

环孢素滴眼液联合人工泪液治疗干眼症的临床观察

杨学兵, 曹凤芝

作者单位: (405200) 中国重庆市梁平县人民医院眼科
作者简介: 杨学兵, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病、小儿眼科、白内障。
通讯作者: 曹凤芝, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病、白内障、青光眼。475604189@qq.com
收稿日期: 2016-01-06 修回日期: 2016-04-18

Clinical observation of cyclosporine eye drops with artificial tears for dry eyes

Xue-Bing Yang, Feng-Zhi Cao

Department of Ophthalmology, Liangping People's Hospital, Chongqing 405200, China

Correspondence to: Feng-Zhi Cao. Department of Ophthalmology, Liangping People's Hospital, Chongqing 405200, China. 475604189@qq.com

Received: 2016-01-06 Accepted: 2016-04-18

Abstract

• AIM: To explore the therapeutic effect of cyclosporine eye drops combined with artificial tears for dry eyes.

• METHODS: One hundred and two patients (204 eyes) with dry eye as the research objects were collected from January 2015 to November 2015 and randomly divided into 3 groups: control group, subgroup A, subgroup B, 34 patients (68 eyes) in each group. The control group did not do special treatment. Subgroup A was treated with artificial tears eye drops 3 times per day and subgroup B with cyclosporine eye drop first, 15min later with artificial tears, 3 times per day. All patients were treated for 8wk. Tear ferning test (TFT), corneal fluorescein staining (FL), Schirmer I test (Slt), breakup time of tear film (BUT) and conjunctive impression cytology (CIC) in each group were observed and compared.

• RESULTS: (1) At 4wk after treatment, fern fractional crystallization grade of subgroup B was better than those of subgroup A and control group ($\chi^2 = 16.345, P = 0.003$); at 8wk after treatment, fern fractional crystallization grade of subgroup B was better than those of subgroup A and control group ($P < 0.05$). (2) The FL of control group at 8wk was worse compared with before treatment ($t = -4.500, P = 0.003$); the FL of subgroup A and subgroup B became lighter and the scores decreased compared with before treatment ($P < 0.05$); at 4 and 8wk after treatment, the FL scores of subgroup B were lower than those of subgroup A ($t = 3.553, P = 0.006; t = 4.523, P = 0.001$). (3) Compared with control group, the BUT of subgroup B at 4 and 8wk prolonged ($P < 0.05$); the BUT of subgroup B had no difference with subgroup A ($P > 0.05$). (4) At 8wk after

treatment, conjunctival impression cytology of subgroup B was better than those of the control group and subgroup A ($P < 0.05$). (5) At 4wk after treatment, Slt of subgroup B increased, compared with subgroup A and the control group ($\chi^2 = 6.384, P = 0.012$); at 8wk after treatment, Slt of subgroup A and B were better than those before the treatment, Slt of the B subgroup was better than that of subgroup A (all $P < 0.05$).

• CONCLUSION: Cyclosporin eye drops combined with artificial tears can improve micro environment of the tear, increase the amount of tear secretion, extend BUT and enhance the stability of the tear film.

• KEYWORDS: cyclosporine eye drops; artificial tears; dry eyes

Citation: Yang XB, Cao FZ. Clinical observation of cyclosporine eye drops with artificial tears for dry eyes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(5):923-926

摘要

目的: 探究环孢素滴眼液联合人工泪液对干眼症的治疗效果。

方法: 收集 2015-01/11 间在我院眼科门诊进行治疗的干眼症患者 102 例 204 眼作为研究对象, 随机分为 3 组: 对照组、人工泪液组、环孢素滴眼液联合人工泪液组, 各 34 例 68 眼, 对照组不做特殊治疗, 人工泪液组采用人工泪液滴眼, 3 次/d, 环孢素滴眼液联合人工泪液组采用环孢素滴眼液联合人工泪液, 3 次/d, 先滴人工泪液, 再滴环孢素滴眼液, 两种滴眼液间隔 15min, 所有患者连续治疗 8wk 后, 观察比较各组之间泪液羊齿状试验 (tear ferning test, TFT)、角膜上皮荧光素染色 (corneal fluorescein staining, FL) 检查, 泪液分泌试验 (Schirmer I test, S I t)、泪膜破裂时间 (break-up time of tear film, BUT)、结膜印迹细胞学检查 (conjunctive impression cytology, CIC) 等指标的变化。

