

卡波姆眼用凝胶联合 rhEGF 治疗糖尿病患者白内障术后干眼症

杨永利, 杨玉洁, 李鹏, 孙秋萍, 李林

作者单位: (830011) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 解放军第474医院全军眼科中心

作者简介: 杨永利, 男, 主治医师, 研究方向: 白内障、角膜病、眼视光学。

通讯作者: 杨玉洁, 女, 毕业于石河子大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 白内障、角膜病、眼视光学. ymm1980jerry@163.com

收稿日期: 2014-05-28 修回日期: 2014-08-05

Clinical study Carbomer eye gel and rhEGF in treating dry eye after cataract surgery in diabetics

Yong-Li Yang, Yu-Jie Yang, Peng Li, Qiu-Ping Sun, Lin Li

Eye Center, No. 474 Hospital of Chinese PLA, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yu-Jie Yang. Eye Center, No. 474 Hospital of Chinese PLA, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ymm1980jerry@163.com

Received: 2014-05-28 Accepted: 2014-08-05

Abstract

• AIM: To investigate the effect of Carbomer eye gel and recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) on dry eye after cataract surgery in diabetics.

• METHODS: A total of 160 patients (160 eyes) with diabetes undergone phacoemulsification with a diagnosis of dry eyes were randomized divided into two groups, treatment group (80 cases, 80 eyes) and control group (80 cases, 80 eyes). In treatment group, the patients were treated by Carbomer eye gel and rhEGF. In control group, the patients were treated by Carbomer eye gel. The subjective dry eye symptoms, tear break-up time (BUT), Schirmer I test (S I t) and cornea fluorescein staining (FL) were observed before treatment, 1, 4wk after treatment.

• RESULTS: There was no significant difference between groups before treatment ($P>0.05$). After treatment at 1, 4wk, the subjective dry eye symptoms and the results of three examination (BUT, S I t and FL) in two groups better than those before treatment ($P<0.01$). And there was significant difference between experimental group and control group ($P<0.05$; $P<0.01$), the results of BUT, S I t and FL were improved in treatment group better than that in control group ($P<0.01$). All patients showed good tolerance to Carbomer eye gel and recombinant human

epidermal growth factor.

• CONCLUSION: Carbomer eye gel can relieve the dry eye symptoms of diabetes after phacoemulsification effectively, and it can be more effective to combine Carbomer eye gel with rhEGF at early stage after phacoemulsification.

• KEYWORDS: diabetes; phacoemulsification; dry eye symptoms; Carbomer eye gel; recombinant human epidermal growth factor

Citation: Yang YL, Yang YJ, Li P, et al. Clinical study Carbomer eye gel and rhEGF in treating dry eye after cataract surgery in diabetics. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(9):1656-1658

摘要

目的: 探讨卡波姆眼用凝胶联合重组人表皮生长因子 (recombinant human epidermal growth factor, rhEGF) 对糖尿病患者白内障术后干眼症的临床疗效。

方法: 选择糖尿病患者白内障超声乳化术后干眼症 160 例 160 眼, 随机分为对照组 80 例 80 眼和试验组 80 例 80 眼。试验组采用卡波姆眼用凝胶联合 rhEGF, 对照组采用卡波姆眼用凝胶单药治疗。在治疗前、治疗后 1, 4wk, 记录患者干眼症状、泪膜破裂时间 (BUT)、泪液分泌试验 (S I t) 及角膜荧光素染色 (FL) 情况并对眼部安全性进行评价。

结果: 治疗前试验组和对照组患者眼部主观症状及泪膜功能检测 (BUT, S I t, FL) 比较均无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗 1wk 和 4wk 后, 两组患者眼部主观症状及泪膜功能检测 (BUT, S I t, FL) 与本组治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.01$); 试验组和对照组比较差异亦有统计学意义 ($P<0.05$; $P<0.01$), 试验组较对照组 BUT 明显延长 ($P<0.01$), S I t 浸湿滤纸长度明显增加 ($P<0.01$)、FL 着色密集度明显减少 ($P<0.01$), 所有观察病例中未发现明显不耐受药物的患者。

