

# 3%地夸磷索钠滴眼液治疗睑板腺功能障碍相关性干眼

刘子彬<sup>1,2</sup>, 张蕊<sup>1,2</sup>, 李能<sup>1</sup>, 来坚<sup>1</sup>

引用: 刘子彬, 张蕊, 李能, 等. 3%地夸磷索钠滴眼液治疗睑板腺功能障碍相关性干眼. 国际眼科杂志 2022; 22(8): 1271-1276

作者单位: <sup>1</sup>(310005) 中国浙江省杭州市中医院眼科; <sup>2</sup>(310007) 中国浙江省杭州市丁桥医院眼科

作者简介: 刘子彬, 毕业于南方医科大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病、眼底病、眼外伤。

通讯作者: 刘子彬. 275166334@qq.com

收稿日期: 2021-12-12 修回日期: 2022-07-06

## 摘要

**目的:** 研究 3% 地夸磷索钠滴眼液治疗睑板腺功能障碍相关性干眼的疗效。

**方法:** 选取 2020-05/2021-05 就诊于杭州市中医院眼科的睑板腺功能障碍相关性干眼患者 280 例, 采用随机数字表法将患者分为治疗组 (160 例 320 眼) 及对照组 (120 例 240 眼)。对照组予养血润目颗粒剂联合 0.3% 玻璃酸钠滴眼液, 治疗组予养血润目颗粒剂联合 3% 地夸磷索钠滴眼液治疗。两组均连续用药 4wk。分别于治疗前、治疗后 2、4wk 测定以下指标: 眼表疾病评分指数 (OSDI) 评分, 基础泪液分泌试验 (S I t)、眼表综合分析测定泪膜高度 (TMH)、非侵入性泪膜破裂时间 (NITBUT), 睑板腺睑脂分泌通畅度评分, 睑板腺管缺失评分, 测定泪液中白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平, 以评估两种治疗方法的疗效。

**结果:** 治疗组及对照组总体有效率分别为 95.6%、81.7% ( $P < 0.05$ )。治疗 2、4wk 后两组 OSDI 评分、NITBUT、睑板腺管缺失评分、睑板腺睑脂分泌通畅度评分、泪液炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平较治疗前均有差异 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组优于对照组; 两组治疗前后 S I t 与 TMH 组间均无差异 ( $P > 0.05$ )。

**结论:** 3% 地夸磷索钠滴眼液可通过延长泪膜的稳态促进睑板腺的正常分泌, 还可抑制泪液中炎症因子的释放等作用治疗睑板腺功能障碍相关性干眼。

**关键词:** 睑板腺功能障碍相关性干眼; 3% 地夸磷索钠滴眼液; 炎症因子

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.07

## Clinical study on 3% Diquafosol Sodium eye drops in treatment of meibomian gland dysfunction-related dry eye

Zi-Bin Liu<sup>1,2</sup>, Rui Zhang<sup>1,2</sup>, Neng Li<sup>1</sup>, Jian Lai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medical, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Hangzhou Dingqiao Hospital, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Zi-Bin Liu. Department of Ophthalmology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medical, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China; Department of Ophthalmology, Hangzhou Dingqiao Hospital, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China. 275166334@qq.com

Received: 2021-12-12 Accepted: 2022-07-06

## Abstract

• **AIM:** To observe the clinical effect of 3% diquafosol sodium eye drops in treatment of meibomian gland dysfunction-related dry eye.

• **METHODS:** The study involved 280 patients totally with meibomian gland dysfunction-related dry eye in the ophthalmology department, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2020 to May 2021. Patients were divided into the treatment group (160 cases with 320 eyes) and the control group (120 cases with 240 eyes) according to the randomized number table method. The control group was treated with YangXueRunMu formula combined with 0.3% sodium hyaluronate eye drops, the treatment group was treated with YangXueRunMu formula combined with 3% diquafosol sodium eye drops. Both groups were administered for 4wk. The following indicators were measured before and after treatment at 2 and 4wk, respectively: the ocular surface disease index (OSDI) score, Schirmer I test (S I t), comprehensive analysis of tear meniscus height (TMH), non-invasive tear film break-up time (NITBUT), meibomian gland lipid secretion of smooth degree scoring and meibomian gland loss rate score, the determination of interleukin-6 (IL-6) in tears and the level of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). The efficacy of these tests results was evaluated among these indicators.

• **RESULTS:** The overall effective rates of the treatment group and the control group were 95.6% and 81.7% respectively ( $P < 0.05$ ). After 2, 4wk of treatment, the ocular surface disease index (OSDI), NITBUT, meibomian gland lipid secretion scoring, meibomian gland loss rate score and the levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in tears of two groups were significantly different than before treatment ( $P < 0.05$ ). and the treatment group was better than the control group; there was no difference between the S I t and TMH groups before and after treatment in the two groups ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The 3% diquafosol sodium eye drops can promote the normal secretion of meibomian gland by prolonging the homeostasis of the tear membrane, and it can also inhibit the release of inflammatory factors in tears in the treatment of blebomian gland dysfunction-related dry eye.

