

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.08.020

重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶作为角膜保护剂 在翼状胬肉手术中的临床应用研究*

王伟鹏 庄靖玲 朱彦青 严汉银 邱 丹 吕亚平

(南通市中医院 / 南京中医药大学南通附属医院眼科 江苏 南通 226001)

摘要 目的:探讨重组牛碱性成纤维细胞生长因子(r-bFGF)眼用凝胶在翼状胬肉手术中的临床应用价值。**方法:**按照随机数字表法,将我院2019年1月~2020年12月期间收治的100例翼状胬肉手术患者分为对照组(n=50)和研究组(n=50)。手术方式均采用翼状胬肉切除联合结膜瓣转移术,对照组术中接受常规处理,研究组在对照组的基础上结合r-bFGF眼用凝胶。对比两组手术效果、眼表相关指标、视力、眼压、不良反应和并发症发生率。**结果:**两组术后3个月视觉疼痛模拟评分(VAS)、眼表疾病指数(OSDI)下降,泪膜破裂时间(BUT)、基础泪液分泌试验(SIT)升高($P<0.05$),研究组术后3个月VAS、OSDI低于对照组,BUT、SIT高于对照组($P<0.05$)。两组术后3个月视力升高,眼压下降($P<0.05$),研究组术后3个月视力高于对照组,眼压低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)。研究组的临床治愈率较对照组高($P<0.05$)。研究组的并发症发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论:**r-bFGF眼用凝胶用于翼状胬肉手术中,可减少翼状胬肉患者的术后痛苦,改善眼角、视力和眼压症状,获得更好的临床治愈率。

关键词:角膜保护剂;翼状胬肉;重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶;临床疗效

中图分类号:R777.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)08-1502-04

Clinical Application of Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye Gel as Corneal Protective Agent in Pterygium Surgery*

WANG Wei-peng, ZHUANG Jing-ling, ZHU Yan-qing, YAN Han-yin, QIU Dan, LÜ Ya-ping

(Department of Ophthalmology, Nantong Traditional Chinese Medicine Hospital/Nantong Affiliated Hospital of Nanjing University of
Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu, 226001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical application value of recombinant bovine basic fibroblast growth factor(r-bFGF) eye gel as corneal protective agent in pterygium surgery. **Methods:** 100 patients with pterygium surgery who were admitted to our hospital from January 2019 to December 2020 were selected, and they were divided into control group (n=50) and study group (n=50) according to the random number table method. Pterygium excision combined with conjunctival flap transfer was used in all operations. The control group received routine treatment during operation, and the study group was combined with r-bFGF eye gel on the basis of the control group. The operation effect, ocular surface related indicators, visual acuity, intraocular pressure, adverse reactions and incidence of complications were compared in the two groups. **Results:** The visual pain simulation score (VAS) and ocular surface disease index (OSDI) in the two groups at 3 months after operation decreased, tear film rupture time (BUT) and basic tear secretion test (SIT) increased ($P<0.05$). The VAS and OSDI in the study group at 3 months after operation were lower than those in the control group, and BUT and SIT were higher than those in control group ($P<0.05$). The visual acuity in the two groups at 3 months after operation increased, and the intraocular pressure decreased ($P<0.05$). The visual acuity in the study group at 3 months after operation was higher than that in the control group, and the intraocular pressure was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions in two groups ($P>0.05$). The clinical cure rate in study group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). The complication rate in the study group was lower than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Recombinant bovine basic fibroblast growth factor eye gel can be used as corneal protective agent in pterygium surgery, which can reduce the postoperative pain of pterygium patients, improve the symptoms of canthus, visual acuity and intraocular pressure, and obtain a better clinical cure rate.

Key words: Corneal protective agent; Recombinant bovine basic fibroblast growth factor eye gel; Pterygium; Clinical curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R777.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)08-1502-04

* 基金项目:2019年度南通市市级科技计划(指导性)项目(MSZ19095);江苏省科委社会发展资助项目(BS20170372)

作者简介:王伟鹏(1979-),男,本科,副主任医师,研究方向:眼科疾病诊治,E-mail:ntwpp1979@163.com

(收稿日期:2022-09-23 接受日期:2022-10-18)