结果: (1) 治疗 4wk 环孢素滴眼液联合人工泪液组羊齿状结晶分级优于人工泪液组及对照组, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 16.345, P = 0.003$), 治疗 8wk 环孢素滴眼液联合人工泪液组羊齿状结晶分级均优于人工泪液组及对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); (2) 治疗 8wk 对照组染色评分与治疗前比较, 染色加重 ($t = -4.500, P = 0.003$); 人工泪液组、环孢素滴眼液联合人工泪液组角膜染色评分与治疗前比较, 染色减轻, 评分减少, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在治疗 4、8wk, 环孢素滴眼液联合人工泪液组的染色评分均比人工泪液组减少, 差异具有统计学意义 ($t = 3.553, P = 0.006, t = 4.523, P = 0.001$); (3) 环孢素滴眼液联合人工泪液组治疗 4、8wk 与对照组比较, BUT 值延长, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 环孢素滴眼液联合人工泪液组和人工泪液组之间 BUT 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); (4) 环孢素滴眼液联合人工泪液组在治疗 8wk

后结膜印迹细胞学检查,分级优于对照组及人工泪液组,差异有统计学意义($P < 0.05$);(5)治疗4wk,环孢素滴眼液联合人工泪液组 S I t 值增加,与人工泪液组及对照组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.384, P = 0.012$);治疗8wk 环孢素滴眼液联合人工泪液组 S I t 值均优于治疗前,环孢素滴眼液联合人工泪液组 S I t 值优于人工泪液组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:环孢素滴眼液联合人工泪液治疗干眼症,可改善泪液环境,增加泪液分泌量,延长泪膜破裂时间,增强泪膜稳定性。

关键词:环孢素滴眼液;人工泪液;干眼症

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.33

引用:杨学兵,曹凤芝.环孢素滴眼液联合人工泪液治疗干眼症的临床观察.国际眼科杂志 2016;16(5):923-926

0 引言

干眼(dry eye)又称角结膜干燥症(keratoconjunctivitis sicca),是由于泪液的量或质或流体动力学异常引起的泪膜不稳定和(或)眼表损害,从而导致眼部不适的一类疾病^[1]。随着环境污染的加重、电脑电视等视屏终端的普及、用眼时间的加长等多种原因,干眼发病逐年增多,其治疗也成为眼科的一大课题,我们通过环孢素滴眼液联合人工泪液治疗干眼的临床观察,评价此联合用药的疗效,从而指导临床用药。

1 对象和方法

1.1 对象 收集2015-01/11期间在我院眼科门诊进行治疗的干眼症患者102例204眼作为研究对象,其中女72例144眼,男30例60眼,年龄24~80(平均51.33±16.79)岁,各组治疗前年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准参考刘祖国^[2]编著的《眼表疾病学》(2003年)干眼症的诊断标准:(1)主观症状(具有以下前五项中一项或一项以上者为阳性):干燥感、异物感、烧灼感、视疲劳、畏光、疼痛、流泪、视物模糊、眼红。(2)泪膜不稳定:泪膜破裂时间(BUT)≤10s为异常。(3)泪液减少:泪液分泌试验(Schirmer法)≤10mm/5min;乳铁蛋白含量≤0.9μg/mL为异常;(4)眼表面损害:荧光素染色≥3和/或虎红染色≥3;印迹细胞学检查表现杯状细胞密度降低,细胞核浆比降低,出现蛇形染色质,鳞状上皮化生增加。排除其他原因的同时,具有1+2(≤5s)或1+2(≤10s)+3即可作出干眼诊断,如同时出现3及4则可加强诊断。除此之外,本研究纳入人员病程均在2a以上,采用常规治疗效果不佳,患者自愿参与本次临床研究。随机分为3组:对照组、人工泪液组、环孢素滴眼液联合人工泪液组,各34例68眼。

1.2 方法 对照组不做特殊治疗,人工泪液组采用人工泪液滴眼,3次/d,环孢素滴眼液联合人工泪液组采用环孢素滴眼液联合人工泪液,3次/d,先滴人工泪液,再滴环孢素滴眼液,两种滴眼液间隔15min。所有患者连续治疗8wk后,观察比较各组之间泪液羊齿状试验(tear ferning test, TFT)、角膜上皮荧光素染色(corneal fluorescein staining, FL)检查,泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)、泪膜破裂时间(break-up time of tear film, BUT)、结膜印迹细胞学检查(conjunctive impression cytology, CIC)等指标的变化。

