

bFGF 滴眼液与羟糖甘滴眼液对年龄相关性白内障术后泪膜稳定性及干眼症状的影响

陈 静

作者单位:(213001)中国江苏省常州市第三人民医院眼科

作者简介:陈静,副主任医师,研究方向:青光眼、白内障。

通讯作者:陈静. qdog61477248@163.com

收稿日期:2017-06-13 修回日期:2017-09-05

Effect of rb-bFGF eye drops and hydroxyl indican eye drops on tear film stability and dry eye symptoms after age-related cataract surgery

Jing Chen

Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jing Chen. Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213001, Jiangsu Province, China. qdog61477248@163.com

Received:2017-06-13 Accepted:2017-09-05

Abstract

• AIM: To compare and analyze the effect of recombinant bovine basic fibroblast growth factor (bFGF) eye drops and hydroxyl indican eye drops on the tear film stability and dry eye symptoms after age-related cataract surgery.

• METHODS: A total of 115 patients (115 affected eyes) with dry eyes after age-related cataract surgery were divided into the bFGF group, the hydroxyl indican group and the blank control group by the random number table method. The blank control group was only given routine anti-inflammatory treatment, and on the basis, the bFGF group and the hydroxyl indican group were treated with bFGF eye drops and hydroxyl indican eye drops respectively. The clinical efficacy, adverse reactions, changes in scores of dry eye symptoms, Schirmer test (SIt), tear film break-up time (BUT) and corneal fluorescein staining (CFS) scores at different time points were compared among the three groups.

• RESULTS: The total markedly effective rates in the bFGF group (89.5%) was higher than that in the hydroxyl indican group (70.3%) or the blank control group (47.5%) ($P < 0.05$). Scores of dry eye symptoms, CFS, SIt and BUT in the three groups at 2 and 5wk after surgery were significantly different ($P < 0.05$). The above-mentioned indexes in the bFGF group at 2 and 5wk after surgery were significantly better than those in the hydroxyl indican group and the blank control group, and better in the hydroxyl indican group than the blank control

group ($P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions.

• CONCLUSION: The tear film is unstable in early stage after age-related cataract surgery, and there are dry eye symptoms. The intervention with bFGF eye drops and hydroxyl indican eye drops can effectively restore the tear film stability and significantly relieve dry eye symptoms, and the effect of bFGF eye drops is more significant.

• KEYWORDS: age-related cataract; recombinant bovine basic fibroblast growth factor; hydroxyl indican eye drops; tear film stability; dry eye symptoms

Citation: Chen J. Effect of rb-bFGF eye drops and hydroxyl indican eye drops on tear film stability and dry eye symptoms after age-related cataract surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17(10):1841-1844

摘要

目的:比较分析重组牛碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)滴眼液与羟糖甘滴眼液对年龄相关性白内障患者术后泪膜稳定性及干眼症状的影响。

方法:随机数字法将115例年龄相关性白内障术后干眼患者分为bFGF组、羟糖甘组及空白对照组,空白对照组仅给予常规抗炎治疗,bFGF组、羟糖甘组在空白对照组基础上分别加以bFGF滴眼液、羟糖甘滴眼液治疗,比较各组临床疗效、不良反应、不同时间点干眼症状评分、基础泪液分泌试验(SIt)、泪膜破裂时间(BUT)、角膜荧光素染色(CFS)评分变化情况。

结果:bFGF组治疗总显效率89.5%比羟糖甘组的70.3%、空白对照组的47.5%高,差异有统计学意义($P < 0.05$);三组患者术后2、5wk干眼症状评分、CFS评分、SIt、BUT比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且bFGF组术后2、5wk上述指标均显著优于羟糖甘组及空白对照组,羟糖甘组上述指标均显著优于空白对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);三组患者均无明显不良反应发生。

结论:年龄相关性白内障术后早期泪膜不稳定,出现干眼症状,bFGF滴眼液、羟糖甘滴眼液干预均能有效恢复患者泪膜稳定性,显著改善干眼症状,其中bFGF滴眼液效果更显著。

