引用本文:温艳美,程浩.玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子滴眼液治疗干眼症的临床效果分析[J].安徽医药,2021,25(6):1229-1232.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.041.**

◇药物与临床◇

玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子滴眼液治疗干眼症的临床效果分析

温艳美[1],程浩[2]

作者单位:[1]广州医科大学附属惠州医院眼科,广东 惠州 516001;

[2]广州医科大学附属第一医院眼科,广东 广州 510030

通信作者:程浩,教授,主任医师,硕士生导师,研究方向为眼科治疗,Email:13826457312@139.com

基金项目:广东省科学技术厅公益研究与能力建设专项资金项目(2014A020212365)

摘要: **目的** 探讨玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子(rhEGF)滴眼液在干眼症病人中的临床效果。**方法** 选取广州医科大学附属惠州医院2018年8月至2019年2月就诊的120例干眼症病例,按随机数字表法分为对照组(n=60,应用0.1%玻璃酸钠滴眼液治疗,4次/天),研究组(n=60,在对照组的基础上加用rhEGF滴眼液治疗,2次/天),均1滴/次,用药6周。比较两组病人治疗效果、肿瘤坏死因子α(TNF-α)和白细胞介素-6(IL-6)水平和泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌长度、眼表疾病指数(OSDI)评分。**结果** 研究组总有效率95.0%(57/60)高于对照组83.3%(50/60)(P<0.05);干预后,研究组病人BUT延长、泪液分泌量增加、OSDI评分降低(P<0.05);研究组干预后,泪液IL-6和TNF-α水平明显低于对照组(P<0.05)。**结论** 玻璃酸钠联合rhEGF滴眼液治疗干眼症临床效果显著。

关键词: 干眼症; 玻璃酸钠; 重组人表皮生长因子滴眼液; 临床效果; 炎性因子

Analysis of the clinical effect of sodium hyaluronate combined with rhEGF eye drops in treating patients with xerophthalmia

WEN Yanmei[1],CHENG Hao[2]

Author Affiliations:[1]*Ophthalmology, Guangzhou Medical University Affiliated Huizhou Hospital, Huizhou, Guangdong* 516001, *China;* [2]*Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong* 510030, *China*

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of sodium hyaluronate combined with recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) eye drops in patients with xerophthalmia.**Methods** A total of 120 xerophthalmia cases from the Huizhou Hospital affiliated to Guangzhou Medical University from August 2018 to February 2019 were selected. According to a random number table, patients were assigned into a control group (n=60, with 0.1% sodium hyaluronate eye drops for treatment , 4 times/day) and the study group (n=60, plus rhEGF eye drops on the basis of the control group, 2 times/day), 1 drop/time, medication for 6 weeks. The treatment effect, levels of TNF-α and IL-6, tear film burst time (BUT), tear secretion length, and ocular surface disease index (OSDI) scores were compared between the two groups of patients.**Results** The total effective rate of the study group was 95.0% (57/60) higher than that of the control group 83.3% (50/60) (P<0.05), after the intervention, patients in the study group had prolonged BUT, increased tear secretion, and decreased OSDI score (P<0.05). After the intervention of the study group, the levels of IL-6 and TNF-α in tears were significantly lower than those of the control group (P<0.05).**Conclusion** Sodium hyaluronate combined with rhEGF eye drops has a significant clinical effect in the treatment of xerophthalmia.

Key words: Xerophthalmia; Sodium hyaluronate; RhEGF eye drops; Clinical effect; Inflammatory cytokines

干眼症是比较常见的一种眼科疾病,该病的临床特点主要表现为泪膜稳定性下降[1-2]。相关研究表明,该病的患病率已经出现了逐年上升的趋势,我国干眼患病率在21%~30%以上。干眼症降低了病人的生活质量,因此应采取有效的方法对病人进行治疗,玻璃酸钠联合rhEGF滴眼液在干眼症病人临床治疗中起到了非常重要的作用,效果显著[3-5]。玻璃酸钠促进泪膜和角膜上皮的稳定结合,因其可以模拟分泌性黏蛋白功能,进而形成有效的泪膜主体结构。重组人表皮生长因子(recombinant human epidermal growth factor, rhEGF)能够有效促进泪膜和角膜上皮结构的增生和分裂[6-7]。两者结合有利