• KEYWORDS: meibomian gland dysfunction-related dry eye; 3% Diquafosol Sodium eye drops; inflammatory factors

**Citation:** Liu ZB, Zhang R, Li N, *et al.* Clinical study on 3% Diquafosol Sodium eye drops in treatment of meibomian gland dysfunction-related dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(8):1271-1276

## 0 引言

干眼(dry eye)是眼科最常见疾病,由各种病因引起泪液分泌异常、成分异常导致眼部干涩、灼热、畏光、眼部充血、视力波动、异物感及刺激性流泪等的一类疾病<sup>[1]</sup>;其中与睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)相关的干眼约占80%<sup>[2]</sup>,该类型干眼的发病机制主要是因睑板腺功能异常导致睑脂的异常分泌,不能在泪膜表面形成具有正常功能的脂质层,从而引起泪液的过度蒸发和泪膜破裂时间缩短形成干眼<sup>[3]</sup>。目前治疗方法有通过疏通睑板腺管改善睑脂的代谢和局部使用人工泪液润滑眼表等治疗方式达到缓解患者干眼症状<sup>[4]</sup>;中医将干眼纳入白涩症范畴,养血润目颗粒以养血柔肝、清热滋阴等功效且在一定程度上能改善上述症状<sup>[5]</sup>。本研究主要回顾分析在我院通过局部使用3%地夸磷索钠滴眼液联合养血润目颗粒治疗MGD相关的干眼临床疗效。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾分析我院2020-05/2021-05就诊我院眼科的睑板腺功能障碍相关性干眼患者280例560眼,其中男103例,女177例;年龄 $58.21 \pm 9.03$ 岁,病程 $11 \pm 2.8$ mo。采用随机数字表法将患者分为治疗组160例320眼,其中女99例,男61例;年龄 $59.03 \pm 8.92$ 岁,病程 $10.05 \pm 4.11$ mo。对照组120例240眼,女78例,男42例;年龄 $58.67 \pm 8.87$ 岁,病程 $5.72 \pm 6.00$ mo。两组一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。所有患者均被诊断为MGD引起的干眼。干眼诊断标准<sup>[6]</sup>为OSDI  $> 20$ 分, TBUT  $\leq 10$ s, S I t  $< 10$ mm/5min, TMH  $\leq 0.35$ mm。根据国际研讨会诊断为MGD<sup>[7]</sup>:(1)睑板腺体缺失;(2)睑板腺分泌改变;(3)眼睑形态改变。入选标准如下:所有患者均有至少6mo的干眼相关症状,且仅使用人工泪液。排除标准包括过去3mo内有眼科手术史、接触镜使用史或人工泪液以外的眼科治疗史。如果患者目前有怀孕、哺乳或任何系统性疾病,如糖尿病、心脏病、精神病,也被排除在外。本研究经医院伦理委员会批准和患者或家属同意。

**1.2 方法** 全部患者进行睑缘和睑板腺的生物显微镜检查,泪膜破裂时间(TBUT)、Schirmer I试验(S I t)、眼表疾病指数(OSDI)和干眼红外检查,包括泪河高度(TMh)。

**1.2.1 治疗方法** 对照组患者给予养血润目颗粒剂,每日2次,每次1包,局部点用0.3%玻璃酸钠滴眼液,每次1滴,每天4次;治疗组患者给予养血润目颗粒剂,每日2次,每次1包,局部点用3%地夸磷索钠滴眼液,每次1滴,每天4次。两组患者连续用药4wk。分别于治疗前,治疗后2、4wk测定。

