

长期应用抗青光眼药物对眼表损害的临床研究

尹福梅 梁 涛 刘胜男 张雨晴

山东省青岛大学附属医院 山东青岛 266000

【摘要】目的 探讨在长期应用含苯扎氯铵 (Benzalkonium Chloride, BAC) 的降眼压药后角膜内树突状细胞的临床变化, 从而探讨防腐剂对青光眼患者药源性干眼的损害。**方法** 选取我院首诊为原发性开角型青光眼患者并通过局部应用抗青光眼药物后控制眼压良好者 84 例 (84 眼) 作为观察组, 选取 23 例正常无眼部疾病眼作为对照组。观察组只给予抗青光眼药物治疗, 对照组不予药物治疗, 并于治疗前及治疗 3 个月后将两组观察对象行泪液分泌试验 (Schirmer I test, S I t)、泪膜破裂时间 (break-up time, BUT)、角膜荧光素染色 (fluorescein staining, FL)、树突状细胞密度 (Langerhans cell density, LCD) 检测。**结果** 观察组治疗后 S I t (5.10±1.66) mm 及 BUT (4.27±1.74) s 较治疗前 (9.92±1.97)mm、(9.55±1.61) s 均明显缩短, 比较差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$), 角膜荧光素染色评分 (FL 评分) 治疗后为 (3.08±1.39), 较治疗前为 (0.95±0.73) 差异有统计学意义 ($t = 3.440, P < 0.05$); 在治疗 3 个月眼角膜内树突状细胞密度 (71.65±3.59) mm² 较治疗前 (27.53±5.58) mm² 显著增多, 差异有统计学意义 ($t = 7.525, P = 0.002$)。对照组在治疗前后观察结果对比无统计学意义。**结论** 长期应用含防腐剂的抗青光眼药物对眼表存在一定损伤作用。

【关键词】 抗青光眼药物; 眼表炎症; 树突状细胞; 共聚焦显微镜

【中图分类号】 R775

【文献标识码】 A

【文章编号】 1005-4596 (2018) 12-018-02

青光眼作为全球第二大致盲病, 局部药物治疗仍是绝大多数青光眼患者的基础降眼压方式。长期应用含防腐剂抗青光眼药物的大部分患者会出现眼表损伤, 研究表明, 每天应用超过 3 滴含 0.02% 苯扎氯铵 (BAC) 滴眼液即可成为造成眼表疾病的独立因素, 而且其毒性随着接触 BAC 时间的延长而增大, 一旦激发眼表产生炎症循环, 最后将出现不容忽视的毒性损伤^[1]。树突状细胞是体内功能最强的抗原呈递细胞, 广泛活跃于人体炎症反应中, 本研究针对角膜内树突状细胞在长期应用含 BAC 降眼压药后出现眼表炎症的青光眼患者眼表中的变化, 探讨防腐剂对青光眼患者药源性干眼的损害。

1 对象与方法

1.1 对象

观察组: 选取我院眼科门诊首诊的因原发性开角型青光眼局部应用抗青光眼药物 3 个月后控制眼压良好者 84 例 (84 眼)。其中男 30 例, 女 54 例, 年龄 35-67 (51.29±8.13)。治疗前后眼压对比有统计学意义 ($t = 17.63, P = 0.008$)。对照组: 选健康志愿者 23 例 (23 眼), 其中男 10 例, 女 13 例, 年龄 (51.36±8.72) 岁。

病例纳入标准: (1) 无代谢性疾病如糖尿病、自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮等; (2) 青光眼患者除局部使用抗青光眼药物外未使用过其他眼部药物; (3) 无眼部外伤史、手术史, 无配戴角膜接触镜史; (4) 排除眼部其他疾病。对照组与药物观察组之间的年龄及性别对比无统计学差异 ($t = 0.309, P = 0.758; t = 0.427, P = 0.784$)。

