

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.025

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.025

泪然联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子对青光眼滤过术后干眼症的疗效分析

张宇, 赵庆一

(张家港市中医医院眼科, 江苏 张家港 215600)

[摘要] 目的: 分析泪然联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子对青光眼滤过术后干眼症的疗效。方法: 将我院2014年4月至2015年8月收治的64例青光眼滤过术后干眼症患者作为研究对象, 随机(随机数字表法)分为治疗组($n=32$)与对照组($n=32$)。给予对照组患者双眼滴注重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液, 每次1~2滴, 每日4次; 治疗组在此基础上加滴泪然滴眼液, 每次1~2滴, 每日4次。比较两组患者治疗前后临床疗效、症状及体征评分情况, 干眼相关辅助检查结果、治疗前后各时间点角膜中央知觉情况以及用药安全性。结果: 治疗后, 观察组患者的总有效率(96.88%)明显高于对照组患者(71.88%), 数据差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的感觉性症状和眼表体征评分均有所改善, 且观察组患者治疗后的感觉性症状评分(1.08 ± 0.97)和眼表体征评分(0.96 ± 0.35)均明显低于对照组患者(2.77 ± 1.08)、(2.15 ± 0.66), 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的泪膜破裂时间、泪液分泌时间和角膜荧光染色评分均有明显改善, 且观察组患者的相关评分(8.21 ± 1.56)、(6.77 ± 2.79)、(0.45 ± 0.74)分均明显优于对照组患者(7.85 ± 1.65)、(6.36 ± 2.76)、(0.99 ± 0.88), 其差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后3个月和6个月后, 患者角膜知觉逐渐恢复, 且治疗组患者恢复情况显著优于对照组, 数据差异有显著统计学意义($P<0.05$)。结论: 泪然联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗青光眼过滤术后干眼症的效果显著, 不仅可以有效改善患者临床症状, 也能改善患者的泪液分泌功能, 还能有效改善患者角膜知觉, 无不良反应, 安全性较高。

[关键词] 泪然; 重组牛碱性成纤维细胞生长因子; 青光眼; 干眼症; 临床疗效

Efficacy of Tears Nature joint recombinant bovine basic fibroblast growth factor to dry eye after glaucoma filtering surgery

ZHANG Yu, ZHAO Qingyi

(Department of Ophthalmology, Zhangjiagang Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhangjiagang Jiangsu 215600, China)

Abstract **Objective:** To analyze the efficacy of Tears Nature joint recombinant bovine basic fibroblast growth factor to dry eye after glaucoma filtering surgery. **Methods:** 64 cases with dry eye after glaucoma filtering surgery from

收稿日期 (Date of reception): 2016-07-19

通信作者 (Corresponding author): 张宇, Email: zhang2156006@sina.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省自然科学基金(BK2013547). This work was supported by Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK2013547), P.R. China.

April 2014 to August 2015 in our hospital were divided into treatment group ($n=32$) and control group ($n=32$) according to the random number table. The control group administered recombinant bovine basic fibroblast growth factor eye drops, 1~2 drops every time, 4 times a day while observation group treated by Tears Naturale recombinant bovine basic fibroblast growth factor eye drops, 1~2 drops every time, 4 times a day. The clinical efficacy, symptoms and signs score, the dry eye related auxiliary examination results and the indicators were compared before and after treatment at each time central corneal perception situation as well as drug safety. **Results:** After treatment, the total effective rate (96.88%) of treatment group was significantly higher than that of the control group (71.88%), with a statistically significant difference ($P<0.05$). The sensory symptoms and ocular symptoms scores of two groups were improved, and the sensory symptoms score (1.08 ± 0.97) and ocular symptoms score (0.96 ± 0.35) of the treatment group were significantly lower than that of the control group [(2.77 ± 1.08) , (2.15 ± 0.66)], with a statistically significant difference ($P<0.05$). The breakup time, Schirmer time and fluorescein vital staining scores of the two groups were significantly improved, and the group related scores of treatment [(8.21 ± 1.56) , (6.77 ± 2.79) , (0.45 ± 0.74)] were significantly higher than that of the control group [(7.85 ± 1.65) , (6.36 ± 2.76) , (0.99 ± 0.88)], the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 3- and 6-month treatment, the patient gradually recovered corneal sensitivity, treatment recovery of patients was significantly better than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Tears Naturale joint recombinant bovine basic fibroblast growth factor has a significant effect on dry eye after glaucoma filtering effect is significant, it can not only effectively relieve the clinical symptoms, but also improve function in patients with tear secretion. Furthermore, it can effectively improve the patient corneal sensation, without adverse reactions and with high security.

