

质量分数 0.1% 和 0.3% 玻璃酸钠滴眼液对 FS-LASIK 术后干眼泪膜稳定性及视觉质量的影响

郑晓红 赵少贞

300384 天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所

通信作者:赵少贞,Email: zhaosz1997@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.05.010

【摘要】 目的 研究质量分数 0.1% 和 0.3% 玻璃酸钠滴眼液对飞秒激光辅助的准分子激光角膜原位磨镶术 (FS-LASIK) 术后干眼泪膜稳定性及视觉质量的作用。方法 采用前瞻性随机对照研究,选取 2016 年 4 月至 2017 年 4 月就诊于天津医科大学眼科医院的 FS-LASIK 术前无干眼、术后 1 周出现干眼的患者 60 例 60 眼,其中轻度干眼患者和重度干眼患者各 30 例 30 眼,均取右眼进行分析,患者通过随机数表法随机给予 0.1% 或 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗。在术前、术后 1 周(点药前和点药后 15、30、60、120、180 min)、1 个月和 3 个月使用眼表疾病指数(OSDI)问卷调查、视觉质量分析系统 II(OQAS II)、Keratograph 5M 眼表分析仪、角膜荧光素染色等方法进行评估。比较分析 FS-LASIK 术后 3 个月内干眼患者局部应用 0.1% 和 0.3% 玻璃酸钠滴眼液后泪膜光学质量的动态变化,并分析眼部不适症状(OSDI 评分)、非侵入性平均泪膜破裂时间(NIBUT avg)、角膜荧光素染色等参数随时间的变化。结果 轻度干眼患者不同时间 0.3% 玻璃酸钠组较 0.1% 玻璃酸钠组更能改善 OSDI 评分($F_{\text{组别}}=10.913, P=0.003$)和角膜染色($P=0.027$)。与术前相比,轻度干眼患者 0.1% 玻璃酸钠组和 0.3% 玻璃酸钠组术后 1 周点药前和点药后多个时间点基础客观散光指数(OSI)均显著增高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),术后 1 个月和 3 个月与术前比较差异均无统计学意义(均 $P<0.05$)。重度干眼患者 0.1% 玻璃酸钠组和 0.3% 玻璃酸钠组术后 1 周点药前总 OSI 较术前显著增高,差异均有统计学意义($P=0.046, 0.060$),0.1% 玻璃酸钠组点药后总 OSI 明显下降,点药后各时间点与术前比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),术后 1 个月和术后 3 个月总 OSI 较术前显著增高,差异均有统计学意义($P=0.047, 0.017$);0.3% 玻璃酸钠组点药后 15、30、60、120 min 总 OSI 均较术前增高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),术后 1 个月、术后 3 个月总 OSI 与术前比较差异均无统计学意义($P=0.046, 0.667$)。轻度干眼患者 NIBUT avg 手术前后不同时间点比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=2.290, P=0.022$),0.1% 玻璃酸钠组和 0.3% 玻璃酸钠组术后 1 周点药前 NIBUT avg 均较术前下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),点药后 NIBUT avg 稍增高,与术前比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),0.3% 玻璃酸钠组术后 1 周点药后 60、120、180 min NIBUT avg 较术前增高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),术后 3 个月时仍较术前降低,差异有统计学意义($P=0.044$)。结论 0.3% 玻璃酸钠较 0.1% 玻璃酸钠更能显著改善 FS-LASIK 术后轻度干眼患者眼部不适症状和角膜染色,0.3% 玻璃酸钠会引起泪膜稳定性及视觉质量的短期波动。

【关键词】 玻璃酸钠; 干眼; 飞秒激光辅助的准分子激光角膜原位磨镶术; 泪膜; 光学质量; 动态变化

Effect of 0.1% and 0.3% sodium hyaluronic ophthalmic solution on tear film stability and visual quality in FS-LASIK dry eye Zheng Xiaohong, Zhao Shaozhen

Tianjin Medical University Eye Hospital, School of Optometry & Ophthalmology, Tianjin Medical University Eye Institute, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Zhao Shaozhen, Email: zhaosz1997@sina.com

【Abstract】 Objective This study was to study the effect of 0.1% and 0.3% sodium hyaluronic ophthalmic solution on tear film stability and visual quality of dry eye patients after femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis (FS-LASIK). **Methods** A prospective randomly controlled study was designed. Pre-surgery normal patients were evaluated again at 1 week after FS-LASIK, 60 mild and severe dry eye patients were enrolled from April 2016 to April 2017 in Tianjin Medical University Eye Hospital. Then 0.1% and 0.3% sodium hyaluronate were randomly given in each dry eye group. Ocular surface disease index (OSDI), optical quality analysis system II (OQAS II), Keratography 5M and corneal staining were performed before operation, 1 week (before instillation and 15, 30, 60, 120 and 180 minutes after instillation), 1 month and 3 months after operation. This study was approved by the Ethic Committee of Tianjin Medical University Eye Hospital (2015KY-04). Informed consent was obtained from all subjects after explanation of the nature and possible consequence of the study. **Results** The 0.3% sodium hyaluronate

