

# rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症的效果及对泪膜稳定性的影响

胡 杨,赵 鸣,丁 洁

引用:胡杨,赵鸣,丁洁.rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症的效果及对泪膜稳定性的影响.国际眼科杂志 2019;19(8):1370-1372

作者单位:(430080)中国湖北省武汉市,武汉科技大学附属普仁医院眼科

作者简介:胡杨,毕业于武汉大学第一临床学院,眼科硕士,主治医师,研究方向:白内障、青光眼。

通讯作者:胡杨.ophhy@163.com

收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-07-03

## 摘要

目的:观察重组人表皮生长因子(rhEGF)滴眼液治疗白内障术后干眼症的效果及对泪膜稳定性的影响。

方法:回顾性分析114例158眼白内障术后干眼症患者临床资料,根据干眼症治疗方式分为研究组(rhEGF联合玻璃酸钠组)和对照组(玻璃酸钠组)。治疗4wk后评估疗效、干眼症状(干眼问卷),检查BUT、S I t、FL,检测患眼泪液IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平。

结果:研究组总有效率大于对照组( $P < 0.05$ )。治疗4wk后,两组BUT、S I t均较治疗前升高,且研究组高于对照组( $P < 0.01$ );两组干眼问卷评分及FL、患眼泪液IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组( $P < 0.05$ )。

结论:加用rhEGF滴眼液治疗白内障术后干眼症可显著改善患者干眼症状、患眼泪膜稳定性、泪液分泌情况及角膜上皮细胞完整性,减轻炎症反应,疗效显著。

关键词:重组人表皮生长因子滴眼液;白内障术后;干眼症;泪膜稳定性;疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.24

## Effect of rhEGF eye drops on xerophthalmia after cataract surgery and its influence on tear film stability

Yang Hu, Ming Zhao, Jie Ding

Department of Ophthalmology, Wuhan University of Science and Technology Puren Hospital, Wuhan 430080, Hubei Province, China

Correspondence to: Yang Hu. Department of Ophthalmology, Wuhan University of Science and Technology Puren Hospital, Wuhan 430080, Hubei Province, China. ophhy@163.com

Received:2019-02-10 Accepted:2019-07-03

## Abstract

• AIM: To observe the effects of recombinant human

epidermal growth factor (rhEGF) eye drops on xerophthalmia after cataract surgery and its influence on tear film stability.

• METHODS: The clinical data of 114 patients (158 eyes) with xerophthalmia after cataract surgery were retrospectively analyzed. According to the treatment methods of xerophthalmia, the patients were divided into study group (rhEGF + sodium hyaluronate group) and control group (sodium hyaluronate group). After 4wk of treatment, the efficacy and dry eye symptoms (dry eye questionnaire) were evaluated, and the BUT, S I t and FL were examined. The levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in tear were detected.

• RESULTS: The total effective rate in study group was greater than that in control group ( $P < 0.05$ ). After 4wk treatment, the BUT and S I t in the two groups were higher than those before treatment, and the indexes in study group were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). The dry eye questionnaire score and FL and levels of tears IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were lower than those before treatment, and the indexes in study group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ).

• CONCLUSION: Addition of rhEGF eye drops for xerophthalmia after cataract surgery can significantly improve dry eye symptoms, tear film stability, tear secretion and corneal epithelial cell integrity, and reduce inflammatory response, and it has significant efficacy.

• KEYWORDS: recombinant human epidermal growth factor eye drops; after cataract surgery; xerophthalmia; tear film stability; efficacy

Citation: Hu Y, Zhao M, Ding J. Effect of rhEGF eye drops on xerophthalmia after cataract surgery and its influence on tear film stability. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(8):1370-1372

## 0 引言

干眼症是由泪液质、量或流体动力学异常所致的泪膜不稳定或眼表损害,白内障术后患者易并发干眼症,严重影响患者预后<sup>[1]</sup>。人工泪液为干眼症一线治疗方式,既往常用的玻璃酸钠作为一种优质人工泪液,具有良好的保水性,在干眼症治疗中应用广泛<sup>[2]</sup>。重组人表皮生长因子(rhEGF)对结膜和角膜上皮细胞有很强的促分裂和增生作用,可有效改善白内障术后干眼症患者角膜上皮细胞损伤,联合玻璃酸钠可能有助于进一步改善白内障术后干眼症疗效<sup>[3]</sup>。对此,本研究观察rhEGF滴眼液在白内障术后干眼症患者中的应用效果,现报道如下。