于保持眼表结构和功能的稳定性,提高泪膜质量。本研究主要探讨玻璃酸钠联合rhEGF滴眼液在干眼症病人中的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取广州医科大学附属惠州医院2018年8月至2019年2月就诊的120例干眼症病例,按随机数字表法分为对照组(应用玻璃酸钠治疗,n=60),研究组(在对照组的基础上加用rhEGF滴眼液治疗,n=60)。研究组,女33例,男27例,年龄(62.7±3.2)岁,病程(2.1±1.7)年;对照组,女32例,男28例,年龄(66.3±3.9)岁,病程(2.4±1.5)年。两组一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。本研究征得病人同意,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入标准:①符合干眼症诊断[8-9];②角膜荧光素染色试验阳性;③未使用其他干眼药物或已停药2周以上。排除标准:①依从性不佳或临床数据不完善的病人[10];②严重全身疾病或影响评价的系统性疾病;③对研究的药物有过敏史的病人;④眼睑闭合不全、先天无泪症和无泪腺病人。

1.2 方法 对照组:给予0.1%玻璃酸钠滴眼液(商品名:爱丽,日本参天公司生产,注册证号H20130583,批次2018-516,规格5毫升/支)。1滴/次,4次/天,用药6周[11-13]。研究组:在对照组的基础上给予rhEGF滴眼液(商品名:金因舒,深圳华生元基因工程发展有限公司生产,批号S20040006,批次20180421,规格3毫升/支)治疗。2次/天,1滴/次,持续用药6周[14-15]。

1.3 观察指标 (1)治疗效果。显效:干眼症状全部缓解,角膜荧光素染色阴性;有效:干眼症状部分缓解,角膜荧光素染色阴性或呈点状着染;无效:干眼症状无改善或加重,角膜荧光素染色同前。裂隙灯显微镜检查角膜荧光素染色情况。有效率=(显效+有效)/总例数×100%[16-18]。(2)干预前后泪液分泌长度:在下睑结膜囊内放入泪液分泌试纸,5 min后记录泪液分泌长度。泪膜破裂时间(BUT):下睑结膜囊内置入荧光素染色试纸,经3~4次瞬目眼后观察角膜染色情况。眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)评分:干预前后应用OSDI量表评估病人干眼症状,数值越低,说明病人的症状越轻[19]。(3)干预前后肿瘤坏死因子α(TNF-α)和白细胞介素-6(IL-6)水平:在病人多次瞬目后应用毛细玻璃管采集10 μL泪液,并将其放在-80 ℃下进行保存,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测,用酶标仪测定450 nm处吸收度,通过标准曲线计算样品中TNF-α和IL-6的质量浓度,具体操作根据说明书进行[20-21]。

1.4 统计学方法 应用SPSS 20.0分析数据,以百分率表示计数资料,采用χ^2检验;以$\bar{x}\pm s$表示计量资料,采用t检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 对照组显效33例,有效17例,无效10例,总有效50例(83.3%),研究组显效39例,有效18例,无效3例,总有效57例(95.0%),研究组总有效率高于对照组(χ^2=4.227,P=0.039)。

2.2 两组OSDI评分、泪液分泌长度、BUT比较 干预后,研究组病人OSDI评分降低,泪液分泌长度增加,BUT延长(P<0.05),见表1。

表1 两组干眼症眼表疾病指数(OSDI)评分、泪液分泌长度和泪膜破裂时间(BUT)比较/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	OSDI评分/分		泪液分泌长度/mm		BUT/s	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	60	26.82±5.25	17.53±2.66①	6.42±3.16	8.14±2.85①	6.04±1.82	10.22±2.61①
研究组	60	26.93±5.32	13.41±2.17①	6.51±3.13	9.83±2.05①	6.15±2.33	13.45±3.06①
t值		0.104	9.265	0.193	3.782	0.185	6.207
P值		0.909	<0.001	0.876	<0.001	0.774	<0.001

注:①与干预前比较,P<0.05。

2.3 两组IL-6和TNF-α水平比较 干预后,研究组TNF-α和IL-6水平明显低于对照组(P<0.05),见表2。

表2 两组干眼症白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子α(TNF-α)水平比较/(ng/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF-α		IL-6	
		干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	60	276.52±34.21	251.44±24.6①	1 428.63±98.67	1 364.52±152.86①
研究组	60	271.56±32.81	182.51±20.72①	1 442.64±97.58	1 175.26±134.72①
t值		0.811	16.597	0.782	7.195
P值		0.419	<0.001	0.439	<0.001

