

· 专家建议与推荐 ·

干眼临床诊疗的新认识及研究的新方向

黎颖莉¹ 刘祖国² 邓应平³ 洪晶⁴ 接英⁵ 晋秀明⁶ 李炜² 梁凌毅⁷ 王华⁸ 袁进⁷
张弘⁹ 张明昌¹⁰ 赵少贞¹¹

¹南方医科大学深圳医院眼科 518000; ²厦门大学眼科研究所 厦门大学附属翔安医院 厦门大学眼科中心 361000; ³四川大学华西医院眼科, 成都 610000; ⁴北京大学第三医院眼科 100083; ⁵首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室 100730; ⁶浙江大学医学院附属第二医院眼科, 杭州 310009; ⁷中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室, 广州 510060; ⁸中南大学湘雅医院眼科, 长沙 410008; ⁹哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院 150001; ¹⁰华中科技大学同济医学院协和医院眼科, 武汉 430022; ¹¹天津医科大学眼科医院 300384

通信作者: 刘祖国, Email: zuguoliu@xmu.edu.cn

【摘要】 我国中华医学会眼科学分会角膜病学组曾于 2013 年制定《干眼临床诊疗专家共识(2013 年)》,但近年来对于干眼研究的逐步深入、认识的不断加深及诊疗设备的快速发展,我国在干眼诊断和治疗方面都取得了长足进步,原共识已无法满足临床实际工作的需要,亟需进一步完善一系列标准化、规范化的干眼诊疗流程,制定新的相关专家共识或操作指南,同时加强干眼相关的基础与临床研究,推动研究成果的临床转化,为广大干眼患者提供更好的治疗方法。干眼诊疗建议专家组于 2019 年 1 月 12 日在广州召开讨论会,对目前我国干眼领域研究现状及存在的问题进行分析,主要围绕干眼定义的新认识、功能异常性干眼新概念、干眼诊断与分类的建议、干眼的精细化和规范化治疗以及干眼未来发展方向提出建议和推荐意见。

【关键词】 干眼/诊断; 干眼/治疗; 干眼分类; 诊疗规范; 精准医疗; 推荐意见

基金项目: 深圳市医疗卫生“三名工程”高层次医学团队项目(SZSM201612022)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.001

New understanding and trends in the diagnosis and management of dry eye

Li Yingli¹, Liu Zuguoli², Deng Yingping³, Hong Jing⁴, Jie Ying⁵, Jin Xiuming⁶, Li Wei², Liang Lingyi⁷, Wang Hua⁸, Yuan Jin⁷, Zhang Hong⁹, Zhang Mingchang¹⁰, Zhao Shaozhen¹¹

¹Department of Ophthalmology, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518000, China; ²Affiliated Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiang'an Affiliated Hospital of Xiamen University, Eye Institute of Xiamen University, Xiamen 361102, China; ³Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China; ⁴Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China; ⁵Department of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; ⁶Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; ⁷Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; ⁸Department of Ophthalmology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China; ⁹Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; ¹⁰Department of Ophthalmology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ¹¹Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Liu Zuguoli, Email: zuguoliu@xmu.edu.cn

【Abstract】 An expert consensus about the clinical diagnosis and treatment of dry eye was documented in 2013 by a corneal expert group of Chinese Ophthalmological Society. However, due to the rapid development of diagnostic and therapeutic devices of dry eye, research on dry eye has made significant progress in China since then. Consequently, the existing expert consensus cannot meet the needs of clinical practice. It is therefore urgent to develop a series of standardized diagnosis and treatment protocols, and publish a new consensus of experts and an operating

guideline. At the same time, basic, clinical, and translational research on dry eye should be promoted to provide better services to the patients with dry eyes. On January 12, 2019 many experts in the field of dry eye in China held a panel discussion of dry eye study in Guangzhou to analyze the current development status and trends in the field of dry eye in China and abroad. In that meeting, opinions and recommendations were put forward based on a new understanding of the definition of dry eye, new concepts of dysfunctional dry eye, advances its diagnosis and classification, refinement and standardization of dry eye treatment, and the future development of dry eye research.

