

普拉洛芬治疗结膜松弛症所致眼表泪液异常的疗效

张 扬¹, 牛志强¹, 张 帆²

作者单位:(650032)中国云南省昆明市,昆明医科大学第一附属医院¹眼科;²耳鼻喉科

作者简介:张扬,男,眼科学硕士,副主任医师,研究方向:眼表疾病、眼肌、眼整形。

通讯作者:张帆,硕士,主治医师,研究方向:鼻眼相关疾病。sailzh@263.net

收稿日期:2014-10-15 修回日期:2015-04-24

Rapeutic effects analysis of Pranoprofen on tear dynamic abnormity induced by conjunctivochalasis

Yang Zhang¹, Zhi-Qiang Niu¹, Fan Zhang²

¹Department of Ophthalmology; ² Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Fan Zhang. Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China. sailzh@263.net

Received:2014-10-15 Accepted:2015-04-24

Abstract

• **AIM:** To investigate the therapeutic effects of Pranoprofen on tear dynamic abnormity induced by conjunctivochalasis (CCh).

• **METHODS:** Seventy cases (70 eyes) whose the main symptoms was epiphora induced by CCh were divided into II, III and IV in 3 groups according to Zhang's grading standards, meanwhile, all the patients were treated with the eye drops of Pranoprofen for 2wk. After that, the curative effect of each group was analyzed before and after treatments according to the symptoms, dye disappearance test, bitter taste test and tear break-up time.

• **RESULTS:** After 2wk treatment of Pranoprofen, the symptom of patients at grade I and II improved obviously grade III improved more, grade IV did little. The positive rate of dye disappearance was the highest in grade II, the second in grade III, and the third in grade IV. There was significant difference among the 3 groups ($P < 0.05$). The time of bitter taste test was shortened ($P < 0.05$) and the tear break-up time was prolonged ($P < 0.05$) in grade II after treatment, however, the time of those in grade III and IV had not changed than before ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Pranoprofen has good effects on tear dynamic abnormity induced by grade II of cch.

• **KEYWORDS:** Pranoprofen; conjunctivochalasis; tear dynamic abnormity

Citation: Zhang Y, Niu ZQ, Zhang F. Rapeutic effects analysis of Pranoprofen on tear dynamic abnormity induced by conjunctivochalasis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(5):850-852

摘要

目的:观察普拉洛芬治疗结膜松弛症(conjunctivochalasis, CCh)所致眼表泪液异常的临床效果。

方法:挑选因CCh所致的以溢泪症状为主的患者共70例70眼,参照张氏分级标准分为II、III、IV级3组。所有患者采用普拉洛芬点眼2wk,根据症状、染料消失试验、苦味试验和泪膜破裂时间做各组治疗前后的疗效分析。

结果:普拉洛芬治疗后2wk, I、II级患者症状改善最明显, III级次之, IV级最差;染料消失试验II级阳转率最高, III级次之, IV级最少,三组之间有统计学差异($P < 0.05$); II级苦味试验时间较前缩短($P < 0.05$),泪膜破裂时间较前延长($P < 0.05$),而III、IV级时间较前无改变($P > 0.05$)。

结论:普拉洛芬对结膜松弛症II级所致的眼表泪液异常治疗有效。

关键词:普拉洛芬;结膜松弛症;泪液异常

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.5.28

引用:张扬,牛志强,张帆.普拉洛芬治疗结膜松弛症所致眼表泪液异常的疗效.国际眼科杂志2015;15(5):850-852

0 引言

结膜松弛症(conjunctivochalasis, CCh)是一种以结膜松弛为主的退行性改变,随年龄增加程度逐渐变重,因此常见于老年人。过度松弛的结膜堆积在眼球与下睑缘之间,严重者阻塞泪小点,引起溢泪、异物感、视疲劳等一系列不适症状^[1]。而眼科门诊以溢泪为首发症状就诊的相当一部分患者经泪道冲洗通畅,并排除其他的病理改变,经检查证实主要为结膜松弛症所致的泪液动力学异常。目前对明显的CCh治疗主要采取手术的方式切除松弛的结膜从而恢复眼表的动态平衡,使泪液动力学趋于正常。但CCh中大多数老龄患者程度不严重者居多,对手术存在较大的畏惧感,症状不严重者对手术的诉求不强烈。探索无创、常规,能够被大多数老年患者所接受的治疗方法提到了眼科医师的日程。昆明医科大学第一附属医院眼科经长期的疗效随访发现非甾体类消炎药普拉洛芬对改善CCh所致的以溢泪症状为主的眼表泪液异常有一定作用。为明确其疗效,对符合诊断的患者做了进一步的临床观察,现报道如下。

