

EXTEND 可吸收合成泪道塞治疗干眼的临床观察

李海丽 刘 爽 晏晓明

Clinical evaluation of EXTEND absorbable synthetic implants for dry eyes

Li Haili, Liu Shuang, Yan Xiaoming. Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract Objective Many types of punctual plugs have been developed recent year. This study was to evaluate the clinical efficacy of EXTEND Absorbable Synthetic Implants (EASI) during the treatment of dry eye. **Methods** Forty-two eyes from 42 patients with mild to moderate aqueous tear deficiency (ATD) dry eyes were chosen from Peking University First Hospital from March through September in 2007. Regular dry eye questionnaire was performed before treatment with EASI and 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment. Tear meniscus height (TMH), tear break-up time (BUT), Schirmer I test (ST I), fluorescein and lissamine green staining were carried out for the evaluation of dry eye. Impression cytology (IC) was utilized before treatment and 3 months after treatment. **Results** The score of dry eye assessment at 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment was 2.60 ± 1.45 , 2.30 ± 1.46 , and 2.37 ± 1.78 respectively, and one before treatment was 3.62 ± 1.53 , showing a significant difference among them ($F = 35.576, P < 0.01$). These score was obviously improved after the application of EASI. 95.24% patients (40/42) were satisfied with the management procedure. Compared with pretreatment, TMH was increased ($F = 36.371, P < 0.01$), and corneal fluorescein dye was reduced ($F = 12.088, P < 0.01$), and lissamine green staining ($F = 12.088, P < 0.01$), and TBUT ($F = 24.83, P < 0.01$) and elongated scores of ST I ($F = 4.399, P = 0.006$) were increased. The usage times of artificial tears were less (2.38 ± 2.28) than before (5.14 ± 2.50) ($F = 10.308, P < 0.001$). The squamous metaplasia of conjunctival epithelial layer was improved at the 3 months. No serious adverse effect was found during the treatment. **Conclusion** The application of EASI can relieve the symptoms of dry eye and improve tear volume and tear film stability. The treating approach with EXTEND Absorbable Synthetic Implants is safe and effective for ATD patients.

Key words EXTEND Absorbable Synthetic Implants; dry eye; artificial tears; impression cytology

摘要 目的 评价 EXTEND 可吸收合成泪道塞 (EASI) 治疗干眼的有效性、安全性及临床应用价值。 **方法** 对 42 例 (42 眼) 轻中度水液缺乏性干眼 (ATD) 患者采用 EASI 进行泪道栓塞治疗。于治疗前、治疗后 2 周、1 个月和 3 个月对患者行干眼症状的问卷调查,同时观察泪河高度 (TMH)、泪膜破裂时间 (BUT)、荧光素染色、丽丝胺绿染色和 Schirmer I 试验 (ST I), 治疗前和 3 个月时行结膜印迹细胞学检查 (IC)。 **结果** EASI 植入后 2 周、1 个月和 3 个月时干眼症状评分分别为 2.60 ± 1.45 , 2.30 ± 1.46 和 2.37 ± 1.78 , 较治疗前 (3.62 ± 1.53) 下降, 差异有统计学意义 ($F = 35.576, P < 0.01$)。治疗后满意率 95.24%。治疗后人工泪液点眼平均次数 (2.38 ± 2.28) 较治疗前 (5.14 ± 2.50) 减少, 差异有统计学意义 ($F = 10.308, P < 0.01$)。EASI 植入后, 干眼患者泪河高度增加 ($F = 36.371, P < 0.01$), BUT ($F = 24.83, P < 0.01$) 和 ST I ($F = 4.399, P = 0.006$) 明显延长, 角膜荧光素染色 ($F = 12.088, P < 0.01$) 和结膜丽丝胺绿染色 ($F = 4.952, P = 0.003$) 减轻。治疗后 3 个月时结膜上皮细胞鳞状化生现象有一定减轻。治疗期间未见严重并发症。 **结论** EASI 治疗 ATD 可明显减轻干眼症状, 改善泪液的质和量, 减少人工泪液点眼次数, 是一种短期内治疗干眼安全有效的方法。

