

氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼的效果及对泪液中炎症因子的影响

李能, 来坚

引用: 李能, 来坚. 氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼的效果及对泪液中炎症因子的影响. 国际眼科杂志 2021; 21(3): 509-514

作者单位: (310000) 中国浙江省杭州市中医院眼科
作者简介: 李能, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病。
通讯作者: 李能. 18570935@qq.com
收稿日期: 2020-06-14 修回日期: 2021-02-02

摘要

目的: 探讨氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼的效果及对泪液中炎症因子的影响。

方法: 采用前瞻性随机对照研究设计, 连续收集 2017-02/2019-12 我院眼科收治的干眼患者 116 例 232 眼作为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为两组, 对照组 58 例 116 眼给予玻璃酸钠滴眼液治疗, 观察组 58 例 116 眼在对照组基础上给予 0.1% 氟米龙滴眼液治疗。于治疗前及治疗 2、4wk 时进行眼表疾病评分指数 (OSDI) 评分, 测定泪膜破裂时间 (BUT)、基础泪液分泌试验 (S I t)、角膜荧光素染色 (FL) 评分, 进行眼表综合分析测定泪河高度 (TMH)、非侵入性泪膜破裂时间 (NIK BUT), 采用结膜印记试验测定上皮细胞分级及杯状细胞密度, 测定泪液中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平, 评估两种治疗方法的疗效及安全性。

结果: 观察组及对照组总体有效率分别为 94.8%、82.8% ($P < 0.05$)。治疗 4wk 时, 观察组 S I t、BUT、NIK BUT 高于对照组, FL 评分、OSDI 评分低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组杯状细胞密度高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗 2、4wk 时泪液中 IL-6、IL-1 β 显著低于对照组, 治疗 4wk 时 TGF- β 1 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率分别为 3.4%、1.7% ($P > 0.05$)。

结论: 氟米龙联合玻璃酸钠可显著改善干眼患者临床症状, 提高泪膜稳定性, 其机制可能与其对眼表炎症因子的调节作用相关。

关键词: 氟米龙; 玻璃酸钠; 干眼; 泪膜稳定性; 炎症因子
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.27

Effects of Fluorometholone combined with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of xerophthalmia and the influence on inflammatory factors in tears

Neng Li, Jian Lai

Department of Ophthalmology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Neng Li. Department of Ophthalmology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. 18570935@qq.com
Received: 2020-06-14 Accepted: 2021-02-02

Abstract

• **AIM:** To investigate the effects of fluorometholone combined with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of xerophthalmia and the influence on inflammatory factors in tears.

• **METHODS:** A prospective randomized controlled study was conducted in 116 patients (232 eyes) with xerophthalmia who were treated between February 2017 and December 2019. They were randomly divided into observation group and control group, 58 cases (116 eyes) in each group. The control group was treated with sodium hyaluronate eye drops, while the observation group was treated with 0.1% fluorometholone eye drops based on the treatment for the control group. Ocular Surface Disease Index (OSDI) scoring was carried out before treatment and after 2wk and 4wk of treatment. The tear film break-up time (BUT), Schirmer I test (S I t) and corneal fluorescent staining (FL) scores were measured. The tear meniscus height (TMH) and noninvasive keratograph tear breakup time (NIK BUT) were determined by eye surface comprehensive analyzer. Conjunctival impression cytology was performed to determine epithelial cell grading score and goblet cell density. Levels of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin -6 (IL-6) and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in tears were determined. Meanwhile, efficacy and safety were evaluated.

• **RESULTS:** The overall response rates of the observation group and the control group were 94.8% and 82.8% ($P < 0.05$). The observation group had higher S I t, BUT and NIK BUT, lower FL scores and OSDI scores than the control group at 4wk ($P < 0.05$). The goblet cell density was higher in the observation group than in the control group at 4wk ($P < 0.05$). IL-6 and IL-1 β in the observation group were significantly lower than those in the control group at 2wk and 4wk, and TGF- β 1 was significantly higher than that in the control group at 4wk ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions in the two groups were 3.4% and 1.7% ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Fluorometholone combined with sodium hyaluronate can significantly improve clinical symptoms as well as tear film stability in patients with xerophthalmia, which may be related to regulating effect on ocular surface inflammatory factors.

