

不同浓度 ZKY001 滴眼液治疗原发性翼状胬肉切除术后角膜上皮缺损的疗效

高华¹, 祝磊², 徐建江³, 陶黎明⁴, 董燕玲⁵, 陈陆霞⁶, 晋秀明⁷, 李贵刚⁸, 吴护平⁹, 赵平¹⁰, 陈蔚¹¹, 李小羿¹², 史伟云¹

引用: 高华, 祝磊, 徐建江, 等. 不同浓度 ZKY001 滴眼液治疗原发性翼状胬肉切除术后角膜上皮缺损的疗效. 国际眼科杂志, 2024, 24(12): 1888-1894.

基金项目: 广州市南沙区科技计划项目资助 (No.2021ZD005); 国家自然科学基金资助项目 (No.82271058); 山东省重点研发计划 (重大科技创新工程) 项目 (No.2022CXGC010505)

作者单位: ¹(250021) 中国山东省济南市, 山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属眼科医院 山东省眼科医院 山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地 山东第一医科大学眼科学院; ²(450000) 中国河南省郑州市, 河南省人民医院 河南省立眼科医院; ³(200031) 中国上海市, 复旦大学附属耳鼻喉科医院 国家卫生健康委员会/中国医学科学院近视眼重点实验室; ⁴(230601) 中国安徽省合肥市, 安徽医科大学第二附属医院眼科; ⁵(266071) 中国山东省青岛市, 山东第一医科大学附属青岛眼科医院; ⁶(300020) 中国天津市, 天津市眼科医院 南开大学附属眼科医院 天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室; ⁷(310009) 中国浙江省杭州市, 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心 浙江大学眼科医院; ⁸(430030) 中国湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科; ⁹(361001) 中国福建省厦门市, 厦门大学附属厦门眼科中心; ¹⁰(110003) 中国辽宁省沈阳市, 沈阳爱尔眼视光医院; ¹¹(315000) 中国浙江省宁波市眼科医院 温州医科大学宁波市眼科医院; ¹²(510060) 中国广东省广州市, 兆科(广州)眼科药物有限公司

作者简介: 高华, 博士, 主任医师, 教授, 副院长, 研究方向: 角膜病和角膜手术屈光专业。

通讯作者: 史伟云, 博士, 主任医师, 教授, 院长, 研究方向: 角膜病及眼表疾病、白内障、青光眼. wyshi@sdfmu.edu.cn

收稿日期: 2024-02-22 修回日期: 2024-10-23

摘要

目的: 探究不同浓度 ZKY001 滴眼液治疗原发性翼状胬肉切除术后角膜上皮缺损的有效性和安全性。

方法: 本研究为多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究。选取 2022-03-15/11-14 全国 12 家三甲医院原发性翼状胬肉术后患者, 采用区组随机化的方法按照 1:1:1 比例将患者 178 例 178 眼随机分为三组: 安慰剂组 (给予 ZKY001 模拟滴眼液治疗) 60 例 60 眼, 0.002% ZKY001 滴眼液组 59 例 59 眼, 0.004% ZKY001 滴眼液组 59 例 59 眼。各组患者接受研究药物每次 1 滴, 每天 4 次, 使用 4 d。观察各组患者在不同时间点的角膜上皮缺损面积较基线改善百分比, 角膜上皮缺损区首次完全愈合时间, 角膜上皮缺损首次愈合人数, 眼部不适 (眼痛、异物感、畏光、流泪) 等视觉模拟量表评分变化。

结果: 三组患者角膜上皮缺损首次愈合时间、在不同的随访点三组角膜上皮缺损面积较基线改善百分比、首次愈合

人数百分比均无差异 (均 $P > 0.05$)。但从数值上看, 0.002% ZKY001 组 (67.87 ± 21.688 h)、0.004% ZKY001 组 (61.48 ± 22.091 h) 角膜上皮缺损首次愈合时间较安慰剂组短 (68.85 ± 20.851 h)。在 D1 上午, 0.004% ZKY001 滴眼液组的角膜缺损面积较基线改善的百分比与安慰剂组的数值差值达到最大, 且在后续的随访点保持着数值差值的优势。试验组在不同随访点的角膜上皮缺损区首次愈合人数较安慰剂组多。眼部不适改善方面: 试验组较安慰剂组的 VAS 评分总分值降低多, 以异物感评分、疼痛感评分降低为主, 在 D3 时 0.004% ZKY001 滴眼液组对异物感的改善明显优于其他两组 ($P < 0.017$)。安全性方面: 总体不良事件发生率低 (9.0%), 且三组间相似。

结论: 原发性翼状胬肉术后使用 ZKY001 滴眼液可改善角膜上皮缺损修复, 改善术后因角膜上皮缺损引起的不适症状且安全性良好。

关键词: 翼状胬肉切除术; ZKY001 滴眼液; 角膜上皮的缺损修复; 缓解不适; 有效性和安全性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.12.05

Efficacy of different concentrations of ZKY001 eyedrops in the treatment of corneal epithelial defect after primary pterygium excision

