

玻璃酸钠联合复明胶囊治疗白内障术后干眼症的临床观察

李芳,刘月君,邓小芬

(湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院眼科,湖北 襄阳 441000)

摘要:目的 观察玻璃酸钠联合复明胶囊治疗白内障术后干眼症的疗效及对患者泪液中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平的影响。**方法** 收集白内障术后干眼症患者88例,完全随机法分为对照组和观察组,每组44例。对照组给予玻璃酸钠滴眼液治疗,每次1滴,每天5次。观察组在对照组基础上口服复明胶囊,每次5粒,每天3次。两组连续治疗8周。比较两组泪液基础分泌、泪膜破裂时间(BUT)、角膜荧光素染色(FL)、干眼症状评分及临床疗效。检测两组泪液中TNF- α 和IL-1 β 水平。**结果** 观察组治疗后泪液分泌长度、BUT及FL评分显著少于对照组($P < 0.01$)。观察组患者的显效率为95.45%,对照组为77.27%,观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后8周和16周,观察组患者的干眼症状评分分别少于对照组同期水平($P < 0.01$)。观察组治疗后泪液中IL-1 β 和TNF- α 水平明显少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 玻璃酸钠联合复明胶囊治疗白内障术后干眼症疗效显著,下调患者泪液中IL-1 β 和TNF- α 水平可能与以上疗效有关。**关键词**:玻璃酸钠;复明胶囊;干眼症;肿瘤坏死因子 α ;白细胞介素-1 β
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.042

A clinical research of sodium hyaluronate in combination with fuming capsule in treating dry eye after cataract surgery

LI Fang, LIU Yuejun, DENG Xiaofen

(Department of Ophthalmology, Xiangyang NO.1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy of sodium hyaluronate in combination with fuming capsule in treating dry eye after cataract surgery and the influence on tear levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin1 β (IL-1 β). **Methods** Totally 88 cases with dry eye after cataract surgery were randomized into control group(44 cases) and observation group(44 cases). The control group was treated with sodium hyaluronate, 1 drop per time and 5 times per day. The observation group additionally was given f22uming capsule, 5 capsules per time and tid. Both groups were treated for 8 weeks. Basic secretion of tears, breakup time of tear film (BUT), fluorescein staining of corneal (FL), score of dry eye symptoms and efficacy were compared between two groups. Tear levels of TNF- α and IL-1 β were measured in both groups. **Results** Length of tear secretion, BUT and FL score in the observation group were remarkably less than those in the control group($P < 0.01$). Obvious effect rate of the observation group was 95.45%, which was higher than 77.27% of the control group ($P < 0.05$). After 8 and 16 weeks of treatment, score of dry eye symptoms of the observation group was obviously lower than that of the control group($P < 0.01$). Tear levels of IL-1 β and TNF- α of the observation group was remarkably lower than that of the control group($P < 0.01$). **Conclusions** Efficacy of sodium hyaluronate in combination with fuming capsule in treating dry eye after cataract surgery is obvious and may be relevant to inhibiting tear levels of TNF- α and IL-1 β .

Key words: Sodium hyaluronate; Fuming Capsule; Dry eye; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-1 β

白内障为眼科常见病,手术是其主要临床治疗方式,但术后大多数患者常伴有干眼症病,如眼干涩、眼红、异物感及视力模糊等^[1]。研究表明^[2],干眼症可导致眼部的不适、视觉障碍及泪膜不稳定,合并眼表炎症和泪膜渗透性增加,轻者影响工作和生活,严重者可导致眼表组织干燥,严重危害视功能,对患者术后视力的恢复产生了严重的影响。玻璃酸钠对白内障术后干眼症可改善患者的干涩感、异物感等症状,是目前临床治疗干眼的常

用治疗手段^[3]。复明胶囊是中药成方制剂,临床常用于治疗白内障、青光眼等眼部疾病引起的羞明畏光、视物模糊等症状^[4]。本研究探讨了玻璃酸钠联合复明胶囊治疗白内障术后干眼症44例的疗效,并以单纯玻璃酸钠治疗为对照观察,以期临床治疗白内障术后干眼症提供更好的治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2013年12月—2015年12月湖北医药学院附属襄阳医院眼科收治的白内障术后干眼症患者88例,按完全随机方法,均分为对

