

# 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的临床价值

田歌<sup>1</sup>, 钟舒阳<sup>1</sup>, 彭崇信<sup>2</sup>, 林柳燕<sup>2</sup>, 黎海平<sup>2</sup>, 王云<sup>2</sup>, 吴大力<sup>2</sup>, 赵建英<sup>2</sup>

引用:田歌,钟舒阳,彭崇信,等. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的临床价值. 国际眼科杂志 2021;21(3):421-425

基金项目:广西壮族自治区教育厅 2020 年度广西高校中青年教師科研基础能力提升项目(No.2020KY07006)

作者单位:<sup>1</sup>(530001)中国广西壮族自治区南宁市,广西中医药大学;<sup>2</sup>(530023)中国广西壮族自治区南宁市,广西中医药大学第一附属医院眼科

作者简介:田歌,毕业于广西中医药大学,医学硕士,副教授,研究方向:中西医结合治疗眼病及眼保健。

通讯作者:钟舒阳,医学博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗眼病. 529857486@qq.com

收稿日期:2020-06-14 修回日期:2021-02-03

## 摘要

目的:分析氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎的疗效及对泪膜稳定性和泪液相关指标的影响。

方法:前瞻性选择 2019-01/2020-01 我院收治的过敏性结膜炎患者 93 例 186 眼,随机分为观察组(47 例 94 眼,采用氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗)与对照组(46 例 92 眼,采用氯雷他定治疗),均连续治疗 2wk。治疗前、治疗 2wk 均评估眼部症状、体征改善情况;进行基础泪液分泌试验(S I t),检测泪膜破裂时间(BUT),评估泪膜稳定性;采用眼前节相干光断层扫描仪测定泪河高度、泪河深度、泪河横截面积;留取泪液标本,检测泪液透明质酸(HA)、II A 型分泌型磷脂酶 A2(sPLA2-II a)、嗜酸性细胞阳离子蛋白(ECP)等指标的变化;统计治疗不良反应发生情况。

结果:治疗 2wk,两组患者主要症状、体征积分均较同组治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组均低于对照组( $P<0.05$ );两组患者 S I t、BUT 均较同组治疗前增加( $P<0.05$ ),且观察组均长于对照组( $P<0.05$ );与同组治疗前比较,两组患者泪河高度均上升,泪河深度均增加,泪河横截面积均增加( $P<0.05$ ),且观察组泪河高度、泪河深度、泪河横截面积均高于对照组(均  $P<0.05$ );两组患者泪液 HA、ECP、sPLA2-II a 水平均较同组治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组均低于对照组( $P<0.05$ )。治疗期间,两组治疗不良反应发生率比较无差异(12.8% vs 10.9%, $P>0.05$ )。

结论:氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎整体疗效优于单纯应用氯雷他定,可改善患者症状及体征,提高泪膜稳定性,降低泪液炎性介质浓度,促进泪膜功能恢复,安全可行。

关键词:过敏性结膜炎;氯雷他定;双氯芬酸钠滴眼液;泪膜稳定性;泪液蛋白

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.08

## Clinical value of Loratadine combined with Diclofenac sodium eye drops in the treatment of allergic conjunctivitis

Ge Tian<sup>1</sup>, Shu-Yang Zhong<sup>1</sup>, Chong-Xin Peng<sup>2</sup>, Liu-Yan Lin<sup>2</sup>, Hai-Ping Li<sup>2</sup>, Yun Wang<sup>2</sup>, Da-Li Wu<sup>2</sup>, Jian-Ying Zhao<sup>2</sup>

Foundation item: Guangxi Education Department 2020 Research Basic Ability Improvement Project of Young and Middle-aged Teachers in Guangxi Universities (No.2020KY07006)

<sup>1</sup>Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Shu-Yang Zhong. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 529857486@qq.com

Received:2020-06-14 Accepted:2021-02-03

## Abstract

• AIM: To analyze the therapeutic effect of loratadine combined with diclofenac sodium eye drops in the treatment of allergic conjunctivitis, and the influence on tear film stability and tear-related indexes.

