

# 药源性干眼症发生发展机制及防治研究进展

白芳 陶海 王朋

100039 北京, 中国武警总医院眼科泪器病中心

通信作者: 陶海, Email: taohaiwj@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.03.010

**【摘要】** 药源性干眼症可致眼表潜在损伤, 主要临床表现为眼部干涩、烧灼感、异物感、眼痒、眼红、畏光、视物模糊等, 影响患者生活质量。引起药源性干眼症的药物包括全身使用的抗胆碱能药物如抗精神病药、抗组胺和减充血剂、激素、化疗药、抗病毒药、抗疟疾药、抗风湿药、螯合剂、神经毒素; 眼周及眼局部使用的含或不含防腐剂的滴眼液及肉毒素等。药源性干眼症的发病机制与上述药物导致腺体分泌减少、影响水液层和黏蛋白层分泌、干扰泪膜脂质层使脂质分泌量减少、泪膜不稳定, 诱发炎症反应损伤结膜杯状细胞、眼睑腺体、结膜及角膜, 以及降低角膜感觉程度、减少传入神经冲动使泪液生成减少等有关。应避免不必要的全身或局部多重用药, 确诊药源性干眼症后应停用有关药物或换用致干眼症不良反应程度较低的药物。

**【关键词】** 药物毒性; 干眼综合征

## Research progress in pathogenesis, prevention and treatment of drug-induced dry eye disorders

Bai Fang, Tao Hai, Wang Peng

The Lacrimal Center of Ophthalmology, Armed Police General Hospital of China, Beijing 100039, China

Corresponding author: Tao Hai, Email: taohaiwj@sina.com

**【Abstract】** Drug-induced dry eye disorders may cause potential damage to the ocular surface which can seriously decrease the quality of life of patients. The main clinical manifestations include eye dryness, burning-like feeling, foreign body sensation, itching, redness, photophobia, and blurred vision. The common drugs causing drug-induced dry eye disorders include systemic anticholinergic drugs such as psychotropic drugs, antihistamines and decongestant, steroids, chemotherapeutic drugs, antiviral drug, anti-malarial, antirheumatic agents, chelating agent, and neurotoxin. The drug for local application around the eye include eye drops and botox with or without preservative. The main mechanisms of drug-induced dry eye disorders may involve decrease of glandular secretion, affecting the aqueous layer and mucin layer; disturbing the stabilization of tear lipid layer and decreasing the lipid secretory volume; inducing the inflammatory reaction which damages the conjunctival goblet cells, eyelid glands, conjunctiva and cornea; reducing the degree of corneal sensation, the reduction of afferent nerve impulse, and tear production. Unnecessary drugs application in multiple systemic or topical use of drugs around the eye should be avoided. If the diagnosis of drug-induced dry eye was confirmed, the above-mentioned drugs should be withdrawn or replace the drugs which those having a low level of adverse drug reactions.

**【Key words】** Drug toxicity; Dry eye syndromes

干眼症是眼科常见病和多发病, 是由多因素导致的泪膜和眼表功能失调, 主要临床表现为眼部干涩、烧灼感、异物感、眼痒、眼红、畏光、视物模糊等, 可致眼表潜在损伤<sup>[1-2]</sup>。引起干眼症的原因包括药物、眼表炎性反应、环境因素等, 其中因药物引起的干眼症被称为药源性干眼症<sup>[2]</sup>, 许多全身用药及眼部用药都被证明可引起干眼症<sup>[3-4]</sup>。为提高对该病的认识和诊治水平, 本文就药源性干眼症的发生发展机制及其防治研究进展进行简要综述。

