

小牛血去蛋白提取物治疗机械性角膜上皮损伤的临床疗效分析

邱晓颀 龚岚 孙兴怀 赵耐青 祝肇荣 李毓敏 姚克 赵武令

【摘要】 目的 探讨小牛血去蛋白提取物与重组人表皮生长因子衍生物对机械性角膜上皮损伤的临床疗效。**方法** 采用平行、阳性对照设计及多中心、随机、双盲方法。将 2005 年 4 至 11 月在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、上海交通大学医学院附属新华医院、浙江大学医学院附属第一医院、浙江大学医学院附属第二医院、青岛市立医院诊断为机械性角膜上皮损伤的 240 例(240 只眼)患者以随机数字表法分入两组,即小牛血去蛋白提取物组(120 只眼)与重组人表皮生长因子衍生物组(120 只眼)。两组分别滴用 20% 小牛血去蛋白提取物滴眼液和 5000 IU/ml 重组人表皮生长因子衍生物滴眼液,每天给药 4 次,每次 1 滴,疗程 14 d。用药前和用药后 3、7、14 d 分别对症状、体征观察进行综合评分以及评价其安全性。采用非劣性检验、配对 t 检验、Wilcoxon 秩和检验法、卡方检验、校正卡方检验、Fisher 精确检验、方差分析及 CMH χ^2 法等方法对数据进行统计学分析。**结果** 小牛血去蛋白提取物组与重组人表皮生长因子衍生物组有效率的组间比较差异无统计学意义(用药后:3 d $\chi^2 = 1.5677, P = 0.4566$;7 d $\chi^2 = 1.7152, P = 0.4242$;14 d $\chi^2 = 3.0814, P = 0.2142$)。用药后第 3 天小牛血去蛋白提取物组症状体征综合评分下降幅度为 (6.009 ± 3.030) 分,重组人表皮生长因子衍生物组为 (5.177 ± 2.582) 分,差异有统计学意义($t = 2.2367, P = 0.0263$)。用药前、后视力比较,两组之间无明显差别;烧灼感、眼痒方面的比较,两组之间差异无统计学意义(用药后烧灼感:3 d $\chi^2 = 0.4394, P = 0.932$;7 d $\chi^2 = 1.4710, P = 0.479$;14 d $\chi^2 = 2.1875, P = 0.335$ 。用药后眼痒:3 d $\chi^2 = 2.1045, P = 0.349$;7 d $\chi^2 = 2.0192, P = 0.364$;14 d $\chi^2 = 0.6863, P = 0.407$)。舒适性方面,用药后 3 d 小牛血去蛋白提取物组较好,两者之间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.626, P = 0.0100$);但是,用药后 7、14 d 眼部舒适性两组之间比较差异无统计学意义(用药后:7 d $\chi^2 = 7.8106, P = 0.050$;14 d $\chi^2 = 5.5278, P = 0.063$)。**结论** 小牛血去蛋白提取物滴眼液能够有效治疗机械性角膜上皮损伤,起效时间短,安全性较好。(中华眼科杂志, 2008, 44: 720-725)

【关键词】 血液成分除去法; 表皮生长因子; 眼损伤; 上皮,角膜; 多中心研究

Efficacy of protein-free calf blood extract for mechanical corneal epithelial defects in human eyes

QIU Xiao-di*, GONG Lan, SUN Xing-huai, ZHAO Nai-qing, ZHU Zhao-rong, LI Yu-min, YAO Ke, ZHAO Wu-ling. * Department of Ophthalmology, Eye Ear Nose and Throat Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: GONG Lan, Email: gong_lan70@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy between protein-free calf blood extract eye drops and recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) eye drops for mechanical corneal epithelial defects in human eyes. **Methods** A multi-center, randomized and double-blind study with a parallel, positive-control designation was carried out from April to November in 2005 at Department of Ophthalmology, Eye Ear Nose and Throat Hospital of Fudan University, Xinhua Hospital of Shanghai Jiaotong University, the First Hospital of Zhejiang University, the Second Hospital of Zhejiang University and Qingdao Municipal Hospital. 240 patients(240 eyes) with confirmed diagnosis of corneal epithelial defects at that six hospitals were enrolled in this study and were randomly arranged into two groups in average. One group (120 eyes) were treated by 20% protein-free calf blood extract eye drops which was defined as the experimental group while the other (120 eyes) by 5000 IU/ml recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) eye drops

