

视网膜周边离焦与近视防控的研究进展

姚璐, 刘勇, 齐林嵩

引用: 姚璐, 刘勇, 齐林嵩. 视网膜周边离焦与近视防控的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(4): 580-584.

基金项目: 空军装备综合研究科学基金项目 (No. KJ2022A000408); 空军军医大学效能提升项目 (No. 2021HKYX24); 空军特色医学中心青年人才计划 (No. 22BJQN007, 22YXQN016); 空军特色医学中心青年博士助推计划 (No. 21ZT13)

作者单位: (100142) 中国北京市, 空军特色医学中心眼科
作者简介: 姚璐, 博士, 主治医师, 研究方向: 近视防控、眼视光学。

通讯作者: 齐林嵩, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼视光学、屈光手术. qilinsong06@163.com; 刘勇, 副主任医师, 主任, 研究方向: 近视防控、眼底病学. eyely@126.com

收稿日期: 2023-09-03 修回日期: 2024-02-22

摘要

近视患病率在全球范围逐年增高, 随之导致诸多眼健康问题和影像学影响。近年来, 视网膜周边离焦被证实与近视的发生发展密切相关, 改变视网膜的周边离焦状态能够显著影响近视发展和正视化进程, 但其具体作用机制仍不明确。目前临床中尚无能够完全控制近视的方法, 现有的主要方法包括硬性角膜塑形镜、周边离焦镜、多焦软镜等均被证实与视网膜周边离焦紧密相关, 本文将总结归纳周边离焦相关的控制手段的发展、控制效果。并对国内外视网膜周边离焦与近视防控的相关机制研究进行回顾, 提出周边离焦防控近视的潜在机制, 以期为进一步提高各种防控手段的效果或研发新的防控措施以及降低近视的发病率和发展速度提供思路。

关键词: 周边屈光; 周边离焦; 近视防控; 屈光度; 眼轴

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.4.16

Advances in peripheral defocus and myopia prevention and control

Yao Lu, Liu Yong, Qi Linsong

Foundation items: Air Force Equipment Comprehensive Research Scientific Research Project (No. KJ2022A000408); Efficiency Enhancement Project of Air Force Medical University (No. 2021HKYX24); Youth Talent Program of Air Force Medical Center (No. 22BJQN007, 22YXQN016); Young Doctor Boosting Program of Air Force Medical Center (No. 21ZT13)

Department of Ophthalmology, Air Force Medical Center, Beijing 100142, China

Correspondence to: Qi Linsong. Department of Ophthalmology, Air Force Medical Center, Beijing 100142, China. qilinsong06@163.com; Liu Yong. Department of Ophthalmology, Air Force Medical Center, Beijing 100142, China. eyely@126.com

Received: 2023-09-03 Accepted: 2024-02-22

Abstract

• The global prevalence of myopia is increasing year by year, leading to many ocular health issues and social problems. In recent years, it has been confirmed that peripheral defocus is closely related to the occurrence and development of myopia. Alteration of the state of peripheral defocus can significantly influence the progression of myopia and emmetropization, but the exact mechanisms are still unclear. At present, there is no method that can completely control myopia. Nowadays, the main controlling methods, including orthokeratology lens, peripheral defocus lens and multi-focal soft lens, have been confirmed to be closely related to peripheral defocus. In this paper, we will review and summarize the development and effect of these peripheral defocus relating control methods. In addition, the researches on the related mechanisms of peripheral retinal defocus and myopia prevention and control at home and abroad are reviewed, as well as the potential mechanisms of peripheral defocus, with a view to further improving the controlling effects of existing methods, developing new prevention and control methods and reducing the incidence and progression of myopia.

• KEYWORDS: peripheral refraction; peripheral defocus; myopia prevention and control; diopter; axial length

Citation: Yao L, Liu Y, Qi LS. Advances in peripheral defocus and myopia prevention and control. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(4): 580-584.

