

·论著:临床研究·

小牛血去蛋白提取物眼用凝胶及玻璃酸钠滴眼液 治疗相关干眼症应用

曲洪强 高子清 洪晶

【摘要】 目的 评估小牛血去蛋白提取物眼用凝胶和玻璃酸钠在改善睑板腺异常相关干眼的效果和差异,为治疗睑板腺相关干眼用药提供依据。方法 2010年5月至2011年10月在北京大学第三医院眼科就诊,诊断为睑板腺异常相关干眼的80例作为研究对象。随机分为两组每组各40例40只眼,小牛血治疗组给予小牛血去蛋白提取物眼用凝胶每日4次,玻璃酸钠治疗组给予0.1%玻璃酸钠滴眼液每日4次,同时两组均给予眼睑清洁热敷、睑板腺按摩及红霉素眼膏每晚一次治疗。用药前1 d和用药后(30±7) d分别记录症状评分、Schirmer Ia、BUT、角膜荧光素染色评分、睑板腺评分。结果 小牛血治疗组用药前后症状评分(14.23±4.64)分、(5.95±2.87)分; BUT (3.28±2.67) s, (5.80±3.05) s; 角膜荧光素染色评分为(3.71±3.84)分、(1.83±1.53)分,治疗前后的差异具有显著统计学意义($t=3.25, P<0.01$)。玻璃酸钠治疗组用药前后症状评分(13.05±2.14)分、(7.83±2.24)分; 泪膜破裂时间的评分分别为(3.63±2.64) s, (4.89±2.35) s, 治疗前后的差异有统计学意义($t=2.97, P<0.05$)。小牛血治疗组与玻璃酸钠治疗组用药前后睑板腺评分分别为(3.95±1.19)分、(3.88±1.43)分、(3.93±1.25)分、(3.98±1.33)分,组内治疗前后差异均无统计学意义($t=3.42, P>0.05$)。两组间症状($t=3.42, P<0.01$)、BUT ($t=-2.52, P<0.05$)、角膜荧光素染色评分($t=3.268, P<0.01$)的变化量差异具有显著统计学意义,睑板腺评分的变化量差异无统计学意义($t=0.537, P>0.05$)。结论 局部应用小牛血眼用凝胶和玻璃酸钠滴眼液均可改善睑板腺相关干眼患者的症状,并延长泪膜破裂时间。小牛血去蛋白提取物眼用凝胶在延长BUT、修复角膜上皮方面更具优势。但二者单独用药均不能改善干眼患者的睑板腺情况。

【关键词】 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶; 干眼症; 睑板腺; BUT; 角膜荧光素染色

Deproteinised calf blood extract eye gel and sodium hyaluronate eye drops in meibomian gland related dry eye

QU Hong-qiang, GAO Zi-qing, HONG Jing. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China Corresponding Author: HONG Jing, Email: hongjing1964@sina.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinic efficacy between deproteinised calf blood extract eye gel and sodium hyaluronate eye drops on recovery of meibomian gland related dry eye, to provide reference for drug treatment of meibomian gland related dry eye. **Methods** A randomized comparative study of deproteinised calf blood extract eye gel versus sodium hyaluronate eye drops both four times per day on a total of 80 patients (40 patients each group) with meibomian gland related dry eye. Both groups received applications of eyelid margins cleansing, eyelids warm compresses and massage, erythromycin ointment every night as side treatment. Symptom scores, Schirmer test values, tear film break-up times (BUT), fluorescein staining scores, meibo-scores were recorded on the last day before treatment and 30±7 day after start of treatment. **Results** The symptom scores of pre- and post-treatment in patients with deproteinised calf blood extract eye gel were, 14.23±4.64,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2013.06.011

