

氯替泼诺、氟米龙、环孢素、溴芬酸钠分别联合玻璃酸钠治疗中重度干眼的临床观察

庞彦英*, 赵 华, 梁四妥, 韩二杰, 杨云东#, 徐 深(沧州眼科医院, 河北 沧州 061000)

中图分类号 R771 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3000-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.08

摘要 目的:观察氯替泼诺、氟米龙、环孢素、溴芬酸钠分别联合玻璃酸钠治疗中重度干眼的疗效及安全性。方法:将100例(200只眼)中重度干眼患者随机均分为5组,均以0.1%玻璃酸钠滴眼液(qid)为基础用药,4个研究组分别联合0.5%氯替泼诺滴眼液(tid)、0.1%氟米龙滴眼液(tid)、1%环孢素滴眼液(tid)、0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液(bid),对照组不联用其他药物,各组疗程均为8周。于治疗前及治疗2、4、6、8周后比较各组患者的干眼症状评分、泪膜破裂时间(BUT)、角膜荧光素染色(FL)评分、泪液分泌试验(Schirmer I)结果、非接触眼压,并观察不良反应发生情况。结果:联合氯替泼诺组、联合氟米龙组患者治疗2、4、6、8周后的干眼症状评分、BUT、FL评分均较治疗前显著改善($P<0.05$),且均显著优于对照组、联合环孢素组、联合溴芬酸钠组($P<0.05$),而两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);联合环孢素组患者治疗4、6、8周后的干眼症状评分、BUT、FL评分均较治疗前显著改善($P<0.05$),且均显著优于对照组、联合溴芬酸钠组($P<0.05$)。各组患者治疗后不同时间的Schirmer I结果、非接触眼压均无显著变化($P>0.05$)。联合环孢素组患者眼部刺痛、烧灼感发生率显著高于其他几组($P<0.05$);仅联合氟米龙组患者发生1例眼压显著升高。结论:氯替泼诺、氟米龙联合玻璃酸钠治疗中重度干眼起效快,可以明显改善症状、缩短疗程,优于其他3种方案,而氯替泼诺较氟米龙相对更安全。环孢素联合玻璃酸钠疗效优于溴芬酸钠联合玻璃酸钠和单用玻璃酸钠,但耐受性较差。

关键词 中重度干眼;氯替泼诺;氟米龙;环孢素;溴芬酸钠

Clinical Observation of Loteprednol, Fluorometholone, Cyclosporine or Bromfenac Sodium Combined with Sodium Hyaluronate in the Treatment of Moderate and Severe Dry Eye Syndrome

PANG Yan-ying, ZHAO Hua, LIANG Si-tuo, HAN Er-jie, YANG Yun-dong, XU Shen(Cangzhou Eye Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of loteprednol, fluorometholone, cyclosporine or bromfenac sodium combined with sodium hyaluronate in the treatment of moderate and severe dry eye syndrome. METHODS: 100 patients (200 eyes) with moderate and severe dry eye syndrome were randomly divided into 5 groups. All groups were given 0.1% Sodium hyaluronate eye drops (qid) as routine treatment. 4 study groups were given 0.5% Loteprednol eye drops (tid), 0.1% Fluorometholone eye drops (tid), 1% Ciclosporin eye drops (tid) or 0.1% Bromfenac sodium hydrate eye drops (bid), respectively. Control group was not given any other drugs. Treatment course of them lasted for 8 weeks. Finally, dry eye syndrome score, break-up time (BUT) of lacrimal film, corneal fluorescein staining (FL), Schirmer test (Schirmer I), non-contact IOP and ADR were observed before and 2, 4, 6 and 8 weeks after treatment. RESULTS: Compared with before treatment, dry eye syndrome score, BUT and FL of combined with loteprednol group and combined with fluorometholone group were improved significantly after 2, 4, 6 and 8 weeks of treatment ($P<0.05$), and significantly better than those of control group, combined with cyclosporin group and combined with bromfenac sodium hydrate group ($P<0.05$); there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). Compared with before treatment, dry eye syndrome score, BUT and FL of combined with cyclosporin group were all improved significantly after 4, 6 and 8 weeks of treatment, and significantly better than those of control group and combined with bromfenac sodium hydrate group ($P<0.05$). Schirmer I and non-contact IOP of those groups had no significant change after treatment ($P>0.05$). The incidence of smarting pain around eye and burning sensation in combined with cyclosporin group were significantly higher than other 4 groups ($P<0.05$). Only one patient in combined with fluorometholone group suffered from significant intra-ocular pressure increase. CONCLUSIONS: Loteprednol or fluorometholone combined with sodium hyaluronate works quickly, can significantly improve the symptoms and shorten treatment duration; it is better than effect of other 3 schemes; loteprednol is safer than fluorometholone. Therapeutic efficacy of cyclosporine combined with sodium hyaluronate is better than that of bromfenac sodium combined with sodium hyaluronate and that of sodium hyaluronate alone, but shows poor tolerable.