• **KEYWORDS:** Fluorometholone; sodium hyaluronate; xerophthalmia; tear film stability; inflammatory factor

Citation: Li N, Lai J. Effects of Fluorometholone combined with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of xerophthalmia and the influence on inflammatory factors in tears. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(3):509-514

0 引言

干眼是临床常见的眼科疾病,据国际泪膜及眼表协会2017年提出的干眼专家共识指出干眼患病率约为6.5%~39.2%,女性略高于男性^[1]。中国人群的研究表明,具有干眼症状及体征的患者在人群中的比例高达13.55%,干眼可表现为眼干燥、异物感、灼烧感、视力波动等,影响患者生活质量及工作效率^[2]。目前临床治疗干眼的方法为人工泪液替代疗法,玻璃酸钠是常用药物之一,其具有黏弹性及吸湿性,分子结构中有较多的羟基及羧基,与水反应形成稳定的氢键,因此具有较好的保水性^[3]。动物研究表明,玻璃酸钠可促进家兔角膜上皮损伤的修复^[4]。尽管玻璃酸钠对于干眼症状有一定改善效果,但单纯使用玻璃酸钠这种治疗方式忽略了干眼的发病机制——炎症反应,难以从病因上解决问题,因此临床疗效受限,因此在干眼治疗过程中宜在改善泪膜状态的同时消除眼表的炎症反应^[5-6]。氟米龙为糖皮质激素药物,在炎症刺激下其磷脂酶可被激活,释放出花生四烯酸,从而发挥抗炎效用^[7]。目前已有部分研究探讨了氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼的效果^[8],但报道不多且较少针对眼表泪膜稳定性、泪液炎症因子的调查。本研究以我院收治的干眼患者作为研究对象,针对眼表情况、泪膜稳定性、泪液炎症因子及眼表症状等方面探讨氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液的治疗效果,旨在为干眼治疗方式的选择提供一定参考,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 采用前瞻性随机对照研究设计,连续收集2017-02/2019-12我院眼科收治干眼患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合中华医学会眼科学会角膜病学组制定的《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》^[9]中的诊断标准;(2)干眼程度为中度、重度;(3)主诉有干燥、异物、烧灼、疲劳、不适等眼部症状,泪膜破裂时间(BUT)<5s,基础泪液分泌试验(SIT)值<10mm/5min,角膜荧光素染色(FL)试验阳性;(4)自愿加入本研究并签署同意书。排除标准:(1)存在眼部外伤史者及其他结膜、角膜病变者;(2)合并未控制的感染性疾病及系统性疾病者;(3)入组前2wk内使用其他药物者。符合上述标准患者共122例244眼,采用随机数字表法将患者分为观察组(60例120眼)及对照组(62例124眼),两组分别有2、4例未能完成检查,最终每组58例(116眼)被纳入分析,两组患者治疗前一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 方法 对照组患者给予玻璃酸钠滴眼液滴眼,1滴/次,每天4次;观察组在对照组基础上给予0.1%氟米龙滴眼液滴眼,1滴/次,每天4次。两组患者均连续用药4wk,治疗过程中监测眼压、角膜上皮情况。分别于治疗前及治疗2、4wk时测定以下指标:(1)干眼症状分析:采用眼表疾病评分指数(ocular surface disease index, OSDI)问卷^[10]进行眼表功能评价,包括12个问题,换算成标准分100分,所有受试者均在医师指导下完成填写。(2)泪液分泌相关指标:1)SIT:取无菌试纸置于患者下

表1 两组患者治疗前一般资料比较

组别	例数 (眼数)	性别 (男,%)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,wk)
观察组	58(116)	25(43.1)	40.12±8.59	10.27±2.65
对照组	58(116)	22(37.9)	39.68±9.11	10.82±2.74
χ^2		0.322	0.316	1.099
P		0.570	0.753	0.274

