

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*

陈志丽¹, 王红霞²

(1. 浙江省宁波市鄞州区第三医院眼科, 浙江宁波 315191; 2. 河北医科大学第二医院眼科, 河北石家庄 050000)

[摘要] **目的** 探讨玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子(rhEGF)滴眼液治疗白内障术后干眼症泪膜的效果。**方法** 将白内障术后干眼症患者 72 例采用数字表分为观察组与对照组各 36 例, 对照组给予玻璃酸钠滴眼液治疗, 观察组给予玻璃酸钠联合 rhEGF 滴眼液治疗, 均治疗 8 周。**结果** 治疗后观察组与对照组的显效率分别为 94.44% 和 75.00%, 观察组的显效率明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组、对照组的泪膜破裂时间(BUT)分别为(12.33±3.11)、(10.39±3.18)s, 泪液分泌长度分别为(10.11±2.31)、(12.93±3.10)mm, 两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组的角膜荧光素染色(FL)评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组的泪液 IL-6 和 TNF- α 水平明显下降, 与治疗前及对照组治疗后比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 玻璃酸钠联合 rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症能促进泪膜的稳定性, 减少泪液分泌与角膜损伤。

[关键词] 玻璃酸钠; 重组人表皮生长因子; 干眼症; 泪膜; 免疫因子**[中图分类号]** R771.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)06-0767-03

Analysis on effect of sodium hyaluronate combined with rhEGF eye drops in treating tear film of dry eye after cataract surgery*

Chen Zhili¹, Wang Hongxia²

(1. Department of Ophthalmology, Yinzhou District Third Hospital, Ningbo, Zhejiang 315191, China;

2. Department of Ophthalmology, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of tear film changes of sodium hyaluronate combined with recombinant human epidermal growth factor(rhEGF) eye drops in treating tear film in the patients with dry eye after cataract surgery. **Methods** A total of 72 patients with dry eye after cataract surgery were divided into the treatment group and control group adopting the numeration table. The control group was given the sodium hyaluronate eye drops treatment, while the treatment group received the therapy of sodium hyaluronate combined with rhEGF eye drops. The treatment lasted for 8 weeks. **Results** The remarkably effective rate after treatment in the treatment group and the control group were 94.44% and 75.00% respectively, the treatment group was significantly higher than the control group($P < 0.05$). The tear film breakup time(BUT) after treatment in the observation group and the control group was (12.33±3.11) s and (10.39±3.18) s, the Schirmer lengths were (10.11±2.31)mm and (12.93±3.10) mm, the differences between the two groups were statistically significant($P < 0.05$); the corneal fluorescein staining(FL) scores after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The tear IL-6 and TNF- α levels after treatment in the observation group were significantly decreased, there were statistically differences between before and after treatment in the observation group and between the observation group and the control groups after treatment($P < 0.05$). **Conclusion** Sodium hyaluronate combined with rhEGF eye drops for treating dry eye after cataract surgery can promote the stability of the tear film, reduces the tear secretion and corneal injury.

[Key words] sodium hyaluronate; recombinant human epidermal growth factor; dry eye; tear film; immunologic factors

白内障术后干眼症在临床上比较常见,其是一种常见的眼表炎症性疾病,可导致泪液质或量异常^[1]。有研究显示,干眼症能引起不适、视觉障碍和泪膜不稳定,伴有泪膜渗透性增加和眼表炎症,轻度可影响日常生活和工作,严重者可导致眼表组织干燥,严重危害视功能^[2-3]。从发病机制上分析,白内障手术或者术前基础疾病可通过不同的途径影响泪液的量或质,泪液的减少和成分的改变导致泪液分泌神经刺激的^[4]。同时手术可影响患者的自身免疫机制,使 T 细胞活化及释放细胞因子,促进了眼表炎症的发生。泪膜位于眼的最外层,是角膜的第一道屏障,完整的角膜上皮结构有利于泪膜张力的维持,反之则加大了泪膜附着的难度^[5]。泪膜的变化是一个复杂的细胞因子网络调节过程,包括角膜上皮可通过分泌表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等与基质分泌的细胞因子来发挥相互间网络调节作用^[6]。EGF 是促生长因子家族成员之

