

OCTA 分析埃罗替尼对小鼠角膜厚度的影响

袁 晴^{1*}, 刘康成^{2*}, 黎 彪¹, 朱佩文¹, 林 启¹, 闵幼兰¹, 石文卿¹, 叶 蕾¹, 邵 毅¹

引用:袁晴,刘康成,黎彪,等. OCTA 分析埃罗替尼对小鼠角膜厚度的影响. 国际眼科杂志 2019;19(9):1470-1474

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81400372, 81660158, 81160118);江西省青年科学基金重大项目(No. 20161ACB21017, 20151BAB215016);江西省卫生计生委科技计划(No. 20155154, 20164017, 20175116);江西省科技计划(No. 20151BBG70223, 20111BBG70026-2)

作者单位:¹(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科;²(410008)中国湖南省长沙市,中南大学湘雅医院眼科
*:袁晴和刘康成对本文贡献一致。

作者简介:袁晴,女,在读硕士研究生,研究方向:角膜病与眼表疾病;刘康成,男,在读硕士研究生,研究方向:角膜病与眼表疾病。

通讯作者:邵毅,男,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:角膜病与青光眼.freebee99@163.com

收稿日期:2018-12-28 修回日期:2019-08-06

摘要

目的:通过光学相干断层扫描血管造影,对小鼠角膜上皮和角膜全层厚度进行检测并分析埃罗替尼对其的影响。

方法:随机均分20只小鼠为埃罗替尼组和PBS组,制备埃罗替尼滴眼液,分别应用埃罗替尼滴眼液和PBS,于每日8:00、12:00、16:00和20:00对2组小鼠点眼。在点眼前、点眼后1、2、3wk应用OCTA测量角膜17个区域的上皮和角膜全层厚度。

结果:点眼前埃罗替尼组与PBS组各区域角膜上皮和角膜全层厚度比较无差异(均 $P>0.05$);点眼后第2wk,埃罗替尼组小鼠角膜上皮和角膜全层的17个区域中M、T5、IT5、I5、IN5、N5、T6、IT6、I6、IN6、N6区域与PBS组相比均明显增厚(均 $P<0.05$)。第3wk,埃罗替尼组小鼠角膜上皮和角膜全层厚度的17个区域与PBS组相比均明显增厚(均 $P<0.05$);埃罗替尼组和PBS组经处理2、3wk后,各组间角膜上皮厚度和角膜全层厚度平均值相比有差异(均 $P<0.05$);通过角膜上皮和角膜全层厚度平均值变化趋势分析,埃罗替尼组与PBS组均有差异(均 $P<0.05$)。

结论:利用OCTA可以发现埃罗替尼具有使角膜上皮和角膜全层增厚的作用,且随着应用次数的增多,其效果越明显。

关键词:光学相干断层扫描血管造影技术;埃罗替尼;角膜
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.05

OCTA analysis of the effect of Erlotinib on corneal thickness in mice

Qing Yuan^{1*}, Kang-Cheng Liu^{2*}, Biao Li¹, Pei-Wen Zhu¹, Qi Lin¹, You-Lan Min¹, Wen-Qing Shi¹, Lei Ye¹, Yi Shao¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81400372, 81660158, 81160118); Youth Science Foundation

of Jiangxi Province (No. 20161ACB21017, 20151BAB215016); Science and Technology Foundation of Jiangxi Provincial Commission of Health and Family Planning (No. 20155154, 20164017, 20175116); Technology and Science Foundation of Jiangxi Province (No.20151BBG70223, 20111BBG70026-2)

¹Department of Ophthalmology, the First Medical Collage of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China;

²Department of Ophthalmology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Co-first authors: Qing Yuan and Kang-Cheng Liu

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Medical Collage of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received:2018-12-28 Accepted:2019-08-06

Abstract

• AIM: Optical coherence tomography angiography was used to explore the effect of erlotinib on the thickness of corneal epithelium and cornea in mice.