作者单位:200031 上海,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科(邱晓颀、龚岚、孙兴怀);复旦大学卫生统计教研室(赵耐青);上海交通大学医学院附属新华医院眼科(祝肇荣);浙江大学医学院附属第一医院眼科(李毓敏);浙江大学医学院附属第二医院眼科(姚克);青岛市立医院眼科(赵武令)

通讯作者:龚岚,Email: gong_lan70@yahoo.com.cn

as the positive control group. The drug was delivered in both groups 4 times per day, one drop each time in the 14 days duration. The symptoms and signs were scored and the safety was evaluated on the pre-delivery day, the third post-delivery day (day 3), day 7 and day 14. The variants in the study were tested for the different efficacy and safety between the two drugs using non-inferiority test, paired t-test, Wilcoxon signed-rank test, chi-square test, continuity correction chi-square test, Fisher's exact probabilities, analysis of variance, Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test and so on. The criterion for statistical significance was $P < 0.05$. **Results** There was no significant difference in efficacy between the protein-free calf blood extract group and the recombinant human epidermal growth factor group (day 3: $\chi^2 = 1.5677$, $P = 0.4566$, day 7: $\chi^2 = 1.7152$, $P = 0.4242$, day 14: $\chi^2 = 3.0814$, $P = 0.2142$). The total scores of symptoms and signs in experimental group had a obvious descending (6.009 ± 3.030) compared with the positive control group with a descending of (5.177 ± 2.582), which reached the significant level ($t = 2.2367$, $P = 0.0263$). Ocular local stimulates and general side effect were not observed within the treatment course. There was no significant difference between the two groups in the comparison of pre-and post-therapy visual acuity. The difference was not significant when comparing the uncomfortable feelings, including eye burning and eye itching (eye burning: day 3: $\chi^2 = 0.4394$, $P = 0.932$, day 7: $\chi^2 = 1.4710$, $P = 0.479$, day 14: $\chi^2 = 2.1875$, $P = 0.335$, and eye itching: day 3: $\chi^2 = 2.1045$, $P = 0.349$, day 7: $\chi^2 = 2.0192$, $P = 0.364$, day 14: $\chi^2 = 0.6863$, $P = 0.407$). And the positive control group gave priority to the experimental group in comfortability. A better comfortableness was reported in the protein-free calf blood extract group on the third day post-delivery ($\chi^2 = 6.626$, $P = 0.0100$). However, no obvious difference was examined on day 7 and day 14 post-delivery. **Conclusion** Protein-free calf blood extract eye drops has confirmed efficacy, good safety, quick effect and better comfortableness. (Chin J Ophthalmol, 2008, 44: 720-725)

[Key words] Blood component removal; Epidermal growth factor; Eye injuries; Epithelium, corneal; Multicenter studies

角膜上皮损伤是一种常见的眼表疾病,可由创伤、化学、手术等原因引起,造成患者诸多不适症状及视力下降,增加角膜感染、穿孔、新生血管化及角膜移植片排斥等危险。虽然传统治疗方法(如抗生素眼膏包扎、人工泪液、戴软性接触镜等)取得一定效果,但并不十分理想。近年来临床上应用碱性成纤维细胞生长因子、表皮细胞生长因子等药物促进角膜上皮修复,但仍存在不足之处,如均存在一定的副作用(如新生血管化等)^[1]。所以,寻找合适的药物来提高角膜上皮损伤的临床疗效、降低药物副作用是十分必要的。

小牛血去蛋白提取物是从发育旺盛的小牛血清中提取的低相对分子质量物质,有机成分中含有氨基酸类、肽类、核酸关联物质、糖类、有机酸等^[2]。由于能促进细胞内线粒体的呼吸过程,维持人体重要酶的生理功能,因此其具有改善组织营养、刺激细胞再生及加速组织修复的作用^[3]。1995年后瑞士生产的小牛血去蛋白提取物曾经在国内广泛应用于各种原因引起的角膜溃疡、角膜化学伤、大泡性角膜炎等眼科疾病^[4]。近年来,由于欧洲疯牛病的影响,进口小牛血去蛋白提取物逐渐退出中国市场,因此小牛血去蛋白提取物眼用制剂在国内临床应用上成为了空白。本研究采用多中心、随机、双盲的方法,客观评价小牛血去蛋白提取物滴眼液治疗机械性角膜上皮损伤的有效性和安全性。

