

重组 hEGF 治疗糖尿病合并白内障超声乳化术后干眼症临床疗效

牛红梅, 彭光耀

(石嘴山市第二人民医院眼科, 宁夏石嘴山 753000)

[摘要] **目的** 探讨重组 hEGF 治疗糖尿病合并白内障超声乳化术后干眼症临床疗效。 **方法** 选择糖尿病合并白内障患者 76 例 (96 眼), 随机分为对照组及观察组, 每组分别有 45 眼、51 眼。对照组给以人工泪液治疗, 观察组在此基础上加用 hEGF 进行治疗。入选后分别行干眼主观症状评分、泪膜破裂时间 (BUT) 测定、基础泪液分泌实验 (SIt)、角膜荧光素染色 (FL)。 **结果** 对照组及观察组治疗后干眼主观症状 1 周较 1 d 有显著性改善 ($P < 0.05$), 2 组治疗 4 周后较治疗后 1 d、1 周差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗 1 周、4 周后较对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组患者治疗 4 周后 BUT 较术后 1 d、1 周差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者治疗后 1 周、4 周较术后 1 d 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后 1 周、4 周后较对照组同期差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组患者治疗 4 周后 SIt 较术后 1 d 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者治疗后 1 周、4 周较术后 1 d 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后 1 周后较术后对照组同期差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组患者治疗 1 周、4 周后 FL 较术后 1 d 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后 1 周、4 周较术后 1 d 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 且较术后对照组同期均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 采用 hEGF 有助于改善糖尿病合并白内障超声乳化术后干眼症的症状, 对促进术后恢复有重要意义。

[关键词] 糖尿病; 白内障; hEGF; 干眼症

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2013) 03 - 0129 - 04

Clinical Efficacy of Restructuring hEGF Treatment for Dry Eye after Diabetic Cataract Phacoemulsification

NIU Hong - mei, PENG Guang - yao

(Dept. of Ophthalmology, Second People's Hospital of Shizuishan City, Shizuishan Ningxia 753000, China)

[Abstract] **Objective** The purpose of this study was to investigate the clinical efficacy of restructuring hEGF treatment for dry eye after diabetic cataract phacoemulsification. **Methods** Seventy-six patients with diabetic cataract (96 eyes) were randomly divided into control group and observation group. Patients in control group were given artificial tears therapy, and patients in the observation group were treated with artificial tears plus hEGF. The subjective symptom scores, tear film breakup time (BUT) measurement, Schirmer test (SIt), and corneal fluorescein staining (FL) were measured. **Results** The symptoms of dry eye at 1w after treatment have significant improved compared with those at 1d in both two groups ($P < 0.05$). There were significant differences in the symptoms of dry eye at 4w compared with those at 1w and 1d after treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, the significant improvement of symptoms was found in observation group after 1w and 4w treatment ($P < 0.05$). In the control group, BUT at 4w was significantly improved than that at 1d and 1w ($P < 0.05$). In the observation group, BUT at 1w and 4w were significantly improved than that at 1d ($P < 0.05$). Compared with the control treatment, BUT showed significant improvement after 1w and 4w treatment in the observation group ($P < 0.05$). Compared with postoperative 1d, SIt of patients showed significant improvement at 4w in the control group ($P < 0.05$). In the observation group, SIt at 1w and 4w were significantly improved than that at 1d ($P < 0.05$), and there was significant difference compared with the control group after 1w treatment ($P < 0.05$). The FL of

[作者简介] 牛红梅 (1978~), 女, 宁夏盐池县人, 医学学士, 主治医师, 主要从事眼科临床工作。

patients at 1w and 4w after treatment have significant improved compared with that at 1d in both two groups ($P < 0.05$). Compared with the control treatment, FL showed significant improvement at the same period in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion** Restructuring hEGF treatment can improve dry eye symptoms in diabetes mellitus after phacoemulsification, and it is important to promote postoperative recovery.