作者单位: 100191 北京, 北京大学第三医院眼科中心

通信作者: 洪晶, Email: hongjing1964@sina.com

5.95±2.87; BUT scores 3.28±2.67, 5.80±3.05; and fluorescein staining scores 3.71±3.84, 1.83±1.53 5.10±2.416 score, which reached a significant statistic difference ($t=3.25$, $P<0.01$). The symptom scores of pre- and post-treatment with sodium hyaluronate eye drops were 13.05±2.14, 7.83±2.24; and BUT scores 3.63±2.64, 4.89±2.35 which had a statistic difference ($t=2.97$, $P<0.05$). Meibo-scores pre- and post-treatment in deproteinised calf blood extract eye gel group and sodium hyaluronate eye drops group were 3.95±1.19 score, 3.88±1.43score; 3.93±1.25 score, 3.98±1.33 score with no statistic difference in groups ($t=3.42$, $P>0.05$). Between the two groups, there were significant statistic difference in symptom ($t=3.42$, $P<0.01$), the change of BUTs ($t=-2.52$, $P<0.05$) and fluorescein staining scores ($t=3.268$, $P<0.01$), however the change of meibo-scores had no statistic difference ($t=0.537$, $P>0.05$). **Conclusions** Topical application of deproteinised calf blood extract eye gel and sodium hyaluronate eye drops both have a clearly beneficial effect on subjective symptoms and BUT in meibomian gland related dry eye. Deproteinised calf blood extract eye gel have more powerful effect on BUT and superficial punctuate keratopathy. However application of the both drugs alone cannot recover meibomian glands condition in dry eye patients.

【Key words】 Deproteinised calf blood extract eye gel; Dry eye; Meibomian gland; Noncontact meibography system

目前,干眼症分为泪液分泌不足和蒸发过强两种类型,后者的主要原因是睑板腺功能障碍(Meibomian Gland Dysfunction, MGD)^[1]。MGD可以造成眼部不适、泪膜不稳定、角膜上皮损伤及眼表炎症等一系列的眼部症状^[1,2]。随着对MGD的认识和诊断标准的明确,有关MGD伴发干眼患者的治疗也引起了人们的关注。以往睑板腺的评估方法主要依据临床症状、泪膜破裂时间(Tear Break Up Time, BUT)及睑板腺开口情况间接判断,很难客观评价睑板腺的功能状态。自非接触红外线睑板腺照相系统应用于临床后,可以对干眼患者的睑板腺状况行客观、准确的睑板腺检查^[3-5],评估干眼患者的睑板腺状态,给予相应的治疗。目前针对睑板腺异常干眼的治疗,局部按摩等物理疗法是主要方法之一,同时补充人工泪液、促进修复及抗炎抗菌治疗^[1,6]。目前临床应用的人工泪液及生长因子种类繁多。有表皮生长因子、纤维连接蛋白、透明质酸钠、小牛血去蛋白提取物、尿激酶型血浆酶原激活剂等^[6,7]。本研究应用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗睑板腺相关干眼的患者,评价其对各种指标的改善情况。

资料与方法

1. 临床资料:入组2010年5月至2011年10月来北京大学第三医院眼科就诊,诊为睑板腺相关干眼的80例80只眼作为研究对象,随机分为两组,小牛血治疗组40例中男性18例,女性22例,年龄(42.75±15.32)岁;玻璃酸钠治疗组40例中男性19

例,女性21例,年龄(41.35±15.92)岁。

2. 实验方案:小牛血治疗组给予小牛血去蛋白提取物眼用凝胶(沈阳兴齐眼药股份有限公司)每日4次,玻璃酸钠治疗组给予0.1%玻璃酸钠滴眼液(日本参天制药公司)每日4次,同时两组均给予眼睑清洁热敷、睑板腺按摩及红霉素眼膏每晚一次治疗。热敷及按摩方法为:每晚睡前眼部热毛巾敷10 min,然后用食指和拇指分别卡住内外眦部睑板向中央挤压按摩,连续5 min。用药前1 d和用药后(30±7) d分别评估症状和体征的改变。试验过程遵从赫尔辛基协议。所有检查均在北京大学第三医院眼科中心完成,所有数据均分别在同日内取得,检查内容,由同一位医师评分和分级。患者用药在室温条件下,洗净双手。

3. 方法:检查方法及评价指标如下。

(1)症状评分:干涩感、异物感、视物模糊、疼痛、眼红、畏光、流泪、眼痒、分泌物增多和口干,至少存在二项。每项症状按严重程度不同分为1~3分,累加计算总分(0~30分)。

