

小牛血去蛋白提取物滴眼液对原发性翼状胬肉切除术后早期修复的作用

林志荣 吴护平 谢智文 罗顺荣 方颖 闫蕾 刘昭升 董诺 商旭敏

厦门大学附属厦门眼科中心 361001

通信作者:吴护平,Email:wuhuping123@163.com

【摘要】目的 探讨小牛血去蛋白提取物对原发性翼状胬肉切除术后早期修复的促进作用。**方法** 前瞻性随机对照试验。2016年3至5月间在厦门大学附属厦门眼科中心确诊为单眼原发性翼状胬肉的患者,住院治疗并进行患眼翼状胬肉切除联合自体结膜移植术,采用随机数字表法按照术后用药随机分为4个组:空白对照组、小牛血去蛋白提取物组、羧甲基纤维素钠组和重组人表皮生长因子组。在术前和术后1、2、3、7、14 d对所有患者分别行简式McGill疼痛问卷评估、裂隙灯检查及角膜荧光素钠染色、非接触式眼压、裸眼与矫正视力及球结膜充血程度并作统计分析。采用方差分析对年龄、角膜上皮缺损面积、疼痛程度和球结膜充血程度进行组间比较,采用卡方检验对性别分布及手术前后视力变化的分布进行组间比较。**结果** 研究实际纳入患者共114例,其中男性43例,女性71例,年龄(48.9±12.5)岁。术后各组McGill疼痛评分均逐渐下降。术后2 d时,小牛血去蛋白提取物组、空白对照组、羧甲基纤维素钠组和重组人表皮生长因子组患者McGill总分分别为(1.42±0.67)、(2.21±0.88)、(1.93±1.08)和(1.77±1.18)分;术后3 d时则分别为(1.32±0.54)、(1.93±0.72)、(1.79±0.87)和(1.52±0.77)分,差异具有统计学意义(2 d, $F=3.436, P=0.019$; 3 d, $F=4.047, P=0.009$),其中小牛血去蛋白提取物组的分值显著低于滴用羧甲基纤维素钠组,差异具有统计学意义(2 d, $P=0.047$; 3 d, $P=0.017$)。术后2 d时,小牛血去蛋白提取物组、空白对照组、羧甲基纤维素钠组和重组人表皮生长因子组患者的上皮缺损面积百分比分别为8.6%±1.9%、11.7%±1.7%、11.5%±1.9%和10.4%±1.8%;术后3 d时分别为4.5%±2.2%、9.2%±2.4%、7.4%±2.5%和5.9%±2.3%,差异具有统计学意义(2 d, $F=17.17, P<0.001$; 3 d, $F=21.46, P<0.001$)。其中,术后2 d时小牛血去蛋白提取物组的上皮缺损面积百分比低于其他3个组($P<0.01$),术后3 d时,小牛血去蛋白提取物组上皮缺损面积百分比低于空白对照组和羧甲基纤维素钠组($P<0.001$),但与重组人表皮生长因子组的差异无统计学意义($P>0.05$)。各时间点各组术后视力发生变化的患者数量的差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组手术前后的眼压、球结膜充血程度的差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 原发性翼状胬肉切除术后早期应用小牛血去蛋白提取物滴眼液,具有较快减轻疼痛,加速角膜上皮修复的作用。(中华眼科杂志,2019,55:134-140)

【关键词】 翼状胬肉; 血蛋白质类; 眼药水

基金项目: 国家自然科学基金(81570816, 81570815);福建省自然科学基金(2014D002, 2015D013);福建省医学创新课题项目(2014-CXB-50);厦门市科技局重大科技创新平台项目(2013S0226)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.02.012

Efficacy of deproteinized calf blood extract eye drops on early recovery after pterygium surgery

Lin Zhirong, Wu Huping, Xie Zhiwen, Luo Shunrong, Fang Xie, Yan Lei, Liu Zhaosheng, Dong Nuo, Shang Xumin

Department of Ocular Surface and Corneal Diseases, the Affiliated Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361001, China