前言

翼状胬肉是受外界刺激引起的一种慢性炎症性病变,随着病变的进展侵犯角膜后日渐增大,导致患者的视力下降,而影响患者的日常生活^[1,2]。该病的治疗方式较多,如冷冻治疗、非甾体类固醇类药物治等,但均缺乏根治性效果,故而手术治疗是其主要手段^[3,4]。而术中药物刺激、手术创伤、眼表暴露等均可能使眼表组织如角膜、结膜等造成损害,导致并发症发生风险增加^[5]。目前翼状胬肉手术中,为了避免角膜损伤常常使用生理盐水棉片保护,但由于棉片自身及其对手术出血量的吸收效果有限,可能对手术操作产生干扰,且棉片易移动,对于角膜保护效果欠佳^[6]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子(r-bFGF)眼用凝胶常作为胬肉术后促进术眼愈合药物使用,该药为凝胶制剂,具有较好的保湿性及附着性,同时对眼表组织具有良好的保护作用^[7]。因此,本研究探讨 r-bFGF 眼用凝胶作为角膜保护剂在翼状胬肉手术中的临床应用价值,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

按照随机数字表法,将我院 2019 年 1 月~2020 年 12 月期间收治的 100 例翼状胬肉手术患者分为对照组(n=50)和研究组(n=50)。手术方式均采用翼状胬肉切除联合结膜瓣转移术。本研究方案已通过我院伦理学委员会批准进行。纳入标准:(1)翼状胬肉头部侵入角膜缘内 1.5~4 mm,鼻侧初发翼状胬肉;(2)知情并同意接受相关检查;(3)均为单眼发病;(4)均行翼状胬肉手术。排除标准:(1)全身有严重疾病及手术禁忌患者;(2)有圆锥角膜、角膜瘢痕、眼部外伤及手术史、睑内翻、眼部急性炎症、眼睑闭合不全、睑外翻患者;(3)长期眼科用药及全身用药史;(4)术后出现严重并发症者;(5)对试验所用药物过敏。对照组病程 7 个月~4 年,平均病程(2.27±0.35)年;女 22 例,男 28 例;年龄 45~69 岁,平均年龄(57.38±4.27)岁。研究组病程 9 个月~5 年,平均病程(2.29±0.38)年;男 29 例,女 21 例;年龄 47~71 岁,平均年龄(58.19±5.16)岁。两组一般资料对比无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组:滴 0.4%盐酸奥布卡因滴眼液(参天制药株式会社,国药准字 J20100128,规格:20 mL:80 mg)表面麻醉术眼 2 次,在双目手术显微镜下进行结膜下浸润麻醉。沿角膜缘从胬肉颈部剪开胬肉表面结膜,上下分离球结膜与胬肉体部至上下穹窿部,将胬肉与巩膜间粘连钝性分离,如有部分残留胬肉组织,仔细使用 11 号手术刀片进行钝性刮除。在术眼上方角膜缘部取宽度和长度与裸露的巩膜植床相当的角膜缘结膜,置入植床上,用 10-0 尼龙线间断缝合固定植片于周围浅层巩膜。术中使用 0.9%氯化钠注射液棉片保持眼表湿润,如发现角膜表面干燥及时加用 0.9%氯化钠注射液滴入角膜表面。术毕结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏(西班牙 ALCON CUSI s.a.,国药准字 H31021073,规格:3.5 g,主要成分:妥布霉素 10.5 mg,地塞米松 3.5 mg),包扎术眼。术后第二天换药并观察愈合情况,术后 1 周拆线。研究组:滴 0.4%奥布卡因滴眼液表面麻醉术眼

2 次,用 r-bFGF 眼用凝胶滴在角膜表面并完全覆盖角膜组织,术中保持眼表组织处于眼用凝胶湿润状态。其余操作同对照组。术后结膜囊涂上述眼用凝胶及妥布霉素地塞米松,包扎术眼。术后换药及点眼药同对照组。所用药物来源、剂量等均与对照组相同。

