

小牛血去蛋白眼用凝胶治疗角膜上皮缺损的临床观察

牛晓霞, 李云峰, 战露阳

作者单位: (150076) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨爱尔眼科医院

作者简介: 牛晓霞, 博士研究生, 副主任医师, 角膜眼表科主任, 研究方向: 角膜眼表疾病和角膜移植。

通讯作者: 牛晓霞. 80112579@qq.com

收稿日期: 2014-01-27 修回日期: 2014-06-04

Clinical research of protein-free calf blood extract eye gel for corneal epithelial defect

Xiao-Xia Niu, Yun-Feng Li, Lu-Yang Zhan

Harbin Aier Eye Hospital, Harbin 150076, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Xia Niu. Harbin Aier Eye Hospital, Harbin 150076, Heilongjiang Province, China. 80112579@qq.com
Received: 2014-01-27 Accepted: 2014-06-04

Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical effect of 200g/L protein-free calf blood extract eye gel for corneal epithelial defect.

• **METHODS:** One hundred and sixty-eight cases of corneal epithelial defect (58 cases with herpes simplex keratitis; 24 cases with chemical injury; 85 cases with pterygium operation injury) were randomly divided into two groups: 84 eyes were treated with protein-free calf blood extract eye gel; 84 cases were treated with basic fibroblast growth factor eye gel (bFGF). The bFGF and protein-free calf blood extract eye gels were used 4 times a day. The treatment course was 7d. Epithelial defect restoration, local symptom and sign were observed.

• **RESULTS:** The difference between pre-treatment and post-treatment was significant ($P < 0.01$) in the two groups. The effect of protein-free calf blood extract eye gel (83.3%) group was prior to that of bFGF (69%) for corneal epithelial defect. The effective rate of protein-free calf blood extract eye gel in the herpes simplex keratitis, chemical injury and pterygium operation injury was 72.4%, 69.2% and 95.2%. Localized stimulus and adverse reaction of all over the body were not been observed.

• **CONCLUSION:** Protein-free calf blood extract eye gels is valuable and safe for corneal epithelial defect.

• **KEYWORDS:** protein-free calf blood extract eye gel; basic fibroblast growth factor eye gel; corneal epithelial defect

Citation: Niu XX, Li YF, Zhan LY. Clinical research of protein-free calf blood extract eye gel for corneal epithelial defect. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(7):1313-1315

摘要

目的: 评价 200g/L 小牛血去蛋白眼用凝胶治疗持续性角膜上皮缺损的临床疗效。

方法: 观察持续性角膜上皮缺损患者 168 例(包括单疱病毒性角膜炎上皮型 58 例;化学烧伤 24 例;胬肉手术后 86 例),随机分成小牛血去蛋白眼用凝胶组(84 例),碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶组(bFGF, 84 例)。两组均滴眼 4 次/d,共 7d。观察上皮缺损修复和患眼局部症状、体征等指标。

结果: 小牛血去蛋白眼用凝胶组和 bFGF 组疗效判断指标较治疗前皆有显著性差异($P < 0.01$)。小牛血去蛋白眼用凝胶组有效率(83.3%)高于 bFGF 组(69%);治疗单疱病毒性角膜炎上皮型角膜炎、化学烧伤和手术所引起的有效率分别为 72.4%, 69.2% 和 95.2%;观察过程中未见局部刺激和全身不良反应。

结论: 小牛血去蛋白眼用凝胶治疗持续性角膜上皮缺损疗效确切,安全性高。

关键词: 小牛血去蛋白眼用凝胶;碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶;角膜上皮缺损

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.07.39

引用: 牛晓霞,李云峰,战露阳. 小牛血去蛋白眼用凝胶治疗角膜上皮缺损的临床观察. 国际眼科杂志 2014;14(7):1313-1315

0 引言

角膜上皮缺损大多数原因是由于外伤及眼表面炎症、手术造成的。传统的治疗方法为绷带包扎、配戴软性接触镜、睑缘缝合术、应用促进上皮生长药物和人工泪液等均有一定效果^[1],但在临床上我们力求寻找有效、单一药物治疗。我们于 2010-03/2013-03 对角膜上皮缺损病例给予总结,其中角膜上皮缺损病例选择包括微生物感染(单疱病毒性角膜炎上皮型);外伤(化学烧伤 I 期);手术(胬肉术后)。采用小牛血去蛋白眼用凝胶和碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶(bFGF)进行临床对照试验比较,旨在比较两种药物对上皮缺损恢复疗效^[2],指导临床合理用药。

