

cRNA NEAT1 and their correlation with cognitive dysfunction. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of cognitive dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum KLF5 mRNA and lncRNA NEAT1 levels alone or in combination for cognitive dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Results** There were 67 patients in the control group and 43 patients in the study group. The levels of serum KLF5 mRNA and lncRNA NEAT1 in the study group were significantly higher than those in the control group in the early postoperative period, and the levels of serum KLF5 mRNA and lncRNA NEAT1 in the early postoperative period were significantly higher than those before operation, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The MMSE and MoCA scores of the study group were significantly lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum KLF5 mRNA and lncRNA NEAT1 levels were positively correlated ( $P < 0.05$ ), and both were negatively correlated with MMSE and MoCA scores ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the high expressions of KLF5 mRNA and lncRNA NEAT1 were risk factors for cognitive dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of KLF5 mRNA in the diagnosis of cognitive dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage was 0.814, and the AUC of lncRNA NEAT1 in the diagnosis of cognitive dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage was 0.872, the AUC of the combination of the two in the diagnosis of cognitive dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage was 0.950, and the combination diagnosis of the two was better than KLF5 mRNA and lncRNA NEAT1 alone ( $Z_{\text{combined vs. KLF5 mRNA}} = 2.547, Z_{\text{combined vs. lncRNA NEAT1}} = 3.268, P < 0.05$ ). **Conclusion** The increased expression of serum KLF5 and lncRNA NEAT1 after craniotomy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is related to cognitive dysfunction, and the combined detection of the two can better predict the occurrence of cognitive dysfunction.

**Key words:** aneurysmal subarachnoid hemorrhage; craniotomy clipping; kruppel-like factor 5; long non-coding RNA nuclear rich and abundant transcript 1; cognitive function

动脉瘤性蛛网膜下腔出血是蛛网膜下腔出血的常见类型之一,发病原因为患者颅内动脉瘤破裂后血液流入到蛛网膜下腔,从而引起出血性脑卒中,临床上常表现为剧烈头痛,频繁呕吐及抽搐等,严重时还伴有昏迷甚至死亡,致死率和致残率较高<sup>[1]</sup>。目前,动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者主要采用开颅夹闭术和血管内介入栓塞术,大多数患者在经过开颅夹闭术后可以正常生活,但部分患者会出现不同程度的认知功能障碍<sup>[2]</sup>,主要在记忆力、语言流畅性以及工作能力等方面,严重影响患者生活质量<sup>[3]</sup>。动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍也成为人们密切关注的问题,因此,尽早诊断和预测对于改善患者的认知功能尤为重要。Kruppel 样因子 5(KLF5)微小 RNA (mRNA)作为锌指转录因子,可调节细胞增殖、分化及凋亡等过程,且在血管生成、细胞迁移以及多种炎症反应中起重要作用<sup>[4]</sup>。KLF5 可参与未破裂颅内动脉瘤的发生与发展,还与炎症水平以及肿瘤最大径等密切相关<sup>[5]</sup>。长链非编码 RNA(lncRNA)是长度 > 200 的核苷酸分子,在多种生理以及炎症病理过程中具有重要的作用<sup>[6]</sup>。核富含丰富的转录本 1 (NEAT1)属于一种基因位点,主要通过 RNA 聚合酶进行转录获得<sup>[7]</sup>,lncRNA NEAT1 参与了蛛网膜下腔出血后的认知障碍<sup>[8]</sup>。基于此,本研究主要探究了

动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者开颅夹闭术后血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 表达与认知功能的相关性,旨在为临床治疗患者认知功能障碍提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 2 月至 2022 年 4 月在本院进行开颅夹闭术的 110 例动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者作为研究对象,其中男 53 例,女 57 例;年龄 38~65 岁。术后根据认知功能<sup>[9]</sup>评分将患者分为认知功能正常( $\geq 26$ 分,对照组)和认知功能障碍( $< 26$ 分,研究组)。纳入标准:(1)符合文献<sup>[10]</sup>中动脉瘤性蛛网膜下腔出血的诊断标准,经头部 CT 检查确诊为颅内蛛网膜下腔出血,经脑血管造影检查为颅内动脉瘤;(2)接受开颅夹闭术治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并冠心病;(2)既往有脑梗死病史;(3)患有严重精神疾病;(4)重要器官功能不全。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(2021 伦审 05 号)。

