

## 睑板腺功能障碍的治疗及其进展

余婷 综述 洪晶 审校

100191 北京大学第三医院眼科

通信作者:洪晶, Email: hongjing1964@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.02.015

**【摘要】** 睑板腺功能障碍(MGD)是临床上常见的眼表疾病之一,其发病机制、诊断及治疗一直是多年来临床研究的热点和难点。MGD 的传统物理治疗方法包括睑缘清洁、眼局部热敷及眼睑按摩,传统药物治疗方法包括人工泪液、局部或全身运用抗炎药物或抗生素。然而,以上每种治疗方法均有不足,作用短暂且效果有限。随着人们对 MGD 研究的深入,各种新型治疗方法应运而生,如热脉冲系统、强脉冲光、睑板腺针刺疏通等物理治疗及 N-乙酰半胱氨酸、 $\omega$ -3 必需脂肪酸、性激素等药物治疗。本文就目前临床常用及研究较热门的治疗方法进行综述,旨在帮助临床医师合理选择治疗方案,并为进一步研究提供参考。

**【关键词】** 睑板腺功能障碍; 物理治疗; 药物治疗; 新型治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81650027)

**Current and emerging treatment options for meibomian gland dysfunction** Yu Ting, Hong Jing

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing1964@sina.com

**【Abstract】** Meibomian gland dysfunction (MGD) is one of the common ocular surface diseases in clinics. The pathogenesis, diagnosis and treatment of MGD have been the clinical research focus and challenge over the years. The traditional physical treatments for MGD consist of lid hygiene, warm compress and massage. The traditional medical treatments for MGD consist of artificial tears, topical and systemic anti-inflammatory agents and antibiotics. However, each treatment above has its deficiency because of transient and limited curative effects. With people's further acknowledgement of MGD, different kinds of treatment options have emerged. The emerging physical treatments include the LipiFlow thermal pulsation system, intense pulsed light, intraductal meibomian gland probing. The emerging medical treatments include N-acetyl-cysteine, omega-3 essential fatty acids and hormone. This review focused on wide-used and current emerging treatment options above, aiming to help clinicians to select appropriate treatments and provide reference for further study on MGD.

**【Key words】** Meibomian gland dysfunction; Physical treatment; Medical treatment; Emerging treatment

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81650027)

睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)是一种慢性、弥漫性睑板腺病变,是蒸发过强型干眼的主要原因,在世界部分地区,甚至高达 70% 的人口受到影响<sup>[1]</sup>,在亚洲,有 50.0% ~ 62.5% 的干眼患者被诊断为 MGD<sup>[2]</sup>。MGD 主要以睑板腺终末导管的阻塞和/或睑脂分泌的质或量改变为病理特征,临床上常表现为泪膜稳定性改变、眼部刺激症状、眼表炎症,甚至角结膜病变<sup>[2]</sup>。MGD 的主要病理生理改变包括睑板腺终末导管及开口的过度角化、睑脂黏滞度增加、睑板腺阻塞及腺泡萎缩;其临床表现与干眼类似,如眼干、眼痒、烧灼感、异物感、视物模糊及视力波动等,常无特异性,因此客观体征对确诊尤为重要,其体征主要包括睑缘形态的变化、睑板腺分泌异常及睑板腺缺失。临床上可按症状及体征的严重程度将 MGD

分为 4 级<sup>[3]</sup>。临床上治疗 MGD 主要通过增强睑板腺分泌功能、改善睑脂质量、提高泪膜稳定性等减轻症状,改善体征。1 级 MGD 采取健康教育及物理疗法;2 级 MGD 需在健康教育和物理疗法的基础上增加局部人工泪液和眼表润滑剂、局部应用抗生素;3 级 MGD 需在 2 级 MGD 治疗的基础上加用局部糖皮质激素、全身抗生素、口服促进脂质代谢的药物等;4 级 MGD 患者需要在 3 级治疗的基础上配合相应并发症的治疗<sup>[3]</sup>。然而,传统治疗方法存在治疗周期过长、操作繁琐、依从性差等缺点,使 MGD 疗效下降。尽管各种新型治疗方法不断出现,但仍难以达到 MGD 症状和体征的完全缓解。本文通过对临床常见的治疗方法及研究进展进行综述,旨在帮助临床医生根据患者情况,选择合理、有效的治疗方法,改善症状和体征,提高生活

质量,并为 MGD 的进一步研究提供参考。

## 1 局部物理治疗

MGD 的传统物理治疗方法主要包括睑缘清洁、眼局部热敷及眼睑按摩,是 MGD 的基础治疗方法,但由于缺乏统一的操作指导、患者依从性较差,其效果往往不理想。Yin 等<sup>[4]</sup>的研究发现,2~3 级 MGD 患者根据病情接受人工泪液、抗炎等治疗,当辅以规范化的睑缘清洁、热敷、按摩治疗后,能更大程度地改善症状和体征,结果还显示 5.0% 缺失的睑板腺可重新表达,且该结果与性别、年龄、治疗前 MGD 分期、病程、抗炎药物的使用等无关,该结果提示传统物理治疗方法对睑板腺阻塞具有治疗作用。