1.3 观察指标

(1)术前、术后 3 个月采用视觉疼痛模拟评分(VAS)^[8]评估患者的疼痛感,VAS 总分 10 分,分数越高,疼痛感越强烈。术前、术后 3 个月填写眼表疾病指数(OSDI)^[9]调查问卷,并接受泪膜破裂时间(BUT)、基础泪液分泌试验(SIT)检查。其中 OSDI 包括视觉功能、眼部症状及环境触发因素,共 12 个题目,每个题目以频率计分,评分越高表示患者干眼程度越严重。SIT 检测方法:将滤纸一端折弯,置于下眼睑内 1/3 结膜囊内,5 min 后测量滤纸被湿润的长度。BUT 检测方法:眨眼后保持睁眼状态,泪膜表面出现第 1 个干燥斑的时间间隔即为 BUT。(2)术后 3 个月评价手术效果。按 Prabhasawat 等^[10]提出的翼状胬肉术后疗效分级标准,其中 1 级和 2 级均为临床治愈,将 3 级和 4 级均纳入复发病例。具体如下:1 级:手术部位外观接近正常。2 级:术部未见纤维血管组织增生。3 级:出现纤维血管组织增生。4 级:真性胬肉复发。(3)检测两组术前、术后 3 个月的视力、眼压。视力采用国际通用标准对数视力表测定,眼压采用 Topcon CT-80A 非接触眼压计测定。(4)于每次复诊时询问是否有不良反应(刺痛感等)和并发症(干眼等)发生。若有不良反应发生,则将其发生时间、症状、体征、处理措施、结束时间、处置经过、与治疗关系及结果如实填写。

1.4 统计学方法

应用 SPSS24.0 软件进行数据分析,临床治愈率、并发症发生率等计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。眼表指标、视力、眼压等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 VAS、OSDI、BUT、SIT 对比

两组术前 VAS、OSDI、BUT、SIT 组间比较,差异不显著($P>0.05$)。两组术后 3 个月 VAS、OSDI 下降,BUT、SIT 升高($P<0.05$),研究组术后 3 个月 VAS、OSDI 低于对照组,BUT、SIT 高于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组视力、眼压对比

两组术前视力、眼压组间比较,差异不显著($P>0.05$)。两组术后 3 个月视力升高,眼压下降($P<0.05$),研究组术后 3 个月视力高于对照组,眼压低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组手术效果对比

研究组的临床治愈率明显高于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组并发症发生率、不良反应发生率对比

对照组患者未出现明显的不良反应,研究组 1 例患者用药时出现轻微刺痛感,但不影响治疗,未予以特殊处理。两组不良反应发生率比较,无明显差异($\chi^2=1.010, P=0.315$)。

同时,对照组中有 15 例发生干眼,研究组中有 3 例发生干眼,研究组的干眼症状发生率低于对照组($\chi^2=9.756, P=0.002$)。

表 1 两组 VAS、OSDI、BUT、SIT 对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of VAS, OSDI, BUT and SIT in the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	VAS(scores)		OSDI(scores)		BUT(t/s)		SIT(mm/5 min)	
	Before operation	3 months after operation	Before operation	3 months after operation	Before operation	3 months after operation	Before operation	3 months after operation
Control group (n=50)	4.23± 0.41	2.94± 0.37*	38.46± 5.13	25.19± 4.25*	8.56± 0.69	10.23± 0.75*	5.47± 0.36	8.48± 0.57*
Study group (n=50)	4.19± 0.37	1.78± 0.32*	36.89± 4.38	16.76± 3.22*	8.61± 0.73	12.91± 0.56*	5.52± 0.39	10.95± 0.48*
t	0.512	16.768	1.646	11.179	-0.352	-20.246	-0.666	-23.438
P	0.610	0.000	0.103	0.000	0.726	0.000	0.507	0.000

Note: Compared with the group before operation, * $P < 0.05$.

表 2 两组视力、眼压对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of visual acuity and intraocular pressure in the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Visual acuity		Intraocular pressure(mmHg)	
	Before operation	3 months after operation	Before operation	3 months after operation
Control group(n=50)	0.74± 0.11	0.85± 0.13*	27.17± 3.32	20.23± 2.17*
Study group(n=50)	0.76± 0.13	0.97± 0.14*	26.51± 2.98	15.27± 2.24*
t	-0.830	-4.441	1.046	11.246
P	0.408	0.000	0.298	0.000

Note: Compared with the group before operation, * $P < 0.05$.

