

0.01% 硫酸阿托品滴眼液在儿童青少年近视 防控中的安全性分析

Safety analysis of 0.01% atropine sulfate eye drops in myopia prevention and control among children and adolescents

周银玲^{1a}, 王璐晟^{1a}, 周梦洁^{1a},
林珊^{1b}, 徐芳芳^{1b}, 潘建立^{1a},
张晓碧^{1b}

(1. 温州医科大学 附属眼视光医院, a. 药剂科;
b. 国家眼耳鼻喉疾病和眼部疾病临床医学研究
中心, 浙江 温州 325027)

ZHOU Yin - ling^{1a}, WANG Lu - sheng^{1a},
ZHOU Meng - jie^{1a}, LIN Shan^{1b},
XU Fang - fang^{1b}, PAN Jian - li^{1a},
ZHANG Xiao - bi^{1b}

(1. a. Department of Pharmacy; b.
National Clinical Research Center for
Ocular Diseases and Eye Hospital,
Wenzhou Medical University, Wenzhou
325027, Zhejiang Province, China)

作者简介: 周银玲(1988 -), 女, 中药师, 主要
从事眼科临床药理研究

通信作者: 张晓碧, 副主任药师

MP: 13587607480

E - mail: zxb@eye.ac.cn

摘要:目的 分析0.01%硫酸阿托品滴眼液在儿童青少年近视防控中的药物不良反应(ADR), 为其临床应用提供安全性依据。**方法** 回顾性分析2022年1月至2024年12月期间使用我院院内制剂0.01%硫酸阿托品滴眼液儿童青少年患者的ADR数据。**结果** 收集ADR总计51例, 发生率为0.29%, 其中视觉疾病居首位(54.71%), 主要表现为眼痛、视物模糊和畏光; 其次为皮肤及皮肤附件疾病(11.76%), 主要表现为皮疹; 第3为神经系统疾病(9.80%), 主要表现为头晕和头痛等。新的ADR总计35例, 占总上报例数的68.63%。所有ADR均为轻度或中度, 未出现严重ADR。**结论** 0.01%硫酸阿托品滴眼液在儿童青少年近视防控中短期安全性较好, ADR发生率低。作为一项真实世界的药物警戒数据, 本研究可为0.01%硫酸阿托品滴眼液临床用药提供一定警示, 但其长期安全性仍需进一步研究验证。

关键词: 0.01%硫酸阿托品滴眼液; 近视防控; 儿童青少年; 药物不良反应

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.11.014

中图分类号: R988 **文献标志码:** B

文章编号: 1001-6821(2026)11-1586-04

Abstract: Objective To analyze the adverse drug reactions (ADRs) of 0.01% atropine sulfate eye drops in myopia control among children and adolescents, providing safety evidence for its clinical application. **Methods** Retrospective analysis of ADR data from pediatric and adolescent patients using the 0.01% atropine sulfate eye drops (hospital-prepared formulation) in our institution from January 2022 to December 2024. **Results** A total of 51 ADR cases were collected, with an incidence rate of 0.29%. Visual disorders were the most frequent (54.71%), primarily manifesting as eye pain, blurred vision, and photophobia; followed by skin and subcutaneous tissue disorders (11.76%), mainly presenting as rash; and nervous system disorders (9.80%), including dizziness and headache. Newly reported ADRs accounted for 35 cases (68.63% of total reports). All ADRs were mild or moderate, with no severe cases observed. **Conclusion** 0.01% atropine sulfate eye drops show favorable short-term safety and a low incidence of adverse drug reactions in myopia control among children and adolescents. As a real-world pharmacovigilance data report, this study provides certain cautions for the clinical use of 0.01% atropine sulfate eye drops; however, its long-term safety requires further investigation and validation.