Corresponding author: Wu Huping, Email: wuhuping123@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of deproteinized calf blood extract eye drops on early postoperative recovery in primary pterygium patients. **Methods** This is a prospective randomized controlled study. Patients diagnosed with primary pterygium in single eye at affiliated Xiamen Eye Center of Xiamen University during March 2016 to May 2016 were enrolled. After Pterygium excision with autologous

conjunctival transplantation, patients were randomly assigned into four groups by a random number table, treated with anti-inflammatory drugs only (control group) or combined with the following agents: deproteinized calf blood extract eye drops (DCBE group), carboxymethylcellulose sodium eye drops (CMC group), and recombinant human epidermal growth factor eye drops (rEGF group). Short-form McGill pain questionnaire, slit lamp and corneal fluorescein sodium staining, non-contact intraocular pressure, uncorrected visual acuity (UCVA) and best corrected visual acuity (BCVA) as well as redness score of bulbar conjunctiva were performed before surgery (d0) and on day 1 (d1), day 2 (d2), day 3 (d3), day 7 (d7) and day 14 (d14) after surgery. **Results** One hundred and fourteen patients including 43 males and 71 females, aged (48.9 ± 12.5) years, were eventually included in this study. The McGill scores gradually decreased after surgery in all groups. On d2, the McGill score in DCBE group, control group, CMC group and rEGF group was (1.42 ± 0.67), (2.21 ± 0.88), (1.93 ± 1.08) and (1.77 ± 1.18), respectively; On d3, the score was (1.32 ± 0.54), (1.93 ± 0.72), (1.79 ± 0.87) and (1.52 ± 0.77), respectively. On d2 and d3, statistical difference was recorded among groups (d2, $F=3.43$, $P=0.019$; d3, $F=4.047$, $P=0.009$), and the McGill score of DCBE group was significantly lower than that of CMC group (d2, $P=0.047$, d3, $P=0.017$). On d2, the percentage of corneal epithelium defect in DCBE group, control group, CMC group and rEGF group was $8.6\% \pm 1.9\%$, $11.7\% \pm 1.7\%$, $11.5\% \pm 1.9\%$ and $10.4\% \pm 1.8\%$, respectively; On d3, the percentage was $4.5\% \pm 2.2\%$, $9.2\% \pm 2.4\%$, $7.4\% \pm 2.5\%$ and $5.9\% \pm 2.3\%$, respectively. On d2 and d3, statistical difference of corneal epithelium defect percentage was recorded among groups (d2, $F=17.17$, $P<0.001$; d3, $F=21.4$, $P<0.001$). On d2, the percentage of corneal epithelium defect in DCBE group was significantly lower than the other three groups ($P<0.01$); On d3, the percentage of corneal epithelium defect in DCBE group was significantly lower than control group and CMC group ($P<0.001$), while no difference was found between DCBE group and rEGF group ($P>0.05$). However, no statistical differences were recorded in the number of patients with vision improvement among the groups ($P>0.05$). The intraocular pressure remained stable. No differences in the conjunctival redness score were found among the groups after surgery ($P>0.05$). **Conclusion** Our data demonstrated the efficacy of deproteinized calf blood extract eye drops on the postoperative management in patients with primary pterygia, with faster pain relief and promoted epithelium recovery. (*Chin J Ophthalmol*, 2019, 55:134-140)

【Key words】 Pterygium; Blood proteins; Ophthalmic solutions

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570816, 81570815); Natural Science Foundation of Fujian (2014D002, 2015D013); Fujian Medical Creative Fund (2014-CXB-50); Xiamen Major Innovation Program of Science and Technology (2013S0226)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.02.012

翼状胬肉是眼科常见病,目前主要的治疗手段是手术切除。当前主流术式包括翼状胬肉切除,联合或不联合自体结膜移植、羊膜移植等^[1]。但无论何种术式,由于手术创伤、角膜上皮损伤、结膜炎症、缝线刺激等均会导致术后患者出现术眼明显疼痛及不适感^[2]。其中角膜创面的刺激是术后早期疼痛和异物感的主要来源之一。此外,创伤面积越大,不适症状就越严重,患者术后生活质量也因此受到影响。这对于老年患者更为明显,术后疼痛可导致血压升高、情绪烦躁、睡眠障碍等,影响生活质量,反过来也影响术后恢复。虽然佩戴绷带镜可在一定程度上缓解疼痛并促进上皮修复,但患者依从性不一,且存在继发感染的风险,临床大规模使用受限^[3]。随着医学理念和技术的不断发展,如何加快术后修复,减少疼痛,创造舒适医疗成为新的关注点。