## 1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析2013-01/2018-01我院114例158

眼白内障术后干眼症患者临床资料。纳入标准:(1)符合《眼科学》<sup>[4]</sup>中干眼症诊断标准者;(2)年龄 18~75 岁;(3)自愿签订知情同意书者。排除标准:(1)合并重要脏器功能不全、恶性肿瘤、全身性疾病者;(2)白内障术前有干眼症状者;(3)先天性无泪症、无泪腺者;(4)精神智力障碍者;(5)临床资料不全者。根据干眼症治疗方式分为研究组(rhEGF+玻璃酸钠组,67例93眼)和对照组(玻璃酸钠组,47例65眼)。研究组中男36例49眼,女31例44眼,年龄48~72(平均 $65.82 \pm 11.31$ )岁,白内障病程1~12(平均 $4.57 \pm 1.04$ )a。对照组中男25例34眼,女22例31眼,年龄46~71(平均 $64.94 \pm 10.78$ )岁,白内障病程1~12(平均 $4.64 \pm 1.13$ )a。两组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属均自愿签署知情同意书。

**1.2 方法** 对照组患眼予以玻璃酸钠滴眼液(规格:5mL:5mg)治疗,1滴/次,3次/d,由家属辅助滴眼用药,尽量保证每次滴量均匀。在对照组基础上研究组加用rhEGF滴眼液(规格:15 000IU/3mL/支),1滴/次,3次/d,由家属辅助滴眼用药,尽量保证每次滴量均匀。两组均持续治疗4wk。

观察指标:(1)治疗4wk后评估疗效。疗效评估标准<sup>[5]</sup>:痊愈:临床症状完全消失,裂隙灯检查完全正常;显效:临床症状基本消失,裂隙灯检查情况好转;有效:临床症状基本改善,裂隙灯检查情况改善;无效:临床症状及裂隙灯检查结果无改善。总有效率=(总眼数-无效眼数)/总眼数 $\times 100\%$ 。(2)于治疗前及治疗4wk后评估干眼症状:采用干眼问卷<sup>[6]</sup>,该问卷涵盖病史及诱发因素、眼表症状2个模块,12个条目,各计0~4分,总分48分,评分越高表示干眼症状越严重。(3)于治疗前及治疗4wk后检查泪膜稳定性:将5~10 $\mu$ L 20g/L荧光素钠逐滴加入患眼下睑结膜囊内,嘱患者眨眼3~4次,裂隙灯(钴)蓝光下观察自最后1次瞬目后睁眼至角膜出现第1个黑斑时间为泪膜破裂时间(BUT)。(4)于治疗前及治疗4wk后检查泪液分泌情况:行泪液分泌试验(S I t),将测试滤纸首端反折于患者患眼结膜囊中外1/3处,嘱其闭合双眼5min,取出并测量滤纸浸湿长度。(5)于治疗前及治疗4wk后检查角膜上皮细胞完整性:以荧光素染色试纸接触患者患眼下睑结膜囊,裂隙灯(钴)蓝光下观察角膜情况;角膜荧光素染色(FL)评分<sup>[7]</sup>:角膜上皮无着色(0分)、散在点状着色(1分)、弥漫点状着色(2分)、片状着色(3分)。(6)于治疗前及治疗4wk后采集患眼泪液,采用ELISA法检测炎症因子[白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]水平。

统计学分析:采用统计学软件SPSS19.0进行分析。疗效等分类资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;干眼问卷评分及BUT、S I t、FL、炎症因子水平检查结果等均以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内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 两组疗效比较** 研究组总有效率大于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 9.447, P = 0.002$ ),见表1。

**2.2 干眼症状** 治疗4wk后,两组干眼问卷评分均较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表2。

表1 两组疗效比较

组别	眼数	眼(%)				总有效
		痊愈	显效	有效	无效	
研究组	93	58(62.4)	21(22.6)	9(9.7)	5(5.4)	88(94.6)
对照组	65	28(43.1)	12(18.5)	11(16.9)	14(21.5)	51(78.5)

注:研究组:rhEGF滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗。

表2 两组治疗前后干眼问卷评分比较

组别	眼数	$(\bar{x} \pm s, \text{分})$			
		治疗前	治疗后	$t$	$P$
研究组	93	14.23 $\pm$ 2.97	7.86 $\pm$ 1.42	27.986	<0.01
对照组	65	14.72 $\pm$ 3.14	9.17 $\pm$ 1.68	18.567	<0.01
$t$		0.997	5.289		
$P$		0.321	<0.01		

注:研究组:rhEGF滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗。

**2.3 两组 BUT、S I t、FL 检查结果** 治疗4wk后,两组BUT、S I t检查结果均较治疗前升高,且研究组高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );FL检查结果均较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表3。

