

# 三种含药眼贴治疗蠕形螨睑缘炎的疗效和安全性评价:一项多中心双盲随机对照临床试验

王莎莎<sup>1</sup> 蒋炎<sup>1</sup> 黄洁<sup>2</sup> 杨珍<sup>3</sup> 龙俊君<sup>4</sup> 费新峰<sup>5</sup> 刘焰<sup>6</sup> 李颖<sup>3</sup> 李兰<sup>4</sup> 陈吉利<sup>1</sup>

<sup>1</sup>上海市静安区市北医院眼科,上海 200443;<sup>2</sup>上海市宝山区中西医结合医院眼科,上海 201999;<sup>3</sup>陕西省西安市第四医院眼科,西安 710005;<sup>4</sup>云南省昆明市第一人民医院眼科,昆明 650200;<sup>5</sup>上海市第四人民医院眼科,上海 200081;<sup>6</sup>上海交通大学附属第一人民医院眼科,上海 200080

王莎莎、蒋炎和黄洁对本文有同等贡献

通信作者:李颖,Email:liyong1161@126.com;李兰,Email:641106144@qq.com;陈吉利,Email:corneachen@163.com

**【摘要】** 目的 评价并比较不同含药眼贴治疗蠕形螨睑缘炎临床疗效及安全性。方法 采用多中心双盲随机平行对照临床试验方法,于 2021 年 7 月至 2022 年 12 月分别在上海静安区市北医院眼科、西安市第四医院眼科、昆明第一人民医院眼科招募蠕形螨睑缘炎患者 140 例 280 眼,用随机数字表将患眼随机分为茶树精油组、秋葵精油组、基液对照组和甲硝唑组,采用双盲法分别用含 20% 茶树精油、1% 秋葵精油、制备基液、2% 甲硝唑的眼贴贴敷眼部 28 d,评估治疗前及治疗第 14 天和第 28 天患者睑缘蠕形螨计数;采用眼表疾病指数量表(OSDI)对眼表症状进行评分;裂隙灯显微镜下对睑缘充血程度、睫毛根部袖套样分泌物进行评分。依据上述综合评分计算治疗有效率,并观察受试者不良反应情况。结果 所有受试者均完成治疗和随访,失访率为 0%。各组治疗 14 和 28 d 受试眼睑缘蠕形螨计数较治疗前均明显减少(均  $P < 0.05$ )。治疗 28 d,茶树精油组、秋葵精油组和甲硝唑组蠕形螨数量明显低于基液对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。茶树精油组、秋葵精油组和甲硝唑组治疗 14 和 28 d 时受试眼 OSDI 评分、睑缘充血评分和袖套样分泌物评分均明显低于治疗前,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。治疗 28 d,茶树精油组、秋葵精油组和甲硝唑组治疗有效率分别为 71.4%、71.4% 和 62.9%,明显高于基液对照组的 25.7%。治疗及随访期间未发现严重的局部及全身不良反应。结论 含茶树精油、秋葵精油、甲硝唑眼贴治疗蠕形螨睑缘炎效果显著,可有效改善睑缘生物环境,消除睑缘相关炎症反应。

**【关键词】** 睑缘炎;蠕形螨;疗效;安全性;多中心随机对照临床研究;含药眼贴

基金项目:上海市卫生健康委员会科研项目(20204Y0039);上海市静安区卫生科研课题项目(2020QN05)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230407-00121

## Efficacy and safety evaluation of three medicated eye patches in *Demodex* blepharitis: a multicenter, double-blind, randomized controlled clinical trial

Wang Shasha<sup>1</sup>, Jiang Yan<sup>1</sup>, Huang Jie<sup>2</sup>, Yang Zhen<sup>3</sup>, Long Junjun<sup>4</sup>, Fei Xinfeng<sup>5</sup>, Liu Yan<sup>6</sup>, Li Ying<sup>3</sup>, Li Lan<sup>4</sup>, Chen Jili<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Shanghai Jing'an District Shibe Hospital, Shanghai 200443, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Shanghai Baoshan District Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shanghai 201999, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, The Fourth Hospital of Xi'an City, Xi'an 710005, China; <sup>4</sup>Department of Ophthalmology, The First People's Hospital of Kunming, Kunming 650200, China; <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, The Fourth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200081, China; <sup>6</sup>Department of Ophthalmology, The First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Wang Shasha, Jiang Yan and Huang Jie contribute equally to this article

Corresponding authors: Li Ying, Email: liyong1161@126.com; Li Lan, Email: 641106144@qq.com; Chen Jili, Email: corneachen@163.com

**[Abstract] Objective** To evaluate and compare the clinical efficacy and safety of three different medicated eye patches in the treatment of *Demodex* blepharitis. **Methods** A multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled clinical trial was conducted. A total of 140 patients (280 eyes) with *Demodex* blepharitis were recruited in Shanghai Jing'an District Shibe Hospital, Xi'an Fourth Hospital and Kunming First People's Hospital from July 2021 to December 2022. The affected eyes were randomly divided into tea tree oil group, okra oil group, basal fluid control group and metronidazole group by the random number table method. Eye patches containing 20% tea tree oil, 1% okra oil, prepared base solution and 2% metronidazole were applied to the eyes for 28 days by the double-blind method. The count of *Demodex* was evaluated before treatment and on days 14 and 28 of treatment. Ocular surface symptoms were scored according to Ocular Surface Disease Index (OSDI). The degree of congestion at the eyelid margin and cylindrical dandruff at the root of eyelashes were scored under a slit lamp microscope. The effective rate was calculated according to the comprehensive scores above, and the adverse reactions of the subjects were observed. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Shanghai Jing'an District Shibe Hospital (No. YL-20200320-05). All the subjects were informed of the significance, purpose and method of the study. Written informed consent was obtained from each subject before any medical examination.

