

氯替泼诺联合聚乙烯醇滴眼液治疗干眼症的临床研究

庞彦英¹, 韩二杰², 田丽¹, 贾洪强²

1. 沧州眼科医院 药剂科, 河北 沧州 061000

2. 沧州眼科医院 眼科, 河北 沧州 061000

摘要: **目的** 探讨氯替泼诺联合聚乙烯醇滴眼液治疗干眼症的临床疗效。**方法** 选取2016年8月—2018年8月沧州眼科医院收治的干眼症患者140例, 随机分为对照组(70例)和治疗组(70例)。对照组给予聚乙烯醇滴眼液, 1滴/次, 4次/d。治疗组在对照组基础上给予氯替泼诺混悬滴眼液, 1滴/次, 4次/d。两组患者均连续治疗8周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者干眼症状评分、泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌长度和角膜荧光素染色(FL)评分, 及泪液中白细胞介素-33(IL-33)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为89.29%, 显著低于治疗组的97.14%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者干眼症状评分均明显低于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组患者干眼症状评分显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者BUT、泪液分泌长度均明显长于治疗前($P < 0.05$), 而FL评分显著低于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组患者BUT、泪液分泌长度均显著长于对照组($P < 0.05$), FL评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者泪液中IL-33、TSLP水平均明显低于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组患者泪液中IL-33、TSLP水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 氯替泼诺联合聚乙烯醇滴眼液治疗干眼症临床效果好, 能有效促进患者泪膜稳定性, 减轻炎症反应。

关键词: 氯替泼诺混悬滴眼液; 聚乙烯醇滴眼液; 干眼症; 泪膜破裂时间; 白细胞介素-33; 胸腺基质淋巴细胞生成素

中图分类号: R988.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)01-0056-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.012

Clinical study on loteprednol etabonate combined with Polyvinyl Alcohol Eye Drops in treatment of xerophthalmia

PANG Yan-ying¹, HAN Er-jie², TIAN Li¹, JIA Hong-qiang²

1. Department of Pharmacy, Cangzhou Eye Hospital, Cangzhou 061000, China

2. Department of Ophthalmology, Cangzhou Eye Hospital, Cangzhou 061000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of loteprednol etabonate combined with Polyvinyl Alcohol Eye Drops in treatment of xerophthalmia. **Methods** Patients (140 cases) with xerophthalmia in Cangzhou Eye Hospital from August 2016 to August 2018 were randomly divided into control (70 cases) and treatment (70 cases) groups. Patients in the control group were administered with Polyvinyl Alcohol Eye Drops, 1 drop/time, four times daily. Patients in the treatment group were administered with Loteprednol Etabonate Ophthalmic Suspension on the basis of the control group, 1 drop/time, four times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the dry eye symptom scores, BUT, lacrimal secretion length and FL scores, IL-33 and TSLP levels of tear in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 89.29%, which was significantly lower than 97.14% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the dry eye symptom scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the BUT, lacrimal secretion length in two groups were significantly increased ($P < 0.05$) and were significantly longer than that in the control group, but the FL scores were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-33 and TSLP levels of tear in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the IL-33 and TSLP levels in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Loteprednol etabonate combined with Polyvinyl Alcohol Eye

收稿日期: 2019-06-17

基金项目: 沧州市科技计划项目(162302058)

作者简介: 庞彦英, 研究方向为眼科药学。E-mail: pyy7502@163.com

Drops is effective in treatment of xerophthalmia, which can effectively promote tear film stability and reduce inflammation.

Key words: Loteprednol Etabonate Ophthalmic Suspension; Polyvinyl Alcohol Eye Drops; xerophthalmia; BUT; Interleukin-33; Thymic stromal lymphopoietin