**1.2.2 观察指标** (1)OSDI问卷评分所有受试者均在医

师指导下完成填写。(2)泪液分泌相关指标(S I t)取无菌试纸置于患者下方结膜囊1/3处,嘱患者平视前方后闭眼,5min后取出试纸条测定泪液浸湿长度。(3)眼表综合分析:采用Keratograph 5M眼表综合分析仪测定泪河高度(tear meniscus height, TMh)、非侵入性泪膜破裂时间(non-invasive tear film break-up time, NITBUT),采用红外光源拍摄下眼睑泪河图像,采用设备自带的功能测定软件测定TMh值;采用TF-Scan泪膜分析程序进行非解除、全自动测定NITBUT。(4)睑板腺拍摄检查,眼表综合分析仪拍摄上下睑板结膜面自动分析。评分标准:0分(无腺体缺失或萎缩),1分(占总体1/3腺体缺失或萎缩),2分(占总体1/3~2/3腺体缺失或萎缩),3分(占总体的2/3以上腺体缺失或萎缩),上、下睑板腺都进行分析,最高积分为6分。(5)睑板腺开口检查轻按上、下睑使得睑缘上抬暴露,眼表综合分析仪分别聚焦于上、下睑板腺开口并拍照分析睑板腺开口状况,再轻按压睑板,查看睑脂性状,进行评分。根据睑板腺开口状况及睑脂分泌物形状评分<sup>[8]</sup>:0分(正常):睑板腺开口无睑脂堵塞、且清亮,按压睑脂为稀薄油状;1分(轻度):1~2个开口堵塞,睑脂呈淡奶黄样,按压排出稍困难;2分(中度):3~4个开口堵塞,睑脂呈颗粒结石样,按压很难排出;3分(重度):5个及以上开口堵塞,睑脂呈牙膏条状,按压极难排出。(6)泪液相关炎症因子测定<sup>[2]</sup>:患者均于检查时收集泪液,泪液采用毛细管法收集,采用10 $\mu$ L玻璃毛细管在下睑结膜囊泪阜处采用虹吸方法吸取泪液标本,共收集15 $\mu$ L,收集过程中不得使用眼表麻醉药物或其他药物,尽量不接触眼表组织,采用酶联免疫吸附试验测定泪液白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,试验操作严格按照试剂盒说明书进行。

**1.2.3 疗效评价** 根据患者临床症状及泪液分泌相关疾病疗效标准参照相关文献综合制定<sup>[9]</sup>:(1)治愈:患者临床症状完全消失, NITBUT  $\geq 14$ s, TMh  $> 0.2$ mm, S I t  $\geq 10$ mm/5min, 睑板腺评分为0分;(2)显效:主观症状明显改善1分,  $7s < NITBUT \leq 13s$ , TMh  $> 0.2$ mm,  $5mm/5min \leq S I t < 10mm/5min$ , 睑板腺评分为1分;(3)有效:主观症状改善2分,  $6s \leq NITBUT \leq 7s$ , TMh  $< 0.2$ mm, S I t  $< 5mm/5min$ , 睑板腺评定为2分;(4)无效:主观症状无改善3分, NITBUT  $\leq 5s$ , TMh  $< 0.2$ mm, S I t  $< 5mm/5min$ 、睑板腺评分为3分。有效率 = (治愈 + 显效 + 有效)眼数/总眼数  $\times 100\%$ 。

**统计学分析:**采用SPSS 20.0进行数据处理与统计学分析,计数资料以频数表示,组间比较行卡方检验或Fisher精确检验;计量资料经检验符合正态分布及方差齐性,采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间多时间点比较采用重复测量方差分析,两两比较采用LSD- $t$ 检验,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 治疗组及对照组总有效率分别为95.6%、81.7%,两组间比较差异具有统计学意义( $\chi^2 = 11.00, P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 两组患者治疗前后OSDI评分比较** 两组患者治疗

表 1 两组临床疗效比较 眼

组别	眼数	无效	有效	显效	治愈	总有效(眼,%)
治疗组	320	14	6	40	260	306(95.6)
对照组	240	44	10	20	166	196(81.7)

注:对照组:养血润目颗粒剂联合 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;治疗组:养血润目颗粒剂联合 3%地夸磷索钠滴眼液治疗。

前后 OSDI 评分比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 24.642, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 10976.182, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{交互}} = 46.542, P_{\text{交互}} < 0.05$ ); 治疗组治疗前与治疗组 2、4wk 比较, 差异有统计学意义 ( $t = 69.21, -95.80, \text{均 } P < 0.05$ ), 治疗后 2wk 和治疗后 4wk 比较差异有统计学意义 ( $t = 75.24, P < 0.05$ ); 对照组治疗前与治疗组 2、4wk 比较, 差异有统计学意义 ( $t = 59.79, -72.25, \text{均 } P < 0.05$ ), 治疗后 2wk 和治疗后 4wk 比较差异有统计学意义 ( $t = 47.99, P < 0.05$ ), 见表 2。经过治疗后两组在 OSDI 评分中患者症状得到明显改善, 且治疗组优于对照组。