当前,翼状胬肉切除术后用药尚未形成公认规范。翼状胬肉切除术后用药大多侧重于抗炎抗感

染治疗,如糖皮质激素-抗生素复合制剂,或非甾体类抗炎药,但较少应用促上皮修复制剂。少数学者在抗炎药的基础上联合玻璃酸钠等人工泪液,结果表明加用人工泪液在一定程度上有利于术后恢复^[4],但整体效应并不强。小牛血去蛋白提取物是具有很强促上皮修复作用的制剂,既往多在脑血管及神经系统疾病中应用^[5],近年来在多种眼表疾病中已有一定应用,如中重度干眼^[6]、角膜炎^[7]、复发性上皮糜烂等,显示了良好的效果。鉴于翼状胬肉切除术后患者普遍存在角膜上皮缺损、疼痛及异物感等不适,具有显著促修复作用的小牛血去蛋白提取物滴眼液在翼状胬肉切除术后使用是否具有良好的加速修复、减轻术后不适等效果值得探讨。基于以上背景,笔者对患有原发性翼状胬肉的一部分患者术后在抗炎药物的基础上联合使用小牛血去蛋白提取物滴眼液,并进行术后观察和评估,现将结果报道如下。

资料与方法

一、临床资料

本研究为前瞻性随机对照试验。连续收集 2016 年 3 至 5 月间于厦门大学附属厦门眼科中心住院治疗的单眼原发性翼状胬肉患者,胬肉头部尖端侵入角膜 >2 mm 但 <4 mm,接受翼状胬肉切除联合自体结膜移植术,术后使用随机数字表法随机分为 4 个组:小牛血去蛋白提取物组、人工泪液组、生长因子组、空白对照组,给予不同药物治疗方案。所有患者均详细告知手术相关事宜并签署知情同意书。术后随访 14 d。本研究所有行为均符合赫尔辛基宣言,并经厦门大学附属厦门眼科中心医学伦理委员会同意(批文号:2016-ME-006)。

排除标准:(1)患者因素:缺乏合作、依从性差的患者。(2)眼部因素:伴有重度干眼、干燥综合征、瘢痕性类天疱疮等严重影响眼表结构或功能的全身疾病;青光眼或高眼压、葡萄膜炎、视网膜脱离等眼内疾病;其他眼部手术或外伤史,或其他严重损伤眼睑、结膜、角膜及眼表其他组织的手术。(3)全身疾病史:如糖尿病和高血压病未控制、酒渣鼻、心肺功能严重受损或其他不能耐受手术的疾病;中枢神经系统性疾病影响患者感知觉,三叉神经炎、三叉神经痛、舌咽神经痛、偏头痛及牙痛发作期。药物过敏史,如非甾体抗炎药、妥布霉素、麻醉药等。嗜烟嗜酒者。剔除标准:治疗后随访观察不足 2 次者;治疗开始后发现的误纳者(符合排除标准者);研究期间接受其他眼部或全身手术者;新出现排除标准者或无资料者。

二、治疗方法

1. 术前准备:(1)患者准备:常规滴用氧氟沙星抗生素滴眼液每 2 h 1 次,共 1 d,术前 1 h 使用生理盐水冲洗结膜囊 2 次。术前完成简式 McGill 疼痛问卷评分、术眼裸眼视力、医学验光和矫正视力、非接触式眼压、裂隙灯检查、角膜荧光素钠染色及照相(BQ900IM9900,瑞士 HAAG-STREIT 公司)、球结膜充血程度评分(OCULUS Keratograph 5M,德国 Oculus 公司)。

2. 手术方法:(1)0.5% 盐酸丙美卡因(美国爱尔康公司)3 次获得表面麻醉,常规消毒铺巾。(2)2% 利多卡因 0.2 ml 于胬肉体部结膜下注入以局部麻醉。(3)于胬肉颈部做结膜切口,向体部逐渐分离球结膜及结膜下组织,切除胬肉病灶区结膜下组织,暴露约 4 mm×6 mm 的巩膜裸露区,电凝止血。(4)

用上皮刮刀及显微镊将胬肉头部逐渐自角膜面剥离,直至暴露较为光滑的前弹力层。(5)自术眼上方球结膜区取一块和巩膜裸露区大小基本一致的球结膜植片,以上皮面朝上平铺于巩膜裸露区,8-0 可吸收缝线先将植片四角与对应的结膜、巩膜缝合,再与周围球结膜对位间断缝合。(6)术毕,涂妥布霉素地塞米松眼膏(美国爱尔康公司)后包扎术眼 1 晚,不使用治疗性角膜接触镜。

