

非甾体类抗炎药治疗干眼的研究进展

何欢^{1,2}, 肖启国¹

作者单位:¹(421001)中国湖南省衡阳市,南华大学附属第二医院眼科;²(361005)中国福建省厦门市,厦门大学眼科研究所
作者简介:何欢,女,在读硕士研究生,研究方向:眼表与角膜病。
通讯作者:肖启国,副教授,副主任医师,研究方向:眼表与角膜病。Qiguoxiao@yahoo.com.cn
收稿日期:2011-04-21 修回日期:2011-05-20

Recent advances of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of dry eye

Huan He^{1,2}, Qi-Guo Xiao¹

¹Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China;
²Eye Institute of Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China

Correspondence to: Qi-Guo Xiao, Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China. Qiguoxiao@yahoo.com.cn

Received:2011-04-21 Accepted:2011-05-20

Abstract

• Dry eye is multifactorial disease of tear film and ocular surface. It is accompanied by increased osmolality of the tear film and inflammation of the ocular surface. Anti-inflammatory therapy has been one of the key components in the treatment of dry eye. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are being introduced into the treatment of dry eye, with evident anti-inflammatory action and less side-effect. In this review, we summarize recent data regarding the application of NSAIDs in the treatment of dry eye.

• **KEYWORDS:** non-steroidal anti-inflammatory drugs; dry eye; therapy; ocular surface

He H, Xiao QG. Recent advances of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(7):1182-1184

摘要

干眼是一类累及眼表及泪膜的多因素疾病,通常伴有泪液渗透压的升高和眼表组织的炎症。抗炎治疗已成为干眼治疗的重要方面。非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)具有抗炎效果佳、副作用少等优点,并逐渐被应用于干眼的治疗。本文就近年关于

NSAIDs在干眼相关治疗中作用的研究作一综述。

关键词:非甾体类抗炎药;干眼;治疗;眼表

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.07.017

何欢,肖启国.非甾体类抗炎药治疗干眼的研究进展.国际眼科杂志 2011;11(7):1182-1184

0 引言

眼表组织、泪腺和相关的中枢神经作为一个功能整体,具备适当的反馈机制维持眼表的湿润。干眼患者的泪液渗透压较高,可激活眼表的炎症反应,炎症通过降低角膜的敏感度,抑制这种正常的反馈机制。炎症激活后,眼表上皮细胞产生大量的炎症因子和促炎因子,诱导巨噬细胞、中性粒细胞浸润,激活眼表抗原提呈细胞,诱导淋巴细胞浸润,进一步启动眼表炎症免疫反应,促进更多的炎症因子释放和炎症细胞的浸润,形成恶性循环^[1]。炎症发展的不同阶段,对眼表功能单位都会有不同程度地损坏,如泪膜稳定性降低、眼表上皮损害、眼表上皮鳞状化生^[2]、泪腺功能障碍^[3]等,进一步导致泪膜不稳定。因而炎症是干眼发病的重要环节,抑制眼表炎症是干眼治疗的关键措施之一。干眼的临床治疗中可选用皮质类固醇激素、环孢霉素A或口服四环素类药物等抑制眼表炎症。皮质类固醇激素抗炎效果虽佳,长期使用可引起高眼压、黄斑囊样水肿;环孢霉素A则可致局部免疫力低下;口服四环素类药物对全身副作用大等,均有一定的局限性。近年来,非甾体类药物逐渐被应用于干眼的临床治疗中,显示了良好的效果。

1 非甾体类抗炎药的眼部作用机制

炎症或创伤发生时,细胞膜及部分细胞器的磷脂层紊乱,磷脂酶A₂活化,将花生四烯酸从磷脂层中释放,后经环氧化酶(cyclooxygenase, COX)使其分解生成前列腺素E₂、前列腺素D₂、血栓素等,这些产物可以扩张血管、增加血管通透性,并进一步诱导炎症反应。非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)通过非选择性抑制COX,抑制花生四烯酸生成前列腺素、前列腺素和血栓素A₂,进而改变粒细胞与T淋巴细胞反应,降低粒细胞与单核细胞的迁移与吞噬作用^[4]。一些NSAIDs还可通过影响T淋巴细胞的激活,调节白介素-2、干扰素-γ和肿瘤坏死因子-α的生成^[5]。大量临床实验证明,NSAIDs可预防或减轻眼科手术中及术后的毒性和炎症反应,减轻不适及疼痛,预防白内障术后的黄斑囊样水肿和后发性白内障的形成等,对结膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎及糖尿病性视网膜病变等都有一定的治疗效果^[6]。

