

药物联合物理疗法治疗 MGD 所致干眼的疗效观察

许海嘉, 李蓓, 范罕英, 唐兵华, 林英, 邱艳梅, 李敬宁

引用: 许海嘉, 李蓓, 范罕英, 等. 药物联合物理疗法治疗 MGD 所致干眼的疗效观察. 国际眼科杂志 2019; 19(10): 1787-1790

作者单位: (610041) 中国四川省成都市第一人民医院

作者简介: 许海嘉, 主任医师, 研究方向: 综合眼科、青光眼。

通讯作者: 许海嘉. haijiaxu@sina.com

收稿日期: 2017-03-09 修回日期: 2019-08-29

摘要

目的: 比较左氧氟沙星眼凝胶与妥布霉素地塞米松眼膏治疗睑板腺功能障碍 (MGD) 所致的蒸发过强型干眼的疗效。

方法: 将确诊为 MGD 所致干眼 (蒸发过强型) 180 例 360 眼患者随机分组。A 组应用左氧氟沙星眼凝胶+玻璃酸钠滴眼液治疗; B 组采用妥布霉素地塞米松眼膏+玻璃酸钠滴眼液治疗。A、B 两组患者均采用综合治疗: 用棉棒挤压排出阻塞在睑板腺管内的分泌物, 每周 1 次, 连续 4wk 为一个疗程; 热毛巾湿热敷眼睑, 水温 45℃ 左右, 每天 3 次, 每次 15min, 使残留在睑板腺管内的油脂稀薄软化脂质排出。每次眼睑湿热敷完毕后, A 组将左氧氟沙星眼凝胶滴入结膜囊内并涂抹在眼睑睫毛根部, B 组将妥布霉素地塞米松眼膏涂抹在眼睑睫毛根部, 两组患者均滴玻璃酸钠滴眼液每天 4 次。观察患者术后的疗效。

结果: 两组患者治疗后, 临床症状评分、分泌物性状评分、泪膜破裂时间评分和泪液分泌试验评分差异均无统计学意义 ($Z_{\text{症状}} = -0.64, P_{\text{症状}} = 0.524; Z_{\text{分泌物}} = -1.37, P_{\text{分泌物}} = 0.171; Z_{\text{破裂时间}} = -1.06, P_{\text{破裂时间}} = 0.288; Z_{\text{分泌时间}} = -1.06, P_{\text{分泌时间}} = 0.288$)。角膜荧光染色评分: A 组治愈 83.3%, 好转 11.1%, 无效 5.6%; B 组治愈 55.6%, 好转 27.8%, 无效 16.7%; A 组疗效优于 B 组 ($Z = -4.02, P < 0.001$)。

结论: 治疗 MGD 所致的蒸发过强型干眼, 以物理疗法为主, 药物治疗为辅, 除了患病时间长、病情严重的患者可短期使用妥布霉素地塞米松眼膏外, 一般均使用左氧氟沙星眼凝胶完全能达到消炎抗菌、安全稳定、无毒副作用的治疗效果, 二者药物之间在治疗效果没有明显的差异。

关键词: 睑板腺功能障碍; 蒸发过强型干眼; 睑板腺按摩; 湿热敷; 左氧氟沙星眼凝胶; 妥布霉素地塞米松眼膏; 玻璃酸钠眼液

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.36

Clinical observation of drug combined with physiotherapy in the treatment of dry eye caused by MGD

Hai-Jia Xu, Bei Li, Han-Ying Fan, Bing-Hua Tang, Ying Lin, Yan-Mei Qiu, Jing-Ning Li

Department of Ophthalmology, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Hai-Jia Xu. Department of Ophthalmology, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. haijiaxu@sina.com

Received: 2017-03-09 Accepted: 2019-08-29

Abstract

• **AIM:** To compare the clinical curative effects of meibomian gland dysfunction (MGD) caused by evaporative dry eye by utilizing levofloxacin eye gel and Tobramycin and Dexamethasone Ophthalmic Ointment, respectively.