照组和观察组,每组 44 例。对照组中男性 27 例,女性 17 例,年龄 34 ~ 69 岁,平均年龄(50.12 ± 7.66)岁,术后发病时间:1 个月 ~ 6 年,平均发病时间(3.35 ± 0.84)年,病程 1 ~ 5 年,平均病程(2.78 ± 0.46)年。观察组中男性 29 例,女性 15 例,年龄 35 ~ 70 岁,平均年龄(50.33 ± 7.83)岁,术后发病时间:2 个月 ~ 6 年,平均发病时间(3.49 ± 0.78)年,病程 1 ~ 5.5 年,平均病程(2.82 ± 0.59)年。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究得到湖北医药学院附属襄阳医院医学伦理委员会同意,患者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 干眼症诊断^[5]: (1)泪膜破裂时间(BUT) < 5 s; (2)主观症状:眼干、异物感、眼红、烧灼感、晨起睁眼困难及睫毛上有碎屑,具备上述 6 项之一或 1 项以上即可。肝肾阴虚证诊断^[6]: 主证:目珠干燥乏泽,干涩畏光,视疲劳,视物模糊;次证:口干唇燥,头晕耳鸣,失眠多梦,舌质红,少苔或无苔,脉细数。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准: (1)满足白内障术后干眼症诊断者; (2)年龄 20 ~ 70 岁。排除标准: (1)妊娠或哺乳期女性; (2)近 3 年内有术眼眼外伤史者; (3)先天性无泪症、无泪腺等疾病者; (4)合并其他系统严重疾病者。

1.4 治疗方法 对照组给予玻璃酸钠滴眼液(齐鲁制药有限公司)滴眼治疗,每次 1 滴,每天 5 次。观察组在对照组基础上口服复明胶囊(吉林省大峻药业股份有限公司)治疗,每次 5 粒,每天 3 次。两组连续治疗 8 周。

1.5 观察指标 (1)两组泪液基础分泌情况:将测试滤纸首端于折线标记处返折,放于下眼睑中外 1/3 交界处(睑结膜囊内),自然双眼闭合约 5 min 后取出滤纸条,记录滤纸泪液浸湿长度,分别于治疗前后检测; (2)两组 BUT:将 2% 荧光素钠逐滴加入结膜囊内,裂隙灯下观察 BUT,分别于治疗前后测定; (3)两组角膜荧光素染色(FL):采取荧光素染色试纸接触下睑结膜囊,用裂隙灯钴蓝光线检查角膜情况,分 4 度评分为:重度(角膜上皮片状着色,记 3 分),中度(角膜上皮弥漫点状着色,记 2 分),轻度(膜上皮散在点状着色,记 1 分),无(角膜上皮无着色,记 0 分)。分别于治疗前后检测; (4)两组干眼症状评分:评价指标包括干涩感、异物感和灼烧感。按症状分级评分:0 分为无上述症状,1 分为偶有发生,2 分为经常出现轻度症状,3 分为长时间出现持续严重症状。3 个主观症状相加得到干眼主观症状总评分,分值范围 0 ~ 9 分,分别于治疗前及

治疗后 8 周和 16 周评价; (5)检测两组泪液中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平:采取酶联免疫吸附法(ELISA)于治疗前后检测患者泪液中 IL-1 β 和 TNF- α 水平。

1.6 疗效标准 参照相关标准^[7],治愈:临床症状完全消除,裂隙灯检查双眼恢复正常;显效:临床症状基本消失,裂隙灯检查结膜正常;有效:临床症状有所减轻,裂隙灯检查结膜存在轻微裂隙;无效:临床症状无改善,裂隙灯检查结膜裂隙无改变甚或恶化。显效率 = (治愈 + 显效) / 总例数 × 100%。

1.7 统计学方法 采取 SPSS17.0 软件包分析本组数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均通过正态性检验,两组比较采取成组 t 检验,前后比较为配对 t 检验。此外,多时点观测数据行重复测量方差分析,计数资料用 χ^2 检验处理, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组泪液分泌长度、BUT 及 FL 评分比较 治疗后两组患者泪液分泌长度、BUT 及 FL 评分明显减少($P < 0.01$)。观察组治疗后泪液分泌长度、BUT 及 FL 评分显著少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),具体数据见表 1。

2.2 两组干眼症状评分比较 治疗后两组患者干眼症状评分明显减少($P < 0.01$)。治疗后 8 周和 16 周,观察组患者的干眼症状评分均少于对照组同期,差异有统计学意义($P < 0.01$),具体数据见表 2。

表 2 两组干眼症状评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	治疗前	治疗后	
			8 周	16 周
对照组	44	5.25 ± 0.65	3.23 ± 0.52 ^a	1.55 ± 0.50 ^a
观察组	44	5.32 ± 0.64	2.30 ± 0.46 ^{ab}	0.65 ± 0.48 ^{ab}
组间 F 值, P 值			69.223, < 0.001	
时间 F 值, P 值			1353.764, < 0.001	
交互 F 值, P 值			24.339, < 0.001	

