

局部应用抗青光眼药物致患者干眼症发生的影响因素分析[△]

王琛^{1*}, 王丽¹, 武蓓², 宫瑞中^{1#} (1. 山西省眼科医院药剂科, 太原 030002; 2. 山西医科大学第二医院药学部, 太原 030002)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)10-1424-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.26

摘要 目的: 了解局部应用抗青光眼药物致患者干眼症的发生情况及其影响因素, 为青光眼患者干眼症的防治提供参考。方法: 选取2015年6月—2018年6月我院就诊的600例接受抗青光眼局部用药治疗的患者作为研究对象, 对患者进行眼科检查及问卷调查, 对致干眼症发生的影响因素进行单因素分析及多因素Logistic回归分析。结果: 本次共发放调查问卷600份, 收回547份, 回收率为91.17%。收回问卷的547例患者中有36例拒绝接受进一步检查, 19例被剔除, 共492例纳入研究。在492例接受抗青光眼局部用药治疗的患者中, 干眼症患者为262例, 总患病率为53.25%; 干眼症状出现频率前3位为干涩感、烧灼感、异物感, 分别有182例(69.47%)、159例(60.69%)、106例(40.46%)。单因素分析结果显示, 不同性别、年龄、使用视频终端时长、干燥环境、用药时间、用药种类、用药频次以及睡眠质量是否良好、药物有无传统防腐剂、有无翼状胬肉、有无睑板腺功能障碍患者发生干眼症的比例组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示, 患者性别、用药时间、用药种类、药物有无传统防腐剂、睑板腺功能障碍、使用视频终端等为青光眼药物治疗患者干眼症发生的危险因素(OR为1.613~2.477)。结论: 接受抗青光眼局部药物治疗的患者干眼症发生率较高, 医师应针对性别、用药时间、用药种类、药物有无传统防腐剂、睑板腺功能障碍、使用视频终端等危险因素做好防治措施, 最大限度地缓解干眼症患者的眼部不适, 从而提高青光眼患者治疗依从性。

关键词 青光眼; 抗青光眼药物; 干眼症; 影响因素

Analysis of Influencing Factors for Dry Eye in Patients with Topical Use of Anti-glaucoma Drugs

WANG Chen¹, WANG Li¹, WU Bei², GONG Ruizhong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Shanxi Eye Hospital, Taiyuan 030002, China; 2. Dept. of Pharmacy, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the occurrence and influencing factors of dry eye in patients with topical use of anti-glaucoma drugs, and to provide reference for the prevention and treatment of dry eye in glaucoma patients. **METHODS:** Totally 600 patients receiving topical use of anti-glaucoma drugs were selected from our hospital as research objects during Jun. 2015 to Jun. 2018. The ophthalmologic examination and questionnaire survey were carried out. The univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were conducted for influencing factors of dry eye. **RESULTS:** A total of 600 questionnaires were distributed and 547 questionnaires were recovered, with a recovery rate of 91.17%. Of the 547 patients who withdrew the questionnaire, 36 patients refused to undergo further examination, 19 patients were excluded, and a total of 492 patients were included in the study. Of 492 patients treated with topical anti-glaucoma drugs, there were 262 dry eye patients with incidence of 53.25%. Top 3 symptoms of dry eye were dryness, burning and foreign body sensation, involving 182 cases (69.47%), 159 cases (60.69%) and 106 cases (40.46%). The results of univariate analysis showed that there was statistical significance in the difference of gender, age, sleep quality, use of video display terminals, dry environment, medication time, medication types, medication frequency, medication with or without traditional preservatives, pterygium, tarsal gland dysfunction between 2 groups ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that gender, medication time, medication type, medication with or without traditional preservatives, tarsal gland dysfunction and video display terminals were risk factors for the occurrence of dry eye in glaucoma patients (OR were 1.613-2.477). **CONCLUSIONS:** The incidence of dry eye in patients treated with topical use of anti-glaucoma drug is high. The clinicians should take the prevention and treatment measures according to its risk factors, such as gender, medication time, medication type, medication with or without traditional preservatives, tarsal gland dysfunction and video display terminals, and minimize ocular discomfort in patients with dry eyes so as to improve the therapeutic compliance of glaucoma patients.