**2.3 两组患者治疗前后 S I t 比较** 两组患者治疗前后 S I t 比较, 组间和交互差异无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 0.542, P_{\text{组间}} = 0.462; F_{\text{交互}} = 1.514, P_{\text{交互}} = 0.315$ ), 时间有差异 ( $F_{\text{时间}} = 315.675, P_{\text{时间}} < 0.05$ )。治疗组治疗前与治疗组 2、4wk 比较, 差异有统计学意义 ( $t = -13.047, 16.243, \text{均 } P < 0.05$ ), 治疗后 2wk 和治疗后 4wk 比较差异有统计学意义 ( $t = -4.838, P < 0.05$ ); 对照组治疗前与治疗组 2、4wk 比较, 差异有统计学意义 ( $t = -14.864, -5.415, \text{均 } P < 0.05$ ), 治疗后 2wk 和治疗后 4wk 比较差异有统计学意义 ( $t = 15.575, P < 0.05$ ), 见表 3; 说明经过治疗后两组患者的 S I t 得到改善, 但是治疗组和对照组两组对比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 在患者的干眼症状改善后, 泪液分泌量稍许增多, 从另一方面证明患者蒸发过强性干眼的泪液分泌量没有异常, 符合蒸发过强性干眼特点。

**2.4 两组患者治疗前后 TMH 比较** 两组患者治疗前后 TMH 比较, 差异无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 2.432, P_{\text{组间}} = 0.119; F_{\text{时间}} = 595.656, P_{\text{时间}} > 0.05; F_{\text{交互}} = 9.018, P_{\text{交互}} = 0.468$ ), 见表 4。两组在治疗前后比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。再次证明蒸发过强性干眼患者的症状在改善同时, 对患者的泪河高度没有变化; 可能因为患者泪液分泌量正常, 更加证明该类患者的干眼是因为 MGD 导致睑脂分泌下降, 破坏了泪膜的稳定性。

**2.5 两组患者治疗前后 NITBUT 比较** 两组患者治疗前后 NITBUT 比较, 差异有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 3.906, P_{\text{组间}} = 0.049; F_{\text{时间}} = 298.095, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{交互}} = 4.202, P_{\text{交互}} = 0.015$ )。治疗组治疗前与治疗组 2、4wk 比较, 差异有统计学意义 ( $t = -27.320, 32.638, \text{均 } P < 0.05$ ), 治疗后 2wk 和治疗后 4wk 比较差异有统计学意义 ( $t = -15.111, P < 0.05$ ); 对照组治疗前与治疗组 2、4wk 比较, 差异有统计学意义 ( $t = -12.914, 18.238, \text{均 } P < 0.05$ ), 治疗后 2wk 和治疗后 4wk 比较差异有统计学意义 ( $t = -5.972, P < 0.05$ ), 见表 5。说明经过治疗后两组 NITBUT 指标得到改善, 且治疗组改善明显优于对照组, 证明治疗后泪膜的稳态得到提高, 也再次证明该治疗方法的有效性, 且治疗组的治疗方案较对照组的效果更加佳。

表 2 两组患者治疗前后 OSDI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{分}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 4wk
治疗组	320	73.98±2.32	55.71±3.92	45.91±4.90
对照组	240	73.66±2.17	56.60±4.03	49.03±4.53
<i>t</i>		1.678	-2.643	-7.659
<i>P</i>		0.09	0.009	<0.01

注:对照组:养血润目颗粒剂联合 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;治疗组:养血润目颗粒剂联合 3%地夸磷索钠滴眼液治疗。

表 3 两组患者治疗前后 S I t 比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mm/5min}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 4wk
治疗组	320	5.81±0.83	6.55±0.72	6.79±0.81
对照组	240	5.75±0.69	6.59±0.73	6.70±0.89
<i>t</i>		0.785	-0.555	1.203
<i>P</i>		0.433	0.579	0.229

注:对照组:养血润目颗粒剂联合 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;治疗组:养血润目颗粒剂联合 3%地夸磷索钠滴眼液治疗。

表 4 两组患者治疗前后的 TMH 比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mm}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 4wk
治疗组	320	0.2008±0.0029	0.2003±0.0053	0.2002±0.0051
对照组	240	0.2008±0.0026	0.2004±0.0067	0.2000±0.006
<i>t</i>		0.131	-0.175	405
<i>P</i>		0.896	0.861	0.685

注:对照组:养血润目颗粒剂联合 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;治疗组:养血润目颗粒剂联合 3%地夸磷索钠滴眼液治疗。

表 5 两组患者治疗前后 NITBUT 比较 ( $\bar{x} \pm s, s$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 4wk
治疗组	320	4.88±0.509	5.86±0.512	6.54±0.771
对照组	240	4.90±0.469	5.44±0.497	5.69±0.511
<i>t</i>		-0.419	9.726	14.972
<i>P</i>		0.675	<0.01	<0.01

注:对照组:养血润目颗粒剂联合 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;治疗组:养血润目颗粒剂联合 3%地夸磷索钠滴眼液治疗。