新型物理治疗方法主要包括热脉冲系统、强脉冲光(intense pulsed light, IPL)和睑板腺针刺疏通治疗等。

### 1.1 睑缘清洁

目前通常使用稀释的婴儿洗发液或沐浴液、低致敏性香皂或专业洗剂清洗睑缘,持续 1~2 个月,使用中应注意避免接触角膜及结膜,其目的是保持睑缘卫生,防止菌落生长,同时促使睑板腺腺口的开放,是 MGD 的基础治疗方法之一。但这些清洗剂并非眼部专用产品,清洁、除菌效果也缺少明确的临床观察结果,一旦进到眼部会引起一过性刺激。近期, Ocusoft 眼睑清洁的系列产品的问世为眼睑清洁提供了更专业的保障。在这些产品中,除普通的睑缘清洁剂外,还包括含有茶树油等治疗蠕虫性睑缘炎的产品,临床医生可根据患者病因的不同选择合适的产品。

### 1.2 眼局部热敷

眼局部热敷主要通过热毛巾、Blephasteam、EyeGiene、MGDRx 眼罩、红外线设备等增加眼睑局部温度,促进凝固睑酯融化并排出,从而达到治疗目的。健康眼表的液态油脂熔点为 28~32℃,而 MGD 患者阻塞腺体产生的睑酯质量异常,其熔点可升高至 35℃,甚至超过 40℃,因此热敷温度宜维持在约 40℃,一般每次持续 5~10 min。局部热敷可增强睑酯流动性,缓解睑板腺阻塞,从而增加睑酯分泌,提高泪膜稳定性。

不同热敷方式疗效存在差异, MGDRx 眼罩和 EyeGiene 均能改善轻中度 MGD 患者的症状和脂质层分级(lipid layer grade, LLG)、非侵入性泪膜破裂时间(noninvasive tear break-up time, NIBUT)和泪河高度等体征,但对于内外层眼睑温度的提高, MGDRx 眼罩的作用强于 EyeGiene[外眼睑:(+3.5±1.0)℃与(+2.4±0.8)℃;内眼睑:(+3.5±1.0)℃与(+2.5±0.9)℃],且 MGDRx 眼罩用户体验更佳<sup>[5]</sup>。对于阻塞性 MGD (obstructive MGD, o-MGD), MGDRx 眼罩可使内眼睑温度达到 36.8℃,外眼睑温度达到 36.7℃, EyeGiene 则对应 35.6℃和 35.6℃,而 o-MGD 患者的睑酯熔点可超过 40℃<sup>[6]</sup>,故热敷疗效受限。但在 Yeo 等<sup>[7]</sup>的研究中,单用热毛巾、Blephasteam 或 EyeGiene 治疗 MGD,泪液蒸发速率均未发现明显改善。眼局部热敷作为 MGD 的基础治疗,应与其他治疗方式配合使用,但对于病情较重或伴睑板腺阻塞的患者,热敷疗效受限。

### 1.3 眼睑按摩

眼睑按摩可促进睑板腺管内分泌物向泪膜排出,减轻腺管内瘀滞,提高泪膜稳定性。具体方法为一手向外侧牵拉外眦部以固定上下睑,另一手沿腺管走行方向,由鼻侧向颞侧轻轻按压睑板腺,一般持续 3~5 min。常与睑缘清洁、眼局部热敷等方式配合,对于开口阻塞的腺体,还应辅以腺管疏通治疗。

### 1.4 热脉冲系统 LipiFlow

睑板腺热脉冲系统 LipiFlow 主要包括一次性热脉冲激活活头(含温度、压力传感器的眼罩)和温度压力全自动控制系统 2 个部分。LipiFlow 通过物理方法从眼睑内外表面对睑板腺加热,较传统眼局部热敷效率更高,同时结合脉冲式按摩,更加有效地促进阻塞腺体的扩张及睑板腺口的开放,促进睑酯排出,使 MGD 的症状和体征得以缓解,是近年研究较热门的新型治疗方法之一。

