

干眼的药物治疗

闫莎, 霍昭, 王飞

延安大学附属医院眼科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年2月29日; 录用日期: 2022年3月23日; 发布日期: 2022年4月1日

摘要

干眼是一种由多种原因引起的眼表疾病,近年来其发病率也在升高,对个体及社会都带来了很大的负担。随着人们对干眼发病机制了解的深入,对于干眼的治疗方法也有了更新的进展,本文将通过回顾近年来与干眼药物治疗相关的文献,对于干眼药物治疗方面的新进展进行综述。

关键词

干眼, 药物治疗, 综述

Drug Treatment of Dry Eye

Sha Yan, Zhao Huo, Fei Wang

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 29th, 2022; accepted: Mar. 23rd, 2022; published: Apr. 1st, 2022

Abstract

Dry eye is a disease caused by many kinds of eye surface diseases. Incidence rate has increased in recent years, which has brought a great burden to individuals and society. With the in-depth understanding of the pathogenesis of dry eye, the treatment methods of dry eye have also made updated progress. This paper will review the literature related to dry eye drug treatment in recent years, and summarize the new progress of dry eye drug treatment.

Keywords

Dry Eye, Drug Therapy, Review



1. 前言

干眼是一种泪液和眼表的多因素疾病,伴有泪液渗透压升高和眼表炎症,可伴有眼部不适、视力波动、泪膜不稳定,可能损害眼表。泪膜从内向外分为三层,分别为黏蛋白层、水液层、脂质层,泪膜的任何一层发生质或量的改变都可能引起干眼。近年来,干眼的患病率呈逐年升高的趋势,全球的干眼的患病率已达到了5%~50% [1],在中国,干眼的患病率也高达21%~30% [2],干眼已经逐渐成为眼科门诊的常见病和多发病之一。随着对干眼发病机制更深一步的研究,干眼的治疗方法也在日益更新,本文将对于眼的药物治疗进行综述。

2. 人工泪液

人工泪液:传统意义上,使用眼部润滑剂替代泪液被认为是干眼的重要治疗方法,我们将眼部润滑剂称为人工泪液,其种类繁多,可针对一层或多层泪膜进行补充,治疗效果明显且安全,但有报道称会有视力模糊及眼部异物感等副作用[3]。人工泪液的主要成分包含聚乙烯醇类、细胞因子、纤维素和粘多糖类等,可以适当补充泪液的某些成分,还可以减少泪液蒸发,提高泪膜稳定性,最终改善患者的症状。有研究表明,LASIK术后使用右旋糖酐70滴眼液组与对照组相比,泪液分泌量与泪膜破裂时间(Tear breakup time, TBUT)均有所改善[4]。

0.3%玻璃酸钠滴眼液是目前治疗干眼常用的人工泪液之一。玻璃酸钠是一种黏多糖,具有黏弹性、吸湿性及保水性,其保水性是因为分子结构内有许多羧基和羟基,可以与水形成氢键,从而起到保水的作用[5]。黄彩虹等[5]实施的一项多中心、大样本自身对照临床实验结果显示,使用0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗轻中度干眼患者,治疗14天后,患者的干眼症状评分及各项干眼体征均较前明显改善,除此之外,玻璃酸钠还具有促进角膜上皮细胞修复功能,舒适性良好,对于轻中度干眼的治疗效果显著,但对于重度干眼患者,迁移使用玻璃酸钠滴眼液治疗效果欠佳,需联合其他药物治疗。

聚乙二醇滴眼液是一种另一种人工泪液,其所含的亲水性山梨酸在滴入眼内后,可被泪液稀释,然后与硼酸盐胶黏,在眼表形成一层广泛的凝胶样保护层,可起到润滑作用,从而改善干眼症状及泪液分泌量等[6]。冷远梅等[7]研究表明,将聚乙二醇滴眼液与玻璃酸钠滴眼液进行对比,两者在治疗白内障术后干眼方面,前者术后1周的治疗效果在干眼症状评分及泪膜破裂时间方面优于后者。然其含有防腐剂成分,若长期大量使用可对眼表产生一定毒性,加重干眼症状。

