

氯替泼诺治疗中重度干眼抗炎作用的临床分析

曾 凤, 卢亚梅, 周元清, 陈永铃

(暨南大学医学院附属清远医院眼科, 广东 清远 511500)

摘要: **目的** 观察0.5%氯替泼诺滴眼液治疗中重度干眼病的临床疗效。**方法** 按标准纳入中重度干眼患者40例,回顾性分两组:联合用药组予0.5%氯替泼诺滴眼液和新泪然滴眼液联合用药;单用药组用新泪然滴眼液。在治疗前及治疗后2、4、6周观察眼表疾病指数(OSDI)、泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌实验(Schirmer I试验)、眼表染色评分(OSS评分)、眼压;ELISA测泪液中炎症介质白介素-6(IL-6)的表达。**结果** 治疗2周后,联合用药组OSDI评分均值明显降低,较治疗前差异有显著性($P < 0.05$);治疗2周联合用药组眼表炎症体征减轻;联合用药组BUT均较治疗前延长;两组各时间点的Schirmer I及眼压值无明显变化。**结论** 0.5%氯替泼诺滴眼液通过下降IL-6表达,减轻中重度干眼眼表炎症,安全有效。

关键词: 干眼; 氯替泼诺; 炎症介质

中图分类号:R77 文献标识码:A

Clinical Research of Anti-inflammatory Effects of Loteprednol Treat Moderate to Severe Dry Eye

ZENG Feng, LU Yamei, ZHOU Yuanqing, et al

(Department of Ophthalmology, Qingyuan Affiliated Hospital of Jinan University, Qingyuan, Guangdong 511500, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of 0.5% loteprednol eye drops on the clinical efficacy of moderate-severe dry eye and investigate the potential mechanism of loteprednol eye drops in anti-inflammation. **Method** 40 cases of moderate-severe dry eye patients according to the clinical standards were randomly divided into two groups: Experimental group (0.5% loteprednol eye drops together with Hypromellose 2910 eye drops); The control (Hypromellose 2910 eye drops). After treatment of loteprednol eye drops for 2, 4, 6 weeks, and ocular Surface Disease Index (OSDI), tear film break-up time (BUT), Schirmer test I (Schirmer I test), ocular surface staining (OSS) score and intraocular pressure were observed, the IL-6 expression in the tear fluid was detected by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Result** After two weeks of treatment, the OSDI mean score of experimental group was significantly reduced, the difference was statistically significant ($P < 0.05$) than before treatment, and ocular inflammation signs of experimental group was alleviated; BUT of Experimental group was extended than before treatment; Schirmer I and NCT in two groups at each time point were not significantly changed. **Conclusions** 0.5% loteprednol eye drops could decrease the expression of IL-6 and relieve the symptom of moderate to severe dry eye ocular inflammation; so it is safe and effective.

Key words: dry eye; loteprednol; inflammatory mediators

干眼是一种临床常见的影响患者生活舒适性及视功能的眼表疾病。近年来研究发现,眼表的慢性炎症是干眼重要的病理机制,治疗中重度干眼抗炎是关键。

目前临床上用于治疗干眼的主要抗炎药物有糖皮质激素、环孢素A、他可莫司滴眼液和四环素等。以上抗炎药物中,以糖皮质激素的抗炎作用最为强大,但副作用较多,长期应用可导致眼压升高,临床应用受限。氯替泼诺是一种新型糖皮质激素类药物,副作用较传统的糖皮质激素小,抗炎作用比泼尼松龙更强^[1]。

本文观察对 20 例中重度干眼患者使用 0.5% 氯替泼诺滴眼液治疗的临床疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院眼科门诊 2011 年 6 月~2012 年 6 月诊断为中重度干眼症的患者,经 1 周洗脱期治疗(单纯使用新泪然滴眼液,每日 4 次)后,仍符合本研究入组标准者参与研究。纳入标准:(1)眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI) > 25 分。(2)泪膜破裂时间(break-up time, BUT) < 5 s。(3)眼表染色(ocular surface staining, OSS)评分(荧光素钠和丽丝胺绿) > 1 分。参照 Whitcher 等^[2]干眼研究标准,具体评分见表 1。排除标准:全身免疫系统疾病患者;试验前 1 周内局部或全身使用过糖皮质激素、非甾体类抗炎药、免疫抑制剂者;试验期间必须合并使用其他眼部用药或佩戴角膜接触镜者;眼表感染性炎症患者;6 个月内接受眼科手术者;妊娠或哺乳期妇女等。共纳入符合诊断标准的干眼患者