关键词 可吸收泪道塞; 干眼; 人工泪液; 印迹细胞学

分类号 R 777.34 R 772.2 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)03-0218-04

干眼严重影响着人们的生活质量, 其病因和发病机制十分复杂, 治疗主要以解除病因、缓解症状及恢

复眼表正常结构和功能为主。临床上多数患者选择长期使用人工泪液, 但不能完全解决不同类型和病变程度的各种干眼。1961 年 Foulds^[1] 首次报道了泪小管塞治疗干眼, 从而成为临床应用泪道塞 (泪点塞和泪小管塞) 治疗干眼的先锋。目前, 泪道塞的种类越

作者单位: 100034 北京大学第一医院眼科
通讯作者: 李海丽 (Email: li_haili@hotmail.com)

来越多,根据材质主要有可吸收和不可吸收(或称临时和永久)两大类。因溶解时间不同,前者又包括 1 周、1 个月、3 个月和 6 个月内可吸收泪道塞。本文主要观察 3 个月内溶解的 EXTEND 可吸收合成泪道塞(EXTEND Absorbable Synthetic Implants, EASI)治疗干眼的临床疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2007 年 3~9 月于北京大学第一医院眼科就诊的轻中度水液缺乏性干眼(aqueous tear deficiency, ATD)患者 42 例(42 眼),其中男 12 例,女 30 例;年龄 22~75 岁,平均(51.71 ± 16.65)岁,行双眼下泪点栓塞,减少或不用人工泪液,随访 3 个月,观察症状和各项体征的变化。选取右眼资料进行统计。纳入标准:(1)出现典型的干眼症状,包括干涩感、异物感、烧灼感、畏光、视疲劳,并有下列检查之一阳性者:泪河高度(tear meniscus height, TMH) < 0.3 mm 或 Shirmer 试验(Shirmer I test, ST I)结果 ≤ 5 mm/5 min;泪膜破裂时间(tear break up time, BUT) < 10 s;角膜荧光素染色评分 > 1 分。(2)每日需用人工泪液 4 次以上症状才能缓解。(3)20 岁以上,有一定文化基础,依从性好。(4)冲洗泪道通畅。排除标准:(1)各种泪道疾病,眼睑炎症或闭合不全、泪溢等其他眼病。(2)对乙醇酸和三亚甲基环碳酸酯的聚合物过敏或过敏体质者。治疗前患者均签署了经医院伦理委员会批准的知情同意书。

1.2 材料与试剂

EASI(美国 Odyssey 公司);Schirmer I 试验滤纸(美国 Optitech 公司);荧光素试纸(天津晶明新技术开发公司);丽丝胺绿染色条(印度 Contacare Ophthalmic 公司);结膜印迹细胞学检查微孔滤纸(北京化工厂);PAS 染色试剂均为分析纯试剂(珠海贝索生物公司)。

1.3 方法

1.3.1 一般症状评分 询问眼部及全身病史的同时进行干眼症状评分。采用干眼调查问卷,包括干涩感、异物感、烧灼感、畏光和视疲劳共 5 项,由患者根据症状发生的频率和程度等按照 0~9 分标准针对每一症状给予评分:0 分为无症状;9 分为症状持续出现,严重影响生活,滴用人工泪液不能缓解;介于二者之间依次为 1~8 分。5 项评分的平均值为患者的最终评分。

1.3.2 体征检查 (1)裂隙灯显微镜下观察眼表及眼睑情况。(2)TMH、BUT 及荧光素染色(荧光素试纸表面滴 0.1 mL 生理盐水浸透后滴入结膜囊,嘱眨眼,

