

干眼的治疗现状

孙倩娜, 邓新国

作者单位:(510060)中国广东省广州市,中山大学中山眼科中心
中山大学眼科学国家重点实验室

作者简介:孙倩娜,女,硕士研究生,眼科学专业。

通讯作者:邓新国,男,副研究员,硕士研究生导师. dengxg61@163.net

收稿日期:2009-04-08 修回日期:2009-07-22

Management status of dry eye disease

Qian-Na Sun, Xin-Guo Deng

The State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Correspondence to: Xin-Guo Deng, the State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China. dengxg61@163.net

Received:2009-04-08 Accepted:2009-07-22

Abstract

• Dry eye disease is one of the most common chronic ocular surface diseases, and the incidence rate increases year by year. This article reviews management status of dry eye by application of artificial tear, corticosteroid, cyclosporine A, lacrimal ductule embolotherapy, submaxillary gland transplantation, Chinese medicine and so on.

• KEYWORDS: dry eye disease; artificial tear; cyclosporine A; embolotherapy

Sun QN, Deng XG. Management status of dry eye disease. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2009;9(9):1730-1733

摘要

干眼是一种临床常见的慢性眼表疾病,发病率逐年增加。我们综述了应用人工泪液、皮质类固醇、环孢霉素 A、泪小管填塞术、颌下腺移植术和中医药等方面治疗干眼的现状。

关键词:干眼;人工泪液;环孢霉素 A;栓塞治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2009.09.031

孙倩娜,邓新国.干眼的治疗现状.国际眼科杂志 2009;9(9):1730-1733

0 引言

干眼是一种在临床上常见的慢性眼表疾病。近年来,随着电脑电视的普及和环境污染的加重,患干眼的人越来越多。加拿大^[1]对 13 517 人进行问卷调查,干眼的发生

率为 28.7%;美国的调查显示,在 65~84 岁的人群中,干眼的发病率为 14.6%,即 430 万的人患干眼^[2]。虽然我国至今仍未对干眼进行详细的流行病学调查,估计我国干眼的发病率不会低于欧美国家^[3]。干眼临床表现呈现多样性^[4],发病机制还不甚清楚,最近研究报道,与眼结膜和泪腺的免疫性炎症密切相关^[5]。目前,对干眼的诊断,应依据临床症状,并结合临床检查进行诊断,最常用的临床检查方法包括荧光素染色、泪膜破裂时间(break up time, BUT)和基础泪液分泌(Schirmer I Test, SIT)。

1 干眼的治疗

干眼的治疗原则主要是去除病因,改善眼表和泪腺的炎症,恢复泪膜的结构和功能。干眼为慢性病,虽然经抗干眼治疗,有些患者的症状和体征可暂时缓解,但一旦停用滴眼液,干眼的症状和体征又出现。因此,干眼患者需长期进行治疗。经过充分注意和适当治疗,维持相当程度的舒适度和减少干眼引起的角膜进一步损害是可能的^[6]。

1.1 消除诱因 减少过度用眼,应少看电视、少用电脑;少接触空调及烟尘环境等干眼症诱因^[7];治疗睑缘炎、结膜炎等。

1.2 泪液替代治疗 人工泪液和润滑剂是目前临床上最常应用的局部药物。人工泪液替代治疗可改善眼表润滑和增加眼表湿度,延长 BUT,改善患者不适症状。当前使用的人工泪液的主要成份有:甲基纤维素、羟丙基纤维素、玻璃酸钠、右旋糖酐-70、聚乙烯醇等。剂型有溶液、凝胶和软膏 3 种^[8]。单只包装的滴眼液不含防腐剂,大只包装的滴眼液一般均含有防腐剂,因长期使用含防腐剂的滴眼液,可破坏结膜的杯状细胞^[9],使干眼症状加重。故每天需使用 4 次以上人工泪液的患者,应使用不含防腐剂的人工泪液。每天滴眼液的使用次数不应超过 6 次,因为过频的滴用眼药水会将正常的泪膜冲走,加速泪液的蒸发。

