

小牛血去蛋白提取物和重组牛碱性成纤维细胞生长因子 眼用凝胶对超声乳化术后泪膜影响

刘卫华 王军

【摘要】 目的 观察白内障患者超声乳化手术后应用小牛血去蛋白提取物和重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶对术后泪膜的影响。方法 临床病例对照研究。对 2014 年 4 至 10 月在北京同仁眼科中心选取 60 岁以上行白内障超声乳化患者 78 例(78 只眼),术后 1~7 d 所有患者均应用妥布霉素地塞米松滴眼液点眼 4 次/d,术后 8~30 d 应用普拉洛芬滴眼液 4 次/d,按信封法随机将患者分为 A、B、C 3 组,各为 26 例。A 组为对照组不再加药;术后 1~30 d B 组加用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶;C 组加用重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶。观察 A、B、C 3 组术前、术后 7 d、30 d 泪膜破裂时间(BUT)及角膜荧光素染色(FL)、基础泪液分泌(Schirmer I)。结果 A、B、C 三组术前 BUT、FL、Schirmer I 差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 7 d A 组 FL 较术前增加,BUT 较术前减少,差异显著有统计学意义($P < 0.02$)。术后 7 d C 组 FL 分值较 A 组 B 组明显减少,差异具有统计学意义($P < 0.02$)。术后 7 d B 组 BUT 较 A 组、C 组增加,差异显著有统计学意义($P < 0.02$, $P < 0.05$)。结论 超声乳化白内障术后早期泪膜的稳定性下降,应用牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶更利于术后早期角膜上皮的修复,应用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组术后早期可延长 BUT,加快术后早期泪膜恢复。

【关键词】 超声乳化术;泪膜;小牛血去蛋白提取物;重组牛碱性成纤维细胞生长因子

[临床眼科杂志,2017,25:342]

Effects of deproteinized extract of calf blood and recombinant bFGF ophthalmic gel on the tear film after phacoemulsification Liu Weihua, Wang Jun. Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab. Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of deproteinized extract of calf blood and recombinant bFGF on the tear film after phacoemulsification. **Methods** From April to October 2014, 78 patients (78 eyes) diagnosed with age-related cataracts were enrolled in the study at Beijing Tongren Eye Center. Cataract patients were randomly divided into three groups. Postoperatively, all patients received topical tobramycin dexamethasone eye drops from day 1 to 7 and pranopfen eye drops from day 8 to 30. Group A (26 eyes) was control group. Group B (26 eyes) received topical deproteinized extract of calf blood in addition, and group C (26 eyes) received topical bFGF in addition for 30 days. Corneal fluorescein staining (FL), break-up time (BUT), Schirmer I test (SIt) were observed preoperatively and postoperatively at 7 days and 30 days. **Results** At 7 days BUT reduced and corneal fluorescein staining increased significantly in control group (group A). At 7 days after surgery, significant differences were found between the 3 groups. FL were significantly less in group C, BUT were significantly longer in group B. At 30 days, there was no significant difference. **Conclusions** Tear film stability decreased in earlier period after phacoemulsification. bFGF can improve the restoration of corneal epithelial cells, and topical deproteinized extract of calf blood can increase BUT and accelerate the recovery of tear film.

【Key words】 Phacoemulsification; Tear film; Deproteinized extract of calf blood; bFGF

[J Clin Ophthalmol, 2017, 25:342]

目前研究表明超声乳化白内障吸除术可影响泪膜的稳定性和泪液分泌,并导致患者术后干眼,泪膜稳定性下降。本研究通过二种药物临床应用观察对白内障超声乳化术后泪膜的影响,以便于指导白内障

障超声乳化术后合理用药。随机选取我院白内障中心就诊白内障手术患者,分为 3 组,设对照组和术后分别联合应用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶或重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶,观察术后泪膜变化。现报告如下。

DOI:10.3969/j.issn.1006-8422.2017.04.019

作者单位:100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京

同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通讯作者:王军(Email:prince909090@163.com)

万方数据

资料与方法

一、临床资料

选取 2014 年 4 至 10 月到我院眼科白内障中心

就诊患者 78 例(78 只眼),年龄 60 岁以上,除糖尿病和高度近视眼患者,晶状体核硬度 3 级。按信封法随机将患者分为 A、B、C 3 组。A 组对照组 26 例患者,男性 12 例,女性 14 例,平均年龄(69.5 ± 7.8)岁;B 组 26 例患者术后应用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶,其中男性 14 例,女性 12 例,平均年龄(72.3 ± 8.6)岁;C 组 26 例患者术后应用重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶,男性 14 例,女性 12 例,平均年龄(71.8 ± 10.2)岁,所有患者手术前 3 d 应用妥布霉素滴眼液点手术眼 4 次/d。

