

· 临床研究 ·

质量分数 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗轻中度干眼的多中心临床试验

黄彩虹 刘祖国 李炜 朱莉 朱思思 林祥 欧阳维杰 姜楠 徐建江 吴丹 梁凌毅
罗晓慧 王华 陈婷 陈蔚 郑钦象 孙旭光 邓世靖

361102 厦门大学眼科研究所 厦门大学附属翔安医院 厦门大学附属厦门眼科中心 福建省眼科与视觉科学重点实验室(黄彩虹、刘祖国、李炜、林祥、欧阳维杰、姜楠);421001 湖南省衡阳市,南华大学第二临床医院(朱莉、朱思思);200031 上海,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院(徐建江、吴丹);510060 广州,中山大学中山眼科中心(梁凌毅、罗晓慧);410008 长沙,中南大学湘雅医院(王华、陈婷);325035 温州医科大学附属眼视光医院(陈蔚、郑钦象);100069 首都医科大学附属北京同仁医院(孙旭光、邓世靖)

通信作者:刘祖国,Email:zuguoliu@xmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.008

【摘要】 **目的** 评估质量分数 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗轻中度干眼的临床疗效。 **方法** 采用前瞻性、多中心、自身对照临床试验方法,连续纳入 2015 年 1 月至 2017 年 6 月在厦门大学眼科研究所、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、中山大学中山眼科中心、中南大学湘雅医院、温州医科大学附属眼视光医院、首都医科大学附属北京同仁医院 6 个临床研究中心确诊为轻中度干眼并完成随访的患者 200 例 200 眼的临床资料。所有患者给予 0.3% 玻璃酸钠滴眼液点眼。分别于治疗前和治疗后 14 d、28 d 进行干眼症状总评分、角膜荧光素钠染色、泪膜破裂时间(BUT)、基础泪液分泌试验(S I t)、球结膜充血程度、睑缘改变、睑板腺分泌能力和睑板腺分泌物性质等指标评估,在治疗前和治疗后 28 d 行结膜印迹细胞学检查,并在用药后 14 d 和 28 d 进行药物刺激性观察。 **结果** 患者治疗前后干眼症状总评分、BUT、S I t、球结膜充血程度总体比较,差异均有统计学意义($F=108.969, 27.598, 16.838, 36.750$, 均 $P<0.01$)。与治疗前比较,治疗后 14 d 和 28 d 患者干眼症状总评分和球结膜充血程度评分降低,全角膜荧光素钠染色点数减少,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。与治疗前 14 d 比较,治疗后 28 d 干眼症状总评分、球结膜充血程度评分均明显降低,全角膜荧光素钠染色点数明显减少;治疗后 14 d 和 28 d,患者 BUT 较治疗前明显延长,S I t 值较治疗前明显增大;治疗后 28 d BUT 较治疗后 14 d 明显延长,但治疗后 28 d S I t 与治疗前 14 d 无明显变化。患者治疗前后睑缘改变、睑板腺分泌能力和睑板腺分泌物性质评分总体比较,差异均无统计学意义($H=0.255, 2.356, 0.294$, 均 $P>0.05$)。治疗后 28 d,患者结膜印迹细胞染色分级为 1.08 ± 0.74 ,明显小于治疗前的 1.53 ± 0.76 ,差异有统计学意义($t=5.979$, $P<0.01$)。治疗后 28 d,患者球结膜杯状细胞数量明显多于治疗前,差异有统计学意义($U=1806.500$, $P<0.01$)。治疗后 14 d,70% 患者表示药物无刺激性,所有患者均未出现难以忍受的、影响日常生活的刺激,耐受性良好。 **结论** 0.3% 玻璃酸钠滴眼液能改善轻中度干眼的症状和体征,且具有良好的舒适性,临床上可广泛用于轻中度干眼的治疗。

【关键词】 干眼; 玻璃酸钠; 泪膜; 多中心临床试验

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2017J01149)

Effects of 0.3% sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of mild-to-moderate dry eye patients: a multi-center clinical study Huang Caihong, Liu Zuguang, Li Wei, Zhu Li, Zhu Sisi, Lin Xiang, Ouyang Weijie, Jiang Nan, Xu Jianjiang, Wu Dan, Liang Lingyi, Luo Xiaohui, Wang Hua, Chen Ting, Chen Wei, Zheng Qinxiang, Sun Xuguang, Deng Shijing