Gao Hua¹, Zhu Lei², Xu Jianjiang³, Tao Liming⁴, Dong Yanling⁵, Chen Luxia⁶, Jin Xiuming⁷, Li Guigang⁸, Wu Huping⁹, Zhao Ping¹⁰, Chen Wei¹¹, Li Xiaoyi¹², Shi Weiyun¹

Foundation items: Science and Technology Plan Project in Nansha District of Guangzhou (No.2021ZD005); National Natural Science Foundation of China (No. 82271058); Key Research and Development Plan Project (Major Scientific and Technological Innovation Project) of Shandong Province (No.2022CXGC010505)

¹Eye Institute of Shandong First Medical University; Eye Hospital of Shandong First Medical University; Shandong Eye Hospital; State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology; School of Ophthalmology, Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China; ²Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ³Eye & ENT Hospital of Fudan University; NHC/Chinese Academy of Medical Sciences Key Laboratory of Myopia, Shanghai 200031, China; ⁴Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China; ⁵Qingdao Eye Hospital of

Shandong First Medical University, Qingdao 266071, Shandong Province, China; ⁶Tianjin Eye Hospital; Nankai University Affiliated Eye Hospital; Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University; Tianjin Eye Institute; Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China; ⁷Eye Center, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine; Zhejiang University Eye Hospital, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China; ⁸Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China; ⁹Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China; ¹⁰Shenyang Aier Eye Hospital, Shenyang 110003, Liaoning Province, China; ¹¹Ningbo Eye Hospital; Wenzhou Medical University Ningbo Eye Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China; ¹²Zhaoke (Guangzhou) Ophthalmology Pharmaceutical Ltd., Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

Correspondence to: Shi Weiyun. Eye Institute of Shandong First Medical University; Eye Hospital of Shandong First Medical University; Shandong Eye Hospital; State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology; School of Ophthalmology, Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China; wys@sdmu.edu.cn

Received:2024-02-22 Accepted:2024-10-23

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy and safety of ZKY001 eye drops with different concentrations in the treatment of corneal epithelial defects (CED) after primary pterygium excision.

• **METHODS:** This was a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II clinical trial. From March 15, 2022 to November 14, 2022, patients with primary pterygium who had undergone surgery were recruited from 12 tertiary hospitals across China. Using block randomization, 178 patients (178 eyes) were randomly assigned to 3 groups in a 1:1:1 ratio: 0.002% ZKY001 group ($n=59$), 0.004% ZKY001 group ($n=59$), and placebo group ($n=60$, receiving ZKY001 sham eye drops). Subjects in each group received 1 drop of the study drug 4 times per day for 4 d. The percentage of CED area recovery from baseline, the first complete healing time of CED area, the number of first complete healing cases of CED, and changes in visual analogue scale (VAS) scores for eye discomfort including eye pain, foreign body sensation, tearing and photophobia were observed.

• **RESULTS:** In terms of improvement in CED, there were no statistically significant differences among the three groups including the first healing time of CED, the percentage improvement in CED area compared to baseline, and the percentage of first healing cases at different follow-up visits (all $P>0.05$). Numerically, the first healing time of CED was shorter in the test groups compared to the placebo group (67.87±21.688 h for the 0.002% ZKY001 group, 61.48±22.091 h for the 0.004% ZKY001 group, and 68.85±20.851 h for the placebo group). On D1 morning, the percentage improvement in CED area compared to baseline was maximally different from the

placebo group, and the numerical difference advantage was maintained at subsequent follow-up visits. The number of first healing cases in the CED area at different follow-up visits was higher in the test groups than the placebo group. In terms of improvement in ocular discomfort, the total VAS scores were lower in the test groups compared to the placebo group, mainly due to reductions in foreign body sensation and pain scores. At D3, the 0.004% ZKY001 group showed statistically significant improvement in foreign body sensation ($P<0.017$). In terms of safety, the overall incidence of adverse events was low (9.0%) and similar among groups.

• **CONCLUSION:** The use of ZKY001 eyedrops after primary pterygium surgery can safely improve the CED repair, and alleviate postoperative symptoms caused by CED.

• **KEYWORDS:** pterygium excision; ZKY001 eyedrops; corneal epithelial defect repair; relieve discomfort; efficacy and safety

Citation: Gao H, Zhu L, Xu JJ, et al. Efficacy of different concentrations of ZKY001 eyedrops in the treatment of corneal epithelial defect after primary pterygium excision. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024,24(12):1888-1894.

0 引言

翼状胬肉 (pterygium) 是大量纤维血管组织从结膜向角膜翼状延伸的一种常见的眼表疾病,其特征是上皮细胞增殖、纤维血管生长、慢性炎症和细胞外基质重塑等,可引起异物感、视力受损、美观以及眼球运动障碍等严重问题^[1-2]。越靠近赤道部的地区,翼状胬肉的患病率越高,且在20-40岁年龄组发病率最高^[1]。紫外线在翼状胬肉的发病机制中起着重要的作用^[2]。