### 1 泪膜结构及干眼症分类

泪膜包括 3 层: 外层的脂质层、中间的水样液层

和内层的黏蛋白层。脂质层由睑板腺分泌, 睑板腺含有雌激素和雄激素受体, 对睑板腺功能起主要的调节作用。脂质层的主要作用为稳定泪膜, 减少泪液蒸发。水样液层由主泪腺及副泪腺分泌, 是泪膜的主要构成成分。黏蛋白层由眼表结膜及角膜细胞等分泌, 是水样液层与眼表的过渡, 保证水液均匀附着于眼表。泪膜的任何一层出现异常都会导致干眼症。中华医学会眼科学分会角膜病学组制订的《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》<sup>[5]</sup>指出, 干眼包括 5 种: (1) 水液缺乏型干眼: 由水液层生成不足或质量异常如 Sjogren 综合征和全身性因素如自身免疫

性疾病、感染及药物毒性等引起；(2)蒸发过强型干眼：由脂质层质或量异常致泪膜蒸发增加，如睑板腺功能障碍及睑缘炎等引起；(3)黏蛋白缺乏型干眼：为眼表上皮细胞功能异常，常因药物毒性及角膜缘功能障碍等引起；(4)泪液动力学异常型干眼：为泪液动力学异常，如瞬目异常、泪液排出延缓等引起；(5)混合型干眼：由以上 2 种或多种原因引起。

## 2 药源性干眼症的发生机制及致病药物

### 2.1 发生机制

**2.1.1 抗胆碱能作用** 抗胆碱能药物能导致腺体分泌减少，影响水样液层和黏蛋白层分泌<sup>[6]</sup>，可用于制作干眼症动物模型。抗胆碱能药物的抗胆碱能作用被认为是全身用药引起药源性干眼症主要的机制，大部分全身用非激素类药物引起的干眼症与此机制有关。

**2.1.2 干扰泪膜脂质层** 雌激素、异维 A 酸等可以导致睑板腺萎缩，引起脂质分泌量减少、泪膜不稳定，进而引起干眼症。滴眼液常用的防腐剂—苯扎氯铵具有特殊的理化特性，能直接破坏泪膜脂质层，使泪液过度蒸发，促发干眼症，此类药物也曾被用于制作干眼症动物模型<sup>[7]</sup>。

**2.1.3 炎性反应** 炎性反应可损伤结膜杯状细胞、眼睑腺体、包括结膜及角膜在内的眼表以及泪膜的某些成分<sup>[3]</sup>，局部用药诱发炎性反应是药源性干眼症最常见的原因之一，也被认为是滴眼液引发干眼症的主要机制<sup>[3]</sup>。

**2.1.4 其他** 有些药物如神经毒素类、表面麻醉药等会导致角膜感觉程度降低，从而减少反射性神经传入冲动，引起泪液生成减少<sup>[8]</sup>。此外，上述药物还可以引起瞬目减少，导致泪膜形成不良，也会造成干眼症<sup>[8]</sup>。

### 2.2 致病药物

#### 2.2.1 全身用药

**2.2.2.1 抗胆碱能药物** (1)抗抑郁药：普通抗抑郁药均具有类似抗胆碱能药阿托品的环形结构，发挥拟抗蕈毒碱作用。除干眼症外，抗抑郁药还能导致便秘、口干。有研究表明抗抑郁药可增加发生干眼症的风险<sup>[9]</sup>。抗抑郁药种类多，抗胆碱能作用强度有差异。(2)抗精神病药物：抗精神病药物能引起自主神经和锥体外系副作用(extrapyramidal side effects, EPS)。自主神经不良反应可直接导致干眼症，若锥体外系出现不良反应时，需给予抗胆碱能药，可加重干眼症<sup>[10]</sup>。有研究表明，典型和非典型抗精神病药物致口干及便秘等不良反应发生率差异