**Results** All subjects completed the treatment and follow-up, and the loss to follow-up rate was 0%. After 14 and 28 days of treatment, the *Demodex* count was significantly decreased in all groups compared with before treatment (all at  $P < 0.05$ ). After 28 days of treatment, the number of *Demodex* in tea tree oil group, okra oil group and metronidazole group were significantly lower than that in basal fluid control group, with statistically significant differences (all at  $P < 0.05$ ). The OSDI score, palpebral margin congestion score and cylindrical dandruff score on 14 and 28 days after treatment in tea tree oil group, okra oil group and metronidazole group were significantly lower than before treatment, showing statistically significant differences (all at  $P < 0.05$ ). After 28 days of treatment, the effective rates of tea tree oil group, okra oil group and metronidazole group were 71.4%, 71.4% and 62.9%, respectively, which were significantly higher than 25.7% in basal solution control group. No serious local or systemic adverse reactions were found during the treatment and follow-up. **Conclusions** Eye patches containing tea tree oil, okra oil and metronidazole have significant effects on the treatment of *Demodex* blepharitis, which can improve the biological environment of the palpebral margin and eliminate the inflammation related to blepharitis.

**[Key words]** Blepharitis; *Demodex*; Outcomes; Safety; Multi-center randomized controlled clinical trial; Medicated eye patches

**Fund program:** Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health Commission (20204Y0039); Project of Shanghai Jing'an District Health Research (2020QN05)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230407-00121

蠕形螨是一类寄生于皮肤毛囊或皮脂腺、以宿主细胞和腺体分泌物为食物来源的微小生物,主要侵袭腺体发达组织,眼部主要寄生于眼睑及睑缘组织<sup>[1-2]</sup>,引起睑腺炎、睑板腺功能障碍、干眼、翼状胬肉、变态反应性结膜炎等<sup>[3]</sup>,蠕形螨感染常导致蠕形螨睑缘炎,表现为睑缘充血、睫毛根部袖套样分泌物附着,眼红、眼痒、视力波动等。慢性睑缘炎可诱发皮肤鳞状上皮化生、睑缘肥厚、睑外翻等,轻者引起眼部防护屏障的结构和功能受损和视觉质量下降,重者影响工作和生活<sup>[4]</sup>。研究发现,蠕形螨眼部感染率随着人年龄的增长而逐渐升高,3~15岁人群眼部蠕形螨的检出率为13%,而71~96岁人群中眼部蠕形螨检出率高达95%<sup>[5-7]</sup>。寻找可行有效的蠕形螨灭杀方法一直是眼表疾病防治研究的热点之一。

蠕形螨睑缘炎主要以局部治疗为主。既往研究证实,茶树精油或甲硝唑自制滴眼液或眼膏的局部应用可有效杀灭蠕形螨,改善眼部症状及体征<sup>[8-9]</sup>,但该给药方法易破坏眼表屏障及稳态,且药物易渗透至眼内,难以实现长期维持治疗。最新研究显示,黄秋葵提取物对蠕形螨相关眼病治疗有较好疗效<sup>[10]</sup>。而眼贴贴敷临床应用已久,多用来进行局部清洁、眼表给药,具有操作便捷、舒适度高为主要优点。目前已有含灭螨药物制备的眼贴产品,如含茶树精油、秋葵精油、甲硝唑等药物眼贴,但鲜有前瞻性研究对3种药物的疗效进行比较。本研究拟对含茶树精油、秋葵精油、甲硝唑等眼贴治疗蠕形螨睑缘炎的疗效和安全性进行评价,为药物的临床选择提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用多中心双盲随机平行对照临床试验,于 2021 年 7 月至 2022 年 12 月在上海市静安区市北医院眼科、西安市第四医院眼科和昆明市第一人民医院眼科纳入蠕形螨睑缘炎患者 140 例 280 眼。其中,上海 41 例 82 眼,西安 52 例 104 眼,昆明 47 例 94 眼。各组间患者年龄、性别构成差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )(表 1)。

表 1 各组患者性别、年龄组成  
Table 1 Comparison of sex and age composition among various groups

组别	例数	性别*(男/女,n)	年龄#( $\bar{x}\pm s$ ,岁)
基液对照组	35	11/24	53.1±18.6
茶树精油组	35	11/24	50.2±16.9
秋葵精油组	35	13/22	53.5±16.0
甲硝唑组	35	11/24	48.1±15.4
$F/\chi^2$ 值		0.389	0.701
$P$ 值		>0.05	>0.05

注:(\*: $\chi^2$  检验;#:单因素方差分析)

