

碱性成纤维细胞生长因子治疗 Sjogren 综合征和非 Sjogren 水液缺乏性干眼疗效观察

刘中文 李勋赤 温树灶

【摘要】 目的 评价碱性成纤维细胞生长因子(重组bFGF)滴眼液治疗Sjogren综合征和非Sjogren水液缺乏性干眼的疗效。**方法** 回顾性分析 Sjogren 综合征知非 Sjogren 水液缺乏性干眼 62 例, 以采用清洁眼睑, 去除睑板腺分泌物的有害成分; 补充不含保存剂的人工泪液方法治疗为对照组, 共 20 例, 联合应用碱性成纤维细胞生长因子滴眼液和眼用凝胶治疗为复合治疗组共 42 例。比较两组疗效。**结果** 2 组总有效率比较, 有显著性差异($P < 0.05$)。**结论** 结合碱性成纤维细胞生长因子滴眼液和眼用凝胶治疗组疗效优于对照组。

【关键词】 干眼; 治疗; 碱性成纤维细胞生长因子

To evaluate the therapeutic effects of basic fibroblast growth factor(bFGF) on Sjogren's syndrome(SS) and non-Sjogren's aqueous tear deficiency(NSTD)

LIU Zhongwen LI Xunchi WEN Shuzao Zhongshan Ophthalmic Center Sun yet sen University, Guangzhou, 510060, China

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effects of basic fibroblast growth factor (bFGF) on Sjogren's syndrome(SS) and non-Sjogren's aqueous tear deficiency(NSTD) **Methods** 62 cases with SS and NSTD were divided into 2 groups. 20 subjects were treated with cleaning palpebra, removing secretion from meibomian gland and dropping artificial tears as control. 42 subjects were taken compound therapy with bFGF eyedrops and gel as trial group. Therapeutic effects between the two groups were compared. **Results** Total effective rate between two groups has significant difference in statistics. **Conclusions** Compound therapy with bFGF eyedrops and gel has good curative effects better than the control group.

【Key Words】 Dry eye; Treated; Basic fibroblast growth factor (bFGF)

干眼(dryeye)是指由于泪液的量和质的异常引起的泪膜不稳定和眼表面损害, 导致眼不适症状的一类疾病^[1]。水液缺乏性干眼是其中常见的临床亚型。水液缺乏性干眼分为 Sjogren 综合征(Sjogren syndrome, SS)和非 SS 水液缺乏性(non-Sjogren aqueous tear deficiency, NSTD)干眼两种类型^[2]。干眼症是眼科临床常见的眼表疾病, 患者泪液分泌明显减少或成分异常、泪膜破裂时间缩短、角膜上皮点状脱落, 荧光素染色呈阳性。由于泪膜不再能承担其屏障、免疫调节和机械性清除碎屑及抗微生物作用, 感觉神经非常丰富的角膜直接暴露于外界,

加上沉积在结膜囊的粘性碎屑和卷成丝状的角膜剥脱上皮的刺激, 导致患者出现眼干涩、畏光、异物感及视疲劳等症状。近年使用碱性成纤维细胞生长因子滴眼液利凝胶治疗 SS 和 NSTD 干眼, 取得比较满意疗效, 报道如下。

资料和方法

1. 一般资料: 详细询问患者眼部有无干眼症状, 包括干涩感、异物感、灼烧感, 以及眼红、睫毛碎屑、晨起眼睑黏着等主观不适症状, 并了解其程度。常规进行裸眼视力、矫正视力、裂隙灯等检查。泪液学检查: ①裂隙灯检查: 观察结膜充血情况, 初步估计泪河线宽度; 观察睫毛有无碎屑黏着, 角膜表面及下穹窿部有无碎屑存留; 观察有无结膜堆积现象。②荧光素试验和泪膜破裂时间(breakuptime of tear film BUT): 在无强气流的

环境中,患者取坐位,用玻璃棒蘸少许1%荧光素滴于下穹窿结膜,患者瞬目数次,使荧光素均匀分布于泪膜后,嘱患者自然凝视前方,适当延长睁眼时间,在裂隙灯下以窄钴蓝光反复观察角膜前泪膜情况,用秒表记录最后一次瞬目完成至泪膜出现黑斑点或黑线的时间,即BUT;同时观察角膜荧光素着色情况。③孟加拉玫瑰红染色:检测BUT后5min,将少许1%孟加拉玫瑰红溶液滴于穹窿部结膜,5min后在裂隙灯下观察眼表面的着色情况。④泪液分泌量:上述检查后5min进行SchirmerI试验,要求室内保持中等亮度,患者背光而坐,被检查眼注视内上方,将5mm×35mm滤纸端5mm置于下睑中外1/3穹窿部,余30mm滤纸反折垂于睑缘外,患者自然闭眼或稍向下注视,5min取出滤纸,2min后自折痕处测量滤纸湿润长度即泪液分泌量。