KEYWORDS Moderate and severe dry eye syndrome; Loteprednol; Fluorometholone; Cyclosporine; Bromfenac sodium

目前,世界范围内干眼发病率大约在5.5%~33.7%不等,

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:378897791@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:临床眼科。E-mail:eye1970@126.com

而根据我国现有的流行病学研究显示,干眼在我国的发病率约为21%~30%^[1]。炎症反应是包括干眼在内大多数眼部疾病的基本病理变化或伴随病变之一,以往对干眼的认识不足,常常将干眼单纯作为一种眼表炎症反应而误用抗菌药物进行治疗,由此可能造成眼表损伤;如今随着对干眼认识的逐步深

入,激素、免疫抑制剂及非甾体抗炎药(NSAIDs)开始被纳入其治疗规范中^[1]。本研究以中重度干眼患者为目标人群,分别应用氯替泼诺、氟米龙、环孢素、溴芬酸钠联合玻璃酸钠进行治疗,观察其疗效及安全性,以期为临床治疗干眼提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年2月—2013年5月在我院就诊的中重度干眼患者100例(200只眼),年龄范围18~60岁,按随机数字表法均分为5组,每组20例(40只眼)。联合氯替泼诺组男性9例,女性11例,平均年龄(38.78±9.12)岁;联合氟米龙组男性10例,女性10例,平均年龄(37.32±8.89)岁;联合环孢素组男性9例,女性11例,平均年龄(36.13±9.25)岁;联合溴芬酸钠组男性9例,女性11例,平均年龄(39.13±6.86)岁;对照组男性8例,女性12例,平均年龄(36.55±7.88)岁。5组患者在性别、年龄等一般资料方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

患者均符合中华医学会眼科学分会角膜病学组提出的干眼诊断标准^[1]:(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,且泪膜破裂时间(BUT)≤5 s或泪液分泌试验(Schirmer I,无眼部表面麻醉)结果≤5 mm/5 min,即可诊断为干眼;(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,且 $5\text{ s}<\text{BUT}\leq 10\text{ s}$ 或 $5\text{ mm}/5\text{ min}<\text{Schirmer I}$ 结果≤10 mm/5 min,同时有角结膜荧光素染色阳性,可诊断为干眼。干眼的严重程度诊断标准,轻度:轻度主观症状,无角结膜荧光素染色;中度:中重度主观症状,有角结膜荧光素染色,但经过治疗后体征可消失;重度:中重度主观症状,角结膜荧光素染色明显,治疗后体征不能完全消失。

1.3 病例选择

1.3.1 入选标准 ①基础治疗及用药:去除病因,治疗原发病。如由全身疾病引起,应协同相应专科共同对原发病进行治疗;积极改善工作和生活环境;及时停用长期全身或局部应用可引起干眼的药物及化妆品;进行眼睑物理治疗;以玻璃酸钠作为基础用药,治疗3周后症状体征无明显改善的中重度干眼患者。②就诊前1周无局部和全身使用糖皮质激素和/或非甾体抗炎药史。③自愿成为受试对象,签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 患有影响本研究观察可靠性的眼病,如合并睑缘炎、睑腺炎、感染性角膜炎、葡萄膜炎、鼻泪道阻塞、眼内感染等;3个月内有眼部手术史者;心、肺、肝、肾功能不全者;妊娠期及哺乳期妇女;依从性差者。

