· 临床论著 ·

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

曹水清¹ 颀瑞萍¹ 高英² 刘雪¹

摘要 目的 观察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疗效。**方法** 将 80 例(160 眼)患者按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 40 例,对照组给予玻璃酸钠滴眼液治疗;治疗组在对照组的基础上加用杞菊地黄丸联合直流电离子导入香丹注射液治疗,共治疗 30 天,观察两组患者泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌量(SIT)、角膜荧光素染色(FL)及眼表疾病指数(OSDI)量表评分、主观症状评分和整体症状评分的变化。**结果** 两组主观症状和整体症状评分较治疗前均有改善($P < 0.01$);且治疗组较对照组改善更为明显($P < 0.05$),OSDI 评分治疗组降低明显低于对照组($P < 0.01$)。治疗组较对照组 BUT、SIT 明显延长($P < 0.05$)。**结论** 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可有效延长 BUT,促进泪液分泌,促进角膜上皮修复及减轻主观症状。

关键词 围绝经期干眼;杞菊地黄丸;香丹注射液;直流电离子导入;临床观察

Qiju Dihuang Pill Combined Direct Current Iontophoresis of Xiangdan Injection for Perimenopausal Dry Eye Patients CAO Shui-ting¹, XIE Rui-ping¹, GAO Ying², and LIU Xue¹ 1 Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou (730000); 2 Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou (730000)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of Qiju Dihuang Pill (QJDHP) combined direct current iontophoresis of Xiangdan Injection (XDI) on perimenopausal dry eye patients. **Methods** Totally 80 patients (160 eyes) were assigned to the treatment group and the control group by random number table, 40 cases in each group. Patients in the control group were treated with Hyaluronic Acid Sodium Eye Drops, while those in the treatment group additionally took QJDHP and received direct current iontophoresis of XDI. The treatment course was 30 days. Breakup time of tear film (BUT), Schirmer I test (SIT), fluorescent (FL), ocular surface disease index (OSDI) scale score, Subjective symptoms scores, and overall symptoms scores were assessed before and after treatment in the two groups. **Results** The subjective symptoms and overall symptoms scores were improved in both groups, as compared with those before treatment ($P < 0.01$), and the improvement was more obvious in the treatment group ($P < 0.05$). The OSDI score in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). Compared with the control group, BUT and SIT were significantly prolonged in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** QJDHP combined direct current iontophoresis of XDI effectively prolonged BUT, promoted tear secretion, promoted corneal epithelial repair, and alleviated subjective symptoms of perimenopausal dry eye patients.

KEYWORDS perimenopausal dry eye; Qiju Dihuang Pill; Xiangdan Injection; direct current iontophoresis; clinical observation

基金项目: 甘肃中医药大学附属医院科研及技术创新基金项目(No. gzfy-2016-6)

作者单位: 1. 甘肃中医药大学附属医院眼科(兰州 730000); 2. 甘肃中医药大学临床医学院(兰州 730000)

通讯作者: 颀瑞萍, Tel: 0931-8636096, E-mail: 13919914952@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190807.280

干眼是各种原因引起的泪液质和量异常或动力学异常导致的泪膜稳定性下降,并伴有眼部不适,导致眼表组织病变为特征的多种疾病的总称^[1]。围绝经期综合征(perimenopausal syndrome, PMS)是妇女在绝经前由于雌激素水平波动导致的以植物神经系统功能紊乱为主,同时有神经心理症状的一组症候群。在 PMS 发病过程中干眼是围绝经期众多表现中的一个重要症状,国内报道显示,围绝经期女性干眼发病率接近 38.5%^[2],而且发病率逐年上升,严重影响患者的生活质量。本科应用杞菊地黄丸联合直流电离子导入治疗围绝经期女性干眼,取得了较好的效果,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 干眼诊断标准 参照《干眼临床诊疗专家共识(2013)》^[1]的标准:(1)有干涩感、异物感、视疲劳、烧灼感、不适感、视力波动等主观症状之一;(2)泪膜破裂时间(breakup time of tear film, BUT) < 5 s,或 Schirmer I 试验(Schirmer I test, SIT) < 5 mm/5 min,(3)BUT 为 5~10 s,或 SIT 5~10 mm/5min,同时有角结膜荧光染色(fluorescent, FL)阳性。有主观症状 1 项,并有(2)或(3)即可诊断。