资料与方法

一、临床资料

1. 资料来源:由 5 个临床试验中心(浙江大学医学院附属第一医院、浙江大学医学院附属第二医院、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、青岛市立医院、上海交通大学附属新华医院)入选的机械性角膜上皮损伤患者共计 240 例(240 只眼)。(1)病例入选标准:①由外伤、手术等原因引起的角膜上皮损伤患者;②年龄为 18~65 岁;③患眼角膜上皮损伤引起的症状与体征总积分 ≥ 5 分。(2)病例排除标准:①排除患有任何影响临床研究结果的眼病(如严重睑缘炎、结膜炎等);②排除患眼角膜上皮损伤超过 1/2 象限或累及基质层或合并感染者;③排除严重心、肺、肝、肾功能障碍者;④排除对研究药物或对照药物中任何成分过敏者;⑤排除妊娠和哺乳期妇女;⑥排除全身或局部正在应用其他影响疗效评估的药物者;⑦排除精神障碍或不能合作者。

2. 一般情况:共有 240 例受试者参与随访,采用随机数字表法将其分为 2 组,各为 120 例。本项目中最终全部参与完成研究者共 230 例,其中小牛血去蛋白提取物组(A₁组)117 例,男性 81 例,女性 36 例;重组人表皮生长因子衍生物组(B₁组)113 例,男性 65 例,女性 48 例;年龄范围为 18~65 岁,A 组平均年龄(39 ± 13)岁,B 组平均年龄

(39 ± 12) 岁。两组之间性别构成比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.399, P = 0.065$), 年龄构成比差异无统计学意义 ($t = 0.0875, P = 0.9304$)。另外, 入选的 240 例患者中, 有 237 例患者参与了视力与眼部耐受性观察研究, 其中小牛血去蛋白提取物组 (A_2 组) 118 例, 男性 78 例, 女性 40 例; 重组人表皮生长因子衍生物组 (B_2 组) 119 例, 男性 69 例, 女性 50 例; 余 3 例患者完全不配合调查, 遂未被计入。

二、给药方法

选用小牛血去蛋白提取物滴眼液 (沈阳兴齐制药有限公司, 批号: 050303) 进行研究, 另外选取国内用于治疗角膜上皮损伤一类疾病的重组人表皮生长因子衍生物滴眼液进行对照比较。两组的给药方法相同, 均为每天 4 次, 每次 1 滴, 滴入结膜囊内, 疗程 14 d, 于用药前及后 3、7、14 d 分别对患者症状、体征进行观察、综合评分及评价用药安全性。

三、研究方法

1. 评价 230 例患者 (A_1 组与 B_1 组) 眼部有效性的项目和计分标准: 疗效分为痊愈、显效、进步及无效 4 种情况, (1) 痊愈: 症状消失, 角膜上皮损伤完全修复, 荧光素染色阴性。(2) 显效: 症状体征总积分的下降率 $\geq 70\%$ 。(3) 进步: 症状与体征总积分的下降率在 30% ~ 70% 之间。(4) 无效: 症状与体征的总积分下降率 $\leq 30\%$ 。症状体征总积分下降率 = [(治疗前积分总和 - 治疗后积分总和) / 治疗前积分总和] $\times 100\%$ 。痊愈和显效归为有效, 进步和无效归为无效。 A_1 组与 B_1 组于用药前及后 3、7、14 d 进行症状与体征的综合计分, 各项症状权数为 1, 体征权数为 2。具体评分标准详见表 1。

2. 评价安全性: 对至少使用一次药物的 237 例患者 (A_2 组与 B_2 组) 进行安全性分析。评价眼部安全性的项目和计分标准: (1) 视力: 比较用药前后的裸眼视力改变, 采用国际标准视力表。(2) 眼部耐受性观察 (用药 10 min 内眼部舒适性、烧灼感、眼

痒): ①眼部舒适性程度分为: 极好 (完全无不适现象), 好 (有不舒适现象, 但不干扰用药), 一般 (有不舒适现象, 对用药有干扰), 差 (不舒适现象较重, 用药后感到痛苦)。②烧灼感与眼痒程度均分为: 无, 轻度, 中度, 重度。