## 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集两组年龄、性别、Hunt-Hess 分级、CT-Fisher 分级、动脉瘤位置、动脉瘤大小等临床资料

**1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 表达水平** 采集术前、术后早期(术后 2 周)患者外周静脉血 5 mL,离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 10 min,抽取上清液进行检测。按照 Trizol 试剂盒(购自北京凯诗源生物科技有限公司)说明书进行操作,提取血清中总 RNA,使用 NanoDrop ND-12000 分光光度计(美国 Thermo 公司提供)评估总 RNA 浓度和纯度,使用 M-MLV 反转录试剂盒(购自北京凯诗源生物科技有限公司)反转录成 cDNA,以 cDNA 为模板,采用 qRT-PCR 仪(购自美国 Bio-Rad 公司)检测样本中 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 的表达水平,内参为  $\beta$ -actin,引物序列见表 1。为减小实验误差,各样品重复检测 3 次,使用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算目的基因 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 的相对表达水平。

**1.2.3 认知功能的评定**<sup>[3]</sup> 术后早期采用简易精神状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分评定认知功能,测试患者的定向能力、记忆力、注意力等,分数越高表明认知功能越好。术前和术后早期认知功能均在医院评定。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以

$\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,组间比较采用配对  $t$  检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析血清 KLF5 与 lncRNA NEAT1 的相关性及二者与认知功能障碍的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KLF5 和 lncRNA NEAT1 水平单独及二者联合检测对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 研究组和对照组一般资料比较** 对照组纳入 67 例患者,研究组纳入 43 例患者。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.2 研究组和对照组血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 水平比较** 术前研究组和对照组血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后早期研究组血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 水平均显著高于对照组,且术后早期血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 水平显著高于术前,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
lncRNA NEAT1	CTTTGTACAGCTGGAGTTGCG	TTCCGCAGACGTAAGAGACG
KLF5 mRNA	GTGAAGACGCTGACCGGAAA	CCAGGTGAAGGACTGAACCA
$\beta$ -actin	CCCTGGAGAAGAGCTACGAG	GGAAGGAAGGCTGGAAGAGT

表 2 研究组和对照组一般资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n/n$ ]

组别	$n$	年龄(岁)	性别(男/女)	Hunt-Hess 分级(I~II级/III~IV级)	CT-Fisher 分级(1~2级/3~4级)	动脉瘤位置(前循环/后循环)	动脉瘤大小(mm)
对照组	67	51.23 $\pm$ 7.56	31/36	56/11	53/14	53/14	7.24 $\pm$ 2.01
研究组	43	51.52 $\pm$ 8.68	22/21	30/13	27/16	36/7	7.31 $\pm$ 2.14
$t/\chi^2$		-0.185	0.251	2.930	3.514	0.361	-0.174
$P$		0.853	0.616	0.087	0.061	0.548	0.862

表 3 研究组和对照组血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	KLF5 mRNA		lncRNA NEAT1	
		术前	术后早期	术前	术后早期
对照组	67	0.81 $\pm$ 0.21	1.01 $\pm$ 0.27	0.84 $\pm$ 0.20	1.02 $\pm$ 0.26
研究组	43	0.79 $\pm$ 0.13	2.47 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	0.89 $\pm$ 0.23	4.31 $\pm$ 1.04 <sup>a</sup>
$t$		0.559	-19.311	-1.206	-24.773
$P$		0.577	<0.001	0.230	<0.001

注:与同组术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.3 研究组和对照组认知功能比较

研究组 MMSE 和 MoCA 评分均显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 研究组和对照组认知功能比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	$n$	MMSE 评分	MoCA 评分
对照组	67	27.41 $\pm$ 1.24	26.06 $\pm$ 5.17
研究组	43	12.43 $\pm$ 2.48	13.51 $\pm$ 3.04
$t$		42.002	14.387
$P$		<0.001	<0.001

