

抗生素治疗睑板腺功能障碍的研究进展

孙圣书, 黄悦

引用: 孙圣书, 黄悦. 抗生素治疗睑板腺功能障碍的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(5):827-832

基金项目: 天津市临床重点学科(专科)建设项目(No. TJLCZDXKM013)

作者单位: (300384) 中国天津市, 天津医科大学眼科医院 眼视光学院 眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室

作者简介: 孙圣书, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病及屈光不正。

通讯作者: 黄悦, 眼科学博士, 副主任医师, 天津医科大学眼科医院屈光角膜科主任, 研究方向: 眼表疾病、屈光不正、白内障. 1097813271@qq.com

收稿日期: 2021-07-29 修回日期: 2022-03-28

摘要

睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)是一种以睑板腺终末导管阻塞和(或)睑酯分泌的质或量异常为主要特征的慢性、弥漫性睑板腺病变,是引起蒸发过强型干眼的主要原因,也是十分常见的眼表疾病。MGD可引起眼表睑酯异常和细菌增殖,进而引起相关眼表体征和症状。临床上,常采用局部物理、药物和全身药物等方式治疗MGD。抗生素作为一种有效的杀菌药物,通过局部或全身使用抗生素,可以抑制眼表细菌增殖,调节眼表睑酯异常和菌群微环境,进而缓解与改善MGD的体征与症状。目前,不同种类抗生素治疗MGD的有效性已经得到证实,本文从局部或全身使用抗生素的角度出发,对各类抗生素治疗MGD的机制、方式方法和疗效等方面进行综述,为临床治疗MGD提供新的治疗参考。

关键词: 睑板腺功能障碍; 抗生素; 干眼; 睑缘炎

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.26

Research progress of antibiotics in the treatment of meibomian gland dysfunction

Sheng-Shu Sun, Yue Huang

Foundation item: Tianjin Key Clinical Disciplines (Specialties) Construction Project (No.TJLCZDXKM013)

Tianjin Medical University Eye Hospital; College of Optometry; Institute of Ophthalmology; National Clinical Medical Research Center for Eye, Ear, Nose and Throat Diseases, Tianjin Branch; Tianjin Key Laboratory of Retinal Function and Diseases, Tianjin 300384, China

Correspondence to: Yue Huang. Tianjin Medical University Eye Hospital; College of Optometry; Institute of Ophthalmology; National Clinical Medical Research Center for Eye, Ear, Nose and

Throat Diseases, Tianjin Branch; Tianjin Key Laboratory of Retinal Function and Diseases, Tianjin 300384, China. 1097813271@qq.com

Received: 2021-07-29 Accepted: 2022-03-28

Abstract

• Meibomian gland dysfunction (MGD) is a chronic, diffuse blepharoplasty that is characterized by obstruction of the terminal ducts of the blepharoplasty gland and abnormal lid ester secretion, which is a common ocular surface disease as well as the major cause of hyper evaporation type dry eye. MGD can cause ocular surface lid ester abnormalities and bacterial proliferation, which in turn leads to associated ocular symptoms. Physical therapies and medicines are widely used to treat MGD in clinics. Through the topical or systemic use of antibiotics that are effective anti-bacteria medicine, ocular surface symptoms caused by MGD-induced bacterial proliferation and abnormal eyelid lipids can be alleviated. Currently, the effectiveness of various types of antibiotics in treating MGD has been demonstrated. In this review, the mechanism, modality, and efficacy of various antibiotics in the treatment of MGD were highlighted and summarized from the perspective of topical or systemic use of antibiotics, which can provide promising guidance for clinical treatments of MGD.

• KEYWORDS: meibomian gland dysfunction; antibiotics; dry eye; blepharitis

Citation: Sun SS, Huang Y. Research progress of antibiotics in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(5):827-832

0 引言

睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)是一种慢性、局限性的睑板腺病变,是引起蒸发过强型干眼的主要原因,也是引起后睑缘炎最常见的原因之一^[1-2]。MGD早期并不表现明显的体征,但随着病情进展,其睑缘炎和干眼的体征症状愈加明显^[3]。MGD的发病机制可能与睑板腺导管阻塞、细菌和炎性介质的影响等有关。有研究指出正常人群睑板腺和眼表的菌群主要有金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、棒状杆菌等。当发生MGD或MGD相关睑缘炎、干眼时,眼表菌群发生紊乱,引起细菌异常增殖,诱发一系列相关体征和症状。临床上MGD的治疗方式主要包括物理治疗、药物治疗和其他治疗。其中抗生素药物在针对MGD细菌菌群问题上的治疗具有良好的疗效,得到广大医师的关注。但是缺乏抗生素