结论: 卡波姆眼用凝胶能明显改善糖尿病患者白内障术后干眼症状, 恢复泪膜稳定性, 与 rhEGF 联合治疗的疗效可能优于其单药治疗。

关键词: 糖尿病; 白内障超声乳化; 干眼症; 卡波姆眼用凝胶; 重组人表皮生长因子

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.09.29

引用: 杨永利, 杨玉洁, 李鹏, 等. 卡波姆眼用凝胶联合 rhEGF 治疗糖尿病患者白内障术后干眼症. 国际眼科杂志 2014; 14(9): 1656-1658

0 引言

白内障超声乳化摘除联合人工晶状体植入术是目前治疗白内障、恢复视功能的主流术式。但近年研究发现,

表1 两组患者治疗前各项指标的比较

组别	眼数	干眼症状(分)	BUT(s)	S I t(mm/5min)	FL(分)
对照组	80	1.37±0.58	4.48±0.50	3.79±0.41	5.61±0.61
试验组	80	1.42±0.58	4.45±0.50	3.83±0.38	5.63±0.54
<i>t</i>		-0.55	0.32	-0.60	-0.14
<i>P</i>		0.586	0.753	0.551	0.890

表2 两组患者治疗前后主观症状评分结果比较

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk 后	治疗 4wk 后	<i>F</i>	<i>P</i>
对照组	80	1.37±0.58	1.04±0.44	0.44±0.50	67.81	<0.01
试验组	80	1.42±0.58	0.88±0.38	0.23±0.42	131.71	<0.01
<i>t</i>		-0.55	2.31	2.91		
<i>P</i>		0.586	0.022	0.004		

表3 两组患者治疗前后 BUT 结果比较

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk 后	治疗 4wk 后	<i>F</i>	<i>P</i>
对照组	80	4.48±0.50	6.75±0.68	8.76±0.72	895.37	<0.01
试验组	80	4.45±0.50	8.28±0.89	10.46±0.65	1518.44	<0.01
<i>t</i>		0.32	-12.19	-15.67		
<i>P</i>		0.753	<0.01	<0.01		

部分患者术后出现眼干涩感、异物感、烧灼感和视物模糊等干眼症状,而糖尿病患者尤为明显。因此,应对糖尿病患者白内障术后早期泪膜功能的变化及干眼的发生给予足够的重视及干预,尽可能减少术后主观不适感,促进泪膜功能早期恢复,提高患者视觉质量。本研究采用卡波姆眼用凝胶联合 rhEGF 早期治疗糖尿病患者白内障术后干眼症,观察并分析其主观症状变化及泪膜稳定性情况,以期更好地指导临床治疗。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2013-01/12 白内障超声乳化术后早期诊断为干眼症的 2 型糖尿病患者 160 例 160 眼,其中男 85 例 85 眼,女 75 例 75 眼,年龄 58~83(平均 69.4)岁,所有患者按 WHO 最新诊断标准确诊为 2 型糖尿病,干眼症诊断参照刘祖国等^[1]《干眼的诊断与治疗规范》,同时具备以下 3 种情况可明确诊断:(1)慢性症状(有一项以上阳性):视疲劳、异物感、眼干涩、不适、疼痛、流泪、视物模糊、畏光等;(2)眼表染色:虎红染色评分 ≥ 3 分或荧光素染色(corneal fluorescein staining,FL) ≥ 1 分;(3)泪液功能试验:泪膜破裂时间(break-up time,BUT) $< 5s$,基础泪液分泌试验(Schirmer I test,S I t) $\leq 5mm/5min$ 。排除全身及眼部可能会影响泪液分泌及泪膜稳定性疾病病史患者(包括白内障术前明确诊断为干眼症)。随机法将患者分为试验组 80 例 80 眼和对照组 80 例 80 眼。试验组采用卡波姆眼用凝胶和重组人表皮生长因子滴眼液联合治疗,对照组采用卡波姆眼用凝胶单药治疗。两组间性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 所有手术采用相同手术切口且由同一位经验丰富的医师完成,术后根据病情停用抗炎类眼液。试验组:rhEGF 4 次/d,卡波姆眼用凝胶 4 次/d;对照组:卡波姆眼用凝胶 4 次/d,两组均连续用药 4wk。术后 1,4wk 进行干眼主观症状和泪膜稳定性检查。检查方法:(1)干眼症主观症状评分:0 分,无症状;0.5 分,偶有症状;1 分,间断出现症状;2 分,持续出现症状。(2)BUT:用秒表记录由最后一次眨眼完成后开始至角膜上出现黑斑时间即为眼