## 2.4 术后早期血清 KLF5 mRNA 与 lncRNA NEAT1 水平及二者与认知功能障碍的相关性分

析 Pearson 相关分析结果显示,血清 KLF5 mRNA 与 lncRNA NEAT1 水平呈正相关( $P < 0.05$ ),且二者均与 MMSE 和 MoCA 评分均呈负相关( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 术后早期血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 水平及二者与认知功能障碍的相关性分析

指标	KLF5 mRNA		lncRNA NEAT1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
MMSE	-0.524	<0.001	-0.498	<0.001
MoCA	-0.516	<0.001	-0.557	<0.001
KLF5	-	-	0.539	<0.001
lncRNA NEAT1	0.539	<0.001	-	-

注: -表示无数据。

2.5 多因素 Logistic 回归分析动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的危险因素 以是否发生认知功能障碍作为因变量(是 = 1, 否 = 0),以 KLF5 mRNA(连续变量)、lncRNA NEAT1(连续变量)、

MMSE(连续变量)和 MoCA(连续变量)评分为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,KLF5 mRNA、lncRNA NEAT1 高表达均为动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 6。

2.6 血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 水平单独及二者联合检测对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的诊断价值 在术后早期对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍进行诊断,以术前作为阴性样本,以术后早期作为阳性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,KLF5 诊断动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的曲线下面积(AUC)为 0.814,lncRNA NEAT1 诊断动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的 AUC 为 0.872,二者联合诊断动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的 AUC 为 0.950,二者联合优于 KLF5 和 lncRNA NEAT1 各自单独诊断( $Z_{\text{联合 vs KLF5 mRNA}} = 2.547$ 、 $Z_{\text{联合 vs lncRNA NEAT1}} = 3.268$ , $P < 0.05$ )。见表 7。

表 6 多因素 Logistic 回归分析动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的影响因素

指标	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
KLF5 mRNA	1.627	0.521	9.753	0.002	5.089	1.833~14.129
lncRNA NEAT1	1.449	0.457	10.050	0.002	4.258	1.739~10.428
MMSE	0.713	0.401	3.161	0.075	2.040	0.930~4.477
MoCA	0.297	0.358	0.689	0.407	1.346	0.667~2.715

表 7 血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 水平单独及二者联合对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的诊断价值

指标	约登指数	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	<i>P</i>
KLF5 mRNA	53.86	0.814	0.749~0.863	72.14	81.72	2.158	<0.001
lncRNA NEAT1	65.81	0.872	0.820~0.926	79.43	86.38	3.724	<0.001
联合诊断	62.15	0.950	0.919~0.981	86.90	75.25	-	<0.001

注: -表示无数据。

### 3 讨 论

动脉瘤性蛛网膜下腔出血是神经外科常见的脑出血性疾病,颅内动脉瘤引起脑表面或颅底的血管出现破裂,导致血液进入到蛛网膜下腔而出现的一种临床综合征<sup>[11]</sup>。患者术后由于脑灌注降低以及脑血流的阻断会导致神经元之间没有同步,导致大脑皮层功能和结构异常,造成多重性神经损伤,多以记忆、执行和语言功能受损为主,有部分患者出现神经心理方面的损害,从而导致出现认知功能障碍<sup>[12-13]</sup>。目前在缺乏对认知功能障碍的诊断指标,因此,寻找具有特异性且有效的生物学指标对于患者术后诊断和预测认知功能障碍的发生,改善患者生活质量尤为关键。

