

补肾丸合明目五子治疗干眼症的临床疗效

王磊, 张磊, 王亚娜, 陆秉文

作者单位: (200137) 中国上海市, 上海中医药大学附属第七人民医院眼科

作者简介: 王磊, 硕士, 住院医师, 研究方向: 中医眼科。

通讯作者: 张磊, 女, 眼科学硕士, 主任医师, 主任, 研究方向: 白内障、眼底病。sunnylei67@163.com

收稿日期: 2017-03-02 修回日期: 2017-06-29

Clinical observation on treating evaporative dry eye with the tonifying kidney pill combining with mingmuwuzi

Lei Wang, Lei Zhang, Ya-Na Wang, Bing-Wen Lu

Department of Ophthalmology, Seventh People's Hospital of Shanghai University of TCM, Shanghai 200137, China

Correspondence to: Lei Zhang. Department of Ophthalmology, Seventh People's Hospital of Shanghai University of TCM, Shanghai 200137, China. sunnylei67@163.com

Received: 2017-03-02 Accepted: 2017-06-29

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical effect of the tonifying kidney pills with mingmuwuzi treating evaporative dry eyes.

• **METHODS:** This study adopted the positive drug control, prospective study, random number remainder grouping method to 65 cases of outpatient patients diagnosed with evaporative dry eyes which were divided into the treatment group 32 cases (64 eyes) and the control group 33 cases (66 eyes). The treatment group took the decoction of kidney pills with mingmuwuzi, combined with sodium hyaluronate eye drops. The control group simply use sodium hyaluronate eye drops, both group were set to 4wk for a course of treatment. To observe the symptoms and signs of two groups before and after the treatment, the change of the evaluation index and curative effect were evaluated.

• **RESULTS:** The effectiveness of the treatment group was 87.5%, the control group was 78.8%, the difference was statistically significant ($z = -3.149, P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The treatment of the kidney pills with mingmuwuzi combined with sodium hyaluronate eye drops to evaporative dry eyes is more effective than the simple use of sodium hyaluronate eye drops.

• **KEYWORDS:** evaporative dry eye; tonifying kidney pill combining with mingmuwuzi; sodium hyaluronate eye drops

Citation: Wang L, Zhang L, Wang YN, et al. Clinical observation on treating evaporative dry eye with the tonifying kidney pill combining with mingmuwuzi. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17(8):1593-1595

摘要

目的: 观察补肾丸合明目五子治疗蒸发过强型干眼症的治疗效果。

方法: 本研究采用阳性药物对照、前瞻性研究、随机数余数分组法, 将 65 例门诊确诊为蒸发过强型干眼症的患者分为治疗组 32 例 64 眼和对照组 33 例 66 眼。治疗组口服补肾丸合明目五子汤剂治疗, 联合使用玻璃酸钠滴眼液, 对照组单纯使用玻璃酸钠滴眼液点眼, 两组患者均以 4wk 为 1 个疗程。观察两组患者治疗前后泪膜稳定性、中医临床症状评分的变化, 并进行疗效评价。

结果: 治疗组较对照组泪膜稳定性增加, 中医临床症状评分下降。治疗组疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($z = -3.149, P < 0.05$)。

结论: 补肾丸合明目五子联合玻璃酸钠滴眼液治疗蒸发过强型干眼症的疗效优于单纯使用玻璃酸钠滴眼液。

关键词: 蒸发过强型干眼症; 补肾丸合明目五子; 玻璃酸钠滴眼液

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.51

引用: 王磊, 张磊, 王亚娜, 等. 补肾丸合明目五子治疗干眼症的临床疗效. 国际眼科杂志 2017; 17(8):1593-1595

0 引言

干眼 (dry eye) 是一种慢性眼表疾病, 是由于人体分泌泪液的质量或动力学异常所引起的泪膜不稳定和眼表损害的疾病, 会导致眼部干涩不适, 并伴有异物感、畏光、视力减退等, 严重者会出现角膜表面磨损、溃疡等合并症, 并加大发生视力丧失的风险。有研究表明, 干眼在我国的发生率高达 89%。2007 年国际干眼病专题研究会所指定的干眼的分类方法, 将干眼分为“泪液不足型”和“蒸发过强型”。相关研究提示, 在干眼症患者中, 蒸发过强型的比例大于水液不足型, 蒸发过强型干眼又包括睑板腺功能障碍、眼睑炎症等引起的脂质层异常和睑缘缺损、瞬目不全等引起的泪液蒸发增加所致的干眼^[1]。现代医学治疗干眼症的常规方法是对症治疗, 玻璃酸钠滴眼液是治疗的常规药物, 其能够在眼球表面使大量水分子存留, 增强泪膜稳定性并改善干眼的症状, 但单纯应用玻璃酸钠仅能改善临床症状, 不能从本质解决干眼症的原因, 故治疗后病情易反复, 所以中西医结合治疗干眼症成为当今研究重点^[2-3]。补肾丸载于《审视瑶函》, 为治疗神水将枯症的代表方之一, 明目五子来源于《眼科临证笔记》中所载加味五子明目丸, 为治疗神水将枯症之经典方。我们应用补肾

