

阿奇霉素雾化熏蒸对睑板腺功能障碍的疗效评价

俞剑琴¹, 李璐², 张洁³, 陈雪文², 李军花⁴, 张祖辉⁵

引用:俞剑琴,李璐,张洁,等.阿奇霉素雾化熏蒸对睑板腺功能障碍的疗效评价.国际眼科杂志 2021;21(1):186-189

作者单位:(325000)中国浙江省温州市,温州医科大学附属眼视光医院¹药剂科;²干眼门诊;³门诊部;⁴青光眼科;⁵角膜科

作者简介:俞剑琴,毕业于温州医科大学,本科,药师,研究方向:临床眼科药物应用。

通讯作者:张祖辉,毕业于温州医科大学,硕士,住院医师,研究方向:白内障、眼表疾病. zhzhangeye@163.com

收稿日期:2019-12-16 修回日期:2020-11-26

摘要

目的:评价阿奇霉素雾化熏蒸联合睑板腺按摩治疗睑板腺功能障碍(MGD)的有效性及安全性。

方法:前瞻性研究。选择2019-01/06在本院的47例中、重度MGD患者进行阿奇霉素雾化熏蒸联合睑板腺按摩治疗。在基线、治疗1、3mo时分别记录患者眼表疾病指数问卷(OSDI)、非侵入式泪膜破裂时间(NI-BUT)、泪河高度以及睑板腺萎缩率。

结果:治疗1mo的OSDI为 21.43 ± 13.14 分、首次NI-BUT为 9.03 ± 6.09 s、平均NI-BUT为 9.72 ± 4.05 s、泪河高度为 0.24 ± 0.09 mm,与基线相比有差异(均 $P < 0.05$);治疗3mo的OSDI为 23.02 ± 11.41 分、首次NI-BUT为 7.80 ± 4.82 s、平均NI-BUT为 10.25 ± 4.78 s、泪河高度为 0.24 ± 0.09 mm,与基线相比有差异(均 $P < 0.05$);治疗1mo与3mo OSDI、首次NI-BUT、平均NI-BUT和泪河高度均无差异(均 $P > 0.05$)。治疗前后的睑板腺萎缩率无差异(均 $P > 0.05$)。

结论:阿奇霉素雾化熏蒸联合睑板腺按摩可有效改善中、重度MGD患者的临床症状,并且增加首次NI-BUT、平均NI-BUT和泪河高度。

关键词:阿奇霉素;雾化熏蒸;睑板腺功能障碍

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.39

Evaluation of the efficacy of azithromycin aerosol fumigation on meibomian gland dysfunction

Jian-Qin Yu¹, Lu Li², Jie Zhang³, Xue-Wen Chen², Jun-Hua Li⁴, Zu-Hui Zhang⁵

¹Department of Pharmacy; ²Dry Eye Clinic; ³Department of Outpatient; ⁴Department of Glaucoma; ⁵Department of Cornea, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zu-Hui Zhang. Department of Cornea, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. zhzhangeye@163.com

Received:2019-12-16 Accepted:2020-11-26

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy and safety of azithromycin aerosol fumigation combined with meibomian gland massage in the treatment of meibomian gland dysfunction (MGD).

• METHODS: In this prospective study, 47 patients with moderate to severe MGD were treated with azithromycin aerosol fumigation combined with meibomian gland massage. The ocular surface disease index (OSDI) questionnaire, noninvasive tear breakup time (NI-BUT), tear meniscus height and atrophic rate of meibomian glands were recorded at baseline, at 1mo after treatment, and at 3mo after treatment.