**2.6 两组患者治疗前后睑板腺管缺失评分比较** 两组患者治疗前后睑板腺管缺失评分比较, 差异有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 12.512, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 327.705, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{交互}} = 31.667, P_{\text{交互}} < 0.05$ )。治疗组治疗前与治疗组 2、4wk 比较, 差异有统计学意义 ( $t = 14.962, -24.166, \text{均 } P < 0.05$ ), 治疗后 2wk 和治疗后 4wk 比较差异有统计学意义 ( $t = 13.483, P < 0.05$ ); 对照组治疗前与治疗组 2、4wk 比较, 差异有统计学意义 ( $t = 9.150, -20.092, \text{均 } P < 0.05$ ), 治疗后 2wk 和治疗后 4wk 比较差异有统计学意义 ( $t = 7.044, P < 0.05$ ), 见表 6。两组患者经治疗后睑板腺管的缺失率明显下降, 且治疗组优于对照组。睑板腺管的缺失与睑板腺分泌睑脂存在直接关系, 患者的泪膜破裂时间延长与睑板腺管的恢复息息相关。本试验再次证明改善睑板腺管功能能延长泪膜破裂时间, 改善干眼症状。

**2.7 两组患者治疗前后睑板腺睑脂分泌通畅度评分比较** 两组患者治疗前后睑板腺睑脂分泌通畅度评分比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 12.570, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 790.030,$

表6 两组患者治疗前后睑板腺管缺失评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 4wk
治疗组	320	2.66±0.476	2.16±0.663	1.74±0.595
对照组	240	2.70±0.461	2.32±0.593	2.00±0.466
<i>t</i>		-0.987	-2.964	-5.519
<i>P</i>		0.324	0.003	<0.01

注:对照组:养血润目颗粒剂联合0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;治疗组:养血润目颗粒剂联合3%地夸磷索钠滴眼液治疗。

$P_{\text{时间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{交互}} = 35.062$ ,  $P_{\text{交互}} < 0.05$ )。治疗组治疗前与治疗后2、4wk比较,差异有统计学意义( $t = 19.871$ 、 $-37.566$ , 均  $P < 0.05$ ), 治疗后2wk和治疗后4wk比较差异有统计学意义( $t = 10.656$ ,  $P < 0.05$ ); 对照组治疗前与治疗后2、4wk比较,差异有统计学意义( $t = 8.628$ 、 $-24.587$ , 均  $P < 0.05$ ), 治疗后2wk和治疗后4wk比较,差异有统计学意义( $t = 14.828$ ,  $P < 0.05$ ), 见表7。两组患者经治疗后睑板腺脂分泌通畅度评分降低,且治疗组优于对照组。说明经过治疗后睑板腺管堵塞减轻有利于排出睑脂,可能与药物改善了睑板腺管炎症反应有关,炎症反应减轻后局部组织充血等引起的管腔狭窄减轻有利于睑脂排出。证明该治疗方案能从多方面治疗蒸发过强相关性干眼。

**2.8 两组患者治疗前后泪液炎症因子 TNF- $\alpha$  比较** 两组患者治疗前后泪液炎症因子 TNF- $\alpha$  比较,差异有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 529.280$ ,  $P_{\text{组间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{时间}} = 8261.664$ ,  $P_{\text{时间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{交互}} = 398.829$ ,  $P_{\text{交互}} < 0.05$ )。治疗组治疗前与治疗后2、4wk比较,差异有统计学意义( $t = 40.906$ 、 $-125.677$ , 均  $P < 0.05$ ), 治疗后2wk和治疗后4wk比较差异有统计学意义( $t = 44.612$ ,  $P < 0.05$ ); 对照组治疗前与治疗后2、4wk比较,差异有统计学意义( $t = 64.135$ 、 $-148.461$ , 均  $P < 0.05$ ), 治疗后2wk和治疗后4wk比较,差异有统计学意义( $t = 81.873$ ,  $P < 0.05$ ), 见表8。两组患者经治疗后泪液炎症因子 TNF- $\alpha$  因子下降明显,且治疗组明显优于对照组。说明该药物可抑制炎症因子的释放,改善睑缘、结膜充血,恢复眼表正常生态环境,改善眼干、眼红等症状。

**2.9 两组患者治疗前后泪液炎症因子 IL-6 比较** 两组患者治疗前后泪液炎症因子 IL-6 比较差异有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 132.096$ ,  $P_{\text{组间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{时间}} = 18627.874$ ,  $P_{\text{时间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{交互}} = 238.521$ ,  $P_{\text{交互}} < 0.05$ )。治疗组治疗前与治疗后2、4wk比较,差异有统计学意义( $t = 96.328$ 、 $-300.284$ , 均  $P < 0.05$ ), 治疗后2wk和治疗后4wk比较差异有统计学意义( $t = 101.377$ ,  $P < 0.05$ ); 对照组治疗前与治疗后2、4wk比较,差异有统计学意义( $t = 55.195$ 、 $-106.162$ , 均  $P < 0.05$ ), 治疗后2wk和治疗后4wk比较,差异有统计学意义( $t = 58.947$ ,  $P < 0.05$ ), 见表9。两组患者经治疗后泪液炎症因子 IL-6 因子下降明显,且治疗组明显优于对照组。说明该药物可抑制多种炎症因子的释放,改善睑缘、结膜充血和改善睑板腺管功能等,以恢复眼表正常生态环境,改善眼干、眼红等症状。