注:①与干预前比较,P<0.05。

3 讨论

流泪、干涩、疲劳和异物感等是干眼症病人的主要临床表现,对病人生活和工作造成了严重的影响[22-26]。玻璃酸钠已经被广泛的应用在干眼症的临床治疗中,该药物具有非常强的生物相容性,随着切变力的不断改变,药液黏度也会发生相应的变化,所以眼睑瞬目活动不会受高药液黏度的影响[24-26]。玻璃酸钠不仅在眼部润滑和保湿方面起到

了重要作用,同时能够最大程度地促进角膜上皮细胞间的伸展连接。另有研究表明,玻璃酸钠是一种亲水性极强的药物,在纤连蛋白沉积和释放方面发挥了重要作用,同时能够对角膜上皮细胞增生具有促进作用[25-30]。

EGF能够对细胞的增生和分裂起到一定的促进作用,rhEGF由51个氨基酸组成[31-33],其受体在内皮细胞、平滑肌细胞、表皮细胞和成纤维细胞中都会出现。rhEGF和受体充分结合后,可加快蛋白质、RNA和DNA的合成速度,并能够加快细胞新陈代谢速度[33-35]。另外,rhEGF能够加快角膜上皮干细胞分化和增生,在损伤细胞的修复方面发挥了重要的作用。另外,rhEGF还会刺激角膜基质和纤维细胞增生,对胶原纤维板层排列起到了非常重要的作用[36-38]。

研究结果显示,研究组总有效率高于对照组。该结果充分表明,对病人进行玻璃酸钠联合rhEGF滴眼液治疗,能够改善病人的临床症状,提高病人的治疗效果,提高了病人的生活质量。研究结果显示,玻璃酸钠联合rhEGF滴眼液干预后研究组TNF-α和IL-6水平明显低于对照组($P<0.05$),表明了对病人进行玻璃酸钠联合rhEGF滴眼液治疗,能够有效降低病人TNF-α和IL-6水平,降低眼表炎性因子水平,进而增加泪膜的稳定性,对病人病情恢复起到了较好的促进作用;研究结果同时显示,干预后,研究组病人BUT延长、泪液分泌量增加、OSDI评分降低($P<0.05$)。结果表明,对病人进行玻璃酸钠联合rhEGF滴眼液治疗,能够改善病人的BUT和泪液分泌长度等相关指标,同时降低OSDI评分,改善病人的临床症状。

综上所述,对干眼症病人进行玻璃酸钠联合rhEGF滴眼液治疗,更好地维持了泪膜的稳态,改善了病人的主观症状,治疗效果显著。因此玻璃酸钠联合rhEGF滴眼液治疗干眼疗法应在临床上进一步推广和应用。

参考文献

[1] 薛磊,李新,彭芹,等.玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子滴眼液对老年白内障术后干眼症泪膜的疗效[J].中国老年学杂志,2017,3(9):2268-2269.

[2] ANDOLLO N, SUAREZ-BARRIO C, HERNÁEZ-MOYAR, et al. Use of sodium hyaluronate in combination with a blood derivative in the re-epithelialization of rabbit corneas[J]. Acta Ophthalmologica, 2017, 95(S259):415-417.

[3] 田莉,吴永红.玻璃酸钠滴眼液联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液对干眼症患者症状改善情况的影响研究[J].中国全科医学,2017,4(2):169-171.

[4] OSTARDO E, IMPELLIZZERI D, CERVIGNI M, et al. Adelmidrol + sodium hyaluronate in IC/BPS or conditions associated to chronic urothelial inflammation. A translational study[J]. Pharmacol Res, 2018, 134:16-30.

[5] 陶娜,项奕,张勇.杞菊地黄汤治疗肝肾阴虚型干眼症患者疗效及对泪液分泌的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(2):175-179.

[6] 赵智华,樊芳,马清敏,等.芪明颗粒的应用可改善T2DM患者眼科手术后干眼症[J].基因组学与应用生物学,2018,37(1):80-86.