• **METHODS:** The 180 cases (360 eyes) with dry eye (evaporative type) caused by confirmed meibomian gland dysfunction were randomly divided into two groups (i.e. A and B): In group A, 90 individuals with 180 eyes were treated with levofloxacin eye gel + sodium hyaluronate eye solution; The other 90 cases in group B took Tobramycin and Dexamethasone Ophthalmic Ointment + sodium hyaluronate eye drops for curing the MGD. In addition, the same comprehensive therapy were used to the MGD patients in groups A and B, after surface anesthesia on binoculus, secretion, obstructing meibomian gland secretions, were discharged by utilizing cotton stick to extrusion mass weekly and four times consecutive treatments were regard as a course of treatment. To remove residual the thin oil soften lipid in meibomian gland, heat can be applied to the eyelids with hot water (around 45℃) on towel for 15min and do that three times a day. After each hot compress, we use levofloxacin eye gel to the patients in group A by dropping into the conjunctival sac and apply to the root of the eyelid lashes. The group B of 90 patients were applied Tobramycin and Dexamethasone Ophthalmic Ointment to the root of the eyelid lashes. All patients were dripped odium eye drops eye into their eyes four times a day.

• **RESULTS:** After treatment ($Z = -0.64, P = 0.524$), there were no significant differences in clinical symptoms ($Z = -1.37, P = 0.171$), secretion characteristics ($Z = -1.06, P = 0.288$), tear film rupture time and tear secretion time between groups A and B ($P > 0.05$). Corneal fluorescence staining score: group A (cured 83.3%, improved 11.1%, ineffective 5.6%) and group B (cured 55.6%, improved 27.8%, ineffective 16.7%). The therapeutic effect of group A was better than that of group B, with statistical significance ($Z = -4.02, P < 0.001$).

• **CONCLUSION:** Physical therapy for meibomian gland dysfunction caused by evaporative dry eye is given priority, and medication is treated as adjunctive therapy. Generally, the patients can achieve totally anti-inflammatory, antibacterial, safe and stable, without side effects by using levofloxacin eye gel. However, the

patients with worst condition and lingering illness should cured by Tobramycin and Dexamethasone Ophthalmic Ointment. In addition, statistical significant difference is not found between the two drugs on curative effects.

• **KEYWORDS:** meibomian gland dysfunction dry eye; dry eye with excessive evaporation; meibomian gland massage; wet-hot compress; levofloxacin hydrochloride eye gel; tobramycin and dexamethasone eye ointment; sodium hyaluronate eye drops

Citation: Xu HJ, Li B, Fan HY, *et al.* Clinical observation of drug combined with physiotherapy in the treatment of dry eye caused by MGD. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(10):1787-1790

