

## ·临床研究·

本文引用:覃良艳,蒋鹏飞,彭俊,陈立浩,黎冬冬,李洁,彭清华.普拉洛芬联合玻璃酸钠治疗干眼的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2020,40(4):490-493.

## 普拉洛芬联合玻璃酸钠治疗干眼的临床观察

覃良艳<sup>1</sup>,蒋鹏飞<sup>1</sup>,彭俊<sup>2</sup>,陈立浩<sup>1</sup>,黎冬冬<sup>1</sup>,李洁<sup>1,3</sup>,彭清华<sup>1,3\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;

3.中医药防治眼耳鼻咽喉疾病湖南省重点实验室,湖南长沙410208)

**[摘要]** **目的** 对普拉洛芬联合玻璃酸钠与单纯使用玻璃酸钠治疗干眼进行临床观察。**方法** 将180例干眼患者随机分为观察组与对照组,观察组采用普拉洛芬联合玻璃酸钠治疗,对照组采用单纯玻璃酸钠治疗,通过比较两组患者治疗前后的泪膜破裂时间、泪液分泌试验、角膜荧光素染色评分、干眼症状评分的变化,观察两种治疗方法的临床疗效。**结果** 两组治疗的临床有效率分别为95.56%和83.33%,观察组临床有效率优于对照组( $P<0.05$ );治疗后2周、4周两组泪液分泌试验、泪膜破裂时间比较,观察组均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后2周、4周两组干眼症状评分、角膜荧光素染色评分比较,观察组均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 对于干眼患者,从临床有效率、干眼症状评分、泪液分泌试验、泪膜破裂时间及角膜荧光素染色评分等方面分析,普拉洛芬联合玻璃酸钠组治疗方案优于单纯使用玻璃酸钠,值得临床推广应用。

**[关键词]** 普拉洛芬;玻璃酸钠;干眼;泪膜破裂时间;泪液分泌试验;角膜荧光素染色评分;干眼症状评分

**[中图分类号]** R276.7

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.04.021

## Clinical Observation on Praloprofen Combined with Sodium Hyaluronate in the Treatment of Dry Eye Disease

QIN Genyan<sup>1</sup>, JIANG Pengfei<sup>1</sup>, PENG Jun<sup>2</sup>, CHEN Lihao<sup>1</sup>, LI Dongdong<sup>1</sup>, LI Jie<sup>1,3</sup>, PENG Qinghua<sup>1,3\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 3. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Eye, Ear, Nose and Throat Diseases in Hunan Province, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To clinically evaluate pranoprofen combined with sodium hyaluronate and sodium hyaluronate alone for the treatment of dry eye disease. **Methods** A total of 180 patients with dry eye disease were randomly divided into an observation group and a control group. The observation group was treated with pranoprofen combined with sodium hyaluronate. The control group was treated with simple sodium hyaluronate. By comparing the changes of tear film rupture time, tear secretion test, corneal fluorescein staining score, and scores of dry eye disease symptoms before and after treatment in the 2 groups, the clinical efficacy of the 2 treatment methods were observed. **Results** The clinical effect rates of the 2 groups were 95.56% and 83.33%, respectively, and the observation group was better than the control group ( $P>0.05$ ). In the comparison of the tear secretion test and tear film rupture time between the 2 groups at 2 and 4 weeks after treatment, the observation group was higher than the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); In the comparison of dry eye symptoms score and corneal fluorescein staining score at 2 and 4 weeks after treatment, the observation group was lower than the control group, and

**[收稿日期]** 2018-09-07

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目资助(30772824, 81574031); 中央财政支持地方高校资助项目; 国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目; 湖南省高层次卫生人才“225”工程培养对象项目资助; 湖南省科技厅科研基金资助项目(2015SF2016-6); 湖南省发展和改革委员会科研基金资助项目(湘发改投资[2014]658号); 湖南省中医五官科学重点学科建设项目; 湖南省中医药防治眼耳鼻咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心资助项目; 湖南省研究生科研创新课题资助(CX2018B497); 长沙市科技计划重大专项资助(K1501014-31)。

**[作者简介]** 覃良艳,女,硕士,医师,研究方向:中医药防治干眼。

**[通讯作者]** \*彭清华,男,二级教授,博士研究生导师, E-mail:pqh410007@126.com。

the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusions** For dry eye disease patients, from the analysis of clinical effective rate, scores of dry eye disease symptoms, tear secretion test, tear film rupture time and corneal fluorescein staining score, pranoprofen combined with sodium hyaluronate treatment program is better than the simple use of sodium hyaluronate, which is worthy of clinical promotion and application.