1.3 皮质类固醇和环孢霉素 A 皮质类固醇抑制炎症细胞因子和趋化因子的产生,减少黏附分子(如 ICAM-1)的表达,刺激淋巴细胞凋亡。局部应用皮质类固醇起效迅速,能明显改善严重干眼症状和体征,但因其可引起眼压升高等严重的副作用,因此,只适用于短期冲击治疗。若需长期应用,应在医师指导下严格用药,定期进行眼压测量。环孢霉素 A(cyclosporine A, CsA)是免疫抑制药,其作用主要是抑制 T 诱导细胞辅助巨噬细胞产生白介素-1(IL-1),并抑制 T 辅助细胞表达 IL-1 受体,从而阻碍白介素-2(IL-2)和 r-干扰素(IFN-r)等淋巴因子的生成和释放。眼科医师将其用于中重度干眼的试验治疗,取得了满意的临床效果^[10]。局部给予低浓度(0.5~1.0g/L)的 CsA 治疗 3~6mo 后,免疫激活标记物 HLA-DR 表达明显减少,CD₄₀ 和 CD₄₀ 配体、CD₈ 阳性淋巴细胞减少^[11],杯状细胞密度增加;与其他促进泪液生成药物相比较,CsA 明显减轻干眼患者眼表面及泪腺的炎症,减少角膜荧光素着色

色点,改善泪液分泌功能,并减轻视物模糊、异物感、眼痒等症。CsA 安全性好,无眼表和全身的毒副作用,疗效明显,是最近第一个被 FDA 批准用于治疗干眼的处方药。但环孢霉素 A 滴眼液需用蓖麻油配制,有些患者局部应用会出现明显的局部刺激症状,出现眼睑肿胀、结膜充血和眼痛等,应引起重视。

1.4 促进泪液分泌药物 从理论上讲,如能增加环核苷酸(cAMP 或 cGMP)水平的药物一般可促进泪液的分泌^[12],因为,核苷酸 UTP 和 ATP 可通过结膜杯状细胞上的 P₂Y₂ 受体刺激杯状细胞分泌粘蛋白。口服必嗽平、盐酸匹罗卡品等可以促进部分患者泪液的分泌。但许多临床研究表明盐酸匹罗卡品对干眼症状的改善比干眼更为明显。此外,局部应用 Gefarnate 可增加结膜杯状细胞的数量及其分泌到结膜的粘蛋白含量,从而减轻干眼的炎症和不适^[13]。

1.5 非甾体抗炎药 现在认为丝状角膜炎是干眼的并发症之一,其特征是角膜上皮层附着有变性的上皮细胞和黏液构成的细丝,导致患者视物困难、异物感和疼痛。局部应用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 1g/L 双氯芬酸钠滴眼液治疗干眼引起的丝状角膜炎已取得满意效果^[14]。安贺拉是一种新型 NSAIDs,具有较强的抗过敏及抗炎作用,可减轻结膜充血,减少黏液丝状物,陈剑等^[15]将干眼的动物模型予以安贺拉治疗,发现 BUT、玫瑰红染色等都有明显改善。

1.6 抗生素 主要用于蒸发过强干眼的治疗。四环素类药物通过抑制 IL-1 等细胞因子及 MMP-1, MMP-3 等酶的形成来治疗眼表疾病^[16]。四环素类药物的全身应用已得到很好的证实,它可有效治疗眼睑疾病,对睑板腺分泌物增加和 BUT 都有改善^[17]。四环素 250mg 口服,4 次/d;或强力霉素 50mg 口服,2 次/d。8 岁以下儿童、孕妇及哺乳期妇女慎用。米诺霉素 100mg 口服,1~2 次/d,副作用可引起面部色素沉着,应避免长期应用。全身应用抗生素治疗至少需 1~2mo,通常患者需用药 3mo 以上;若超过 2mo 无明显改善,则应停药。