group was better than 0.1% sodium hyaluronate group in alleviating OSDI score and cornea staining at 3 months in the mild dry eye group ($F_{\text{group}} = 10.913, P = 0.003; P = 0.027$). Compared with the before operation, the objective scatter index (OSI) was increased at 1 week before instillation and many different time points after instillation in both 0.1% sodium hyaluronate group and 0.3% sodium hyaluronate group, with significant differences between them (all at $P < 0.05$), there was no statistically significant difference in OSI at 1 month and 3 months after surgery compared with before surgery in both 0.1% and 0.3% sodium hyaluronate group. In 0.1% sodium hyaluronate group and 0.3% sodium hyaluronate group, the mean value of total OSI at 1 week after surgery were significantly higher than that before surgery ($P = 0.046, 0.060$). In 0.1% sodium hyaluronate group, the mean values of total OSI at various time points after instillation were not statistically different from that before surgery (all at $P > 0.05$), total OSI at 1 month and 3 months after operation were higher than that before surgery ($P = 0.047, 0.017$); In 0.3% sodium hyaluronate group, the mean value of total OSI at 15, 30, 60 and 120 minutes after instillation were significantly higher than that before surgery (all at $P < 0.05$), and compared with the total OSI before surgery, no statistical differences were found at 1 month and 3 months after operation ($P = 0.046, 0.667$). Significant differences were found in NIBUT avg among different time points in the mild dry eye patients ($F_{\text{time}} = 2.290, P = 0.022$). In 0.1% sodium hyaluronate group and 0.3% sodium hyaluronate group, the NIBUT avg at 1 week after surgery were significantly lower than that before operation (both at $P < 0.05$). Compared with the before operation, no significant differences were found at the following 3 hours after instillation in 0.1% sodium hyaluronate group (all at $P > 0.05$). In 0.3% sodium hyaluronate group, the NIBUT avg at 60, 120 and 180 minutes after instillation were significantly lower than that before surgery ($P = 0.040, 0.047, 0.041$), and NIBUT avg at 3 months after operation was significantly lower than that before surgery ($P = 0.044$). **Conclusions** The 0.3% sodium hyaluronate is better than 0.1% sodium hyaluronate in alleviating the OSDI score and cornea staining on the mild dry eye post FS-LASIK, and the tear film stability and related visual quality fluctuated over time after the application of 0.3% sodium hyaluronate.

[**Key words**] Sodium hyaluronate; Dry eye; Femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis; Tear film; Optical quality; Dynamics

2007 年国际干眼工作小组 (International Dry Eye Workshop, DEWS) 报道在没有干眼病史的患者中, 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis, LASIK) 术后干眼的患病率为 0.25% ~ 48.00%^[1]。飞秒激光辅助的准分子激光角膜原位磨镶术 (femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis, FS-LASIK) 术后干眼患者泪膜不稳定, 尽管矫正视力良好, 但仍有视物模糊和视力波动感, 极大地影响患者的生活质量和工作效率^[2]。玻璃酸钠滴眼液因其具备一定黏度和保湿性而被应用于干眼的治疗^[3-4]。有研究发现, 点用质量分数 0.3% 玻璃酸钠滴眼液后高阶像差立即显著增高, 表明泪膜的稳定性对视觉质量有重要影响^[5]。目前有研究应用客观散射指数 (objective scatter index, OSI) 评估干眼患者泪膜光学质量的动态变化^[6-8], 而 FS-LASIK 术后干眼患者泪膜稳定性对视觉质量的影响及使用质量分数 0.1% 和 0.3% 玻璃酸钠滴眼液后泪膜相关 OSI 动态变化的研究较少。本研究中应用 2 种质量分数玻璃酸钠治疗 FS-LASIK 术后干眼, 观察其对泪膜稳定性及视觉质量的变化。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 采用前瞻性随机对照研究。选取 2016 年 4 月至 2017 年 4 月就诊于天津医科大学眼科

医院的 FS-LASIK 术前无干眼、术后出现干眼的患者 60 例 60 眼, 其中男 28 例, 女 32 例; 年龄 18 ~ 41 岁, 平均年龄 (24.1 ± 5.0) 岁。均取右眼进行分析, 轻度和重度干眼患者各 30 例 30 眼。纳入标准: (1) 年龄 18 ~ 45 岁, 男女不限, 种族不限, 愿意配合试验流程; (2) 停戴角膜接触镜 2 周以上; (3) 屈光度稳定 2 年以上; (4) 半年内未使用影响泪液分泌及泪膜稳定性的药物 (抗青光眼药物、皮质类固醇药物等)。排除标准: (1) 有圆锥角膜、慢性泪囊炎、病毒性角膜炎活动期、青光眼、视网膜病变及视神经病变等其他眼部疾病者; (2) 有系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性硬化、严重的糖尿病等全身结缔组织病及自身免疫性疾病者; (3) 妊娠期患者。本研究经天津医科大学眼科医院伦理委员会批准 (伦审号: 2015KY-04), 告知受试者检查目的及检查内容, 并签署知情同意书。手术由同一医师完成, 术前及术后 1 周、1 个月、3 个月的检查由同一医师操作。

1.1.2 诊断标准^[9] 轻度干眼: 泪膜破裂时间 (tear film break-up time, BUT) 5 ~ 10 s, Schirmer I (无表面麻醉) ≤ 10 mm/5 min, 角膜染色 (+), 伴干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等眼表主观症状之一; BUT ≤ 5 s, Schirmer I ≤ 5 mm/5 min, 角膜染色 (-), 伴干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等眼表主观症状之一。重度干眼: BUT ≤ 5 s, Schirmer I ≤ 5 mm/5 min, 且角膜染色 (+), 伴干燥感、异物感、烧灼