四、统计学分析方法

统计学分析采用 SAS8.2 统计分析软件进行计算。所有的统计检验均采用双侧检验。正态分布资料采用均数 $\pm$ 标准差进行统计描述, 非正态分布资料将采用中位数 (25% ~ 75% 百分位数, interquartile range, IQR) 进行描述。根据数据的正态分布和方差齐性选择合适的统计学方法。计量资料采用 t 检验, 不符合正态性及方差不齐时, 采用 Wilcoxon 非参数法, 同组前后比较采用配对 t 检验。计数资料采用卡方、校正卡方、Fisher 精确检验等。等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验法, 考虑中心效应时, 采用 CMH χ^2 法。多中心分析计数资料采用 CMH 法分析, 计量资料采用卡方分析。对用药后综合疗效评价指标、主要疗效指标, 同时进行符合方案数据集 (per-protocol population, PP) 和意向性处理 (intention-to-treat, ITT) 分析。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

结 果

一、有效性分析

统计分析结果显示, A_1 组与 B_1 组症状体征的综合积分 (以下简称为积分) 基线值 (用药前) 分别为 (8.504 ± 2.932) 分和 (8.062 ± 2.229) 分, 两组比较差异无统计学意义 ($t = 1.2846, P = 0.200$)。 A_1 组有效率与 B_1 组患者的有效率见表 2, 校正中心效应后, 二者的有效率比较, 差异无统计学意义 (用药后: 3 d $\chi^2 = 1.5677, P = 0.4566$; 7 d $\chi^2 = 1.7152, P = 0.4242$; 14 d $\chi^2 = 3.0814, P = 0.2142$)。 A_1 组用药后症状体征综合积分平均值分别为用药后 3 d

表 1 本研究采用的患者不同症状与体征的具体评分标准

症状与体征	0 分	1 分	2 分	3 分
眼痛	无眼痛	眼部稍感刺痛与不适	眼部感到刺痛与明显不适, 但可忍受	眼部明显感到刺痛与严重不适, 无法忍受
畏光	无畏光	阳光下才有畏光, 可忍受	室内弱阳光下也感畏光, 难以忍受	眼部有明显畏光感, 不敢睁开眼睛, 或伴有眼睑痉挛
流泪	无流泪	闭眼状态下无流泪, 睁眼状态下轻度流泪, 可忍受	睁眼即流泪, 难以忍受	睁眼状态下流泪非常明显, 伴眼睑痉挛, 甚至闭眼时也流泪
角膜上皮损伤 (加权 $\times 2$)	角膜上皮无缺损, 痊愈, 荧光素染色阴性	角膜上皮损伤 $\leq 1/8$ 象限	1/4 象限 $\geq$ 角膜上皮损伤 $\geq 1/8$ 象限	1/2 象限 $\geq$ 角膜上皮损伤 $\geq 1/4$ 象限

(2.496 ± 2.923) 分、7 d (0.611 ± 1.655) 分、14 d (0.202 ± 0.890) 分, B₁ 组用药后症状体征综合积分平均值分别为用药后 3 d (2.885 ± 2.930) 分、7 d (0.844 ± 1.811) 分、14 d (0.149 ± 0.684) 分。用药后 3 d 与用药前之间积分下降幅度 A₁ 组大于 B₁ 组, 差异有统计学意义 ($t = 2.2367, P = 0.026$) (表 3), 说明 A₁ 组滴眼液起效较快。

表 2 A₁ 组与 B₁ 组用药后不同时间点的患者疗效情况

组别	例数	用药后 3 d		用药后 7 d		用药后 14 d	
		例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)
A ₁ 组	117						
有效	109	56	47.86	100	85.47	109	93.16
无效	8	61	52.14	17	14.53	8	6.84
B ₁ 组	113						
有效	100	45	39.82	91	80.53	100	88.50
无效	13	68	60.18	22	19.47	13	11.50

表 3 与用药前相比 A₁ 组与 B₁ 组用药后不同时间点的患者症状体征综合积分下降情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	用药后不同时间点(d)		
		3	7	14
A ₁ 组	117	6.009 ± 3.030	7.823 ± 2.804	8.211 ± 2.838
B ₁ 组	113	5.177 ± 2.582	7.229 ± 2.363	7.772 ± 2.204