Key words: 0.01% atropine sulfate eye drop; myopia prevention and control; children and adolescent; adverse drug reaction

近年来,我国儿童青少年近视的患病率居高不下,已成为影响眼健康的重大公共卫生问题^[1]。2021年10月,国家卫健委发布的《儿童青少年近视防控适宜技术指南(更新版)》明确指出,低浓度阿托品滴眼液和角膜塑形镜(OK镜)是减缓近视进展的有效手段,但需在正规医疗机构和医生指导下使用^[2-3]。我院院内制剂0.01%硫酸阿托品滴眼液于2021年8月10日通过浙江省药品监督管理局审批,于2021年9月正式进入临床使用。多项研究均表明0.01%阿托品在减缓近视进展方面具有显著疗效,且视觉ADR较少^[4-6]。然而,目前关于0.01%硫酸阿托品滴眼液在临床应用中的安全性仍需进一步研究,本研究旨在通过分析我院杭州院区上报的ADR数据,为该药在儿童青少年近视防控中的安全性提供科学依据。

资料与方法

1 研究对象

2022年1月至2024年12月以本院上报至国家药品不良反应监测系统的0.01%硫酸阿托品滴眼液相关ADR报告纳入为研究对象,经杭州市药品监督管理局审核确认并上报至国家药品监督管理局的ADR报告共计51例。

2 研究方法

用回顾性分析方法,依据《药品不良反应报告和监测管理办法(2020年版)》^[7]对ADR进行分类,评价ADR的发生率及严重程度。ADR发生率以ADR发生例数为分子、同期接受0.01%硫酸阿托品滴眼液治疗的独立患者总数为分母进行计算。本研究期间,每位患者仅计数1次,无重复计入。ADR报告均由临床医生或药师填写,其中“是否属于新的ADR”由报告人依据本院0.01%硫酸阿托品滴眼液药品说明书进行初步判断。“新的ADR”定义为在0.01%硫酸阿托品滴眼液药品说明书中未收录的药物不良反应,包括畏光、近距离调节作用不足、眼睑过敏反应、局部刺激、充血、肿大、结膜滤泡增殖炎或皮炎,无论其是否在既往研究中有所报道。罕见ADR指在新的ADR的基础上,经系统检索PubMed、CNKI等数据库中近5年关于0.01%阿托品滴眼液药物不良反应的文献后,确认在同类研究或病例报告中鲜有报道的药物不良反应。所有上报ADR均依据此定义进行评估与归

类,为保证数据一致性,研究者参照药品说明书,对所有51例ADR报告的临床症状进行复核判定。

3 统计学处理

用SPSS 25.0软件进行数据分析。计数资料以率(%)表示,用卡方检验或Fisher精确检验比较。

结 果

1 ADR 程度分布

2022年至2024年,本院共计独立患者总数17 529例,上报ADR共计51例,报告率为0.29%,年度ADR上报数量呈“V”型波动趋势,年度ADR发生率在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$);不同年份新的ADR构成比在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);未发生严重的ADR,见表1和图1。

2 ADR 报告的性别与年龄分布

在51例ADR报告中,男性25例(49.02%),女性26例(50.98%),男女比例为1.00:1.04,男性ADR发生率略低于女性。年龄分布以7~10岁为主,共38例(74.51%)。其中,7岁女童上报例数最多,

表1 年度药物不良反应(ADR)发生率的比较($n, \%$)

Table 1 Comparison of annual incidence of adverse drug reactions (ADR) ($n, \%$)

Year	Total reported cases(%)	New ADR cases(%)
2022($n=63$)	14(0.22)	8(57.14)
2023($n=64$)	22(0.34)	17(77.27)
2024($n=49$)	15(0.31)	10(66.67)
Total($n=176$)	51(0.29)	35(68.63)

ADRS: Adverse drug reactions.