关键词:年龄相关性白内障;重组牛碱性成纤维生长因子;羟糖甘滴眼液;泪膜稳定性;干眼症状

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.09

引用:陈静. bFGF滴眼液与羟糖甘滴眼液对年龄相关性白内障术后泪膜稳定性及干眼症状的影响. 国际眼科杂志 2017; 17(10):1841-1844

0 引言

年龄相关性白内障即老年性白内障,其发病率与患者年龄正相关^[1]。临床治疗该眼病以白内障超声乳化吸除+人工晶状体植入为主,疗效明确,但术后可能影响患者眼表泪膜功能,易引发眼干涩、异物感等干眼系列症状,影响泪膜稳定性,轻者导致患者生活质量下降,重者影响其视力^[2]。为此白内障术后积极防治干眼十分必要。目前临床多以人工泪液治疗白内障术后干眼症状,如玻璃酸钠、羟糖甘滴眼液,可不同程度提高泪膜稳定性,改善眼干症状。白内障术后干眼症状发生与泪膜变化密切相关,而泪膜变化过程复杂,认为其是表皮生长因子、纤维生长因子等相关细胞因子网络调节过程^[3]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)为有多功能的生长因子,参与细胞分裂、增生等过程,其在防治白内障术后干眼症状上有重要作用。为了使白内障术后干眼治疗选择更好的药物方案,本研究比较分析 bFGF 滴眼液与羟糖甘滴眼液对年龄相关性白内障术后干眼的疗效,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 收集本院 2015-05/2017-01 收治的年龄相关性白内障患者 115 例 115 眼。入选标准:(1)均成功进行白内障手术治疗;(2)术前均无干眼,术后表现出眼干涩感、畏光等干眼症状;(3)晶状体核硬度 II ~ IV 级;(4)年龄 50 ~ 80 岁;(5)知情并签署同意书。排除标准:(1)全身系统疾病;(2)合并青光眼及其他眼科疾病;(3)既往眼部手术史;(4)严重免疫性疾病;(5)过敏体质;(6)不符合纳入标准者。随机数字法将患者分为 bFGF 组 38 例 38 眼、羟糖甘组 37 例 37 眼与空白对照组 40 例 40 眼。bFGF 组中男 17 例,女 21 例,平均年龄 68.82±4.36 岁,体质量指数(BMI)平均 22.36±2.68kg/m²,术前 2d 干眼症状评分平均 0.07±0.07 分。羟糖甘组中男 15 例,女 22 例,平均年龄 69.00±5.02 岁,BMI 平均 22.40±2.71kg/m²,术前 2d 干眼症状评分平均 0.08±0.08 分。空白对照组中男 18 例,女 22 例,平均年龄 68.95±5.00 岁,BMI 平均 22.38±2.70kg/m²,术前 2d 干眼症状评分平均 0.08±0.07 分。三组患者性别、年龄、BMI、术前 2d 干眼症状评分等基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 所有患者均接受白内障超声乳化+人工晶状体植入治疗,行透明角膜切口,大小 3mm,所有手术由同一主刀医师执行,术中未有并发症出现。术后经自觉症状、基础泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)等相关检查证实有干眼症。空白对照组仅给予常规抗炎治疗,包括妥布霉素地塞米松滴眼液滴眼、妥布霉素地塞米松眼膏涂眼。bFGF 组除常规抗炎治疗外,于术后 1wk 加以 bFGF 滴眼液,1 滴/次,4 次/d。羟糖甘组除常规抗炎治疗外术后 1wk 加以羟糖甘滴眼液,1 滴/次,4 次/d。1 疗程 4wk,三组患者均治疗 1 疗程。

观察指标:术前 2d、术后 1wk(治疗前)、术后 2wk(治疗 1wk)、术后 5wk(治疗 4wk)分别通过问卷调查了解三组患者干眼症状,包括眼干涩感、异物感等症状,采取 4 等级评分法,0 分表示无症状,3 分表示症状持续出现,分数越高提示干眼症状越严重。测定记录三组术前 2d、术后 1、2、5wk 时 S I t、泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT)、角膜荧光素染色(corneal fluorescein staining, CFS)积分,其中 S I t 操作:标准滤纸条一端弯折 5mm,将其插入

患者下睑缘内 1/3 交界之结膜囊,切记不要碰到患者眼球,叮嘱患者自然闭眼,5min 后取出,测定湿长,10mm/5min 及以上提示正常;BUT 操作:测定荧光素染色后泪膜变至干燥斑所需时间,反复检测 3 次,取均值,10s 以上表示正常;CFS 操作: BUT 完成检查后继续裂隙灯操作,观察角膜情况,分为四个象限,观察各象限荧光素着染与否,采取 4 等级评分法,0 分表示未着染,3 分表示块状着染,满分 12 分。