• METHODS: Totally 20 mice were randomly divided into experimental group and PBS group. Erlotinib eye drops was prepared. Erlotinib eye drops and PBS were applied to the two groups of mice at 8, 12, 16 and 20 o'clock each day. OCTA was used to measure the 17 regions of the epithelium and corneal thickness at 1wk, 2wk and 3wk before and after the eye droppings.

• RESULTS: There was no significant difference in the thickness of corneal epithelium and cornea between the experimental group and PBS group (all $P>0.05$). Two weeks after eye dropping, the areas of M, T5, IT5, I5, IN5, N5, T6, IT6, IN6 and N6 in the epithelium and corneal of experimental group were significantly thicker than those of PBS group (all $P<0.05$). In the third week, 17 areas of epithelium and cornea in experimental group were significantly thicker than those of PBS group (all $P<0.05$). After treatment with 2 and 3wk in erotinib group and PBS group, there were differences in the average corneal epithelial thickness and the total corneal thickness between each group (all $P<0.05$). According to the trend analysis of the average change of corneal epithelium and corneal thickness, there were differences between the erotinib group and the PBS group (all $P<0.05$).

• CONCLUSION: Using OCTA, it can be found that erlotinib has the effect of thickening corneal epithelium and cornea, and the effect is more obvious with the increase of application times.

• KEYWORDS: optical coherence tomography angiography; Erlotinib; cornea

Citation: Yuan Q, Liu KC, Li B, et al. OCTA analysis of the effect of Erlotinib on corneal thickness in mice. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(9):1470-1474

0 引言

在细胞膜上的受体中,表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)是一种酪氨酸激酶受体,对上皮细胞的发育起着重要的作用,并在正常生理过程中扮演重要的角色。如促进细胞增殖、分化和迁移等^[1]。我们前期研究发现,EGFR介导的信号传导可以激活AKT细胞内的磷酸化,从而导致眼部一些细胞的增殖、分化和迁移^[2-4]。而埃罗替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂,其主要针对EGFR发挥作用,该抑制剂可用于非小细胞肺癌^[5]、胰腺癌^[6]等晚期癌症的使用。但是,当EGFR在抑制细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡过程中发挥作用时^[7],可能出现恶心、腹痛等消化道症状^[8]。有研究表明,埃罗替尼已知的眼部副作用是眼部表面疾病、角膜结膜炎、干眼等^[9-10],但是其对角膜的具体影响程度很难评估。

光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)作为新型的非侵入性成像技术,能够在极短时间内同时对病变深度以及异常血流情况进行评估,对于眼部病变范围及深度有着更为直观、精确的成像^[11],本课题组希望通过应用OCTA对小鼠角膜上皮和角膜全层厚度的测量,探究埃罗替尼对眼表的影响,并为干眼的相关机制提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 埃罗替尼滴眼液制备:(1)应用无菌PBS溶液将埃罗替尼(Tarceva[®], Roche, USA)稀释至20 μ mol/L;(2)超声涡旋(37 $^{\circ}$ C)均质化;(3)加入防腐剂:0.005%苯扎溴铵;(4)4 $^{\circ}$ C冰箱保存。实验动物于南昌大学医学院动物实验中心购买6~8周龄的Balb/c小鼠(均为SPF级实验动物),从中选取体质量18~21g的小鼠20只。所有小鼠经眼前节、眼底进行眼部相关检查无异常。Schirmer I试验结果 ≥ 10 mm/5min^[12]。小鼠于25 $^{\circ}$ C $\pm 1^{\circ}$ C的标准环境中,明暗交替饲养各12h。为控制变量,所有相关操作均由一人操作完成。本次研究在充分考虑实验动物利益的前提下,尽可能减少对实验动物造成的伤害,尊重动物的生命,实验涉及的全部研究方法均遵循《赫尔辛基宣言》及动物伦理委员会的要求,同时获得了南昌大学医学院动物伦理委员会批准。