结合国内外文献, LipiFlow 治疗 MGD 的适应证为同时具备以下 4 项:眼部有干眼症状,眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)问卷每眼总症状得分≥13 分或眼表干眼症状评估(standard patient evaluation of eye dryness, SPEED)问卷调查得分≥6 分;双眼皆为 MGD,每眼的下眼睑 15 个睑板腺腺体分泌脂质评分≤12(范围为 0~45);睑板腺照相下眼睑睑板腺缺失率≤50%;任一眼无活动性的眼表、睑缘感染或炎症反应,且 3 个月内无眼部手术史<sup>[8]</sup>。Satjawatcharaphong 等<sup>[9]</sup>研究发现,治疗前 SPEED 较高的患者治疗后 SPEED 下降更多,这可能对 LipiFlow 适用人群的选择有一定指导作用,治疗前 SPEED 得分较高的患者可能更容易取得较好的疗效。此外,该研究还显示女性 MGD 患者治疗前后脂质层厚度(lipid layer thickness, LLT)无明显改变,而男性患者治疗后 LLT 明显增加,泪膜稳定性及症状也得到更大改善,这可能与男性患者中睑酯高排出型较多,对治疗更敏感有关。

LipiFlow 治疗可使 MGD 患者的症状及体征得到明显改善,疗效常持续 6~12 个月<sup>[10-12]</sup>,但目前尚未发现 LipiView 治疗后睑板腺形态上的改变,睑板腺萎缩、缺如、弯曲等形态学未见明显变化。LipiFlow 治疗的不良事件发生率不足 5%,主要为眼睑疼痛、结膜充血、烧灼感,通常可在 2 周内自愈<sup>[13]</sup>。与传统眼局部热敷相比, LipiFlow 是否存在优势?针对这一问题, Yeo 等<sup>[7]</sup>认为 LipiFlow 对泪液蒸发速率的减低作用明显优于热毛巾、Blephasteam 或 EyeGiene(单用无效)。一组随机单盲前瞻性队列研究则证实, 12 min 的 LipiFlow 疗效与 3 个月睑缘清洁、传统热敷及按摩联用疗效相似<sup>[14]</sup>。然而在对亚洲 MGD 患者 LipiFlow 疗效的研究中, 12 min 的 LipiFlow 和持续 3 个月每日 2 次的眼睑热敷的疗效和安全性相似<sup>[15]</sup>。以上研究结果表明, LipiFlow 对 MGD 的疗效及安全性不低於传统物理治疗,但相比需长期坚持且对患者依从性有一定要求的传统物理治疗方法, LipiFlow 简单易行、疗效持久且优势显著。

### 1.5 强脉冲光 IPL

IPL 广泛运用于化妆品产业及多发性硬化、良性海绵状血管瘤、良性静脉曲张、毛细血管扩张、焰色痣、色素沉着病变等的治疗。2002 年, Kent 对 1 例红斑痤疮患者应用 IPL 治疗后,意外发现其干眼症状也得到改善,自此开启了 MGD 治疗的新

篇章。

IPL 通过对氩光灯发射光线的波长控制选择性作用不同靶组织,如血红蛋白、黑色素和水<sup>[16]</sup>,作用机制可能为:(1)产生热效应,使腺管内瘀滞的睑脂熔化并排出;(2)波长为 580 ~ 1 200 nm 的脉冲光可被血红蛋白吸收,导致睑缘扩张的微血管血栓化,抑制促炎介质的分泌及细菌生长<sup>[17]</sup>;(3)波长为 600 ~ 950 nm 的脉冲光有利于缓解炎性疼痛及神经性疼痛<sup>[18]</sup>。

Craig 等<sup>[19]</sup>分别用 MGD 患者的左右眼作自身对照,试验眼使用 IPL 治疗,对照眼使用安慰剂处理,结果发现治疗后第 45 天,82% 的试验眼 LLG 升高至少 1 个等级,65% 的试验眼 LLG 升高至少 2 个等级,LLG 的升高有助于增强睑脂流动性,提高泪膜稳定性;NIBUT 也从治疗前的 5.28 s 提高至 14.11 s, NIBUT < 10 s 与泪液蒸发速率的提高有重要的相关性, NIBUT 的提高提示 IPL 治疗可减缓 MGD 患者的泪液蒸发速率。

IPL 治疗还可缓解 MGD 患者睑缘水肿、新生血管及毛细血管扩张等体征,并改善睑脂质量及流动性,且未发现视敏度、眼压的改变,亦无其他不良事件报道<sup>[20]</sup>。然而, IPL 的治疗存在一定的局限性:首先, IPL 可靶向作用于黑色素,导致色素减退,使肤色较深的人群皮肤颜色改变明显,故不适用于 Fitzpatrick 评分高于 4 的患者;其次, IPL 有穿透上眼睑到达眼前节并造成损伤的风险,因此不能直接作用于上眼睑。

## 1.6 睑板腺针刺疏通治疗

睑板腺针刺疏通治疗由 Maskin<sup>[21]</sup>首先提出,主要用于 o-MGD 的治疗,通过机械性扩张睑板腺口及腺管,去除瘀滞的睑脂,重建睑板腺开口及中心导管,促进睑脂排除,增加泪膜稳定性,改善 o-MGD 患者的症状和体征,控制疾病进展,是 MGD 的新型治疗方法之一。睑板腺针刺疏通治疗方法为局部麻醉后,于裂隙灯显微镜下将探针由阻塞的腺口垂直于睑缘进针,进针深度约为 2 mm。