### 3 讨论

干眼临床上又称为干燥性角膜结膜炎,是眼科最常见

表7 两组患者治疗前后睑板腺脂分泌通畅度评分比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 4wk
治疗组	320	3.28±0.524	2.83±0.451	1.14±0.387
对照组	240	3.31±0.502	2.79±0.529	1.62±0.427
<i>t</i>		0.211	-1.901	-2.754
<i>P</i>		0.833	<0.01	0.025

注:对照组:养血润目颗粒剂联合0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;治疗组:养血润目颗粒剂联合3%地夸磷索钠滴眼液治疗。

表8 两组患者治疗前后泪液炎症因子 TNF- $\alpha$  比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 4wk
治疗组	320	307.803±13.019	250.181±27.221	159.097±17.852
对照组	240	308.808±11.693	260.327±9.907	211.049±9.865
<i>t</i>		-0.944	-5.506	-40.662
<i>P</i>		0.345	<0.01	<0.01

注:对照组:养血润目颗粒剂联合0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;治疗组:养血润目颗粒剂联合3%地夸磷索钠滴眼液治疗。

表9 两组患者治疗前后泪液炎症因子 IL-6 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 4wk
治疗组	320	569.997±18.779	445.543±16.658	265.147±39.147
对照组	240	565.543±23.391	459.028±39.437	321.569±33.271
<i>t</i>		2.379	-5.498	-17.981
<i>P</i>		0.058	<0.01	<0.01

注:对照组:养血润目颗粒剂联合0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗;治疗组:予养血润目颗粒剂联合3%地夸磷索钠滴眼液治疗。

的眼部功能障碍之一,认为是泪液和眼表的多因素疾病,其特征是泪膜失去稳态后出现的眼部症状,导致眼部不适、视觉障碍和视疲劳等症状,并对眼表造成潜在损害。疾病长期存在时,泪液不足和蒸发损失都会导致泪膜进一步呈现高渗状态,加重病情。由此产生的高渗应激反应可直接间接诱发炎症,导致大量炎症因子(IL-1、IL-6、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ )释放<sup>[10-13]</sup>,造成局部组织中的上皮细胞及杯状细胞的损失。这进一步降低了表面润湿性和眼表的光滑性,降低局部泪液的不稳定性,使泪膜破裂时间缩短,恶性循环进一步加重高渗状态的恶化<sup>[14]</sup>。

有研究表明<sup>[15]</sup>,干燥应激通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径刺激眼表上皮细胞产生炎症介质,如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的高表达引发眼表一系列炎症反应,可导致干眼的发生和发展。IL-6被认为是干眼中最重要的炎症分子之一;有研究发现在MGD相关性干眼患者的泪液中IL-6水平显著升高,还发现IL-6与睑板腺缺失和SIt有相关性<sup>[16]</sup>。本研究进一步验证了IL-6在MGD中的相关性。

睑板腺是位于眼睑睑板的皮脂腺,分泌睑脂,一种包含极性和非极性脂质的物质。通过眨眼动作将脂质涂布到泪膜上,并起到促进其稳定性和防止蒸发的作用。睑板腺在维持健康的泪膜中起着至关重要的作用<sup>[17]</sup>,MGD是引起干眼最常见的原因,约占干眼患者的80%;MGD引起

的干眼最终会对个人的日常活动还有工作效率产生非常严重的影响<sup>[18]</sup>。

MGD 根据国际研讨会会议的内容将该疾病描述为慢性导管阻塞和/或睑板腺分泌变化,均可导致泪膜破裂时间缩短、眼部刺激症状、炎症和眼表疾病。MGD 通常是由末端导管阻塞引起,伴有含有角化细胞物质增厚的睑板<sup>[19]</sup>。形成睑板腺管阻塞的过程与患者的年龄、性别、激素波动和药物治疗等因素有关。睑板腺阻塞最终可能导致睑板细胞萎缩、腺体缺失、腺内囊性扩张和分泌不足。因此睑脂利用率的降低会导致泪膜不稳定性增加、泪膜高渗、泪膜蒸发增强和眼表炎症反应的出现。

