

明目羊肝丸联合玻璃酸钠对围绝经期干眼症泪液中 IL-33 和 IL-6 的影响及其疗效

杨玉洁, 相义会

作者单位: (101500) 中国北京市, 首都医科大学密云教学医院眼科

作者简介: 杨玉洁, 毕业于内蒙古民族大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病、白内障。

通讯作者: 相义会, 毕业于首都医科大学, 本科, 主任医师, 研究方向: 白内障、青光眼、眼表及眼底疾病. yyjmyy2008@qq.com

收稿日期: 2018-01-23 修回日期: 2018-08-03

Effect of Mingmu Yanggan Pills combined with sodium hyaluronate eye drops on IL-33, IL-6 levels in tears in perimenopausal women with dry eye and its clinical efficacy

Yu-Jie Yang, Yi-Hui Xiang

Department of Ophthalmology, Miyun Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 101500, China

Correspondence to: Yi-Hui Xiang. Department of Ophthalmology, Miyun Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 101500, China. yyjmyy2008@qq.com

Received: 2018-01-23 Accepted: 2018-08-03

Abstract

• AIM: To investigate the effect of Mingmu Yanggan Pills combined with sodium hyaluronate eye drops on the clinical efficacy of patients with dry eye (DE) in perimenopausal women and the influence on the levels of IL-33 and IL-6 in tears.

• METHODS: Eighty patients (160 eyes) with perimenopausal women with dry eye were enrolled in this study. They were randomly divided into observation group ($n=40$) and control group ($n=40$). The control group was given sodium hyaluronate eye drops. The observation group was given Mingmu yanggan Pill on the basis of the control group. The curative effect of the two groups were observed. The changes of ocular surface disease index (OSDI) score, tear film break-up time (BUT), tear secretion test (S I t) and corneal fluorescein staining (FL) and IL-33 and IL-6 levels in tears before and after treatment were compared.

• RESULTS: The total score of OSDI for the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P<0.01$). S I t and BUT were significantly higher than those before treatment ($P<0.01$). The

indicators in the observation group were better than those in the control group ($P<0.01$). After treatment, the levels of IL-33 and IL-6 in tears of the two groups were significantly lower than those before treatment. The levels of IL-33 and IL-6 in tears of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The total effective rate in the observation group was 87.5%, which was higher than 65.0% in the control group, with significant difference ($\chi^2=5.591, P=0.018$).

• CONCLUSION: Mingmu Yanggan Pills combined with sodium hyaluronate eye drops has a good curative effect on the treatment of dry eye in perimenopausal women, which may be related to the decrease of IL-33 and IL-6 levels in tears.

• KEYWORDS: dry eye; Mingmu Shegan Pills; sodium hyaluronate eye drops; Interleukin-33; Interleukin-6

Citation: Yang YJ, Xiang YH. Effect of Mingmu Yanggan Pills combined with sodium hyaluronate eye drops on IL-33, IL-6 levels in tears in perimenopausal women with dry eye and its clinical efficacy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(9):1669-1672

摘要

目的: 探讨明目羊肝丸联合玻璃酸钠滴眼液对围绝经期女性干眼症患者的临床疗效及对泪液中白介素-33 (IL-33)、白介素-6 (IL-6) 水平的影响。

方法: 纳入围绝经期女性干眼症患者 80 例 160 眼, 按入院顺序随机分为观察组和对照组, 各 40 例 80 眼。对照组给予玻璃酸钠滴眼液治疗, 观察组在对照组基础上加用明目羊肝丸治疗。观察两组的疗效和治疗前后眼表疾病指数 (OSDI) 量表评分、泪膜破裂时间 (BUT)、泪液分泌试验 (S I t) 及泪液中 IL-33、IL-6 水平的变化。

结果: 治疗后两组患者 OSDI 评分均明显低于治疗前, S I t、BUT 均明显高于治疗前, 且观察组各指标均优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。治疗后两组患者泪液中 IL-33、IL-6 水平均明显低于治疗前, 且观察组泪液 IL-33、IL-6 水平均明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。观察组治疗总有效率 (87.5%) 明显高于对照组 (65.0%), 差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.591, P=0.018$)。