一,其能使细胞分裂、增生、分泌和移行,对结膜和角膜上皮细胞有很强的促分裂和增生作用^[7]。玻璃酸钠是优质人工泪液的代表之一,生物学研究表明玻璃酸钠可模拟分泌性黏蛋白的功能,结合水分子,形成泪膜的主体结构,可提高泪膜与上皮结合的稳定性,从而模拟跨膜黏蛋白的作用,在临床上应用比较常见^[8-9]。本文为此具体探讨了玻璃酸钠联合重组人 EGF(rhEGF)滴眼液治疗白内障术后干眼症期间泪膜的变化情况,探讨其如何模拟黏蛋白功能和重建生理泪膜的机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 8 月至 2014 年 2 月在浙江省宁波市鄞州区第三医院眼科进行治疗的白内障术后干眼症患者 72 例,纳入标准:顺利完成白内障手术;符合临床中干眼症的诊断标准^[2];年龄 20~80 岁;知情同意。排除标准:哺乳期或

患有严重全身慢性病患者;先天性无泪症、无泪腺、神经障碍患者;血常规及肾功能严重异常者;先天性无泪症、无泪腺、神经障碍;用药期间应用全身性抗组胺、抗胆碱药物或其他干扰疗效的眼科药物。将 72 例患者采用数字表随机分为观察组和对照组,每组 36 例。观察组中男 21 例,女 15 例;年龄 22~79 岁;术后发病时间 1 个月至 12 年。对照组中男 20 例,女 16 例;年龄 21~78 岁;术后发病时间 1 个月至 12 年。两组患者年龄、体质量等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=36$)

| 项目 | 观察组 | 对照组 |
|----------|--------------|--------------|
| 年龄(岁) | 49.22±3.10 | 49.13±3.45 |
| 体质量(kg) | 56.02±3.11 | 56.43±3.86 |
| 身高(cm) | 167.23±13.02 | 167.34±13.78 |
| 受教育年限(年) | 13.92±4.11 | 13.56±4.99 |
| 病程(年) | 4.22±1.36 | 4.33±1.16 |

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均在治疗前 1 周停止使用其他干眼症治疗药物,对照组:给予玻璃酸钠滴眼液(日本千参公司生产,1.0 g/L)进行治疗,1 滴/次,3 次/天,连续治疗 8 周。观察组:在对照组治疗的基础上给予贝复舒滴眼液(重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液,国药准字 Z20010110,四川升和药业股份有限公司生产,1.0 g/L)滴眼,1 滴/次,3 次/天,连续治疗 8 周。

1.2.2 观察指标 (1)疗效标准:参照相关国际标准,治愈为临床症状完全消失,裂隙灯检查双眼完全正常。显效为临床症状基本消失,裂隙灯检查结膜正常。有效为临床症状有所减轻,裂隙灯检查结膜存在轻微裂隙。无效为临床症状无改善,裂隙灯检查结膜裂隙情况无改变甚或恶化。(治愈+显效)/总例数 $\times 100.0\%$ =显效率^[4]。(2)泪膜破裂时间(BUT):将 2% 荧光素钠逐滴加入结膜囊内,裂隙灯(Haag Streit 集团,瑞士)

下观察 BUT,在治疗前与治疗后进行观察与评定。(3)泪液基础分泌试验:选择测试滤纸(北京海森科技有限公司生产),首端于折线标记处反折置于下眼睑中外 1/3 交界处的睑结膜囊内,双眼自然闭合 5 min 后取出滤纸条,测量滤纸泪液浸湿长度,在治疗前与治疗后进行观察与评定。(4)角膜荧光素染色(FL):在治疗前后进行检查,用荧光素染色试纸接触其下睑结膜囊,用裂隙灯钴蓝光线观察角膜情况,分为 4 度评分,角膜上皮片状着色为重度,角膜上皮弥漫点状着色为中度,膜上皮散在点状着色为轻度,角膜上皮无着色为 0,以 0~3 分表示。(5)免疫学检查:所有患者在治疗前后分离泪液,送检验科行泪液中相关因子水平的检查,包括白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等。

1.3 统计学处理 使用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本资料 t 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 治疗后观察组与对照组的显效率分别为 94.44% 和 75.00%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=9.113, P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者疗效比较[$n(\%)$, $n=36$]

| 组别 | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总显效 |
|-----|------------------------|-----------------------|----------------------|----------------|------------------------|
| 观察组 | 30(83.33) ^a | 4(11.11) ^a | 2(5.56) ^a | 0 ^a | 34(94.44) ^a |
| 对照组 | 16(44.44) | 11(30.55) | 6(16.67) | 3(8.33) | 27(75.00) |

