

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.16.012

文章编号: 1005-8982(2017)16-0058-04

## 泪小点栓塞术对中度混合型干眼的疗效观察\*

刘翀<sup>1</sup>, 肖启国<sup>1</sup>, 刘辉<sup>2</sup>, 成喆<sup>1</sup>

(1. 南华大学第二附属医院 眼科, 湖南 衡阳 421001; 2. 衡阳师范学院, 湖南 衡阳 421001)

**摘要:目的** 观察泪小点栓塞术对中度混合型干眼患者眼部症状体征及炎症因子的影响, 评价泪小点栓塞术对中度混合型干眼的疗效。**方法** 对中度混合型干眼患者行泪小点栓塞术。对患者术前、术后 30 和 60 d 的 OSDI 评分、泪膜破裂时间(TBUT)、泪液分泌实验(未表面麻醉的 Schirmer I)以及角膜荧光染色评分进行评估, 并且测量泪液中炎症因子 IL-1 $\beta$ 、金属蛋白酶 9(MMP-9)及 TNF- $\alpha$  的表达, 比较上述指标的变化。**结果** 34 例(68 眼)中度混合型干眼患者术后与术前相比, 干眼患者 OSDI 评分、角膜荧光染色评分下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而泪液分泌实验、泪膜破裂时间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 泪液中炎症因子 IL-1 $\beta$ , MMP-9 及 TNF- $\alpha$  的水平均出现了不同程度的降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 泪小点栓塞术能改善中度混合型干眼患者的眼部症状体征, 降低眼表炎症因子的水平。

**关键词:** 中度; 混合型干眼; 泪小点栓塞术; 炎症因子

**中图分类号:** R772.2

**文献标识码:** A

## Curative effect of lacrimal point embolization on moderate mixed xerophthalmia\*

Chong Liu<sup>1</sup>, Qi-guo Xiao<sup>1</sup>, Hui Liu<sup>2</sup>, Zhe Cheng<sup>1</sup>

(1. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Hengyang Normal University, Hengyang, Hunan, 421001, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect of lacrimal point embolization on eye symptoms and signs and inflammatory factors in patients with moderate mixed xerophthalmia, and to evaluate the curative effect. **Methods** Lacrimal punctum embolization was applied to the patients with moderate mixed dry eyes. OSDI scores, tear film break-up time (TBUT), Schirmer test (not table linen Schirmer I), corneal fluorescein staining scores were assessed before operation and 30 and 60 d after operation. The inflammatory factors IL-1 $\beta$ , matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) were measured, and the changes in these indicators were compared. **Results** Lacrimal point embolization was performed on the 68 eyes of the 34 patients with moderate mixed xerophthalmia. OSDI scores and corneal fluorescence staining score significantly decreased 30 and 60 d after operation compared to those before operation ( $P < 0.05$ ). TBUT and Schirmer test showed no significant differences. The levels of IL-1 $\beta$ , MMP-9 and TNF- $\alpha$  in tears reduced in different degree after operation, the differences had statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Lacrimal point embolization can improve symptoms and signs of the eyes of the patients with moderate mixed xerophthalmia and lower the levels of inflammatory factors.

**Keywords:** moderate; mixed xerophthalmia; lacrimal embolization; inflammatory factor

收稿日期: 2016-12-21

\* 基金项目: 湖南省卫生计生委基金(No: B2015-57)

[通信作者] 肖启国, E-mail: [nhf2xiaoqiguo@163.com](mailto:nhf2xiaoqiguo@163.com); Tel: 13873435122

干眼是由于泪液的量或质或流体动力学异常引起的泪膜不稳定和(或)眼表损害,从而导致眼不适症状及视功能障碍的一类疾病<sup>[1]</sup>。2007年国际干眼工作小组报告中,明确指出炎症在干眼发病机制中有着不可忽视的作用<sup>[2]</sup>。研究表明多种因素可以导致泪液高渗及泪膜不稳定,激活眼表及泪腺细胞的炎症信号通路,产生大量的炎症因子,这些炎症因子反过来又可以加重眼表损害,使得泪液渗透压及泪膜稳定性进一步恶化,形成恶性循环。

泪小点栓子植入术是一种常规的治疗干眼的手段,不少报道中提及泪小点栓塞术能改善干眼患者的临床症状及体征<sup>[3]</sup>。然而,既往的研究很少把中度混合型干眼作为研究对象,而且,干眼患者在行泪小点栓塞术后能否缓解眼表炎症因子的表达,也鲜有报道。

