

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.07.045

◇药物与临床◇

普拉洛芬联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液 治疗过敏性结膜炎的临床效果观察

戴春燕,于蒙恩,任建强

作者单位:无锡市锡山人民医院眼科,江苏 无锡 214105

通信作者:任建强,副主任医师,研究方向为白内障及眼外伤,E-mail:renjianqiang@msn.com

摘要:目的 观察普拉洛芬联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子(贝复舒)滴眼液治疗过敏性结膜炎的临床疗效及其对于干眼症的预防作用。方法 选取2015年8月至2017年4月无锡市锡山人民医院收治的过敏性结膜炎病人116例,采用随机数字表法分成对照组与观察组,每组各58例。对照组予普拉洛芬滴眼液治疗,观察组予普拉洛芬联合贝复舒滴眼液治疗。连续治疗2周后比较两组症状与体征的变化并评价疗效差异,记录治疗前后泪膜破裂时间(break up time, BUT)、角膜荧光素染色(corneal fluorescent staining, FL)评分。结果 两组病人中对照组治愈19例,显效17例,有效率62.07%;观察组治愈28例,显效19例,有效率81.03%,两组有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组病人治疗后 BUT、FL 评分均较治疗前改善($P < 0.05$)。治疗后观察组 BUT(10.55 ± 1.80)s 高于对照组 BUT(9.62 ± 1.67)s,观察组 FL 评分(0.83 ± 0.68)分显著低于对照组(1.59 ± 0.94)分,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 普拉洛芬联合贝复舒滴眼液治疗过敏性结膜炎具有较好的临床效果且具有预防干眼症的作用。

关键词:普拉洛芬; 贝复舒; 过敏性结膜炎

Clinical observation of pranoprofen combined with recombinant bovine basic fibroblast growth factor eye drops in the treatment of allergic conjunctivitis

DAI Chunyan, YU Meng'en, REN Jianqiang

Author Affiliation: Department of Ophthalmology, Xishan People's Hospital of Wuxi, Wuxi, Jiangsu 214105, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of pranoprofen combined with recombinant bovine basic fibroblast growth factor eye drops in the treatment of allergic conjunctivitis and the preventive effect of dry eye. **Methods** 116 patients with allergic conjunctivitis from August 2015 to April 2017 were randomly divided into two groups: the control group ($n = 58$) treated with pranoprofen eye drop; the observation group ($n = 58$) treated with pranoprofen combined with recombinant bovine basic fibroblast growth factor eye drops. After two weeks of continuous treatment, the symptoms and signs were observed before and after the treatment, respectively. The clinical efficiency was evaluated. Break-up time of tear film (BUT) and corneal fluorescent staining (FL) score before and after the treatment were compared between the 2 groups. **Results** In the control group, 19 cases were cured, 17 cases were markedly effective, the effective rate was 62.07%. In the observation group, 28 cases were cured, 19 cases were markedly effective, the effective rate was 81.03%. There was a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). BUT and the scores of FL after treatment were better than before treatment ($P < 0.05$). BUT (10.55 ± 1.80)s in the observation group were higher than BUT (9.62 ± 1.67)s in the control group after the treatment ($P < 0.05$). And the scores of FL (0.83 ± 0.68) in the observation group were significantly lower than the scores of FL (1.59 ± 0.94) in the control group after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Pranoprofen combined with recombinant bovine basic fibroblast growth factor eye drops treatment, with the moderate clinical efficacy of allergic conjunctivitis, can prevent dry eye.

Key words: Pranoprofen; Recombinant bovine basic fibroblast growth factor; Allergic conjunctivitis

过敏性结膜炎是眼科常见的眼表性疾病,病人往往以眼痒为主诉来院就诊,经积极抗过敏治疗后症状得到改善,但仍有部分病人诉有眼干涩、异物感等。近年来,普拉洛芬滴眼液作为非甾体类抗炎药的代表,因其副作用少、抗炎作用强等优势已广

泛应用于过敏性结膜炎的治疗中。有报道过敏性结膜炎引起角膜上皮损伤与泪膜稳定性改变引起的干眼症相关^[1-2]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子(贝复舒)滴眼液具有修复角膜上皮,延缓泪膜破裂时间实现治疗干眼症的作用^[3]。本研究中,我们

予普拉洛芬联合贝复舒滴眼液治疗过敏性结膜炎以观察其临床疗效及其对于眼症的预防作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2017 年 4 月在无锡市锡山人民医院眼科门诊收治的过敏性结膜炎病人 116 例,其中男性 53 例,女性 63 例,年龄范围为 10~76 岁,平均 41.83 岁,病程 1 周至 3 年。本研究经无锡市锡山人民医院医学伦理委员会批准,病人及家属均知情同意。按照随机数字表法将病人分成对照组与观察组,各 58 例,将两组病人性别、年龄、病程资料进行比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。排除其他类型角结膜炎及眼疾史;排除自身免疫性疾病及妊娠、哺乳者;排除近期眼部手术史者;治疗前 1 周及治疗期间停止相关抗过敏类药物的使用。