丸合明目五子联合玻璃酸钠滴眼液治疗蒸发过强型干眼症,取得一定疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2016-01/2017-01于我院眼科门诊就诊并确诊为蒸发过强型干眼症患者65例130眼,使用随机余数组法将其分为治疗组32例64眼,对照组33例66眼。治疗组年龄48~64(平均56.19±4.624)岁,男17例,女15例;对照组年龄44~67(平均55.09±5.192)岁,男16例,女17例。均为双眼发病,病程3mo~3a。两组患者的年龄($t=0.898, P=0.373$)、性别($\chi^2=0.140, P=0.708$)等资料,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经患者及其家属同意,并通过医院伦理委员会批准。

1.1.1 诊断标准 诊断标准参考中华医学会眼科学分会角膜病学组《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》:(1)有干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等主观症状之一,且泪膜破裂时间(break-up time, BUT)≤5s或泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)(无表面麻醉)≤5mm/5min可诊断干眼;(2)有干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等主观症状之一,且5s<BUT≤10s或5mm/5min<S I t结果(无表面麻醉)≤10mm/5min时,同时有角结膜荧光素染色阳性可诊断干眼^[4-5]。

1.1.2 纳入和排除标准 纳入标准^[4]:(1)符合干眼的诊断标准;(2)无急性结膜炎、慢性角膜炎;(3)无角膜接触镜配戴史;(4)3a内无任何眼部手术史和眼外伤史;(5)全身和局部未使用任何影响泪液分泌的药物;(6)所有患者均签署知情同意书。病例排除标准:(1)依从性差不能配合治疗、观察和随访者;(2)妊娠期、哺乳期妇女;(3)有过敏史者;(4)有其它眼病患者;(5)有全身严重疾病者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组服用补肾丸合明目五子汤剂,组方:杜仲(姜炒)10g,怀牛膝15g,陈皮10g,黄柏(盐炒)10g,龟板(醋制)15g,五味子10g,干姜5g,褚实子10g,菟丝子10g,枸杞子10g,决明子10g,用600mL清水浸泡30min后,文火水煎至煮沸,药液沸腾后继续煮约15~20min,滤取汁200mL,分早、晚2次饭后20min口服,疗程4wk,同时局部使用1g/L玻璃酸钠滴眼液,1滴/次,1d滴眼5次,4wk为1疗程。对照组单纯使用玻璃酸钠滴眼液1滴/次,1d滴眼5次,4wk为1疗程。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 泪膜稳定性评价 治疗前和治疗4wk后,检测两组患者的BUT和S I t。检查方法:(1)裂隙灯显微镜检查:包括眼睑、睑缘及睑板腺改变、结膜和角膜改变等;(2)BUT:下睑结膜使用荧光素试纸条染色,嘱患者眨眼3或4次,自最后1次瞬目后自然平视睁眼至角膜出现第1个黑斑的时间计算,正常BUT>10s;(3)S I t:为不使用表面麻醉时进行的Schirmer I试验。S I t应在安静和暗光环境下进行,将试纸置入被测眼下结膜囊的中外1/3交界处,嘱患者向下看或轻轻闭眼,5min后取出滤纸,测量湿长。无表面麻醉的S I t正常>10mm/5min^[5]。分别于治疗前和治疗后28d对两组患者泪膜稳定性进行评价^[6]。

1.2.2.2 中医临床症状评分 中医临床症状评价标准参照《中药新药临床研究指导原则》:眼干涩、异物感、烧灼感、畏光、视物疲劳等主观症状按无、轻(偶然)、中(经

表1 两组患者泪膜稳定性比较

组别	眼数	S I t(mm/5min)		BUT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	64	6.42±1.59	12.69±1.37	4.41±0.56	11.18±1.40
对照组	66	6.09±1.56	11.89±1.46	4.22±0.57	9.96±1.15
<i>t</i>		1.199	3.199	1.908	5.430
<i>P</i>		0.233	0.020	0.059	0.001

注:治疗组:服用补肾丸合明目五子汤剂;对照组:单纯使用玻璃酸钠滴眼液。

常)、重(持续)度分别记为0、2、4、6分。以(治疗前主观症状总分-治疗后症状积分)/治疗前积分×100%计算疗效指数。分别于治疗前和治疗后28d对两组患者症状积分和泪膜稳定性进行评价^[6]。

