

# 沙眼诊断和治疗的研究进展

马晓程<sup>1</sup>, 刘志英<sup>2</sup>, 崔巍<sup>3</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(010010) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医学院研究生院;<sup>2</sup>(014010) 中国内蒙古自治区包头市, 包头医学院第一附属医院眼科;<sup>3</sup>(010010) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介: 马晓程, 内蒙古医学院硕士研究生, 研究方向: 眼表、眼前节疾病。

通讯作者: 崔巍, 教授, 主任医师, 教学处处长, 中华医学会白内障学组成员, 享受国务院特殊津贴, 研究方向: 白内障。cuiwei1957yanke@163.com

收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-03-09

## Research progress in diagnosis and therapy of trachoma

Xiao-Cheng Ma<sup>1</sup>, Zhi-Ying Liu<sup>2</sup>, Wei Cui<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010010, Inner Mongolia Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010010, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Wei Cui, Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010010, Inner Mongolia Autonomous Region, China. cuiwei1957yanke@163.com

Received: 2012-01-09 Accepted: 2012-03-09

### Abstract

• Trachoma is known as a chronic, epidemic and blinding eye disease which is prevalent all over the world. In 1997, the World Health Organization (WHO) formed the Global Alliance to Eliminate Blinding Trachoma by 2020 (GET 2020). Related research progress in the diagnosis and therapy of trachoma are summarized in this paper.

• KEYWORDS: trachoma; diagnosis; therapy

Ma XC, Liu ZY, Cui W. Research progress in diagnosis and therapy of trachoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012; 12(5):888-890

### 摘要

沙眼是一种世界范围内流行的慢性、传染性的致盲性眼病。1997年, 世界卫生组织建立全球消除致盲性沙眼联盟, 力争到2020年消灭沙眼。本文就近年来沙眼的诊断、治疗方面的相关研究进展情况做一综述。

关键词: 沙眼; 诊断; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.05.24

马晓程, 刘志英, 崔巍. 沙眼诊断和治疗的研究进展. 国际眼科杂志 2012; 12(5): 888-890

### 0 引言

沙眼是一种由沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*, CT) 所致的传染性眼部疾病。最新的研究表明, 沙眼在全球 57 个国家流行, 有 12 亿人生活在沙眼流行的地区。其主要是分布在低收入和中等收入国家中最贫穷的社区。据估计, 全世界现有 8 400 万人患活动性沙眼, 820 万沙眼倒睫患者尚未手术, 760 万人因患有重症沙眼而致盲<sup>[1]</sup>。1997 年, 世界卫生组织 (WHO) 建立了全球消除致盲性沙眼联盟, 致力于防控、治疗活动性沙眼的传播, 力争到 2020 年消灭沙眼 (global alliance to eliminate blinding trachoma by 2020, GET 2020), 即“GET 2020 计划”<sup>[2]</sup>。因此, 我们应该了解沙眼诊断、治疗的研究进展, 掌握沙眼诊治方法, 才能有效控制沙眼的流行, 完成“GET 2020 计划”。

### 1 沙眼的病因和发病机制及传播途径

研究表明, 与沙眼的致病有关的 CT 有 A, B, Ba, C 4 个血清型<sup>[3]</sup>。CT 有特殊的两相生活周期——网状体期和原体期。网状体期是 CT 的幼稚期, 没有感染性; 原体期是 CT 的发育成熟期, 具有感染性。当 CT 与人体接触后, 网状体期 CT 进入人体靶器官, 肌体进入 CT 感染潜伏期。当网状体期 CT 发育成有感染性的原体期 CT 时, 就会感染睑结膜上皮细胞。初次感染主要是炎症反应, 涉及中性粒细胞、巨噬细胞等多种炎性细胞的浸润, 仅引起轻微的组织损伤。当 CT 再次感染时, 炎症反应变得迅速而严重, 并主要以增殖、形成包涵体的形式致病。包涵体通过异物刺激及体液和细胞免疫, 加重原有的沙眼血管翳及瘢痕形成, 导致睑板肥厚畸形, 引起内翻倒睫, 加重角膜混浊, 甚至失明<sup>[4]</sup>。