[**Keywords**] pranoprofen; sodium hyaluronate; dry eye disease; tear film rupture time; tear secretion test; corneal fluorescein staining score; scores of dry eye disease symptoms

干眼(dry eye disease,DED)是由多因素疾病导致的眼表疾病<sup>[1]</sup>,病因包括泪膜的不稳定和高渗透压,眼表的炎症和损伤以及神经感觉的异常。我国DED的患病率约为10%~33%<sup>[2]</sup>,有逐年增高的趋势<sup>[3-5]</sup>。DED受到医学领域的广泛关注,成为国内外眼科研究的热点。目前对其治疗主要以局部人工泪液治疗为主,治疗难度较大,为了寻找更有效的治疗方案,本研究对普拉洛芬联合玻璃酸钠与单纯使用玻璃酸钠治疗DED进行了临床观察,报道如下。

## 1 资料

### 1.1 诊断标准

参照2013年《干眼临床诊疗专家共识》<sup>[3]</sup>和2007年国际干眼工作组对干眼的症状诊断标准<sup>[1]</sup>:存在眼部干涩感或针刺感、烧灼感、异物感、疲劳感、不适感、视物模糊等主观症状,泪液分泌试验(Schirmer I test,SIT) $\leq 5$  mm/5 min,泪膜破裂时间(break up time,BUT) $\leq 5$  s,角膜荧光素钠染色评分(fluorescent,FL)见角膜上皮散在点状着色。

### 1.2 纳入标准

(1)符合诊断标准;(2)年龄18~65岁;(3)无药物过敏史;(4)未接受本研究以外的药物治疗;(5)签署知情同意书;(6)均自愿参加本研究。

### 1.3 排除标准

(1)年龄 $<18$ 岁或 $>65$ 岁;(2)对普拉洛芬、玻璃酸钠过敏者;(3)需长期服用其他药物者;(4)白内障、青光眼,或合并结膜、角膜病变、眼外伤等;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)有严重心脏、肝脏、肾脏等疾病者。

### 1.4 一般资料

选取2016年5月—2017年5月在我院门诊治疗的180例DED患者,采用随机数字表法将患者分成观察组与对照组各90例。观察组在常规治疗(无其他药物干预的眼睑热敷、清洁、睑板腺按摩等)的基础上采用普拉洛芬联合玻璃酸钠治疗,对照组在常规治疗的基础上采用单纯玻璃酸钠治疗。其中,观察组男性38例,女性52例,年龄23~52(38.25 $\pm$ 1.75)岁,病程3~8(5.1 $\pm$ 0.9)月;对照组男性39例,女性51例,年龄22~52(37.92 $\pm$ 1.61)岁,病程3~8(5.0 $\pm$ 0.8)月。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。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

对照组患者以玻璃酸钠滴眼液(德国URSAPHARM Arzneimittel GmbH公司生产,注册证号:H20100382,规格:10 mL:10 mg)滴双眼,每日3次,每次1滴,连续4周。观察组在对照组的基础上予以普拉洛芬滴眼液(山东海山药业有限公司,国药准字H20093827,规格:5 mL:5 mL)滴双眼,每次1滴,每日3次,连续4周。

### 2.2 观察指标及方法

2.2.1 干眼症状评分 参照《干眼临床诊疗专家共识》<sup>[3]</sup>中主观症状制定干眼症状评分表,包括眼部有无干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视疲劳、视力波动等7个症状。无症状计0分,偶尔出现症状计1分,间断出现轻度症状计2分,持续出现明显症状计3分。7个症状的评分相加,即为干眼症状评分。于治疗前及治疗2周、4周各检测1次。

2.2.2 SIT 不使用表面麻醉药物,将试纸置入患者被测眼下结膜囊的中外1/3交界处,嘱患者向下看或轻轻闭眼,5 min后取出滤纸,测量滤纸湿润长度。连续测量3次取平均值。于治疗前及治疗2周、4周各检测1次。

2.2.3 BUT 手持荧光素钠试纸(天津晶明新技术开发有限公司,批号:20100040)尾部,将荧光素钠试纸头部置于患者下睑结膜囊内3 s后取出,嘱患者瞬目数次后平视前方,使荧光素钠均匀分布在角膜表面,检查者在裂隙灯(苏州六六视觉科技股份有限公司,型号:YZ5J)的钴蓝光下用宽裂隙光带观察,从最后一次瞬目后睁眼至角膜出现第1个黑斑时间即为BUT。连续测量3次取平均值。于治疗前及治疗2周、4周各检测1次。

