

近视发展预测模型相关研究进展

邵明, 张鹏

引用: 邵明, 张鹏. 近视发展预测模型相关研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 917-920.

作者单位: (710018) 中国陕西省西安市第三医院 西北大学附属医院

作者简介: 邵明, 毕业于西安医学院, 本科, 眼视光师, 研究方向: 青少年近视、弱视。

通讯作者: 张鹏, 毕业于第四军医大学, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. zhangpengfmmu@163.com

收稿日期: 2023-09-14 修回日期: 2024-04-23

摘要

近视是导致视觉障碍的重要原因之一, 随着全球范围内近视患病率的迅速攀升, 近视已成为全球重大公共卫生问题。由于近视呈低龄化趋势, 准确预测近视的发生及进展有助于对近视高危人群和儿童青少年近视患者进行有针对性的干预, 以延缓近视的发生或减缓近视进展程度。近些年来, 基于基线期眼部生物测量数据、屈光状态、环境因素、遗传因素、生活行为方式等循证医学证据制定的多种近视预测模型陆续被建立。基因-环境相互作用在近视病因学中的作用已被证实, 随着基因学研究手段的不断创新, 未来具有更高预测效能的特异性基因也将被应用于近视发展的预测及防控。文章对这些近视发展预测模型的内容、实用性、研究进展等进行了综述, 以期对儿童青少年近视的防控提供参考依据和指导。

关键词: 近视; 预测; 等效球镜度; 生物测量

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.15

Research progress on prediction models for myopia development

Shao Ming, Zhang Peng

Xi'an No.3 Hospital; the Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710018, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Zhang Peng. Xi'an No. 3 Hospital; the Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710018, Shaanxi Province, China. zhangpengfmmu@163.com

Received: 2023-09-14 Accepted: 2024-04-23

Abstract

Myopia is one of the leading causes of visual impairment and has become a major global public health concern with the rapidly increasing prevalence worldwide. Due to the trend of myopia towards younger age groups, accurate prediction of the occurrence and progression of myopia could help to provide targeted interventions for high-risk population and myopia patients in children and

adolescents, in order to delay myopia onset or slow myopia progression. In recent years, various myopia prediction models have been built based on evidence-based medicine such as baseline ocular biometric data, refractive status, environment factors, genetic factors, and lifestyle have been established. The interaction of genetic and environmental effects on etiology of myopia have been established, with the continuous innovation of genetic research methods, specific genes with higher predictive power in the future will also be applied in the prediction, prevention and control of myopia. This article summarize the content, performance and research progress of myopia prediction models, which could serve as a useful reference and guidance for the prevention and control of myopia in children and adolescents.

• KEYWORDS: myopia; prediction; spherical equivalent; biometry

Citation: Shao M, Zhang P. Research progress on prediction models for myopia development. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(6): 917-920.

0 引言

近视为常见眼病, 虽然患者可借助框架眼镜、角膜接触镜等光学透镜使外界平行光线经过屈光系统的折射后聚焦于视网膜^[1]。但近视仍会给患者的学习、工作以及生活带来不便。而高度近视或病理性近视可因其继发的视网膜脱离、黄斑新生血管、脉络膜视网膜萎缩、青光眼等导致患者视力永久丧失。由于近视患病率在全球范围内不断上升, 近视尤其是高度近视不仅影响患者的生活质量、增加其他致盲性眼病的患病风险等, 且已被多国政府视为重大公共卫生问题, 因为东亚地区的教育压力大和户外时间有限, 所以该地区儿童及青少年人群中近视的患病率明显高于全球其他地区^[2]。如对中国东部地区某市 8 个乡镇 16 所学校 4 800 名在校学生进行的流行病学调查显示, 处于幼儿园阶段的学龄前儿童 ($n=381$) 的近视人数为 44 人, 患病率为 12%, 而在二年级 ($n=366$)、五年级 ($n=376$)、十年级 ($n=383$) 及更高年级的学生中, 近视人数分别为 117、275、344 人, 近视的患病率分别为 32%、69% 及 90%。在四年级及更低年级的学生中, 高度近视的患病率相对较低 ($<1.5%$), 而在五至七年级、八至九年级以及十至十二年级的学生中, 高度近视的患病率分别为 4%、7%、13%–15% 和 $>20%$ ^[3]。

根据目前的近视流行趋势, 预计到 2050 年, 全球将有 4.76 亿近视患者和 9.38 亿高度近视患者^[4]。由于近视的发生及进展主要见于儿童青少年阶段, 且已有研究证实, 年龄较小的近视儿童近视进展幅度较快, 也更容易发展为高度近视或病理性近视^[5]。因此, 在儿童青少年阶段对近视的发生及进展进行精准预测, 将有助于对近视高危人群

