

· 临床研究 ·

普拉洛芬治疗轻中度干眼的多中心随机对照
临床试验

陈景尧 谢立信 刘祖国 毕宏生 陈蔚 戴三友 邓应平 傅培 顾扬顺 洪晶 黄一飞
贾卉 蒋莉 李冰 李林 李明顺 廖荣丰 凌士奇 刘大川 刘方毅 刘汉强 刘红
刘治蓉 刘子雁 马林 秦洪仁 荣军博 邵运良 申育华 司马晶 苏冠芳 孙红 孙松
孙旭光 王海林 王杰 王丽娅 王林农 吴洁 吴群 谢汉平 谢立科 徐巍华 晏晓明
杨燕宁 姚晓明 叶娟 袁进 张虹 张立军 张丽琼 张明昌 张玉环 赵桂秋 赵少贞
郑金华 周宏健 朱永唯 朱豫钟 桃玲琬

【摘要】 背景 非甾体类抗炎药广泛应用于干眼的治疗,但缺乏相关的多中心的临床研究。**目的** 观察非甾体类抗炎药普拉洛芬治疗干眼的临床疗效。**方法** 采取多中心、随机开放的临床对照试验方法,于 2011 年 7 月至 2012 年 7 月在中国 58 个临床研究分中心按照统一的诊断标准纳入 1 023 例干眼患者,每个中心 20 例。按照随机数字表法将患者分为试验组和对照组,试验组患者使用质量分数 0.1% 普拉洛芬滴眼液点眼联合质量分数 0.1% 玻璃酸钠滴眼液点眼,均为每日 4 次,每次 1 滴;对照组患者仅使用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液点眼,每日 4 次,每次 1 滴。在患者治疗前、治疗第 14 天及第 28 天时进行复查,主要疗效评价指标包括角膜荧光素染色及泪膜破裂时间(BUT),次要疗效指标包括干眼症状评分、睑结膜充血程度、睑结膜乳头评分及泪液分泌试验 I(SIT),并评价 2 个组患者的药物不良反应。**结果** 2 个组间患者治疗前人口基线特征比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后 14 d 和 28 d,试验组角膜荧光素染色评分分别为 0.76 ± 0.66 和 0.35 ± 0.54 ,对照组分别为 0.84 ± 0.65 和 0.45 ± 0.60 ,均明显低于术前试验组的 1.41 ± 0.58 和对照组的 1.41 ± 0.62 ,差异均有统计学意义(试验组: $t = 24.439, 37.236$, 均 $P = 0.000$; 对照组: $t = 19.702, 29.517$, $P = 0.000$)。治疗后 28 d 试验组角膜荧光素染色评分明显低于对照组,差异有统计学意义($t = 8.384, P = 0.004$)。治疗后 14 d 和 28 d,试验组 BUT 分别为 $(4.88 \pm 2.40)s$ 和 $(6.03 \pm 3.25)s$,较治疗前的 $(3.47 \pm 2.10)s$ 均明显延长,差异均有统计学意义($t = -13.358, -17.734$, 均 $P = 0.000$);治疗后 14 d 和 28 d,对照组 BUT 分别为 $(4.62 \pm 2.21)s$ 和 $(5.42 \pm 2.70)s$,明显长于治疗前的 $(3.50 \pm 1.52)s$,差异均有统计学意义($t = -13.984, -17.879$, 均 $P = 0.000$)。治疗后 28 d,试验组 BUT 明显长于对照组,差异有统计学意义($t = 10.483, P = 0.001$)。治疗后 14 d 和 28 d,试验组患者睑结膜充血、睑结膜乳头及干眼症状评分均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后 28 d,试验组 SIT 值明显高于对照组,差异有统计学意义($t = 9.732, P = 0.002$)。治疗后 28 d,试验组患者最佳矫正视力(BCVA)较治疗前提高,差异有统计学意义($t = -3.687, P = 0.000$),但对照组与治疗前比较差异无统计学意义($t = -1.383, P = 0.167$)。治疗期间 2 个组均有少数患者出现轻度眼部刺激症状,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 普拉洛芬具有抑制干眼炎症的作用,0.1% 普拉洛芬滴眼液与 0.1% 玻璃酸钠滴眼液联合应用能有效改善干眼症状及体征,对有眼表炎症及上皮细胞损伤的轻中度干眼患者作用更为明显。