目前,手术切除是治疗翼状胬肉的主要方法,包括单纯切除及巩膜暴露法、胬肉切除+自体结膜移植术、胬肉切除+角膜缘干细胞移植术、胬肉切除+羊膜移植术和胬肉切除+微型单纯角膜缘上皮移植术^[3]。有研究发现,角膜上皮修复不良是翼状胬肉术后复发的早期临床表现,并可能是诱发胬肉复发的主要原因^[4]。此外,术后眼痛是患者最常见的主诉^[4]。根据角膜和结膜神经分布的不同,翼状胬肉术后角膜或结膜的任何缺损都可能会引起术后眼痛和异物感。因此,切除翼状胬肉的角膜区域需要尽快进行角膜上皮细胞的修复与覆盖,恢复正常的角膜表面^[3]。目前常用于胬肉切除术后修复的药物主要有泪液、血清类制剂、小牛血去蛋白提取物等^[5],缓解疼痛主要有非甾体类抗炎滴眼液、纤维蛋白胶等。是否有促进上皮修复的同时更好地缓解患者疼痛、改善不适的药物应用呢?

胸腺肽 (thymosin) 是一种在多种组织结构中广泛分布且具有多种生物活性的蛋白,其中胸腺肽 β 家族以胸腺肽 $\beta 4$ (T $\beta 4$) 在正常人体中的分布最为广泛^[6]。其是由43个氨基酸组成的多肽,已经有多项研究证明了 T $\beta 4$ 具有促进细胞迁移、促血管生成、抗炎、抗凋亡、促进伤口愈合、抑制纤维化、促进干细胞分化等作用^[7]。其在不同的眼表领域:眼表伤口修复、干眼、眼表炎症等已有一定的研

究与应用^[6]。生发肽(ZKY001)是Tβ4肌动蛋白的核心结合域,由七个氨基酸组成,其结构为亮氨酸-赖氨酸-赖氨酸-苏氨酸-谷氨酸-苏氨酸-谷氨酰胺(L-K-K-T-E-T-Q),最初由美国国立卫生研究院(NIH)发现。作为一种生物活性肽,前期的研究中证实ZKY001具有与Tβ4具有相似的生理功能^[8-9]。本研究主要目的是评估不同浓度的ZKY001滴眼液对翼状胬肉术后角膜上皮缺损修复的有效性和安全性,并评估其对术后眼部不适的改善情况,为翼状胬肉术后的治疗提供新的策略和方案。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床研究。选取2022-03-15/11-14全国12家三甲医院原发性翼状胬肉术后患者,采用区组随机化的方法按照1:1:1比例将患者178例178眼随机分为三组:安慰剂组(给予ZKY001模拟滴眼液治疗)60例60眼,0.002%ZKY001滴眼液组59例59眼,0.004%ZKY001滴眼液组59例59眼。纳入标准:(1)年龄18-70周岁;(2)诊断为原发性翼状胬肉,且鼻侧发病,胬肉头部尖端侵入角膜 ≥ 3 mm且 ≤ 5 mm,接受翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞的自体结膜移植术;(3)筛选期裂隙灯下翼状胬肉颈部以外,角膜缘解剖学结构正常无明显异常(例如:瘢痕、已侵入角膜的新生血管、假性胬肉);(4)患者及家属均知情同意。排除标准:(1)继发性翼状胬肉、复发性翼状胬肉、假性胬肉、双侧胬肉或结膜肿瘤;(2)筛选期3 d内使用过具有角膜修复作用的药物;(3)试验期间需要使用角膜绷带镜片治疗的受试者;(4)3 mo内有眼部手术史及影响胬肉切除手术的局部及全身疾病等;(5)既往长期局部滴用药物影响研究结果者。本研究依据中国药物临床试验管理法规和准则在中国开展。研究方案经各中心独立的伦理委员会批准通过,遵循《赫尔辛基宣言》概述的原则部分进行说明,且全部患者均签署书面知情同意书。本研究注册于<https://www.chictr.org.cn/>,注册号为CTR20213285。

1.2 方法 本研究包括筛选期(D-5-D0)、治疗期(D0-D5)、观察期(D10 \pm 2)。筛选期期间所有患者均完善各项检查,包括血常规、生命体征、心电图和眼部检查,其中眼部检查包括裸眼视力、眼压、最佳矫正视力、表面麻醉下泪液分泌试验、裂隙灯检查。D-3 d始给予加替沙星滴眼液预防感染,每次1-2滴,每天4次,使用3 d。随后进入治疗期。所有患者均采用0.4%盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉以及2%盐酸利多卡因注射液结膜下浸润麻醉后进行翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞的自体结膜移植术。术后随即进入不同组治疗(手术结束后包眼前予以对应的滴眼液一次)。安慰剂组:给予ZKY001模拟滴眼液治疗,每次1滴,每天4次,使用4 d;0.002%ZKY001滴眼液组:给予0.002%ZKY001滴眼液治疗,每次1滴,每天4次,使用4 d;0.004%ZKY001滴眼液组:给予0.004%ZKY001滴眼液治疗,每次1滴,每天4次,使用4 d。三组患者术后5 d其余用药及用法用量均一致:0.1%氟米龙滴眼液,每天4次;0.3%加替沙星滴眼液,每天4次;妥布霉素地塞米松眼膏,每晚一次。连续用药5 d后根据研究者需求进行剂量调整。

