

# 短期应用普拉洛芬滴眼液治疗老年干眼症的疗效及安全性

李玉婵, 刘 兵

作者单位: (643000) 中国四川省自贡市第四人民医院眼科  
作者简介: 李玉婵, 毕业于川北医学院, 本科, 主治医师。  
通讯作者: 李玉婵. bbbbxcv@163.com  
收稿日期: 2017-12-28 修回日期: 2018-05-08

## Efficacy and safety of short-term application of pranopfen eye drops for senile patients with dry eyes

Yu-Chan Li, Bing Liu

Department of Ophthalmology, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan Province, China

**Correspondence to:** Yu-Chan Li. Department of Ophthalmology, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan Province, China. bbbbxcv@163.com

Received: 2017-12-28 Accepted: 2018-05-08

### Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy and safety of short-term application of pranopfen eye drops in the treatment of dry eyes in senile patients.

• **METHODS:** Totally 100 elderly patients with dry eyes treated in our hospital from June 2016 to May 2017 were randomly divided into 2 groups. All cases were bilateral onset, and the right eyes were marked as the observation eyes. The 50 eyes in the observation group were treated with 1g/L pranopfen eye drops combined with 1g/L sodium hyaluronate eye drops, while 50 in the control group were treated with 1g/L sodium hyaluronate eye drops. The results of Schirmer I, ocular surface disease index (OSDI), break-up time (BUT), ocular surface staining (OSS), human leukocyte antigen-DR (HLA-DR) and CD11b in conjunctival epithelial cells before and at 2wk after treatment, and adverse reactions in 2 groups were observed.

• **RESULTS:** Before treatment, results of Schirmer I, OSDI, BUT, OSS, HLA-DR and CD11b in the two groups were similar, there were no statistically significant differences ( $P>0.05$ ). After treatment, OSDI, OSS, HLA-DR, CD11b significantly decreased, BUT significantly increased in both groups, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, OSDI, OSS and HLA-DR in the observation group were significantly lower than those in the control group, BUT in the observation

group was significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.01$ ). The expression of HLA-DR was positively correlated with OSDI and OSS, and negatively correlated with BUT, and the correlations were statistically significant ( $P<0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Short term application of pranopfen eye drops can effectively enhance the efficacy in treating elderly patients with dry eyes, release clinical symptoms, and the therapeutic mechanism may be related to the inhibitory effect on HLA-DR.

• **KEYWORDS:** pranopfen eye drops; sodium hyaluronate eye drops; senile; dry eyes

**Citation:** Li YC, Liu B. Efficacy and safety of short-term application of pranopfen eye drops for senile patients with dry eyes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(6):1097-1100

### 摘要

**目的:** 探讨短期应用普拉洛芬滴眼液治疗老年干眼症的疗效及安全性。

**方法:** 将 2016-06/2017-05 于我院接受治疗的 100 例老年干眼症患者随机均分为两组, 每组各 50 例, 均双侧发病, 取右眼为观察眼。观察组 50 眼应用 1g/L 普拉洛芬滴眼液联合 1g/L 玻璃酸钠滴眼液治疗; 对照组 50 眼应用 1g/L 玻璃酸钠滴眼液治疗。分别于用药前、用药 2wk 时, 进行泪液分泌试验 I (Schirmer I), 检测眼表疾病指数 (OSDI)、泪膜破裂时间 (BUT)、眼表染色 (OSS) 评分、球结膜上皮细胞中人类白细胞 DR 抗原 (HLA-DR)、CD11b 表达水平, 同时观察不良反应与并发症情况。

**结果:** 两组治疗前 Schirmer I 实验结果、OSDI、BUT、OSS、HLA-DR 及 CD11b 表达均接近, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 经治疗后 OSDI、OSS、CD11b 均明显下降, BUT 均明显上升, 组内差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ); 治疗后观察组 OSDI、OSS、HLA-DR 明显低于对照组, BUT 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。HLA-DR 表达与 OSDI、OSS 呈正相关, 与 BUT 呈负相关。两组均未见明显不良反应及并发症。