无统计学意义<sup>[11-12]</sup>，尚未见致干眼症发生率有差异的报道。有研究显示典型抗精神病药较非典型抗精神病药更易引起 EPS，EPS 症状越重，使用抗胆碱能药的需求越大<sup>[13]</sup>，导致发生药源性干眼症的可能性增大。(3)抗组胺药—H<sub>1</sub> 受体拮抗剂和减充血剂，通常用于治疗过敏性鼻炎及过敏性结膜炎，如依美斯汀、萘甲唑啉、呋麻等。用药途径包括口服和局部使用。抗组胺药对外周 M 受体具有抗蕈毒碱作用，可减少泪腺水液分泌，减少结膜杯状细胞黏蛋白分泌；减充血剂通过引起血管收缩改变泪腺血流，引起泪腺分泌泪液减少<sup>[14]</sup>。(4)治疗膀胱过度活跃症的抗胆碱能药物：通过阻断膀胱 M 受体，解除膀胱痉挛，缓解膀胱过度活跃症状如尿频、尿急、尿失禁等<sup>[15]</sup>。有文献报道，此类药物如奥西布宁(oxbutynin)、托特罗定(tolterodine)、佛斯特罗定(fsoterodine)和索利那新(solifenacin)等都可引起干眼症<sup>[16]</sup>。(5)其他抗胆碱能药物：抗焦虑药、H<sub>2</sub> 受体阻滞剂、胃动力药及治疗慢性阻塞性肺疾病的抗胆碱能气雾剂等都被报道能引起眼干和/或口干<sup>[16]</sup>。

**2.2.1.2 激素类药物** 雄激素缺乏可致睑板和泪腺产生泪液前体的质量降低，减少泪液周转率，提高泪液渗透压，延长眼表面暴露于微生物和碎屑的时间<sup>[17]</sup>。而眼表高渗透压可刺激泪腺和/或眼表上皮细胞合成和分泌促炎性反应细胞因子，激活炎性反应过程并影响下游神经功能，扰乱泪腺的反馈机制，进一步阻碍泪液的产生和清除<sup>[18]</sup>。已有研究证明系统性抗雄激素治疗可导致泪膜稳定性下降，睑板腺功能失调，加重角结膜着染<sup>[17-18]</sup>。绝经期女性接受激素替代治疗有可能发生干眼症，单纯接受雌激素者较接受雌激素和孕激素联合治疗者干眼症的发生率更高<sup>[17]</sup>。其机制可能与雌激素具有刺激睑板腺、眼表上皮细胞及泪腺炎性反应，并能通过抑制卵巢雄激素生成间接抑制泪腺功能，雌激素和孕激素可抵消雄激素作用有关<sup>[17-18]</sup>。

**2.2.1.3 其他** 异维 A 酸通常用于治疗痤疮，有文献报道口服异维 A 酸可引起干眼症，其原因可能是该药能使睑板腺萎缩、脂质分泌减少、泪膜不稳定，且这种作用呈剂量相关性<sup>[13,19]</sup>。化疗药物如甲氨蝶呤、白消安、丝裂霉素 C、表皮生长因子受体抑制剂等都可能引起泪膜改变，但该改变是药物不良反应还是肿瘤细胞侵犯泪腺所致目前尚无定论<sup>[16]</sup>。此外，某些抗病毒药物如阿昔洛韦，抗疟疾药物如氯喹、羟化氯喹，抗风湿药物如阿司匹林、布洛芬，螯合剂如甲氧沙林等，也都被报道能引起干眼症<sup>[3]</sup>。

**2.2.2 局部用药** 眼周及眼局部用药也可以导致干眼症的发生,其原因可能与滴眼液浓度过高、使用频率过快、滴眼液含防腐剂有关,还可能与药物干扰眼表及眼睑神经支配,改变瞬目质和量有关<sup>[3]</sup>。有研究表明,使用滴眼液的数量和频率与眼表疾病及干眼症的发生呈明显正相关<sup>[8]</sup>。