本研究发现,术后早期研究组血清 KLF5 mRNA 水平显著升高,且显著高于术前,KLF5 作为锌指结构以及可以调控 DNA 转录的因子,在炎症因子的刺激

下可以激活炎症反应的信号通路,加重机体的炎症反应,还在血管重塑中发挥作用<sup>[14]</sup>。KLF5 mRNA 在未破裂动脉瘤患者体内的炎症反应异常升高<sup>[5]</sup>,与本研究结果相似。有研究发现抑制 KLF5 mRNA 可以保护肺动脉高压小鼠肺血管重构<sup>[15]</sup>。KLF5 mRNA 还可以参与中枢神经系统相关疾病,作为一种新型的精神分裂症易感基因,主要通过谷氨酸进行神经传递,参与阿尔茨海默病的发生与发展<sup>[16]</sup>。通过抑制 KLF5 mRNA 可以降低机体的炎症和氧化应激,改善阿尔茨海默病小鼠的认知功能<sup>[17]</sup>。说明 KLF5 mRNA 水平可能与患者认知功能障碍有关。

本研究发现,术后早期研究组血清 lncRNA NEAT1 水平显著高于对照组,术后早期血清 lncRNA NEAT1 水平显著高于术前,lncRNA 作为一种新型的调控转录因子,广泛存在于细胞核和细胞质

内,由 RNA 聚合酶 II 转录合成,长度超过 200 个核苷酸,主要参与细胞生长、分化以及个体发育等生命活动,还参与调控内皮细胞的功能障碍、多种肿瘤以及炎症等病理过程<sup>[18]</sup>,其还是参与生物体中动脉瘤性蛛网膜下腔出血发病机制的重要调节元件<sup>[8]</sup>。lncRNA NEAT1 位于人 11 号染色体上,通过其核酸序列的 3' 非编码区与多种下游序列结合,从而参与疾病进展<sup>[19]</sup>。记忆是认知功能之一,lncRNA NEAT1 通过干扰组蛋白甲基化来下调记忆的形成和维持,导致记忆力下降,其可能通过干扰记忆参与动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的认知功能障碍<sup>[20-21]</sup>。降低 lncRNA NEAT1 可以改善动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的认知功能障碍,并增加脑细胞活性<sup>[8]</sup>。降低 lncRNA NEAT1 还可以改善阿尔茨海默病的发展<sup>[22]</sup>,说明 lncRNA NEAT1 也参与患者认知功能障碍。KLF5 mRNA 可以调节 lncRNA NEAT1 可以促进肿瘤发生<sup>[23]</sup>,Pearson 相关分析结果显示,血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 水平呈正相关,且二者均与 MMSE 和 MoCA 评分均呈负相关,说明二者可以相互作用,共同参与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者术后的认知功能障碍。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,KLF5 mRNA、lncRNA NEAT1 高表达均为影响动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的危险因素。再根据 ROC 曲线分析得知,KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 联合诊断动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知功能障碍的 AUC 优于 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 各自单独诊断,说明二者联合检测可以更好地诊断动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者开颅夹闭术后的认知功能障碍,可以作为患者发生认知功能障碍的生物标志物,为临床诊断和治疗提供帮助。

综上所述,动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者开颅夹闭术后血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 水平升高与认知功能障碍有关,二者联合检测可以更好地预示认知功能障碍的发生。本研究尚存在一些局限性,如未探究血清 KLF5 mRNA 和 lncRNA NEAT1 在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者具体调控机制,本研究选取的样本量较少,可能导致研究结果出现一定偏倚,后续会扩大样本量,对其进一步验证。

### 参考文献

[1] 杜余辉,赵建华. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后早期脑损伤的研究现状[J]. 生理科学进展,2019,50(1):30-34.  
 [2] 魏飞升. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血开颅夹闭术后发生脑梗死的影响因素分析[J]. 内蒙古医学杂志,2021,53(9):1033-1036.  
 [3] 陈德美,赖玉洁,庞美艳,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血术