本实验通过对一组行泪小点栓塞术的中度混合型干眼患者治疗前后进行对比,不仅观察了中度混合型干眼患者行泪小点植入栓子后的临床症状、体征的改变,并且重点检测了眼表炎症因子表达水平的变化。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2015 年 1~12 月在南华大学第二附属医院眼科门诊确诊为中度混合型干眼的患者共 34 例(68 只眼),所有患者均曾接受人工泪液治疗至少 2 个月,且每天应用人工泪液至少 3 次,而仍存在干眼的症状和体征。

中度混合型干眼诊断标准:参照 2013 年中华医学学会眼科学分会角膜病学组制定的标准<sup>[4]</sup>。中度干眼指有中重度主观症状,有角结膜荧光素染色,但经过治疗后体征可消失。将干眼分为:①水液缺乏型干眼,水液性泪液生成不足和(或)质的异常而引起;②蒸发过强型干眼,由于脂质层质或量的异常而引起;③黏蛋白缺乏型干眼,为眼表上皮细胞受损而引起;④泪液动力学异常型干眼,由泪液的动力学异常引起。混合型干眼为以上 2 种或 2 种以上原因所引起的干眼。

排除标准:①单纯的蒸发过强型干眼和泪液动力学异常型干眼,及由这 2 种形成的混合型干眼<sup>[5]</sup>;②最近 3 个月中有使用过糖皮质激素及免疫抑制剂;③长期使用隐形眼镜的患者;④有翼状胬肉、睑裂斑、角膜变性患者;⑤1 年内行眼部手术(包括激

光手术、白内障手术或其他眼表手术患者);⑥严重的睑板腺功能障碍患者;⑦全身性疾病,包括甲状腺疾病、糖尿病、干燥综合征,风湿免疫性疾病患者;⑧轻度及重度干眼患者。

### 1.2 材料和试剂

Schirmer 试验滤纸条及荧光素钠试纸(天津晶明新技术开发有限公司);玻璃毛细管(海口中瑞实验有限公司);SmartPlug 泪小管栓子(Medennium 公司,美国);ELISA 试剂盒(Abcam 公司,英国);盐酸奥布卡因滴眼液(参天制药有限公司,日本);左氧氟沙星滴眼液(参天制药有限公司,日本)。

### 1.3 实验方法

对纳入研究的对象均行双眼下泪小点栓塞术,术后眼部及全身无其他用药。在术前、术后 30 和 60 d 分别观测入组的 34 例干眼患者的症状及体征,并收集泪液用 ELISA 法检测炎症因子的表达。

泪点栓子植入方法:术前冲洗泪道,确认通畅后,用盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉,用棉签暴露双眼下泪点,手持植入镊沿齿槽夹住 Smart Plug 泪小管栓子一端,将另一端沿泪道方向垂直植入约 2/3 栓子长,松开植入镊,等待外露栓子部分随体温缩进泪点,术后用左氧氟沙星滴眼液点眼<sup>[6]</sup>。

检查项目包括:①OSDI 评分:根据 OSDI 评分表的 12 个问题对患者进行详细的询问并进行评分,评分 10 分 < OSDI < 30 分者为中度<sup>[7]</sup>。②裂隙灯显微镜下评估眼前段情况。③泪膜破裂时间:翻开患者下眼睑,用生理盐水浸湿后的荧光素钠条轻触下睑结膜,眨眼数次,在裂隙灯下观察角膜情况,从停止瞬目到出现第 1 个泪膜破裂的时间(s),重复 3 次,取平均值。④荧光素染色评分:将角膜分为 4 个象限,每个象限为 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,3 分为出现角膜点状着色融合、丝状物及溃疡等。⑤泪液分泌试验:Schirmer I 试验的方法为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(mm)。⑥ELISA 检测泪液中细胞因子:每位患者使用玻璃毛细管收集 10  $\mu$ l 泪液,根据试剂盒配置相应的悬液,检测泪液中 IL-1 $\beta$ 、MMP-9 及 TNF- $\alpha$  的含量。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,对不同性别患者干眼症状及体征对比应用  $t$  检验,对于植入泪小

点栓子术前、术后干眼症状、体征改变及泪液细胞因子水平变化应用重复测量设计的方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术前不同性别干眼症状和体征比较

34 例(68 眼)干眼患者,平均年龄为(41.74 ± 7.68)岁,女性 21 例(42 眼),男性 13 例(26 眼)。男女患者年龄相比差异无统计学意义( $P = 0.721$ );女性患者 OSDI 评分高于男性患者( $P = 0.032$ );女性患者泪膜破裂时间长于男性患者( $P = 0.027$ );泪液分泌试验及角膜荧光素钠染色评分,男女之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 泪小点栓塞术后干眼症状及体征变化