1.2 方法

1.2.1 S I t 测量时患者不滴表面麻醉剂, 将滤纸一端 5mm 处反折置于下睑中外 1/3 穹隆部, 嘱患者轻轻闭眼, 5min 后取出滤纸, 测量泪液浸湿滤纸的长度。

1.2.2 BUT 将眼科荧光素钠检测试纸置于被检查者下眼睑结膜近外眦部, 然后嘱患者瞬目 3 次, 用裂隙灯的钴蓝光观察最后一次瞬目至角膜前泪膜出现第一个干燥斑的时间, 测量 3 次并取平均值。

1.2.3 FL 眼科荧光素钠检测试纸置于被检查者下眼睑结膜近外眦部, 然后嘱患者瞬目 3 次, 将角膜划分为颞上、颞下、鼻上、鼻下 4 个象限, 每个象限根据染色程度和染色面积分每个象限 0~3 分, 无染色记为 0 分, 点状染色为 1 分, 小片状染色为 2 分, 块状染色为 3 分, 每个象限得分相加为该象限的 FL 评分, 将染色结果记录为 0~12 分。

1.2.4 LCD 共聚焦显微镜: 表面麻醉后开睑器开睑, 滴一滴贝复舒眼用凝胶于物镜头表面, 盖无菌角膜接触帽, 嘱患者另一眼注视一目标物, 调整物镜位置, 使角膜接触帽与角膜中央

轻微接触, 转动焦平面调节环来获得不同深度的图像。所有操作均由同一人完成。

1.3 统计学分析

采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。检测数据以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 S I t 观察组用药前后 S I t 比较结果有统计学意义 ($P < 0.05$), 用药后 S I t 明显减少。

两组观察对象 S I t 的结果比较 ($\bar{x} \pm s, l / mm$)

组别	用药前	用药后	t	p
观察组	9.92±1.97	5.10±1.66	1.657	0.002
对照组	10.13±1.47	10.13±1.39	1.034	0.376

2.2 BUT 观察组用药前后泪膜破裂时间比较结果有统计学意义 ($P < 0.05$), 用药后破裂时间明显缩短。

两组观察对象 BUT 的结果比较 ($\bar{x} \pm s, t / s$)

组别	用药前	用药后	t	p
观察组	9.55±1.61	4.27±1.74	1.752	0.002
对照组	9.93±1.86	9.95±1.36	1.365	0.376

2.3 FL 观察组用药前后角膜荧光素染色比较结果有统计学意义 ($P < 0.05$)。

两组观察对象 FL 的结果比较

组别	用药前	用药后	t	p
观察组	0.95±0.73	3.08±1.39	3.440	0.002
对照组	0.84±0.56	1.02±0.14	1.674	0.376

2.4 LCD 观察组用药前后树突状细胞密度比较结果有统计学意义 ($P < 0.05$)。

两组观察对象 LCD 的结果比较 ($\bar{x} \pm s, \text{个} / \text{mm}^2$)

组别	用药前	用药后	t	p
观察组	27.53±5.58	71.65±3.59	7.525	0.002
对照组	28.47±6.46	27.71±5.23	2.437	0.376

3 讨论

目前防腐剂产生的毒性作用已广泛引起人们重视, 但 BAC 作为一种非常有效的抗菌剂和药物活性分解剂抑制剂, 仍有近 70% 眼科用药将其作为眼科药物防腐剂。对于需长期应用药物控制眼压的青光眼患者来说, 高于 60% 患者出现结膜充血、眼干、烧灼感、过敏反应等眼表疾病, 且远远高于正常人的发病率这一事实就可以理解了。其中干眼在所有眼部不适症状中发生率最高, 干眼症的发生是多因素下的炎症反应, 这些炎症的刺激不但降低青光眼