感、疲劳感、不适感、视力波动等眼表主观症状之一。

1.2 方法

1.2.1 眼表疾病指数问卷调查 所有入组患者在同一医师的指导下填写眼表疾病指数 (ocular surface disease index, OSDI), 该问卷由 DEWS 制定, 包括 12 个问题, 分值 0 ~ 100 分, OSDI 调查表得分的计算方法: (所答问题的所有得分总和 × 100) / (所答问题的总数量 × 4), 得分越低表明干眼程度越轻。

1.2.2 双通道系统视觉质量分析系统 II 检测 OSI 和截止频率调制传递函数 采用视觉质量分析系统 II (optical quality analysis system, OQAS II) (西班牙 Visiometrics 公司) 获取基础 OSI (角膜、晶状体、玻璃体等屈光介质的 OSI, 但不包括泪膜)、总 OSI 值 (利用泪膜分析系统获得的总 OSI 值, 包括泪膜在内的所有屈光介质的 OSI, 记录 20 s) 及截止频率调制传递函数 (modulation transfer function, MTF) cut off。OQAS 检查视觉质量时, 允许患者自然瞬目, 统一使用 4 mm 瞳孔直径, 排除周边角膜对眼内散射的影响。

1.2.3 眼表分析仪检测非侵入性平均泪膜破裂时间 使用 Keratograph 5M (德国 Oculus 公司) 非侵入性眼表综合分析仪检查患者泪膜稳定情况。所有患者均在同一暗室内由同一技术人员进行检测, 患者正常瞬目并对焦后再连续瞬目 2 次, 然后嘱其坚持不瞬目直到 Placido 环投射到角膜上的圆环破裂, 自动获得眼表图像并分析计算出患者非侵入性平均泪膜破裂时间 (noninvasive average tear film break-up time, NIBUT avg)。

1.2.4 角膜荧光素染色检测角膜上皮完整性 生理盐水湿润荧光素钠试纸条 (天津晶明新技术开发有限公司), 将纸条轻触下方球结膜。嘱患者瞬目数次使荧光素钠均匀分布于眼表, 睁开双眼后注视前方, 在裂隙灯显微镜钴蓝光的照射下观察角膜荧光素染色情况以评估角膜上皮的完整性, 角膜荧光素着色者表明角膜上皮不完整。按照 Oxford scale 标准^[10] 对角膜完整性由轻到重 (0 ~ V 级) 进行分级。

1.2.5 随机给药 术后 1 周纳入的轻度干眼和重度干眼组内根据随机数字表法随机给予 0.1% 或 0.3% 玻璃酸钠滴眼液 [5 ml; 15 mg 参天制药 (中国) 有限公司]。轻度干眼组和重度干眼组内使用 0.1% 和 0.3% 玻璃酸钠滴眼液的亚组间年龄、性别构成比、等效球镜度比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1, 2)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析。本研究检测指标的数据资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验呈正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述。术前 0.1% 玻璃

酸钠组和 0.3% 玻璃酸钠组性别构成比较采用卡方检验, 年龄、等效球镜度比较采用独立样本 t 检验。轻度干眼患者和重度干眼患者在点用不同质量分数玻璃酸钠滴眼液后不同时间点眼部 OSDI 评分、OSI、MTF cut off、总 OSI、NIBUT avg 的总体差异比较采用重复测量两因素方差分析, 主体间效应检验分析各组干眼中药物质分数和病情因素对各参数的影响。组内的多重比较采用 LSD- t 检验。Mauchly 检验法对重复测量数据进行球形检验, $P > 0.05$, 则采用球形度进行主体内效应检验, 分析时间因素对各参数的影响; $P < 0.05$, 则采用 Greenhouse-Geisser 进行主体内效应检验。角膜染色比较采用 Mann-Whitney 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 轻度干眼患者术前基线资料比较

组别	眼数	性别构成比 [#] (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)*	等效球镜度 ($\bar{x} \pm s$, D)*
0.1% 玻璃酸钠组	30	7/8	24.3 ± 6.8	-4.60 ± 1.29
0.3% 玻璃酸钠组	30	7/8	22.7 ± 4.7	-5.30 ± 1.00
χ^2/t 值		0.00	0.752	1.709
P 值		1.00	0.458	0.099

(#: 卡方检验; *: 独立样本 t 检验)

表 2 重度干眼患者术前基线资料比较

组别	眼数	性别构成比 [#] (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)*	等效球镜度 ($\bar{x} \pm s$, D)*
0.1% 玻璃酸钠组	30	7/8	24.3 ± 6.8	-5.29 ± 1.56
0.3% 玻璃酸钠组	30	7/8	25.2 ± 3.7	-5.60 ± 2.10
χ^2/t 值		0.00	-0.634	0.426
P 值		1.00	0.531	0.674

(#: 卡方检验; *: 独立样本 t 检验)

2 结果

2.1 术眼使用 2 种质量分数玻璃酸钠滴眼液手术后不同时间点眼部不适症状 OSDI 评分的变化

轻度干眼患眼手术前后不同时间点用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液较 0.1% 玻璃酸钠滴眼液能更好地改善 OSDI 评分, 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 10.913, P = 0.003$), 其中术后 1 周和术后 1 个月 0.3% 玻璃酸钠组 OSDI 评分明显低于 0.1% 玻璃酸钠组, 差异均有统计学意义 ($P = 0.049, 0.003$), 术后 3 个月时 0.1% 玻璃酸钠组和 0.3% 玻璃酸钠组比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.074$); 不同时间点间 OSDI 评分的总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 10.244, P < 0.001$), 0.1% 玻璃酸钠组和 0.3% 玻璃酸钠组术后 1