有关的实验表明, 活动性沙眼与炎性细胞因子白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10 (IL-10)、基质金属蛋白酶 (MMP-9) 的表达增加有关<sup>[5]</sup>。而 CT 的易感性增加, 与免疫反应性纤维结合素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-12p40 (IL-12p40)、穿孔素 mRNA 的过度表达有关<sup>[6,7]</sup>。MMP-9 的过度表达不仅与沙眼的感染和传播密切相关, 而且通过调控细胞外基质的纤维化, 与瘢痕性沙眼的形成密切相关。动物实验显示, 术后抑制 MMP 活性可降低结膜瘢痕的发生率<sup>[8]</sup>。

沙眼之所以仍然能在世界范围内流行, 与其致病因素的多样性密切相关。其传播途径主要有: 飞沫传播、接触传播、性传播以及母婴垂直传播。沙眼接触性传播的特性决定了沙眼的传播与环境卫生不良、居住拥挤、通风不良、尘埃、营养欠佳、医疗条件差等因素密切相关<sup>[9]</sup>。调查显示, 大部分 CT 的传播是通过共用毛巾、脸盆等清

洁用品、用手揉眼等途径传播<sup>[10,11]</sup>。这就决定了沙眼传播的家庭或区域集中性,也为临床的防治提供了思路。

## 2 沙眼的诊断

### 2.1 沙眼的临床表现

**2.1.1 病史** 由于沙眼具有很强的传染性,所以大部分患者都有明确的病原体接触史,如在沙眼流行区的生活史、与沙眼患者共用洗漱用品、不注意用眼卫生、入厕环境不洁等<sup>[11]</sup>。

**2.1.2 症状与体征** 目前国际上对于沙眼的临床分期有很多,比较流行的是 MacCallan 分期。根据 CT 的两相生活周期及反复感染的特性,可将沙眼分为浸润初期、浸润进展期、瘢痕形成期和痊愈期<sup>[3]</sup>。浸润初期和浸润进展期主要指病变结膜有活动性病变,临床表现为眼部的急性或亚急性炎症反应,常见的症状及体征有流泪、异物感、烧灼感,黏液脓性分泌物、结膜充血、乳头增生、滤泡形成等,并可合并角膜血管翳。瘢痕形成期是由于炎症的反复发生及滤泡或乳头的长期刺激,炎症反应变得严重,且会出现各种不可逆的严重并发症,临床表现为结膜活动性病变及瘢痕并存。痊愈期是指活动性病变完全消失,仅剩结膜瘢痕。痊愈期沙眼没有传染性。沙眼主要并发症包括<sup>[3]</sup>:(1)倒睫:常见的是上睑内翻,主要是由于睑结膜瘢痕挛缩及睑板肥厚畸形所致,是沙眼常见并发症及导致失明的主要原因之一。(2)上睑下垂:主要是由于睑板肥厚畸形及提上睑肌因炎症细胞浸润所致的提上睑力量减弱。(3)睑球粘连:主要是由于长期反复炎症刺激、机化增生以及结膜瘢痕导致穹隆部结膜挛缩畸形。(4)角膜混浊:主要是由于睑结膜瘢痕及倒睫长期的物理摩擦作用,导致角膜的混浊甚至溃疡。角膜混浊也是导致失明的主要原因之一。(5)实质性结膜干燥症:由于结膜瘢痕导致副泪腺及杯状细胞的大量破坏,同时,泪腺的排泄通道也可因为结膜瘢痕而受阻。上述改变都会导致泪液分泌减少,形成干眼症。不及时治疗可导致角膜云翳甚至角膜结膜化,最终导致失明。(6)慢性泪囊炎:CT 炎症的长期、反复刺激可通过泪小管到达泪囊,引起慢性泪囊炎。

**2.1.3 临床检查** 裂隙灯检查是沙眼临床检查的主要手段,检查方法主要依据 WHO1987 年提出简化沙眼临床检查法<sup>[12]</sup>。依据裂隙灯常规检查原则,由前到后依次检查是否存在睑内翻、上睑下垂,泪液减少、分泌物、结膜充血、睑球粘连、瘢痕,睑结膜滤泡或乳头、Herbert 小凹、角膜血管翳等。沙眼的确诊仍需要实验室检查的验证。

