

杞菊润目颗粒联合地夸磷索钠滴眼液治疗干眼症的临床研究

殷亮¹, 金红光², 张明雪¹

1. 天津医科大学总医院 眼科, 天津 300040

2. 天津医科大学总医院 中医科, 天津 300040

摘要: **目的** 观察杞菊润目颗粒联合地夸磷索钠滴眼液治疗干眼症的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 1 月—2020 年 12 月天津医科大学总医院收治的 100 例干眼症患者, 根据随机数字表法将患者分为对照组 ($n=50$) 和治疗组 ($n=50$)。对照组患者给予地夸磷索钠滴眼液, 1~2 滴/次, 4 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服杞菊润目颗粒, 1 袋/次, 2 次/d。两组均连续治疗 8 周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后自觉症状评分、眼部症状指标和血清学因子的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 88.0%, 显著高于对照组的 68.0% ($P<0.05$)。治疗后, 两组异物感评分、干涩评分、视疲劳评分、视物模糊评分及畏光评分均显著降低 ($P<0.05$); 且治疗后, 治疗组自觉症状评分低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组泪膜破裂时间 (BUT)、泪液分泌试验 (SIT) 均显著升高, 但角膜荧光染色 (FL) 显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组眼表功能指标改善优于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 均较治疗前显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组炎症因子水平低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 杞菊润目颗粒联合地夸磷索钠滴眼液治疗干眼症具有较好的临床疗效, 可有效改善眼表功能, 促进症状改善, 调节炎症因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 杞菊润目颗粒; 地夸磷索钠滴眼液; 干眼症; 自觉症状评分; 泪膜破裂时间; 泪液分泌试验; 角膜荧光染色

中图分类号: R988.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)06-1250-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.030

Clinical study on Qiju Runmu Granules combined with Diquafosol Sodium Eye Drops in treatment of xerophthalmia

YIN Liang¹, JIN Hong-guang², ZHANG Ming-xue¹

1. Department of Ophthalmology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300040, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300040, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Qiju Runmu Granules combined with Diquafosol Sodium Eye Drops in treatment of xerophthalmia. **Methods** A total of 100 patients with xerophthalmia admitted to General Hospital of Tianjin Medical University from January 2020 to December 2020 were selected and divided into control group ($n=50$) and treatment group ($n=50$) according to random number table method. Patients in the control group were given Diquafosol Sodium Eye Drops, 1—2 drops/time, 4 times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qiju Runmu Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, twice daily. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of conscious symptom scores, ocular symptom indexes, and serological factors before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 88.0%, which was significantly higher than that of the control group (68.0%, $P < 0.05$). After treatment, foreign body sensation score, dryness score, visual fatigue score, visual blur score, and photophobia score were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, symptom score of treatment group was lower than that of control group ($P < 0.05$). After treatment, tear film rupture time (BUT) and tear secretion test (SIT) were significantly increased in both groups, but corneal fluorescence staining (FL) was significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of ocular surface function in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α

收稿日期: 2021-03-13

基金项目: 天津市科技发展指导性计划项目 (TJSW2016013)

作者简介: 殷亮, 主治医师, 研究方向是眼表及角膜疾病。E-mail: yinliang19800708@163.com

(TNF- α), and interleukin-1 β (IL-1 β) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of inflammatory cytokines in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qiju Runmu Granules combined with Diquafosol Sodium Eye Drops has a good clinical effect in treatment of xerophthalmia, and can effectively improve the ocular surface function, and also can promote the symptoms, regulate the level of inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

Key words: Qiju Runmu Granules; Diquafosol Sodium Eye Drops; xerophthalmia; conscious symptom score; tear film rupture time; tear secretion test; corneal fluorescence staining