1.2.2.3 疗效评价 参考国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》:(1)显效:症状消失或疗效指数>80%,S I t多次测定>15mm/5min,BUT>10s;(2)好转:症状减轻,疗效指数30%~80%,S I t和BUT多次测定泪液分泌量有所增加;(3)未愈:症状无改善,S I t和BUT多次测定提示泪液分泌量未增加,疗效指数低于30%。

统计学分析:所有数据采用SPSS22.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验和秩和检验,计量资料符合正态分布和方差齐性者用配对样本*t*检验或独立样本*t*检验,不符合正态分布和方差齐性者采用Wilcoxon符号秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者泪膜稳定性比较 治疗前两组患者S I t采用独立样本*t*检验,差异无统计学意义($t=1.199, P=0.233>0.05$),治疗后两组患者比较,差异有统计学意义($t=3.199, P=0.020<0.05$),且治疗组优于对照组。治疗组治疗前后S I t采用配对样本*t*检验,差异有显著统计学意义($t=-22.952, P<0.001$);对照组治疗前后S I t采用配对样本*t*检验,差异有显著统计学意义($t=-23.922, P<0.001$,表1)。治疗前两组间BUT采用两独立样本*t*检验,差异无统计学意义($t=1.908, P=0.059>0.05$);治疗后两组患者间BUT比较,差异有显著统计学意义($t=5.430, P=0.001$),且治疗组优于对照组。治疗组治疗前后BUT采用配对样本*t*检验,差异有显著统计学意义($t=-43.362, P<0.001$),对照组治疗前后BUT比较,差异有显著统计学意义($t=-50.700, P<0.001$,表1)。

2.2 两组患者中医临床症状评分 治疗前两组间干眼症状评分采用两独立样本*t*检验,差异无统计学意义($t=1.329, P=0.186>0.05$);治疗后两组间比较,差异有统计学意义($t=-2.002, P=0.047<0.05$),且治疗组疗效优于对照组。治疗组治疗前后干眼症状评分采用配对样本*t*检验,差异有显著统计学意义($t=19.320, P<0.001$),对照组治疗前后干眼症状评分比较,差异有显著统计学意义($t=-19.166, P<0.001$,表2)。

2.3 两组患者疗效比较 两组患者疗效比较采用曼-惠特尼秩和检验,治疗组疗效优于对照组,差异有统计学意义($z=-3.149, P=0.002<0.05$,表3)。

表2 两组患者中医临床症状评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	眼数	干眼症状评分	
		治疗前	治疗后
治疗组	64	4.00±1.67	0.81±0.99
对照组	66	3.63±1.44	1.18±1.11
<i>t</i>		1.329	-2.002
<i>P</i>		0.186	0.047

注:治疗组:服用补肾丸合明目五子汤剂;对照组:单纯使用玻璃酸钠滴眼液。

表3 两组患者疗效比较 眼

组别	眼数	显效	好转	未愈	有效率(%)
治疗组	64	18	38	8	87.5
对照组	66	12	40	14	78.8

注:治疗组:服用补肾丸合明目五子汤剂;对照组:单纯使用玻璃酸钠滴眼液。

3 讨论

蒸发过强型干眼症是泪液质和(或)量的异常导致,临床检查可见泪膜破裂时间缩短,其相关因素多为睑板腺功能障碍、雄激素水平降低、持续视屏终端(VDT)工作、角膜接触镜配戴^[7]。睑板腺功能障碍和雄激素水平下降会导致睑板腺功能的异常和泪膜的脂质层分泌减少,持续视屏终端工作会引起瞬目次数减少,影响泪膜稳定性;配戴角膜接触镜会使泪膜被分为镜前泪膜和角膜前泪膜,导致泪膜脂质层变薄;以上因素均可以引起泪膜的渗透压升高和泪膜的不稳定性增加,引起眼部不适症状及各种眼表损害^[8-9]。炎症常是导致干眼的关键因素。尽管引起干眼症的病因繁多,病理机制复杂,干眼症的一个共同点是炎症因子的参与。炎症因子不仅通过细胞的增生来维持对泪腺的免疫攻击,自身也干扰腺体的正常分泌。泪腺的分泌功能是受神经系统调控的,包括交感神经、副交感神经和脑部高级中枢,炎症因子可以作用于交感和副交感神经,抑制眼表感觉神经活性。炎症和免疫介质刺激还可引起结膜杯状细胞数量减少或功能下降,使其分泌黏蛋白减少。角膜、结膜、副泪腺和睑板腺、主泪腺和它们之间的神经连接,由于其密切的解剖和功能联系构成一个整体功能单位,共同发挥对泪液分泌和内膜形成的调控作用,任一环节的损害均可导致泪膜完整性和功能的破坏。干眼症时泪腺腺泡细胞和眼表上皮细胞的凋亡增加,而局部组织中的淋巴细胞的凋亡被抑制,一方面造成了眼部组织的损伤和破坏,另一方面淋巴细胞存活时间的延长,促进了炎症激活状态。性激素,尤其是雄激素调节机体局部的免疫功能,调控泪腺和睑板腺的形态、发育、分化和分泌功能。单纯的雄激素缺乏并不引起干眼症,但会加速干眼症患者的病情恶化。玻璃酸钠滴眼液能够改善泪膜破裂时间,并促进眼表炎症的消退,有较高的舒适性和安全性。该药能够有效缓解患者眼部的干涩感,保水性较好,能够抑制干眼的症状,保持眼表水分以及润滑眼球^[3]。但是玻璃酸钠滴眼液的持续作用时间比较短,仅能够短暂地改善干眼症的症状。