表 2 两组干眼患者治疗前指标比较

组别	n	OSDI 评分	OSS 评分	BUT(s)	Schirmer I(mm/5min)	眼压(mmHg)	IL-6 表达(阳性细胞数/1000 细胞)
联合用药组	20	36.2 ± 7.6	5.56 ± 1.10	4.25 ± 1.08	3.65 ± 1.47	10.52 ± 2.55	358.5 ± 16.56
单用药组	20	35.8 ± 7.2	5.50 ± 1.18	4.13 ± 1.24	3.45 ± 1.23	11.20 ± 2.33	360.4 ± 15.48

1.2.2 检测指标 包括:OSDI、BUT、泪液分泌试验 I(Schirmer I 试验)、OSS 评分、非接触眼压计(non-contact tonometer, NCT)测量眼压,酶联免疫吸附法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)检测泪液中炎症介质白介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达。ELISA 检测 IL-6 采用购自武汉博士得公司生产的人 IL-6 因子的 ELISA 试剂盒。严格按照说明书下进行泪液标本检测,所有标本均同批检测。

OSDI^[3]是国际公认的眼表面疾病严重程度的评价指标,包括眼部不适、视功能及环境触发 3 个部分,共 12 条评价症状:(1)畏光;(2)异物感;(3)酸胀痛;(4)视物模糊;(5)低视力;(6)阅读困难;(7)夜间驾驶困难;(8)无法使用电脑工作;(9)无法看电视;(10)刮风时眼睛不适;(11)干燥时眼睛不适;(12)开空调时眼睛不适。按发生频率将每个症状分为 5 级:0 分:无;1 分:有时发生;2 分:约一半时间发生;3 分:经常发生;4 分:持续发生。OSDI 评

40 例(80 只眼),其中男性 12 例,女性 28 例,年龄 23~56 岁,平均 34 ± 3 岁。研究期间,所有病例均未出现不耐受药物或中途退出,失访率为 0。

表 1 OSS 评分标准

得分	角膜染色(荧光素钠)	结膜染色(丽丝胺绿)
1 分	1~5 个染色点	10~30 染色点
2 分	6~30 个染色点	30~100 个染色点
3 分	>30 个染色点	>100 个染色点
+1 分	角膜卷丝	—
+1 分	染色点融合	—
+1 分	瞳孔区染色	—

1.2 方法

1.2.1 分组及给药 对符合以上诊断标准的干眼患者 40 例(80 眼)回顾性分为两组:联合用药组 20 例 40 眼,用 0.5% 氯替泼诺滴眼液和新泪然滴眼液联合点眼;单用药组 20 例 40 眼,用新泪然滴眼液点眼。滴眼液的用法均为每日 4 次,每次 1 滴。用药前和用药后 2、4、6 周进行检测,用药前两组患者各项观察指标间差异无显著性(表 2),具有可比性。

分 = 所有得分总和 × 100 / (测评题目总数 × 4), 总分为 0~100。0~12 为正常眼表状态;13~32 为轻度干眼状态;33~100 为严重干眼状态。

1.2.3 标本获取 各时间点采集非刺激性泪液标本:从内眦处滴入 2 滴生理盐水,嘱患者眨眼数次后,用玻璃毛细吸管于外眦部下结膜囊收集非刺激性泪液标本 50 μL,采用加压的方法,注入 200 μL Ep 管,-20 °C 冻存,待检。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计学分析软件,计量资料以均数 ± 标准差表示,组内比较采用独立样本 *t* 检验,组间比较采用均数配对 *t* 检验。计数资料采用卡方检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 OSDI 评分及 OSS 评分结果

治疗前两组患者主要表现为眼干、异物感明显,

结膜充血、结膜乳头及滤泡增生,联合用药组在治疗后2周眼部不适感及眼部体征较治疗前明显好转,OSDI及OSS评分明显降低,与治疗前比较,差异均有显著性($P < 0.05$);OSDI评分治疗后4、6周分别