立即在裂隙灯下观察);TMH 由显微尺测量,BUT 为自瞬目到角膜出现第 1 个黑斑的时间,荧光素染色评分标准为:将角膜“十”字划分为 4 个象限,每个象限的染色按无、轻、中、重评为 0~3 分,整个角膜的染色评分为 0~12 分^[2]。(3)丽丝胺绿染色:于丽丝胺绿试纸一端表面滴 0.1 mL 生理盐水浸透,10 s 后滴入结膜囊,根据角膜(3 分)和结膜(鼻颞侧各 3 分)染色情况进行评分,总分 0~9。(4)ST I:5 mm × 35 mm 的滤纸一端反折 5 mm 后置于结膜囊中外 1/3 处,嘱被检者闭眼,5 min 后测量湿长。(5)冲洗泪道。(6)结膜印迹细胞学检查(impression cytology, IC):倍诺喜滴眼液表面麻醉,用 4 mm × 3 mm 半梯形微孔滤纸于颞上方球结膜取材,过碘酸希夫染色观察结膜细胞形态和杯状细胞分布,根据 Nelson 分级标准^[3]进行分级。

1.3.3 手术方法 根据泪小点的大小选择泪道塞的型号。倍诺喜滴眼液 5 min × 2 次表面麻醉,裂隙灯下手指轻压眼睑内侧,暴露泪点,另一手持显微镊夹住泪道塞一端,沿泪道方向插入水平部。植入后应注意患者有无不适和泪溢现象的发生。治疗后 2 周、1 个月和 3 个月时重复上述检查并记录,同时记录患者植入泪道塞后自觉症状缓解程度并与使用人工泪液效果进行比较。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 14.0 统计学软件对数据进行处理。各检测指标和点药次数治疗前后各时间组之间的比较采用重复测量的方差分析,治疗前后各时间点间的两两比较采用 SNK-*q* 检验。治疗前后 IC 结果比较采用 Ridit 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般症状评分

治疗前干眼症状的评分为 3.62 ± 1.53 ;治疗后 2 周、1 个月、3 个月评分分别为 2.60 ± 1.45 、 2.30 ± 1.46 和 2.37 ± 1.78 ,差异有统计学意义($F = 35.576$, $P < 0.01$)。治疗后 1 个月较治疗后 2 周时症状评分下降,差异有统计学意义($P = 0.041$);而治疗后 3 个月较治疗后 1 个月评分略回升($P = 0.533$)。42 例患者中,自觉症状缓解程度:好 28 例,较好 12 例,一般 2 例,差 0 例,满意率 95.24%;与使用人工泪液效果比较:好 22 例、相同 14 例,差 6 例,有效率为 85.7%。治疗前患者平均每日需要滴用人工泪液(5.14 ± 2.50)次,而治疗后平均(2.38 ± 2.28)次,差异有统计学意义($F = 10.308$, $P < 0.01$)。

2.2 眼部检查结果

2.2.1 TMH 治疗前后各时间组 TMH 总体差异有统计学意义 ($F = 36.371, P < 0.01$), 治疗后各时间点 TMH 较治疗前增加, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后 1 个月较治疗后 2 周时增加, 但差异无统计学意义 ($P = 0.345$), 治疗后 3 个月较治疗后 1 个月时增加, 差异有统计学意义 ($P = 0.035$) (表 1)。

2.2.2 BUT 治疗前后各时间组 BUT 比较差异有统计学意义 ($F = 24.830, P < 0.01$); 治疗后各时间点较治疗前延长 ($P < 0.01$), 治疗后 1 个月较治疗后 2 周略缩短 ($P = 0.663$), 治疗后 3 个月较治疗后 1 个月延长 ($P = 0.527$), 但差异均无统计学意义 (表 1)。

2.2.3 ST I 治疗前后各时间组的 ST I 比较差异有统计学意义 ($F = 4.399, P = 0.006$); 治疗后各时间点 ST I 较治疗前增加, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗后 1 个月较治疗后 2 周泪液分泌减少, 差异无统计学意义 ($P = 0.369$), 治疗后 3 个月较治疗后 1 个月增加, 差异有统计学意义 ($P = 0.01$) (表 1)。

