

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.24.014
文章编号: 1005-8982 (2021) 24-0084-05

临床研究·论著

杞菊地黄丸联合重组人表皮生长因子滴眼液 治疗白内障术后干眼症的疗效分析*

赵强¹, 孙墩坡¹, 滕光红¹, 杨晓明²

(南京中医药大学连云港附属医院 1.眼科, 2.治未病中心, 江苏 连云港 222004)

摘要: **目的** 探讨杞菊地黄丸联合重组人表皮生长因子(rhEGF)衍生物滴眼液治疗白内障术后干眼症的临床疗效。**方法** 选取2018年6月—2021年1月南京中医药大学连云港附属医院收治的白内障术后干眼症患者92例(92眼),采用随机数字表法分为对照组(rhEGF衍生物滴眼液治疗)和联合组(杞菊地黄丸+rhEGF衍生物滴眼液治疗),每组46例(46眼)。比较两组患者治疗前后中医临床症状评分、角膜荧光色素染色(FLS)评分、泪膜破裂时间(BUT)及基础泪液分泌量(SIt)、临床疗效及不良反应。**结果** 治疗后联合组主症、次症及总分低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者FLS评分低于治疗前($P < 0.05$),联合组BUT、SIt高于对照组($P < 0.05$)。联合组临床疗效和总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,两组患者均未出现明显不良反应。**结论** 杞菊地黄丸联合rhEGF衍生物滴眼液治疗白内障术后干眼症可缓解临床症状,保护角膜上皮细胞的完整性,提高泪膜的稳定性,增加泪液分泌,提高临床疗效,且安全可靠。

关键词: 白内障;干眼症;杞菊地黄丸;重组人表皮生长因子

中图分类号: R779.66

文献标识码: A

Efficacy of Qiju Dihuang Pill combined with rhEGF derivative eye drops in the treatment of dry eye after cataract surgery*

Qiang Zhao¹, Dun-po Sun¹, Guang-hong Teng¹, Xiao-ming Yang²

(1. Department of Ophthalmology, 2. Center for Preventive Treatment of Disease, Lianyungang Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Lianyungang, Jiangsu 222004, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Qiju Dihuang Pill combined with recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) derivative eye drops in the treatment of dry eye after cataract surgery. **Methods** A total of 92 patients (92 eyes) with dry eye after cataract surgery who were admitted to our hospital from June 2018 to January 2021 were selected and divided into the control group (rhEGF derivative eye drops treatment) and the combination group (Qiju Dihuang Pill combined with rhEGF derivative eye drops treatment), with 46 cases (46 eyes) in each group. The traditional Chinese medicine (TCM) symptom score, corneal fluorescein staining (FLS) score, tear film break-up time (BUT) and basic tear secretion via Schirmer's test were compared between the two groups before and after treatment. The clinical efficacy and adverse reactions during the treatment were also compared between the two groups. **Results** After the treatment, the TCM primary symptom score, secondary symptom score and the overall score of the combination group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). The FLS scores of the two groups were lower after the treatment than those before the treatment ($P < 0.05$). The BUT was longer and the basic tear secretion was greater in the combination group compared with the control group.

收稿日期: 2021-08-25

* 基金项目: 2020年度江苏省中医药科技发展规划项目(No: YB2020073)

[通信作者] 杨晓明, E-mail: 928518616@qq.com; Tel: 18805137123

($P < 0.05$). The clinical efficacy and the overall effective rate were higher in the combination group than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, there were no obvious adverse reactions in both groups.

Conclusions Qiju Dihuang Pill combined with rhEGF derivative eye drops can relieve clinical symptoms, protect the integrity of corneal epithelial cells, enhance the stability of the tear film, and increase the tear secretion, thereby improving the clinical efficacy in the treatment of dry eye after cataract surgery safely and reliably.

