

· 论著: 临床研究 ·

# 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗 LASIK 术后并发干眼症研究

邹广程 华芳芳 叶静娟 武志峰

**【摘要】** 目的 评价小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗 LASIK 术后干眼症的临床治疗效果。方法 取 2008 年 1 月至 2009 年 12 月间在行 LASIK 手术后发生干眼症的单纯近视及近视散光患者 76 例 (152 只眼), 采用自身对照法, 每例随机选取一只眼进入治疗组 (小牛血去蛋白提取物眼用凝胶滴眼); 另一只眼进入对照组 (0.1% 玻璃酸钠滴眼液滴眼)。术后 1 d、1 周、1 月、3 月观察眼部不适主诉、Shirmer I 试验、BUT、荧光素染色结果。结果 眼部不适主诉术后 1 周、1 月实验组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ); Shirmer I 试验术后 1 周、1 月实验组明显长于对照组 ( $P < 0.05$ ); BUT 术后 1 周、1 月、3 月实验组明显长于对照组 ( $P < 0.05$ ); 荧光素染色分级术后 1d 和 1 月实验组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗 LASIK 术后干眼症疗效确切、起效时间短、能够有效改善患者不适症状及体征。

**【关键词】** 干眼症; 小牛血去蛋白提取物; LASIK; 治疗

**The study on the treatment effect of protein-free calf blood extract gel in dry eyes after LASIK**  
ZOU Guang-cheng, HUA Fang-fang, YES Jing-juan, WU Zhi-feng. Second People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214000, China

**【Abstract】** Objective To evaluate the treatment effect of expression of protein-free calf blood extract gel in dry eyes after LASIK. Methods A total of 76 cases (152 eyes) of dry eye after LASIK were collected for study. Each case was chosen one eye into experiment group (treated with protein-free calf blood extract gel) and the other eye into control group (treated by 0.1% sodium hyaluronate drop) at random. The discomfortness of eyes, Shirmer I test, tear breaking-up time (BUT) and fluorescent bangle staining of cornea were tested and marked after 1 day, 1 week, 1 month and 3 months after LASIK. Results Between experiment group and control group, the discomfortness of eyes were significant less in experiment group at 1 week and 1 month after LASIK ( $P < 0.05$ ); the Shirmer I test wetting were significant length at 1 week and 1 month after LASIK ( $P < 0.05$ ); the BUT were significant longer at 1 week, 1 month and 3 months after LASIK ( $P < 0.05$ ); the level of fluorescent bangle staining of cornea were significant reduced at 1 day and 1 month after LASIK ( $P < 0.05$ ). Conclusions Protein-free calf blood extract gel can be used to improve on the symptom, objective sign in dry eyes after LASIK.

**【Key words】** Dry eye; Protein-free calf blood extract; LASIK; Treatment

干眼症, 又称角结膜干燥症, 是眼部不适症状为特征的一类疾病<sup>[1]</sup>。干眼症是 LASIK 术后最常见的并发症, 发病率最高可达 100%<sup>[2]</sup>。我们于 2008 年 1 月至 2009 年 12 月, 采用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗 LASIK 术后干眼症 76 例 (152 只眼), 取得较好效果, 现报告如下。

## 资料与方法

1. 一般资料: 研究对象为 2008 年 1 月至 2009 年 12 月间在无锡市第二人民医院行 LASIK 手术后发生干眼症的单纯近视及近视散光患者 76 例 (152 只眼), 术前检查均排除干眼症, 术后第一天诊断为干眼症。其中男 33 例 (66 只眼), 女 43 例 (86 只眼), 年龄 20~41 岁, 平均 (26.3 ± 7.4) 岁, 术前屈光度等效球镜值为 -2.25 ~ -14.50 D, 屈光度稳定 2 年以上,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2011.12.014