0 引言

近视是目前影响儿童、青少年视力的最主要原因, 其患病率在全球, 特别是亚洲国家范围内逐年增长, 高度近视的患病率也随之而大幅升高^[1-2]。高度近视可显著增加黄斑变性、视网膜脱离、青光眼等疾病的患病风险, 造成不可逆的视力障碍甚至失明^[3-5], 故对近视和高度近视的防控是目前临床和基础研究所聚焦的重点。多项动物实验及临床研究表明, 改变周边视网膜的离焦状态能够显著影响近视的发生和发展, 已成为目前临床控制近视进展的主要手段^[6]。

近视是由视轴上黄斑中心凹的屈光状态所决定的。最早的观点认为眼球屈光的进展是由黄斑中心凹的信号主导, 但临床研究观察到先天性黄斑变性患者的眼轴通常不会明显增长, 而先天性视网膜病变激光光凝治疗等原因造成周边部视网膜受损可发生明显的轴性近视, 提示视网膜周边区域可能在屈光发展的调控中起到更重要的作用^[7]。对恒河猴黄斑区行激光光凝消融后, 在眼前固定增加负镜片造成周边视网膜远视性离焦会促进眼轴增长而发生近视, 在眼前增加正镜片造成周边视网膜近视离焦会

减缓眼轴增长的速度,但黄斑中心凹消融术本身对正视化以及镜片诱导的屈光变化过程并无显著影响。而通过在幼年恒河猴眼前固定具有中心孔径的镜片,使中心无视觉限制而造成周边视网膜远视离焦同样能够诱导近视产生,并且与单焦远视镜片或形觉剥夺诱导的近视程度之间无显著差异^[8-9]。这些研究结果表明,周边视觉信号相对于中心视觉信号可能更能够主导眼球和屈光的发育^[8]。此外,在豚鼠、小鼠、鸡等动物的相关研究也均有类似的发现^[10-11]。

多项研究已证实,周边视网膜在出生后屈光的发展中同样起到十分重要的作用,能够单独诱导屈光的变化,改变周边视网膜的离焦状态能够诱导屈光度和眼球参数的显著变化,通过正镜片造成周边近视离焦能够诱导远视,负镜片造成周边远视离焦能够诱导近视,这也是临床利用周边离焦防治近视的理论基础。近 20 a 已出现了多种光学干预方法,包括角膜塑形镜、周边离焦镜及多焦软镜等^[12-15],配戴后通过折射或角膜塑形使周边视网膜形成相对近视性离焦,能够有效控制屈光度及眼轴的进展。

1 视网膜周边离焦及测量

一般来说,远视儿童周边视网膜表现为相对近视性离焦,且随着远视度数的增加,近视性离焦更大^[14],而随着近视漂移的发生,周边近视性离焦逐渐转变为远视性离焦。正视儿童在黄斑中心凹 30° 以外开始呈现远视性离焦,并且远视性离焦量与眼轴长度呈正比^[14]。

周边屈光度的测量可采用开窗式电脑验光仪、像差仪或检影验光等方法。有研究比较了开窗式电脑验光仪、像差仪与检影验光 3 种方法的一致性及重复性,开窗式电脑验光仪与像差仪具有较好的一致性,检影验光重复性较差,可能与周边视网膜像差较大影响检影验光的准确性有关^[15]。目前应用较广泛的是开窗式电脑验光仪,其可通过患者转动眼球注视不同视角的视标,暴露出周边视网膜,验光仪从正前方进行验光,从而得到不同角度的周边屈光度。但该方法测量时间长、测量角度较少,不能反映整体视网膜的屈光状态,并且重复性随着测量角度的增加而降低,可能与注视周边视标时,实测光线与瞳孔中心无法对齐,或与周边测量角度超出瞳孔直径范围有关。多光谱视网膜屈光地形图是近年国内自主设计研发,测量不需要改注视头位或眼位,只需向前注视固定视标 2-3 s 即可获得眼底的屈光分布。其利用图像算法分析程序生成彩色的视网膜屈光地形图像,能够直观反映视网膜的绝对屈光状态和相对屈光状态,并且测量的重复性较高^[16]。多光谱视网膜屈光地形图后续还需要更大样本量及不同测量方法之间的对比研究,但该方法对于在临床中动态观测儿童屈光发育及个性化干预提供了很好的数据支持。

2 周边离焦相关的临床防控手段

目前临床上,儿童青少年近视防控的主要措施包括行为干预^[17]、低浓度阿托品^[18]及周边离焦镜^[15]等,与周边离焦理论相关的 OK 镜、周边离焦镜及多焦软镜是矫正、控制近视的主要手段。