**2.2 沙眼的实验室检查** 由于实验室检查是通过睑结膜取材来检测是否存在 CT,因此是确诊沙眼的金标准。目前采用的实验室检查方法主要有细胞生物学、免疫学及分子生物学检测<sup>[13]</sup>。细胞生物学方法又包括涂片镜检和细胞分离培养。免疫学方法主要有直接免疫荧光抗体测定(DFA)、酶免疫测定(EIA)及金标法测定(EIGA)。分子生物学检查方法又可继续分为直接检测核酸技术,即基因探针技术及核酸扩增技术。后者又包括靶 DNA 扩增、探针扩增和杂交后信号扩增三类。由于聚合酶链反应(PCR)技术的日益成熟,目前的研究热点及临床应用最多的实验室检查方法主要是核酸扩增技术,它可以显著提高沙眼的确诊率。

**2.3 沙眼的诊断标准** 国际上,沙眼的诊断标准及分期有很多种,我国目前采用的是 1979 年中华医学会眼科学

分会制定的沙眼诊断标准<sup>[3]</sup>:(1)上穹隆部和上睑结膜血管模糊充血,乳头增生或滤泡形成,或二者兼有。(2)用放大镜或裂隙灯角膜显微镜检查可见角膜血管翳。(3)上穹隆部或/和上睑结膜出现瘢痕。(4)结膜刮片有沙眼包涵体。在第一项的基础上,兼有其他三项中之一者可诊断沙眼。WHO 沙眼分期标准<sup>[2]</sup>:(1)滤泡性沙眼(TF):上睑结膜有 5 个以上滤泡,其直径 $\geq 0.5\text{mm}$ 。(2)浸润性沙眼(TI):上睑结膜水肿、肥厚、弥漫性浸润,半数以上血管模糊不清。(3)瘢痕性沙眼(TS):睑结膜出现瘢痕。(4)沙眼性倒睫(TT):至少有一根倒睫摩擦眼球,包括新拔除者。(5)角膜混浊(CO):混浊侵及瞳孔区,且视力 $<0.3$ 者。其中,TF, TI 是活动期沙眼,需要给予及时治疗;TS 表明曾经患过沙眼;TT 属于沙眼的并发症,存在潜在致盲风险,需及时手术治疗;CO 是终末期沙眼。

### 3 沙眼的治疗

和治疗其他传染病一样,消灭沙眼应从控制传染源,切断传播途径,保护易感人群三方面入手。针对沙眼在眼部所致病变特点,治疗原则是全身及局部抗炎治疗,控制或减少沙眼的反复及长期感染,治疗倒睫及其他并发症<sup>[2]</sup>。

**3.1 手术治疗** 预防沙眼性盲的有效措施首位便是手术治疗。经过大量的临床实践,双层睑板旋转内翻矫正术(BLTR)或后板层睑板翻转术(PLTR)成为 WHO 治疗 TT 的推荐术式<sup>[14-16]</sup>。然而,手术治疗 TT 也存在复发的可能性。研究显示,手术治疗 TT 后的复发率平均为 28% ~ 73%<sup>[17]</sup>。复发率的高低与沙眼患者病程长短及严重程度、手术医师的技术水平、切口护理等因素有关。

**3.2 药物治疗** CT 对磺胺类及四环素类药物最为敏感,其他治疗药物还有  $\beta$ -内酰胺类、大环内酯类、氯霉素类药物。最常规的给药方式为滴眼液局部点眼治疗,重症及无法配合点眼治疗的,可采用静点或口服给药方式。常见用药有 5g/L 金霉素或四环素滴眼液,1g/L 利福平滴眼液,100 ~ 300g/L 磺胺醋酰胺滴眼液,2.5 ~ 5g/L 氯霉素滴眼液。给药方式为 3 ~ 6 次/d 点眼,以 1 ~ 3mo 为总疗程,间歇给药。即使用 3 ~ 5d 后,停药 2 ~ 4wk,再给药<sup>[18]</sup>。由于 CT 感染的反复性,间歇给药可以很好的控制沙眼的炎症及预防沙眼的复发。2006 年,Amza 等<sup>[19]</sup>研究人员间歇给予研究范围内所有人群阿奇霉素滴眼液 3a,对活动性沙眼进行预防和治疗并观察疗效。1a 后,研究范围内的活动性沙眼患病率由 31.5% 降至 6.3%,降幅近 80%。2a 后,研究范围内的活动性沙眼患病率下降至 3.1%,降幅接近 90%,90% 的总降幅接近 3a 治疗的总降幅。研究表明,主动使用阿奇霉素滴眼液长期治疗,对活动性沙眼的预防和治疗有着明显的效果。WHO 已将阿奇霉素列为治疗活动性沙眼的一线药物<sup>[2]</sup>。Blake 等<sup>[20]</sup>研究表明,以家庭为单位的阿奇霉素靶向治疗对降低沙眼患病率效果显著。Bamani 等<sup>[18]</sup>研究人员在沙眼高发区域连续 3a 发放阿奇霉素片和四环素眼药膏以辅助治疗,3a 后观察单位沙眼患病率均明显下降。

