0.1% 玻璃酸钠滴眼液对长期配戴角膜塑形镜的儿童青少年近视患者角膜知觉保护作用的临床观察

朱铖铖，朱梦钧，苑　影，刘明明，胡晓珺，柯碧莲*
（上海交通大学附属第一人民医院眼科，上海 200080）

摘要：目的　观察 0.1% 玻璃酸钠滴眼液对长期配戴角膜塑形镜的儿童青少年近视患者角膜知觉的影响。**方法**　以 2016年1月至 12 月于上海交通大学附属第一人民医院眼科就诊的近视并拟配戴角膜塑形镜的 8 ～ 16 岁儿童青少年为研究对象，将患者随机分为对照组（n ＝ 32，给予硬性接触性角膜接触镜润滑液）及观察组（n ＝ 30，给予 0.1% 玻璃酸钠滴眼液），均以右眼为实验眼。应用 Cochet 和 Bonnet 氏角膜知觉测量计检查戴镜前、戴镜后 1 年的中央、上方、下方、鼻侧及颞侧角膜知觉。疗程为 1 年。**结果**　戴角膜塑形镜 1 年后，对照组中央、下方、鼻侧角膜知觉较戴镜前降低（P ＜ 0.05），上方、颞侧角膜知觉与戴镜前差异无统计学意义（P ＞ 0.05）；观察组中央、上方、下方、鼻侧、颞侧角膜知觉与戴镜前差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。戴角膜塑形镜 1 年后，观察组中央、下方角膜知觉优于对照组，差异有统计学意义（P ＜ 0.05）。**结论**　长期配戴角膜塑形镜可引起角膜知觉降低，使用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液有助于保护长期配戴角膜塑形镜的儿童青少年近视患者的角膜知觉。

关键词：0.1% 玻璃酸钠滴眼液；角膜塑形镜；近视；角膜知觉
中图分类号：R979.9；R778.1+1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2022）03-0271-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.011

Observations on the protective effects of 0.1% sodium hyaluronate eye drops on the corneal sensitivity after long-term orthokeratology in myopic children and adolescents

ZHU Chengcheng, ZHU Mengjun, YUAN Ying, LIU Mingming, HU Xiaojun, KE Bilian*
(*Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the effects of 0.1% sodium hyaluronate eye drops on the corneal sensitivity after long-term orthokeratology in myopic children and adolescents. ***Methods*** Myopic children and adolescents aged 8～16 years who wear orthokeratology lens in our hospital from January 2016 to December 2016 were included. The patients were randomly divided into the control group (n=32, orthokeratology lubricant) and the observation group (n=30, 0.1% sodium hyaluronate eye drops). The right eyes of patients were taken as the experimental eyes. Cochet-Bonnet keratometer was used to examine the central, inferior, superior, nasal and temporal corneal sensitivity before and after one-year wearing of orthokeratology in the two groups. The course of treatment was one year. ***Results*** After one year of wearing orthokeratology, the central, inferior and nasal corneal sensitivity were lower than those before wearing the lens (P<0.05), while the superior and temporal corneal sensitivity had no statistically difference with those before wearing the lens (P>0.05) in the control group. In the observation group, the central, inferior, superior, nasal and temporal corneal sensitivity had no statistically difference with those before wearing the lens (P>0.05). After one year of wearing orthokeratology, there were statistically

收稿日期：2021-05-31；**修回日期**：2021-12-30
作者简介：朱铖铖，主治医师，研究方向：眼科相关疾病。
通信作者：柯碧莲，主任医师，研究方向：眼科相关疾病。
基金项目：科技部国家重点研发计划（2020YFC2003904）；国家自然科学基金（81770953，82070992）；上海市卫生计生委智慧医疗专项研究项目（2018ZHYL0222）；上海市第一人民医院临床研究创新团队项目（CTCCR-2018B01）；上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金项目（YG2021ZD18）

difference in the central and inferior corneal sensitivity between the two groups ($P<0.05$). ***Conclusion*** Long-term wearing of orthokeratology lens can cause the decrease of corneal sensitivity. 0.1% sodium hyaluronate eye drops can help protect the corneal sensitivity after long-term orthokeratology in myopic children and adolescents.