[Key words] Dry eye/diagnosis; Dry eye/treatment; Dry eye classification; Practice pattern; Precision medicine; Recommendation

Fund program: Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM201612022)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 03. 001

干眼是临床常见的眼表疾病,资料表明我国干眼的发病率为 21%~30%,医疗机构门诊就诊的干眼患者占眼科总就诊人数的 30%以上,干眼已经成为影响国民健康和生活质量的重要问题^[1]。2013 年,中华医学会眼科学分会角膜病学组制定了我国首个干眼临床诊疗专家共识,极大地推动了我国干眼学科研究的进展。当前,我国干眼领域无论是产业规模、学科活跃度还是研究的深度都进入了世界先进行列。随着临床上诊治干眼的新设备和新方法不断涌现以及干眼诊疗新成果的大量积累,国际上一些新的干眼相关共识和指南相继颁布,包括国际干眼协会的 DEWS II (2017)^[2]、亚洲干眼协会共识(2017)^[3]、美国眼科学会(American Academy of Ophthalmology, AAO)的干眼临床实践指南(2018)^[4]等,国内眼科医师对干眼的认识也更加深入,而我国的《干眼临床诊疗专家共识(2013)》已不能解决临床实际工作中遇到的很多问题。为进一步规范我国干眼的诊断和治疗方法,国内干眼领域研究专家于 2019 年 1 月 12 日在广州召开讨论会,对我国干眼领域面临的问题进行分析,对于干眼诊疗方面需要完善的内容提出推荐意见。

1 干眼定义的新认识

干眼的定义一直是全球干眼领域关注的重点之一,也是研究热点。国际泪膜与眼表学会的干眼定义分别于 1995 年^[5]、2007 年^[6]和 2017 年^[2]进行 3 次修改。2017 年,DEWS II 结合近年来基于干眼诊疗研究的新发现将干眼定义为一种多因素疾病,其特征是泪膜稳态异常并伴有眼表症状,其病因包括泪膜不稳定、泪液高渗性、眼表炎症与损伤和神经感觉异常^[7]。我国的《干眼临床诊疗专家共识(2013)》中将干眼定义为由于泪液的量或质或流体动力学异常引起的泪膜不稳定和/或眼表损害,从而导致眼不适症状及视功能障碍的一类疾病^[1]。与国际干眼指南相比,我国的干眼共识强调了泪膜不稳定和眼表损伤,但并未将泪液渗

透性升高、眼表炎症反应以及神经功能异常列入定义中。对此,亚洲和欧美的干眼专家对于干眼各种病理生理改变在其发病机制中的作用层面的理解一直存在差别。我国学者认为泪膜不稳定是干眼发病的核心机制,居于第一层面;而泪液渗透性升高和眼表炎症反应,包括眼表组织鳞状化生、细胞凋亡等是继泪膜不稳定之后发生的一系列继发的或合并于干眼的病理生理改变,居于第二层面^[8]。美国专家和欧洲专家主要考虑病理生理机制,将炎症、泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症反应和损伤以及神经功能异常等病理改变作为同一层面;与之相比,我国对于干眼的定义更加贴近临床。

值得注意的是,DEWS II 干眼定义中新增了 2 个非常重要的概念:一个是眼表微环境稳态的失调,眼表微环境不仅包括以往提及的眼表泪腺功能单位(眼表面、眼睑、神经系统、泪腺和泪道),还包括免疫细胞、基质细胞、激素、微生物(螨虫、细菌、真菌);二是将感觉神经的功能异常首次纳入干眼定义中^[7]。国际上对于干眼的定义大同小异,其本质并无太大差别。然而,对于干眼的不同理解反映在对发病机制认识和治疗理念的差异上,下一步应强调国内外眼科医生对于定义理解的一致性。对于干眼定义进行统一在推动我国干眼诊疗研究的发展中起到十分重要的作用,故需进一步修订干眼定义,使之能更好地反映干眼领域的最新认识和我国干眼的临床特点,体现出中国的特色。

2 功能异常性干眼新概念

专家推荐意见中首次提出了功能异常性干眼的概念,即依据眼表组织结构是否发生器质性改变将干眼分为器质异常性疾病或功能异常性疾病。DEWS II 中将眼表组织未受到损害、睑板腺未发现异常以及泪膜破裂时间(break up time of tear, BUT)、Schirmer 试验 I、眼表荧光素染色结果均为阴性,而仅有眼部干涩、疲劳等不适症状且经过休息或者改善环境后这些症状

消失者定义为干眼临床前期^[7],但本推荐中建议为功能异常性干眼。功能异常性干眼者眼感觉神经阈值降低,对刺激敏感,早期没有器质性改变,其发病可能与患者的不良生活习惯有关,通过改变生活和工作习惯或使用人工泪液后症状即可缓解。这类患者宜尽早采用辅导性或辅助性治疗,避免眼部不适症状进一步发展为眼表器质性损害;患眼进展为器质性损害时再采用相应的治疗手段。诊断功能异常性干眼需注意与部分躯体感觉系统病变造成的神经性眼痛(非眼表疾病)进行鉴别,后者往往主诉眼部疼痛较重,而其他症状不明显,采用干眼治疗方法疗效不明显。功能异常性干眼是一新的概念,还需要进一步完善。