0 引言

睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)是一种常见的眼表疾病,可引起眼红、眼痒、畏光流泪、异物感、干涩刺痛、烧灼感、疲劳感、视力波动等眼部不适症状,这些眼部不适常被误诊为慢性结膜炎、角膜炎、眼疲劳等疾病,因此使用抗菌药物效果不佳。睑板腺阻塞是MGD最常见的原因,而MGD是蒸发过强型干眼最主要的病因,近年来随着MGD所致干眼发病率的增加,引起越来越多国内外学者的关注,在治疗上目前较为认可的方法主要有祛除病因、物理治疗、药物治疗(激素、免疫抑制剂)、人工泪液替代疗法、手术治疗等。我院采用物理治疗(睑板腺按摩+湿热敷)+药物治疗(抗生素或激素)+替代疗法(玻璃酸钠眼液),取得较好疗效,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 经医院伦理委员会批准和患者或家属同意,回顾分析我院2011-02/2015-12在门诊明确诊断为MGD所致的干眼(蒸发过强型)患者180例360眼,其中男80例160眼,女100例200眼,男:女=1:1.25,年龄22~83(平均46.3±15.7)岁,排除孕妇和全身疾病,无眼部外伤及手术史,眼压正常。将患者随机分成两组,A组(90例180眼)采用左氧氟沙星眼用凝胶+玻璃酸钠滴眼液,B组(90例180眼)采用妥布霉素地塞米松眼膏+玻璃酸钠滴眼液治疗。MGD诊断入选标准^[1]:(1)症状:眼红眼痒、异物感、干涩刺痛、烧灼感、畏光流泪、眼胀痛、疲劳感、视物模糊等;(2)体征:1)睑缘充血肥厚、形态圆钝不规则,或见新生血管,睑缘部过度角化,皮肤黏膜交界线移位;2)睑板腺导管开口狭窄或消失,腺管口周围毛细血管扩张,睑缘边缘可见泡沫样异常分泌物,睑板腺口凸出呈帽冠状,或伴乳白色或黄色油脂状分泌物阻塞;3)睑板腺腺体缺失>1/3;4)睑板腺分泌物性状评分>1分。辅助检查:(1)泪膜破裂时间(BUT)<10s;(2)泪液分泌试验(SIt)<10mm/5min;(3)角膜荧光素染色(CFS)>1/4角膜面积。两组患者年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前两组患者干眼临床自觉症状评分(SS)、CFS、BUT、SIt等基线资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组MGD患者均采用以下治疗:(1)轻者:行表面麻醉后,棉棒挤压按摩睑板腺至清亮液体排出,促使阻塞在腺管内的分泌物排出,疏通管道;重者:在表面麻醉下睑板撑垫压,用1mL注射器针头磨平侧刃,并做成90°弯曲,挑开睑板腺阻塞口,腺管内大量牙膏状脂

质物排出,并沿上、下睑板腺的走行按摩,挤压睑板腺管内分泌物,清洗睑缘睫毛根部。每周按摩挤压1次,连续4次为1个疗程。(2)热毛巾湿热敷眼睑,水温45℃左右,3次/d,每次15min,帮助软化油脂,使其变得稀薄和流动性增强,脂质更易排出。(3)每次眼睑湿热敷完毕后,A组患者将左氧氟沙星眼用凝胶滴入结膜囊内并涂抹在眼睑睫毛根部;B组患者将妥布霉素地塞米松眼膏涂抹在眼睑睫毛根部。(4)两组患者玻璃酸钠滴眼液滴眼,4次/d。连续治疗4wk为1个疗程。

1.2.2 症状评分 询问患者自觉症状,主诉眼红、眼痒、畏光流泪、干涩感、烧灼感、疲劳感、异物感、疲劳感、视力波动等。

1.2.3 检查方法 (1)睑板腺分泌物性状评分:采用睑板腺挤压试验观察睑板腺分泌物的性状,从睫毛上方压迫眼睑,观察受压区域的5个睑板腺。(2)BUT:被检查者下睑结膜内放入荧光素钠滤纸,嘱咐患者眨眼数次,裂隙灯钴蓝光下观察,患者最后1次瞬目平视睁眼至角膜出现第1个黑斑的时间计算,连续测3次,取平均值。(3)SIt:将试纸置入被测眼下结膜囊的中外1/3交界处,嘱患者向下看或轻轻闭眼,5min后取出滤纸,测量湿长。无表面麻醉的SIt<10mm/5min为异常。(4)CFS:嘱患者向上看,将荧光素试纸置于下睑结膜囊,闭眼数秒后,在裂隙灯下观察角膜染色情况。各项评价指标的疗效标准见表1。观察两组患者自觉症状评分,并进行睑缘形态、睑板腺口和睑板腺分泌物性状评估、BUT评估、SIt评估、CFS评估。