Key words: 0.1% sodium hyaluronate eye drop; orthokeratology; myopia; corneal sensitivity

近视是儿童青少年中最常见的一种眼屈光不正状态，在全球发病率逐年上升，如何有效控制近视发展一直以来是重要的公共卫生问题之一[1-2]。角膜塑形镜是一种特殊设计的硬性透气性角膜接触镜，通过改变角膜中央曲率，降低角膜屈光力并提高裸眼视力，控制近视的进展[3-4]，是目前最常用的矫正中低度近视的方法之一，可有效减缓儿童青少年近视的发展。随着角膜塑形镜在全球使用量的迅速增加，其眼表安全性亦成为讨论热点。角膜塑形镜可引起泪膜破坏、角膜上皮损伤等眼表形态及功能的改变，从而导致一系列眼表并发症，如患者泪膜稳定性下降、泪膜破裂时间降低，最终引起干眼症[5]。最新研究显示，角膜塑形镜可引起角膜知觉下降[6-8]，而角膜知觉是维持眼表健康的要素之一，角膜知觉下降不仅导致角膜感知异物的能力下降，同时还可引起泪液分泌量减少，引发干眼症，进一步加重眼表损害[9]。

玻璃酸钠滴眼液是一种常用的治疗干眼症的滴眼液，不仅有助于改善泪膜稳定性，还可帮助角膜神经纤维再生，恢复角膜敏感性[10]。但玻璃酸钠滴眼液对配戴角膜塑形镜的儿童青少年近视患者的角膜知觉是否存在保护作用，目前未见文献报道。故本研究通过对比 0.1% 玻璃酸钠滴眼液及硬性透气性角膜接触镜润滑液对长期配戴角膜塑形镜儿童青少年近视患者角膜知觉的影响，探讨 0.1% 玻璃酸钠滴眼液对近视患者的角膜知觉保护作用，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2016 年 01 月至 12 月于我院就诊的近视患者为研究对象。纳入标准：①符合近视诊断标准，即双 / 单眼等效球镜屈光度≤ -1.00 D，最佳矫正视力≥ 1.0。②拟配戴角膜塑形镜。③年龄为 8 ～ 16 岁的儿童青少年。排除标准：①有其他眼部疾病史、眼部手术史及外伤史。②配戴过任何角膜接触镜。③有角膜接触镜配戴禁忌证。所有患者对本研究知情同意，且愿意配合。本研究经本院伦理委员会批准，批准号：2015KY131。

1.2 治疗方法

将患者以随机数表法对照组（硬性接触性角膜接触镜润滑液，规格：10 ml/ 瓶，A 公司）和观察组（0.1% 玻璃酸钠滴眼液，规格：10 ml/ 瓶，B 公司），均以右眼为实验眼。由专业验配医师进行角膜塑形镜验配。达到理想配适后，确定处方，订制角膜塑形镜（美国欧几里德系统公司）。两组患者于每日睡前清洁镜片，并分别将硬性接触性角膜接触镜润滑液或 0.1% 玻璃酸钠滴眼液滴入镜片内 1 ～ 2 滴后戴镜，次日晨起摘镜前双眼再滴入 1 ～ 2 滴，镜片活动后摘镜。配戴方式为过夜配戴，配戴时间为 8 ～ 10 h。随访时间为 1 年，患者每日填写治疗日志，记录是否配戴角膜塑形镜。

1.3 角膜知觉检查

应用 Cochet 和 Bonnet 氏角膜知觉测量计检查所有患者中心、上方、下方、鼻侧、颞侧的角膜知觉，上方、下方、鼻侧及颞侧角膜测量点位距离瞳孔中心的距离均为 3 mm。Cochet 和 Bonnet 氏角膜知觉测量计的尼龙纤维长度为 0 ～ 60 mm，测量时从 60 mm 处开始，测定角膜压力 3 次，3 次中有 2 次出现眨眼动作为阳性，若阴性则递减 5 mm，继续测量至阳性为止。测量并记录两组患者戴镜前、戴镜后 1 年的角膜知觉。

1.4 统计学方法

应用 SPSS22.0 软件系统对数据进行分析处理。

组间差异正态分布资料采用 t 检验，非正态分布资料采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 n(%) 表示。配戴角膜塑形镜前后角膜知觉变化采用 Wilcoxon 符号秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组均入组 35 例患者。1 年后，对照组完成随访 32 例，观察组完成随访 30 例。对照组：男性 15 例 (46.88%)，女性 17 例 (53.12%)，平均年龄为 (9.74±1.94) 岁，平均等效球镜度为 (−2.88±1.09)D，平均眼轴为 (24.63±0.89)mm；观察组：男性 11 例 (36.67%)，女性 19 例 (63.33%)，平均年龄为 (10.50±1.86) 岁，平均等效球镜度为 (−3.40±1.28)D，平均眼轴为 (24.84±0.77)mm。两组患者在年龄、性别、屈光度、眼轴等一般资料上的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性，见表 1。

2.2 两组角膜知觉变化对比

戴镜前，两组角膜知觉差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。戴镜 1 年后，对照组中央、下方、鼻侧角膜知觉较戴镜前降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者中央、上方、下方、鼻侧、颞侧角膜知觉与戴镜前差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组中央、下方角膜知觉优于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2 ～ 4。

3 讨论

角膜塑形镜是一种特殊的硬性角膜接触镜，中央部平坦周边陡峭，配戴后可改变角膜中央弧度，

表 2 对照组戴镜 1 年后角膜知觉变化
[n = 32，M(P25，P75)，单位：mm]

