏感性分析,将各研究数据对比发现,数据结果与之前变化不明显,说明结果稳定、可靠。

3 讨论

近视是儿童常见疾病,全球各地区近视发病率不尽相同,亚洲地区最为严重^[2]。角膜塑形镜是控制近视的有效手段,但不同地区研究结果各异^[17-18],亚洲地区的疗效还未达成共识。本研究为首个探索角膜塑形镜对亚洲地区儿童有效性和安全性的 Meta 分析。

研究共纳入 7 篇文献(478 例患儿),Meta 分析结果显示:与单光镜相比,角膜塑形镜可有效缩短眼轴长度和玻璃体腔增长,从而有效减缓近视的发展。2a 内,角膜塑形镜组患者眼轴长度比对照组少增长 0.31mm (95% CI: 0.26, 0.35)。研究间异质性小,一致性较好。检测发表偏倚的漏斗图显示存在发表偏倚的可能性较小。敏感性分析结果显示逐一排除所纳入的每个研究不影响结果,说明研究结果稳定、可信。

Swarbrick 等^[19]研究发现角膜塑形镜可以在短期内压扁角膜从而缓解近视,且有假说表明角膜塑形镜可减缓缩短眼轴长度增加,主要是因为它对玻璃体腔增长的减缓作用,我们的结果支持了这一假说。

最近已有文献报道了阿托品(浓度:0.1~10g/L)用于治疗近视的有效性^[20-23],结果显示,阿托品是角膜塑形镜用于缓解近视的重要替代措施。但副作用及停药后近视的复发率较高,限制了阿托品的临床应用。目前很少文献研究角膜塑形镜停用后复发率,部分原因是配戴角膜塑形镜的儿童都不愿停戴角膜塑形镜。且角膜塑形镜用于亚洲儿童近视的长期研究较少,可能不容易发现不良反应。

2001/2008 年应用角膜塑形镜的患者中有超过 100 例角膜炎感染(细菌和棘阿米巴属)^[23]。对于本研究所纳入的原始研究,均未发现角膜炎感染的病例。仅有 1 例儿童出现角膜混浊,但这不是角膜塑形镜直接造成的,作者认为是过敏反应^[10]。本研究未发现严重不良反应,但可能是因为样本量太小或随访时间太短。

本研究存在诸多局限,主要表现在:(1)仅纳入以中英文形式发表的文献,可能存在语言偏倚;(2)仅纳入已发表的文献,可能存在发表偏倚;(3)纳入文献样本量较小,统计效能不足。

综上所述,角膜塑形镜能有效控制亚洲儿童近视的发展。但设计较好的 RCT 较少,今后有必要继续进行针对

亚洲人群的大样本的 RCT 研究,另外应多研究角膜塑形镜的长期效果及停用后复发率,旨在进一步确认角膜塑形镜对近视的控制效果。

参考文献

- 1 Foster PJ, Jiang Y. Epidemiology of myopia. *Eye* 2014; 28 (2): 202-208
- 2 Fredrick DR. Myopia. *BMJ* 2002;324 (7347):1195-1199
- 3 Pan CW, Ramamurthy D, Saw SW, et al. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic Physiological Optics* 2012; 32 (1): 3-16
- 4 Rudnicka AR, Kapetanakis V, Wathern AK, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:S69
- 5 Dolgin E. The myopia boom. *Nature* 2015;519(7543):276
- 6 Si JK, Tang K, Bi HS, et al. Orthokeratology for myopia control: a meta-analysis. *Optom Vis Sci* 2015;92(3):252-257
- 7 Sun Y, Xu F, Zhang T, et al. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0130646
- 8 Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. *Cochrane Book Series* 2008 Online
- 9 Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *Anz J Surg* 2003; 73(9):712-716
- 10 Charm J, Cho P. High myopia-partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optom Vis Sci* 2013;90(6):530-539
- 11 Chen C, Cheung SW, Cho P. Myopia control using toric orthokeratology (TO-SEE study). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54 (10):6510
- 12 Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52 (5):2170-2174
- 13 Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):7077-7085
- 14 Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Curr Eye Res* 2005;30(1):71-80
- 15 张春燕, 高莉莉, 辛向阳. 角膜塑形镜延缓学生近视进展的临床研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2015;9(17):3230-3233
- 16 谢培英, 王志听, 迟惠. 少年儿童近视的长期角膜塑形疗效和安全性观察. *中国斜视与小兒眼科杂志* 2008;16(4):145-152
- 17 Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: refractive and biometric changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):5060
- 18 Walline JJ, Jones LA, Sinnott LT. Corneal reshaping and myopia progression. *Br J Ophthalmol* 2009;93(9):1181
- 19 Swarbrick HA, Wong G, O'Leary DJ. Corneal response to orthokeratology. *Optom Vis Sci* 1998;75(11):791
- 20 Walline JJ, Lindsley K, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12:CD004916
- 21 Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006;113(12):2285-2291
- 22 Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology* 2012; 119(2):347-354
- 23 Van Meter WS, Musch DC, Jacobs DS, et al. Safety of overnight orthokeratology for myopia: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008; 115(12):2301-2313