2.2.4 FL BUT后,裂隙灯钴蓝光下观察角膜上皮染色情况。角膜4个象限,每个象限分为0~3分,无染色计0分,1~30个点状着色计1分, $>30$ 个点状着色为融合计2分,角膜点状着色融合、丝状物及溃疡计3分。于治疗前及治疗2周、4周各检测1次。

### 2.3 疗效判定标准

参照《常见疾病诊断依据与疗效判定结果》<sup>[6]</sup>评估疗效。显效:患者自觉干眼症状消失或基本消失,SIT $>10$  mm/5 min,BUT $>10$  s,FL消退;有效:患者

自觉干眼症状缓解,  $5 \text{ mm}/5 \text{ min} < \text{SIT} \leq 10 \text{ mm}/5 \text{ min}$ ,  $5 \text{ s} < \text{BUT} \leq 10 \text{ s}$ , FL 减少; 无效: 患者自觉干眼症状无好转甚至加重,  $\text{SIT} \leq 5 \text{ mm}/5 \text{ min}$ ,  $\text{BUT} \leq 5 \text{ s}$ , FL 未减少甚至增多。

总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$

#### 2.4 不良反应

在治疗过程中记录两组患者用药后不良反应, 包括患者主观不适症状、药物不良反应等。对患者主观不适症状进行评分, 有眼部刺激症状但可耐受计1分, 有眼部刺激症状勉强耐受、不影响正常生活计2分, 有眼部刺激症状不能耐受、严重影响正常生活计3分。

#### 2.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 进行统计学分析。计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示, 若满足正态性和方差齐性, 多组比较用单因素方差分析, 组间两两比较用  $q$  检验(S-N-K法); 非正态性、方差不齐的计量资料, 组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。计数资料以例或率表示, 采用校正  $\chi^2$  检验。

### 3 结果

#### 3.1 两组患者不同时间干眼症状评分、SIT、FL 及 BUT 比较

两组治疗前后比较, 观察组 2 周、4 周干眼症状评分和 FL 与治疗前相比均降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), SIT 和 BUT 与治疗前相比均升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 对照组 2 周、4 周干眼症状评分和 FL 与治疗前相比均有所降低, 2 周时差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 4 周时差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), SIT 和 BUT 与治疗前相比均有所升高, 2 周时差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 4 周差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 2 周、4 周两组干眼症状评分、SIT、FL 及 BUT 相比, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

#### 3.2 两组临床疗效比较

观察组患者的有效率为 95.56%, 对照组的

有效率为 83.33%,  $\chi^2$  值为 11.217,  $P = 0.001$ , 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 详见表 2。

#### 3.3 两组不良反应比较

两组患者不良反应主要为眼部主观症状, 眼部刺激症状评分各分数段组间比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 详见表 3。

### 4 讨论

玻璃酸钠滴眼液与正常泪液在结构上十分相似<sup>[7]</sup>, 且具有较好的润滑作用, 故在 DED 的治疗上应用广泛, 可显著缓解 DED 患者眼部干涩感、异物感、疲劳感、不适感等症状, 还可延长泪膜破裂时间。且玻璃酸钠还可与纤维蛋白结合, 促进角膜损伤的修复<sup>[8-9]</sup>。此外, 玻璃酸钠滴眼液中所含的表面活性剂, 可稀释眼表毒性物质, 降低泪液渗透压, 可有效的润滑和保湿角膜。

普拉洛芬是一种非甾体类抗炎药物, 能明显控制眼表炎症、减轻炎症损伤。普拉洛芬能抑制干眼模型小鼠眼表炎症反应, 从而提高泪膜的稳定性<sup>[10]</sup>。DED 患者 SIT 的改善可能与普拉洛芬控制眼表炎症、提高泪膜稳定性后通过眼表泪液反馈环路增加泪液的分泌有关<sup>[11]</sup>。