1.4 治疗方法

各组患者均应用0.1%玻璃酸钠滴眼液(德国EUSAN GmbH公司),qid,作为基础用药。4个研究组分别联合应用0.5%氯替泼诺滴眼液(美国Bausch & Lomb公司),tid;0.1%氟米龙滴眼液(日本参天制药株式会社),tid;1%环孢素滴眼液(华北制药股份有限公司),tid;0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液(日本千寿制药株式会社),bid。均与0.1%玻璃酸钠滴眼液间隔10 min使用。对照组不联用其他药物。各组患者疗程均为

8周。

1.5 观察指标及方法

于治疗前及治疗2、4、6、8周后,对各组患者的干眼症状评分、BUT、角膜荧光素染色(FL)评分、Schirmer I结果及非接触眼压等数据进行记录,并观察不良反应发生情况。

1.5.1 干眼症状评分 对患者就干眼症状进行问卷调查^[2]。不适症状包括眼部干涩感、异物感、烧灼痛感、畏光和视物模糊5项,根据程度不同评分为0~9分,干眼症状总评分为5项症状评分之和。0分:无症状;1分:症状偶尔出现,程度较轻,休息可缓解,与用眼有关;2~4分:介于1~5分之间,由患者根据自身情况进行评估;5分:症状经常出现,影响生活,但可忍受,必须用药物缓解,与用眼无明显关系;6~8分:介于5~9分之间,由患者根据自身情况进行评估;9分:症状持续出现,严重影响工作生活,用药也无法忍受,与用眼无明显关系。

1.5.2 BUT 下睑结膜滴入5~10 μl 0.125%荧光素钠滴眼液,嘱患者眨眼3或4次,计算自最后一次瞬目后自然平视睁眼至角膜出现第一个黑斑的时间并记录。

1.5.3 FL评分 将含有1.0 mg荧光素钠的试纸条,用1~2滴无菌灌注液或0.9%氯化钠溶液部分蘸湿,将蘸湿部分轻轻接触患者角膜,于钴蓝滤光片下观察角膜染色情况。荧光素染色评分采用12分法:将角膜分为4个象限,每个象限分为0~3分,无染色为0分,1~30个点状着色为1分,>30个点状着色但染色未融合为2分,出现角膜点状着色融合、丝状物及溃疡等为3分。观察染色情况评分并记录。

1.5.4 Schirmer I结果 Schirmer I在安静和暗光的环境下进行,将试纸置入被测眼下结膜囊的中外1/3交界处,嘱患者向下看或轻轻闭眼,5 min后取出滤纸,测量湿长并记录。

1.5.5 非接触眼压 患者取坐位,头放于头架上,令患者注视非接触式眼压计(NCI)中的红点。检查者从目镜中观察时,红点调整至瞄准圆环中央,按下发射按钮,显示眼压数值。连续测量3次,取其平均值并记录。

1.5.6 不良反应 对患者采用留院观察并记录治疗过程中的不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

研究期间联合环孢素组有3例(6眼)患者不能耐受刺痛、烧灼感而退出,其余所有患者均未出现因不能耐受而中途退出的情况。

2.1 各组患者治疗前后不同时间干眼症状评分比较

联合氯替泼诺组、联合氟米龙组患者治疗2、4、6、8周后的干眼症状评分均较治疗前显著改善($P<0.05$),且显著优于对照组、联合环孢素组、联合溴芬酸钠组患者($P<0.05$),而两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);联合环孢素组患者治疗4、6、8周后的干眼症状评分均较治疗前显著改善($P<0.05$),且显著优于对照组、联合溴芬酸钠组患者($P<0.05$);对照组、联合溴芬酸钠组患者治疗4、6、8周后的干眼症状评分均

较治疗前显著改善($P<0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 各组患者治疗前后不同时间干眼症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the score of dry eye syndrome among those groups before and after treatment (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	治疗前	治疗2周后	治疗4周后	治疗6周后	治疗8周后
对照组	40	36.53±4.78	34.58±3.89	29.35±4.23*	25.44±3.89*	22.04±3.23*
联合氯替泼诺组	40	35.84±5.12	26.46±4.23**	19.02±3.45**	15.80±2.76**	11.37±3.21**
联合氟米龙组	40	37.05±3.83	27.02±5.21**	19.58±3.69**	16.21±2.87**	12.13±3.78**
联合环孢素组	34	36.14±4.03	34.16±3.87	25.47±4.21 [△]	18.54±4.87 [△]	15.23±3.56 [△]
联合溴芬酸钠组	40	35.69±5.23	33.61±2.34	28.86±3.96*	23.87±4.01*	21.78±3.08*

