

重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶联合地夸磷索钠滴眼液治疗白内障术后干眼症的临床研究

代丽华, 张洪丽, 孔德玲

沧州市眼科医院, 河北 沧州 061000

摘要: **目的** 探讨重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶联合地夸磷索钠滴眼液治疗白内障术后干眼症的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 7 月—2023 年 7 月沧州市眼科医院收治的 60 例白内障术后干眼症患者, 随机分为对照组 (30 例) 和治疗组 (30 例)。对照组患者眼部滴注地夸磷索钠滴眼液, 1~2 滴/次, 4 次/d。在对照组基础上, 治疗组涂抹重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶, 2 次/d。两组患者治疗 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者缓解症状时间, 眼表荧光素染色 (FL) 和眼表疾病指数 (OSDI) 评分, 及血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、丙二醇 (MDA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率为 96.67%, 明显高于对照组 (73.33%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状好转时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 FL、OSDI 评分比治疗前明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者下降更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 IL-1 β 、TNF- α 和 MDA 水平明显降低, 而 SOD 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清因子水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶与地夸磷索钠滴眼液协同治疗, 可有效恢复临床症状, 改善眼部炎症反应状态。

关键词: 重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶; 地夸磷索钠滴眼液; 白内障术后干眼症; 眼表荧光素染色评分; 眼表疾病指数评分; 丙二醇; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R988.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)04-1013-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.035

Curative study on Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye-Gel combined with Diquafosol Sodium Eye Drops in treatment of dry eye after cataract surgery

DAI Lihua, ZHANG Hongli, KONG Deling

Cangzhou Eye Hospital, Cangzhou 061000, China

Abstract: Objective To explore the clinical curative effect of Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye-Gel combined with Diquafosol Sodium Eye Drops in treatment of dry eye after cataract surgery. **Methods** Patients (60 cases) with dry eye after cataract surgery in Cangzhou Eye Hospital from July 2022 to July 2023 were randomly divided into control (30 cases) and treatment (30 cases) group. Patients in the control group were administered with Diquafosol Sodium Eye Drops, 1 — 2 drops/time, four times daily. Patients in the treatment group were administered with Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye-Gel on the basis of the control group, twice daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, the scores FL and OSDI, and the levels of serum IL-1 β , TNF- α , MDA and SOD in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 96.67%, which was significantly higher than that of the control group (73.33%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of FL and OSDI in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-1 β , TNF- α and MDA in two groups decreased significantly, while the level of SOD was significantly increased ($P < 0.05$), and the level of serum factors in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye-Gel and Diquafosol Sodium Eye

收稿日期: 2023-10-19

基金项目: 河北省卫生健康委医学科学研究课题计划项目 (20200343)

作者简介: 代丽华, 女, 研究方向为眼科。E-mail: 17761530087@189.com

Drops can effectively restore clinical symptoms and improve the state of ocular inflammatory reaction.

Key words: Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye-Gel; Diquafosol Sodium Eye Drops; dry eye syndrome after cataract surgery; FL score; OSDI score; MDA; SOD

白内障属于较常见的致盲性眼病之一,该病的发病率随着老龄化加剧,有不断增加趋势^[1]。手术治疗其相关的症状包括干涩、眼红、流泪等,在对这类患者进行治疗时,多以手术治疗为主,被广泛运用于白内障的治疗之中^[2]。另有研究证实,许多患者手术后会出现眼部干涩、异物感相关的并发症,尽管白内障手术在技术方面不断提高,但仍然有许多患者在白内障术后出现干眼症状,并导致该症状进一步加重^[3]。干眼症是慢性的眼表病变,表现为泪膜不稳定、眼表损害等,其致病因素以泪液的异常为主,并伴随着组织受损和神经系统功能的变化,极易引发视功能障碍损伤,给患者的身心和生活质量带来严重影响^[4]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶具有修复、再生、调节的能力,能修复角膜上皮损伤,提高泪膜稳定性,减轻炎症反应^[5]。地夸磷索钠滴眼液可减少眼局部炎症因子含量,促使泪液渗透压降低,并能减弱眼上皮细胞凋亡^[6]。为此,本研究探讨采用重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶与地夸磷索钠滴眼液治疗白内障术后干眼症的临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2022年7月—2023年7月沧州市眼科医院收治的60例白内障术后干眼症患者为研究对象,其中男性21例,女性39例;年龄40~71岁,平均年龄 (57.11 ± 11.28) 岁;病程2周~6.5个月,平均病程 (3.35 ± 0.81) 年;病变部位:左眼23例,右眼37例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合《中国眼科手术后感染性眼内炎诊疗专家共识(2022年)》^[7]诊断标准;(2)在白内障术后出现眼部干涩、异物感,泪分泌试验小于5 mm 确诊;(3)患者同意签订知情书。