2 NSAIDs用于干眼治疗的研究现状

干眼的分类很多,至今仍无统一的标准。2007年国

际干眼研究小组提出,干眼可分为水样液缺乏型及蒸发过强型两大类^[7]。NSAIDs 用于干眼治疗的国外研究尚不多,国内则处于起步阶段。按不同的干眼类型,分述如下。

2.1 水样液缺乏型干眼 水样液缺乏型干眼包括 Sjögren's 综合征及非 Sjögren's 综合征两大类。目前大部分研究显示非甾体类药物对该型干眼症状及角膜染色具有缓解作用,但基本无恢复泪液分泌量的作用。2000 年即有学者发现,0.1% 双氯芬酸钠能较对照组更快缓解角结膜干燥相关的丝状角膜炎症症状,机制尚不明了,可能与其抑制角膜炎症及成纤维细胞活性有关^[8]。Aragona 等^[9]于 2005 年发现吲哚美辛及双氯芬酸可减轻 Sjögren's 综合征患者的眼表症状,但二者均可降低角膜敏感度,一定程度上增加了角膜溃疡的机率。Lekhanont 等^[10]于 2007 年将溴芬酸、双氯芬酸、奈帕芬胺等用于肉毒杆菌毒素 B 诱导的小鼠泪腺损伤模型,发现多种 NSAIDs 均能有效减轻角膜染色程度,其中奈帕芬胺的效果甚至与氟米龙相当;但研究中所用 NSAIDs 均对泪液分泌量及瞬目频率无明显影响。Amany 等于 2008 年在阿托品诱导的兔干眼模型上使用酮咯酸进行治疗,并与高度选择性 COX-2 抑制剂尼美舒利(nimesulide)相比较,发现二者均能有效延长泪膜破裂时间,减轻角膜染色程度,组织学显示炎症浸润减轻,但此研究中二者均可增加泪液分泌量^[11]。国内崔国栋等^[12]于 2010 年回顾了 40 例干眼症患者使用人工泪液联合普拉洛芬治疗的效果,并与单用人工泪液治疗比较,发现使用普拉洛芬的患者泪膜破裂时间较长,角膜染色较轻,差异有统计学意义,而泪液分泌量亦无明显差异。该实验为今后深入研究 NSAIDs 治疗各种类型及不同严重程度干眼提供了一定依据。

部分学者认为 NSAIDs 不能明显改善干眼体征。Avunduk 等^[13]发现氟比洛芬(flurbiprofen)联合人工泪液治疗干眼时,尽管能缓解眼部不适感,但其角膜荧光素钠和玫瑰红染色程度较单用人工泪液者重,差异有统计学意义;氟比洛芬对结膜杯状细胞及 HLA-DR 阳性细胞数亦无影响;而糖皮质激素组则疗效显著。该结论可能与入选患者的干眼病因中自身免疫性炎症占主要因素有关,因 NSAIDs 的免疫调控能力远低于糖皮质激素。

2.2 蒸发过强型干眼 蒸发过强型干眼的种类很多,如眼睑结构或功能异常、维生素 A 缺乏、接触镜配戴、眼部术后及眼表其它异常等。白内障、LASIK 手术等创伤引发角膜敏感度(corneal sensitivity)下降及术后炎症反应,二者均可致正常的泪液功能单位反馈机制受损,造成以泪膜破裂时间缩短为主要表现的术后干眼^[14,15]。角膜敏感性下降可致瞬目时间延长,泪液蒸发过多,而术后炎症反应则进一步降低角膜敏感度,引起恶性循环。角膜敏感性的恢复依术种不同,恢复时间在术后 3mo 以上,抗炎治疗可加快术后炎症的消退,间接促进泪膜稳定性的恢复,而单纯使用人工泪液并无此种疗效。目前临床上在白内障术后常规应用 NSAIDs 至术后 1mo。而 NSAIDs 对准分子激光术后干眼是否有效则尚无报道。

过敏性结膜炎等相关的干眼属外因性蒸发过强型干眼范畴。Minori 等发现溴芬酸钠可较快减轻过敏性结膜炎体征的严重程度,但对患者自觉症状改善不明显^[16]。而 2007 年的一项 Meta 分析指出,NSAIDs 可减轻过敏性结膜炎相关的眼表刺激症状及充血程度,但对其它症状如眼部烧灼感及疼痛等并无改善作用,对其它体征如结膜水肿及角膜损伤等亦无明显作用^[17]。目前,糖皮质激素类药物仍是治疗过敏性结膜炎的主要药物。