卡波姆眼用凝胶富含甘油三酯、卡波姆及水等成分,是一种水脂质凝胶,其中的脂质成分是其特有其他人工泪液所不含的,其结构与泪膜的脂质结构有较高的相似性,生理特性也与泪膜相似,并且在眨眼过程中,还可以促进其中水分弥散于眼表,在促进泪液分泌和提高泪膜稳定性方面作用都比较好[8]。邓志宏等[9]研究表明卡波姆眼用凝胶可有效改善白内障术后干眼患者症状评分、泪膜破裂时间、泪液分泌等,且药物耐受性良好。但是凝胶可增加在眼表的停留时间,可引起暂时性的视觉障碍,还可以眼睑及睫毛出现些许碎屑,可降低患者的依从性。

地夸磷索钠是一种促泌剂,可以促进泪液中水与黏蛋白的分泌,泪膜的稳定性得到提高[10] [11]。地夸磷索钠是一种P2Y2受体激动剂,人体内广泛分布着P2Y2受体,有研究[12]证实角膜和结膜上皮细胞

等组织中都有广泛分布着 P2Y2 受体,地夸磷索钠可作用于 P2Y2 受体,促进泪液中各成分进行分泌。Lee [13]等研究表明,干眼患者使用地夸磷索钠治疗,短期内可以增加泪液体积,长期使用,可以使泪膜破裂时间、泪液分泌量、眼表染色情况的得到很好的改善, Koh 等[14]研究结果与此相同。地夸磷索钠对干眼患者有较好的临床应用前景。但对于重度干眼患者,还需联合用药。

3. 抗炎治疗

炎症在干眼的发生发展中起着非常重要的作用,炎症可形成干眼的恶性循环,因此,想要更好的治疗干眼,抗炎治疗必不可少[15]。

皮质类固醇可有效、快速抑制眼表炎症,适用于中重度干眼的治疗。研究表明,短时间使用 1%甲基强的松龙可有效改善干眼患者的症状和体征[16]。但皮质类固醇可增加白内障、感染等风险。

环孢素 A (CsA)是干眼患者抗炎治疗的重要药物之一。研究表明,使用了 0.05% CsA 的患者与对照组先比,干眼症状、TBUT、泪液分泌量、角膜荧光素染色情况等都有所好转[17]。目前,不同的 CsA 制剂还在研发阶段,随着研究的发展,CsA 仍有可能成为干眼患者抗炎的重要非甾体选择。但是有研究报告[18],环孢素可降低结膜杯状细胞的密度。

非甾体抗炎药可以抑制前列腺素的合成,其机制在于抑制环氧化酶,前列腺素减少,可减轻眼表炎症,改善患者的症状及 TBUT 等,是一种常用的局部抗炎药[19],但有研究表明[20],部分非甾体抗炎药可降低角膜敏感性。

5%利菲斯特是一种小分子整合素抑制药,可用于干眼局部眼部抗炎治疗。干眼与角膜和结膜过度表达细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)密切相关,ICAM-1 与淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1)相互作用是炎症表达的一部分,5%利菲斯特可阻断这种相互作用,从而减少 ICAM-1 的表达,同时 LFA-1 还可以促进 T 细胞的活化和迁移,起到治疗干眼的作用[21]。长期使用安全性高、效果迅速、可改善干眼的症状和体征是 5%利菲斯特的优点,但其可能包含的副作用有局部疼痛刺激、视力波动等,此外,使用的该药的高反应性患者人群还有待进一步研究[22]。

自体或异体血清与天然泪液之间有许多相似之处,包括其所包含的脂质、蛋白质、生长因子和抗菌成分等[23],这些成分可有效抑制眼表炎症,有研究表明,自体或异体血清可显著改善干眼患者的症状及相关体征,对重度干眼疗效显著且安全[24]。然而自体或异体血清的生产和储存面临诸多问题,使其广泛使用受到一定限制。

Omega-3 脂肪酸可以通过减少眼表炎症标志物来改善干眼患者的症状,研究表明,泪液分泌试验、泪膜破裂时间及眼表疾病指数评分等均可被改善[25]。Omega-3 耐受性非常好,几乎可以改善所有形式的干眼患者眼表健康情况[15],但其在治疗剂量及治疗可持续时间方面缺乏共识。