**结论:** 短期应用普拉洛芬能够有效提升老年干眼症疗效, 改善患者临床症状, 且普拉洛芬治疗机制可能与其对 HLA-DR 的抑制作用有关。

**关键词:** 普拉洛芬; 玻璃酸钠; 老年人; 干眼症  
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.27

引用:李玉婵,刘兵. 短期应用普拉洛芬滴眼液治疗老年干眼症的疗效及安全性. 国际眼科杂志 2018;18(6):1097-1100

## 0 引言

干眼症主要引发患眼不适、视觉障碍和泪膜不稳定,严重时可能继发感染导致角膜溃疡穿孔、失明<sup>[1]</sup>。目前认为免疫炎症反应参与了其发展过程<sup>[2]</sup>,且有报道指出应用糖皮质激素、环孢素 A 等免疫抑制剂能够辅助治疗干眼症<sup>[3-4]</sup>,但糖皮质激素可能导致晶状体混浊、诱发白内障<sup>[5]</sup>,环孢素 A 对眼表有一定刺激,且可能损伤肝、肾功能<sup>[6]</sup>。普拉洛芬为非甾体抗炎药,亦具备一定的抗免疫炎症作用,本研究纳入 100 例干眼症患者,拟采用对照研究方案,评估普拉洛芬对于干眼症的疗效及安全性,并观察其对患者结膜上皮细胞免疫炎症相关标志物的影响,有助于明确该药物对于干眼症治疗的作用机制,报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 纳入 2016-06/2017-05 于我院接受治疗的 100 例 200 眼干眼症患者为对象,开展前瞻性随机对照研究,本研究已获得院伦理委员会批准。纳入标准:年龄  $\geq 60$  岁;参考中华医学会相关标准<sup>[7]</sup>,确诊为干眼症;双侧发病;对本研究知情且签署同意书。排除标准:全身免疫系统疾病;纳入研究前 1wk 内应用糖皮质激素、非甾体抗炎药及免疫抑制剂;试验期间需应用其它眼部药物或需配戴角膜接触镜者;6mo 内行眼部手术者;眼表感染性炎症者。采用随机数字表法将患者均分为两组。观察组 50 例 100 眼,男 23 例 46 眼,女 27 例 54 眼;年龄 60~78(平均 68.42 $\pm$ 6.54)岁;病程 27d~13mo,平均 5.14 $\pm$ 0.82mo;泪液蒸发过强型 11 例 22 眼,泪液分泌不足型 8 例 16 眼,混合型 31 例 62 眼。对照组 50 例 100 眼,男 20 例 40 眼,女 30 例 60 眼;年龄 60~75(平均 67.34 $\pm$ 5.82)岁;病程 22d~12mo,平均 5.37 $\pm$ 0.71mo;泪液蒸发过强型 10 例 20 眼,泪液分泌不足型 9 例 18 眼,混合型 31 例 62 眼。两组性别、年龄、病程、干眼类型对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 所有患者双眼均接受相同方案治疗,本研究仅取右眼为观察眼。用药方案:观察组应用 1g/L 普拉洛芬滴眼液(国药准字 H20093827)和 1g/L 玻璃酸钠滴眼液(国药准字 H20103633)联合滴眼,对照组仅应用 1g/L 玻璃酸钠滴眼液(同上)滴眼,两组均每日 4 次,每次 1 滴。分别于用药前、用药 2wk 时测评各指标。

**1.2.2 观察指标** (1)干眼症改善情况。综合评价患者眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)<sup>[8]</sup>、泪膜破裂时间(break-up time, BUT)、眼表染色评分(ocular surface staining, OSS)、泪液分泌试验 I(Schirmer I)结果。其中 OSDI 共 12 项,得分范围 0~100 分,得分越高提示症状越严重;OSS 计分方法<sup>[9]</sup>见表 1,其中鼻侧和颞侧结膜得分范围均 1~3 分,双侧得分最高 6 分,角膜染色着染点评分 1~3 分,另有 3 项,存在一项则加 1 分,角膜染色得分最高 6 分,单眼 OSS 评分最高 12 分。(2)免疫炎症反应情况。参考郭建军等<sup>[10]</sup>报道方法,采用结膜印迹细胞学方法获取球结膜上皮细胞,采用流式细胞分析法检

表 1 OSS 计分方法

分值	鼻侧和颞侧结膜(丽丝胺绿)	角膜染色(荧光素钠)
1 分	10~30 个染色点	1~5 个染色点
2 分	31~100 个染色点	6~30 个染色点
3 分	>100 个染色点	>30 个染色点
+1 分		角膜卷丝
+1 分		瞳孔区染色
+1 分		染色点融合

测人类白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)、CD11b 表达水平,主要试剂包括鼠抗人 HLA-DR 抗原和鼠抗人 CD11b 抗体,均由美国 Biolegend 提供。(3)安全性指标。观察治疗期间并发症和不良反应情况。