疗效判定标准:术后 5wk 评价干眼症疗效,临床治愈:眼干涩感等症状消失,裂隙灯检查正常;显效:眼干涩感等症状基本消失,裂隙灯检查结膜正常;好转:眼干涩感等症状有所缓解,裂隙灯检查显示结膜轻度裂隙;无效:眼干涩感等症状不变,裂隙灯检查显示结膜裂隙不变或加重。临床治愈率+显效率,即总显效率。

统计学分析:应用 SPSS20.0 统计软件处理数据,计数资料以百分比表示,三组临床疗效比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不同时间点计量资料行重复测量方差分析,多组间比较行单因素方差分析,组内治疗前后比较行配对样本 t 检验,组间行独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床疗效比较 bFGF 组总显效率 89.5%,羟糖甘组总显效率 70.3%,空白对照组总显效率 47.5%,三组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 16.028, P<0.05$),见表 1。

2.2 三组患者不同时间点干眼症状评分比较 三组术后 2、5wk 干眼症状评分比较差异有统计学意义($P<0.05$);bFGF 组、羟糖甘组术后 2、5wk 干眼症状评分均明显低于空白对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且 bFGF 组相比羟糖甘组干眼症状评分明显低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 三组患者不同时间点 S I t 比较 三组术后 2、5wk 时 S I t 比较差异有统计学意义($P<0.05$);bFGF 组、羟糖甘组术后 2、5wk 时 S I t 均明显高于空白对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且 bFGF 组相比羟糖甘组 S I t 明显高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 三组患者不同时间点 BUT 比较 三组术后 2、5wk 时 BUT 比较差异有统计学意义($P<0.05$);bFGF 组、羟糖甘组术后 2、5wk BUT 均明显高于空白对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且 bFGF 组相比羟糖甘组 BUT 明显高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 不同时间点 CFS 比较 三组术后 2、5wk 时 CFS 比较差异有统计学意义($P<0.05$);bFGF 组、羟糖甘组术后 2、5wk 时 CFS 均明显低于空白对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且 bFGF 组相比羟糖甘组 CFS 明显低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

2.6 不良反应情况 bFGF 组用药期间无不良反应发生,羟糖甘组用药期间 1 例 1 眼出现磨痛加重症状,经减少用药次数或暂停用药后好转。

3 讨论

泪膜包括脂质层、黏蛋白层与水液层,正常生理情况下泪膜覆盖在眼球前表面,对结膜上皮及角膜提供营养,在维持眼表健康中有至关重要的作用^[4]。其中水液层泪液可有效抵抗外来感染,为眼球前部避免感染提供重要防

表 1 三组患者临床疗效比较

组别	眼数	治愈	显效	好转	无效	总显效
bFGF 组	38	21 (55.3)	13 (34.2)	4 (10.5)	0	34 (89.5) ^{a,c}
羟糖甘组	37	14 (37.8)	12 (32.4)	8 (21.6)	3 (8.11)	26 (70.3) ^a
空白对照组	40	6 (15.0)	13 (34.2)	13 (34.2)	8 (20.0)	19 (47.5)

注:^a $P < 0.05$ vs 空白对照组;^c $P < 0.05$ vs 羟糖甘组。

表 2 三组不同时间点干眼症状评分比较

组别	例数	术前 2d	术后 1wk	术后 2wk	术后 5wk
bFGF 组	38	0.07±0.07	2.28±0.46	1.72±0.30 ^{a,c}	1.38±0.27 ^{a,c}
羟糖甘组	37	0.08±0.08	2.31±0.49	1.85±0.26 ^a	1.54±0.36 ^a
空白对照组	40	0.08±0.07	2.37±0.45	2.54±0.37	2.33±0.40

注:^a $P < 0.05$ vs 空白对照组;^c $P < 0.05$ vs 羟糖甘组; $F_{\text{组间}} = 10.913, P_{\text{组间}} = 0.003; F_{\text{时点}} = 28.268, P_{\text{时点}} < 0.001; F_{\text{时点} \times \text{组间}} = 12.758, P_{\text{时点} \times \text{组间}} = 0.001$ 。

表 3 三组患者不同时间点 S I t 比较

组别	眼数	术前 2d	术后 1wk	术后 2wk	术后 5wk
bFGF 组	38	13.48±3.76	4.20±1.67	9.83±3.70 ^{a,c}	12.12±2.13 ^{a,c}
羟糖甘组	37	13.02±2.95	3.89±2.03	8.30±2.83 ^a	10.48±1.95 ^a
空白对照组	40	13.26±3.34	3.75±2.11	4.13±2.05	6.63±1.64