后皮层下核团体积、DKI 参数与认知功能障碍的相关性研究[J]. 中华神经医学杂志,2021,20(7):682-688.  
 [4] WANG X, YAN C, LIU J. Hyperinsulinemia-induced KLF5 mediates endothelial angiogenic dysfunction in diabetic endothelial cells[J]. J Mol Histol,2019,50(3):239-251.  
 [5] 薛诚,马骏. 未破裂颅内动脉瘤病人血清 miR-448-3 p、KLF5 表达水平及临床意义[J]. 临床外科杂志,2022,30(6):565-568.  
 [6] NOJIMA T, PROUDFOOT N J. Author correction: mechanisms of lncRNA biogenesis as revealed by nascent transcriptomics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(12): 853.  
 [7] 钱丽花,李廷俊,李青华,等. 反复呼吸道感染患儿外周血 lncRNA NEAT1 的表达及与 Th1/Th2 平衡的关系[J]. 西部医学,2020,32(5):704-707.  
 [8] LI J W, REN S H, REN J R, et al. Nimodipine improves cognitive impairment after subarachnoid hemorrhage in rats through lncRNA NEAT1/miR-27a/MAPT axis[J]. Drug Des Devel Ther,2020,14:2295-2306.  
 [9] 俞学斌,金国良,黄春敏,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者开颅夹闭术与介入栓塞术后认知功能的对比研究[J]. 临床神经外科杂志,2020,17(1):86-89.  
 [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指南规范(二)[J]. 全科医学临床与教育,2022,20(3):196-199.  
 [11] TAWK R G, HASAN T F, D'SOUZA C E, et al. Diagnosis and treatment of unruptured intracranial aneurysms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Mayo Clin Proc,2021,96(7):1970-2000.  
 [12] 高园园,郑东焕,朱莎莎. 血清 lncRNA MIAT 表达水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血严重程度及预后的关系[J]. 检验医学与临床,2023,20(5):673-676.  
 [13] ZHOU D, WEI D, XING W, et al. Effects of craniotomy clipping and interventional embolization on treatment efficacy, cognitive function and recovery of patients complicated with subarachnoid hemorrhage[J]. Am J Transl Res,2021,13(5):5117-5126.  
 [14] LI Y, ZHANG B, XIANG L, et al. TGF- $\beta$  causes docetaxel resistance in prostate cancer via the induction of Bcl-2 by acetylated KLF5 and protein stabilization[J]. Theranostics,2020,10(17):7656-7670.  
 [15] WANG Y, CUI Y, LIU J, et al. Krüppel-like factor 5 accelerates the pathogenesis of Alzheimer's disease via BACE1-mediated APP processing[J]. Alzheimers Res Ther,2022,14(1):103.  
 [16] 邓海艳,鲁美丽,王洪新. 黄芪多糖对低氧诱导肺动脉高压小鼠肺血管重构的保护作用[J]. 陆军军医大学学报,2022,44(11):1112-1118.  
 [17] YAN W, WU J, SONG B, et al. RETRACTED ARTICLE: treatment with a brain-selective prodrug of 17 $\beta$ -estradiol improves cognitive function in alzheimer's disease mice by regulating klf5-NF- $\kappa$ B pathway[J]. (下转第 3025 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.20.016

# 角膜塑形镜联合低浓度阿托品对低中度近视青少年患者屈光度、眼轴长度及泪膜功能的影响\*

万美琳,符俊达,朱海萍,杨婉晨,孙轶军<sup>△</sup>

河北省秦皇岛市第一医院眼科,河北秦皇岛 066000

**摘要:**目的 探讨角膜塑形镜(OK镜)联合低浓度阿托品对低中度近视青少年患者的屈光度、眼轴长度(AL)以及泪膜功能的影响。**方法** 选取2022年1—12月秦皇岛市第一医院眼科收治的100例低中度近视青少年患者作为研究对象。按照随机数字表法将所有患者分为观察组与对照组,每组50例。对照组给予角膜塑形镜治疗。观察组在对照组治疗的基础上加用低浓度阿托品眼药水。比较两组屈光度和AL、泪膜功能、瞳孔直径及调节力、眼部不良反应发生情况。**结果** 治疗前两组屈光度和AL比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后观察组屈光度大于对照组、AL短于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前两组泪膜脂质层厚度(LLT)、泪膜破裂时间(BUT)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后观察组LLT、BUT均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前两组瞳孔直径和调节力比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后观察组患者的瞳孔直径大于对照组,调节力低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组与对照组不良反应总发生情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 角膜塑形镜联合低浓度阿托品可以有效地控制低中度近视青少年患者屈光度和眼轴的增长,泪膜功能和调节力略下降、眼部不良反应发生情况无明显增加。