**3.3 物理治疗** 由于 CT 对温度非常敏感,所以,近年来科研人员研发了许多通过温度改变治疗沙眼的方法,如沙眼治疗仪、液氮冷冻治疗、激光光凝治疗等。沙眼治疗仪<sup>[21]</sup>主要利用高频放电,使睑结膜乳头、滤泡局部温度迅速升高,进而使乳头、滤泡气化。高温既可以杀死局部

的CT,又可防止局部毛细血管的出血。液氮冷冻治疗<sup>[22]</sup>的原理和沙眼治疗仪大致相同,都是利用了CT的温度敏感性来杀灭局部CT,同时去除结膜乳头及滤泡。激光光凝治疗<sup>[23]</sup>可同时应用于杀灭局部CT、去除结膜乳头及滤泡、去除倒睫。

**3.4 中医治疗** 中医理论中,把沙眼称作“椒疮”,主要治疗方法包括中药滴眼液局部点眼、中药洗液洗眼、局部药物摩擦、按摩、割治、服用汤剂等治疗方法<sup>[24]</sup>。

#### 4 沙眼的预防

由于沙眼的传播方式主要是接触传播,所以毛巾、脸盆、枕巾等与脸部有密切接触的物品就成为了CT的主要藏身之所<sup>[25]</sup>。而蚊、蝇等昆虫携带传播也是沙眼的主要感染方式之一<sup>[26,27]</sup>。由此可见,避免共用洗漱用品,彻底的面部清洁,避免揉眼以及改善入厕环境就成为预防沙眼最行之有效的最主要方式。West等<sup>[28]</sup>研究表明,沙眼的感染率与水源的远近及质量成正相关。因此,在一些水资源匮乏的国家及地区,在规划安全饮用水计划时,将沙眼高发区的水资源供应列为计划的首位以控制沙眼的流行<sup>[11,29]</sup>。目前,研制沙眼疫苗来控制沙眼的流行,也是科研工作者所关注的焦点<sup>[30,31]</sup>。疫苗分为菌体疫苗、DNA疫苗、蛋白或多肽疫苗、重组疫苗等很多类别。主要根据病原微生物的特性来决定选用哪种疫苗。经过多年的实验研究,DNA疫苗因为不含病原体,安全可靠,易于推广,成本较低廉成为近年来人们研制沙眼疫苗的首选疫苗种类。

#### 5 展望

鉴于沙眼相关危险因素的多元性,且沙眼患病率因区域地理环境、经济水平、卫生条件的迥异亦呈现很大的差异。所以要加强沙眼防治措施的研究,积极防控、治疗沙眼,争取早日消灭这一致盲性眼病。

#### 参考文献

- 1 Haddad D. Ten years left to eliminate blinding trachoma. *Community Eye Health* 2010;23(73):38
- 2 Report of the Second Meeting of the WHO Alliance for the Global Elimination of Trachoma, Geneva, 12 ± 14 January 1998. Geneva, World Health Organization, 1998 (unpublished document WHO/PBL/98.2)
- 3 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学.第3版.北京:人民卫生出版社 2011;90,259-260
- 4 Burton MJ, Hu VH, Massae P, et al. What is causing active trachoma? The role of nonchlamydial bacterial pathogens in a low prevalence setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):6012-6017
- 5 Burton MJ, Bailey RL, Jeffries D, et al. Cytokine and fibrogenic gene expression in the conjunctivas of subjects from a gambian community where trachoma is endemic. *Infect Immun* 2004;72(12):7352-7356
- 6 Rottenberg ME, Gigliotti-Rothfuchs A, Wigzell H. The role of IFN-gamma in the outcome of chlamydial infection. *Curr Opin Immunol* 2002;14(4):444-451
- 7 Skwor TA, Atik B, Kandel RP, et al. Role of secreted conjunctival mucosal cytokine and chemokine proteins in different stages of trachomatous disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2(7):264
- 8 Wong TT, Mead AL, Khaw PT. Matrix metalloproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery. *Invert Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(3):1097-1103
- 9 Smith JL, Haddad D, Polack S, et al. Mapping the global distribution of trachoma: why an updated atlas is needed? *PLoS Negl Trop Dis*

