

# 不规范的药物应用对眼表组织损害的临床分析

王燕, 陈华洁, 朱力, 吴磊, 武容

作者单位: (200040) 中国上海市, 复旦大学附属华东医院眼科  
作者简介: 王燕, 毕业于上海第一医科大学, 主任医师, 研究方向: 眼表疾病的诊治。

通讯作者: 王燕. [w.y.2006@hotmail.com](mailto:w.y.2006@hotmail.com)

收稿日期: 2014-10-27 修回日期: 2015-09-09

## Clinical analysis of the corneal epithelial damage by non-standard drug application

Yan Wang, Hua - Jie Chen, Li Zhu, Lei Wu, Rong Wu

Department of Ophthalmology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

**Correspondence to:** Yan Wang. Department of Ophthalmology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China. [w.y.2006@hotmail.com](mailto:w.y.2006@hotmail.com)

Received: 2014-10-27 Accepted: 2015-09-09

### Abstract

• **AIM:** To investigate drug toxic corneal epithelial damage due to non-standard drug application and to propose treatment principles.

• **METHODS:** A retrospective analysis on 58 eyes of 31 patients with drug toxic keratopathy was processed. The types, the frequencies and application periods, and the clinical manifestations of keratopathy were categorized. For those diagnosed, all drops were stopped, instead, low-cornea-toxic and preservative-free drops were used. The treatment results were followed.

• **RESULTS:** Data indicated that drug toxic keratopathy included punctate, false dendritic, diffuse keratitis and stromal infiltration. All patients presented the history of the frequent and long-term using of multiple eye drops. For all 58 eyes, the average drops type was  $3.60 \pm 0.74$ , the average frequency and period of drop application was  $12.08 \pm 2.12$  times per day, and  $25.58 \pm 11.41$  d, and the average treatment period was 29.5d. After treatment, 54 eyes (93.10%) were recovered and 4 eyes (6.90%) improved.

• **CONCLUSION:** Drug toxic keratopathy has close relationship with the variety drug types, frequency and period of drops application. Correct diagnoses and standardized drug treatment are essential to reduce or prevent the occurrence of drug toxic keratopathy.

• **KEYWORDS:** drug toxicity; keratopathy

**Citation:** Wang Y, Chen HJ, Zhu L, et al. Clinical analysis of the corneal epithelial damage by non-standard drug application. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(10):1830-1832

### 摘要

**目的:** 对不规范的眼部药物应用引起的眼表组织损害进行临床分析, 并提出治疗原则。

**方法:** 回顾性分析 31 例 58 眼患者药物毒性角膜病变病因, 对使用药物的种类、频率、周期, 以及角膜病变的临床表现作分类统计, 对明确诊断者, 停用原有滴眼药物, 使用低角膜毒性药物及无防腐剂的滴眼液, 观察治疗效果。

**结果:** 数据表明, 药物毒性角膜病变有点状、假性树枝状、弥漫性角膜炎和角膜基质浸润。患者均有多种药物的频繁、长期使用史。患者 58 眼的平均用药种类为  $3.60 \pm 0.74$ , 平均用药频率  $12.08 \pm 2.12$  次/d, 平均用药时间  $25.58 \pm 11.41$  d。治疗时间平均为 29.5d。治愈 54 眼, 治愈率为 93.10%, 好转 4 眼, 占 6.90%。

**结论:** 药物毒性角膜病变与药物的种类、用药物的频率、使用的时间周期有明显的关系, 明确诊断、规范医疗用药以减少和避免药物毒性角膜病变的发生是至关重要的。

**关键词:** 药物毒性; 角膜病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.10.46

**引用:** 王燕, 陈华洁, 朱力, 等. 不规范的药物应用对眼表组织损害的临床分析. 国际眼科杂志 2015;15(10):1830-1832

### 0 引言

随着临床医生对干眼症诊断和眼部局部过度用药引起不良反应的认识, 眼表疾病的治疗效果逐渐有所提高。但由于临床疾病的多样化, 误诊和不规范的药物应用对眼表组织的损害临床上还是时常发生, 严重者可导致视功能减退, 应引起高度重视, 并有必要进行进一步的临床总结和分析, 减少此类疾病的发生。现将我院 2011-10/2014-04 随访治疗的 31 例 58 眼患者进行总结和分析, 报告如下。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取我院 2011-10/2014-04 药物毒性角膜病变患者 31 例 58 眼, 其中 16 眼为原发病毒性角膜炎 (其中 3 眼为带状疱疹性角膜炎), 10 眼急性或亚急性结膜炎, 8 眼过敏性结膜炎, 2 眼葡萄膜炎, 22 眼干眼症 (其中伴有免疫性疾病者 6 眼)。31 例 58 眼患者中, 男 14 例 26 眼, 女 17 例 32 眼, 年龄 25~86 岁。临床体征: 行裂隙灯检查和荧光素染色检查后, 点状角膜病变 38 眼, 丝状角膜病变 3 眼, 弥漫性角膜病变 13 眼, 弥漫性角膜病变加角膜基质水肿 2 眼, 树枝状角膜病变 2 眼。