4. 性激素治疗

林通等[26]研究表明,性激素水平的改变,不仅可以引起泪液成分改变,还可以使眼表组织发生病理变化,进而使泪膜的结构和功能发生改变,引起干眼的不适症状。此外,性激素水平的变化还可以引起眼表炎症反应、眼表上皮细胞凋亡及脂质成分异常表达等,而这些改变均可引起干眼,同时,处于绝经后、哺乳期的女性,更容易发生干眼,也说明性激素水平的变化可以引起干眼[27]。有研究表明,正常的泪腺结构和功能离不开雄激素,性激素缺乏同时影响着泪液分泌量和泪膜稳定性两方面[28]。这是因为眼表结构中存在的雄激素受体,雄激素不仅可以使泪液量变多,还可以通过调节睑板腺的功能使泪液中脂质成分增加,此外还可起到抗炎作用。卞茹等[29]研究结果显示妇女绝经后干眼的发病率增加,局部使用性激素治疗可以改善干眼患者的症状。性激素治疗所针对的人群有限,不适所有人都适合。

5. 结语

干眼的高危因素包括年龄、性别、心理状态、眼部及全身疾病及维生素 A 缺乏等许多因素[30] [31], 其发病机制也复杂多样[32], 干眼的治疗除了药物治疗外还有物理疗法、手术疗法等, 因此, 干眼的治疗应综合考虑多方因素, 制定个性化的治疗方案, 以期帮患者最大程度地减轻干眼症状, 改善患者生活质量。

参考文献

- [1] Bron, A.J., De Paiva, C.S., Chauhan, S.K., *et al.* (2017) TFOS DEWS II Pathophysiology Report. *The Ocular Surface*, **15**, 438-510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
- [2] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013 年) [J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75.
- [3] Pucker, A.D., Ng, S.M. and Nichols, J.J. (2016) Over the Counter (OTC) Artificial Tear Drops for Dry Eye Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, Cd009729. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009729.pub2>
- [4] 帖彪, 乔宝笛. 人工泪液对 LASIK 术后干眼症的疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(11): 19-21.
- [5] 黄彩虹, 刘祖国, 李炜, 等. 质量分数 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗轻中度干眼的多中心临床试验[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(12): 936-941.
- [6] Aguilar, A., Berra, M., Trédicce, J., *et al.* (2018) Efficacy of Polyethylene Glycol-Propylene Glycol-Based Lubricant Eye Drops in Reducing Squamous Metaplasia in Patients with Dry Eye Disease. *Clinical Ophthalmology*, **12**, 1237-1243. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S164888>
- [7] 冷远梅, 蔡东梅. 聚乙二醇眼液治疗白内障术后干眼症患者的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2013(11): 2351-2352.
- [8] 杨永利, 杨玉洁, 李鹏, 等. 卡波姆眼用凝胶联合 rhEGF 治疗糖尿病患者白内障术后干眼症[J]. 国际眼科杂志, 2014(9): 1656-1658.
- [9] 邓志宏, 赵少贞, 张未娟, 等. 立宝舒卡波姆眼用凝胶治疗干眼的临床观察[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(8): 1540-1542.
- [10] Tauber, J., Davitt, W.F., Bokosky, J.E., *et al.* (2004) Double-Masked, Placebo-Controlled Safety and Efficacy Trial of Diquafosol Tetrasodium (INS365) Ophthalmic Solution for the Treatment of Dry Eye. *Cornea*, **23**, 784-792. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000133993.14768.a9>
- [11] Yerxa, B.R., Mundasad, M., Sylvester, R.N., *et al.* (2002) Ocular Safety of INS365 Ophthalmic Solution, a P2Y₂ Agonist, in Patients with Mild to Moderate Dry Eye Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **506**, 1251-1257. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0717-8_180
- [12] Tanioka, H., Kuriki, Y., Sakamoto, A., *et al.* (2014) Expression of the P2Y₂ Receptor on the Rat Ocular Surface during a 1-Year Rearing Period. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **58**, 515-521. <https://doi.org/10.1007/s10384-014-0342-4>
- [13] Kang, D.H., Lee, Y.W., Hwang, K.Y., *et al.* (2019) Changes of Tear Film Lipid Layer Thickness by 3% Diquafosol Ophthalmic Solutions in Patients with Dry Eye Syndrome. *International Journal of Ophthalmology*, **12**, 1555-1560. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.10.06>
- [14] Koh, S., Maeda, N., Ikeda, C., *et al.* (2013) Effect of Instillation of Eyedrops for Dry Eye on Optical Quality. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **54**, 4927-4933. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12409>
- [15] Thulasi, P. and Djalilian, A.R. (2017) Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, **124**, S27-S33. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.07.022>
- [16] Hong, S., Kim, T., Chung, S.H., *et al.* (2007) Recurrence after Topical Nonpreserved Methylprednisolone Therapy for Keratoconjunctivitis Sicca in Sjögren's Syndrome. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **23**, 78-82. <https://doi.org/10.1089/jop.2006.0091>
- [17] Wan, K.H., Chen, L.J. and Young, A.L. (2015) Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Ocular Surface*, **13**, 213-225. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.12.006>
- [18] Sall, K., Stevenson, O.D., Mundorf, T.K., *et al.* (2000) Two Multicenter, Randomized Studies of the Efficacy and Safety of Cyclosporine Ophthalmic Emulsion in Moderate to Severe Dry Eye Disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*, **107**, 631-639. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)00176-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)00176-1)
- [19] 李美霞, 郑金华. 干眼治疗方法的研究进展[J]. 中国社区医师, 2020, 36(7): 4-5.