Eye Institute of Xiamen University, Xiang'an Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen Eye Center Affiliated to Xiamen University, Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Xiamen 361102, China

(Huang CH, Liu ZG, Li W, Lin X, Ouyang WJ, Jiang N); The Second Hospital University of South China, Hengyang 421001, China (Zhu L, Zhu SS); Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China (Xu JJ, Wu D); Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China (Liang LY, Luo XH); Xiangya Hospital Central South University, Changsha 410008, China (Wang H, Chen T); The Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China (Chen W, Zheng QX); Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Sun XG, Deng SJ)

Corresponding author: Liu Zuguang, Email: zuguoliu@xmu.edu.cn

[Abstract] Objective To evaluate the efficacy of 0.3% sodium hyaluronate ophthalmic solution in mild-to-moderate dry eye patients. **Methods** A prospective, multicenter, and self-controlled clinical trial was performed on 200 patients who were diagnosed as mild-to-moderate dry eye from January 2015 to June 2017 in Eye Institute of Xiamen University, Eye & ENT Hospital of Fudan University, Zhongshan Ophthalmic Center, Xiangya Hospital Central South University, Eye Hospital of Wenzhou Medical University, and Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University. The study protocol was approved by the Ethics Committees of Eye Institute of Xiamen University, written informed consent was obtained from each patient prior to any medical examination. All patients were treated with 0.3% sodium hyaluronate ophthalmic solution 6 times per day (one drop each time) for 28 days. Corneal fluorescein sodium staining, tear film break-up time (BUT), Schirmer I test (S I t), degree of conjunctival hyperemia, eyelid margin, meibomian gland secretion, secretory capacity of meibomian gland and subjective symptoms were assessed at baseline, on the 14th day and 28th day after treatment. Bulbar impression cytology was evaluated at baseline and on the 28th day after treatment. Irritation of 0.3% sodium hyaluronate ophthalmic solution was estimated on the 14th day and 28th day after treatment. **Results** The total score of subjective symptoms, BUT, S I t, degree of conjunctival hyperemia were significantly different among different treatment time points ($F = 108.969, 27.598, 16.838, 36.750$; all at $P < 0.01$). Compared with before treatment, the total score of subjective symptoms was significantly decreased, the degree of conjunctival hyperemia and the total corneal fluorescein sodium staining point number were significant decreased on the 14th day and 28th day after treatment. The total score of subjective symptoms, degree of conjunctival hyperemia and total corneal fluorescein sodium staining point number on the 28th day after treatment were significant lower than those on the 14th day after treatment. Compared with before treatment, the BUT was significantly longer and the S I t scores were significantly increased on the 14th day and 28th day after treatment. The BUT on the 28th day after treatment was significantly longer than that on the 14th day after treatment; no significant difference in S I t was observed between the 28th day and the 14th day after treatment. The scores of palpebral margin change, meibomian gland secretory ability and secretion characteristics were not significantly different among different treatment time points ($H = 0.255, 2.356, 0.294$; all at $P > 0.05$). The impression cytology grade on the 28th day after treatment was 1.08 ± 0.74 , which was significantly lower than 1.53 ± 0.76 before treatment ($t = 5.979, P < 0.01$). The number of goblet cells on the 28th day after treatment was significantly higher than that before treatment ($U = 1806.500, P < 0.01$). On the 14th day after treatment, 70% of the patients indicated that the drug was non-irritating, and no patient had intolerable irritation affecting daily lives. All patients had good tolerance to this drug. **Conclusions** The use of 0.3% sodium hyaluronate eye drops can improve the symptoms and signs of mild to moderate dry eye, which can be widely used for mild-to-moderate dry eye patients in clinic.