患者的用药依从性,更增加滤过手术治疗失败风险^[3]。在本研究中,针对因长期接触防腐剂使眼表产生干眼损害,我们从以下几个方面进行探究。

本研究发现观察组在用后 S I t 结果较用药前明显降低, S I t 试验是对泪液分泌量的估量,主要是对泪腺腺体功能(基础泪液分泌量)的评估。苯扎氯铵(BAC)作为抗青光眼药物中最常见的防腐剂,可以通过对泪腺腺体细胞的细胞膜和角膜杯状细胞的毒性作用影响泪液水液层和粘液素层的正常产生。另外防腐剂对分泌粘液的腺体具有毁灭性影响,从而使杯状细胞粘液保护层减少。蛋白的含量,黏蛋白的缺乏可能对 Schirmer-I 试验的结果没有影响,但会降低泪膜的稳定性,从而降低 BUT。防腐剂也可相当于“洗涤剂”对泪液的油脂层进行洗涤,最终导致泪液过快蒸发、减少泪膜表面的张力^[4],这与本研究结果相符。荧光素染色(FL)阳性提示角膜上皮完整性被破坏。本研究发现用药3个月后即出现角膜上皮完整性的损害,用药后 FL 较用药前结果明显增加。我们认为防腐剂可通过改变角膜上皮细胞膜的渗透性,直接降低角膜上皮细胞的健康状况,与此同时通过对角膜上皮细胞氧供及代谢产物清除率的降低,对角膜上皮细胞产生间接破坏。长此以往,可通过这两种途径使角膜长期处于亚健康状态。

树突状细胞(Langerhans cell, LC)是人体内功能最强的专职抗原呈递细胞,处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节。研究已发现其广泛存在于正常角膜上皮层,对正常角膜功能的维持起到积极作用。但在防腐剂的长期眼表刺激下,它是如何变化,起到何种作用,本文对此进行了研究。通过3个月用药后对观察组的研究显示,用药后树突状细胞密度(LCD)较之前明显增多,差异有统计学意义。已有学者研究发现,BAC可以通过加速脂氧化酶的活化、类花生酸的合成与分泌、炎症介质和细胞因子的激

活(例如 IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子)产生炎症刺激^[5],继而导致炎症细胞的浸润、结膜及结膜间隙中成纤维细胞活化以及角膜内树突状细胞活化,在共聚焦显微镜下则表现为树突状细胞数量增多及突起较长甚至呈交错链接表现。用药前树突状细胞处于非成熟状态并静息在角膜基质层,但在炎症刺激下,树突状细胞迅速成熟并将危险信号呈递给 T 淋巴细胞,即启动适应性免疫,并利用适应性免疫消灭入侵的病原。

因此这三种 BAC 毒性机制(包括泪膜稳定性减少、对角膜上皮的直接损害和刺激炎症反应)对角膜上皮、泪膜质量等均有不同程度的毒性作用,甚至有学者提出,BAC 存在损伤眼部深层组织的潜在危险。综上所述,本研究发现防腐剂对长期应用降眼压药物患者的眼表健康损伤不容忽视,减少用药种类或用药次数来减少眼表防腐剂的接触可以降低眼表损伤的可能,从而提高青光眼患者的用药依从性。

参考文献

- [1] Francis BA, Du LT, Najafi K, et al. Histopathologic features of conjunctival filtering blebs. Arch Ophthalmol, 2005, 123: 1366.
- [2] Valente C, Lester M, Corsi E, et al. Symptoms and signs of tear film dysfunction in glaucomatous patients. J Ocul Pharmacol Ther, 2011, 27: 281-285.
- [3] Steven P, Cursiefen C. Anti-inflammatory treatment in dry eye disease [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2012, 229(5): 500-505
- [4] Villani E, Baudouin C, Efron N, et al. In vivo confocal microscopy of the ocular surface: from bench to bedside. Curr Opin Ophthalmol, 2014, 29: 213-231.
- [5] Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. Nature, 1998, 392: 245-252.