【关键词】 干眼; 非甾体类抗炎药; 普拉洛芬; 炎症

Clinical effect of pranoprofen eye drops for mild and moderate dry eye—a multicenter, randomized, controlled clinical trial Chen Jingyao, Xie Lixin, Liu Zuguo, Bi Hongsheng, Chen Wei, Dai Sanyou, Deng Yingping, Fu Pei, Gu Yangshun, Hong Jing, Huang Yifei, Jia Hui, Jiang Li, Li Bing, Li Lin, Li Mingshun, Liao Rongfeng, Ling Shiqi, Liu Dachuan, Liu Fangyi, Liu Hanqiang, Liu Hong, Liu Zhirong, Liu Ziyang, Ma Lin, Qin Hongren, Rong Junbo, Shao Yunliang, Shen Yuhua, Si Majing, Su Guanfang, Sun Hong, Sun Song, Sun Xuguang, Wang Hailin, Wang Jie, Wang

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-0160.2015.09.015

基金项目: 卫生行业科研专项项目(201302015)

作者单位: 361001 厦门大学眼科研究所附属厦门眼科中心 福建省眼科与视觉科学重点实验室(陈景尧、刘祖国); 266071 青岛, 山东省眼科研究所(谢立信)

通信作者: 谢立信, Email: lixin_xie@yahoo.com; 刘祖国, Email: zuguo@xmu.edu.cn

Liya, Wang Linnong, Wu Jie, Wu Qun, Xie Hanping, Xie Like, Xu Weihua, Yan Xiaoming, Yang Yanning, Yao Xiaoming, Ye Juan, Yuan Jin, Zhang Hong, Zhang Lijun, Zhang Liqiong, Zhang Mingchang, Zhang Yuhuan, Zhao Guiqiu, Zhao Shaozhen, Zheng Jinhua, Zhou Hongjian, Zhu Yongwei, Zhu Yuzhong, Tao Linglong. Eye Institute of Xiamen University & Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361001, China

Corresponding author: Xie Lixin, Email: lixin_xie@yahoo.com; Liu Zuguo, Email: zuguo@xmu.edu.cn

[Abstract] **Background** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used in the treatment of dry eye, but the related multicenter clinical study is lack. **Objective** This study aimed to evaluate the clinic efficacy of pranoprofen eye drops for dry eye. **Methods** This study protocol followed the Declaration of Helsinki, and oral informed consent was obtained from each patient prior to entering the cohort. A randomized, open, parallel, controlled, multi-center clinical trial was conducted. Total 1 023 patients with dry eye were enrolled based on the same diagnosis criteria in 58 eye institutes of China from July 2011 to July 2012. The patients was randomized into trial group and control group. The combination of 0.1% pranoprofen dry drops (4 times per day) with 0.1% sodium hyaluronate eye drops (4 times per day) was used in the trial group, and only 0.1% sodium hyaluronate eye drops was used in the same way in the control group. The primary evaluated indexes included corneal fluorescence staining scores and break-up time of tear film (BUT), and secondary outcome measurements were the dry eye symptom scores and palpebral conjunctiva congestion and papilla scores as well as Shirmer I test (S I t). The best corrected visual acuity (BCVA) and adverse response were compared between the two groups. **Results** The demography was matched between the two groups (both at $P>0.05$). The corneal fluorescence staining scores were 0.76 ± 0.66 and 0.35 ± 0.54 in 14 days and 28 days after treatment in the trial group, which were lower than 1.41 ± 0.58 before treatment ($t=24.439, 37.236$, both at $P=0.000$); those in the control group were 0.84 ± 0.65 and 0.45 ± 0.60 in 14 and 28 days after treatment, with significant reduce in comparison with before treatment (1.41 ± 0.62) ($t=19.702, 29.517$, both at $P=0.000$). The corneal fluorescence staining score was significantly lower in the trial group compared with the control group in 28 days after treatment ($t=8.384, P=0.004$). The BUT was significantly delayed in 14 and 28 days after treatment compared with before treatment in the trial group (4.88 ± 2.40) seconds and (6.03 ± 3.25) seconds versus (3.47 ± 2.10) seconds ($t=-13.358, -17.734$, both at $P=0.000$), and so were the control group ($[4.62\pm2.21]$ seconds and $[5.42\pm2.70]$ seconds versus $[3.50\pm1.52]$ seconds [$t=-13.984, t=-17.879$, both at $P=0.000$]). The BUT was longer in the trial group compared with the control group in 28 days after treatment ($t=10.483, P=0.001$). In addition, the scores of dry eye symptom, palpebral conjunctiva congestion and papilla were significantly lower in the trial group than those in the control group in post-treated 14 and 28 days (all at $P<0.05$). S I t was remarkably elevated and BCVA was considerably improved in the trial group compared with the control group in 28 days ($t=9.732, P=0.002$; $t=-3.687, P=0.000$). No significant difference was seen in the number of eyes with adverse response between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Pranoprofen has a better anti-inflammatory effect on dry eye. The combination of 0.1% pranoprofen dry drops with 0.1% sodium hyaluronate eye drops can relieve dry eye symptoms and signs very well, especially in mild and moderate dry eye patients.