表1 结膜松弛症诊断和分级及纳入标准

分级	症状	结膜松弛程度			下睑缘积泪
		平视	下视	上视	
I	无	细小单层皱褶,未超过泪河高度	不变	消失	无
II	有,阵发性溢泪	明显或多层皱褶超过泪河高度	加重	减轻	内眦处积泪
III	明显,时常溢泪	皱褶骑跨或覆盖下睑缘	明显加重	不减轻	内眦、正中积泪
IV	严重,明显溢泪	皱褶已影响眼睑闭合	严重加重	不减轻	内眦、正中、外眦积泪

1 对象和方法

1.1 对象 挑选 2013-02/2014-01 在昆明医科大学第一附属医院眼科诊治的 CCh 患者共 70 例 70 眼,所有患者以溢泪为首要就诊原因,伴不同程度异物感、干涩、刺痛和下视模糊等症状。其中男 32 例,女 38 例;年龄 56~82(平均 71.38)岁。CCh 诊断、分级及纳入标准见表 1;在裂隙灯下根据眼球与下睑缘,内、外眦部之间球结膜松弛后形成的皱褶,并结合患者症状、结膜松弛程度、泪河状态及下睑缘积泪状况确立诊断。因本研究侧重于眼表泪液,结合张兴儒等^[2]2001 年提出的 CCh 诊断和分级标准(I~IV 级)^[3],将病例分为 II、III、IV 级 3 组,其中 II 级 28 例,III 级 23 例,IV 级 19 例。所选患者双眼处于同级,双侧染料消失试验相同;苦味试验均<10min(正常值);所有患者泪点形态正常,泪道冲洗通畅;排除因下睑内外翻所致的泪点位置异常;排除因倒睫、眼表炎症、葡萄膜炎、青光眼、神经麻痹等引起的刺激性流泪。

1.2 方法

1.2.1 评价方法 使用普拉洛芬滴眼液(5mL:5mg)点眼,每天 4 次,连续治疗 2wk,根据以下指标进行疗效评价。

1.2.2 染料消失试验 染料消失试验(dye disappearance test, DDT)^[4]:治疗前滴 2% 荧光素液于双侧结膜囊内,5min 后裂隙灯+蓝钴滤色镜观察在下睑缘上方堆积的泪液,对比两侧的染料消失程度,两侧不同的记为(+),两侧相同的记为(-)。治疗前所选患者双眼 DDT 试验均为(-),代表双眼泪液泵功能一致;在治疗后出现(+)说明在双眼泪液泵功能不变且一致的情况下,由于结膜松弛导致的泪河中断带来的泪液排除障碍减轻。

1.2.3 苦味试验 治疗前后滴氯霉素眼液于右眼,记录滴眼后咽部出现苦味的时间。

1.2.4 泪膜破裂时间 泪膜破裂时间(tear film break-up time, BUT)用于测定泪膜稳定性,协助诊断干眼症。角膜荧光素染色后,从最后一次瞬目到绿色泪膜上出现黑色破裂口的时间。BUT 10~45s 为正常,<10s 为泪膜不稳定^[5]。

1.2.5 治疗及比较方法 以右眼做各指标治疗前后的观察眼;其中 DDT 试验治疗后右眼与左眼做对比观察。每天普拉洛芬滴右眼 4 次,连续治疗 2wk 后观察疗效。疗效判定根据患者治疗后溢泪、异物感、干涩、刺痛和下视模糊等症状的改变分为治愈(症状完全消除者)、缓解(症状未完全消除,仅较前或部分好转)和未愈(症状无变化或加重);将治愈与缓解之和记为有效。

统计学分析:应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。定性资料采用卡方检验,定量资料采用配对 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表2 不同分级结膜松弛症患者普拉洛芬治疗后 2wk 患者症状改变情况

分级	例数	治愈	改善	未愈	有效
II 级	28	7(25)	19(68)	2(7)	26(93)
III 级	23	0	10(43)	13(56)	10(43)
IV 级	19	0	5(26)	14(74)	5(26)

表3 普拉洛芬治疗后 2wk DDT 试验的阳性率比较

DDT	II 级(28 例)	III 级(23 例)	IV 级(19 例)	合计
阳性	23	5	0	28
阴性	5	18	19	42
百分比(%)	82	22	0	40