所有患者均由同一位白内障手术医生行超声乳化术。术前 60 min 复方托吡卡胺滴眼液 4 次点眼散瞳,进入手术室后盐酸丙美卡因滴眼液 3 次点眼表面麻醉,生理盐水冲洗结膜囊。采用 3.0 mm 透明角膜隧道切口,连续环形撕囊,超声乳化吸除核及皮质,折叠人工晶状体囊袋内植入。

二、术后用药

所有患者术后 1~7 d 应用妥布霉素地塞米松滴眼液点眼,8~30 d 应用普拉洛芬滴眼液 4 次/d。A 组为对照组,不再加药,术后(1~30 d)B 组联合应用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶 3 次/d,C 组联合应用重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶 2 次/d。

三、检查方法

观察 A、B、C 3 组术前、术后 7、30 d 的泪膜破裂时间、角膜荧光素染色、基础泪液分泌检查,了解泪膜。

(1) 泪液分泌量检查:基础泪液分泌试验(Schirmer I),表面麻醉下将滤纸置于下穹隆睑结膜囊中外 1/3 处,闭眼,5 min 后检查滤纸润湿的长度判断泪液分泌情况。

(2) 泪膜稳定性评价:泪膜破裂时间(BUT)测定,10 g/L 荧光素钠染色液滴于患者结膜囊,嘱患者轻轻眨眼数次,使荧光素在角结膜上均匀分布。使用 10 倍钴蓝光观察,从最后一次瞬目到第一个干燥斑出现的时间为泪膜破裂时间。测量 3 次,取其平均值。

(3) 角膜荧光素染色(FL):阳性反应角膜上皮缺损,将角膜分为 4 个象限,无染色为 0 分,有染色分轻、中、重 3 级,共 0~12 分,<1 分正常^[1]。

四、统计方法

用 SPSS 11.5 统计软件进行配对 *t* 检验及单因素方差分析,检验值为 *t* 和 *F*,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

患者手术顺利,术中无后囊破裂、无悬韧带断裂、无玻璃体脱出,人工晶状体均置于在囊袋内,各组术后未发现眼压升高,角膜水肿于术后 1 周内恢复,无严重手术并发症。

3 组患者术前及术后各项检查结果见表 1~3。3 组术前比较,Schirmer I、BUT、角膜荧光素染色 3 组间单因素方差分析比较无统计学差异($P > 0.05$),*P* 值分别为 0.878、0.658、0.553,*F* 值分别为 0.130、0.420、0.553。

A 组对照组 26 例患者,FL、BUT 试验术后 7 d 与术前相比差异有统计学意义($P < 0.02$),角膜荧光素染色较术前增加,泪膜破裂时间较术前缩短,说明术后早期患者泪膜稳定性下降。术后 30 d FL、BUT、Schirmer I 试验与术前差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 A 组(对照组)检查结果

	Schirmers I			BUT			FL		
	长度(mm)	<i>t</i> 值	<i>P</i>	时间(s)	<i>t</i> 值	<i>P</i>	分值	<i>t</i> 值	<i>P</i>
术前	7.15 ± 5.48			3.77 ± 1.70			0.85 ± 0.78		
术后 7 d	8.77 ± 5.15	1.264	0.218	2.85 ± 1.71	3.268	0.003	1.76 ± 1.33	3.368	0.001
术后 30 d	7.85 ± 3.51	0.670	0.509	3.08 ± 1.67	1.594	0.123	0.77 ± 0.81	0.527	0.603

t 值、*P* 值均为术后与术前比较

表 2 B 组(小牛血去蛋提取物眼用凝胶组)检查结果

	Schirmers I			BUT			FL		
	长度(mm)	<i>t</i> 值	<i>P</i>	时间(s)	<i>t</i> 值	<i>P</i>	分值	<i>t</i> 值	<i>P</i>
术前	6.78 ± 3.60			3.62 ± 1.62			0.69 ± 1.10		
术后 7 d	8.09 ± 4.72	1.483	0.151	3.78 ± 1.60	0.365	0.718	1.54 ± 1.21	3.617	0.01
术后 30 d	7.48 ± 4.53	0.885	0.384	4.01 ± 1.90	0.790	0.437	0.77 ± 0.64	0.625	0.538

t 值、*P* 值均为术后与术前比较

B 组 26 例患者术后应用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶, FL 术后 7 d 与术前差异有统计学意义 ($P < 0.02$), 角膜荧光素染色较术前增加。术后 30 d FL、BUT、Schirmer I 试验与术前差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 3 C 组(重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶组)检查结果