• METHODS: A prospective study was conducted among 93 patients (186 eyes) with allergic conjunctivitis admitted to the hospital between January 2019 and January 2020. They were randomly divided into observation group ( $n=47$ , 94 eyes, treated with loratadine and diclofenac sodium eye drops) and control group ( $n=46$ , 48 eyes, treated with loratadine). All patients received 2wk of treatment. The improvement of ocular symptoms and signs after treatment was evaluated. Schirmer I test (S I t) and break up time (BUT) were used to evaluate the tear film stability. The height, depth and cross-sectional area of lacrimal rivus were measured by anterior segment related optical coherence tomography. Tear specimens were collected to detect changes in tear hyaluronic acid (HA), group II A secretory phospholipase A2 (sPLA2-II a) and eosinophil cationic protein (ECP). The occurrence of adverse reactions was counted.

• RESULTS: After 2wk of treatment, the scores of main symptoms and signs were reduced in the two groups ( $P<0.05$ ), and the observation group had lower scores than the control group ( $P<0.05$ ). S I t and BUT were increased

in the two groups ( $P < 0.05$ ), which were longer in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The height of lacrimal rivus increased, depth increased, and cross-sectional area were increased in the two groups ( $P < 0.05$ ). Besides, the above indexes in observation group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, HA, ECP and sPLA2- II a were decreased in the two groups ( $P < 0.05$ ), which were lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). No significant differences were found between the 2 groups in the incidence of adverse reactions (12.8% vs 10.9%,  $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The overall effect of loratadine combined with diclofenac sodium eye drops is better than that of loratadine alone in the treatment of allergic conjunctivitis. The combined treatment can improve symptoms, signs and tear film stability, reduce inflammatory mediators in tears, and promote recovery of tear film function. Besides, it is safe and feasible.

• **KEYWORDS:** allergic conjunctivitis; Loratadine; Diclofenac sodium eye drops; tear film stability; tear protein

**Citation:** Tian G, Zhong SY, Peng CX, *et al.* Clinical value of Loratadine combined with Diclofenac sodium eye drops in the treatment of allergic conjunctivitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(3):421-425

## 0 引言

过敏性结膜炎系一组因频繁接触外界变应原所诱发的结膜变态反应性疾病,以眼部分泌物增加、异物感、畏光流泪、红肿瘙痒等为主要症状,严重者可能出现结膜水肿、结膜滤泡等病变,影响视力,造成视物疲劳,干扰日常生活及工作<sup>[1]</sup>。随着环境污染的加重、眼部化妆品及隐形眼镜应用增多,过敏性结膜炎发病率明显上升<sup>[2]</sup>。目前对过敏性结膜炎多采用抗组胺类药物,拮抗过敏反应,常用药物以氯雷他定为主,属长效三环类第二代抗组胺类药物,对外周神经 H1 受体存在高选择性,可抑制组胺引起的过敏症状,已证实对过敏性皮肤病、过敏性鼻炎过敏症状控制效率高<sup>[3-4]</sup>。但研究发现,单纯应用氯雷他定治疗过敏性结膜炎虽可改善患者症状及体征,但收效并不理想<sup>[5]</sup>。双氯芬酸钠滴眼液属苯乙酸类非甾体消炎镇痛药物,可抑制引起眼内炎症介质前列腺素释放,降低血-房水屏障生化及机械刺激,已被证实可改善眼内炎症<sup>[6]</sup>。但对过敏性结膜炎患者采用双氯芬酸钠滴眼液与氯雷他定联合治疗是否存在增益效果尚未完全明确。本研究对我院收治的过敏性结膜炎患者 93 例 186 眼分别采用氯雷他定单纯治疗及其与双氯芬酸钠滴眼液联合治疗,从症状、体征、泪膜稳定性等方面探究联合治疗的增益效果,以期对过敏性结膜炎临床治疗提供指导。

## 1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性纳入 2019-01/2020-01 我院收治的过敏性结膜炎患者 93 例 186 眼。入选标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)符合中华医学会眼科学分会角膜病学组通过的过敏性结膜炎诊断标准<sup>[7]</sup>;(3)主诉不同程度眼痒、异物感、畏光、视物模糊、烧灼感等症状;(4)过敏原试验阳性;(5)

