

氟米龙滴眼液治疗干眼的国内外研究进展

陈星如,高卫萍

基金项目:国家自然科学基金(No. 81373746)

作者单位:(210023)中国江苏省南京市,南京中医药大学

作者简介:陈星如,在读硕士研究生,研究方向:眼表疾病。

通讯作者:高卫萍,博士,博士研究生导师,主任中医师,研究方向:眼表疾病. gao-weiping@163.com

收稿日期:2016-04-24 修回日期:2016-07-04

Research progress of fluorometholone on dry eye

Xing-Ru Chen, Wei-Ping Gao

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81373746)

Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei-Ping Gao. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. gao-weiping@163.com

Received: 2016-04-24 Accepted: 2016-07-04

Abstract

• Dry eye is a common eye disease around the world, which has highly incidence. Although there are many treatment measures for dry eye, the clinical effect is not satisfactory. There is a close relationship between inflammation and dry eye, so the researchers pay more attention on anti-inflammatory therapy, such as fluorometholone. To explore the effect of anti-inflammatory medicine on dry eye, put forward the problems and shortcomings as well, lay the foundation for further study, and provide a strong theoretical basis for the clinical use of anti-inflammatory drugs in the treatment of dry eye, the author summarizes the clinical and experimental research progress of fluorometholone on dry eye in China and abroad.

• KEYWORDS: fluorometholone; dry eye; inflammation; summary

Citation: Chen XR, Gao WP. Research progress of fluorometholone on dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(8):1474-1476

摘要

干眼是全球普遍存在的眼科疾患,患病率与日俱增。干眼的治疗措施虽多,但临床效果并不尽如人意。炎症与干眼的关系密切,抗炎治疗逐渐受到越来越多的重视,以氟米龙的研究和应用最为成熟。本文通过回顾性研究国内外氟米龙作用干眼的临床和实验研究现状,探讨以氟米龙为代表的抗炎药物治疗干眼的疗效,同时提出其发展的问题

及不足之处,为氟米龙治疗干眼的进一步研究奠定基础,为临床使用抗炎药物治疗干眼提供强有力的理论依据。

关键词:氟米龙;干眼;炎症;综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.17

引用:陈星如,高卫萍. 氟米龙滴眼液治疗干眼的国内外研究进展. *国际眼科杂志* 2016;16(8):1474-1476

0 引言

干眼是临床最常见的眼表疾病之一,近年来,随着社会人口的老齡化、大气环境污染日益严重、配戴角膜接触镜、使用显示屏的人数增加、接触视频终端的时间不断延长^[1]、滥用眼药以及对干眼病诊断水平的提高等因素^[2],干眼患者数量不断增多,患病率逐年增长。国内外流行病学调查结果显示,干眼的患病率为5.5%~33.7%^[3-6]。石常宏等^[7]对我国94家医院的31124例患者调查显示,干眼患病率为67.9%。

2007年国际干眼病专题研讨会将干眼按严重程度分为4级,在临床上,根据干眼的类型和其严重程度,可以选择不同的治疗措施。如轻度干眼患者,常选用非药物治疗,比如改善生活习惯或人工泪液等传统药物治疗;而重度干眼可选用手术治疗,但有手术并发症的风险。因此对于中度及部分重度干眼患者而言,单用传统药物治疗效果有限,但又不符合手术指征,需考虑其他合适的治疗方案。近年来,炎症与干眼的关系受到了许多关注,众多研究^[8-10]证实炎症与干眼密切相关,眼表炎症也被纳入干眼的定义中。于是相继出现了使用抗炎药物治疗干眼的研究,以氟米龙的相关研究最为成熟,现就氟米龙作用干眼的临床与实验研究做一系统回顾。