(2)泪膜破裂时间:荧光素染色后在裂隙灯下嘱患者闭眼,从睁眼开始计时到出现第一个破裂斑止为泪膜的破裂时间,连续3次测试取均值。BUT≤10 s为异常。

(3)角膜上皮损伤评分:将角膜平均分为上下左右四个象限,荧光素染色后每个象限分别评分累加得到总分(0~12分)(图1)。

(4)泪液分泌试验:Schirmer Ia在无表面麻醉下

进行,将5 mm宽35 mm长滤纸条置于患眼下结膜囊内,记录5 min后浸湿长度。Schirmer Ia ≤ 10 mm为异常。

(5)睑缘部变化:睑缘充血、肥厚、钝圆、上皮角化、新生血管形成。

(6)睑板腺开口的变化:充血、变形、开口处隆起、脂栓的形成。

(7)睑板腺评分:先后翻转上、下眼睑,应用安装于裂隙灯上的非接触红外线照相系统(Topcon SL-B7,日本),从睑板结膜面拍摄睑板腺图像。裂隙灯光源透过红外线滤片将红外线发射到睑板结膜面,因睑板腺内富含脂质颗粒,可将红外线散射,被红外线摄像机捕捉后呈现为白色条纹,睑板其他部分呈现黑色背景。上下眼睑分别按睑板腺缺失面积计算,0分(睑板腺无缺失)、1分(睑板腺缺失面积 ≤ 1/3总睑板腺面积)、2分(睑板腺缺失面积 > 1/3且 ≤ 2/3总睑板腺面积)、3分(睑板腺缺失面积 > 2/3总睑板腺面积)(图 2),上下眼睑相加得到总分(0~6分),(表1)。

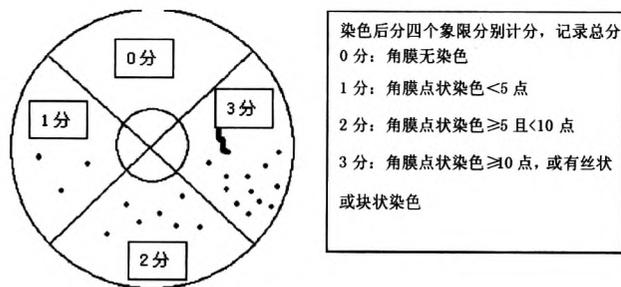
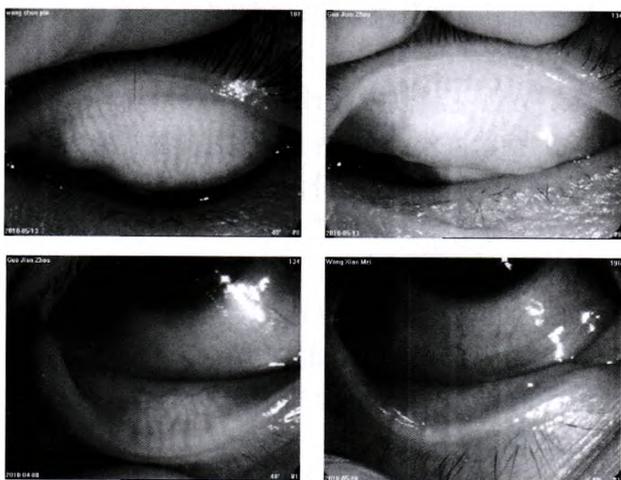


图1 角膜荧光素染色评分示例图



A图为睑板腺无缺失,为0分。B图为睑板腺缺失面积 ≤ 1/3,为1分。C图为睑板腺缺失面积 > 1/3且 ≤ 2/3,为2分。D图为睑板腺缺失面积 > 2/3,为3分。