自然状态下瞳孔直径  $\geq 4\text{mm}$ ;(6)伴结膜水肿、充血、上眼睑结膜乳头增生等体征;(7)履行告知义务,患者及其家属均了解本次试验目的,知晓各药物利弊,签署知情同意书。排除标准:(1)既往有眼部手术或外伤史;(2)合并眼部活动性炎症;(3)合并其他屈光介质疾病或严重眼病;(4)患有严重心肝肾肺功能不全疾病者;(5)近 4wk 内服用抗组胺类药物、糖皮质激素类药物或非甾体类抗炎药物;(6)合并自身免疫性疾病;(7)近 2wk 内有角膜接触镜配戴史;(8)孕期或哺乳期女性;(9)对本研究药物成分过敏者;(10)不能配合治疗者。按随机数字表法分为观察组(47 例 94 眼,采用氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗)与对照组(46 例 92 眼,采用氯雷他定治疗)。本研究经医院伦理委员会批准通过。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均予聚乙二醇滴眼液(国药准字:H20160105,规格:5mL/支)点眼缓解干眼症状,1~2 滴/次,每天 4 次。对照组患者在此基础上应用氯雷他定(国药准字:H10970410,规格:10mg·6s)治疗,口服,每次 10mg,每天 1 次,连续 2wk。观察组在对照组基础上联合使用双氯芬酸钠滴眼液(国药准字:H20053404,规格:0.4mL·10 支)治疗,每天 4~6 次,每次 1 滴,疗程 2wk。

### 1.2.2 观察指标

1.2.2.1 过敏性结膜炎症状及体征评估 治疗前、治疗 2wk 均参照文献<sup>[8]</sup>积分法,评估患者症状及体征改善情况,包括流泪、畏光、眼痒、异物感、烧灼感等主要症状,每项按无症状、轻度症状、中度症状、重度症状分别记 0、1、2、3 分;体征包括结膜充血、水肿,结膜乳头或滤泡增生,眼睑水肿等情况,裂隙灯下检查,各体征按严重程度分别记 0~3 分。评分越高,代表症状及体征越严重。

1.2.2.2 泪膜稳定性评估 治疗前、治疗 2wk 均进行基础泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t),并检测泪膜破裂时间(break-up time, BUT)。S I t:泪液检测滤纸折弯约 5mm,滤纸折返端置于下睑外 1/3 结膜囊,5min 后测定滤纸被泪液浸湿长度。BUT:眨眼后保持睁眼状态,泪膜表面出现第 1 个干燥斑的时间间隔,是评价泪膜稳定性的客观检查,一般认为 BUT > 10s 为正常。以上指标均重复测定 3 次取均值。

1.2.2.3 泪液相关指标 治疗前、治疗 2wk 均采用眼前节相干光断层扫描仪非接触式扫描下眼睑中央、角膜 6:00 方位泪河,测定泪河高度(泪河边界上端至下端高度垂直距离)、泪河深度(角膜与下睑交界区至泪膜高度线垂直距离)、泪河横截面面积(角膜前边界、下睑前边界与泪河分界线构成类似三角区面积)<sup>[9]</sup>。此外,采集泪液标本,采用酶联免疫吸附试验法测定泪液透明质酸(hyaluronic acid, HA)、嗜酸性细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)、II A 型分泌型磷脂酶 A2 (group II a secretory phospholipase A2, sPLA2-II a)水平,ECP、HA 检测试剂盒购自美国 Sigma 公司,sPLA2-II a 检测试剂盒购自英国 Abcam 公司,均严格依照试剂使用说明进行操作。

1.2.2.4 安全性评估 治疗期间,记录两组患者治疗不良反应发生情况。

统计学分析:采用 SPSS 21.0 软件进行数据的统计学分析。主要症状、体征积分,泪膜稳定性及泪液相关指标等计量资料经统计学检验符合正态分布及方差齐性,采用

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数/眼数	男/女(例)	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	过敏性结膜炎类型(眼,%)			病情分度(眼,%)		
				季节性	常年性	其他	轻度	中度	重度
观察组	47/94	20/27	38.65±10.57	48(51.1)	40(42.6)	6(6.4)	48(51.1)	42(44.7)	4(4.2)
对照组	46/92	18/28	37.51±9.36	46(50.0)	38(41.3)	8(8.7)	46(50.0)	40(43.5)	6(6.5)
$\chi^2/t/U$		1.308	0.550		0.282			0.273	
$P$		0.253	0.584		0.781			0.778	