植入泪小点栓子 30 d 后,眼部 OSDI 评分较术

前相比差异有统计学意义( $P = 0.001$ ),植入 60 d 后眼部 OSDI 评分较术前相比差异有统计学意义( $P = 0.001$ );植入泪小点栓子 30 d 后,角膜荧光素钠染色评分较术前相比有下降趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),植入 60 d 后,角膜荧光素钠染色评分较术前相比差异有统计学意义( $P = 0.031$ );而泪液分泌试验、泪膜破裂时间这 2 项指标里,60 d 内变化差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 泪小点栓塞术后泪液中炎症因子表达的变化

植入泪小点栓子 30 d 后,泪液中 IL-1 $\beta$ 、MMP-9 及 TNF- $\alpha$  水平较术前下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),植入 60 d 后,IL-1 $\beta$ 、MMP-9 及 TNF- $\alpha$  水平下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且与植入 30 d 后相比下降程度差异也有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 泪小点栓塞治疗术前不同性别干眼症状和体征 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 / 岁	OSDI 评分 / 分	泪膜破裂时间 / s	泪液分泌试验 / mm	角膜荧光素钠染色评分 / 分
男性( $n=13$ )	41.1 ± 7.3	13.5 ± 3.5	3.1 ± 1.5	5.9 ± 1.7	0.4 ± 0.5
女性( $n=21$ )	42.1 ± 8.1	17.9 ± 6.4 <sup>†</sup>	4.5 ± 1.8 <sup>†</sup>	5.3 ± 1.9	0.5 ± 0.5
<i>t</i> 值	0.282	-1.540	-2.099	0.748	-0.205
<i>P</i> 值	0.721	0.032	0.027	0.315	0.571

注:†与男性比较, $P < 0.05$

表 2 泪小点栓塞术前、术后 30 和 60 d 干眼症状和体征 ( $n=34, \bar{x} \pm s$ )

组别	OSDI 评分 / 分	泪膜破裂时间 / s	泪液分泌试验 / mm	角膜荧光素钠染色评分 / 分
术前	19.7 ± 7.8	4.2 ± 1.7	5.5 ± 1.8	0.4 ± 0.5
术后 30 d	15.4 ± 4.6 <sup>†</sup>	5.8 ± 4.6	6.2 ± 3.6	0.4 ± 0.2
术后 60 d	12.7 ± 7.7 <sup>†</sup>	5.9 ± 4.5	6.1 ± 2.4	0.2 ± 0.3 <sup>†</sup>
<i>F</i> 值	8.998	2.095	0.666	3.579
<i>P</i> 值	0.001	0.128	0.516	0.031

注:†与术前比较, $P < 0.05$

表 3 泪小点栓塞治疗术前、术后 30 和 60 d 泪液炎症因子水平 ( $n=34, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$ )

组别	IL-1 $\beta$	MMP-9	TNF- $\alpha$
术前	96.43 ± 7.66	277.1 ± 16.18	51.4 ± 7.55
术后 30 d	93.57 ± 8.62 <sup>†</sup>	256.71 ± 23.15 <sup>†</sup>	48.7 ± 4.87 <sup>†</sup>
术后 60 d	21.43 ± 7.94 <sup>†</sup>	188.4 ± 13.15 <sup>†</sup>	24.5 ± 6.28 <sup>†</sup>
<i>F</i> 值	939.913	226.808	186.362
<i>P</i> 值	0.0007	0.0005	0.0006

注:†与术前比较, $P < 0.05$

## 3 讨论

干眼是常见的眼表疾病之一,其对患者生活质

量及视力的危害已经越来越受到关注。目前干眼的治疗方法主要有泪液替代疗法、泪小点栓塞术、皮质类固醇、免疫抑制剂滴眼液、性激素及手术治疗等,但各种疗法均有其局限性。泪小点栓塞术作为干眼的主要治疗方式之一,其简单有效,不会引起瘢痕,无疼痛,可以明显改善眼部的不适症状及体征。Smart PLUG 内新型栓子,通过不同温度下状态的改变,使阻塞更加完全,且无异物感,手术可逆。然而既往的研究多针对泪液缺乏型干眼或者把各种类型干眼混合在一起进行研究,很少单独把中度混合型干眼作为研究对象。

在本次研究中中度混合型干眼患者行泪小点栓塞术 60 d 后,眼部 OSDI 评分、角膜荧光素钠染色评分较术前下降,差异有统计学意义;而泪液分泌试验、泪膜破裂时间这 2 项指标里,60 d 内变化差异均无统计学意义。原因可能是由于栓子阻塞泪点后,自然泪液停留在眼表的时间大大延长,降低泪液渗透压,润滑眼表,减小瞬目时产生的摩擦力而促进损伤愈合<sup>[8]</sup>,使得眼部 OSDI 评分、角膜荧光素钠染色评分较术前下降;然而,治疗后泪膜破裂时间和泪液分