干眼症又称角结膜干燥症,是一种常见的眼表炎症性疾病,发病原因是泪液质、量或动力学异常所导致的泪膜不稳定,主要临床症状是眼部干涩和异物感,若治疗不及时,患者会出现角膜溃疡、磨损等并发症,严重者可导致视力丧失^[1]。目前,临床上常使用聚乙烯醇滴眼液治疗干眼症,可有效缓解患者眼痒、干涩等症状,但作为一种对症治疗手段,难以治愈干眼症^[2]。氯替泼诺滴眼液是一种新型的糖皮质激素类药物,用于眼部后可迅速代谢为无活性产物,使泪膜与上皮结合更加稳定,且抗炎作用强,是治疗干眼症的理想药物,与其他滴眼液联合使用效果更佳^[3]。研究报道中重度干眼病患者使用氯替泼诺联合聚乙烯醇滴眼液具有更好的疗效,可显著改善患者临床症状,但对炎症因子的影响尚不十分明确^[4]。而白细胞介素-33(IL-33)和胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)均在炎症反应中起重要作用。本研究特考虑将氯替泼诺和聚乙烯醇滴眼液联合治疗干眼症患者,并观察治疗效果及对泪液中IL-33、TSLP的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年8月—2018年8月沧州眼科医院收治的140例干眼症患者作为受试对象。纳入标准:均符合临床干眼症诊断标准^[5];年龄 ≥ 18 周岁;均自愿加入,并签订知情同意书;无先天性泪症、泪腺者。排除标准:有激光手术或角膜手术史者;有严重免疫系统疾病者;对氯替泼诺和聚乙烯醇滴眼液等药物过敏者;妊娠或哺乳期女性。

1.2 药物

聚乙烯醇滴眼液由湖北远大天天明制药有限公司生产,规格0.8 mL:11.2 mg,产品批号20160513、20170621;氯替泼诺混悬滴眼液由山东博士伦福瑞达制药有限公司生产,规格5 mL:25 mg,产品批号20160425、20170608。

1.3 分组及治疗方法

将140例患者随机分为对照组(70例)和治疗组(70例),其中对照组男31例,女39例;年龄20~62岁,平均年龄 (41.68 ± 12.07) 岁;病程1个月~3年,平均病程 (1.72 ± 0.51) 年。治疗组男

30例,女40例;年龄20~63岁,平均年龄 (41.99 ± 11.83) 岁;病程2个月~3年,平均病程 (1.80 ± 0.52) 年。本研究符合医院伦理委员会标准,且上述两组患者性别、年龄及病程等一般资料组间比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者均于治疗前1周停止使用其他药物治疗干眼症。对照组患者给予聚乙烯醇滴眼液,1滴/次,4次/d。治疗组在对照组基础上给予氯替泼诺混悬滴眼液,1滴/次,4次/d。两组患者均连续治疗8周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:结合干眼症临床症状、裂隙灯检查情况及问卷调查评分进行疗效评定,干眼症状完全消失,裂隙灯检查完全正常;显效:干眼症状评分 ≤ 2 分,裂隙灯检查正常;有效:2分 $<$ 干眼症状评分 ≤ 6 分,裂隙灯检查存在轻微裂隙;无效:干眼症状无改善,裂隙灯检查与治疗前无差异。

有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌长度和角膜荧光素染色(FL)评分 BUT测定:将1滴2%荧光素钠滴入受检眼结膜囊内,瞬目3次后于裂隙灯下观察BUT。泪液分泌试验(SIT):在患者下眼睑中外1/3处的结膜囊内,置入泪液试纸,闭眼5 min后取出泪液试纸,测量其浸湿长度,即为泪液分泌长度。FL评分:使用荧光素染色试纸接触患者下睑结膜囊,于裂隙灯下观察角膜染色情况,依据角膜上皮着色情况将FL评分分为4个等级,即重度(3分):片状着色;中度(2分):弥漫点状着色;轻度(1分):散在点状着色;0分:无着色。

1.5.2 白细胞介素-33(IL-33)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)水平 分别于治疗前、治疗后8周收集两组患者泪液,离心后保存于 -80°C 冰箱,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定泪液中IL-33、TSLP水平。

1.5.3 症状评分 观察两组治疗前后干眼症状评分,对两组患者治疗前、治疗8周后干眼症状(包括异物感、畏光、干涩感、视物模糊和烧灼痛感5项)进行问卷调查^[7],每个症状根据程度不同评分为0~9分。0分即症状未出现; ≤ 1 分为症状偶尔

出现,休息可缓解; >1 分且 ≤ 4 分为症状出现次数稍多,不影响生活; >4 分且 ≤ 5 分为症状经常出现,影响生活,需用药物控制; >5 分且 ≤ 8 分为症状出现次数间隔时间较短,用药控制效果不佳; >8 分且 ≤ 9 分为症状持续出现,严重影响生活,用药也无法缓解。干眼症状评分共45分,分值越高,患者病情越严重。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间出现的不良反应。

1.7 统计学方法

采用SPSS 18.0分析数据,计量资料和计数资料分别采用 $\bar{x} \pm s$ 、百分数描述,分别进行 t 、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组治愈67例,显效38例,有效20例,无效15例,总有效率为89.29%;治疗组治愈110例,显效19例,有效7例,无效4例,总有效率为97.14%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者 BUT、泪液分泌长度和 FL 评分比较

