

鱼腥草滴眼液联合夫西地酸滴眼液治疗急性细菌性结膜炎的临床研究

谢琦莲, 魏菁, 李琰

河南科技大学第一附属医院 眼科, 河南 洛阳 471003

摘要:目的 探讨鱼腥草滴眼液联合夫西地酸滴眼液治疗急性细菌性结膜炎的临床效果。方法 选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月河南科技大学第一附属医院收治的 160 例急性细菌性结膜炎患者, 随机分成对照组和治疗组, 每组各 80 例。对照组患眼眼睑内滴入夫西地酸滴眼液, 1 滴/次, 2 次/d。在对照组基础上, 治疗组给予鱼腥草滴眼液, 1 滴/次, 6 次/d。两组均连续治疗 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者典型表现缓解时间, Schirmer I 试验 (SIt) 值和泪膜破裂时间 (BUT), 及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18 (IL-18) 和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。结果 治疗后, 治疗组临床有效率为 97.50%, 较对照组的 88.75% 显著提高 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 治疗组灼热感、异物感、结膜分泌物和结膜充血的缓解时间均显著缩短 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 SIt 值显著增加, BUT 显著延长 ($P < 0.05$); 而对照组 SIt 值显著减小, BUT 显著缩短 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 SIt 值和 BUT 均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、IL-18 和 hs-CRP 浓度较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组更低 ($P < 0.05$)。结论 鱼腥草滴眼液联合夫西地酸滴眼液治疗急性细菌性结膜炎的整体疗效确切, 可安全有效, 且迅速地改善患者眼部表现。

关键词: 夫西地酸滴眼液; 鱼腥草滴眼液; 急性细菌性结膜炎; 泪膜破裂时间; 肿瘤坏死因子- α ; 超敏 C 反应蛋白

中图分类号: R988.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)05-1085-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.030

Clinical study on Yuxingcao Eye Drops combined with Fusidic Acid Eye Drops in treatment of acute bacterial conjunctivitis

XIE Qi-lian, WEI Jing, LI Yan

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yuxingcao Eye Drops combined with Fusidic Acid Eye Drops in treatment of acute bacterial conjunctivitis. **Methods** Patients (160 cases) with acute bacterial conjunctivitis in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from January 2019 to December 2020 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 80 cases. Patients in the control group were administered with Fusidic Acid Eye Drops in the affected eye of intraeyelid, 1 drop/time, twice daily. Patients in the treatment group were administered with Yuxingcao Eye Drops on the basis of the control group, 1 drop/time, six times daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the remission time of typical performance, SIt and BUT, the levels of serum TNF- α , IL-18 and hs-CRP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 97.50%, which was significantly higher than that of the control group (88.75%) ($P < 0.05$). Compared with the control group, the relief time of burning sensation, foreign body sensation, conjunctival secretion and conjunctival congestion in the treatment group was significantly shortened ($P < 0.05$). After treatment, SIt value in the treatment group was significantly increased, BUT significantly prolonged ($P < 0.05$). In the control group, SIt value decreased significantly, BUT decreased significantly ($P < 0.05$). After treatment, the SIt value and BUT in the treatment group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TNF- α , IL-18 and hs-CRP in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The overall curative effect of Yuxingcao Eye Drops combined with Fusidic Acid Eye Drops in treatment of acute bacterial conjunctivitis is accurate, and which can safely, effectively and rapidly improve the eye performance of patients.

Key words: Yuxingcao Eye Drops; Fusidic Acid Eye Drops; acute bacterial conjunctivitis; BUT; TNF- α ; hs-CRP