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予0.1%氟米龙滴眼液治疗。

方结膜囊1/3处,嘱患者平视前方后闭眼,5min后取出试纸条测定泪液浸湿长度;2)BUT:嘱患者瞬目数次后平视前方,采用钴蓝光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次取平均值;3)FL试验:嘱患者瞬目数次后加入荧光素钠溶液,采用钴蓝光观察患者角膜染色情况。(3)眼表综合分析:采用Keratograph 5M眼表综合分析仪测定泪河高度(tear meniscus height, TMH)、非侵入性泪膜破裂时间(noninvasive tear breakup time, NIKBUT),采用红外光源拍摄下眼睑泪河图像,采用设备自带的功能测定软件测定TMH值;采用TF-Scan泪膜分析程序进行非解除、全自动测定NIKBUT。(4)结膜印记试验:将混合纤维树脂膜贴在患者上方球结膜处,轻压数下后采用中性甲醛溶液固定标本,行过碘酸希夫染色,显微镜下观察,采用Nelson分级对上皮细胞形态进行分级,0级,正常,上皮小,易分辨,细胞紧密结合,胞质嗜曙红,有丰富的杯状细胞;1级,轻度鳞状上皮化生,上皮大,较易分辨,细胞间距距离较0级大,细胞大,核浆比为1:3,杯状细胞数量下降,PAS染色阳性;2级,中度鳞状化生,上皮细胞大,难分辨,细胞间距较大,多核,核浆比1:4~1:5,杯状细胞减少,PAS染色差;3级,重度鳞状化生,上皮大而多形,孤立,核浆比>1:6,杯状细胞下降甚至消失。(5)泪液相关炎症因子测定:患者均于检查时收集泪液,泪液采用毛细管法收集,采用10 μ L玻璃毛细管在下睑结膜囊泪阜处采用虹吸方法吸取泪液标本,共收集15 μ L,收集过程中不使用眼表麻醉药物或其他药物,尽量不接触眼表,采用酶联免疫吸附试验测定泪液白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平,试验操作严格按照试剂盒说明书进行。

疗效评价:根据患者临床症状及泪液分泌相关指标进行疗效评价^[11]:治愈:患者临床症状完全消失,FL试验(-),SIT \geq 10mm/5min;显效:患者临床症状有明显改善,FL试验(-),5mm/5min \leq SIT<10mm/5min;有效:患者临床症状有改善,但FL试验(+),SIT<5mm/5min;无效:患者临床症状无改善,FL试验(++),SIT<5mm/5min。总体有效率=(治愈+显效+有效)眼数/总眼数 \times 100%。

统计学分析:采用SPSS 20.0进行数据处理与统计学分析,计数资料以频数表示,组间比较行卡方检验或Fisher精确检验;计量资料经检验符合正态分布及方差齐性,采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间多时间点比较采用重复测量方差分析,两两比较采用LSD- t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组及对照组总体有效

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	眼数	治愈	显效	有效	无效	总有效	眼(%)
观察组	116	56(48.3)	28(24.1)	26(22.4)	6(5.2)	110(94.8)	
对照组	116	40(34.5)	20(17.2)	36(31.0)	20(17.2)	96(82.8)	

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予 0.1% 氟米龙滴眼液治疗。

表 3 两组患者治疗前后 OSDI 评分比较

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	t_1/P_1	t_2/P_2	t_3/P_3	($\bar{x} \pm s$, 分)
观察组	116	69.94±12.38	55.42±9.69	32.30±9.10	14.172/<0.001	37.746/<0.001	26.505/<0.001	
对照组	116	71.32±14.03	57.44±9.56	39.57±8.32	12.674/<0.001	30.667/<0.001	21.529/<0.001	
t		0.804	1.621	6.449				
P		0.422	0.106	<0.001				

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予 0.1% 氟米龙滴眼液治疗; t_1/P_1 为同组患者治疗 2wk 与治疗前比较的统计值; t_2/P_2 为同组患者治疗 4wk 与治疗前比较的统计值; t_3/P_3 为同组患者治疗 4wk 与治疗 2wk 比较的统计值。

表 4 两组患者治疗前后 S I t 比较

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	t_1/P_1	t_2/P_2	t_3/P_3	($\bar{x} \pm s$, mm/5min)
观察组	116	5.97±1.02	6.94±1.20	8.43±1.20	9.412/<0.001	23.869/<0.001	13.373/<0.001	
对照组	116	6.01±1.06	6.79±1.14	7.82±1.25	7.637/<0.001	16.878/<0.001	9.283/<0.001	
t		0.284	1.007	3.829				
P		0.777	0.315	<0.001				