排除标准:(1)合并严重心、肝、肾严重疾病者;(2)对本研究药物或其中成份过敏者;(3)3个月内有眼部手术史者;(4)患有免疫性疾病者;(5)佩戴角膜接触镜及精神性疾病者。

1.3 药物

地夸磷索钠滴眼液由华北制药股份有限公司生产,

规格3 mL:30 mg,产品批号202203015、202306009。重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶由珠海亿胜生物制药有限公司生产,规格21 000 IU:5 g,产品批号202206022、202305017。

1.4 分组及治疗方法

数字随机法将患者分为对照组(30例)和治疗组(30例),其中对照组男性10例,女性20例;年龄40~68岁,平均年龄 (57.34 ± 10.76) 岁;病程2周~5.9个月,平均病程 (3.04 ± 0.74) 个月;病变部位:左眼12例,右眼18例。治疗组男性11例,女性19例;年龄43~71岁,平均年龄 (57.29 ± 12.40) 岁;病程3周~6.5个月,平均病程 (3.19 ± 0.62) 个月;病变部位:左眼11例,右眼19例。两组性别、年龄、病程、病变部位等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组眼部滴注地夸磷索钠滴眼液,1~2滴/次,4次/d。在对照组基础上,治疗组涂抹重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶,涂于眼部上患处,2次/d;两组用药7 d观察治疗情况。

1.5 疗效评估标准^[8]

显效:患者症状(眼干涩、刺痛感、眼痒等)基本消失。有效:眼干、痛、痒等症状及体征有所好转。无效:临床症状未见改变,并趋向加重状态。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状好转时间 药物治疗期间,分析临床出现的眼干涩感、视疲劳、刺痛感、眼痒等症状好转时间。

1.6.1 FL评分测定 治疗前后,评价白内障患者术后干眼症,采用眼表荧光素染色评分(FL)^[9]评估,其中角膜上皮无着色为0~3分;角膜上皮散布着色4~7分;有着色聚状点呈片状在角膜上皮8~10分。评分值数越高表示术后干眼症越严重。

1.6.2 OSDI评分 所有患者治疗前后通过问卷进行测评,采用眼表疾病指数评分(OSDI)^[9]评估,其内容有环境、视功能、症状共3个维度(包括12小项)展开评价,评分值数0~100分,分值数越高表示干眼症越严重。

1.6.3 血清因子 在清晨空腹状态下,抽取患者静

脉血 5 mL，试管运送，离心 10 min，在-50 ℃冷存储；采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1 β （IL-1 β ）、丙二醇（MDA）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、超氧化物歧化酶（SOD）水平，严格按试剂盒说明操作。

1.7 不良反应

药物治疗过程中，记录分析比较患者出现的眼干涩感、视疲劳、刺痛感、眼痒等不良反应症状。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对所得数据进行统计分析，计量资料均使用 $\bar{x} \pm s$ 表示，若符合正态分布满足方差齐性，采用两样本 t 检验或重复测量的方差分析；计数资料用例或百分比表示，采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组患者总有效率为 96.67%，明显高于对照组（73.33%， $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组临床症状好转时间比较

治疗后，治疗组出现的眼干涩感、视疲劳、刺痛感、眼痒等症状恢复时间均明显快于对照组（ $P <$

0.05），见表 2。

2.3 两组 FL 和 OSDI 评分比较

治疗后，两组患者 FL、OSDI 评分比治疗前明显下降（ $P < 0.05$ ），且与对照组比较，治疗组患者 FL、OSDI 评分明显低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后，两组患者血清 IL-1 β 、TNF- α 和 MDA 水平明显降低，而 SOD 水平明显升高（ $P < 0.05$ ）；且治疗后，治疗组 IL-1 β 、TNF- α 、MDA 和 SOD 水平明显好于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间，对照组出现厌食 1 例，恶心 2 例，呕吐 1 例，局部皮疹 1 例，不良反应发生率为 16.67%；治疗组食 1 例，恶心 1 例，呕吐 0 例，局部皮疹 1 例，不良反应发生率为 10.00%；两组比较差异无统计学意义，见表 5。