1.2 围绝经期诊断标准 参照《临床诊疗指南·妇产科学分册》^[3]拟定:(1)年龄 45~55 岁;(2)发作性潮热、出汗、心情急躁、情绪多变、胸闷、心悸、头痛、耳鸣、眩晕、失眠健忘、紧张、腰腿酸软等症状;(3)促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH) > 40 U/L 或(和)雌二醇(E₂) < 10 pg/mL。

1.3 中医辨证分型标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[4]肝肾阴虚证辨证标准。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合干眼诊断标准、围绝经期诊断标准及中医辨证为肝肾阴虚证者;(2)年龄 45~55 岁;(3)未使用其他药物治疗干眼,或者停药 2 周;(4)自愿参加本试验并填写知情同意书。排除标准:(1)患有睑缘炎、睑板腺功能障碍等蒸发过强型干眼患者;(2)有其他影响泪液分泌的全身性疾病者;(3)3 个月内眼部有外伤和手术史者;(4)合并心、肝、肾和血液系统等方面的原发性疾病;(5)既往接受过激素类药物治疗者;(6)正在参加其他眼科临床试验者。

3 一般资料 80 例均为 2017 年 3 月—2018 年 3 月就诊于甘肃中医药大学附属医院眼科门诊患

者,均为双眼患病,符合纳入标准,按随机数字表分为治疗组 and 对照组各 40 例,治疗组年龄 45~55 岁,平均(49.98 ± 2.83)岁,病程 1~20 个月,平均(8.1 ± 4.56)个月;对照组年龄 45~55 岁,平均(50.02 ± 2.86)岁,病程 1~18 个月,平均(7.75 ± 4.42)个月;两组一般资料比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。本研究经甘肃中医药大学附属医院伦理委员会批准(No.gzfy-2016-22)。

4 治疗方法 两组均以 0.1% 玻璃酸钠滴眼液滴双眼(参天制药株式会社生产,进口药品注册证号:H20130583,生产批号:1HT4059,成分:玻璃酸钠),每次 1 滴,每日 4 次;治疗组同时加用杞菊地黄丸[兰州佛慈制药股份有限公司,生产批号:1701221,组成:熟地黄、山茱萸(制)、山药、茯苓、牡丹皮、泽泻、枸杞子、菊花]内服,每次 8 丸,每日 3 次,联合直流电离子导入(西安华亚电子有限公司生产的 DY 多功能眼病治疗仪)治疗,10 日为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。药物选用香丹注射液(组成为丹参、降香。辅料为:聚山梨酯 80、氢氧化钠、注射用水,四川升和药业股份有限公司,生产批号:1612201),每只眼 4 mL,采用眼-手导入法。首先将药液滴眼,嘱患者闭眼,将浸有香丹注射液的纱布(大小为 4 cm × 5 cm 的四层)平铺于眼脸上,然后戴上直流电眼罩,另一极导电橡胶上垫浸有生理盐水的纱布紧贴手前臂的内侧,按药物离子的特性调好导入极性,接通仪器电源,根据患者个人感受调至电流 0.2~0.4 mA,每次 15 min,每日 1 次,10 次为 1 个疗程,观察 3 个疗程。

5 观察指标和检测方法

5.1 症状评分 采用问卷调查方式,进行治疗前后整体症状评分和眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)评分,其中以干涩感、异物感及视疲劳为主观症状。整体症状评分参照参考文献[5],整体症状评分为干涩感、异物感、视疲劳、畏光、烧灼感、眼胀感、眼痛感、眼红症状的得分总和。OSDI 评分参照参考文献[6],评分总分值越高表明症状越严重。

5.2 SIT、BUT、FL 评分 SIT 检测:将试纸条一端折成 5 mm 的襻,然后将其折放于下眼睑中外 1/3 穹窿部,轻闭双眼 5 min 后取出,测量泪液浸湿试纸条的长度, < 10 mm/5 min 为异常;BUT 检测:在患者结膜囊内点 1 滴荧光素钠,眨眼数次后注视前方,用裂隙灯钴蓝光观察最后一次瞬目后睁眼到角膜表面出现第一个黑斑的时间, < 10 s 为泪膜破裂时间缩短;FL 检测:把角膜分为 4 个象限,观察每个象限,无染色