二、安全性分析

安全性统计分析结果显示, 本项目中纳入统计者共 237 例, A₂ 组 118 例, B₂ 组 119 例。用药前后视力比较两组之间无明显差别 (表 4)。通过烧灼感、眼痒两个方面的比较, 两组之间比较差异无统计学意义 (用药后烧灼感: 3 d $\chi^2 = 0.4394, P = 0.932$; 7 d $\chi^2 = 1.4710, P = 0.479$; 14 d $\chi^2 = 2.1875, P =$

0.335。用药后眼痒: 3 d $\chi^2 = 2.1045, P = 0.349$; 7 d $\chi^2 = 2.0192, P = 0.364$; 14 d $\chi^2 = 0.6863, P = 0.407$) (表 5、6)。在用药后眼部舒适性方面, 用药后 3 d A₂ 组优于 B₂ 组, 两者之间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.626, P = 0.0100$) (表 7)。用药后 7、14 d 眼部舒适性两者之间比较差异无统计学意义 (用药后: 7 d $\chi^2 = 7.8106, P = 0.050$; 14 d $\chi^2 = 5.5278, P = 0.063$)。

表 4 A₂ 组与 B₂ 组用药后不同时间点的患者视力平均值情况

组别	例数	用药前	用药后不同时间点(d)		
			3	7	14
A ₂ 组	118	0.731	0.786	0.611	0.202
B ₂ 组	119	0.669	0.705	0.844	0.149

讨 论

一、角膜上皮损伤的治疗

现在临床上广泛应用碱性成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、纤维连接蛋白、角膜润滑剂等以及还原型角膜营养剂谷胱甘肽等促进角膜上皮修复, 这些药物虽然取得一定效果, 但仍不够理想。自体血清中含有表皮生长因子、转化生长因子、维生素 A 等成分, 其治疗眼表疾病具有明显疗效, 但要频繁抽取患者外周静脉血, 所以在临床上使用受到限制。碱性成纤维细胞生长因子是一种丝裂原生血管因子和分化因子, 在活体条件下刺激角膜基质成纤维细胞增殖程度不如上皮细胞增殖程度活跃, 新生的基质层较厚, 新形成的胶原纤维丧失了正常的排列结构; 角膜损伤修复是以受碱性成纤维细胞生长因子调节的血管形成开始的, 因而可促进新生血管的

表 5 A₂ 组与 B₂ 组用药后不同时间点的患者眼部烧灼感情况

组别	用药后 3 d 患者眼部烧灼感程度分布								例数 合计
	无		轻		中		重		
	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	
A ₂ 组	109	92.37	9	7.63	0	0.00	0	0.00	118
B ₂ 组	102	85.71	13	10.92	3	2.52	1	0.84	119
	用药后 7 d 患者眼部烧灼感程度分布								例数 合计 ^a
	无		轻		中		重		
	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	
A ₂ 组	65	95.59	3	4.41	0	0.00	0	0.00	68
B ₂ 组	63	83.33	7	9.72	2	2.78	0	0.00	72
	用药后 14 d 患者眼部烧灼感程度分布								例数 合计 ^a
	无		轻		中		重		
	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	例数	百分比 (%)	
A ₂ 组	20	100.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	20
B ₂ 组	18	85.71	2	9.52	1	4.76	0	0.00	21

注: ^a 已痊愈的患者不再被计入眼部烧灼感观察研究

表 6 A₂ 组与 B₂ 组用药后不同时间点的患者眼痒情况

用药后 3 d 患者眼痒程度分布									
组别	无		轻		中		重		例数合计
	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	
A ₂ 组	116	98.31	2	1.69	0	0.00	0	0.00	118
B ₂ 组	112	94.12	5	4.20	2	1.68	0	0.00	119
用药后 7 d 患者眼痒程度分布									
组别	无		轻		中		重		例数合计 ^a
	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	
A ₂ 组	67	98.53	1	1.47	0	0.00	0	0.00	68
B ₂ 组	68	94.44	2	2.78	2	2.78	0	0.00	72
用药后 14 d 患者眼痒程度分布									
组别	无		轻		中		重		例数合计 ^a
	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	
A ₂ 组	20	100.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	20
B ₂ 组	20	95.24	0	0.00	1	4.76	0	0.00	21

注:^a 已痊愈的患者不再被计入眼痒观察研究

表 7 A₂ 组与 B₂ 组用药后 3 d 的眼部舒适性程度分布情况(%)