1.2 方法 将所选20只小鼠随机均分为埃罗替尼组10只,PBS组10只。埃罗替尼组应用前述制备的埃罗替尼滴眼液5 μ L点双眼,PBS组应用PBS 5 μ L点双眼,其点眼时间均为每日8:00、12:00、16:00和20:00。在点眼前和点眼后1、2、3wk后,应用OCTA观察角膜情况,测量角膜上皮和角膜全层厚度。为控制变量,所有相关操作均由一人操作完成。

1.2.1 角膜区域的划分 参照文献^[13],应用AngioVue OCTA系统(Optovue, Inc., Fremont, CA)自动将角膜划分出17个区域,按照直径2、5、6mm划为角膜中央(M)、内环和外环。且内环和外环各分为八等分:上侧(S)、鼻上侧(SN)、鼻侧(N)、鼻下侧(IN)、下侧(I)、颞下侧(IT)、颞侧(T)、颞上侧(ST)。

1.2.2 OCTA操作及数据分析 参照文献^[13]上述角膜划分的17个区域应用OCTA测量其上皮和全层的局部厚度和变化量,扫描埃罗替尼组和PBS组小鼠的角膜中央直径2mm区域和内环、外环各分区的图像,对双眼数据进行叠加,将各区域角膜上皮和角膜全层厚度的平均值制成图形。

统计学分析:采用统计软件SPSS 17.0处理实验数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用重复测量设计的方差分析比较,各时间点的组间差异比较用独立样本*t*检验,各组内两两比较采用LSD-*t*检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 埃罗替尼对小鼠角膜上皮厚度的影响 两组不同时间的角膜上皮各区域厚度差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1、2。埃罗替尼组与PBS组相比,点眼前17个区域角膜上皮厚度比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);点眼后1wk,与PBS组相比,埃罗替尼组角膜上皮下部厚度的M、IT5、I5、IN5、IT6、I6、IN6区域明显增厚,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);点眼后2wk,与PBS组相比,埃罗替尼组小鼠角膜上皮厚度的M、T5、IT5、I5、IN5、N5、T6、IT6、I6、IN6、N6区域均明显增厚,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与PBS组相比,点眼后3wk埃罗替尼组小鼠17个区域的角膜上皮厚度均明显增厚,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。随着点眼次数的增加,点眼后3wk,埃罗替尼组各区域厚度较点眼前明显增厚,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 埃罗替尼对小鼠角膜全层厚度的影响 两组不同时间各区域角膜全层厚度比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。与PBS组相比,点眼前埃罗替尼组17个区域的角膜厚度无明显改变,比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);点眼后1wk,与PBS组比,埃罗替尼组小鼠角膜全层下部厚度的IT5、I5、IN5、IT6、I6、IN6区域明显增厚,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);点眼后2wk,与PBS组相比,埃罗替尼组小鼠角膜全层厚度的M、T5、IT5、I5、IN5、N5、T6、IT6、I6、IN6、N6区域均明显增厚,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);点眼后3wk,与PBS组相比,埃罗替尼组小鼠角膜17个区域全层厚度均明显增厚,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

2.3 不同时间点两组小鼠角膜上皮厚度和角膜全层厚度平均值比较 两组不同时间角膜上皮厚度平均值比较,差异有统计学意义($F_{\text{组间}} = 17.64$, $F_{\text{时间}} = 21.24$, $F_{\text{组间}\times\text{时间}} = 12.17$, 均 $P < 0.05$);两组不同时间角膜全层厚度平均值比较,差异有统计学意义($F_{\text{组间}} = 6.14$, $F_{\text{时间}} = 10.65$, $F_{\text{组间}\times\text{时间}} = 6.29$, 均 $P < 0.05$),见表4、5。