**2.4 患眼泪液炎症因子水平** 治疗4wk后,两组患眼泪液IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表4。

## 3 讨论

白内障手术中麻醉、机械性损伤等因素可导致患者术眼角膜上皮损害及泪膜稳定性下降,引起干涩、烧灼、异物感等干眼症状,严重影响患者预后<sup>[8]</sup>。

临床上常用的人工泪液玻璃酸钠滴眼液带大量负电荷的阴离子,具有良好的保水性,同时其作为一种高分子多糖体生物材料,还具有良好的生物相容性,可吸附大量水分,延缓BUT<sup>[9]</sup>。此外,其还可与纤维连接蛋白结合,促进角膜上皮细胞连接和伸展,从而发挥促进角膜上皮细胞的修复作用<sup>[10]</sup>。随着研究的深入,部分学者发现白内障术后干眼症患者泪膜稳定性下降、角膜上皮损伤将引起角膜上皮和基质细胞增殖、分化移行等改变,此类改变与泪液及角膜中的表皮生长因子(EGF)密切相关<sup>[11]</sup>。EGF于人体多种组织与体液中广泛存在,具备广泛刺激细胞增殖的生物活性<sup>[12]</sup>。其可以自分泌或旁分泌方式与表皮生长因子受体(EGFR)结合,促进角膜损伤修复<sup>[13]</sup>。本研究中,研究组总有效率大于对照组,表明在常规玻璃酸钠治疗白内障术后干眼的同时加用rhEGF滴眼液可显著提升疗效。陈志丽等<sup>[14]</sup>研究亦获得了一致效果。

rhEGF滴眼液可特异地作用于角膜损伤部位,激活并调控组织细胞修复机制,泪膜附着于角结膜之上,角结膜损伤的改善亦有利于泪膜稳定性的改善<sup>[15]</sup>。本研究中,治疗4wk后,研究组干眼问卷评分及BUT、S I t、FL检查结果改善情况均优于对照组,表明加用rhEGF滴眼液对改善白内障术后干眼症患者干眼症状、患眼泪膜稳定性、泪液分泌情况及角膜上皮细胞完整性有一定帮助。薛磊等<sup>[16]</sup>研究亦显示, rhEGF滴眼液联合玻璃酸钠治疗白内障术后干眼症能减少角膜损伤,增加泪液分泌,提升泪膜稳定性,有效缓解干眼主观症状,与本研究基本一致。此外, Kobayashi 等<sup>[17]</sup>研究还发现,干眼症发病与T细胞介导

表3 两组治疗前后 BUT、S I t、FL 检查结果比较

组别	眼数	BUT(s)				S I t (mm/5min)				FL(分)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
研究组	93	6.22±1.16	12.28±2.47	3.199	<0.01	3.26±0.56	10.15±1.96	52.734	<0.01	2.72±0.51	0.65±0.13	62.382	<0.01
对照组	65	6.35±1.23	10.21±1.94	19.634	<0.01	3.34±0.63	8.43±1.54	37.822	<0.01	2.68±0.47	1.09±0.21	37.940	<0.01
t		0.676	5.646			0.839	5.912			0.501	16.247		
P		0.500	<0.01			0.403	<0.01			0.617	<0.01		

注:研究组:rhEGF滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗。

表4 两组治疗前后患眼泪液 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平比较

组别	眼数	IL-1β (ng/mL)				IL-6 (ng/mL)				TNF-α (pg/mL)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
研究组	93	125.87±24.96	46.31±8.56	45.779	<0.01	1.47±0.27	1.08±0.21	15.671	<0.01	261.23±47.62	192.53±36.25	15.799	<0.01
对照组	65	126.34±25.41	69.72±9.84	25.900	<0.01	1.51±0.30	1.24±0.27	7.638	<0.01	263.04±50.11	223.74±41.13	6.945	<0.01
t		0.116	15.900			0.875	4.185			0.230	5.037		
P		0.908	<0.01			0.383	<0.01			0.818	<0.01		