表 1 过敏性结膜炎 116 例观察组和对照组一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/例		
		男	女		<1 月	1 月至 1 年	>1 年
对照组	58	25	33	41.26 $\pm$ 17.32	19	24	15
观察组	58	28	30 ^a	42.40 $\pm$ 16.47	18	23	17
$\chi^2(t)[Z]$ 值		0.31		(-0.36)	[-0.36]		
P 值		0.58		0.72	0.72		

注:性别用 χ^2 检验,年龄用 t 检验,病程用 Wilcoxon 秩和检验

1.2 诊断标准^[4] (1)具有眼痒、流泪、畏光等症状,伴有结膜充血、水肿、睑结膜乳头与滤泡等体征;(2)仔细询问病史包括家族及个人过敏史、用药史、可能的过敏原接触史、佩戴角膜接触镜史,发病的时间、地点、季节性、病程长短等;(3)必要时行实验室检查,如结膜刮片细胞学检查。

1.3 治疗方法 对照组病人予普拉洛芬滴眼液(山东海山药业有限公司,规格:5 mL/5 mg,生产批号 H20093827)治疗,1 滴/次,4 次/天;观察组病人在对照组治疗的基础上加用贝复舒滴眼液(珠海亿胜生物制药有限公司,规格:21 000 IU/5 mL,生产批号 S19991022)治疗,1 滴/次,4 次/天,两种眼液至少间隔 5 min,两组均连续治疗 2 周。

1.4 观察指标 所有检查均由同一医生,使用同一裂隙灯显微镜,在同一检查室进行。

1.4.1 临床观察指标^[5] 于用药前、用药后 2 周询问病人病情并对治疗前后眼部症状和体征变化进行评分,以眼痒、结膜充血为主要评分项目。眼痒评分标准:(1)0 分:无眼痒症状;(2)1 分:有轻微眼痒症状;(3)2 分:有明显眼痒症状,常用手揉眼来缓解;(4)3 分:有持续剧烈眼痒症状,病人难以忍受,

影响正常工作生活。结膜充血评分标准:(1)0 分:无结膜充血;(2)1 分:轻度弥散的血管充血;(3)2 分:中度弥散的结膜充血,近穹窿部明显;(4)3 分:重度充血明显,常有结膜下出血。

1.4.2 疗效评价标准^[6] 疗效分无效、有效、显效、治愈 4 类。(1)无效:与用药前相比,复查时症状和体征计分之和不增加。(2)有效:与用药前相比,复查时症状和体征计分之和减少 $<40\%$ 。(3)显效:与用药前相比,复查时症状和体征计分之和减少 $\geq 40\%$ 。(4)治愈:复查时症状、体征均消失(总计分为 0)。有效率 = (治愈例数 + 显效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 泪膜破裂时间(break up time, BUT)测定 于病人球结膜颞下方滴一滴荧光素钠溶液,嘱病人瞬目数次,使荧光素均匀分布于角膜,再睁眼凝视前方不得眨眼,通过裂隙灯钴蓝光观察整个泪膜情况,用秒表记录自最后一次瞬目后睁眼至角膜上出现第一个黑斑的时间,连续测量 3 次取平均值。正常 BUT 为 10~45 s, <10 s 表明泪膜稳定差。

1.4.4 角膜荧光素染色(corneal fluorescent staining, FL)评分 FL 阳性代表角膜上皮缺损。用荧光素试纸置病人下结膜囊,采用裂隙灯钴蓝光观察角膜上皮,将角膜分为四个象限,无着色为 0 分,少量点状着色为 1 分,多量点状着色为 2 分,伴有片状着色为 3 分,每个象限 0~3 分,共 0~12 分。

1.5 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组组间差异进行独立样本 t 检验、组内差异进行配对 t 检验;两组资料率的比较采用 χ^2 检验;两组等级资料的非参数检验应用 Wilcoxon 秩和检验。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人治疗前后眼部症状和体征评分比较 见表 2。结果显示:治疗前两组病人症状与体征评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组症状与体征评分均较治疗前有所下降,且观察组较对照组下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组病人治疗有效率比较 见表 3。结果显示:观察组治愈 28 例,显效 19 例,有效率为 81.03%;对照组治愈 19 例,显效 17 例,有效率为 62.07%,两组病人有效率差异有统计学意义($P<0.05$),观察组明显优于对照组。

2.3 两组病人治疗前后 BUT 测定及 FL 评分比较 见表 4。结果显示:治疗前两组病人 BUT 值及 FL 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组 BUT

表2 过敏性结膜炎 116 例观察组和对照组治疗前后眼部症状和体征评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		症状	体征	症状	体征
对照组	58	2.16 ± 0.70	1.86 ± 0.74	1.02 ± 0.89 ^a	0.78 ± 0.70 ^a
观察组	58	2.17 ± 0.73 ^c	1.88 ± 0.75 ^c	0.67 ± 0.74 ^{bc}	0.48 ± 0.63 ^{bc}
<i>t</i> 值		-0.13	-0.13	11.08 ^a , 13.90 ^b , 2.28 ^c	10.94 ^a , 12.12 ^b , 2.37 ^c
<i>P</i> 值		0.90 ^c	0.90 ^c	<0.001 ^{ab} , 0.03 ^c	<0.001 ^{ab} , 0.02 ^c