Note:(\*: $\chi^2$  test;#:One-way ANOVA)

纳入标准:(1)符合《我国蠕形螨睑缘炎诊断和治疗专家共识(2018 年)》诊断标准<sup>[11]</sup>;(2)双眼睑缘蠕形螨检查结果均呈阳性,蠕形螨检出总数量  $\geq 10$  只(考虑双眼解剖位置邻近、面部清洁习惯、蠕形螨生活习性、检测假阴性率等因素影响,若单眼蠕形螨检出数量符合标准也需纳入双眼进行治疗);(3)神志清晰,能够配合完成治疗。排除标准:(1)患有全身其他严重疾病,不能配合检查及随访者;(2)对试验药物过敏者;(3)近 1 个月内眼睑局部应用甲硝唑、茶树精油、婴儿沐浴露等治疗方式者;(4)近 1 个月内有眼科手术者;(5)睫毛缺失者;(6)非常严重的睑缘溃疡、鳞屑改变需要先行全身或局部高浓度激素或抗生素控制炎症者;(7)孕妇或哺乳期妇女。受试者中途撤出标准:(1)研究者从医学角度考虑有必要中止试验;(2)受试者因药物不能耐受或自己要求停止试验。

本研究方案遵循《赫尔辛基宣言》,并经上海市静安区市北医院伦理委员会审核通过(批文号:YL-20200320-05)。所有受试者均知晓研究意义、目的和方法,自愿参加并签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 患者分组及研究设计 采用多中心双盲随机平行对照临床研究试验设计,用 EXCEL 表格生成随机

数字表对所有试验组眼贴进行随机编码(000-999),生成顺序号,按照随机序列号将受试者分为茶树精油组、秋葵精油组、基液对照组和甲硝唑组,分别采用体积分数 20% 茶树精油、体积分数 1% 秋葵精油、制备基液和体积分数 2% 甲硝唑眼贴局部贴敷。按照试验中病例脱落率为 10%、预期对照组的治愈率为 10%、干预组治愈率最高 70% 及最低 30% 计算样本量,4 组样本平均分配,得出每组样本量为 90 例,共 360 例,完成治疗例数应不低于 328 例。计算公式如下:
$$N = \frac{[Z_{\alpha} \times \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta} \sqrt{P_c(1-P_c) + P_e(1-P_e)}]^2}{(P_c - P_e)^2}$$
其中, $N$

为每组所需样本量, $P_c$  为对照组结局时间的发生率, $P_e$  为实验组发生率(估计值), $P$  等于  $(P_c + P_e)/2$ , $Z_{\alpha}$  为  $\alpha$  水平相应的标准正态差, $Z_{\beta}$  为  $\beta$  水平相应的标准正态差。

临床试验期间受疫情的影响,最终纳入受试者 140 例。

患者纳入及研究设计流程见图 1。

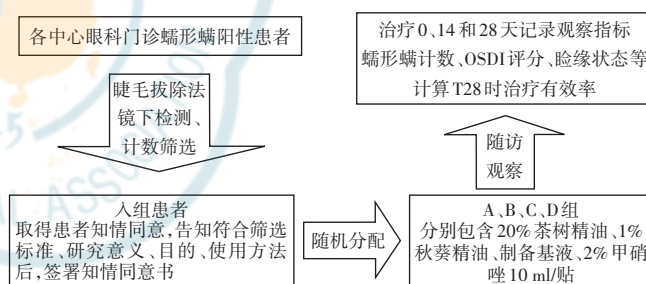


图 1 实验设计流程图 OSDI:眼表疾病指数

Figure 1 Flowchart of the experimental design OSDI: Ocular Surface Disease Index

1.2.2 药物分配隐藏和发放 3 种眼贴均由上海润慕实业有限公司生产(组织机构代码 MA1G BBB62),分别为含 20% 茶树精油、1% 秋葵精油、2% 甲硝唑混悬液 10 ml 的眼贴,对照组用仅含所有眼贴制备的基液 10 ml 的眼贴。所有眼贴形状、颜色和外包装均完全相同,并按照随机表在该份眼贴的包装上注明该眼贴的顺序号,每个顺序号对应一位入组者使用眼贴,包含治疗眼贴 1 盒,1 盒中眼贴均为同一种药物。每盒含独立包装眼贴 30 份,各包装内为密封铝箔外壳、内置 2 片 8 cm×4 cm 无纺布织物、浸于溶液中的眼贴。每盒眼贴上附有相同标签,主要为适应证和用法。各分中心接收试验眼贴需双人签收,一式 2 份,组长单位和各试验中心各执一份。眼贴置常温、避光、干燥处保存,各中心需设专人、专柜保存。每份眼贴发放及回收应在专门记录单上及时记录。药品管理人员将编有顺

序号的试验药物按受试者就诊先后顺序依次发放,每个受试者只能使用一个编码。研究结束时由药物发放者收回剩余眼贴,双方签署眼贴回收单。研究中心及时收回剩余眼贴,并妥善保管好所有试验药物和应急信封,研究结束后一并交给申办者。