KEYWORDS Glaucoma; Anti-glaucoma drug; Dry eye; Influencing factors

[△] 基金项目: 中国药学会科技开发中心“全国医药经济信息网科技传播创新工程”项目(No.CMEI2017KP00245)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 0351-8286884。E-mail: tz017@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 0351-8286885。E-mail: kyjyk@163.com

青光眼是由眼内压升高引起视乳头损害及视野缺损的一种常见眼科疾病, 为世界第二位致盲眼病^[1], 长期局部应用抗青光眼药物是目前青光眼治疗的重要手段。但长期应用抗青光眼药物会导致部分患者出现眼

痒、刺痛、干涩感、异物感、烧灼感等不适症状,并引发结膜慢性炎症、浅层点状角膜炎及干眼症等眼表疾病^[2]。此外在临床实践中,医师和患者往往只关注药物降低眼压和防止视功能损害的效果,忽略和低估了青光眼局部用药对眼表组织造成的损害,而一旦出现眼表疾病,将会降低患者生活质量,降低其用药依从性,甚至会增加抗青光眼手术失败的风险,使得治疗更为棘手^[3]。干眼症作为最常见的眼表组织损害,尽管致盲或视觉损伤的概率很低,但其对患者日常社会生活有不可忽略的影响。本研究探讨抗青光眼药物治疗患者致干眼症发生情况及其影响因素,为青光眼患者干眼症的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月—2018年6月我院就诊的600例接受抗青光眼局部用药治疗的患者作为研究对象。纳入标准:1)眼压>21 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),年龄≥45岁;2)正在接受抗青光眼药物治疗;3)出现眼部干涩感、异物感、灼烧感、疲劳感、刺痛感、眼痒、眼红、畏光、视物模糊等干眼症的常见症状。排除标准:1)伴有全身系统性疾病;2)半年内实施过任何眼部手术;3)角膜接触镜配戴者;4)病例资料不全或不配合调查者。剔除标准:不符合纳入标准而被误纳入的病例。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 参考既往调查表^[4],自行设计调查问卷,项目包括:①人口学因素,内容包括性别、年龄、职业、居住地、生活习惯等;②环境因素,内容包括生活、工作环境等;③药物因素,内容包括用药种类、用药时间、用药频次、药物有无传统防腐剂(如拉坦前列素滴眼液)等;④眼部因素,内容包括翼状胬肉、屈光不正、睑板腺功能障碍、眼压等。其中,睡眠依据患者平素睡眠质量自行判断,用药时间以3个月为限进行评定。

1.2.2 干眼症检查与诊断 研究对象均在我院接受干眼症检查,项目包括:①泪膜破裂时间(BUT)测定;②角膜荧光素染色;③基础泪液分泌试验(Schirmer I test)。干眼症诊断标准^[5]:①有干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等主观症状之一和BUT≤5 s或Schirmer I test(无表面麻醉)≤5 mm/5 min;②有干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等主观症状之一和5 s<BUT≤10 s或5 mm/5 min<Schirmer I test结果(无表面麻醉)≤10 mm/5 min时,同时有角膜荧光素染色阳性。荧光素角膜染色检查及结果判断标准:采用荧光素溶液染色角膜,角膜表面出现超过1点以上染色为阳性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行分析。分类资料采用例数或率进行统计描述。二分类或无序多分类资料的

组间比较采用 χ^2 检验,有序多分类资料的组间比较采用秩和检验,影响因素采用Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干眼症患者情况

本次共发放调查问卷600份,收回547份,回收率为91.17%。收回问卷的547例患者中有36例拒绝接受进一步检查,19例被剔除,共492例纳入研究。492例患者中,干眼症患者262例,总患病率为53.25%。在262例干眼症患者中,男性90例,女性172例;年龄45~77岁,平均年龄(65.2±20.3)岁;干眼症状出现频率由高到低依次为干涩感有182例(69.47%)、烧灼感有159例(60.69%)、异物感有106例(40.46%)、视物模糊有77例(29.39%)、畏光有71例(27.10%)、眨眼频繁有65例(24.81%)、眼分泌物增多有28例(10.69%)、视力波动有23例(8.78%)、流泪有18例(6.87%)。