即儿童青少年近视患者进行有针对性的干预,以抑制近视的发生或发展成为高度近视。有关近视危险因素的研究较多,而目前已被证实可导致近视发生或进展的因素包括眼轴长度、玻璃体腔深度、晶状体厚度、种族、阅读时间等^[6-7]。

1 基于眼球生物测量数据及屈光状态的预测

1.1 基于眼球生物测量数据的预测

由于眼球相关生物测量数据及屈光度客观且相对易于获取,因此,目前在临床上最常用以此作为近视预测的主要指标。Groot等^[8]研究证实,胎龄为38周的婴儿平均眼轴长度为16.2 mm,3岁儿童的平均眼轴长度可达21.8 mm。即眼轴长度在3岁前生长最为迅速。而自3岁后眼轴生长变缓,至6岁时平均眼轴长度为22.39 mm,而至10-12岁时眼轴长度趋于稳定,此时平均眼轴长度为23.32 mm^[9]。

角膜曲率半径是指角膜前表面曲率中心所在的半径长度,是衡量角膜曲度的重要指标,其在儿童及青少年阶段的各个年龄层次也存在较大差异。研究显示,0-3岁婴儿的角膜曲率半径为7.8-8.2 mm,3-6岁的幼儿为7.6-8.0 mm,6-10岁的儿童则为7.4-7.8 mm。眼轴长度及角膜曲率半径对于预测近视的发生及进展方面的研究由来已久^[10]。如Grosvenor^[10]于1988年即提出较高的眼轴长度/角膜曲率半径比值是近视进展的危险因素。此后,Grosvenor等^[11]在总结了其他的研究结果之后认为,正视眼的眼轴长度/角膜曲率半径约为3.0。对于尚处于身体发育阶段的儿童青少年而言,若眼轴长度/角膜曲率半径大于3.0,则说明其发生近视的风险较高。He等^[12]对14 127名4-18岁中国儿童青少年进行的研究表明,中国儿童青少年的眼轴较其他种族同年龄儿童青少年偏长,且男性眼轴长度长于女性。因此,该研究组认为,对于中国儿童青少年而言,存在年龄特异性及性别特异性,眼轴长度、眼轴/角膜曲率半径有助于近视高风险人群的筛查,而眼轴/角膜曲率半径可更为准确地预测近视的发生风险。

1.2 基于基线期等效球镜度的预测

除眼轴及角膜曲率半径等眼部生物测量数据外,基线期等效球镜度即在临床试验或研究中已通过筛选加入研究但未开始用药治疗时期的患者的球镜度+1/2柱镜度,也被认为可用于预测近视的发生及进展。Matsumura等^[13]在新加坡针对7-9岁学龄儿童进行的近视危险因素队列研究显示(Sharable Content Object Reference Model, SCORM),若在第1 a近视的进展较为缓慢(等效球镜度进展小于-0.50 D),则其后的2 a内近视进展也较慢(每年等效球镜度进展约-0.41±0.33 D)。若在第1 a近视进展较为迅速(等效球镜度进展大于-1.25 D),则其后2 a内近视的进展速度也较快(等效球镜度进展每年大于-0.82±0.30 D)。基于第1 a近视进展程度、基线期等效球镜度以及近视发病年龄构建的近视预测模型 AUC 分别为0.77、0.70和0.66。即对于7-9岁学龄儿童而言,第1 a的近视进展程度可预测其在其后2 a的近视进展状况。

而对中国安阳市2 835名小学生进行的为期5 a的观察研究显示,基线期等效球镜度大于+2.00 D的儿童5 a近视发生率最低,仅为4.4%。而基线期等效球镜度为0--0.50 D的儿童5 a近视发生率上升至92.0%。而对不同年级学生的平均等效球镜度进行的研究显示,平均等效球镜度可自一年级的0.94±1.03 D下降至六年级的-1.37±2.08 D。其中,三至四年级学生的平均等效球镜度