^a: $P<0.05$, 与对照组比较。

2.2 两组患者治疗前后 BUT 及泪液分泌长度等比较 治疗前两组患者的 BUT、泪液分泌长度及 FL 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后两组患者 BUT、泪液分泌长度及 FL 评分均明显改善($P<0.05$)。治疗后观察组的 BUT 长于对照组($t=4.399, P<0.05$),泪液分泌长度及 FL 评分低于对照组($t=5.693, 9.331, P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前、后 BUT、泪液分泌长度及 FL 评分比较($\bar{x}\pm s, n=36$)

| 组别 | BUT(s) | | 泪液分泌长度(mm) | | FL 评分(分) | |
|-----|-----------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 6.23±1.93 | 12.33±3.11 | 17.12±3.22 | 10.11±2.31 | 2.56±0.14 | 0.45±0.13 |
| 对照组 | 6.28±2.09 | 10.39±3.18 | 17.20±1.20 | 12.93±3.10 | 2.56±0.19 | 1.00±0.14 |
| t | 0.136 | 4.399 | 0.333 | 5.693 | 0.000 | 9.331 |
| P | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

2.3 两组患者免疫学检查指标比较 两组患者治疗前的泪液 IL-6 和 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组的泪液 IL-6 和 TNF- α 水平明显下降,与治疗前及对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前、后的免疫学检查指标比较($\bar{x}\pm s, \text{pg/mL}, n=36$)

| 组别 | IL-6 | | TNF- α | |
|-----|---------------|---------------|---------------|--------------|
| | 观察前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 1 432.0±100.0 | 1 158.9±153.2 | 265.39±34.22 | 192.83±31.88 |
| 对照组 | 1 449.9±187.3 | 1 411.8±144.2 | 268.20±31.63 | 259.13±27.22 |
| t | 0.344 | 4.954 | 0.134 | 3.340 |
| P | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

3 讨论

干眼症是泪液和眼球表面的多因素疾病,能引起泪膜不稳定、患眼不适、视觉障碍等症状损害眼球表面。同时干眼症病因、病理机制较复杂,病程较长、多缠绵难愈,易反复发作,往往给患者日常生活和工作带来极大不便。流行病学调查显示 40 岁及以上人干眼的患病率为 11% 左右,而白内障术后干眼的发病率在 20% 以上,主要在于手术应激能对患者进行眼表炎症刺激,导致眼表神经感觉异常及细胞凋亡,从而形成疾病^[10]。而白内障本身也可以引起眼表炎症的。导致泪液渗透压升高,泪腺也促使释放促炎症反应细胞因子,可引起角膜穿孔,并导致失明,严重影响人们的生存质量^[11]。

玻璃酸钠又名透明质酸钠,是由 N-乙酰葡萄糖醛酸反复

交替而形成的高分子多糖体生物材料,其具有高度生物相容性、可塑性、黏弹性,也不具有抗原性,不发生免疫反应。玻璃酸钠还具有良好的保水性,能够有效阻止和减缓水分的丢失^[12]。而获得良好的视功能还需要眼球表面具备稳定的泪膜,泪膜是保证眼表上皮实现正常生理功能的基础。EGF 在泪液和房水中广泛存在,是人体多种组织和体液的有效成分,可参与角膜上皮的损伤修复,是保证视功能的重要因素之一^[13]。治疗后观察组与对照组的显效率分别为 94.44% 和 75.00%,观察组的显效率明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组的 BUT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组治疗后的 BUT 为(12.33±3.11)s,对照组为(10.39±3.18)s,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明 rhEGF 联合玻璃酸钠具有更好的治疗效果,能延缓 BUT,并积极地改善其刺激症状,保证很好的保湿和润滑效果。

在干眼症患者的泪膜变化中,角膜上皮损伤后会起角膜上皮、基质细胞增殖、分化移行等相关变化^[14]。在这个过程中,泪液和角膜中的各种生长因子能够协调这一变化,来介导角膜上皮损伤的修复和微环境的稳定^[15]。本文选择的牛碱性成纤维细胞生长因子是角膜组织的一种正常生理成分,对来源于中胚层和外胚层的细胞具促进修复和再生的作用,维持组织细胞分化及组织损伤修复。不过当 EGF 作用于角膜组织时会与角膜靶细胞上的受体特异性结合,从而刺激角膜上皮细胞增殖移行,完成角膜组织的修复和愈合。而人体角膜上皮具有与玻璃酸钠特异性结合位点,滴眼后在角膜上形成一层保护膜,可促进干眼症患者角膜细胞的再生和修复。本文治疗前两组患者的泪液分泌长度、FL 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组的泪液分泌长度、FL 评分低于对照组($P < 0.05$)。表明 rhEGF 的应用可以更好促进周边角膜上皮损伤愈合,而还能刺激角膜基质或纤维细胞增生,可以使角膜切口修复时间缩短,使泪膜可以均匀地分布于表面。