在治疗期D0(手术当天,手术后即检查作为基线数据)、D1上午、D1下午、D2上午、D2下午、D3上午、D3下

午、D4上午、D5上午以及观察期D10进行随访。治疗期随访的主要有效性评估包括裂隙灯检查、角膜照相(未染色及荧光素染色后),D1、D3、D5的视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS),包括畏光、流泪、异物感和疼痛等;主要安全性评估内容包括治疗后出现的不良事件(treatment emergency adverse events, TEAE),患者因翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞的自体结膜移植术导致的预期事件不作为AE记录。并在治疗期D4/D5记录治疗依从性。

采用裂隙灯、角膜照相方法检测角膜上皮缺损面积。主要研究终点为D3下午角膜上皮缺损面积较基线改善的百分比=(基线缺损面积-D3缺损面积)/基线缺损面积 $\times 100\%$ 。次要研究终点为角膜上皮缺损面积较基线改善的百分比;缺损区首次完全愈合时间;选择独立阅片评估方式,愈合评估标准为角膜上皮缺损区完全闭合,角膜荧光素染色显示无片状融合;角膜上皮缺损区首次愈合人数百分比=(Dx首次愈合人数/各组总人数) $\times 100\%$;最佳矫正视力情况。本研究基线定义为研究期间第一次用药前测量值。

对于治疗期患者眼部症状的评估,包括畏光、流泪、异物感、疼痛四项,主要采用VAS评分表进行D1、D3、D5评分:每位患者在VAS评分表中,画出自己相应项目的不适感,然后研究者用直尺测量长度,0-100 mm对应0-100分,计算分数,0分代表无不适感,100分代表最大的不适感,保留整数,数值越高表明症状越严重。

安全性分析,采用国际医学用语辞典(MedDRA)(25.1版本)中文版^[10]对不良事件进行编码,按照系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对TEAE进行汇总,统计所有患者的不良事件及不良反应的发生例数、发生率及发生例次。

统计学分析:应用SAS9.4版本进行数据分析。本试验主要和次要疗效指标为连续性变量的,采用末次观测值结转(last observation carried forward, LOCF)法对缺失数据进行填补;对于基线后无测量记录的观测,则使用基线观测值结转(baseline observation carried forward, BOCF)法进行基线后结果的填补。符合正态分布且方差齐的计量资料采用均数 \pm 标准差描述,基线数据采用单因素方差分析,较基线变化的数据采用协方差分析,并以相应指标的基线值为协变量;计数资料采用 $n(\%)$ 描述,采用Fisher精确检验分析;进一步两两比较采用Bonferroni校正法,除两两比较的 $P < 0.017$ 为差异具有统计学意义,其余检验均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者人口学资料及基线特征 三组患者人口学资料和基线特征比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 三组患者治疗后不同时间角膜上皮缺损面积较基线改善情况 三组患者治疗后不同时间角膜上皮缺损面积较基线改善情况比较差异均无统计意义($P > 0.05$)。在D1上午时,0.004%ZKY001滴眼液组的角膜缺损面积较基线改善百分比与安慰剂组的差值最大,并在后续的随访时间点(D1-D3),0.004%ZKY001滴眼液组较安慰剂组保持着数值的优势。结果显示主要研究终点为D3下午各组患者的角膜上皮缺损已接近完全恢复,见图1,表2。

表1 三组患者人口学资料及基线特征

分组	例数 (眼数)	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量指数(BMI) ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	左眼 (眼,%)	右眼 (眼,%)	研究眼角膜上皮缺损 面积($\bar{x}\pm s$,mm ²)
安慰剂组	60(60)	21/39	57.1±7.68	24.34±3.25	29(48.33)	31(51.67)	16.22±6.85
0.002% ZKY001 滴眼液组	59(59)	19/40	56.3±6.99	24.56±3.19	28(47.46)	31(52.54)	14.52±6.94
0.004% ZKY001 滴眼液组	59(59)	24/35	56.5±7.82	24.13±3.29	31(52.54)	28(47.46)	15.00±4.85
χ^2/F		0.955	0.18	0.27		0.489	1.15
<i>P</i>		0.632	0.833	0.766		0.787	0.320

分组	例数 (眼数)	疼痛评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	畏光评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	流泪评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	异物感评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	研究眼最佳矫正 视力($\bar{x}\pm s$,LogMAR)
安慰剂组	60(60)	34.5±26.51	35.2±31.84	45.8±24.65	53.5±27.67	4.69±0.01
0.002% ZKY001 滴眼液组	59(59)	38.6±27.99	41.5±27.79	45.1±24.81	56.7±27.56	4.68±0.02
0.004% ZKY001 滴眼液组	59(59)	36.0±27.87	30.8±28.50	45.1±24.41	57.0±26.63	4.69±0.01
χ^2/F		0.35	1.95	0.01	0.30	0.12
<i>P</i>		0.707	0.145	0.987	0.741	0.891