干眼症是指泪液的质或量异常,引起泪膜稳定性下降,并伴有眼部不适如眼睛干涩、眼痒、易疲惫、异物感及分泌物黏稠等多种特征和眼表组织损害的一种疾病的总称^[1]。据报道表明,目前我国患有干眼症的人数在3亿以上,且以女性多发为特征,其中70岁以上人群患病率高达36%,而在30~40岁人群中干眼的患病率也超过20%^[2]。因此,加强对干眼症的防治显得尤为重要。目前西医主要采用人工泪液替代治疗,虽然可在一定程度上缓解眼部症状,改善眼表润滑度,但无法彻底治愈干眼症,且频繁使用易损伤角膜,远期疗效不稳定^[3]。中医将干眼症纳为“白涩症”“眼科外障”等范畴,并认为脏腑功能失调、阴津亏虚是干眼症发病的主要原因^[4]。杞菊润目颗粒具有补血养肝润目、滋阴清热之效^[5]。本研究主要探讨杞菊润目颗粒联合地夸磷索钠滴眼液治疗干眼症的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月—2020年12月天津医科大学总医院收治的100例干眼症患者,其中男49例,女51例;年龄23~66岁,平均年龄(45.40 \pm 5.16)岁;病程5~18个月,平均病程(12.15 \pm 2.96)个月。本研究经医院伦理委员会批准通过(IRB202:WZ-046号)。

诊断标准^[6] 主观症状:患者泪液分泌试验(SIT) 5 min \leq 5 mm,干燥感、不适感、烧灼感、异物感、视力波动、疲劳感;具备上述主观症状,SIT 5 min \leq 10 mm,角膜荧光素染色阳性;具备上述主观症状,泪膜破裂时间(BUT) \leq 5 s;具备上述主观症状,角膜荧光素染色阳性,5 s $<$ BUT \leq 10 s。符合以上1项即可确诊。

纳入标准 符合诊断标准;年龄在22~68岁;对本研究知情并在知情同意书上签字。

排除标准 并发心脑血管疾病者;患眼干燥综合征、多形性红斑等患者;患有其他眼部疾病者;孕妇、妊娠期妇女;肝肾系统及造血系统等严重原

发性疾病者;对本次研究用药存在禁忌者;正在采用其他干眼症治疗方法者。

1.2 药物

杞菊润目颗粒由哈药集团世一堂制药厂生产,规格10 g/袋,产品批号190816;地夸磷索钠滴眼液由 Santen Pharmaceutical Co.,Ltd.Noto Plant 生产,规格5 mL:150 mg,产品批号190227。

1.3 分组和治疗方法

选用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各50例。其中对照组男25例,女25例;年龄23~66岁,平均年龄(45.61 \pm 5.29)岁;病程5~18个月,平均病程(12.08 \pm 2.46)个月。治疗组男24例,女26例;年龄24~65岁,平均年龄(45.19 \pm 4.81)岁;病程6~18个月,平均病程(12.21 \pm 2.52)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予地夸磷索钠滴眼液,1~2滴/次,4次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服杞菊润目颗粒,1袋/次,2次/d。两组患者均连续治疗8周。

1.4 疗效判定标准^[7]

显效: SIT 多次测定 >10 mm/5 min,临床症状消失, BUT >10 s。有效: SIT 多次测定泪液分泌量有所增加, BUT 时间较前延长,症状有所减轻。无效: SIT 多次测定泪液分泌量未增加, BUT 时间无变化,症状无改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 自觉症状评分 治疗前后从异物感、干涩、视疲劳、视物模糊及畏光等几个方面进行自觉症状评分,按照症状严重程度分为无、轻、中、重积分0~3分,分数越高,症状越严重^[7]。

1.5.2 眼部症状指标 SIT: 采用5 mm \times 35 mm 泪液测试专用滤纸,放置于患者下睑缘结膜囊内,闭合眼睑5 min,计算5 min 滤纸条被泪液浸润长度。 BUT: 将荧光素钠滴至结膜囊,眨眼数次,使用裂

隙灯显微镜观察、记录患者最后一次瞬目后睁眼至角膜出现第一个黑斑的时间。角膜荧光素染色 (FL) 的检测方法同 BUT, 角膜分为 4 个象限, 以 0~12 分制评价眼睛染色情况, 分值越高, 染色面积、染色程度越高。

1.5.3 血清学指标检测 采集两组患者治疗前后的血液标本 4 mL, 采用酶联免疫吸附试验 (购自德国 r-B iopharm 公司的试剂盒) 检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)。