有研究表明,干眼症的发病可能与 T 细胞介导的炎症反应有关,并认为炎症似乎在所有干眼症整个病程中发挥关键作用^[16]。有学者研究发现,干眼患者泪腺和病变的结膜上皮细胞释放入泪液的促炎细胞因子的表达增加,促炎细胞因子能激活产生活性氧和活性氮族化合物的酶系统,产生许多有毒产物,共同促进了眼表面氧化损伤的发展^[17]。IL-6 被描述为干眼的关键分子之一,而 TNF- α 是目前最常用的干眼相关泪液检测指标。rhEGF 可以及时补充机体所需的内源性 EGF,可以发挥 rhEGF 的生物学功效。rhEGF 可以通过多种信号通路途径促进角膜上皮修复,还具有促进纤维细胞和角膜基质增殖的效果,起到促分化的作用^[18]。本文两组患者治疗前的泪液 IL-6 和 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组的泪液 IL-6 和 TNF- α 水平明显下降,与治疗前及对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,玻璃酸钠联合 rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症能促进泪膜的稳定性,减少泪液分泌与角膜损伤,其作用的发挥与调节泪液免疫因子表达有关。

参考文献

- [1] 彭艳阳,吴伟,曾丽娜,等.重组人表皮生长因子和碱性成纤维生长因子促进人角膜上皮细胞的增殖[J].中国组织工程研究,2014,7(11):1045-1050.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Midgley AC,Bowen T,Phillips AO,et al. MicroRNA-7 inhibition rescues age-associated loss of epidermal growth factor receptor and hyaluronan-dependent differentiation in fibroblasts[J]. Aging Cell,2014,23(2):235-244.
- [5] 高玉萍.重组人类表皮生长因子对白内障超声乳化术后老年患者眼表损伤的修复作用[J].中国老年学杂志,2011,31(24):4782-4785.
- [6] López-García JS,García-Lozano I,Rivas L,et al. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study [J]. Acta Ophthalmol,2014,92(1):22-29.
- [7] 杨永利,杨玉洁,李鹏,等.卡波姆眼用凝胶联合 rhEGF 治疗糖尿病患者白内障术后干眼症[J].国际眼科杂志,2014,9(11):1656-1658.
- [8] Yamamoto A,Shimizu N,Kuroyanagi Y. Potential of wound dressing composed of hyaluronic acid containing epidermal growth factor to enhance cytokine production by fibroblasts [J]. J Artif Organs,2013,16(4):489-494.
- [9] 惠学玲,冯国纹,余丽梅,等. rhEGF 凝胶对兔皮肤Ⅲ度烧伤创面 TNF- α 水平的影响[J].遵义医学院学报,2013,36(2):101-104.
- [10] Christoffer O,Henrik LA,Birgit S,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.
- [11] 姜志昕,宋慧,汤欣,等.重组人表皮生长因子对白内障超声乳化术后角膜水肿疗效观察[J].中国实用眼科杂志,2013,31(3):278-281.
- [12] 罗鑫,葛红岩,薛大喜,等.重组人 BIGH3 蛋白滴眼液对兔角膜上皮损伤的修复作用[J].中华实验眼科杂志,2013,32(11):1006-1010.
- [13] Mostafa S,Seamen V,Azzarolo AM. Influence of sex hormones and genetic predisposition in sjögren's syndrome: a new clue to the immunopathogenesis of dry eye disease [J]. Exp Eye Res,2012,96(1):88-97.
- [14] 黄蒂,李洁,兰雅维.玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子滴眼液治疗准分子激光原位角膜磨镶术后干眼症的疗效[J].武警医学,2013,24(2):119-121.
- [15] Kufelt O,El-Tamer A,Sehring C,et al. Hyaluronic acid based materials for scaffolding via two-photon polymerization[J]. Biomacromolecules,2014,15(2):650-659.
- [16] 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.
- [17] Chen D,Wei Y,Li X,et al. sPLA2-II a is an inflammatory mediator when the ocular surface is compromised[J]. Exp Eye Res,2009,88(5):880-888.
- [18] 梅芳,李红梅,冯胜辉,等.重组人表皮生长因子滴眼液对白内障超声乳化手术角膜内皮细胞的影响[J].实用临床医药杂志,2013,17(13):159-161.