- [20] Singer, D.D., Kennedy, J. and Wittpenn, J.R. (2015) Topical NSAIDs Effect on Corneal Sensitivity. *Cornea*, **34**, 541-543. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000309>
- [21] Lollett, I.V. and Galor, A. (2018) Dry Eye Syndrome: Developments and Lifitegrast in Perspective. *Clinical Ophthalmology*, **12**, 125-139. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S126668>
- [22] Donnenfeld, E.D., Karpecki, P.M., Majmudar, P.A., *et al.* (2016) Safety of Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% in Patients with Dry Eye Disease: A 1-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Cornea*, **35**, 741-748. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000803>
- [23] Drew, V.J., Tseng, C.L., Seghatchian, J., *et al.* (2018) Reflections on Dry Eye Syndrome Treatment: Therapeutic Role of Blood Products. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **5**, Article No. 33. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00033>
- [24] Celebi, A.R., Ulusoy, C. and Mirza, G.E. (2014) The Efficacy of Autologous Serum Eye Drops for Severe Dry Eye Syndrome: A Randomized Double-Blind Crossover Study. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **252**, 619-626. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2599-1>
- [25] Sheppard, J.D., Singh, R., McClellan, A.J., *et al.* (2013) Long-Term Supplementation with n-6 and n-3 PUFAs Improves Moderate-to-Severe Keratoconjunctivitis Sicca: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Cornea*, **32**, 1297-1304. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318299549c>
- [26] 林通, 龚岚. 性激素与干眼的相关性研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(1): 65-68.
- [27] 邵毅, 吴康瑞, 叶蕾. 干眼的发病机制及治疗研究进展[J]. 眼科新进展, 2020, 40(4): 301-306.
- [28] Dogru, M., Kojima, T., Simsek, C., *et al.* (2018) Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, DES163-DES168. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23402>
- [29] 卞茹, 鲁建华, 张文芳. 绝经后干眼症妇女泪液与血清雌激素质量浓度的分析[J]. 眼科研究, 2009, 27(11): 1031-1034.
- [30] (2007) The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The Ocular Surface*, **5**, 75-92. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70081-2](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70081-2)
- [31] 梁庆丰. 干眼患者诊治的精细化管理[J]. 眼科, 2016, 25(3): 145-147.
- [32] 唐颖, 田甜, 葛红岩. 干眼症发病机制与发病因素的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(11): 2196-2201.