2.2 抗青光眼药物致患者干眼症影响因素单因素分析结果

单因素分析结果显示,不同性别、年龄、使用视频终端时长、干燥环境、用药时间、用药种类、用药频次以及睡眠质量是否良好、药物有无传统防腐剂、有无翼状胬肉、有无睑板腺功能障碍患者发生干眼症的比例组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),结果见表1。

表1 抗青光眼药物致患者干眼症影响因素单因素分析结果

Tab 1 Univariate factor analysis of influential factors for dry eye in patients with anti-glaucoma drug therapy

项目	子项	合计,例	干眼症,例	比例,%	统计量	P
人口学因素	性别				13.712	<0.001
	男	207	90	43.48		
	女	285	172	60.35		
年龄,岁	45~55	131	53	40.46	15.606	<0.001
	>55~65	175	92	52.57		
	>65	186	117	62.90		
职业	工人	98	47	47.96	7.213	0.065
	农民	119	59	49.58		
	文职	147	75	51.02		
	其他	128	81	63.28		
居住地	城市	280	145	51.79	0.561	0.454
	农村	212	117	55.19		
吸烟	是	116	55	47.41	2.078	0.149
	否	376	207	55.05		
饮酒	是	93	50	53.76	0.012	0.913
	否	399	212	53.13		
经常锻炼	是	196	101	51.53	0.388	0.553
	否	296	161	54.39		

续表 1
Continued tab 1

项目	子项	合计,例	干眼症,例	比例,%	统计量	P
人口学因素	睡眠良好				21.163	<0.001
	是	318	145	45.60		
	否	174	117	67.24		
	使用视频终端时长,h/d				33.387	<0.001
环境因素	≥4	141	104	73.76		
	<4	351	158	45.01		
	风沙环境				2.990	0.084
	是	215	105	48.84		
	否	277	157	56.68		
	干燥环境				21.231	<0.001
	是	260	113	43.46		
	否	232	149	64.22		
药物因素	空调环境				0.081	0.777
	是	337	178	52.82		
	否	155	84	54.19		
	用药时间,月				39.468	<0.001
	>3	206	144	69.90		
	≤3	286	118	41.26		
	用药种类				16.975	<0.001
	1种	290	132	45.52		
2种及以上	202	130	64.36			
眼部因素	用药频次,次/d				0.358	0.720
	1	239	124	51.88		
	2	159	89	55.97		
	≥3	94	49	52.13		
眼部因素	药物有无传统防腐剂				7.019	0.008
	含有	329	189	57.45		
	不含有	163	73	44.79		
	翼状胬肉				6.556	0.01
	是	166	75	45.18		
	否	326	187	57.36		
	屈光不正				3.057	0.08
	是	200	97	48.50		
	否	292	165	56.51		
	睑板腺功能障碍				6.946	<0.001
	无	202	72	35.64		
	轻度	135	76	56.30		
中度	88	67	76.14			
重度	67	47	70.15			
眼部因素	眼压,mmHg				1.218	0.223
	22~25	277	131	47.29		
	26~30	148	89	60.14		
	>30	67	42	62.69		

表 2 抗青光眼药物致患者干眼症影响因素多因素 Logistic 回归分析结果

Tab 2 Multivariate Logistic regression analysis of influential factors for dry eye in patients with anti-glaucoma drug therapy

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
性别	0.478	0.124	14.845	0.002	1.613	1.265,2.057
用药时间	0.529	0.136	15.115	0.002	1.697	1.300,2.216
用药种类	0.907	0.309	8.607	0.035	2.477	1.352,4.539
药物有无传统防腐剂	0.726	0.252	8.292	0.040	2.067	1.261,3.387
睑板腺功能障碍	0.332	0.078	18.099	<0.001	1.394	1.196,1.624
使用视频终端	0.653	0.145	20.261	<0.001	1.921	1.446,2.553