作者单位: 214000 无锡, 无锡市第二人民医院。

通信作者: 武志峰, Email: zhifengwu@hotmail.com

无局部眼病及全身结缔组织、自身免疫性疾病,术前停戴角膜接触镜两周以上。手术按常规 LASIK 操作, Hansatone 旋转式角膜刀 (140 μm 刀头、8.5 mm 负压环)行角膜瓣制作,瓣厚 160 μm,角膜瓣带位于上方,应用 Technolas 217z 型准分子激光机行瓣下角膜基质层准分子激光消融。手术均由同一位医生完成,术前、术后检查均由同一技师完成。

2. 病史采集及眼部检查:LASIK 术前详细询问病史,了解患者有无干涩感、异物感、眼红等干眼症状。常规检查包括裸眼视力、矫正视力、屈光度、裂隙灯、眼底、眼压、角膜厚度、角膜地形图等。术前和术后干眼症相关检查:(1)泪液分泌量 (Shirmer I 试验):将 5 mm × 35 mm 泪液滤纸前端 5 mm 处反折后轻巧地置于下睑中外 1/3 睑结膜面,其余部分反折下垂,5 min 后取下滤纸读出蓝色线刻度即为泪液分泌量。(2)泪膜破裂时间 (Breaking-up time of tear film, BUT):0.25% 荧光素钠角膜染色,在裂隙灯下用钴蓝光观察泪膜破裂情况,从最后一次眨眼结束到出现黑斑或黑线为止的时间为 BUT 时间,反复 3 次取平均值。(3)荧光素染色 (FL):0.25% 荧光素钠角膜染色,0 级不染色,1 级染色范围 < 1/4 角膜,2 级染色范围 1/4~1/2 角膜,3 级染色范围 > 1/2 角膜。

3. 干眼症诊断标准<sup>[1]</sup>:LASIK 术后出现眼部干涩、异物感、烧灼感或畏光等症状;另外出现以下三项客观体征之一者诊断为干眼症:(1)Shirmer I 试验 < 10 mm/5 min,(2)BUT < 10 s,(3)荧光素染色 2 级以上。

4. 研究对象分组、治疗方法及观察指标:76 例 (152 只眼)每例随机选取一只眼进入治疗组;另一

只眼进入对照组,进行自身对照和观察。治疗组给予小牛血去蛋白提取物眼用凝胶 (沈阳兴齐制药有限公司生产)滴眼,每天 4 次,共 12 周;对照组采用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液 (日本参天制药株式会社生产)滴眼,每天 4 次,共 12 周。其余 LASIK 术后常规用药如抗生素、激素滴眼液等两眼均相同。分别于 LASIK 术后 1 d、1 周、1 月、3 月观察:(1)眼部干涩感、异物感、灼烧感及畏光、酸胀等不适主诉;(2)Shirmer I 试验结果;(3)BUT 试验结果;(4)荧光素染色结果。记录达到上述诊断标准的干眼症例数和眼数。

5. 统计学处理:采用 SPSS 11.0 进行统计学分析。实验组与对照组的比较,计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用两样本均数 *t* 检验,以  $P < 0.05$  作为具有统计学差异标准。

### 结 果

76 例 (152 只眼)均完成为期 3 个月的随访,LASIK 术后 1d、1 周、1 月、3 月实验组与对照组眼部不适主诉、Shirmer I 试验、BUT 和荧光素染色结果见表 1。眼部不适主诉术后 1 周、1 月实验组均低于对照组 (术后 1 周  $\chi^2=6.9091, P=0.009$ ; 术后 1 月  $\chi^2=4.2918, P=0.038$ );Shirmer I 试验术后 1 周、1 月实验组明显长于对照组,差异有统计学意义 (*t* 值分别为 2.52、2.46,  $P < 0.05$ );BUT 术后 1 周、1 月、3 月实验组明显长于对照组,差异有统计学意义 (*t* 值分别为 2.83、2.39、2.67,  $P < 0.05$ );荧光素染色分级术后 1 d 和 1 月实验组明显低于对照组,差异有统计学意义 (术后 1 d  $t=2.1626, P=0.0322$ ; 术后 1 月  $t=8.7178, P < 0.0001$ )。