注:观察组:采用氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗;对照组:采用氯雷他定治疗。

表 2 两组患者治疗前后主要症状积分比较

组别	眼数	$(\bar{x}\pm s,分)$									
		流泪		畏光		眼痒		异物感		烧灼感	
		治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk
观察组	94	2.39±0.45	0.95±0.31	1.78±0.35	0.65±0.12	2.35±0.45	1.11±0.32	1.85±0.49	1.02±0.32	1.45±0.35	0.75±0.15
对照组	92	2.41±0.54	1.23±0.38	1.81±0.41	0.89±0.23	2.31±0.53	1.56±0.47	1.94±0.52	1.34±0.41	1.47±0.41	0.91±0.24
$t$		-0.275	-5.512	-0.537	-8.949	0.555	-7.647	-1.215	-5.941	-0.358	-5.465
$P$		0.784	<0.001	0.592	<0.001	0.579	<0.001	0.226	<0.001	0.721	<0.001

注:观察组:采用氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗;对照组:采用氯雷他定治疗。

表 3 两组患者治疗前后主要体征积分比较

组别	眼数	$(\bar{x}\pm s,分)$							
		结膜充血		结膜水肿		结膜乳头或滤泡增生		眼睑水肿	
		治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk
观察组	94	1.97±0.35	0.87±0.15	2.01±0.45	0.94±0.31	2.18±0.42	1.26±0.41	1.15±0.32	0.57±0.15
对照组	92	1.95±0.43	1.02±0.23	1.97±0.56	1.22±0.41	2.22±0.43	1.51±0.45	1.21±0.36	0.76±0.22
$t$		0.348	-5.279	0.538	-5.261	-0.642	-3.962	-1.202	-6.895
$P$		0.728	<0.001	0.592	<0.001	0.522	<0.001	0.231	<0.001

注:观察组:采用氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗;对照组:采用氯雷他定治疗。

表 4 两组患者治疗前后泪膜稳定性指标比较

组别	眼数	S I t (mm/5min)				BUT(s)			
		治疗前		治疗 2wk		治疗前		治疗 2wk	
		$t$	$P$	$t$	$P$	$t$	$P$	$t$	$P$
观察组	94	12.36±3.54	15.74±2.69	-10.520	<0.001	7.73±1.57	11.46±3.28	-14.913	<0.001
对照组	92	12.43±3.47	13.85±2.43	-4.617	<0.001	7.68±1.73	9.98±2.71	-9.937	<0.001
$t$		-0.136	5.025			0.206	3.351		
$P$		0.892	<0.001			0.837	0.001		

注:观察组:采用氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗;对照组:采用氯雷他定治疗。

均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )进行描述,治疗前后数据对比采用配对样本  $t$  检验,组间数据对比采用独立样本  $t$  检验。计数资料采用构成比  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;等级资料的组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。采用双侧检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料比较** 两组患者性别、年龄、过敏性结膜炎类型及病情分度<sup>[10]</sup>等临床资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表 1)。

**2.2 两组患者治疗前后主要症状积分比较** 治疗前,两组患者流泪、畏光、眼痒、异物感、烧灼感等主要症状积分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 2wk,两组患者上述主要症状积分均较治疗前降低( $t_{观察组}=36.740$ 、 $46.620$ 、 $31.227$ 、 $19.870$ 、 $27.147$ , $t_{对照组}=24.605$ 、 $27.576$ 、 $14.387$ 、 $12.376$ 、 $16.527$ ,均  $P<0.001$ ),且观察组上述主要症状积分均低于对照组( $P<0.001$ ,表 2)。