Maskin<sup>[21]</sup>研究显示,运用探针治疗后 96% (24/25) 的患者症状立即缓解,全部患者在治疗后 4 周内症状缓解。除了症状缓解外, BUT、结膜充血、睑缘新生血管等也可通过探针治疗得到改善<sup>[22]</sup>。但目前尚无研究发现探针治疗对于睑板腺缺失具有逆转作用。

睑板腺针刺疏通治疗过程中常见的不良反应是不适感及腺口出血,前者可通过睑缘局部麻醉对症治疗,后者通常可自愈。

## 2 局部药物治疗

MGD 的局部药物治疗方法主要包括人工泪液及眼表润滑剂、抗生素或抗炎药物的使用。

### 2.1 人工泪液和眼表润滑剂

MGD 患者脂质层厚度减低,泪膜稳定性下降,泪液蒸发速率加快,人工泪液和眼表润滑剂可直接补充和替代泪液,润滑眼表,是目前治疗 MGD 的一线药物。

对于轻度、轻-中度 MGD 患者,可选用不含或含弱毒性防腐剂的人工泪液,如玻璃酸钠、聚乙二醇、甲基纤维素等,当使用频率超过每日 3 ~ 4 次时,临床更青睐于不含防腐剂的人工

泪液。但由于鼻泪管引流,大部分人工泪液将在点眼后的 15 ~ 30 s 流失,导致作用时间缩短,生物利用度降低<sup>[23]</sup>。对于中度、重度 MGD 患者,则应选用黏度较高的眼膏、眼胶,或含有脂质成分的人工泪液,如羟糖甘滴眼液和卡波姆眼用凝胶是目前常用的脂质替代药物,其不良反应主要为用药后短暂的视物模糊。

羟糖甘滴眼液含体积分数 0.2% 的甘油成分,在眼表可形成亲水保护层,补充脂质层,模拟天然泪液,为角膜提供持久保护和长效润滑,能显著改善患者的角膜荧光染色,提高 BUT,同时促进角膜上皮的再生,改善自觉症状。

卡波姆眼用凝胶属于亲水凝胶,是以卡波姆为基础的含脂质成分的新型眼表润滑剂,其主要成分卡波姆由固相基质和水相分散层构成,并通过三维凝胶基质网罗水和脂质,在切变力(瞬目)和眼球运动的作用下,凝胶体的结构被破坏,黏度降低,经过休整后聚合体骨架重建,凝胶体恢复原来的黏度,释放出水分和脂质,瞬目后凝胶中的水分和脂质即可部分释放以补充泪液,有效保护角膜及结膜。此外,卡波姆还可与含阴离子的黏蛋白相互作用并结合,黏附力强,可有效延长药物的眼表停留时间<sup>[24]</sup>。国内一项针对卡波姆眼用凝胶临床疗效的研究显示,卡波姆眼用凝胶可有效改善患者的干眼症状, BUT、Shirmer 值显著延长,且随用药时间增加,上述改变更加明显,但不能改变视力和睑板腺功能<sup>[25]</sup>。Chung 等<sup>[26]</sup>进行的一组样本量为 412 例的多中心临床研究比较了已使用人工泪液治疗的干眼患者换用或加用卡波姆眼用凝胶的疗效及安全性,结果显示换药组和加药组治疗后眼表染色分级、BUT、Shirmer 试验、眼部症状均有明显改善,但加药组改善眼表染色及眼部刺激症状的效果更佳,治疗后换药组视觉症状改善率为 26.4%,加药组则为 44.2%,该研究肯定了卡波姆眼用凝胶的临床疗效,并提示卡波姆眼用凝胶与其他人工泪液联合应用疗效更佳。

传统人工泪液作用时间短,生物利用度低,眼膏或眼胶类制品可致一过性眼部不适及视物模糊,部分患者不易耐受。近年来,阳离子乳化剂作为新型人工泪液在国内外得到广泛重视。阳离子乳化剂是含阳离子的纳米级水油混合乳剂,其含有的脂质成分可补充脂质层,提高泪膜稳定性,减少泪液蒸发;阳离子还可与带负电荷的黏蛋白、角结膜细胞等通过静电相互作用牢固黏附,增大与眼表的接触面积,增强泪液弥散,延长在眼表的停留时间;此外,还可通过正负电荷的作用增强眼部吸收,提高生物利用度。