收稿日期: 2021-10-19

作者简介: 谢琦莲, 女, 主治医师, 硕士, 主要从事医院眼科工作。E-mail: fanweiyt@163.com

结膜炎是眼科最常见的疾病之一,按发病原因可分为微生物性和非微生物性,其中前者最为常见,具体包括细菌、病毒和寄生虫等微生物感染;按发病快慢又可分为超急性、急性和慢性结膜炎。急性细菌性结膜炎即由细菌感染引起的一种眼部急性炎症,俗称“红眼病”,多发于春秋季节,具有流行性、传染性强的特点。该病发病急骤,潜伏期为 1~3 d,病程在 2 周左右,症状较重,其临床特点包括起初单眼发病并通过手接触传播波及双眼、患眼结膜充血且有刺激感、黏液性或脓性分泌物等,严重病例可出现球结膜水肿、眼睑浮肿、结膜下出血,甚至伴有发热、不适等全身症状^[1]。目前临床针对本病以眼局部用药治疗为主^[2]。夫西地酸滴眼液属于梭链孢酸类抗生素,具有较为高效的抗菌活性,且与其他抗生素无交叉耐药性,是治疗急性细菌性结膜炎的常用药^[3]。鱼腥草滴眼液为中药制剂,具有清热、解毒、利湿、消炎等功效,适用于眼部干痒、涩痛等症,可作为急性细菌性结膜炎的辅助用药^[4]。因此,本研究对急性细菌性结膜炎采取鱼腥草滴眼液联合夫西地酸滴眼液进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月河南科技大学第一附属医院收治的 160 例急性细菌性结膜炎患者,其中男 87 例,女 73 例;年龄 15~60 岁,平均年龄 (31.3 ± 6.2) 岁;发病至就诊时间 9~68 h,平均时间 (35.8 ± 8.4) h。

纳入标准:(1)满足急性细菌性结膜炎诊断标准^[5];(2)年龄 15~60 岁,性别不限;(3)既往无眼部外伤及手术史;(4)自愿签订知情同意书;(5)发病至就诊时间 ≤ 72 h;(6)无夫西地酸滴眼液和鱼腥草滴眼液使用禁忌证;(7)既往无其他眼部疾病史。

排除标准:(1)过敏体质;(2)近 1 个月内有抗感染等相关治疗史;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)合并精神疾病或其他系统(如心、脑、肝、肾或造血系统等)严重原发性疾病者;(5)超急性或慢性结膜炎;(6)由物理性刺激、免疫性病变或全身状况内因(如甲状腺病、梅毒或水痘等)等其他原因引起的结膜炎;(7)无法耐受 Schirmer I 试验(SIt)等相关检查。

1.2 药物

夫西地酸滴眼液由 LEO Laboratories Ltd.生产,规格 5 g:50 mg (1%)/支,批号 181013、190407、

200816;鱼腥草滴眼液由四川升和药业股份有限公司生产,规格 8 mL/瓶,批号 20180810、20190608、20200712。

1.3 分组及治疗方法

采用随机数字表法将 160 例患者分成对照组和治疗组,每组各 80 例。其中对照组男 46 例,女 34 例;年龄 16~60 岁,平均年龄 (31.7 ± 6.0) 岁;发病至就诊时间 12~68 h,平均 (36.6 ± 8.7) h。治疗组男 41 例,女 39 例;年龄 15~57 岁,平均 (30.5 ± 6.8) 岁;发病至就诊时间 9~65 h,平均 (34.7 ± 7.9) h。两组患者性别、年龄、发病至就诊时间等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患眼眼睑内滴入夫西地酸滴眼液,1 滴/次,2 次/d。在对照组基础上,治疗组给予鱼腥草滴眼液,1 滴/次,6 次/d。两组均连续治疗 7 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

临床痊愈:结膜充血消退,无分泌物,灼热感和异物感消失。显效:结膜充血基本消退,仅晨起时有异物感和分泌物,且较轻微/少。有效:结膜充血减轻,分泌物减少,灼热感和异物感减轻。无效:症状未改善,或伴随其他并发症。

总有效率 = (临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 典型表现缓解时间 统计两组眼部典型表现(灼热感、异物感、结膜分泌物和结膜充血)的缓解时间。

1.5.2 Schirmer I 试验(SIt) 在无表面麻醉状态下,将美国博士伦公司产的 Whatman 型滤纸(5 mm × 35 mm)首端于折线标记处反折并放入下睑缘外眦部结膜囊内约 1/3 处,闭眼 5 min 后取出滤纸条,将取出后的滤纸条再静置 2 min 后测量其浸湿长度。