[Key words] Dry eye; Sodium hyaluronate; Tear film; Multi-center clinical study

Fund program: Natural Science Foundation of Fujian Province of China (2017J01149)

干眼是常见的眼科疾病,其主要症状包括干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感和视力波动等,严重影响患者的工作效率和生活质量^[1]。目前,治疗干眼的首选方法是人工泪液替代疗法,尤其是轻中度干眼^[2]。常用的人工泪液有聚乙二醇滴眼液、卡波姆眼用凝胶、玻璃酸钠滴眼液等。玻璃酸钠是一种具有独特黏弹性和吸湿性的黏多糖,其分子结构中含有大量的羧基和羟基,

能与水形成氢键,因而具有优异的保水性。研究表明玻璃酸钠可延长泪膜破裂时间(break-up time, BUT),促进角膜上皮创伤愈合,缓解干眼不适症状^[3-5]。目前市售的玻璃酸钠滴眼液主要有质量分数 0.1% 和 0.3% 2 种,临床上一般使用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液,重症患者以及低质量分数玻璃酸钠治疗效果不明显时可使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液。至今中国尚无 0.3%

玻璃酸钠滴眼液治疗轻中度干眼的多中心临床研究。本研究旨在通过多中心临床试验,系统评价 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗轻中度干眼的疗效,为其应用于干眼治疗提供更确切的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性、多中心、自身对照试验,连续纳入 2015 年 1 月至 2017 年 6 月在厦门大学眼科研究所、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、中山大学中山眼科中心、中南大学湘雅医院、温州医科大学附属眼视光医院和首都医科大学附属北京同仁医院就诊并接受 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗 28 d 的轻中度干眼患者。

纳入标准和排除标准由 6 个临床研究中心参照 2013 年中国干眼临床诊疗专家共识^[1]共同拟定。纳入标准:(1)自愿参加本项临床研究;(2)年龄 18~70 周岁;(3)有干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等主观症状之一和 BUT \leq 5 s 或基础泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t) \leq 5 mm/5 min,或有干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等主观症状之一和 5 s<BUT \leq 10 s 或 5<S I t \leq 10 mm/5 min,同时有角结膜荧光素钠染色阳性;(4)全角膜荧光素钠无染色或点状着色可数(染色数 \leq 30 点);(5)试验前 2 周内未使用其他药物。排除标准:(1)对试验药物过敏者;(2)妊娠期、哺乳期女性或近期有生育计划者;(3)临床上拟诊为真菌、细菌或病毒性角、结膜炎活动期患者;(4)合并有其他明显结膜、角膜和虹膜病变者;(5)BUT 为 0 s,或 S I t<2 mm/5 min 者;(6)全角膜荧光素钠染色点数大于 30 点、有片状着色融合或出现丝状物者;(7)重度睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)患者(4 级);(8)合并有严重心脏、脑血管、肝脏、肾脏及造血系统等严重原发病患者;(9)近 6 个月内有内眼手术或眼部外伤者;(10)近 1 个月内接受泪小点栓塞治疗者;(11)有单胞病毒性角膜感染史患者;(12)试验期间无法停戴角膜接触镜者;(13)全身或眼部长期间用药可能影响研究评估者;(14)在试验期间无法保证按要求用药及随访者;(15)有 Sjögren 综合征、系统性疾病以及影响疗效评价的其他眼部疾病者;(16)研究者认为有其他不适合参加试验理由者。纳入研究的患者双眼均接受检查者,以症状体征评分高的患眼为受试眼;若双眼评分相等,纳入角膜荧光素钠染色较重的患眼;若双眼荧光素钠染色程度相等则取右眼为受试眼。本试验方案经厦门大学眼科研究所医学伦理委员会批准(批文号:

2015001),并遵循赫尔辛基宣言和中国有关临床试验研究规范和法规,患者进入研究前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者入组后,给予 0.3% 玻璃酸钠滴眼液[5 ml:15 mg,参天制药(中国)有限公司]点眼,每日 6 次,每次 1 滴,持续治疗 28 d,患者分别于入组当天、治疗后 14 d 和 28 d 进行随访。

1.2.2 疗效指标及其评估 疗效指标包括治疗前后干眼症状总评分、角膜荧光素钠染色、BUT、S I t、球结膜充血程度、睑缘改变、睑板腺分泌能力、睑板腺分泌物性质、印迹细胞学检查。