2.2.4 角膜荧光素染色 治疗前后各时间组的角膜荧光素染色比较差异有统计学意义 ($F = 12.088, P < 0.01$); 治疗后较治疗前染色明显好转 ($P < 0.01$), 治疗后 1 个月较治疗后 2 周时好转, 差异有统计学意义 ($P = 0.048$), 治疗后 3 个月较治疗后 1 个月时加重, 但差异无统计学意义 ($P = 0.421$) (表 1)。

象, 表现为杯状细胞密度降低, 上皮细胞核浆比增大, 出现角化、固缩核、蛇形染色质和形态改变等现象。按照 Nelson 分级标准, 42 例患者治疗前 1 级者 0 例、2 级者 24 例、3 级者 18 例; 治疗 3 个月后杯状细胞密度较前升高, 分级为 1 级者 6 例、2 级者 28 例、3 级者 8 例。治疗前后差异有统计学意义 ($H = -2.828, P = 0.005$)。病例: 女, 36 岁, 治疗前 IC 分级为 2 级, 结膜上皮细胞扩大、扁平, 胞浆呈蓝绿色或粉红色, N/C 为 1:4 ~ 1:5, 轻度角化, 杯状细胞减少; 治疗后 IC 分级为 1 级, 上皮细胞轻扩大, 胞浆呈蓝绿色, N/C 为 1:3, 无角化, 杯状细胞增多 (图 1)。

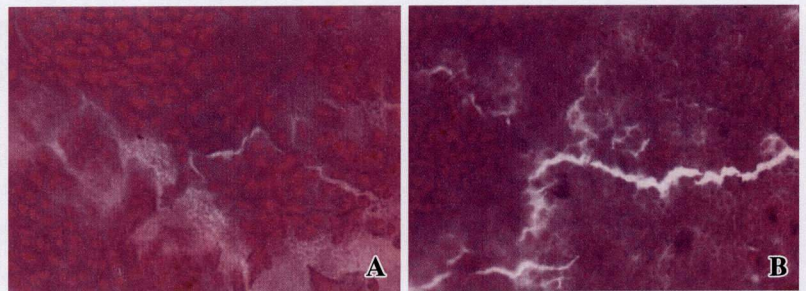


图 1 治疗前后 IC 染色结果 (PAS × 200) A: 治疗前 IC 分级 2 级 B: 治疗后 IC 分级 1 级

Fig. 1 Conjunctival impression cytology (IC) of one 36 years female patient (PAS × 200) A: IC showed the grade 2 before treatment B: IC showed the grade 1 after treatment

表 1 干眼患者 EASI 治疗前后的泪液功能和染色评分 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Tear function and visible staining scores of dry eye before and after EASI usage ($\bar{x} \pm s$)

Parameters	Pre-treatment	Post-treatment score			F	P
		2 weeks	1 month	3 months		
TMH (mm)	0.15 ± 0.07	0.20 ± 0.07 ^f	0.22 ± 0.07 ^f	0.24 ± 0.06 ^{bf}	36.371	<0.01
TBUT (s)	4.31 ± 2.19	6.52 ± 2.83 ^f	6.40 ± 2.83 ^f	6.93 ± 2.89 ^f	24.830	<0.01
ST I (mm)	3.29 ± 3.01	5.57 ± 4.91 ^f	4.74 ± 3.27 ^f	5.74 ± 3.74 ^{ef}	4.399	0.006
FL	2.50 ± 3.81	1.69 ± 2.12 ^f	1.48 ± 2.16 ^{ef}	1.52 ± 2.27 ^f	12.088	<0.01
Lissamine stain	4.47 ± 0.37	2.89 ± 0.34 ^f	2.81 ± 0.33 ^f	2.83 ± 0.35 ^f	4.952	0.003

^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$ vs respective 1 month value, ^e $P < 0.05$ vs respective 2 weeks value, ^f $P < 0.01$ vs respective pre-treatment value (ANOVA, SNK-q test)

2.2.5 丽丝胺绿染色 治疗前后各时间组的丽丝胺绿染色比较差异有统计学意义 ($F = 4.952, P = 0.003$); 治疗后染色好转, 较治疗前差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗后 2 周、1 个月和 3 个月之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。