水液缺乏性干眼的诊断标准^[3]:有干眼症状;泪膜破裂时间<10s;Schirmer试验值<10mm/5min;眼表面虎红染色阳性。Sjogren综合症相关干眼的诊断标准参照美国—欧洲Sjogren综合症诊断标准^[1]。符合干眼诊断标准而不符合Sjogren综合症诊断标准的患者被分类为非Sjogren's综合症水液缺乏性干眼(NSTD)。本组病例62例,男性19例,女性43例,平均年龄33.8岁。均为门诊治疗,将患者分为两组。2005年7月~2005年12月间门诊病人为对照组,共20例。2005年1月~6月间门诊病人为复合治疗组,共42例。两组在年龄、性别、病情及病程方面具有可比性。虎红染色评分参照van Bijsterveld评分标准,即将眼表分为角膜、鼻侧和颞侧球结膜区,每个区的染色评分分为0~3分,总分0~9分。角膜荧光素染色评分标准:将角膜分为鼻上、颞上、鼻下及颞下4个区,每个区的染色评分分为0~3分,总分0~12分。

2. 治疗方法 治疗组采用清洁眼睑,去除睑板腺分泌物的有害成分;补充不含保存剂的人工泪液(0.1%透明质酸钠滴眼液,日本参天制药株式会社),每天4次。bFGF复合治疗组结合碱性成纤维细胞生长因子滴眼液(贝复舒滴眼液,珠海亿胜生物制药有限公司),每天4~6次、碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶(贝复舒眼用凝胶,珠海亿胜生物制药有限公司)晚间用1次治疗。取3月为疗效判断点。

3. 观察指标及疗效标准 每周观察患眼症状(干涩感、异物感、灼烧感)、体征(非主要体征包括结膜充血、睑缘充血等),荧光素染色观察角膜上皮点状缺损愈合情况。疗效判断标准:痊愈与显效合计

为有效,以计算总有效率,进步和无效合计为无效。

痊愈:干涩感、异物感、灼烧感,以及眼红、睫毛碎屑、晨起眼睑黏着等主观不适症状消失或显著减轻,荧光素染色转为阴性;显效:病情明显好转,荧光素染色+++→+,或++→极少。进步:病情好转,症状减轻,荧光素染色+++→++,或++→+。无效:用药3月以上,各种症状无改变或加剧,荧光素染色无明显转变。

4. 统计学分析:将所有数据用SAS统计软件包进行t检验,χ²检验以及等级序秩和检验。

结 果

1. 治疗前病情可比性分析(表1),症状和体征按照分级+++、++、+、±、-分别评为3、2、1、0.5、0分。两组治疗前病情可比性分析,差异无统计学意义(P>0.05),表明组间具有可比性(表1)。

表1 两组治疗前情况比较

	bFGF复合治疗组	治疗组	P值
症状评分	1.03 ± 0.18	0.81 ± 0.11	0.15
非主要体征评分	0.53 ± 0.10	0.64 ± 0.08	0.24
荧光素染色评分	1.76 ± 0.08	1.54 ± 0.09	0.054

2. bFGF复合治疗组治疗前后荧光素染色变化(见表2),bFGF复合治疗组和治疗组对角膜荧光素染色差异具有统计学意义(P<0.01),bFGF复合治疗组治疗前后荧光素染色差值(1.51)与治疗组(1.26)有差异。

表2 两组治疗前后荧光素染色变化比较

	bFGF复合治疗组	治疗组	P值
治疗前	1.76 ± 0.08	1.54 ± 0.09	0.05
治疗后	0.19 ± 0.04	0.28 ± 0.07	
前后差值	1.51 ± 0.36	1.26 ± 0.06	
P值	0.037	0.017	

3. 经过治疗,按上述标准统计疗效,两组总有效率比较,差异有统计学意义(P<0.05),表明结合碱性成纤维细胞生长因子滴眼液和凝胶治疗组疗效优于对照组。(见表3)。

表3 复合治疗组与对照组疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率%
复合治疗组	42	32	8	2	0	95.2
对照组	20	8	6	6	0	70.0

4. 不良反应 在使用碱性成纤维细胞生长因子滴眼液和凝胶中未发现有局部刺激症状及其他不良反应。治疗组0.1%透明质酸钠滴眼液少数有一过性眼部轻微刺激症状。角膜上皮荧光素染色阴性后均不再出现刺激症状。

讨 论

干眼是常见的眼表疾病,临床检查时,患者主诉有眼睛干涩感、异物感、灼烧感、畏光、视力下降,应当详细询问病史,作裂隙灯显微镜、检眼镜检查和各项诊断性试验;包括泪膜破裂时间、Schirmer 试验、眼表面虎红色染色及角膜荧光素染色,认真分析每一病例,找寻真正病因,才能对因治疗。任何原因引起泪膜和眼表面的异常均可引起干眼症。Sjogren 综合征是常见原因之一。已知 Sjogren 综合征是一种自身免疫性疾病,但其确切发病机理仍不清楚,因此,目前尚无特效的病因治疗方法。临床上使用的治疗干眼症的滴眼药物有人工泪液、0.1%透明质酸钠眼液及环孢霉素 A 滴眼液等。人工泪液和透明质酸钠眼液主要通过湿润角膜,增加泪液粘度来减少泪液的排出和蒸发。环孢霉素 A 通过抑制泪腺中淋巴细胞的浸润,减少炎症反应及抑制泪腺组织的瘢痕化而使泪液分泌增加^[4]。