[7] 谢汶璋,曾亮,陶颖,等.导气针刺法治疗干眼症临床疗效观察[J].中国针灸,2018,38(2):153-157.

[8] 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.

[9] O'NEIL EC, HENDERSON M, MASSARO-GIORDANO M, et al. Advances in dry eye disease treatment[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2019,30(3):166-178.

[10] 肖采尹,许家骏,张南,等.滋阴润燥法治疗阴虚内燥型2型糖尿病干眼症的临床观察[J].中华中医药杂志,2018,33(3):1191-1193.

[11] 张鹏辉.玻璃酸钠与rhEGF滴眼液治疗白内障术后干眼症及对炎症因子水平的影响[J].中国医师杂志,2019,21(11):1738-1740.

[12] 张晓飞,张秀芝.玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子(rhEGF)滴眼液治疗白内障术后干眼症泪膜的效果[J].航空航天医学杂志,2019,30(2):136-138.

[13] BUCHOLD P, SCHWEINS R, DI Z, et al. Structural behaviour of sodium hyaluronate in concentrated oppositely charged surfactant solutions[J]. Soft Matter, 2017, 13(11):2253-2263.

[14] 胡杨,赵鸣,丁洁.rhEGF滴眼液治疗白内障术后干眼症的效果及对泪膜稳定性的影响[J].国际眼科杂志,2019,19(8):1370-1372.

[15] SUN X, DONG J, LI J, et al. Facile preparation of polysaccharide functionalized macroporous adsorption resin for highly selective enrichment of glycopeptides[J]. Journal of Chromatography A, 2017, 1498:72-79.

[16] 赵霞,王英壮,占戈,等.玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子滴眼液治疗白内障术后干眼症的临床效果[J].宁夏医科大学学报,2018,40(5):575-578.

[17] 靳素娟.玻璃酸钠联合rhEGF滴眼液治疗白内障术后干眼症泪膜的临床效果[J].临床医学,2018,38(3):114-115.

[18] LUCA A, MAIER V, MAIER SS, et al. Biomacromolecular-based ionic-covalent hydrogels for cell encapsulation: the atelocollagen oxidized polysaccharides couples[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 169(12):366-375.

[19] QUIÑONES JP, BRÜGGEMANN O, COVAS CP, et al. Self-assembled hyaluronic acid nanoparticles for controlled release of agrochemicals and diosgenin[J]. Carbohydr Polym, 2017, 173:157-169.

[20] 刘嫄,史爱欣.淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)拮抗剂lifitegrast滴眼液的药理作用及临床评价[J].中国新药杂志,2017,26(10):105-109.

[21] MARCUZZO AV, TOFANELLI M, BOSCOLO NATA F, et al. Hyaluronate effect on bacterial biofilm in ENT district infections: a review[J]. APMIS, 2017, 125(9):763-772.