组别	极好		好		一般		差		合计	
	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)
A ₂ 组	19	16.10	77	65.25	22	18.64	0	0.00	118	100.00
B ₂ 组	11	9.24	72	60.50	33	27.73	3	2.52	119	100.00

形成。重组人表皮生长因子能够特异性地作用于角膜损伤部位,激活并调控角膜组织细胞修复机制,加速角膜愈合^[5]。重组人表皮生长因子对人角膜上皮干细胞的增殖分裂、分化具有促进作用,也能刺激角膜基质或纤维细胞增殖,改善角膜胶原纤维板层的排列使其更接近于正常的排列趋势。这是由于重组人表皮生长因子能稳定细胞表型的表达和调节细胞间质(胶原和纤维连接蛋白)的合成及分布,使修复的细胞在排列上趋于正常^[6]。角膜上皮缺损的愈合是通过基底细胞移行和增殖来完成的,而细胞的移行和增殖是十分活跃的过程,需要大量的葡萄糖代谢产生能量。在病因治疗的同时改善角膜表面的营养状态可以促进角膜上皮修复的作用。所以,本研究选用小牛血去蛋白提取物作为研究药物,结合其药物特点及角膜上皮愈合的生理过程,进行临床疗效评价及药物安全性的观察。在本研究中,考虑到角膜上皮损伤程度是评价疾病严重程度及疗效的重要指标,故在积分统计中将其权数加权×2。

二、小牛血去蛋白提取物的生物特性与机制

小牛血去蛋白提取物是 1955 年由德国学者 Jeager 从发育旺盛的小牛血清中提取出的低相对分子质量物质,相对分子质量为 2500~3000,其中有有机物占 30%,无机物占 70%,有机成分中含有氨基酸类、肽类、核酸关联物质、糖类、有机酸及未明成

分,因其中不含蛋白质,故很少发生过敏反应^[7]。小牛血去蛋白提取物中的活性成分为氨基酸、核苷、糖脂类^[8],能够提供外源性的氨基酸和核苷,促进组织细胞修复及增殖;并表现出生长因子类似物的活性^[3],此种类似生长因子的活性是通过激活 ZR-75 细胞的 S6 激酶而发挥作用^[2],可作用于角膜上皮微环境,促进角膜上皮损伤的愈合。小牛血去蛋白提取物作为组织细胞呼吸赋活剂^[9],能促进组织与细胞对葡萄糖和氧的摄取与利用,改善细胞氧化磷酸化,提高 ATP 合成速率^[3],改善组织营养,维持酶的正常生理功能,有刺激细胞再生^[10]和加速组织修复的作用,并能使过度增生的肉芽组织蜕变,胶原组织重组,减少瘢痕形成^[11]。此外,小牛血去蛋白提取物可使细胞支架成分如微丝及肌动蛋白的结构发生改变,诱发上皮细胞的迁移^[3]。小牛血去蛋白提取物还可在角膜表面形成保护膜,以润滑角膜,减少眼睑对角膜上皮的机械摩擦作用,促进上皮细胞的生长修复^[12]。

本研究结果显示,小牛血去蛋白提取物滴眼液能够有效治疗机械性角膜上皮损伤,与重组人表皮生长因子衍生物滴眼液在临床疗效方面无统计学差异;在用药后 7 和 14 d,其积分的四分位数范围的上限均为 0,这表明至少有 75% 研究对象积分已经为 0 分(即痊愈),所以在用药后 7 和 14 d 时的积分下

降幅度已经失去了疗效评价的意义,同理其有效率也已经失去疗效评价的意义,因此用药后 3 d 的疗效评价是最具有实际意义的;且用药后 3 d 的积分下降幅度小牛血去蛋白提取物滴眼液组大于重组人表皮生长因子衍生物滴眼液组,差异有统计学意义,说明小牛血去蛋白提取物滴眼液在治疗由外伤、手术等原因引起的角膜上皮损伤方面疗效确定,起效时间短,能够有效改善患者的症状及体征。安全性统计学分析结果显示,通过视力、烧灼感、眼痒 3 个方面的比较,小牛血去蛋白提取物与对照药重组人表皮生长因子衍生物组间的差异无统计学意义,眼部耐受性好;小牛血去蛋白提取物为去蛋白制剂,使用安全,不易发生过敏反应。在用药后舒适性方面,小牛血去蛋白提取物滴眼液优于重组人表皮生长因子衍生物滴眼液,说明其具有舒适性良好的特点。