由各中心各自设定一名与试验无关的管理专员按照受试者序列号进行眼贴发放。受试者药物发放和使用采用受试者、眼科检查者、药物发放者三盲法实施。试验结束后由试验组长单位负责人揭盲,各试验中心完成的病例观察表由监查员审查后收回并进行数据处理。病例报告表的数据采用双人双份录入,经检查确认无误后锁定数据库。

试验中受试者出现严重不良反应及其他影响受试者安全情况者,必要时可由中心负责人开启应急信封紧急破盲,并在病例观察表中记录打开的原因、日期。随后通知组长单位和申办单位。已被破盲的受试者需要研究者与申办者讨论决定该受试者是否从研究中退出。

**1.2.3 眼贴使用方法** 试验实施前各分中心参与试验的医生对眼贴使用方法进行统一培训,患者眼贴的贴附分别由各分中心指定的同一位经过培训的试验医生进行指导。贴敷前清洁双手,从各独立小包装中取出眼贴,双目自然放松且闭合,将眼贴置于鼻子两侧、眉毛下方、眼眶中央处,轻轻抚平,轻微持续按摩睑缘 5~10 min,使眼贴中含有的药物溶液渗入毛囊根部,轻柔擦拭后继续闭目,直至睑缘干燥后睁开受试眼,以避免液体进入眼内。每晚固定时间使用 1 次,共使用 28 d。

**1.2.4 眼科一般检查** 患者入组后行眼科常规检查。(1) 视力、眼压测量 采用标准对数远视力表在 5 m 处依次检查双眼视力,检查顺序为先右后左,从上到下;采用非接触性眼压计(CT-1P,日本 Topcon 公司)测量双眼眼压,检查顺序为先右后左,每眼测量 3 次,取平均值。(2) 裂隙灯显微镜检查 调整受试者坐姿及仪器下颌托高度,受试者额头紧贴额托,平视前方,检查顺序为先右眼后左眼、从外眼到内眼。检查时按照眼睑、睑缘、睫毛、泪器、结膜、角巩缘、角膜、前房、虹膜、瞳孔的顺序进行,重点行睑缘及睫毛检查,将裂隙灯显微镜(YZ5J,苏州六六视觉科技股份有限公司)调整为弥散光,观察从鼻侧到颞侧睑缘形态及睫毛根部有无分泌物附着。

**1.2.5 睑缘蠕形螨计数** 采用睫毛拔除法进行受试者双眼蠕形螨计数。用无菌镊从双眼上、下睑缘分别拔出 3 根睫毛,置于载玻片上,滴加香柏油,光学显微

镜(CX40M,宁波瞬宇仪器有限公司)下检查蠕形螨成虫、幼虫、若虫和卵并计数(图 2)。同一患者由相同技术人员进行计数。由于蠕形螨对热敏感,治疗周期中不建议进行眼部热敷、用过热( $>45^{\circ}\text{C}$ )的水清洁面部、面部熏蒸等操作或治疗,不能与其他眼部处理措施同时进行,例如强脉冲光治疗、睑板腺按摩等。

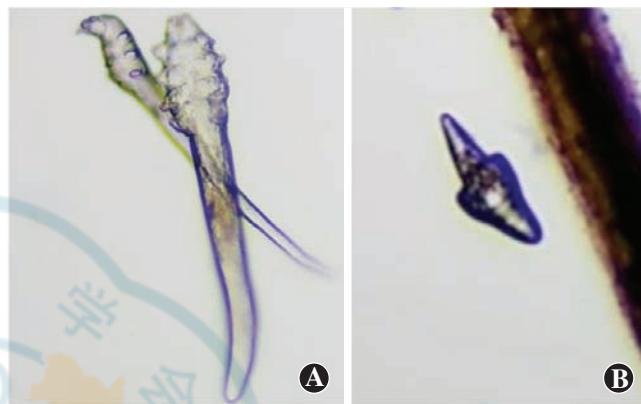


图 2 光学显微镜下蠕形螨形态( $\times 400$ ) A:蠕形螨成虫;B:蠕形螨的卵

Figure 2 Morphological observation of *Demodex* by optical microscopy ( $\times 400$ ) A:adult *Demodex* B:*Demodex* egg

**1.2.6 疗效评估** 主要结局指标包括治疗前和治疗 14 d 和 28 d 时蠕形螨计数、睑缘炎相关症状评估,次要结局指标包括局部和全身不良反应。(1) 治疗前后蠕形螨计数。(2) 眼表症状评分 受试者填写眼表疾病指数(Ocular Surface Disease Index, OSDI)量表<sup>[12]</sup>,量表共 100 分,评分越高表示眼表不适症状越重。双眼评分,选取症状严重眼计分。(3) 睑缘充血程度 裂隙灯显微镜下检查治疗前后睑缘充血程度变化,并进行评分:睑缘有炎症反应、血管迂曲增粗、睑缘增厚者计 1 分,无则计 0 分,上、下睑缘充血最高计 2 分/眼(图 3),双眼最高计 4 分。(4) 睫毛根部袖套样分泌物评分 采用裂隙灯显微镜对睫毛根部袖套样分泌物进行检查并评分:有袖套样分泌物计 1 分,无则计 0 分,上、下睑有袖套样分泌物最高计 2 分/眼(图 3),双眼最高计 4 分。