治疗MGD的作用机制和具体疗效程度的报道总结。因此,本文就近年来抗生素治疗MGD的机制和疗效等研究进展进行综述。

1 MGD概述

1.1 MGD的定义与发病机制 MGD是一种慢性睑板腺病变,主要特征为睑板腺终末导管阻塞和(或)睑脂分泌的质或量异常,可引起一系列眼表不适症状,甚至可能损伤角膜,影响视功能^[3]。MGD可由前部睑缘炎、干眼等眼表长期慢性炎症反应、雄激素缺乏等内部因素引起,也可由不良用眼习惯等外部因素引起^[4]。MGD的发病机制目前尚不明确,普遍认为是睑板腺导管阻塞、角化过度和腺泡细胞功能障碍所导致的睑板腺退行性改变^[5-6]。在MGD的发展中,细菌和炎性介质的影响、脂溢性皮炎和细胞异常分化等起到了很大影响^[7-8]。睑板腺分泌过多的胆固醇酯和游离脂肪酸酯,刺激金黄色葡萄球菌生长,导致眼表菌群紊乱。此外,凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌等产生的酯酶可显著改变眼表及睑板腺周围游离脂肪酸的分布,使泪膜不稳定、刺激睑缘,加重眼表不适症状。眼表游离脂肪酸和细菌脂肪酶的增加可以刺激眼表上皮细胞产生炎症因子,形成炎症微环境。研究表明,眼表菌群紊乱可加重MGD症状^[6,9-10]。眼表微生物紊乱可能是导致MGD产生及恶化的主要原因,这为抗生素治疗MGD提供了理论基础。

1.2 MGD的临床表现 MGD的常见体征主要有睑缘形态改变、睑板腺口变化、睑板腺排出能力异常、睑板腺分泌性状异常和睑板腺缺失。MGD的症状无特异性,与其他眼表疾病相似,如眼干涩、眼痛、眼磨、眼痒、异物感、视物模糊、眼部分泌物增多和睑缘发红等。

1.3 MGD的诊断与治疗 MGD的诊断需要综合评估,包括患者的体征、症状和辅助检查。其中睑缘和睑板腺开口异常、睑脂分泌异常、眼部症状是诊断需要考虑的主要方面。MGD的治疗目的是克服炎症、恢复活跃的腺体分泌(包括清除孔道阻塞)、处理干眼等的相关症状。MGD的治疗原则包括病因防止、物理治疗、控制感染、抑制炎症反应和对症治疗。因此,其治疗方法主要有局部物理治疗,如睑缘清洁、眼局部热敷或冷敷、眼睑按摩;局部药物治疗,其中包括人工泪液和眼表润滑剂、局部抗菌祛螨治疗(大环内酯类、喹诺酮类、夫西地酸、妥布霉素地塞米松眼膏等)、局部抗炎药物应用(普拉洛芬、氟米龙、环孢素A等);全身药物治疗,主要使用抗菌药物,如四环素类药物(多西环素、米诺环素、四环素)、大环内酯类药物等;其他方式治疗,例如手术治疗、配戴湿房镜或治疗性角膜接触镜等^[4]。

1.4 MGD的抗生素治疗 虽然MGD的发病机制有待进一步明确,但越来越多的研究表明,由于眼表菌群紊乱而致的睑板腺脂质被分解,进而引起泪膜不稳定和刺激眼表,是MGD的一个主要成因。在传统细菌培养的基础上,MGD患者结膜囊内表皮葡萄球菌和部分厌氧菌的培养阳性率明显高于健康人^[6,11]。并且睑板腺导管阻塞也会进一步诱导细菌增殖,促进脂肪酶和炎症因子产生。不同种类的抗生素根据其各自的抗菌机制,均可发挥抑菌杀菌的作用。抗生素通过抑制细菌分泌脂肪酶等物质,减少对睑

板腺脂质成分和脂肪酸分布对眼表症状的影响。部分抗生素还具有抗炎的效果,可起到改善炎症微环境的作用。因此抗生素在MGD眼表细菌方面的治疗是十分必要的,相当一部分研究已表明抗生素治疗MGD的疗效与优越性。

2 局部抗生素治疗MGD

临床上,轻中度MGD主要表现为眼表轻微、持续的不适症状,睑缘变钝、增厚,睑板腺开口阻塞等体征,可使用局部抗生素,使用方法主要为点眼或睑缘涂擦,因此一般选用滴眼液、眼用凝胶和眼膏类药物。常用的局部抗生素药物有大环内酯类,如阿奇霉素;喹诺酮类,如左氧氟沙星;氨基糖苷类,如妥布霉素;其他类,如夫西地酸等。