表 1 实验组及对照组 LASIK 术后干眼症和不适主诉检查结果

	不适主诉(眼)		Schirmer I 试验(mm)		BUT(s)		FL 分级	
	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组
术后 1d	71	69	6.3 ± 3.4(4-13)	5.4 ± 2.8(3.5-14)	5.2 ± 3.6(2.0-8.5)	4.2 ± 3.2(1.5-9)	2.4 ± 0.7(1-3)	2.6 ± 0.4(1-3)
术后 1 周	36	52 <sup>a</sup>	8.2 ± 2.6(5.5-18)	6.3 ± 3.1(4.5-18)	9.1 ± 2.1(3.5-14)	7.6 ± 3.1(2.5-14)	2.5 ± 0.8(0-3)	2.4 ± 0.6(1-3)
术后 1 月	19	31 <sup>a</sup>	11.9 ± 4.3(8-24)	8.7 ± 3.6(6-21)	11.9 ± 4.2(6-17)	9.6 ± 3.3(4-17)	1.3 ± 0.4(0-2)	1.8 ± 0.3(0-3)
术后 3 月	6	14	12.2 ± 4.6(7-16)	11.6 ± 3.7(6-20)	15.4 ± 3.3(7-19.5)	12.1 ± 2.9(6-18)	0.4 ± 0.3(0-1)	0.5 ± 0.4(0-2)

a 表示实验组与对照组比较  $P < 0.05$ , 差异具有显著性

两组各 7 只眼随着时间的推移,干眼症逐渐恢复,绝大部分均已恢复正常,术后 3 个月时仅有少许尚有干眼症状(表 2)。

### 讨 论

LASIK 术后干眼症的发生通常认为主要原因是

表 2 实验组及对照组 LASIK 术后干眼症检查正常眼数

	Schirmer I 试验		BUT		FL	
	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组
术后 1d	12	11	6	8	3	4
术后 1 周	25	16	30	24	34	24
术后 1 月	46	37	45	36	56	45
术后 3 月	70	66	71	65	74	71

角膜感觉减退<sup>[3]</sup>。角膜的感觉神经来自三叉神经分支睫状长神经,组成致密的上皮下神经丛,中央部神经纤维密度高于周边部 5-6 倍<sup>[4]</sup>。当角膜感觉正常时,受到外界刺激可以引起反射性眨眼和泪液分泌增加,反之则泪液分泌减少。LASIK 手术在制作角膜瓣和激光切削中央部基质组织过程中均不同程度损伤了角膜神经丛,术后角膜知觉减退,使反射性眨眼和泪液分泌减少。另外,角膜神经丛受损使角膜细胞因失去神经营养而凋亡、密度降低,上皮细胞部分脱落;制作角膜瓣时机械性摩擦导致的上皮缺损;负压吸引时压迫角膜边缘的球结膜一定程度破坏结膜杯状细胞和非杯状细胞,均可使泪膜稳定性下降、泪液黏液层分泌减少,增加干眼症的发病可能<sup>[5]</sup>。

目前,干眼症的治疗特别是 LASIK 术后干眼症较为常用的方法是局部使用人工泪液缓解干眼症状。人工泪液多可缓解 LASIK 术后干眼症状、不同程度地修复眼表上皮,促进泪膜稳定性的恢复<sup>[6]</sup>。本研究中对照组用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液是目前临床较为常用的人工泪液,能暂时缓解干眼症的眼部不适症状和体征<sup>[7,8]</sup>,但对 LASIK 术后干眼症的病因——角膜神经、角膜组织、结膜细胞的损伤无能为力。目前公认治疗角膜损伤的有效药物为自体血清,自体血清的生物力学和生物化学特性与正常泪液相同,包含丰富的维生素 A、细胞生长因子如表皮生长因子(EGF)和转化生长因子(TGF)、纤维连接蛋白及多种抗菌因子,有助于角膜、结膜细胞的增殖、迁移和分化<sup>[9]</sup>。