**1.2.7 治疗有效率评估** 治疗有效定义为 OSDI 评分下降、蠕形螨计数减少、睑缘充血及睑缘袖套样分泌物评分下降,治疗有效率 = 治疗有效人数/总人数  $\times 100\%$ 。

**1.2.8 不良反应** 主要观察有无皮肤过敏、刺激症状(如皮疹、红斑、丘疹等)、角结膜炎症、眼表组织损伤等不良事件,一旦发现不良事件即终止治疗,其资料不计入总人数,同时判断与试验眼贴相关及严重程度,并对症处理。

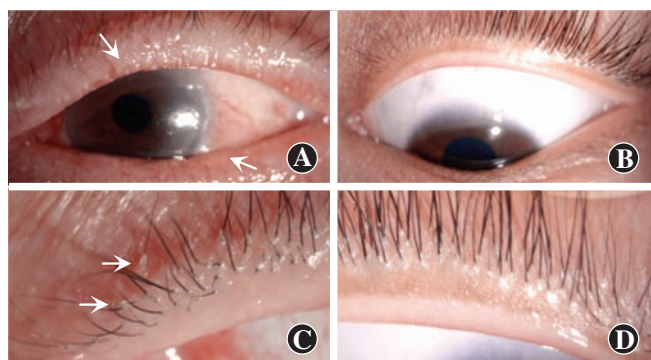


图3 患者眼前节照片睑缘体征评估 A:上下睑缘充血(箭头),睑缘充血评分为2分 B:睑缘锐利,形态正常,睑缘充血评分为0分 C:睫毛根部袖套样分泌物附着(箭头),袖套样分泌物评分为1分 D:睫毛根部干净无分泌物,袖套样分泌物评分为0分

**Figure 3 Assessment of palpebral marginal signs in anterior segment photographs** A: Palpebral margin hyperemia score was 2 points with upper and lower eyelid margin congestion (arrows) B: Palpebral margin hyperemia score was 0 with sharp palpebral margin and normal palpebral margin shape C: Cylindrical dandruff score was 1 point with cylindrical dandruff attachment at the root of eyelashes (arrows) D: Cylindrical dandruff score was 0 with clean root of eyelashes free of secretions

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 (美国 IMB 公司) 统计学软件进行统计分析。计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态分布检验,证实年龄数据近似正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,不同组间受试者年龄总体差异比较采用单因素方差分析。不符合正态性分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  进行描述,各组受试者治疗前后测定指标总体差异比较采用 Scheirer-Ray-Hare 检验,多重比较采用 Nemenyi 检验。计数资料以频数和百分数进行描述,组间性别及治疗有效率差异比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 受试者治疗和随访情况

所有受试者均完成 28 d 的治疗和随访,失访率为 0%。

### 2.2 各组受试者蠕形螨数量比较

治疗前,各组间蠕形螨数量比较差异无统计学意义 ( $Z = 0.020, P = 0.374$ ); 治疗 14 d 时,茶树精油组和甲硝唑组蠕形螨数量明显低于秋葵精油组,甲硝唑组蠕形螨数量明显低于基液对照组,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 治疗 28 d 时,茶树精油组、秋葵精油组和甲硝唑组蠕形螨数量明显低于基液对照组,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 2)。各组治疗 14 和 28 d 蠕形螨计数明显低于治疗前,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 2)。

表 2 各组受试者不同时间点蠕形螨计数比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ ]  
Table 2 Comparison of Demodex number at different time points among various groups [ $M(Q_1, Q_3)$ ]

组别	例数	不同时间点蠕形螨数量			$\chi^2$ 值	P 值
		治疗前	治疗 14 d	治疗 28 d		
基液对照组	35	12(10,15)	9(6,12) <sup>a</sup>	8(5,10) <sup>a</sup>	0.289	0.001
茶树精油组	35	12(10,16)	5(3,11) <sup>a</sup>	5(2,8) <sup>ab</sup>	0.701	0.001
秋葵精油组	35	14(11,19)	9(6,15) <sup>a</sup>	6(2,7) <sup>ab</sup>	0.744	0.001
甲硝唑组	35	12(10,15)	6(5,9) <sup>a</sup>	6(2,8) <sup>a</sup>	0.590	0.001
Z 值		0.020	0.033	0.054		
P 值		0.374	0.014	0.044		

注:与各自治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与各自治疗 14 d 比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$  (Scheirer-Ray-Hare 检验,Nemenyi 检验)

Note: Compared with pre-treatment within groups,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; compared with 14 days after treatment within groups,<sup>b</sup> $P < 0.05$  (Scheirer-Ray-Hare test,Nemenyi test)

### 2.3 各组受试者 OSDI 评分比较

治疗前、治疗 14 和 28 d 各组间 OSDI 评分比较差异均无统计学意义 ( $Z = 0.038, P = 0.076; Z = 0.024, P = 0.176; Z = 0.021, P = 0.409$ ) (表 3)。各组治疗 14 和 28 d OSDI 评分均明显低于治疗前,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 3)

表 3 各组不同时间点 OSDI 评分比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ , 分]  
Table 3 Comparison of OSDI scores at different time points among various groups [ $M(Q_1, Q_3)$ , score]