2.1 局部使用大环内酯类抗生素治疗MGD 大环内酯类抗生素(macrolides antibiotics, MA)是一系列具有12~16碳内酯环的抗菌药物。其抗菌机制主要是通过抑制细菌核糖体中肽酰转移酶的活性,抑制细菌蛋白质及脂肪酶的合成。同时,MA可减少细胞因子的释放,并对中性粒细胞的趋化和吞噬作用产生影响。MA抗菌谱广,作用范围包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌以及一些厌氧菌等,作用效果快速。MA可以抑制眼表细菌增殖,有效改善MGD患者的体征,缓解其症状。阿奇霉素(azithromycin)是一种典型的MA,也是研究最为广泛的一种局部使用抗生素,与其他MA相比,阿奇霉素具有更加广阔的覆盖范围、较好的穿透力和较长的半衰期等优点^[10,12]。局部使用0.5%、1.0%、1.5%阿奇霉素滴眼液24h后,其泪液浓度保持在7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[13]。阿奇霉素具有良好的临床抗菌疗效,经常用于预防和治疗各种细菌感染,其主要作用于细菌脂肪酶,防止正常代谢产物和正常脂肪细胞的降解。

除抗菌作用外,阿奇霉素还具有抗炎和促进睑板腺上皮细胞的分化作用,有利于MGD的治疗^[14]。阿奇霉素可以阻断核因子 κB 的激活,导致炎症细胞因子如白细胞介素-6和白细胞介素-8的水平降低^[15],同时抑制角膜上皮细胞、睑缘和结膜细胞产生促炎细胞因子(TNF α 和IL-1 β)^[10,16],抑制促炎介质(金属蛋白酶MMP-1、MMP-3、MMP-9)和趋化因子的产生,还可以促进转化生长因子 $\beta 1$ 表达,从而有利于改善炎症微环境。阿奇霉素在抑制促炎因子的同时还可增加抗炎活性^[17-18]。此外,一项研究表明,在培养永生化的睑板腺上皮细胞时,加入适量阿奇霉素可以诱导细胞中游离的胆固醇、胆固醇酯、磷脂和溶酶体的积聚,从而直接促进睑板腺上皮细胞的分化^[12],这对治疗MGD及其相关的蒸发性干眼具有正向作用。这种刺激人睑板腺上皮细胞分化的能力是阿奇霉素所独有的^[19]。阿奇霉素的抗菌、抗炎活性以及促细胞分化能力使其在临床治疗MGD上发挥了重要作用。

在治疗MGD及其相关的蒸发性干眼时,局部使用阿奇霉素主要以滴眼液点眼的方式进行。国内外对于局部使用阿奇霉素治疗MGD有广泛的研究,皆取得了良好的结果。例如,Satitpitakul等^[20]在一项随机性试验中使用浓度为1.5%阿奇霉素滴眼液对85例中重度MGD患者进行治疗,治疗方式为前2d每日2次,而后改为每日1次持续4wk,经治疗,患者MGD相关症状得到显著性改善。阿奇霉素滴眼液其余治疗结果的相关研究见表1。