2.1 硬性角膜接触镜 硬性角膜接触镜(orthokeratology,简称 OK 镜)初始于 20 世纪 60 年代,研究者发现配戴曲率平坦的聚甲基丙烯酸甲酯镜片后角膜变平,能够提高近视者的裸眼视力,并在一定程度上减慢了近视的发展。现代 OK 镜的前身为日间配戴,去掉镜片后能够在傍晚及晚

间提高裸眼视力,但其材料的透氧性较差,不适于夜间配戴,控制效果有限且副作用多,未得到广泛应用^[19]。随着硬性透氧材料和更为精确的角膜地形图检查等技术的出现,OK 镜出现了逆几何多弧设计,即镜片中央基弧平坦,使角膜中央变平,其外的反转弧相对陡峭,使得其下方的角膜和镜片之间形成泪液蓄积区,表现为中周部荧光素沉积带,反转弧外还包括定位弧和周弧。这种设计使镜片的居中及稳定性得到了提高,并且减缓近视的效果更加具有可控性^[20]。目前认为,OK 镜配戴后造成周边相对近视性离焦以及高阶像差的改变是其能够控制近视的主要原因^[21]。一项针对 OK 镜开展的随机对照临床试验结果显示,78 例完成 2 a 观察的 6-10 岁近视儿童中,配戴 OK 镜较普通框架镜能够减缓近视度数的发展,并且能够减慢眼轴增长达 42%^[22]。近年来,多项临床试验都得到类似的结果,OK 镜能够有效控制近视的发展,且较对照组能够减慢眼轴增长约 50%,对于角膜塑形镜的安全性,长期正确地配戴角膜塑形镜大多不会导致严重的上皮损伤、感染等不良反应^[23-25]。

近年的研究显示,OK 镜的治疗区直径与控制效果显著相关^[26],5 mm 治疗区较传统的 6 mm 治疗区能够在 1 a 时间显著减少眼轴增长达 0.13 mm,可能与周边视网膜近视性离焦量增大有关,虽然该研究报道少数儿童配戴 5 mm 治疗区镜片无法达到良好配适,但剩余儿童均能达到良好配适,且裸眼视力、屈光度变化等均与 6 mm 治疗区组无差异,少数出现眩光的儿童在之后均能改善^[27]。OK 镜光学治疗区偏心在临床中较为常见,有研究观察到偏心越大,眼轴增长越小,推测可能的原因为偏心增加了角膜的不对称性进而增大了中周部视网膜的近视性离焦量以延缓近视进展,故偏心量大小也是影响 OK 镜控制效果的因素之一^[28]。但偏心对具体视网膜离焦量和范围的影响仍不清楚,严重的偏心会使高阶像差显著增加^[28-29]。此外,年龄也是影响控制效果的因素之一。一项研究显示,配戴单焦框架镜 7 mo 且眼轴增长快的儿童改为配戴 OK 镜后眼轴增长显著降低,并且年龄越小(<9 岁),获益越大^[30]。另一项长达 7 a 的研究显示,OK 镜组较对照组总体眼轴增长减少 0.44 mm,但 OK 镜组的眼轴增长在前 2 a 与之后 5 a 之间均无显著差异(分别为 0.42±0.05、0.39±0.04 mm),这一情况也存在于对照组(分别为 0.71±0.10、0.65±0.11 mm)^[31]。一项 Meta 分析结果显示,OK 镜的控制效果在戴镜前 2 a 最为显著,之后无较强的控制效果^[32],这可能与随年龄增长近视变化及眼轴增长趋于稳定有关,故 OK 镜的长期效果以及何时停止治疗还需要进一步观察。

2.2 软性角膜接触镜 多焦软镜是一种特殊设计的软性角膜接触镜,其目的是在配戴产生清晰的视力的同时兼具周边近视离焦,以达到控制近视的效果。镜片中央区域为屈光矫正区,其周边为同心圆多环双光交替或渐进离焦设计。Anstice 等根据其设计的双焦离焦软镜进行了临床试验,镜片采用同心圆多环双光交替设计,中央区为屈光矫正区,直径约 3.36 mm,其外环形离焦区和屈光矫正区交替分布,在远距离和近距离视物时,能够同时产生+2.00 D 的周边离焦;研究结果显示,相比单光普通镜,离焦软镜能够显著减慢近视度数增长和眼轴增长^[33-34]。一项针对 8-12 岁儿童(等效球镜度数-4.00--0.75 D;散光度数