[**Key words**] Diabetes; Cataract; hEGF; Dry eye

白内障是糖尿病所致重要的并发症之一, 随病程进展发病率逐渐增高。糖尿病时血糖增高, 晶状体内葡萄糖增多, 醛糖还原酶的作用活化^[1], 葡萄糖转化为山梨醇并在晶状体内大量积聚, 使晶状体内渗透压增加, 导致晶状体浑浊, 严重损害视力^[2]。超声乳化术是利用超声乳化仪将浑浊的晶体乳化吸出, 是目前治疗白内障的重要方法, 但部分患者术后会出现泪膜不稳定, 出现视疲劳、异物感及眼睛干涩等症状^[3]。既往治疗多采用人工泪液进行治疗, 但效果欠佳。人表皮生长因子 (hEGF) 可有效促进角膜及结膜上皮愈合, 对上皮缺损有较好的治疗效果, 但在超声乳化术后的应用较少^[4]。笔者对自 2011 年 1 月至 2013 年 6 月就诊于佛山市第二人民医院的糖尿病白内障患者检测采用超声乳化联合人工晶体植入进行治疗, 术后采用 hEGF 处理, 旨在探讨其对干眼症的治疗效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择自 2011 年 1 月至 2013 年 6 月期间到佛山市第二人民医院就诊的糖尿病白内障患者 76 例共 96 只眼, 年龄 48 ~ 72 岁, 平均 (60.4 ± 11.5) 岁, 男性 41 例 (53 只眼), 女性 35 例 (43 只眼)。所有入选患者糖尿病诊断均符合世界卫生组织 (WHO) 制定的糖尿病诊断标准, 白内障的诊断 WHO 制定的诊断标准, 并排除如下患者: (1) 眼表化学伤、热烧伤及眼表感染患者; (2) 角膜接触镜佩戴者; (3) 红斑狼疮等可能影响到眼表的系统性疾病患者; (4) 长期使用阿托品、新斯的明等可能影响泪腺分泌的药物。入选患者采用球旁麻醉后于角膜缘内侧约 1 mm 处进入前方, 乳化晶状体核。术中植入爱尔康 IQ 人工晶体。

术后将患者采用随机数字表法分为对照组及观察组, 每组分别有 45 只眼、51 只眼。2 组术后常规采用妥布霉素地塞米松滴眼液 (每日 4 次, 每次 1 滴, 1 周后每周递减 1 次, 4 周后停药), 对照组采用人工泪液 (泪然) 进行治疗, 每日 4 次, 每次 1 滴; 观察组在人工泪液治疗基础上加用 hEGF (金因舒) 进行治疗, 每日 4 次, 每次 1 滴, 4 周

后停药。所有对象入选后均签署知情同意书, 并申请医院伦理委员会审查通过。

1.2 观察指标

1.2.1 干眼主观症状 各组对象分别于术后 1 d、1 周及 4 周采用 McMonnies 提出的干眼问卷对患者的症状进行评估, 问卷包括 13 个干眼症状, 采用如下标准评分: 0 分: 无症状; 1 分: 偶有症状; 2 分: 间断有轻微症状; 3 分: 持续有明显症状。

1.2.2 泪膜破裂时间 (BUT) 测定 各组对象分别于术后 1 d、1 周及 4 周采用荧光素钠试纸进行测定, 将荧光素钠均匀分布于角膜表面后裂隙灯下观察泪膜情况, 以最后一次眨眼完成后至角膜上出现点斑时间为眼膜破裂时间。

1.2.3 基础泪液分泌实验 (SIt) 采用泪液试纸置于下眼睑结膜囊中外 1/3, 闭目 5 min 后取出滤纸, 记录浸湿滤纸长度。

1.2.4 角膜荧光素染色 (FL) 将荧光素钠均匀分布于角膜表面, 根据角膜 4 个象限的染色情况每个象限分为无 (0 分)、轻度 (1 分)、中度 (2 分) 及重度 (3 分), 4 个象限共计 12 分。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组干眼主观症状评分比较

对 2 组治疗后不同时间点症状进行评估, 对照组及观察组治疗后 1 周较 1 d 有显著性改善 ($P < 0.05$), 2 组治疗 4 周后较治疗后 1 d、1 周差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗 1 周、4 周后较对照组均有改善 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 2 组术后 BUT 比较