Table 2 Changes of corneal sensitivity after wearing orthokeratology lens for one year in the control group
[n = 32，M(P25，P75)，unit：mm]

角膜	戴镜前	戴镜1年后	Z值	P值
中央角膜	60.00(55.00, 60.00)	52.50(50.00, 55.00)	−4.570	<0.05
上方角膜	60.00(55.00, 60.00)	60.00(51.25, 60.00)	−1.809	0.070
下方角膜	60.00(55.00, 60.00)	55.00(50.00, 60.00)	−2.165	<0.05
鼻侧角膜	60.00(56.25, 60.00)	60.00(55.00, 60.00)	−2.448	<0.05
颞侧角膜	60.00(60.00, 60.00)	60.00(55.00, 60.00)	−1.872	0.061

表 3 观察组戴镜 1 年后角膜知觉变化
[n = 30，M(P25，P75)，单位：mm]

Table 3 Changes of corneal sensitivity after wearing orthokeratology lens for one year in the observation group[n = 30，M(P25，P75)，unit：mm]

角膜	戴镜前	戴镜1年后	Z值	P值
中央角膜	60.00(55.00, 60.00)	60.00(53.75, 60.00)	−1.044	0.297
上方角膜	60.00(55.00, 60.00)	60.00(55.00, 60.00)	−0.175	0.861
下方角膜	60.00(60.00, 60.00)	60.00(55.00, 60.00)	−1.473	0.141
鼻侧角膜	60.00(55.00, 60.00)	60.00(50.00, 60.00)	−1.364	0.173
颞侧角膜	60.00(55.00, 60.00)	60.00(50.00, 60.00)	−1.329	0.184

表 4 两组患者戴镜 1 年后角膜知觉比较
[M(P25，P75)，单位：mm]

Table 4 Comparison of corneal sensitivity after wearing orthokeratology lens for one year between the two groups[M(P25，P75)，unit：mm]

角膜	对照组(n=32)	观察组(n=30)	Z值	P值
中央角膜	52.50(50.00, 55.00)	60.00(53.75, 60.00)	−3.810	<0.05
上方角膜	60.00(51.25, 60.00)	60.00(55.00, 60.00)	−1.358	0.174
下方角膜	55.00(50.00, 60.00)	60.00(55.00, 60.00)	−2.187	<0.05
鼻侧角膜	60.00(55.00, 60.00)	60.00(50.00, 60.00)	−0.464	0.642
颞侧角膜	60.00(55.00, 60.00)	60.00(50.00, 60.00)	−0.574	0.566

表 1 两组基线资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组(n=32)	观察组(n=30)	χ^2/F值	P值
年龄/岁	9.74±1.94	10.50±1.86	0.002	0.961
性别/(男/女)/n(%)	15(46.88%)/17(53.12%)	11(36.67%)/19(63.33%)	0.663	0.416
等效球镜度/D	−2.88±1.09	−3.40±1.28	0.828	0.367
眼轴/mm	24.63±0.89	24.84±0.77	0.467	0.497

使角膜中央曲率下降，从而达到降低屈光度、矫正近视的目的。既往研究证实，角膜塑形镜不仅可矫正近视，还可有效控制近视进展[11-13]。其改变角膜形态的机制是使角膜中央曲率下降，为达到这一效果角膜可能发生多种改变，包括角膜上皮重新分布、上皮细胞压缩、有丝分裂增加、基质重塑等[14]。

本研究中，戴镜1年后对照组中央、下方、鼻侧角膜知觉较前下降，表明长期配戴角膜塑形镜可引起角膜知觉降低。既往文献报道，短期或长期配戴角膜塑形镜可引起角膜知觉下降。Hiraoka等[7]的研究表明，配戴角膜塑形镜3个月后，角膜中央和距离角膜缘2 mm的上方、下方、鼻侧和颞侧5个点的角膜知觉均下降，且下降程度与近视度数无关。Lum等[8]的一项横断面研究显示，角膜塑形镜长期配戴者中央角膜知觉和角膜基底神经丛的神经纤维密度均低于未戴镜者。Nombela-Palomo等[15]发现近视患者戴角膜塑形镜1年后，角膜中央和中周部角膜知觉、角膜基底神经丛数量、密度均明显下降。

然而，角膜接触镜引起角膜知觉下降的原因及机制尚未完全明确，但国际泪膜与眼表国际研讨会[16]认为存在两种机制，一是角膜缺氧引起角膜新陈代谢改变，二是外周神经感受器的适应现象，即在持续刺激下，感觉神经传递兴奋能力降低，敏感性下降。由于角膜塑形镜材料具有高透氧性，故角膜塑形镜引起角膜知觉下降的原因可能是神经感受器的适应现象，或由于角膜塑形镜对角膜的机械性压迫使角膜神经纤维发生形态学改变[16-18]。