**2.3 两组患者治疗前后主要体征积分比较** 治疗前,两组患者结膜充血、水肿,结膜乳头或滤泡增生,眼睑水肿等主要体征积分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗

2wk,两组患者上述主要体征积分均较治疗前降低( $t_{观察组}=42.660$ 、 $27.300$ 、 $21.493$ 、 $23.929$ , $t_{对照组}=27.031$ 、 $14.832$ 、 $15.477$ 、 $14.884$ ,均  $P<0.001$ ),且观察组上述主要体征积分均低于对照组( $P<0.001$ ,表 3)。

**2.4 两组患者治疗前后泪膜稳定性指标比较** 治疗前,两组患者 S I t、BUT 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 2wk,两组患者 S I t、BUT 均较治疗前增加(均  $P<0.001$ ),且观察组 S I t、BUT 均长于对照组(均  $P<0.01$ ,表 4)。

**2.5 两组患者治疗前后泪河参数比较** 治疗前,两组患者泪河各参数比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 2wk,两组患者泪河高度、泪河深度、泪河横截面面积均增加,与治疗前比较差异均有统计学意义( $t_{观察组}=-60.838$ 、 $-8.943$ 、 $-12.041$ , $t_{对照组}=-60.763$ 、 $-3.525$ 、 $-6.598$ ,均  $P<0.001$ ),且观察组泪河高度、泪河深度、泪河横截面面积均高于对照组(均  $P<0.05$ ,表 5)。

**2.6 两组患者治疗前后泪液细胞因子水平比较** 治疗前,两组患者泪液 HA、ECP、sPLA2-II a 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 2wk,两组患者泪液中上述



表5 两组患者治疗前后泪河参数比较

组别	眼数	泪河高度(μm)		泪河深度(μm)		泪河横截面面积(μm <sup>2</sup> )	
		治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk
		观察组	94	198.63±23.35	418.63±46.77	187.73±32.56	212.33±20.78
对照组	92	202.76±21.97	371.65±31.35	188.98±33.75	197.69±13.65	47.15±11.65	52.65±4.34
<i>t</i>		-1.242	8.029	-0.257	5.666	-0.585	3.606
<i>P</i>		0.216	<0.001	0.797	<0.001	0.559	0.001

注:观察组:采用氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗;对照组:采用氯雷他定治疗。

表6 两组患者治疗前后泪液细胞因子水平比较

组别	眼数	HA(μg/L)		ECP(μg/L)		sPLA2-II a(mg/mL)	
		治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk	治疗前	治疗 2wk
		观察组	94	215.32±35.75	36.98±11.23	10.98±3.22	2.78±0.35
对照组	92	213.52±39.37	49.87±15.42	11.03±3.21	4.19±1.16	13.59±2.65	10.24±2.15
<i>t</i>		0.327	-6.527	-0.106	-11.273	0.272	-5.380
<i>P</i>		0.744	<0.001	0.916	<0.001	0.786	<0.001

注:观察组:采用氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗;对照组:采用氯雷他定治疗。

细胞因子水平均较治疗前降低( $t_{\text{观察组}} = 73.609, 44.539, 23.985, t_{\text{对照组}} = 57.298, 30.026, 13.388$ , 均  $P < 0.001$ ), 且观察组患者泪液中上述细胞因子水平均低于对照组(均  $P < 0.001$ , 表6)。

**2.7 两组患者治疗不良反应发生情况比较** 治疗期间, 观察组患者2例出现胃肠道反应, 1例出现头痛, 2例2眼出现一过性眼压上升, 1例1眼出现短暂刺痛感, 未经特殊处理均好转; 对照组患者3例出现胃肠道反应, 2例出现头痛; 两组患者治疗不良反应发生率分别为12.8%(6/47)、10.9%(5/46), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.080, P = 0.777$ )。