**2.2.2.1 滴眼液** 含或不含防腐剂的滴眼液都有可能引起干眼症。已知可引起药源性干眼症的滴眼液包括抗青光眼类( $\beta$ 受体阻滞剂、肾上腺素激动剂、碳酸酐酶抑制剂、类胆碱药物及前列腺素类滴眼液)、抗过敏类(如依美斯汀滴眼液、奥洛他定滴眼液)、抗病毒类(如阿昔洛韦滴眼液、碘苷滴眼液)、局部减充血剂(如萘甲唑啉滴眼液、四氢唑啉滴眼液)、缩瞳或散瞳药(如达哌唑滴眼液、托比卡胺滴眼液)、睫状肌麻痹剂(如环喷托酯滴眼液、阿托品滴眼液)、表面麻醉药及眼用非甾体消炎药(如丙美卡因滴眼液)。药物所致的角结膜和睑缘的炎症反应被认为是滴眼液引发干眼症的主要机制,但具体机制尚不清楚,推测可能与药物干扰结膜杯状细胞、眼睑腺体、包括结膜及角膜在内的眼表及干扰泪膜某些成分有关<sup>[3]</sup>。

苯扎氯铵(benzalkonium chloride)是一种常用的滴眼液防腐剂,广泛用于抗菌类、抗炎类、抗过敏类、抗青光眼类滴眼液及人工泪液。苯扎氯铵除能干扰脂质层、增加泪液蒸发外,还能破坏杯状细胞,引发眼表炎症反应,高渗透压条件下可增加细胞毒性效应<sup>[20]</sup>。苯扎氯铵可导致泪膜高渗和不稳定,引发干眼症,泪膜高渗又加重自身细胞毒作用,加重干眼程度,导致恶性循环<sup>[20]</sup>。苯扎氯铵被认为是接受长期治疗的青光眼患者发生干眼症的最重要因素<sup>[4]</sup>。已有研究者建议使用不含防腐剂的滴眼液以避免上述问题<sup>[21]</sup>,并已得到实验证实<sup>[22-23]</sup>。

**2.2.2.2 肉毒素** 局部注射肉毒杆菌(botulinum toxin)治疗眼睑痉挛或用于眼睑整形手术可导致干眼症<sup>[24-25]</sup>,这可能与肉毒杆菌的神经毒素对眼轮匝肌的神经阻滞作用有关,可导致瞬目机制异常、眼睑闭合不全、眼睑外翻,引起眼表干燥<sup>[26]</sup>。有研究者将肉毒杆菌直接注射至泪腺以治疗泪道阻塞所致的溢泪症状,其机制可能与肉毒杆菌可以阻断副交感神经纤维释放乙酰胆碱有关<sup>[27]</sup>。

### 3 药源性干眼症的诊断和鉴别诊断

中华医学会眼科分会角膜病学组制订的《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》<sup>[5]</sup>指出,干眼症的诊断主要依据患者病史、症状及临床检查。干眼症的

主要临床症状为眼部干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感及视力波动等。临床检查项目包括泪膜破裂时间、Schirmer 试验及角膜荧光染色等。

若患者既往无干眼症病史,全身或局部用药后出现干眼症状,同时可以排除眼部其他相关疾病,如虹膜睫状体炎、角结膜炎、青光眼等,则可以诊断为药源性干眼症。若调整用药,规避使用已知的致干眼症药物后,患者症状明显好转,则可明确诊断为药源性干眼症。

## 4 药源性干眼症的预防、监测及治疗

### 4.1 预防及监测

预防药源性干眼症应改变不良用眼习惯,尽量减少视频终端使用时间,减少眼部化妆,缩短佩戴角膜接触镜时间,或改为佩戴含水量高的角膜接触镜,保证充足睡眠,补充多种维生素及戒除烟酒等。避免不规范用药<sup>[3, 28]</sup>,药物间相互作用可直接导致干眼症或加重原有干眼症状<sup>[3]</sup>。避免不必要的全身或局部用药,避免多重用药。若必须使用,需遵专业医师医嘱,切勿自行用药。使用可能导致干眼症的药物期间应定期到眼科检查,必要时行泪膜破裂时间及 Schirmer 试验等,对眼表状态进行评估。

