

普拉洛芬治疗角结膜干燥症的疗效及安全性观察

陈震, 王卫星, 施立红

作者单位: (226100) 中国江苏省海门市人民医院眼科
作者简介: 陈震, 毕业于南通医学院, 本科, 副主任医师, 研究方向: 白内障、青光眼、眼表疾病。
通讯作者: 陈震. 12254466@qq.com
收稿日期: 2017-09-13 修回日期: 2018-01-30

Efficacy and safety of pranopfen in the treatment of keratoconjunctivitis sicca

Zhen Chen, Wei-Xing Wang, Li-Hong Shi

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Haimen, Haimen 226100, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhen Chen. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Haimen, Haimen 226100, Jiangsu Province, China. 12254466@qq.com

Received: 2017-09-13 Accepted: 2018-01-30

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect and safety of pranopfen treatment of keratoconjunctivitis sicca.

• **METHODS:** Totally 100 cases (200 eyes) of keratoconjunctivitis sicca treated in our hospital in January 2014 to May 2016 were divided into control group and study group according to different treatment methods. The patients in the control group were treated with artificial tear and the patients in the study group were treated with artificial tear combined with pranopfen eye drops. The clinical effects of the two groups were observed and analyzed.

• **RESULTS:** In the study group, 20 cases (40 eyes) were cured, 26 cases (52 eyes) were effective. The total effective rate was 92.0% higher than that of the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The symptoms, BUT and FL scores of two groups after treatment were better than before treatment ($P < 0.05$), but S I T score was not statistically significant ($P > 0.05$). The symptoms and FL scores of study group after treatment were lower than those of the control group after treatment, the BUT score was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-6 and IL-1 β in the two groups were lower than those before treatment, and the levels of TNF- α , IL-6 and IL-1 β in the study group were significantly lower than in the control group ($P < 0.05$). the difference of patients with adverse reactions between two groups was not statistically significant ($P = 1.00$).

• **CONCLUSION:** Pranopfen has a significant effect on the treatment of keratoconjunctivitis sicca, can improve

symptoms and signs, control the infection, with high safety.

• **KEYWORDS:** pranopfen; keratoconjunctivitis sicca; artificial tears; symptom; safety

Citation: Chen Z, Wang WX, Shi LH. Efficacy and safety of pranopfen in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(3):520-523

摘要

目的: 探讨普拉洛芬治疗角结膜干燥症的疗效、自觉症状评分及安全性。

方法: 选取 2014-01/2016-05 我院收治的角结膜干燥症患者 100 例 200 眼, 根据治疗方法不同分为对照组和研究组, 每组患者各 50 例 100 眼。对照组患者给予人工泪液治疗, 研究组患者给予人工泪液联合普拉洛芬滴眼液治疗, 观察并分析两组患者的临床疗效。

结果: 研究组患者治疗后临床治愈 20 例 40 眼, 有效 26 例 52 眼, 总有效率为 92.0%, 高于对照组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后自觉症状、BUT 及 FL 评分均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 但 S I T 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究组患者治疗后自觉症状和 FL 评分均低于对照组, BUT 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后泪液中 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 水平均较治疗前降低, 且研究组患者泪液中 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 水平均低于对照组患者 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应情况比较, 差异无统计学意义 ($P = 1.00$)。

结论: 普拉洛芬治疗角结膜干燥症疗效显著, 可改善症状和体征, 控制感染, 安全性高。

关键词: 普拉洛芬; 角结膜干燥症; 人工泪液; 自觉症状; 安全性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.3.27