2.3 NSAIDs 在干眼治疗中的异同 目前国内临床上常用的 NSAIDs 包括吲哚美辛、双氯芬酸钠、普拉洛芬、溴芬酸钠、奈帕芬胺等。在 Lekhanont 等^[10]的研究中,奈帕芬胺与氟米龙治疗效果相当,且对角膜染色改善速度快于双氯芬酸及溴芬酸钠。奈帕芬胺穿透角膜后,于眼内被水解酶水解为具有活性的小分子氨芬酸,理论上应比其它 NSAIDs 效果弱,故奈帕芬胺的较佳效果可能得益于其它因素,如药物高黏滞度等。在 Aragona 等^[9]的研究中,双氯芬酸钠较吲哚美辛更易引起角膜敏感度下降。实际上,NSAIDs 对干眼均具一定效果。尽管各药对 COX-2 的抑制活性有高低,例如溴芬酸钠的活性远高于其它 NSAIDs,但它们在干眼治疗中的优劣仍不明确。

3 临床应用应注意的问题

在干眼的临床治疗中,应根据患者特点,选择是否使用抗炎药物及其种类。NSAIDs 适用于水样液缺乏型、黏蛋白缺乏型、泪液动力学异常及混合型干眼,尤其是眼表炎症为重要因素的中重度干眼;对于环境因素主导的轻度干眼则不建议使用。干眼的有效治疗一般需要多种治疗方式的综合应用。NSAIDs 确实具有众多的优点,但它可能延缓角膜创伤的早期修复及上皮愈合。常见的不良反应包括眼部刺激症状及表层点状角膜炎,角膜融解穿孔^[9,18]等严重并发症也偶有报道,推测与非选择性抑制 COX-1 的活性有关。但严重并发症的出现常与药物过量使用或原有眼表异常有关(如手术史、糖尿病或自身免疫病史等)。一般而言,短期用药(如 1mo 内,2 次/d)的并发症发生率极低。多种新型 NSAIDs 逐渐被开发并进入临床,其有效性及安全性较前有了很大提高。

NSAIDs 给干眼的抗炎治疗带来了新的选择,目前多数的研究均显示了 NSAIDs 在干眼治疗中的良好前景。而对于 NSAIDs 治疗干眼的确切机制,以及如何权衡疗效与并发症等问题,尚需更多研究阐明。

参考文献

- McCabe E, Narayanan S. Advancements in anti-inflammatory therapy for dry eye syndrome. *Optometry* 2009; 80(10): 555-566
- Li S, Nikulina K, DeVoss J, et al. Small proline-rich protein 1B (SPRR1B) is a biomarker for squamous metaplasia in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(1):34-41
- Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82(5):885-898
- Dravida S, Gaddipati S, Griffith M, et al. A biomimetic scaffold for culturing limbal stem cells: a promising alternative for clinical transplantation. *J Tissue Eng Regen Med* 2008;2(5):263-271
- Iniguez MA, Punzón C, Cacheiro-Llaguno C, et al. Cyclooxygenase-independent inhibitory effects on T cell activation of novel 4,5-dihydro-3

- trifluoromethyl pyrazole cyclooxygenase-2 inhibitors. *Int Immunopharmacol* 2010;10(10):1295-1304
- 6 Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010; 55(2):108-133
- 7 Lemp MA, Baudouin C, Baum J, *et al.* The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2): 75-92
- 8 Albietz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, *et al.* Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003; 80(6):420-430
- 9 Aragona P, Stilo A, Ferreri F, *et al.* Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye (Lond)* 2005;19(5):535-539
- 10 Lekhanont K, Park CY, Smith JA, *et al.* Effects of topical anti-inflammatory agents in a botulinum toxin B-induced mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(1):27-34
- 11 El-Shazly AH, El-Gohary AA, El-Shazly LH, *et al.* Comparison between two cyclooxygenase inhibitors in an experimental dry eye model in albino rabbits. *Acta Pharm* 2008;58(2):163-173
- 12 崔国栋,苏金良,邱红,等. 普拉洛芬联合人工泪液在干眼症中的应用. 国际眼科杂志 2010;10(4):780-781
- 13 Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell 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
- 14 Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, *et al.* Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008;28(2):127-134
- 15 Konomi K, Chen LL, Tarko RS, *et al.* Preoperative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(1):168-174
- 16 Miyake-Kashima M, Takano Y, Tanaka M, *et al.* Comparison of 0.1% bromfenac sodium and 0.1% pemirolast potassium for the treatment of allergic conjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48(6):587-590
- 17 Swamy BN, Chilov M, McClellan K, *et al.* Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in allergic conjunctivitis: meta-analysis of randomized trial data. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14(5):311-319
- 18 Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1644-1646