统计学分析:采用 SPSS19.0 处理数据,计量资料按  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验,相关性分析采用 Pearson 积差相关分析方法, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组干眼症改善效果对比** 治疗前两组 OSDI、BUT、Schirmer I 试验结果、OSS 评分对比,组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );经治疗 2wk 后,两组 OSDI、OSS 均明显下降,BUT 均明显升高,组内差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 2wk 后,观察组 OSDI、OSS 评分明显低于对照组,BUT 明显高于对照组,组间差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

**2.2 两组免疫炎症反应程度变化情况** 治疗前两组球结膜上皮细胞中 HLA-DR、CD11b 表达水平对比,组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );经治疗 2wk 后,两组 CD11b 表达水平均明显下降,观察组 HLA-DR 表达水平明显下降,组内差异有统计学意义( $P<0.01$ );治疗后观察组 HLA-DR 表达水平明显低于对照组,组间差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 3。

**2.3 HLA-DR 与 OSDI、OSS、BUT 相关性分析** 纳入 100 例患者治疗前后共 200 组数据,经 Pearson 相关性分析,球结膜上皮细胞中 HLA-DR 表达水平与患者 OSDI、OSS 均呈明显正相关( $r=0.745, P<0.01; r=0.737, P<0.01$ ),与 BUT 呈明显负相关( $r=-0.717, P<0.01$ ),线性拟合图见图 1。

**2.4 不良反应及并发症发生情况** 两组治疗期间均未见明显不良反应及并发症。

## 3 讨论

干眼症为任何原因所致泪液质和量及动力学的异常,从而导致泪膜不稳定和(或)眼表面的异常,并伴有眼部不适症状的一类疾病,其病因可能包括环境因素、个人因素等。人工泪液是治疗干眼的重要方案,但单纯补充人工泪液可能难以有效改善患者临床症状,本研究对照组所应用的玻璃酸钠滴眼液即为常见人工泪液,应用该药物治疗 2wk 后,对照组 OSDI、OSS 评分虽有一定下降,BUT 虽有一定提升,但改善效果仍明显不及观察组,与梁冬梅等<sup>[11]</sup>报道结果相符,提示单纯人工泪液治疗疗效可能仍需提升。这可能是因为除眼表水分不足外,干眼症尚存在其他病理生理改变需要针对性处理。

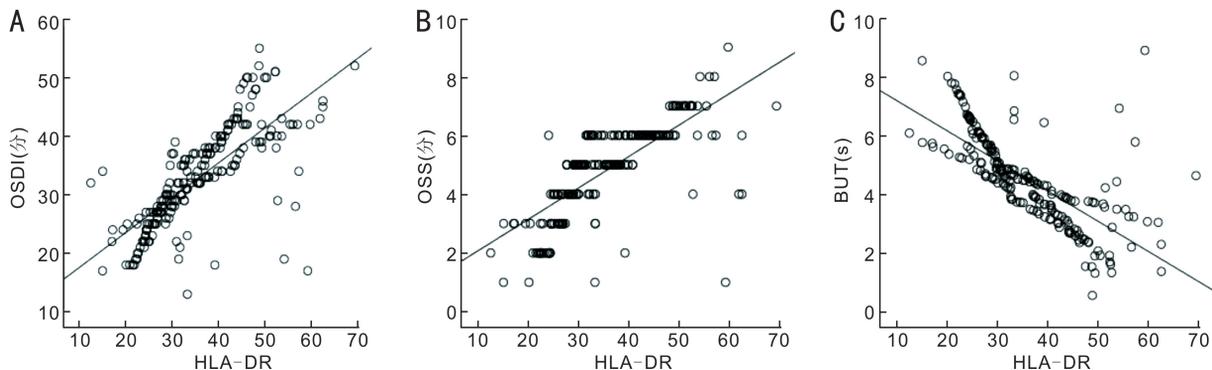


图1 HLA-DR与OSDI、OSS、BUT线性相关拟合曲线 A:HLA-DR与OSDI;B:HLA-DR与OSS;C:HLA-DR与BUT。

表2 两组干眼症改善效果对比

组别	眼数	OSDI(分)		t	P	BUT(s)		t	P	OSS(分)		t	P	Schirmer I (mm/5min)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	50	36.14±8.17	26.04±6.32	4.639	<0.01	3.82±1.17	5.92±1.15	-7.730	<0.01	5.62±0.85	3.12±1.05	14.129	<0.01	3.74±0.82	3.68±1.12	0.375	0.709
对照组	50	36.82±8.37	33.52±6.24	2.462	0.017	3.95±1.04	4.38±0.85	-2.449	0.018	5.66±0.74	4.86±1.15	3.326	0.002	3.58±1.15	3.65±1.04	-1.124	0.266
t		0.411	5.955			0.587	7.615			0.251	7.901			0.801	0.139		
P		0.682	<0.01			0.558	<0.01			0.802	<0.01			0.425	0.890		