2 结果

从表 2 中可以看出,普拉洛芬治疗后 2wk,以溢泪为主的症状 CCh II 级好转最明显,III 级次之,IV 级最差;有效率依次为 93%,43%,26%。说明结膜松弛的程度越轻,药物治疗后症状改变越明显。从表 3 的结果可以看出治疗 2wk, CCh II 级右眼 DDT 试验阳转率 82% 为最高,III 级较低仅 22%,IV 级没有,3 组总阳转率为 40%。经卡方检验治疗 3 组之间比较,差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 36.58, P < 0.01$)。说明普拉洛芬治疗 CCh,在双眼泪液泵功能一致的情况下,有利于加快眼表泪液的排泄, CCh 程度越轻,效果越好;严重者泪液排泄慢或无效。从表 4 的结果可以看出: CCh II 级苦味试验时间均值较前缩短, BUT 试验时间均值较前延长,两种试验经配对 *t* 检验与治疗前比较有统计学差异($P < 0.05$);而 III、IV 级两种试验的时间均值较前比较无改变($P > 0.05$),说明普拉洛芬对 CCh II 级中泪液的排泄和泪膜的稳定有促进作用,对 III、IV 级无效。

3 讨论

3.1 CCh 与眼表泪液异常 CCh 所表现的眼表泪液异常主要为泪液排泄障碍和泪膜稳定性下降,而对基础泪液分泌无明显影响^[6]。这是由于:(1)泪液排泄中松弛水肿的球结膜阻碍了泪液的流向,致使泪液滞留于眼表使患者出现溢泪症状。从本组中可以看出,随着 CCh 程度的加重, DDT 试验阳性率下降或消失,苦味试验时间逐渐延长,说明泪液的流动愈发缓慢,排泄愈发延迟;(2)内眦部过度松弛的球结膜时常堵塞于泪小点开口处,形成泪道阻塞引发溢泪^[7],这常见于程度较重的 CCh III、IV 级;(3)松弛的结膜当瞬目时摩擦角膜,使眼表上皮损伤产生炎症反应,出现反射性泪液增多,这也是 CCh 患者溢泪、异物感、刺痛等症状的原因之一。研究表明, CCh 中常出现泪膜稳定性下降或合并干眼症。从本组中亦可以看出,随着 CCh 程度的加重, BUT 逐渐缩短。这是因为:(1)堆积在下睑

表4 不同分级结膜松弛症患者苦味试验和 BUT 试验治疗前后情况

($n=70, \bar{x} \pm s, s$)

分级	苦味试验				BUT 试验			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
II (28例)	205.9±39.9	196.9±36.7	5.961	0.000	9.89±2.92	10.96±1.97	-4.448	0.000
III (23例)	309.1±44.8	308.9±44.7	0.484	0.633	8.13±2.10	8.26±1.94	-1.817	0.083
IV (19例)	420.3±69.7	419.8±69.3	0.156	0.878	7.37±2.65	7.42±2.39	-0.438	0.667

缘的结膜不断受到睑缘的机械摩擦,并加之受流动性下降的泪液浸渍刺激,眼表容易产生大量的炎性因子损伤结膜上皮细胞,使黏蛋白分泌不足,泪膜的黏蛋白层形成受到影响。这可能是 CCh II 级 BUT 缩短的常见原因;(2)其次松弛水肿的结膜常覆盖在下睑缘睑板腺开口处,阻碍了睑板腺的正常分泌,影响了泪膜脂质层的形成使该层在角膜表面变薄并分布不均,最终导致泪液蒸发过快^[8]。这可能是 III、IV 级 BUT 缩短的主要因素。

泪液中有形成分 90% 以上为蛋白质,张兴儒等^[9]对泪液蛋白的组化分析发现:CCh 与正常结膜相比具有较多的高表达差异蛋白,经数据库检索这些蛋白的功能大部分属于免疫球蛋白家族。因此揭示 CCh 与炎症反应相关。从病理研究中发现 CCh 中结膜皱折较多,鳞状上皮增生,角化不全;松弛的结膜表面不能形成正常的泪膜容易发生干燥、充血、水肿;结膜固有层间质淤血水肿,淋巴、浆细胞浸润明显。眼表上皮的炎性病变更随临床分级的上升而加重^[10]。因此,炎症是 CCh 中形成和促进眼表泪液异常的重要因素,控制炎症是药物治疗的关键。