### 1.2 方法

**1.2.1 患者发病时间和用药情况** 对患者发病时间和局部用药情况进行统计, 发病时间包括病情反复发作者。局部用药的情况包括用药种类、使用频率、周期。

**1.2.2 治疗方法** 首先明确诊断, 进行角膜的荧光素染色检查、泪膜破裂时间及泪液分泌时间的检查, 明确诊断后

表 1 眼表损害与药物种类、药物使用时间、频率的关系

角膜病变种类	眼数	用药种类	用药频率(次/d)	用药时间(d)
点状角膜病变	38	3.26±0.44	11.52±0.56	20.55±4.11
弥漫性角膜混浊	13	4.46±0.51	13.38±1.55	38.30±15.14
角膜上皮病变基质水肿	2	4±0.00	17±2.82	33±16.97
树枝状角膜病变	2	5±0.00	16.5±2.12	37.5±10.06
丝状角膜病变	3	3±1.00	7±1.00	21.33±8.08

停用原有的局部药物,使用不含防腐剂人工泪液(羧甲基纤维素眼液)和角膜营养剂(小牛血清蛋白提取物眼凝胶或重组人表皮生长因子眼液),眼表局部反应明显时可使用少量糖皮质激素滴眼液(10g/L 氟米龙 qd ~ bid),随访时间 1 ~ 12mo。

疗效评估:在裂隙灯下进行角膜荧光素染色,病情治愈标准为角膜荧光素染色(-);病情好转为在原发病的基础上好转,但仍有少量的角膜荧光素点状染色为(±);未愈为角膜病变未见明显转归为(+).

## 2 结果

**2.1 患者发病时间和用药结果统计** 局部药物使用情况:均有多种药物的使用、频繁使用或用药时间过长病史。使用联合药物的种类:(1)抗菌素+抗病毒+非甾体药物;(2)抗菌素+抗病毒+促进角膜上皮生长药物+非甾体药物;(3)激素类抗菌素混合剂+激素+非甾体药物;(4)人工泪液+抗菌素+促进角膜上皮生长药物;(5)术前麻醉药物。常用滴眼液药物:氟喹诺酮类(左氧氟沙星等),氨基糖甙(妥布霉素等),抗病毒(阿昔洛韦、更昔洛韦等),非甾体药物(双氯芬酸钠),促进角膜上皮生长药物(重组人表皮生长因子衍生物滴眼液,小牛血清蛋白提取物眼凝胶),糖皮质激素(妥布霉素地塞米松滴眼液,醋酸泼尼松龙滴眼液,氟米龙等),盐酸奥布卡因眼液。

平均用药种类为 3.60±0.74,平均用药频率 12.08±2.12 次/d,平均用药时间为 25.58±11.41d。表 1 显示,角膜的损害与药物种类、药物使用时间和频率有明显的关系,药物使用时间越长、频率越高,对角膜的损害越明显。

**2.2 治疗结果** 角膜病变的治疗效果见表 2,治疗时间为 14 ~ 45(平均 29.5)d。在患者 31 例 58 眼中,治愈 54 眼(93.10%),好转 4 眼(6.90%)。

## 3 讨论

眼表疾病在眼科疾病中属于常见病、多发病,在目前干眼病的诊断及眼表疾病的规范用药日渐重视情况下,仍有诊断不明确和多种药物的使用造成眼表组织毒素损害的病例,如处理不当可造成严重后果。

药物毒性可以导致结膜慢性乳头和滤泡增生、增厚等,角膜可出现上皮点状糜烂,轻度的患者角膜感觉减退、上皮缺损及基质水肿浸润,重度患者出现角膜溃疡等<sup>[1-3]</sup>。众所周知,抗菌素眼部不规范应用可引起角膜病变。常见的引起角膜毒性的药物包括<sup>[3]</sup>:氨基糖甙类、氟喹诺酮类、氯霉素等药物,氨基糖甙类对角膜损害最明显,氟喹诺酮类治疗剂量对角膜损害小,在这类药物中以氧氟沙星和诺氟沙星毒性最大,长期应用氧氟沙星对角膜基质细胞的增殖抑制作用明显。在抗病毒药物的使用中,曾有作者研究观察发现<sup>[3-4]</sup>,阿昔洛韦(ACV)对角膜的损害与药物的浓度、药物与角膜表面作用的时间为正相关,由于阿昔洛韦抑制 HSV 主要是存在于角膜上皮细胞内,因此

表 2 角膜病变的治疗效果

角膜病变种类	眼数	治愈	好转	无效
点状角膜病变	38	35	3	0
弥漫性角膜混浊	13	12	1	0
角膜上皮病变基质水肿	2	2	0	0
树枝状角膜病变	2	2	0	0
丝状角膜病变	3	3	0	0
合计	58	54	4	0