注:观察组:普拉洛芬滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组:仅玻璃酸钠滴眼液治疗。

表3 两组免疫炎症反应程度变化情况

组别	眼数	HLA-DR		t	P	CD11b		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	50	38.34±7.15	27.14±5.33	9.869	<0.01	7.82±1.42	6.68±1.37	3.425	0.001
对照组	50	38.83±11.42	38.17±12.42	0.807	0.424	7.58±1.15	6.85±1.17	3.423	0.001
t		0.257	5.771			0.929	0.667		
P		0.798	<0.01			0.355	0.506		

注:观察组:普拉洛芬滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗;对照组:仅玻璃酸钠滴眼液治疗。

近期研究指出,干眼症患者往往伴泪液分泌及排出系统功能不全,这可能进一步影响泪膜成分,导致泪液渗透压增加,泪膜稳定性及其对眼表的保护作用受损,上述变化可能导致眼表炎症<sup>[12]</sup>。部分患者临床表现出眼干燥感、灼热感、发红、畏光等症状,即与眼表炎症有关<sup>[13]</sup>。故治疗期间引入抗炎药物,可能有助于提升干眼症疗效,本研究观察组联合应用普拉洛芬,疗效更为确切,这与刘雅琴等<sup>[14]</sup>报道结果相符。普拉洛芬为丙酸类非甾体抗炎药,主要通过抑制环氧酶,阻断花生四烯酸合成前列腺素,从而发挥抗炎作用<sup>[15]</sup>。本研究观察组经2wk治疗后,OSDI、OSS评分下降效果及BUT增加效果均优于对照组,说明其能够更有效地改善患者临床症状,但两组Schirmer I试验结果均未发生明显变化,则提示普拉洛芬及人工泪液治疗方案均不会影响患者泪液分泌量,与陈景尧等<sup>[16]</sup>报道结论相符。

本研究进一步分析了两种治疗方案对球结膜上皮细胞中免疫炎症因子HLA-DR和CD11b的影响,结果显示两种治疗方案均能够有效抑制CD11b的表达,但仅观察组HLA-DR表达下降,与Chen等<sup>[17]</sup>报道结果相符,提示普拉洛芬可能具备抑制HLA-DR表达的作用,这可能是普拉洛芬对干眼症的治疗机制之一。本研究直接观察球结膜上皮细胞HLA-DR与患者OSDI、OSS及BUT的相关性,证实HLA-DR表达与OSDI、OSS评分呈明显正相关,与BUT呈明显负相关,这说明HLA-DR表达水平与干眼

症严重程度直接相关,与Epstein等<sup>[18]</sup>报道结果相符。由此,本研究提示抑制HLA-DR表达可能是治疗干眼症的靶点之一,普拉洛芬则有这方面的作用。本研究两组均未观察到不良反应和并发症,则提示普拉洛芬具有可靠的安全性,但根据既往研究,此类药物仍存在刺激性、过敏及角膜上皮病变等问题,在实际应用中可能仍需密切关注患者用药期间主诉<sup>[19]</sup>。

总之,本研究提示在常规干眼治疗方案的基础上,短期应用普拉洛芬能够有效提升老年干眼症疗效,改善患者临床症状,且普拉洛芬治疗机制可能与其对HLA-DR的抑制作用有关。

参考文献

- Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(5):71-81
- 宿梦苍,郝晓琳,张仲臣. 干眼症眼表损害炎症机制. *国际眼科杂志* 2015;15(5):821-824
- 刘淑英,李志清,陈露霞,等. 糖皮质激素联合人工泪液治疗单纯疱疹病毒性角膜炎恢复期干眼症的效果. *眼科* 2013;22(2):101-104
- 杨燕宁,朱伽月,宋秀胜,等. 环孢素A临床应用的研究进展. *国际眼科杂志* 2017;17(3):463-466
- 邓宗勇,李平华. 糖皮质激素性白内障发病机制的研究进展. *医学综述* 2013;19(17):3155-3157
- 张楠,卢弘. 环孢素A在非感染性葡萄膜炎治疗中的应用. *眼科新进展* 2017;37(3):293-297
- 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). *中华眼科杂志* 2013;49(1):73-75