	Schimmers I			BUT			FL		
	长度(mm)	t 值	P	时间(s)	t 值	P	分值	t 值	P
术前	6.58 ± 4.54			3.45 ± 1.31			0.76 ± 0.99		
术后 7 d	6.08 ± 3.54	0.603	0.509	2.80 ± 0.69	3.068	0.005	0.84 ± 1.37	0.527	0.603
术后 30 d	5.88 ± 5.21	1.069	0.295	3.30 ± 1.66	0.518	0.609	0.57 ± 0.75	1.309	0.203

t 值、P 值均为术后与术前比较

术后 7 d 3 组间泪膜破裂时间和角膜荧光素钠染色差异有显著性, $P < 0.02$, 组间多重比较, 术后 7 d B 组 BUT 较 A 组明显延长 $P < 0.02$, 较 C 组明显延长 $P < 0.05$ 。组间多重比较, 术后 7 d C 组 FL 染色值变化较 A 组和 B 组明显减少, 差异具有统计学意义 ($P < 0.02$)。见表 4。

术后 30 d 两组间各项差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 术后 7 d 3 组检查结果比较

	Schimmers I	BUT	FL
A 组	8.77 ± 5.15	3.08 ± 1.67	1.76 ± 1.33
B 组	8.09 ± 4.72	3.78 ± 1.60	1.54 ± 1.21
C 组	6.08 ± 3.54	2.80 ± 0.69	0.84 ± 1.37
F	0.672	4.152	19.259
P	0.514	0.019	0.000

表 5 术后 30 d 3 组检查结果比较

	Schimmers I	BUT	FL
A 组	7.85 ± 3.51	3.00 ± 1.67	0.77 ± 0.81
B 组	7.48 ± 4.53	4.01 ± 1.90	0.46 ± 0.64
C 组	5.88 ± 5.21	3.30 ± 1.66	0.57 ± 0.64
F	0.576	1.836	1.003
P	0.565	0.167	0.372

术后 7 d 重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶组(C 组)角膜荧光素染色检查与对照组和小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组(B 组)相比明显减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.02$), C 组术后 7 d 对角膜上皮有明显修复。术后 7 d 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组(B 组)泪膜破裂时间与对照组和 C 组相比明显延长, 差异有统计学意义 ($P < 0.02$, $P < 0.05$)。万方数据

C 组 26 例患者术后应用重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶, BUT 术后 7 d 与术前比较差异有统计学意义 ($P < 0.02$), 较术前明显缩短, 术后 30 d FL、BUT、Schirmer I 试验与术前差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

讨 论

超声乳化白内障手术具有组织损伤小、切口愈合快、术后散光小的优点, 但部分患者术后出现眼干燥感、异物感、烧灼感及视物模糊等干眼症状。

张劲松等研究表明超声乳化白内障吸除术可影响泪膜的稳定性和泪液分泌, 并导致患者术后角膜知觉降低和干眼等不适。泪膜的稳定性、泪液分泌和相应的角膜知觉值之间呈正相关^[2]。泪膜由多种成分组成, 所有成分来源于眼表的上皮组织。多因素引起的泪膜和角结膜上皮的损伤, 以及泪液渗透压的改变可导致干眼, 引起眼部不适和视觉障碍^[3]。

白内障手术引起术眼干涩感、异物感、烧灼感等眼部不适症状, 主要有以下原因: (1) 术前消毒剂、表面麻醉剂对眼部的刺激、毒性反应与损伤。(2) 手术创伤: 手术切口及术中操作会损伤部分角膜缘干细胞、结膜杯状细胞, 减少黏蛋白的分泌量; 术后炎症反应、组织水肿可减弱黏蛋白对眼表上皮的黏附能力; 手术改变了术前角膜表面光滑弯曲度; 因而导致术后泪膜的稳定性下降。手术后角膜知觉下降, 瞬目次数减少。(3) 术后炎症: 术后充血炎症反应, 促使白细胞趋化和溶酶体酶的释放, 促使角膜的损害, 加重干眼症状。(4) 术后频繁长期应用多种含苯扎氯铵等防腐剂的滴眼液。防腐剂的毒性作用可减弱黏蛋白对眼表上皮的黏附力; 药物本身的毒性反应, 导致泪膜不稳定。(5) 高龄患者因形成泪膜的一些眼表组织结构: 角膜缘干细胞、结膜杯状细胞数量减少, 睑板腺、泪腺功能下降, 下方球结膜易发生松弛, 堆积于下穹窿, 导致泪膜不稳定。