2.3 IC

治疗前患者 IC 可见结膜上皮细胞有鳞状化生现

2.4 并发症

仅有 1 例患者出现眼红、分泌物增多, 给予氧氟沙星滴眼液治疗 2 d 后好转。1 例眼痒, 未予处理, 自行痊愈。1 例术后 1 d 泪道塞脱落。

3 讨论

EASI 由乙醇酸和三亚甲基环碳酸酯的聚合物 (Maxon 聚甘醇碳酸) 制成, 3 个月内可被吸收。根据直径分为不同型号: A13-203 (直径 0.35 mm)、A13-204 (直径 0.45 mm)、A13-205 (直径 0.54 mm), 长度为 (2.0 ± 0.2) mm。

泪道栓塞可以减少泪液的排出, 延长泪液在眼表的停留时间, 重新建立泪液的平衡, 改善眼表环境, 从而减轻患者干眼的症状和体征^[4-5]。刘祖国等^[6]认为, 这种方法对轻中度干眼患者较好, 并建议先使用临时性泪道塞, 再使用永久性塞子。

本研究采用 EASI 治疗轻中度 ATD 患者, 1 个月时效果最明显, 3 个月时症状略反跳, 可能与泪道塞的

溶解有关,但与治疗后 2 周和治疗后 1 个月比较差异无统计学意义。该治疗方法与人工泪液治疗比较有效率及患者的满意率均较高。治疗后各时间点观察到的 TMH、Schirmer I 试验、BUT 均较治疗前增加;而荧光素染色及丽丝胺绿染色减轻;3 个月时 IC 检查显示结膜细胞角化有所好转,杯状细胞数增加,证明 EASI 植入后能明显改善干眼患者泪液的质和量,促进眼表的修复,缓解或消除干眼症状。尤其是患者长期使用人工泪液不能很好缓解症状时,可以考虑采用 EASI 植入法。

在临床观察过程中,我们发现除 TMH 外,各项观察指标的治疗后变化曲线在 1 个月时出现折返,原因可能与泪道塞开始溶解有关,但具体原理有待于进一步研究。

本研究中,所有患者均采用下泪点植入泪道塞,未观察上泪点或上下泪点都栓塞的结果。目前,泪道塞植入上或下泪点还是上下均植入国内外尚存在争议,有待于进一步研究。

近年来许多学者对永久性泪道塞作了大量临床观察,证明泪道塞治疗干眼有很好的效果。Kojima 等^[7]证实干眼患者植入 Smartplug 泪道塞 2 周~3 个月后泪液清除率明显降低,虎红染色和荧光素染色均明显改善。Burgess 等^[8]研究表明 Smartplug 和传统的硅胶塞具有相同的临床效果,能使 55% 的干眼患者降低对人工泪液的依赖性。Chen 等^[9]回顾性分析了 Smartplug 泪道塞治疗严重干眼综合征 54 例(91 眼),随访 6~33 个月,有 60.4% 患者减少或停止了人工泪液的使用,75.8% 患者症状减轻,但有 6 眼发生了泪小管炎等并发症,且有 5 眼因泪溢要求取出塞子。认为永久性泪道塞能有效治疗干眼,使患者减少甚至停用人工泪液,但对于泪小管炎等潜在的严重并发症有待于长期随访观察。永久性泪道塞植入后发生泪小管炎、化脓性肉芽肿、泪囊炎等时有报道,严重者需要手术切开或行鼻腔泪囊吻合治疗^[10-11]。

与永久性泪道塞相比,可吸收泪道塞植入后短时间内可溶解,有作用时间短、可控制,安全,可逆等优点。本研究未观察到严重并发症也证明了这一点。可吸收泪道塞植入治疗可作为泪道栓塞治疗干眼的先期步骤,来测试患者对该治疗的耐受性及该治疗改善患者干眼症状和体征所达到的效果,从而决定是否植入永久性泪道塞。