周 OSDI 均较术前增高, 差异均有统计学意义 ($P = 0.021, 0.047$), 术后 1 个月、3 个月与术前比较, 差异均无统计学意义 ($0.1\% : P = 0.378, 0.231; 0.3\% : P = 0.549, 0.362$) (表 3)。

重度干眼患者手术前后不同时间点用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液和 0.3% 玻璃酸钠滴眼液 OSDI 评分比较, 差异无统计学意义 ($F_{\text{组别}} = -1.596, P = 0.122$), 不同时间点间 OSDI 评分总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 12.979, P < 0.001$), 0.1% 玻璃酸钠组术后 1 周、1 个月、0.3% 玻璃酸钠组术后 1 周、1 个月、3 个月 OSDI 评分均较术前增高, 差异均有统计学意义 ($0.1\% : P = 0.000, 0.038; 0.3\% : P = 0.009, 0.043, 0.027$) (表 3)。

表 3 轻度和重度干眼患者使用 2 种质量分数玻璃酸钠滴眼液手术前后不同时间点 OSDI 值变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	轻度干眼患者手术前后不同时间点 OSDI 值			
		术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
0.1% 玻璃酸钠组	30	6.38±2.69	21.81±15.10 ^a	15.75±8.39	17.08±12.28
0.3% 玻璃酸钠组	30	4.74±4.89	11.52±7.56 ^{ab}	8.45±5.07 ^b	9.41±8.02

组别	眼数	重度干眼患者手术前后不同时间点 OSDI 值			
		术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
0.1% 玻璃酸钠组	30	5.63±5.64	15.79±8.97 ^a	11.26±7.01 ^a	10.77±6.83
0.3% 玻璃酸钠组	30	8.69±4.83	17.63±10.24 ^a	15.57±9.48 ^a	16.26±10.69 ^a

注: 轻度干眼: $F_{\text{组别}} = 10.913, P = 0.003; F_{\text{时间}} = 10.244, P < 0.001$ 。重度干眼: $F_{\text{组别}} = -1.596, P = 0.122; F_{\text{时间}} = 12.979, P < 0.001$ 。与各自组内术前值比较, ^a $P < 0.05$; 与各时间点 0.1% 玻璃酸钠组比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) OSDI: 眼表疾病指数

2.2 术眼使用 2 种质量分数玻璃酸钠滴眼液手术前后不同时间点视觉质量各参数的变化

轻度干眼患者和重度干眼患者点用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液和 0.3% 玻璃酸钠滴眼液前后基础 OSI、MTF cut off、总 OSI 之间比较, 差异均无统计学意义 (轻度干眼: $F_{\text{组别}} = 0.598, P = 0.447; F_{\text{组别}} = 0.183, P = 0.672; F_{\text{组别}} = 0.184, P = 0.671$ 。重度干眼: $F_{\text{组别}} = 0.066, P = 0.799; F_{\text{组别}} = 0.468, P = 0.500; F_{\text{组别}} = 1.307, P = 0.263$)。轻度干眼患者基础 OSI 手术前后不同时间点比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 3.748, P = 0.004$), 轻度干眼患者基础 OSI 手术前后不同时间点比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 3.748, P = 0.004$), 与术前相比, 0.1% 和 0.3% 玻璃酸钠组术后 1 周点药前和点药后多个时间点基础 OSI 均显著增高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 术后 1 周点药后 120 min 2 个组基础 OSI 均下降, 术后 1 个月和 3 个月与术前相比差异

均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。重度干眼患者基础 OSI 术后各时间点与术前相比有增高的趋势, 但手术前后不同时间点总体比较, 差异无统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 1.082, P = 0.138$) (表 4)。轻度和重度干眼患者 MTF cut off 值手术前后不同时间点比较, 差异均无统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 1.828, P = 0.073; F_{\text{时间}} = 1.567, P = 0.138$) (表 5)。轻度干眼患者手术前后不同时间点总 OSI 比较, 差异无统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 0.923, P = 0.476$)。重度干眼患者手术前后不同时间点总 OSI 比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 2.667, P = 0.008$), 0.1% 玻璃酸钠组与术前相比, 术后 1 周点药前总 OSI 显著增高, 差异有统计学意义 ($P = 0.046$), 点药后 15、30、60、120、180 min 总 OSI 下降, 但与术前相比差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 但术后 1 个月和术后 3 个月总 OSI 仍较术前显著增高 ($P = 0.047, 0.017$); 0.3% 玻璃酸钠组与术前比较, 术后 1 周点药前总 OSI 增高, 差异有统计学意义 ($P = 0.060$), 点药后 15、30、60、120 min 仍较术前增高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 点药后 180 min 与术前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 0.3% 玻璃酸钠组术后 1 个月总 OSI 仍较术前显著增高, 差异有统计学意义 ($P = 0.046$), 术后 3 个月与术前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 6)。