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予 0.1% 氟米龙滴眼液治疗; t_1/P_1 为同组患者治疗 2wk 与治疗前比较的统计值; t_2/P_2 为同组患者治疗 4wk 与治疗前比较的统计值; t_3/P_3 为同组患者治疗 4wk 与治疗 2wk 比较的统计值。

表 5 两组患者治疗前后 BUT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	t_1/P_1	t_2/P_2	t_3/P_3	($\bar{x} \pm s$, s)
观察组	116	3.75±0.67	4.89±0.97	5.61±1.17	14.973/<0.001	21.775/<0.001	7.247/<0.001	
对照组	116	3.67±0.66	5.15±1.06	5.09±1.16	18.535/<0.001	16.806/<0.001	0.582/0.612	
t		0.852	2.010	3.447				
P		0.395	0.064	0.001				

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予 0.1% 氟米龙滴眼液治疗; t_1/P_1 为同组患者治疗 2wk 与治疗前比较的统计值; t_2/P_2 为同组患者治疗 4wk 与治疗前比较的统计值; t_3/P_3 为同组患者治疗 4wk 与治疗 2wk 比较的统计值。

表 6 两组患者治疗前后 FL 评分比较

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	t_1/P_1	t_2/P_2	t_3/P_3	($\bar{x} \pm s$, 分)
观察组	116	5.56±1.21	4.37±1.12	3.73±0.74	11.001/<0.001	20.215/<0.001	7.412/<0.001	
对照组	116	5.57±1.26	4.61±1.20	4.26±0.86	8.406/<0.001	13.310/<0.001	3.660/<0.001	
t		0.073	1.606	5.049				
P		0.942	0.110	<0.001				

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予 0.1% 氟米龙滴眼液治疗; t_1/P_1 为同组患者治疗 2wk 与治疗前比较的统计值; t_2/P_2 为同组患者治疗 4wk 与治疗前比较的统计值; t_3/P_3 为同组患者治疗 4wk 与治疗 2wk 比较的统计值。

率分别为 94.8%、82.8%，两组间比较差异具有统计学意义($\chi^2=4.245, P=0.039$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后 OSDI 评分比较 两组患者治疗前后 OSDI 评分比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=17.112, P_{\text{组间}}<0.001; F_{\text{时间}}=687.430, P_{\text{时间}}<0.001; F_{\text{交互}}=4.815, P_{\text{交互}}=0.003$)。两组患者治疗前,治疗 2wk OSDI 评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 4wk 时观察组患者 OSDI 评分低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组患者治疗前后泪液分泌相关指标比较 两组患者治疗前后 S I t、BUT、FL 评分比较差异均有统计学意义(S I t: $F_{\text{组间}}=8.592, P_{\text{组间}}<0.001; F_{\text{时间}}=200.792, P_{\text{时间}}<$

$0.001; F_{\text{交互}}=5.977, P_{\text{交互}}=0.009$; BUT: $F_{\text{组间}}=5.026, P_{\text{组间}}<0.001; F_{\text{时间}}=198.297, P_{\text{时间}}<0.001; F_{\text{交互}}=10.200, P_{\text{交互}}=0.009$; FL 评分: $F_{\text{组间}}=7.242, P_{\text{组间}}<0.001; F_{\text{时间}}=140.609, P_{\text{时间}}<0.001; F_{\text{交互}}=3.619, P_{\text{交互}}=0.028$)。两组患者治疗前和治疗 2wk S I t、BUT、FL 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗 4wk 时观察组 S I t、BUT 高于对照组, FL 评分低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 4~6。

2.4 两组患者治疗前后眼表综合分析指标比较 两组患者治疗前后 TMH 比较差异无统计学意义($F_{\text{组间}}=0.701, P_{\text{组间}}=0.403; F_{\text{时间}}=0.238, P_{\text{时间}}=0.789; F_{\text{交互}}=2.104, P_{\text{交互}}=0.123$)。两组患者治疗前后 NIKBUT 比较差异有统