- 2011;5(6):973
- 10 Blake MI, Burton MJ, Bailey RL, et al. Estimating household and community transmission of ocular chlamydia trachomatis. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3(3):401
- 11 Rog M, Swenor B, Cajas-Monson LC, et al. A cross-sectional survey of water and clean faces in trachoma endemic communities in Tanzania. *BMC Public Health* 2011;11:495
- 12 Thylefors B, Dawson CR, Jones BR, et al. A simple system for the assessment of trachoma and its complications. *Bull World Health Organ* 1987;65(4):477-483
- 13 刘萃萃,杨颖秋,李勤.沙眼的实验室检查方法进展.中国实验诊断学 2010;14(4):618-621
- 14 Alemayehu W, Kello AB. Trichiasis surgery: a patient-based approach. *Community Eye Health* 2010;23(74):58-59
- 15 Buchan JC, Limburg H, Burton MJ. Quality assurance in trichiasis surgery: a methodology. *Br J Ophthalmol* 2011;95(3):331-334
- 16 Kirkwood BJ, Kirkwood RA. Trichiasis: characteristics and management options. *Insight* 2011;36(2):5-9
- 17 Burton MJ, Kinteh F, Jallow O, et al. A randomized controlled trial of azithromycin following surgery for trachomatous trichiasis in the Gambia. *Br J Ophthalmol* 2005;89(10):1282-1288
- 18 Bamani S, King JD, Dembele M, et al. Where do we go from here? prevalence of trachoma three years after stopping mass distribution of antibiotics in the regions of kayes and koulikoro, Mali. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4(7):734
- 19 Amza A, Goldschmidt P, Einterz E, et al. Elimination of active trachoma after two topical mass treatments with azithromycin 1.5% Eye Drops. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4(11):895
- 20 Blake MI, Burton MJ, Solomon AW, et al. Targeting antibiotics to households for trachoma control. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4(11):862
- 21 张新芳.高频沙眼治疗仪治疗沙眼 56 例.湖北民族学院学报(医学版) 2002;19(2):53-55
- 22 夏清艳,潘小波.沙眼的冷冻治疗技术规范整理研究.中国医药导报 2010;7(16):234-235
- 23 徐冬冬,于伟鸿,董方田.倒睫激光疗效 106 例观察.中国实用眼科杂志 2010;28(12):1339-1341
- 24 曾庆华.中医眼科学.北京:中国中医药出版社 2002:137
- 25 Hägi M, Schémann JF, Mauny F, et al. Active trachoma among children in mali: clustering and environmental risk factors. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4(1):583
- 26 Emerson PM, Bailey RL, Mahdi OS, et al. Transmission ecology of the fly *Musca sorbens*, a putative vector of trachoma. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94(1):28-32
- 27 Emerson PM, Bailey RL, Walraven GE, et al. Human and other faeces as breeding media of the trachoma vector *Musca sorbens*. *Med Vet Entomol* 2001;15(3):314-320
- 28 West S, Lynch M, Turner V, et al. Water availability and trachoma. *Bull World Health Organ* 1989;67(1):71-75
- 29 Koroma JB, Heck E, Vandy M, et al. The epidemiology of trachoma in the five northern districts of Sierra Leone. *Ophthalmic Epidemiol* 2011;18(4):150-157
- 30 Igietseme JU, Eko FO, Black CM. Chlamydia vaccines: recent developments and the role of adjuvants in future formulations. *Expert Rev Vaccines* 2011;10(11):1585-1596
- 31 Kari L, Whitmire WM, Olivares-Zavaleta N, et al. A live-attenuated chlamydial vaccine protects against trachoma in nonhuman primates. *J Exp Med* 2011;208(11):2217-2223