[22] 张慧芹,李颖,冯丽娜,等.重组胸腺素β4在干眼模型中对炎

症反应的调节作用及对眼表修复的影响[J].中华实验眼科杂志,2017,35(2):114-121.
[23] HO MJ, LEE DR, JUNG HJ, et al. Formulation and analgesic effect of sodium hyaluronate and magnesium sulfate combination in rats following intra-articular injection[J]. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2017, 38(5):538-543.
[24] 银哲,银锐,李元彬.不含防腐剂的玻璃酸钠联合氟米龙滴眼液治疗白内障伴干眼的随机单盲对照研究[J].中华实验眼科杂志,2017,35(9):843-845.
[25] 孙声桃,李家臣,吕奇学,等.圆锥角膜术后佩戴绷带型角膜接触镜伴发串珠镰刀菌性角膜炎一例[J].中华眼科杂志,2018,54(12):938-940.
[26] MANTIA ILA, ANDALORO C. Effectiveness of intranasal sodium hyaluronate in mitigating adverse effects of nasal continuous positive airway pressure therapy[J]. Am J Rhinol Allergy, 2017, 31(6):364-369.
[27] 戴兵, 颜超. 不同手术方式治疗青光眼合并白内障临床疗效比较[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(5):467-468.
[28] 马宏杰,郑燕林,庹红霞,等.清润养目口服液联合人工泪液对肝肾阴虚证干眼性视疲劳患者的临床疗效[J].中成药,2018,40(5):1043-1049.
[29] 张海娟,马遥,张俊秀,等.便携式干眼熏蒸仪中药熏蒸对干眼的短期疗效[J].眼科,2018,27(3):178-181.
[30] 陈伽俐,窦晓燕,李林.重组人表皮生长因子联合卡波姆凝胶治疗超声乳化白内障吸除术后干眼症疗效观察[J].新乡医学院学报,2019,36(6):525-528.
[31] 祝霞,孙丽玲.强脉冲光联合重组人表皮生长因子凝胶治疗面部激素依赖性皮炎的疗效观察[J].中国现代医学杂志,2017,27(2):91-93.
[32] MITSUYAMA S, ABE F, KIMURA M, et al. Allergic contact dermatitis caused by -aminocaproic acid in a purified sodium hyaluronate ophthalmic solution[J]. Contact Dermatitis, 2017, 77(3):191-192.
[33] 宋惠欣,吴建峰,毕宏生.表皮生长因子在眼科疾病中的作用[J].眼科新进展,2017,37(5):487-487.
[34] 张圣林,刘春丽,黄跃雁,等.重组人表皮生长因子凝胶联合中药治疗放射性口腔黏膜炎的疗效观察[J].广东医学,2017,38(20):3207-3209.
[35] MARTINELLI F, BALDUCCI AG, KUMAR A, et al. Engineered sodium hyaluronate respirable dry powders for pulmonary drug delivery[J]. Int J Pharm, 2017,517(1/2):286-295.
[36] 张澜,张玉玲,刘鑫.康复新液联合重组人表皮生长因子外用溶液治疗维生素B12缺乏型萎缩性舌炎的临床观察[J].中国药房,2017,28(14):1988-1991.
[37] LIU Y, WU Y, LIN H, et al. Study on an injectable biomedical paste using cross-linked sodium hyaluronate as a carrier of hydroxyapatite particles[J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 195:378-386.
[38] 张圣林,钟大仓,张冠男,等.重组人表皮生长因子凝胶防治放射性口腔黏膜炎的临床疗效观察[J].医学研究生学报,2018,31(1):56-59.

(收稿日期:2019-10-21,修回日期:2019-11-28)

引用本文:王朔,董晓杰,江涛,等.巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症60例疗效观察及安全性评价[J].安徽医药,2021,25(6):1232-1235.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.042.**

◇药物与临床◇

巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症60例疗效观察及安全性评价

王朔,董晓杰,江涛,刘茜,刘托,蒙莉莉

作者单位:武汉市精神卫生中心精神科,湖北 武汉 430012

摘要: 目的 对巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁障碍进行临床疗效观察及安全性评价。**方法** 采取随机对照研究方法,将2019年1—6月武汉市精神卫生中心119例符合DSM-5抑郁障碍诊断标准的病人按随机数字表法分为巴戟组(n=60)和艾司组(n=59),两组病人分别接受巴戟天寡糖胶囊600~1 200 mg/d、艾司西酞普兰10~20 mg/d治疗。进行为期8周的治疗观察。在基线时、治疗4、8周末评定临床疗效总评量表(CGI)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评价临床疗效;评定席汉残疾量表(SDS)评价社会功能状况;评定药物不良反应量表(TESS)评价安全性。**结果** 巴戟组与艾司组的有效率分别为83.33%(50/60)和83.05%(49/59)(P>0.05)。基线时两组HAMD评分差异无统计学意义(P>0.05),治疗4、8周末评分较治疗前差异有统计学意义(P<0.001),同一时点两组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。基线时两组SDS评分比较差异无统计学意义(P>0.05),治疗4、8周末两组SDS评分较治疗前均显著改善(均P<0.001),4、8周末两组间比较差异有统计学意义(均P<0.001)。在安全性方面两组均未发生严重不良事件,巴戟组不良事件发生率25.00%(15/60,95例次)低于艾司组42.37%(25/59,132例次)(P<0.05)。心电图和实验室检查结果异常少见。**结论** 巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁障碍在安全性、有效性方面不劣于艾司西酞普兰,同时药物副反应少,对社会功能恢复起到积极作用。

关键词: 抑郁症; 巴戟天寡糖胶囊; 艾司西酞普兰; 疗效; 不良反应