表 1 局部抗生素治疗 MGD 及 MGD 相关睑缘炎、干眼的作用效果

作者及出版年份	分组情况	样本量	随访时间	评价指标	结论	副作用
Vannarat Satitpitakul 2019 ^[20]	1 组:1.5%阿奇霉素滴眼液,bid,2d,qd 直到 4wk。 2 组:多西环素口服,100mg,bid,4wk	169 例 MGD 患者,1 组 85 例,2 组 84 例	基线,治疗 4wk	总体睑板腺质量评分、Oxford 眼表染色评分、BUT、MGD 相关症状	两组 MGD 患者的症状和体征均得到明显改善,两组间各评价指标无明显差异	部分患者阿奇霉素有眼局部刺激症状
Reiko Arita 2021 ^[21]	两组均热敷,bid。1 组:1%阿奇霉素滴眼液,bid,2d,qn,12d。2 组:人工泪液,qid,14d	36 例 MGD 相关性后睑缘炎患者,1 组 16 例 16 眼,2 组 20 例 20 眼	基线,治疗 2wk	主观症状、SPEED 评分、LLT、BUT、Schirmer 试验、荧光素钠染色评分、泪河高度、泪膜渗透压、睑缘情况	1 组评价指标较基线明显改善,较对照组 SPEED、泪膜渗透压、泪膜厚度、睑缘情况明显改善,阿奇霉素滴眼液可改善泪膜的质量和稳定性	一过性眼刺激和视物模糊
Emine Ciloglu 2019 ^[22]	均使用人工泪液、口服阿奇霉素 500mg,1mo。1 组:1.5%阿奇霉素滴眼液,bid,3d,qd,直至 1mo。2 组:不加用	85 例 MGD 患者,1 组 55 例,2 组 30 例	基线,治疗 1、3mo	BUT、角膜荧光素染色、OSDI、睑板腺质量评分	两组均有明显改善,局部加用 AZM 滴眼液作为 MGD 的补充治疗,可增加 BUT、改善角膜染色、减轻眼表的症状和体征,且在 1、3mo 的随访中持续改善	
Elvin Yildiz 2018 ^[23]	1 组:阿奇霉素滴眼液,bid,3d,qd,直到 1mo。2 组:阿奇霉素口服,500mg,1d,250mg,直到 5d,每隔 5d 完成 3 个疗程	30 例 MGD 相关后睑缘炎患者,1 组 15 例,2 组 15 例	基线,治疗后 1、5wk	眼部状况、睑缘情况、OSDI、BUT、Schirmer 试验、角结膜染色、结膜刷细胞学	两种方式治疗 MGD 相关后睑缘炎均有效,但局部用药更有优势,局部治疗与长时间的细胞学改善有关	
Ozlem Balci 2018 ^[24]	1.5%阿奇霉素滴眼液,bid,2d,qd,直到 30d	35 例 MGD 患者	基线,治疗 1、3mo	症状评分、睑板腺分级评分、Schirmer 试验、BUT、角膜荧光素钠染色	1mo 较基线评价指标均明显改善,3mo 较基线评价指标未明显改善,阿奇霉素短期治疗 MGD 有效,且是有必要的	5 例轻微眼部刺痛,4 例轻微眼部红肿
Ali Fadlallah 2012 ^[25]	1 组:1.5%阿奇霉素滴眼液,bid,3d。2 组:1.5%阿奇霉素滴眼液,bid,3d,qn,直至 1mo	67 例慢性睑缘炎患者,1 组 33 例,2 组 34 例	治疗 1wk,1、3mo	症状和体征进行评估、分级	局部使用 1.5%阿奇霉素治疗 MGD 相关慢性睑缘炎有效果,1mo 的治疗比 3d 的治疗有更好的改善,直到 3mo 都没有明显复发	
Dominick L Opitz 2011 ^[26]	1%阿奇霉素滴眼液,bid,2d,qn 直至 1mo	33 例 MGD 患者	基线,治疗 2wk,1mo	BUT、Schirmer 试验、OSDI、荧光素钠染色、丽丝胺绿染色、平均睑板腺评分	MGD 相关后睑缘炎相关的症状和体征均有改善,1%阿奇霉素滴眼液为 MGD 相关后睑缘炎的治疗提供了一种选择	
俞剑琴 2021 ^[27]	1%阿奇霉素注射液,雾化机 42℃,最大雾量,每次 20min,1wk,1 次,4 次 1 个疗程,治疗 1 个疗程	45 例 MGD 患者,阿奇霉素雾化熏蒸联合睑板腺按摩	基线,治疗 1、3mo	OSDI、BUT、泪河高度、睑板腺萎缩率	阿奇霉素雾化熏蒸联合睑板腺按摩可改善 MGD 患者的临床症状。治疗前后不同时间 OSDI、首次 BUT、平均 BUT 和泪河高度的差异均有统计学意义	
许海嘉 2019 ^[28]	均热敷眼睑 tid;按摩睑板腺,1wk 1 次,共 4wk;玻璃酸钠 qid。1 组:热敷后,左氧氟沙星眼凝胶滴入结膜囊并涂抹睫毛根部。2 组:热敷后,妥布霉素地塞米松眼膏涂抹睫毛根部	180 例 360 眼,1 组 90 例 180 眼,2 组 90 例 180 眼	基线,治疗 1mo	临床症状评分、分泌物性状评分、BUT、Schirmer 试验、角膜荧光染色	两组评价指标比较未见明显差异,均能达到抗菌消炎的效果	

注:bid:每日 2 次;tid:每日 3 次;qid:每日 4 次;qd:每日 1 次;qn:每晚 1 次;LLT:脂质层厚度;BUT:泪膜破裂时间;Schirmer 试验:泪液分泌量测定试验;OSDI:国际标准眼表疾病指数——干眼评分量表。