表7 两组患者治疗前后 TMH 比较

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

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk
观察组	116	0.22±0.05	0.21±0.05	0.22±0.05
对照组	116	0.22±0.05	0.23±0.06	0.22±0.05

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予0.1%氟米龙滴眼液治疗。

表8 两组患者治疗前后 NIKBUT 比较

($\bar{x} \pm s, s$)

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	t_1/P_1	t_2/P_2	t_3/P_3
观察组	116	4.95±1.38	5.51±1.12	6.90±1.19	4.825/<0.001	16.344/<0.001	12.962/<0.001
对照组	116	4.96±1.15	5.31±1.19	6.37±0.99	3.222/<0.001	14.193/<0.001	10.474/<0.001
t		0.036	1.347	3.692			
P		0.972	0.179	<0.001			

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予0.1%氟米龙滴眼液治疗; t_1/P_1 为同组患者治疗2wk与治疗前比较的统计值; t_2/P_2 为同组患者治疗4wk与治疗前比较的统计值; t_3/P_3 为同组患者治疗4wk与治疗2wk比较的统计值。

表9 两组患者印记细胞学分级比较

($\bar{x} \pm s, \text{级}$)

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	t_1/P_1	t_2/P_2	t_3/P_3
观察组	116	1.44±0.41	1.30±0.32	1.06±0.25	4.131/<0.001	12.402/<0.001	9.070/<0.001
对照组	116	1.42±0.45	1.27±0.33	1.15±0.27	4.142/<0.001	8.078/<0.001	4.308/<0.001

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予0.1%氟米龙滴眼液治疗; t_1/P_1 为同组患者治疗2wk与治疗前比较的统计值; t_2/P_2 为同组患者治疗4wk与治疗前比较的统计值; t_3/P_3 为同组患者治疗4wk与治疗2wk比较的统计值。

表10 两组患者杯状细胞密度比较

($\bar{x} \pm s, \text{cell/mm}^2$)

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	t_1/P_1	t_2/P_2	t_3/P_3
观察组	116	10.52±2.04	12.29±2.01	18.07±2.99	9.414/<0.001	32.033/<0.001	24.901/<0.001
对照组	116	10.44±2.16	11.80±2.00	15.85±2.73	7.042/<0.001	23.831/<0.001	18.444/<0.001
t		0.312	1.878	5.984			
P		0.755	0.062	<0.001			

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予0.1%氟米龙滴眼液治疗; t_1/P_1 为同组患者治疗2wk与治疗前比较的统计值; t_2/P_2 为同组患者治疗4wk与治疗前比较的统计值; t_3/P_3 为同组患者治疗4wk与治疗2wk比较的统计值。

表11 两组患者泪液炎症因子 IL-1 β 比较

($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	t_1/P_1	t_2/P_2	t_3/P_3
观察组	116	137.98±27.95	107.31±21.82	76.01±19.44	13.274/<0.001	28.168/<0.001	16.341/<0.001
对照组	116	132.03±27.16	123.13±21.74	97.55±21.48	3.920/<0.001	15.269/<0.001	12.749/<0.001
t		1.670	5.611	8.125			
P		0.096	<0.001	<0.001			

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予0.1%氟米龙滴眼液治疗; t_1/P_1 为同组患者治疗2wk与治疗前比较的统计值; t_2/P_2 为同组患者治疗4wk与治疗前比较的统计值; t_3/P_3 为同组患者治疗4wk与治疗2wk比较的统计值。

计学意义($F_{\text{组间}} = 8.266, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 123.941, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 5.579, P_{\text{交互}} = 0.019$), 两组患者治疗前和治疗2wk NIKBUT 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗4wk时观察组 NIKBUT 高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表7、8。

2.5 两组患者治疗前后结膜印记实验指标比较 两组患者治疗前后印记细胞学分级比较, 时间差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 95.674, P_{\text{时间}} < 0.001$), 组间和交互差异无统计学意义($F_{\text{组间}} = 2.563, P_{\text{组间}} = 0.102; F_{\text{交互}} = 4.325, P_{\text{交互}} = 0.089$); 两组患者治疗前后杯状细胞密度比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}} = 26.073, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 511.074, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 14.310, P_{\text{交互}} < 0.001$)。两组患者治疗前和治疗2wk杯状细胞密度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗4wk时观察组杯状细胞密度高于对照组,