1 临床研究

1.1 随机对照研究

1.1.1 人工泪液对照 朱晓宇等^[11]将41例中度干眼患者随机分为观察组和对照组。观察组予0.02%氟米龙滴眼液联合0.1%玻璃酸钠滴眼液,对照组单独应用0.1%玻璃酸钠滴眼液,均每天4次,共治疗28d。各时段观察眼表疾病指数(OSDI)、泪膜破裂时间(BUT)、角膜荧光染色(CFS)、泪液分泌功能(SIt)、结膜充血程度评分、睑板腺分泌物评分及眼压等指标。结果显示,观察组在结膜充血评分和睑板腺分泌物评分的改善更显著($P<0.05$);两组在OSDI、BUT、CFS、SIt未见显著差异,结果提示氟米龙能有效改善炎症充血及睑板腺功能,且无眼压升高的不良反应。王咏丽等^[12]将96例中重度干眼患者随机分为观察组和对照组,每组各48例,观察组予0.1%氟米龙滴眼液和0.1%玻璃酸钠滴眼液,对照组予0.1%玻璃酸钠滴眼液,均每次0.04mL,3次/d滴眼,共治疗4wk。评估患者的OSDI、BUT、CFS、SIt和有效率,结果显示观察组的总有效率为97.92%,显著高于对照组86.46%,在OSDI、

BUT 和 CFS 上观察组也显著优于对照组 ($P < 0.05$)。研究表明, 氟米龙能提高中重度干眼症患者的临床疗效, 且安全性良好。Pinto-Fraga 等^[13] 将 40 例中重度干眼患者随机分为氟米龙组和聚乙烯醇组, 分别接受 0.1% 氟米龙滴眼液或聚乙烯醇滴眼液治疗, 每天 4 次, 共 22d, 同时该研究将两组患者置于特殊设定的干燥环境实验室中 2h, 治疗前后及暴露不良环境前后评估两组患者的角结膜染色、结膜充血、症状评分、BUT、S I t 等指标。结果显示, 治疗 3wk 后, 氟米龙组在改善 BUT、角结膜荧光染色和结膜充血等方面, 比聚乙烯醇组疗效更好 ($P < 0.05$); 同时暴露不良环境后氟米龙组的各项指标保持稳定, 而聚乙烯醇组显著恶化, 两组差异有统计学意义。研究认为, 氟米龙治疗干眼 3wk 安全有效, 不仅能减轻患者的眼表症状, 还可增强其干燥应力。庞彦英等^[14] 将 100 例中重度干眼患者的 200 眼随机均分为 5 组, 各 20 例, 均以 0.1% 玻璃酸钠滴眼液每天 4 次滴眼为基础用药, 4 个研究组分别联合 0.5% 氯替泼诺滴眼液每天 3 次、0.1% 氟米龙滴眼液每天 3 次、1% 环孢素滴眼液每天 3 次、0.1% 溴芬酸钠水合物滴眼液每天 2 次滴眼, 均治疗 8wk。各时段评估患者的症状评分、BUT、CFS、S I t 和眼压, 治疗结束后结果显示, 联合氯替泼诺组和联合氟米龙组与其他三组相比, 在症状、BUT、CFS 上显著改善 ($P < 0.05$), 联合氟米龙组发生 1 例眼压升高, 经卡替洛尔滴眼液治疗 3d 后恢复。研究认为氯替泼诺和氟米龙联合玻璃酸钠治疗中重度干眼起效快, 可以明显改善症状、减轻眼表损伤、稳定泪膜、缩短疗程, 且氯替泼诺较氟米龙眼压升高的倾向更小, 相对更安全。张越等^[15] 将 40 例睑板腺功能障碍性干眼患者的 80 眼随机分为 4 组, 各 20 例, 均以 0.2% 卡波姆滴眼液为基础用药, 3 个研究组分别联合 0.5% 氯替泼诺滴眼液、0.1% 氟米龙滴眼液、1% 环孢素滴眼液, 均每天 4 次滴眼, 治疗 8wk。各时段评估患者的症状评分、BUT、CFS、S I t 和眼压, 结果显示氯替泼诺组和氟米龙组的症状、BUT、CFS 与环孢素和对照组相比改善显著 ($P < 0.05$), 氟米龙组发生 2 例眼压升高, 使用卡替洛尔滴眼液治疗 3d 眼压恢复正常。研究认为氯替泼诺、氟米龙联合卡波姆治疗睑板腺功能障碍性干眼起效快、改善主观症状、稳定泪膜, 且氯替泼诺较氟米龙对眼压的影响更小。