3 讨论

EGFR是一种广泛分布于角膜中的重要酪氨酸激酶受体^[13],它在眼睛发育和光受体分化中起着至关重要的作用^[14-16]。EGF作为细胞因子,在角膜上皮细胞的自我更新和保持角膜微环境的稳定性方面中发挥重要作用^[17]。EGF与EGFR结合后,可以激活一系列信号转导途径,诱导蛋白磷酸化并导致细胞的快速分化和增殖,加速角膜损伤的愈合^[18]。而埃罗替尼具有可逆性和选择性,可以对EGFR的磷酸化和相关的酪氨酸激酶活性产生抑制作用,从而达到抑制细胞分裂、阻断血管发生、引起细胞凋亡的作用^[19]。以前的研究报道,结膜和角膜上皮细胞凋亡与干眼病密切相关^[20-21]。

根据我们的研究结果可以发现,经过埃罗替尼滴眼液处理的小鼠,其角膜上皮厚度和角膜全层厚度均有不同程度的增厚,且随着点眼次数的增加,其增厚的程度越为明显。因此,我们认为,经埃罗替尼治疗的肿瘤患者,其体内

表1 不同区域角膜上皮厚度埃罗替尼组与PBS组小鼠点眼前后对比

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

分区	点眼前				点眼后 1wk				点眼后 2wk				点眼后 3wk			
	埃罗替尼组	PBS组	t	P	埃罗替尼组	PBS组	t	P	埃罗替尼组	PBS组	t	P	埃罗替尼组	PBS组	t	P
M	66±6	65±6	1.025	0.093	71±9*	66±7	3.421	0.042	74±12*	66±6	5.431	0.022	76±13*	67±7	6.321	0.020
S5	66±7	65±6	1.069	0.092	70±10	66±7	1.974	0.054	72±11	65±8	2.032	0.052	76±12*	66±8	4.549	0.047
ST5	65±6	64±5	1.011	0.094	67±9	66±7	1.092	0.092	71±11	66±7	1.645	0.055	73±12*	65±6	4.895	0.034
T5	70±8	69±9	1.032	0.095	72±10	70±10	1.839	0.085	74±13*	70±9	4.326	0.039	75±14*	71±10	3.542	0.042
IT5	66±8	67±7	1.045	0.093	74±11*	68±10	4.309	0.039	73±10*	69±9	4.846	0.036	77±11*	68±9	5.325	0.033
I5	67±8	67±9	0.942	0.099	75±10*	67±9	5.432	0.023	78±9*	68±10	5.564	0.020	79±10*	68±9	5.974	0.020
IN5	68±8	68±8	0.911	0.100	73±13*	68±11	3.246	0.034	74±14*	68±7	3.583	0.032	76±15*	68±8	3.637	0.030
N5	67±7	68±7	1.021	0.092	70±10	68±8	1.435	0.065	73±11*	68±9	3.547	0.031	77±12*	68±10	3.972	0.029
SN5	66±7	66±7	0.921	0.100	68±8	67±9	1.312	0.059	72±12	68±8	1.164	0.057	76±13*	67±8	2.679	0.046
S6	67±8	67±7	1.011	0.096	69±10	67±8	1.432	0.077	71±11	67±9	1.432	0.070	71±12*	68±10	2.564	0.043
ST6	64±7	64±6	0.997	0.098	65±9	65±7	1.032	0.097	70±11	66±10	1.135	0.056	72±13*	66±10	3.542	0.039
T6	67±8	68±8	1.231	0.095	70±11	70±8	1.021	0.096	74±10*	70±10	2.249	0.044	76±11*	71±11	3.519	0.034
IT6	66±7	66±6	1.021	0.098	72±10*	68±7	4.932	0.044	76±11*	68±9	5.562	0.032	78±10*	68±10	5.653	0.021
I6	68±9	67±9	1.325	0.095	73±11*	66±10	5.747	0.023	74±11*	67±10	5.432	0.021	75±11*	69±10	4.502	0.034
IN6	61±8	59±8	1.231	0.097	66±11*	58±9	5.421	0.035	67±12*	57±10	6.519	0.029	68±13*	57±10	5.653	0.033
N6	67±8	66±8	1.023	0.095	70±10	67±9	1.542	0.089	74±11*	66±8	5.456	0.022	77±12*	68±7	5.421	0.025
SN6	69±7	69±6	0.991	0.099	70±9	70±6	1.021	0.094	73±10	70±9	1.324	0.059	74±11*	70±8	3.431	0.044