(1)干眼症状总评分 按照干眼症状的程度将干燥感、畏光、异物感、眼痛不适、视力波动等症状评分定为 0~4 分,症状从未出现为 0 分,偶尔出现为 1 分,约一半时间出现为 2 分,大部分时间出现为 3 分,持续存在为 4 分。

(2)角膜荧光素钠染色 用 1 滴生理盐水湿润荧光素钠试纸条,将试纸条与患者下睑结膜囊轻轻接触,嘱患者瞬目使荧光素与泪液混合,用钴蓝光在 16 倍镜下观察患者全角膜,记录点状染色数。

(3)BUT 嘱患者瞬目 3~5 次后平视前方,用钴蓝光在 16 倍镜下观察患者末次瞬目至出现第 1 个泪膜破裂点的时间,重复 3 次后取平均值。

(4)S I t 将试纸放入患者下方结膜囊中外 1/3 处,嘱患者平视前方后闭眼,5 min 后取出试纸条测量泪液浸润长度。

(5)球结膜充血程度 无充血,血管无扩张为 0 分;仅靠近穹窿部或内外眦可见少量轻度结膜血管扩张,血管细且数量少为 1 分;仅靠近穹窿部或内外眦可见少量轻度结膜血管扩张,数量增多且长度增加为 2 分;血管范围累及 2/3 球结膜,血管增粗且较密集为 3 分;球结膜大量血管扩张充血,范围累及整个球结膜,血管粗大且数量多为 4 分。

(6)睑缘改变 睑缘正常为 0 分;睑缘后唇钝圆、增厚、新生血管增生为 1 分;睑缘形态不规则,呈湿疹样外观,过度角化,新生血管增生明显为 2 分;睑板腺开口消失,眼睑后缘角化,睑缘结膜鳞状化生为 3 分。

(7)睑板腺分泌能力 仅评价下睑中 1/3 的 5 条睑板腺。所有腺体均有分泌物挤出为 0 分;3~4 条腺体有分泌物挤出为 1 分;1~2 条腺体有分泌物挤出为 2 分;所有腺体均无分泌物挤出为 3 分。

(8)睑板腺分泌物性质 仅评价下睑中 1/3 的 5 条睑板腺。睑脂清亮、透明为 0 分;睑脂污浊为 1 分;睑脂污浊伴碎屑或颗粒为 2 分;睑脂稠厚呈牙膏状为

3 分。

(9) 印迹细胞学检查 将混合纤维树脂膜轻贴于患者上方球结膜,在膜上均匀轻压数下后,置于 40 g/L 中性甲醛溶液中固定,行过碘酸希夫(periodic acid-schiff, PAS)染色,显微镜下观察结膜上皮细胞形态及杯状细胞数量。采用目前公认的 Nelson 分级方法^[6]对结膜上皮细胞形态进行评价:0 级为结膜上皮细胞小而圆,易分辨,细胞间紧密结合,细胞核大,核质比为 1:2,杯状细胞数量多,杯状细胞大而圆,PAS 重染;1 级为轻度鳞状上皮化生,结膜上皮细胞呈多边形,细胞体较 0 级稍大,细胞间距较 0 级大,核质比为 1:3,杯状细胞数量变少,PAS 染色阳性持续;2 级为中度鳞状化生,结膜上皮细胞的细胞体较 1 级稍大,多边形较前稍明显,偶尔多核,核小,核质比为 1:4~1:5,无角质化,杯状细胞数量明显减少,PAS 染色差;3 级为重度鳞状化生,结膜上皮细胞的细胞体更大,多边形较前明显,细胞核变小、固缩,甚至完全消失,核质比>1:6,杯状细胞数量减少,甚至消失。杯状细胞数量计算:每个标本在 200 倍显微镜下随意选取 3 个不相邻区域分别计数,取其平均值。