找到一种适当的治疗方法来减轻患者的症状和体征对于干眼患者至关重要<sup>[20]</sup>。睑板腺功能障碍相关性干眼的最佳治疗通常需要排出睑板腺内容物,从以往治疗经验上来看,可由热敷方式使局部腺体的睑脂受热融化后促进它们的排出,增加泪膜中脂质浓度。有时配合眼睑按摩改善睑板腺阻塞。该治疗方式可出现睑脂融化不完全,给患者形成依赖性,按摩动作有可能破坏正常眼睑解剖结构<sup>[21]</sup>。

目前大量临床研究发现干眼的病理机制存在炎症介导导致泪液分泌进行性减少、泪膜的稳态进行性下降,根据疾病特点治疗方案多集中在以下几点:补充外源性泪液、糖皮质激素药物等抑制炎症、疏通睑板腺、口服补脂剂<sup>[22]</sup>。

外源性人工泪液有玻璃酸钠、甲基纤维素等,能在一定程度上改善泪液缺乏症状,能促进角膜上皮修复,减少神经末梢外露引起的不适症状,但是疗效有效。抗炎药物有糖皮质激素(如 0.5% 氯替泼诺)、免疫抑制剂(如环孢素 A)等<sup>[23]</sup>,在一定程度上能减轻睑板腺堵塞、睑板腺腺体缺失、减轻结膜充血,但是长期使用糖皮质激素有眼压增高风险。睑板腺疏通目前多采用局部热敷后给予按摩或强脉冲光(IPL),达到改善睑板腺功能的目的<sup>[24]</sup>。

3%地夸磷索钠是一种全新作用机制的人工泪液,能促进杯状细胞释放黏蛋白,改善眼表损伤,同时可促进杯状细胞修复<sup>[25]</sup>;其能通过抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及基质金属蛋白酶 2 等炎症介质的表达<sup>[26]</sup>。3%地夸磷索钠在人体角膜上皮细胞可通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路减轻高渗因素诱导的炎症反应<sup>[27]</sup>。

本研究发现,局部使用 3%地夸磷索钠滴眼液治疗后治疗组患者在 OSDI 评分降低,患者的不适症状得到明显改善;治疗后患者的泪膜破裂时间和泪膜的稳态明显较对照组提高;在治疗 2、4wk 后两组在板腺管缺失评分结果中下降、睑板腺睑脂分泌通畅度评分结果中降低;治疗后患者的泪液炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平较治疗前明显下降,炎症因子的下降对于组织损伤后修复有积极的促进作用,对睑板腺体、结膜上皮细胞和杯状细胞的恢复有非常重要的作用;同时炎症因子的下降可改善患者眼部的刺激征等不适症状,提高其生活质量,增强患者的治疗信心;结膜上皮细胞可能还存在着其抑制 NF- $\kappa$ B 通路,减轻高渗因素诱导的炎症反应,炎症因子下降及结膜充血的眼红症状的消失可提高泪膜的表面张力,再次加强泪膜的稳态。

干眼属于中医“白涩症”“神水将枯”的范畴。中医认为,眼干、眼涩与肝肾关系密切,因肝主泪液,开窍于目,肾为水脏,能将津液上输于头面部,滋养于目<sup>[28]</sup>。养血润目颗粒剂具有明目、养肝、滋肾等功效,可用于肝肾阴虚、目涩畏光、流泪等症。养血润目颗粒方剂:地黄 15g、酒女贞子 15g、枸杞子 15g、菊花 3g、当归 10g、炒白芍 10g、芦根 6g;地黄<sup>[29]</sup>、芦根具有清热养阴生津,女贞子、枸杞子、菊花滋补肝肾明目,当归补血活血,白芍<sup>[30]</sup>养血柔肝、平抑肝阳;全方补中有泻,共呈补养肝肾、益精明目功效。现代研究发现地黄和当归有抗氧化和清除自由基作用,同时当归多糖可以激发免疫反应是一种泛特异广谱调节免疫调节剂,当归水煎液对多种致炎剂引起的急慢性炎症均有显著抑制作用。枸杞子和白芍都具有抗衰老、疲劳,增强免疫的功能;白芍等<sup>[31]</sup>均能抗氧化,增加泪液分泌,缓解眼睛干涩。

通过局部使用 3%地夸磷索钠滴眼液联合口服中药颗粒剂,在局部药物抗炎、提高泪膜稳态和延长泪膜破裂时间的同时起到改善全身血液循环和提高机体的免疫力的功效,从而进一步修复异常的睑板腺;该治疗方案通过局部和整体、中西医结合的方式治疗 MGD 引起的干眼,在一定程度上达到标本兼治的目的。

综上所述,3%地夸磷索钠滴眼液通过抑制炎症因子的释放,增强泪膜稳定性、改善睑板腺腺体萎缩、促进睑脂的分泌能显著改善蒸发过强性干眼患者的临床症状;该治疗方案患者依从性好、节省时间成本,且相比较睑板腺按摩、按摩或强脉冲光(IPL)等治疗方案经济。但是本研究存在一定的局限性,观察时间不够长、样本数量不够多。未来仍有待进一步研究,明确该治疗方案的药物作用机制。