[Key words] Dry eye; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Pranoprofen; Inflammation

干眼能导致泪膜渗透压升高、稳定性下降及眼表上皮的损伤,最终破坏眼表微环境的平衡,从而引起患者眼部不适及视力下降。由于生活环境及遗传背景的不同及地域气候的多样性,各地区干眼的发病率差异较大,中国干眼的发病率为 10% ~ 33%^[1-3]。目前认为,干眼发病的主要机制为各种原因造成的泪液分泌不足或泪液蒸发过快,使泪液渗透压升高,继而通过 MAPK 途径和核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB) 等刺激眼表上皮细胞的炎症反应^[4-5],释放炎症因子至泪液中,对角膜结膜上皮细胞和杯状细胞产生慢性损伤并最终造成眼表微环境破坏,引起患者干眼相关症状和体征。目前,抑制眼表炎症是治疗干眼的重要措施之一,目前认为环孢素、糖皮质激素和四环素是抑制干眼炎症、改善干眼症状和体征的 3 类药物,但环孢素

价格较高,应用时局部刺激性强,而糖皮质激素长期使用会增加眼表感染风险,并可能引起并发症等。寻求不良反应较少、价格适中且具有较好抑制炎症效果的干眼治疗药物在临床中更有意义。非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是广泛用于眼部的抗炎药物之一,抗炎效果与糖皮质激素相当,且在长期使用过程中对眼压影响小^[6-7]。NSAIDs 通过抑制环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 的活性而抑制花生四烯酸向前列腺素,特别是前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的转化,从而抑制炎症反应。干眼患者泪液中 PGE2 浓度高于正常人群,且 PGE2 浓度与干眼的症状相关,进一步提示 PG 及其相关通路可能参与干眼的发病^[8]。本研究在前期动物实验的基础上,通过临床多中心研究评价普拉洛芬治疗干眼

的有效性,为其应用于干眼治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性、多中心、随机开放的病例对照研究,由中国 58 个临床研究分中心共同参与完成。于 2011 年 7 月至 2012 年 7 月共收集 1 023 例干眼患者。纳入标准和排除标准由 58 个临床研究分中心参照 2007 年国际干眼研究小组的干眼临床试验入组标准共同拟定。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁,性别不限。(2)具有干涩感、异物感等至少 1 项干眼症状者。(3)泪膜破裂时间(break-up time, BUT) ≤ 5 s 或泪液分泌试验 I (Schirmer test I, S I t) ≤ 5 mm/5 min;单眼角膜荧光素染色评分 ≥ 1 。(4)未接受本治疗方案以外的局部或全身其他治疗或药物。(5)患者依从性好,自愿配合完成本研究治疗和随访方案。排除标准:(1)对本试验药物中任何成分过敏者。(2)妊娠期或哺乳期女性或近期有生育计划者。(3)临床上拟诊为真菌、细菌或病毒性角膜结膜炎活动期患者。(4)合并其他结膜、角膜和虹膜明显病变者。(5)有不能同时治愈的眼睑、泪器疾病、角膜缘干细胞异常、青光眼或葡萄膜炎等疾病者。(6)近 6 个月内有内眼手术者。(7)近 1 个月内接受泪小点栓塞治疗者。(8)试验期间无法佩戴角膜接触镜者。(9)使用糖皮质激素或免疫抑制剂等可能影响研究的治疗方法者。(10)研究者认为有任何不适合参加试验的情况者。本试验方案经山东省眼科研究所伦理委员会批准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,患者进入研究队列前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 受试者分组 各中心按照统一的诊断标准分别纳入 20 例患者,采用随机数字表法将患者分为试验组和对照组,每组 10 例。每例患者选择症状和体征积分较高的一侧眼作为试验眼,若双眼症状和体征积分相同,则选取右眼为试验眼。

1.2.2 治疗方法 试验组患者使用质量分数 0.1% 普拉洛芬滴眼液(5 ml:5 mg,日本千寿制药株式会社)点眼,每日 4 次,每次 1 滴,并给予质量分数 0.1% 玻璃酸钠滴眼液(5 ml:5 mg,日本参天制药株式会社)点眼,每日 4 次,每次 1 滴。对照组患者仅使用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液点眼,每日 4 次,每次 1 滴。试验组及对照组患者均点眼 28 d,患者在入组当天、治疗后 14 d 和治疗后 28 d 时进行随访。