1.2.3 药物刺激性试验观察 治疗后 14 d 和 28 d 询问患者药物对眼部的刺激性:无刺激性;轻度刺激;明显刺激,尚不影响日常生活;明显刺激,不能忍受,影响日常生活。其中,认为药物具有明显刺激、不能忍受、影响日常生活的患者在使用药物 14 d 后终止试验。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件(SPSS Inc, USA)进行统计分析。本研究中干眼症状总评分、BUT、S I t、球结膜充血程度、结膜印记细胞染色分级经 W 检验服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前、治疗后 14 d 和治疗后 28 d 干眼症状总评分、BUT、S I t、球结膜充血程度的总体比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,治疗前与治疗后 28 d 结膜印记细胞染色分级比较采用配对 *t* 检验;全角膜荧光素钠染色评分、睑缘改变、睑板腺分泌能力、睑板腺分泌物性质、杯状细胞数量的数据资料经 W 检验不服从正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,治疗前、治疗后 14 d 和治疗后 28 d 全角膜荧光素钠染色评分、睑缘改变、睑板腺分泌能力、睑板腺分泌物性质总体比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,不同时间点的两两比较采用 Bonferroni 检验;治疗前与治疗后 28 d 杯状细胞数量比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料入组情况

共 237 例患者纳入研究,最终 200 例患者 200 眼完成试验,失访率约为 15.61%。男女比例为 3:7;年龄 20~68 岁,平均(31±4)岁。

2.2 患者治疗前后干眼症状总评分、BUT、S I t、球结膜充血程度的变化

患者治疗前后干眼症状总评分、BUT、S I t、球结膜充血程度总体比较,差异均有统计学意义($F = 108.969, 27.598, 16.838, 36.750$, 均 $P < 0.01$)。治疗后 14 d 和 28 d,患者干眼症状总评分较治疗前明显下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);治疗后 28 d 干眼症状总评分明显低于治疗后 14 d,差异有统计学意义($P = 0.002$)。治疗后 14 d 和 28 d 患者 BUT 较治疗前明显延长,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);治疗后 28 d BUT 较治疗后 14 d 明显延长,差异有统计学意义($P = 0.002$)。治疗后 14 d 和 28 d 患者泪液分泌量较治疗前均明显增多,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);治疗后 28 d 泪液分泌量与治疗后 14 d 相比,差异无统计学意义($P = 0.423$)。治疗后 14 d 和 28 d 患者球结膜充血程度较治疗前均明显改善,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);治疗后 28 d 球结膜充血程度较治疗后 14 d 明显改善,差异有统计学意义($P = 0.001$)(表 1)。

表 1 患者治疗前后干眼症状总评分、BUT、S I t、球结膜充血程度比较($\bar{x} \pm s$)

| 时间 | 眼数 | 干眼症状总评分 | BUT(s) | S I t(mm) | 球结膜充血程度 |
|------------|-----|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| 治疗前 | 200 | 10.41±5.81 | 3.68±2.10 | 5.39±2.49 | 1.48±0.83 |
| 治疗后 14 d | 200 | 7.94±4.62 ^a | 4.95±3.16 ^a | 7.78±6.47 ^a | 1.20±0.70 ^a |
| 治疗后 28 d | 200 | 5.70±3.91 ^{ab} | 5.19±3.32 ^{ab} | 8.04±5.87 ^a | 1.06±0.68 ^{ab} |
| <i>F</i> 值 | | 108.969 | 27.598 | 16.838 | 36.750 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与治疗后 14 d 比较,^b $P < 0.01$ (单因素方差分析,LSD-*t* 检验) BUT:泪膜破裂时间;S I t:基础泪液分泌试验

2.3 患者治疗前后全角膜荧光素钠染色点数、睑缘改变、睑板腺分泌能力和睑板腺分泌物性质评分的变化

患者治疗前后全角膜荧光素钠染色点数总体比较,差异有统计学意义($H = 36.256, P < 0.01$),其中治疗后 14 d 和 28 d 患者全角膜荧光素钠染色点数较治疗前明显减少,差异均有统计学意义($P = 0.002; P < 0.01$);治疗后 28 d 全角膜荧光素钠染色点数较治疗后 14 d 明显减少,差异有统计学意义($P = 0.003$)。患者治疗前后睑缘改变、睑板腺分泌能力和睑板腺分泌物性质评分总体比较,差异均无统计学意义($H = 0.255, 2.356, 0.294$, 均 $P > 0.05$)(表 2)。