表 3 两组手术效果对比 [例(%)]

Table 3 Comparison of operation effect in the two groups [n(%)]

Groups	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Clinical cure
Control group(n=50)	11(22.00)	24(48.00)	10(20.00)	5(10.00)	35(70.00)
Study group(n=50)	16(32.00)	30(60.00)	4(8.00)	0(0.00)	46(92.00)
U					5.936
P					0.008

3 讨论

翼状胬肉是一种结膜纤维结缔组织异常增生的慢性炎症性眼表疾病,主要表现为眼部刺激症状、散光、泪膜功能异常甚至视力下降等症状,严重影响患者的生活质量^[11,12]。随着经济飞速发展,电子信息产品更新换代加快,视频终端设备如手机、电脑等使用频率明显增大,翼状胬肉的发病率不断升高^[13,14]。目前,翼状胬肉的发病机制尚不明确,可能与紫外线照射、周围生活环境、长期接触风尘等有关^[15-17]。

现临床针对翼状胬肉治疗方法有手术治疗和非手术治疗,其中非手术治疗主要通过物理及药物方法使翼状胬肉萎缩退化进而阻止疾病增生,尽管具有一定的疗效,但无法根治,且长期治疗效果不理想,因此目前手术仍是治疗翼状胬肉最有效的方式^[18,19]。由于术后易出现干眼且术后胬肉易复发,导致手术治疗效果下降^[20,21]。而非手术治疗可作为手术治疗的补充手段。本研究入选的患者采用翼状胬肉切除联合结膜瓣转移术,手术过程中常采用止血棉片保护角膜,但保护效果并不十分理想。角

膜创面愈合速度慢易导致纤维组织增生,使胬肉复发,同时还可使角膜抵御外界有害因素侵袭的能力下降^[22]。r-bFGF 眼用凝胶由含有高效表达的大肠杆菌,经高度纯化后制成,利于增长角膜上皮细胞^[7,23]。

本文的结果显示,r-bFGF 眼用凝胶作为角膜保护剂在翼状胬肉手术中使用,可有效改善患者的视力、眼压和眼角症状,改善手术治疗效果。考虑主要是与 r-bFGF 眼用凝胶具有以下几个特性有关:该药物具有较好的黏弹性,可以起到保护角膜的作用,减少角膜上皮的机械摩擦,减轻异物感;角膜上皮的修复需要大量能量来完成基底层细胞移行和增殖,而 r-bFGF 眼用凝胶可有效改善眼表的营养状态,进而更好地促进角膜上皮的修复;r-bFGF 眼用凝胶物含有多种活性因子和营养物质,为角膜补充氨基酸和核苷,促进组织修复和增殖,有利于促进眼表细胞的恢复,从而改善眼表细胞的功能,进而改善 BUT 和 SIT^[24-26]。观察两组安全性可知,r-bFGF 眼用凝胶作为角膜保护剂在翼状胬肉手术中使用,不会增加不良反应发生率,安全可靠。翼状胬肉手术中结膜切除范围大,导致黏液蛋白分泌减少,

加上结膜植片会影响泪腺功能,易引发干眼症状,因此干眼成为胬肉切除术后最常见的并发症^[27-29]。本次研究结果显示,研究组的干眼症状发生率低于对照组,说明 r-bFGF 眼用凝胶可降低手术后的并发症发生率。分析是因为 r-bFGF 眼用凝胶可提高上皮细胞对氧及葡萄糖的摄取和利用率,使眼角组织新陈代谢改善,细胞再生能力加快,组织营养状况改善,进而减少干眼症的发生率^[24,30]。本研究因条件所限未能更进一步行眼表微观结构检测,存在一定不足之处,需后续进一步研究完善。

综上所述,r-bFGF 眼用凝胶可减少翼状胬肉患者的术后痛苦,改善临床症状,促进眼表功能快速修复,降低并发症发生率。

参考文献(References)