1.7 性激素 近年来,性激素在干眼治疗中的作用逐渐引起人们的重视,被认为是干眼患者新的治疗方法。对于雄激素水平降低的非 sjögren 综合征的干眼患者,因其睾酮的生物利用度下降所致。雄激素可维持泪腺和睑板腺的正常功能,可以增加泪腺组织中 TGF-β1 的 mRNA 的水平,以及促进 TGF-β1 蛋白的聚集,TGF-β1 量的增加能促进泪液主要抗体 IgA 的分泌量,还可下调免疫细胞的免疫活性,促进蛋白质的合成,对某些分泌过程有放大作用。此外,雄激素还具有抑制泪腺炎症的能力,泪腺炎症导致泪液分泌减少,干眼形成^[18]。在 sjögren 综合征动物模型,全身给予雄激素治疗可减少泪腺淋巴细胞浸润,改善泪腺的功能^[19]。另外有研究发现绝经后妇女干眼的发病率明显升高,因而推测干眼的发生可能与雌激素水平的降低有关。刘香琼等^[20]对 78 例围绝经期妇女干眼患者随机分组,给予激素替代疗法和常规疗法对比后发现:应用雌激素治疗组的基础泪液分泌及泪膜稳定性均有明显的改善,且自觉症状缓解的时间明显缩短。由于雌激素可能升高绝经后妇女乳腺癌的发病率,所以采用雌激素

治疗干眼的前景仍有待进一步评估。亦有学者指出,绝经后妇女应用雌激素替代疗法,并没有防止干眼的发生^[21]。总的来说,性激素水平在干眼病程中的具体作用机制至今尚不十分明确,因此,应用性激素治疗干眼目前在临床上尚未推广应用。

1.8 营养剂 维生素 A 缺乏可使泪腺腺体萎缩,黏膜上皮损害,杯状细胞减少或消失,导致干眼。利用维生素 A 治疗由于其缺乏所造成的干眼已达成共识,但是维生素 A 的水溶性和稳定性方面的问题妨碍了其在人工泪液方面的应用,且维生素 A 的过量使用又可能促进眼干燥症,故此限制了其在眼表疾病的应用。

1.9 自家血清 自家血清中包含有泪液中相同的生长因子,如上皮生长因子(EGF)和转化生长因子 β(TGF-β)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)等,这些生长因子可以加速角膜上皮细胞的分裂以促进愈合,进而促进眼表疾病的恢复;而且血清中包含大量 IgG、溶菌酶、补体、补体及多种营养成分,可以弥补由于眼表面损伤后泪液中上皮调节因子的不足,增加角膜营养,为脆弱的眼表提供额外的抗感染作用;同时因应用自体血清,无排斥、过敏反应,无毒副作用,故自体血清在减轻重度干眼的症状和体征时优于人工泪液,有着较好的疗效。Noble 等^[22]用 500g/L 的自体血清治疗干眼 3mo,研究表明自体血清的疗效优于对照组传统药物。但其制备受限,且只能在冰箱中短时间贮藏,限制了其临床应用。

1.10 栓塞治疗 对于频繁应用人工泪液及润滑剂效果仍不佳的干眼患者,联合应用泪小管栓塞术是目前治疗干眼较为有效的方法。将泪小管栓子置于泪道系统的泪小管内,可使眼表泪液排出减少,延长自身泪液的停留时间,减少甚至去除干眼患者对人工泪液的需求,达到治疗干眼的目的^[23,24]。根据泪小管栓子制作材料的不同而分为可吸收栓子和不可吸收栓子;根据存留时间不同分为可溶性泪小管栓子和不溶性泪小管栓子;根据设计外形差别分为顶盖式、喇叭式、纺锤式;根据制作材料各异分为可溶性胶原、硅胶、丙烯酸聚合物、热变疏水性丙烯酸多聚体^[25]。泪小管栓塞的主要副作用是极少数患者出现溢泪和泪小管炎症。李学民等^[26]对 43 例 72 眼使用人工泪液疗效不理想的顽固干眼患者采用新型 Smart PLUG 泪道栓子进行泪小管栓塞治疗,结果发现术后大部分患者临床症状明显改善,并在下睑缘处可见明显的泪河线形成或变宽,泪河线宽度达到 0.3mm,在 3mo 内保持稳定。吕帆等^[27]发现有些患者在单纯阻塞下泪小管后不能完全改善病情,再阻塞上泪点后,症状和体征有明显改善。我们在临床上通过应用 Smart Plug 泪小管栓子取得了一些经验:(1)需要放置泪小管栓子的患者常常是角膜点染的中、重度干眼患者,放置后无溢泪副作用发生;(2)栓塞上下泪小管的疗效基本相同;(3)一般是先栓塞下泪管,如果症状和体征未改善者,可使用 1wk 可溶硅胶栓对上泪管进行封闭,如无溢泪发生,15d 后可放置 6mo 可溶解的泪小管栓子或永久性栓子进行封闭。国外有些学者,Sheppard 等^[28]主张先行上泪小管栓塞,以减少术后异物感及泪溢的发生。而国内多数学者则认为下泪点排出泪液较多^[26,27,29],应首先栓塞下泪管。放置泪小管栓子需结合患者的病情作出相