差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表9、10。

2.6 两组患者泪液炎症因子比较 两组患者治疗前后泪液中 IL-1 β 、IL-6、TGF- β 1 比较差异均有统计学意义(IL-1 β : $F_{\text{组间}} = 37.895, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 247.376, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 22.147, P_{\text{交互}} < 0.001$; IL-6: $F_{\text{组间}} = 45.896, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 301.24, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 30.526, P_{\text{交互}} < 0.001$; TGF- β 1: $F_{\text{组间}} = 21.456, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 125.825, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 15.263, P_{\text{交互}} < 0.001$)。两组患者治疗前 IL-1 β 、IL-6、TGF- β 1 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 观察组治疗2、4wk时 IL-6、IL-1 β 显著低于对照组, 治疗4wk时 TGF- β 1 显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表11~13。

2.7 安全性评价 观察组患者有2例4眼出现短暂眼痒、视物模糊症状, 对照组1例2眼出现眼痒症状, 均未进行

表 12 两组患者泪液炎症因子 IL-6 比较

($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	t_1/P_1	t_2/P_2	t_3/P_3
观察组	116	534.97±100.90	406.88±80.02	254.23±72.70	15.251/<0.001	34.835/<0.001	21.531/<0.001
对照组	116	510.82±98.77	458.75±77.82	345.58±68.29	6.352/<0.001	21.306/<0.001	16.684/<0.001
<i>t</i>		1.870	5.080	10.105			
<i>P</i>		0.063	<0.001	<0.001			

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予 0.1% 氟米龙滴眼液治疗; t_1/P_1 为同组患者治疗 2wk 与治疗前比较的统计值; t_2/P_2 为同组患者治疗 4wk 与治疗前比较的统计值; t_3/P_3 为同组患者治疗 4wk 与治疗 2wk 比较的统计值。

表 13 两组患者泪液炎症因子 TGF-β1 比较

($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	t_1/P_1	t_2/P_2	t_3/P_3
观察组	116	49.64±9.25	63.40±15.74	79.15±15.20	11.861/<0.001	25.999/<0.001	10.965/<0.001
对照组	116	48.87±10.67	66.34±15.09	65.93±15.87	14.667/<0.001	13.903/<0.001	0.285/0.812
<i>t</i>		0.420	1.447	3.871			
<i>P</i>		0.675	0.141	<0.001			

注:对照组:给予玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组基础上给予 0.1% 氟米龙滴眼液治疗; t_1/P_1 为同组患者治疗 2wk 与治疗前比较的统计值; t_2/P_2 为同组患者治疗 4wk 与治疗前比较的统计值; t_3/P_3 为同组患者治疗 4wk 与治疗 2wk 比较的统计值。

特殊处理症状消失,两组不良反应发生率分别为 3.4%、1.7%,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

干眼是多种因素造成的泪膜不稳定及眼表功能损伤疾病,病因繁多,病理过程复杂,目前认为炎症反应在其中发挥重要作用^[12-13]。眼表炎症刺激可导致眼表上皮细胞产生大量炎症因子,炎症因子可损伤结膜上皮细胞及杯状细胞,导致眼表黏蛋白分泌不足,影响泪膜稳定性,引起干眼症状的发生;反之,干眼症状也可激活相关信号通路,上调炎症介质表达,加重炎症反应,两者相互影响,最终产生级联效应^[14]。基于此,对于部分干眼患者,单纯补充人工泪液较难获得良好的治疗效果,同步使用抗炎药物治疗非常必要。玻璃酸钠的理化性质与泪液类似,具有优异的保水性,在滴眼后可快速提高眼表湿润程度,降低泪液渗透压,为眼表细胞提供良好的微环境^[15]。氟米龙主要通过激素受体通路,抑制炎症因子形成、下调促炎因子及诱导淋巴细胞凋亡等途径发挥抗炎效应^[16]。本研究对两种治疗方式下患者泪液相关指标进行比较,结果显示联合使用氟米龙治疗的患者 BUT、S I t、FL 评分等指标均优于单纯玻璃酸钠治疗,提示联合疗法对于干眼具有更好的治疗效果,这一结果与既往报道研究结果一致^[17-18]。泪膜稳定性被破坏是干眼产生的主要病理变化,而泪膜稳定性与眼表上皮细胞、结膜杯状细胞及黏蛋白分泌平衡密切相关。正常人泪膜为自体角膜、结膜分泌的一种胶体物质,可防止眼表干燥,也可抵御外来刺激对眼表的刺激。当其他因素对泪膜长期刺激,反复破坏眼表神经的毛细血管,导致角膜神经敏感性较低,神经传导通路受阻,结膜杯状细胞数量减少,黏蛋白分泌减少,泪液组成成分出现异常,泪膜完整性及稳定性遭到破坏,引起干眼症状^[19-20]。本研究采用眼表综合分析仪分析泪膜稳定性,采用结膜印记试验分析眼表结膜杯状细胞数量及形态,结果显示在玻璃酸钠基础上联合使用氟米龙的患者 NIKBUT、结膜杯状细胞数量等指标均优于单纯玻璃酸钠治疗,提示联合使用氟米龙可能通过改善泪膜稳定性提高对干眼的治疗效果。