组别	例数	不同时间点 OSDI 评分			$\chi^2$ 值	P 值
		治疗前	治疗 14 d	治疗 28 d		
基液对照组	35	33(17,50)	20(12,40) <sup>a</sup>	17(9,34) <sup>a</sup>	0.227	0.001
茶树精油组	35	25(16,42)	18(7,30) <sup>a</sup>	15(2,21) <sup>ab</sup>	0.240	0.001
秋葵精油组	35	31(22,50)	22(11,38) <sup>a</sup>	15(4,31) <sup>a</sup>	0.409	0.001
甲硝唑组	35	38(25,53)	29(17,38) <sup>a</sup>	19(11,27) <sup>a</sup>	0.421	0.001
Z 值		0.038	0.024	0.021		
P 值		0.076	0.176	0.409		

注:与各自治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与各自治疗 14 d 比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$  (Scheirer-Ray-Hare 检验,Nemenyi 检验) OSDI:眼表疾病指数

Note: Compared with pre-treatment within groups,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; compared with 14 days after treatment within groups,<sup>b</sup> $P < 0.05$  (Scheirer-Ray-Hare test,Nemenyi test) OSDI: Ocular Surface Disease Index

### 2.4 各组受试者睑缘充血评分比较

治疗前,各组间睑缘充血评分比较差异有统计学意义 ( $Z = 0.044, P = 0.017$ ),茶树精油组睑缘充血程度明显低于甲硝唑组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。茶树精油组、秋葵精油组和甲硝唑组治疗 14 和 28 d 睑缘充血评分明显低于治疗前,差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 4)。

表 4 各组不同时间点睑缘充血评分比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ , 分]  
Table 4 Comparison of palpebral margin hyperemia scores at different time points among various groups [ $M(Q_1, Q_3)$ , score]

组别	例数	不同时间点睑缘充血评分			$\chi^2$ 值	P 值
		治疗前	治疗 14 d	治疗 28 d		
基液对照组	35	2(2,2)	1(0,2) <sup>a</sup>	2(0,2)	0.389	0.001
茶树精油组	35	2(0,2)	2(0,2) <sup>a</sup>	0(0,1) <sup>a</sup>	0.420	0.001
秋葵精油组	35	2(2,3)	2(0,2) <sup>a</sup>	1(0,2) <sup>a</sup>	0.428	0.001
甲硝唑组	35	3(2,4)	2(0,2) <sup>a</sup>	0(0,2) <sup>a</sup>	0.644	0.001

注:与各自组内治疗前值比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$  (Scheirer-Ray-Hare 检验, Nemenyi 检验)

Note: Compared with pre-treatment within groups, <sup>a</sup> $P < 0.05$  (Scheirer-Ray-Hare test, Nemenyi test)

## 2.5 各组袖套样分泌物评分比较

治疗前和治疗 14、28 d, 各组间袖套样分泌物评分比较差异均无统计学意义 ( $Z = 0.035, P = 0.091$ ;  $Z = 0.026, P = 0.461$ ;  $Z = 0.006, P = 0.955$ )。茶树精油组、秋葵精油组和甲硝唑组治疗 14 和 28 d 袖套样分泌物评分明显低于治疗前, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 5)

表 5 各组不同时间点袖套样分泌物评分比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ , 分]  
Table 5 Comparison of cylindrical dandruff scores at different time points among various groups [ $M(Q_1, Q_3)$ , score]

组别	例数	不同时间点袖套样分泌物评分			$\chi^2$ 值	P 值
		治疗前	治疗 14 d	治疗 28 d		
基液对照组	35	2(1,4)	2(0,2)	0(0,2) <sup>a</sup>	0.337	0.002
茶树精油组	35	2(1,2)	1(0,2) <sup>a</sup>	1(0,2) <sup>a</sup>	0.406	0.001
秋葵精油组	35	2(2,4)	1(0,2) <sup>a</sup>	1(0,2) <sup>a</sup>	0.540	0.001
甲硝唑组	35	3(2,4)	2(0,2) <sup>a</sup>	1(0,2) <sup>a</sup>	0.606	0.001
Z 值		0.035	0.026	0.006		
P 值		0.091	0.461	0.955		

注:与各自组内治疗前值比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$  (Scheirer-Ray-Hare 检验, Nemenyi 检验)

Note: Compared with pre-treatment within groups, <sup>a</sup> $P < 0.05$  (Scheirer-Ray-Hare test, Nemenyi test)

## 2.6 治疗有效率

茶树精油组、秋葵精油组、基液对照组和甲硝唑组治疗有效率分别为 71.4%、71.4%、25.7% 和 62.9%, 各组间治疗有效率比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 20.477, P < 0.05$ )。其中茶树精油组、秋葵精油组和甲硝唑组的治疗有效率明显高于基液对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 茶树精油组、秋葵精油组和甲硝唑组间治疗有效率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 2.7 不良事件

茶树精油组结膜充血 1 例, 治疗 3 d 出现皮肤刺

痛 (伴眼睑皮肤多发性纤维瘤患者) 1 例。秋葵精油组出现皮肤红和丘疹各 1 例; 基液对照组发生皮肤红、痛 (带状疱疹患者) 1 例; 甲硝唑组未见有不良事件。各组均未发现全身不良反应。