2.3 术眼使用 2 种质量分数玻璃酸钠滴眼液手术前后不同时间点 NIBUT avg 的变化

轻度和重度干眼患者点用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液和 0.3% 玻璃酸钠滴眼液手术前后 NIBUT avg 比较, 差异均无统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 0.334, P = 0.568; F_{\text{组别}} = 0.110, P = 0.742$)。轻度干眼患者 NIBUT avg 手术前后不同时间点比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 2.290, P = 0.022$), 术后 1 周点药前 0.1% 玻璃酸钠组和 0.3% 玻璃酸钠组 NIBUT avg 均下降, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 0.1% 玻璃酸钠组点药后 NIBUT avg 增高, 点药后各时间点与术前比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 0.3% 玻璃酸钠组点药后 15 min 和 30 min NIBUT avg 增高, 与术前相比差异无统计学意义 ($P = 0.904, 0.666$), 随后开始显著降低, 点药后 60、120、和 180 min 与术前相比差异均有统计学意义 ($P = 0.040, 0.047, 0.041$), 术后 1 个月和术后 3 个月仍较术前降低, 术后 1 个月与术前比较差异无统计学意义 ($P = 0.053$), 术后 3 个月与术前比较差异有统计学意义 ($P = 0.044$); 重度干眼患者不同时间点间 NIBUT avg 较术前总体有下降趋势, 但差异无统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 1.932, P = 0.086$) (表 7)。

表 4 轻度和重度干眼患者术眼使用 2 种质量分数玻璃酸钠滴眼液手术前后不同时间点基础 OSI 变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	轻度干眼患者不同时间点基础 OSI 值								
		术前	术后 1 周	点药后 15 min	点药后 30 min	点药后 60 min	点药后 120 min	点药后 180 min	术后 1 个月	术后 3 个月
0.1% 玻璃酸钠组	30	0.62±0.32	0.84±0.34 ^a	0.77±0.30	0.83±0.35 ^a	0.85±0.43 ^a	0.75±0.33	0.85±0.43 ^a	0.70±0.26	0.77±0.25
0.3% 玻璃酸钠组	30	0.52±0.15	0.93±0.41 ^a	0.78±0.32 ^a	0.88±0.42 ^a	0.85±0.37 ^a	0.71±0.32	0.78±0.36 ^a	0.72±0.37	0.63±0.29

组别	眼数	重度干眼患者不同时间点基础 OSI 值								
		术前	术后 1 周	点药后 15 min	点药后 30 min	点药后 60 min	点药后 120 min	点药后 180 min	术后 1 个月	术后 3 个月
0.1% 玻璃酸钠组	30	0.59±0.21	0.91±0.68	0.99±0.46	0.81±0.27	0.87±0.48	0.81±0.41	0.97±0.42	0.97±0.89	0.82±0.25
0.3% 玻璃酸钠组	30	0.74±0.37	0.89±0.50	0.90±0.57	0.95±0.58	0.89±0.50	0.79±0.32	0.92±0.47	0.93±0.56	0.76±0.31

注:轻度干眼: $F_{\text{组别}}=0.598, P=0.447; F_{\text{时间}}=3.748, P=0.004$. 重度干眼: $F_{\text{组别}}=0.066, P=0.799; F_{\text{时间}}=1.082, P=0.138$. 与术前比较,^a $P<0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) OSI: 客观散射指数

表 5 轻度和重度干眼患者术眼使用 2 种质量分数玻璃酸钠滴眼液手术前后不同时间点 MTF cut off 变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	轻度干眼患者不同时间点 MTF cut off 值								
		术前	术后 1 周	点药后 15 min	点药后 30 min	点药后 60 min	点药后 120 min	点药后 180 min	术后 1 个月	术后 3 个月
0.1% 玻璃酸钠组	30	43.16±5.40	43.97±6.52	42.74±7.24	40.08±8.21	41.51±7.81	43.88±7.20	42.54±8.66	40.26±5.72	43.37±7.33
0.3% 玻璃酸钠组	30	43.33±6.71	42.11±9.13	43.19±8.27	41.53±8.70	38.10±9.91	44.37±8.60	42.35±9.81	38.68±8.01	40.80±8.17

组别	眼数	重度干眼患者不同时间点 MTF cut off 值								
		术前	术后 1 周	点药后 15 min	点药后 30 min	点药后 60 min	点药后 120 min	点药后 180 min	术后 1 个月	术后 3 个月
0.1% 玻璃酸钠组	30	40.74±8.45	42.20±8.94	39.79±7.91	43.01±6.51	42.26±9.79	40.15±8.54	40.14±9.30	41.23±8.02	41.35±5.84
0.3% 玻璃酸钠组	30	41.49±8.78	41.62±6.99	36.75±8.57	39.09±8.61	42.26±9.79	39.41±9.55	41.71±7.70	35.19±7.93	40.96±8.05

注:轻度干眼: $F_{\text{组别}}=0.183, P=0.672; F_{\text{时间}}=1.828, P=0.073$. 重度干眼: $F_{\text{组别}}=0.468, P=0.500; F_{\text{时间}}=1.567, P=0.138$ (重复测量两因素方差分析) MTF: 截止频率调制传递函数

表 6 轻度和重度干眼患者术眼使用 2 种质量分数玻璃酸钠滴眼液手术前后不同时间点总 OSI 变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	轻度干眼患者不同时间点总 OSI 值								
		术前	术后 1 周	点药后 15 min	点药后 30 min	点药后 60 min	点药后 120 min	点药后 180 min	术后 1 个月	术后 3 个月
0.1% 玻璃酸钠组	30	1.02±0.53	1.28±0.62	1.01±0.44	1.13±0.74	1.13±0.91	1.00±0.37	1.30±1.12	1.24±0.57	1.15±0.60
0.3% 玻璃酸钠组	30	0.94±0.37	1.16±0.67	1.05±0.62	1.04±0.67	1.08±0.62	1.04±0.46	0.98±0.57	1.31±0.68	1.09±0.59