3 讨论

白内障病与局部营养障碍及免疫能力有关，其发生多与机体代谢异常有关，造成晶状体的蛋白质变性而使晶状体浑浊^[10]。近年来，随着工作生活环

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	30	9	13	8	73.33
治疗	30	20	9	1	96.67*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状恢复时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

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

组别	n/例	眼干涩感恢复时间/d	视疲劳恢复时间/d	刺痛感恢复时间/d	眼痒恢复时间/d
对照	30	5.43 $\pm$ 0.75	5.25 $\pm$ 0.64	3.77 $\pm$ 0.69	4.28 $\pm$ 0.61
治疗	30	4.91 $\pm$ 0.68*	3.99 $\pm$ 0.82*	2.81 $\pm$ 0.77*	3.56 $\pm$ 0.45*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组患者 FL 和 OSDI 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on FL and OSDI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FL 评分		OSDI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	8.29 $\pm$ 2.28	6.08 $\pm$ 1.42*	48.56 $\pm$ 10.36	22.43 $\pm$ 6.18*
治疗	30	8.37 $\pm$ 2.15	4.12 $\pm$ 0.20*▲	48.47 $\pm$ 9.50	19.71 $\pm$ 4.33*▲

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 IL-1 β 、TNF- α 、MDA 和 SOD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the levels of IL-1 β , TNF- α , MDA and SOD between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	MDA/(U·L ⁻¹)	SOD/(mmol·L ⁻¹)
对照	30	治疗前	23.51 $\pm$ 2.68	288.39 $\pm$ 30.46	8.65 $\pm$ 1.27	0.10 $\pm$ 0.02
		治疗后	15.37 $\pm$ 3.54*	205.43 $\pm$ 24.02*	6.80 $\pm$ 1.24*	0.15 $\pm$ 0.05*
治疗	30	治疗前	23.50 $\pm$ 2.75	288.46 $\pm$ 30.15	8.74 $\pm$ 1.31	0.11 $\pm$ 0.03
		治疗后	10.54 $\pm$ 5.79* Δ	127.57 $\pm$ 19.39* Δ	3.18 $\pm$ 0.79* Δ	0.19 $\pm$ 0.08* Δ

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

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

表 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	厌食/例	恶心/例	呕吐/例	局部皮疹/例	发生率/%
对照	30	1	2	1	1	16.67
治疗	30	1	1	0	1	10.00

境、生活习惯、长时间注视视频终端等影响,导致的干眼越来越多^[1]。临床采用手术治疗,导致眼部氧化应激与泪沟炎症均处于较高水平,但因手术操作可引起角膜机械损伤、泪腺分泌功能降低、角膜反射降低,术后出现眼部干涩感^[2]。干眼有炎症、细胞凋亡、神经调节异常等多种机制参与,由局部、全身疾病等原因引起的,造成泪膜稳态失衡的不适症状的疾病^[3]。另有研究证实,角膜损伤后,炎症细胞聚集眼表并产生大量的炎症因子,其中 IL-1 β 、TNF- α 等因子,加重眼部创伤及炎症反应^[4]。同时炎症是干眼发病机制中重要环节,干眼导致眼表损伤诱发免疫应答,产生炎症的级联反应^[5],进一步损伤眼表并形成炎症的恶性循环。此外,炎症还可以引起眼表的神经生物改变,造成疼痛、感觉障碍等,若不及时治疗,会加重上皮损害,严重影响患者的视力和正常生活^[6]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶能有增强角膜的修复,并使角膜上皮细胞形成片状伪足与丝状伪足,从而诱导并促进角膜上皮细胞的迁移与黏附,达到修复上皮损伤的目的^[7]。地夸磷索钠滴眼液是强效免疫抑制剂,可通过抑制眼表炎症反应,促进加大泪液分泌量,并有效增加眼表上皮细胞修复^[8]。

本研究结果显示,治疗后与对照组比较,治疗组眼干涩感、视疲劳、刺痛感、眼痒等症状恢复时间均加快,治疗组 FL、OSDI 评分明显低于对照组。说明重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶与地夸磷索钠滴眼液联合治疗,能加快干眼及刺痛感等症状体征恢复,整体机能得到有效改善。本研究结