3. 术后用药及分组:1% 醋酸泼尼松龙(美国艾尔建公司)3 次/d,持续 2 周至 1 个月,妥布霉素地塞米松眼膏(美国爱尔康公司)每晚睡前 1 次,持续 2 周至 1 个月。此外,根据患者所在组别(小牛血去蛋白提取物组、人工泪液组、生长因子组、空白对照组),术后分别加用 20% 小牛血去蛋白提取物滴眼液(沈阳兴齐眼药)、0.5% 羧甲基纤维素钠滴眼液(美国艾尔建公司)、重组人表皮生长因子(浓度为 15 000 U/ml,深圳华生园基因工程发展有限公司),使用频率均为 3 次/d,并持续 2 周。空白对照组则不加用其他药物。

4. 术后观察:术后 1、2、3、7 及 14 d 行 McGill 疼痛问卷评分、术眼裸眼及矫正视力、非接触式眼压、裂隙灯检查、角膜荧光素钠染色及照相,球结膜充血程度评分。每项术后检查评估均相应地由同一名未参与本试验且不被告知患者术后处理及分组情况的辅助检查医师或眼科医师进行。

三、疗效评价

1. 主观症状:使用 McGill 疼痛评分量表中的疼痛评定指数(pain rating index, PRI)进行评估。

2. 眼压及视力:非接触式眼压计(日本 Topcon 公司)测量眼压。采用对数视力表记录患者裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)及最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)。

3. 裂隙灯检查:使用裂隙灯显微镜摄像系统进行眼前节照相,角膜荧光素钠染色面积及观察角膜上皮缺损、球结膜及植片炎性反应。

4. 角膜荧光素钠染色评分:将角膜荧光素钠染色照片导入 Image J 软件(V1.50i),由软件计算角膜上皮缺损面积所占角膜面积的百分比。

5. 球结膜充血程度:使用眼前节综合分析仪(Keratograph 5M,德国 Oculus 公司)拍摄睑裂区外眼像,由自带的 R-scan 软件自动计算球结膜充血程度分值。患眼的球结膜充血总分由鼻侧睑裂区球结膜及颞侧睑裂区球结膜 2 个部位的充血程度分值相加而得。

四、统计学分析方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件对各组手术前后指标进行统计学分析。采用方差分析对年龄、角膜上皮缺损面积、疼痛程度和球结膜充血程度进行组间比较,采用卡方检验对性别分布及手术前后视力变化的分布进行组间比较,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者基本情况

2016 年 3 至 5 月共入组翼状胬肉患者 152 例 (152 只眼),在随访过程中部分患者因随访观察次数不足等各种原因发生脱落,共计脱落 38 例 (脱落率 25.0%),实际入组 114 例。最终入组患者中男性 43 例,女性 71 例,年龄 (48.9 ± 12.5) 岁。表 1 为各组患者基本情况。各组年龄差异无统计学意义 ($F = 0.156, P = 0.926$),各组性别组成差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.64, P > 0.05$)

表 1 4 个组翼状胬肉患者的年龄和性别分布

| 组别 | 例数 | 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | 性别分布(例) | |
|------------|----|-----------------------------|---------|----|
| | | | 男性 | 女性 |
| 空白对照组 | 27 | 47.9±7.3 | 9 | 18 |
| 小牛血去蛋白提取物组 | 30 | 48.4±7.1 | 11 | 19 |
| 羧甲基纤维素钠组 | 27 | 47.7±7.0 | 10 | 17 |
| 重组人表皮生长因子组 | 30 | 48.9±6.3 | 13 | 17 |

二、主观症状

与术前相比,各组患者术后 1 d McGill 量表的 PRI 总评分约 2.6 分,各组间差异无统计学意义 ($F = 0.048, P = 0.986$)。术后 2 和 3 d 时,小牛血去蛋白提取物组的患者 PRI 总分较低,组间差异具有统计学意义 (2 d: $F = 3.436, P = 0.019$; 3 d: $F = 4.047, P = 0.009$)。此外,术后 2 和 3 d 时,滴用小牛血去蛋白提取物的患者 PRI 分值与滴用羧甲基纤维素钠的患者相比较低,两组间差异具有统计学意义 (2 d,