2.2 局部使用喹诺酮类抗生素治疗 MGD 喹诺酮类抗生素(quinolone antibiotics)是人工合成的含 4-喹诺酮基本结构的抗菌药。喹诺酮类抗生素通过与细菌 DNA 复制必需的酶(DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV)结合,来抑制细菌 DNA 的正常复制与合成,从而发挥杀菌活性^[29-30]。喹诺酮类抗生素的杀菌活性具有浓度依赖性,浓度越高,杀菌

效果越好,其主要作用于革兰阴性菌。但随着广泛使用,很多细菌对其产生了耐药性。虽然目前喹诺酮类抗生素的耐药菌株逐渐增多,但喹诺酮类抗生素具有抗菌谱广的优点仍可作为预防眼部感染和眼内炎症的优选药物。

左氧氟沙星(levofloxacin tablets)是第 3 代喹诺酮类抗生素,是氧氟沙星的左旋体,其抗菌谱广,抗菌活性是氧氟

沙星的2倍。左氧氟沙星的特殊化学结构使其脂溶性与水溶性的平衡较好,因此具有良好的组织穿透性,是十分重要的眼科局部应用抗生素^[28]。在最近的一项研究中表明,眼表皮葡萄球菌对左氧氟沙星19.5%的中度敏感,与其他抗生素相比,左氧氟沙星的耐药性相对较低,仅为12.2%。在治疗MGD时,左氧氟沙星具有良好的效果^[28],见表1。

2.3 局部使用氨基糖苷类抗生素治疗MGD 氨基糖苷类抗生素(aminoglycosides)是一类具有氨基糖与氨基环醇结构并由糖苷键连接成苷的抗生素。由于氨基糖苷类抗生素主要通过作用于细菌的核糖体,阻止细菌合成蛋白质的各个阶段,使细菌无法正常产生蛋白质,进而起到抑菌的作用^[31],赋予其抗菌活性高、不与其他抗生素产生交叉耐药性的优点,能够有效抑制MGD引起的眼表细菌紊乱。氨基糖苷类抗生素是亲水性抗生素,主要作用于革兰阴性菌。因其在胃肠道不易吸收,一般采用局部方式给药。

妥布霉素(tobramycin)是眼科临床上较为常用的一种氨基糖苷类抗生素,常与糖皮质激素如地塞米松或氯替泼诺等具有抗炎活性的药物联用,这样可以结合二者抗炎抗菌活性,在MGD治疗上具有良好的疗效。有研究表明,妥布霉素地塞米松眼膏用于治疗MGD时有效率达76.31%,当和物理按摩联用时有效率增加到91.89%^[32],见表1。

2.4 局部使用其他类抗生素治疗MGD 夫西地酸(fusidic acid)是一种脂溶性抗生素,可以穿透各种生物屏障,对革兰阳性菌具有强大的抗菌活性,但对革兰阴性菌作用不大。此药物具有不良反应相对较少的优点^[33]。夫西地酸通过抑制细菌核糖体中的延长因子来阻止细菌蛋白质合成,进而抑制细菌生长和繁殖。由于作用机制不同,夫西地酸很少和其他抗菌药产生交叉耐药^[33]。有研究使用1%夫西地酸治疗睑缘炎及相关MGD,有75%患者症状有所改善,并且细菌对于夫西地酸的敏感性较高^[34-35]。但是由于大肠杆菌、鲍曼不动杆菌等革兰氏阴性菌对夫西地酸不敏感,也限制了其使用范围。

3 全身抗生素治疗MGD

对于重度MGD或合并全身皮肤炎性反应疾病患者,其可表现出中或重度的临床症状,影响生活或工作,可见其睑缘肥厚、新生血管明显伴有睑板腺口脂栓形成,角膜上皮及浅基质层有损伤。此时建议患者使用全身抗生素治疗,使用方法主要为口服。常用的全身抗生素药物有大环内酯类,如阿奇霉素;四环素类,如多西环素、米诺环素、四环素等。但在用药期间应密切关注药物不良反应。

3.1 全身使用大环内酯类抗生素治疗MGD 大环内酯类抗生素(MA)具有抗菌和抗炎活性,在临床上应用广泛。研究表明口服MA可以治疗一定程度的MGD,并取得了良好的效果^[36]。口服的主要副作用是胃肠道反应,长期服用会增加不良反应风险。

阿奇霉素是一种长效抗生素,其血浆半衰期为35~48h,组织半衰期为68~76h,在停止给药后,其有效抗菌至少可以维持10d^[37],因此可以提供有效的抗菌和良好的免疫调节作用。口服阿奇霉素治疗MGD有广泛研究和应用,能有效改善MGD和睑缘炎的临床症状和体征,见表2。口服阿奇霉素可以作为中重度MGD的治疗方案,相较于口服四环素类抗生素治疗MGD,阿奇霉素具有治疗效果明显、治疗时间短和副作用小等优点。