另外，本研究还显示戴镜1年后，观察组角膜知觉较戴前无显著差异，中央、下方的角膜知觉恢复较佳。以上提示对长期配戴角膜塑形镜儿童青少年近视患者，0.1%玻璃酸钠滴眼液在保护角膜知觉方面效果良好。硬性透气性角膜接触镜润滑液主要成分为羧乙基纤维素、聚乙烯醇，且含防腐剂氯己定葡萄糖酸盐、多聚季铵盐及乙二胺四乙酸二钠(0.05%)[19]，对角膜塑形镜起到保护、湿润作用。此外，玻璃酸钠作为一种天然高分子糖胺聚糖产物，对角膜上皮细胞及角膜神经纤维均具有一定保护作用。玻璃酸钠不仅具有较强的结合水分的能力，有利于维持泪膜稳定性，还可与角膜细胞纤维连接蛋白结合，促进细胞支架蛋白连接，加快角膜上皮修复[20]。更重要的是，既往研究显示，0.1%、0.3%玻璃酸钠均可促进角膜神经纤维再生，有效改善糖尿病小鼠角膜神经纤维密度和角膜敏感性[10]。

4 结论

长期配戴角膜塑形镜可引起角膜知觉的降低。玻璃酸钠对角膜神经纤维和角膜敏感性具有修复作用，有助保护近视患者角膜知觉，但具体机制尚需深入研究。

参考文献：

[1] Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia[J]. Lancet, 2012, 379(9827): 1739-1748.

[2] Morgan IG, French AN, Ashby RS, *et al*. The epidemics of myopia: aetiology and prevention[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 62: 134-149.

[3] Sun Y, Xu F, Zhang T, *et al*. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis[J]. PloS One, 2015, 10(4): e0124535.

[4] Cho P, Cheung SW. Retardation of Myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(11): 7077-7085.

[5] Li J, Dong P, Liu H. Effect of overnight wear orthokeratology lenses on corneal shape and tears[J]. Eye Contact Lens, 2018, 44(5): 304-307.

[6] Lum E, Golebiowski B, Gunn R, *et al*. Corneal sensitivity with contact lenses of different mechanical properties[J]. Optom Vis Sci, 2013, 90(9): 954-960.

[7] Hiraoka T, Kaji Y, Okamoto F, *et al*. Corneal sensation after overnight orthokeratology[J]. Cornea, 2009, 28(8): 891-895.

[8] Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Reduced corneal sensitivity and sub-basal nerve density in long-term orthokeratology lens wear[J]. Eye Contact Lens, 2017, 43(4): 218-224.

[9] Yang AY, Chow J, Liu J. Corneal innervation and sensation: the eye and beyond[J]. Yale J Biol Med, 2018, 91(1): 13-21.

[10] Di G, Qi X, Zhao X, *et al*. Efficacy of sodium hyaluronate

in murine diabetic ocular surface diseases[J]. Cornea, 2017, 36(9): 1133-1138.

[11] Cooper J, Tkatchenko AV. A review of current concepts of the etiology and treatment of myopia[J]. Eye Contact Lens, 2018, 44(4): 231-247.

[12] Cho P, Tan Q. Myopia and orthokeratology for myopia control[J]. Clin Exp Optom, 2019, 102(4): 364-377.

[13] Li X, Friedman IB, Medow NB, *et al*. Update on orthokeratology in managing progressive myopia in children: efficacy, mechanisms, and concerns[J]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2017, 54(3): 142-148.

[14] Choo J, Caroline P, Harlin D. How does the cornea change under corneal reshaping contact lenses?[J]. Eye Contact Lens, 2004, 30(4): 211-213.

[15] Nombela-Palomo M, Felipe-Marquez G, Teus MA, *et al*. Long-term impacts of orthokeratology treatment on sub-basal nerve plexus and corneal sensitivity responses and their reversibility[J]. Eye Contact Lens, 2018, 44(2): 91-96.

[16] Stapleton F, Marfurt C, Golebiowski B, *et al*. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: report of the subcommittee on neurobiology[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(11): 71-97.

[17] Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in orthokeratology lens wear using *in vivo* laser scanning confocal microscopy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(4): 1803-1809.

[18] Stapleton F, Chao C, Golebiowski B. Topical review: effects of contact lens wear on corneal, conjunctival, and lid margin sensitivity[J]. Optom Vis Sci, 2019, 96(10): 790-801.

[19] Choy CK, Cho P, Boost MV. Cytotoxicity of rigid gas-permeable lens care solutions[J]. Clin Exp Optom, 2013, 96(5): 467-471.

[20] Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, *et al*. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells *in vitro*[J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(6): 821-825.

(编辑：虞　瑛)