注:^a $P < 0.05$ vs 空白对照组;^c $P < 0.05$ vs 羟糖甘组; $F_{\text{组间}} = 7.873, P_{\text{组间}} = 0.008; F_{\text{时点}} = 14.869, P_{\text{时点}} = 0.001; F_{\text{时点} \times \text{组间}} = 12.184, P_{\text{时点} \times \text{组间}} = 0.001$ 。

表 4 三组患者不同时间点 BUT 比较

组别	眼数	术前 2d	术后 1wk	术后 2wk	术后 5wk
bFGF 组	38	12.27±1.53	5.50±1.46	8.73±1.81 ^{a,c}	9.93±2.18 ^{a,c}
羟糖甘组	37	12.15±1.94	5.51±1.52	7.80±2.17 ^a	8.58±2.40 ^a
空白对照组	40	12.16±1.50	4.78±1.52	4.58±1.72	6.63±1.65

注:^a $P < 0.05$ vs 空白对照组;^c $P < 0.05$ vs 羟糖甘组; $F_{\text{组间}} = 10.538, P_{\text{组间}} = 0.003; F_{\text{时点}} = 20.016, P_{\text{时点}} < 0.001; F_{\text{时点} \times \text{组间}} = 12.856, P_{\text{时点} \times \text{组间}} = 0.001$ 。

表 5 三组患者不同时间点 CFS 比较

组别	眼数	术前 2d	术后 1wk	术后 2wk	术后 5wk
bFGF 组	38	0.81±0.80	3.35±1.50	2.00±0.53 ^{a,c}	1.54±0.38 ^{a,c}
羟糖甘组	37	0.82±0.78	4.00±1.45	2.57±1.05 ^a	2.10±0.73 ^a
空白对照组	40	0.80±0.79	4.01±0.96	4.10±1.00	2.85±0.83

注:^a $P < 0.05$ vs 空白对照组;^c $P < 0.05$ vs 羟糖甘组; $F_{\text{组间}} = 4.840, P_{\text{组间}} = 0.030; F_{\text{时点}} = 8.126, P_{\text{时点}} = 0.004; F_{\text{时点} \times \text{组间}} = 6.189, P_{\text{时点} \times \text{组间}} = 0.028$ 。

线^[5]。一旦泪膜稳定性被破坏或异常则易引发干眼症。为此防治干眼症时观察评价患者泪膜稳定性十分必要。BUT 是反映泪膜稳定与否的重要指标之一,其判断敏感度高;S I t 主要用于泪液分泌量判断,上述指标可直接反映白内障术后干眼症病情,同时也可间接反映角膜损伤修复情况。本研究结果显示三组白内障患者超声乳化+人工晶状体植入术后 1wk(治疗前)干眼症状评分、CFS 评分比术前 2d(基本无干眼症状)均明显增高,S I t 值明显变小,BUT 显著缩短,可见白内障术后患者泪膜稳定性显著降低,破坏泪膜脂质层,易导致多数患者术后早期出现不同程度眼干涩感等干眼症状。分析白内障术后干眼原因可能包括^[6-7]:(1)白内障术中表面麻醉药物、术后激素类眼药等使用会损伤眼表上皮组织、泪膜脂质层,进而破坏泪膜稳定性;(2)手术相关机械性损伤易引发炎症反应,增加角膜水肿等发生风险,对泪膜完整性破坏;(3)白内障术后角膜知觉有所下降,角膜上皮组织缺损,易导致泪膜稳定性下降。