1.2.3 主要疗效指标 主要疗效指标包括角膜荧光

素染色和 BUT。角膜荧光素染色评分标准:总分为 3 分,无角膜荧光素染色者为 0 分;角膜荧光素染色点数量不超过 20 个者为 1 分;荧光素染色点数量超过 20 个者为 2 分;角膜出现融合荧光素染色区者为 3 分。BUT 评价方法:用 1 滴生理盐水湿润荧光素钠试纸条后,将试纸条与患者下方泪河接触染色,瞬目 3 次后平视前方,裂隙灯显微镜钴蓝光 16 倍下观察患者末次瞬目至出现第 1 个泪膜破裂点的时间,30 s 内测量 3 次,取其平均值,BUT ≤ 5 s 为异常。

1.2.4 次要疗效指标 次要疗效指标包括干眼症状评分、睑结膜充血程度、睑结膜乳头增生和 S I t。干眼症状评价:按照干眼症状的程度将干眼症状总分定为 0~6 分。异物感:无异物感者为 0 分;轻度异物感者为 1 分;有尚可忍受的异物感,不影响日常生活者为 2 分;明显异物感,很难忍受,影响日常生活者为 3 分。干涩感:无干涩感者为 0 分;轻度干涩感但可忍受者为 1 分;明显干涩感,尚可忍受,不影响日常生活者为 2 分;明显干涩感,很难忍受,影响日常生活者为 3 分。睑结膜充血:无充血、表面光滑者为 0 分;轻微充血、表面光滑度轻微下降者为 1 分;明显血管充血,血管清晰,表面光滑度下降者为 2 分;明显血管充血,血管模糊,伴水肿者为 3 分。睑结膜乳头增生:无睑结膜乳头增生者为 0 分;睑结膜细小乳头增生,面积小于 1/2 者为 1 分;睑结膜乳头明显增生,面积大于 1/2 者为 2 分;乳头遍及睑结膜,直径大于 1 mm 者为 3 分。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,浸润长度 ≤ 5 mm/5 min 者为异常。

1.2.5 药物的不良反应 治疗后 28 d 对患者进行药物眼部刺激性评分:无眼部刺激性者为 0 分;有眼部刺激性,可以忍受者为 1 分;有明显眼部刺激性,尚可以忍受,不影响日常生活者为 2 分;非常明显的眼部刺激性,不能忍受且影响日常生活者为 3 分。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件(4106532834, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)进行统计分析。本研究中指标的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。2 个组患者基线特征比较采用 Wilcoxon 秩和检验或卡方检验。2 个组间药物疗效的比较采用重复测量的两因素方差分析,多重比较采用 LSD-*t* 检验。2 个组在不同时间点相对于基线值的组内疗效比较采用配对 *t* 检验。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者治疗前基线特征比较

共 1 160 例患者纳入研究, 1 023 例患者完成试验, 失访 137 例, 其中试验组 33 例, 对照组 104 例, 总失访

率为 11.38%。2 个组患者年龄、性别构成比等基线特征比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 1)。

表 1 2 个组患者治疗前基线特征比较

组别	例数	年龄 ^a [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	性别(M/F, n) ^b	干眼症状评分 ^a [$M(P_{25}, P_{75})$]	睑结膜充血评分 ^a [$M(P_{25}, P_{75})$]	睑结膜乳头评分 ^a [$M(P_{25}, P_{75})$]	角膜染色评分 ^a [$M(P_{25}, P_{75})$]	BUT ^a [$M(P_{25}, P_{75})$]	S I t ^a [$M(P_{25}, P_{75})$, mm/5 min]
试验组	547	47(37, 57)	165/382	4(3, 4)	1(1, 2)	1(1, 2)	1(1, 2)	3(2, 4)	3(2, 5)
对照组	476	47(37, 56)	173/303	4(3, 5)	2(1, 2)	1(1, 2)	1(1, 2)	3(2, 4)	3(2, 5)
t		-0.512	4.119	-0.402	-1.739	-0.150	-0.588	-1.609	-1.249
P		0.609	0.042	0.687	0.081	0.881	0.577	0.108	0.212

注: BUT: 泪膜破裂时间; S I t: 泪液分泌试验 I (a: Wilcoxon 秩和检验; b: χ^2 检验)