可吸收泪道塞也可用于准分子激光原位角膜磨镶术(Laser in situ keratomileusis, LASIK)和白内障等围手术期的干眼。干眼是 LASIK 术后最常见的并发症

之一。Ambrósio 等^[12]对 LASIK 术后干眼进行了回顾总结,认为术前有干眼症状的患者合理使用人工泪液或泪点封闭等可以降低术后不良反应的发生率。晏晓明^[13]也认为 LASIK 术前处于干眼边缘状态者,术后发生干眼的风险增加,更增加了术中、术后发生并发症的可能。李莹等^[5]分析了 LASIK 术后干眼发生的因素,并应用活体共聚焦显微镜观察角膜神经丛的恢复,认为 LASIK 术后 3 个月泪液分泌可逐渐恢复至术前水平,而角膜神经丛的恢复需要 6 个月左右,所以,术前至术后 6 个月围手术期干眼的干预至关重要。泪道塞用于治疗 and 预防 LASIK 围手术期干眼,可以减少术后干眼的发生,减轻干眼症状,减少其他与干眼相关的 LASIK 术后并发症的发生,提高视觉质量。Huang 等^[14]研究发现 LASIK 术后干眼患者采用泪点栓塞治疗后,其低阶、高阶和总像差减少了 47%~63%,从而明显提高了视觉质量,而 LASIK 术后无干眼的患者测量结果无显著差异。此外,可吸收泪道塞因其作用时间短,安全、简便和可逆等优点也可用于季节性、过敏性干眼的干预治疗。

参考文献

- 1 Foulds WS. Intra-canalicular gelatin implants in the treatment of keratoconjunctivitis sicca[J]. Br J Ophthalmol, 1961, 45: 625 - 627
- 2 张梅,陈家棋,刘祖国,等.干眼患者 115 例的临床特点分析[J].中华眼科杂志,2003,39:5-9
- 3 Nelson JD. Impression cytology[J]. Cornea, 1988, 7: 71 - 81
- 4 李学民,张君,王薇.泪道栓塞术治疗干眼症的临床效果[J].中华眼科杂志,2005,41:1098-1102
- 5 李莹,刘淑玲,王忠海,等.硅泪小管塞在不同干眼症治疗中的应用[J].中国实用眼科杂志,2004,22:715-718
- 6 刘祖国,彭娟.干眼的诊断与治疗规范[J].眼科研究,2008,26(3):161-164
- 7 Kojima T, Dogru M, Ishida R, et al. Clinical evaluation of the smart plugtrade mark in the treatment of dry eyes[J]. Am J Ophthalmol, 2006, 141: 386 - 388
- 8 Burgess PI, Koay P, Clark P. Smartplug versus silicone punctual plug therapy for dry eye: A prospective randomized trial[J]. Cornea, 2008, 27: 391 - 394
- 9 Chen SX, Lee GA. Smartplug in the management of severe dry eye syndrome[J]. Cornea, 2007, 26: 534 - 538
- 10 Takemura M, Yokoi N, Nakamura Y, et al. Canaliculitis caused by actinomyces in a case of dry eye with punctual plug occlusion[J]. Jpn J Ophthalmol, 2003, 47: 115
- 11 Kim BM, Osmanovic SS, Edward DR. Pyogenic granulomas after silicone punctual plugs: a clinical and histopathologic study [J]. Am J Ophthalmol, 2005, 139(4): 678 - 684
- 12 Ambrósio R, Jr, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotropic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment[J]. J Refract Surg, 2008, 24: 396 - 407
- 13 晏晓明.重视对 LASIK 围手术期干眼的认识和处理[J].眼科, 2006, 15: 154 - 155
- 14 Huang B, Mirza, MA, Qazi MA, et al. The effect of punctual occlusion on wavefront aberrations in dry eye patients after laser in situ keratomileusis [J]. Am J Ophthalmol, 2004, 137: 52 - 61

(收稿:2008-12-27 修回:2009-02-06)

(本文编辑:尹卫靖)