引用: 陈震, 王卫星, 施立红. 普拉洛芬治疗角结膜干燥症的疗效及安全性观察. 国际眼科杂志 2018;18(3):520-523

0 引言

角结膜干燥症是一种常见的眼科疾病, 主要是指由泪液质量和动力学异常引起的泪膜不稳定和眼表损害, 进而导致眼部不适, 并影响患者的视力^[1-2]。角结膜干燥症的具体发病原因目前尚不清楚, 但其发病机制较为复杂, 而炎症可能在其发生和发展过程中发挥着关键性的作用^[3-4]。目前临床上的主要治疗方式为应用人工泪液, 虽然能取得一定的效果, 但眼表的免疫反应和炎症是影响病情和治疗效果的重要因素^[5]。普拉洛芬是一种非甾体抗炎药物, 具有安全性高和副作用小等优势, 现已广泛应用于眼科临床^[6]。为了进一步探讨普拉洛芬治疗结膜干燥

表1 两组患者治疗后疗效比较

组别	眼数	治愈	有效	无效	总有效率
对照组	100	14(14.0)	50(50.0)	36(36.0)	64(64.0)
研究组	100	40(40.0)	52(52.0)	8(8.0)	92(92.0)

注:对照组:给予聚乙二醇滴眼液进行治疗;研究组:聚乙二醇滴眼液治疗的基础上给予普拉洛芬滴眼液进行治疗。

表2 两组患者治疗前后自觉症状、BUT、S I t 及 FL 评分比较

组别	时间	自觉症状(分)	BUT(s)	FL(分)	S I t(mm/5min)
对照组	治疗前	7.94±2.30	3.65±1.26	7.95±2.31	4.26±1.67
	治疗后	4.61±1.36	5.61±1.03	5.68±1.26	4.97±1.70
研究组	治疗前	7.69±2.41	3.59±1.25	8.02±2.42	4.30±1.36
	治疗后	3.06±1.25	6.58±1.20	4.20±1.03	5.03±1.32
$t_{\text{两组治疗前}}$		0.531	0.239	-0.148	-0.148
$P_{\text{两组治疗前}}$		0.597	0.812	0.883	0.883
$t_{\text{两组治疗后}}$		5.933	-4.337	6.431	-0.225
$P_{\text{两组治疗后}}$		<0.001	<0.001	<0.001	0.823
$t_{\text{对照组治疗前后}}$		8.812	-8.156	6.100	-0.342
$P_{\text{对照组治疗前后}}$		<0.001	<0.001	<0.001	0.692
$t_{\text{研究组治疗前后}}$		12.059	-12.201	10.270	-0.487
$P_{\text{研究组治疗前后}}$		<0.001	<0.001	<0.001	0.714

注:对照组:给予聚乙二醇滴眼液进行治疗;研究组:聚乙二醇滴眼液治疗的基础上给予普拉洛芬滴眼液进行治疗。

症的疗效,本研究对我院患者分别给予单纯人工泪液和人工泪液联合普拉洛芬治疗后的临床疗效进行分析比较,旨在为临床提供一定的理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2014-01/2016-05 我院收治的角结膜干燥症患者的临床资料。纳入标准:所有患者均符合角结膜干燥症的临床诊断标准;均为双眼患病;临床症状多为眼睛有干涩感、异物感、畏光、疲劳不适等;角膜荧光素染色(FL)评分 ≤ 1 分;基础泪液分泌试验(S I t) $\leq 10\text{mm}/5\text{min}$;泪膜破裂时间(BUT) $\leq 5\text{s}$;患者知情同意,依从性较好。排除标准:正在应用类固醇激素和免疫抑制剂者;有眼部手术史者;合并全身严重感染和重要脏器疾病者;干燥综合征、类风湿病等全身或局部的免疫性疾病者;资料不全者。本研究根据纳入和排除标准共纳入患者 100 例 200 眼,根据治疗方法不同分为对照组和研究组,每组患者 50 例 100 眼。对照组男 26 例 52 眼,女 24 例 48 眼;年龄 21~60(平均 37.64±8.31)岁;病程 0.3~2.1(平均 1.08±0.31)a。研究组男 23 例 46 眼,女 27 例 54 眼;年龄 22~59(平均 38.05±8.87)岁;病程 0.2~2.2(平均 1.10±0.32)a。两组患者基础资料进行分析,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者给予聚乙二醇滴眼液进行治疗,1 滴/次,4 次/d。研究组在聚乙二醇滴眼液治疗的基础上给予普拉洛芬滴眼液进行治疗,1 滴/次,4 次/d,共治疗 28d。