Keywords: cataract; dry eye; Qiju Dihuang Pill; recombinant human epidermal growth factor

白内障是发生于晶状体的常见疾病,任何晶状体的浑浊均可称为白内障。相关研究报道,白内障是视力残疾、致盲的常见原因,人群患病率高达 25%^[1]。手术治疗可有效重建患者视功能,但也会带来不同程度的创伤,部分患者术后会出现异物感、眼睛干涩等并发症,长久会造成角结膜病变即干眼症^[2-3]。目前临床多采用人工泪液、重组人表皮生长因子(recombinant human epidermal growth factor, rhEGF)衍生物滴眼液等西药治疗白内障术后干眼症,但治疗效果仍需进一步提高^[4-5]。相关研究报道,杞菊地黄丸对干眼症具有养肝明目、滋阴益肾的作用。目前杞菊地黄丸联合 rhEGF 衍生物滴眼液治疗白内障术后干眼症的临床疗效尚不明确^[6]。因此,本研究将其联合治疗白内障术后干眼症的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月—2021 年 1 月南京中医药大学连云港附属医院收治的 92 例白内障术后干眼症患者(92 眼)。将其随机分为对照组和联合组,每组 46 例(46 眼)。对照组男性 25 例,女性 21 例;年龄 43~72 岁,平均(50.87 ± 8.65)岁;干眼病程 6 个月~2 年,平均(1.47 ± 0.51)年;体质量指数(body mass index, BMI) $16.38 \sim 27.43 \text{ kg/m}^2$,平均(23.02 ± 3.58) kg/m^2 。联合组男性 22 例,女性 24 例;年龄 41~75 岁,平均(51.28 ± 8.97)岁;干眼病程 5 个月~2.5 年,平均(1.52 ± 0.58)年;BMI $16.33 \sim 27.58 \text{ kg/m}^2$,平均(23.45 ± 3.87) kg/m^2 。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表 1)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 西医诊断符合《中华眼科学》^[7]干眼症的诊断标准:①存在眼皮有沉重感、异物感、痒感、眼睛干涩、流泪、疼痛、视物模糊、畏光、

表 1 两组患者临床资料比较 ($n=46$)

组别	男/女/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	干眼病程/ 月	BMI/ (kg/m^2)
联合组	22/24	51.28 ± 8.97	1.52 ± 0.58	23.45 ± 3.87
对照组	25/21	50.87 ± 8.65	1.47 ± 0.51	23.02 ± 3.58
t/χ^2 值	0.391	0.223	0.439	0.553
P 值	0.532	0.824	0.662	0.582

眼红、视疲劳、分泌物增多等慢性症状(≥ 2 项);②角膜荧光色素染色颜色(corneal fluorescein staining, FLS)评分 ≥ 1 分;③泪膜破裂时间(tear film break-up time, BUT) $< 5 \text{ s}$,基础泪液分泌量(basal tear secretion, SIt) $\leq 5 \text{ mm/5 min}$;同时具备上述 3 项情况即可确诊为干眼症。中医诊断符合《中医眼科学》^[8]干眼症的诊断标准:①年龄 > 18 岁;②单眼发病;③首次采用本研究药物治疗;④依从性良好;⑤近 3 个月无精神类或雌激素类药物使用史。

1.2.2 排除标准 ①有药物、酒精依赖性者;②合并严重沙眼、泪道阻塞、结膜瘢痕化或外伤所致白内障者;③合并严重肝、肾及心脑血管疾病者;④合并类风湿关节炎、干燥综合征等免疫疾病者;⑤合并恶性肿瘤或精神异常者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦有眼局部其他疾病史者;⑧对本研究所有药物过敏者;⑨治疗依存性差者;⑩合并精神疾病或认知功能障碍者;⑪先天性无泪腺、无泪症者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予 rhEGF 衍生物滴眼液(深圳市华生元基因工程发展有限公司,国药准字 S20040006,规格:3 ml:15 000 IU)治疗,1 滴/次,3 次/d,连续治疗 12 周。

1.3.2 联合组 在对照组基础上给予杞菊地黄丸(南阳市仲景宛西制药股份有限公司,国药准字 Z41021905,规格:240 丸)治疗,8 丸/次,2 次/d,连续治疗 12 周。

1.4 观察指标

1.4.1 中医临床症状评分 治疗前后对所有患者的临床症状进行评分。中医临床症状评分包括主症：眼干涩畏光、视物易疲劳、白睛有淡红血丝、视物不清，次症：腰酸膝软、耳鸣头晕、易怒烦躁、口干咽喉燥、舌苔薄黄、脉细数。依据《中医眼科学》^[8]，采用4级评分，主症每项0分、2分、4分、6分，次症每项0~3分，总分0~42分，分数越高表明病情越严重。