• RESULTS: The OSDI was 21.43 ± 13.14 , the first NI-BUT was 9.03 ± 6.09 s, the average NI-BUT was 9.72 ± 4.05 s, and the tear meniscus height was 0.24 ± 0.09 mm after 1mo of treatment. The OSDI was 23.02 ± 11.41 , the first NI-BUT was 7.80 ± 4.82 s, the average NI-BUT was 10.25 ± 4.78 s, and the tear meniscus height was 0.24 ± 0.09 mm after 3mo of treatment. Compared with the baseline, the difference was statistically significant (all $P < 0.05$); There was no significant difference in OSDI, first NI-BUT, average NI-BUT and tear meniscus height between 1mo after treatment and 3mo after treatment (all $P > 0.05$). Compared with baseline, there was no significant improvement in atrophic rate of meibomian glands after 1mo of treatment and 3mo after treatment (all $P > 0.05$). In addition, azithromycin aerosol fumigation administration was well tolerated and no adverse reactions were observed during follow-up (all $P > 0.05$).

• CONCLUSION: Azithromycin aerosol fumigation combined with meibomian gland massage can effectively improve the clinical symptoms and increase first NI-BUT, average NI-BUT, tear meniscus height of patients with moderate to severe MGD.

• KEYWORDS: azithromycin; aerosol fumigation; meibomian gland dysfunction

Citation: Yu JQ, Li L, Zhang J, et al. Evaluation of the efficacy of azithromycin aerosol fumigation on meibomian gland dysfunction. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(1):186-189

0 引言

睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)是睑板腺的一种慢性、弥漫性功能异常,以睑板腺终末导管堵塞和(或)睑脂分泌的质或量的异常为主要特征,临床上可引起泪膜异常,出现眼刺激症状、炎症反应的一类眼表疾病^[1]。全球流行病学调查研究结果显示,MGD发病率为3.5%~69.3%,其中中国大陆发病率较高,为68%~69.3%,这可能与亚洲人种及环境、卫生条件有关^[2]。

目前 MGD 患者临床上常用的治疗方法包括清洁眼睑、热敷按摩、阿奇霉素、类固醇激素、人工泪液、 ω -3 脂肪酸、睑板腺针刺疏通术、N-乙酰半胱氨酸和环孢素 A 等^[3]。尽管有多种治疗方案,但仍然难以完全缓解中、重度 MGD 患者的症状和体征。既往的文献研究中,热敷联合睑板腺按摩治疗 MGD 往往能起到一定的疗效,但入选的都是轻度症状的 MGD 患者。我们在临床中发现,常规的热敷联合睑板腺按摩治疗中、重度的 MGD 患者效果并不明显。本研究拟将阿奇霉素熏蒸和睑板腺按摩两种治疗方法有机融合,应用于中、重度 MGD 患者,评价其临床疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为前瞻性、受试者单盲的研究,受试者为 2019-01/06 期间在温州医科大学附属眼视光医院杭州院区 47 例确诊为中、重度 MGD 患者,每例患者均选择右眼治疗。所有受检者均由同一名医生完成全部的检查过程。首先询问病史,进行裂隙灯显微镜检查及眼底检查。纳入标准:(1)年龄 18 周岁以上;(2)符合我国 MGD 专家共识的中、重度的 MGD 诊断标准^[4];(3)能够并愿意接受最初的基线评估以及治疗后所有时间段的研究随访(治疗后 1、3mo)。排除标准:(受试者满足以下任一条件将不具参与本试验资格):(1)有阿奇霉素过敏病史;(2)眼睑功能的眼睑异常如:睑内翻、睑外翻、眼睑水肿、眼睑痉挛、眼睑闭合不全等;(3)角膜完整性眼表异常:复发性角膜上皮糜烂、角膜上皮缺损或地图-点状-指纹状营养不良等;(4)系统性疾病如:糖尿病、Stevens-Johnson 综合征、维生素 A 缺乏症、类风湿关节炎、结节病、系统性红斑狼疮、干燥综合征等;(5)研究前 3mo 内行眼部手术史或外伤史的患者;(6)依从性差,无法正常完成治疗或随访。术后 3mo 失访 2 例 2 眼,无中止和剔除的患者。最终纳入 45 例患者年龄为 18~78(平均 40.47±13.60)岁,其中男 23 例(51%),女 22 例(49%)。本研究通过医院伦理委员会审批,向拟纳入的受试者告知本研究的相关情况,征得知情同意,签署《患者知情同意书》。