Keywords Tears Naturale; recombinant bovine basic fibroblast growth factor; glaucoma; dry eye; clinical curative effect

干眼症又称为角结膜干燥症, 发病原因较为复杂, 其临床表现多为眼部伴有明显不适, 同时该病属于眼科较为常见的一类眼表疾病, 其发病率占整个眼部疾病的30%^[1]。临床实践^[2]发现, 该病的发病原因多与患者的年龄、性别、所处环境、眼部炎症、接触药物等具有密切关系。临床治疗中多采取滤过手术治疗青光眼, 但由于大部分患者术后泪液分泌功能和眼表稳定性的下降, 极易引发干眼症^[3]。目前国内关于应用泪然联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗青光眼滤过术后干眼症治疗疗效的报道鲜少, 因此本文应用泪然联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗青光眼滤过术后干眼症, 旨在探究其治疗疗效以及用药安全性。

1 材料与方法

1.1 研究设计

本方案按随机、对照临床研究方法设计。

1.2 病例选择

选取2014年4月至2015年8月我院收诊的青光

眼滤过术后干眼症患者共计64例作为研究对象。方案经我院伦理委员会批准实施进行。受试者对本研究均知情并签署同意书。

诊断标准^[4]: 有眼部干涩、灼烧、异物感、眼红、畏光、视力波动等; 泪膜破裂时间(break-up time, BUT)在3~10 s; 有不同程度睑结膜乳头增生、充血或者黏性分泌物; 角膜荧光染色(fluorescein vital staining, FL)评分 ≤ 6 分。入选标准: 符合以上诊断标准者; 年龄在18岁以上者; 青光眼滤过术后不小于3个月者; 术后干眼症明显者。

排除标准: 排除眼睑位置异常患者; 排除合并其它眼部疾病患者; 排除鼻泪道阻塞患者; 排除对泪然滴眼液中成分过敏患者; 排除正在使用其他治疗干眼症滴眼液患者; 排除术前确诊为干眼症患者; 排除行眼部手术不足3个月患者。

1.3 药品与仪器

泪然(右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液), 规格: 15 mL/支/盒, 批号: 20120706, s.a. ALCON-COUVREUR n.v.公司生产; 重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液, 规格: 21 000 IU/5 mL/瓶, 批号: 20130630, 珠海亿胜生物制药有限公司生

产。裂隙灯YZ5F型, 苏州六六视觉科技股份有限公司。荧光素钠眼科检测试纸, 天津晶明新技术开发有限公司产品。泪液检测试纸, 天津晶明新技术开发有限公司产品。

1.4 分组与治疗方法

将64例患者按照随机数表法分为对照组和观察组, 每组各32例患者。两组患者术后均在医护人员引导下增加瞬目频率, 并增加患者病房的环境湿度, 同时叮嘱患者多食富含维生素A的水果和饮食。对照组治疗方法: 给予患者双眼滴注重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液, 每次1~2滴, 每日4次。观察组治疗方法: 在此基础上给予患者加滴泪然滴眼液, 每次1~2滴, 每日4次。在接受治疗后21 d以及结束治疗后21 d对患者进行复查。复查步骤: 1) 自制调查表询问患者眼刺激症状和眼感觉症状, 根据其临床症状严重程度评分, 其中包含眼干、异物感、视疲劳、畏光、眼痛等症状。0分: 无症状; 1分: 1周出现症状在3次以下; 2分: 1周出现症状在3~10次; 3分: 症状出现频繁且影响日常生活; 5分: 症状严重影响日常生活; 2) 在裂隙灯下检查患者眼表体征, 根据严重程度评分; 3) 使用荧光素钠眼科检测试纸观察患者泪膜稳定性, 从而检测泪膜破裂时间; 4) 使用泪液检测试纸检测患者泪液分泌情况; 5) 使用荧光素钠眼科检测试纸检测患者荧光素染色情况; 6) 使用Cochet和Bonnet氏角膜知觉测量计检测患者治疗后角膜知觉改善情况。