1.4.2 FLS评分、BUT及SIt ①FLS评分：患眼结膜囊内滴入1滴荧光素钠溶液，嘱患者眨眼数次，观察4个象限染色情况，将无着色、散点状着色、弥漫点状着色及片状着色分别评为0分、1分、2分、3分，总分0~12分，分数越高表明病情越严重。②BUT检查：患眼结膜囊内1滴入滴荧光素钠溶液，采用裂隙灯钴蓝色滤片观察最后一次瞬目至角膜第1个黑斑出现的时间，重复3次，取平均值。③SIt：分别于治疗前后行泪液分泌实验，将测试滤纸首端于折线标记处反折后置于患眼下眼睑中外1/3交界处的睑结膜囊颞侧，患者双眼闭眼5 min后取出滤纸并测量滤纸浸湿长度。

1.4.3 临床疗效 依据《中医病证诊断疗效标准》^[9]判定临床疗效。①治愈：临床症状评分降低≥90%，裂隙灯检查结膜角膜及泪液情况正常；②显效：临床症状评分降低70%~90%，结膜角膜、泪

液情况较治疗前明显改善；③有效：临床症状评分降低30%~69%，膜角膜及泪液情况较治疗前有所好转；④无效：临床症状评分降低<30%，裂隙灯检查结果与治疗前无明显改变。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.4.4 不良反应 记录两组患者治疗期间不良反应情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，比较用配对 t 检验或 t 检验；等级资料以等级表示，比较用秩和检验；计数资料以率(%)表示，比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医临床症状评分比较

治疗前两组患者主症、次症及总分比较， t 检验，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后两组患者主症、次症及总分比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，联合组低于对照组。见表2。

联合组治疗前后主症、次症及总分比较，差异有统计学意义($t = 24.751$ 、 29.086 和 23.303 ，均 $P = 0.000$)，治疗后均降低；对照组治疗前后主症、次症及总分比较，差异有统计学意义($t = 18.875$ 、 24.54 和 18.267 ，均 $P = 0.000$)，治疗后均降低。见表2。

表2 两组患者治疗前后中医临床症状评分比较 ($n = 46$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	主症		次症		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	16.21 ± 3.12	4.05 ± 1.17 [†]	9.85 ± 1.51	2.76 ± 0.65 [†]	26.06 ± 5.43	6.81 ± 1.38 [†]
对照组	15.85 ± 3.08	6.48 ± 1.36 [†]	9.75 ± 1.43	3.94 ± 0.73 [†]	25.60 ± 5.21	10.42 ± 2.15 [†]
t 值	0.575	9.482	0.337	8.451	0.428	9.891
P 值	0.567	0.000	0.737	0.000	0.670	0.000

注：†与治疗前比较， $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后FLS评分、BUT及SIt比较

治疗前两组患者FLS评分、BUT及SIt比较，经 t 检验，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后两组患者FLS评分、BUT及SIt比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，FLS评分低于对照组，BUT、SIt高于对照组。见表3。

联合组治疗前后FLS评分、BUT及SIt比较，

差异有统计学意义($t = 30.950$ 、 24.376 和 28.246 ，均 $P = 0.000$)，治疗后FLS评分降低，BUT、SIt升高；对照组治疗前后FLS评分、BUT及SIt比较，差异有统计学意义($t = 20.990$ 、 20.345 和 30.027 ，均 $P = 0.000$)，治疗后FLS评分降低，BUT、SIt升高。见表3。

表 3 两组患者治疗前后 FLS 评分、BUT 及 SIt 比较 ($n=46, \bar{x} \pm s$)

组别	FLS 评分		BUT/s		SIt/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	10.06 ± 1.48	3.12 ± 0.35 [†]	5.03 ± 0.85	12.38 ± 1.86 [†]	3.87 ± 0.51	10.35 ± 1.47 [†]
对照组	10.12 ± 1.56	4.98 ± 0.57 [†]	4.96 ± 0.78	9.82 ± 1.42 [†]	3.92 ± 0.58	8.81 ± 0.94 [†]
<i>t</i> 值	0.195	19.465	0.425	7.658	0.453	6.178
<i>P</i> 值	0.846	0.000	0.672	0.000	0.651	0.000

注: [†]与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 对比两组患者临床疗效

两组患者临床疗效比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($Z=5.438, P=0.016$), 联合组高于对