中医学认为干眼属“白涩症”“神水将枯”“干涩昏花”等范畴, 指白睛不赤不肿, 而自觉眼内干涩, 甚至视物昏朦为主要症状的眼病<sup>[12]</sup>。《审视瑶函》最早记录白涩症: “不肿不赤, 爽快不得, 沙涩昏朦, 名曰白涩。”中医学认为干眼的病机为泪液生化乏源, 多责之于肝肾阴虚, 泪液为阴液, 其生成需要阳气的推动与统摄作用, 故对干眼的治疗不仅重视滋阴, 也重视补充阳气<sup>[13]</sup>。现代医学认为干眼的发病机制还涉及到许多细胞和分子过程<sup>[14-16]</sup>, 包括炎症细胞因子增加, 金属蛋白酶高表达及泪液渗透压改变等。炎症因子在干眼的发生发展中发挥重要作用<sup>[17]</sup>, 泪腺细胞发生炎症后, 可引起泪膜渗透压增高, 泪膜渗透压增高又可以诱导炎症因子的表达<sup>[18-19]</sup>。抑制眼表炎

表 1 两组患者不同时间干眼症状评分、SIT、FL 及 BUT 比较( $\bar{x} \pm s, n=90$ )

组别	时间	干眼症状评分/分	BUT/s	SIT/mm	FL/分
观察组	治疗前	16.46 $\pm$ 3.93	3.27 $\pm$ 1.26	3.18 $\pm$ 0.83	1.87 $\pm$ 0.57
	治疗 2 周	10.37 $\pm$ 3.78 $\blacktriangle$ $\Delta$	7.42 $\pm$ 1.61 $\blacktriangle$ $\Delta$	8.13 $\pm$ 1.46 $\blacktriangle$ $\Delta$	0.89 $\pm$ 0.17 $\blacktriangle$ $\Delta$
	治疗 4 周	6.04 $\pm$ 1.82 $\blacktriangle$ $\Delta$ $\circ$	11.54 $\pm$ 3.68 $\blacktriangle$ $\Delta$ $\circ$	12.09 $\pm$ 2.23 $\blacktriangle$ $\Delta$ $\circ$	0.41 $\pm$ 0.12 $\blacktriangle$ $\Delta$ $\circ$
对照组	治疗前	16.39 $\pm$ 5.44	3.31 $\pm$ 1.04	3.17 $\pm$ 1.08	1.86 $\pm$ 0.34
	治疗 2 周	13.02 $\pm$ 1.51 $\Delta$	5.64 $\pm$ 1.74 $\Delta$	5.25 $\pm$ 1.94 $\Delta$	1.45 $\pm$ 0.46 $\Delta$
	治疗 4 周	8.71 $\pm$ 1.63 $\Delta$ $\circ$	8.53 $\pm$ 2.75 $\Delta$ $\circ$	8.12 $\pm$ 1.87 $\Delta$ $\circ$	0.94 $\pm$ 0.36 $\Delta$ $\circ$

注: 与同时期对照组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$ ; 与治疗前比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与治疗 2 周比较,  $\circ P < 0.05$

表2 两组患者疗效比较(例)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	90	39	22	25	4	95.56*
对照组	90	31	18	26	15	83.33

注:与对照组比较,\* $P<0.01$

表3 两组患者不良反应情况(例)

组别	n	眼部主观症状			合计
		1分	2分	3分	
观察组	90	3	1	0	4
对照组	90	3	0	0	3

症反应是治疗干眼的有效方式<sup>[20]</sup>,普拉洛芬因其具有较好的抗炎效果,常被用于干眼的治疗<sup>[21]</sup>。

本次研究结果显示:观察组治疗2周后BUT、SIT即有明显改善,与治疗前相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而对照组治疗2周后BUT、SIT与治疗前相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明普拉洛芬联合玻璃酸钠治疗干眼能较快的提高泪液分泌,延长泪膜破裂时间,维持泪膜的稳定性;观察组治疗2周后干眼症状、FL有明显下降,与治疗前相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而对照组治疗2周后干眼症状、FL与治疗前相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明普拉洛芬联合玻璃酸钠治疗干眼能有效改善干眼患者眼表不适症状。治疗4周后,对照组BUT、SIT、干眼症状及FL与治疗前相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与观察组相比,差异也有统计学意义( $P<0.05$ ),说明单纯使用玻璃酸钠也可有效提高干眼患者泪液分泌、改善干眼患者眼部不适症状,但效果不如普拉洛芬联合玻璃酸钠。普拉洛芬联合玻璃酸钠与单纯使用玻璃酸钠治疗DED的临床有效率分别达95.56%和83.33%,两组疗效差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明普拉洛芬联合玻璃酸钠较单纯使用玻璃酸钠有更好的临床疗效。此外,本次研究发现普拉洛芬与玻璃酸钠对眼部刺激较小,眼部不良反应发生率低,安全性较好。