$P = 0.047$; 3 d, $P = 0.017$),但前者与滴用重组人表皮生长因子的患者相比差异无统计学意义。术后 7 和 14 d 时各组 PRI 分值差异无统计学意义 (7 d, $F = 0.596, P = 0.619$; 14 d, $F = 0.253, P = 0.859$)。术后 14 d 的 PRI 评分均值略高于 7 d (表 2)。

三、术后角膜情况

术后 1 d 时,各组在原翼状胬肉头部区域的角膜上皮呈小片状缺损,但各组间上皮缺损面积占角膜总面积的百分比之间差异无统计学意义 (表 3),术后 2 d 时上皮缺损均有部分修复。小牛血去蛋白提取物组患者在术后 2 d 时上皮缺损大部分修复,其余 3 个组的上皮在术后 2 d 时仍呈部分缺损 (图 1, 2)。术后 2 和 3 d 时,各组间差异有统计学意义 (2 d, $F = 17.17, P < 0.001$; 3 d, $F = 21.46, P < 0.001$) (表 3)。其中,术后 2 d 时小牛血去蛋白提取物组的上皮缺损面积百分比低于其他 3 个组 ($P < 0.01$),而重组人表皮生长因子组的上皮缺损面积亦低于空白对照组 ($P < 0.05$); 术后 3 d 时,小牛血去蛋白提取物组上皮缺损面积低于空白对照组和羧甲基纤维素钠组 ($P < 0.001$),但与重组人表皮生长因子组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 4 个组翼状胬肉患者翼状胬肉切除术后各时间点
上皮缺损面积占角膜总面积的百分比 ($\%, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 1 d | 2 d | 3 d | 3 d |
|------------|----|----------|----------|---------|---------|
| 空白对照组 | 27 | 16.3±2.6 | 11.7±1.7 | 9.2±2.4 | 3.4±1.6 |
| 小牛血去蛋白提取物组 | 30 | 15.6±3.2 | 8.6±1.9 | 4.5±2.2 | 2.6±1.5 |
| 羧甲基纤维素钠组 | 27 | 16.2±3.1 | 11.5±1.9 | 7.4±2.5 | 2.8±1.6 |
| 重组人表皮生长因子组 | 30 | 15.8±3.6 | 10.4±1.8 | 5.9±2.3 | 2.4±1.5 |
| F 值 | | 0.341 | 17.17 | 21.46 | 2.313 |
| P 值 | | 0.796 | <0.001 | 0.001 | 0.080 |

四、视力及眼压变化

术后 3 天内 UCVA 和 BCVA 均存在一定波动,部分患者甚至视力有所下降。术后 7 d 趋于稳定。术后 14 d 时,绝大部分患者 UCVA 保持不变者,少数患者提高 1 行;大部分 BCVA 保持不变,少数患者

表 2 4 个组翼状胬肉患者翼状胬肉切除术后不同时间的 McGill 量表评分

| 组别 | 例数 | 1 d | 2 d | 3 d | 7 d | 14 d |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 空白对照组 | 27 | 2.75±1.08 | 2.21±0.88 | 1.93±0.72 | 1.18±0.55 | 1.42±0.63 |
| 小牛血去蛋白提取物组 | 30 | 2.71±0.94 | 1.42±0.67 | 1.32±0.54 | 1.13±0.34 | 1.29±0.64 |
| 羧甲基纤维素钠组 | 27 | 2.68±1.28 | 1.93±1.08 | 1.79±0.87 | 1.32±0.86 | 1.43±0.88 |
| 重组人表皮生长因子组 | 30 | 2.65±1.11 | 1.77±1.18 | 1.52±0.77 | 1.16±0.52 | 1.39±0.67 |
| F 值 | | 0.048 | 3.436 | 4.047 | 0.596 | 0.253 |
| P 值 | | 0.986 | 0.019 | 0.009 | 0.619 | 0.859 |