目前临床防治干眼症最常见手段为人工泪液,如羟糖

甘滴眼液,含有右旋糖酐、氯化钾、氯化钠、羟丙甲纤维素、甘油等多种成分,其理化性质接近人泪液,成分中右旋糖酐、羟丙甲纤维素亲水性较强,能有效增强黏液黏滞度,促使泪膜眼表存留时间有效延长;甘油锁水性好,发挥润湿眼表作用^[8]。有研究表明 bFGF 对晶状体损伤有一定的修复作用^[9],认为 bFGF 参与年龄相关性白内障(核性白内障)发病过程。bFGF 滴眼液主要由牛 bFGF 基因之大肠杆菌分离提炼而成,含有 154 个氨基酸,可促上皮细胞、成纤维细胞等多种细胞生长因子修复及再生,在白内障术后角膜恢复^[10]、超声乳化+IOL 植入术后干眼^[11]等广泛应用。本研究结果显示相比空白对照组,经 bFGF 滴眼液、羟糖甘滴眼液治疗后白内障术后 2、5wk 患者干眼症状评分、CFS 评分均显著下降,S I t 值显著增大,BUT 明显延长,提示经 bFGF 滴眼液、羟糖甘滴眼液治疗均能有效提高患者泪膜稳定性,促其干眼症状改善,同时本研究发现 bFGF 滴眼液治疗后上述指标比羟糖甘滴眼液改善更明显,bFGF 滴眼液相比羟糖甘滴眼液在提高白内障术后早期泪膜稳定、改善干眼症状上有明显优势。分析其原因可

能与两者作用机制不同有关:羟糖甘滴眼液主要对泪膜黏蛋白层作用,而bFGF滴眼液不仅可促成纤维细胞生长因子等相关因子修复及再生,而且可刺激角膜上皮细胞增殖,促角膜组织愈合,同时bFGF滴眼液还有修复神经、抗炎等作用。

另外,白内障术后干眼症发生可能与炎症反应、氧化应激反应^[12]等相关,干眼症患者泪液中促炎细胞因子水平上升,刺激产生活性氧等,以释放相关有毒产物,促眼表面氧化损伤^[13]。bFGF外源性补充发挥bFGF生理学效能,促角膜上皮修复、促分化等作用可有效抑制泪液炎症反应。受实验室条件限制,本研究尚未分析白介素-6(IL-6)等炎症因子,为本研究不足,有待日后研究分析。

由上可知,相比羟糖甘滴眼液,bFGF滴眼液在提高白内障患者术后早期泪膜稳定性、改善干眼症状上有明显优势。由于本研究样本例数较少,加上目前关于bFGF滴眼液与羟糖甘滴眼液疗效比较基本无相关报道,为此关于两者效果优劣有待日后进一步研究。

参考文献

- 1 刘欣,郁文国. 年龄相关性白内障患者发病的影响因素分析. 医学临床研究 2016;33(2):317-319
- 2 李飞,余小青. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液联合羟糖甘滴眼液治疗干眼症的成本效果分析. 现代中西医结合杂志 2013;22(36):4010-4012
- 3 Lopez-Garcia JS, Garcia-Lozano I, Rivas L, et al. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental

- comparative study. *Acta Ophthalmol* 2014;92(1):22-29
- 4 Marra KV, Yonekawa Y, Papakostas TD, et al. Indications and techniques of endoscope assisted vitrectomy. *J Ophthalmic Vis Res* 2013;8(3):282-290
- 5 Benitez HJ, Lopez GL, Camara GC, et al. Influence of the interposition of a nonhollow probe during cannula extraction on sclerotomy vitreous incarceration in sutureless vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):7322-7326
- 6 刘院斌,武忠华,郭俊儿,等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子对白内障超声乳化联合 IOL 植入术后干眼的治疗. 中华实验眼科杂志 2016;34(2):175-180
- 7 黄洁,唐建明,赵婕,等. 白内障超声乳化患者术前及术后干眼状况研究. 中国实用眼科杂志 2015;33(1):74-76
- 8 刘卫华,杨新怀,黄勤,等. 羟糖甘滴眼液对视网膜脱离玻璃体切割术后泪膜功能的影响. 解放军医药杂志 2015;27(2):73-75
- 9 陈玮. 年龄相关性白内障晶状体上皮细胞中 bFGF、 α -SMA 的表达及临床意义. 眼科新进展 2012;32(9):873-875
- 10 刘铁刚,施玉英,卢建民,等. 碱性成纤维细胞生长因子对白内障术后角膜恢复的初步观察. 眼科新进展 2010;30(3):271-273
- 11 杨楠. 重组牛 bFGF 对超声乳化联合 IOL 植入术后干眼的疗效. 国际眼科杂志 2016;16(9):1732-1734
- 12 李福强,熊雅红. 氧化应激指标在白内障患者体液中的改变及与年龄的关系. 湖南师范大学学报(医学版) 2016;13(3):105-107
- 13 Chen D, Wei Y, Li X, et al. sPLA2-II a is an inflammatory mediator when the ocular surface is compromised. *Exp Eye Res* 2009;88(5):880-888