与其治疗前及治疗后2周总分平均值之间比较,差异均有显著性($P < 0.05$);单用药组总评分在各时间点与联合用药组对比,差异均有显著性($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后不同时间OSDI、OSS评分($\bar{x} \pm s$,分)

	治疗前	治疗后2周	治疗后4周	治疗后6周
OSDI评分(分)				
联合用药组	36.2 ± 7.6	26.8 ± 2.8 ^{ac}	18.2 ± 1.8 ^{abc}	15.5 ± 2.4 ^{abc}
单用药组	35.8 ± 7.2	33.3 ± 3.4	32.5 ± 2.6	30.2 ± 3.7
OSS评分(分)				
联合用药组	5.56 ± 1.10	5.10 ± 1.82 ^{ac}	4.32 ± 1.51 ^{ac}	3.81 ± 1.42 ^{ac}
单用药组	5.50 ± 1.18	5.42 ± 1.44	5.04 ± 1.62	4.82 ± 2.13

与治疗前比较,a; $P < 0.05$;与治疗后2周比较,b; $P < 0.05$;与单用药组比较,c; $P < 0.05$

2.2 BUT、Schirmer I、眼压及IL-6表达

联合用药组患者治疗后6周较治疗前平均BUT延长约2.5 s,且治疗后4、6周分别与其治疗前及治疗后2周比较,差异均有显著性($P < 0.01$);单用药组治疗前后无明显变化,差异无显著性($P > 0.01$),各时间点与联合用药组比较,差异均有显著性($P < 0.01$)。治疗前后Schirmer I各时间点两组间及各组内患者的Schirmer I值无明显变化,差异均无显著性($P > 0.01$)。联合用药组眼压在治疗后6周较治疗前眼压平均值升高1.9 mm Hg(1 mm Hg =

0.133 kPa),但差异无显著性($t = 0.82, P = 0.25$)。治疗前后各时间点两组间及各组内患者的眼压值无明显变化,差异均无显著性($P > 0.05$)。治疗前两组患者IL-6均增高,联合用药组在治疗后2周始IL-6表达开始下调,随疗程延长,下调明显,与治疗前比较,差异均有显著性($P < 0.01$);组内及组间对比,差异均有显著性($P < 0.05$);单用药组IL-6表达在治疗前后变化不明显,各时间点与联合用药组比较,差异有显著性($P < 0.01$)。见表4。

表4 两组干眼患者治疗前后不同时间BUT、Schirmer I、眼压、IL-6表达的检查结果

指标	治疗前	治疗后2周	治疗后4周	治疗后6周
BUT(s)				
联合用药组	4.25 ± 1.08	4.82 ± 1.56	6.12 ± 1.48 ^{ac}	7.86 ± 2.52 ^{ac}
单用药组	4.13 ± 1.24	4.35 ± 1.42 ^b	4.41 ± 1.82 ^b	4.50 ± 2.3 ^b
Schirmer I(mm/5min)				
联合用药组	3.65 ± 1.47	3.78 ± 1.25	3.85 ± 1.18	4.01 ± 1.42
单用药组	3.45 ± 1.23	3.52 ± 1.22	3.63 ± 1.52	3.82 ± 1.31
眼压(mmHg)				
联合用药组	10.52 ± 2.55	11.02 ± 3.03	12.28 ± 3.46	12.54 ± 3.58
单用药组	11.20 ± 2.33	11.35 ± 2.52	11.28 ± 2.64	11.45 ± 4.32
IL-6表达(阳性细胞数/1000细胞)				
联合用药组	358.5 ± 16.56	156.3 ± 12.32 ^a	89.2 ± 10.64 ^{ac}	62.4 ± 7.32 ^{acd}
单用药组	360.4 ± 15.48	345.2 ± 13.53 ^b	315.4 ± 13.06 ^b	298.5 ± 15.58 ^b

与治疗前比较,a; $P < 0.01$;与联合用药组比较,b; $P < 0.05$;与治疗后2周比较,c; $P < 0.05$;与治疗后4周比较,d; $P < 0.05$

3 讨论

干眼是一种多因素影响的泪膜和眼表疾病,可导致眼部不适症状,干扰视功能,产生泪膜不稳定状态,伴有泪液渗透压增高和眼表炎症^[4]。导致干眼

发病的原因很多,发病机理复杂,近几年对干眼的动物试验及临床研究表明,干眼的发病与细胞因子受体介导的炎症反应密切相关。当眼表炎症激活后,眼表上皮细胞产生大量的炎症因子和促炎因子,如白介素-1(interleukin-1,IL-1)、白介素-2(interleukin-