注:从第1wk起,逐渐增加埃罗替尼的使用次数,可以发现角膜上皮下方各区最先增厚,其他区域随后增厚。*:埃罗替尼组点眼前后角膜上皮厚度明显增厚的区域。

表2 两组角膜上皮厚度重复测量数据的方差分析结果

分区	角膜上皮厚度				角膜上皮厚度变化趋势	
	F _{组间}	P _{组间}	F _{时间}	P _{时间}	F _{组间×时间}	P _{组间×时间}
M	19.321	0.034	27.431	0.031	9.435	0.021
S5	21.432	0.031	29.842	0.023	9.438	0.026
SN5	18.477	0.028	22.432	0.022	9.032	0.022
N5	16.721	0.027	30.354	0.032	9.473	0.028
IN5	17.845	0.029	29.043	0.021	9.572	0.031
I5	21.492	0.035	31.053	0.019	9.754	0.025
IT5	20.481	0.039	30.431	0.027	9.573	0.022
T5	19.047	0.031	29.045	0.023	9.582	0.029
ST5	22.481	0.028	22.563	0.029	9.631	0.027
S6	15.431	0.038	23.574	0.033	8.954	0.033
SN6	19.328	0.042	26.549	0.027	10.352	0.028
N6	18.391	0.046	22.514	0.025	11.463	0.019
IN6	19.573	0.035	26.742	0.021	9.843	0.022
I6	18.942	0.037	23.692	0.024	10.772	0.018
IT6	21.034	0.041	22.647	0.022	9.472	0.021
T6	20.841	0.044	28.548	0.019	9.561	0.019
ST6	17.838	0.041	22.421	0.022	9.324	0.022

的埃罗替尼可以进入泪液,并对角膜产生刺激,阻断EGFR信号通路的传导,破坏角膜微环境的稳定性,代偿性引起角膜细胞的增殖和修复,从而产生和本次实验结果相类似的情况。Morishige等^[22]也曾报道因埃罗替尼治疗引起角膜穿孔的病例,这在一定程度上证实埃罗替尼对角膜微环境的稳定性存在明显的影响。同时有研究认为,EGFR对角膜上皮细胞具有抑制作用,而埃罗替尼对其有着不利影响^[23-24],而我们的实验结果一定程度上可以证实,埃罗替尼的使用使得角膜代偿性地出现增厚。

干眼症是由多种因素引起的眼部症状,包括泪膜不稳定性,视力变化和潜在的眼表面损伤,减少的泪液渗透压和增加的眼部炎症^[25]。研究发现,埃罗替尼在治疗肿瘤

的同时,导致了許多患者的泪管功能障碍^[26]或角膜上皮性疾病^[27]的发展,最终导致角膜糜烂,甚至出现溶解和穿孔的情况^[10,28]。这可能是由于埃罗替尼经泪液中到达角膜,刺激了来自于驻留的角质细胞的蛋白酶的释放,从而导致了基质胶原蛋白的降解,从而导致上皮缺陷。我们前期的研究发现^[29],埃罗替尼引起了类似于干眼病的眼表面损伤。从组织病理学结果可以发现经埃罗替尼处理的小鼠角膜上皮细胞无序排列,细胞数量增多,细胞结构不清晰。因此,我们可以认为,埃罗替尼的使用在一定程度上可能导致角膜上皮损伤,炎症等情况的发生,而这些因素都可能最终导致干眼症的出现。