膜破裂时间(单位:s)。(3)FL:方法同上,观察患者角膜上皮是否染色。阴性为 0 分,散在点状着色为 1 分,略密集着色为 2 分,密集点状或斑片状着色为 3 分,将角膜分成 4 个均等象限,按象限记分,分数为 0~12 分。(4)S I t:取 5mm \times 35mm 滤纸,轻置于患者下睑结膜囊中、外 1/3 交界处,滤纸另端自然下垂,患者轻轻闭目 5min 后取出滤纸,记录泪液浸湿滤纸长度(单位:mm/5min)。(5)眼部用药安全性评估:观察患者用药后是否出现烧灼感、眼痒、眼刺痛等不适症状。

统计学分析:软件采用 SPAW(SPSS 18.0)。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组均数的比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P<0.05$ 认为有统计学意义,所有统计检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 干眼症状评分 治疗前两组患者眼部主观症状无统计学差异($P=0.586$,表 1)。治疗 1,4wk 后,试验组和对照组与本组治疗前比较均有统计学差异($P<0.01$,表 2);治疗 1wk 和 4wk 后,试验组和对照组比较亦存在统计学差异($P<0.05$; $P<0.01$,表 2)。

2.2 泪膜功能检测情况 治疗前两组患者 BUT,S I t,FL 检测结果比较均无统计学差异($P=0.753,0.551,0.890$,均 >0.05 ,表 1),治疗 1,4wk 后,两组患者 BUT,S I t,FL 与治疗前比较均有显著统计学差异($P<0.01$,表 3~5);试验组较对照组 BUT 明显延长($P<0.01$,表 3),S I t 浸湿滤纸长度明显增加($P<0.01$,表 4)、FL 着色密集度明显减少($P<0.01$,表 5),差异均具有显著统计学意义。

2.3 用药眼部安全性 术后无 1 例患者用药后出现烧灼感、眼痒、眼刺痛等不适症状,无药物不耐受。

3 讨论

泪膜是维持眼表上皮正常结构和功能的基础,泪膜的稳定依赖泪膜脂质层、水液层、黏蛋白层质与量的正常及泪液动力学的正常。当各种原因引起泪膜不稳定和泪液

表4 两组患者治疗前后 S I t 结果比较

($\bar{x} \pm s$, mm/5min)

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk 后	治疗 4wk 后	F	P
对照组	80	3.79±0.41	6.75±0.52	8.61±0.58	1829.12	<0.01
试验组	80	3.83±0.38	8.39±0.58	10.21±0.61	3021.47	<0.01
t		-0.60	-18.79	-16.94		
P		0.551	<0.01	<0.01		

表5 两组患者治疗前后 FL 结果比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk 后	治疗 4wk 后	F	P
对照组	80	5.61±0.61	2.79±0.47	0.88±0.33	1953.74	<0.01
试验组	80	5.63±0.54	1.98±0.50	0.43±0.50	2170.88	<0.01
t		-0.14	10.57	6.73		
P		0.890	<0.01	<0.01		

分泌量异常时可引起眼表的变化,导致干眼。研究认为健康的眼表才能实现良好的视觉效果,白内障超声乳化术后微观眼表损伤是引起干眼的致病因素,导致泪膜稳定性下降,严重影响视觉质量^[2,3]。柯敏等研究证实糖尿病患者白内障超声乳化术后早期即可出现泪膜的异常改变,表现为泪膜稳定性下降且恢复较慢^[4,5]。患者干眼主观症状、BUT、角膜知觉等在术后90d时才接近术前水平,可能原因^[6-9]:(1)糖尿病导致末梢神经麻痹,角膜知觉功能减退,引起瞬目减少,泪液蒸发增加,使脂质层与黏蛋白层的接触加快,BUT缩短。(2)糖尿病可引起角膜上皮细胞增生减少、结膜杯状细胞黏蛋白分泌减少,使眼表上皮组织的完整性破坏,从而降低了泪膜的稳定性。(3)糖尿病患者术后炎症反应较重,角膜切口愈合较慢,局部切口隆起可能会影响泪膜中水化黏蛋白层对眼表面上皮的黏附功能,使泪膜稳定性下降。(4)术后滴眼液中防腐剂及糖皮质激素等对眼表面上皮组织的损害。因此,减少糖尿病患者白内障术后泪膜功能异常需要:(1)严格控制血糖,血糖控制不佳与干眼症的发生呈正相关^[10];(2)术前仔细进行干眼症的筛查,较重的患者暂不宜行白内障手术;(3)手术操作应轻柔,尽量缩短超声乳化时间,减少眼表上皮机械性损伤及眼表组织炎症反应;(4)术中合理使用表面麻醉药物,术后常规给予不含防腐剂的人工泪液,缓解干眼症状,使术后泪膜尽早恢复正常。