如上文所述,眼表炎症与干眼症状发生发展密切相

关,观察眼表炎症因子水平或可明确药物治疗效果及药物治疗的可能机制。本研究选用泪液中 IL-1β、IL-6、TGF-β1 指标分析眼表炎症因子情况,IL-1β 是 IL-1 的生物无活性前体物质,IL-1 是一种具有广泛生物学效应的细胞因子,可诱导其他炎症因子包括 IL-6、IL-8 的表达,调控机体免疫反应^[21];IL-6 是参与免疫反应及炎症机制的关键细胞因子,参与多种自身免疫性疾病及慢性炎症疾病。既往动物研究及临床研究均证实干眼普遍存在泪膜、结膜 IL-1β、IL-6 表达的升高^[22-23]。TGF-β1 是一种多功能生长因子,具有调节细胞生长、分化及免疫功能的作用,可抑制促炎细胞因子 IL-1、IL-6 等的生成,促进组织的修复^[24]。本研究结果显示,与单纯使用玻璃酸钠的患者比较,联合使用氟米龙可降低 IL-1β、IL-6 等炎症因子水平,提高 TGF-β1 水平,提示氟米龙可能通过调控眼表促炎、抗炎因子水平控制眼表炎症反应,降低炎症因子对泪膜的进一步刺激,缓解临床症状,提高治疗效果。

氟米龙作为一种糖皮质激素药物,既往研究证实其可能存在继发性白内障、青光眼等不良反应^[25],本研究对比两种治疗方式的安全性,在短期内本研究病例均未见明显不良反应,相对安全,但长期用药的安全性仍有待长期随访。

综上,氟米龙联合玻璃酸钠可显著改善干眼患者临床症状,提高泪膜稳定性,其机制可能与其对眼表炎症因子的调节作用相关。本研究存在一定局限性,首先本研究缺乏对不同类型、程度干眼患者治疗效果进行对比;另外本研究入组样本量较少,研究周期较短,未来仍有待进一步扩大样本量并对干眼进行分类,进一步明确该治疗方法的治疗效果。

参考文献

- 1 Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017; 15(3):77-79
- 2 晏晓明. 解读国际泪膜与眼表协会 2017 年干眼专家共识中的干眼流行病学. *中华实验眼科杂志* 2019;37(3):226-228
- 3 Kim HY, Lee JE, Oh HN, et al. Clinical efficacy of combined topical 0.05% cyclosporine A and 0.1% sodium hyaluronate in the dry eyes with meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol* 2018;11(4):593-600