<1.00 D)的3 a 临床试验结果显示,配戴日抛多焦软镜(misight)的儿童3 a 屈光度增长较配戴普通单光软镜的儿童减少59% (-0.51 ± 0.64 vs -1.24 ± 0.61 D, $P < 0.001$),其眼轴增长也较配戴普通单光软镜的儿童减少52% (0.30 ± 0.27 vs 0.62 ± 0.30 mm, $P < 0.001$)^[35],并且在配戴期间未发生严重或显著的眼部不良事件。另一项临床试验比较了不同周边离焦度数的软镜在3 a 期间的近视控制效果,周边+2.50 D 的软镜3 a 期间的近视进展为-0.60 D,显著低于周边+1.50 D 的软镜(-0.89 D)和单焦软镜(-1.05 D),周边+2.50 D 的软镜3 a 期间的眼轴增长(0.42 mm)也显著低于周边+1.50 D 的软镜(0.58 mm)和单焦软镜(0.66 mm),提示周边离焦度数较高控制效果较好,但还需长期观测其效果及不良反应^[36]。香港理工大自行设计的双焦软镜(DISC 镜片)在2 a 配戴期间相较单焦镜片能够减慢近视增长25%,并且控制效果与每日配戴时间成正相关,每日配戴时间5 h 及以上较单焦镜片能够减慢近视增长46%^[37]。

不同周边离焦软镜临床试验报道的近视控制效果各异,10%~79%^[38-40]。Philip Raey 比较了OK 镜和离焦软镜以及常规框架眼镜的控制效果,其中54 例使用OK 镜,32 例使用离焦软镜,结果显示OK 镜和离焦软镜都有良好控制效果,并且二者之间无统计学差异^[41]。

2.3 周边离焦镜 周边离焦镜是一种框架眼镜,以多区正向光学离焦(defocus incorporated multiple segments, DIMS) 镜片为例,其镜片中央光学区直径9 mm,中央光学区周围呈蜂窝状分布将近400 个直径约1.03 mm 的微透镜,微透镜区域位于镜片的中周部,直径33 mm,每个微型透镜提供+3.50 D 的近视离焦,镜片中央光学区以及微透镜与微透镜之间的区域是屈光矫正度数,实现屈光矫正,且具有价格较低、配戴安全性高、控制效果良好的优点。DIMS 镜片为期2 a 的临床试验结果显示,DIMS 组较普通单焦近视镜组近视度数发展减慢52%,眼轴增长减慢62%;且在配戴镜片的2 a 期间,DIMS 镜片配戴的儿童中有21.5% 近视无进展,而这一比例在配戴普通近视镜的儿童中仅为7.45%^[42]。在之后1 a 的继续随访结果显示,DIMS 组连续配戴3 a 能够继续保持有效的近视度数和眼轴增长控制效果。此外,从普通单焦镜片组转为 DIMS 组的儿童在1 a 的时间内近视度数和眼轴增长幅度较前显著降低^[43]。虽然 DIMS 镜片总体控制效果良好,但仍有13% 的儿童在配戴期间近视发展较快,其中80% 的儿童年龄较小(约8-9 岁),研究者分析可能与年龄较小、基线周边远视离焦较大有关。一项针对恒河猴的研究提出,超出黄斑中心凹20° 范围的周边视网膜对于屈光度及眼轴并无明显调控作用^[44]。基于该实验关于离焦范围的研究结果,2022 年推出的奥拉离焦镜即是主要在中心凹外10°-20° 范围内产生足量的离焦,但目前尚无该镜片长期控制效果的报道。

周边离焦镜配戴更为方便,适应范围广,不良反应少,对于无法适应OK 镜或近视度数低、角膜曲率平坦等儿童均可以选择,但对于较大屈光参差、调节能力不足以及斜视儿童的验配目前尚有争议。此外,目前部分研究机构已经逐步开展非近视儿童周边离焦镜预防近视的临床研究,以期为今后近视预防提供更加有力的手段。