应选择,并且根据植入后患者病情的改善情况适当调整栓塞方案。

1.11 手术治疗 对于较严重的干眼患者,可考虑行永久性泪小点封闭术^[30]。泪点的永久性封闭手术虽然简单有效,但会引起瘢痕,有疼痛,手术不可逆。封闭的方法可采用热烧灼、激光、手术切除等,以热烧灼效果较好。对于眼睑位置异常的睑内翻、睑外翻患者,亦可采用睑裂缝合术封闭眼睑;对于泪液极少或无泪的严重干眼患者,可行颌下腺移植手术^[31]。

1.12 中医药治疗 干眼属中医学的“神水将枯”的范畴。根据症候分类、辨证论治将干眼分为肺阴亏虚证和阳津枯竭证两大类。其中肺阴亏虚证用养阴清肺汤(《重楼玉钥》);而阳津枯竭证可用六味地黄丸(《小儿药证直诀》)、合生脉散(《内外伤辨惑论》)加减。张殷建^[32]采用宣通玄府法治疗干眼30例60眼,基本方:川桂枝、西河柳、浮萍、云母石、南北沙参,1剂/d,2次/d,1mo为1疗程。经2个疗程治疗后,自觉干燥症状消失,角膜FL(-),SIT测定泪液分泌量有所增加者39眼;症状无改善者14眼,有效率77%;王高等^[33]对133例266眼干眼患者按症状分为肺阴不足型68例,肝肾阴虚型32例,虚火浮越型21例,脾虚气弱型12例。以养阴清肺法治疗者用加减养阴清肺汤(玄参10g、甘草3g、白芍10g、麦冬10g、生地15g、薄荷10g、牡丹皮10g、玉竹10g、天花粉10g,水煎服,1剂/d);滋补肝肾法治疗者用加减六味地黄汤(熟地15g、生地15g、怀山药10g、枣皮6g、牡丹皮10g、茯苓10g、泽泻10g、枸杞子15g、麦冬10g、石斛10g水煎服1剂/d);引火归原法治疗者用加减金匱肾气丸(熟地24g、怀山药10g、枣皮6g、牡丹皮10g、茯苓10g、泽泻10g、附子3g、肉桂3g、麦冬15g、白人参10g,水煎服,1剂/d);健脾益气法治疗者用加减归脾汤(黄芪15g、白术10g、太子参15g、当归10g、甘草3g、枣仁10g、龙眼肉10g、木香6g、生地10g、麦冬10g、生姜3片、大枣5枚,水煎服,1剂/d),观察疗效总有效率93.98%。此外,高卫萍等^[34]的口服润目灵(鬼针草、枸杞子、菊花,水提醇沉后制成颗粒制剂)治疗干眼57例,有效率71.93%,患者角膜染色分级、泪液流量、BUT和基础泪液治疗后均有明显改善。另外有研究表明针刺是符合无创伤且能促进泪腺主动分泌泪液的治疗手段。庞雅菊等^[35]采用针刺治疗干眼30例并与人工泪液组30例比较,针刺组予针刺治疗1次/d,每次行针30min,10次为1疗程共3疗程。针刺穴位:四白、攒竹、承泣、迎香、百会、少泽、后溪等,人工泪液组予人工泪液滴眼6次/d,连续治疗30d,2组治疗前SIT,BUT,角膜荧光素染色检查经t检验,差异无显著性,针刺组治疗前后此3项检查结果比较差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$),有效率分别为63.33%,33.33%,针刺后患者眼泪液明显增加。龚岚等^[36]针刺治疗干眼。取穴:睛明、攒竹、阳白、丝竹空、太阳、四白、合谷、太冲、光明、三阴交、风池,3次/wk(隔日1次),每次20min,1个疗程为21d。结果显示针刺可明显改善干眼的症状和体征,并随着时间的推移,针刺的治疗作用有持续性,症状和体征分值在停止治疗3wk时仍维持在治疗刚结束的水平状态,疗效明显优于人工泪液。此外,中药熏眼、中药喷雾和穴位按摩对干眼的治疗也有着