徐明^[4]等研究表明白内障超声乳化术后早期泪膜稳定性明显下降, 手术后泪膜脂质层和黏液层受到

的损害影响了泪膜的稳定性,加用泪液后泪膜稳定性明显提高,提示白内障超声乳化术后早期使用人工泪液利于泪膜恢复。蔡建园等^[5]研究表明白内障超声乳化术后早期泪膜会发生动态变化,使用 1 g/L 透明质酸钠点眼可以加快术后早期泪膜功能的恢复。

碱性成纤维细胞生长因子(bFGFs)作为角膜组织的正常成分,能使角膜伤口在短期内形成较多的纤维组织,加快角膜伤口修复,促进角膜后纤维膜形成,bFGF 用于治疗轻中度干眼症、角膜手术和术后愈合不良、大泡性角膜炎亦有显著疗效^[6]。在病因治疗的同时改善角膜表面的营养状态可以促进角膜上皮修复的作用。研究表明小牛血去蛋白提取物主要含有小分子多肽、氨基酸、核苷酸等物质,其主要药理作用是增强细胞对氧和葡萄糖的摄取和利用,增强三磷酸腺苷的合成,促进营养物质的运送,促进组织的修复和再生。利用羧甲基纤维素钠为载体作为一种角膜润滑剂,能使角膜表面润滑,使新生长的角膜上皮不易脱落。

本研究白内障术后应用抗炎滴眼液含有苯扎氯铵等防腐剂可对眼表上皮细胞产生毒性^[7],使细胞膜的渗透性发生改变,造成角膜上皮剥脱和 BUT 缩短^[8]。术后应用普拉洛芬滴眼液为非甾体类抗炎药,作用为抑制前列腺素的生成和稳定细胞膜,可减少术后黄斑水肿的发生,是非特异性环氧酶(COX)抑制剂,不仅阻断引起炎症的 COX2 还阻断具有发挥各种内环境平衡作用维持正常生理的 COX1,其对 COX1 的阻断作用可能会损害眼表的正常生理功能,造成对角膜的损害,导致泪膜不稳定。

泪膜破裂的发生机制是:每次瞬目均使泪膜重建:在瞬目的间歇期,部分泪液因蒸发而丢失,部分泪液流入穹隆部;随着泪膜变薄,泪膜的脂质层与黏蛋白层接近;当脂质层接触到黏蛋白层临界点时,眼表即出现干燥斑。因此泪膜破裂时间是衡量泪膜稳定性的重要方法。

本研究对照组术后 7 d 与术前相比角膜荧光素染色增加,泪膜破裂时间减少,说明术后早期患者泪膜稳定性下降。术后 7 d 3 组间泪膜破裂时间和角膜荧光素钠染色差异有显著性,术后 7 d B 组 BUT 较 A 组、C 组明显延长,术后 7 d C 组 FL 染色值较 A 组和 B 组明显减少。3 组患者术后 30 d FL、BUT、Schirmer-I 试验各组间比较差异无显著性,与术前比较差异无显著性,术后 30 d 泪膜稳定性恢复。

本研究通过二种药物临床应用观察对白内障超声乳化术后泪膜的影响,以便于指导白内障超声乳化术后合理用药通过药物观察,应用重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶组术后早期角膜上皮损伤小,有利于角膜上皮的恢复,术后应用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶可延长术后早期泪膜破裂时间,二种药物均有利于术后早期泪膜的恢复。

参考文献

- [1] 赵家良. 眼科疾病临床治疗规范教程. 北京大学医学出版社, 2007:55.
- [2] 张劲松, 腾贺. 超声乳化白内障吸除术后泪膜的变化与角膜知觉的关系. 眼科, 2005, 14: 151-154.
- [3] Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM. et al. The international workshop on Meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52: 1930-1937.
- [4] 徐明, 赵云娥, 王勤美. 人工泪液对超声乳化术后泪膜的影响. 眼科, 2004, 138: 1-20.
- [5] 蔡建园, 李雷, 刘肖艺, 等. 透明质酸钠对超声乳化术后早期泪膜变化的影响. 国际眼科杂志, 2008, 8: 932-934.
- [6] 王彩荣, 王超英. 碱性成纤维细胞因子在眼科的研究与应用. 临床误诊误治, 2009, 22: 73-75.
- [7] 罗升, 曾庆华, 于晓林. 干眼局部用药研究进展. 中国中医眼科杂志, 1999, 9: 121-124.
- [8] Baudouin C, de Lunardo C. Short 2 term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. Br J Ophthalmol, 1998, 82: 39-42.

(收稿:2017-01-22)