结论: 明目羊肝丸联合玻璃酸钠滴眼液治疗围绝经期女性干眼症具有较好的疗效, 可能与降低泪液炎症介质 IL-33、IL-6 水平有关。

关键词: 干眼症; 明目羊肝丸; 玻璃酸钠滴眼液; 白介素-33; 白介素-6

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.25

引用:杨玉洁,相义会. 明目羊肝丸联合玻璃酸钠对围绝经期干眼症泪液中 IL-33 和 IL-6 的影响及其疗效. 国际眼科杂志 2018;18(9):1669-1672

0 引言

干眼症是眼科常见的疾病,是由于眼泪质量、数量或动力学异常导致泪膜稳定性下降,引起眼表结构受损。眼睛干涩会导致各种眼部不适,降低工作和生活的舒适度。流行病学调查显示,干眼症患病率高于 10%,且呈上升趋势^[1]。绝经后女性由于卵巢功能减退、激素水平降低,导致泪膜结构和功能异常,促使干眼症的发生^[2]。若未及时治疗,干眼症将进一步发展成严重的角膜溃疡、角膜穿孔,最终导致视力丧失,故寻找有效的治疗和预防干眼症进展的方法是十分重要的。目前,临床上对于不同病因引起的干眼症治疗方法不同,疗效不一^[3]。研究证实,干眼症与泪膜的高渗透性和眼表面炎症有关^[4]。因此部分干眼症治疗药物旨在控制角结膜炎,从而改善干眼症状。此外,许多中药制剂也能有效改善干眼症状,但仍需进一步证实^[5]。明目羊肝丸含有青葙子、葶苈子、地肤子、细辛、菟丝子、车前子等成份,具有养血祛风、散热退翳的作用,主治黑眼云翳、干眼夜盲、迎风流泪。研究显示,炎症在干眼症中的发病过程中起到重要作用,而白介素-33(IL-33)、白介素-6(IL-6)作为炎性介质不仅参与干眼症的发病过程,且与干眼症的严重程度相关^[6-7]。本研究旨在分析明目羊肝丸联合玻璃酸钠滴眼液对围绝经期女性干眼症患者的临床疗效及对泪液中炎症因子 IL-33、IL-6 水平的影响,为临床治疗提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014-04/2017-06 在我院就诊的围绝经期女性干眼症患者 80 例 160 眼,按就诊顺序随机分为观察组和对照组。观察组患者 40 例 80 眼,年龄 45~56(平均 48.3±4.6)岁,病程 17.5±6.4mo;对照组患者 40 例 80 眼,年龄 45~53(平均 47.5±4.3)岁,病程 16.4±5.8mo。纳入标准:(1)符合《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》^[8]中干眼症的诊断标准,且首次诊断;(2)围绝经女性,停经时间≤1a;(3)无眼部疾病手术史;(4)既往未接受过干眼症治疗,无激素类药物用药史。排除标准:(1)有妇科肿瘤、乳腺癌、严重心肝肾功能不全等疾病;(2)有结缔组织疾病、自身免疫性疾病等;(3)合并青光眼、白内障、感染性结膜炎等其它眼部疾病;(4)治疗依从性差者。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会同意,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)对照组:采用 3g/L 玻璃酸钠滴眼液治疗,1~2 滴/次,3 次/d。(2)观察组:在对照组的基础上给予明目羊肝丸治疗,口服,1 丸/次,3 次/d。明目羊肝丸的主要成分包括羊肝、青葙子、葶苈子、地肤子、细辛、菟丝子、车前子、黄芩、泽泻、决明子、熟地黄、肉桂、茯苓、枸杞子、苦杏仁、麦冬、菟藟子、五味子、防风、蕤仁。两组患者均治疗 3mo。

表 1 两组患者治疗前后 OSDI 评分和 S I t 及 BUT 的比较

组别	时间	OSDI(分)	S I t(mm/5min)	BUT(s)
观察组	治疗前	17.62±3.27	5.33±0.31	8.43±0.46
	治疗后	13.46±2.58	12.63±2.08	14.22±2.70
	<i>t</i>	6.317	21.950	13.370
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	治疗前	18.21±3.16	5.25±0.27	8.37±0.39
	治疗后	16.13±2.44	9.37±1.83	11.26±1.82
	<i>t</i>	3.295	14.090	9.820
	<i>P</i>	0.002	<0.001	<0.001