三、小牛血去蛋白提取物治疗眼表疾病的临床价值与应用前景

角膜病的常规治疗是局部使用抗生素和多种维生素药物治疗,仅起抗感染和增强局部抵抗力作用,对角膜上皮无修复作用,靠自身生长修复,故病程长,患者自身的症状体征改善时间长,疗效欠佳。小牛血去蛋白提取物无直接抗菌与抗病毒的作用,具有组织细胞呼吸赋活剂、角膜营养、促进角膜修复等方面的作用,故可在常规治疗基础上联合应用小牛血去蛋白提取物,不仅具有抗感染和提高局部抵抗力作用,还可同时促进角膜上皮生长修复,故对角膜疾病疗效显著优于常规治疗,病程明显缩短,有效改善患者症状及体征。

目前治疗眼表疾病的药物主要为 3 个大类:角膜润滑剂,角膜修复剂,角膜营养剂。小牛血去蛋白提取物作为一种角膜营养及修复剂,具有生长因子类似作用,疗效稳定,安全系数高。小牛血去蛋白提取物对角膜上皮层细胞的创伤性、炎性和营养性角膜、结膜病变,如各种病因的角膜溃疡、角膜损害、由碱或酸引起的角膜灼伤、大泡性角膜炎、神经麻痹性角膜炎、角膜和结膜变性、角膜移植手术并发症及预防并发症、角膜糜烂、机械性角膜损伤及轻中度干眼症^[13]等眼科疾病有较好的疗效。

综上所述,小牛血去蛋白提取物治疗由外伤、手术等原因引起的角膜上皮损伤疗效确切,有良好的安全性,应用方便,起效时间短,舒适性良好,可单独或联合用药,具有较好的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Chung JH, Fagerholm P. Treatment of rabbit corneal alkali wounds with human epidermal growth factor. *Cornea*, 1989, 8: 122-128.
- [2] Hartel F. Solcoseryl-faster wound healing with standardized bioactive substances. *Z Dermatol*, 1996, 182:48-51.
- [3] Fabbro D, Imber R, Huggel K, et al. Growth-promoting effect of a protein-free hemodialysate used in situations of hypoxia and for tissue repair as measured via stimulation of S6-kinase. *Arzneimittelforschung*, 1992, 41:917-920.
- [4] Brückner R. The use of solcoseryl-eye gel in corneal and conjunctival lesions (a short report on successful treatment). *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1974, 165: 646-649.
- [5] Scardovi C, De Felice GP, Gazzaniga A. Epidermal growth factor in the topical treatment of traumatic corneal ulcers. *Ophthalmologica*, 1993, 206:119-124.
- [6] Senoo T. Effects of human epidermal growth factor on endothelial wound healing of human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992, 33:1946-1957.
- [7] Haydon P. The effect of solcoseryl eye-gel in combination with neomycin and bacitracin on the healing of corneal lesion following removal of foreign bodies. *Klin Mol Augenheilk*, 1983, 183:213-216.
- [8] Al-Watban FAH, Andres BL. The effect of He-Ne Laser (632.8nm) and Solcoseryl in vitro. *Lasers Med Sci*, 2001, 16: 267-275.
- [9] Voelkel SA, Viker SD, Johnson CA, et al. Multiple embryo-transplant offspring produced from quartering a bovine embryo at the morula stage. *Vet Rec*, 1985, 117:528-530.
- [10] Leibfried-Rutledge ML, Critser ES, First NL. Effects of fetal calf serum and bovine serum albumin on in vitro maturation and fertilization of bovine and hamster cumulus-oocyte complexes. *Biol Reproduction*, 1986, 35:850-857.
- [11] Wang D, Huang N, Heppel LA. Extracellular ATP shows synergistic enhancement of DNA synthesis when combined with agents that are active in wound healing or as neurotransmitters. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 166:251-258.
- [12] Studer OA. A comparative clinical study of solcoseryl eye-gel and cysteine eye-gel 2.4% in the treatment of foreign body injuries of the cornea. *Ophthalmic Res*, 1984, 16:179-186.
- [13] Krannig HM, Rohde GH, Straub W. Therapy of corneal erosions and dry eye with solcoseryl and vitasac eye drops. *Ophthalmologica*, 1989, 199:100-105.

(收稿日期:2007-12-13)

(本文编辑:韩锬)