### 3 讨论

过敏性结膜炎主要由I型、IV型变态反应介导, 前者诱导变态反应性结膜炎更为常见, 有速发型特点, 包括季节性过敏性结膜炎、常年性过敏性结膜炎等<sup>[11]</sup>。常表现为眼痒、结膜充血, 不仅侵犯结膜, 部分甚至累及角膜, 影响患者生活质量<sup>[12]</sup>。已明确花粉、草类、真菌、尘螨、动物皮毛等均可触发变应性免疫反应<sup>[13-14]</sup>。目前认为其发病机制主要为眼部接触变应原后与特异性抗原免疫球蛋白E结合, 启动早期变态反应, 导致嗜碱性粒细胞、肥大细胞释放前列腺素、组胺、白三烯等因子, 在抗原特异性T细胞驱动作用下向结膜组织浸润, 引起结膜损伤, 诱发结膜水肿、充血及眼痒、眼红等症状<sup>[15]</sup>。对其治疗多围绕脱敏展开, 以眼部局部用药为主, 包括抗组胺类药物、糖皮质激素类药物及肥大细胞稳定性剂等<sup>[16]</sup>。但糖皮质激素类药物长期用药副作用大, 可能导致眼压上升<sup>[17]</sup>。肥大细胞稳定性剂仅可作用于肥大细胞脱颗粒前, 对已脱落肥大细胞炎性反应无阻断作用<sup>[18]</sup>。氯雷他定属常用抗组胺类药物, 可选择性作用于组胺H1受体, 缓解过敏性结膜炎眼痒、结膜充血及水肿症状, 但对眼内炎性介质无明显拮抗效应<sup>[19]</sup>。相对而言, 在全身应用抗组胺药物基础上配合非甾体类抗炎药物局部用药, 可拮抗炎症及过敏反应, 且无皮质类固醇药物副作用<sup>[20]</sup>。

沈剑<sup>[21]</sup>采用氯雷他定治疗过敏性结膜炎发现患者主要症状及体征改善, 但整体效果不及加用非甾体抗炎药物的联合组患者。本研究中, 对照组采用氯雷他定治疗, 观

察组加用非甾体类消炎镇痛药双氯芬酸钠滴眼液局部用药, 结果发现, 治疗2wk患者过敏性结膜炎流泪、畏光、眼痒、异物感、烧灼感等主要症状积分及结膜充血、水肿, 结膜乳头或滤泡增生, 眼睑水肿等主要体征积分均较对照组更低, 提示加用双氯芬酸钠滴眼液较单纯应用氯雷他定对过敏性结膜炎症状及体征改善效果更好, 支撑上述报道结果。分析机制可能为通过口服氯雷他定可起到典型抗组胺效应, 选择性作用于外周组织H1受体, 稳定肥大细胞膜功能, 缓解结膜充血及眼痒症状, 减少眼部不适感; 同时局部应用双氯芬酸钠滴眼液可通过抑制环氧酶活性, 发挥抗炎镇痛作用, 阻断花生四烯酸向前列腺素转化, 同时可促进甘油三酯与花生四烯酸结合, 降低游离花生四烯酸浓度, 抑制白三烯合成, 拮抗眼内炎症反应, 降低嗜酸性粒细胞活性, 降低血管通透性, 保护血-房水屏障, 减轻眼部瘙痒、畏光等不适感<sup>[22]</sup>, 且通过局部用药可提高结膜局部药物浓度, 提高药物渗透性, 强化药效, 改善症状及体征<sup>[23]</sup>。

研究发现, 机体接触过敏原后激活结膜肥大细胞脱颗粒释放白三烯、组胺、前列腺素等介质, 是导致结膜血管扩张, 诱导结膜炎的主要原因<sup>[24]</sup>。而肥大细胞、嗜酸性粒细胞均为过敏性结膜炎发病过程中重要的效应细胞, 抑制上述因子释放及其所介导炎症反应则有助于改善过敏性结膜炎患者眼内炎症反应, 促进泪膜修复<sup>[25]</sup>。本研究发现, 治疗前, 所有患者泪膜稳定性有所下降, SIt、BUT缩短, 提示过敏性结膜炎对泪膜稳定性存在一定的影响, 导致患者出现一定程度的干眼症状, 可能与过敏性结膜炎变态炎性反应损伤角膜上皮细胞, 导致泪膜改变有关。而治疗2wk后, 两组患者泪膜稳定性均上升, SIt、BUT增加, 且观察组SIt、BUT高于对照组, 说明氯雷他定与双氯芬酸钠滴眼液联合应用更利于泪膜修复。分析机制可能为双氯芬酸钠滴眼液属非甾体类抗炎药物, 可抑制嗜酸性粒细胞趋化及前列腺素合成, 稳定细胞膜, 减轻机体变态炎症反应, 促进结膜炎消退及血管扩张, 更利于泪膜修复<sup>[26]</sup>。本研究还发现, 治疗前两组患者泪液生成量相关指标均有一定程度的异常改变, 提示过敏性结膜炎对泪膜形成存在负面影响, 考虑可能与过敏性结膜炎嗜酸性粒细