1.2.1 泪液羊齿状试验 TFT检查时间均为每天10:00~12:00am,用内径0.5mm的玻璃毛细管以虹吸方法在下睑结膜囊泪阜处吸取泪液标本,操作中避免接触眼表。将泪液标本吹入载玻片,注意气流均匀,避免产生气泡影响结晶效果,20℃室温下干燥20min,双目光学显微镜下观察(放大倍数为100×)评级。按照Rolando等^[3]的图形分级方法:按泪液羊齿状结晶的完整性、均匀性和分支状态分为4级。

1.2.2 角膜荧光素染色 FL采用100g/L荧光素钠溶液滴入结膜囊内,裂隙灯钴蓝光下检查,观察角膜上皮着色情况。评分方法参考干眼症临床诊疗规范专家共识(2013年)^[4]采用12分法:角膜分为4个象限,每个象限0~3分,无染色为0分,1~30个点状着色为1分,>30个点状着色但染色未融合为2分,3分为出现角膜点状着色融合、丝状物及溃疡等。

1.2.3 泪膜破裂时间 BUT采用100g/L荧光素钠溶液滴入患者结膜囊内,告知被检查者瞬目5次后睁开眼睛,平视前方,不眨眼,使用10倍钴蓝光观察,记录从第一次瞬目至角膜出现第一个黑斑即干燥斑的时间为BUT时间。

1.2.4 结膜印迹细胞学检查 CIC将0.22μm孔径硝酸纤维素膜裁剪成3mm×4mm×5mm梯形大小,以标识粗糙面与光滑面,蒸馏水浸泡4~6h以消除表面活性,高压消毒后干燥备用。滴盐酸奥布卡因1滴到患者眼结膜囊内,3min后,用滤纸吸除下穹隆部多余泪液,嘱患者平视前方,充分暴露角膜及球结膜,用滤纸吸除穹隆部泪液,用镊子夹制备好的硝酸纤维素膜斜边角,粗糙面向下置于2:00位角巩膜缘外2mm颞侧球结膜,局部用圆头玻璃棒触压,由同一医者操作,保持压力恒定,使印迹膜与结膜接触充分均匀,持续约10s后轻轻揭下,置于40g/L多聚甲醛中固定30min后行PAS染色,采用Nelson评级^[5]。

1.2.5 泪液分泌试验 S I t:滴盐酸奥布卡因1滴入患者眼结膜囊内,3min后,用滤纸吸除下穹隆部多余泪液,将检测滤纸条前端5mm反折成直角,悬挂在下眼睑穹隆部内1/3处,另一端悬挂在下睑外部,检测5min后取出滤纸条,2min后观察并记录滤纸条的湿染长度。

统计学分析:所有数据采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。统计描述中所用计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用率表示。符合正态分布的计量资料,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内前后比较采用配对样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多个样本间两两比较采用LSD- t 法;不符合正态分布的计量资料,两组间采用秩和检验,多组间比较或等级资料比较采用Kruskal-wallis H检验,多重比较采用Dunnnett法,率的比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 泪液羊齿状试验 治疗前行泪液羊齿状结晶检查,三组组内比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.116, P = 0.374$);对照组结晶分级前后差异均无统计学意义($\chi^2 = 1.387, P = 0.709$),典型病例图片见图1;治疗4wk环孢素滴眼液联合人工泪液组羊齿状结晶分级优于人工泪液组及对照组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 16.345, P = 0.003$),治疗8wk环孢素滴眼液联合人工泪液组羊齿状结晶分级均优于人工泪液组及对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.900, P = 0.019$),典型病例图片见图2。

表 1 各组角膜荧光素染色评分表 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	眼数	治疗前	治疗 4wk	治疗 8wk
对照组	68	8.40±2.50	8.00±2.90	9.12±2.64
人工泪液组	68	8.30±1.33	7.00±1.82	5.90±2.68
环孢素滴眼液联合人工泪液组	68	8.12±3.35	4.62±2.82	3.75±1.28

表 2 各组 BUT 值结果 ($\bar{x} \pm s$, s)

组别	眼数	治疗前	治疗 4wk	治疗 8wk
对照组	68	4.10±2.42	5.60±2.59	5.90±3.14
人工泪液组	68	5.10±2.42	7.40±4.52	8.40±2.50
环孢素滴眼液联合人工泪液组	68	4.60±4.47	7.75±4.06	8.30±1.33