3 周边离焦防控近视可能的机制

由于近视眼一般眼轴较长,眼球呈长椭球体,周边屈

光表现为较中心的相对远视^[45]。最早的观点认为周边屈光相对远视是近视发生的危险因素,但近年来的研究表明周边屈光对近视发生并无预测作用^[46],近视眼相对周边屈光的改变与近视发生是否具有前后时间关系或因果关系还具有一定争议。一项猴形觉剥夺近视的研究提示,相对周边远视是近视发生和眼轴增长后的结果,而在小鼠的研究中则发现周边屈光的变化先于中心屈光,这可能与不同物种有关。尽管如此,多项动物实验的结果已经证实眼轴变化及屈光发展与周边视网膜显著相关,屈光变化的反馈调节系统的感觉部分可能位于眼底中周部视网膜^[47],推测当周边视网膜暴露于离焦或形觉剥夺信号时,产生信号级联并通过视网膜色素上皮和脉络膜,最终对局部邻近巩膜的成纤维细胞、细胞外基质产生影响,从而促进或抑制周边以及后极部巩膜的重塑和玻璃体腔深度的改变。然而,目前并无有关周边视网膜调控机制的具体研究报道。

有观点认为调节依赖的神经元主要分布在周边视网膜,如在基因敲除小鼠中发现视杆细胞对正视化和形觉剥夺信号的识别具有重要作用,以及在鸡视网膜周边分布的一类数量较小的神经元细胞也已被证明能够调控视觉诱导的赤道部眼球生长^[48]。另一种可能是,虽然周边视网膜的光感受器和神经元密度显著低于黄斑区,但黄斑区只是整个视网膜的一小部分,故周边视网膜的神经元累计总量可能显著高于黄斑区,这也可能是周边视网膜在视觉调控中占主导作用的原因之一;这种观点对于某些神经元类型可能是正确的,如多巴胺能无长突细胞,其在整个视网膜上有相对平均的密度分布^[49]。多巴胺通路在动物模型中已经得到了广泛研究,其在光照调控眼球生长中发挥着重要作用。在镜片诱导远视的动物模型中,多巴胺及代谢产物在视网膜的表达水平显著增加,而在诱导近视模型中表达量显著下降^[50],但这些结果均针对整个视网膜,并无针对周边视网膜的相关研究。此外,近年来的研究揭示了内在光敏性视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGC) 与近视的相关性,也为今后的近视机制包括周边视网膜调控作用研究提供了新的探索方向。ipRGC 是视网膜除视锥和视杆细胞外的第三类光感受器,这类细胞表达的感光色素为视黑质,主要参与昼夜节律、视觉成像等生理过程。其在视网膜中数量很少,人类视网膜中 ipRGC 占总 RGC 的比例为0.2%-1.5%,其细胞分布在除中心凹外的整个视网膜,尤其在旁中心凹密度最高^[51]。眼球的多种生理特性如眼轴长度、巩膜厚度以及多巴胺和褪黑素的分泌均存在昼夜节律,均与 ipRGC 显著相关^[51]。近2 a 的研究发现紫光敏感的非典型视蛋白 Opn5 可诱导近视的发生,提示表达 Opn5 的 RGC 对于正视化及近视发生具有重要作用^[52]。到目前为止,关于多巴胺及 ipRGC 在屈光发育以及与近视的关系还未得出完全明确的结论,有待未来进行更加深入的研究。

近视的调控信号网络十分复杂,仍有许多尚未明确,现今有几种分子被证实视网膜-巩膜信号级联反应中具有调控作用,包括多巴胺类物质、毒蕈碱拮抗剂和腺苷受体拮抗剂等^[53]。近年一项镜片诱导近视动物模型的全基因组检测结果显示,普通猕猴的视网膜能够单独识别近视或远视性离焦信号,并且分别激活许多不同且独立的通路,除了目前已知的药物作用靶点,包括多巴胺、一氧化氮

以及 α -肾上腺素能信号等,还包括众多未知靶点^[54]。另一项近期对雏鸡进行的研究,使用了5种不同的抑制近视的方法,包括近视离焦、多巴胺抗体激动剂、M受体阻滞剂阿托品、哌嗪平、以及GABA受体拮抗剂,发现转录因子EGR1及其下游产物的普遍激活,表明不同控制手段间可能存在一个共同的明确的调控网络^[55]。虽然这些研究并未揭示周边视网膜的具体调控机制,但也为今后的相关研究提供了思路。