ACV 需要通过渗透进入宿主细胞角膜细胞才能发挥抗病毒作用。因此 ACV 抗病毒的同时也对宿主细胞造成损害。应用 ACV 治疗 10d,对侵袭角膜的 HSV 抑制率可达约 90%,延长用药时间并不能显著提高药效。基于以上药物原理,我们可以理解本组患者 26 眼结膜角膜炎治疗中给予药物种类过多,持续使用时间过长,治疗中角膜病变反复或加重,仍加强抗病毒药物的使用,进一步出现角膜药物毒性反应。临床上出现结膜充血明显,角膜点状脱落、弥漫性浸润、假树枝角膜病变,甚至角膜基质水肿,严重影响视力。

在临床上眼的局部药物制剂中大部分存在防腐剂,它在保护药物稳定性的同时也可影响泪膜的功能<sup>[3,5-6]</sup>。其对眼表作用机制为<sup>[7]</sup>:破坏角膜上皮微绒毛,使泪液的稳定性降低,对脂质有类去污剂的作用,使泪液增发加速,减少结膜杯状细胞的密度,间接破坏泪膜稳定性,降低角膜细胞的生长和活力,使角膜上皮屏障受损及导致眼表炎症反应。目前常用的眼用防腐剂苯扎氯铵对眼表的毒性相对较大,引起角膜炎等眼部体征的百分率与无防腐剂的眼液相比明显增加<sup>[5]</sup>。而多种药物的使用、频繁的滴眼,必然导致作用在眼表的防腐剂浓度、种类的累加,引起角膜毒性的累加。

干眼症的发病是由泪液分泌不足、泪液增发过多及免疫疾病等多种原因引起,可引起泪膜不稳定、潜在眼表损害,伴随泪液渗透压升高和眼表炎症反应<sup>[8]</sup>。由于干眼症角膜结膜损害与病毒性角膜结膜炎临床上诊断不明确、干眼症的误诊,同时抗病毒药物的使用和防腐剂的叠加作用,更加破坏角膜泪膜的功能,加重眼表炎症反应。

滴眼液是眼科疾病的常用药物,使用不当出现眼表毒性作用,最为重要的是早期明确诊断和合理治疗原发病,避免盲目地多种药物的使用,减少用药次数和持续时间。尤其在病毒性角膜炎的患者,角膜炎治疗时间过长,病程中病情好转后再次反复或加重时,要多考虑可能有药物毒性引起角膜病变。一旦明确药物毒性角膜病变,治疗措施是立即停止使用的药物,给予无防腐剂的人工泪液,使用促进角膜上皮修复的药物,对于眼表组织反应严重的患者,可少量加用糖皮质激素控制炎症<sup>[6-8]</sup>。药物毒性角膜病变治疗时间长,角膜恢复正常缓慢。另外许多患者来时

已有长时间的用药史,因此治疗的同时,密切观察是必要的。临床眼表疾病是多样化的,有时是非常复杂的,临床诊断明确的同时,规范性用药至关重要。

#### 参考文献

1 Rubino P, Orsomni JG, Rampini A, et al. Over-treated corner abscess may be toxic keratopathy. *Case Rep Ophthalmol* 2010;1(1):20-23  
2 Mari Cotino JF, Suriano MM, De La Cruz Aguilo RI, et al. Central toxic keratopathy: a clinical case series. *Br J Ophthalmol* 2013;97(6):701-703  
3 张婧,卢艳.眼科局部用药的毒性反应. *国际眼科杂志* 2006;6(6):1409-1411

4 Rahman MQI, Tejwani DI. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *Br J Ophthalmol* 2006;90(2):139-141  
5 陈祖基.滴眼液中防腐剂的利弊及其使用对策. *中华实验眼科杂志* 2013;31(11):1003-1005  
6 梁勇,董新玲.布林佐胺联合噻吗心安治疗开角型青光眼的临床研究. *中国现代应用药学* 2010;27(S1):1241-1244  
7 吴伟,何梅凤,马淑媚.滴眼液的潜在风险及合理使用探讨. *中国实用医药* 2010;5(26):50-51  
8 丛晨阳,毕宏生,温莹.干眼症发病机制和治疗方法的研究进展. *国际眼科杂志* 2012;12(3):464-467

## 儿童视力与眼病早期筛查干预技术培训班将在海口举行

由全国儿童弱视斜视防治中心、北京大学第一医院小儿眼科主办,海南省眼科医院承办的《儿童视力与眼病早期筛查干预技术学习班》培训班,将于2015年12月11日至13日在海口太阳城大酒店召开。培训班邀请了国内多位著名小儿眼科专家,针对儿童视觉发育研究最新进展,各种发育期眼病的诊断和治疗,包括光学矫正、手术治疗以及视觉保健的最新技术,小儿眼科最新理论及热点问题等进行学术讲座。

#### 会议咨询:

北京大学第一医院小儿眼科 李莹莹:15313349887 曹奕雯:13167597087

海南省眼科医院 余杨:13637582811

#### 报名方式:

1、关注"tongdfcom"微信公众账号,根据指引填写个人信息进行报名。

2、发邮件至 [xeyk@vip.163.com](mailto:xeyk@vip.163.com) 索要会议日程及报名回执单。

北京大学第一医院小儿眼科

全国儿童弱视斜视防治中心

海南省眼科医院(中山大学中山眼科中心海口分部)

2015年8月18日