胞激活,炎症因子释放,导致角膜上皮细胞损伤,泪膜黏蛋白层变薄,进而影响泪膜稳定性及泪液生成量。而治疗2wk,观察组患者泪河高度、泪河深度、泪河横截面面积改善情况优于对照组,提示联合用药不仅可提高泪膜稳定性,同时可促进泪膜功能恢复,支撑陈国智等<sup>[27]</sup>研究结论。

此外,本研究还发现,治疗2wk后观察组患者泪液HA、ECP、sPLA2-II a水平均低于对照组,其中HA、ECP系与变态炎性反应密切相关的指标,其表达上调常提示泪液过敏性炎症反应,代表嗜酸性细胞活化趋化因子激活,与组胺等活性物质大量释放引起毛细血管通透性上升,血浆源性蛋白渗透至泪液有关<sup>[28]</sup>。sPLA2-II a则为脂代谢相关蛋白,可催化磷脂二酰基水解,系由花生四烯酸、溶血磷脂等炎性介质催化而生成的限速酶,可促进炎症因子释放,诱导炎性病变<sup>[29]</sup>。sPLA2-II a表达异常上调常提示树突状细胞移行能力上升,免疫反应增强,促进前列腺素等炎性介质产生,诱导眼部炎症反应<sup>[30]</sup>。而治疗后观察组患者以上各参数降低幅度均高于对照组,提示联合用药对眼内炎症抑制效果更好,可降低眼内过敏反应相关炎症介质释放,提升眼表抵抗力,稳定细胞膜功能,促进泪液蛋白平衡恢复,提升泪膜稳定性。在安全性方面,本研究发现,两组患者治疗期间均未发生严重不良反应,主要不良反应以胃肠道反应、头痛等为主,未经特殊处理均好转,提示联合用药安全可行。

综上,本研究结果表明,对过敏性结膜炎可选择氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗,以改善患者过敏性结膜炎症状、体征,提高泪膜稳定性,促进泪液主要蛋白成分恢复正常,且安全有效。但本研究样本量少,观察时间短,联合用药对过敏性结膜炎远期泪膜稳定性的影响仍有待延长随访时间论证。

#### 参考文献

- Xu C, He X, Liu W, *et al.* An inhibitor peptide of toll-like receptor 2 shows therapeutic potential for allergic conjunctivitis. *Int Immunopharmacol* 2017; 46: 9-15
- 刘雯, 项道满. 广州地区儿童过敏性结膜炎临床特点及相关过敏原分析. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2018; 26(1): 25-27
- 王晓莉, 蔡芳荣, 惠颀, 等. 非皮质类固醇联合氟米龙滴眼液治疗季节性过敏性结膜炎的临床研究. *临床和实验医学杂志* 2019; 18(23): 2563-2566
- Yuko H, Atsushi S, Yuri S, *et al.* Effect of Mandarin Orange Yogurt on Allergic Conjunctivitis Induced by Conjunctival Allergen Challenge. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(7): 2922-2929
- 钟慧, 秦虹, 王慧娟, 等. 过敏性结膜炎研究进展. *辽宁中医药大学学报* 2019; 21(9): 213-216
- 冯智军, 王旭红, 丁莉坤, 等. 双氯芬酸钠缓释胶囊人体生物等效性研究. *中国药师* 2019; 22(7): 1340-1343
- 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 我国过敏性结膜炎诊断和治疗专家共识(2018年). *中华眼科杂志* 2018; 54(6): 409-414
- 杨森, 唐建明, 忽俊, 等. 疏风明目方超声雾化对过敏性结膜炎患者泪膜稳定性及泪液相关指标的影响. *国际眼科杂志* 2019; 19(6): 1068-1071
- 叶芬, 朱小敏, 陆燕, 等. 双通道视觉质量分析系统评价过敏性结

