

[临 床]

清润养目口服液联合人工泪液对肝肾阴虚证干眼性视疲劳患者的临床疗效

马宏杰¹, 郑燕林^{2*}, 庾红霞³, 周尚坤⁴, 智亚伟¹, 李园媛¹
(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610072; 2. 成都中医药大学附属医院眼科, 四川 成都 610072; 3. 成都市温江区人民医院眼科, 四川 成都 611130; 4. 中国中医科学院眼科医院眼科, 北京 100040)

摘要: **目的** 探讨清润养目口服液联合人工泪液对肝肾阴虚证干眼性视疲劳患者的临床疗效。**方法** 将90例患者(180眼)随机均分为人工泪液组(0.1%玻璃酸钠滴眼液)、口服液组(清润养目口服液)、联合组(0.1%玻璃酸钠滴眼液与清润养目口服液), 疗程10 d。于治疗前及治疗后第11、21、30天观察主观症状积分、泪液分泌量(SIT)、泪膜破裂时间(BUT)、角膜荧光素染色(CFS)评分、明视持久度。**结果** 治疗后, 3组上述指标均有所改善, 第11天最明显($P<0.01$)。在不同时间点, 3组BUT、CFS评分及明视持久度与治疗前比较均有显著变化($P<0.05$), 口服液组、联合组主观症状积分、SIT亦然($P<0.05$); 联合组上述指标均显著优于其他2组($P<0.05$), 而人工泪液组、口服液组之间均无显著性差异($P>0.05$)。联合组总有效率显著高于其他2组($P<0.05$)。**结论** 清润养目口服液联合人工泪液可促进肝肾阴虚证干眼性视疲劳患者泪液分泌, 延长BUT, 缓解视疲劳症状。

关键词: 清润养目口服液; 人工泪液; 干眼性视疲劳; 肝肾阴虚证

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)05-1043-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.05.007

Clinical effects of Qingrun Yangmu Oral Liquid combined with artificial tears on dry eye visual fatigue patients due to Liver-Kidney Yin Deficiency Syndrome

MA Hong-jie¹, ZHENG Yan-lin^{2*}, TUO Hong-xia³, ZHOU Shang-kun⁴, ZHI Ya-wei¹, LI Yuan-yuan¹
(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 2. Department of Ophthalmology, Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 3. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Wenjiang District of Chengdu City, Chengdu 611130, China; 4. Department of Ophthalmology, Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the clinical effects of Qingrun Yangmu Oral Liquid combined with artificial tears on dry eye visual fatigue patients due to Liver-Kidney Yin Deficiency Syndrome. **METHODS** Ninety patients (180 eyes) randomly and equally were divided into artificial tears group (0.1% Sodium Hyaluronate Eye Drops), oral liquid group (Qingrun Yangmu Oral Liquid) and combination group (0.1% Sodium Hyaluronate Eye Drops and Qingrun Yangmu Oral Liquid) underwent a ten-day course of treatment, and they had their subjective symptom score, tear secretory volume (Schirmer I test, SIT), tear film break-up time (BUT), corneal fluorescein staining (CFS) score and visuognosis persistence observed prior to the treatment, and on the 11th, 21st, 30th days after the treatment. **RESULTS** All the aforementioned indices in the three groups were improved after the treatment, especially of the 11th day ($P<0.01$). Obvious changes of BUT, CFS score and visuognosis persistence at different time points, in the three groups were found as compared with those data prior to the treatment ($P<0.05$), so were the subjective symptom score and SIT in the oral liquid group and combination group ($P<0.05$).

收稿日期: 2018-01-15
基金项目: 四川省科技支撑计划项目(2015SZ0098)
作者简介: 马宏杰, 男, 博士生, 副主任医师, 研究方向为中医药防治眼病。Tel: 15188358530, E-mail: 1025653381@qq.com
*通信作者: 郑燕林, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药防治眼病。Tel: 13608178445, E-mail: zyl33219@163.com

The combination group displayed significantly better results than the other two groups ($P < 0.05$), which exhibited no obvious differences between the interventions of artificial tears and oral liquid ($P > 0.05$). A markedly higher total efficacy rate of combination group than the other two groups was achieved as well ($P < 0.05$). **CONCLUSION** For patients of dry eye visual fatigue due to Liver-Kidney Yin Deficiency Syndrome, Qingrun Yangmu Oral Liquid combined with artificial tears can relieve their symptoms in terms of tear secretory promotion and prolonged BUT.