注:安慰剂组给予 ZKY001 模拟滴眼液治疗;BMI=体质量(kg)/身高(m)²;基线定义为研究期间第一次用药前测量值。

表2 三组患者治疗后不同时间角膜上皮缺损面积较基线改善情况

分组	眼数	D1 上午-D0	D1 下午-D0	D2 上午-D0	D2 下午-D0	D3 下午-D0	D4 上午-D0	D5 上午-D0
安慰剂组	60	48.83±20.98	59.97±17.47	85.11±12.28	88.83±11.00	98.06±3.33	99.40±1.63	99.42±2.256
0.002% ZKY001 滴眼液组	59	50.10±17.96	57.62±18.40	86.20±12.66	90.12±10.25	97.47±6.20	99.02±3.04	99.61±1.68
0.004% ZKY001 滴眼液组	59	55.42±22.51	62.97±19.82	87.72±11.86	91.52±10.07	97.69±5.24	98.84±2.211	99.29±2.21
<i>F</i>		1.08	1.42	0.51	0.75	0.37	0.91	0.31
<i>P</i>		0.342	0.244	0.601	0.475	0.693	0.403	0.734

注:安慰剂组给予 ZKY001 模拟滴眼液治疗;D0 为手术当天,手术后即检查作为基线数据。

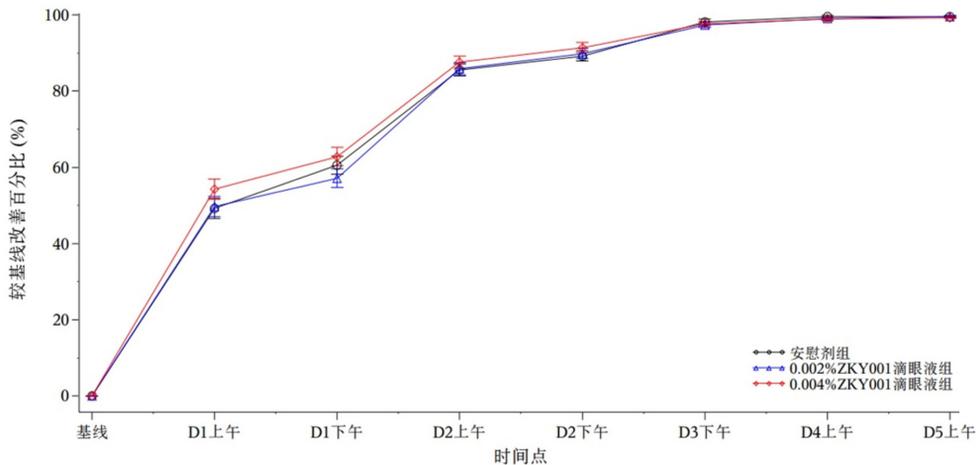


图1 三组患者治疗后不同时间角膜上皮缺损面积较基线改善趋势图。

2.3 三组患者治疗后角膜上皮缺损区首次愈合时间情况

安慰剂组角膜上皮缺损区首次愈合的时间为 68.85±20.851 h, 0.002% ZKY001 滴眼液组为 67.87±21.688 h, 0.004% ZKY001 滴眼液组为 61.48±22.091 h, 三组患者治疗后角膜上皮缺损区首次愈合时间比较差异无统计学意义 ($F=2.044, P=0.133$)。从数值上看, 试验组比对照组角膜上皮缺损首次愈合时间短。基于研究者判定的各组患者角膜上皮缺损区域完全愈合的 Kaplan-Meier 曲线图, 见图 2。

2.4 三组患者治疗后不同时间角膜上皮缺损区首次愈合人数情况 三组患者治疗后 D4 上午角膜上皮缺损区首次愈合人数百分比比较差异有统计学意义 ($\chi^2=6.2621, P=0.038$), 0.002% 组与安慰剂组 ($P=0.528$), 0.004% 组与安慰剂组 ($P=0.019$), 0.004% 组与 0.002% 组 ($P=0.131$)

各组间差异均无统计学意义 ($P>0.017$), 其余时间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.5 三组患者治疗后不同时间 VAS 评分变化情况 本研究主要评估三组患者在 D3 上午、D5 上午 VAS 评分较 D1 上午的变化情况。三组患者 D3 上午异物感评分较 D1 上午差异有统计学意义 ($F=5.23, P=0.006$), 0.004% ZKY001 组与 0.002% ZKY001 组和安慰剂组相比, 差异均有统计学意义 ($P=0.006, 0.005$), 而 0.002% ZKY001 组异物感评分与安慰剂组比较差异无统计意义 ($P=0.983$)。其余指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 3, 表 4。

2.4 三组患者治疗后不同时间最佳矫正视力较基线变化情况 三组患者在治疗后不同时间点的最佳矫正视力较基线变化值比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 5。

