

滴眼剂药物毒性角膜损害分析

刘凌, 刘博, 陈国海(衢州市人民医院, 浙江 衢州 324000)

摘要: 目的 分析滴眼剂导致的药物毒性角膜损害的发病机理、临床特征及治疗方法。方法 回顾性分析 29 例(35 眼)药物毒性角膜病变。统计发病时眼药使用品种、频率、周期以及防腐剂种类; 总结角膜形态特点、药物毒性角膜病变的病因、治疗方法与疗效。结果 药物毒性角膜病变具有特定的形态特点。均有多种局部眼药混合、频繁、长期使用史。平均使用滴眼剂(5 ± 0.3)支; 平均日使用(16 ± 2)次; 平均使用(27 ± 7.2)d。均有多种角膜药毒性药物的频繁、叠加使用情况。眼药水防腐剂种类分别为: 苯扎氯铵(33.33%); 尼泊金乙酯(羟苯乙酯)(25.0%); 苯扎溴铵(16.67%); 山梨酸(16.67%); 硫柳汞(8.33%)。停用原用滴眼剂、使用低角膜毒性药物治疗, 时间 7~21 d, 平均(14 ± 4)d。治愈 30 眼(85.71%), 好转 5 眼(14.29%)。结论 滴眼剂药物毒性角膜损害与不合理用药有关; 具有一定的临床特征; 停用原用滴眼剂、使用低角膜毒性药物治疗效果明确。眼科临床医师认识滴眼剂药物毒性、准确诊断、规范用药是避免药物毒性角膜损害的关键。

关键词: 滴眼剂; 毒性; 角膜病变

中图分类号: R994.13

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)08-0759-03

Analysis of Drug Toxic Keratopathy Induced by Eyedrop

LIU Ling, LIU Bo, CHEN Guohai(*Quzhou People Hospital, Quzhou 324000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the pathogenesis, clinical feature and treatment of drug toxic keratopathy due to eyedrops. **METHODS** Twenty-nine cases(35 eyes) with drug toxic keratopathy were studied retrospectively. The kinds of eyedrops and preservative, the frequency and period of eyedrops used were statistically analyzed. The clinical feature, pathogenesis, treatment and effect of drug toxic keratopathy were summarized. **RESULTS** Drug toxic keratopathy had specific morphological characteristics. All patients presented with a frequent and long term using of multiple eyedrops history. The average eyedrops used was 5 ± 0.3 , daily using was (16 ± 2) times and the days of using was (27 ± 7.2)d. The preservative types of eye drops were statistically analyzed: benzalkonium chloride(33.33%), ethylparaben(25.0%), benzalkonium bromide(16.67%), sorbic acid(16.67%) and thiomersal(8.33%). The treating time was 7~21 d, average (14 ± 4)d. After treatment, the clinical symptoms recovered in 30 eyes (85.71%), improved in 5 eyes(14.29%). **CONCLUSION** Drug toxic keratopathy has a certain clinical characteristics, due to irrational eyedrops using. Timely discontinuing of the formerly used eyedrops and using low toxicity eyedrops, having a full realization of the toxic effects of eyedrops to cornea, accurate diagnosis and rational use of drug are the keys to avoid drug toxic keratopathy.

KEY WORDS: eyedrop; toxicity; keratopathy

随着各种眼药水、眼膏在临床上的广泛使用, 由眼科局部不合理用药导致的角膜病变也逐年增多。由于其临床多样性, 极易引起误诊误治, 甚至严重影响患者的视功能。对这种医源性疾病的正确诊断与治疗也显得越发重要。现将笔者所在医院眼科 2006 年 5 月—2011 年 12 月观察到的药物毒性角膜病变 29 例 35 眼报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象

患者 29 例 35 眼。单眼 23 例, 双眼 6 例。男性 17 例, 女性 12 例。年龄 8~78 岁, 平均年龄(41 ± 12.3)岁。原发疾病: 病毒性结膜炎 11 例; 青光眼 6 例; 眼外伤 5 例; 浅层点状角膜病变 3

例; 干眼症 3 例; 葡萄膜炎 1 例。

1.2 方法

1.2.1 总结角膜形态特点 裂隙灯显微镜下角膜荧光素钠染色。将药物毒性角膜病变的形态分为: 点状角膜上皮混浊 24 眼(68.57%); 丝状角膜炎 3 眼(8.57%); 弥漫性角膜上皮混浊 5 眼(14.29%); 假树枝样角膜病变 3 眼(8.57%)。

1.2.2 统计发病时眼药水使用品种数、频率、周期以及防腐剂种类

1.2.3 治疗方法 停用原用全部眼药水; 使用不含防腐剂或低浓度防腐剂的眼药水、眼药膏; 眼部炎症反应重者短期口服强的松片 15 mg, 1 次·d⁻¹。对于需要长期局部用药的青光眼患者替换用口服

作者简介: 刘凌, 男, 副主任医师 Tel: (0570)8691568 E-mail: ckj144@163.com

药降眼压。随访 3~12 周, 平均(5±1.2)周。

1.3 疗效标准 治愈: 荧光素钠角膜染色示无上皮缺损、眼部不适症状完全消失; 好转: 荧光素钠角膜染色示角膜上皮缺损好转、眼部不适症状好转; 未愈: 角膜病变无好转、眼部不适症状无好转。