KEY WORDS: Qingrun Yangmu Oral Liquid; artificial tears; dry eye visual fatigue; Liver-Kidney Yin Deficiency Syndrome

视疲劳又称眼疲劳，是一种以患者自觉眼部症状为基础，眼或全身器质因素与精神（心理）因素相互交织的综合征^[1-2]，其病因复杂，主要有屈光性因素（如屈光不正、屈光参差等）、肌源性因素（如眼外肌功能异常等）、调节和集合性因素（如眼调节功能障碍等）、视像不等性因素、干眼症因素、环境因素、心理和神经因素、全身性因素（如更年期综合症、干燥综合症等）^[2-4]。流行病学研究显示^[2-4]，64% ~ 90% 电脑使用者及 70% 干眼患者均有视疲劳症状。随着视频终端（如电脑、手机等）广泛应用，老龄化、生活方式改变，视疲劳患者日益增多，故对其有效防治已引起眼科医师的重视。

导师郑燕林教授基于视疲劳的发病病因，首次提出干眼性视疲劳这一概念，并结合临床用药经验，研制出由枸杞子、菊花、制黄精、北沙参 4 味药材组成的清润养目口服液，可滋肾益阴、清肝润

目，用于防治肝肾阴虚型干眼、缓解视疲劳。前期研究显示^[5]，清润养目口服液可减轻暴露性干眼模型家兔的结膜炎症反应，目前作为四川省中医院院内制剂在临床已应用数年，取得了较好疗效。本研究主要观察清润养目口服液治疗干眼性视疲劳的疗效。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2017 年 4 月至 2017 年 10 月在成都中医药大学附属医院眼科、成都市温江区人民医院眼科、中国中医科学院眼科医院眼科门诊就诊的干眼性视疲劳患者，共 90 例（180 眼），采用多中心、分层随机研究，确认患者符合受试标准并取得其知情同意后，电话申请及随访，随机分为 3 组，即人工泪液组、口服液组和联合组，每组 30 例（60 眼），研究过程中无脱落病例。3 组患者一般资料（性别、年龄、病程）比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性，见表 1。

表 1 一般资料比较（ $n = 30$ ）

Tab. 1 Comparison of general data ($n = 30$)

组别	性别/例		年龄/岁			病程/周		
	男	女	最小	最大	$\bar{x} \pm s$	最短	最长	$\bar{x} \pm s$
人工泪液组	16	14	19	67	41.44 ± 14.20	2	19	11.89 ± 5.75
口服液组	13	17	21	65	44.22 ± 13.65	1	15	9.22 ± 4.58
联合组	11	19	24	72	43.67 ± 13.13	2	17	10.34 ± 5.16

1.2 诊断标准

1.2.1 干眼性视疲劳 根据《视疲劳诊疗专家共识》^[3]、《干眼临床诊疗专家共识》^[6]制定。（1）眼有不耐久视、视物模糊、视力波动、干涩感、疲劳感、异物感、灼烧感、痒感、胀痛等主观症状之一；（2）泪膜破裂时间（BUT） $< 5\text{ s}$ ，泪液分泌试验（SIT） $< 5\text{ mm}/5\text{ min}$ ；（3） $5\text{ s} < \text{BUT} \leq 10\text{ s}$ 、 $5\text{ mm}/5\text{ min} < \text{SIT} \leq 10\text{ mm}/5\text{ min}$ ，角膜荧光素染色（CFS）检查阳性；（4）明视持久度检测阳性。（1）+（2）+（4）或（1）+（3）+（4）两项符合一项者，即可诊断为干眼性视疲劳。