注:^{ab}同组治疗前后比较;^c观察组与对照组比较表4 过敏性结膜炎 116 例观察组和对照组治疗前后 BUT 情况与 FL 评分比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	BUT/s		FL 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	8.47 ± 1.71	9.62 ± 1.67 ^a	2.52 ± 1.38	1.59 ± 0.94 ^a
观察组	58	8.52 ± 1.68 ^c	10.55 ± 1.80 ^{bc}	2.48 ± 1.38 ^c	0.83 ± 0.68 ^{bc}
<i>t</i> 值		-0.16	-8.91 ^a , -11.59 ^b , -2.89 ^c	0.14	8.29 ^a , 12.38 ^b , 4.99 ^c
<i>P</i> 值		0.87 ^c	<0.001 ^{abc} , 0.01 ^c	0.89 ^c	<0.001 ^{abc}

注:^{ab}同组治疗前后比较;^c观察组与对照组比较

表3 过敏性结膜炎 116 例观察组和对照组治疗有效率比较/例(%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	有效率
对照组	58	19(32.76)	17(29.31)	15(25.86)	7(12.07)	36(62.07)
观察组	58	28(48.28)	19(32.76)	8(13.79)	3(5.17)	47(81.03) ^a

注:^a与对照组比较, $\chi^2 = 5.12, P = 0.02$

值均较治疗前有所改善,且观察组较对照组改善更明显,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组 FL 评分均较治疗前有所下降,且观察组较对照组下降更明显,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

过敏性结膜炎是结膜对外界致敏原的一种超敏反应,其主要根治方法是脱离过敏原,而在实际治疗过程中却难以办到。临床治疗以眼局部用药为主,主要包括抗组胺药、肥大细胞稳定剂、糖皮质激素等。抗组胺类药物主要作用于组胺 H1 受体,在发作期可有效缓解眼痒及结膜充血,但持续时间较短;肥大细胞稳定剂只能作用于肥大细胞脱颗粒之前,阻止炎性介质继续释放,对已释放介质无阻断作用,在过敏性结膜炎高发季节可作为预防性用药;糖皮质激素长期应用副作用大,需监测眼压,通常在其他药物治疗严重过敏性结膜炎无效时才考虑使用,时间不宜超过 1 周。非甾体类抗炎药在治疗过敏性结膜炎中具有较好的抗炎、抗过敏作用,且无皮质类固醇药物的不良反应^[7],在过敏性结膜炎发作的急性期及间歇期均可使用。有研究报道过敏性结膜炎可因炎性因子的释放致结膜杯状细胞受损,黏液层缺乏,从而使泪膜稳定性下降,与干眼症具有一定的相关性^[2]。干眼症的存在使病人眼表防御机制下降而加重过敏症状^[8]。

机体接触过敏原激活结膜肥大细胞脱颗粒释

放多种介质,如组胺、前列腺素、白三烯,引起结膜血管扩张、血管通透性增高、瘙痒等症状;导致前炎症性分子的释放,如嗜酸性粒细胞趋化因子、血小板活化因子,招募并激活嗜酸性粒细胞游走到病灶部位致组织损伤^[9]。肥大细胞和嗜酸性粒细胞是过敏性结膜炎的主要效应细胞。普拉洛芬滴眼液是非甾体类药物,是一种环氧化酶抑制剂,具有抑制前列腺素合成和嗜酸性粒细胞趋化作用,同时也具有稳定细胞膜的作用,可有效缓解眼痒,减轻眼部充血、水肿等症状^[10]。泪膜破裂时间是评价泪膜稳定性的重要指标。FL 阳性提示角膜上皮细胞层的完整性被破坏。陈小梅等^[11]报道过敏性结膜炎引起的泪膜稳定性改变与角膜上皮损伤严重程度有关,而与泪液分泌的量不一定密切相关。有文献报道贝复舒滴眼液治疗干眼症不是通过直接改变干眼症病人的泪液分泌量而是通过修复角膜上皮,延缓泪膜破裂时间来实现的^[3,11-12],故本研究我们以 BUT、FL 评分作为主要疗效指标。结果显示,单用普拉洛芬滴眼液或联合贝复舒滴眼液治疗后 BUT、FL 评分均较治疗前改善,且观察组较对照组改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),可能炎症细胞消退后有利于泪膜的修复,与以往研究相一致^[13-14],同时说明贝复舒滴眼液具有促进角膜上皮修复,维持泪膜稳定性的作用。本研究以眼痒、结膜充血作为评价治疗过敏性结膜炎有效率的临床观察指标^[15]。研究发现,对照组单用普拉洛芬滴眼液治疗二周后病人眼部症状与体征均有不同程度的改善,治疗有效率达 62.07%;而观察组联合贝复舒滴眼液治疗后,眼部症状与体征改善更为显著,有效率达 81.03%,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。一方面贝复舒滴眼液可能起到稀释