1.2 方法 对 45 例患者均进行 MGD 的健康教育,并告知基线情况。阿奇霉素雾化熏蒸联合睑板腺按摩的治疗频次为 1 次/周,4 次为 1 个疗程。所有患者均完成 1 个疗程的治疗。

1.2.1 阿奇霉素雾化熏蒸 将 2 支乳糖酸阿奇霉素注射液(2.5mL:0.125g)加入到 20mL 氯化钠注射液(250mL:2.25g),制成 1%阿奇霉素注射液。开启氧疗雾化熏蒸机,将配制好的 1%阿奇霉素注射液放入雾化器,温度设置为 42℃,患者戴上眼罩,使用最大雾量,每次 20min。

1.2.2 睑板腺按摩 取仰卧位,在患眼滴 1~2 滴表面麻醉剂,并用 0.2%复合碘消毒棉签对眼周皮肤进行消毒,先用睑板镊从内眦处向外眦处缓慢挤压睑板腺,挤出睑板腺导管内的分泌物,然后用两根沾湿生理盐水的棉签对冲挤压睑板腺开口部位,先挤压下睑板腺,后挤压上睑板腺。挤压完成后用氧氟沙星滴眼液冲洗结膜囊,然后在睑缘处涂氧氟沙星眼膏。

1.2.3 研究指标 所有受检者均在基线、治疗 1、3mo 时进行检查,分别评价眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)问卷、首次非侵入式泪膜破裂时间

(noninvasive tear breakup time, NI-BUT)、平均 NI-BUT、泪河高度以及睑板腺萎缩率。

1.2.3.1 OSDI 采用 OSDI 问卷对患者进行眼部症状问卷调查评分。评价的症状共 12 条:畏光、异物感、眼酸痛、视物模糊、低视力、无法阅读、无法夜间驾驶、无法从事电脑工作、无法看电视、刮风时眼部不适、干燥时眼部不适、开空调时眼部不适。每项积分按症状持续时间计算,全部时间为 4 分,大部分时间为 3 分,一半时间为 2 分,小部分时间为 1 分,从未出现为 0 分,12 道题不必全部回答。OSDI 积分计算公式:以上总积分数×25/答题数,总分为 100 分。

1.2.3.2 首次 NI-BUT 值和平均 NI-BUT 值 应用 Keratograph 5 角膜地形综合分析仪,暗室中,红外光照明下,将含有 22 条同心圆环的 Placido 盘投影至患者角膜表面,嘱受检者注视中心红点,操作者根据界面提示调节设备,当屏幕上出现“...Blink 2 times...”字样时,提示受检者眨两次眼,随即仪器自动触发采集,嘱受检者尽量保持眼睛睁大,直至下一次眨眼时采集停止,由仪器自动记录角膜上每一个点的 NI-BUT,并记录首次 NI-BUT 和平均 NI-BUT,测量值精确至 0.01s。此过程重复 3 次,取平均值,每次间隔 5min。

1.2.3.3 泪河高度 应用 Keratograph 5 角膜地形综合分析仪,暗室中,嘱受检者下颌置于颌托上,前额紧靠额带,向正前方注视,红外光照明下,仪器焦点对焦在下睑缘最低点泪河位置,当泪河图像清晰时点击采集按钮或踩脚踏,应用仪器自带软件标尺,标记泪河的上缘及睑缘,随即自动读出泪河高度,测量值精确至 0.01mm。此过程重复 3 次,取平均值,每次间隔 5min。

1.2.3.4 睑板腺萎缩率 用 Keratograph 5 角膜地形综合分析仪测量。该仪器利用睑板腺内富含脂质颗粒,可将红外线散射,被红外线摄像机捕捉后呈现为白色条纹,而睑板其他部分呈现深灰色背景的原理进行眼前节照相,得到睑板腺形态。本研究拍摄上、下睑板腺照片,并利用 Image J 软件对睑板腺区总面积及睑板腺缺失面积进行半自动分析,从而计算出睑板腺缺失率,以百分数表示。缺失率分值越高,说明睑板腺萎缩程度越严重。