**关键词:**角膜塑形镜; 眼轴长度; 低浓度阿托品; 低中度近视; 泪膜破裂时间

中图分类号:R77;R778

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)20-3022-04

## Effects of orthokeratology combined with low concentration atropine on refraction, axial length and tear film function in adolescents with low to moderate myopia\*

WAN Meilin, FU Junda, ZHU Hai ping, YANG Wan chen, SUN Yi jun<sup>△</sup>

Department of Ophthalmology, the First Hospital of Qinhuangdao,

Qinhuangdao, Hebei 066000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of orthokeratology lens (OK lens) combined with low concentration atropine on diopter, axial length (AL) and tear film function in adolescents with low to moderate myopia. **Methods** A total of 100 adolescent patients with low to moderate myopia admitted to the Department of Ophthalmology of the First Hospital of Qinhuangdao from January 2022 to December 2022 were selected as the research objects. All patients were divided into observation group and control group according to the random number table method, 50 cases in each group. The control group was treated with orthokeratology lens. The observation group was treated with low concentration atropine eye drops on the basis of the control group. The diopter and AL, tear film function, pupil diameter and accommodation, and ocular adverse reactions were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in diopter and AL between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, the diopter of the observation group was higher than that of the control group, and the AL was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in tear film lipid layer thickness (LLT) and tear film break-up time (BUT) between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, the LLT and BUT of the observation group were lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in pupil diameter and accommodation between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, the pupil diameter of the observation group was larger than that of the control group, and the accommodation was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no statistically sig-

\* 基金项目:河北省秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202301A190)。

作者简介:万美琳,女,主治医师,主要从事眼视光学方面的研究。△ 通信作者,E-mail:2704698629@qq.com。

nificant difference in the total incidence of adverse reactions between the observation group and the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Orthokeratology combined with low concentration atropine can effectively control the growth of refraction and axial length in adolescents with low to moderate myopia, and the tear film function and accommodation are slightly decreased, and the incidence of ocular adverse reactions is not significantly increased.

**Key words:** orthokeratology lenses; axial length; low concentration atropine; low to moderate myopia; tear film break-up time

近视是一项紧迫的公共卫生问题,在青少年人群中呈现高发趋势<sup>[1]</sup>。据统计,全球约有 40% 的人口患有近视,青少年近视高发与长时间近距离用眼、缺少户外活动等因素有关。近视不仅对个人视力造成影响,还会引发视网膜脱离、黄斑病变等眼健康问题<sup>[2]</sup>。故寻找能够有效控制近视病情进展的策略显得至关重要。在近视治疗领域,角膜塑形镜和阿托品等药物干预逐渐成为研究热点。夜间佩戴角膜塑形镜后,患者白天可不佩戴眼镜也能有清晰的视力,且现有临床研究证实其对于减缓眼轴长度(AL)延长和控制近视进展具有良好的效果<sup>[3]</sup>。而阿托品作为近年来新兴控制手段,通过抑制眼轴过度增长,调控视网膜周边近视离焦信号效应,能够达到控制近视进展的效果<sup>[4]</sup>。但高浓度阿托品使用可能会导致瞳孔扩大和视力模糊等不良反应,具有一定局限性<sup>[5]</sup>。基于此,研究者们开始探索低浓度阿托品的应用,以平衡近视控制效果和副作用的问题。本研究旨在探讨角膜塑形镜和低浓度阿托品联合治疗近视的效果,以期为临床控制近视提供相关参考依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2022 年 1—12 月秦皇岛市第一医院眼科收治的 100 例低中度近视青少年患者作为研究对象。按照随机数字表法将所有患者分为观察组与对照组,每组 50 例。观察组男 28 例,女 22 例;年龄 8~14 岁,平均年龄为(10.73±1.23)岁;眼压为(15.96±1.15)mmHg。对照组男 27 例,女 23 例;年龄 8~15 岁,平均年龄为(10.92±1.20)岁;眼压为(15.93±1.18)mmHg。两组性别、年龄、眼压等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:符合《眼科学》(第 8 版)<sup>[6]</sup>中青少年近视的诊断标准;球镜度数-4.0~-1.0 D,散光度数-1.00~0.00 D;角膜曲率在 40.00~46.00 D,角膜中央厚度>0.5 mm;治疗依从性高,能遵循医嘱定期复查。排除标准:存在角膜疾病、青光眼等眼部疾病患者;存在系统性疾病,可能影响近视度数稳定性患者;对阿托品药物存在过敏史或不良反应患者;患有眼睑闭合不全、结膜炎等不适合佩戴角膜塑形镜的疾病患者。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(2023KZ046)。