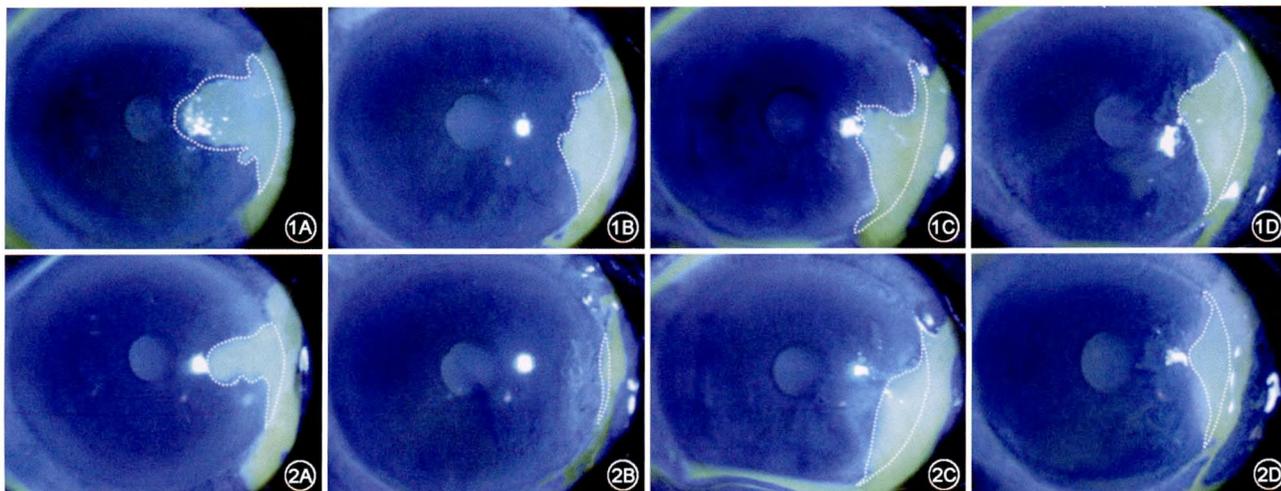


图1 裂隙灯检查法观察4个组翼状胬肉患者翼状胬肉切除术后第1天角膜上皮缺损情况,虚线示上皮缺损区的边界 角膜荧光素钠染色 1A示空白对照组;1B示小牛血去蛋白提取物组;1C示人工泪液组;1D示生长因子组 **图2** 裂隙灯检查法观察4个组翼状胬肉患者翼状胬肉切除术后第2天角膜上皮缺损情况,虚线示上皮缺损区的边界 角膜荧光素钠染色 2A示空白对照组;2B示小牛血去蛋白提取物组;2C示人工泪液组;2D示生长因子组

BCVA 提高 1 行(表4)。对于 UCVA 和 BCVA,卡方检验显示各组的视力发生变化的患者数量差异无统计学意义($P>0.05$)。另外,各组手术前后的眼压差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

表4 4个组翼状胬肉患者翼状胬肉切除术前不同视力变化情况的分布(例)

| 组别 | 总例数 | 裸眼视力变化分布 | | 最佳矫正视力变化分布 | |
|------------|-----|----------|------|------------|------|
| | | 保持不变 | 提高1行 | 保持不变 | 提高1行 |
| 空白对照组 | 27 | 25 | 2 | 21 | 6 |
| 小牛血去蛋白提取物组 | 30 | 25 | 5 | 23 | 7 |
| 羧甲基纤维素钠组 | 27 | 24 | 3 | 22 | 5 |
| 重组人表皮生长因子组 | 30 | 26 | 4 | 24 | 6 |
| χ^2 值 | | 1.20 | | 0.25 | |
| P值 | | >0.05 | | >0.05 | |

五、球结膜充血程度

术后各组患者术眼球结膜充血程度较术前显

表5 4个组翼状胬肉患者翼状胬肉切除术前不同时间球结膜充血程度比较(分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 术前球结膜充血程度 | 术后不同时间球结膜充血程度 | | | | |
|------------|----|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | 1 d | 2 d | 3 d | 7 d | 14 d |
| 空白对照组 | 27 | 1.03±0.31 | 5.70±0.71 | 4.97±0.54 | 5.17±0.56 | 4.42±1.04 | 3.0±1.08 |
| 小牛血去蛋白提取物组 | 30 | 1.01±0.31 | 5.63±0.69 | 5.06±0.60 | 5.03±0.58 | 4.46±1.05 | 3.13±1.02 |
| 羧甲基纤维素钠组 | 27 | 1.07±0.30 | 5.81±0.68 | 5.11±0.65 | 4.81±0.62 | 3.99±0.82 | 3.42±1.08 |
| 重组人表皮生长因子组 | 30 | 1.00±0.30 | 5.69±0.71 | 5.08±0.62 | 4.87±0.63 | 3.98±0.92 | 3.12±1.03 |
| F值 | | 0.220 | 0.317 | 0.273 | 2.005 | 1.998 | 0.765 |
| P值 | | 0.830 | 0.810 | 0.845 | 0.118 | 0.118 | 0.516 |