1.1.2 非甾体抗炎药对照 Avunduk 等^[16] 将 28 例角结膜干燥症或不伴 Sjögren syndrome 患者随机分为 3 组: 人工泪液组 8 例, 滴用不含防腐剂的人工泪液每天 4 次; 人工泪液联合氟比洛芬钠滴眼液组 9 例, 滴用氟比洛芬钠每天 4 次和人工泪液每天 4~8 次; 人工泪液联合氟米龙滴眼液组 11 例, 滴用氟米龙每天 4 次和人工泪液每天 4~8 次。各时段评价患者的症状评分、BUT、CFS、S I t、虎红染色和结膜印迹细胞学检查 HLA-DR、载脂蛋白 2.7 和结膜杯状细胞。结果显示氟米龙组在症状评分、虎红染色、CFS 和 HLA-DR 阳性率方面比氟比洛芬钠组和人工泪液组显著降低, 结膜杯状细胞显著增多, 而 S I t 和载脂蛋白 2.7 未见明显变化。研究表明, 局部使用激素滴眼液可降低炎症相关指标 HLA-DR, 但对细胞凋亡相关指标载脂蛋白 2.7 未见明显作用。宿可昕等^[17] 将 80 例轻中度干眼患者的 160 眼纳入研究, 将右眼设为试验组, 采用普南扑灵联合玻璃酸钠; 左眼为对照组, 采用氟米龙联合玻璃酸钠, 均每日 4 次滴眼, 共 28d。观察各时段患者的症状评分、BUT、CFS、S I t、眼压、眼表损害等体征。治疗结束后,

普拉洛芬组在症状评分、睑结膜充血和 CFS 上均显著低于氟米龙组, 但睑结膜乳头增生评分高于氟米龙组, 氟米龙组发生 4 例眼压升高。研究认为, 普拉洛芬对炎症相关性干眼的疗效优于氟米龙, 而值得注意的是, 本研究的试验对象是轻中度干眼患者。

1.2 观察性研究 孙雯^[18] 对 10 例已使用 0.1% 玻璃酸钠治疗无明显疗效的中重度干眼患者采用 0.1% 氟米龙滴眼液治疗 1mo, 各时段进行症状评分、BUT、CFS、S I t 等检查, 结果显示各项指标均显著改善, 且未发生眼压升高等不良事件。研究表明, 局部使用皮质类固醇激素可显著改善中重度干眼的症状体征, 同时肯定了抗炎治疗在炎症相关性干眼的重要作用。Yang 等^[19] 对 30 例已使用 0.1% 玻璃酸钠治疗无明显疗效的中重度干眼患者采用 0.1% 氟米龙滴眼液治疗 1mo, 1 次 1 滴, 每天 4 次, 各时段进行症状评分、BUT、CFS、S I t 等检查, 治疗结束后结果显示以上各项指标均显著改善, 且未发生眼压升高等不良事件。研究认为, 氟米龙可快速、有效且安全地改善中重度干眼的症状和体征。

