

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.031

石斛夜光丸联合玻璃酸钠滴眼液及维生素AD软胶囊 治疗干眼症临床评价*

朱小敏,唐双军[△],奚超

(安徽省宣城市中心医院眼科,安徽宣城 242000)

摘要:目的 探讨石斛夜光丸联合玻璃酸钠滴眼液及维生素AD软胶囊治疗干眼症的临床疗效。方法 选取医院2016年3月至2018年8月收治的干眼症患者101例,按随机数字表法分为对照组(50例)和研究组(51例)。两组患者均予玻璃酸钠滴眼液及维生素AD软胶囊治疗,研究组患者加服石斛夜光丸。两组患者均治疗1个月。结果 研究组总有效率为83.53%,显著高于对照组的60.00% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者眼表疾病指数(OSDI)及角膜荧光染色(FL)评分均明显降低,且研究组明显低于对照组 ($P < 0.05$),泪膜破裂时间(BUT)均明显延长,基础泪液分泌试验 I(Sit)数据均明显升高,且研究组明显高于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者泪液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平均明显下降,且研究组明显低于对照组 ($P < 0.05$);研究组不良反应发生率与对照组相当(21.57%比16.00%, $P > 0.05$)。结论 石斛夜光丸联合玻璃酸钠滴眼液及维生素AD软胶囊治疗干眼症,可有效改善患者眼部症状及泪液中IL-1 β ,TNF- α ,MMP-9水平。

关键词:石斛夜光丸;玻璃酸钠滴眼液;维生素AD软胶囊;干眼症;临床疗效

中图分类号:R969.4;R988.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)08-0100-03

Dendrobium Noctilum Pills Combined with Sodium Hyaluronate Eye Drops and Vitamin AD Softgels in the Treatment of Dry Eye

ZHU Xiaomin, TANG Shuangjun, XI Chao

(Department of Ophthalmology, Xuancheng Central Hospital, Xuancheng, Anhui, China 242000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Dendrobium Noctilum Pills combined with sodium hyaluronate eye drops and vitamin AD Softgels in the treatment of dry eye. **Methods** A total of 101 dry eye patients who were admitted to the hospital from March 2016 to August 2018 were selected and divided into the control group ($n=50$) and study group ($n=51$) by random number table method. The control group was treated with sodium hyaluronate eye drops and vitamin AD Softgels; the study group was treated with Dendrobium Noctilum Pills on the basis of the control group. Both groups were treated for 1 month. **Results** The total effective rate of the study group was 83.53%, which was significantly higher than 60.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ocular surface disease index (OSDI) and corneal fluorescence staining (FL) of the two groups significantly decreased, and the study group decreased significantly more than the control group ($P < 0.05$); the time of tear film rupture (BUT) of both groups were longer and the basic tear secretion test I (Sit) increased than before treatment, and the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$); the tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in the tears of both groups were significantly lower, and the improvements in the study group were better than those in the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups (21.57% vs. 16.00%, $P > 0.05$).

Conclusion Dendrobium Noctilum Pills combined with sodium hyaluronate eye drops and vitamin AD Softgels are effective in the treatment of dry eye. They can effectively improve the ocular symptoms of patients and the levels of IL-1 β , TNF- α and MMP-9 in tears.

Key words: Dendrobium Nocturnal Pills; sodium hyaluronate eye drops; vitamin AD Softgels; dry eye disease; clinical efficacy

干眼症临床表现为眼痒、眼睛干涩、异物感、易疲惫及分泌物黏稠等,严重者眼睛充血、红肿,若未及时治疗,损伤时间过长,可造成角膜病变,给患者视力带来严重影响^[1]。目前,临床的治疗方案以缓解症状、阻止病情进展为主,常见方案有玻璃酸钠滴眼液联合维生素AD软胶囊,前者对眼具有润滑和保湿作用,可缓解干眼症症状;后者常用于预防和治疗维生素A及维生素D的缺乏,其中维生素A可维持正常视力,预防干眼症、夜

盲症等^[2]。但此种治疗方式仅可暂时缓解症状,停药后极易复发。中成药石斛夜光丸有补肝益肾、清肝明目功效,可用于治疗干眼症^[3]。本研究中观察了石斛夜光丸联合玻璃酸钠滴眼液及维生素AD软胶囊治疗干眼症的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:有明显的自觉症状,如干涩感、异物感、