活质量及对药物的耐受能力,甚至导致有部分患者选择放弃或减少抗青光眼药物的应用^[6]。本研究中,应用抗青光眼药物治疗者中干眼症的总患病比例为 53.25%,远高于国内普通人群^[5]。本研究中接受抗青光眼药物局部应用患者干眼症的症状表现多样,其中眼部干涩为最常见的症状,其次为烧灼感、异物感,多数干眼患者并发两个以上的症状。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,患者性别、用药时间、用药种类、药物有无传统防腐剂、睑板腺功能障碍、使用视频终端为青光眼药物治疗患者干眼症发生的危险因素。女性干眼症患病率高于男性,可能因为眼是性激素作用的重要靶器官,雄激素对于维持泪腺的结构和功能非常重要,雄激素的减少可刺激泪腺腺泡细胞表达自身抗原,使促炎因子表达增加及泪腺中天然抗炎因子(乳铁蛋白)分泌减少,引起炎症反应^[7]。研究中 492 例患者均使用一种或多种的眼用药物制剂治疗,包括 β 受体阻滞药(噻吗洛尔、卡替洛尔、倍他洛尔)、碳酸酐酶抑制剂(布林佐胺)、前列腺素衍生物(曲伏前列素、贝美前列素)、 α 受体激动药(溴莫尼定)、固定联合制剂(拉坦前列素+噻吗洛尔、布林佐胺+噻吗洛尔)等。白东娥^[8]研究发现,眼局部用药可缩短泪膜的破裂时间,促进结膜上皮细胞向鳞状上皮转化,引起眼干等不适症状。贺翔鸽^[9]研究发现,用药时间长、用药种类多,都可使患者干眼症的患病率提高。对于用药时间>3个月、用药种类>2种、用药频次 \geq 3次/d仍未达到靶眼压的患者,药物治疗不仅依从性差,而且眼表组织损伤率高的患者,笔者建议选择手术或激光治疗。本研究结果显示,干眼症的发生还与制剂中所含防腐剂密切相关,这与 Liang H 等^[10]的研究结果一致。青光眼患者需长期使用抗青光眼药物制剂控制眼压,而目前国内抗青光眼药物制剂中大多含有使用范围广且使用时间久的传统防腐剂成分,如阳离子表面活性剂、羟苯酯类、醇类等。其中,苯扎氯铵(BKC)易溶于水、稳定性好、杀菌力强,是滴眼液中最常用的传统防腐剂,可导致泪液基础分泌减少、泪膜稳定性下降、点状角膜染色等,进而导致患者出现干眼症的症状^[9]。对此,可选择含新近上市眼表毒性较低的

2.3 抗青光眼药物致患者干眼症影响因素多因素 Logistic 回归分析结果

根据单因素分析结果,对于干眼症各影响因素采用逐步法进行多因素 Logistic 回归分析。多因素回归分析结果显示,患者性别、用药时间、用药种类、药物有无传统防腐剂、睑板腺功能障碍、使用视频终端等为青光眼药物治疗患者干眼症发生的危险因素。多因素 Logistic 回归分析结果见表 2。

3 讨论

局部用抗青光眼药物可对眼表造成损伤(如结膜炎、浅层点状角膜炎及干眼症等),严重影响了患者的生

新型防腐剂药物制剂,如酒石酸溴莫尼定滴眼液所含防腐剂为 Purite、曲伏前列素滴眼液使用 Polyquad 作为防腐剂以降低防腐剂对眼表毒性作用。其中 Polyquad 没有疏水域,因此没有表面活性剂/去垢剂的作用;Polyquad 不能穿透哺乳动物的细胞,因此也不会产生细胞毒性^[11]。