1 对象和方法

1.1 对象 病例收集哈尔滨爱尔眼科医院 2010-03/2013-03 对角膜上皮缺损病例的临床资料。所有病例为在门诊或病房根据病史、体征、荧光素染色及裂隙灯显微镜检查

表1 两组用药1wk后对不同疾病角膜上皮缺损的疗效 眼(%)

分组	n	小牛血去蛋白眼用凝胶组(84眼)			n	bFGF组(84眼)		
		治愈	有效	无效		治愈	有效	无效
A组	29	21(72.5)	5(17.2)	3(10.3)	29	15(51.7)	8(27.6)	6(20.7)
B组	12	9(75)	3(25)	0	12	7(58.3)	0	5(41.7)
C组	43	40(93)	3(7)	0	43	36(84)	7(16)	0

而确诊的角膜上皮缺损168例168眼,入选病例包括A组单纯疱疹病毒性角膜炎上皮型58例(用药同时给予相同剂量阿昔洛韦片口服);B组化学烧伤I期24例(角膜缘干细胞无明显损伤,角膜缘及相应的结膜处未见明显的贫血);C组胬肉术后(均采用角膜缘干细胞移植)86例。年龄25~70(平均42)岁。男101例,女67例。入选A,B,C三组患者随机分成小牛血去蛋白眼用凝胶组(84例),bFGF组(84例)。对有明确原因的如中、重度干眼、倒睫、沙眼等引起的点状角膜上皮缺损,则不包括在本组内。

1.2 方法 两组均将所用药物滴入结膜囊内适量,4次/d,以7d用药为1疗程。其中A组病例用药同时给予相同剂量阿昔洛韦片口服;B组和C组用药均同时给予氧氟沙星眼膏涂眼每晚一次。

统计学分析:使用SPSS 15.0统计学软件,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

疗效判断标准:(1)痊愈:刺激症状消失,结膜不充血,上皮缺损痊愈,荧光素染色阴性。(2)有效:治疗后自觉症状及结膜充血明显减轻,角膜荧光素着色范围明显减少或基本消失。(3)无效:刺激症状无明显缓解,结膜仍充血,角膜荧光素染色检查无明显转变。小牛血去蛋白眼用凝胶组与bFGF组1wk用药治愈率有显著性差异($\chi^2=16.858, P<0.01$,表1)。

3 讨论

角膜持续性上皮缺损是一定面积的全上皮包括基底膜的损伤,常可持续1wk以上不愈合,导致角膜持续性上皮缺损有多种原因:如微生物感染、涉及角膜的手术、角结膜化学伤及眼药中防腐剂毒性反应、干眼等^[3]。如不能得到及时有效的治疗,常可导致角膜溃疡或溶解,严重者会影响视力。故临床上需寻找某种药物在最短时间、最有效的治愈角膜上皮的缺损^[4]。本文选择三种临床上常见的角膜上皮缺损性疾病,旨在做出较全面的判断。

单纯疱疹病毒性角膜炎上皮型是单纯疱疹病毒(HSV) I型病毒在角膜上皮内大量繁殖及扩增,从而角膜上皮有其树枝样角膜上皮缺损,其特点为树枝末端膨大样^[5]。该病入选病例中均给予全身无环鸟苷口服200mg,5/d,口服,同时随机分组,给予小牛血去蛋白眼用凝胶与bFGF凝胶治疗涂眼。我们发现小牛血去蛋白眼用凝胶能改进细胞代谢及促进角膜上皮细胞吸收营养物,并能形成角膜保护膜,对该型角膜炎有较好的疗效,在无环鸟苷应用的基础上加用小牛血去蛋白眼用凝胶^[6],不仅能使浅层病变的愈合加速,角膜留下的瘢痕后遗症也轻,治愈率(21/29)明显高于bFGF组(15/29)。