与治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组、联合环孢素组、联合溴芬酸钠组比较: [△] $P<0.05$; 与对照组、联合溴芬酸钠组比较: [△] $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group, combined with ciclosporin group and combined with bromfenac sodium group: [△] $P<0.05$; vs. control group and combined with bromfenac sodium group: [△] $P<0.05$

2.2 各组患者治疗前后不同时间BUT比较

联合氯替泼诺组、联合氟米龙组患者治疗2、4、6、8周后的BUT均较治疗前显著改善($P<0.05$),且显著优于对照组、联合环孢素组、联合溴芬酸钠组患者($P<0.05$),而两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);联合环孢素组患者治疗4、6、8周后的BUT均较治疗前显著改善($P<0.05$),且显著优于对照组、联合溴芬酸钠组患者($P<0.05$);对照组、联合溴芬酸钠组患者治疗后BUT与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$),且两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 各组患者治疗前后不同时间BUT比较($s, \bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of BUT among those groups before and after treatment($s, \bar{x} \pm s$)

组别	眼数	治疗前	治疗2周后	治疗4周后	治疗6周后	治疗8周后
对照组	40	2.48±0.93	2.50±1.03	2.65±1.17	2.82±1.98	2.98±2.67
联合氯替泼诺组	40	2.35±0.92	4.05±1.65**	6.13±1.83**	7.13±1.91**	7.85±2.28**
联合氟米龙组	40	2.38±0.98	4.10±1.50**	6.15±1.78**	7.05±2.02**	7.75±2.35**
联合环孢素组	34	2.38±0.97	2.68±1.25	4.33±1.80 [△]	5.35±2.11 [△]	6.58±2.59 [△]
联合溴芬酸钠组	40	2.50±0.93	2.52±1.55	2.70±1.39	2.85±2.48	3.02±1.98

与治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组、联合环孢素组、联合溴芬酸钠组比较: [△] $P<0.05$; 与对照组、联合溴芬酸钠组比较: [△] $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group, combined with ciclosporin group and combined with bromfenac sodium group: [△] $P<0.05$; vs. control group and combined with bromfenac sodium group: [△] $P<0.05$

2.3 各组患者治疗前后不同时间Schirmer I结果比较

各组患者治疗后不同时间的Schirmer I结果无明显变化,组内及组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.4 各组患者治疗前后不同时间FL评分比较

联合氯替泼诺组、联合氟米龙组患者治疗2、4、6、8周后的FL评分均较治疗前显著改善($P<0.05$),且显著优于对照组、联合环孢素组、联合溴芬酸钠组患者($P<0.05$),而两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);联合环孢素组患者治疗2、4、6、8周后的FL评分均较治疗前显著改善($P<0.05$),且显著优

于对照组、联合溴芬酸钠组患者($P<0.05$);对照组、联合溴芬酸钠组患者治疗4、6、8周后的FL评分均较治疗前显著改善($P<0.05$),且两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表3 各组患者治疗前后不同时间Schirmer I结果比较(mm/5 min, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of Schirmer I among those groups before and after treatment(mm/5 min, $\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	治疗前	治疗2周后	治疗4周后	治疗6周后	治疗8周后
对照组	40	2.35±1.12	2.32±1.12	2.58±1.34	2.60±1.39	2.82±1.54
联合氯替泼诺组	40	2.38±1.20	2.40±1.35	2.52±1.23	2.63±1.34	2.71±1.42
联合氟米龙组	40	2.38±1.19	2.41±1.21	2.49±1.34	2.65±1.42	2.73±2.35
联合环孢素组	34	2.50±1.18	2.48±2.24	2.53±1.87	2.70±2.02	2.78±1.75
联合溴芬酸钠组	40	2.45±1.28	2.53±1.28	2.65±1.70	2.69±1.82	2.75±1.70