### 4.2 治疗

一旦明确是药源性干眼症,首先应停用致病药物;若因原发疾病必须用药,应调整为致干眼症不良反应程度较低的药物<sup>[5]</sup>。其次,可给予不含防腐剂或含低度防腐剂的人工泪液,若病情严重,可根据情况局部给予抗生素、非甾体消炎药、激素或免疫抑制剂等<sup>[5, 28]</sup>。在不明原因的情况下,不宜长时间给予人工泪液以缓解症状,因为干眼的始动因素未去除,部分人工泪液可能加重干眼症<sup>[3, 28]</sup>。

## 5 结语

药物可通过多种途径导致药源性干眼症,长期或同时使用多种药物可提高发生干眼症的概率。药源性干眼症早期症状轻微,停药或调整用药后可得到缓解,不重视或不合理治疗可能导致严重的眼表损害,甚至影响视力。临床医生在开具药物时应尽量避免长期或联合使用可导致干眼症的药物。患者用药过程中一旦出现干眼症状,应及时就医调整治疗方案,必要时请眼科专家会诊,采取有效措施进行干预,避免或减轻药物不良反应对患者的损害。

利益冲突 无

### 参考文献

- [1] Su JZ, Cai ZG, Yu GY. Microvascular autologous submandibular gland transplantation in severe cases of keratoconjunctivitis sicca [J]. Maxillofac Plast Reconstr Surg, 2015, 37(1): 5. DOI: 10.