3 干眼诊断与分类的建议

干眼的诊断与地区、种族、环境因素有关,因此国际上没有统一标准。我国干眼共识中的干眼诊断标准在临床实践中收到了较好的效果。亚洲干眼协会完成了日本、韩国与中国 3 个国家的多中心干眼临床特点调查研究,结果显示用中国干眼诊断标准诊断的结果与亚洲干眼协会干眼诊断标准的符合率为 98%~99%。然而,随着近年来干眼研究的不断深入,我国现有的干眼诊断标准有待进一步改进,应特别关注以下几个方面的问题:(1)关注儿童干眼的临床诊断 目前儿童干眼的诊断主要参考成人的参数,但是由于泪液学指标数值的变化与年龄相关,因此儿童干眼诊断指标的截断值与诊断数据不符。由于缺乏关于儿童泪膜和眼表的基础数据资料,到目前为止,我国还难以制定出适用于儿童的干眼诊断标准。(2)关注主观症状与体征不一致干眼患者的诊断 目前的干眼诊断标准注重主观症状与体征的一致性,但容易造成主观症状与体征检查结果相分离干眼患者的漏诊,例如有主观症状而无干眼体征的功能性干眼患者以及有体征而无主观症状的重度干眼患者。(3)根据医院级别制定不同的诊断标准 各个医院的发展水平和层次不同,难以制定一个理想化的诊断标准。基层医院可以沿用现有操作性强和接受度高的诊断标准,教学医院和研究型医院可在此基础上结合病因制定一个专业诊断标准,如非侵入性 BUT 检查、泪河高度检查、脂质层厚度检查、泪液渗透压检查、激光扫描共聚焦显微镜下角膜神经变化、结膜印迹细胞学检查等。(4)干眼分级诊断标准的明细化 《干眼临床诊疗专家共识(2013)》中的干眼严重程度分级诊断标准不够明细化,建议结合 BUT 或 Schirmer 试验 I、酚红棉线试验、泪河高度检查等结果对于眼的严重程度进行细分,便于临床应

用。(5)建议规范诊疗操作 通过制定标准操作程序、标准操作视频等方法对于眼的诊断流程和诊疗操作进行规范。

目前,《干眼临床诊疗专家共识(2013)》中依据泪膜的结构和功能将干眼分为水液缺乏型、蒸发过强型、黏蛋白缺乏型、泪液动力学异常型和混合型^[1]。该分类方法是国际公认的适合于科学研究的方法,但由于目前尚缺乏简单易行的泪液黏蛋白检测手段,诊断黏蛋白异常性干眼的难度较大,故建议尽快开发临床易行的黏蛋白测定方法。

4 干眼治疗亟待精细化和规范化

干眼的治疗不能盲目地套用一种方案,眼科医师需要充分应用临床专业知识来系统评估患者的病因及病程,制定个体化的综合治疗方案,以达到较好的疗效。干眼是个多因素疾病,治疗的关键是查找病因。本推荐中建议详细询问病史,包括患者的饮食习惯、睡眠、用眼习惯等;同时要重视对眼表微环境的整体判断,包括对眼睑、睑板腺、泪腺、结膜,泪液动力学、结膜松弛症以及眼表所有微环境的成分做深入细致的检查,判断病因,然后再根据干眼的病因、类型以及疾病的不同阶段设计个性化治疗方案,以求最佳的治疗效果和最少的不良反应。对于由全身疾病引起的干眼患者应与相应专科共同协作治疗原发病。病因不明的患者要关注其焦虑、抑郁的心理问题,并给予正确的心理指导。

近年来,治疗药物及物理疗法的耗材和设备迅速发展,对于眼的新的治疗方法快速涌现,干眼治疗有了更多的选择,但具体选择什么方法以及如何选择、多种方法如何进行组合是个棘手的问题。虽然多数医院开设了干眼门诊,但仍有极少数医院仍然存在干眼治疗手段滥用现象,且有扩大化趋势。干眼病因复杂,治疗精细化问题亟待解决,临床上需对各种治疗方法的规范化流程以及适用范围提出合理的建议,比如人工泪液药物的选择、物理疗法的选择、强脉冲光局部照射、除螨虫疗法选择等^[9],都有待从专家层面给出一个指导性意见。