Amrane 等<sup>[27]</sup>的一组多中心随机对照临床研究比较了一种新型不含防腐剂的阳离子乳剂产品(Cationorm<sup>®</sup>)和聚乙烯醇(Refresh<sup>®</sup>,含聚维酮)治疗轻中度干眼的临床疗效,结果显示治疗后第 28 天 Cationorm<sup>®</sup>组患者的 BUT、结膜丽丝胺绿染色评分和研究者评估的总体有效性均较 Refresh<sup>®</sup>组高,而 2 个组在安全性方面差异无统计学意义。此外,该新型阳离子乳剂的渗透压较低,约为 200 mOsm/kg,具有渗透压保护和调节的功能。因此,该研究结论认为此种新型阳离子乳剂除了能够润滑眼表外,还能通过其脂质成分有效提高轻中度干眼患者的泪膜稳定性,缓解眼部症状,并具有良好的安全性和耐受性。目前,



Cationorm<sup>®</sup>已获批进入国外市场,另一种用于中重度 MGD 的阳离子乳剂 Cyclokot 尚处于临床试验阶段。

## 2.2 局部抗生素

局部抗生素主要用于睑缘涂擦,一般选用眼用凝胶或眼膏,常用药物有喹诺酮类、大环内酯类、夫西地酸、妥布霉素地塞米松等。

MGD 患者睑酯成分异常,胆固醇酯和游离脂肪酸升高,刺激金黄色葡萄球菌等细菌生长<sup>[28]</sup>,引起睑缘炎性改变,细菌产生的酯酶可使睑酯分解为游离脂肪酸等毒性介质,释放入泪液则影响泪膜稳定性,同时刺激睑缘,加重眼部不适症状,晚期可导致睑缘增厚、睑板腺萎缩及形态异常。局部应用抗生素可有效抑制 MGD 患眼病原菌的生长,减轻酯酶分解作用,甚至可有部分抗炎作用。

阿奇霉素具有良好的组织渗透性,抗菌谱广,药效持久,因此在 MGD 的治疗中一直备受青睐。Zhang 等<sup>[29]</sup>研究证明,阿奇霉素可抑制睑缘及结膜细胞中白介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-8、基质金属蛋白酶 9 等的表达,还可促进转化生长因子  $\beta$ 1 表达至正常水平,在抑制促炎因子生成的同时增加抗炎活性。局部运用阿奇霉素可减轻 MGD 患者的症状和体征,增强睑板腺分泌功能<sup>[30]</sup>,改善腺口阻塞。

## 2.3 局部抗炎药物

MGD 患者睑板腺末端导管和开口的过度角化及其他病理改变,如红斑痤疮、脂溢性皮炎等,均可导致眼表的慢性炎症<sup>[2]</sup>。对 MGD 患者的炎症因子水平进行分析,发现 IL-6、IL-8、IL-12、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 等升高<sup>[31-32]</sup>,炎症因子水平的升高可致睑缘炎症表现及刺激症状。因此,MGD 的抗炎治疗尤为重要。

目前临床常用的局部抗炎药物主要有非甾体抗炎药、糖皮质激素和免疫抑制剂。对于轻度、轻-中度 MGD 患者,可给予非甾体抗炎药局部应用;对于中度及中-重度 MGD 患者,宜首先给予糖皮质激素快速控制炎症,但糖皮质激素长期应用可增加青光眼、白内障、眼表机会性感染的风险,因此,待急性炎症控制后,应逐渐减量并换用非甾体抗炎药维持;对于重度 MGD 患者,一般选用作用较强的糖皮质激素,可适当辅以免疫抑制剂治疗。

环孢素 A 是一种高度特异的免疫调节剂,靶向作用 T 淋巴细胞,减轻睑板腺炎症反应,并调节结膜及泪腺免疫细胞的数量。与糖皮质激素相比,环孢素 A 几乎不影响眼压,对晶状体代谢的影响更小,对机体正常免疫的抑制更轻,与糖皮质激素配伍还可减少糖皮质激素用量。但环孢素 A 起效较慢,需 2 ~ 3 个月才能显效。

## 2.4 N-乙酰半胱氨酸

N-乙酰半胱氨酸 (N-acetyl-L-cysteine, NAC) 是 L-半胱氨酸的乙酰化衍生物,具有黏液溶解、抗胶原溶解及抗氧化特性,可抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 活化,调控炎症通路,减少炎症因子的生成,具有抗炎作用。NAC 的黏液溶解性及抗胶原溶解性为其在眼表疾病,尤其是在角膜疾病中的应用奠定了基础。

Akyol-Salman 等<sup>[33]</sup>研究发现,局部运用质量分数 5% NAC 对 MGD 有效且耐受性佳,5% NAC 可改善眼部症状及 TBUT、Schirmer 试验等体征。该团队另一组样本量为 20 例的前瞻性随机对照研究认为,局部 5% NAC 点眼与眼热敷联用的疗效与局部倍他米松-磺胺醋酰钠 (局部糖皮质激素-抗生素混合物) 点眼类似<sup>[34]</sup>,该研究结果提示 NAC 配合物理治疗可能取得强大的抗炎效果。