- [1] Chu WK, Choi HL, Bhat AK, et al. Pterygium: new insights [J]. Eye (Lond), 2020, 34(6): 1047-1050
- [2] Rokohl AC, Heindl LM, Cursiefen C. Erratum to: Pterygium: pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. Ophthalmologe, 2021, 118 (Suppl 2): 179-180
- [3] Mohammed I. Treatment of pterygium [J]. Ann Afr Med, 2011, 10(3): 197-203
- [4] Hacıoğlu D, Erdöl H. Developments and current approaches in the treatment of pterygium[J]. Int Ophthalmol, 2017, 37(4): 1073-1081
- [5] Kodavoor SK, Preethi V, Dandapani R. Profile of complications in pterygium surgery - A retrospective analysis[J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(7): 1697-1701
- [6] Koç M, Yavrum F, Uzel MM, et al. The Effect of Pterygium and Pterygium Surgery on Corneal Biomechanics [J]. Semin Ophthalmol, 2018, 33(4): 449-453
- [7] 王雪飞, 覃冬莉, 李明哲. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶和玻璃酸钠滴眼液治疗睑板腺异常相关干眼疗效比较[J]. 中国药业, 2014, 23(23): 37-38, 39
- [8] Faiz KW. VAS--visual analog scale[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323
- [9] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index [J]. Arch Ophthalmol, 2000, 118(5): 615-621
- [10] Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, et al. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision [J]. Ophthalmology, 1997, 104 (6): 974-985
- [11] Malozhen SA, Trufanov SV, Krakhmaleva DA. Pterigium: etiologia, patogenez, lechenie [Pterygium: etiology, pathogenesis, treatment][J]. Vestn Oftalmol, 2017, 133(5): 76-83
- [12] Gonçalves Dos Santos Martins T, Anschutz A, Kaczmarczyk C. Biomarker bei Pterygium [Biomarkers of pterygium] [J]. Ophthalmologe, 2021, 118(7): 764
- [13] Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, et al. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis [J]. Surv Ophthalmol, 2018, 63(5): 719-735
- [14] Singh SK. Pterygium: epidemiology prevention and treatment [J]. Community Eye Health, 2017, 30(99): S5-S6
- [15] Wanzeler ACV, Barbosa IAF, Duarte B, et al. Mechanisms and biomarker candidates in pterygium development [J]. Arq Bras Oftalmol, 2019, 82(6): 528-536
- [16] 陈静, 李威. 翼状胬肉的发病机制及治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(12): 1364-1368
- [17] 孙振蕊, 丁琳, 闫璐, 等. 翼状胬肉的发病机制及治疗的现状与进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(3): 577-580
- [18] Palewski M, Budnik A, Konopińska J. Evaluating the Efficacy and Safety of Different Pterygium Surgeries: A Review of the Literature [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(18): 11357
- [19] Camacho C, Rojas E. Platelet-Rich Fibrin Membrane for Pterygium Surgery: Literature Review and Feasibility Assessment [J]. Cureus, 2021, 13(9): e17884
- [20] Han SB, Jeon HS, Kim M, et al. Risk Factors for Recurrence After Pterygium Surgery: An Image Analysis Study[J]. Cornea, 2016, 35(8): 1097-1103
- [21] Pant OP, Hao JL, Zhou DD, et al. A novel case using femtosecond laser-acquired lenticule for recurrent pterygium: case report and literature review[J]. J Int Med Res, 2018, 46(6): 2474-2480
- [22] Stati G, Sancilio S, Basile M, et al. Curcuma longa aqueous extract: A potential solution for the prevention of corneal scarring as a result of pterygium surgical excision (Review)[J]. Int J Mol Med, 2020, 46 (6): 1951-1957
- [23] 徐君. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼凝胶辅助治疗外伤性角膜上皮缺损 63 例效果观察[J]. 山东医药, 2012, 52(27): 80-81
- [24] 黄彩虹, 刘祖国, 张明昌, 等. 重组牛 bFGF 凝胶治疗中度干眼的多中心随机双盲平行对照临床试验 [J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(12): 930-938
- [25] 费秋香. rb-BFGF 眼凝胶对眼部皮肤外伤缝合的疗效及瘢痕形成分析[J]. 中国美容医学, 2017, 26(5): 72-74
- [26] 杨琨, 薛超, 金颖, 等. 对比玻璃酸钠与 rb-bFGF 治疗 LASEK 术后角膜上皮修复及敏感性恢复的作用[J]. 基础医学与临床, 2019, 39 (3): 396-399
- [27] 崔文会, 孟兆平. 原发性翼状胬肉几种手术方法术后引起干眼症的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(3): 214-215
- [28] 董洁玉, 张海江, 霍鸣, 等. 翼状胬肉不同术式术后干眼的观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(8): 1015-1018
- [29] Tan J, Vollmer-Conna U, Tat L, et al. Dry-Eye Disease in Recurrent Pterygium[J]. Ophthalmic Res, 2019, 61(4): 199-203
- [30] 刘锦魁, 唐健青. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶在睑板腺异常相关干眼患者中的临床应用 [J]. 海南医学, 2017, 28(4): 658-659