1.2.2 肝肾阴虚证 参照国家中医药管理局颁发的《中医病症诊断疗效标准》^[7]、国家标准《中医临床诊疗术语·证候部分》^[8]及《中药新药临床研究指导原则试行》^[9]制定。主症：眼不耐久视，久视易疲劳或视物模糊、眼干涩、异物感等；次症：眼酸、胀痛、畏光、痒感、眼眶或眉棱骨疼痛、眼红等不适；兼症：口干、咽干、鼻干、少津、眩晕耳鸣、五心烦热、低热颧红、胁痛、腰膝酸软、舌红少苔、脉细数等症。符合主症、伴有 2 ~ 3 项次症之一、兼症数项者，即可诊断为肝肾阴虚证。

1.2.3 病例纳入、排除及剔除标准

1.2.3.1 纳入标准 符合诊断标准者；未使用其他药物治疗或已停药2周以上者；伴有其他疾病尚不需特殊处理者；签署知情同意书、自愿受试者。

1.2.3.2 排除标准 由沙眼、天疱疮、眼外伤等致疤痕引起的重度干眼性视疲劳患者；合并结膜、角膜和虹膜急性病变者；近期佩戴隐形眼镜或行眼科手术者；泪孔已封闭者或神经反射弧损害造成无法完整开闭眼者；干燥综合症等免疫性疾病致干眼性视疲劳患者；妊娠或哺乳期妇女、精神病患者；合并有严重心、脑血管、肝、肾及造血系统等严重原发性疾病患者。

1.2.3.3 剔除标准 不符合纳入标准而被误纳入者；入组后未使用研究药物者；出现过敏反应或严重不良事件，根据医生判断应停止临床试验者；研究过程中病情恶化，根据医生判断应停止临床试验者；受试者依从性差、自动中途换药或加用非规定范围内联合用药，尤其合用对研究影响较大的其他治疗，影响有效性和安全性判断者；研究过程中不愿继续进行试验，并向研究员申请退出者。以上各项具备任意一项时，即可剔除。

1.3 治疗方法

1.3.1 治疗前宣教 要求患者矫正屈光不正，学

习、工作环境照明要适当，少用视频终端设备，培养频繁眨眼习惯，坚持做眼保健操，不熬夜，热毛巾热敷眼周，保证营养清淡饮食。

1.3.2 分组

1.3.2.1 人工泪液组 仅给予人工泪液，即玻璃酸钠滴眼液（爱丽，日本参天制药株式会社能登工厂，进口药品注册证号H2013058）。

1.3.2.2 口服液组 仅给予清润养目口服液（四川省中医院院内制剂，批准文号川药制字Z20130005），每次10 mL，3次/d，疗程10 d。

1.3.2.3 联合组 同时给予玻璃酸钠滴眼液（每次1~2滴，4次/d，疗程10 d）和清润养目口服液（每次10 mL，3次/d，疗程10 d）。

1.3.3 观察方法 由于治疗时间为10 d，故选择于治疗前及治疗后第11天（从治疗第1天开始算）、21天、31天时观察并记录患者主观症状评分、CFS评分、BUT值、SIT值及明视持久度。

1.4 疗效观察

1.4.1 观察指标及评分标准

1.4.1.1 主观症状 无症状者计为0分，轻（偶然）、中（经常）、重（持续）程度者分别计为1、2、3分^[10-11]，具体见表2。

表2 主观症状评分标准

Tab. 2 Scoring standards for subjective symptoms

评分/分	视物模糊、不易久视	眼干涩、异物感	灼热感、痒感	眼胀、疼痛	畏光	眼红
0	无	无	无	无	无	无
1	偶有	偶有	偶有	偶有	偶有	偶有
2	时有模糊，休息后缓解	时有干涩或异物感	时有灼热感或痒感	时有眼胀或疼痛，休息后缓解	时有畏光	白睛微红
3	经常模糊，休息后改善	经常干涩或异物感	经常灼热感或痒感	经常眼胀或疼痛	经常畏光	白睛红赤