组别	眼数	重度干眼患者不同时间点总 OSI 值								
		术前	术后 1 周	点药后 15 min	点药后 30 min	点药后 60 min	点药后 120 min	点药后 180 min	术后 1 个月	术后 3 个月
0.1% 玻璃酸钠组	30	0.90±0.38	1.26±0.71 ^a	1.19±0.47	1.06±0.39	1.22±0.67	1.17±0.41	1.07±0.38	1.26±0.55 ^a	1.25±0.55 ^a
0.3% 玻璃酸钠组	30	1.16±0.91	1.25±0.66 ^a	1.28±0.72 ^a	1.55±0.82 ^a	1.40±0.54 ^a	1.48±0.86 ^a	1.14±0.52	1.65±0.79 ^a	1.30±0.49

注:轻度干眼: $F_{\text{组别}}=0.184, P=0.671; F_{\text{时间}}=0.923, P=0.476$. 重度干眼: $F_{\text{组别}}=1.307, P=0.263; F_{\text{时间}}=2.667, P=0.008$. 与术前比较,^a $P<0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) OSI: 客观散射指数

表 7 轻度和重度干眼患者术眼使用 2 种质量分数玻璃酸钠滴眼液手术前后不同时间点 NIBUT avg 变化 ($\bar{x}\pm s, s$)

组别	眼数	轻度干眼患者不同时间点 NIBUT avg 值								
		术前	术后 1 周	点药后 15 min	点药后 30 min	点药后 60 min	点药后 120 min	点药后 180 min	术后 1 个月	术后 3 个月
0.1% 玻璃酸钠组	30	13.87±5.55	11.34±5.02 ^a	14.44±5.86	13.45±6.57	12.92±6.73	13.94±5.85	12.68±4.46	15.00±5.03 ^a	11.81±6.06
0.3% 玻璃酸钠组	30	14.41±5.04	11.72±4.76 ^a	15.25±6.18	15.29±5.79	11.37±5.74 ^a	10.48±6.30 ^a	11.24±4.93 ^a	12.50±4.76	11.00±5.38 ^a

组别	眼数	重度干眼患者不同时间点 NIBUT avg 值								
		术前	术后 1 周	点药后 15 min	点药后 30 min	点药后 60 min	点药后 120 min	点药后 180 min	术后 1 个月	术后 3 个月
0.1% 玻璃酸钠组	30	13.89±7.03	11.43±5.81	10.97±7.38	12.07±6.62	12.03±6.87	10.22±5.15	9.39±6.31	10.07±6.04	8.75±4.89
0.3% 玻璃酸钠组	30	12.18±3.70	11.29±6.55	14.15±5.53	12.35±5.65	14.47±5.48	11.10±6.18	11.20±4.89	8.60±4.15	10.92±3.98

注:轻度干眼: $F_{\text{组别}}=0.334, P=0.568; F_{\text{时间}}=2.290, P=0.022$. 重度干眼: $F_{\text{组别}}=0.110, P=0.742; F_{\text{时间}}=1.932, P=0.086$. 与术前比较,^a $P<0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) NIBUT avg: 非侵入性平均泪膜破裂时间

2.4 轻度和重度干眼患者点药前后角膜荧光素染色的变化

轻度干眼患者术后 3 个月 0.1% 玻璃酸钠组和 0.3% 玻璃酸钠组角膜着染 0 级的比例分别为 60% (9/15) 和 93.3% (14/15), 差异有统计学意义 ($P = 0.027$); 重度干眼患者 0.1% 玻璃酸钠组和 0.3% 玻璃酸钠组角膜着染 0 级的比例分别为 40% (6/15) 和 53.3% (8/15), 差异无统计学意义 ($P = 0.480$) (表 8, 9)。

表 8 轻度干眼患者术眼使用 2 种质量分数玻璃酸钠滴眼液手术前后不同时间点角膜染色情况比较 (眼数, n)

组别	术前				术后 1 周				术后 1 个月				术后 3 个月			
	0 级	I 级	II 级	III 级	0 级	I 级	II 级	III 级	0 级	I 级	II 级	III 级	0 级	I 级	II 级	III 级
0.1% 玻璃酸钠组	15	0	0	0	13	2	0	0	12	1	1	0	9	2	2	0
0.3% 玻璃酸钠组	15	0	0	0	12	3	0	0	11	1	2	1	10	1	0	0
P 值	1.000				0.630				0.674				0.027			

(Mann-Whitney 检验)

表 9 重度干眼患者术眼使用 2 种质量分数玻璃酸钠滴眼液手术前后不同时间点角膜染色情况比较 (眼数, n)

组别	术前				术后 1 周				术后 1 个月				术后 3 个月			
	0 级	I 级	II 级	III 级	0 级	I 级	II 级	III 级	0 级	I 级	II 级	III 级	0 级	I 级	II 级	III 级
0.1% 玻璃酸钠组	15	0	0	0	3	10	1	0	6	3	4	2	0	6	3	4
0.3% 玻璃酸钠组	15	0	0	0	3	9	2	1	5	1	4	5	0	8	3	2
P 值	1.000				0.791				0.299				0.480			

(Mann-Whitney 检验)

2.5 同一质量分数玻璃酸钠轻度和重度干眼病情因素对泪膜稳定性及视觉质量的影响

除了 0.1% 玻璃酸钠组 NIBUT avg ($F_{病情} = 4.388$, $P = 0.047$) 外, 0.1% 玻璃酸钠组和 0.3% 玻璃酸钠组中病情因素对视觉质量各参数的影响, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 0.1% 玻璃酸钠组术后各时间点视觉质量各参数随时间无显著变化, 与术前比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 0.3% 玻璃酸钠组术后各时间点视觉质量各参数随时间发生显著改变, 与术前比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 10)。