表4 各组患者治疗前后不同时间FL评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of FL among those groups before and after treatment(score, $\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	治疗前	治疗2周后	治疗4周后	治疗6周后	治疗8周后
对照组	40	9.10±1.61	8.68±1.51	7.32±1.61*	6.40±1.63*	5.92±1.68*
联合氯替泼诺组	40	8.38±1.79	6.58±1.82**	5.15±1.56**	4.22±1.53**	3.40±1.43**
联合氟米龙组	40	8.90±1.80	7.10±1.81**	5.60±1.53**	4.52±1.47**	3.45±1.26**
联合环孢素组	34	8.72±1.63	7.68±1.75 [△]	6.52±1.74 [△]	5.65±1.76 [△]	4.72±1.77 [△]
联合溴芬酸钠组	40	8.92±1.58	8.52±1.61	7.22±1.79*	6.28±1.52*	5.72±1.59*

与治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组、联合环孢素组、联合溴芬酸钠组比较: [△] $P<0.05$; 与对照组、联合溴芬酸钠组比较: [△] $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group, combined with ciclosporin group and combined with bromfenac sodium group: [△] $P<0.05$; vs. control group and combined with bromfenac sodium group: [△] $P<0.05$

2.5 各组患者治疗前后不同时间非接触眼压比较

各组患者治疗后不同时间的非接触眼压均无明显变化,组内及组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表5(1 mm Hg=0.133 kPa)。

表5 各组患者治疗前后不同时间非接触眼压比较(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of non-contact IOP among those groups before and after treatment(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	治疗前	治疗2周后	治疗4周后	治疗6周后	治疗8周后
对照组	40	12.04±4.76	12.13±5.13	12.24±4.21	12.08±4.21	12.30±4.89
联合氯替泼诺组	40	12.14±4.89	12.36±5.12	13.05±4.98	13.38±5.03	13.57±6.24
联合氟米龙组	40	12.08±5.13	12.40±5.89	13.21±5.12	13.49±6.35	13.78±5.98
联合环孢素组	34	11.98±4.96	12.08±5.34	11.90±5.23	12.19±5.28	12.30±4.94
联合溴芬酸钠组	40	12.35±3.87	12.05±4.53	12.42±4.21	12.37±4.10	12.28±5.14

2.6 各组患者不良反应发生情况比较

对照组患者视力波动、眼痒发生率显著高于几个研究组患者($P<0.05$);联合环孢素组患者眼部刺痛、烧灼感发生率显著高于其他几组患者($P<0.05$);结膜充血、眼压显著升高(≥ 10 mm Hg)发生率及总不良反应发生率各组患者比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

3 讨论

近几年研究发现,眼表的慢性炎症是干眼重要的病理机

表6 各组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of the occurrence of ADR in those groups [case(%)]

项目	对照组	联合 氯替泼诺组	联合 氟米龙组	联合 环孢素组	联合 溴芬酸钠组	P
结膜充血		1(5.0)	1(5.0)	2(11.8)	1(5.0)	0.164
眼压显著升高(≥ 10 mm Hg)			1(5.0)			0.169
眼部刺痛、烧灼感				2(11.8)		0.008
视力波动、眼痒	4(20.0)					0
总计	4(20.0)	1(5.0)	2(10.0)	4(23.5)	1(5.0)	0.272

制。干眼患者角膜、结膜组织及泪腺中白介素(IL)-1、IL-2、IL-6、细胞间黏附分子(CD54)、人类白细胞抗原DR等位基因(HLA-DR)、基质金属蛋白酶(MMP)等与炎症密切相关的因子增加^[3-5],且与干眼严重程度呈正相关。因此,抗炎在干眼治疗中尤为重要。

糖皮质激素是眼科控制炎症常用的抗炎药物,抗炎作用非特异性、短暂、高效,通过诱导磷脂酶A2抑制蛋白而发挥作用。氯替泼诺的高脂溶性特性使其角膜通透性较好,且其易被水解为无活性的有机酸,滴眼后可迅速代谢为无活性产物,降低了系统毒性,而相比其他糖皮质激素其抗炎作用更强,使眼压升高的作用更小,因此安全性更高、疗效更好^[6]。氯替泼诺的代谢部位在角膜,避免了激素在房水中浓度较高引起小梁网超微结构改变,使房水外流受阻而致眼压升高。据文献报道,在28 d的研究期内,氯替泼诺相对于氟米龙显示了较低的眼压升高倾向^[7]。环孢素治疗干眼的作用机制为抑制泪腺腺泡细胞和结膜杯状细胞的凋亡,促进淋巴细胞的凋亡,从而抑制眼表面炎症,但其容易引起眼部刺痛、烧灼感等刺激症状^[2]。溴芬酸钠是吡唑乙酰胺衍生物,是一种新的眼科局部用NSAIDs^[8],是普拉洛芬的换代药物,其抗炎作用更强,每日2次用药,患者的依从性更好,同时不影响眼压,刺激性小,作用温和,具有较强的抗炎作用,故在眼科治疗中应用越来越广泛。