治疗后,两组患者 BUT、泪液分泌长度均明显长于治疗前($P < 0.05$),而 FL 评分显著低于治疗前($P < 0.05$)。且治疗后治疗组患者 BUT、泪液分泌长度均显著长于对照组($P < 0.05$),FL 评分明显低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者泪液中 IL-33、TSLP 水平比较

治疗后,两组患者泪液中 IL-33、TSLP 水平均明显低于治疗前($P < 0.05$)。且治疗后治疗组患者泪液中 IL-33、TSLP 水平均显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者干眼症状评分比较

治疗后,两组患者干眼症状评分均明显低于治疗前($P < 0.05$),且治疗后治疗组患者干眼症状评分显著低于对照组($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

干眼症是由水液层泪腺泪液和油脂层分泌不足、泪液过度蒸发所致,因此治疗上可通过增加角膜浸润湿度眼表面环境,使眼表面存留大量水分子,

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/只	治愈/只	显效/只	有效/只	无效/只	总有效率/%
对照	140	67	38	20	15	89.29
治疗	140	110	19	7	4	97.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者 BUT、泪液分泌长度和 FL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on BUT, lacrimal secretion length and FL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BUT/s		泪液分泌长度/(mm·5 min ⁻¹)		FL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	7.13 ± 1.68	11.23 ± 1.80*	6.13 ± 1.57	11.09 ± 1.64*	3.27 ± 0.91	1.05 ± 0.28*
治疗	70	7.09 ± 1.65	16.04 ± 3.25*▲	6.20 ± 1.53	15.73 ± 2.71*▲	3.23 ± 0.95	0.39 ± 0.12*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患者泪液中 IL-33、TSLP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on IL-33 and TSLP levels in tear between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-33/(ng·L ⁻¹)		TSLP/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	116.50 ± 28.67	85.32 ± 17.01*	22.61 ± 5.07	13.94 ± 3.26*
治疗	70	115.97 ± 28.84	62.49 ± 13.28*▲	22.54 ± 5.11	10.52 ± 2.49*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表2 两组患者干眼症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on dry eye symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	干眼症状评分	
		治疗前	治疗后
对照	70	22.16 $\pm$ 5.32	9.75 $\pm$ 2.10*
治疗	70	22.67 $\pm$ 5.15	4.23 $\pm$ 1.39* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

以提高泪膜稳定性。聚乙烯醇滴眼液保水性强,使用后可有效改善干眼症患者眼表润滑和湿度,但其并不能增加自身基础泪液分泌量,且长期使用可能会破坏泪膜的稳定性,因此应与其他治疗药物联合使用^[8]。同时干眼症患者多存在眼表炎症反应,因此,如何有效抑制患者眼表炎症反应,也是治疗干眼症患者的关键所在。

氯替泼诺作为新型的糖皮质激素类药物,可抑制不同刺激物致使的炎症反应,抑制毛细血管扩张和增生、白细胞迁移及纤维蛋白沉积等^[9]。此外,氯替泼诺对细胞渗透性强,在眼部可迅速水解为无活性的有机酸,系统毒性较低,能有效减少对眼部的不良反应。尚庆丽等^[10]、尤冉等^[11]研究证实单纯使用聚乙烯醇滴眼液疗效欠佳,联合其他药物提高疗效,改善干眼症状。本研究发现,治疗后两组患者干眼症状评分均远低于治疗前,治疗组患者干眼症状评分远低于对照组,且治疗组治疗总有效率远高于对照组,与尚庆丽等^[10]、尤冉等^[11]研究结果相似,提示氯替泼诺和聚乙烯醇滴眼液联合应用能明显改善干眼症患者干眼症状,效果优于聚乙烯醇滴眼液单独治疗。进一步研究发现,治疗后两组患者 BUT 和泪液分泌长度均远长于治疗前、FL 评分远低于治疗前,治疗组患者 BUT 和泪液分泌长度均远长于对照组、FL 评分远低于对照组,与尤冉等^[11]研究类似,提示氯替泼诺联合聚乙烯醇滴眼液能有效改善干眼症患者 BUT、泪液分泌长度和 FL 评分,提高患者泪膜稳定性,优于单一使用聚乙烯醇滴眼液。