注:对照组:采用 3g/L 玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组的基础上给予明目羊肝丸治疗。

1.2.2 评价指标 治疗前和治疗 3mo 后用眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)量表评估患者的自觉症状和体征,总分为 0~100 分。通过泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)评价泪腺功能, S I t ≤ 10mm/5min 为异常。通过检测泪膜破裂时间(break-up time, BUT)反映泪膜的稳定性, BUT < 10s 为异常。采用 ELISA 法检测泪液 IL-33、IL-6 水平,在下眼睑皮肤处涂少许清凉油,刺激眼泪流出后用毛细管在外眦部吸取收集泪液,离心后 -20℃ 保存集中待测,严格按照人 IL-33、IL-6 试剂盒(北京易科生物科技有限公司)说明书操作。

临床疗效评价标准^[9]:(1)治愈:症状消失, S I t > 10mm/5min, BUT > 10s。(2)显效:症状明显改善, 5mm/5min ≤ S I t ≤ 10mm/5min, 8s ≤ BUT ≤ 10s。(3)有效:症状减轻, S I t < 5mm/5min, 6s ≤ BUT < 8s。(4)无效:症状无改善, S I t 较前未增加, BUT 较前无延长。总有效率(%) = (治愈眼数 + 显效眼数 + 有效眼数) / 总眼数 × 100%。

统计学分析:采用 SPSS18.0 进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,计数资料采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 OSDI 评分和 S I t 及 BUT 的比较

治疗前,两组患者 OSDI 评分、S I t、BUT 比较,差异均无统计学意义($t = 0.821、1.231、0.629, P = 0.414、0.222、0.531$)。治疗后,两组患者 OSDI 评分均明显低于治疗前, S I t、BUT 均明显高于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.01$),且观察组患者 OSDI 评分、S I t、BUT 均优于对照组,差异均有统计学意义($t = 4.755、7.442、5.749, P < 0.001$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后泪液中 IL-33 和 IL-6 水平比较

治疗前,两组患者泪液中 IL-33、IL-6 水平比较,差异均无统计学意义($t = 1.277、0.503, P = 0.205、0.616$)。治疗后,两组患者泪液中 IL-33、IL-6 水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且观察组患者泪液中 IL-33、IL-6 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($t = 2.459、2.558, P = 0.016、0.012$),见表 2。

表2 两组患者治疗前后泪液中 IL-33 和 IL-6 水平的比较

		($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	
组别	时间	IL-33	IL-6
观察组	治疗前	13.21±2.16	18.64±4.42
	治疗后	10.35±1.94	15.16±3.36
	<i>t</i>	6.230	3.964
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
对照组	治疗前	13.85±2.32	19.13±4.29
	治疗后	11.47±2.13	17.22±3.75
	<i>t</i>	4.779	2.120
	<i>P</i>	<0.001	0.037

注:对照组:采用 3g/L 玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组的基础上给予明目羊肝丸治疗。

表3 两组患者的临床疗效比较

组别	治愈	显效	有效	无效
观察组	16	28	26	10
对照组	6	14	32	28

注:对照组:采用 3g/L 玻璃酸钠滴眼液治疗;观察组:在对照组的基础上给予明目羊肝丸治疗。

2.3 两组患者临床疗效的比较 治疗 3mo 后,观察组总有效率(87.5%)明显高于对照组(65.0%),差异有统计学意义($\chi^2=5.591, P=0.018$),见表 3。

3 讨论

干眼症可能由许多因素引起,包括感染、炎症、创伤、眼部解剖结构异常、泪液渗透压升高等^[10]。如果未进行合理的治疗,甚至会导致失明。有证据表明,炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-17A、IL-6、IL-33、TNF- α 等在干眼症的发病中起到重要的作用^[11]。抑制炎性细胞因子的生成可降低动物模型干眼症的严重程度^[12]。有研究推测,炎症因子在干眼中的作用机制之一可能是眼表面干燥在局部淋巴结中引起 IL-1 β 介导的传入免疫应答,继而在眼表面和泪腺中引发 IL-17A 介导的传出反应,传出反应破坏了眼睛维持健康泪膜和眼表的能力,从而导致进一步的干燥和炎症,形成恶性反馈循环^[13]。