目前干眼症仍以人工泪液替代治疗为主,而传统人工泪液往往缺乏天然泪液中的脂质成分而疗效不佳。脂质层在维持泪膜稳定性方面起重要作用。脂质主要是由睑板腺分泌并通过眨眼均匀分布于眼表,造成脂质层异常最主要的原因是睑板腺功能障碍(meiboman gland dysfunction, MGD),其中糖尿病患者发病率极高。卡波姆眼用凝胶是一种水脂质凝胶,含有卡波姆、中链甘油三酯、水等成分,它特有的脂质成分为其他人工泪液所不具备,其结构与天然泪膜完全相同,可更好的模拟生理泪液。其另一特性触变性使眨眼产生的机械撞击作用促进凝胶中的水分大量均衡释放,并快速弥散于眼球表面,对泪液分泌有促进作用,可维持2~4h,增加泪膜稳定性可达6h且易于耐受。邓志宏等^[11]研究表明卡波姆眼用凝胶可以明显改善白内障术后干眼患者的眼部症状和试验室指标,药物耐受性好。

EGF广泛存在于人体多种组织与体液中,其中泪液和房水中均含有EGFR,EGF是维持角膜上皮完整性的必

要因素,在角膜损伤修复过程中EGF其与角膜上皮细胞表面的EGFR结合,形成EGFR复合体,促进细胞的有丝分裂,使细胞数量增加。rhEGF衍生物对人角膜上皮干细胞的增生有促进作用,也能刺激角膜基质或纤维细胞增生,使修复的细胞在形态和排列上趋于正常,缩短修复愈合的时间。研究证实rhEGF可促进白内障超声乳化术后眼表损伤的修复,完整的眼表上皮结构有利于泪膜稳定性的恢复,对白内障术后干眼症具有一定临床疗效。

本研究显示两组患者治疗前干眼主观症状评分、BUT、S I t、FL无显著性差异($P>0.05$),治疗1,4wk后两组干眼症状、BUT、S I t、FL较治疗前明显改善,试验组干眼症状明显优于对照组,与对照组相比试验组BUT明显延长,S I t浸湿滤纸长度明显增加、FL着色密集度明显减少。通过本项回顾性研究结果,我们认为糖尿病患者白内障术后早期联合使用卡波姆眼用凝胶和rhEGF对术后泪膜稳定性的恢复起到促进作用,能有效提高白内障患者术后的视觉质量及舒适度,且两种药物分别具有模拟生理泪液和促进角膜上皮愈合的作用,在治疗干眼的过程中可能具有协同作用,建议临床上联合用药。

参考文献

- 刘祖国,程娟.干眼的诊断与治疗规范.眼科研究2008;26(3):161-164
- Oh T, Jung Y, Chang D, et al. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(2):113-118
- Movahedan A, Djallilian AR. Cataract surgery in the face of ocular surface disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(1):68-72
- 江利红,张清华,应坚.合并糖尿病的白内障患者超声乳化术后泪膜改变.中国眼耳鼻喉科杂志2010;10(2):90-91
- 柯敏,张分队.2型糖尿病患者白内障超声乳化吸出术后泪膜的变化.眼科新进展2008;28(4):282-284
- Goebels. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;4(1):19-21
- 李海燕,庞国祥.眼表黏蛋白的研究进展.国外医学眼科学分册2004;28(3):150-151
- Xu KP, Li Y, Ljubimov AV, et al. High glucose suppresses epidermal growth factor receptor/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway and attenuates corneal epithelial wound healing. *Diabetes* 2009;58(5):1077-1085
- 朱妹,贾卉.糖尿病角膜上皮和泪膜改变的研究进展.眼科新进展2007;4(27):318-320
- Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, et al. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):498-503
- 邓志宏,赵少贞,张未娟,等.立宝舒卡波姆眼用凝胶治疗干眼的临床观察.国际眼科杂志2009;9(8):1540-1542