此外,相关研究发现,炎症反应与干眼症患者病情变化有关,结膜上皮的炎症状态在泪膜稳定性中发挥着重要作用^[12-14]。IL-33 和 TSLP 均是参与炎症反应的重要因子,IL-33 是 IL-1 家族的新细胞因子,位于染色体 9p24.1 上,能有效阻碍神经递质的释放,从而降低由其调控的泪液分泌功能,参与干

眼症的发生、发展;TSLP 是由上皮细胞产生的细胞因子,具有 IL-7 作用,可通过诱导炎症 Th2 型细胞的生成参与炎症反应导致干眼症状的发生^[15-16]。牛勇毅等^[17]研究发现,氯替泼诺混悬滴眼液能有效减轻白内障患者术后的前房炎症。本研究中,治疗后两组患者泪液中 IL-33、TSLP 水平均远低于治疗前,且治疗组患者泪液中 IL-33、TSLP 水平均远低于对照组,提示氯替泼诺联合聚乙烯醇滴眼液治疗能有效改善干眼症患者炎症状态,效果优于单独使用聚乙烯醇滴眼液。

综上所述,氯替泼诺和聚乙烯醇滴眼液联合治疗能有效缓解干眼症患者干眼症状,提高泪膜稳定性,并可改善眼部炎症状态,疗效确切。本研究初步证实氯替泼诺联合聚乙烯醇滴眼液治疗能有效降低患者泪液 IL-33、TSLP 水平,其具体作用应增加样本量进一步研究。

参考文献

- [1] Javate R M, Dy I E, Buyucan K F, et al. Retention rates and benefits of painless punctal plug FTM in dry eye patients [J]. *Orbit*, 2016, 35(3): 126-131.
- [2] 王 兵, 刘 娟. 不同人工泪液对白内障超声乳化吸除术后患者干眼症的临床疗效对比分析 [J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17(12): 2285-2288.
- [3] 王 飞, 郝莉霞, 边红莉. 普拉洛芬联合氯替泼诺治疗白内障患者术后炎症的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(8): 1256-1259.
- [4] 杜 婧, 李 晶, 刘建国, 等. 氯替泼诺联合玻璃酸钠治疗中重度干眼病患者的临床疗效与安全性 [J]. *西部医学*, 2017, 29(12): 1723-1726, 1730.
- [5] 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) [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(1): 73-75.
- [6] 刘祖国. 眼表疾病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 245, 288-293.
- [7] 林 晨, 杨敏敏, 郑 虔. 眼表疾病指数量表中文版的研制和性能评价 [J]. *眼科新进展*, 2013, 33(1): 38-40.
- [8] 高 凡, 张 蓓, 王彦荣. 人工泪液治疗青光眼白内障联合术后干眼症的临床效果 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(8): 1566-1569.
- [9] Ko J S, Seo Y, Chae M K, et al. Effect of topical loteprednol etabonate with lid hygiene on tear cytokines and meibomian gland dysfunction in prosthetic eye wearers [J]. *Eye (Lond)*, 2017, 32(2): 439-445.
- [10] 尚庆丽, 王 鑫, 马红蕾, 等. 环孢素 A 滴眼液联合氯替泼诺滴眼液治疗春季角结膜炎的疗效 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(24): 2960-2963.

- [11] 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 [J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(6): 445-450.
- [12] Mackenzie C J, Carslake H B, Robin M, *et al.* Episcleral cyclosporine A implants for the management of unilateral keratoconjunctivitis sicca in an 8-year-old mare [J]. *Vet Ophthalmol*, 2016, 20(1): 79-83.
- [13] Wu S Q, Dai Q, Xu J L, *et al.* Combined effect of traditional Chinese and Western medicine on inflammatory factors in patients with diabetes-induced xerophthalmia [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(4): 352-360.
- [14] Yingfang F, Zhuang B, Wang C, *et al.* Pimecrolimus micelle exhibits excellent therapeutic effect for Keratoconjunctivitis Sicca [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 140(8): 1-10.
- [15] 曾永宜. TNF- α 和 TSLP 在干眼症患者结膜上皮细胞和泪液中的表达水平及意义 [J]. 临床眼科杂志, 2016, 24(6): 496-498.
- [16] 张春梅, 庄然, 金伯泉. 警报素 IL-33 及其与疾病的关系 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(3): 321-323, 328.
- [17] 牛勇毅, 张洪洋, 陈艳蕾. Pentacam 眼前节分析系统在评价氯替泼诺控制白内障术后炎症疗效中的应用 [J]. 眼科新进展, 2017, 37(10): 955-958.