对照组患者治疗 1 周后较术后 1 d 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 4 周后较术后 1 d、1 周均有改善 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后 1 周、4 周较术后 1 d 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后 1 周、4 周后较术后对照组同期均有改善 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 2组术后 SIt 比较

对照组患者治疗1周后较术后1d差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 4周后较术后1d有改善 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后1周、4周较术后1d差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后1周后较术后对照组同期有改善 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 2组术后 FL 比较

对照组患者治疗1周、4周后较术后1d均有改善 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后1周、4周较术后1d差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 且较术后对照组同期均有改善 ($P < 0.05$), 见表4。

表1 2组干眼主观症状评分比较

Tab. 1 Comparison of the subjective symptom scores for dry eyes between the two groups

组别	对照组				观察组			
	0分	1分	2分	3分	0分	1分	2分	3分
术后1d	0	9	17	19	0*	13*	16*	22*
术后1周	4	18	12	11	10*	19*	14*	8*
术后4周	13	19	10	3	29*	16*	6*	0*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表2 2组术后 BUT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of BUT after operation between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	术后1d (s)	术后1周 (s)	术后4周 (s)
对照组	45	4.68 ± 1.34	5.41 ± 1.63	6.08 ± 1.92 [#]
观察组	51	4.94 ± 1.56	6.76 ± 1.85 ^{*Δ}	7.29 ± 1.57 ^{#Δ}

与术后1d比较, * $P < 0.05$; 与术后1周比较, [#] $P < 0.05$; 与同期对照组比较, ^Δ $P < 0.05$ 。

表3 2组术后 SIt 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of SIt after operation between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	术后1d (s)	术后1周 (s)	术后4周 (s)
对照组	45	20.60 ± 4.07	16.65 ± 4.13	12.62 ± 3.09*
观察组	51	19.79 ± 4.21	11.23 ± 3.58 ^{*Δ}	10.70 ± 4.12*

与术后1d比较, * $P < 0.05$; 与同期对照组比较, ^Δ $P < 0.05$ 。

表4 2组术后 FL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of FL after operation between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	术后1d	术后1周	术后4周
对照组	45	8.59 ± 2.48	5.96 ± 2.12*	4.64 ± 1.87*
观察组	51	7.74 ± 2.17	4.13 ± 1.24 ^{*Δ}	3.27 ± 1.15 ^{*Δ}

与术后1d比较, * $P < 0.05$; 与同期对照组比较, ^Δ $P < 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病性白内障是糖尿病的并发症之一, 主要是由于血糖浓度过高使晶状体内、外渗透压发生急剧变化, 晶状体吸水过多, 房水中营养物质及离子的比例失调、pH 改变, 影响晶状体正常代谢而形成白内障^[6]。早期在晶状体囊膜下见多个小空泡形成, 然后出现典型灰白斑点状混浊, 沿着晶状体纤

维走行方向或晶状体缝分布方向扩散^[6]。白内障超声乳是通过约 2 ~ 3 mm 左右的角膜或巩膜切口, 混浊晶体经超声乳化后会被清除取出, 然后植入人工晶体, 具有手术切口小, 术后切口无需缝合, 切口愈合快等优点^[7]。但由于糖尿病患者本身存在泪膜功能差, 由于糖尿病可导致末梢神经感觉减弱, 瞬目相对减少, 泪液蒸发增多, 泪液反射性分泌不足, 很容易发生干眼症^[8]。hEGF 因可促进上皮细胞增殖, 近年来获得广泛应用, 但在糖尿病白内障