表 2 患者治疗前后全角膜荧光素钠染色点数、睑缘改变、睑板腺分泌能力和睑板腺分泌物性质比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

| 时间 | 眼数 | 全角膜荧光素钠染色点数 | 睑缘改变 | 睑板腺分泌能力 | 睑板腺分泌物性质 |
|----------|-----|---------------------------|--------|---------|----------|
| 治疗前 | 200 | 6(0.0, 20.0) | 0(0,1) | 1(0,2) | 0(0,1) |
| 治疗后 14 d | 200 | 3(0.0, 12.0) ^a | 0(0,1) | 1(0,2) | 0(0,1) |
| 治疗后 28 d | 200 | 0(0.0, 8.5) ^{ab} | 0(0,1) | 1(0,2) | 0(0,1) |
| H 值 | | 36.256 | 0.255 | 2.356 | 0.294 |
| P 值 | | <0.01 | 0.880 | 0.308 | 0.863 |

注:与治疗前比较,^a $P<0.01$;与治疗 14 d 比较,^b $P<0.01$ (Kruskal-Wallis H 检验, Bonferroni 检验)

2.4 患者治疗前后结膜上皮细胞形态和杯状细胞数量的变化

200 例完成试验的患者中 128 例行结膜印迹细胞染色。治疗前,结膜上皮细胞的细胞体较大,呈多边形且偶见多核,核质比为 1:4~1:5(图 1A);治疗后 28 d 结膜上皮细胞的细胞体较治疗前明显减小,细胞体饱满呈椭圆形,核质比 1:2~1:3,黏蛋白表达明显增加(图 1B)。治疗后 28 d,患者结膜印迹细胞染色分级较治疗前明显减小,差异有统计学意义($t=5.979, P<0.01$);治疗后 28 d,患者球结膜杯状细胞数量较治疗前明显增多,差异有统计学意义($U=1806.500, P<0.01$)(表 3)。

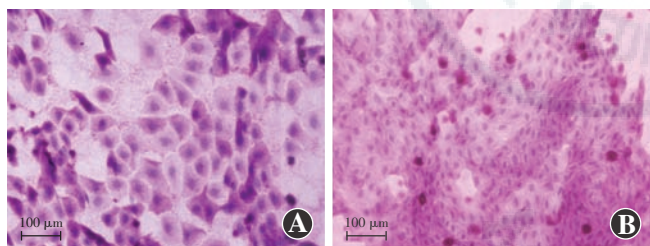


图 1 患者治疗前后结膜印迹细胞染色观察 A:治疗前结膜上皮细胞的细胞体较大,呈多边形且偶见多核,核质比为 1:4~1:5 B:治疗后 28 d,结膜上皮细胞的细胞体较治疗前减小,细胞体丰满呈椭圆形,细胞连接紧密,核质比为 1:2~1:3,黏蛋白表达明显增加

表 3 患者治疗前后结膜印迹细胞染色分级及结膜杯状细胞数量比较

| 时间 | 眼数 | 细胞染色分级* ($\bar{x}\pm s$) | 杯状细胞数量# [$M(Q_1, Q_3)$] |
|----------|-----|-------------------------------|------------------------------|
| 治疗前 | 128 | 1.53±0.76 | 10.0(4.8, 18.5) |
| 治疗后 28 d | 128 | 1.08±0.74 | 17.0(10.0, 25.5) |
| t/U 值 | | 5.979 | 1806.500 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 |

(*:配对 t 检验;#:Mann-Whitney U 检验)

2.5 药物刺激性观察

本研究入组的 237 例患者中,未出现患者使用

0.3% 玻璃酸钠滴眼液后表示药物有明显难以忍受的、影响日常生活的刺激。治疗后 14 d,200 例完成试验的患者中有 140 例患者表示药物无刺激性,占 70%;54 例患者表示药物有轻度刺激性,占 27%,其中 20 例在治疗后 28 d 表示药物刺激性消失;6 例患者表示药物具有明显刺激性,占 3%,尚不影响日常生活,其中 1 例在治疗后 28 d 表示药物刺激性消失,3 例在治疗后 28 d 表示药物有轻度刺激。200 例完成试验的患者中,无患者在治疗后 28 d 反映药物刺激性加重。