## 3 全身药物治疗

MGD 的全身药物治疗方法包括口服抗生素、 $\omega$ -3 必需脂肪酸、性激素等,可用于中重度 MGD 或合并全身皮肤炎性疾病的患者,如红斑痤疮、脂溢性皮炎等。

### 3.1 口服抗生素

治疗 MGD 的口服抗生素主要包括红霉素、阿奇霉素等大环内酯类,四环素及多西环素和米诺环素等四环素类似物。口服抗生素主要用于局部应用抗生素难以控制的重度 MGD 或合并全身炎性疾病的患者。阿奇霉素较红霉素抗菌谱更广,持续时间及生物利用度更具优势,胃肠道等不良反应更轻。

### 3.2 $\omega$ -3 必需脂肪酸

$\omega$ -3 必需脂肪酸是不饱和脂肪酸。目前对  $\omega$ -3 脂肪酸治疗 MGD 的作用机制研究不足,Erdinest 等<sup>[35]</sup>认为  $\omega$ -3 脂肪酸可抑制 NF- $\kappa$ B 活化,使炎症因子释放减少,而  $\omega$ -6 脂肪酸具有促炎作用,二者可结合同一酶的相应位点影响炎症反应通路。因此,口服  $\omega$ -3 脂肪酸还可竞争性拮抗  $\omega$ -6 脂肪酸的作用,减轻睑缘炎症。此外, $\omega$ -3 脂肪酸还可使睑板腺上皮细胞中甘油三酯含量和中性脂质囊泡数量增加 (而非溶酶体),进而改善睑酯质量,提高泪膜稳定性,减轻腺管阻塞及睑酯瘀滞,并可促进睑板腺上皮细胞分化 (而非增生)<sup>[36]</sup>。

Oleňik 等<sup>[37]</sup>的研究中,试验组患者每天口服  $\omega$ -3 脂肪酸 1.5 g,同时配合睑缘清洁和人工泪液点眼治疗,对照组则仅进行睑缘清洁和人工泪液点眼治疗,3 个月时试验组的 OSDI、TBUT、睑缘炎症、睑板腺表达及 Shirmer 试验均较对照组明显改善。该研究认为, $\omega$ -3 脂肪酸有利于提高泪膜稳定性,减轻睑缘炎症,恢复眼表动态平衡。

Malhotra 等<sup>[38]</sup>进行的一项关于  $\omega$ -3 脂肪酸治疗中度 MGD 的前瞻性队列研究得到了相似的结果。此外,试验组的对比敏感度改善优于对照组。泪膜作为屈光系统的组成部分,其破坏可致视功能多方面的改变,如视觉像差增加,导致视力和对比敏感度的下降,因此推测  $\omega$ -3 脂肪酸具有提高泪膜稳定性的作用。但 2 个组治疗前后 Shirmer 试验的改变率比较,差异无统计学意义,其原因可能是 MGD 大部分表现为蒸发过强性干眼,而蒸发过强性干眼对  $\omega$ -3 脂肪酸敏感度有限 (表现为 TBUT 提高,Shirmer 值无改变),水液不足性干眼则对  $\omega$ -3 脂肪酸更为敏感 (表现为 TBUT 和 Shirmer 值均提高)。

### 3.3 性激素

泪腺和睑板腺是雄激素作用的靶器官,可调节泪腺和睑板腺基因表达,促进泪液及睑酯生成<sup>[39-40]</sup>。性激素的缺乏可导致泪液及睑酯分泌减少,使分泌物变黏稠,睑板腺开口及腺管

阻塞,泪膜稳定性下降,导致 MGD 的发生。围绝经期妇女因其体内性激素失调、瞬目减少、神经调节缺陷等异常,成为 MGD 的高发人群,老年人由于性激素水平下降,也易导致 MGD 的发生<sup>[41-42]</sup>。

Jin 等<sup>[43]</sup> 研究显示,对围绝经期妇女使用性激素替代治疗后,除了能改善围绝经期症状外,还对 MGD 有治疗作用,患者 NIBUT、睑脂质量、睑脂分泌、角膜点染等均显著改善,但性激素替代治疗无法逆转睑板腺形态异常,治疗前后 Schirmer 值的改变差异无统计学意义。因此,对于围绝经期妇女及性激素失调的 MGD 患者,可考虑适度性激素替代治疗。

#### 4 展望

随着人们对 MGD 认识的深入,MGD 的治疗方法越来越多元化。针对 MGD 患者的病因及病情严重程度等的不同,应采用个体化治疗,使疗效达到最佳。一般认为,多种治疗方法联合使用能取得更好的疗效。但无论是传统疗法还是新型疗法,均难以达到 MGD 症状和体征的完全缓解,对 MGD 发病机制及治疗方法的进一步研究有利于寻求更可靠的临床治疗方案,防治角膜等眼表损害,提高患者的生活质量。