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.01$ 。

2.3 两组临床疗效比较 观察组患者的显效率为 95.45%,对照组为 77.27%,观察组显著高于对照组($P < 0.05$),具体数据见表 3。

表 3 两组临床疗效比较/例(%)						
组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	显效率
对照组	44	20(45.45)	14(31.81)	6(13.64)	4(9.09)	34(77.27)
观察组	44	35(79.55)	7(15.91)	2(4.55)	0	42(95.45) ^a
$U_c(\chi^2)$ 值			-3.440			(6.175)
P 值			0.001			0.013

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 1 两组泪液分泌长度、BUT 及 FL 评分比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	泪液分泌长度/mm	BUT/s	FL 评分/分
对照组				
44				
治疗前		17.06 ± 2.05	6.41 ± 0.95	2.59 ± 0.28
治疗后		12.65 ± 1.79 ^a	10.22 ± 1.51 ^a	1.03 ± 0.14 ^a
差值		4.41 ± 2.52	-3.81 ± 1.62	1.57 ± 0.79
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		11.614, <0.001	-15.565, <0.001	13.177, <0.001
观察组				
44				
治疗前		17.11 ± 2.08	6.49 ± 0.91	2.55 ± 0.29
治疗后		10.15 ± 1.44 ^{ab}	12.87 ± 1.93 ^{ab}	0.46 ± 0.06 ^{ab}
差值		6.96 ± 2.53	-6.38 ± 2.05	2.09 ± 0.68
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		18.219, <0.001	-20.674, <0.001	20.524, <0.001
两组比较 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值				
治疗前		-0.119,0.905	-0.414,0.680	0.426,0.6671
治疗后		7.192, <0.001	-7.184, <0.001	4.857, <0.001

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.01;与对照组治疗后比较,^b*P* < 0.01。

2.4 两组泪液中 IL-1β 和 TNF-α 水平比较 治疗后两组患者泪液中 IL-1β 和 TNF-α 水平明显降低 (*P* < 0.01)。观察组治疗后泪液中 IL-1β 和 TNF-α 水平明显少于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.01),具体数据见表 4。

表 4 两组泪液中 IL-1β 和 TNF-α 水平比较/(ng · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1β	TNF-α
对照组			
44			
治疗前		13.68 ± 1.72	305.71 ± 32.65
治疗后		11.44 ± 1.60 ^a	231.17 ± 25.99 ^a
差值		2.24 ± 2.36	74.54 ± 43.18
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		6.281, <0.001	11.451, <0.001
观察组			
44			
治疗前		13.75 ± 1.97	306.03 ± 33.80
治疗后		9.13 ± 1.26 ^{ab}	177.45 ± 19.58 ^{ab}
差值		4.62 ± 1.94	128.58 ± 41.61
配对 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值		15.772, <0.001	20.496, <0.001
两组比较 <i>t</i> 值, <i>P</i> 值			
治疗前		-0.170,0.865	-0.045,0.964
治疗后		7.519, <0.001	10.951, <0.001

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.01;与对照组治疗后比较,^b*P* < 0.01。

3 讨论

干眼症是由于泪液的量或质的异常所致的泪

膜不稳定和眼表面损害,产生系列眼部不适的一类疾病。白内障术后干眼症发病率较高,研究显示 40 岁及以上人群干眼的患病率约为 11%,其中白内障术后干眼症的发病率超过了 20%^[8]。该病的发生与手术应激、术中机械性损伤等引起眼表神经感觉异常和细胞凋亡有关^[9]。玻璃酸钠是由 *N*-乙酰葡萄糖醛酸形成的高分子多糖体生物材料,具有高度生物相容性、黏弹性、可塑性、无抗原性及保水性,在润滑眼表的同时也可有效阻止和减缓水分的丢失,以达到改善干涩感、异物感等症状,是目前临床治疗干眼的最常用治疗方法^[10]。笔者以玻璃酸钠治疗白内障术后干眼症作为本研究的对照观察,在改善泪液分泌长度、BUT、FL 评分及干眼症状评分均起到积极治疗效果。

干眼属中医学中白涩症、神水将枯等疾病范畴,肝开窍于目,泪为肝之液,泪液濡润窍目。《素问》曰:“肾者,水脏,主津液。”肝肾同源,肝肾不足,一则不能温煦泪道窍窦,二则失于摄纳。因此,白内障术后干眼症主要与肝、肾关系密切,阴精亏虚是该病的基本病机。加之白内障术后人体的组织器官、脏腑气血受到损伤,引起气血亏虚。“肝开窍于目”,邪毒可从手术切口处入侵,引动肝火,导致术眼疼痛、水肿、渗出物等炎症反应,故临床治疗常施以清肝明目之法。因此,该病临床治疗多以滋补肝肾、养阴生津、清肝明目为治疗准则。