患者超声乳化术后的应用较少。

hEGF 是一种多功能细胞生长因子, 通过与细胞膜上 hEGF 受体结合发挥生理作用^[9]。由本研究可以看出, 2 组治疗后干眼主观症状 1 周、4 周后较前期均有改善。但加用 hEGF 较单一采用人工泪液显著更为改善。目前对泪膜功能的评估主要依靠对 BUT、SIt 及 FL 的检测。本研究表明, 对照组患者治疗 4 周后 BUT 较术后 1 d、1 周均显著改善, 观察组患者治疗后 1 周、4 周较术后 1 d 显著差异, 治疗后 1 周、4 周后较对照组同期均有显著性改善。对照组患者治疗 4 周后 SIt 较术后 1 d 有显著性改善, 观察组患者治疗后 1 周、4 周较术后 1 d 有显著性差异, 治疗后 1 周后较术后对照组同期显著改善。对照组患者治疗 1 周、4 周后 FL 较术后 1 d 均有显著性改善。观察组患者治疗后 1 周、4 周较术后 1 d 有显著性差异且较术后对照组同期均有显著性改善。hEGF 能促进创面组织修复过程中 DNA、RNA 和羟脯氨酸的合成, 诱导分化成熟的表皮细胞逆转化为表皮干细胞, 加速上皮细胞的增殖, 从而缩短创面的愈合时间, 提高创面修复质量。hEGF 接近细胞后与细胞膜上的 hEGF 受体结合, 促使细胞内部发生一系列复杂的生化级联反应^[10], 使得 RNA、DNA 和蛋白质合成增加, 最终促进细胞生长繁殖、加速细胞新陈代谢^[11]。同时鉴于糖尿病的存在, 对于该类患者术前严格控制血糖, 选择合适的手术时机, 并且在手术过程中注意减少超声乳化的时间, 尽量减少对眼表的损伤^[12], 从而降低炎症发生的可能性对于减少泪膜损伤有积极作用。

综上所述, 采用 hEGF 有助于改善糖尿病合并白内障超声乳化术后干眼症的症状, 对促进术后恢复有重要意义。同时注意术前对患者的评估及术前准备, 术中减少对眼表损伤, 对于早期诊断及及时治疗有着重要的临床意义。

[参考文献]

- [1] HUANG H W, MOHAN S K, YU C. The NMR solution structure of human epidermal growth factor (hEGF) at physiological pH and its interactions with suramin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(4):705 - 710.
- [2] HE P, LI G. Significant increase in hEGF uptake is correlated with formation of EGFR dimers induced by the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(2):341 - 348.
- [3] KASETSUWAN N, SATITPITAKUL V, CHANGUL T, et al. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78 657.
- [4] HU D H, ZHANG Z F, ZHANG Y G, et al. A potential skin substitute constructed with hEGF gene modified HaCaT cells for treatment of burn wounds in a rat model [J]. *Burns*, 2012, 38(5):702 - 712.
- [5] LAN K H, SHIH Y S, CHANG C A, et al. 5-Fluorocytosine combined with Fcy-hEGF fusion protein targets EGFR-expressing cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 428(2):292 - 297.
- [6] ZHAO B Q, GUO Y R, LI X L, et al. Amelioration of dementia induced by Abeta 22-35 through rectal delivery of undecapeptide-hEGF to mouse brain [J]. *Int J Pharm*, 2011, 405(1-2):1 - 8.
- [7] WANG J, CHEN J, XU R, et al. Batch and fed-batch cultivation for excretive production of human epidermal growth factor (hEGF) with recombinant E. Coli K12 system [J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2008, 38(3):271 - 281.
- [8] COURSEY T G, GANDHI N B, VOLPE E A, et al. Chemokine receptors CCR6 and CXCR3 are necessary for CD4 (+) T cell mediated ocular surface disease in experimental dry eye disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78 508.
- [9] CORNELISSEN B, DARBAR S, HERNANDEZ R, et al. ErbB-2 blockade and prenyltransferase inhibition alter epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor trafficking and enhance (111)In-DTPA-hEGF Auger electron radiation therapy [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(5):776 - 783.
- [10] PEPOSE J S, SULLIVAN B D, FOULKS G N, et al. The value of tear osmolarity as a metric in evaluating the response to dry eye therapy in the clinic and in clinical trials [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 14(2):298 - 302.
- [11] LEE S H, PARK M Y, KIM K W, et al. Zinc Finger Protein in Severe Dry Eye Syndrome [J]. *Curr Eye Res*, 2013, 15(2):120 - 124.
- [12] TOMLINSON A, HAIR M, MCFADYEN A. Statistical approaches to assessing single and multiple outcome measures in dry eye therapy and diagnosis [J]. *Ocul Surf*, 2013, 11(4):267 - 284.

(2014 - 01 - 10 收稿)