果显示,与对照组比较,治疗组治疗后 IL-1 β 、TNF- α 、MDA 水平均明显降低,而 SOD 水平明显升高。说明重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶与地夸磷索钠滴眼液联合治疗,能使角膜上皮损伤修复,加快炎症因子分泌下降,并促使泪液渗透压的改善,从而减轻球结膜血管的炎性扩张,使病情好转。IL-1 β 是一种有效的炎症诱导剂,可刺激眼表多种炎症因子的产生,且结膜上皮细胞的 IL-1 β 表达与病理性角化之间存在显著相关性。TNF- α 是巨噬细胞产生的炎症介质,引起炎症聚集,以致眼表面防御机制受破坏,出现炎症反应加重,与角膜荧光素染色呈正相关^[9]。干眼症的重要发病机制多与氧化应激反应有关,白内障术后患者机体内部氧类活性增加,引起脂质产生过氧化物酶,促使体内的氧自由基快速升高,导致眼表组织细胞损伤。MDA 是机体氧化应激的产物,其水平升高可对眼部细胞及其角膜结构和功能造成严重损伤。SOD 是机体内重要的抗氧化酶,能够消除机体代谢过程中产生的有害物质,其水平可反映机体清除氧自由基的能力^[20]。

综上所述,重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶与地夸磷索钠滴眼液协同治疗,可有效恢复临床症状,改善眼部炎症反应状态,且安全有效,值得借鉴与应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 何守志. 重视防治并发症提高白内障手术质量 [J]. 中华眼科杂志, 2000, 36(5): 325.

- [2] 杨丽萍, 李俊莲, 郭凯. 不同药物治疗白内障术后干眼症的疗效比较 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(2): 298-301.
- [3] 乔翠芳. 白内障术后干眼症的临床分析与药物治疗 [J]. 包头医学, 2015, 39(3): 131.
- [4] 王广博, 逯阳. 白内障术后干眼症误诊的临床分析 [J]. 当代医学, 2009, 15(22): 39.
- [5] 黎绮雯. 杞菊地黄丸联合重组成纤维细胞生长因子凝胶治疗白内障术后干眼症的临床研究 [J]. 中医药导报, 2016, 22(6): 93-95.
- [6] 王杨, 黄钰清, 杨燕宁. 地夸磷索钠滴眼液对中重度干眼患者眼表状况和视觉质量的影响 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2021, 23(5): 329-335.
- [7] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中华医学会眼科学分会白内障及屈光手术学组, 中华医学会眼科学分会眼外伤学组, 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国眼科手术后感染性眼内炎诊疗专家共识(2022年) [J]. 中华眼科杂志, 2022, 58(7): 487-499.
- [8] Steinert RF. 白内障手术学 [M]. 第3版. 刘奕志译. 北京: 人民军医出版社, 2019: 510-518.
- [9] 陈向武, 赵颖熙. 眼表疾病指数量表在干眼中的应用及相关因素分析 [J]. 中国乡村医药, 2016, 23(14): 41-42.
- [10] 李吟薇, 徐国兴. 白内障术后干眼症因素与对策 [J]. 海峡科学, 2017(11): 45-48.
- [11] 赵晶, 刘天枢, 万修华. 白内障术后干眼症的研究新进展 [J]. 中国实用眼科杂志, 2018, 36(4): 267-272.
- [12] 郭沃文, 林沾醒, 陈建丽, 等. 白内障术后干眼症的防治 [J]. 医学信息, 2014, 27(15): 58-59.
- [13] Roh Y R, Lee S M, Han Y K, et al. Changes in clinical manifestations of dry eye syndrome after cataract surgery and the affecting factors [J]. *J Korean Ophthalmol Soc*, 2011, 52(9): 1030.
- [14] 王洪霞, 弥树勇. 白内障术后干眼症的发病机制探讨 [J]. 医药卫生, 2022(9): 37-41.
- [15] 李潇, 邵燕. 双氯芬酸钠联合人工泪液治疗白内障术后干眼症的效果分析 [J]. 系统医学, 2019, 4(16): 39-41.
- [16] 陈琼红. 白内障术后干眼症患者治疗中应用玻璃酸钠滴眼液的效果 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(24): 111-114.
- [17] 李成智, 韦茹倩, 覃水喷. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子联合玻璃酸钠治疗白内障超声乳化术后干眼症的效果分析 [J]. 吉林医学, 2020, 41(10): 2440-2442.
- [18] 钟文慧. 0.05%环孢素滴眼液治疗干眼病对泪液分泌及眼表环境的动态影响 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(24): 23-24.
- [19] 黄祥平, 陈天明. 白内障患者术后泪液 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平变化及其对不良临床事件的预测价值 [J]. 临床医学, 2021, 41(10): 23-26.
- [20] 方丽华, 方臻. 老年性白内障患者血清 SOD 与 MDA 的变化 [J]. 浙江医学, 1999, 21(10): 13-14.

[责任编辑 金玉洁]