- 4 Ehrenberg M, Zolotariov E, Loeb E, *et al.* Combining Sodium Hyaluronate and Polyvinylpyrrolidone Therapies for the Rabbit Cornea: A New Approach to Relief of the Human Dry Eye Syndrome. *Curr Eye Res* 2015;40(9):913-922
- 5 Martin E, Oliver KM, Pearce EI, *et al.* Effect of tear supplements on signs, symptoms and inflammatory markers in dry eye. *Cytokine* 2018;10(5):37-44
- 6 Naru M, Toshio H, Atsuko K, *et al.* Novel Mechanisms Modulating Palmitate - Induced Inflammatory Factors in Hypertrophied 3T3 - L1 Adipocytes by AMPK. *J Diabetes Res* 2018; 20(18):1-11
- 7 陈星如, 高卫萍. 氟米龙滴眼液治疗干眼的国内外研究进展. 国际眼科杂志 2016; 16(8):1474-1476
- 8 银哲, 银锐, 李元彬. 不含防腐剂的玻璃酸钠联合氟米龙滴眼液治疗白内障伴干眼的随机单盲对照研究. 中华实验眼科杂志 2017;11(9):15-19
- 9 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). 中华眼科杂志 2013;49(1):73-75
- 10 Vitale S, Goodman L, Reed GF, *et al.* Comparison of a Generic (NEI-VFQ) and a Disease-specific (OSDI) Questionnaire in Patients with Sjögren's Syndrome. *J Gastroenterol* 2003;46(3):277-288
- 11 王咏丽, 佟欣, 张晓莉, 等. 玻璃酸钠联合 0.1% 氟米龙治疗干眼症的临床观察. 中国药房 2016;27(2):258-260
- 12 Zhao M, Liu L, Zheng Y, *et al.* Anti-inflammatory effects of paeoniflorin from *Paeonia lactiflora* Pall. on human corneal epithelial cells and a mouse model of dry eye disease. *RSC Advances* 2019;8(9):55-58
- 13 杜婧, 李勇, 高金荣, 等. 白介素 1 受体相关激酶 1 (IRAK1) 和 NF- κ B 在苯扎氯铵诱导的干眼症小鼠角膜和结膜组织中的表达. 眼科新进展 2019;39(3):223-228
- 14 柴广睿, 刘妹, 陈晓隆. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症体在眼科疾病中的研究进展. 眼科新进展 2018;10(9):892-897
- 15 郭祺, 王永安. 兔泪液生成不足型干眼模型建立及玻璃酸钠治疗效果评价. 国际药学研究杂志 2018;45(10):763-771
- 16 Kim YH, Jung JC, Jung SY, *et al.* Comparison of the Efficacy of Fluorometholone With and Without Benzalkonium Chloride in Ocular Surface Disease. *Cornea* 2016;35(2):234-242
- 17 朱晓宇, 崔心瀚, 周晓东, 等. 0.02% 氟米龙联合玻璃酸钠治疗中度干眼的临床研究. 中国眼耳鼻喉科杂志 2014;14(2):100-103
- 18 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研究. 中华眼科杂志 2012;48(1):33-40
- 19 Khimani KS, Go JA, Souza RGD, *et al.* Regional Comparison of Goblet Cell Number and Area in Exposed and Covered Dry Eyes and Their Correlation with Tear MUC5AC. *Sci Rep* 2020; 10(1):1210-1214
- 20 Puro DG. Role of ion channels in the functional response of conjunctival goblet cells to dry eye. *Am J Physiol Cell Physiol* 2018;315(2):236-246
- 21 王彦方. 碱性成纤维细胞生长因子对于干眼小鼠模型眼表白细胞介素-10 和白细胞介素-1 β 蛋白表达的影响. 中国临床药理学杂志 2018;268(14):89-92
- 22 杨雁嫦, 邵毅, 林启, 等. H2 滴眼液对苯扎溴铵导致的小鼠眼表损伤的预防作用. 眼科新进展 2019;39(1):8-11
- 23 Grosskreutz CL, Hockey HU, Serra D, *et al.* Dry Eye Signs and Symptoms Persist During Systemic Neutralization of IL - 1 β by Canakinumab or IL - 17A by Secukinumab. *Cornea* 2015; 34(12):1551-1556
- 24 Daull P, Barabino S, Feraille L, *et al.* Modulation of Inflammation-Related Genes in the Cornea of a Mouse Model of Dry Eye upon Treatment with Cyclosporine Eye Drops. *Curr Eye Res* 2019; 7(22):1-10
- 25 周鹏翔, 陈逸, 薛雨晴, 等. 普拉洛芬滴眼液治疗眼科术后炎症的卫生技术评估. 中国新药杂志 2018;27(14):1683-1689