1.6 不良反应观察

观察并记录两组患者在治疗过程中出现眼分泌物增多、眼部刺激等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 进行分析, 计数资料采用百分比表示, 组间比较行 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较行成组 t 检验, 组内前后比较行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 88.0%, 显著高于对照组的 68.0% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组自觉症状评分比较

治疗后, 两组异物感评分、干涩评分、视疲劳评分、视物模糊评分及畏光评分均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组自觉症状评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组眼表功能指标比较

治疗后, 两组 BUT、SIT 均显著升高, 但 FL 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组眼表功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症因子指标比较

治疗后, 两组 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组炎症因子水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	12	22	16	68.0
治疗	50	16	28	9	88.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组自觉症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on subjective symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	自觉症状评分				
			异物感	干涩	视疲劳	视物模糊	畏光
对照	50	治疗前	2.18 \pm 0.36	2.04 \pm 0.25	2.24 \pm 0.27	1.95 \pm 0.26	2.08 \pm 0.26
		治疗后	1.64 \pm 0.31*	1.59 \pm 0.31*	1.76 \pm 0.29*	1.41 \pm 0.22*	1.44 \pm 0.19*
治疗	50	治疗前	2.14 \pm 0.32	2.08 \pm 0.33	2.19 \pm 0.26	1.99 \pm 0.29	2.02 \pm 0.29
		治疗后	1.29 \pm 0.27* \blacktriangle	1.24 \pm 0.28* \blacktriangle	1.35 \pm 0.27* \blacktriangle	1.18 \pm 0.28* \blacktriangle	1.07 \pm 0.23* \blacktriangle

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

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

表 3 两组眼表功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ocular surface function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BUT/s		FL/分		SIT/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	4.91 \pm 0.85	8.75 \pm 0.76*	1.96 \pm 0.35	1.47 \pm 0.39*	2.39 \pm 0.35	4.67 \pm 0.89*
治疗	50	4.97 \pm 0.73	10.29 \pm 1.08* \blacktriangle	1.99 \pm 0.49	0.92 \pm 0.38* \blacktriangle	2.34 \pm 0.31	6.29 \pm 0.72* \blacktriangle

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

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

表 4 两组炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/(ng·mL ⁻¹)		TNF- α /(ng·mL ⁻¹)		IL-1 β /(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	152.89 \pm 17.65	89.96 \pm 15.57*	237.49 \pm 26.95	192.01 \pm 27.83*	142.76 \pm 27.24	91.72 \pm 20.25*
治疗	50	150.91 \pm 22.24	50.86 \pm 7.31* \blacktriangle	235.78 \pm 29.16	155.39 \pm 23.41* \blacktriangle	142.65 \pm 24.38	65.61 \pm 18.43* \blacktriangle

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

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

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现眼部刺激、眼分泌物增多各 2 例, 不良反应发生率是 6.06%; 治疗组出现眼分泌物增多 3 例、眼部刺激 2 例, 不良反应发生率是 7.58%, 两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

干眼的发病机制较为复杂, 西医认为, 眼表湿润的成熟条件包括足够质量的泪液、正常成分的泪膜及规则次数的眨眼等^[8]。其中泪膜及眼表组织在眼表湿润中发挥着重要作用, 但受多种因素影响^[9]。随着疾病的深入了解, 大多数学者认为炎症是干眼症发病最关键的因素, 而细胞凋亡、激素失调及神经调节异常也共同参与了干眼症的发病过程^[10]。