(上接第 17 页)

现, 男性群体的发病率通常要高于女性群体^[4]。高血压急性脑出血在临床表现上有头痛、突然性眩晕、意识障碍、肢体偏瘫以及恶心呕吐等主要症状特点, 患者病情在病发后 1~4h 会发生急剧恶化, 这段时间也是高血压急性脑出血临床抢救的黄金时间, 如未能在此时间段内给予患者最佳抢救, 轻则导致神经功能受损, 亦或并发脑水肿和继发性脑缺血等其他病症, 重则会危及到患者生命, 由此可知, 高血压进行脑出血不但有着高死亡率特征, 而且还有着较高致残率, 故此, 针对此病症须给予高度重视。相关研究证实, 高血压急性脑出血位置在出血后通常会释放大量的氧自由基, 这也是脑水肿和脑缺血再灌注损伤等并发症得以出现的原因, 因此, 及时处理脑出血可有效减少并发症出现几率。总而言之, 对高血压急性脑出血病患者急性及时、正确临床急救, 于患者生命保障和预后改善而言都具有极为重要的意义。本次研究共有 70 例高血压急性脑出血急症患者入组, 分组救治结果如下: 实验组 35 例患者存活率 100.00% (35/35)、致残率 2.86% (1/35), 对照组 35 例患者存活率 88.57% (31/35)、致残率 20.00% (7/35), 实验组存活率高于对照组, 致残率低于对照组, 且这两项指标组间对比皆有 P<0.05, 证明差异显著, 具备统计意义; 经过随访数据总结, 实验组存活 35 例患者的生活能力水平 Barthel 指数评分为 (78.78±3.51) 分, 肢体运动能力水平 FAM 量表评分为 (69.66±3.47) 分, 而对照组存活 31 例患者的生活能力水平 Barthel 指数评分为 (52.19±8.17) 分, 肢体运动能力水平 FAM 量表评分为 (49.16±2.22) 分, 实验组患者生活能力和肢体运动能力评定结果均明显高于对照组, 且两项指标的评估结果组间对比皆有 P<0.01, 证明差异显著, 具备统计意义; 实验组患者住院时间 (26.49±6.52) d、NIHSS 评分 (9.46±7.16) 分、

住院费用 (4.08±1.11) 万元, 对照组患者住院时间 (36.48±7.50) d、NIHSS 评分 (25.70±6.06) 分、住院费用 (5.72±1.04) 万元, 实验组在住院时间、NIHSS 评分及住院费用上均要少于对照组, 且此三项指标结果组间对比皆有 P<0.01, 证明差异显著, 具备统计意义。上述结果数据证明, 兼顾及时性和有效性的临床急救治疗方案及措施的实施, 对高血压急性心脑血管疾病患者生命的挽救和预后改善有着积极的重要意义, 在存活率和患者后期生活质量上起到改善提高作用, 同时也在一定程度上缩短了患者住院治疗时间, 在减少患者疾病痛苦的同时, 也间接减轻其经济负担, 因此, 临床急救在高血压急性脑出血病情控制与治疗中具有显著应用价值, 值得在此项病症治疗上予以推广, 本研究观点同易升平^[5]相关研究所持结论存在一定相似性。

综上所述, 由于高血压急性脑出血症发病较快, 且极具危险性, 临床救治时间较为紧迫, 能否在短时间内对患者病情给予正确判断从而进行临床急救十分重要。在常规治疗基础之上继续行临床急救手段, 能够使高血压急性脑出血症患者得到及时而有效的救治, 其存活几率和生活质量均有明显提高, 因此, 临床急救值得应用。

参考文献

- [1] 张红梅. 80 例高血压急性脑出血患者的临床急救观察与治疗 [J]. 医药卫生: 全文版, 2016, 12(5): 245.
- [2] 易升平. 106 例高血压急性脑出血临床分析 [J]. 心理医生, 2015, 21(7): 80-81.
- [3] 肖杰荣. 高血压脑出血急诊救治的临床疗效观察 [J]. 医药前沿, 2016, 6(10): 204-205.
- [4] 任蜀峰. 高血压急性脑出血患者 100 例临床急救效果研究 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(5): 118-119.