计 0 分,轻度计 1 分,中度计 2 分,重度计 3 分,4 个象限总分 0~12 分。

5.3 不良反应 记录试验前后血、尿、便常规,肝、肾功能和心电图。

6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后对照采用配对 t 检验,两组间疗效比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后主观症状评分比较(表 1) 治疗后两组患者眼干涩感、异物感、视疲劳较治疗前均有改善,差异均有统计学意义($t_{\text{对照}}$ 分别为 12.65、18.812、18.225; $t_{\text{治疗}}$ 分别为 22.43、20.858、17.455, $P < 0.01$),与对照组比较,治疗组治疗后症状改善更为明显($t_{\text{干涩}} = 4.095, t_{\text{异物}} = 2.886, t_{\text{疲劳}} = 2.276; P < 0.01, P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后主观症状评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	干涩感	异物感	视疲劳
对照	40	治疗前	6.33 ± 1.97	5.50 ± 1.88	4.83 ± 2.17
		治疗后	4.18 ± 2.01*	3.75 ± 1.86*	3.10 ± 1.95*
治疗	40	治疗前	6.05 ± 2.01	5.23 ± 1.93	4.60 ± 2.39
		治疗后	2.55 ± 1.50* ^{△△}	2.65 ± 1.53* ^{△△}	2.10 ± 1.99* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$;下表同

2 两组治疗前后整体症状及 OSDI 评分比较(表 2) 两组整体症状及 OSDI 评分较治疗前均明显下降($t_{\text{对照}}$ 分别为 12.745、15.099, $t_{\text{治疗}}$ 分别为 11.548、15.787, $P < 0.01$),与对照组比较,治疗组治疗后整体症状评分和 OSDI 评分降低更为明显($t_{\text{整体}} = 2.128, t_{\text{OSDI}} = 3.613; P < 0.05, P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后整体症状及 OSDI 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	整体症状评分	OSDI 评分
对照	40	治疗前	31.23 ± 17.15	40.68 ± 9.85
		治疗后	22.83 ± 13.79*	25.63 ± 7.08*
治疗	40	治疗前	30.53 ± 17.51	38.50 ± 10.92
		治疗后	16.93 ± 10.84* [△]	19.88 ± 5.94* ^{△△}

3 两组治疗前后 BUT、SIT 及 FL 比较(表 3) 两组治疗后 BUT、SIT、FL 均得到明显改善($t_{\text{对照}}$ 分别为 -35.755、-26.795、13.058; $t_{\text{治疗}}$ 分别为 -32.145、-32.063、14.512; $P < 0.01$)。与对照组比较,治疗组治疗后 BUT 和 SIT 显著延长($t_{\text{BUT}} = -2.08, t_{\text{SIT}} = -3.875; P < 0.01, P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 BUT、SIT 及 FL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BUT(s)	SIT (mm/5 min)	FL (分)
对照	40	治疗前	2.90 ± 1.19	3.55 ± 1.48	4.33 ± 2.27
		治疗后	7.85 ± 1.56*	8.05 ± 1.66*	2.03 ± 1.83*
治疗	40	治疗前	2.73 ± 1.06	3.43 ± 1.34	4.18 ± 1.87
		治疗后	8.88 ± 1.70* [△]	9.30 ± 1.18* ^{△△}	1.83 ± 1.55*

4 不良反应 两组患者治疗过程中及随访后无明显不良反应出现,血、尿、便常规,肝、肾功能、心电图未出现明显异常。

讨 论

眼睛是性激素作用的靶器官^[7],女性进入更年期后,体内的性激素水平均呈下降趋势,导致泪膜的结构和功能异常,产生干眼症^[8]。目前调整眼表局部状态和性激素替代疗法是西医治疗围绝经期干眼的主要治疗方法,但效果并不理想^[9-11],激素替代疗法容易出现恶性肿瘤的发生风险^[12,13]。近年来,中医药对围绝经期干眼症的治疗显示出独特优势,可以从多个方面改善患者临床症状。围绝经期女性肾阴虚不足以涵养肝木,而肝开窍于目;肝肾同源,肝肾阴虚,内生虚热上扰,眼目津液亏损,养目之源亏乏,目窍失养,故出现目珠干涩、视物模糊、畏光刺痛等症状,治疗上应以补肝益肾明目为主。唐蕊蕊等^[14]报道,滋阴补肾方对 PMS 患者症状改善有显著作用,且临床疗效确切,是目前治疗干眼病的常用中成药,具有滋补肝肾、润目生津、清热明目等功效^[15],方中熟地黄、山药、山萸肉滋阴补血、补益肝肾、益精填髓;牡丹皮泻肝肾虚火;泽泻清泻肾火,可抑熟地黄之腻,茯苓利水化饮以润目,枸杞子补肾益精,养肝明目;菊花清热退翳;现代药理研究亦证实熟地黄、山药、山萸肉、茯苓、泽泻、牡丹皮能调节快速老化模型小鼠机体下丘脑-腺垂体-性腺轴的功能^[16],从而促进激素的分泌,改善机体内环境。另外,大量的临床报道证实杞菊地黄丸对干眼患者可改善视觉功能,提高泪膜稳定性,减轻中西医临床症状^[17-21],一项 Meta 分析表明杞菊地黄丸联合西药有助于提高干眼症患者的总体疗效和安全性^[22]。

