

眼局部用药所致干眼的诊断和治疗

徐智勇 张孝明 赵敏

【摘要】 **目的** 探讨眼局部用药所致干眼的诊断和治疗。**方法** 对门诊有明确眼局部用药并有干眼症状 37 例 54 眼, 就诊前既往诊断、眼局部用药情况、治疗前后基础 Schirmer、BUT 试验和荧光素染色的变化情况进行分析; 根据病情给予停用原来的眼药, 辅以不含防腐剂的人工泪液 (爱丽眼液) 和促眼表上皮修复药物 (bFGF、EGF)。**结果** 本组病例就诊前眼病诊断主要为慢性结膜炎 17 眼 (31.48%)、病毒性结膜炎 9 眼 (16.67%)、病毒性角膜炎 7 眼 (12.96%)、沙眼 5 眼 (9.23%)、近视滴用保健眼液 4 眼 (7.41%)、青光眼 6 眼 (11.11%) 诊断不明确 4 眼 (7.41%) 等。既往眼局部用药有氯霉素、无环鸟苷、复方妥布霉素、噻吗洛尔、酮咯酸、地塞米松、萘甲唑林。分别对治疗前和治疗后的基础泪液分泌、BUT 进行比较, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。**结论** 眼科局部用药不当易诱发药物性干眼的产生, 应引起足够重视。

【关键词】 干眼; 药物性

The diagnosis and treatment for dry eye induced by topical ophthalmic medications

XU Zhiyong, ZHANG Xiaoming, ZHAO Min. Department of Ophthalmology and Refractive Center, the Second Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Science, Chongqing. 400010, China.

【Abstract】 **Objective** To discuss the diagnosis and treatment of dry eye induced by topical ophthalmic medications. **Methods** There are 37 (54 eyes) examples of dry eye symptom and the exactly the local application in clinical service, every example recorded underlying (primary) diagnoses, and inaccuracy of referring ophthalmologists' diagnoses, topical ophthalmic medications application information, prior and post treatment basic Schirmer, BUT (tear break-up time) experiment, fluorescein staining and analysed the condition of change; all of the patient stopped using virgin ophthalmic remedy and gave the artificial tears (eg, hyaluronic acid) not containing antiseptic and the medicine of ocular surface epithelium repairing (bFGF, EGF). **Result** The pre-diagnose oculopathy included chronic conjunctivitis 17 eyes (31.48%), viral conjunctivitis 9 (16.67%), viral keratitis 7 (12.96%), trachoma 5 (9.23%), the myopia with topical eye drops to care for eyes' health 4 (7.41%), glaucoma 6 (11.11%), diagnosis unknown 4 (7.41%) eyes. The medicine used by those patients included chloromycetin, acyclovir, tobramycin compounded medication, timolol, ketorolac, dexamethasone, naphazoline and so on. We compared the basic lacrimal secretion and BUT between prior treatment and post treatment, found that the difference is significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** The abuse and confusion of topical ophthalmic medications is very easy to induce dry eye, we should play an emphasis on it to diagnose and cure correctly.

【Key words】 Dry eye; Topical ophthalmic medications

随着科学技术的发展, 人们选择使用眼药来行眼保健和治疗眼疾的频次增加, 眼局部用药不合理导致的干眼等眼表疾病已凸显出来; 但眼局部药物所致干眼在临床上还未引起重视, 极易误诊和误治, 加重眼表的损害; 因此本文对眼局部用药所致干眼

进行分析, 以了解其诊断和治疗特点。

资料和方法

1. 对象的选择: 本研究选取 2004 年 6 月至 2006 年 10 月眼表疾病门诊就诊, 诊断为眼局部用药所致干眼的患者 37 例 (54 眼), 其中男性 23 例 (35 眼), 女性 14 例 (19 眼); 年龄 9~82 (47.9 ± 20.8) 岁。纳入标准为眼局部连续用药两周以上, 病情无好转, 并出现视疲劳、干涩、异物感以及基础泪液

作者单位: 400010 重庆, 重庆医科大学附属第二医院屈光中心 (徐智勇 张孝明); 重庆医科大学附属第一医院眼科 (赵敏)
通讯作者: 徐智勇, E-mail: xuzhydoc@163.com

分泌和 BUT 检查低于正常。

2. 检查方法: 记录就诊前既往诊断、眼局部用药情况、眼部不适表现; 治疗前 Schirmer 试验、BUT 试验和荧光素染色 (泪液滤纸和荧光条 天津晶明新技术开发有限公司) 检查情况。根据病情给予停用原来的眼药, 辅以不含防腐剂的人工泪液 (如爱丽眼液) 和促眼表上皮修复药物 (bFGF、EGF) 进行治疗; 并在治疗 15d、30d 行 Schirmer 试验、BUT 试验和荧光素染色检查。