照组。两组总有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.842, P=0.028$), 联合组高于对照组。见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较 [$n=46$, 例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率
联合组	20(43.48)	12(26.09)	10(21.74)	4(8.70)	42(91.30)
对照组	15(32.61)	10(21.74)	9(19.57)	12(26.09)	34(73.91)

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者治疗期间均未出现明显不良反应。

3 讨论

干眼症是由多种因素导致的泪液分泌异常或动力学异常, 使泪膜稳定性降低, 同时伴发眼表组织病变、眼部不适等, 多表现为视物疲劳、眼干痒等临床症状^[10-11]。目前临床多采用 rhEGF 衍生物滴眼液治疗干眼症, 虽然可缓解临床症状, 但是疗效还有待进一步提高^[12-14]。中医认为白内障属“白涩症”范畴, 其病机主要为肝肾阴虚, 致使阴血不足、目失所养, 导致眼干涩。现代中医学认为, 白涩症的发生主要与肝、肾、肺三脏有关, 肝开窍于目、肝受血则可视^[15]。故治疗肝肾阴虚型干眼症应以补气养血、养肝滋阴、益精明目为主。

本研究结果显示, 治疗后联合组主症、次症及总分均低于对照组, rhEGF 衍生物滴眼液中的表皮生长因子, 能够提高角膜上皮细胞增殖速度, 加快创伤修复。本研究中采用的杞菊地黄丸中的枸杞子味甘, 性平, 具有滋肾、润肺、补肝、明目等作用; 菊花味甘、苦, 性微寒, 具有散风清热, 平肝明目的功效; 熟地黄味甘, 性微温, 具有滋阴, 补血等作用; 酒炙肉苁蓉味甘、性微温, 具有补肾益精、滋补肝肾等作用; 牡丹皮味辛、苦, 性寒, 具

有清热、活血的作用; 山药味甘, 性平, 具有健脾、补肺、固肾、益精等作用; 茯苓味甘, 性平, 具有利水渗湿、健脾宁心等作用; 泽泻味甘, 性寒, 具有利水、泄热等作用; 全方共奏健脾化痰, 燥湿之效, 有利于改善临床症状。现代药理研究表明, 枸杞子中的活性成分具有调节免疫功能、护肝及抗氧化等作用^[16-17]; 菊花富含的维生素 A 具有抑菌、消炎等作用。rhEGF 可刺激泪腺细胞增殖, 并促使角膜上皮细胞再生、泪腺分泌^[18]。刘蕴劼等^[19]研究发现, 采用玻璃酸钠联合 rhEGF 凝胶治疗白内障术后干眼症疗效较好。杞菊地黄丸联合 rhEGF 衍生物滴眼液治疗白内障术后干眼症效果优于独立使用, 可进一步缓解干眼症患者的临床症状, 提高疗效。

FLS 评分是临床评估表皮细胞完整性的常用指标^[20]。BUT、SIt 可反映患者泪膜的稳定性、泪液分泌情况^[21-22]。本研究结果表明, 治疗后联合组 FLS 评分低于对照组, BUT、SIt 则高于对照组, 提示杞菊地黄丸联合 rhEGF 衍生物滴眼液治疗白内障术后干眼症有利于保护角膜上皮细胞的完整性, 提高泪膜的稳定性, 并增加泪液分泌。王科等^[23]也研究发现, 中药熏蒸联合杞菊地黄丸治疗白内障术后干眼症可通过保护角膜上皮细胞的完整性, 提高泪膜的稳定性, 同时增加泪液分泌, 改善泪液分泌质量, 进而提高疗效。本研究中, 联合组总有效率高对于

照组,提示杞菊地黄丸联合 rhEGF 衍生物滴眼液治疗白内障术后干眼症可提高临床疗效。同时,治疗期间两组患者均未发生明显不良反应,安全可靠。

综上所述,杞菊地黄丸联合 rhEGF 衍生物滴眼液治疗白内障术后干眼症可有效缓解临床症状,保护角膜上皮细胞的完整性、提高泪膜的稳定性,增加泪液分泌,提高临床疗效,且安全可靠,值得在临床上推广应用。

参考文献:

- [1] BARABINO S, BENITEZ-DEL-CASTILLO J M, FUCHSLUGER T, et al. Dry eye disease treatment: the role of tear substitutes, their future, and an updated classification[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(17): 8642-8652.
- [2] DELBARRE M, FROUSSART-MAILLE F. Signs, symptoms, and clinical forms of cataract in adults[J]. *J Fr Ophtalmol*, 2020, 43(7): 653-659.
- [3] BRAAKHUIS A J, DONALDSON C I, LIM J C, et al. Nutritional strategies to prevent lens cataract: current status and future strategies[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 83-87.
- [4] 李爱玲, 郑海生, 庞星星, 等. 羟糖甘滴眼液联合 rhEGF 治疗白内障术后干眼症疗效[J]. *广西大学学报(自然科学版)*, 2020, 45(2): 445-450.
- [5] 张鹏辉. 玻璃酸钠与 rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症及对炎症因子水平的影响[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(11): 1738-1740.
- [6] 杨稀瑞, 王继雪, 袁星星, 等. 杞菊地黄丸联合常规西药治疗干眼随机对照试验的系统评价及 Meta 分析[J]. *中国中医眼科杂志*, 2020, 30(10): 78-82.
- [7] 李凤鸣, 谢立信. 中华眼科学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 12(1): 26-28.
- [8] 段俊国. 中医眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 55-58.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1999.
- [10] OYDANICH M, MAGUIRE M G, PISTILLI M, et al. Effects of Omega-3 supplementation on exploratory outcomes in the dry eye assessment and management study[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(1): 136-138.
- [11] van SETTEN G B, MUELLER-LIERHEIM W, BAUDOUIN C. Dry eye etiology: focus on friction[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2020, 237(10): 1235-1236.
- [12] 温艳美. 玻璃酸钠联合 rhEGF 滴眼液治疗干眼症的临床效果及相关影响因素分析[J]. *安徽医药*, 2019, 40(5): 575-578.
- [13] 张俊, 陈春霞, 张鹏飞, 等. 聚乙二醇滴眼液联合玻璃酸钠治疗白内障术后干眼症临床疗效及对泪液炎症因子的影响[J]. *临床眼科杂志*, 2020, 28(4): 50-53.
- [14] 李俊杰, 谢攀, 孙志敏. 重组人表皮生长因子滴眼液联合卡波姆眼用凝胶对白内障超声乳化吸除术后干眼症患者炎症及氧化应激水平的影响[J]. *广西医学*, 2020, 42(1): 33-36.
- [15] 唐由之, 肖国土. 中医眼科全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 48-51.
- [16] 曹水清, 顾瑞萍, 高英, 等. 杞菊地黄丸联合直流电离子导入香丹注射液治疗围绝经期干眼的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(10): 1181-1184.
- [17] 韩星, 李雪岩, 杨海洋, 等. 菊花水提物的质量控制成分筛选及其网络药理学作用研究[J]. *中国药房*, 2019, 30(23): 3258-3265.
- [18] 陈伽俐, 窦晓燕, 李林. 重组人表皮生长因子联合卡波姆凝胶治疗超声乳化白内障吸除术后干眼症疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(6): 525-528.
- [19] 刘蕴劼, 段惠义. 玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子(rhEGF)滴眼液治疗白内障术后干眼症泪膜的疗效[J]. *中国保健营养*, 2019, 17(17): 272-273.
- [20] 胡杨, 赵鸣, 丁洁. rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症的效果及对泪膜稳定性的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(8): 1370-1372.
- [21] 袁昱, 邵林海. 小切口劈核术联合 rhEGF 滴眼液治疗白内障患者的效果及对 BUT、SIt 的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(6): 65-68.
- [22] 温艳美. 玻璃酸钠联合 rhEGF 滴眼液治疗干眼症的临床效果及相关影响因素分析[J]. *安徽医药*, 2019, 33(25): 63-67.
- [23] 王科, 唐文婷, 李曦. 中药熏蒸联合杞菊地黄丸治疗白内障术后干眼症 49 例[J]. *环球中医药*, 2021, 11(9): 1417-1419.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 赵强, 孙墩坡, 滕光红, 等. 杞菊地黄丸联合重组人表皮生长因子滴眼液治疗白内障术后干眼症的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(24): 84-88.

Cite this article as: ZHAO Q, SUN D P, TENG G H, et al. Efficacy of Qiju Dihuang Pill combined with rhEGF derivative eye drops in the treatment of dry eye after cataract surgery[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(24): 84-88.