*基金项目:安徽省自然科学基金[1708085MH105]。

第一作者:朱小敏,女,大学本科,住院医师,研究方向为眼科学,(电子信箱)gfj8652@163.com。

[△]通信作者:唐双军,男,大学本科,副主任医师,研究方向为眼科学,(电子信箱)tang197604@126.com。

疲劳感、灼烧感,泪液分泌量减少(泪液分泌试验 $\leq 10\text{ mm}/5\text{ min}$),泪膜不稳定[泪膜破裂时间(BUT) $\leq 10\text{ s}$],眼表面损害(加强诊断:角膜荧光素染色 ≥ 2 分)。对本研究拟用药物存在禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:心、肝、肾等脏器功能不全;其他眼部疾病;精神类疾病,认知、沟通障碍。

病例选择与分组:选取医院2016年3月至2018年8月收治的干眼症患者101例,按随机数字表法分为对照组(50例)和研究组(51例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别	年龄	病程	基本类型(例)	
	(男/女,例)	($\bar{X}\pm s$,岁)	($\bar{X}\pm s$,周)	A	B
对照组($n=50$)	28/22	42.12 $\pm$ 6.28	7.18 $\pm$ 1.34	26	24
研究组($n=51$)	30/21	42.11 $\pm$ 5.53	7.19 $\pm$ 1.33	28	23
χ^2/t 值	0.082	0.008	0.038	0.085	
P 值	0.774	0.993	0.970	0.770	

注:A为泪液生成不足型,B为蒸发过强型。

1.2 方法

两组患者均予玻璃酸钠滴眼液(上海信谊金朱药业有限公司,国药准字H20053160,规格为每瓶5 mL:5 mg)治疗,每日5~6次,每次1滴;同时服用维生素AD软胶囊(吉林恒星科技制药有限公司,国药准字H22023091,规格为每粒含维生素A 3 000 U及维生素D 300 U),每次0.2 g,每日3次。研究组患者加服石斛夜光丸(四川济生堂药业有限公司,国药准字Z10960030,规格为每袋6 g),每次6 g,每日2次。两组患者均连续治疗1个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)眼部症状指标,包括眼表疾病指数(OSDI)、BUT、角膜荧光素染色(FL)、基础泪液分泌试验 I (Sit)。OSDI,评价患者是否有异物感、畏光、刺痛、视疲劳、视力下降5个症状,根据发生频率分别评0~4分,满分100分,总分越高表明眼表问题越严重。BUT,采用无菌荧光素染色,嘱患者眨眼数次,用裂隙灯钴蓝光观察自最后一次瞬目后睁眼至角膜出现第一个黑斑的时间,连续检测3次,取平均值。SIT,采用泪液测试专用滤

纸(规格为5 mm $\times$ 35 mm),一端反折5 mm,轻放于被检者下睑缘中外1/3处结膜囊内,另一端自然下垂,嘱患者闭合眼睑,5 min后测量睑缘外被泪液浸润滤纸的长度。FL,检测方法同BUT,评分时将角膜分为4个象限,0分为无染色,1分为染色少于5个点,3分为出现丝状染色和块状染色,染色介于1分和3分之间者为2分,4个象限评分相加,满分12分。2)炎症因子水平:收集患者治疗前后的泪液,将患者下眼睑外翻,采用玻璃毛细管采集泪湖中的泪液20 μL ,6 000 r/min离心10 min,取上清液。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶9 (MMP-9)水平,严格按试剂盒(武汉华美生物科技有限公司)说明书操作。

疗效判定^[4]:显效,角膜颜色恢复正常,临床症状消失,多次测定Sit $>10\text{ mm}/5\text{ min}$;有效,角膜染色减少,临床症状有所缓解,多次测定Sit分泌有所增加;无效,角膜染色未见减少,症状、泪液分泌无改善甚至加重。总有效=显效+有效。

安全性:记录治疗期间患者恶心呕吐、肝肾功能异常、胃肠道不适、皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示,行 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