2 结果

2.1 发病时局部眼药使用情况统计结果

均有多种局部眼药混合、频繁、长期使用史。平均同时使用眼药水(5±0.3)支; 平均日使用(16±2)次; 平均使用眼药水(27±7.2)d。使用眼药水产品种(前 9 位): 氟喹诺酮类滴眼液(12.36%); 人工泪液(10.56%); 氨基糖苷类滴眼液(10.25%); 中成药类滴眼液(9.78%); 糖皮质激素类滴眼液(6.41%); 非甾体类抗炎剂滴眼液(5.97%); 抗青光眼滴眼液(4.32%); 抗病毒滴眼液(3.32%); 抗过敏滴眼液(2.16%)。已标注防腐剂的种类统计结果: 苯扎氯铵(33.33%); 尼泊金乙酯(羟苯乙酯)(25.0%); 苯扎溴铵(16.67%); 山梨酸(16.67%); 硫柳汞(8.33%)。防腐剂在非处方眼药水中的标注率: 92.26%, 处方药中的标注率: 8.65%。不同角膜病变使用眼药水情况见表 1。

表 1 不同类型角膜病变眼药水使用情况

Tab 1 Eyedrops use of different types of corneal disease

角膜病变种类	使用眼药水数/支	日使用次数/次	使用周期/d
点状角膜上皮混浊	3±0.4	12±1	15±2.2
丝状角膜炎	3±0.8	13±2	17±1.9
弥漫性角膜上皮混浊	5±0.6	15±1	25±3.3
假树枝样角膜病变	6±0.7	16±1	26±2.1

2.2 治疗效果

停用原用滴眼剂、使用低角膜毒性药物治疗后, 治疗时间 7~21 d, 平均(14±4)d。治愈 30 眼(85.71%), 好转 5 眼(14.29%), 结果见表 2。未发现并发症的出现。

表 2 不同类型角膜病变的治疗效果

Tab 2 Treatment of different types of corneal lesion

角膜病变种类(眼数)	治愈眼数 (治愈率)	好转眼数 (好转率)	无效眼数
点状角膜上皮混浊(24 眼)	21(60%)	3(8.57%)	0
丝状角膜炎(3 眼)	2(5.71%)	1(2.86%)	0
弥漫性角膜上皮混浊(5 眼)	4(11.43%)	1(2.86%)	0
假树枝样角膜病变(3 眼)	3(8.57%)	0	0

3 讨论

在治疗眼科疾病时滴眼液是最常见的治疗方式。随着众多新药的面世, 眼科医生可供选择的滴眼液也越来越多。由眼科局部不合理用药导致的药物毒性角膜疾病也与日俱增, 在临床上已经不再罕见。药物毒性角膜病变也成为重要的医源性疾病。它容易与其他角膜病变相混淆, 处理不当者甚至可能导致视力丧失的严重后果。准确诊断与正确治疗药物毒性角膜病变并且在临床上预防其发生已成为刻不容缓的任务。

眼科局部药物的滥用是导致药毒性角膜病变的重要原因。在调查中滥用药物的主要方式是大包围式地使用眼药, 众多的眼药被叠加使用。比较典型的还有随意增加眼药使用频率与周期。本研究中均有不同程度的滥用情况, 并且角膜病变越严重, 滥用情况越明显。局部冲击疗法主要是针对化脓性角膜炎等眼病的短期眼药频繁使用, 它的不合理泛化是目前药毒性角膜病变的最常见原因^[1]。频繁点用眼药水冲刷眼表、泪液被稀释, 导致泪液的粘蛋白层的粘附能力下降, 从而使泪膜的稳定性下降。而泪膜的健康对眼表的稳定性、角膜透明性的维持起到了很关键的作用。准确的诊断, 合理的治疗是预防药毒性角膜炎的重要前提。

作为眼药水的添加成份, 防腐剂的使用十分普遍。其目的是为了保持药物的稳定性并可增加药物的穿透能力^[2]。滴眼剂内的防腐剂是引起角膜毒性的一个重要原因, 张琛等^[3]在实验研究中发现防腐剂对兔角结膜的毒性与其种类、浓度、作用时间有关。本调查中已标注防腐剂的种类统计结果: 苯扎氯铵(33.33%); 尼泊金乙酯(羟苯乙酯)(25.0%); 苯扎溴铵(16.67%); 山梨酸(16.67%); 硫柳汞(8.33%)。常用的防腐剂还包括: 苯甲醇、苯乙醇、苯甲酸等^[4]。多种眼药的同时使用, 必然导致作用在眼表的防腐剂浓度、种类的累加, 对眼角膜的毒性同样累加。当毒性超过角膜的代偿极限时将出现各种不同程度的角膜损害。当患者眼表存在基础疾病时防腐剂的毒性将更加明显。本研究中防腐剂在非处方眼药水说明书中的标注率: 92.26%, 处方药中的标注率: 8.65%。可见防腐剂在处方药眼药水中的标注率是相当低的, 这也导致医师和患者在使用眼药水时忽视了防腐剂的影响。在防腐剂标注方面有待提高, 以减少药物不良反应的出现。