3. 统计方法: 使用 SAS9.1 统计软件, 校正就

诊前用药的影响后, 不同时间点进行比较, 重复测量, 方差分析。

结 果

1. 诊治前检查结果

(1) 就诊前眼病诊断: 见表 1。

(2) 就诊前眼局部用药情况: 见表 2, 有的病例同时使用几种药物。

2. 治疗前和治疗后 15d、30d 基础泪液分泌测

表 1 就诊前眼病诊断

	慢性结膜炎	病毒性结膜炎	病毒性角膜炎	沙眼	近视滴用保健眼液	青光眼	角膜移植术后	外睑腺炎术后	诊断不明确
眼数	17	9	7	5	4	6	1	1	4
百分比 (%)	31.48	16.67	12.96	9.23	7.41	11.11	1.85	1.85	7.41

表 2 就诊前眼局部用药情况

	氯霉素	无环鸟苷	复方妥布霉素	噻吗洛尔	酮咯酸	地塞米松	萘甲唑林
眼数	14	11	9	7	5	4	4
百分比 (%)	25.93	20.37	16.67	12.96	9.32	7.41	7.41

定, 经纠正就诊前用药的影响后不同时间点进行比较显示: 治疗前各组基础泪液分泌均明显降低, 治疗后 15 天与治疗前比较, $F = 2710.49$, $P < 0.01$; 治疗后 30 天与治疗前比较, $F = 1603.55$, $P < 0.01$; 治疗后 30 天与治疗前 15 天比较, $F = 410.37$, $P < 0.01$; 治疗后与治疗前比较差异有统计学意义 (见表 3)。

表 3 治疗前和治疗后基础泪液分泌测定

眼局部用药	眼数	基础泪液分泌 (mm)		
		治疗前	治疗后 15d	治疗后 30d
氯霉素	14	2.29 ± 1.15	6.86 ± 1.40	10.48 ± 1.49
无环鸟苷	11	2.34 ± 0.89	5.75 ± 1.15	9.32 ± 1.83
复方妥布霉素	9	2.59 ± 0.95	7.64 ± 1.57	9.64 ± 2.23
噻吗洛尔	7	1.97 ± 0.80	6.03 ± 1.18	9.14 ± 2.59
酮咯酸	5	2.14 ± 0.68	7.16 ± 1.35	10.40 ± 2.35
地塞米松	4	2.00 ± 0.77	7.13 ± 1.04	10.55 ± 2.00
萘甲唑林	4	2.08 ± 1.00	6.75 ± 1.04	11.20 ± 2.01

3. 治疗前和治疗后 15d、30d 泪膜破裂时间测定, 经纠正就诊前用药的影响后不同时间点进行比较显示: 治疗前各组泪膜破裂时间明显缩短, 治疗后 15d 与治疗前比较, $F = 1294.04$, $P < 0.01$; 治疗后 30d 与治疗前比较, $F = 1004.99$, $P < 0.01$; 治疗后 30d 与治疗前 15 天比较, $F = 242.42$, $P < 0.01$ 。

治疗前和治疗后比较, 差异有统计学意义 (见表 4)。

表 4 用药治疗前后泪膜破裂时间测定

眼局部用药	眼数	泪膜破裂时间 (秒)		
		治疗前	治疗后 15d	治疗后 30d
氯霉素	14	1.94 ± 0.85	5.91 ± 1.03	9.48 ± 1.73
无环鸟苷	11	2.26 ± 1.01	5.34 ± 0.88	8.56 ± 1.94
复方妥布霉素	9	2.43 ± 0.84	6.11 ± 0.93	8.31 ± 2.02
噻吗洛尔	7	2.51 ± 0.70	5.20 ± 1.15	8.23 ± 2.06
酮咯酸	5	2.00 ± 0.66	7.42 ± 1.61	9.76 ± 2.54
地塞米松	4	1.95 ± 0.49	6.43 ± 0.87	9.63 ± 1.96
萘甲唑林	4	2.10 ± 0.50	6.60 ± 1.12	10.08 ± 2.24

讨 论

随着人们生活水平和生活质量的提高, 选择使用眼药来行眼保健和治疗眼疾的频次增加, 眼局部用药不合理导致的干眼等眼表疾病已凸显出来; 但眼局部药物所致干眼在临床认识还不够, 极易引起误诊和误治, 加重眼表的损害。本研究显示很多眼局部药物所致干眼被误诊为慢性结膜炎、病毒性角膜炎等, 有的甚至诊断不明确却长期滴用眼药, 包括抗病毒、抗细菌、抗过敏、降眼压眼药、甾体或非甾体激素类和眼保健眼药。这些眼药不仅不能缓解干眼症状, 反而可因药物本身及防腐剂对眼表组织的毒性而使病情加重^[1]。