3.2 全身使用四环素类抗生素治疗MGD 四环素类抗生素(tetracyclines)是由放线菌产生的一类广谱抗生素,通过细菌核糖体发挥作用,阻止肽链与氨基酰基t-RNA分子的结合,从而抑制细菌蛋白质合成^[41]。四环素类抗生素具有良好的耐受性和副作用(如偶尔的胃肠不适、头痛等)较小的优点^[42]。对于不能耐受四环素或有禁忌证的患者,可使用多西环素、米诺环素替代,一般疗程为1~2mo^[2]。多西环素和米诺环素被认为具有更高的脂溶性,可显示出对组织和分泌物的高渗透性^[41]。

3.2.1 多西环素 多西环素(doxycycline)是一种四环素衍生物,又称强力霉素,能够削弱细菌脂肪酶的产生,从而减少可能加剧疾病的有毒游离脂肪酸。研究表明,口服多西环素治疗MGD可显著改善MGD和睑缘炎的体征^[36,41-43],见表2。但长时间服用多西环素会增加产生副作用的风险,如胃肠道紊乱、皮肤瘙痒和荨麻疹等。常用剂量为每天200mg,一般1~2mo。

3.2.2 米诺环素 米诺环素(minocycline)又称二甲胺四环素或美满环素,是一种广谱抗菌的四环素类抗生素半合成衍生物,是四环素类抗生素中杀菌作用最强的一种。此外米诺环素的脂溶性明显高于其他四环素类药物,这使得其抗菌活性进一步加强。有研究显示,口服为期3mo的米诺环素治疗MGD,可使患者睑缘厚度和血管化程度得到明显改善^[41]。但长期服用也可引起胃肠道功能紊乱等副作用。常用剂量50~100mg,每天1~2次。

4 总结及展望

近年来,MGD的治疗理念不断更新、治疗方式不断进步,其治疗效果也得到了极大的提升。其中,随着抗生素治疗MGD研究的逐步深入,为MGD治疗的选择提供更多参考依据。抗生素通过抑制眼表细菌生长和炎症反应、调整紊乱的眼表菌群,来改善眼表及睑板腺周围因细菌改变而引起的游离脂肪酸分布异常,进而缓解MGD患者的眼部不适症状和体征。虽然各种抗生素的抗菌机制不同,但均可在一定程度上抑制细菌、减轻炎症,有助于维持泪膜稳定,恢复眼表功能。

局部或全身抗生素治疗MGD各有其优缺点。例如,局部抗生素具有施用简便、见效迅速及副作用小的优点,但对于重度MGD患者眼表细菌的控制有所不足。全身抗生素治疗可以协同人体免疫系统对眼表菌群紊乱达到有效治疗,但是存在治疗周期长、易产生耐药性及副作用大的缺点。可根据MGD患者的严重程度及其对药物的耐受性适当选用局部或全身抗生素治疗。对于中度和轻度MGD患者,可使用阿奇霉素滴眼液等局部治疗,短期内抑制细菌,改善症状体征。对于重度和部分中度MGD患者,可采取局部和全身抗生素(如多西环素)协同治疗,并交替使用抗生素降低产生耐药性的概率。其中部分抗生素在使用期间应密切关注不良反应,如阿奇霉素口服时引起的胃肠道反应,并及时做出相应调整。总的来说,眼表局部抗生素治疗MGD较全身治疗更安全,且副作用较小,故可作为大多数抗生素使用的首选方式。对于症状体征表现较为严重,甚至影响生活工作的患者,建议根据全身情况,适当选用口服抗生素治疗。在使用抗生素治疗MGD的同时,联合物理治疗(如睑缘清洁、眼睑热敷按摩)和其他药物治疗(如人工泪液、免疫抑制剂),可从不同机制角度提高MGD的治愈率。