1.2.2 观察指标 自觉症状评分:总分范围 0~10 分,无症状记为 0 分,根据严重程度进行自觉症状评分,分数越高,症状越重。BUT 评分:连续测量 3 次,取平均值,低于 5s 为异常。FL 评分:将角膜平分为 4 个象限,染色后分别评分,每个象限评分 0~3 分,其中无染色为 0 分,染色少于 5 个点为 1 分,3 分为出血块状染色或丝状物,2 分介于两者之间,总分范围 0~12 分。S I t: $\geq 10\text{mm}/5\text{min}$ 为正常。记录并比较两组患者治疗前后泪液中肿瘤坏死因子- α

(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,检测方法如下:分别于清晨未使用滴眼液时采集患者泪液,先在结膜囊内滴入氯化钠注射液,嘱咐患者转动眼球,待泪液与氯化钠注射液充分混合后以毛细玻璃管收集泪液,并利用酶标仪采用酶联免疫吸附法测定泪液中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平,检测波长为 450nm,根据标准曲线分别计算 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的含量,各检测试剂盒均购自北京中杉金桥生物有限公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

临床疗效标准:(1)治愈:症状消失,BUT $> 10\text{s}$ 或 Schirmer 试验结果 $> 10\text{mm}/5\text{min}$;(2)有效:症状明显改善,Schirmer 试验结果为 5~10mm/5min;(3)无效:临床症状和各项检查无改善或加重。总有效=治愈+有效。

统计学分析:采用 SPSS19.0 统计学软件进行处理,所有计量指标均采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)进行统计描述,疗效和不良反应等计数资料比较采用两组独立样本的 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,自觉症状评分和炎症因子水平等计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后疗效比较 研究组患者治疗后临床治愈 20 例 40 眼,有效 26 例 52 眼,总有效率为 92.0%,高于对照组患者,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.422, P<0.001$, 表 1)。

2.2 两组患者治疗前后自觉症状、BUT、S I t 及 FL 评分比较 两组患者治疗前自觉症状、BUT、S I t 及 FL 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后自觉症状、BUT 及 FL 评分均较治疗前改善,差异有统计学意义($P<0.05$),S I t 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者治疗后自觉症状和 FL 评分均低于对照组患者治疗后,BUT 评分高于对照组患者治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表3 两组患者治疗前后泪液中炎症因子水平比较

		($\bar{x} \pm s$, pg/mL)		
组别	时间	TNF- α	IL-6	IL-1 β
对照组	治疗前	954.63 \pm 203.63	897.97 \pm 298.64	146.67 \pm 51.32
	治疗后	465.36 \pm 94.64	465.97 \pm 102.64	61.67 \pm 20.30
研究组	治疗前	962.36 \pm 196.68	921.30 \pm 278.64	150.32 \pm 49.61
	治疗后	234.31 \pm 78.64	305.01 \pm 61.34	42.64 \pm 20.67
$t_{\text{两组治疗前}}$		-0.193	-0.404	-0.362
$P_{\text{两组治疗前}}$		0.847	0.687	0.718
$t_{\text{两组治疗后}}$		13.277	9.519	4.645
$P_{\text{两组治疗后}}$		<0.001	<0.001	<0.001
$t_{\text{对照组治疗前后}}$		15.407	9.673	10.891
$P_{\text{对照组治疗前后}}$		<0.001	<0.001	<0.001
$t_{\text{研究组治疗前后}}$		24.304	15.274	14.167
$P_{\text{研究组治疗前后}}$		<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:给予聚乙二醇滴眼液进行治疗;研究组:聚乙二醇滴眼液治疗的基础上给予普拉洛芬滴眼液进行治疗。