眼科局部用药诱发干眼的患者往往有原发疾病诊断不明确,联合使用药物作用机制完全不同和针对不同病原的多重药物,从而引起药物对眼表的毒性损害。氯霉素眼液在本研究中使用的病例是最多的,氯霉素为广谱抗生素,仅抑制细菌的生长繁殖,不直接杀灭细菌,各种细菌对本品均可产生耐药性,长期使用对结膜和角膜上皮有明显的毒性反应。氨基糖苷类抗生素是由微生物产生或经半合成的一类由氨基糖分子和非糖部分的苷原结合而成易溶于水的碱性抗生素,对各种需氧的革兰阴性杆菌的作用突出(如绿脓杆菌),近几年氨基糖苷类的妥布霉素在眼科临床应用非常广泛,长期滴用可显著降低眼表上皮细胞的再生^[2]。本组一例因外睑腺炎术后,大量使用复方妥布霉素引起严重的药物性干眼。无环鸟苷为选择性抗疱疹病毒药物,长期应用不仅在组织培养中,还是临床病例中对单纯疱疹病毒极易产生耐药性;然而无环鸟苷在眼科临床却不加选择地应用于眼表的慢性炎症的治疗,不但无治疗作用,反而产生耐药性和浅层点状角膜病变、结膜充血、滤泡性结膜炎等眼表损害,引起药物性干眼。 β -肾上腺素受体阻断剂,长期用于抗青光眼治疗,可引起泪液分泌减少、结膜炎、角膜损害,角膜上皮溶解和实质层溃疡,角膜穿孔。噻吗洛尔眼液,可引起泪腺组织损害、结膜上皮细胞表皮化,泪液分泌量减少,造成干眼^[3]。非甾体类消炎镇痛药,在眼科应用增多,有些患者可产生明显的眼部不良反应,主要表现为角膜和视网膜的病变,如角膜实质层和后弹力膜混浊,角膜表层雾状混和产生条状角膜沉积物。酮咯酸为非甾体类消炎镇痛药,约 20% 的病人可出现滴眼后短暂刺痛、烧灼感,少数有过敏反应、连续使用可导致眼表上皮衰竭、浅表角膜炎、角膜变薄、角膜水肿、眼干、角膜浸润和溃疡以及使愈合反应延迟^[4]。萘甲唑林是很多保健眼液的有效成分,特别在青少年学生预防眼疲劳眼药中应用广泛。萘甲唑林为拟肾上腺素药,激动肾上腺素受体,产生收缩血管、散大瞳孔的作用,长期使用可致眼表血管舒缩功能障碍,引起上皮组织萎缩,如萎缩性鼻炎和干眼等。因此眼局部多重不合理的用药是导致药物性干眼的主要原因之一。

除了眼局部药物本身的毒副作用引起干眼外,也可由其所含的添加剂(主要是防腐剂)引起。研究表明,防腐剂的毒性有时较眼局部药物本身还要大^[5]。眼药中防腐剂的种类大致有氯丁醇、硫柳汞

(隐形眼镜护理液)、依地酸二钠、苯甲羟铵钠、氯苄烷胺(大多数抗青光眼眼液)、洗必泰等。主要通过下列机制对角膜细胞和组织造成损害^[6]:①直接对上皮和杯状细胞产生毒性作用,诱发眼表细胞凋亡和坏死,间接影响泪膜的稳定性,如氯苄烷胺浓度为 0.0001%~0.005%就可导致细胞的凋亡;②破坏上皮细胞之间的紧密连接;③破坏泪膜稳定性或直接损害对泪膜稳定性起重要作用的上皮细胞微绒毛;④抑制细胞的有丝分裂;⑤促使结膜下的淋巴细胞向浆细胞转化和聚集。

在治疗眼局部用药所致干眼方面,首先应在诊断正确的基础上,立即停用原来的眼药,减少眼表的继续损害,阻止干眼的进展。一旦停药,药物引起的眼表炎症损害等症状很快就可缓解,通过 3~4 周有的能完全恢复;同时使用不含防腐剂的人工泪液(如爱丽眼液)和促眼表修复的 EGF、bFGF 眼液进行治疗,可使眼表的修复速度加快,基础泪液分泌和泪膜的稳定性(BUT)增加。爱丽眼液的成分为透明质酸钠,是一种高粘度、高弹性物质,能较长时间滞留在角膜表面,增加泪膜的稳定性;降低泪液中多核白细胞对眼表的入侵,从而抑制了眼表的炎症反应,促进上皮的愈合^[7]。因此在治疗眼局部用药所致干眼非常有用。

眼科局部用药产生的干眼有其作用机制和临床表现的特殊性,识别眼科局部用药毒副作用的临床表现,提高对临床合理用药的认识,避免和治疗药物毒副作用诱发的干眼等眼表疾病,是目前眼科临床医生面临的一个紧迫的问题。

参考文献

- 1 刘祖国,主编.眼表疾病学,北京:人民卫生出版社,2003:286-294,547-551.
- 2 Bernauer W. Ocular surface problems following topical medication. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2002,219(4):240-2.
- 3 Baudouin C. Allergic reaction to topical eyedrops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*,2005,5(5):459-463.
- 4 陈祖基,主编.眼科临床药理学,北京:化学工业出版社,2002:197-210,564-577.
- 5 Palmer RM, Kaufman HE. Tear film, pharmacology of eye drops, and toxicity. *Curr Opin Ophthalmol*,1995,6(4):11-16.
- 6 Pisella PJ. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86:418-423.
- 7 徐锦堂,孙秉基,方海洲 主编.眼表疾病的基础理论与临床,天津:天津科学技术出版社,2002:387-461.

(收稿时间 2007-03)