4 小结与展望

虽然目前临床上各种近视防控手段均能有效控制屈光度及眼轴的进展,但每一种控制方法均不能达到完全控制近视进展的水平,并且存在较大的个体差异,部分儿童使用OK镜、离焦镜等措施后仍有快速的增长。不同控制手段联合使用或探索新的镜片设计是目前研究的热点,一项研究探索了OK镜联合多焦软镜设计的“多焦OK镜”,其控制效果也优于单一设计的OK镜或离焦软镜,但具体机制尚未完全明确^[56]。阿托品为M受体阻滞剂,作用于视网膜和巩膜上的M1和M4受体,引起级联反应,从而延缓眼轴增长,0.01%的低浓度阿托品是目前临床应用非常广泛的控制手段之一,多项研究表明低浓度阿托品联合OK镜或离焦镜能够提高控制效果,一是源于阿托品本身的控制作用,二是低浓度阿托品引起瞳孔直径增大,进而增加视网膜近视离焦量和高阶像差也可能是增强联合控制效果的因素之一。部分儿童在联合应用低浓度阿托品时,可能出现明显的畏光、视近模糊、调节能力降低等不良反应,但多数研究表明,联合应用控制效果肯定,不良反应大多可接受,少数无法适应的儿童需要停用低浓度阿托品。与单纯应用OK镜相比,在1a时间内联合应用OK镜及0.01%阿托品能够减慢眼轴增长0.09 mm^[57],一项2a的研究表明,OK镜与0.01%阿托品联合应用能够减慢眼轴增长0.17 mm^[58]。有研究报道,0.01%阿托品与周边离焦镜联合应用能够减慢眼轴增长约0.13 mm/a,减少近视进展约0.15–0.30 D/a^[59–60]。然而,部分近视儿童联合应用低浓度阿托品也无法显著减慢近视进展,一项研究对OK镜配戴后眼轴进展较快的儿童(1a内眼轴增长大于3 mm)开展了为期2a的干预,加用0.01%阿托品并不能减慢眼轴的增长^[61]。另有研究报道联合阿托品与多焦软镜的控制效果并无明显提高^[62]。对于眼轴增长快、联合控制效果不佳的原因目前尚不明确,还需要进一步的研究。

目前临床上各种防控手段仍有很大的提高空间,尚不能够完全控制近视的方法,因此还需要开展研究进一步明确近视的发生发展机制,对于周边离焦的调控作用机制也需要更加深入的探索,有助于进一步提高各种防控手段的效果或研发新的防控措施,以期进一步降低近视的发病率及发展速度。

参考文献

[1] Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. *Lancet*, 2012,379(9827):1739–1748.
[2] Bourne RRA, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*, 2013,1(6):e339–e349.
[3] Liu HH, Xu L, Wang YX, et al. Prevalence and progression of myopic retinopathy in Chinese adults: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*, 2010,117(9):1763–1768.

[4] Tang YT, Wang XF, Wang JC, et al. Prevalence and causes of visual impairment in a Chinese adult population: the Taizhou eye study. *Ophthalmology*, 2015,122(7):1480–1488.
[5] Wong TY, Ferreira A, Hughes R, et al. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol*, 2014,157(1):9–25.e12.
[6] Cho P, Tan Q. Myopia and orthokeratology for myopia control. *Clin Exp Optom*, 2019,102(4):364–377.
[7] Smith EL 3rd, Ramamirtham R, Qiao-Grider Y, et al. Effects of foveal ablation on emmetropization and form-deprivation myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007,48(9):3914–3922.
[8] Smith EL 3rd, Kee CS, Ramamirtham R, et al. Peripheral vision can influence eye growth and refractive development in infant monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005,46(11):3965–3972.
[9] Smith EL 3rd, Hung LF, Huang J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Res*, 2009,49(19):2386–2392.
[10] Liu Y, Wildsoet C. The effect of two-zone concentric bifocal spectacle lenses on refractive error development and eye growth in young chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(2):1078–1086.
[11] Bowrey H, Zeng G, Tse D, et al. The effect of spectacle lenses containing peripheral defocus on refractive error and horizontal eye shape in the guinea pig. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(5):2705–2714.
[12] Aller TA, Liu M, Wildsoet CF. Myopia control with bifocal contact lenses: a randomized clinical trial. *Optom Vis Sci*, 2016,93(4):344–352.
[13] Wolfsfohn JS, Flitcroft DI, Gifford KL, et al. IMI – myopia control reports overview and introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(3):M1–M19.
[14] 李芋蓉, 谢黎, 陈玲, 等. 4~10岁远视眼儿童周边视网膜相对屈光度分析. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2023,25(9):694–698.
[15] 刘玉红, 余志辉, 陈翔. 视网膜周边部屈光不正测量方法探讨. *国际眼科杂志*, 2016,16(4):785–787.
[16] 叶桂彤, 曾骏文, 杨晓, 等. 多光谱屈光地形图在低度屈光不正儿童中的可重复性和一致性. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022,43(5):772–780.
[17] Yao L, Qi LS, Wang XF, et al. Refractive change and incidence of myopia among A group of highly selected senior high school students in China: a prospective study in an aviation cadet prerecruitment class. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(5):1344–1352.
[18] Yam JC, Jiang YN, Tang SM, et al. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control. *Ophthalmology*, 2019,126(1):113–124.
[19] Hiraoka T. Myopia control with orthokeratology: a review. *Eye Contact Lens*, 2022,48(3):100–104.
[20] Bullimore MA, Johnson LA. Overnight orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye*, 2020,43(4):322–332.
[21] González-Méjome JM, Carracedo G, Lopes-Ferreira D, et al. Stabilization in early adult-onset myopia with corneal refractive therapy. *Cont Lens Anterior Eye*, 2016,39(1):72–77.
[22] 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.
[23] VanderVeen DK, Kraker RT, Pineles SL, et al. Use of orthokeratology for the prevention of myopic progression in children: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology*, 2019,126(4):623–636.
[24] Jakobsen TM, Møller F. Control of myopia using orthokeratology lenses in Scandinavian children aged 6 to 12 years. Eighteen-month data