1.5 观察指标与疗效判定

观察并比较两组患者治疗前后临床疗效、症状及体征评分情况, 干眼相关辅助检查结果, 各项指标情况, 并分析用药安全性。

疗效评定标准^[5]: 显效: 患者眼部干涩、灼烧、异物感等临床症状完全缓解, 恢复良好; 有效: 患者眼部干涩、灼烧、异物感等临床症状部分缓解, 恢复一般; 无效: 患者眼部干涩、灼烧、异物感等临床症状无变化甚至加重。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学处理

用SPSS18.0软件进行统计分析。患者年龄等计量资料以($\bar{x} \pm s$)来表示, 比较用t检验; 计数资料如患者性别及患者自身抗体阳性应答率等以率[n (%)]表示, 用 χ^2 检验, 患者临床疗效的等级资

料采用秩和检验(Wilcoxin两样本比较法)进行, 当 $P < 0.05$ 时, 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2组患者的年龄、性别、BMI指数以及BUT和FL评分等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 组间具有可比性, 见表1。

表1 2组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(n=32)	观察组(n=32)
年龄/岁	38.43 ± 10.82	39.77 ± 11.65
性别(男/女)	14/18	14/18
BMI/kg·m ⁻²	26.13 ± 2.71	25.81 ± 2.54
泪膜破裂时间/s	2.12 ± 1.49	2.01 ± 1.79
荧光素染色评分/分	1.36 ± 2.13	1.45 ± 2.35

2.2 2组患者的临床疗效比较

2组患者治疗后, 观察组患者的总有效率(96.88%)明显高于对照组患者(71.88%), 数据差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

表2 2组患者临床疗效比较[n (%)]

Table 2 Comparison of the clinical efficacy between the two groups [n (%)]

指标	对照组(n=32)	观察组(n=32)
显效	18 (56.25)	23 (71.88)*
有效	5 (15.63)	8 (25.00)*
无效	9 (28.13)	1 (3.13)*
总有效率	23 (71.88)	31 (96.88)*

* , 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

* , compared with control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

2.3 2组患者症状体征评分比较

治疗后, 2组患者的感觉性症状和眼表体征评分均有所下降, 但观察组患者的下降幅度较对照组更为明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.4 2组患者干眼相关辅助检查结果比较

治疗后, 2组患者的泪膜破裂时间、泪液分泌时间和角膜荧光染色评分均有明显改善, 但观察组患者的相关评分均明显优于对照组患者, 其差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.5 2组患者治疗前后各时间点角膜中央知觉情况

治疗后, 两组患者的角膜知觉均较治疗前显著下降, 但组间和组内比较均无显著差异

($P > 0.05$); 治疗后3个月和6个月后, 患者角膜知觉逐渐恢复, 且治疗组患者恢复情况显著优于对照组, 数据差异有显著统计学意义($P < 0.05$), 见表5。

2.6 安全性评价

两组患者在应用相关药物治疗后均未出现任何不良反应, 两组患者不良反应症状发生情况的对比无显著性统计学差异($P > 0.05$)。

表3 2组患者症状体征评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of symptoms score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	观察组($n=32$)	观察组($n=32$)
感觉症状评分	治疗前	3.47 ± 1.22	3.61 ± 1.21
	治疗21天	3.09 ± 1.08*	3.31 ± 1.06**
	治疗结束后	2.77 ± 1.08*	1.08 ± 0.97**
眼表症状评分	治疗前	2.28 ± 1.25	2.29 ± 1.27
	治疗21天	2.21 ± 0.99*	1.88 ± 0.91**
	治疗结束后	2.15 ± 0.66*	0.96 ± 0.35**

*, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); *, 与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

*, compared with control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); *, compared with before treatment, the difference without statistically significant ($P > 0.05$).

表4 2组患者干眼相关辅助检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the results of dry eye related auxiliary examination between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	观察组($n=32$)	观察组($n=32$)
泪膜破裂时间/s	治疗前	7.05 ± 1.88	7.09 ± 1.85
	治疗21天	7.46 ± 2.14*	8.21 ± 1.34**
	治疗结束后	7.85 ± 1.65*	8.21 ± 1.56**
泪液分泌试验/ $\text{mm} \cdot 5 \text{ min}^{-1}$	治疗前	5.34 ± 2.55	5.25 ± 2.57
	治疗21天	5.98 ± 2.71*	6.14 ± 2.79**
	治疗结束后	6.36 ± 2.76*	6.77 ± 2.79**
角膜荧光染色评分/分	治疗前	1.38 ± 1.28	1.39 ± 1.29
	治疗21天	1.31 ± 0.99*	1.08 ± 0.97**
	治疗结束后	0.99 ± 0.88*	0.45 ± 0.74**

*, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); *, 与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

*, compared with control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); *, compared with before treatment, the difference without statistically significant ($P > 0.05$).