2.2 各组患者治疗前后主要疗效指标的比较

2.2.1 治疗前后角膜染色评分的变化

治疗后 14 d, 试验组和对照组患者角膜染色评分均较治疗前下降, 差异均有统计学意义 ($t = 24.439, P = 0.000; t = 19.702, P = 0.000$), 但试验组和对照组间比较差异无统计学意义 ($t = 3.413, P = 0.065$)。治疗后 28 d, 试验组和对照组角膜染色评分均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($t = 37.236, P = 0.000; t = 29.517, P = 0.000$), 与治疗前 14 d 比较, 差异有统计学意义 ($t = -12.359, P = 0.000; t = 17.065, P = 0.000$)。治疗后 28 d 试验组角膜荧光素染色评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 8.384, P = 0.004$) (表 2)。

表 2 各组患者治疗前后角膜染色评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	不同时间点角膜荧光素染色评分		
		治疗前	治疗后 14 d	治疗后 28 d
试验组	547	1.41 ± 0.58	0.76 ± 0.66 ^a	0.35 ± 0.54 ^{abc}
对照组	476	1.41 ± 0.62	0.84 ± 0.65 ^a	0.45 ± 0.60 ^{ab}

注: $F_{\text{分组}} = 4.783, P = 0.029; F_{\text{时间}} = 1323.255, P = 0.000; F_{\text{交互作用}} = 3.641, P = 0.057$ 。与各自组内治疗前值比较, ^a $P < 0.01$; 与各自组内治疗后 14 d 值比较, ^b $P < 0.01$; 与相应时间点对对照组比较, ^c $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验)

2.2.2 试验组和对照组治疗前后 BUT 的变化

治疗后 14 d, 试验组和对照组患者 BUT 较治疗前延长, 差异均有统计学意义 ($t = -13.358, P = 0.000; t = -13.984, P = 0.000$), 但试验组和对照组间比较差异无统计学意义 ($t = 3.267, P = 0.071$)。治疗后 28 d, 试验组和对照组 BUT 均较治疗前明显延长, 差异均有统计学意义 ($t = -17.734, P = 0.000; t = -17.879, P = 0.000$), 与治疗前 14 d 比较差异均有统计学意义 ($t = -14.826, P = 0.000; t = -11.436, P = 0.000$); 治疗后 28 d, 试验组 BUT 值明显长于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 10.483, P = 0.001$) (表 3)。

表 3 2 个组患者治疗前后 BUT 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	不同时间点 BUT		
		治疗前	治疗后 14 d	治疗后 28 d
试验组	547	3.47 ± 2.10	4.88 ± 2.40 ^a	6.03 ± 3.25 ^{abc}
对照组	476	3.50 ± 1.52	4.62 ± 2.21 ^a	5.42 ± 2.70 ^{ab}
F		0.090	3.267	10.483
P		0.764	0.071	0.001

注: $F_{\text{分组}} = 3.985, P = 0.046; F_{\text{时间}} = 475.745, P = 0.000; F_{\text{交互作用}} = 9.842, P = 0.002$ 。与各自组内治疗前值比较, ^a $P < 0.01$; 与各自组内治疗后 14 d 值比较, ^b $P < 0.01$; 与相应时间点对对照组比较, ^c $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) BUT: 泪膜破裂时间

2.3 各组患者治疗前后次要疗效指标的比较

2.3.1 治疗前后干眼症状评分的变化

治疗后 14 d, 2 个组患者干眼症状评分均较治疗前下降, 差异均有统计学意义 ($t = 36.337, P = 0.000; t = 30.103, P = 0.000$), 2 个组间比较差异亦有统计学意义 ($t = 5.565, P = 0.019$)。治疗后 28 d, 试验组和对照组干眼症状评分较治疗前明显下降, 差异均有统计学意义 ($t = 46.539, P = 0.000; t = 39.696, P = 0.000$), 与治疗前 14 d 相比干眼评分明显下降, 差异均有统计学意义 ($t = 25.477, P = 0.000; t = 23.342, P = 0.000$), 试验组干眼症状评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 17.384, P = 0.000$) (表 4)。

表 4 2 个组患者治疗前后干眼症状评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	不同时间点干眼症状评分		
		治疗前	治疗后 14 d	治疗后 28 d
试验组	547	3.87 ± 1.21	2.31 ± 1.18 ^a	1.19 ± 1.04 ^{abc}
对照组	476	3.84 ± 1.21	2.49 ± 1.20 ^a	1.47 ± 1.12 ^{ab}