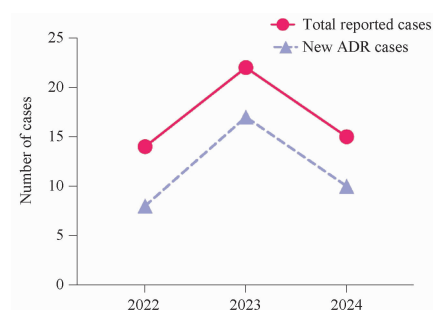


图1 2022至2024年我院使用0.01%硫酸阿托品滴眼液的青少年儿童ADR发生趋势

Figure 1 Trend of ADR incidence in adolescents and children using 0.01% atropine sulfate eye drops in our hospital from 2022 to 2024

共9例;男童上报例数前3位的年龄分别为9岁(7例)、8岁(6例)和10岁(4例),男女分布大致均衡。

3 ADR 报告的用药频率

根据药品说明书,0.01%硫酸阿托品滴眼液的推荐用法为每日1次,每次1滴,睡前滴入结膜囊内。对于部分应答不良的儿童,可以考虑增加用药频次或选择较高浓度以达到更好的近视防控效果^[8]。本研究中,增加用药频次的方案均为“1天2次”,具体为“早晚各1次”,白天给药时间为晨起后,晚间给药时间为睡前。在本研究上报的51例ADR中,睡前1次给药者45例(88.24%),1天2次给药者6例(11.76%)。睡前单次给药组的ADR发生率为0.46%,略高于每日2次给药组的0.38%,但2组间比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

4 ADR 累及的系统/器官及临床表现

参照《WHO-ART 中文更新版(2015版)》^[9]对51例ADR报告累及的系统/器官及临床表现进行分类。视觉疾病居首位(54.71%),主要表现为眼痛、视物模糊和畏光;其次为皮肤及皮肤附件疾病(11.76%),

主要表现为皮疹;第3为神经系统疾病(9.80%),主要表现为头晕和头痛。具体分布见表3。

5 ADR 的转归情况

在51例ADR报告中,停药或减量后好转13例,痊愈11例,未知3例;未停药或减量者中,好转7例,未知9例(主要由于登记人员未进行事后回访),未好转3例(其中1例为患者出现重影和视物偏差,未停药且无好转;另2例为患者出现眼局部不适如眼痛、眼麻、眼痒、眼酸,约1~2 min缓解,因未停药或减量,上报人员评估为未好转)。此外,是否停药或减量不明者中,好转1例,不详4例。

表2 用药频次与ADR发生率的关系

Table 2 Relationship between frequency of medication use and incidence of ADR

Frequency of medication	Total reported cases	New ADR cases	Rare ADR cases
Once before bedtime($n=45$)	45(0.46)	30(66.67)	12(26.67)
Twice a day($n=6$)	6(0.38)	5(83.33)	2(33.33)
Total($n=51$)	51(0.29)	35(68.63)	14(27.45)

表3 ADR 累及的系统/器官及临床表现

Table 3 Systems/organs affected by ADRS and clinical manifestations

System/organ involved	Number of case reports	Clinical manifestations(frequency of occurrence)
Visual disorders	36(54.71)	Eye pain (15), blurred vision (12), photophobia (7), eye pruritus (6), eye distension and soreness (6), diplopia (3), visual deviation (2), visual fatigue (1), aggravated conjunctivitis (1), eye numbness (1), ocular congestion (1), eye swelling (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6(11.76)	Rash (6)
Nervous system disorders	5(9.80)	Dizziness (4), headache (1)
Respiratory system disorders	2(3.92)	Shortness of breath (1), epistaxis (1)
General disorders and administration site conditions	1(1.96)	Fever (1)
Gastrointestinal disorders	1(1.96)	Nausea (1)
Total	51(100.00)	-

讨 论

随着0.01%硫酸阿托品滴眼液在儿童青少年近视防控中的广泛应用,其安全性监测需求日益凸显。根据《浙江省药品上市许可持有人预防和处置严重药品不良事件指南》要求,医疗机构作为持有人需对院内制剂非预期ADR中进行主动随访^[10]。基于此背景,本研究系统分析了我院近年来的ADR数据。