from the Danish Randomized Study: clinical study Of Near-sightedness; Treatment with Orthokeratology Lenses (CONTROL study). *Acta Ophthalmol*, 2022,100(2):175-182.

[25] Lawrenson JG, Shah R, Huntjens B, et al. Interventions for myopia control in children: a living systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023,2(2):CD014758.

[26] 唐文婷, 李佳倩, 李世贝, 等. 减小后光学区直径角膜塑形镜矫治近视的临床观察. *国际眼科杂志*, 2022,22(8):1357-1360.

[27] Guo BY, Cheung SW, Kojima R, et al. One-year results of the Variation of Orthokeratology Lens Treatment Zone (VOLTZ) Study: a prospective randomised clinical trial. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2021,41(4):702-714.

[28] Li X, Huang YY, Zhang JL, et al. Treatment zone decentration promotes retinal reshaping in Chinese myopic children wearing orthokeratology lenses. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2022, 42 (5): 1124-1132.

[29] 郭玉娟, 杜玉芹, 周跃华. 配戴角膜塑形镜后光学治疗区偏心对视网膜离焦量的影响. *国际眼科杂志*, 2023,23(10):1638-1642.

[30] Cheung SW, Boost MV, Cho P. Pre-treatment observation of axial elongation for evidence-based selection of children in Hong Kong for myopia control. *Cont Lens Anterior Eye*, 2019,42(4):392-398.

[31] Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Long-term efficacy of orthokeratology contact lens wear in controlling the progression of childhood myopia. *Curr Eye Res*, 2017,42(5):713-720.

[32] Meng Z, Shuo G, Guohu D, et al. Difference in the effect of orthokeratology on slowing teen myopia with different years of follow-up. *J Fr Ophthalmol*, 2022,45(7):718-727.

[33] Anstice NS, Phillips JR. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology*, 2011,118(6):1152-1161.

[34] Ruiz-Pomeda A, Pérez-Sánchez B, Valls I, et al. MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018,256(5):1011-1021.

[35] Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, et al. A 3-year randomized clinical trial of MiSight lenses for myopia control. *Optom Vis Sci*, 2019,96(8):556-567.

[36] Walline JJ, Walker MK, Mutti DO, et al. Effect of high add power, medium add power, or single-vision contact lenses on myopia progression in children: the BLINK randomized clinical trial. *JAMA*, 2020,324(6):571-580.

[37] Lam CSY, Tang WC, Tse DYY, et al. Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*, 2014,98(1):40-45.

[38] Sankaridurg P, Bakaraju RC, Naduvilath T, et al. Myopia control with novel central and peripheral plus contact lenses and extended depth of focus contact lenses: 2 year results from a randomised clinical trial. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2019,39(4):294-307.