1.5.3 泪膜破裂时间(BUT)检测 用玻璃棒蘸取 1 滴质量分数为 1%的荧光素钠滴入受试者结膜囊内,嘱受试者瞬目数次,记录末次瞬目后睁眼至角膜出现第 1 个黑斑(即破裂斑)的用时,取 3 次测量的平均值。

1.5.4 血清指标 治疗前后采集每位受检者肘静脉血 5 mL,低温离心后取上清液, -20 °C 冻存备用。选用深圳迈瑞公司产的 MR-96A 型酶标仪及酶联免疫法(试剂盒均购自上海研生实业)测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18 (IL-18)水平,运用深圳锦瑞电子公司产的 PA50 型特定蛋白分析

仪及其配套试剂盒（散射比浊法）检测血清超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）水平，操作均按说明书进行。

1.6 不良反应

对患者的不良反应（如眼部瘙痒、短暂性刺激等）进行记录。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件处理数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 t 检验，计数资料以百分比表示，行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组临床有效率为 97.50%，较对照组的 88.75% 显著升高（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组典型表现缓解时间比较

治疗后，治疗组灼热感、异物感、结膜分泌物和结膜充血的缓解时间均短于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组泪液分泌相关指标比较

治疗后，治疗组 SIt 值显著增加，BUT 显著延长（ $P < 0.05$ ）；而对照组 SIt 值显著减小，BUT 显著缩短（ $P < 0.05$ ）。治疗后，治疗组 SIt 值和 BUT 均显著优于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血清 TNF- α 、IL-18 和 hs-CRP 水平比较

治疗后，两组血清 TNF- α 、IL-18 和 hs-CRP 水平显著下降（ $P < 0.05$ ）；且治疗后，治疗组 TNF- α 、IL-18 和 hs-CRP 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	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	80	25	25	21	9	88.75
治疗	80	30	29	19	2	97.50*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组典型表现缓解时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on remission time of typical performance between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	灼热感缓解时间/d	异物感缓解时间/d	结膜分泌物缓解时间/d	结膜充血缓解时间/d
对照	80	3.52 $\pm$ 0.91	3.85 $\pm$ 1.14	4.33 $\pm$ 1.21	4.84 $\pm$ 1.32
治疗	80	2.84 $\pm$ 0.73*	3.07 $\pm$ 0.80*	3.51 $\pm$ 0.86*	3.93 $\pm$ 0.96*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组泪液分泌相关指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on related indexes of tear secretion between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	SIt/[mm(5 min) ⁻¹]		BUT/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	80	7.08 $\pm$ 1.73	6.02 $\pm$ 1.31*	6.54 $\pm$ 1.17	5.52 $\pm$ 0.86*
治疗	80	7.30 $\pm$ 1.56	8.53 $\pm$ 2.05*▲	6.21 $\pm$ 1.42	8.04 $\pm$ 1.81*▲

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 4 两组血清 TNF- α 、IL-18 和 hs-CRP 水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 4 Comparison on levels of serum TNF- α , IL-18 and hs-CRP between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-18/(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(ng·L ⁻¹)
对照	80	治疗前	90.81 $\pm$ 22.45	69.70 $\pm$ 12.94	3.81 $\pm$ 1.24
		治疗后	48.98 $\pm$ 13.23*	40.35 $\pm$ 10.53*	2.42 $\pm$ 0.73*
治疗	80	治疗前	88.83 $\pm$ 24.39	67.88 $\pm$ 14.58	3.79 $\pm$ 1.04
		治疗后	39.96 $\pm$ 10.12*▲	30.21 $\pm$ 8.22*▲	1.11 $\pm$ 0.34*▲

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

2.5 两组不良反应比较

对照组发生眼部瘙痒、眼部短暂性刺激感各 2 例；治疗组出现眼部瘙痒 1 例，眼部短暂性刺激感、眼部不适各 2 例。治疗组和对照组不良反应率对比（6.3% vs 5.0%）差异无统计学意义。