本研究结果显示,联合氯替泼诺组、联合氟米龙组患者治疗2、4、6、8周后的干眼症状评分、BUT、FL评分均较治疗前显著改善,且均显著优于对照组、联合环孢素组、联合溴芬酸钠组患者,而两组间比较差异均无统计学意义;联合环孢素组患者治疗4、6、8周后的干眼症状评分、BUT以及治疗2、4、6、8周后的FL评分均较治疗前显著改善,且均显著优于对照组、联合溴芬酸钠组患者;对照组、联合溴芬酸钠组患者治疗4、6、8周后的干眼症状评分、FL评分均较治疗前显著改善,BUT则无显著改善,且两组间比较差异均无统计学意义。各组患者治疗后不同时间的Schirmer I结果、非接触眼压均无明显变化,组内及组间比较差异均无统计学意义。

本研究选用不含有防腐剂的玻璃酸钠作为对照药物及联合用药,避免了由于防腐剂的存在而造成疼痛、不适、痒、烧灼感、异物感、流泪等情况的干扰^[9]。本研究不良反应方面的观察结果显示,对照组患者视力波动、眼痒的发生率显著高于几个研究组患者,视力波动、眼痒可能与泪膜不稳定有关;联合环孢素组患者眼部刺痛、烧灼感发生率显著高于其他几组患

者,共5例出现眼部刺痛、烧灼感,其中3例因不能耐受而退出研究,其他组患者未出现因不能耐受而退出研究的情况,可能与环孢素对眼部的刺激性较强有关;氟米龙组有1例出现眼压显著升高(≥ 10 mm Hg)的症状,由原来的14、15 mm Hg上升到30、31 mm Hg,给予卡替洛尔滴眼3 d后恢复。

综上所述,氯替泼诺、氟米龙联合玻璃酸钠治疗中重度干眼起效更快,可以明显改善症状、减轻眼表损伤、稳定泪膜、缩短疗程,优于环孢素、溴芬酸钠联合玻璃酸钠和单用玻璃酸钠,而氯替泼诺较氟米龙眼压升高的倾向更小,相对更安全。环孢素联合玻璃酸钠疗效优于溴芬酸钠联合玻璃酸钠和单用玻璃酸钠,但刺激性较大,耐受性较差。溴芬酸钠联合玻璃酸钠与单用玻璃酸钠疗效相当,提示溴芬酸钠似乎不适用于中重度干眼的治疗。但是,由于纳入观察的样本量较小,此结论尚有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] 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[J].中华眼科杂志,2013,49(1):73.
- [2] 万鹏霞,王晓然,宋亦悦,等.氯替泼诺治疗干眼的疗效观察[J].中华眼科杂志,2012,48(2):142.
- [3] Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro-and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001,42(10):2 283.
- [4] Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009,50(7):3 203.
- [5] 罗丽辉,刘祖国,林建贤,等.干眼患者结膜上皮细胞的凋亡与炎症[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2004,4(2):75.
- [6] 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.
- [7] Dell SJ, Shulman DG, Lowry GM, et al. A controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the prophylactic treatment of seasonal allergic conjunctivitis Loteprednol Allergic Conjunctivitis Study Group[J]. *Am J Ophthalmol*, 1997,123(6):791.
- [8] Ahuja M, Dhake AS, Sharma SK, et al. Topical ocular delivery of NSAIDs[J]. *AAPS J*, 2008,10(2):229.
- [9] Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C, et al. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication[J]. *Br J Ophthalmol*, 2002,86(4):418.

(收稿日期:2014-03-12 修回日期:2014-07-18)