我国干眼症的发病率呈逐年递增趋势^[5]。该病在发病过程中伴随炎症反应的参与,可激活丝裂原活化蛋白激酶通路,升高血清炎症因子水平,引起充血、眼红眼痒

表2 两组患者泪液中TNF- α ,IL-1 β ,MMP-9水平比较($\bar{X}\pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)		IL-1 β (ng/L)		MMP-9(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=50$)	725.74 $\pm$ 113.67	324.56 $\pm$ 92.13*	129.54 $\pm$ 22.62	78.42 $\pm$ 9.53*	59.15 $\pm$ 8.34	39.87 $\pm$ 6.32*
研究组($n=51$)	726.09 $\pm$ 108.53	107.21 $\pm$ 87.07*	128.38 $\pm$ 18.92	46.45 $\pm$ 8.50*	60.16 $\pm$ 10.48	24.28 $\pm$ 4.36*
t 值	0.017	12.187	0.280	17.800	0.535	14.454
P 值	0.986	0.000	0.780	0.000	0.594	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表3同。

表3 两组患者眼部症状指标比较($\bar{X}\pm s$)

组别	OSDI(分)		BUT(s)		FL(分)		Sit(mm/5 min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=50$)	38.71 $\pm$ 3.52	29.83 $\pm$ 3.69*	4.54 $\pm$ 0.68	5.79 $\pm$ 1.27*	6.14 $\pm$ 0.58	4.67 $\pm$ 0.43*	3.71 $\pm$ 0.48	5.65 $\pm$ 0.49*
研究组($n=51$)	38.38 $\pm$ 3.49	18.73 $\pm$ 2.71*	4.59 $\pm$ 0.74	6.46 $\pm$ 1.12*	6.17 $\pm$ 0.41	3.28 $\pm$ 0.37*	3.74 $\pm$ 0.57	7.43 $\pm$ 0.68*
t 值	0.437	17.255	0.353	2.813	0.301	17.425	0.286	15.067
P 值	0.637	0.000	0.725	0.006	0.764	0.000	0.776	0.000

表 4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组(n=50)	12(24.00)	18(36.00)	20(40.00)	30(60.00)
研究组(n=51)	18(35.29)	23(45.10)	9(17.65)	42(83.53)*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.163$, $^*P=0.013<0.05$ 。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心呕吐	肝功能异常	胃肠道不适	皮疹	合计
对照组(n=50)	2(4.00)	1(2.00)	3(6.00)	2(4.00)	8(16.00)
研究组(n=51)	3(5.88)	2(3.92)	4(7.84)	2(3.92)	11(21.57)*

注:与对照组比较, $\chi^2=0.513$, $^*P=0.474>0.05$ 。

等症[6]。造成干眼症的主要环节为泪膜不稳定,因此,干眼症的治疗基础为重塑健康泪膜,使眼部受损的上皮细胞处于最有利的自我修复环境中。韦春玲等[7]的研究显示,玻璃酸钠滴眼液治疗蒸发性干眼临床有一定疗效。蒋道源等[8]报道,玻璃酸钠滴眼液联合维生素 A 棕榈酸酯眼用凝胶的疗效优于单用玻璃酸钠滴眼液治疗。可见,玻璃酸钠滴眼液联合维生素 A 相关制剂治疗干眼症具有可行性。但部分临床研究显示,该种治疗方式仅可短期见效[9]。

干眼症属中医学“白涩症”范畴,其基本病机为以本虚标实为主,以“肝血不足”“肝肾阴虚”“气阴两虚”等为本。明代傅仁宇《审视瑶函·卷之三·白痛》亦云:“不肿不赤,爽快不得,沙涩昏朦,名曰白涩。”[10]故治疗以扶正为主,在益气养阴、补肾养肝基础上应佐以清热健脾活血。石斛夜光丸出自元代倪维德《原机启微》,主要由枸杞子、石斛、羚羊角、牛膝、地黄、麦冬、五味子、人参等中药组方,为中医眼科临床滋补肝肾的常用传统名药[11]。

本研究结果显示,研究组总有效率、眼部症状指标均优于对照组。玻璃酸钠滴眼液可与纤维连接蛋白结合,加速上皮细胞的黏附和延展,促进损伤角膜上皮的修复;加之玻璃酸钠滴眼液含有众多水分子,具有优异的保水性,可有效缓解临床症状,改善刺激症状[12]。同时,维生素 AD 滴剂可预防和治疗维生素 A 及维生素 D 的缺乏症,维持正常视力[13]。加之石斛夜光丸中的枸杞子清肝明目、生津止渴,石斛补肾益精,羚羊角息风止痉、清肝明目,牛膝补肝益肾、活血化瘀,地黄清热养阴、凉血生津,麦冬清心除烦、养阴生津,五味子滋养肝肾,人参益生津、滋阴养血,诸药共奏清肝明目、补肝益肾、活血化瘀、生津除燥之功效,可有效提高疗效[14]。眼表炎症反应进一步促进了干眼症病情的进展。IL-1 β 可下调神经递质的释放,通过阻止泪液分泌的神经调控,加重干眼症程度;TNF- α 是临床常用于反映炎症严重程度的生物活性因子;MMP-9 为基质金属蛋白酶,当眼表细胞受到炎症刺激时可大量分泌,损害角膜角质层细胞,促进干眼症病情进展。本研究中,两组患者治疗后的 TNF- α , IL-1 β , MMP-9 水平均下降,且研究组低