B组因我们选择病例均为I期化学伤患者,角膜缘干细胞没有明显受损(角膜缘及相应的结膜处未见明显的贫血伴角膜上皮缺损),在治愈率上,应用小牛血去蛋白眼用凝胶组(9/12)和bFGF组(7/12)无明显差异。但用药1wk我们发现在无效率在小牛血去蛋白眼用凝胶组(5/12)比bFGF组(0/12)有明显意义。

C组(胬肉术后)我们采用的手术方式均为胬肉切除联合自体干细胞移植^[7],且所有患者均为原发性胬肉患者(胬肉头部侵犯角膜的面积相同)。在治愈率上,应用小牛血去蛋白眼用凝胶组(40/43)和bFGF组(36/43)无明显差异。但用药1wk内我们发现在治疗无效bFGF组(0/43)同小牛血去蛋白眼用凝胶组(0/43)极为相似,无明显差异;但在有效率上bFGF组(3/43)比小牛血去蛋白眼用凝胶组(7/43)有明显意义($P<0.01$)。我们认为可能是因为bFGF是一种丝裂原、生血管因子和转化因子,在活体条件下上皮细胞增殖程度活跃,角膜损伤修复是以受碱性成纤维细胞生长因子调节的血管形成开始的,胬肉组织因其血管组织因子表达较为强烈,则上皮修复较快,但长期使用易诱发生血管形成。为避免胬肉的复发,所以我院临床上胬肉术后行bFGF凝胶点眼术后1wk均停药。

角膜上皮损伤愈合通过细胞移行和增殖来完成。细胞移行涉及几个因素:细胞增生、趋向吸引、粘着力及细胞结构的改变;细胞增殖主要发生于角膜缘部,以角膜缘干细胞为源泉,逐渐向角膜中心移行。现已证实在角膜上皮愈合过程中不仅有细胞形态学上的变化,细胞生物化学方面也有改变,在角膜上皮修复过程中,确有数种生物活性物质参与。近期的研究成果表明生长因子、细胞外基质蛋白、细胞因子及自由基的作用都会影响角膜上皮的愈合^[8,9]。

现在临床上广泛应用bFGF、EGF、纤维连接蛋白、角膜润滑剂如泪然、诺沛等以及还原型角膜营养剂胱甘肽等促进角膜上皮修复,这些药物虽然取得一定效果,但仍不够理想。自体血清中含有与人体泪液似的成分,如表皮生长因子、转化生长因子、维生素A等,其治疗眼表疾病具有明显疗效,但要频繁抽患者外周静脉血,所以在临床上使用受到限制^[10]。小牛血去蛋白提取物是从发育旺盛的小牛血清中提取的低相对分子质量物质,有机成分中含有氨基酸类、肽类、核酸关联物质、糖类、有机酸及未明成分。由于它能促进细胞内线粒体的呼吸过程,加强氧的利用,维持人体重要酶的生理功能,因此它具有改善组织营养,刺激细胞再生和加速组织修复的作用。瑞士生产的小牛血去蛋白提取物1995年后曾经在国内用于各种原因引起的角膜溃疡、角膜损害、由酸或碱引起的角膜灼伤、大泡性

角膜炎、神经麻痹性角膜炎等眼科疾病,在临床应用上发挥了广泛的作用。所以,本研究选用小牛血去蛋白提取物作为研究药物,结合其药物特点及角膜上愈合的生理过程,进行临床疗效评价及药物安全性的观察。