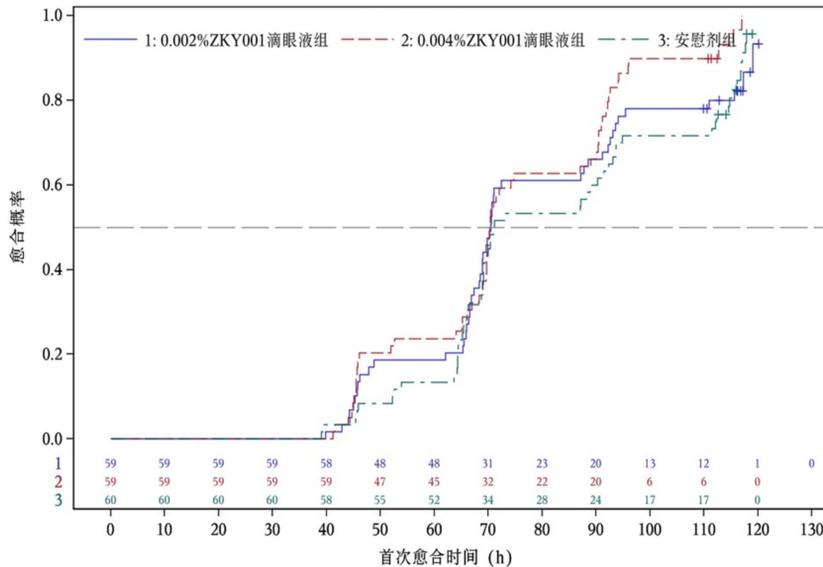


图2 基于研究者判定的三组患者角膜上皮缺损区首次愈合 Kaplan-Meier 曲线图。

表3 三组患者治疗后不同时间角膜上皮缺损区首次愈合人数比较

眼(%)

分组	眼数	D1 上午	D1 下午	D2 上午	D2 下午	D3 上午	D4 上午	D5 上午
安慰剂组	60	0	0	5(8.3)	8(13.3)	30(50.0)	43(71.7)	55(91.7)
0.002% ZKY001 滴眼液组	59	0	0	9(15.3)	11(18.6)	34(57.6)	46(78.0)	50(84.7)
0.004% ZKY001 滴眼液组	59	0	0	8(13.6)	14(23.7)	30(50.8)	53(89.8)	56(94.9)
χ^2		-	-	1.4327	2.1293	0.8307	6.2621	3.6870
P		-	-	0.493	0.343	0.679	0.038	0.180

注:安慰剂组给予 ZKY001 模拟滴眼液治疗。

表4 三组患者治疗后不同时间 VAS 评分较 D1 变化情况

($\bar{x} \pm s$, 分)

分组	眼数	疼痛		异物感	
		D3-D1	D5-D1	D3-D1	D5-D1
安慰剂组	60	-10.4±20.54	-20.4±22.48	-16.1±23.50	-26.7± 25.90
0.002% ZKY001 滴眼液组	59	-14.8±22.55	-22.6 ±21.21	-17.8±22.70	-31.3 ±25.15
0.004% ZKY001 滴眼液组	59	-17.1±21.58	-23.9±23.54	-28.0±25.39	-37.4±25.05
F		2.02	0.74	5.23	3.03
P		0.135	0.480	0.006	0.051

分组	眼数	流泪		畏光	
		D3-D1	D5-D1	D3-D1	D5-D1
安慰剂组	60	-22.5±25.16	-29.5±25.39	-10.0±18.16	-18.2±21.98
0.002% ZKY001 滴眼液组	59	-17.1±24.50	-28.4 ±23.65	-11.3±21.29	-20.5±24.73
0.004% ZKY001 滴眼液组	59	-19.8±21.39	-30.9±22.30	-5.6±21.22	-15.8±25.44
F		1.08	0.40	0.36	0.21
P		0.343	0.674	0.700	0.807

注:安慰剂组给予 ZKY001 模拟滴眼液治疗。

表5 三组患者治疗后不同时间最佳矫正视力较基线变化情况

($\bar{x} \pm s$, LogMAR)

分组	眼数	D1-D0	D3-D0	D5-D0
安慰剂组	60	0.014±0.051	-0.006±0.039	-0.007±0.039
0.002% ZKY001 滴眼液组	59	0.009±0.024	0.001±0.042	-0.007±0.039
0.004% ZKY001 滴眼液组	59	0.010±0.0451	-0.009±0.033	-0.014±0.033
F		0.26	2.46	2.22
P		0.771	0.089	0.112