下降幅度最大,为-0.59 D。作者据此认为,针对儿童近视所采取的防控措施应在小学一、二年级时进行实施^[14]。

人眼屈光不正包括近视、远视和散光,近视、远视通常使用球镜矫正,散光则用柱镜矫正,等效球镜度可以简单理解为球镜度+1/2柱镜度。Zadnik等^[15]针对551名学龄儿童进行的美国Orinda近视跟踪研究显示,基线期等效球镜度是预测青少年近视发生的关键指标,其分割点为+0.75 D,若三年级学生的远视度少于+0.75 D,则其发生近视的敏感性为86.7%、特异性为73.3%。此后,Zadnik等^[16]在种族和屈光不正协作纵向调查研究(Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error, CLEERE)中对4 512名不同种族、尚未近视的学龄儿童就近视危险因素进行了分析。他们发现,基线等效球镜度、父母近视、眼轴长度、角膜屈光力、晶状体屈光力、调节集合/调节比值(AC/A比值)、水平/垂直散光度以及视力与近视的发生有关。基于这8项危险因素构建多因素预测模型以及对其进行的交叉验证分析表明,该近视预测模型的受试者工作曲线(ROC)下面积(AUC)为0.87-0.93,而仅使用等效球镜度作为预测指标时,该预测模型的AUC仅下降0.01或0.02,即等效球镜度是预测近视发生与否的核心指标。

Ma等^[17]对上海宝山地区1 856名学生就基线期眼轴长度、眼轴长度/角膜曲率半径以及等效球镜度与近视发生的相关性所进行的研究显示,分别以眼轴长度、角膜曲率半径以及等效球镜度建立4 a近视预测模型的AUC分别为0.585、0.740、0.839。与单独使用基线等效球镜度作为预测指标相比,综合纳入基线期眼轴长度、角膜曲率半径、等效球镜度、年龄、性别和父母近视状况构建近视预测模型后,AUC仅增加0.022。即单一的基线期等效球镜度即可有效预测近视的发生。

以上研究表明,虽然基线期眼轴长度、角膜曲率半径与近视的发生及进展有关,但基线期等效球镜度是预测近视发生的最佳指标,且等效球镜度在第1 a的变化可作为预测其后2 a近视进展的指标。

2 基于环境因素的预测

环境因素如长时间阅读、长时间注视电子产品、户外活动时间短等一直被认为是近视发生或进展的危险因素。如Luo等^[18]就新型冠状病毒(COVID-19)大流行期间中国在校学生近视进展情况进行的研究表明,受疫情影响,学生户外活动时间显著减少、近距离用眼(使用电子产品)时间延长,其平均等效球镜度较疫情前显著增加($P < 0.00001$),但平均眼轴长度并无显著差异($P = 0.22$)。Xiong等^[19]对户外活动时间与近视防控相关的研究所进行的荟萃分析表明,增加户外活动时间可以有效预防近视发生,但并不能有效减缓近视的进展。Williams等^[20]对1994-1996年间出生、平均年龄为16.3岁的1 991名英国双胞胎进行的调查研究显示,若以多元线性回归模型判断环境因素与近视的相关性,则母亲教育程度($OR = 1.33$)、生育期治疗($OR = 0.63$)、夏季分娩($OR = 1.93$)以及玩电脑游戏时长($OR = 1.03$)与近视发生或进展相关。

Jones等^[21]于1989-2001年间对514名美国学龄儿童(其中的111名在研究过程中发生近视)就父母近视、户外活动时间在近视预测中的作用进行的研究显示,尚未近视者的平均每周户外时间为11.65±6.97 h,近视患者为7.98±6.54 h($P < 0.001$)。若以MUC数值评价近视预

测模型的可行性,则户外活动和父母近视可作为近视预测指标(MUC=0.75)。在此项研究中,若以等效球镜、眼轴长度和角膜屈光力构建近视预测模型,则MUC为0.87。而在此基础上加入父母近视和户外活动时长构建预测模型,则MUC提升至0.90。

此外,一项针对澳大利亚2103名学龄儿童进行的长达5-6a的调查研究表明,尽管基线年龄为6岁组的近视者与未近视者的户外活动时间存在显著统计学差异(16.3 vs 21.0 h, $P < 0.0001$)。但以近视危险因素相关的MUC进行考量,基线等效球镜度(AUC=0.84)是预测近视发生的首要指标,而户外活动时间(AUC=0.64)、近距离用眼(AUC=0.61)、父母近视(AUC=0.65)和种族(AUC=0.67)也可作为近视预测指标。若在基线期等效球镜度的基础上加上户外活动时间及父母近视状况构建预测模型,该MUC也仅由0.84提升至0.86。而对于基线年龄为12岁组而言,基线等效球镜度(AUC=0.89)仍是预测近视发生的首要指标,户外活动时间(AUC=0.58)及种族(AUC=0.65)仍可作为近视预测指标。但在基线期等效球镜度的基础上加入户外活动时间后,MUC并未提高(MUC=0.88)^[22]。