图2 睑板腺照相成像系统所显示睑板腺结构

MGD的诊断标准:(1)+(5)、(6)、(7)中任何一项异常可诊断为MGD。

干眼症诊断标准: BUT ≤ 5 s时,(1)+(4)可确诊; BUT ≤ 10 s时,(1)+(2)+(4)或(1)+(3)+(4)才可确诊。排除标准为:(1)眼部急性炎症或感染;(2)眼部过敏;(3)角膜缘干细胞异常或其他原因引起的眼表疾病,如化学伤、热烧伤;(4)佩戴角膜接触镜;(5)眼部手术或外伤后。上述指标的检查先后顺序为: BUT、角膜荧光染色、睑缘及睑板腺开口的变化、泪液分泌试验、睑板腺检查。

4. 统计分析:本研究中所有统计检验均使用SPSS17.0完成,性别比较采用χ²检验,年龄、眼部症状、Schirmer Ia、BUT、角膜荧光素染色评分、睑板腺评分比较均采用t检验,以P值小于0.05为具有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:本研究入组的患者MGD的诊断均成立,同时伴有干眼。小牛血治疗组40只眼中男性18只眼,女性22只眼,年龄(42.75 ± 15.32)岁;玻璃酸钠治疗组40只眼中男性19只眼,女性21只眼,年龄(41.35 ± 15.92)岁。小牛血治疗组和玻璃酸钠治疗组患者性别、年龄、用药前各眼部指标(包括症状评分、Schirmer Ia、BUT、角膜荧光素染色评分、睑板腺评分)方面,组间比较差异均无统计学意义(P > 0.05)。

表1 睑板腺评分各占百分比(%)

睑板腺评分	0	1	2	3	4	5	6
小牛血组	0	0	10.0	22.5	27.5	27.5	12.5
玻璃酸钠组	0	0	12.5	22.5	32.5	22.5	10.0

2. 小牛血治疗组用药前后比较:比较小牛血治疗组用药前后评分、Schirmer Ia、BUT、角膜荧光素染色评分、睑板腺评分。其中症状评分、BUT、角膜荧光素染色评分在用药前后的差异显著具有统计学意义(P < 0.01),而睑板腺评分的差异无统计学意义(P > 0.05)(表2)。

3. 玻璃酸钠治疗组用药前后比较:比较玻璃酸钠治疗组用药前后症状评分、Schirmer Ia、BUT、角膜荧光素染色评分、睑板腺评分。其中症状评分、泪膜破裂时间评分在用药前后的差异具有统计学意义(P < 0.05),而角膜荧光素染色和睑板腺评分差异

无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

表2 小牛血治疗组用药前后各指标的差异性比较
(均值±标准差)

	用药前	用药后	t值	P值
症状(分)	14.23±4.64	5.95±2.87	3.25	0.002
Schirmer Ia (mm)	5.92±3.75	6.09±3.02	1.27	0.205
BUT(s)	3.28±2.67	5.80±3.05	-5.16	0.000
荧光素评分(分)	3.71±3.04	1.83±1.53	5.09	0.000
睑板腺评分(分)	3.95±1.19	3.88±1.43	0.43	0.667

表3 玻璃酸钠治疗组用药前后各指标的差异性比较
(均值±标准差)

	用药前	用药后	t值	P值
症状(分)	13.05±2.14	7.83±2.242	2.97	0.028
Schirmer Ia (mm)	5.35±2.74	4.78±3.21	0.94	0.074
BUT(s)	3.63±2.64	4.89±2.35	-2.62	0.041
荧光素评分(分)	4.95±3.38	4.25±2.88	1.74	0.105
睑板腺评分(分)	3.93±1.25	3.98±1.33	-0.32	0.750

4. 小牛血治疗组与玻璃酸钠治疗组疗效比较: 比较小牛血治疗组与玻璃酸钠治疗组在用药后症状评分、Schirmer Ia、BUT、角膜荧光素染色评分、睑板腺评分方面的疗效差异,其中BUT、角膜荧光素染色评分的变化量组间差异具有显著统计学意义($P < 0.01$),而睑板腺评分的变化量组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。

表4 小牛血治疗组与玻璃酸钠治疗组疗效比较
(均值±标准差)