IL-33 和 IL-6 被认为是干眼症发病的炎性因子。IL-33 作为 IL-1 细胞因子的新家庭成员,由不同的组织表达,如平滑肌细胞、上皮细胞、成纤维细胞、角质形成细胞、树突细胞和活化的巨噬细胞。研究表明,泪液 IL-33 水平的升高与 Th2 细胞因子和干眼症的严重程度相关,故 IL-33 可能在干眼症的发病机制中起到重要的作用^[7]。IL-6 由 B 细胞、T 细胞和单核细胞分泌生成,在炎症、免疫损伤修复中起到重要的调节作用。在许多眼部疾病包括干眼症中,IL-6 水平增高^[14]。张洁等^[15]研究发现,患 2 型糖尿病的干眼症患者血清和泪液中 IL-6 水平明显增高。李森等^[16]研究发现,泪液缺乏型干眼症大鼠结膜及角膜组织中 IL-6 表达明显增高。研究证实,IL-6 和 IL-1 β 水平的升高是干眼症患者最早可观察到的变化,并且与疾病的严重程度密切相关^[17]。本研究结果显示,干眼症患者予以玻璃酸钠滴眼液治疗后,泪液 IL-33 和 IL-6 水平均下降,观察组加用明目羊肝丸治疗后,泪液 IL-33

和 IL-6 水平下降更为明显,说明明目羊肝丸联合玻璃酸钠滴眼液治疗后能有效抑制 IL-33 和 IL-6 表达,有助于缓解炎症的发生。

干眼症的治疗主要以药物治疗为主,方法较多,疗效各不相同。中医认为,干眼是由于泪液减少,枯竭,致白睛、黑睛干燥失去润泽,转动失灵,出现干涩不适的病症。中医中,黑睛属于风轮,在脏为肝,肝开窍于目,泪为肝之液,肝藏血。围绝经期女性随着年龄增长,表现出肾气衰微、精血不足、冲任亏虚等,临床上中医常使用滋阴补肾、滋阴平肝等药方治疗围绝经期综合征。有研究表明,滋阴补肾方可能通过影响雌激素效应的发挥而起到治疗作用^[18]。干预围绝经期患者的雌激素水平能够提高干眼症的治疗效果,显著改善患者的症状^[19]。因此,本研究旨在观察明目羊肝丸联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症的疗效。明目羊肝丸是临床常用的眼科用药,其作用为滋阴明目。用于肝肾衰弱、精血不足、视物昏花、两目干涩、迎风流泪等。明目羊肝丸主要是从疏肝解郁,升举阳气方面,利用羊肝能明目、枸杞子能滋补肝肾等方面发挥治疗作用。羊肝中有丰富的谷胱甘肽、维生素 C、维生素 E 等抗氧化物质、细胞修复因子和解毒因子,有着良好的抗氧化效果和加速细胞增殖分化作用,进而促进眼组织恢复^[19]。明目羊肝丸对于围绝经期女性干眼症患者的作用可能与影响性激素的效应有关。目前有关明目羊肝丸治疗干眼的疗效尚未见相关的报道。有研究报道,明目羊肝丸联合自体血清对于治疗白内障超声乳化术后干眼症有良好的疗效,能够提高泪液分泌量,明显改善干眼症状^[20]。玻璃酸钠滴眼液是临床常用的治疗干眼症的药物,疗效确切。玻璃酸钠滴眼液不仅能有效缓解刺激症状,提高眼睛的湿润度,更能长时间维持舒适感和保水性,可明显提高治疗后患者的 OSDI 评分,同时使 BUT 增高,从而促使眼表组织炎症反应得到缓解^[21]。有研究使用干燥应激诱发实验性干眼症小鼠模型,应用玻璃酸钠滴眼液干预后发现,角膜不规则度评分和表面染色评分均有改善,且结膜组织炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 等表达水平均明显下降^[22]。玻璃酸钠滴眼液能有效改善泪膜稳定性和眼表面结构完整性^[23]。本研究结果发现,观察组患者治疗总有效率明显高于对照组,两组患者治疗后 OSDI 评分、SIT、BUT 指标均好于治疗前,且观察组改善程度明显优于对照组,表明明目羊肝丸联合玻璃酸钠滴眼液的临床疗效更好。