注: $F_{\text{分组}} = 5.681, P = 0.017; F_{\text{时间}} = 2627.365, P = 0.000; F_{\text{交互作用}} = 9.832, P = 0.002$ 。与各自组内治疗前值比较, ^a $P < 0.01$; 与各自组内治疗后 14 d 值比较, ^b $P < 0.01$; 与相应时间点对对照组比较, ^c $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验)

2.3.2 治疗前后睑结膜充血及睑结膜乳头评分的变

化 治疗后 14 d, 2 个组患者睑结膜充血及睑结膜乳头评分较治疗前下降, 差异均有统计学意义(睑结膜充血评分: $t=21.051, P=0.000$; $t=14.724, P=0.000$; 睑结膜乳头评分: $t=12.240, P=0.000$; $t=7.374, P=0.000$), 试验组患者睑结膜充血及睑结膜乳头评分均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($t=6.705, P=0.010$; $t=9.278, P=0.020$)。治疗后 28 d, 试验组和对照组睑结膜充血及睑结膜乳头评分明显减轻, 差异均有统计学意义(睑结膜充血评分: $t=28.924, P=0.000$; $t=21.782, P=0.000$; 睑结膜乳头评分: $t=18.662, P=0.000$; $t=12.591, P=0.000$), 治疗后 28 d, 2 个组睑结膜充血评分及睑结膜乳头评分明显低于治疗后 14 d, 差异均有统计学意义(睑结膜充血评分: $t=18.493, P=0.000$; $t=12.542, P=0.000$; 睑结膜乳头评分: $t=13.756, P=0.000$; $t=10.568, P=0.000$), 试验组睑结膜充血及睑结膜乳头评分明显低于对照组, 差异有统计学意义($t=23.183, P=0.000$) (表 5)。

表 5 2 个组患者治疗前后睑结膜充血及乳头增生程度的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	不同时间睑结膜充血评分			不同时间睑结膜乳头评分		
		治疗前	治疗后 14 d	治疗后 28 d	治疗前	治疗后 14 d	治疗后 28 d
试验组	547	1.60±0.68	1.03±0.59 ^{ac}	0.58±0.59 ^{abc}	1.27±0.66	1.00±0.60 ^{ac}	0.72±0.60 ^{abc}
对照组	476	1.53±0.66	1.13±0.63 ^a	0.81±0.62 ^{ab}	1.27±0.69	1.12±0.62 ^a	0.90±0.59 ^{ab}

注: 睑结膜充血评分: $F_{\text{分组}}=6.928, P=0.009$; $F_{\text{时间}}=893.484, P=0.000$; $F_{\text{交互作用}}=27.318, P=0.000$ 。睑结膜乳头评分: $F_{\text{分组}}=8.863, P=0.003$; $F_{\text{时间}}=361.619, P=0.000$; $F_{\text{交互作用}}=12.922, P=0.000$ 。与各自组内治疗前值比较, ^a $P<0.01$; 与各自组内治疗后 14 d 值比较, ^b $P<0.01$; 与相应时间点对对照组比较, ^c $P<0.01$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验)

2.3.3 治疗前后 S I t 值的变化 治疗后 14 d, 2 个组患者 S I t 值较治疗前明显增加, 差异均有统计学意义($t=-15.236, P=0.000$; $t=-14.482, P=0.000$), 但 2 个组间比较差异无统计学意义($t=1.342, P=0.247$)。治疗后 28 d, 2 个组 S I t 值均较治疗前明显增加, 差异均有统计学意义($t=-21.389, P=0.000$; $t=-17.381, P=0.000$), 且 2 个组 S I t 值较治疗后 14 d 明显增加, 差异均有统计学意义($t=-16.289, P=0.000$; $t=-11.226, P=0.000$), 试验组较对照组 S I t 值明显增加, 差异有统计学意义($t=9.732, P=0.000$) (表 6)。

2.4 各组患者治疗前后视力比较

治疗后 28 d 试验组患者最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 为 0.80 ± 0.25 , 较治疗前的 0.76 ± 0.28 明显提高, 差异有统计学意义($t=-3.687, P=0.000$)。治疗后 28 d, 对照组 BCVA

为 0.81 ± 0.42 , 较治疗前的 0.78 ± 0.26 提高, 但差异无统计学意义($t=-1.383, P=0.167$)。

2.5 药物不良反应及并发症

2 个组在用药过程中均有少部分患者出现不同程度的眼部刺激症状, 但没有患者由于药物相关不良反应或并发症而退出试验 (表 7)。

表 6 2 个组患者治疗前后 S I t 值的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	不同时间点 S I t 值		
		治疗前	治疗后 14 d	治疗后 28 d
试验组	547	3.65±1.43	4.95±2.60 ^a	6.39±3.31 ^{abc}
对照组	476	3.64±1.79	4.78±2.12 ^a	5.78±2.84 ^{ab}