泪膜的不稳定是导致干眼的重要因素,而细胞凋亡,

表3 不同区域角膜全层厚度埃罗替尼组与PBS组小鼠点眼前后对比

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

分区	点眼前				点眼后 1wk				点眼后 2wk				点眼后 3wk				F组间	P组间	F时间	P时间
	埃罗替尼组	PBS组	t	P	埃罗替尼组	PBS组	t	P	埃罗替尼组	PBS组	t	P	埃罗替尼组	PBS组	t	P				
M	142±11	141±12	1.132	0.098	147±11	140±12	2.311	0.068	149±11*	141±10	3.453	0.049	154±13*	142±11	4.341	0.044	8.653	0.019	11.436	0.034
S5	247±10	248±11	1.014	0.097	256±12	249±11	2.439	0.076	259±16	248±11	2.117	0.052	262±18*	249±11	4.321	0.042	9.764	0.021	13.583	0.031
ST5	205±14	203±13	1.325	0.095	210±16	203±13	2.563	0.067	215±16	205±13	2.015	0.055	218±19*	203±13	4.931	0.044	9.572	0.022	11.435	0.025
T5	180±14	179±14	1.011	0.098	188±18	179±14	2.135	0.065	193±17*	180±14	3.412	0.046	198±18*	179±14	4.325	0.042	10.553	0.028	17.436	0.026
IT5	212±11	211±10	1.019	0.096	221±15*	212±10	3.549	0.046	223±17*	213±10	4.231	0.041	226±19*	211±10	4.301	0.04	10.643	0.027	12.617	0.028
I5	222±14	224±17	0.995	0.098	231±17*	223±17	3.657	0.045	233±14*	221±17	4.219	0.04	237±17*	224±17	5.621	0.023	11.432	0.022	11.436	0.022
IN5	209±14	208±13	0.914	0.099	217±16*	210±13	3.752	0.041	222±18*	209±13	3.932	0.042	226±20*	207±13	4.521	0.039	9.043	0.018	12.953	0.027
N5	213±12	212±11	1.123	0.097	218±15	212±12	2.127	0.057	222±17*	214±11	3.814	0.045	224±19*	213±11	4.321	0.034	10.321	0.028	13.753	0.022
SN5	169±13	168±12	0.954	0.097	174±15	168±13	2.315	0.056	179±18	169±12	1.321	0.084	184±20*	168±13	4.731	0.043	8.946	0.023	16.439	0.028
S6	268±20	266±19	1.024	0.097	272±20	268±19	2.419	0.072	275±21	267±19	2.642	0.07	280±22*	269±19	4.931	0.041	9.334	0.021	12.543	0.028
ST6	254±18	254±16	1.019	0.098	256±19	254±16	2.433	0.072	259±18	254±16	2.712	0.07	261±19*	252±16	4.432	0.039	9.043	0.017	13.547	0.019
T6	217±15	217±13	1.193	0.096	221±16	217±14	2.495	0.065	225±18*	218±15	3.748	0.041	228±19*	217±15	5.439	0.041	9.451	0.022	12.764	0.024
IT6	232±14	234±13	1.019	0.097	238±17*	234±14	4.119	0.049	242±18*	233±13	5.019	0.032	244±19*	236±13	5.943	0.031	10.342	0.018	11.557	0.022
I6	200±14	199±16	1.032	0.098	212±12*	198±16	5.511	0.033	214±17*	200±16	5.932	0.022	216±19*	198±16	6.234	0.02	9.453	0.016	12.549	0.025
IN6	191±12	189±13	0.982	0.098	198±16*	189±15	4.517	0.042	203±19*	191±13	5.421	0.032	209±21*	190±13	5.111	0.03	10.675	0.022	14.618	0.033
N6	193±15	192±14	0.914	0.099	197±16	193±14	1.352	0.061	202±17*	194±14	4.339	0.043	206±19*	193±13	4.832	0.032	9.753	0.019	13.657	0.038
SN6	186±12	188±11	1.113	0.096	190±15	188±10	2.217	0.077	192±17*	189±11	2.542	0.054	196±18*	188±11	3.214	0.046	10.284	0.018	11.546	0.034