	小牛血组	玻璃酸钠组	t值	P值
症状差值(分)	8.35±4.64	5.74±4.96	3.42	0.024
Schirmer Ia 差值(mm)	0.60±2.94	0.58±2.50	0.041	0.967
BUT 差值(s)	-2.53±2.41	-1.23±2.61	-2.52	0.039
荧光素评分差值(分)	1.94±2.81	0.70±2.18	3.268	0.006
睑板腺评分差值(分)	0.08±1.1	-0.05±0.99	0.537	0.593

讨 论

由于检查方法所限,既往关于睑板腺的研究和认识较少。对MGD发病状况的观察、病情的评估、睑板腺状况与症状的相关性等,尚缺乏大量准确有

效的研究和统一的评价。随着MGD诊断标准的明确,MGD与干眼的关系也越发引起人们的重视^[15]。本研究应用非接触红外线睑板腺照相系统观察本组患者睑板腺的状态,同时检查睑缘和睑板腺开口的情况,明确MGD的诊断,同时监测眼表泪膜的指标,确定本人组病例全部为MGD伴干眼的患者。

本研究观察到治疗前小牛血治疗组和玻璃酸钠治疗组睑板腺评分全部具有或轻或重的睑板腺问题,多数表现为3~5分。这提示睑板腺异常是干眼的重要病因,对MGD的有效治疗成为治疗干眼的重要组成部分。睑板腺相关干眼的常规治疗包括睑缘清洁、睑板热敷按摩、局部应用人工泪液、角膜修复药物、抗生素点眼,严重病例局部加用非甾体类或激素类抗炎药物^[1]。本研究在基础物理治疗和局部抗生素治疗的基础上分别观察小牛血去蛋白提取物眼用凝胶、玻璃酸钠滴眼液对包括睑板腺在内的干眼评估指标的改善情况。同时为了消除干扰,我们并未对本组患者局部给予非甾体类或激素类药物。用药前两组各指标差异无统计学意义,疗效具有可比性。

小牛血去蛋白提取物眼用凝胶是一种角膜上皮修复药物,是治疗干眼常用药。角膜上皮缺损的愈合是通过基底细胞移行和增殖来完成的,其过程需要葡萄糖代谢产生大量能量,也涉及多种生物活性物质参与^[1,6,9,12]。小牛血去蛋白提取物眼用凝胶是从1~6个月检疫合格的小牛血液中提取的生物活性物质,低分子多肽、寡糖和氨基酸促进细胞内线粒体对氧和葡萄糖的摄取和利用,增强三磷酸腺苷的合成,加速能量代谢,细胞因子刺激细胞再生和上皮组织修复,并能使过度增生的肉芽组织蜕变、胶原重组,减少或避免瘢痕形成。此外可以形成角膜表面保护膜,达到润滑、减少机械摩擦的目的^[7-12]。本研究发现,小牛血去蛋白提取物眼用凝胶可以明显增加泪液稳定性显著延长BUT,明显减轻角膜上皮缺损,有效缓解干眼患者的眼部不适感。但其对干眼患者睑板腺状况的改善不明显,这可能由于睑板腺功能异常的致病因素众多,包括衰老、感染、炎症、激素紊乱、脂质分泌异常等,仅小牛血去蛋白提取物眼用凝胶尚不能达到治疗目的。

玻璃酸钠滴眼液的主要成分是天然高分子线性多糖,具有良好的黏弹性保护角膜,还可通过与纤维连接蛋白结合,促进角膜上皮细胞的连接和伸展,减轻症状。同时其分子结构可以保存较多水分子,有

利于稳定泪膜,防止角膜干燥^[6,11]。本研究发现,玻璃酸钠可以改善患者的自觉症状,延长泪膜破裂时间,但在修复角膜上皮方面未见明显效果,与小牛血去蛋白提取物眼用凝胶一样,单独应用玻璃酸钠滴眼液无法治愈干眼患者的睑板腺异常。

既往研究肯定了小牛血去蛋白提取物眼用凝胶在治疗外伤、手术、病毒感染等原因引起的角膜上皮损伤方面的早期疗效^[7-14],小牛血去蛋白提取物眼用凝胶能促进细胞对葡萄糖和氧的摄取与利用,促进细胞能量代谢,改善组织营养,刺激细胞再生和加速组织修复^[6-12]。既往研究已发现,小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对改善术后或外伤后眼表情况,尤其是修复角膜上皮的作用具有起效快,效果确切的特点,优于或等同于其他类角膜上皮修复药物^[7-14]。