注:研究组:rhEGF滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗。

的炎症反应存在一定联系,干眼患者泪腺和结膜上皮细胞病变会使释放入泪液的 IL-6、TNF-α 等促炎细胞因子的表达增加,进而激活产生活性氧和活性氮化合物的酶系统,产生大量有毒产物,加剧眼表面氧化损伤。Eker 等<sup>[18]</sup>以 rhEGF 滴眼液治疗干眼症,显示该药物可通过促进角膜基质增生和上皮修复等作用降低局部炎症反应,下调患者泪液 IL-6、TNF-α 等炎症因子水平,减轻角膜损伤。本研究中,治疗 4wk 后,研究组患眼泪液 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平降低幅度均大于对照组,表明 rhEGF 滴眼液有助于进一步改善白内障术后干眼症患者炎症反应,对促进患眼恢复有重要意义,与上述研究基本一致。此外,本研究纳入患者采用 rhEGF 滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗后,均未出现严重不良反应,仅少数患者出现轻微眼险痒感、刺激感等滴眼液常见不良反应,并未影响治疗,显示 rhEGF 滴眼液用于白内障术后干眼症治疗具有良好的安全性,这与 Wu 等<sup>[19]</sup>研究基本一致。

综上所述,在常规玻璃酸钠滴眼液治疗同时加用 rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症可显著提升疗效,有助于进一步改善患者干眼症状、患眼泪膜稳定性、泪液分泌情况及角膜上皮细胞完整性,减轻炎症反应,于改善患者预后有利。

参考文献

- 1 万文娟,李琦.羧甲基纤维素钠眼液治疗糖尿病合并白内障术后干眼的疗效分析.重庆医科大学学报 2018; 43(7): 1003-1006
- 2 尤冉,王军,韩钰,等.超声乳化白内障吸除术后两种人工泪液对干眼的疗效比较.中华眼科杂志 2017; 53(6): 445-450
- 3 Peterson JL, Phelps ED, Doll MA, et al. The role of endogenous epidermal growth factor receptor ligands in mediating corneal epithelial homeostasis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55(5): 2870-2880
- 4 赵堪兴,杨培增.眼科学.第8版.北京:人民卫生出版社 2013; 92-95
- 5 赵仲平,郭翠玲,邵鸿展,等.普拉洛芬联合玻璃酸钠治疗中重度干眼症的临床观察.中国药房 2016; 27(35): 4956-4959
- 6 赵慧,刘祖国,杨文照,等.我国干眼问卷的研制及评估.中华眼科杂志 2015; 51(9): 647-654

- 7 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
- 8 Chiu M, Dillon A, Watson S. Vitamin A deficiency and xerophthalmia in children of a developed country. J Paediatr Child Health 2016; 52(7): 699-703
- 9 高利雅,尤媛.玻璃酸钠与抗炎药联用对沙眼性干眼症的临床疗效探析.中国急救医学 2016; 36(2): 106-107
- 10 赵仲平,郭翠玲,邵鸿展,等.普拉洛芬联合玻璃酸钠治疗中重度干眼症的临床观察.中国药房 2016; 27(35): 4956-4959
- 11 Höllhumer R, Moloney G, Jacob K. Corneal edema with a systemic epidermal growth factor receptor inhibitor. Can J Ophthalmol 2017; 52(3): 96-97
- 12 帕尔扎提·吐尔地,王艳春.重组人表皮生长因子衍生物滴眼剂在治疗干眼中的应用.国际眼科杂志 2015; 15(1): 117-119
- 13 黄德磊,刘英豪,傅宏,等.羧甲基纤维素钠眼液联合 rhEGF 治疗白内障术后干眼症.国际眼科杂志 2016; 16(12): 2247-2249
- 14 陈志丽,王红霞.玻璃酸钠联合 rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症泪膜的疗效分析.重庆医学 2016; 45(6): 767-769
- 15 Klinngam W, Fu R, Janga SR, et al. Cathepsin S Alters the Expression of Pro-Inflammatory Cytokines and MMP-9, Partially through Protease-Activated Receptor-2, in Human Corneal Epithelial Cells. Int J Mol Sci 2018; 19(11): 3530-3555
- 16 薛磊,李新,彭芹,等.玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子滴眼液对老年白内障术后干眼症泪膜的疗效.中国老年学杂志 2017; 37(9): 2268-2269
- 17 Kobayashi T, Shiraishi A, Hara Y, et al. Stromal-epithelial interaction study: The effect of corneal epithelial cells on growth factor expression in stromal cells using organotypic culture model. Exp Eye Res 2015; 135(1): 109-117
- 18 Eker ED, Arslan B, Yildirim M, et al. The effect of exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation on epidermal growth factor, caspase-3, Hsp27 and p38MAPK gene expressions in the rat eye. Bratisl Lek Listy 2018; 119(9): 588-592
- 19 Wu W, Zeng LN, Peng YY, et al. The effects of recombinant human epithelial growth factor and protein-free calf blood extract for recovery of corneal mechanical epithelial defects healing and neovascularization. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18(22): 3406-3411