2.3 两组患者治疗前后泪液中炎症因子水平比较 两组患者治疗前泪液中TNF- α 、IL-6及IL-1 β 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后泪液中TNF- α 、IL-6及IL-1 β 水平均较治疗前降低,且研究组患者泪液中TNF- α 、IL-6及IL-1 β 水平均低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 研究组患者治疗时出现1例面部瘙痒,对照组患者治疗时出现2例面部瘙痒,未处理,症状自行消失。其他肝功、肾功及血、尿常规检查均在正常范围。两组患者不良反应情况比较,差异无统计学意义($P = 1.00$)。

3 讨论

3.1 研究背景 角结膜干燥症又称干眼症,是指任何原因造成的泪液质或量异常或动力学异常,导致泪膜稳定性下降,并伴有眼部不适和(或)眼表组织病变特征的多种疾病的总称^[7-8]。患者的临床症状主要为眼睛干涩、容易疲倦、眼痒、有异物感、痛灼热感、分泌物黏稠、怕风、畏光、对外界刺激很敏感等,长时间患病可能会造成角结膜病变,晚期可能会出现角膜溃疡、角膜变薄、穿孔、偶有继发细菌感染,并会严重影响患者的视力^[9-10]。角结膜干燥症的发病原因有很多,如高龄、睡眠不足、精神紧张、服用降压药、环境、长时间使用抗生素等都会导致该病的发生和发展,但其具体发病机制目前尚不完全清楚^[11]。目前临床上治疗角结膜干燥症的主要方式为人工泪液,其中聚乙二醇滴眼液具有促使眼表湿润、减少摩擦、稀释有害物质、促进创伤和眼表修复以及增加泪膜稳定性等作用,在临床上得到了广泛的应用^[12]。但也有研究表明^[13],角结膜干燥症的发生和发展与炎症反应有着密切的关系,在使用人工泪液的同时应给予相应的抗炎治疗,但常用的糖皮质激素等副作用较大,在临床上应用有一定的局限性。普拉洛芬是一种非甾体类抗炎镇痛药,具有良好的解热、镇痛和抗炎作用,且安全性好,副作用较小^[14]。为此,本研究对我院角结膜干燥症患者分别给予单纯人工泪液和人工泪液联合普拉洛芬治疗后的临床疗效、自觉症状评分进行了分析,并评估了其安全性。

3.2 两组患者治疗后疗效比较分析 研究表明^[15],前列腺素具有扩张血管、增强微血管通透性和吸引中性粒细胞及其他炎症介质而参与炎症反应等作用,其在干眼症的发生和发展过程中可能发挥着重要的作用,而普拉洛芬可抑制前环氧化酶,从而达到阻断花生四烯酸生成前列腺素的作用。也有研究证实^[16],普拉洛芬具有良好的抗过敏和抗炎的作用,在抑制眼部炎症方面具有重要的作用。本研究发现,研究组患者治疗后总有效率明显高于对照组患者;且研究组患者治疗后自觉症状和角膜荧光素染色评分均低于对照组,泪膜破裂时评分高于对照组患者,提示普拉洛芬联合人工泪液治疗角结膜干燥症患者的效果更好,患者临床症状的改善效果更好,而其机制可能与普拉洛芬的抗炎和抗过敏作用有关。

3.3 两组患者治疗前后泪液中炎症因子水平比较 炎症反应在角结膜干燥症的发生和发展过程中发挥着重要作用,TNF- α 、IL-6及IL-1 β 等促炎症细胞因子的升高会通过神经和激素来影响泪腺,进而减少泪液的分泌,而这是该病发生的关键原因。本研究发现,两组患者治疗后泪液中TNF- α 、IL-6及IL-1 β 水平均较治疗前降低,且研究组患者明显更低,提示普拉洛芬治疗角结膜干燥症具有良好的抗炎效果,可降低炎症因子的水平,进而提高治疗的效果。