我国传统医学认为,干眼症属于“白涩症、神水将枯”的范畴,《内经》指出:“肾者水脏,主津液”,“五脏六腑之

津液尽上渗于目”。《银海精微》记载“泪为肝之液”,《审视瑶函》载:“神水将枯祸不迟,更兼难识少人知,气壅络涩多干燥,莫待膏伤损及珠。此症视珠外神水枯涩,而不润莹,最不易识。虽形于言而不审其状,乃火郁蒸于膏泽,故睛不清,而珠不莹润,汁将内竭”。我国传统医学认为目睛滋润光泽,不单依靠肝气之调和,肝血之充沛,还依赖于肾气的充盈、肾精的充实,若肝肾不足,精亏血虚,阴虚不能制约火旺,下焦龙雷之火上扰,灼耗津液,故泪液生化之源受火热之邪扰乱,目睛失去津液的滋润,致使干眼症的出现。《审视瑶函》记载补肾丸治疗神水将枯症,方中黄柏、龟板、杜仲、牛膝为濡润味厚之品,能直达下焦肝肾,降而补阴,而治其本,明目五子有褚实子、菟丝子、枸杞子、决明子、五味子,出自《眼科临证笔记》中治疗神水将枯症之加味五子明目丸,具有补肾养肝,明目养阴治其标,两方相合标本同治,达到明目润目,补益肝肾之功。上述药味中黄柏有退虚热、制相火,明眼目之功;龟板归肝肾经,能滋阴潜阳,养血补心;杜仲牛膝引药下行,直达病所;有研究认为枸杞子、五味子能降低氨基酸的释放,并且促进其再摄取,而且能对抗其受体激活,亦可通过抑制钙离子超载,保护视网膜细胞,抑制细胞凋亡的途径,从而降低氨基酸的释放,对视网膜退行性病变等老年眼病有一定防护效果^[10-11]。本研究结果显示,补肾丸合明目五子汤剂可以延长泪膜破裂时间,一定程度上增强了干眼症患者泪膜稳定性,能够有效缓解干眼症患者的主观症状,治疗组在治疗4wk后症状和体征得到明显改善,且疗效优于对照组,说明补肾丸合明目五子汤剂能改善临床症状、增强治疗效果。本研究与用滋阴润目丸、四物五子汤、杞菊地黄丸等补阴之方治疗干眼症所取得研究结果一致。本研究不足之处是仅为初步疗效观察,缺少相关基础研究,今后将进一步增加样本量做更深入的临床和基础研究。

参考文献

- 洪晶. 提高对睑板腺功能障碍的认识重视睑板腺功能障碍相关性干眼的药物治疗. 中华实验眼科杂志 2012;30(10):865-868
- 陈卫芳, 苏建波, 马艳梅, 等. 杞菊地黄丸辅助玻璃酸钠对干眼症患者视觉功能和泪膜稳定性的影响. 国际眼科杂志 2016;16(3):505-507
- 侯红超, 陈凤霞, 苏小波, 等. 联合应用普拉洛芬和玻璃酸钠治疗干眼症. 国际眼科杂志 2016;16(1):180-182
- 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社 1994;101-103
- 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年). 中华眼科杂志 2013;49(1):73-75
- 吴权龙, 彭清华, 姚小磊, 等. 密蒙花提取物滴眼剂对实验性干眼症大鼠泪腺组织形态学的影响. 湖南中医药大学学报 2009;29(5):22-25
- 李强, 李凤荣. 桑白皮汤治疗蒸发过强型干眼的疗效观察. 中国医刊 2014;6:95-97
- 丛晨阳, 毕宏生, 温莹, 等. 干眼症发病机制和治疗方法的研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(3):464-467
- 赵小静. 中西医结合治疗干眼症的现状与展望. 国际眼科杂志 2013;13(2):299-301
- 李蔚为. 韦企平教授活用子类药物治眼病的经验. 中国医药指南 2012;25:599-600
- 刘爱琴, 叶江, 路雪婧, 等. 明目“五子”对光损伤大鼠视网膜功能的保护作用. 中国中医眼科杂志 2013;23(5):320-323