表2 全身抗生素治疗MGD及MGD相关睑缘炎、干眼的作用效果

作者及出版年份	分组情况	样本量	随访时间	评价指标	结论	副作用
Mohsen Bahmani Kashkouli 2014 ^[36]	均热敷、人工泪液。1组:口服阿奇霉素,500mg/d,1d,250mg/d,直至5d。2组:口服多西环素,200mg/d,1mo	100例MGD患者,1组50例50眼,2组50例50眼	基线,治疗1wk,1,2mo	5个症状评分(瘙痒、灼烧感、异物感、干涩、眼睑肿胀),7个体征评分(睑板腺分泌、腺口阻塞、睑缘发红、睑缘碎屑、BUT、眼表荧光素钠染色、结膜感染)	两组患者症状和体征均有明显改善,1组的球结膜红肿和眼表染色明显优于2组,总有效率明显高于2组。阿奇霉素改善体征效果更好、临床总反应更好、治疗时间更短、成本更低、副作用更少	轻度胃肠道反应
Giacomo De Benedetti 2019 ^[38]	1组:阿奇霉素口服,500mg/d,1d,250mg/d,直至5d。2组:多西环素口服,100mg,bid,7d,100mg,qd,21d	103例MGD患者,1组52例,2组51例	基线,治疗1,3,6,9mo	Schirmer试验,5个主要症状评分(瘙痒、灼烧感、异物感、干涩、眼睑肿胀)、7个主要体征评分(睑板腺分泌、腺口阻塞、睑缘发红、睑缘碎屑、BUT、眼表荧光素钠染色、结膜感染)	两组对治疗持续性MGD均有效且安全。阿奇霉素在改善症状和体征方面更优于多西环素,且疗效更快,副作用更小。	轻微胃肠道不良反应(恶心、腹泻、腹部痉挛、食欲下降)
王红娟 2019 ^[12]	1组:阿奇霉素口服,500mg,qd,3d,停药7d,10d为1个周期,共3个周期,人工泪液滴眼液。2组:人工泪液滴眼液	49例98眼MGD患者,1组26例52眼,2组23例46眼	基线,治疗1mo	OSDI、BUT、泪河高度、眼红分析、睑板腺丢失率、睑板腺开口评分、睑脂质量评分、睑脂排出能力评分、角膜荧光素染色、Schirmer试验	口服阿奇霉素联合人工泪液滴眼液可用,治疗中重度MGD,能改善MGD患者眼部的主观症状和体征,并改善睑板腺功能。	
Thais Zamudio Igami 2011 ^[39]	口服阿奇霉素,500mg/d,3d,间隔7d,3个周期	13例26眼MGD相关后睑缘炎患者	基线,治疗53d	主观症状评分(异物感、干涩感、畏光、分泌物、充血、瘙痒)、主观临床评分(眼睑碎屑、眼睑毛细血管扩张、睑缘肿胀、睑缘发红)、BUT、Schirmer试验、角膜荧光素染色、玫瑰红染色	多个临床参数支持阿奇霉素治疗MGD相关后睑缘炎的临床疗效	轻微胃肠道副作用
Hun Lee 2012 ^[40]	1组:米诺环素口服,50mg/d,bid,2mo,人工泪液qid,2mo。2组:人工泪液,qid,2mo	60例60眼,1组30例,2组30例	基线,治疗1,2mo	BUT、Schirmer试验、OSDI、角膜结膜荧光素染色、睑缘和睑板腺裂隙灯检查、泪液细胞因子水平检测	1组BUT、荧光素染色评分、睑缘健康情况明显改善。口服米诺环素通过降低炎症细胞因子进而改善中重度MGD患者的症状	

临床上,相当一部分患者仅通过使用人工泪液和(或)物理治疗来短时间缓解其眼部不适症状。但实际上,其眼部相关体征和眼表菌群紊乱并没有从根本上得到改善,甚至进一步影响眼表健康,并未达到长期治疗效果。这很可能与MGD引起的眼表细菌增殖和菌群紊乱未被矫正有关,因此合理选择并使用局部或全身抗生素治疗MGD是有必要的,也为临床医生和患者提供了新的治疗策略。目前,关于MGD的研究主要集中在不同治疗方式对MGD治疗的治疗效果^[21,44]。基于此,可进一步探索不同程度MGD与眼表不同细菌种类、分布和菌量的关系等,为更加准确地针对性使用抗生素提供理论依据。通过本文的介绍,希望可以提高临床医生对使用抗生素治疗MGD的关注,增加与其相关的高质量研究,为完善MGD的治疗提供更丰富的方案与更有力的证据。

参考文献

- Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction; report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1930-1937
- Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction; introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4):1917-1921
- Kojima T, Dogru M, Kawashima M, et al. Advances in the diagnosis

- and treatment of dry eye. *Prog Retin Eye Res* 2020;100842
- 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
- 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;52(4):1938-197
- 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
- Sabeti S, Kheirkhah A, Yin J, et al. Management of meibomian gland dysfunction; a review. *Surv Ophthalmol* 2020;65(2):205-217
- 毛春洁, 赫天耕, 孙智勇等. 脂溢性皮炎对干眼患者眼表损伤的影响. *中华实验眼科杂志* 2019;37(10):820-823
- Jiang XD, Deng AH, Yang JR, et al. Pathogens in the Meibomian gland and conjunctival sac; microbiome of normal subjects and patients with Meibomian gland dysfunction. *Infect Drug Resist* 2018; 11:1729-1740
- Qiao J, Yan XM. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1797-1803
- Watters GA, Turnbull PR, Swift S, et al. Ocular surface microbiome in meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45(2):105-111