2 动物实验研究

Kaevalin 等^[20] 采用经结膜向泪腺注射 B 型肉毒杆菌毒素 (BTX-B) 诱导小鼠角结膜干燥症 (KCS) 模型, 对照组注射生理盐水, 两组根据治疗药物不同再分别分为 5 组, 分别为环孢素组、氟米龙组、1:1 环孢素+氟米龙组、人工泪液组、生理盐水组, 每次滴眼 5 μ L, 每天 2 次, 共 8wk。各时段评价小鼠的泪液分泌、CFS 和自动眨眼频率。结果显示模型组中, 环孢素组、氟米龙组、环孢素+氟米龙联合治疗组在治疗 2wk 后, 泪液分泌即恢复到初始水平, 而人工泪液组和生理盐水组即使在治疗 4wk 后泪液分泌仍处于减少的状态。氟米龙组在治疗 1wk 后 CFS 恢复正常, 环孢素组和联合治疗组在治疗 2wk 后 CFS 显著改善, 人工泪液和生理盐水组没有显著改善。模型组和对照组之间的眨眼频率没有显著差异。研究表明, 局部使用氟米龙和环孢素可以在一定程度上促进 BTX-B 诱导 KCS 模型的泪液分泌, 显著改善眼表状况。Zhu 等^[21] 将小鼠分为空白组、生理盐水假注射组和 BTX-B 模型组, 生理盐水组和模型组分别经结膜向泪腺注射生理盐水和 BTX-B, 1wk 后分别随机分为 4 个亚组, 分别滴眼 0.5% 羧甲基纤维素钠、0.1% 氟米龙、0.1% 奈帕芬胺、0.4% 酮咯酸滴眼液, 每天 3 次, 共 3wk。各时段评价各组泪液分泌、CFS, 免疫组织化学检测角结膜组织中炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达水平。结果显示治疗 1wk 后, 模型组中氟米龙组 CFS 显著改善, 泪液分泌有所增加但无显著差异, TNF- α 、IL-1 β 显著减少。治疗 3wk 后 CFS 显著改善, 泪液分泌和 TNF- α 、IL-1 β 恢复到初始状态。其他亚组和生理盐水组的以上指标均未显示出显著改善。研究认为, 局部使用氟米龙可以抑制 BTX-B 诱导小鼠干眼模型的眼表炎症因子表达, 改善眼表状况, 与非甾体抗炎药相比, 具有一定优势。何欢^[22] 采用局部滴用 0.25% 苯扎氯铵溶液诱导小鼠干眼模型, 并随机分为空白对照组、玻璃酸钠组、玻璃酸钠联合氟米龙组、玻璃酸钠联合普拉洛芬组, 分别采用相应药物滴眼, 每次 5 μ L, 每天 3 次, 共 5d。各时段评价各组 BUT、CFS、眼表炎症评估、基础泪液量测定、HE 染色、结膜杯状细胞、角蛋白 10 免疫荧光标记、免疫组化检测 TNF- α 、IL-1 β 。结果显示治疗 5d 后, 两联合用药组的 BUT、CFS、炎症指数、结膜杯

状细胞、角蛋白10的改善均显著高于对照组和玻璃酸钠组,且TNF- α 水平显著下降,HE染色显示上皮规整,而两联合用药组之间无明显差异。研究表明玻璃酸钠联合普拉洛芬或氟米龙对苯扎氯铵诱导的小鼠干眼具有相似效果,与单用玻璃酸钠相比,可更好地稳定泪膜,促进上皮修复,下调炎症因子TNF- α ,增加杯状细胞数量,抑制鳞状上皮化生。

3 结语

炎症与干眼的关系密切,二者相互影响、互为因果。一方面干眼可通过激活相关信号通路,上调炎症因子、炎症介质,加重炎症;另一方面炎症可影响眼表上皮细胞、泪腺、睑板腺等眼表组织,加重干眼^[23]。基于此种互为矛盾的关系,使用非药物治疗、人工泪液甚至手术治疗均无法达到满意的效果,而抗炎治疗就显得十分必要。以氟米龙为例的糖皮质激素可通过激素受体介导通路、抑制炎症因子生成、下调促炎介质、诱导淋巴细胞凋亡等途径^[24-25],达到抑制眼表炎症的目的。虽然糖皮质激素局部滴眼常有继发性白内障、青光眼等不良反应,但氟米龙滴眼液应用于眼部相对安全,可能源于其能被脱氢酶分解代谢,而在房水中快速消失。