8 林晨,杨敏敏,郑虔.眼表疾病指数量表中文版的研制和性能评价.眼科新进展 2013;33(1):38-40  
9 张顺华,卞爱玲,赵岩,等.角膜结膜染色评分新方法在原发性干燥综合征的应用.中华临床免疫和变态反应杂志 2013;7(2):134-138  
10 郭建军,陈则云,田学武,等.干眼症结膜印迹细胞学检查的临床研究.海南医学 2014;25(14):2072-2074  
11 梁冬梅,王强,李国良,等.人工泪液凝胶联合双氯芬酸钠滴眼液治疗干眼症观察.中国实用眼科杂志 2013;31(11):1445-1447  
12 谭莲,谢汉平.T细胞介导的炎症反应机制在干眼病中的研究现状.国际眼科杂志 2013;13(3):485-488  
13 张明昌,边芳.重视干眼的炎症反应研究及防治.中华眼科杂志 2013;49(1):6-7  
14 刘雅琴,李晶,具尔提·阿不都卡地尔,等.普拉洛芬联合玻璃酸

钠治疗干眼的临床疗效观察.新疆医科大学学报 2016;39(4):456-459  
15 刘明,陈珺.普拉洛芬滴眼液不同用药时间对干眼症疗效的影响.眼科新进展 2016;36(10):946-948  
16 陈景尧,谢立信,刘祖国,等.普拉洛芬治疗轻中度干眼的多中心随机对照临床试验.中华实验眼科杂志 2015;33(9):834-839  
17 Chen J,Dong F,Chen W,et al. Clinical efficacy of 0.1% pranoprofen in treatment of dry eye patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 2014;127(13):2407-2412  
18 Epstein SP,Gadaria-Rathod N,Wei Y,et al. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease. *Exp Eye Res* 2013;111(6):95-104  
19 孙旭光.非甾体抗炎药在眼科的临床应用.眼科 2013;22(3):147-148

## 2017年中国科技论文统计结果发布会简报

科技论文是科技产出的重要指标之一,是我国学术地位不断提高、国际影响力不断扩大,科学技术总体水平不断进步的最好见证。“中国科技论文统计与分析”项目是国家科技统计的常规工作之一,由国家科学技术部中国科学技术信息研究所承担,每年以发布会形式向社会公布中国科技论文统计结果。“2017年中国科技论文统计结果发布会”于10月31日在北京国际会议中心隆重举行。会议期间,中国科学技术信息研究所科学计量与评价研究中心主任潘云涛、中国科学技术信息研究所科学计量与评价研究中心副主任马峥等对我国2017年科技论文发表状况和趋势进行了详细介绍,并对我国在专利产出、科技期刊、学术图书出版等领域情况的统计分析结果进行了报告。据统计,截止2017年10月,我国国际论文被引用次数位列世界第2位;热点论文数量占世界四分之一,高被引论文数量持续保持世界第3位;材料科学领域论文被引用次数位居世界首位,另有八个学科领域排名世界第2位;发表在各学科最具影响力国际期刊上的论文数量连续第七年排在世界第2位;国际科技论文数量连续第八年排在世界第2位;我国国际合著论文占比超过四分之一,参与国际大科学产出论文继续增加。中国科技期刊影响力在不断提升,进入本学科前列的中国科技期刊数量也在持续增加。

《国际眼科杂志》作为综合性眼科专业学术期刊,据2017版中国科技期刊引证报告(扩刊版)统计数据,期刊总被引频次为5471,在同类期刊中名列第一;扩展影响因子1.270,在全国眼科期刊中名列第三。据2017年版中国科技期刊引证报告(核心版)统计数据,本刊核心总被引频次为2455,在同类期刊中名列第一;核心影响因子0.574,在全国眼科期刊中名列第六,核心版综合评价总分50.10,在10种眼科学核心期刊中名列第三,海外论文比连续多年居全国眼科期刊之首。目前本刊已成为我国眼科界对外交流的重要窗口,并已成为海内外知名的国际性眼科专业学术期刊之一。值此,我们衷心感谢本刊编委和审稿专家及广大作者和读者对本刊宝贵指导和大力支持。

编辑整理:李璐 宋思媛

相关内容链接网址:<http://conference.istic.ac.cn/cstpcd2017/newsrelease.html>