## 1.2 方法

**1.2.1 对照组** 予角膜塑形镜治疗。在佩戴角膜塑形镜之前进行裸眼视力测试和屈光度测量,确定患者眼球状态和近视度数。通过角膜地形图仪器评估角膜曲率和形状,确定适合患者的镜片形态和尺寸。由本院专业验光师进行镜片形态和尺寸调整,并指导患者正确佩戴角膜塑形镜。患者在夜间佩戴角膜塑形镜,每晚至少连续 8 h,每晚戴镜前 1 h 加用安慰剂爱丽[玻璃酸钠滴眼液,厂家:日本参天株式会社,规格:0.3%×5 mL×1 支,批准文号:国药准字 H20205052],滴入结膜囊内,1 滴/次,每天 1 次,周期为 1 年。停戴角膜塑形镜 1 个月后测量屈光度和 AL。

**1.2.2 观察组** 在对照组治疗的基础上加用低浓度阿托品眼药水[硫酸阿托品滴眼液,生产厂家:中国沈阳兴齐眼科医院(有限公司),规格:0.01%×0.4 mL×30 支,批准文号:辽药制字 H20190001]在佩戴角膜塑形镜前 1 h 使用,滴入结膜囊内,1 滴/次,每天 1 次,周期为 1 年。停戴角膜塑形镜 1 个月后测量屈光度和 AL。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 两组治疗前后屈光度、AL 比较** 屈光度检测方法:人工检影测量,结果以等效球镜度数表示。AL 采用光学生物测量仪测量。

**1.3.2 两组治疗前、治疗后的泪膜功能比较** 泪膜脂质层厚度(LLT)、泪膜破裂时间(BUT)。LLT:采用 Pentacam 系统测量 LLT。BUT:使用荧光素钠进行泪膜染色,裂隙灯显微镜下观察并记录泪膜破裂时间。

**1.3.3 两组治疗前、治疗后瞳孔直径和调节力比较** 瞳孔直径采用电脑验光仪测量;调节力由眼科医生进行测量。

**1.3.4 两组眼部不良反应发生情况比较** 记录两组患者在治疗期间视物模糊、畏光、干眼、结膜炎的不良反应发生情况。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组治疗前后视力情况比较** 治疗前两组屈光度和 AL 比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后观察组屈光度、AL 均低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后视力情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	屈光度(D)		AL(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	-2.35±1.17	-2.72±1.21	23.33±1.17	23.64±1.20
对照组	50	-2.46±1.14	-2.94±1.26	23.35±1.12	23.75±1.22
t		1.821	4.379	-1.569	-6.423
P		0.149	0.029	0.232	0.015

**2.2 两组治疗前后泪膜功能比较** 治疗前两组 LLT、BUT 比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；治疗后观察组 LLT、BUT 均低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后泪膜功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LLT(mm)		BUT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	105.89±15.58	85.87±12.58	11.68±1.76	8.73±1.97
对照组	50	108.64±14.49	103.02±13.16	11.43±1.65	11.31±1.91
t		-0.428	-2.779	1.621	-6.833
P		0.603	0.022	0.145	0.014

**2.3 两组治疗前后瞳孔直径和调节力比较** 治疗前两组瞳孔直径和调节力比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后观察组患者的瞳孔直径大于对照组, 调节力低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组治疗后瞳孔直径和调节力比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	瞳孔直径(mm)		调节力(D)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	4.15±0.43	4.57±0.55	16.68±1.76	14.73±1.97
对照组	50	4.22±0.48	4.35±0.51	16.53±1.65	16.69±1.81
t		-0.428	13.921	1.621	-7.479
P		0.603	0.011	0.145	0.001