表 10 轻度和重度干眼病情因素对泪膜稳定性及视觉质量的影响

	0.1% 玻璃酸钠				0.3% 玻璃酸钠			
	$F_{病情}$ 值	P 值	$F_{时间}$ 值	P 值	$F_{病情}$ 值	P 值	$F_{时间}$ 值	P 值
OSI	0.835	0.369	1.889	0.122	1.094	0.305	2.897	0.017
MTF cut off	0.390	0.538	0.377	0.932	0.789	0.382	2.043	0.043
总 OSI	0.999	0.326	1.001	0.326	2.117	0.157	2.749	0.006
NIBUT avg	4.388	0.047	1.290	0.276	1.444	0.240	2.520	0.023

注: OSI: 客观散射指数; MTF cut off: 截止频率调制传递函数; NIBUT avg: 非侵入性平均泪膜破裂时间 (重复测量两因素方差分析)

3 讨论

本研究发现术后 1 周, 轻度和重度干眼患者 OSDI 显著增高, 角膜染色加重。0.3% 玻璃酸钠滴眼液较 0.1% 玻璃酸钠滴眼液能显著改善轻度干眼患者 OSDI 和角膜染色, 而重度干眼患者 OSDI 和角膜染色不同质量分数玻璃酸钠组间差异均无统计学意义, 但点药后随时间延长均显著改善, 但术后 3 个月仍未恢复至术前水平。推测是由于: (1) FS-LASIK 术后干眼由多种因素共同参与所致, 术中负压环对结膜杯状细胞的影响, 可能损伤黏蛋白, 而玻璃酸钠的作用机制主要为: ①良好的保水和润滑作用。②促进上皮愈合。玻璃酸钠可以与纤维蛋白结合, 在角膜上形成一层保护膜, 加速上皮细胞的黏附和延展, 促进损伤角膜上皮的修复。③稳定泪膜。(2) 本研究中药物使用频次均为每天 5 次, 重度干眼患者应考虑联合药物治疗或增加药物使用次数。(3) 重度干眼患者需要更长的时间恢复, 本研究仅随访观察 3 个月。

干眼是 FS-LASIK 术后不可避免的并发症, 术后患者即使裸眼视力可达 1.0 但仍会有视物模糊的主诉^[11]。干眼患者由于泪膜的不稳定, 在短时间内泪膜发生破裂, 在角膜上形成粗糙不规则的光学表面, 导致波前像差及光散射的增加, 影响患者的视觉质量。过去对干眼相关视觉质量的研究多集中在波前像差方面, 如 Montés-Micó 等^[12] 和 Wang 等^[13] 均报道了干眼患者高阶像差的波动显著高于正常人眼, 但是波前像差忽略了散射和衍射对人眼光学质量的影响作用, 往往会高估被测眼的成像质量^[14]。OQAS II 可以在测量前矫正低阶像差, 从而获得仅受高阶像差和散射影响的图像, 得到 OSI 值^[15]。孙龙格等^[16] 研究显示, 干眼患者的视觉质量及泪膜动态稳定性较正常眼差。

本研究比较 2 种质量分数玻璃酸钠对 FS-LASIK 术后干眼患者泪膜的影响, 特别是在术后 1 周点药前和点药后的不同时间点进行多次测量, 采用 OQAS II 检测轻度干眼和重度干眼患者, 观察 1 次点药后不同时间点泪膜的稳定性及对 OSI 的影响, 结果显示在轻度和重度干眼患者中 0.1% 与 0.3% 玻璃酸钠滴眼液对视觉质量相关参数, 如基础 OSI、总 OSI、MTF cut off 差异均无统计学意义, 重度干眼患者各时间点 0.3% 玻璃酸钠组的总 OSI 值较 0.1% 玻璃酸钠组更高, 提示高质量分数玻璃酸钠较低质量分数更能影响泪膜的稳定性, 随后影响视觉质量, 导致视力波动。轻度干眼患者基础 OSI 术后 1 周点药前较术前显著增高, 可能与屈光术后角膜水肿等因素有关; 轻度干眼患者总

OSI 值术后各时间点与术前比较差异均无统计学意义,而重度干眼患者总 OSI 值术后 1 周点药后、术后 1 个月与术前相比均显著增高,说明排除术后手术因素导致的 OSI 增高,考虑泪膜因素对眼内 OSI 的影响,轻度干眼患者泪膜稳定性好,而重度干眼患者的泪膜稳定性较差,多个时间点数值显著增高。泪膜动态分析发现,术后干眼患者的连续 20 s 测得的 OSI 呈上升趋势,轻度干眼患者使用玻璃酸钠滴眼液后 OSI 随时间变化的稳定性逐渐增强,术后 3 个月时恢复至术前水平。重度干眼患者术后 3 个月 OSI 随时间的波动仍较大,术后 3 个月时仍未恢复至术前水平,与其他干眼检查结果相一致,提示视觉质量与泪膜稳定性相关。