小牛血去蛋白提取物中的活性成分主要为氨基酸、核苷、糖脂等<sup>[10,11]</sup>。其中磷酸肌醇寡糖 IPOs 能激活细胞膜上的 GLUT1 载体使细胞外的葡萄糖进入细胞内,并能够激活三羧酸循环中的丙酮酸脱氢酶(PDH),促进细胞有氧代谢,通过三羧酸循环和呼吸链产生大量能量,改善眼表营养;同时通过提供外源性的氨基酸和核苷,促进组织细胞和神经纤维修复,细胞增殖。小牛血去蛋白提取物还可表现出生长因子类似物的活性<sup>[11]</sup>,促进角膜上皮损伤的愈合和神经纤维的修复。同时,由于为凝胶剂型,可在角膜表面形成保护膜,以润滑角膜,减少眼睑对角膜上皮的机械摩擦作用,促进上皮细胞的生长修复<sup>[12]</sup>。

本研究针对 LASIK 术后干眼症,采用双眼自身对照,有效地控制了实验组与对照组之间的抽样误差。研究结果显示,手术后一天实验组和对照组在眼部不适主诉、Shirmer I 试验和 BUT 等方面均无明显

差异。术后 1 周眼部不适主诉、Shirmer I 试验、BUT 等指标实验组明显优于对照组( $P < 0.05$ )。至术后 1 月,实验组和对照组眼部不适主诉、Shirmer I 试验、BUT 结果较术后 1 天明显好转,且实验组 Shirmer I 试验、BUT 结果已经在正常值范围;同时荧光素染色分级结果亦显示实验组明显低于对照组。至术后 3 月,眼部不适主诉数量明显降低,实验组和对照组分别为 6 只眼(7.9%)和 14 只眼(15.8%);Shirmer I 试验和荧光素染色结果两组间无明显差异;虽然两组 BUT 结果均在正常值范围,实验组仍然明显长于对照组。

对于 LASIK 术后干眼症应用小牛血去蛋白提取物,具有疗效确切,起效时间短,能够有效改善患者不适症状及体征。

#### 参考文献

- 1 张梅,陈家祺,刘祖国. 干眼症的诊断[J]. 中国实用眼科杂志, 2000,18(11):664-668.
- 2 姚静,褚仁远. 准分子激光原位角膜磨镶术与干眼症[J]. 眼科新进展, 2004,24(2): 139-142.
- 3 Ambrosio R Jr, Wilson SE. Complications of laser in situ keratomileusis: etiology, prevention, and treatment[J]. J Refract Surg, 2001,17(3):350-379.
- 4 Moilanen JA, Holopainen JM, Vesaluoma MH, et al. Corneal recovery after lasik for high myopia: a 2-year prospective confocal microscopic study [J]. Br J Ophthalmol, 2008,92(10): 1397-1402.
- 5 王明进, 强俊, 唐志文, 等. 聚丙烯酸眼胶治疗干眼症疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2002,20(8): 632-633.
- 6 吴君舒, 杨斌, 王铮, 等. 泪然和潇莱威滴眼液在 LASIK 术后泪膜恢复中的作用[J]. 中国实用眼科杂志, 2002,20(3): 186-190.
- 7 Guillou M, Chamberlain P, Marks MG, et al. Effect of Eye Drop Compositional Characteristics on Tear Film [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004,45: 3878.
- 8 Simmons PA, Vehige JG. Clinical performance of a mid-viscosity artificial tear for dry eye treatment [J]. Cornea, 2007,26(3): 294-302.
- 9 Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders [J]. Br J Ophthalmol, 2004,88(11): 1467-1474.
- 10 Haydon P. The effect of solcoseryl eye-gel in combination with neomycin and bacitracin on the healing of corneal lesion following removal of foreign bodies [J]. Klin Mol Augenheilk, 1983,183: 213-216.
- 11 Fabbro D, Imber R, Huggelk, Baschong W. Growth-promoting effect of a protein-free hemodialysate used in situations of hypoxia and for tissue repair as measured via stimulation of S6kinase [J]. Arzneimittel forschung, 1992,41(7):917-920.
- 12 Studer OA. A Comparative clinical study of solcoseryl eye-gel and cysteine eye-gel 2.4% in the treatment of foreignbody injuries of the cornea [J]. Ophthalmic Res, 1984,16:179-186.

(2011-07 收稿)