3 讨论

干眼是指由于泪液量、质或流体动力学异常引起的泪膜不稳定和/或眼表面损害而致眼部不适及视功能障碍的一类疾病^[1]。因生活环境和遗传背景的不同及地域气候的多样性,干眼的发病率也有所差异,其中中国各地区干眼的发病率为 10%~33%^[7]。轻中度干眼已成为影响中国人口工作效率和生活质量的常见健康问题^[8]。2017 年国际干眼指南指出,干眼的主要特征是泪膜的稳定性失衡,同时合并眼部的多种症状,并再次强调了泪膜不稳定是导致干眼的主要原因^[9]。因此,治疗干眼的关键是早期及时补充人工泪液以稳定泪膜,尤其对于轻中度干眼,选择一种安全、有效的人工泪液显得尤为重要。

目前人工泪液种类繁多,作用亦不尽相同,其中玻璃酸钠滴眼液在临床上已被广泛应用。目前市售的玻璃酸钠滴眼液主要有 0.1% 和 0.3% 2 种,临床上 0.1% 玻璃酸钠使用更为广泛,但研究显示,与 0.1% 玻璃酸钠滴眼液相比,0.3% 玻璃酸钠滴眼液可更好地稳定眼表泪膜^[10]。在中国,目前尚缺少 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗轻中度干眼的多中心临床研究,系统、全面地评价 0.3% 玻璃酸钠滴眼液对轻中度干眼的疗效具有重要的临床指导意义。

本研究通过大样本、多中心的自身对照试验,观察不同地区、年龄、病因的轻中度干眼患者在使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗后 14 d 和 28 d 的疗效,结果显示 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗后 14 d,干眼症状总评分、全角膜荧光素染色点数、BUT、泪液分泌量等较治疗前均明显改善;且在为期 4 周的治疗过程中,干眼症状总评分、全角膜荧光素染色点数、BUT 随治疗时间的延长均有进一步改善的趋势。玻璃酸钠的理化性质与正常泪液相似,具有优异的保水性,本研究中患者使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液后上述干眼指标明显改善,与 0.3% 玻璃酸钠滴眼液点眼后快速提高眼表的湿润程度,减少泪液从眼表面流失,降低泪液渗透压,并为眼

表上皮细胞的修复提供了一个良好的微环境有关, 0.3% 玻璃酸钠滴眼液使用时间越长, 效果越显著。

本研究中结果显示, 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗后患者泪液分泌量与治疗前相比明显增多, 但治疗后 28 d 与治疗后 14 d 患者泪液分泌量相比无明显变化, 差异无统计学意义, 可能与 0.3% 玻璃酸钠滴眼液虽能快速锁住眼表水分, 补充泪液, 但不能刺激泪腺分泌泪液有关, 也可能与本研究治疗时间较短有关; 患者睑缘、睑板腺分泌能力及分泌物性质与治疗前相比均无明显改善, 原因可能是睑板腺导管阻塞或睑板腺分泌物异常的患者睑板腺伴随较重的炎症, 单纯人工泪液达不到改善睑板腺功能的效果, 0.3% 玻璃酸钠滴眼液联合物理或抗炎等手段治疗效果可能更佳, 仍有待进一步研究。

球结膜充血是反映眼表局部炎症的一个重要指标, 本研究中患者在使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液后球结膜充血程度较治疗前明显改善, 且随治疗时间的延长, 改善程度更显著。Brignole 等^[11]研究发现, 玻璃酸钠可以降低眼表 Fas、人白细胞抗原 DR 和 CD40 等凋亡相关炎症标志物的表达。本研究中 0.3% 玻璃酸钠滴眼液减少球结膜充血可能是通过其抗炎性质发挥作用的。