表5 2组患者治疗前后各时间点角膜中央知觉比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of central corneal perception situation before and after treatment at each time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	观察组(n=32)	对照组(n=32)
治疗前	59.21 ± 1.83	59.23 ± 1.75
治疗后1周	13.45 ± 4.65	13.79 ± 5.98
治疗后1月	19.31 ± 4.67	21.76 ± 5.79
治疗后3月	24.76 ± 6.57*	32.76 ± 7.39**
治疗后6个月	45.23 ± 5.38*	52.76 ± 4.23**

*, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); *, 与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

*, compared with control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); *, compared with before treatment, the difference without statistically significant ($P > 0.05$).

3 讨论

正常人的眼表通常由一层泪膜所覆盖, 该泪膜在眼表形成一层光滑的界面保护结膜上皮和角膜, 同时其含有的蛋白质、黏液、脂质以及电荷可以维持泪膜稳定性, 从而起到维持眼表健康的作用。因此, 一旦眼表泪膜出现异常, 将会引发干眼症。干眼症是眼科较为常见的一种疾病, 其发病机制多与泪液质和量及动力学异常有关^[6]。青光眼也是眼科常见的疾病之一, 其治疗的主要方法是滤过手术, 但是由于大部分青光眼患者是中老年人, 该类病人由于本身泪液分泌功能就随年龄的增长而出现下降的情况, 其眼表的稳定性相对较差, 因此在滤过手术的过程中会极大损伤患者的角膜和结膜, 从而产生眼表功能异常, 因此大部分患者在该手术后会出现干眼症。

目前临床上治疗干眼症的方法有很多, 常见的有手术治疗、药物治疗、非药物治疗以及病因治疗等, 在这些治疗方法中, 认为病因治疗是最佳治疗方法。但是, 由于引发干眼症的病因复杂且在短时间内难以确定, 因此在临床实践中普遍以缓解干眼症所引发的相关症状为主。与此同时, 还应该注意查找诱发以及加重干眼症的原因并加以祛除^[7]。

泪然滴眼液是一种中性的、等张性的以及低黏度的液体, 该液体可以长时间附着于角膜上皮层的表面并产生一层亲水性膜, 具有模拟黏液的作用。同时, 该滴眼液中的有效成分能够维持上皮细胞的正常生长^[8]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液的主要成分为重组牛碱性成纤维细胞生长因子, 该成分分布于正常角膜组织全层, 属于角膜组织的正常生理成分, 可于眼表生成一层保护性液态膜以保护角膜和结膜受损以及

出现缺陷情况。同时, 该成分还可以刺激角膜上皮细胞增生, 促进角膜组织修复以及愈合^[9]。相关研究^[10-11]结果表明, 将泪然和重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液联合使用, 能够更好的改善患者青光眼滤过术后出现的干眼症状, 达到良好的临床治疗效果。本次研究结果也证实, 将两种药物联合使用治疗青光眼滤过术后干眼症的临床治疗效果良好, 其联合治疗后的总有效率达到96.88%, 明显高于单独应用重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗的患者(71.88%)。因此在治疗青光眼滤过术后干眼症时应用泪然联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液, 可以显著提高患者的治疗效果, 进一步缓解干眼症状。

本文研究结果表明, 在应用泪然联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗后, 患者的泪膜破裂时间、泪液分泌时间和角膜荧光染色评分均有明显改善, 且相关评分明显高于单独用药的患者, 提示两者联合使用能够一定程度上减轻和延缓角膜上皮的再脱落损伤, 增加泪膜的完整性, 促进角膜上皮提供模拟泪液, 加速其愈合。同时, 观察还发现, 在接受治疗后, 两组患者的角膜知觉较治疗前有显著下降, 但两组患者的角膜知觉随时间的推移而恢复, 并且在治疗6个月后, 患者角膜知觉基本恢复至治疗前, 且联合治疗的患者恢复状况显著优于单独用药的患者, 提示联合用药可加速患者角膜知觉的恢复, 缩短治疗时间, 减少患者经济负担。两种药物联合治疗青光眼滤过术后干眼症后, 患者未出现任何不良反应, 提示两药物协同治疗安全性较高。