著增加,但随着术后随访时间的延长,充血程度逐渐下降。但各随访时间点4个组球结膜充血程度均差异无统计学意义($P>0.05$,表5)。

讨 论

翼状胬肉是极为常见的眼表疾病,主要的治疗方法是手术切除。患者在术后早期面临的主要问题是上皮缺损、缝线以及局部炎症反应相关的疼痛、流泪、异物感等不适^[8-9],中老年患者还容易出现情绪低落、虚弱无助感等。由于胬肉术后用药尚未形成诊疗常规,用药多种多样,总体而言侧重于抗炎抗感染治疗,但这些治疗对术后早期的不适症状并无明显改善作用。本研究显示小牛血去蛋白提取物滴眼液有助于减轻原发性翼状胬肉患者术后的疼痛及不适感,加速术后早期的角膜上皮修复,具有较好的临床推广价值。

小牛血去蛋白提取物是从新鲜幼牛的静脉血中提取的去蛋白小分子混合物,含有多种游离氨基

酸、小分子多肽和寡糖等有机物和无机离子。它主要通过增强细胞对葡萄糖及氧的摄取和利用,促进能量代谢,从而改善代谢平衡。临床上主要用于中枢神经系统疾病及糖尿病引起的周围神经疾病等的治疗^[5,10]。近年其临床应用范围不断扩大,在黏膜损伤、角膜损伤等其他系统疾病的治疗中也显示了一定疗效。在角膜,小牛血去蛋白提取物可促进眼部上皮细胞的能量代谢,提高三磷酸腺苷的合成速率,刺激细胞再生,加速组织修复。既往研究已表明它对多种准分子激光术后的上皮修复具有显著促进作用^[11-12]。有学者将其应用于丝状角膜炎^[6]、中重度干眼^[13]及各种角膜炎性反应^[7]等均显示了较好的辅助效应。角膜上皮缺损时,由于缺损的修复涉及基底上皮细胞增殖和移行,而创伤状态下细胞的增殖和移行较为活跃,需要消耗大量能量。小牛血去蛋白提取物可通过提高上皮细胞对氧及葡萄糖的代谢和利用,促进组织修复。其有效成分磷酸肌醇寡糖可激活胞膜的葡萄糖转运蛋白受体,促进缺氧细胞的能量代谢;此外还能直接影响丙酮酸脱氢酶等糖代谢途径中的重要酶活性,激活并促进细胞线粒体呼吸,进而促进上皮修复。我们的结果也显示小牛血去蛋白提取物滴眼液可有效促进原发性翼状胬肉切除术后的片状上皮缺损的修复,其修复效率高于其他对照组。

临床常用的促上皮修复制剂包括生长因子类如碱性成纤维细胞生长因子、重组人表皮生长因子等,以及角膜润滑剂如羧甲基纤维素钠、玻璃酸钠等。这些药物虽然都具有一定的促上皮修复效果,但均有相应的特点。碱性成纤维细胞生长因子在活体条件上同时刺激角膜基质成纤维细胞和角膜上皮细胞增殖,其新形成的胶原纤维丧失正常排列^[14],长期使用有可能诱导角膜新生血管,理论上不适合作为翼状胬肉切除术后用药。表皮生长因子刺激产生的上皮与基质间的黏附相对不足。而常规的角膜润滑剂主要通过改善泪膜及眼表微环境发挥作用,本质上属于“被动”修复。我们的结果显示小牛血去蛋白提取物在促进上皮修复方面的效应要显著优于羧甲基纤维素钠,在术后 2 d 时差异即具有统计学意义($P < 0.05$);但与重组人表皮生长因子制剂相比,差异并无统计学意义。因此,我们认为在促进翼状胬肉切除术后上皮修复方面,小牛血去蛋白提取物滴眼液显著优于常规人工泪液,但与生长因子类制剂的效应差异不明显。