综上所述,明目羊肝丸联合玻璃酸钠滴眼液治疗围绝经期女性干眼症具有较好的疗效,可能与降低泪液炎症介质 IL-33、IL-6 水平有关,但其远期疗效尚需进一步随访观察。

参考文献

- Sahai A, Malik P. Dry eye: prevalence and attributable risk factors in a hospital-based population. *Indian J Ophthalmol* 2005;53(2):87-91
- 刘俊伶,于靖. 绝经后期干眼的研究进展. *国际眼科杂志* 2015;15(8):1350-1352
- 汪波,杨燕宁,黄林英. 干眼治疗方法的研究新进展. *眼科新进展* 2017;37(2):179-184
- Martínez-Carrasco R, Sánchez-Abarca LI, Nieto-Gómez C, et al.

Assessment of dry eye in a GVHD murine model: Approximation through tear osmolarity measurement. *Exp Eye Res* 2017;154:64-69

5 王金兰, 张明昌. 苄明颗粒联合人工泪液治疗干眼症的临床观察. *国际眼科杂志* 2013;13(9):1925-1926

6 Higuchi A, Kawakita T, Tsubota K. IL-6 induction in desiccated corneal epithelium *in vitro* and *in vivo*. *Mol Vis* 2011;17:2400-2406

7 Luo G, Xin Y, Qin D, *et al.* Correlation of interleukin-33 with Th cytokines and clinical severity of dry eye disease. *Indian J Ophthalmol* 2018;66(1):39-43

8 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

9 刘李平, 董晶, 高斌, 等. 双氯芬酸钠联合玻璃酸钠治疗眼科术后干眼症的临床分析. *国际眼科杂志* 2017;17(7):1368-1370

10 Jin KW, Ro JW, Shin YJ, *et al.* Correlation of vitamin D levels with tear film stability and secretion in patients with dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol* 2017;95(3):e230-e235

11 Chauhan SK, El Annan J, Ecoiffier T, *et al.* Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. *J Immunol* 2009;182(3):1247-1252

12 Chauhan SK, Dana R. Role of Th17 cells in the immunopathogenesis of dry eye disease. *Mucosal Immunol* 2009;2(4):375-376

13 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

14 Zahir-Jouzani F, Atyabi F, Mojtavani N. Interleukin-6 participation in pathology of ocular diseases. *Pathophysiology* 2017;24(3):123-131

15 张洁, 王伟超, 王虹, 等. 2型糖尿病伴干眼症患者泪液和血清白细胞介素6的变化. *中国现代医学杂志* 2016;26(12):53-57

16 李森, 张林. 大鼠泪液缺乏型干眼症眼表组织中IL-6和TNF- α 的表达. *国际眼科杂志* 2010;10(7):1281-1283

17 Na KS, Mok JW, Kim JY, *et al.* Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5443-5450

18 唐蕊蕊, 吴昆仑, 都乐亦, 等. 滋阴补肾方对围绝经期综合征患者雌激素及雌激素受体的影响. *上海中医药大学学报* 2016;30(2):27-30

19 谢琼琚, 周光华, 刘东华, 等. 围绝经期女性雌激素水平的干预对干眼症疗效的影响. *中国妇幼保健* 2015;30(36):6524-6527

20 张佳男. 明目羊肝丸联合自体血清治疗白内障超声乳化术后干眼症疗效研究. *陕西中医* 2017;38(1):93-94

21 王理论, 马雄雄, 杨林声, 等. 溴芬酸钠滴眼液对干眼症患者自觉症状和体征、泪膜破裂时间及泪液分泌量的影响. *临床和实验医学杂志* 2017;16(13):1344-1347

22 Oh HJ, Li Z, Park SH, *et al.* Effect of hypotonic 0.18% sodium hyaluronate eyedrops on inflammation of the ocular surface in experimental dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(7):533-542

23 Lee HS, Ji YS, Yoon KC. Efficacy of hypotonic 0.18% sodium hyaluronate eye drops in patients with dry eye disease. *Cornea* 2014;33(9):946-951