注:点眼后第1wk开始,埃罗替尼使用次数逐渐增加,角膜全层厚度逐渐变厚,且下方各区域先增厚,随后其他区域增厚。*:埃罗替尼组点眼后与点眼前对比角膜全层厚度显著增厚的区域。

表4 两组在不同时间点角膜上皮厚度平均值比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

分组	点眼前	点眼后 1wk	点眼后 2wk	点眼后 3wk
PBS组	66.18±7.17	66.88±7.94	67.34±8.71	67.41±8.88
埃罗替尼组	66.47±7.47	70.29±10.06 ^a	72.94±11.17 ^a	75.06±12.06 ^a
t	0.943	3.214	4.965	5.639
P	0.097	0.043	0.024	0.020

注:^aP<0.05 vs 点眼前。

表5 两组在不同时间点角膜全层厚度平均值比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

分组	点眼前	点眼后 1wk	点眼后 2wk	点眼后 3wk
PBS组	207.82±13.41	208.06±13.71	208.59±13.41	208.18±13.47
埃罗替尼组	208.24±13.71	214.47±15.65	218.06±17.36 ^a	221.71±18.76 ^a
t	0.937	2.361	3.549	4.045
P	0.096	0.055	0.046	0.041

注:^aP<0.05 vs 点眼前。

减少的杯状细胞和粘蛋白表达的变化均有可能导致泪膜不稳定性增加,激活炎症反应,从而引起眼表上皮细胞不断损伤^[30]。此外,根据以前的研究结果,EGF对促进杯状细胞的增殖具有促进作用,从而增加泪膜的稳定性^[31-32]。而埃罗替尼可能使得杯状细胞的数量减少,导致杯状细胞中粘蛋白分泌减少,造成干眼症。

总之,埃罗替尼确实导致角膜一定程度的增厚,也在一定程度上可能导致了干眼症状的出现,但其造成干眼症的机制尚未明确,需要更多的实验进一步探究其发生的原因。

参考文献

- 陈晓冬, 杨建宇. 表皮生长因子通过EGFR/AKT信号通路对视网膜色素上皮细胞增殖和迁徙的影响. 国际眼科杂志 2018;18(3):429-443
- Shao Y, Yu Yao, Zong R, et al. Erlotinib has tumor inhibitory effect in human retinoblastoma cells. *Biomed Pharmacother* 2017;85:479-485
- Xu KP, Yu FS. Cross talk between c-Met and epidermal growth factor receptor during retinal pigment epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2242-2248
- Zhang L, Wang F, Jiang Y, et al. Migration of retinal pigment epithelial cells is EGFR/PI3K/AKT dependent. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013;5:661-671

5 林称意. 埃罗替尼靶向治疗非小细胞肺癌患者免疫功能及临床疗效的影响. 海南医学院学报 2015;21(4):547-549

6 孔颖, 刘磊, 张婷婷, 等. 晚期胰腺癌的内科治疗进展. 现代肿瘤医学 2015;35(12):1603-1606

7 Yin S, Zhou L, Lin J, et al. Design, synthesis and biological activities of novel oxazolo[4,5-g]quinazolin-2(1H)-one derivatives as EGFR inhibitors. *Eur J Med Chem* 2015;101:462-475

8 Xiong X, Liu H, Fu L, et al. Antitumor activity of a new N-substituted thiourea derivative, an EGFR signaling-targeted inhibitor against a panel of human lung cancer cell lines. *Chemotherapy* 2008;54(6):463-474

9 Márquez G, Herrera-Acosta E, Vidal I, et al. A case of trichomegaly of the eyelashes and facial hypertrichosis induced by erlotinib (Tarceva). *Int J Dermatol* 2009;48(1):97-98

10 Johnson KS, Levin F, Chu DS. Persistent corneal epithelial defect associated with erlotinib treatment. *Cornea* 2009;28(6):706-707