常用眼药水的主要药用成分的角膜毒性也是不容忽视的。在本调查中,角膜毒性药物包括:氨基糖苷类、氟喹诺酮类、碘苷、阿糖腺苷、毛果芸香碱、 β -受体阻滞剂、非甾体类抗炎剂、表面麻醉剂等。其中氨基糖苷类对角膜的损害与其抑制细胞蛋白的合成有关;氟喹诺酮类药物通过对干扰线粒体DNA的合成来诱导角膜基质细胞的凋亡,可导致角膜的溶解^[5]。非甾体类抗炎剂滴眼液可导致角膜融解,其机理与药物对环氧酶的抑制、基质金属蛋白酶在角膜中表达的增高有关^[6]。尽量避免角膜药毒性药物的频繁、叠加使用,可以减少角膜病变的发生。

根据已知的药毒性角膜病变的发病机制^[7]:其与角膜上皮脱落亢进、细胞运动、角膜上皮代偿极限等有关。当药物毒性角膜病变与原发角膜病变同时存在时会对诊断带来很大的困扰。当症状体征与原发角膜病变的规律不一致时就要警惕药物毒性角膜病变的存在。要考虑到原发角膜病变与药物毒性病变体征的叠加,结合患者的用药史是诊断的要点。在治疗方面,一旦诊断或怀疑为药物毒性角膜病变原则上应该停用所有原来使用的局部眼药。选用不含防腐剂的或低防腐剂含量的药物配合有助角膜上皮修复药物。对于需要长期用药控制眼压的青光眼患者暂换用口服药降眼压或调整减少局部眼药。当患者局部炎症反应强烈时,使用糖皮质激素可以减轻炎症、缩短疗程、促进愈合^[8-9]。笔者选用了全身小剂量、短期口服强的松片以避免局部用药对角膜上皮的影响。

眼科临床医生对药源性角膜病变应该有足够

的认识,并且时刻警惕与其他眼表疾病的混淆。对原发疾病的准确诊断、熟悉药源性角膜病变的临床特点、充分了解各种滴眼剂的角膜毒性是诊断和避免药源性角膜病变的关键。避免重复用药、避免随意的增加眼药使用的频率与周期、对各种防腐剂的毒性有正确的认识是预防药源性角膜病变的前提。

REFERENCES

- [1] SUN X G. Pay attention to drug induced keratopathy [J]. Chin J Ophthalmol(中华眼科杂志), 2009, 45(2): 97-99.
- [2] VAN DER BIJL P, VAN EYK AD, MEYER D. Effects of three penetration enhancers on transcorneal permeation of eyelosporine [J]. Cornea, 2001, 20(5): 505-508.
- [3] ZHANG C, WANG Z X, DENG S J, et al. Cellular toxicity of preservatives in corneal and conjunctival epithelial cells and cytoprotective action of sodium hyalluronate [J]. Recent Adv Ophthalmol(眼科新进展), 2008, 28(2): 85-89.
- [4] HU X M, D S Q, XU R Z, et al. Practical Eye Drops Technology(实用滴眼剂工艺学) [M]. Vol 1. Wuhan: Wuhan Publishing House, 1997: 52-54.
- [5] SCUDERI A C, PALADINO G M, MARINO C, et al. *In vitro* toxicity of netilmicin and of loxacin on corneal epithelial cells [J]. Cornea, 2003, 22(5): 468-472.
- [6] ZHAO X B, YAN X M. Non-steroidal anti-inflammatory agent eye drops and corneal melt [J]. Int Rev Ophthalmol(国际眼科杂志), 2006, 30(6): 395-396.
- [7] LIU Z G. Ocular Surface Diseases(眼表疾病学) [M]. Vol 1. Beijing: People's Health Publishing House, 2003: 547-551.
- [8] LIANG Y, DONG X L. Clinical observation of brinzolamide combined timolol for treating the patients with open-angle glaucoma [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(S1): 1241-1244.
- [9] SHI C. Clinical analysis of drug toxic keratopathy [J]. Recent Adv Ophthalmol(眼科新进展), 2006, 26(6): 456-457.

收稿日期: 2011-08-30

本刊投稿须知

本刊只接受网上投稿,步骤如下:

①登陆网址: www.chinjmap.com 点击作者在线投稿; ②进行注册登陆(*为必填项); ③所投稿件如果由多位作者合写, 可以点击“增加作者”, 填入所有合写作者的信息(*为必填项); ④请输入对应的中英文关键词, 并点击“添加”添至关键词框内, 如稿件有多个关键词, 请依次逐个添加; ⑤您可以提供您想回避的审稿专家和推荐的审稿专家, 供我们参考; ⑥提交成功以后, 将在“待处理稿件”中显示您的稿件。若未成功则请点击“草稿箱”进行“修改并继续投稿”。⑦通过“稿件查询”可查看稿件状态, 若为“审稿中”说明稿件正在外审, 敬请耐心等待。