#### 参考文献

- 1 Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu ZG, *et al.* Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci* 2020;21(23):9271
- 2 Wu HP, Wang YQ, Dong N, *et al.* Meibomian gland dysfunction determines the severity of the dry eye conditions in visual display terminal workers. *PLoS One* 2014;9(8):e105575
- 3 Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, *et al.* Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016;100(3):300-306
- 4 Shin KY, Lim DH, Moon CH, *et al.* Intense pulsed light plus meibomian gland expression versus intense pulsed light alone for meibomian gland dysfunction: a randomized crossover study. *PLoS One* 2021;16(3):e0246245
- 5 李俊峰,柳成刚,王晓丽.白涩症源流浅析. *中国中医眼科杂志* 2021;31(1):46-49
- 6 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
- 7 Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):2006-2049
- 8 Viñas M, Maggio F, D'Anna N, *et al.* Meibomian gland dysfunction (MGD), as diagnosed by non-contact infrared Meibography, in dogs with ocular surface disorders (OSD): a retrospective study. *BMC Vet Res* 2019;15(1):443
- 9 Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, *et al.* Dysfunctional tear

- syndrome; dry eye disease and associated tear film disorders – new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;27 (Suppl 1):3–47
- 10 Yazdani M, Elgstøen KBP, Rootwelt H, *et al.* Tear metabolomics in dry eye disease: a review. *Int J Mol Sci* 2019;20(15):3755
- 11 Wu XD, Chen X, Ma YJ, *et al.* Analysis of tear inflammatory molecules and clinical correlations in evaporative dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol* 2020; 40 (11): 3049–3058
- 12 Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, *et al.* Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010;16:862–873
- 13 Massingale ML, Li XH, Vallabhajosyula M, *et al.* Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea* 2009;28 (9):1023–1027
- 14 Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(5):71–81,82
- 15 Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (1): 90–100
- 16 Tishler M, Yaron I, Geyer O, *et al.* Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105(12): 2327–2329
- 17 Jester JV, Parfitt GJ, Brown DJ. Meibomian gland dysfunction; hyperkeratinization or atrophy? *BMC Ophthalmol* 2015;15 Suppl 1(Suppl 1):156
- 18 Shrestha T, Moon HS, Choi W, *et al.* Characteristics of meibomian gland dysfunction in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(26):e16155
- 19 Ashena Z, Dashputra R, Nanavaty MA. Autoimmune dry eye without significant ocular surface co-morbidities and mental health. *Vision (Basel)* 2020;4(4):43
- 20 Wan KH, Chen LJ, Young AL. Depression and anxiety in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)* 2016;30 (12):1558–1567
- 21 Arita R, Fukuoka S. Non-pharmaceutical treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 2020;103(6):742–755
- 22 Han D, Kim H, Kim S, *et al.* Comparative study on the effect of hyperthermic massage and mechanical squeezing in the patients with mild and severe meibomian gland dysfunction; an interventional case series. *PLoS One* 2021;16(3):e0247365
- 23 Boynton GE, Raouf D, Niziol LM, *et al.* Prospective randomized trial comparing efficacy of topical loteprednol etabonate 0.5% versus cyclosporine-A 0.05% for treatment of dry eye syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2015;34(7):725–732
- 24 Cote S, Zhang AC, Ahmadzai V, *et al.* Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD013559
- 25 晋秀明,沈旒. 地夸磷索钠在泪液异常相关角结膜上皮损伤患者中的应用. *中华老年医学杂志* 2020;9:1104–1107
- 26 Kim YH, Yang IJ, Nguyen LTH, *et al.* Effect of diquafosol on hyperosmotic stress-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 expression in human corneal epithelial cells. *Korean J Ophthalmol* 2020; 34(1):1–10
- 27 Yokoi N, Sonomura Y, Kato H, *et al.* Three percent diquafosol ophthalmic solution as an additional therapy to existing artificial tears with steroids for dry-eye patients with Sjögren's syndrome. *Eye (Lond)* 2015; 29(9):1204–1212
- 28 欧晨,彭清华,陈向东. 浅析《审视瑶函》论治干眼. *时珍国医国药* 2019;30(4):1025–1026
- 29 周国洪,赵珍东,汪小根,等. 基于植物代谢组学的地黄蒸制前后化学成分变化研究. *海峡药学* 2020;32(7):34–37
- 30 黄红泓,覃日宏,柳贤福. 中药当归的化学成分分析与药理作用探究. *世界最新医学信息文摘* 2019;19(58):127,153
- 31 李然. 白芍多糖纯化及其抗运动性疲劳活性研究. *化学工程师* 2021;35(1):69–73