3 讨论

急性细菌性结膜炎主要由表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌等感染所致，其中表皮葡萄球菌是近 10 年来构成比最高的致病菌种^[7]。该病可散发感染，也可流行于工厂、学校等集体生活场所，给患者日常生活带来不便，其虽具有一定自限性，但若不及时治疗则易并发角膜炎而损伤视力，甚至发展为慢性结膜炎，不仅治疗更为棘手，还可能造成永久性损害。目前急性细菌性结膜炎治疗原则为去除病因和抗感染，局部选用抗生素滴眼是治疗的首选，但多次或长期局部应用抗生素易引发细菌耐药性，影响治疗效果^[8]。夫西地酸滴眼液为抗生素类眼药水，其对表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌等革兰阳性菌及多种革兰阴性菌具有高度抗菌活性，本品主要通过阻断延伸因子 G（EF-G）与三磷酸鸟苷（GTP）和核糖体的结合，使病原菌蛋白合成过程因能量供应中止而受到抑制，故而发挥广谱而强效的抗菌作用；由于夫西地酸的结构式与一般抗生素有异，临床使用过程中尚未发现其与其他抗生素的一般交叉耐药性^[9]。此外，2 次/d 的给药剂量即可保证充分的浓度，减少了频繁点药带来的不便及细菌耐药性的发生。

在中医学中，急性细菌性结膜炎属“暴风客热”等范畴，多因素体内热阳盛外加复感风热之邪，内外合邪，风热相搏，上冲于眼所致，治宜“扶正解毒、清热泻火”。鱼腥草滴眼液是由中药材鲜鱼腥草制成的中药滴眼液，被誉为中药中的“广谱抗生素”，具有清热解毒、排脓消肿、明目等功效^[10]，正契中风热邪毒上攻所致的急性细菌性结膜炎之中医病机要点。研究显示，鱼腥草滴眼液对金黄色葡萄球菌、卡他球菌、流感嗜血杆菌等结膜炎常见病原菌均有明显抑制作用；此外，本品还能抑制炎症时毛细血管通透性增强，减轻结膜炎引起的充血、水肿，并可减少分泌物形成^[11]。同时，作为纯中药制剂，鱼腥草滴眼液还具有不良反应少、价格低廉、使用简便等优点。谢小青^[12]研究发现，细菌性结膜炎采取鱼腥草滴眼液治疗的效果确切，有助于缩短治疗时间。本研究中，治疗组采取鱼腥草滴眼液联合夫西

地酸滴眼液治疗后，总有效率达 97.50%，较单用夫西地酸滴眼液的对照组的 88.75% 显著提高，且治疗组在缩短患者典型表现的缓解时间上优势亦更为突出，另外，并未明显增加不良反应的发生风险。

眼表上皮细胞分泌的黏蛋白参与泪膜的组成，而急性细菌性结膜炎发病时，细菌及其产生的毒素、炎性因子等毒性物质可损害结膜上皮细胞，从而影响黏蛋白分泌，进而可导致结膜副泪腺和杯状细胞等功能受损，降低泪膜的稳定性，而泪膜稳定性的降低又可引起患眼酸胀不适、干涩、异物感等干眼症状，即使在治疗恢复过程中患者仍会伴有干眼症状的眼表改变^[13]。本研究结果发现，治疗组在治疗后 SIt 值显著增加、BUT 显著延长，而对照组治疗后 SIt 值却显著减小、BUT 则显著缩短。分析其原因可能为：对照组单用的夫西地酸滴眼液属于抗生素，其主要药物成分及含有的防腐剂对角膜上皮细胞均有一定的毒性作用，影响了泪膜水化蛋白对眼表上皮的黏附功能，并使上皮细胞的渗透性发生改变，从而会破坏患者的泪液分泌功能和泪膜稳定性。而鱼腥草滴眼液系由草本植物制成，毒性低，其本身对眼表上皮细胞无明显损害。文献显示，鱼腥草滴眼液可能通过调节潜在作用靶点相关蛋白的表达，调控与细胞凋亡、炎症反应等相关的通路等机制，起到抗炎及抑制细胞凋亡的作用，从而使角膜上皮损伤得到抑制，促进干眼的恢复^[14]。因此，鱼腥草滴眼液能有效改善急性细菌性结膜炎患者泪液分泌相关指标，减轻干眼症状，有利于病情恢复。