本研究中新的ADR占比68.63%,显著高于全国报告34.5%的平均水平^[11]。新的/严重ADR报告数量增加并不一定代表药品安全性下降,也可能是监测体系改进的结果^[10]。本院内制剂的临床试验共纳入144例受试者,观察周期为28 d,可能未能充分捕捉迟

发型的ADR^[12]。尽管36个月随访中未发现明显的并发症,但其长期用药风险仍需更大规模研究^[13-14]。

用药频次方面,睡前单次与每日2次给药组的ADR发生率在统计学上差异无统计学意义,与既往研究一致^[15]。值得关注的是,7~10岁患儿ADR报告占比高达74.51%。考虑到7~10岁年龄段是儿童近视发生与发展的关键期,用药基础大。另有研究表明,低龄儿童泪膜稳定性低于年长儿童,其对药物更为敏感^[16]。此外考虑到该年龄段儿童的用药依从性和操作规范性相对较差,这可能使得给药后继发感染的风险大大增加。因此,在临床应特别加强对该年龄段患儿及其家长的用药教育和ADR监测。

在本研究的51例ADR报告中,累及6个器官系统,其中新的ADR为35例。对新的ADR进行二次筛

选,排除已在同类研究中报道的药物不良反应,研究共识别出罕见药物不良反应 14 例,包括酸胀(6 例)、重影(3 例)、眼麻(1 例)、呼吸急促(1 例)、流鼻血(1 例)、发热(1 例)、恶心(1 例)。酸胀可能与药物对睫状肌和眼内平滑肌的非特异性松弛效应有关,导致眼球调节时的牵拉不适感。眼麻曾有研究提示阿托品可降低角膜敏感性^[17]。呼吸急促、流鼻血,可能与呼吸道平滑肌松弛作用或血管扩张有关^[18]。发热和恶心则可能是全身吸收后影响体温调节中枢或胃肠道功能^[19-20]。可见阿托品滴眼液的 ADR 机制复杂多样,临床应用中应关注个体差异。

本研究虽然以药物不良反应监测为主,但也为 0.01% 硫酸阿托品滴眼液的合理使用提供了参考。7~10 岁患儿的药物不良反应报告占比较高,提示临床医生应对其仔细评估获益风险。大多数患儿按睡前 1 次给药,ADR 发生率较低,而调整为早晚各 1 次者,晨间用药可能增加畏光、视物模糊风险,调整前应告知家长并做好白天户外防护。部分 ADR 停药或减量后好转,但不少患者转归情况不明,这反映药监保护和患者回访机制有待完善,而建立主动随访有助于提高 ADR 发现率和患者依从性。

上述发现基于我院 3 年真实世界数据,但研究仍存在一定局限性。研究为单中心回顾性分析,结果外推仍需谨慎。ADR 数据来源于国家药品不良反应监测系统的被动上报,可能存在漏报、低报及选择性上报的偏倚。研究以描述性分析为主,对罕见 ADR 的机制解读存在推测成分,需进一步研究验证。未来需多中心、前瞻性、主动监测研究 0.01% 硫酸阿托品滴眼液的长期安全性。综上,本研究系统分析了 0.01% 硫酸阿托品滴眼液的 ADR 特征,结果显示其短期应用安全性良好。

参考文献:

- [1] 赵海玉,汪雪婷,冯督,等. 0.01% 与 0.05% 阿托品滴眼液对近视儿童瞳孔直径和眼压的影响[J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(12): 1982—1986.
- [2] 国家卫生健康委疾病预防控制局.《儿童青少年近视防控适宜技术指南(更新版)》解读[J]. 实用防盲技术, 2022, 17(2): 44,94.
- [3] 王荔,恽佳欣. 国际临床试验注册平台注册的阿托品治疗儿童青少年近视相关临床试验的特征分析[J]. 眼科新进展, 2024, 44(10): 802—807.
- [4] ZADNIK K, SCHULMAN E, FLITCROFT I, et al. Efficacy and Safety of 0.01% and 0.02% atropine for the treatment of pediatric myopia progression over 3 years: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2023, 141(10): 990—999.
- [5] SIMONAVICIUTE D, GELZINIS A, KAPITANOVAITE L, et al. Myopia control in caucasian children with 0.01% atropine eye drops: 1 – year follow – up study [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(7): 1022.
- [6] CUI C, LI X, LYU Y, et al. Safety and efficacy of 0.02% and 0.01% atropine on controlling myopia progression: A 2 – year clinical trial [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22267.
- [7] 药品不良反应报告和监测管理办法 [J]. 中华人民共和国卫生部公报, 2011, (6): 1—10.
- [8] 中华医学会眼科学分会眼视光学组, 中国医师协会眼科医师分会眼视光专业委员会. 低浓度阿托品滴眼液在儿童青少年近视防控中的应用专家共识(2024) [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2024, 26(9): 641—648.
- [9] 林鑫,郭进京,任慧玲. 药品不良反应术语系统构建探析 [J]. 医学信息学杂志, 2019, 40(6): 60—65.
- [10] 李好,江静静,吴超贤. 2020—2023 年某三级甲等综合性医院药品不良反应回顾性分析 [J]. 中国药物与临床, 2024, 24(14): 906—913.
- [11] NATIONAL CENTER FOR ADR MONITORING C. 国家药品不良反应监测年度报告(2023 年) [J]. 中国病毒病杂志, 2024, 14(3): 204—210.
- [12] 刘新婷,许梅萍,邓若云,等. 0.01% 硫酸阿托品滴眼液降低儿童青少年近距离用眼引起的短暂性近视的有效性和安全性 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2023, 25(3): 182—187.
- [13] SUN H, BU F, XIN X, et al. Incidence of adverse events induced by atropine in myopic children: A Meta – analysis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(12): 1377—1386.
- [14] RAJAVI Z, KHEIRI B, SHEIBANI K, et al. Myopia controlling using low dose atropine eye drop [J]. *J Curr Ophthalmol*, 2024, 36(1): 82—88.
- [15] 许琦彬,李秋实,魏佳敏,等. 不同频次 0.01% 阿托品滴眼液控制青少年近视对眼表的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(2): 238—243.
- [16] ZHAO G H, WANG J D, LIU M R, et al. The distribution and influence factors of non – invasive tear film break – up time in children [J/OL]. *Clin Ophthalmol*, 2024, 18: 2697—2704. 2024 – 09 – 24[2025 – 06 – 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39346970/>.
- [17] O'LEARY D J, NAZARIAN J, MILLODOT M. Which neurotransmitters modulate corneal sensitivity? [J]. *Clin Exp Optom*, 1986, 69(3): 108—111.
- [18] JUDE J A, DAINTY I, KARMACHARYA N, et al. The bronchoprotective effects of dual pharmacology, muscarinic receptor antagonist and $\beta(2)$ adrenergic receptor agonist navafenterol in human small airways [J]. *Cells*, 2023, 12(2): 240.
- [19] STRÖM L, DALIN F, DOMBERG M, et al. Topical ophthalmic atropine in horses, pharmacokinetics and effect on intestinal motility [J]. *BMC Vet Res*, 2021, 17(1): 149.
- [20] HOSPERS L, DILLON G A, MCLACHLAN A J, et al. The effect of prescription and over – the – counter medications on core temperature in adults during heat stress: A systematic review and Meta – analysis [J/OL]. *EClinicalMedicine*, 2024, 77: 102886. 2024 – 10 – 24[2025 – 06 – 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39513185/>.

(本文编辑:马凌云 收稿日期 2025 – 12 – 15)