注: $F_{\text{分组}}=4.603, P=0.048$; $F_{\text{时间}}=579.042, P=0.000$; $F_{\text{交互作用}}=9.251, P=0.002$ 。与各自组内治疗前值比较, ^a $P<0.01$; 与各自组内治疗后 14 d 值比较, ^b $P<0.01$; 与相应时间点对对照组比较, ^c $P<0.01$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) S I t: 泪液分泌试验 I

表 7 2 个组患者药物眼部刺激性的比较(n)

组别	不同眼部刺激分级的眼数			
	1 分	2 分	3 分	合计
试验组	76	8	2	86
对照组	80	2	1	83
P	0.130	0.090	0.560	0.257

(Fisher 精确概率法)

3 讨论

COX 是花生四烯酸代谢过程中 PG 合成的重要限速酶, COX-2 为其亚型, 生理状态下表达量极少, 而在物理、化学因素及炎症等刺激下表达量增加, 催化花生四烯酸转化为 PGE₂, 进而通过扩血管及增加血管通透性, 同时通过对周围神经及中枢神经系统的调节增强疼痛的敏感性^[8]。普拉洛芬可同时抑制 COX-1 和 COX-2 的活性, 主要作用于 COX-2。在苯扎氯铵诱导的小鼠干眼模型中, 普拉洛芬能有效抑制眼表炎症, 逆转眼表上皮细胞鳞状化生, 延长 BUT, 降低角膜炎症指数及泪液中肿瘤坏死因子- α 的表达量, 其作用优于单纯应用人工泪液, 与糖皮质激素效果相当^[9]。普拉洛芬能够降低干眼患者结膜上皮细胞中人类白细胞 DR 抗原的表达量, 发挥抗炎和免疫调节的作用^[10]。

本研究为大样本、多中心的开放临床试验, 参与试验的受试者为不同地域、年龄、病因及不同严重程度的干眼患者, 结果显示普拉洛芬滴眼液治疗后 14 d, 试验组患者睑结膜充血、睑结膜乳头增生及干眼症状的改善程度均优于对照组。普拉洛芬能够直接降低干眼患者眼表面 COX-2 及泪液中 PGE₂ 的表达量, 缓解睑结

膜充血及睑结膜乳头增生等炎症反应。普拉洛芬通过抑制 PGE2 的合成而缓解疼痛,并可独立地选择性干扰 G-蛋白信号通路,间接减轻疼痛^[11],并减轻睑结膜充血及睑结膜乳头增生程度,缓解患者瞬目时的物理刺激,因此普拉洛芬缓解干眼症状主要依赖于其抗炎作用,眼表面炎症越重,其效果越好。

本研究中发现,普拉洛芬滴眼液治疗后 28 d,试验组患者角膜荧光素染色评分、BUT 和 S I t 的改善程度均优于对照组。干眼是泪液渗透压升高、泪膜稳定性下降和眼表炎症反应共同作用的结果,随着用药时间的延长,逐渐稳定眼表微环境,恢复上皮细胞的生理功能,最终改善泪液稳定性,减轻眼表上皮细胞的损伤,提高患者的视力。S I t 的改善可能与普拉洛芬抑制眼表炎症后提高泪膜的稳定性,从而通过眼表泪液反馈环路间接增加泪液分泌量有关。此外,本研究 2 个组患者均未出现不良反应,少数患者用药后出现轻度局部刺激感,并无患者因此退出试验,提示普拉洛芬在持续使用中刺激性小,安全性高。

本研究中 2 个组患者治疗后 14 d 和 28 d 各项干眼临床评价指标均优于治疗前,提示无论是单纯应用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液,还是 0.1% 玻璃酸钠滴眼液与普拉洛芬联合使用,对轻中度干眼患者的疗效都是确切的,但 0.1% 玻璃酸钠滴眼液与普拉洛芬联合使用能够缩短疗程。在目前的临床治疗策略中,仍需以 0.1% 玻璃酸钠滴眼液作为基础药物。0.1% 玻璃酸钠滴眼液的物理化学特性与正常泪液相似,且含电解质、表面活性剂和增黏剂,可降低泪液渗透压,洗脱和稀释毒性物质,提高眼表的湿润程度,保护未受损的上皮细胞,减少瞬目时的剪切力。