本研究也发现,睑板腺功能障碍也是抗青光眼药物治疗者患干眼症的危险因素,其原因为睑板腺分泌泪液中的脂质层对保护眼表发挥重要调节作用,睑板腺腺口阻塞及分泌物的异常改变,会影响泪膜稳定性^[12]。使用视频终端作业也是抗青光眼药物应用患者干眼症发生的另一危险因素。现在日常工作和生活的信息处理,愈发依赖计算机、手机等视频终端设备,干眼症作为视频终端作业相关眼病之一,影响着作业者的视觉健康,研究表明经常使用电脑的人易患干眼症,使用电脑时间越长,干眼症的临床症状越多^[13]。Uchino M 等^[14]研究发现,使用视频终端为干眼症发生的危险因素,且每天使用视频终端时间超过 4 h 的研究对象更易出现较为严重干眼症状。青光眼患者由于自身眼部疾病及局部应用药物的影响,视频终端作业 4 h 以上对抗青光眼药物治疗患者干眼症的发生起协同叠加作用,因此更应合理控制视屏接触时间,做到每半小时闭目或远眺^[15],以降低干眼症的发病率。

综上所述,青光眼患者的药物治疗过程中,临床医师应权衡药物疗效与药物对眼表组织损伤之间利弊,针对影响干眼症的危险因素做好预防措施。本研究存在以下不足:(1)由于干眼症是一种与多因素相关的复杂眼表疾病^[16-18],受研究条件所限,纳入的影响因素不够全面;(2)没有进行盲法和交叉对比研究,尚不能区分干眼症是由药物本身还是因药物中的防腐剂所引起,需要进一步的体外研究及临床前瞻性随机对照研究证实;(3)本研究包含多种抗青光眼药物,未进行单一药物分析;(4)样本量偏少。因此,本文结论有待进一步研究证实。

参考文献

[1] 任俊龙,范惠霞.青光眼患者用药依从性及相关影响因素分析[J].中国药房,2014,25(6):557-558.
[2] 聂莉,赵云娥,李军花,等.长期局部使用青光眼药物对睑板腺及泪膜的影响[J].温州医科大学学报,2017,47(5):352-355.
[3] 梁庆丰.科学分析干眼的症状与体征[J].中华眼科杂志,2016,52(7):490-493.
[4] 张佳楠,李海丽,晏晓明.两种干眼症状问卷评分与干眼临床检查的关联性研究[J].中华实验眼科杂志,2012,30

(4):362-366.

[5] 中华医学会眼科学分会角膜病学组.干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J].中华眼科杂志,2013,49(1):73-75.
[6] ROSSI GC, TINELLI C, PASINETTI GM, et al. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19(4):572-579.
[7] 陈亚娟,廖良,宫晓红.围绝经期女性干眼发病相关影响因素分析[J].国际眼科杂志,2017,17(2):263-265.
[8] 白东娥.药物和手术对青光眼患者眼表和泪液胰岛素的影 响[D].天津:天津医科大学,2013.
[9] 贺翔鸽.重视长期局部应用抗青光眼药物对眼表组织的损伤[J].中华眼科杂志,2011,47(2):101-104.
[10] LIANG H, PAULY A, RIANCHO L, et al. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system[J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(6):869-875.
[11] 朱研.局部药物中不同防腐剂对青光眼患者干眼的影响差异[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2016,16(6):402-405.
[12] NELSON JD, SHIMAZAKI J, BENITEZ-DEL-CASTILLO JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(4):1930-1937.
[13] 张丽,姜伟,崔培胜.视频显示终端作业人员干眼病状况调查及影响因素分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(9):2731-2734.
[14] UCHINO M, NISHIWAKI Y, MICHIKAWA T, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(12):2361-2367.
[15] 梁庆丰,刘含若,李彬,等.重视环境因素相关眼表疾病的研究[J/CD].中华眼科医学杂志:电子版,2016,6(5):193-200.
[16] 陈云珍,赵丹丹,赵雪芹,等.长期视屏终端接触者干眼症 325 例临床分析[J].眼外伤职业眼病杂志,2010,32(9):695-697.
[17] KHANAL S, TOMLINSON A, MCFADYEN A, et al. Dry eye diagnosis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(4):1407-1414.
[18] 叶晓芳,洪佳旭,牟喆,等.气象环境因素对干眼的急性影响[C]//第 31 届中国气象学会年会汇编.北京:中国气象学会,2014:1-16.

(收稿日期:2018-09-30 修回日期:2019-03-01)

(编辑:余庆华)