本研究发现其在治疗干眼症时同样表现出显著的效果,改善症状、延长BUT、减轻角膜点染。由于小牛血具有更丰富的成分,为角膜修复提供更多能量和细胞因子,故在延长BUT、修复角膜上皮缺损方面明显优于玻璃酸钠。可以推断,应用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶可以帮助干眼患者获得更佳的预后。但本观察用药未涉及抗炎药物的应用,在将来的工作中希望通过局部抗炎的应用能改善MGD和睑板腺的状态,使MGD伴干眼患者得到全方位的治疗。

小结:小牛血去蛋白提取物眼用凝胶和玻璃酸钠均可改善症状和延长泪膜破裂时间,但小牛血去蛋白提取物眼用凝胶在改善症状、延长BUT和修复角膜上皮方面更具优势。二者均不可改善干眼患者的睑板腺情况。

参考文献

- 1 The Epidemiology of Dry Eye Disease. Report of the epidemiology subcommittee of the international Dry Eye Workshop(2007) [J].The Ocular Surface,2007,5(2):93-107.
- 2 Shimazaki J,Sakata M,Tsubota K,et al. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction [J]. Arch Ophthalmol,1995,113(10):1266-1267.
- 3 Alsuhaibani A H,Carter K D,Abramoff M D,et al. Evaluation of meibomian glands morphology in normal and diseased eyelids with meibography [J]. Saudi Journal of Ophthalmol, 2010, 10:5.
- 4 Reiko Arita,Kouzo Itoh,Kenji Inoue,et al. Noncontact Infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population [J]. Ophthalmology, 2008, 115:911-915.
- 5 Reiko Arita,Kouzo Itoh,Syujii Maeda,et al. Proposed Diagnostic Criteria for Obstructive meibomian gland dysfunction [J]. Ophthalmology,2009,116(11):2058-2063.
- 6 孙聪. 角膜上皮损伤愈合的药物治疗学进展 [J]. 眼科新进展, 1997,17(3):190-192.
- 7 Egger S F,Huber-Spitz V,Alzner E,et al. Corneal Wound healing after superficial foreign body injury:vitamin a and dexpanthenol versus a calf blood extract [J]. Ophthalmology, 1999, 213(4):246-249.
- 8 唐静,邓应平,鲜依鲜,等.小牛血去蛋白提取物凝胶和羟糖苷眼液对LASIK术后角膜上皮损伤的修复作用 [J]. 眼科新进展, 2010,30(12):1182-1183,1185.
- 9 陈静,韩苏宁,邓金印,等. 小牛血去蛋白提取物眼凝胶对Epi-LASIK术后角膜上皮修复的影响 [J]. 眼科新进展,2010,30(5):469-471.
- 10 邱晓岷,龚岚,孙兴怀,等. 小牛血去蛋白提取物治疗机械性角膜上皮损伤的临床疗效分析 [J]. 中华眼科杂志,2008,44(8):720-725.
- 11 李华,宋徽. 小牛血去蛋白提取物凝胶与透明质酸钠治疗角膜上皮损伤疗效分析 [J]. 武警医学院学报,2010,19(3):203-204.
- 12 曾永宜,胡杰忠. 小牛血去蛋白提取物眼凝胶对白内障超声乳化术后角膜切口修复的疗效观察 [J]. 黑龙江医药,2010,10(3):37-38.
- 13 高彦. 小牛血去蛋白提取物眼膏促进家兔角膜炎愈合作用研究 [J]. 安徽医药,2008,12(6):494-495.
- 14 高子清,曲洪强,洪晶. 干眼患者睑板腺状态的分析 [J]. 中华眼科杂志,2012,47(9):834-836.
- 15 Nichols KK,Foulks GN,Bron AJ,et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction:executive summary [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2011,52(4):1922-1929.

(2012-09收稿)