目前临床治疗干眼症首推的是局部治疗的方法。地夸磷索钠滴眼液是一种嘌呤 P2Y2 受体激动剂, 可有效促进黏蛋白和泪液的分泌, 进而改善眼表功能。然而虽能在一定程度上减轻患者的主观症状, 但是滴眼液通常情况下生物利用度不高, 作用时间较短, 加上人工泪液常含一定的防腐剂、稳定剂和其他添加剂, 患者长期使用不利于疾病控制。近年来中医药治疗因其药源丰富, 价格低廉, 疗效稳定而表现出极大的优势, 并对患者全身有一定调节作用, 治疗干眼有很好的应用前景。干眼症又名“神水将枯症”“干涩昏花症”。《黄帝内经》曰: “肝开窍于目”“泪乃肝之液”“五脏化液肝为泪”, 可见干眼症的主要病机在于肝肾不足, 津液亏虚, 目失润养^[11]。基于此病机理论, 拟杞菊润目颗粒用于治疗干眼证者, 疗效显著。杞菊润目颗粒的主要组份为菊花、枸杞子、熟地黄、五味子、菟丝子, 现代药理研究表明, 杞菊润目颗粒能恢复泪腺组织形态, 利于泪液分泌及泪膜稳定, 从而达到治疗干眼的目的; 同时具有调节免疫、抗衰老、抗氧化、抗应激、降低血糖、降脂、抗炎等多种作用, 较好的调节机体整体水平, 对增强体质, 改善亚健康状态, 延缓

衰老具有很好的作用^[12-13]。

干眼症的一个共同点就是炎症因子的参与, 干眼症患者 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等水平显著升高, 且与干眼症病情程度呈正相关^[8]。黄锐升等^[14]在探讨干眼症的发病机制研究中发现, 应用抗炎药物后患者泪液中炎症因子水平均显著下降。泪膜稳定性破坏也是引起干眼症的核心机制, BUT、SIT、FL 均是重要的眼表疾病指数之一, 当人体眼表干燥时, 影响泪液分泌, 导致 FL 升高, BUT、SIT 下降。本次研究结果显示, 相较于单用地夸磷索钠滴眼液治疗者, 杞菊润目颗粒联合地夸磷索钠滴眼液治疗干眼症患者, 疗效显著。可见杞菊润目颗粒联合地夸磷索钠滴眼液治疗可产生协同作用, 进一步提高治疗效果, 其发挥机制的重点可能在于有效调节炎症因子水平。而两组不良反应发生率组间对比无差异, 表明杞菊润目颗粒联合地夸磷索钠滴眼液治疗干眼症患者, 不失为一个安全有效的治疗方案, 值得临床推广。

综上所述, 杞菊润目颗粒联合地夸磷索钠滴眼液治疗干眼症具有较好的临床疗效, 可有效改善眼表功能, 促进症状改善, 调节炎症因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 唐颖, 田甜, 葛红岩. 干眼症发病机制与发病因素的研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(11): 2196-2201.
- [2] 杨梅红. 眼科门诊干眼症的流行病学调查及危险因素分析 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(32): 175-175, 178.
- [3] 武雪松. 地夸磷索钠联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症的临床效果及安全性分析 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(7): 13-15.
- [4] 王莎莎, 王晶, 李延萍. 中医辨治干眼症探讨 [J]. 河南中医, 2021, 41(3): 392-395.
- [5] 曹岐新, 吴元奇, 田青青. 针灸联合杞菊润目颗粒治疗干眼症的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2014, 21(4):

- 416-417.
- [6] 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
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 102
- [8] 蒋鹏飞, 黎冬冬, 彭俊, 等. 干眼症患者泪液炎症因子与症状体征相关性研究 [J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(4): 699-702.
- [9] 吴莉峰, 石镇港, 曾贵荣, 等. 干眼症动物模型和药效评价研究进展 [J]. 中南药学, 2018, 16(10): 1355-1359.
- [10] 白雪, 罗萍. 中医药治疗干眼症用药规律分析 [J]. 河南中医, 2020, 40(2): 276-278.
- [11] 万晨阳, 张东蕾, 卢山. 干眼症的发病机制及中医药治疗研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(4): 36-43.
- [12] 任军鹏, 张小宁. 针灸联合杞菊润目颗粒对于角结膜干燥症的疗效研究 [J]. 饮食保健, 2018, 5(12): 90-91.
- [13] 陈立浩, 时健, 刘倩宏, 等. 菊花总黄酮对去势所致干眼雄兔泪腺组织中 AR、AR mRNA、Bax mRNA 及形态学的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(4): 406-411.
- [14] 黄锐升, 林丽敏, 金泰, 等. 干眼症患者泪液 IL-1 β 、TNF- α 、TSLP 水平与 BUT 值、FL 评分的相关性分析 [J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(4): 425-428.

[责任编辑 金玉洁]