3 基于遗传信息的预测

近视患病率在不同种族间存在显著差异,如与白色人种相比,亚洲尤其是东亚地区的日本、中国以及韩国的近视患病率居高不下^[23]。

由于不同人种的基因存在些许差异,因此,基因在近视发生及进展中的作用也备受关注。此外,近视还具有遗传倾向,Ip等^[24]对澳大利亚2353名12岁在校学生进行的研究显示,父母无近视、父母一人近视、父母均近视,则其子女近视患病率分别为7.6%、14.9%及43.6%。

这些证据均表明,遗传因素与近视的发生及进展密切相关。Yang等^[25]对24个高度近视家庭进行的全外显子测序表明,5个基因、10个位点与早发性高度近视有关。对全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)进行的荟萃分析显示,有336个新发现的基因位点与屈光不正有关,这使得18.4%的近视可归因于遗传因素^[26]。

虽然越来越多的基因或位点被证实与近视的发生及进展有关,但如前所述,多项研究已证实遗传因素并非近视预测中的核心指标。如Chen等^[27]对1063双胞胎就遗传因素[父母近视以及全基因组显著单核苷酸多态性(SNPs)]和环境因素(近距离用眼、户外活动)在预测近视发生中的作用进行了分析。该研究涉及5个预测模型:模型1由年龄、年龄平方和性别构建;模型2由年龄、年龄平方、性别、父母等效球镜度、户外活动时间和近距离用眼时间构建;模型3由年龄、年龄平方、性别、遗传风险评分(genetic risk score, GRS)、户外活动时间和近距离用眼时间构建;模型4由年龄、年龄平方、性别和父母等效球镜度构建;模型5由年龄、年龄平方、性别和GRS构建。结果表明,模型1对18岁时高度近视的发生有较好的预测效果(AUC=0.95),而添加GRS数据并未显著改善该模型的性能。综合考量上述5个预测模型的性能,作者认为依据多次访视所获得的年龄特异性等效球镜度联合性别信息即可准确预测近视的发生。

尽管近年来近视患病率的快速增长主要被归因于环境因素,如学龄儿童户外活动时间不足以及近距离用眼时

间过长,但大量研究已证实近视是由遗传因素和后天因素(环境和生活方式)共同作用所致。目前的研究虽不支持遗传因素在近视预测中的核心作用,但近视为基因-环境相互作用所致的观点已成为主流^[28]。随着分子生物学技术的不断发展,通过基因调控近视发生及进展的机制也将被阐明,对近视易感基因的调控也可能成为未来抑制近视发生或进展的治疗策略。

4 小结

由于儿童及青少年近视患病率不断攀升,准确预测近视的发生及进展对于提早对近视高危人群或已发生近视者进行有效干预极为重要。这些措施包括增加户外活动时间、减少近距离用眼时间、使用低浓度阿托品滴眼液点眼以及配戴角膜塑形镜等^[29]。此外,流行病学研究发现高糖饮食也是导致近视发生发展的原因之一^[30]。而随着交联技术的发展,巩膜交联技术在控制近视发展中的潜在应用价值也日渐受到关注和重视,这些研究为近视发展的控制提供了重要思路^[31]。由于近视为环境因素及遗传因素共同作用所致,且不同个体、家庭以及种族的近视致病因素各有不同,虽然大量研究已证实基线期等效球镜度是近视预测的主要指标,但眼科工作者必须知晓该等效球镜度必须在睫状肌麻痹状态下获得,且为年龄特异性,即目前我们所谓的针对不同儿童年龄阶段的“远视储备值”^[32]。由于近视的发病机制复杂,在近视预测模型中除纳入年龄特异性等效球镜度、眼轴长度、眼轴长度/角膜曲率半径等眼部客观性测量数值外,增加遗传因素(父母近视状况、易感基因等)、户外活动时间、近距离用眼情况、性别等指标,可有效提高近视预测模型的预测效能。随着基因学研究手段的创新,未来具有更高预测效能的特异性基因也可能被发现。对于近视预测模型的建立也必然会随着近视相关研究的深入而与时俱进。