12 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

13 Liu Y, Kam WR, Ding J, *et al.* One man's poison is another man's meat; using azithromycin-induced phospholipidosis to promote ocular surface health. *Toxicology* 2014;320:1-5

14 Lam PY, Shih KC, Fong PY, *et al.* A review on evidence-based treatments for meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2020;46(1):3-16

15 Thode AR, Latkany RA. Current and emerging therapeutic strategies for the treatment of meibomian gland dysfunction (MGD). *Drugs* 2015;75(11):1177-1185

16 Li DQ, Zhou N, Zhang LL, *et al.* Suppressive effects of azithromycin on zymosan-induced production of proinflammatory mediators by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5623-5629

17 余婷. 睑板腺功能障碍的治疗及其进展. *中华实验眼科杂志* 2018;36(2):150-155

18 Zhang LL, Su ZT, Zhang ZD, *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

19 Yang L, Kam WR, Juan D, *et al.* Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? *Cornea* 2015;34(3):342-346

20 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

21 Arita R, Fukuoka S. Efficacy of azithromycin eyedrops for individuals with meibomian gland dysfunction-associated posterior blepharitis. *Eye Contact Lens* 2021;47(1):54-59

22 Emine C, Atakan ÖA, Tugba I, *et al.* The role of topical azithromycin in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2020;39(3):321-324

23 Yildiz E, Yenerel N, Turan-Yardimci A, *et al.* Comparison of the clinical efficacy of topical and systemic azithromycin treatment for posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018;34(4):365-372

24 Balci O, Gulkilik G. Assessment of efficacy of topical azithromycin 1.5 per cent ophthalmic solution for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 2018;101(1):18-22

25 Fadlallah A, Rami HE, Fahd D, *et al.* Azithromycin 1.5% ophthalmic solution: efficacy and treatment modalities in chronic blepharitis. *Arq Bras Oftalmol* 2012;75(3):178-182

26 Opitz DL, Tyler KF. Efficacy of azithromycin 1% ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis. *Clin Exp Optom* 2011;94(2):200-206

27 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

28 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

29 李宵宁, 柴芸, 刘明亮. 喹诺酮类抗菌药的作用机制及耐药机制研究进展. *国外医药(抗生素分册)* 2015;36(3):97-102

30 Correia S, Poeta P, Hébraud M, *et al.* Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? *J Med Microbiol* 2017;66(5):551-559

31 Jospe-Kaufman M, Siomin L, Fridman M. The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics. *Bioorg Med Chem Lett* 2020;30(13):127218

32 胡晓娟, 卢丽丽, 刘猛. 睑板腺按摩联合抗生素滴眼液治疗睑板腺功能障碍性干眼的效果. *医学信息* 2020;33(14):76-79

33 林纯婵, 陈舒影, 丁宇, 等. 表皮葡萄球菌对夫西地酸耐药性研究. *中华医院感染学杂志* 2016;26(3):521-523

34 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

35 岳娟, 吕奇学, 司玮, 等. 眼表常见耐药葡萄球菌对不同抗生素的敏感性比较. *中华眼科杂志* 2020;56(8):621-625

36 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

37 Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013;368(18):1704-1712

38 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

39 Igami TZ, Holzchuh R, Osaki TH, *et al.* Oral azithromycin for treatment of posterior blepharitis. *Cornea* 2011;30(10):1145-1149

40 Lee H, Min K, Kim EK, *et al.* Minocycline controls clinical outcomes and inflammatory cytokines in moderate and severe meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 2012;154(6):949-957

41 Doughty MJ. On the prescribing of oral doxycycline or minocycline by UK optometrists as part of management of chronic Meibomian Gland Dysfunction (MGD). *Cont Lens Anterior Eye* 2016;39(1):2-8

42 Wladis EJ, Bradley EA, Bilyk JR, *et al.* Oral antibiotics for meibomian gland-related ocular surface disease: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2016;123(3):492-496

43 Sobolewska B, Doycheva D, Deuter C, *et al.* Treatment of ocular Rosacea with once-daily low-dose doxycycline. *Cornea* 2014;33(3):257-260

44 Pang SP, Chen YT, Tam KW, *et al.* Efficacy of vectored thermal pulsation and warm compress treatments in meibomian gland dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cornea* 2019;38(6):690-697