泪膜是动态变化的,若泪膜形成异常或 BUT 过短会导致进入角膜的光线散射增加,影响物体在视网膜的成像质量^[17]。Kobashi 等^[18]研究证实,泪膜动态变化对眼 OSI 有影响。Kobashi 等^[18]的研究表明,眼内 OSI 可以敏感地检测出泪膜稳定性。Tan 等^[8]研究显示,干眼患者的总 OSI 呈上升趋势,视觉质量随之逐渐下降;干眼患者由于泪膜不稳定,其总 OSI 曲线在 20 s 内可观察到多次短时间较大幅度波动,局部曲线呈锯齿状,可引起患者视觉质量的波动而产生较强烈的视物模糊的主诉。苏远东等^[19]报道了干眼患者泪膜 OSI 平均值和离散度均增加,与本研究结果一致。Diaz-Valle 等^[7]报道了点用人工泪液后可以改善轻中度干眼患者 OSI,并且可持续到点药后 60 min,该研究结果显示干眼患者的 OSI 变化率显著高于正常眼,提示 OSI 变化率将是早期筛查诊断干眼或是评估人工泪液成分有效性的简单易行的方法。

综上所述,2 种质量分数玻璃酸钠均能显著改善 FS-LASIK 术后主观不适症状,0.3% 玻璃酸钠较 0.1% 玻璃酸钠更能显著改善 FS-LASIK 术后轻度干眼患者 OSDI、角膜染色,重度干眼患者点用玻璃酸钠滴眼液后由于泪膜稳定性的改变造成泪膜 OSI 增大,20 s 内泪膜散射动态变化出现波动。提示非侵入性的客观光学检查能有效、敏感地检测出泪膜不稳定导致的视觉质量变化。泪膜的动态评估有利于及时发现泪膜不稳定患者以及用于随访观察治疗效果。2 种质量分数的玻璃酸钠在对 OSI 的影响方面无明显差异。本研究亚分组后样本量较小,未来应加大样本量并利用泪膜 OSI 检测评价不同类型药物对泪膜动态变化的影响和不同类型干眼患者泪膜随时间的变化。

作者声明 本研究与所涉药品生产商及销售商无任何利益关系

参考文献

[1] The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology

- Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007) [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 93-107.
- [2] Patel VD, Watanabe JH, Strauss JA, et al. Work productivity loss in patients with dry eye disease: an online survey [J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(5): 1041-1048. DOI: 10.1185/03007995.2011.566264.
- [3] Aragona P, Papa V, Micali A, et al. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye [J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86(2): 181-184.
- [4] Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244(1): 109-112. DOI: 10.1007/s00417-005-0028-1.
- [5] Koh S, Maeda N, Ikeda C, et al. Effect of instillation of eyedrops for dry eye on optical quality [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(7): 4927-4933. DOI: 10.1167/iovs.13-12409.
- [6] Benito A, Pérez GM, Mirabet S, et al. Objective optical assessment of tear-film quality dynamics in normal and mildly symptomatic dry eyes [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2011, 37(8): 1481-1487. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.03.036.
- [7] Diaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, García-Vidal SE, et al. Effect of lubricating eyedrops on ocular light scattering as a measure of vision quality in patients with dry eye [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2012, 38(7): 1192-1197. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.02.040.
- [8] Tan CH, Labbé A, Liang Q, et al. Dynamic change of optical quality in patients with dry eye disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(5): 2848-2854. DOI: 10.1167/iovs.14-15757.
- [9] 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.
- [10] Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests [J]. *Cornea*, 2003, 22(7): 640-650.
- [11] Denoyer A, Landman E, Trinh L, et al. Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(4): 669-676. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.10.004.
- [12] Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients [J]. *J Refract Surg*, 2004, 20(3): 243-247.
- [13] Wang Y, Xu J, Sun X, et al. Dynamic wavefront aberrations and visual acuity in normal and dry eyes [J]. *Clin Exp Optom*, 2009, 92(3): 267-273.
- [14] Diaz-Doutón F, Benito A, Pujol J, et al. Comparison of the retinal image quality with a Hartmann-Shack wavefront sensor and a double-pass instrument [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(4): 1710-1716. DOI: 10.1167/iovs.05-1049.
- [15] 蔡啸谷, 乔利亚, 张焯, 等. 双通道视觉质量分析系统可靠性评价及相关影响因素分析 [J]. *眼科新进展*, 2013, 33(7): 646-650. Cai XG, Qiao LY, Zhang Y, et al. Reliability evaluation of double-pass optical quality analysis system and analysis of relevant influencing factors [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2013, 33(7): 646-650.
- [16] 孙龙格, 马忠旭, 马林, 等. 基于 OQAS-II 视觉质量参数对轻中度干眼泪膜稳定性动态变化的评估 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(4): 344-348. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.04.012. Sun LG, Ma ZX, Ma L, et al. Dynamic assessment of tear-film stability-associated objective vision in mild or moderate dry eyes based on Optical Quality Analysis System parameters [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(4): 344-348. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.04.012.
- [17] Tutt R, Bradley A, Begley C, et al. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(13): 4117-4123.
- [18] Kobashi H, Kamiya K, Yanome K, et al. Longitudinal assessment of optical quality and intraocular scattering using the double-pass instrument in normal eyes and eyes with short tear breakup time [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82427 [2017-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3855746/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0082427.
- [19] 苏远东, 梁庆丰, 王宁利, 等. 泪膜客观散射指数对于眼诊断价值的研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(9): 668-674. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.007. Su YD, Liang QF, Wang NL, et al. A study on the diagnostic value of tear film objective scatter index in dry eye [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2017, 53(9): 668-674. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.007.

(收稿日期: 2017-11-10 修回日期: 2018-03-21)

(本文编辑: 刘艳)