- 1186/s40902-015-0006-4.
- [ 2 ] Hessen M, Akpek EK. Dry eye: an inflammatory ocular disease [ J ]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2014, 9( 2 ): 240-250.
- [ 3 ] Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye[ J ]. *J Ophthalmol*, 2012. 2012; 285851. DOI:10.1155/2012/285851.
- [ 4 ] Aptel F, Labbe A, Baudouin C, et al. Glaucoma medications, preservatives and the ocular surface[ J ]. *J Fr Ophtalmol*, 2014, 37( 9 ): 728-736. DOI:10.1016/j.jfo.2014.06.005.
- [ 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.01.020.
- The Corneal Disease Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association Expert. Consensus of Dry Eye Clinical Diagnosis and Treatment of Expert Consensus. ( 2013 ) [ J ]. *Chin J Ophthalmol*, 2013, 49( 1 ): 73-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.01.020.
- [ 6 ] Chen Y, Chauhan SK, Lee HS, et al. Effect of desiccating environmental stress versus systemic muscarinic AChR blockade on dry eye immunopathogenesis[ J ]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54( 4 ): 2457-2464. DOI: 10.1167/iovs.12-11121.
- [ 7 ] Zhang Z, Yang WZ, Zhu ZZ, et al. Therapeutic effects of topical doxycycline in a benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model[ J ]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55( 5 ): 2963-2974. DOI:10.1167/iovs.13-13577.
- [ 8 ] Costa VP, Marcon IM, Galvão Filho RP, et al. The prevalence of ocular surface complaints in Brazilian patients with glaucoma or ocular hypertension[ J ]. *Arq Bras Oftalmol*, 2013, 76( 4 ): 221-225.
- [ 9 ] Mrugacz M, Ostrowska L, Łazarczyk-Kirejczyk J, et al. Dry eye disease in patients treated with antidepressants[ J ]. *Klin Oczna*, 2013, 115( 2 ): 111-114.
- [ 10 ] Ceylan E, Ozer MD, Yilmaz YC, et al. The ocular surface side effects of an anti-psychotic drug, clozapine[ J ]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2015, 35( 1 ): 62-66. DOI: 10.3109/15569527.2015.1018387.
- [ 11 ] Ozbilen M, Adams CE, Marley J. Anticholinergic effects of oral antipsychotic drugs of typicals versus atypicals over medium- and long-term: systematic review and meta-analysis[ J ]. *Curr Med Chem*, 2012, 19( 30 ): 5214-5218.
- [ 12 ] Princelle A, Hue V, Pruvost I, et al. Systemic adverse effects of topical ocular instillation of atropine in two children[ J ]. *Arch Pediatr*, 2013, 20( 4 ): 391-394. DOI: 10.1016/j.arcped.2013.01.012.
- [ 13 ] Rybakowski JK, Vansteelandt K, Remlinger-Molenda A, et al. Extrapyramidal symptoms during treatment of first schizophrenia episode: results from EUFEST[ J ]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24( 9 ): 1500-1505. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.07.001.
- [ 14 ] Askeroglu U, Alleyne B, Guyuron B. Pharmaceutical and herbal products that may contribute to dry eyes[ J ]. *Plast Reconstr Surg*, 2013, 131( 1 ): 159-167. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318272a00e.
- [ 15 ] Truzzi JC. Overactive Bladder Syndrome, Detrusor Overactivity and the Botulinum Toxin[ J ]. *Rev Recent Clin Trials*, 2015, 10( 2 ): 128-134.
- [ 16 ] Wong J, Lan W, Ong LM, et al. Non-hormonal systemic medications and dry eye[ J ]. *Ocul Surf*, 2011, 9( 4 ): 212-226.
- [ 17 ] Schirra F, Seitz B, Knop N, et al. Sex hormones and dry eye[ J ]. *Ophthalmologie*, 2009, 106( 11 ): 988-994. DOI: 10.1007/s00347-009-2005-2.
- [ 18 ] Versura P, Giannaccare G, Campos EC. Sex-steroid imbalance in females and dry eye[ J ]. *Curr Eye Res*, 2015, 40( 2 ): 162-175. DOI: 10.3109/02713683.2014.966847.
- [ 19 ] Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, et al. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration[ J ]. *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19( 2 ): 196-200.
- [ 20 ] Clouzeau C, Godefroy D, Riancho L, et al. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro[ J ]. *Mol Vis*, 2012, 18: 851-863.
- [ 21 ] Steven P, Cursiefen C. Glaucoma and dry eye. Current concepts and future perspectives[ J ]. *Ophthalmologie*, 2013, 110( 12 ): 1155-1159. DOI: 10.1007/s00347-012-2675-z.
- [ 22 ] Giménez-Gómez R, Garcia-Catalan MR, Gallardo-Galera JM. Tear clearance and ocular symptoms in patients treated with preservative-free prostaglandins[ J ]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2013, 88( 3 ): 88-91. DOI: 10.1016/j.oftal.2012.06.003.
- [ 23 ] Goldberg I, Graham SL, Crowston JG, et al. Clinical audit examining the impact of benzalkonium chloride-free anti-glaucoma medications on patients with symptoms of ocular surface disease[ J ]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2015, 43( 3 ): 214-220. DOI: 10.1111/ceo.12431.
- [ 24 ] Mack WP. Complications in periocular rejuvenation[ J ]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2010, 18( 3 ): 435-456. DOI: 10.1016/j.fsc.2010.05.002.
- [ 25 ] Kocabeyoglu S, Sekeroglu HT, Mocan MC, et al. Ocular surface alterations in blepharospasm patients treated with botulinum toxin A injection[ J ]. *Eur J Ophthalmol*, 2014, 24( 6 ): 830-834. DOI: 10.5301/ejo.5000482.
- [ 26 ] Ozgur OK, Murariu D, Parsa AA, et al. Dry eye syndrome due to botulinum toxin type-A injection: guideline for prevention[ J ]. *Hawaii J Med Public Health*, 2012, 71( 5 ): 120-123.
- [ 27 ] Ziahosseini K, Al-Abbadi Z, Malhotra R. Botulinum toxin injection for the treatment of epiphora in lacrimal outflow obstruction [ J ]. *Eye ( Lond )*, 2015, 29( 5 ): 656-661. DOI: 10.1038/eye.
- [ 28 ] McDonald M, Patel DA, Keith MS, et al. Economic and Humanistic Burden of Dry Eye Disease in Europe, North America, and Asia: A Systematic Literature Review[ J ]. *Ocul Surf*, 2015, pii: S1542-0124( 15 )00204-9. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.11.002.

( 收稿日期:2015-06-29 )

( 本文编辑:李菁锦 )