#### 参考文献

- [1] Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (4) : 1930-1937. DOI: 10.1167/iovs.10-6997b.
- [2] Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (4) : 1922-1929. DOI: 10.1167/iovs.10-6997a.
- [3] 洪晶. 提高对睑板腺功能障碍的认识重视睑板腺功能障碍相关性干眼的药物治疗 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30 (10) : 865-868. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.10.001.  
Hong J. Improving the understanding for meibomian gland dysfunction paying attention to the management of meibomian gland dysfunction associated-dry eye [J]. *Chin J Expe Ophthalmol*, 2012, 30 (10) : 865-868. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.10.001.
- [4] Yin Y, Gong L. Reversibility of gland dropout and significance of eyelid hygiene treatment in meibomian gland dysfunction [J]. *Cornea*, 2017, 36 (3) : 332-337. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001042.
- [5] Wang MT, Jaitley Z, Lord SM, et al. Comparison of self-applied heat therapy for meibomian gland dysfunction [J/OL]. *Optom Vis Sci*, 2015, 92 (9) : e321-326 [2017-05-16]. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25955642>. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000601.
- [6] Friedland BR, Fleming CP, Blackie CA, et al. A novel thermodynamic treatment for meibomian gland dysfunction [J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36 (2) : 79-87. DOI: 10.3109/02713683.2010.509529.
- [7] Yeo S, Tan JH, Acharya UR, et al. Longitudinal changes in tear evaporation rates after eyelid warming therapies in meibomian gland dysfunction [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (4) : 1974-1981. DOI: 10.1167/iovs.16-19088.
- [8] 梁庆丰, 刘含若, 郭燕, 等. 睑板腺热脉动系统治疗睑板腺功能障碍的临床观察 [J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51 (12) : 924-931. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.12.011.  
Liang QF, Liu HR, Guo Y, et al. Clinical evaluation of a thermodynamic treatment system for meibomian gland dysfunction [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2015, 51 (12) : 924-931. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.12.011.
- [9] Satjawatharaphong P, Ge S, Lin MC. Clinical outcomes associated with thermal pulsation system treatment [J/OL]. *Optom Vis Sci*, 2015, 92 (9) : e334-341 [2017-05-23]. <https://escholarship.org/uc/item/4tx7h1x3>. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000670.
- [10] Finis D, König C, Hayajneh J, et al. Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy [J]. *Cornea*, 2014, 33 (12) : 1265-1270. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000273.
- [11] Blackie CA, Carlson AN, Korb DR. Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: a review [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015, 26 (4) : 306-313. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000165.
- [12] Greiner JV. A single LipiFlow® Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months [J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37 (4) : 272-278. DOI: 10.3109/02713683.2011.631721.
- [13] Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction [J]. *Cornea*, 2012, 31 (4) : 396-404. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318239aaea.
- [14] Finis D, Hayajneh J, König C, et al. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial [J]. *Ocul Surf*, 2014, 12 (2) : 146-154. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.12.001.
- [15] Zhao Y, Veerappan A, Yeo S, et al. Clinical trial of thermal pulsation (lipiflow) in meibomian gland dysfunction with pretreatment meibography [J]. *Eye Contact Lens*, 2016, 42 (6) : 339-346. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000228.
- [16] Goldberg DJ. Current trends in intense pulsed light [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2012, 5 (6) : 45-53.
- [17] Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: a 3-year retrospective study [J]. *Photomed Laser Surg*, 2015, 33 (1) : 41-46. DOI: 10.1089/pho.2014.3819.
- [18] de Godoy CH, Silva PF, de Araujo DS, et al. Evaluation of effect of low-level laser therapy on adolescents with temporomandibular disorder: study protocol for a randomized controlled trial [J/OL]. *Trials*, 2013, 14 : 229 [2017-01-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3729421/>. DOI: 10.1186/1745-6215-14-229.
- [19] Craig JP, Chen YH, Turnbull PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (3) : 1965-1970. DOI: 10.1167/iovs.14-15764.
- [20] Gupta PK, Vora GK, Matossian C, et al. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease [J]. *Can J Ophthalmol*, 2016, 51 (4) : 249-253. DOI: 10.1016/j.jcjo.2016.01.005.
- [21] Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction [J]. *Cornea*, 2010, 29 (10) : 1145-1152. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181d836f3.
- [22] Sik SZ, Cucen B, Yuksel N, et al. Effectiveness of intraductal meibomian gland probing for obstructive meibomian gland dysfunction [J]. *Cornea*, 2016, 35 (6) : 721-724. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000820.
- [23] Lallemand F, Daull P, Benita S, et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb [J/OL]. *J Drug Deliv*, 2012, 2012 : 604204 [2017-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313063>. DOI: 10.1155/2012/604204.
- [24] Slaughter BV, Khurshid SS, Fisher OZ, et al. Hydrogels in regenerative medicine [J]. *Adv Mater*, 2009, 21 (32-33) : 3307-3329. DOI: 10.1002/adma.200802106.
- [25] 邓志宏, 赵少贞, 张未娟, 等. 立宝舒卡波姆眼用凝胶治疗干眼的临床观察 [J]. *国际眼科杂志*, 2009, 9 (8) : 1540-1542.  
Deng ZH, Zhao SZ, Zhang WJ, et al. Clinical study of Liposic in treating dry eye patients [J]. *Int J Ophthalmol*, 2009, 9 (8) : 1540-1542.
- [26] Chung SH, Lim SA, Tchach H. Efficacy and safety of carbomer-based lipid-containing artificial tear formulations in patients with dry eye syndrome [J]. *Cornea*, 2016, 35 (2) : 181-186. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000660.
- [27] Amrane M, Creuzot-Garcher C, Robert PY, et al. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease-a randomised comparative study [J]. *J Fr Ophtalmol*, 2014, 37 (8) : 589-598. DOI: 10.1016/j.jfo.2014.05.001.
- [28] Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (4) : 2050-2064. DOI: 10.1167/iovs.10-6997g.
- [29] Zhang L, Su Z, Zhang Z, et al. Effects of azithromycin on gene expression profiles of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in the eyelid margin and conjunctiva of patients with meibomian gland