于对照组,表明联合治疗更有助于减轻炎症反应。现代药理学研究表明[15],石斛生物总碱可抑制星形胶质细胞的激活及炎症因子的释放;牛膝中的牛膝总皂苷、人参中的人参皂苷具有显著的抗炎镇痛及活血化瘀作用;麦冬中的麦冬总皂苷和麦冬多糖均可发挥抗氧化应激及炎症反应保护作用。两组患者不良反应发生率相当,提示加用石斛夜光丸不会明显增加不良反应。

综上所述,石斛夜光丸联合玻璃酸钠滴眼液及维生素 AD 软胶囊治疗干眼症,可有效改善患者眼部症状及泪液中 IL-1 β , TNF- α , MMP-9 水平。

参考文献:

- [1] 索丽娟,何旭亭,宋艳敏. 中药熏蒸联合人工泪液干预干眼症疗效分析[J]. 国际中医中药杂志,2016,38(11):997-999.
- [2] 孟繁娟,孙冬,李朝辉,等. 中老年干眼症的发病特点及个体化治疗[J]. 中国老年学杂志,2016,36(18):4547-4548.
- [3] 徐春娟,王河宝. 石斛夜光丸研究进展[J]. 中国中医眼科杂志,2016,26(4):266-268.
- [4] 张天资,于海娟,韩立坤,等. 七叶洋地黄双苷滴眼液治疗老年 2 型糖尿病干眼症的疗效[J]. 中国老年学杂志,2015,35(8):2045-2046.
- [5] 代淑静,鹿彦英,韩艳飞. 重组人表皮生长因子联合 0.1% 溴芬酸钠治疗儿童干眼症 39 例疗效评价[J]. 中国药业,2015,24(24):126-127.
- [6] KONG X, YAN C, MA W, et al. Sodium hyaluronate's effect on xerophthalmia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(3):477-484.
- [7] 韦春玲,王朝霞,王晓月,等. 物理治疗联合玻璃酸钠滴眼液治疗蒸发过强型干眼的疗效观察[J]. 中国临床保健杂志,2013,13(5):505-506.
- [8] 蒋道源,万春泓. 维生素 A 棕榈酸酯眼用凝胶联合玻璃酸钠滴眼液治疗眼表面损伤[J]. 国际眼科杂志,2013,13(6):1197-1199.
- [9] 李点,王超群. 养阴润目丸治疗干眼症的临床观察[J]. 南京中医药大学学报,2016,32(4):386-388.
- [10] 胡锦涛,刘新泉,朱华英,等. 干眼症的中医治法[J]. 吉林中医药,2017,37(1):103-107.
- [11] 于蒙恩. 石斛夜光丸联合聚乙烯醇滴眼液治疗肝肾阴虚型干眼症疗效观察[J]. 山西中医,2016,32(5):24-25.
- [12] MOHAMED YH, UEMATSU M, UEKI R, et al. Safety of sodium hyaluronate eye drop with C12-benzalkonium chloride[J]. Cutan Ocul Toxicol, 2019, 38(2):156-160.
- [13] 郭伟,何淑旺,刘长涛,等. 维生素 AD 滴剂联合用药的研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(1):169-170.
- [14] 傅小进. 石斛夜光丸联合糖皮质激素治疗慢性葡萄膜炎的疗效观察[J]. 浙江临床医学,2014,16(6):933-934.
- [15] 何陈亮,胡振仙,李永波,等. 复方血栓通胶囊、石斛夜光丸联合氨碘肽滴眼液治疗玻璃体混浊的效果观察[J]. 中国基层医药,2015,14(12):1791-1793.

(收稿日期:2019-05-25;修回日期:2019-09-06)