虽然目前开发出了很多新的、疗效较好的干眼治疗手段,但是什么是干眼治疗的终点评价指标,以及一些新的治疗方式的远期疗效及不良作用等问题尚未得到很好的解决,还需要进行临床研究加以确定或验证,特别是大样本的临床观察性研究,包括真实世界研究。

5 精准医疗是未来干眼研究的发展方向

近年来干眼的各种检查设备和仪器不断涌现,这

些检查设备可以在不干预眼表的情况下得到泪膜的真实状态,提供泪膜的脂质层厚度、睑板腺形态、角膜荧光染色着色点数、眼表温度和血流改变等新的定量检测指标。但新的仪器设备的应用与传统检查体系是并行的,各有优缺点,不能厚此薄彼。传统的检查方法是经过临床验证的,是切实可行的,目前还不可替代。一些新的检查方法可以提供不依赖于检查者主观判断的、可量化分级的指标,有着目前传统方法不可比拟的优点。但是目前这些用于诊断干眼的各种指标数据变异较大,测量数据准确性不足,且数据截断值均来自于传统的基本检查结果,在准确诊断方面仍需要进一步完善,目前需要搭建一个大样本临床研究平台来反复验证或确定这些检测指标,制定其自身数据的诊断截断值以及分级截断值。另外,泪液标志物的定量检测,如炎症因子、黏蛋白等潜在的生物标志,可以从分子水平为干眼的诊断和治疗提供一些参考依据,有着广阔的应用前景。

随着医疗大数据及人工智能时代的到来,干眼的研究也面临新的挑战。通过筛选和分析医疗大数据中干眼患者不同治疗方案及其疗效,得出不同患者所对应的最优治疗策略有望对干眼患者的智能化慢病健康管理起到精准化、规范化作用。

近年来,我国的干眼诊疗研究取得了长足的进步,在相关领域解决了许多重大问题,但是仍有很多问题有待深入研究。预计在未来的 5~10 年,干眼患者在门诊的占比可能会升至 40%,因此更进一步进行一系列诊疗技术的标准化、规范化建设十分必要,包括制定新的专家共识和操作指南以及完善干眼的概念,对诊断、治疗(包括手术相关内容)方法进行探讨和规范,促进基层诊疗水平的提高;同时,要加强干眼诊疗技术与发病机制的创新研究,大力推动相关研究成果的临床转化,为临床上提供更多、更有效的干眼诊疗产品,使广大干眼患者受益。

利益冲突 会议接受参天制药公司的经费支持

参考文献

[1] 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.
Corneal disease group of ophthalmological society of chinese medical association. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of dry eye(2013)[J]. Chin J Ophthalmol, 2013, 49(1): 73-75. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 01. 020.

[2] Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary[J]. Ocul Surf, 2017, 15(4): 802-812. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2017. 08. 003.

[3] Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society [J]. Ocul Surf, 2017, 15(1): 65-76. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2016. 09. 003.

[4] Akpek EK, Amescua G, Farid M, et al. Dry eye syndrome Preferred Practice Pattern® [J]. Ophthalmology, 2019, 126(1): P286-286P334. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2018. 10. 023.

[5] Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes[J]. CLAO J, 1995, 21(4): 221-232.

[6] the International Dry Eye WorkShop. 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. DOI: 10. 1016/s1542-0124(12)70082-4.

[7] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 276-283. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2017. 05. 008.

[8] 刘祖国, 刘靖, 杨文照. 加强干眼抗炎治疗的临床研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(5): 417-420. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 05. 001.
Liu ZG, Liu J, Yang WZ. Emphasizing clinical investigation on anti-inflammatory therapy of dry eye [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(5): 417-420. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 05. 001.

[9] 晋秀明, 章悦. 关注干眼的系统治疗方法[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(3): 218-223. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 03. 011.
Jin XM, Zhang Y. Focusing on systematic therapy of dry eye [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(3): 218-223. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 03. 011.

(收稿日期:2019-11-03 修回日期:2020-02-11)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)

广告目次

- 摩美得(止血祛瘀明目片) 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二
- 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页
- 露达舒(氯替泼诺混悬滴眼液) 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页
- 海德堡超清 OCTA+X 高视医疗……前插页
- 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页
- 中华医学会杂志社抗击疫情宣传图 中华医学会杂志社……后插页
- 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底