结膜上皮细胞形态和杯状细胞数量是反映眼表整体健康状况的关键参数。Aragona 等^[5]发现干眼患者接受 0.15% 玻璃酸钠滴眼液治疗后 3 个月结膜上皮细胞形态较治疗后 1 个月、2 个月明显改善, 且出现了杯状细胞。本研究中, 患者在使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗后 28 d 结膜上皮细胞形态均有不同程度改善, 表现为结膜印迹细胞染色分级较治疗前明显减小, 且杯状细胞数量明显增多, 黏蛋白表达增加。本研究结果不仅证实玻璃酸钠可通过改善结膜上皮细胞的结构增加杯状细胞数量, 促进黏蛋白分泌, 也进一步说明与较低质量分数的玻璃酸钠滴眼液相比, 0.3% 玻璃酸钠滴眼液可在更短的时间内发挥更好的疗效。CD44 是分布极为广泛的细胞表面跨膜糖蛋白, 其作为受体能够识别玻璃酸钠, 在细胞-细胞、细胞-基质之间的特异性粘连过程中发挥重要作用, 参与上皮细胞的迁移及修复过程^[12-13]。本研究中, 0.3% 玻璃酸钠滴眼液可有效改善结膜上皮细胞形态, 增加杯状细胞数量, 促进黏蛋白分泌, 可能与其能结合眼表 CD44, 激活激酶级联反应而直接参与眼表上皮修复相关。

以往的研究认为, 0.3% 玻璃酸钠滴眼液因黏稠度高可能降低患眼的舒适度, 因此一般只适用于中重度干眼。但本研究中通过对 0.3% 玻璃酸钠滴眼液点眼后眼部刺激性观察发现, 200 例患者中有 140 例表示

药物无刺激性, 无患者反映药物具有不能忍受、影响日常生活的刺激, 表明 0.3% 玻璃酸钠滴眼液不仅发挥了高保湿性及眼表修复功能, 也具有有良好的舒适性。这一研究拓宽了 0.3% 玻璃酸钠滴眼液的适用范围, 下一步研究可将其与 0.1% 玻璃酸钠滴眼液进行对比研究, 为临床上人工泪液的选择提供更确切的指导。

综上所述, 0.3% 玻璃酸钠滴眼液能快速、有效地改善轻中度干眼患者的眼表不适症状, 提高泪膜稳定性, 促进角膜和结膜上皮细胞的修复及缓解以球结膜充血为表现的眼表炎症, 具有良好的舒适性, 可广泛用于轻中度干眼的治疗。

利益冲突 本研究接受日本参天株式会社经费支持

参考文献

- [1] 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)[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.01.020.
- [2] Babić GS, Zlatanović G, Jocić JD, et al. Therapeutic approach to dry eye syndrome[J]. Med Pregl, 2010, 63(11-12): 793-800.
- [3] Rah MJ. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications[J]. Optometry, 2011, 82(1): 38-43. DOI:10.1016/j.optm.2010.08.003.
- [4] López-de IRA, Pinto-Fraga J, Blázquez AF, et al. Safety and efficacy of an artificial tear containing 0.3% hyaluronic acid in the management of moderate-to-severe dry eye disease[J]. Eye Contact Lens, 2017, 43(6): 383-388. DOI:10.1097/ICL.0000000000000284.
- [5] Aragona P, Papa V, Micali A, et al. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye[J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(2): 181-184.
- [6] Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface, dry eye states[J]. Arch Ophthalmol, 1983, 101(12): 1869-1872.
- [7] 陈景亮, 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[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(9): 834-839. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.09.015.
Chen JY, Xie LX, Liu ZG, et al. Clinical effect of pranoprofen eye drops for mild and moderate dry eye-a multicenter, randomized, controlled clinical trial[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(9): 834-839. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.09.015.
- [8] 刘祖国. 干眼的临床诊断与治疗亟待规范化和精细化[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(9): 641-644. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.001.
Liu ZG. Emphasis on standardization and refinement in the diagnosis and treatment of dry eye[J]. Chin J Ophthalmol, 2017, 53(9): 641-644. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.001.
- [9] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 276-283. DOI:10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- [10] Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006, 244(1): 109-112. DOI:10.1007/s00417-005-0028-1.
- [11] Brignole F, Pisella PJ, Dupas B, et al. Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005, 243(6): 531-538. DOI:10.1007/s00417-004-1040-6.
- [12] Zhu SN, Nölle B, Duncker G. Expression of adhesion molecule CD44 on human corneas[J]. Br J Ophthalmol, 1997, 81(1): 80-84.
- [13] Rosales C, O'Brien V, Kornberg L, et al. Signal transduction by cell adhesion receptors[J]. Biochim Biophys Acta, 1995, 1242(1): 77-98.

(收稿日期: 2018-07-29 修回日期: 2018-11-09)

(本文编辑: 张宇)