## 3 讨论

研究表明, 各组受试者使用眼贴后, 眼部蠕形螨数量明显减少, OSDI 评分及体征 (睑缘充血、袖套样分泌物) 较治疗前有明显改善。比较而言, 含茶树精油、秋葵精油、甲硝唑组的除螨效果和抗炎作用更加显著, 这可能与其中所含的有效生物成分有关。

茶树精油和甲硝唑为经典抗菌、抗寄生虫药物。茶树精油中含有的氧化萜和 4-萜品醇主要活性成分, 可破坏微生物细胞膜, 刺激细胞自溶, 从而发挥抗菌、真菌及蠕形螨作用<sup>[13-15]</sup>。茶树精油的药物成分可以插入到微生物细胞膜磷脂分子之间而改变其结构, 增加细胞膜的通透性, 最终导致微生物死亡; 此外茶树精油可加快外源性抗原的清除, 或抑制超氧化物和炎症介质的分泌, 减轻组织炎症损伤。因此, 茶树精油可能成为一种新型抗炎药物<sup>[16]</sup>。甲硝唑是硝基咪唑衍生物, 作为一种抗微生物活性药物, 它的作用机制是阻断细菌 DNA 合成, 抑制氧化还原反应, 使虫体氮链断裂, 达到抗菌或除螨目的<sup>[17]</sup>。

黄秋葵提取物在蠕形螨相关眼病中的治疗应用时间相对较短, 作用机制尚未充分阐明。Liu 等<sup>[10]</sup>的研究证实, 秋葵能够有效根除眼部蠕形螨, 改善患者的泪膜破裂时间、角膜荧光素钠染色等体征, 推测黄秋葵提取物中含有的生物活性化合物, 如多糖、类黄酮、多酚、咖啡因和果胶等成分可通过抑制活性氧簇产生途径, 以及刺激淋巴细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞而产生肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素 (interleukin, IL)-17 等促炎细胞因子, 达到提高宿主抗菌、抗炎和免疫调节的目的<sup>[18-19]</sup>。黄秋葵提取物可有效抑制寄生虫的活动及繁殖, 且因其温和及无刺激性气味, 更适用于敏感且神经丰富的眼周皮肤<sup>[10]</sup>。

以往治疗蠕形螨睑缘炎的推荐治疗方案为茶树精油、含茶树精油的清洁泡沫和甲硝唑软膏等剂型的局部应用, 并口服伊维菌素和甲硝唑, 能够从一定程度上降低肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等眼表炎症因子的表达水平, 改善患者泪膜稳定性<sup>[20-21]</sup>。操作简便及不良反应小是其主要优点, 但这些治疗方法难以完全根除蠕形螨。

本研究选用眼贴作为药物载体, 优点在于其可直接作用于目标部位, 降低眼内损伤的潜在风险, 操作便

捷,且能实现持续性安全治疗。研究中我们观察到,有多发性纤维瘤、带状疱疹等患者使用眼贴后出现皮肤红、痛、变态反应性等不适症状,虽不能完全排除是否原发病因素导致不适,但对伴有皮肤疾病或屏障受损患者应慎重考虑使用眼贴。

本研究结果显示,基液对照组也可改善患者症状及体征,达到除螨、抗炎、治疗目的,推测是通过眼贴使用过程中的清洁行为实现的。有研究者发现,睑缘旋转刷清洁、温盐水棉签擦洗眼睑也能够有效辅助消除蠕形螨,证实即使单纯、有效的眼睑清洁行为也可减少蠕形螨繁殖,改善睑缘炎相关症状<sup>[22-23]</sup>。其可能的作用机制是通过去除蠕形螨生存所依赖的脱落上皮细胞、皮脂腺分泌物以及角蛋白等生物膜支持,减少局部代谢物堆积,破坏适宜生存环境,从而减少蠕形螨数量,控制局部炎症<sup>[24]</sup>。

本研究结果显示,含茶树精油、秋葵精油、甲硝唑等药物的眼贴在蠕形螨睑缘炎治疗中效果明显,为该疾病提供了一种易于操作的治疗途径。同时,有效的眼睑清洁方法可作为消除眼表炎症的辅助手段。本研究过程中由于疫情影响导致纳入样本量相对有限,随访时间较短,但本项研究是在我国进行的、设计良好的多中心随机对照研究,首次较为全面地将多种除螨药物眼贴治疗蠕形螨睑缘炎治疗疗效进行比较,为临床上蠕形螨睑缘炎治疗的药物选择具有指导作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 王莎莎:参与实验设计、实施研究、采集数据、论文撰写;蒋炎:参与实施研究、数据收集、统计分析;黄洁:参与实施研究、分析数据、审阅文章;杨珍、龙俊君:参与实施研究、数据收集;费新峰、刘焰:实验设计和实施、论文审阅;李颖、李兰、陈吉利:参与研究设计、实施研究、采集数据、论文审阅及定稿