11 邵毅. 光学相干断层扫描血管造影(OCTA)在眼科临床的应用. 眼科新进展 2017;37(9):801-804

12 邵毅, 余瑶, 余静, 等. 鬼针草滴眼液治疗兔围绝经期干眼症的实验研究. 中国中药杂志 2015;40(6):1151-1155

13 康红花, 刘康成, 韩云, 等. 蓝光对小鼠角膜上皮和角膜全层厚度的影响——基于光学相干断层扫描血管造影观察. 眼科新进展 2018;38(6):506-509

14 Wilson SE, He YG, Lloyd SA. EGF, EGF receptor, basic FGF, TGF

beta-1, and IL-1 alpha mRNA in human corneal epithelial cells and stromal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(5):1756-1765

15 Shilo BZ. Regulating the dynamics of EGF receptor signaling in space and time. *Development* 2005;132(18):4017-4027

16 Zhang T, Du W. Groucho restricts rhomboid expression and couples EGFR activation with R8 selection during Drosophila photoreceptor differentiation. *Dev Biol* 2015;407(2):246-255

17 Nakamura Y, Sotozono C, Kinoshita S. The epidermal growth factor receptor (EGFR): role in corneal wound healing and homeostasis. *Exp Eye Res* 2001;72(5):511-517

18 Du H, Hu Z, Bazzoli A, et al. Prediction of inhibitory activity of epidermal growth factor receptor inhibitors using grid search-projection pursuit regression method. *PLoS One* 2011;6(7):e22367

19 Minna JD, Dowell J. Erlotinib hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4(5):S14-S15

20 Yang L, Sui W, Li Y, et al. Substance P Inhibits Hyperosmotic Stress-Induced Apoptosis in Corneal Epithelial Cells through the Mechanism of Akt Activation and Reactive Oxygen Species Scavenging via the Neurokinin-1 Receptor. *PLoS One* 2016;11(2):e0149865

21 Zhang Z, Yang WZ, Zhu ZZ, et al. Therapeutic effects of topical doxycycline in a benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(5):2963-2974

22 Morishige N, Hatabe N, Morita Y, et al. Spontaneous Healing of Corneal Perforation after Temporary Discontinuation of Erlotinib Treatment. *Case Rep Ophthalmol* 2014;5(1):6-10

23 Nakamura Y, Sotozono C, Kinoshita S. The epidermal growth factor receptor (EGFR): role in corneal wound healing and homeostasis. *Exp Eye Res* 2001;72(5):511-517

24 Wilson SE, He YG, Weng J, et al. Effect of epidermal growth factor, hepatocyte growth factor, and keratinocyte growth factor, on proliferation, motility and differentiation of human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 1994;59(6):665-678

25 Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017;15(3):276-283

26 Esmali B, Golio D, Lubecki L, et al. Canalicular and nasolacrimal duct blockage: an ocular side effect associated with the antineoplastic drug S-1. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):325-327

27 Kobashi H, Kamiya K, Shimizu K. A case of corneal epithelial lesion and keratoconjunctival pigmentation due to anticancer drug S-1. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55(2):163-165

28 Saint-Jean A, Sainz de la Maza M, Morral M, et al. Ocular adverse events of systemic inhibitors of the epidermal growth factor receptor: report of 5 cases. *Ophthalmology* 2012;119(9):1798-1802

29 Yang QC, Bao J, Li C, et al. A murine model of dry eye induced by topical administration of erlotinib eye drops. *Int J Mol Med* 2018;41(3):1427-1436

30 Stephens DN, McNamara NA. Altered Mucin and Glycoprotein Expression in Dry Eye Disease. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):931-938

31 Horikawa Y, Shatos MA, Hodges RR, et al. Activation of mitogen-activated protein kinase by cholinergic agonists and EGF in human compared with rat cultured conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(6):2535-2544

32 Xiao X, He H, Lin Z, et al. Therapeutic effects of epidermal growth factor on benzalkonium chloride-induced dry eye in a mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):191-197