统计学分析:本研究采用 SPSS Statistics 23 统计学软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。患者治疗前后不同时间研究指标的比较采用重复测量数据的方差分析,多重比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料采用 $n(\%)$ 表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

阿奇霉素雾化熏蒸联合睑板腺按摩治疗前后不同时间 OSDI、首次 NI-BUT、平均 NI-BUT 和泪河高度的差异均有统计学意义($F = 25.114, 22.891, 17.794, 17.002$, 均 $P < 0.001$);而睑板腺萎缩率的差异无统计学意义($F = 0.969, P = 0.383$)。治疗 1mo 的 OSDI、首次 NI-BUT、平均 NI-BUT、泪河高度,与基线相比,差异有统计学意义($P < 0.001$);治疗 3mo 的 OSDI、首次 NI-BUT 为、平均 NI-BUT、泪河高度,与基线相比,差异均有统计学意义($P < 0.001$);治疗 1mo 和治疗 3mo 的 OSDI、首次 NI-BUT、平均 NI-BUT、泪河高度差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表1 治疗前后不同时间各指标结果比较 $\bar{x} \pm s$

评价指标	基线	治疗 1mo	治疗 3mo
OSDI(分)	34.05±17.62	21.43±13.14	23.02±11.41
首次 NI-BUT(s)	4.84±2.78	9.03±6.09	7.80±4.82
平均 NI-BUT(s)	6.83±3.20	9.72±4.05	10.25±4.78
泪河高度(mm)	0.18±0.06	0.24±0.09	0.24±0.09
睑板腺萎缩率(%)	0.22±0.10	0.22±0.10	0.22±0.10

3 讨论

MGD的病理机制复杂,炎症和细菌感染都被认为可能是引起MGD发展的原因之一。大量的临床研究表明MGD可能与睑缘定植的菌群数量增加有关,过量的细菌通过其毒性产物可直接破坏睑酯,并且能引起眼睑炎症破坏眼表和泪膜的稳定性^[1]。与健康人相比,MGD患者睑酯中游离脂肪酸水平增高,饱和脂肪酸水平降低,泪液中炎性细胞因子水平显著增加^[5]。有研究显示,慢性睑缘炎多伴有极性脂质、磷脂酰乙胺醇及鞘磷脂异常,使之容易发展成为脂溢性MGD;同时,睑板腺分泌物的积存又会使细菌进一步增殖,进而使睑缘炎进一步发展^[6-7]。另外,有研究发现在MGD患者的结膜和睑板腺能培养出需氧菌和厌氧菌,并且其培养阳性率明显高于健康人^[8]。在年轻MGD患者的脂质中检测到的主要微生物是痤疮丙酸杆菌,而在老年MGD患者的脂质中检测到的主要微生物是葡萄球菌,并且可局部使用头孢菌素滴眼液治疗^[9]。Jackson^[10]提出共生菌如凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和痤疮丙酸杆菌与慢性睑缘炎的病理过程有关。Driver等^[11]认为细菌的产物如脂肪酶和毒素可能与MGD的致病相关。

2011年国际MGD研究小组推荐指南的分级治疗中,自2级起,治疗方法为患者教育(饮食调整)、眼睑清洁(清洁眼睑、热敷按摩)和药物治疗(人工泪液、阿奇霉素滴眼剂、润滑剂、口服四环素类等)。可见在药物治疗中,阿奇霉素成为指南中唯一推荐局部使用的抗生素^[2]。阿奇霉素是一种广谱的第二代大环内酯类抗生素,被认为可抑制促炎介质如细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶产生^[12-13]并促进抗炎介质巨噬细胞的产生^[14-15],对MGD具有抗炎和抗菌双重作用^[3, 13, 16]。临床研究发现口服阿奇霉素药物治疗可显著改善MGD相关体征和症状^[17-18],并且局部使用1.5%阿奇霉素滴眼液亦能有效的治疗MGD^[3, 19-20]。阿奇霉素在眼睑中分布迅速,在7d治疗结束时达到180 $\mu\text{g/g}$ 的峰值浓度,半衰期为125h。治疗中断后6d,阿奇霉素在眼睑中浓度仍高于40 $\mu\text{g/g}$ ^[21]。