表 3 各组治疗前后 S I t 比较 ($\bar{x} \pm s$, mm/5 min)

组别	眼数	治疗前	治疗 4wk	治疗 8wk
对照组	68	5.59±0.76	5.59±0.76	5.59±0.76
人工泪液组	68	5.76±0.78	7.07±1.45	10.50±4.66
环孢素滴眼液联合人工泪液组	68	5.71±0.73	12.70±4.49	13.40±3.40

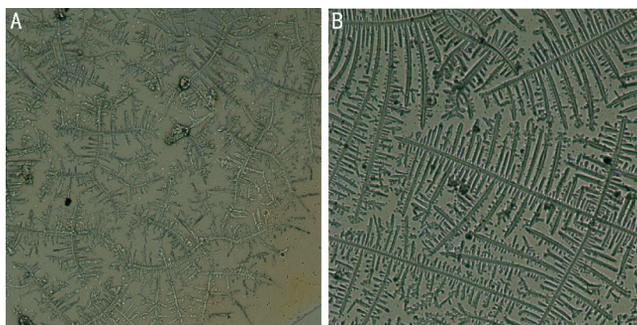


图 1 治疗前泪液羊齿状结晶图片 A:泪液羊齿状结晶Ⅲ级; B:泪液羊齿状结晶Ⅱ级。

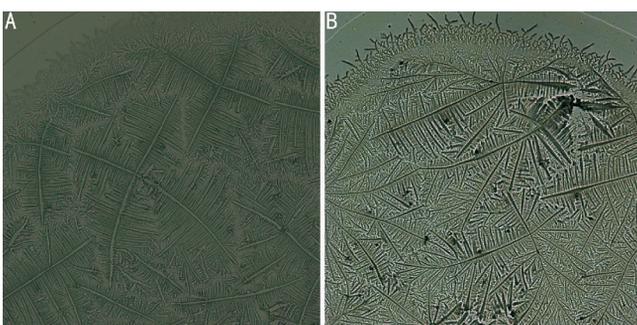


图 2 治疗后泪液羊齿状结晶图片 A:人工泪液组治疗后泪液羊齿状结晶Ⅱ级; B:人工泪液组及联合用药组治疗后泪液羊齿状结晶Ⅰ级。

2.2 角膜荧光素染色 各组治疗前角膜染色评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 8wk 后对照组染色评分与试验前比较, 染色加重 ($t = -4.500, P = 0.003$); 人工泪液组、环孢素滴眼液联合人工泪液组角膜染色评分与治疗前比较, 染色减轻, 评分减少, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在治疗 4、8wk, 环孢素滴眼液联合人工泪液组的染色评分均比人工泪液组减少, 差异具有统计学意义 ($t = 3.553, P = 0.006; t = 4.523, P = 0.001$), 见表 1。

2.3 泪膜破裂时间 三组在治疗前泪膜破裂时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 对照组 BUT 前后差值均无统计学意义 ($P > 0.05$), 环孢素滴眼液联合人工泪液组治疗 4、8wk

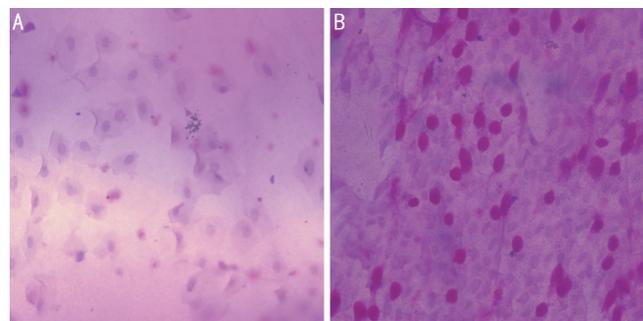


图 3 治疗前后结膜印迹细胞学检查 A:治疗前结膜印迹细胞学检查 PAS 染色 ($\times 400$), 上皮大而多形, 孤立, 胞质偏蓝, 核小, 固缩, 杯状细胞数量下降甚至消失; B:治疗后环孢素滴眼液联合人工泪液组结膜印迹细胞学检查 PAS 染色 ($\times 400$), 上皮细胞小而圆, 易分辨, 细胞间紧密结合, 杯状细胞大而圆, PAS 重染。