1.4.1.2 BUT^[12] 用荧光素钠检测试纸检查，氯霉素滴眼液浸润试纸后涂于下睑结膜处，眨眼数次后荧光素色弥散分布均匀，嘱咐患者睁眼后在裂隙灯显微镜的钴蓝色弥散光下观察，记录最后1次瞬目后睁眼至泪膜出现第1个干斑的时间，共3次，取平均值。

1.4.1.3 SIT^[12] 不滴入表面麻醉剂，用泪液检查滤纸条检查，滤纸条一端反折5 mm后轻轻置于被检者下睑缘中外1/3交界处的结膜囊内，应避免接触角膜，另一端自然下垂，患者检查过程中可自然眨眼或轻轻闭眼，5 min后取出滤纸条，从弯折处测量滤纸泪液浸湿的长度为mm，单位为mm/5 min。

1.4.1.4 CFS^[12] 采用角膜荧光素显示角膜病变

划分法，用市售荧光素钠检测试纸检查，0.9%氯化钠溶液浸润试纸后，涂于下睑结膜处，眨眼数次，使其弥散分布均匀，嘱咐患者睁眼，在裂隙灯显微镜的钴蓝色弥散光下观察，将角膜面积划分成5等份，每一个等份都分4级（0~3分），0分为无染色，1分为少许点染，2分为较多点染色，3分为块状染色，最后将各等分的分数相加，满分15分。

1.4.1.5 明视持久度^[11] 使用明视持久立体方块图，按照标准方法进行测定，在检查表上绘制“品”字形立体方块图，方块每边长1 cm。测定时，检查表与眼睛的距离应按照受试者视物习惯保持在适当距离不动，规定受试者看到“品”字图像时为明视，倒“品”字时为不明视，测定时间

为 3 min。检查时，让受试者手持能断续计时的秒表，检查者发出开始的口令后，受试者立即注视方块中的图案，同时开动手中的秒表计时。在注视过程中，看到倒“品”字时立即按下秒表的暂停开关，看到又呈“品”字时再开动秒表，反复进行，测定到规定时间 3 min 结束时，受试者听到检查者的口令后立即停止秒表，这段时间内秒表走过的读数就是受试者看成“品”字图像的总时间，即明视时间，其与注视总时间的比例为明视持久度，公式为明视持久度 =（明视时间/注视总时间）× 100%，测定 3 次，取平均值，平均明视持久度提高 ≥ 10% 为有效。

1.4.2 疗效评定标准^[11,13-14] 显效为主观症状全部消失，评分值为 0，SIT ≥ 10 mm，BUT ≥ 10 s，CFS 阴性，明视持久度提高值 ≥ 10%。有效为主观症状减轻，评分值降低，BUT 比治疗前延长 2 s 以上，5 mm ≤ SIT < 10 mm，或滤纸湿长比治疗前增加 1 mm 以上，CFS 评分值降低，明视持久度提高值 ≥ 10%。无效为主观症状无改善，评分值基本不变，BUT 不变或较治疗前缩短，SIT < 5 mm，CFS 评

分值基本不变或变大，明视持久度提高值 < 10%。

1.4.3 不良反应 在治疗过程中，密切观察并记录玻璃酸钠滴眼液和清润养目口服液的不良反应。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析，计数资料采用 χ^2 检验，计量资料采用平均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验，组内治疗前、后比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主观症状积分比较 治疗前，3 组组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后，3 组均低于治疗前，第 11 天比第 21、31 天更明显 ($P < 0.01$)；治疗后第 11、21 天与治疗前比较均有显著性差异 ($P < 0.05$)，第 31 天与治疗前比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。口服液组、联合组与治疗前比较均有显著性差异 ($P < 0.05$)，联合组与人工泪液组、口服液组比较均有显著性差异 ($P < 0.05$)，口服液组与人工泪液组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组主观症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of subjective symptom scores among the three groups (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 11 天	治疗后第 21 天	治疗后第 31 天
人工泪液组	19.78 ± 3.11	17.13 ± 1.72 **	18.21 ± 2.37 *	18.73 ± 1.83
口服液组	20.11 ± 2.71	17.68 ± 1.41 **	18.45 ± 2.12 *	18.51 ± 1.97 *
联合组	19.55 ± 2.92	15.78 ± 1.39 **△△##	16.11 ± 1.54 **△△##	16.56 ± 1.59 **△△##