统计学分析:采用SPSS21.0统计学软件进行Wilcoxon秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者干眼临床症状评分比较 A组:治愈30例60眼(33.3%),好转50例100眼(55.6%),无效10例20眼(11.1%)。B组:治愈35例70眼(38.9%),好转45例90眼(50.0%),无效10例20眼(11.1%)。两组患者症状评分比较,差异无统计学意义($Z=-0.64, P=0.524$)。

2.2 两组患者睑板腺分泌物性状评分比较 A组:治愈62例124眼(68.9%),好转20例40眼(22.2%),无效8例16眼(8.9%)。B组:治愈70例140眼(77.8%),好转15例30眼(16.7%),无效5例10眼(5.6%)。两组患者睑板腺分泌物性状评分比较,差异无统计学意义($Z=-1.37, P=0.171$)。

2.3 两组患者 BUT 评分比较 A组:治愈35例70眼(38.9%),好转45例90眼(50.0%),无效10例20眼(11.1%)。B组:治愈30例60眼(33.3%),好转45例90眼(50.0%),无效15例30眼(16.7%)。两组患者BUT评分比较,差异无统计学意义($Z=-1.06, P=0.288$)。

2.4 两组患者 S I t 评分比较 A组:治愈35例70眼(38.9%),好转45例90眼(50.0%),无效10例20眼(11.1%)。B组:治愈30例60眼(33.3%),好转45例90眼(50%),无效15例30眼(16.7%)。两组患者SIt评分比较,差异无统计学意义($Z=-1.06, P=0.288$)。

2.5 两组患者 CFS 评分比较 A组:治愈75例150眼(83.3%),好转10例20眼(11.1%),无效5例10眼(5.6%)。B组:治愈50例100眼(55.6%),好转25例50眼(27.8%),无效15例30眼(16.7%)。两组患者角膜荧光素染色CFS评分比较,差异有统计学意义($Z=-4.02, P<0.001$),A组治疗效果较B组好。

表 1 各项评价指标的疗效评定标准

评价指标	疗效评定(等级评分)		
	治愈	好转	无效
干眼临床症状	临床症状消失	临床症状缓解	临床症状无缓解
睑板腺按摩分泌物	分泌物清澈透明	脂质色污浊	脂质见碎屑或颗粒状污浊
BUT	>10s	延长 5s	<10s
S I t	10mm/5min	5mm/5min 以上	<10mm/5min
CFS	不染色	1/4~1/3 角膜面积	>1/3 角膜面积

3 讨论

MGD 表现为慢性弥漫性的睑板腺异常,以睑板腺终末导管阻塞为特征,腺体分泌物质或量异常,导致眼表炎症及脂质缺乏性干眼症、睑缘炎、结膜炎、点状角膜炎及其他眼表疾病^[2]。眼部刺激症状和干眼是 MGD 的突出临床表现^[3]。门诊上常有患者诉眼部不适,主要包括:眼红、眼痒、畏光流泪、异物感、酸胀干涩、分泌物增多、疲劳感、灼热刺痛、视物模糊。这些患者多数被误诊为“慢性结膜炎”、“病毒性角膜炎”、“眼疲劳”等治疗,MGD 所致的干眼已成为影响人们生活质量的常见重要眼表疾病。目前治疗主要是以睑板腺局部的物理疗法联合人工眼泪为主,临床表明该方案能够缓解患者不适症状,然而病情易于反复,疗效不稳定^[4]。

干眼的发病机制十分复杂,目前对干眼尚无统一的分类标准,美国干眼研究小组将干眼分为泪液缺乏型干眼和蒸发过强型干眼,而蒸发过强型干眼主要由于脂质层质或量的异常导致 MGD 而引起。全球 1 亿多的干眼患者中大约 65% 的患者为蒸发型干眼^[5],国内资料显示干眼患者中 85% 以上都与 MGD 有关^[6]。国内干眼临床诊疗专家共识指出^[7],睑板腺的形态和功能评价应列为干眼临床检查的必要步骤之一。干眼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眼表损害,从而导致眼不适症状和视功能障碍的一类疾病常分为 5 型:水液缺乏型、蒸发过强型、黏蛋白缺乏型、泪液动力异常型、混合型干眼^[7]。蒸发过强型干眼是其主要型别之一,通常由 MGD 所致。