睑板腺按摩可解除睑板腺口堵塞,促进睑板腺分泌物排出,促进眼部血液循环,促进眼部组织对药物的吸收,降低炎症反应,改善患者的主观和客观评价指标,如BUT明显延长,OSDI显著降低,泪河高度的提高等^[22-24]。对于轻度的MGD患者的,研究认为热敷联合睑板腺按摩往往能起到一定的疗效,BUT和泪液分泌时间延长,总有效率为89.8%^[25]。但对于中、重度的MGD的患者,有研究发现热敷和睑板腺按摩治疗前后,其OSDI、首次NI-BUT、平均NI-BUT和泪河高度等评价指标无差异性变化^[26]。在本研究中,我们发现通过阿奇霉素雾化熏蒸联合睑板腺热敷按摩治疗后,OSDI、首次NI-BUT、平均NI-BUT和泪河高

度等评价指标有显著性变化,表明该治疗方式可以有效改善中、重度MGD患者的临床症状以及体征。

有研究发现,慢性MGD患者治疗2wk后,阿奇霉素滴眼液联合热敷按摩组的睑板腺功能较基线有显著改善^[27]。目前我们尚未见阿奇霉素通过雾化熏蒸的方式治疗MGD的报道。我们研究发现,使用阿奇霉素雾化熏蒸联合睑板腺按摩方法治疗MGD患者1mo后,MGD相关临床症状和体征有显著改善,并在为期3mo的随访期间内,临床症状及体征持续改善。我们认为由于阿奇霉素具有抗炎和抗感染双重作用,局部熏蒸治疗可以迅速解除睑板腺腺口堵塞,改善睑板腺分泌物性状,睑板腺功能改善较快。通过调节睑板腺分泌,阿奇霉素可以改善泪膜质量。此外,抑制炎症反应可能导致泪腺中更多泪液生成,这可以解释BUT和泪河高度的改善。有研究认为阻塞性MGD主要原因是由于睑板腺角化过度,引起了退化腺体的扩张和萎缩,并伴有睑板腺细胞的丢失,然后被腺泡的鳞状化生上皮所替代^[28],这也与我们的研究结果一致。我们的研究发现睑板腺萎缩并没有好转,主要认为是睑板腺结构改善相对较缓慢,甚至无法恢复。此外,阿奇霉素雾化熏蒸的给药方式患者耐受性良好,随访期间未发现不良反应。

另外,我们的给药方式是通过药物的雾化熏蒸,这可以使得药物的颗粒可以均匀分布在睑板腺开口处,更好的发挥药物的渗透性,延长药物作用时间。而滴眼液滴入结膜囊,药物弥散在角膜和结膜表面,易于蒸发,而睑板腺开口药物少量停留,并且有一部分会被泪道排出。当然,缺乏对照组是我们此次研究的局限性,在以后的研究中,我们会入选更多的患者,并且增加对照组研究。

综上所述,我们的研究通过阿奇霉素雾化熏蒸这种新型的给药方式来治疗中、重度MGD,研究结果显示此种治疗方法可有效改善MGD患者的临床症状,增加首次NI-BUT、平均NI-BUT和泪河高度,并且安全性良好。未来通过进一步长期随访的前瞻性对照研究,可以更好地评估阿奇霉素雾化熏蒸在MGD中的疗效。