与对照组比较, BUT 值延长, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 人工泪液组和环孢素滴眼液联合人工泪液组之间 BUT 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.4 结膜印迹细胞学检查 结膜印迹根据标准分级评分, 进行统计学分析。治疗前, 各组分级构成比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 环孢素滴眼液联合人工泪液组在治疗 8wk 后结膜印迹细胞学检查, 分级优于对照组及人工泪液组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3。

2.5 泪液分泌试验 各组治疗前泪液分泌比较均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4wk, 环孢素滴眼液联合人工泪液组 S I t 值增加, 与人工泪液组及对照组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.384, P = 0.012$); 治疗 8wk, 环孢素滴眼液联合人工泪液组 S I t 值与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 环孢素滴眼液联合人工泪液组 S I t 值优于人工泪液组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

干眼为多种因素所致的一种泪液和眼表疾病, 包括眼表不适症状, 视力变化和泪膜不稳定并且伴有潜在眼表损害, 伴随泪液渗透压升高和眼表炎症反应^[6], 目前干眼的致病机制尚未完全阐明, 现有大量证据证明, 炎症是引起

干眼病理损害的重要机制,干眼患者的泪液和眼表组织中各种炎症介质表达增加,并破坏泪膜稳定性和引起眼表结构损害。有的研究显示干眼症患者泪腺和结膜组织中可见大量淋巴细胞浸润,浸润的炎症细胞产生促炎因子,泪液中天然抗炎因子(乳铁蛋白)分泌减少,并逐步扩大炎症范围^[7]。

目前,临床上多采用人工泪液治疗干眼症,因其含有与正常人的泪液相同的离子、pH值、黏蛋白成分,同时渗透压以及黏度也很接近^[8],可改善眼睛干涩、异物烧灼感、眼胀痛等症状,改善眼表润滑和湿度以及缓解炎症与营养的作用,同时可以增加泪液分泌量以及延长泪液破裂时间。国外报道CsA滴眼液通过免疫抑制、抗细胞凋亡、增加杯状细胞密度和黏蛋白分泌水平以及增加眼泪流量等方式,能有效治疗各种类型的干眼症^[9]。现国内批准使用的为10g/L环孢素滴眼液,对眼表刺激症状较大,本研究先滴人工泪液,再滴环孢素滴眼液,可减轻眼表刺激症状,而本研究结果显示,在8wk的治疗周期中,羊齿状结晶分级改善方面,联合用药起效快于单独使用人工泪液,角膜荧光素染色评分方面,联合用药对角膜上皮损失的治疗效果优于人工泪液组;BUT值方面人工泪液组与联合用药组均有改善,但两组差异无统计学意义;而在第8wk结膜印迹细胞学检查,联合用药可改善结膜印记细胞学分级,此周期内人工泪液组尚未表现出次治疗效果;而SIt值方面,联合用药对泪液分泌量的改善早于且优于人工泪液组。

本研究周期较短,收集指标中泪液羊齿状试验间接反映了泪液黏蛋白的功能,泪膜破裂时间反映了泪膜稳定性,角膜荧光素染色反映了角膜上皮损伤及修复情况,结膜印迹细胞反映了脂质层的变化,而泪液分泌试验体现的主要是泪液水液层的变化。现有结果表明环孢素滴眼液联合人工泪液治疗干眼症,可改善泪液环境、增加泪液分泌量、延长泪膜破裂时间、增强泪膜稳定性。

参考文献

- 1 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2013:136-137
- 2 刘祖国. 眼表疾病学. 北京:人民卫生出版社 2003:286-294
- 3 Rolando M, Baldi F, Calabria G. Tearmucus crystallization in children with cystic fibrosis. *Ophthalmologica* 1988;197(2):202-206
- 4 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). *中华眼科杂志* 2013;49(1):73-75
- 5 Nelson JD. Impression cytology. *Corneal* 1988;17(1):71-81
- 6 Lemp M, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007;5(2):75-92
- 7 Tan X, Sun S, Liu Y, et al. Analysis of Th17-associated cytokines in tears of patients with dry eye syndrome. *Eye (Lond)* 2014;28(5):608-613
- 8 丛晨阳,毕宏生,温莹. 干眼症发病机制和治疗方法的研究进展. *国际眼科杂志* 2012;12(3):464-467
- 9 曾洁,周渝姣,张传宝. 环孢素A滴眼液治疗干眼症的作用机制和研究进展. *中国药业* 2014;23(13):1-3