在人类角膜最外层上皮细胞的表面布满了密集的微绒毛和微皱襞,这些细胞浆内含有单层膜围绕的囊泡,其内容为糖蛋白。囊泡提供微绒毛芽生所需要的膜,它的糖蛋白内容物发布到整个上皮细胞表面,参与形成细胞外被的多糖—蛋白复合物。有电镜研究显示附着于细胞膜表面的糖蛋白长链深入到来自杯状细胞的黏液之中。提示这是粘液附着到上皮细胞膜的物理附着点,也是使泪膜贴附到上皮并确定其稳定的重要一步^[5]。由此可见,泪膜是角膜的屏障,角膜上皮是泪膜附着的基床,完整的上皮结构有利于泪膜张力的维持;泪膜的不完整,可引起角膜上皮的损害,而角膜上皮的完整性反过来加大了泪膜的附着难度。因此,在干眼症的病人,设法尽快恢复其角膜上皮的完整性,是延缓泪膜破裂、减轻症状的一条重要途径。

碱性成纤维细胞生长因子滴眼液的主要成分是基因重组的碱性成纤维细胞生长因子。这是一种多功能细胞生长因子,对中胚层和神经外胚层源细胞具有广泛的生物学活性^[6,7]。它是角膜组织的正常生理成分,在正常角膜组织全层中都有分布,正常状态下主要以无或低活性形式存在于细胞间质中。李永平等^[8]研究表明,碱性成纤维细胞生长因子能刺激角膜上皮细胞增殖移行,加速角膜上皮再生。碱性成纤维细胞生长因子能在一定程度上延缓和减轻角膜上皮的再脱落损伤^[8]。碱性成纤维细胞生长因

子促进角膜上皮修复、延缓泪膜破裂时间对维持眼表良好的免疫调节状况也是至关重要的。除了泪液中的溶菌酶、乳铁蛋白外,角膜上皮细胞也参与了眼表组织的免疫调节网络。角膜上皮细胞可产生白细胞介素-1,当受到外界刺激时,其产量显著增加。李志杰等人通过观察角膜上皮细胞对外周血淋巴细胞活性和功能的影响,发现白细胞的介素-1可刺激角膜上皮产生前列腺素 E₂。前列腺素是免疫应答的负反馈调节剂,可有效地抑制巨噬细胞 Ia 抗原表达,抑制单核细胞白介素-1的产生。各种调节因素平衡着角膜上皮层的免疫状态,从而避免发生过度的免疫病理性损伤^[9]。因此,碱性成纤维细胞生长因子帮助修复角膜上皮,角膜细胞免疫功能的恢复对于处在免疫混乱状态的干眼症患者来说,无疑具有重要的生物学意义。

碱性成纤维细胞生长因子能修复角膜上皮、延缓泪膜破裂时间,维护眼表屏障的完整,修复眼表免疫网络的疗效。本次观察结果显示,使用碱性成纤维细胞生长因子滴眼液和眼用凝胶联合治疗 Sjogren 综合征和非 Sjogren 水液缺乏性干眼,能够有效缓解干眼的刺激症状,疗效优于常用的透明质酸钠滴眼液,取得满意的疗效。

参考文献

- 1 刘祖国主编.眼表疾病学.北京:人民卫生出版社,2003:286-308.
- 2 Lemp Ma, Report of the national eye institute. industry workshop on clinical trials indry eye. CLAO, 1995, 21: 221-232.
- 3 张梅, 陈家祺, 刘祖国, 等. 115 例干眼患者的临床特点分析. 中华眼科杂志, 2003, 39: 5-8.
- 4 庞雅菊, 贾桂芹, 冯金玲, 等. 0.5% 环孢素 A 滴眼剂对干眼患者泪液的影响. 中国中医眼科杂志, 2000, 10: 136-139.
- 5 孙兴怀主编. 临床眼科诊治进展. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1996: 1201.
- 6 Bennett N T, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors. Am J Surg, 1993, 165: 728.
- 7 Rieck P, Assouline M, Savoldelli M. Recombinant human basic fibroblast growth factor (rh-bFGF) in three different wound models in rabbits: corneal wound healing effect and pharmacology. Exp Eye Res, 1992, 54: 987.
- 8 李永平, 冯官光, 林建贤, 等. 贝复舒(重组 bFGF)促进角膜碱性化学伤上皮修复的研究. 眼外伤职业眼病杂志, 1998, 20: 402-404.
- 9 李志杰, 李辰, 林剑, 等. 角膜上皮细胞的免疫调节网络. 眼科研究, 1996, 14: 145-148.

(收稿时间 2007-08)