参考文献

- 1 Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4): 2050-2064
- 2 Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4): 1922-1929
- 3 Balci O, Gulkilik G. Assessment of efficacy of topical azithromycin 1.5 percent ophthalmic solution for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 2018; 101(1): 18-22
- 4 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药交流协会眼科专业委员会眼表与泪液病学组. 我国睑板腺功能障碍诊断与治疗专家共识(2017年). *中华眼科杂志* 2017; 53(9): 657-661
- 5 Souchier M, Joffre C, Grgoire S, et al. Changes in meibomian fatty acids and clinical signs in patients with meibomian gland dysfunction after minocycline treatment. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(6): 819-822
- 6 McCulley JP, Shine WE. Eyelid disorders: the meibomian gland, blepharitis, and contact lenses. *Eye Contact Lens* 2003; 29(1 Suppl): 93-95

- 7 Watters GA, Turnbull PR, Swift S, *et al.* Ocular surface microbiome in meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45 (2): 105–111
- 8 Zhang SD, He JN, Niu TT, *et al.* Bacteriological profile of ocular surface flora in meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2017; 15 (2): 242–247
- 9 Kojima T, Dogru M, Kawashima M, *et al.* Advances in the diagnosis and treatment of dry eye. *Prog Retin Eye Res* 2020; 29:100842
- 10 Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol* 2008; 43 (2): 170–179
- 11 Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996; 40 (5): 343–367
- 12 Lin SJ, Kuo ML, Hsiao HS, *et al.* Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. *Int Immunopharmacol* 2016; 40:318–326
- 13 Zhang L, Su Z, Zhang Z, *et al.* Effects of azithromycin on gene expression profiles of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in the eyelid margin and conjunctiva of patients with meibomian gland disease. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(10):1117–1123
- 14 Zhang B, Bailey WM, Kopper TJ, *et al.* Azithromycin drives alternative macrophage activation and improves recovery and tissue sparing in contusion spinal cord injury. *J Neuroinflammation* 2015; 12:218
- 15 Gensel JC, Kopper TJ, Zhang B, *et al.* Predictive screening of M1 and M2 macrophages reveals the immunomodulatory effectiveness of post spinal cord injury azithromycin treatment. *Sci Rep* 2017; 7:40144
- 16 Foulks GN, Borchman D, Yappert M, *et al.* Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea* 2010; 29(7): 781–788
- 17 De Benedetti G, Vaiano AS. Oral azithromycin and oral doxycycline for the treatment of Meibomian gland dysfunction: A 9 – month comparative case series. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(4):464–471
- 18 Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, *et al.* Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised double – masked open – label clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (2): 199–204
- 19 Satitpitakul V, Ratanawongphaibul K, Kasetsuwan N, *et al.* Efficacy of azithromycin 1.5% eyedrops vs oral doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(6):1289–1294
- 20 Ciloglu E, Özcan AA, Incekalan T, *et al.* The Role of Topical Azithromycin in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2020; 39(3):321–324
- 21 Akpek EK, Vittitow J, Verhoeven RS, *et al.* Ocular surface distribution and pharmacokinetics of a novel ophthalmic 1% azithromycin formulation. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25(5): 433–439
- 22 董雪青, 高莹莹, 赵华轩, 等. 改良和传统睑板腺压榨手法治疗睑板腺功能障碍的比较. *中国实用眼科杂志* 2015; 33(1): 72–77
- 23 徐建江, 杨宇婧. 睑板腺功能障碍的临床诊断技术. *中华眼科杂志* 2014; 50(4): 313–317
- 24 Thode AR, Latkany RA. Current and Emerging Therapeutic Strategies for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction (MGD). *Drugs* 2015; 75(11):1177–1185
- 25 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):486–487, 490
- 26 王红娟, 高莹莹, 李秀兰. 口服阿奇霉素治疗中重度睑板腺功能障碍的临床疗效. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2019; 21(7): 540–548
- 27 Jodi L. Azithromycin in DuraSite for the treatment of blepharitis. *Clin Ophthalmol* 2010; 4:681–688
- 28 Knop E, Knop N, Millar T, *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 30;52(4):1938–1978