2, IL-2)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、细胞粘附分子(cell adhesion molecule, CAM)、TNF- α 、HLA-DR、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等炎症因子增加,启动眼表一系列炎症免疫反应^[5],加重干眼病损。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。

目前临床用于治疗干眼的主要抗炎药物有糖皮质激素、环孢霉素(CsA)、他克莫司滴眼液(tacrolimus, FK506)和四环素等。环孢霉素 A 主要通过阻断 T 细胞,减少促炎因子释放,并防止杯状细胞凋亡发挥其药理作用,用于中重度干眼有效。但起效时间长,需数周才产生临床治疗效果^[6],且容易引起眼部烧灼感、刺痛等刺激症状。FK506 的抑制眼表炎症的机制与 CsA 基本相同,其作用更强,副作用较小,适用于 CsA 治疗无效的严重干眼患者,但价格昂贵。四环素可阻断炎症细胞因子和 MMPs 的生成和激活,并且可减少氧化亚氮的产生,但副作用较大。糖皮质激素是眼科控制炎症常用且有效的抗炎剂,抗炎作用是非特异性、短暂、高效,通过诱导磷脂酶 A2 抑制蛋白发挥作用。但长期应用可导致激素性青光眼、感染、抗药性等副作用,氯替泼诺滴眼液是一种新型脂类皮质激素,核心结构泼尼松龙的第二十一个碳原子上有一个脂基,与酮类皮质激素相比,易被水解为无活性的有机酸,当用于眼睛后,迅速代谢为无活性的产物,降低了系统毒性,而抗炎作用比泼尼松龙更强,比其他糖皮质激素更安全。

本研究表明 0.5% 氯替泼诺组在治疗后 2 周眼部不适感及眼睑充血等体征较治疗前明显好转,总分平均值明显降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);且随疗程延长改善越明显;0.5% 氯替泼诺组在治疗后 2 周时角膜上皮层荧光素着色减少,BUT 延长,且治疗后 4、6 周分别与其治疗前及治疗后 2 周比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);而单独使用新泪然则无明显改善。提示中重度干眼在使用人工泪液的同时增加抗炎治疗是非常必要的。治疗期间二组间及各组内 Schirmer I 值无明显变化,可能与泪液分泌量在短期内无明显变化。研究中未发现眼压升高,也未发现激素的相关并发症。说明 0.5% 氯替泼诺组短期应用是安全的。

IL-6 是一种调节炎症反应重要的细胞因子,免疫病理结果显示干眼患者结膜上皮多种炎性细胞因子增高,其中以 IL-6 增高最具有价值^[7],Sall 等^[8]用不同浓度的 CsA 治疗中重度干眼患者,通过下调

IL-6 等多种炎症因子,使结膜杯状细胞密度明显增多。因此泪液中 IL-6 的质量浓度可作为眼表炎症反应标记物来反映眼表的损害及恢复情况。本研究发现 0.5% 氯替泼诺组在治疗后 2 周时 IL-6 较治疗前表达下调,且治疗后 4、6 周分别与其治疗前及治疗后 2 周比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);而单独使用新泪然则无明显改善。

本文证实 0.5% 氯替泼诺联合新泪然治疗中重度干眼较单独使用新泪然起效快,通过下调 IL-6 的表达使相关炎症因子减少,眼表完整性改善,从而改善症状、减轻眼表损伤、稳定泪膜、缩短疗程。但还需进行长期、大样本的临床观察以进一步证明其在干眼症治疗中长期使用的安全性。

参考文献:

- [1] Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138(3):444-457.
- [2] Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(3):405-415.
- [3] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of ocular surface disease index [J]. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118(5):615-621.
- [4] Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification [C]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2):75-92.
- [5] McCabe E, Narayanan S. Advancements in anti-inflammatory therapy for dry eye syndrome [J]. *Optometry*, 2009, 80(10):555-566.
- [6] Pflugfelder SC. Antiinflammatory Therapy for dry eye [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(2):337-342.
- [7] Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, et al. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients [J]. *Cornea*, 2009, 28(9):1023-1027.
- [8] Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease [J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(4):631-639.

(此文编辑:蒋湘莲)