3.4 两组患者不良反应发生情况比较 本研究发现,两组患者治疗过程中均出现了面部瘙痒症状,但症状较轻,未作任何处理。两组患者不良反应情况比较差异也无统计学意义,提示普拉洛芬治疗角结膜干燥症患者的安全性较好,可作为治疗角结膜干燥症患者的重要手段,这与文献的研究结果基本一致^[15]。但非甾体抗炎药对于炎症只是对症治疗,没有杀菌、抑菌作用,如果是细菌等微生物引起的炎症,不能彻底解决病因。另外,针对角膜溃疡的患者,点药有增加溶解角膜的风险,临床上应当密切注意。本研究限于研究样本的不足,对于普拉洛芬和糖皮质激素治疗角结膜干燥症患者的效果比较仍需作进一步的深入研究。

综上所述,普拉洛芬治疗角结膜干燥症疗效显著,可改善症状和体征,控制感染,安全性高。

参考文献

- 1 Chiu M, Dillon A, Watson S. Vitamin A deficiency and xerophthalmia in children of a developed country. *J Paediatrics Child Health* 2016; 52(7):699-703
- 2 Kong X, Yan C, Ma W, *et al.* Sodium hyaluronate's effect on xerophthalmia; a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2016;32(3):477-484
- 3 宿梦苍,郝晓琳,张仲臣. 干眼症眼表损害炎症机制. *国际眼科杂志* 2015;15(5):821-824
- 4 刘乃嘉,杨白燕. 针刺治疗干眼症 30 例临床观察. *江苏中医药* 2015;37(9):62-63
- 5 喻理,易敬林. 人工泪液在治疗干眼症中的应用. *南昌大学学报(医学版)*2009;49(9):134-136
- 6 赵江月,陆博,孙琦,等. 普拉洛芬滴眼液治疗干眼症眼表炎症的临床评价. *国际眼科杂志* 2010;10(3):492-494
- 7 Wu SQ, Dai Q, Xu JL, *et al.* Combined effect of traditional Chinese and Western medicine on inflammatory factors in patients with diabetes - induced xerophthalmia. *Genet Mol Res* 2016;15(4):551-555
- 8 Li Y, Bookman AM. FRI0432 Limited Scleroderma (Crest Syndrome) is Associated with Worse Xerostomia and Xerophthalmia in Patients Being Evaluated for Primary Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl 2):583-584
- 9 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
- 10 杨学兵,曹凤芝. 环孢素滴眼液联合人工泪液治疗干眼症的临床观察. *国际眼科杂志* 2016;16(5):923-926
- 11 李妍,秦莉. 普拉洛芬联合聚乙二醇滴眼液治疗干眼的临床观察. *中国当代医药* 2015;22(8):97-99
- 12 刘院斌,武忠华,任志凤,等. 聚乙二醇联合普拉洛芬滴眼液对干燥综合征患者干眼的随机单盲对照研究. *中华风湿病学杂志* 2015; 19(2):106-109
- 13 刘申志. 普拉洛芬联合聚乙二醇滴眼液治疗干燥性角膜结膜炎的效果观察. *中国当代医药* 2016;23(2):97-99
- 14 陈景尧,谢立信,刘祖国,等. 普拉洛芬治疗轻中度干眼的多中心随机对照临床试验. *中华实验眼科杂志* 2015;33(9):834-839
- 15 王伟鹏. 普拉洛芬滴眼液治疗干眼症疗效观察. *国际眼科杂志* 2012;12(11):2231-2232
- 16 王依鹭,张频,何琴. 普拉洛芬联合人工泪液治疗急性结膜炎愈后干眼症的临床疗效观察. *中国医师杂志* 2011;23(s1):44-46