综上,氟米龙短期治疗中重度干眼安全有效。但目前国内外对于氟米龙作用干眼的临床和实验研究仍比较缺乏,大多样本量较小,周期较短,涉及范围不够广泛,缺乏对不同程度、不同类型的干眼等进行对比的研究,对氟米龙等激素类抗炎药和非甾体抗炎药的疗效、安全性对比也不尽相同。同时仍需结合当下干眼发病的流行病学特征进行针对性研究,例如Fraga等提出氟米龙可增强干眼患者的干燥应力,适用于长期处于空调房间等干燥环境的患者。总之,还需更多更全面的临床和实验研究做进一步深入探讨,以期更好地指导干眼的临床安全规范用药。

参考文献

- 1 蒋凯婷,谢亚男,叶宇峰.杭州某校大学生干眼病患病及相关因素分析.中国学校卫生 2015;36(10):1570-1571
- 2 范军.充分认识干眼及其危险因素.中国眼镜科技杂志 2013;21(9):148-150
- 3 McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105(6):1114-1119
- 4 Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110(6):1096-1101
- 5 Uchino M, Dogru M, Yagi Y, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83(11):797-802
- 6 Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015;112(5):71

- 7 石常宏,余金明,王继伟,等.中国眼科门诊干眼的流行病学调查.中国初级卫生保健 2014;28(7):119-122
- 8 Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2283-2292
- 9 Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1 β , TNF- α and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82(4):588-596
- 10 De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunology* 2009;2(3):243-253
- 11 朱晓宇,崔心瀚,周晓东,等.0.02%氟米龙联合玻璃酸钠治疗中度干眼的临床研究.中国眼耳鼻喉科杂志 2014;14(2):100-103
- 12 王咏丽,佟欣,张晓莉,等.玻璃酸钠联合0.1%氟米龙治疗干眼症的临床观察.中国药房 2016;27(2):258-260
- 13 Pinto-Fraga J, López-Miguel A, González-García MJ, et al. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology* 2015;123(1):141-153
- 14 庞彦英,赵华,梁四爻,等.氯替泼诺、氟米龙、环孢素、溴芬酸钠分别联合玻璃酸钠治疗中重度干眼的临床观察.中国药房 2014;25(32):3000-3003
- 15 张越,王丽杰.氯替泼诺、氟米龙、环孢素在治疗睑板腺功能障碍性干眼的临床研究.中国卫生标准管理 2015;6(2):77-79
- 16 Avni Murat A, Mustafa Cihat A, Varmell ED, et al. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):593-602
- 17 宿可昕,王兴民,马娟,等.普南扑灵治疗干眼症的临床疗效观察.首都医药 2014;21(22):76-77
- 18 孙雯.皮质类固醇滴眼液治疗中重度干眼的临床研究.浙江大学硕士学位论文 2005
- 19 Yang CQ, Wen S, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006;7(8):675-678
- 20 Kaevalin L, Leyngold IM, Olan SA, et al. Comparison of topical dry eye medications for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in a botulinum toxin B-induced mouse model. *Cornea* 2007;26(1):84-89
- 21 Zhu L, Zhang C, Chuck RS. Topical steroid and non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit inflammatory cytokine expression on the ocular surface in the botulinum toxin B-induced murine dry eye model. *Mol Vis* 2012;18(186):1803-1812
- 22 何欢.普拉洛芬治疗苯扎氯铵诱导的小鼠干眼的实验研究.南华大学硕士学位论文 2011
- 23 宿梦苍,郝晓琳,张仲臣.干眼症眼表损害炎症机制.国际眼科杂志 2015;15(5):821-824
- 24 叶铎铭,吴伯乐.玻璃酸钠滴眼液联合0.02%氟米龙滴眼液治疗急性结膜炎后干眼症.中国眼耳鼻喉科杂志 2009;9(3):157-159
- 25 王继志.玻璃酸钠联合氟米龙治疗干眼症的回溯性分析总结.中国医药指南 2014;12(23):171-172