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与人工泪液组比较,△ $P < 0.01$;与口服液组比较,## $P < 0.01$

2.2 SIT 比较 治疗前，3 组组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后，3 组均高于治疗前，第 11 天比第 21、31 天更明显 ($P < 0.01$)；治疗后第 11 天与治疗前比较有显著性差异 ($P < 0.05$)，第 21、31 天与治疗前比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 4 3 组 SIT 值比较 (mm/5 min, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of SIT values among the three groups (mm/5 min, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 11 天	治疗后第 21 天	治疗后第 31 天
人工泪液组	6.22 ± 1.56	7.87 ± 1.60 **	6.95 ± 1.32	6.56 ± 1.24
口服液组	6.05 ± 1.22	8.13 ± 1.41 **	7.27 ± 1.22 **	7.06 ± 1.19 **
联合组	6.11 ± 1.05	9.50 ± 1.33 **△△##	8.45 ± 0.97 **△△##	8.29 ± 1.27 **△△##

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与人工泪液组比较,△ $P < 0.01$;与口服液组比较,## $P < 0.01$

2.3 BUT 比较 治疗前，3 组组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后，3 组均高于治疗前，第 11 天比第 21、31 天更明显 ($P < 0.01$)；治疗后与治疗前比较均有显著性差异 ($P < 0.05$)。联合组与人工泪液组、口服液组比较均有显著性差异 ($P < 0.05$)，口服液与人工泪液组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 5。

口服液组、联合组与治疗前比较均有显著性差异 ($P < 0.05$)，联合组与人工泪液组、口服液组比较均有显著性差异 ($P < 0.05$)，口服液组与人工泪液组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 CFS 评分比较 治疗前，3 组组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后，3 组均显著低于治疗前 ($P < 0.01$)，第 11 天比第 21、31 天更明显 ($P < 0.01$)。人工泪液组略低于口服液组但高于联合组，联合组与人工泪液组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)，联合组与口服液组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 3 组 BUT 值比较 (s, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of BUT values among the three groups (s, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 11 天	治疗后第 21 天	治疗后第 31 天
人工泪液组	4.66 ± 1.32	6.57 ± 0.83 **	5.88 ± 1.17 **	5.33 ± 1.00 *
口服液组	4.21 ± 1.54	6.89 ± 0.78 **	6.25 ± 1.40 **	6.00 ± 1.12 **△
联合组	4.54 ± 1.24	9.18 ± 2.49 **△△##	8.40 ± 1.56 **△△##	8.11 ± 2.26 **△△##

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与人工泪液组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与口服液组比较,## $P < 0.01$

表 6 3 组 CFS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of CFS scores among the three groups (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 11 天	治疗后第 21 天	治疗后第 31 天
人工泪液组	4.67 ± 2.00	1.89 ± 1.27 **	2.11 ± 0.78 **	2.44 ± 1.13 **
口服液组	4.67 ± 1.41	2.22 ± 1.30 **	2.56 ± 1.01 **	2.89 ± 1.05 **
联合组	4.56 ± 1.51	1.44 ± 1.13 **#	1.78 ± 0.97 **##	2.00 ± 0.71 **##

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与口服液组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$

2.5 明视持久度比较 治疗前,3 组组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后,3 组均显著高于治疗前 ($P < 0.01$),第 11 天比第 21、31 天更明显。联合组显著高于人工泪液组、口服液组 ($P < 0.05$),人工泪液组与口服液组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 7。