既往已有部分研究显示了小牛血去蛋白提取

物的凝胶制剂用于翼状胬肉切除术后的角膜修复^[9],结果显示小牛血去蛋白提取物凝胶具有减轻术后畏光、流泪、异物感等不适的作用,上皮修复速率加快,整体效应与使用自体血清相当。理论上,使用凝胶制剂时,药物与眼表接触时间以及角膜组织对药物的利用度优于滴眼液制剂。但凝胶制剂所致的一过性视障等问题导致患者依从性不如滴眼液,这在以中老年及农村地区患者为主的翼状胬肉人群中更为明显。本研究的结果显示小牛血去蛋白提取物的滴眼液剂型同样具有较好的减轻不适和促上皮修复作用。简式 McGill 疼痛评分显示术后 7、14 d 时小牛血去蛋白滴眼液组与其他 3 个组的评分差异无统计学意义,可能是此时各组上皮均已基本修复,而缝线刺激、炎性反应等方面各组也差异无统计学意义的缘故。

综上所述,原发性翼状胬肉切除术后在使用糖皮质激素等抗炎药物的同时联合应用小牛血去蛋白提取物滴眼液,具有较快减轻疼痛等不适症状,加速上皮修复的作用;其总体效应优于羧甲基纤维素钠,所有观察对象均未见感染等并发症。小牛血去蛋白提取物滴眼液是翼状胬肉切除术后用药的良好选择之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kaufman SC, Jacobs DS, Lee WB, et al. Options and adjuvants in surgery for pterygium: a report by the American academy of ophthalmology[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(1): 201-208. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.06.066.
- [2] Janson BJ, Sikder S. Surgical management of pterygium[J]. *Ocul Surf*, 2014, 12(2): 112-119. DOI: 10.1016/j.jtos.2014.01.001.
- [3] Robertson DM. The effects of silicone hydrogel lens wear on the corneal epithelium and risk for microbial keratitis[J]. *Eye Contact Lens*, 2013, 39(1): 67-72. DOI: 10.1097/ICL.0b013e31827c5b73.
- [4] Kocattürk T, Gençgönlü A, Balica F, et al. Combined eye gel containing sodium hyaluronate and xanthan gum for the treatment of the corneal epithelial defect after pterygium surgery[J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 1463-1466. DOI: 10.2147/OPTH.S85638.
- [5] Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2011, 161(3-4): 80-88. DOI: 10.1007/s10354-011-0865-y.
- [6] Lv H, Liu Z, Li X, et al. Effect of lacrimal plugs combined with deproteinized calf blood extract eye gel for filamentary keratitis[J]. *J Ocul Biol Dis Infor*, 2010, 3(4): 134-140. DOI: 10.1007/s12177-011-9066-6.
- [7] 刘靖, 刘祖国, 邵毅, 等. 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治

- 疗骨髓移植术后慢性移植物抗宿主病引起的中重度干眼临床疗效评价[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 32-36. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 01. 010.
- [8] 刘祖国, 王华. 努力提高我国翼状胬肉的手术水平[J]. 中华眼科杂志, 2007, 43(10): 865-867. DOI: 10. 3760/j. issn: 0412-4081. 2007. 10. 001.
- [9] 李双, 付汛安, 赵芳, 等. 自体血清滴眼液和小牛血去蛋白眼用凝胶对翼状胬肉角膜修复观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(3): 368-370. DOI: 10. 3760 / cma. j. issn. 1006-4443. 2014. 03. 031.
- [10] 吕媛, 权菊香. 小牛血清去蛋白注射液对脑细胞缺血缺氧的保护作用及临床应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(2): 141-144. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-6821. 2006. 02. 017.
- [11] 牛凌凌, 周行涛, 丁岚, 等. 小牛血去蛋白提取物对LASEK与LASIK术后角膜神经修复作用的研究[J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(6): 539-545. DOI: 10. 3760 / cma. j. issn. 0412-4081. 2011. 06. 012.
- [12] Deng S, Wang M, Zhang F, et al. Corneal subbasal nerve fiber regeneration in myopic patients after laser in situ keratomileusis[J]. Neural Regen Res, 2012, 7(20): 1556-1562. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5374. 2012. 20. 005.
- [13] 陈元, 赵敏, 石韵洁, 等. 小牛血去蛋白提取物滴眼液治疗中重度干眼的临床研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2015, 33(5): 502-506. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2015. 05. 014.
- [14] 聂庆珠, 尹树国. 碱性成纤维细胞生长因子治疗兔角膜上皮及基质损伤的实验研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2000, 18(6): 340-343. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2000. 06. 007.

(收稿日期:2018-05-23)

(本文编辑:郭维涛)

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计学符号:按GB/T.3358-1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要方法应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_n)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,应合理安排纵横标目,数据的含义应表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,数轴上刻度值的标法应符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等);在用不等式表示 P 值时,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。

本刊编辑部