MGD 的发病机制为分泌物质或量的异常,睑板腺阻塞引起脂质向泪膜的排出减少,泪液蒸发加快过强导致泪膜渗透压增加和泪膜不稳定,引起眼表面干燥不适症状,其分泌物淤积在睑板腺内,使睑脂黏稠度增加睑板腺阻塞加重形成恶性循环,这也是引起睑板腺和睑缘炎的原因^[8]。另一方面由于脂质异常可引起细菌繁殖,细菌产生的脂酶还可以分解脂质,使得游离脂肪酸增加,引起眼表的炎症及内膜的改变。经研究发现,大部分 MGD 患者眼表细菌总数增多,其中具有产生酯酶能力的细菌显著多于正常人^[9],当睑板腺感染炎症时,细菌产生脂酸酶使正常脂质分解生成各种脂肪酸,该成分具有上皮毒性和刺激性,影响泪膜稳定性,可导致泪膜崩解腺管阻塞,这也是异常睑板腺分泌物的成因^[10]。

MGD 的治疗原则是疏通睑板腺管,清洁睑缘、促进睑板腺管的分泌功能、抗菌、抗炎治疗和润滑眼表,其中缓解干眼的相关症状是 MGD 治疗的主要目标^[11],通常根据病情的严重程度采取综合而非单一的治疗手段^[12]。有研究表明,MGD 患者眼睑温度比正常人要低,因而睑脂更容易变硬而不易排出,这也是需要给患者做按摩和热敷治疗

的理论基础^[13]。临床上我们采用物理(睑板腺按摩+湿热敷)+药物(左氧氟沙星眼凝胶或妥布霉素地塞米松眼膏)+替代玻璃酸钠眼液综合治疗,A 组和 B 组患者经随机双盲对照观察治疗,A 组患者应用左氧氟沙星眼凝胶,B 组患者应用妥布霉素地塞米松眼膏,两组在治疗 MGD 所致的干眼方面分别取得了同样的治疗效果。

左氧氟沙星眼凝胶为氧氟沙星的左旋体,其抗菌谱广、抗菌活性为氧氟沙星的 2 倍,在化学结构上具有促进水溶性的噁嗪环和具有适度脂溶性的 N-甲基哌嗪,脂溶性与水溶性平衡较好,具有良好的组织穿透性,因此成为眼科最重要抗菌素局部用药^[14]。左氧氟沙星眼凝胶内含卡波姆,是一种高分子聚合物,广泛应用于缓释等药剂领域,在眼用凝胶中卡波姆的主要作用是延长药物在眼表停留的时间,从而提高药物生物利用度(AUC)。此外,卡波姆还可以起到一定的保护和修复角结膜上皮的作用,以进一步达到抗菌消炎、调节脂质、抑制酯酶的活性和减少有害的游离脂肪酸的作用。

妥布霉素地塞米松眼膏是经多数临床验证的一种有效的消炎抗菌药物,可有效降低睑板腺腺体的感染几率,但药物副作用较大,不能长时间使用,可引起角膜上皮脱落、溃疡、眼压升高,甚至发生激素性青光眼风险等并发症的一系列医源性病变,而左氧氟沙星眼凝胶则无副作用,使用更安全,同样能达到消炎抗菌治疗作用。

玻璃酸钠滴眼液是复合型人工泪液属高分子聚合物,具有亲水性和成膜性,可以模拟蛋白功能,当滴入眼结膜囊时形成凝胶状态,可迅速分布于眼表,为眼表提供了持久的润滑和保护微环境的作用,同时延长了泪膜的破裂时间,而且人工泪液也可释放炎性介质,冲刷结膜囊内残存的抗原和菌落的积存。玻璃酸钠分子呈网状结构,含许多亲水性羧基,可以结合大量水分子,起到稳定泪膜,延长 BUT 的作用,具有较好的保水性能。玻璃酸钠和泪膜黏蛋白相互作用,结合在眼表,通过这种结合,玻璃酸钠的眼表滞留时间延长,从而稳定泪膜。玻璃酸钠滴眼液具有延长患者 BUT、增加泪膜的稳定性和促进角结膜上皮损伤治愈的作用,改善患者烧灼感和异物症状。