[39] Sankaridurg P, Holden B, Smith E 3rd, et al. Decrease in rate of myopia progression with a contact lens designed to reduce relative peripheral hyperopia: one-year results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(13):9362-9367.

[40] Pauné J, Morales H, Armengol J, et al. Myopia control with a novel peripheral gradient softlens and orthokeratology: a 2-year clinical trial. *Biomed Res Int*, 2015,2015:507572.

[41] Turnbull PRK, Munro OJ, Phillips JR. Contact lens methods for clinical myopia control. *Optom Vis Sci*, 2016,93(9):1120-1126.

[42] Lam CSY, Tang WC, Tse DYY, et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104 (3): 363-368.

[43] Lam CS, Tang WC, Lee PH, et al. Myopia control effect of defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lens in Chinese children: results of a 3-year follow-up study. *Br J Ophthalmol*, 2022,106(8):1110-1114.

[44] Smith Ii EL, Arumugam B, Hung LF, et al. Eccentricity-dependent effects of simultaneous competing defocus on emmetropization in infant rhesus monkeys. *Vision Res*, 2020,177:32-40.

[45] Huang J, Hung LF, Ramamirtham R, et al. Effects of form deprivation on peripheral refractions and ocular shape in infant rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009,50(9):4033-4044.

[46] Atchison DA, Li SM, Li H, et al. Relative peripheral hyperopia does not predict development and progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(10):6162-6170.

[47] Schaeffel F, Feldkaemper M. Animal models in myopia research. *Clin Exp Optom*, 2015,98(6):507-517.

[48] Fischer AJ, Ritchey ER, Scott MA, et al. Bullwhip neurons in the retina regulate the size and shape of the eye. *Dev Biol*, 2008,317(1):196-212.

[49] Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*, 2004,43(4):447-468.

[50] Yan TT, Xiong WW, Huang FR, et al. Daily injection but not continuous infusion of apomorphine inhibits form-deprivation myopia in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(4):2475-2485.

[51] 凌颖, 毕爱玲, 毕宏生. 内在光敏性视网膜神经节细胞研究现状与展望. *国际眼科杂志*, 2023,23(10):1648-1652.

[52] Jiang XY, Pardue MT, Mori K, et al. Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021,118(22):e2018840118.

[53] Brown DM, Mazade R, Clarkson-Townsend D, et al. Candidate pathways for retina to scleral signaling in refractive eye growth. *Exp Eye Res*, 2022,219:109071.

[54] Tkatchenko TV, Troilo D, Benavente-Perez A, et al. Gene expression in response to optical defocus of opposite signs reveals bidirectional mechanism of visually guided eye growth. *PLoS Biol*, 2018, 16(10):e2006021.

[55] Karouta C, Kucharski R, Hardy K, et al. Transcriptome-based insights into gene networkscontrolling myopia prevention. *FASEB J*, 2021,35(9):e21846.

[56] Loertscher M, Backhouse S, Phillips JR. Multifocal orthokeratology versus conventional orthokeratology for myopia control: a paired-eye study. *J Clin Med*, 2021,10(3):447.

[57] Tan Q, Ng AL, Choy BN, et al. One-year results of 0.01% atropine with orthokeratology (AOK) study: a randomised clinical trial. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020,40(5):557-566.

[58] Tan Q, Ng AL, Cheng GP, et al. Combined 0.01% atropine with orthokeratology in childhood myopia control (AOK) study: a 2-year randomized clinical trial. *Cont Lens Anterior Eye*, 2023,46(1):101723.

[59] Nucci P, Lembo A, Schiavetti I, et al. A comparison of myopia control in European children and adolescents with defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacles, atropine, and combined DIMS/atropine. *PLoS One*, 2023,18(2):e0281816.

[60] Huang Z, Chen XF, He T, et al. Synergistic effects of defocus-incorporated multiple segments and atropine in slowing the progression of myopia. *Sci Rep*, 2022,12(1):22311.

[61] Chen Z, Zhou JQ, Xue F, et al. Two-year add-on effect of using low concentration atropine in poor responders of orthokeratology in myopic children. *Br J Ophthalmol*, 2022,106(8):1069-1072.

[62] Jones JH, Mutti DO, Jones-Jordan LA, et al. Effect of combining 0.01% atropine with soft multifocal contact lenses on myopia progression in children. *Optom Vis Sci*, 2022,99(5):434-442.