综上所述,普拉洛芬联合 0.1% 玻璃酸钠滴眼液比单纯应用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液疗效更好,普拉洛芬更适于有眼表炎症及上皮细胞损伤的轻中度干眼患者。对于临床上免疫反应介导的重度干眼患者,糖皮质激素和免疫抑制剂是更好的选择^[12]。普拉洛芬可抑制干眼炎症,尤其是轻中度干眼,不良反应少。

志谢 感谢千寿制药科技(北京)有限公司和深圳瑞霖医药有限公司对本研究提供资金资助

参考文献

- [1] Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study[J]. Ophthalmology, 2003, 110(6): 1096-1101.
- [2] Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies[J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(6): 763-768. doi:10.1001/archophthalmol.2009.103.
- [3] Jie Y, Xu L, Wu YY, et al. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study[J]. Eye (Lond), 2009, 23(3): 688-693. doi:10.1038/sj.eye.6703101.
- [4] Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(12): 4302-4311.
- [5] Luo L, Li DQ, Corrales RM, et al. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface[J]. Eye Contact Lens, 2005, 31(5): 186-193.
- [6] Notivol R, Martínez M, Bergamini MV. Treatment of chronic nonbacterial conjunctivitis with a cyclo-oxygenase inhibitor or a corticosteroid. Pranoprofen Study Group[J]. Am J Ophthalmol, 1994, 117(5): 651-656.
- [7] Fujishima H, Fukagawa K, Takano Y, et al. Comparison of efficacy of bromfenac sodium 0.1% ophthalmic solution and fluorometholone 0.02% ophthalmic suspension for the treatment of allergic conjunctivitis[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2009, 25(3): 265-270. doi:10.1089/jop.2008.0121.
- [8] Shim J, Park C, Lee HS, et al. Change in prostaglandin expression levels and synthesizing activities in dry eye disease[J]. Ophthalmology, 2012, 119(11): 2211-2219. doi:10.1016/j.optha.2012.05.038.
- [9] 何欢,刘祖国,林志荣,等.普拉洛芬治疗苯扎氯铵诱导小鼠干眼的实验研究[J].中华眼科杂志,2012,48(1):33-40.
- [10] 李东辉,龙琴,卞爱玲,等.普拉洛芬滴眼液治疗中重度干眼的随机对照研究[J].中华实验眼科杂志,2012,30(5):445-449. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.05.014.
- [11] Brune K, Beck WS, Geisslinger G, et al. Aspirin-like drugs may block pain independently of prostaglandin synthesis inhibition[J]. Experientia, 1991, 47(3): 257-261.
- [12] Waterbury L, Kunysz EA, Beuerman R. Effects of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents on corneal wound healing[J]. J Ocul Pharmacol, 1987, 3(1): 43-54.

参加临床试验的单位(58 所医院):山东省眼科研究所;厦门大学附属厦门眼科中心;山东中医药大学附属眼科医院;温州医科大学附属眼视光医院;苏州大学附属第一医院;四川大学华西医院;北京大学深圳医院;浙江大学医学院附属第一医院;北京大学眼科中心;中国人民解放军总医院;吉林大学第一医院;本溪市中心医院;山西省眼科医院;解放军第四七四医院;北京医院;安徽医科大学第一附属医院眼科;广州中山三院;首都医科大学宣武医院;山东省临沂市人民医院;中国医科大学附属第一医院;哈尔滨二四二医院;四川省人民医院;大连医科大学附属第二医院;天津眼科医院;唐山市眼科医院;中南大学湘雅医院;汕头国际眼科中心;邯郸市眼科医院;深圳市第二人民医院;吉林大学第二医院;江苏省人民医院;无锡市第二人民医院;北京市眼科研究所;沈阳市第四人民医院;潍坊医学院附属医院;河南省眼科研究所 河南省立眼科医院;南京市第一医院;西安市第一医院;大连医科大学附属第一医院;第三军医大学西南眼科医院;中医科学院眼科医院;上海新华医院;北京大学第一医院;武汉大学人民医院;深圳市眼科医院;浙江大学医学院附属第二医院眼科中心;中山大学中山眼科中心;华中科技大学同济医学院附属同济医院;大连医科大学附属第三医院;哈尔滨医科大学附属第一医院;武汉协和医院眼科;山东省济南市眼科医院;青岛大学医学院附属医院眼科;天津医科大学眼科中心;贵州医学院附属医院;宁波市眼科医院;嘉兴市中医院;郑州大学第一附属医院

(收稿日期:2015-03-11)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

本刊对来稿中组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)