注:安慰剂组给予 ZKY001 模拟滴眼液治疗;D0 为手术当天,手术后即检查作为基线数据。

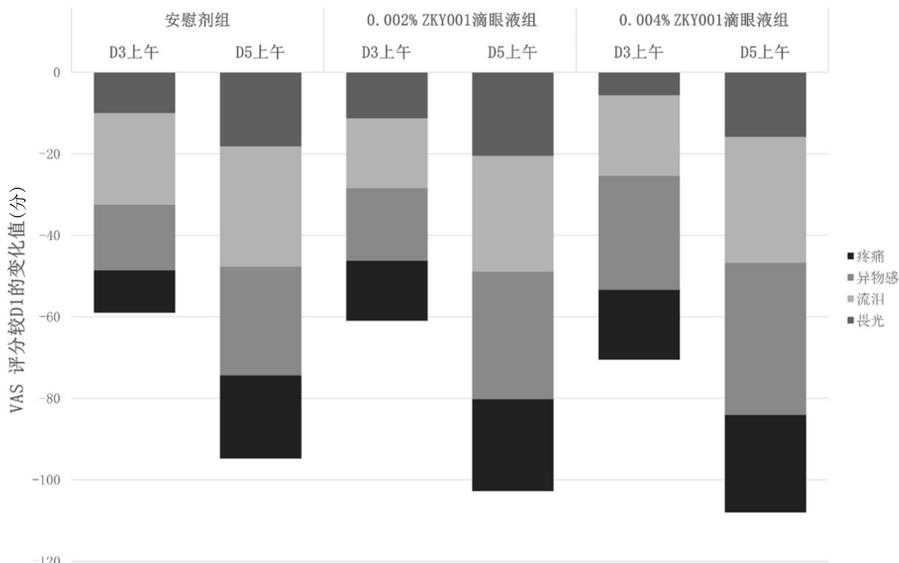


图3 三组患者治疗后不同时间VAS评分变化情况。

2.5 安全性分析 本研究过程中共有16例(9.0%)报告18例次不良事件;安慰剂组3例(5.0%)报告3例次不良事件(轻度尿结晶升高1例、轻度右眼角膜云翳1例、轻度右眼角膜云翳1例),0.002% ZKY001滴眼液组7例(11.9%)报告9例次不良事件(1例发生轻度眩晕症发作2次、轻度失眠1次、轻度高血压1例、轻度角膜上皮擦伤1例、轻度高血脂症1例、轻度结膜出血1例、轻度头皮发麻1例、轻度角膜上皮缺损1例),0.004% ZKY001滴眼液组6例(10.2%)报告6例次不良事件(轻度腹泻1例、轻度鼻溢1例、轻度尿路感染1例、轻度右眼角膜云翳1例、中度左脚脚踝肿痛1例、轻度左眼角膜云翳1例)。所有患者均无严重不良事件、无重度TEAE、无导致停用研究药物的TEAE、无导致退出研究的TEAE、无导致死亡的TEAE。各组中不良事件总体发生率相似。

3 讨论

翼状胬肉是一种常见的眼部疾病,通常位于鼻侧,特点是角膜巩膜缘的结膜血管、上皮细胞异常增生,常伴有角膜前弹力层溶解和上皮-间质转化,与长期暴露于室外紫外线和灰尘等有关。翼状胬肉影响患者视功能、外观,并常有异物感,通常需要接受干预治疗^[11-12]。目前,手术切除是治疗翼状胬肉的主要方法。而角膜的感觉神经主要来自于三叉神经眼支^[13],分布十分密集,任何对眼表的外部刺激包括角结膜的手术干预,均可以引起明显的手术后眼痛。眼部疼痛是翼状胬肉切术后最常见的主诉之一。充分的疼痛管理可以促进患者视力康复,提高手术满意度,减少感染性角膜溃疡等严重并发症^[14]。因此围手术期的处理也是翼状胬肉切除手术成功的重要因素^[15]。

翼状胬肉围手术期用药的目标在于预防感染、减轻术后炎症反应、促进角结膜创面修复、防止复发、减少并发症和提高患者视功能和舒适度^[5]。这其中修复手术切除的翼状胬肉区域是关键。上皮细胞修复过程涉及细胞增殖、迁移、形态学变化等多个方面^[13-15]。因此促进缺损修复、伤口愈合及抗炎是治疗的关键。Tβ4是一种主要的肌动蛋白结合蛋白,其主要作用是与其G-肌动蛋白结合,维持G-肌动蛋白和F-肌动蛋白的动态平衡,从而刺激细胞增殖及分化^[16]。目前Tβ4已是治疗许多眼表疾病的新选

择^[6]。ZKY001是Tβ4中与肌动蛋白结合的核心功能区,研究发现其与Tβ4同样具有促血管生成、伤口愈合和促进毛发生长等多种功能。ZKY001还可以通过抑制炎症介质的产生或释放,或者通过增强机体的抗炎能力来减轻机体炎症反应;以及通过调节凋亡相关基因的表达,或者通过影响凋亡信号传导途径来发挥减少细胞凋亡作用。

Guan等^[17]研究表明,ZKY001可开发为临床上用于角膜伤口愈合的新型局部治疗剂,其可明显提高细胞迁移率,其中20和40 μg/mL浓度的ZKY001效果最明显。同时,Zhou等^[8]研究也证明了0.002%和0.004% ZKY001滴眼液对于兔角膜上皮及基质缺损修复比重组人表皮生长因子滴眼液和左氧氟沙星滴眼液组更快。

本研究结果提示,ZKY001滴眼液对角膜缺损具有良好的修复效果。在D1上午,0.004% ZKY001滴眼液组的角膜缺损面积较基线改善的百分比,与安慰剂组的数值差值已达到最大,且在后续随访点,0.004% ZKY001滴眼液组较安慰剂组保持着数值的优势。三组患者在D2下午时均已基本实现90%的角膜缺损修复。对于角膜缺损愈合时间比较,0.002% ZKY001滴眼液组和0.004% ZKY001滴眼液的角膜上皮缺损首次愈合时间较安慰剂组用时短。0.002% ZKY001滴眼液组和0.004% ZKY001滴眼液组在不同随访点的角膜上皮缺损区首次愈合人数百分比均比安慰剂组高。从结果中能看出,ZKY001滴眼液能改善角膜上皮缺损,缩短达到完全愈合的时间,同等时间内完全愈合的患者更多。但需要注意的是,在本研究中,以上的愈合指标并未达到组间统计学差异。对于角膜缘干细胞正常的角膜上皮缺损,一般在受伤48 h角膜上皮细胞便完成了迁移-增殖-黏附的修复过程^[18],这与本研究中观察结果一致,在D3下午三组基本达到完全修复。这解释了本研究所采用的主要研究终点D3下午角膜上皮缺损面积较基线改善值无统计学差异的主要原因。