由于DED容易反复发作,目前尚无有效的治疗措施,且门诊DED患者数量大<sup>[2]</sup>,采用泪液成分的替代疗法与抗炎药物的联合使用,即局部使用普拉洛芬联合玻璃酸钠缓解DED患者的症状,可获得更好的临床疗效,值得推广。

## 参考文献

[1] The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2017)[J]. The Ocular Surface, 2017,15(1):

269-275.

- [2] 何慧琴,章青.体检人群干眼症患病率初步调查[J].中国中医眼科杂志,2007,17(6):357-359.
- [3] 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)[J].中华眼科杂志,2013,49(1):73-75.
- [4] 陈景尧,谢立信,刘祖国,等.普拉洛芬治疗轻中度干眼症的多中心随机对照临床试验[J].中华实验眼科杂志,2015,33(9):834.
- [5] 朱登峰.玻璃酸钠滴眼液与中药内服、熏蒸治疗老年性干眼症疗效比较[J].现代中西医结合杂志,2016,25(30):3352-3354.
- [6] 吴少祯,吴敏.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999.
- [7] 官曼标,陈照良,邱少忠,等.玻璃酸钠滴眼液联合贝复舒滴眼液治疗干眼症的临床疗效分析[J].中国中医药咨讯,2012,4(4):113.
- [8] 刘洁.玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症的临床观察[J].按摩与康复医学,2010(30):60-61.
- [9] JEE D, PARK M, LEE H J, et al. Comparison of treatment with preservative-free versus preserved sodium hyaluronate 0.1% and fluorometholone 0.1% eyedrops after cataract surgery in patients with preexisting dry-eye syndrome[J]. Journal of Cataract and Refractive Surgery, 2015,41(4): 756-763.
- [10] 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[J].中华眼科杂志,2012,48(1):33-40.
- [11] 赵光明,赵平,倪宝玲,等.人工泪液联合普拉洛芬治疗青光眼术后干眼症的疗效[J].国际眼科杂志,2015,15(2):370-372.
- [12] 蒋鹏飞,彭俊,彭清华.浅析从阳虚角度论治干眼[J].湖南中医药大学学报,2018,38(4):410-412.
- [13] 蒋鹏飞,彭俊,彭清华.浅析彭清华教授上病下取治疗干眼症经验[J].湖南中医药大学学报,2018,38(6):661-664.
- [14] 姚小磊,彭清华.植物雌激素与性激素失调导致的干眼症[J].中国中医眼科杂志,2006,16(4):235-238.
- [15] 彭清华,姚小磊,吴权龙,等.密蒙花提取物滴眼剂对实验性干眼症大鼠泪腺组织细胞凋亡的影响[J].中西医结合学报,2010,8(3):244-249.
- [16] 姚小磊,彭清华,吴权龙,等.密蒙花提取物对去势导致干眼症兔泪腺细胞凋亡的影响[J].中国中医眼科杂志,2007,17(3):139-144,122.
- [17] SUZANNE H, FYFE M C T, BOATEMAA O F, et al. Narrow Spectrum Kinase Inhibitors Demonstrate Promise for the Treatment of Dry Eye Disease and Other Ocular Inflammatory Disorders[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2018,59(3): 1443-1453.
- [18] JIANG P F, PENG J, TAN H Y, et al. Effects of Buddleja officinalis granules on apoptosis factors Bax, Caspase-3, Fas, and FasL in lacrimal gland cells of castrated male rabbits[J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2019,12(5):6425-6430.
- [19] 蒋鹏飞,彭俊,彭清华.密蒙花颗粒对去势诱导的干眼症兔泪腺细胞IL-12及IL-6的影响[J].北京中医药大学学报,2019,42(6):477-482.
- [20] BAS Z, BAYRAKTUTAR, BETÜL N, et al. Severe Dry Eye in CD25 Deficiency Syndrome[J]. Eye & Contact Lens, 2018,44(1): e1-e3.
- [21] 蒋鹏飞,彭清华,彭俊.普拉洛芬联合玻璃酸钠治疗干眼疗效评价的Meta分析[J].国际眼科杂志,2019,19(2):225-231.