复明胶囊是中药成方制剂,方中熟地黄、女贞子、枸杞子、菟丝子、山茱萸、石斛等滋补肝肾、益精明目;人参、山药、茯苓、槟榔健脾益气,以化后天之本;生地黄、菊花、羚羊角、白蒺藜、车前子、木贼、决明子、夏枯草、牡丹皮清肝明目;全方合用,共奏具滋补肝肾、健脾益气、清肝明目之效。常用于肝肾阴虚型青光眼、白内障、干眼症等疾病患者的临床治疗,疗效显著^[4]。本组观察显示,与单纯玻璃酸钠干预比较,玻璃酸钠联合复明胶囊治疗可进一步减少泪液分泌长度、BUT、FL 评分及干眼症状评分,其显效率为 95.45%,观察组显著高于对照组 77.27%。上述结果提示了玻璃酸钠联合复明胶囊治疗白内障术后干眼症,疗效明显,值得临床借鉴。

研究表明,干眼症的发病可能与 T 细胞介导的炎症反应联系紧密,且炎症因子及其产生的反应在各种干眼症病程中起到重要调节^[11]。TNF- α 为免疫性炎症因子的一种,也是干眼症患者泪液中主要的炎症因子之一,TNF- α 及其受体在干眼症的发生、发展过程中有重要作用^[12-13]。动物实验证实,TNF- α 抑制基因转染能够改善干眼症的症状^[14]。IL-1 β 由活化的巨噬细胞分泌,是 TNF- α 等炎症因子的强力诱导产物。文献报道称干眼症患者的泪液中 IL-1 β 浓度明显升高^[15]。为进一步明确玻璃酸钠联合复明胶囊治疗白内障术后干眼症的作用,笔者观察了其对患者泪液中 IL-1 β 和 TNF- α 水平的影响,结果发现:玻璃酸钠联合复明胶囊组患者泪液中的 IL-1 β 和 TNF- α 水平明显少于单纯玻璃酸钠组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

综上所述,玻璃酸钠联合复明胶囊治疗白内障术后干眼症可改善泪液分泌长度、BUT、FL 及干眼症状,提高临床疗效,其机制可能与下调机体的 IL-1 β 和 TNF- α 水平有关。由于本研究纳入病例样本量较少,观察时间较短,其确切疗效有待于进一步验证。

参考文献

[1] 王梅雪. 自体血清治疗白内障超声乳化术后干眼症的临床效

果[J]. 中国医药导报, 2016, 13(6): 135-138.

- [2] 毕苏欣. 重组人表皮生长因子滴眼液对超声乳化术后泪膜的影响[J]. 广西医学, 2011, 33(8): 986-987.
- [3] 王金铎, 曹向荣, 付学玲. 普拉洛芬联合玻璃酸钠滴眼液对白内障超声乳化术后干眼的干预观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(1): 24-26.
- [4] 赵辉, 闫书强, 焦凡. 复明胶囊治疗干性年龄相关性黄斑变性 64 眼疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 330-333.
- [5] MALAISSE J, BOURGUIGNON V, DE VUYST E, et al. Hyaluronan metabolism in human keratinocytes and atopic dermatitis skin is driven by a balance of hyaluronan synthases 1 and 3[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(8): 2174-2182.
- [6] 曾庆华. 中医眼科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 66-67.
- [7] 陈志丽, 王红霞. 玻璃酸钠联合 rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症泪膜的疗效分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(6): 767-769.
- [8] OSTRI C, LUND-ANDERSEN H, SANDER B, et al. Phacoemulsification cataract surgery in a large cohort of diabetes patients: visual acuity outcomes and prognostic factors[J]. J Cataract Refract Surg, 2011, 37(11): 2006-2012.
- [9] 李洁, 黄蒂, 周希彬. 玻璃酸钠联合 rhEGF 滴眼液治疗白内障摘除术后干眼的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(9): 1634-1635.
- [10] 侯红超, 陈凤霞, 苏小波. 联合应用普拉洛芬和玻璃酸钠治疗干眼症[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(1): 180-182.
- [11] 张志红. 自体角膜缘干细胞移植联合 rh-EGF 治疗翼状胬肉疗效观察[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(2): 384-385.
- [12] 冯刚, 李世玮, 李晖. 依那西普滴眼液用于小鼠干眼症的效果及其机制[J]. 山东医药, 2016, 56(24): 37-39.
- [13] AYLOR PC, FELDMANN M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5(10): 578-582.
- [14] ZHU Z, STEVENSON D, SCHECHTER JE, et al. Tumor necrosis factor inhibitor gene expression suppresses lacrimal gland immunopathology in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis[J]. Cornea, 2003, 22(4): 343-351.
- [15] NA KS, MOK JW, KIM JY, et al. Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(9): 5443-5450.

(收稿日期: 2016-08-10, 修回日期: 2016-11-07)