参考文献

- [1] 李松玉, 杨迎新, 杨潮, 等. 不同浓度阿托品滴眼液控制儿童青少年近视进展的Meta分析. 国际眼科杂志, 2023, 23(1): 96-102.
- [2] 晏鑫, 亢泽峰, 李书娇, 等. 高度近视眼底形态学研究进展. 国际眼科杂志, 2023, 23(2): 212-216.
- [3] Wang JY, Ying GS, Fu XJ, et al. Prevalence of myopia and vision impairment in school students in Eastern China. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1): 2.
- [4] Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. Ophthalmology, 2016, 123(5): 1036-1042.
- [5] Sanz Diez P, Yang LH, Lu MX, et al. Growth curves of myopia-related parameters to clinically monitor the refractive development in Chinese schoolchildren. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(5): 1045-1053.
- [6] Mojarrad NG, Plotnikov D, Williams C, et al. Association Between Polygenic Risk Score and Risk of Myopia. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(1): 7-13.
- [7] Saw SM, Tong L, Chua WH, et al. Incidence and progression of myopia in Singaporean school children. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(1): 51.
- [8] Groot ALW, Lissenberg-Witte BI, van Rijn LJ, et al. Meta-analysis of ocular axial length in newborns and infants up to 3 years of age. Surv Ophthalmol, 2022, 67(2): 342-352.
- [9] Guo XX, Fu M, Ding XH, et al. Significant axial elongation with minimal change in refraction in 3- to 6-year-old Chinese preschoolers. Ophthalmology, 2017, 124(12): 1826-1838.
- [10] Grosvenor T. High axial length/corneal radius ratio as a risk factor

in the development of myopia. *Optom Vis Sci*, 1988,65(9):689-696.

[11] Grosvenor T, Goss DA. Role of the Cornea in emmetropia and myopia. *Optom Vis Sci*, 1998,75(2):132-145.

[12] He XG, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. Normative data and percentile curves for axial length and axial length/corneal curvature in Chinese children and adolescents aged 4-18 years. *Br J Ophthalmol*, 2023,107(2):167-175.

[13] Matsumura S, Lanca C, Htoon HM, et al. Annual myopia progression and subsequent 2-year myopia progression in Singaporean children. *Trans Vis Sci Tech*, 2020,9(13):12.

[14] Li SM, Wei SF, Atchison DA, et al. Annual incidences and progressions of myopia and high myopia in Chinese schoolchildren based on a 5-year cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(1):8.

[15] Zadnik K, Mutti DO, Friedman NE, et al. Ocular predictors of the onset of juvenile myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999,40(9):1936-1943.

[16] Zadnik K, Sinnott LT, Cotter SA, et al. Prediction of Juvenile-Onset Myopia. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(6):683-689.

[17] Ma YY, Zou HD, Lin SL, et al. Cohort study with 4-year follow-up of myopia and refractive parameters in primary schoolchildren in Baoshan District, Shanghai. *Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 46(8):861-872.

[18] Luo ZF, Guo CY, Yang XY, et al. Comparison of myopia progression among Chinese schoolchildren before and during COVID-19 pandemic: a meta-analysis. *Int Ophthalmol*, 2023,43(10):3911-3921.

[19] Xiong SY, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(6):551-566.

[20] Williams KM, Krapohl E, Yonova-Doing E, et al. Early life factors for myopia in the British Twins Early Development Study. *Br J Ophthalmol*, 2019,103(8):1078-1084.

[21] Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, et al. Parental history of myopia,

sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007,48(8):3524-3532.

[22] French AN, Morgan IG, Mitchell P, et al. Risk factors for incident myopia in Australian schoolchildren. *Ophthalmology*, 2013, 120(10):2100-2108.

[23] Rong SS, Chen LJ, Pang CP. Myopia genetics—the Asia-Pacific perspective. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2016,5(4):236-244.

[24] Ip JM, Huynh SC, Robaei D, et al. Ethnic differences in the impact of parental myopia: findings from a population-based study of 12-year-old Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(6):2520.

[25] Yang ET, Yu JF, Liu X, et al. Familial whole exome sequencing study of 30 families with early-onset high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(5):10.

[26] Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. *Nat Genet*, 2020, 52:401-407.

[27] Chen YX, Han XT, Guo XB, et al. Contribution of genome-wide significant single nucleotide polymorphisms in myopia prediction. *Ophthalmology*, 2019,126(12):1607-1614.

[28] Wang YM, Lu SY, Zhang XJ, et al. Myopia genetics and heredity. *Children*, 2022,9(3):382.

[29] 夏飞, 吴良成. 儿童近视防控干预方法的研究进展. *国际眼科杂志*, 2016,16(7):1298-1301.

[30] 王轶凡, 张莲, 解孝锋, 等. 高糖饮食与近视发生发展关系研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(8):1333-1337.

[31] 曹宇, 苗泽群, 王凯, 等. 关注交联技术的发展及巩膜交联技术在控制近视发展中的潜在应用价值. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2023,13(2):65-69.

[32] 阿依努·努拉厚, 赵勇, 郭宁, 等. 新疆叶城县维吾尔族6~12岁儿童的近视及远视储备现况. *国际眼科杂志*, 2023, 23(6):986-990.