**2.4 两组治疗前后眼部不良反应发生情况比较** 观察组与对照组眼部不良反应总发生情况比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 5.852, P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组治疗后的眼部不良反应发生情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	n	不良反应发生情况				
		视物模糊	畏光	干眼	结膜炎	合计
观察组	50	2(4.0)	2(4.0)	3(6.0)	1(2.0)	8(16.0)
对照组	50	2(4.0)	2(4.0)	1(2.0)	2(4.0)	7(14.0)

## 3 讨 论

现代社会青少年群体常出现过度近距离用眼的情况, 容易导致近视的发生, 如果不及时采取有效措施来控制近视发展, 则会导致视力问题, 增加相关眼部疾病发生的风险<sup>[7]</sup>。故探索有效的青少年近视治疗方法已成为临床关注重点。

为应对青少年近视这个全球性的健康问题, 研究者们开展了各种近视矫正和控制方法的探索, 其中包括角膜塑形镜和阿托品等治疗方法。角膜塑形镜作为非侵入性的治疗方式, 已在临床上得到广泛应用。患者在夜间佩戴角膜塑形镜, 通过在角膜表面产生压力和塑形效应, 降低角膜中央的曲率, 从而改善视力, 让近视患者在白天不需要佩戴眼镜<sup>[8]</sup>。阿托品作为一种抗胆碱能药物, 通过拮抗乙酰胆碱受体的效应, 作用视网膜及巩膜内相应受体, 从而实现对近视进展的控制<sup>[9]</sup>。TSAI 等<sup>[10]</sup>的研究指出, 角膜塑形镜联合低浓度的阿托品可以获得更好的治疗效果, 两者结合使用具有协同效应, 能够更有效地控制近视的进展。近视常伴随着 AL 延长, 一项荟萃分析发现, 在相对较短的治疗时间内, 角膜塑形镜和 0.01% 阿托品的组合比单一使用角膜塑形镜更能有效地减缓近视儿童的眼轴延长, 试验组受试者的平均 AL 比对照组受试者少 0.09 mm<sup>[11]</sup>。这与朱显丰等<sup>[12]</sup>的研究结果一致, 0.01% 阿托品联合角膜塑形镜治疗后 AL 增加显著减少。由此可见这种联合治疗方法可以起到控制青少年近视患者生理性眼轴增长的效果。

本研究结果显示, 治疗后观察组患者的屈光度和 AL 的减缓程度均优于对照组, 分析其原因为角膜塑形镜通过在视网膜周边部形成近视性离焦信号, 这种信号能够调控眼球的生长状态, 延缓了眼轴增长, 使患者的裸眼视力及视觉质量得到改善, 控制近视度数的增长速度。其次, 低浓度阿托品的应用能够放松睫状肌, 缓解视疲劳。轻度散大的瞳孔更有利于光照作用于视网膜, 促进神经递质释放, 调节视网膜和信号转导系统, 抑制巩膜胶原纤维组织重塑, 增强巩膜结构的稳定性。也有利于增强塑形后的在周边视网膜形成的近视离焦效果。同时, 通过调控视网膜和脉络膜内的 M 受体, 改善血流状态, 可以抑制眼轴增长。在以上因素的共同作用下, 近视进展速度可得到减缓。

本研究结果显示, 观察组患者在治疗后的 LLT、BUT 均低于对照组, 这与张棣等<sup>[13]</sup>研究结果一致, 且与玻璃酸钠和低浓度阿托品的作用有关。玻璃酸钠为人工泪液, 能够缓解佩戴角膜塑形镜引发的泪液质量降低问题, 对稳定泪膜有积极作用。低浓度阿托品的活性成分在稳定泪膜方面的能力较弱, 出现 LLT、BUT 的下降。治疗后观察组瞳孔直径略增大, 调节