一定疗效。由于中医中药治疗干眼的疗效观察,常缺乏现代的随机、双盲和对照等研究方法,故疗效难以肯定。

1.13 其他 配戴湿房镜、硅胶眼罩等减缓泪液的蒸发流失;缝合眼睑也可起到相同的效果,但是由于缝合眼睑对患者造成较大伤痛,影响患者的日常活动;并且伴随着现代治疗技术的极大提高,故缝合眼睑治疗干眼在临床上并不多见。

随着电脑电视的普及使用、学习任务增加、人口老龄化等因素,干眼的发病率在不断提高,并呈低龄化发展的趋势。绝大多数干眼患者属于泪液缺乏型干眼,其发病机制可能是由于结膜或泪腺的免疫性炎症所致。因此,对中、重度干眼患者应选用激素或免疫抑制剂(如环孢霉素A滴眼液)长期治疗,在治疗过程中应注意观察眼压等,避免毒副作用的发生。在临床工作中,依据临床症状、泪膜破裂时间、角膜荧光素染色和泪液分泌试验就能确诊干眼。泪膜破裂时间对于干眼的诊断起关键作用。干眼是一种慢性眼表疾病,一般情况下,通过人工泪液和润滑剂治疗只能缓解干眼症状,但并未从根本上解决问题,干眼症状经常反复出现。最好选择不含防腐剂的单次应用的滴眼液治疗。泪小管栓塞术是目前治疗干眼较为有效的方法。此外,中医中药治疗干眼是我国的特色,对于长期、慢性、症状体征较重的干眼患者,可联合选择应用。

参考文献

- 1 Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001;45(suppl 2):S199-202
- 2 Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124(6):723-728
- 3 肖秀林,韦福邦,韦礼友,等.广西柳州市普通人群干眼症流行病学的调查. *国际眼科杂志* 2009;9(5):947-949
- 4 潘兰兰,贾卉.中老年干眼患者临床特征分析. *国际眼科杂志* 2006;6(5):1203-1206
- 5 Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137(2):337-342
- 6 谷雄霖.角膜病临床诊治精要.上海:上海科学技术出版社 2003:88-90
- 7 屠永芳,裴森,金书红.干眼症96例病因分析. *国际眼科杂志* 2008;8(3):641-642
- 8 Perry HD, Donnenfeld ED. Medications for dry eye syndrome: a drug-therapy review. *Manag Care* 2003;12(12 Suppl):26-32
- 9 Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of Latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(5):1360-1368
- 10 吴爱红,王炳亮,裴森.环孢霉素A在治疗重症干眼中的作用. *国际眼科杂志* 2009;9(2):389-390
- 11 Brignole F, Pisella PJ, Saint Jean MD, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1):90-95
- 12 Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG, et al. Stimulation of tear secretion by topical agents that increase cyclin nucleotide levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(7):1381-1388
- 13 Toshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Effect of gefamate on the ocular surface in squirrel monkeys. *Cornea* 2002;21(3):292-299
- 14 Avisar R, Robinson A, Appel I, et al. Diclofenac sodium, 0.1% (voltaren ophtha), versus sodium chloride, 5%, in the treatment of fila-