角膜病的常规治疗是局部使用抗生素和多种维生素药物治疗,仅起抗感染和增强局部抵抗力作用,对角膜上皮无修复能力,靠自身生长修复,故病程长,患者自身的症状体征改善时间长,疗效欠佳^[11]。小牛血去蛋白提取物具有组织细胞呼吸赋活剂、角膜营养、促进角膜修复等方面的作用,故可在常规治疗基础上联合应用小牛血去蛋白提取物,不仅具有提高局部抵抗力作用,还可同时促进角膜上皮生长修复,故对角膜疾病疗效显著优于常规治疗,病程明显缩短,有效改善患者症状及体征。目前治疗眼表疾病的药物主要为三大类:角膜润滑剂,角膜修复剂,角膜营养剂^[12]。小牛血去蛋白提取物作为一种角膜营养及修复剂,具有生长因子类似作用,疗效稳定,安全系数高。已有报道小牛血去蛋白提取物对角膜上皮层细胞的创伤性、炎症性和营养性角膜、结膜病变,如各种病因的角膜溃疡、角膜损害、由碱或酸引起的角膜灼伤、大泡性角膜炎、神经麻痹性角膜炎、角膜和结膜变性、角膜移植手术并发症及预防并发症、角膜糜烂及机械性角膜损伤、中轻度干眼症等眼科疾病有较好的疗效^[13,14]。

本研究结果显示,小牛血去蛋白提取物能够在角膜损伤早期即发挥促角膜上皮再生及角膜创伤愈合的作用,起效时间短,疗效确切。但其与抗生素及抗病毒药物联合应用时其起效时间是否会受到影响及是否会降低其疗效有待大量临床应用研究进一步证实。

参考文献

- 1 陈家琦. 实用眼科学. 北京:人民出版社 2005:43
- 2 丁晓霞, 卢童娟, 李品. 小牛血去蛋白眼用凝胶治疗干眼的临床分析. 国际眼科杂志 2012;12(1):125-127
- 2 竺向往, 戴锦晖, 褚仁远. 角膜上皮细胞基底膜的研究进展. 眼科研究 2007;25(6):469-472
- 3 刘晓红, 戴子娴, 张宏. 贝复舒滴眼液促进机械性角膜外伤及外伤修复术后愈合的疗效分析. 临床眼科杂志 2002;10(1):60
- 4 潘志强. 关于干眼的诊断问题. 中华眼科杂志 2009;45(6):481-482
- 5 Versura P, Cellini M, Torreggiani AD, et al Dryness symptoms, diagnostic protocol and therapeutic management; a report on 1, 200 patients. *Ophthalmic Res* 2001;33:221-227
- 6 Isreb MA, Greiner JV, Korb DR. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. *Eye* 2003;17:79-83
- 7 林跃升, 王敏华, 陈家祺, 等. 重组人表皮生长因子促进角膜上皮损伤修复的研究. 中国实用眼科杂志 2000;18(11):700-703
- 8 林跃生, 陈家祺, 刘永民, 等. 眼表重建术后局部 FK-506 及 rhEGF 临床观察. 中国实用眼科杂志 2000;18(7):414-416
- 9 翁春瑜, 洪斌. 重组人干扰素联合无环鸟苷滴眼液治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的效果及预防复发作用. 中国药物与临床 2014;14(1):76-77
- 10 王永岭, 梁卫丰, 刘太平. 自体角膜缘干细胞移植治疗角膜碱烧伤的临床观察. 中华损伤与修复杂志(电子版)2013;8(3):258-261
- 11 俞莹. 单纯疱疹病毒性角膜炎发病机制的研究进展. 中华实验眼科杂志 2013;31(2):201-203
- 12 邹文进, 刘祖国. 单纯疱疹病毒性角膜炎的发病机制. 国际眼科杂志 2013;13(6):1131-1133
- 13 赵格, 谢立信. 单纯疱疹病毒性角膜炎中 HSV-1 潜伏感染的研究进展. 国际眼科纵览 2010;34(6):380-384
- 14 Kaufman HE, Azcuy AM, Varnell ED. HSV-1 DNA in tears and saliva of normal adult. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(1):241-247