急性细菌性结膜炎的发生发展与炎症反应密切相关，且结膜感染会伴随一定的全身炎症反应。TNF- α 是具有重要生物活性的致炎因子，在急性细菌性结膜炎的病理状态下，由于病原菌的侵袭感染，导致体内单核-巨噬细胞被过度激活，使得 TNF- α 等炎症因子大量产生，从而引发或加重局部炎症反应，乃至全身过度炎症反应^[15]。IL-18 亦属于炎性细胞因子，当细菌等病原体侵入人体后，诱导单核-巨噬细胞活化，并大量释放 IL-18 等促炎因子；此外急性结膜炎时，体内细胞免疫网络被破坏，细胞免疫功能处于抑制状态，可导致体内 IL-18 过量表达，促使急性结膜炎患者体内炎症反应持续加重^[16]。hs-CRP 是急性炎症时期最敏感的标志物，一方面可通过刺激单核细胞分泌 TNF- α 、IL-1 等炎性因子，介导内皮细胞黏附分子和单核细胞趋化蛋白-1 等炎症介质释放，发挥致炎作用；另一方面，还能通过诱

导中性粒细胞和单核细胞等免疫炎症细胞浸润与聚集、介导内皮功能紊乱等途径,参与急性结膜炎患者的机体炎性损伤^[17]。本研究中,治疗组治疗后血清 TNF- α 、IL-18 及 hs-CRP 水平均显著低于对照组,说明鱼腥草滴眼液的使用能进一步抑制急性细菌性结膜炎患者体内的炎症反应。

综上所述,鱼腥草滴眼液联合夫西地酸滴眼液对急性细菌性结膜炎患者具有确切的临床疗效,可安全有效且迅速地减轻患者眼部表现,促进泪液分泌,改善泪膜稳定性,抑制机体炎症反应,值得临床推广使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨玲. 细菌性结膜炎的诊断和治疗 [J]. 中外健康文摘, 2011, 8(9): 155-156.
- [2] 李林. 细菌性结膜炎的常用药物治疗方案 [J]. 中国社区医师, 2010, 26(6): 11.
- [3] 朱红燕, 唐志刚. 夫西地酸的抗菌药理与临床应用 [J]. 交通医学, 2007, 21(2): 211-212.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1191.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南(眼科学分册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 39-40.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 姜洋, 李莹, 龙琴, 等. 急性细菌性结膜炎最新病原学分析 [J]. 眼科新进展, 2016, 36(3): 281-282, 287.
- [8] 陈惠娟. 急性细菌性结膜炎的防治 [J]. 护士进修杂志, 2000, 15(5): 401.
- [9] Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 1999, 12(Suppl 2): S23-S34.
- [10] 陈婧, 方建国, 吴方建, 等. 鱼腥草抗炎药理作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 284-289.
- [11] 王江, 胡露. 鱼腥草滴眼液 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(4): 302.
- [12] 谢小青. 加替沙星滴眼液与鱼腥草滴眼液治疗细菌性结膜炎的效果对比 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(34): 109-110.
- [13] 朱晓谦, 刘海凤, 宋建. 急性细菌性结膜炎治疗前后的眼表改变 [J]. 眼科新进展, 2011, 31(9): 851-853.
- [14] 农璐琪, 刘自强, 韩梦雨, 等. 基于网络药理学的鱼腥草滴眼液治疗干眼作用机制探讨 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(2): 303-310.
- [15] 张玮, 刘蓉, 王林农. 急性结膜炎患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 测定的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(3): 168-169.
- [16] 舒建. 慢性肾炎患者治疗前后血清 IL-2、IL-10、IL-18 检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(5): 533-534.
- [17] 熊杰, 刘忠伦. 急性结膜炎患者治疗前后血清 hs-CRP、IL-6 和 β -防御素-3 检测的临床意义 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(20): 3000-3001.

[责任编辑 金玉洁]