泪然联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗青光眼滤过术后干眼症的临床疗效显著, 治疗后未出现任何相关并发症, 其安全性较高。同时, 联合用药对于患者角膜上皮的再脱落

情况改善明显,增加了泪膜的完整性,加速角膜上皮的愈合以及角膜知觉的恢复。

参考文献

1. 黄洁, 赵婕, 徐红, 等. 针灸联合人工泪液治疗干眼症的疗效观察[J]. 眼科新进展, 2012, 32(9): 847-849.
HUANG Jie, ZHAO Jie, XU Hong, et al. Clinical effects of acupuncture combined with artificial tear for dry eye[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2012, 32(9): 847-849.
2. 胡晓兵, 陈瑜, 刘垠. 七叶洋地黄双苷滴眼液联合羧甲基纤维素钠滴眼液治疗干眼症并发视疲劳[J]. 医药导报, 2014, 33(5): 634-636.
HU Xiaobing, CHEN Yu, LIU Yin. Seven leaves of digitalis glycosides eye drops combined with carboxymethyl cellulose sodium drops of eye drops in treatment of dry eye concurrent visual fatigue[J]. Herald of Medicine, 2014, 33(5): 634-636.
3. Keener JD, Hsu JE, Steger-May K, et al. Patterns of tear progression for asymptomatic degenerative rotator cuff tears[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2015, 24(12): 1845-1851.
4. 白东娥, 刘伟, 季建. 抗青光眼药物对青光眼患者泪液胰岛素水平的影响及其与眼表改变的关系[J]. 眼科新进展, 2013, 33(6): 562-565.
BAI Donge, LIU Wei, JI Jian. Effects of anti-glaucoma medicine on insulin in glaucoma tear and its relationship with ocular surface changes[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2013, 33(6): 562-565.
5. 闫海艳, 孙伟, 李娜. 综合治疗不同类型干眼症的临床疗效对比[J]. 眼科新进展, 2012, 32(5): 486-487, 490.
YAN Haiyan, SUN Wei, LI Na. Effects of combined therapy for dry eye with different types[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2012, 32(5): 486-487, 490.
6. 黄楚龙, 王延东, 李瑜, 等. 野菊花滴眼液治疗试验性干眼症的治疗观察[J]. 中药材, 2012, 35(8): 1308-1311.
HUANG Chulong, WANG Yandong, LI Yu, et al. Observation on the treatment of chrysanthemum eye drops in the treatment of experimental dry eye[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2012, 35(8): 1308-1311.
7. Dave P, Shah J. Applicability of ISNT and IST rules to the retinal nerve fibre layer using spectral domain optical coherence tomography in early glaucoma[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(12): 1713-1717.
8. 熊宇, 汪昌运, 彭爱民, 等. 青光眼滤过术后迟发性眼内炎临床分析[J]. 山东医药, 2011, 51(42): 36-37.
XIONG Yu, WANG Changyun, PENG Aimin, et al. Clinical analysis of delayed endophthalmitis after glaucoma filtration surgery[J]. Shandong Medical Journal, 2011, 51(42): 36-37.
9. 谭思敏, 李瑞庄, 黎宗汉, 等. 原发性青光眼滤过术后发生恶性青光眼的危险因素分析[J]. 眼科新进展, 2013, 33(12): 1174-1176.
TAN Simin, LI Ruizhuang, LI Zonghan. Risk factor analysis of malignant glaucoma occurrence after filtration surgery for primary glaucoma[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2013, 33(12): 1174-1176.
10. Cate H, Bhattacharya D, Clark A, et al. A comparison of measures used to describe adherence to glaucoma medication in a randomised controlled trial[J]. Clin Trials, 2015, 12(6): 608-617.
11. 李立虎. 干眼症临床发病因素及防治的分析研究[J]. 现代预防医学, 2013, 4(28): 788-789, 791.
LI Lihu. Clinical factor of dry eye incidence and control analysis[J]. Modern Preventive Medicine, 2013, 4(28): 788-789, 791.

本文引用: 张宇, 赵庆一. 泪然联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子对青光眼滤过术后干眼症的疗效分析[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(10): 1594-1599. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.025

Cite this article as: ZHANG Yu, ZHAO Qingyi. Efficacy of Tears Naturale joint recombinant bovine basic fibroblast growth factor to dry eye after glaucoma filtering surgery[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2016, 36(10): 1594-1599. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.025