香丹注射液眼部直流电离子导入能将药物离子导入体内并保持其完整的药理性质,在病变局部形成离子堆,逐渐渗透到血液循环和淋巴,在局部保持较高的药物浓度,并能逐渐释放,且能以热源模拟中医特色治疗的温灸热敷功能^[23]。还能加速眼周皮肤血管循环,扩张眼周血管,增加腺体分泌,同时直流电还有刺激按摩眼周穴位作用。

利益冲突: 本文章无相关利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013 年)[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75.
- [2] 林浩添, 林丹, 郑永欣, 等. 围绝经期女性的眼表改变与干眼症的个体化诊断[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2008, (1): 77-81, 86.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南: 妇产科学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 124.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 388.
- [5] 姚玉峰. 干眼的临床特征分析[C]. 干眼的诊断与治疗进展研讨会, 2004.
- [6] 林晨, 杨敏敏, 郑虔. 眼表疾病指数量表中文版的研制和性能评价[J]. 眼科新进展, 2013, 33(1): 38-40.
- [7] Wickham LA, Gao J, Toda I, et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2000, 78: 146-153.
- [8] Beral V, Bull D, Green J, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the million women study[J]. Lancet, 2007, 369(9574): 1703-1710.
- [9] 刘俊伶, 于靖. 绝经后期干眼的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2015, (8): 1350-1352.
- [10] Truong S, Cole N, Stapleton F, et al. Sex hormones and the dry eye[J]. Clin Exp Optom, 2014, 97(4): 324-336.
- [11] Feng Y, Feng G, Peng S, et al. The effects of hormone replacement therapy on dry eye syndromes evaluated by Schirmer text depend on patient age[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2016, 39(2): 124-127.
- [12] Walf AA, Frye CA. Effects of two estradiol regimens on anxiety and depressive behaviors and trophic effects in peripheral tissues in a rodent model[J]. Gender Med, 2009, 6(1): 300-311.
- [13] 周米露, 钟森全, 赵佐芳, 等. 干眼诊断和治疗的研究进展[J]. 川北医学院学报, 2014, 29(6): 631-634.
- [14] 唐蕊蕊, 吴昆仑, 都乐亦, 等. 滋阴补肾方对围绝经期综合征患者雌激素及雌激素受体的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(2): 27-30.
- [15] 李艳芳, 朱玲, 王淑平, 等. 杞菊地黄丸对肝肾阴虚证孕妇血清 IFN- γ 及 IL-4 水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 442-445.
- [16] 马渊, 周文霞, 程军平, 等. 六味地黄汤对快速老化模型小鼠下丘脑-垂体-卵巢轴的调节作用及机理研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(4): 325-330.
- [17] 陈卫芳, 苏建波, 马艳梅, 等. 杞菊地黄丸辅助玻璃酸钠对干眼症患者视觉功能和泪膜稳定性的影响[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(3): 505-507.
- [18] 王琳倩. 杞菊地黄丸联合普拉洛芬滴眼液治疗围绝经期干眼的临床效果[J]. 甘肃医药, 2017, 36(2): 140-141.
- [19] 金赣英, 吕刚. 杞菊地黄丸内服联合聚乙二醇外用对睑板腺功能障碍性干眼症的疗效[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(6): 139-141.
- [20] 马宏杰, 李月灵, 曹双胜. 杞菊地黄丸治疗不同角膜屈光术后干眼的临床研究[J]. 中国中医眼科杂志, 2017, 27(3): 150-153.
- [21] 高瑞. 杞菊地黄丸治疗肝肾阴虚型干眼的临床研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2015: 1-31.
- [22] 刘枚芳, 练鹏颖, 李佩珊, 等. 杞菊地黄丸联合西药治疗干眼症疗效与安全性 Meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(02): 108-111.
- [23] 李冰. 自拟活血散结汤直流电离子导入治疗玻璃体出血的临床观察[D]. 长春: 长春中医药大学, 2008.

(收稿: 2019-01-09 在线: 2019-09-19)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