- disease[J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133(10): 1117-1123. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2326.
- [30] Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis[J]. Cornea, 2010, 29(8): 871-877. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181ca38a0.
- [31] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome[J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147(2): 198-205. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.08.032.
- [32] Enriquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease[J]. Mol Vis, 2010, 16: 862-873.
- [33] Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu U, et al. Efficacy of topical N-acetylcysteine in the treatment of meibomian gland dysfunction[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(4): 329-333. DOI: 10.1089/jop.2010.0001.
- [34] Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu UY, et al. Comparison of the efficacy of topical N-acetyl-cysteine and a topical steroid-antibiotic combination therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2012, 28(1): 49-52. DOI: 10.1089/jop.2010.0110.
- [35] Erdinest N, Shmueli O, Grossman Y, et al. Anti-inflammatory effects of alpha linolenic acid on human corneal epithelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(8): 4396-4406. DOI: 10.1167/iovs.12-9724.
- [36] Liu Y, Kam WR, Sullivan DA. Influence of omega 3 and 6 fatty acids on human meibomian gland epithelial cells[J]. Cornea, 2016, 35(8): 1122-1126. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000874.
- [37] Oleńik A, Jiménez-Alfaro I, Alejandre-Alba N, et al. A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction[J]. Clin Interv Aging, 2013, 8: 1133-1138. DOI: 10.2147/CIA.S48955.
- [38] Malhotra C, Singh S, Chakma P, et al. Effect of oral omega-3 Fatty Acid supplementation on contrast sensitivity in patients with moderate meibomian gland dysfunction: a prospective placebo-controlled study[J]. Cornea, 2015, 34(6): 637-643. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000446.
- [39] 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.
- [40] Ding J, Sullivan DA. Aging and dry eye disease[J]. Exp Gerontol, 2012, 47(7): 483-490. DOI: 10.1016/j.exger.2012.03.020.
- [41] 杨柳, 侯海燕, 孟珠, 等. 围绝经期综合征睑板腺功能障碍患者的眼表及睑板腺形态和功能表现[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(11): 1014-1018. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.012.
- Yang L, Hou HY, Meng Z, et al. Morphological and functional changes of ocular surface and meibomian glands in perimenopausal syndrome in meibomian gland dysfunction[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(11): 1014-1018. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.012.
- [42] Mantelli F, Moretti C, Macchi I, et al. Effects of sex hormones on ocular surface epithelia: lessons learned from polycystic ovary syndrome[J]. J Cell Physiol, 2016, 231(5): 971-975. DOI: 10.1002/jcp.25221.
- [43] Jin X, Lin Z, Liu Y, et al. Hormone replacement therapy benefits meibomian gland dysfunction in perimenopausal women[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2016, 32(1): e4268 [2017-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979784/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000004268.

(收稿日期: 2017-06-20 修回日期: 2017-11-16)

(本文编辑: 刘艳)

读者·作者·编者

## 眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA: 单因素方差分析 (one-way analysis of variance)
- BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)
- FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- $\gamma$ :  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ )
- IL: 白细胞介素 (interleukin)
- IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
- ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA: 微小 RNA (microRNA)
- MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF: 核因子 (nuclear factor)
- OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR: 优势比 (odds ratio)
- PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t: 泪液分泌试验 I (Schirmer I test)
- shRNA: 小发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
- $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin)
- TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)