在治疗 MGD 的药物剂型方面,是使用眼液还是眼膏有着不同的重要作用,因为剂型的不同而决定了治疗效果。滴眼液流动性较大,点入结膜囊内后,很快分布在眼表面而吸收,而眼膏是固体的形态,它可以涂抹到期望的部位,MGD 发病的部位是在眼部睑缘,滴眼液大部分是分布在眼表上,作用在睑缘的部分很少,而直接把眼膏涂抹在患病的睑缘部位,对于治疗 MGD 而言是更加有效可行的方法。

本研究存在的问题:睑板腺功能检查由于我院条件所限,只采用了 BUT、S I t 检查对泪液分泌有一定程度的

评估。在客观检查方面还缺乏像泪膜脂质层的检查,如泪膜镜或泪膜干涉成像仪、活体激光扫描共聚焦显微镜(LSCM)、角膜地形图、睑板腺照相仪、前节OCT等检查,以及泪液乳铁蛋白含量测定、眼表活体细胞染色、泪液蒸发测定、泪液渗透压测定、印痕细胞学等检查手段有待进一步充实完善,取得更客观、更完整的临床资料。

综上所述,MGD所致的干眼治疗主要是疏通睑板腺、改善睑板腺功能为主,所以应早发现、早治疗、诊断明确,且患者依从性好。治疗MGD所致的干眼,以物理疗法为主药物治疗为辅,除了患病时间长、病情重的患者可短期使用激素眼药外,一般使用左氧氟沙星眼凝胶完全能达到消炎抗菌、安全稳定、无副作用的治疗效果,两种药物在治疗效果方面没有明显的区别,都是行之有效的。

参考文献

- 1 Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction; report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):2006-2049
- 2 万鹏霞, 王晓然, 宋亦悦, 等. 氯替泼诺治疗干眼的疗效观察. *中华眼科杂志* 2012;48(2):142-147
- 3 刘祖国. 眼表疾病学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社 2003:286-308

- 4 闫海艳, 孙伟, 李娜. 综合治疗不同类型干眼症的临床疗效对比. *眼科新进展* 2012;32(5):486-488
- 5 Anonymous. TearScience: TearScience's LipiView. Medical Device Wins Medical Design Excellence Award. *Marketing Weekly News* 2011;50(2):6-8
- 6 高子清, 曲洪强, 洪晶. 干眼患者睑板腺状况的分析. *中华眼科杂志* 2011;47(9):834-836
- 7 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
- 8 沈婷, 张琳. 泪膜脂质成分及其干眼症的关系. *医学综述* 2011;17(4):556-559
- 9 乔静, 晏晓明. 睑板腺脂质研究进展. *中华眼科杂志* 2012;48(12):1141-1144
- 10 Bron AJ, Sei FM, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2004;2(2):149-165
- 11 洪晶. 提高对睑板腺功能障碍的认识重视睑板腺功能障碍相关性干眼的药物治疗. *中华实验眼科杂志* 2012;30(10):865-868
- 12 刘泽源, 李才锐. 睑板腺功能障碍所致干眼的治疗. *国际眼科杂志* 2014;14(2):270-272
- 13 吴樾, 胡雪飞, 刘静. 物理疗法治疗睑板腺功能障碍所致干眼168例. *贵阳医学院学报* 2012;37(5):568-569
- 14 陈祖基. 新型氟喹诺酮类药物在眼科中的研究进展. *中华医学信息导报* 2004;12:26