## 参考文献

- Elston CA, Elston DM. Demodex mites[J]. Clin Dermatol, 2014, 32(6): 739-743. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.012.
- Mukit M, Anbar F, Dadiredy K, et al. Eyelid reconstruction: an algorithm based on defect location[J]. J Craniofac Surg, 2022, 33(3): 821-826. DOI: 10.1097/SCS.00000000000008433.
- Moris García V, Valenzuela Vargas G, Marín Cornuy M, et al. Ocular demodicosis: a review[J]. Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed), 2019, 94(7): 316-322. DOI: 10.1016/j.oftal.2019.04.003.
- Fromstein SR, Harthan JS, Patel J, et al. Demodex blepharitis: clinical perspectives[J]. Clin Optom (Auckl), 2018, 10: 57-63. DOI: 10.2147/OPTO.S142708.
- Zhang N, Liu Y, Wen K, et al. Prevalence of ocular demodex infestation in children: an epidemiological survey in South China[J]. Eye Contact Lens, 2021, 47(1): 60-64. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000705.
- Hom MM, Mastrota KM, Schachter SE. Demodex[J/OL]. Optom Vis Sci, 2013, 90(7): e198-e205 [2023-03-03]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23748846. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182968c77.
- Cheng AM, Hwang J, Dermer H, et al. Prevalence of ocular demodicosis in an older population and its association with symptoms and signs of dry eye[J]. Cornea, 2021, 40(8): 995-1001. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002542.
- Tharmarajah B, Coroneo MT. Corneal effects of tea tree oil[J]. Cornea, 2021, 40(10): 1363-1364. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002776.
- Gao YY, Xu DL, IJ H, et al. Treatment of ocular itching associated with ocular demodicosis by 5% tea tree oil ointment[J]. Cornea, 2012, 31(1): 14-17. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31820ce56e.
- Liu W, Gong L. Anti-demodectic effects of okra eyelid patch in Demodex blepharitis compared with tea tree oil[J/OL]. Exp Ther Med, 2021, 21(4): 338 [2022-03-06]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33732311. DOI: 10.3892/etm.2021.9769.
- 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药交流协会眼科专业委员会眼表与泪液病学组. 我国蠕形螨睑缘炎诊断和治疗专家共识(2018年)[J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(7): 491-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.07.004.
- Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2007, 15(5): 389-393. DOI: 10.1080/09273940701486803.
- Savla K, Le JT, Pucker AD. Tea tree oil for Demodex blepharitis[J/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 6(6): CD013333 [2023-03-08]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32589270. DOI: 10.1002/14651858.CD013333.pub2.
- Yam JC, Tang BS, Chan TM, et al. Ocular demodicosis as a risk factor of adult recurrent chalazion[J]. Eur J Ophthalmol, 2014, 24(2): 159-163. DOI: 10.5301/ejo.5000341.
- Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N, et al. A review of applications of tea tree oil in dermatology[J]. Int J Dermatol, 2013, 52(7): 784-790. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05654.x.
- Martínez-Pulgarín DF, Ávila MY, Rodríguez-Morales AJ. Interventions for Demodex blepharitis and their effectiveness: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Cont Lens Anterior Eye, 2021, 44(6): 101453 [2023-03-08]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33972176. DOI: 10.1016/j.clae.2021.101453.
- Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(2): 265-279. DOI: 10.1093/jac/dkx351.
- Wahyuningsih S, Pramudya M, Putri IP, et al. Crude polysaccharides from okra pods (*Abelmoschus esculentus*) grown in Indonesia enhance the immune response due to bacterial infection[J/OL]. Adv Pharmacol Sci, 2018, 2018: 8505383 [2023-03-10]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30402093. DOI: 10.1155/2018/8505383.
- Chen H, Jiao H, Cheng Y, et al. In vitro and in vivo immunomodulatory activity of okra (*Abelmoschus esculentus* L.) polysaccharides[J/OL]. J Med Food, 2016, 19(3): 253-265 [2023-03-10]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26836029. DOI: 10.1089/jmf.2015.3513.
- Ergun SB, Saribas GS, Yarayici S, et al. Comparison of efficacy and safety of two tea tree oil-based formulations in patients with chronic blepharitis: a double-blinded randomized clinical trial[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2020, 28(6): 888-897. DOI: 10.1080/09273948.2019.1644349.
- Hirsch-Hoffmann S, Kaufmann C, Bänninger PB, et al. Treatment options for demodex blepharitis: patient choice and efficacy[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2015, 232(4): 384-387. DOI: 10.1055/s-0035-1545780.
- Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A. The efficacy of tea tree face wash, 1,2-Octanediol and microblepharoxfoliation in treating Demodex folliculorum blepharitis[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2018, 41(1): 77-82. DOI: 10.1016/j.clae.2017.10.012.
- Epstein IJ, Rosenberg E, Stuber R, et al. Double-masked and unmasked prospective study of terpinen-4-ol lid scrubs with microblepharoxfoliation for the treatment of Demodex blepharitis[J]. Cornea, 2020, 39(4): 408-416. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002243.
- Shah PP, Stein RL, Perry HD. Update on the management of Demodex blepharitis[J]. Cornea, 2022, 41(8): 934-939. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002911.

(收稿日期:2023-04-07 修回日期:2023-04-15)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)