- 膜炎患者的视觉质量. *眼科新进展* 2018; 38(12): 1141-1143
- 洪佳旭, 徐建江. 对比美国眼科临床指南(PPP)过敏性结膜炎分册与《我国过敏性结膜炎诊断和治疗专家共识(2018年)》. *中国耳鼻喉科杂志* 2018; 18(4): 227-229
- Kuo CH, Collins AM, Boettner DR, *et al.* Role of CCL7 in Type I Hypersensitivity Reactions in Murine Experimental Allergic Conjunctivitis. *J Immunol* 2017; 198(2): 645-656
- 戴春燕, 于蒙恩, 任建强. 普拉洛芬联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗过敏性结膜炎的临床效果观察. *安徽医药* 2019; 23(7): 1445-1448
- 张海林, 曾慧, 曾旭梅, 等. 内迎香放血联合奥洛他定滴眼液治疗过敏性结膜炎28例临床观察. *江苏中医药* 2018; 50(5): 63-65
- Fodor LE, Gézsi A, Gál Z, *et al.* Variation in the TEK gene is not associated with asthma but with allergic conjunctivitis. *Int J Immunogenet* 2018; 45(4): 102-108
- 冯鑫媛, 李杨佳旻, 邓新国. 过敏性结膜炎研究现状. *中国实用眼科杂志* 2018; 36(3): 173-178
- 王寒梅, 孙仁山. IgE相关变应性疾病治疗研究进展. *临床军医杂志* 2017; 45(8): 872-874
- 洪晶. 重视过敏性角结膜炎治疗药物的选择. *中华实验眼科杂志* 2018; 36(9): 657-660
- 罗永旗, 王力, 李怡浩. 非皮质类固醇治疗基础上联合应用氟米龙眼液治疗季节性过敏性结膜炎的临床研究. *贵州医药* 2019; 43(5): 767-769
- 沈媛, 张小林, 蒋瑶祁, 等. 玉屏风散加味联合色甘酸钠滴眼液治疗儿童过敏性结膜炎疗效观察. *广州中医药大学学报* 2018; 35(4): 623-627
- 罗世男, 彭薇, 朱彰灏, 等. 非皮质类固醇治疗基础上联合应用氟米龙眼液治疗季节性过敏性结膜炎的临床研究. *广西医学* 2018; 40(4): 369-371
- 沈剑. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎临床研究. *国际眼科杂志* 2016; 16(1): 157-159
- 王俊芳, 韩正胜, 孙亭, 等. 双氯芬酸钠联合玻璃酸钠滴眼液治疗白内障术后干眼症疗效分析. *皖南医学院学报* 2019; 38(6): 575-578
- Komi DEA, Rambasek T, Bielory L. Clinical implications of mast cell involvement in allergic conjunctivitis. *Allergy* 2018; 73(3): 528-539
- 赵梦帆, 李兵. 氨基葡萄糖对小鼠实验性过敏性结膜炎的治疗作用. *眼科新进展* 2019; 39(3): 218-222
- Pi CL, Fang LH, Chen J, *et al.* High incidence of dry eye in young children with allergic conjunctivitis in Southwest China. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(8): E727-E730
- 姜洋, 李莹, 崔歌. 0.1%双氯芬酸钠滴眼液在SMILE术后疗效的观察. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2020; 34(2): 57-60
- 陈国智, 江茂松, 高守铭, 等. 过敏性结膜炎患儿泪膜稳定性改变对不同滴眼液疗效的影响. *福建医科大学学报* 2016; 50(3): 207-210
- Cong M, Wu Z, Xu X, *et al.* Novel oleyl amine - modified polymannuronic acid micelle loading tacrolimus for therapy of allergic conjunctivitis. *Int J Biol Macromol* 2017; 104(PtA): 862-873
- 李雪粉, 陈文武, 李青, 等. 炎性因子对星形胶质细胞的活化及sPLA2-II A表达的机制及影响. *中国卒中杂志* 2018; 13(10): 1012-1018
- 张伟, 湛娟, 宋磊, 等. 分泌型磷脂酶A2-II A致病作用及其抑制剂的研究进展. *中国药学杂志* 2016; 51(6): 429-432