泌量并无明显改变,猜想是由于这 2 个数值在诊断中的敏感性和特异性不够高,或者是观测周期较短所致(仅为 2 个月)。这些研究结果证明泪小点栓塞术能部分改善中度混合型干眼患者的眼表症状及体征。

炎症在干眼发病机制中有着不可忽视的作用。研究表明,干眼患者自觉症状与眼表炎症程度两者之间在早期无确切关系,随着病程发展,眼表炎症程度和眼部症状会出现一定相关性<sup>[9]</sup>。泪小点栓塞术延长了泪液在眼表的滞留时间,但也可能干扰眼表泪液的正常更新与代谢,从而可能对眼表泪液中的炎症因子含量造成一定的影响。目前临床上大多数研究只报道了泪小点栓塞术后眼部症状体征的变化,对于干眼患者行泪小点栓塞术后眼部炎症因子的变化则鲜有报道。为了更加确切地评价泪小点栓塞术对中度混合型干眼的治疗效果,本研究进一步检测了泪液中 IL-1 $\beta$ 、MMP-9 与 TNF- $\alpha$  的含量。

IL-1 $\beta$ 、MMP-9 与 TNF- $\alpha$  是干眼发病中十分常见而重要的炎症因子。既往的研究已经证实,IL-1 $\beta$ 、MMP-9 与 TNF- $\alpha$  在各种类型的干眼患者及动物模型中均呈现高表达<sup>[10]</sup>。它们不仅对于干眼眼表炎症的发生及发展具有重要作用,而且其表达水平与干眼的严重程度呈正相关<sup>[11]</sup>。这些发现使得 IL-1 $\beta$ 、MMP-9 及 TNF- $\alpha$  成为能够准确反应干眼慢性眼表炎症的代表性因子。本次实验中,患者行泪小点栓塞术后 30 d 内,检测泪液中的炎症因子 IL-1 $\beta$ 、MMP-9 与 TNF- $\alpha$  的浓度较术前有下降趋势但仍处于高水平;而在术后 60 d 时,炎症因子 IL-1 $\beta$ 、MMP-9 与 TNF- $\alpha$  的浓度均出现了显著降低。笔者认为,这个可能是泪小点栓塞术后眼表泪液情况恢复,眼部刺激症状减少,导致眼表炎症减轻,使得泪液中的炎症因子浓度下降。且入组患者的眼表情况尚可,处于非特异性炎症的早期阶段,如果在此阶段打破干眼患者眼表恶性循环,能控制炎症发展,因此在未使用抑制眼表 IL-1 $\beta$ 、MMP-9 与 TNF- $\alpha$  3 种炎症因子的任何药物出现泪液炎症因

子下降的现象。这说明泪小点栓塞术可以降低中度混合型干眼患者眼表炎症因子的表达水平,这也进一步证明泪小点栓塞术能有效治疗中度混合型干眼。

总之,本研究表明,泪小点栓塞术能部分改善中度混合型干眼患者的眼部症状体征,降低泪液中炎症因子的水平,临床上使用可取得良好的效果。

#### 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 年)[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75.
- [2] The International Dry Eye WorkShop. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2007)[J]. Ocul Surf, 2007(5): 75-92.
- [3] STERN M E, SCHAUMBURG C S, PFLUGFELDER S C. Dry eye as a mucosal autoimmune disease[J]. International Reviews of Immunology, 2013, 32(1): 19-41.
- [4] 陈金鹏,汪荣,徐辉勇,等. Smart Plug 泪小管栓塞治疗重度 Sj(o)gren 综合征观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(6): 688-691.
- [5] DOUGHERTY B E, NICHOLS J J, NICHOLS K K. Rasch analysis of the ocular surface disease index (OSDI) [J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2011, 52(12): 8630-8635.
- [6] 宁建华,范春雷,郭作锋,等. 泪点栓治疗视频终端顽固性干眼症临床观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(12): 1534-1537.
- [7] 原慧萍,邵正波,肖铮,等. 泪点栓对于干眼病患者泪膜功能的影响[J]. 中国实用眼科杂志, 2008, 26(11): 1236-1238.
- [8] 陈晓莉,张世华,廖润斌. Smart Plug 泪小管塞治疗水液缺乏型干眼症临床初步观察[J]. 国际眼科杂志, 2015(4): 723-724.
- [9] NICHOLS K K. Patient-reported symptoms in dry eye disease[J]. Ocular Surface, 2006, 4(3): 137-145.
- [10] LUO L, LI D Q, DOSHI A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2004, 45 (12): 4293-4301.
- [11] YIHUI C, XIAOYAN Z, LING Y, et al. Decreased PPAR-gamma expression in the conjunctiva and increased expression of TNF-alpha and IL-1beta in the conjunctiva and tear fluid of dry eye mice[J]. Molecular Medicine Reports, 2014, 9(5): 2015-2023.

(张西倩 编辑)