由于翼状胬肉切除术后,眼痛是患者的不适主诉之一且影响患者的舒适度及治疗依从性,因此观察ZKY001滴眼液的有效性亦需要关注其对眼部不适的改善情况。在本研究中,与安慰剂组相比,试验组的VAS评分较术后第1 d的总分数值降低更多;此外,与安慰剂组相比,试

验组的异物感和疼痛的VAS评分数值降低更多,且在D3时0.004% ZKY001组与安慰剂组相比,异物感VAS评分降低更多且统计学有差异。说明在愈合期间,试验组能更好地改善患者的异物感。ZKY001滴眼液的作用机制是促进细胞增殖和分裂,从而加速角膜上皮细胞的修复,减少角膜神经的暴露,且ZKY001有减轻炎症反应的作用,多重作用机制协同下可能更有助于改善手术后的不适。

本研究结果显示,0.002%和0.004% ZKY001滴眼液的不良反应少且均可耐受,并与安慰剂组相似。这说明ZKY001滴眼液有良好的安全性。

综上所述,翼状胬肉术后使用ZKY001滴眼液可改善角膜上皮缺损,有效改善眼部不适症状。此外,ZKY001滴眼液安全性良好,可为胬肉切除术后提供一种良好的、新的促进修复和缓解不适的治疗方法。后续还需要进行更大样本的、更为长期的治疗观察,以评估并拓展其在眼表组织缺损修复中的应用价值,为临床相关疾病提供更多治疗方案选择。

参考文献

- [1] Manmris MJ, Holland EJ. Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. 4th edition. New York: Elsevier, 2017.
- [2] 江华维,刘霞,王艳,等.翼状胬肉发病机制的研究进展.昆明医科大学学报,2023,44(1):144-150.
- [3] 吴晓念,李敏,徐帆.翼状胬肉治疗技术研究进展.眼科新进展,2021,41(3):296-300.
- [4] Janson BJ, Sikder S. Surgical management of pterygium. Ocul Surf, 2014,12(2):112-119.
- [5] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药交流协会眼科专业委员会眼表与泪液病学组.我国翼状胬肉围手术期用药专家共识(2017年).中华眼科杂志,2017,53(9):653-656.
- [6] 刘菁华,李轩.胸腺肽 β_4 在眼表疾病中的保护作用.国际眼科杂志,2019,19(3):402-404.

- [7] Goldstein AL, Hannappel E, Sosne G, et al. Thymosin β_4 : a multi-functional regenerative peptide. Basic properties and clinical applications. Expert Opin Biol Ther, 2012,12(1):37-51.
- [8] Zhou L, Guan J, Wang L, et al. Germinal peptide eye drop promotes corneal epithelial and stromal defect healing in rabbit model. Semin Ophthalmol, 2022,37(5):643-650.
- [9] Ho EN, Kwok WH, Lau MY, et al. Doping control analysis of TB-500, a synthetic version of an active region of thymosin β_4 , in equine urine and plasma by liquid chromatography - mass spectrometry. J Chromatogr A, 2012, 1265:57-69.
- [10] 卜擎燕,熊宁宁,邹建东,等. ICH 国际医学用语词典 (MedDRA):药事管理的标准医学学术语集.中国临床药理学与治疗学,2007,12(5):586-590.
- [11] Chu WK, Choi HL, Bhat AK, et al. Pterygium: new insights. Eye (Lond), 2020, 4(6):1047-1050.
- [12] He S, Wu Z. Biomarkers in the Occurrence and Development of Pterygium. Ophthalmic Res, 2022, 65(5):481-492.
- [13] Marfurt CF, Kingsley RE, Echtenkamp SE. Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea. A retrograde tracing study. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1989,30(3):461-472.
- [14] Chaidaroon W, Isipradit S, Upaphong P, et al. A Randomized Controlled Trial to Manage Postoperative Ocular Pain after Pterygium Excision with Conjunctival Autograft Transplantation with a Single Application of 2% Sodium Hyaluronate. Pain Res Manag, 2022, 2022:5144516.
- [15] 刘祖国,王华.努力提高我国翼状胬肉的手术水平.中华眼科杂志,2007,43(10):865-867.
- [16] Kuzan A. Thymosin β as an Actin-binding Protein with a Variety of Functions. Adv Clin Exp Med, 2016,25(6):1331-1336.
- [17] Guan J, Zhou L, Wang L, et al. Germinal peptide eye drops promote corneal wound healing and decrease inflammation after alkali injury. Exp Eye Res, 2020,199:108191.
- [18] Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, et al. Persistent Corneal Epithelial Defects: A Review Article. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol, 2019,8(3):163-176.