3.2 普拉洛芬的作用机制 普拉洛芬是一个具有三环结构的丙酸类化合物,属非甾体抗炎药。主要通过两方面抑制眼表炎症反应:(1)炎症发生时,细胞膜及部分细胞器的磷脂层在磷脂酶 A2 催化下生成花生四烯酸,在环氧化酶作用下花生四烯酸进一步分解为前列腺素、血栓素等炎症介质,这些产物可以扩张血管、增加血管通透性,促进炎症反应。而普拉洛芬通过非选择性抑制环氧化酶这个环节来抑制花生四烯酸生成炎症介质,降低粒细胞与单核细胞的迁移与吞噬作用,进而达到抑制炎症的作用^[11,12];(2)普拉洛芬可以通过调节细胞免疫中 T 淋巴细胞的激活,来抑制由炎症因子如 IL-2、TNF- α 和干扰素- γ 等产生的一系列炎症反应^[13]。此外,普拉洛芬有减轻 CCh 所致的结膜松弛水肿的作用,具体机制还有待进一步研究。

本组病例中,普拉洛芬的治疗效果随 CCh 程度的加重而逐渐下降。II 级治疗后患者以溢泪为主的症状减轻最明显,DDT 试验阳转率最高,苦味试验较前缩短 ($P < 0.05$)。说明经普拉洛芬治疗后眼表炎症控制,结膜水肿消退,部分结膜松弛减轻,因此影响泪液流动的机械性因素较前减弱,故泪液排泄加快;II 级治疗后 BUT 较前延长 ($P < 0.05$),也说明 CCh 中泪膜的稳定性下降与炎症有相关性,普拉洛芬能有效抑制形成干眼的炎症和免疫应答,对恢复泪膜的稳定性有积极作用。由此也可以推断对于程度较轻的 CCh II 级眼表泪液异常主要是由炎症间接所致。III、IV 级治疗后苦味试验和 BUT 试验较前无统计学

改变,说明普拉洛芬不能从本质上解决 CCh 的病理状态,因此不能彻底改变由松弛结膜造成的泪液排泄异常、泪膜稳定性下降等诸多问题;但从治疗后症状缓解人数,DDT 试验阳转率,苦味试验和 BUT 试验中 *t*、*P* 值的改变趋势来看,III 级的治疗效果还是要好于 IV 级。说明普拉洛芬对 CCh 中单纯由炎症造成的眼表舒适度下降、泪液异常变化有积极的疗效,但程度较重的 III、IV 级目前仍需手术才能彻底解决。

综上所述,结膜松弛症会导致泪液流体力学异常,从而引起干眼症状及炎症,而炎症又会促进结膜水肿和松弛,从而加重症状,延缓泪液排出,导致溢泪等症状。因此,非甾体消炎药虽不能从根本上治愈 CCh,但比起激素类眼药,具有抗炎作用缓和、副作用较小等优点。对于程度较轻、没有手术指针的 CCh 患者可以采用普拉洛芬进行治疗;而对于部分不愿手术,或术后未好转、复发的患者也可以考虑使用普拉洛芬保守治疗或控制病情。

参考文献

- Gumus K, Pflugfelder SC. Increasing prevalence and severity of conjunctivochalasis with aging detected by anterior segment optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2013;155(2):238-242
- 张兴儒,李青松,许琰,等. 眼结膜松弛的临床分级探讨. *眼科* 2001;10(6):361
- 韩竹梅,张兴儒,周欢明. 两种结膜松弛症诊断与分级标准对老年人群患病率的调查. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2012;14(8):494-498
- 施殿雄. *实用眼科诊断*. 上海:上海科学技术出版社 2005:188-189
- 赵堪兴,杨培增. *眼科学*. 北京:人民卫生出版社 2008:320
- 周蓓,王莉,孙庆玲,等. 结膜松弛症手术前后眼表泪液动力学的变化. *眼科研究* 2009;27(4):323-325
- 张兴儒. 结膜松弛与泪溢关系的临床研究. *眼科* 2001;10(4):224-226
- Di Pascuale MA, Espana EM, Kawakita T, et al. Clinical characteristics of conjunctivochalasis with or without aqueous tear deficiency. *Br J Ophthalmol* 2004;88(6):388-392
- 张兴儒,项敏泓,李青松,等. 结膜松弛症的发病机理研究. *国际眼科杂志* 2008;8(5):1001-1005
- 张兴儒,蔡瑞霞,王宝华,等. 结膜松弛症的组织病理学观察. *中国眼科杂志* 2004;40(1):37-39
- Kim SJ, Finch AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Sury Ophthalmol* 2010;55(2):108-133
- 何欢,刘祖国,林志荣,等. 普拉洛芬治疗苯扎氯铵诱导小鼠干眼的研究. *中华眼科杂志* 2012;48(1):33-40
- Iniguez MA, Punzon C, Caehero-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