表 7 3 组明视持久度比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

Tab. 7 Comparison of visuognosis persistence among the three groups (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 11 天	治疗后第 21 天	治疗后第 31 天
人工泪液组	53.41 ± 5.06	66.58 ± 5.73 **	63.89 ± 7.04 **	62.73 ± 7.14 **
口服液组	52.70 ± 6.64	63.29 ± 6.09 **	62.26 ± 5.62 **	62.83 ± 6.93 **
联合组	57.43 ± 12.11	76.59 ± 11.86 **△△##	74.36 ± 12.68 **△△##	72.09 ± 11.21 **△△##

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与人工泪液组比较,△△ $P < 0.01$;与口服液组比较,## $P < 0.01$

2.6 疗效比较 联合组总有效率显著高于人工泪液组和口服液组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 8。

表 8 3 组总有效率比较 [例 (%)]

Tab. 8 Comparison of total efficacy rates among the three groups [case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率/%
人工泪液组	4(13.3)	17(56.7)	9(30.0)	70.0
口服液组	3(10.0)	19(63.3)	8(26.7)	73.3
联合组	14(46.7)	12(40.0)	4(13.3)	86.7△#

注:与人工泪液组比较,△ $P < 0.05$;与口服液组比较,# $P < 0.05$

2.7 不良反应 在治疗过程中,3 组均未发现过敏、胃肠道症状等不良反应。

3 讨论

中医根据干眼性视疲劳的临床表现,将其归于“肝劳”“目珠干涩”等范畴,并认为与肝、肾及精血有关,有“目为肝窍”“肝受血而能视”“五脏六腑之精气皆上注于目而为之精”“劳瞻竭视,暗耗精血”等阐述^[15],其病机主要以肝肾阴虚、脾胃虚弱、气滞血瘀为基础,而过用目力、劳心伤神是其发病诱因。鉴于干眼症是视疲劳发生的重要因素,而阴精亏虚是干眼症发病的基础^[16],故干眼性视疲劳的病因病机大多为劳瞻竭视,过用目力,暗耗精血,阴精亏虚,兼以目居上位外露为阳窍,风邪易袭,邪滞目络,气血涩滞不能透达,目失荣养。

现代医学认为,视疲劳的产生有以下几种学说^[17], (1) 自由基学说,眼球长时间注视,眼外肌和睫状肌代谢增加,造成代谢废物(包括氧自由基)产生积累增加,从而造成肌细胞结构损伤和功能下降,并且自由基可导致并加剧多种视网膜疾病^[18]; (2) 视细胞营养物质损耗学说,视细胞消耗过度而所需营养物质供应不及时,造成黄斑及视网膜恢复时间延长,其营养物质主要包括叶黄素、维生素 A、维生素 B₁、维生素 B₂、多不饱和脂肪酸、微量矿物质元素(如硒)等^[19]; (3) 视网膜损伤学说,可见光在视网膜上聚焦,产生高氧压、高聚光,易发生脂质过氧化反应,从而其产物吞噬视网膜色素上皮细胞,导致其视网膜受损^[20]; (4) 视网膜细胞衰老学说,视网膜色素上皮细胞衰老,导致眼睛老化,进而引发与年龄相关性眼病,如黄斑色素光学密度降低等^[21]。 (5) 泪膜屈光学说,眼表的泪膜参与了屈光视觉,干眼症患者由于各种因素导致泪膜稳定性差,破裂时间缩短,角膜上皮损伤及其下方神经末梢暴露,角膜表面出现微小不规则凹凸,其光滑度及屈光受到影响,导

致形觉功能受损,故久视眼调节增加易产生视疲劳^[22]。

清润养目口服液由枸杞子、菊花、制黄精、北沙参组成,其中枸杞子富含枸杞多糖、甜菜碱、氨基酸、牛磺酸、胡萝卜素、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 C、钙、磷、铁等视细胞所必需的多种营养成分,其明目功效与主要活性成分枸杞多糖能显著上调大鼠神经细胞生存信号 β_2 晶状体蛋白表达、清除氧自由基、保护视网膜神经节细胞、降低氧化应激压力等作用有关^[23];枸杞多糖、类胡萝卜素、牛磺酸、维生素等可因营养视网膜细胞而改善平均视敏度、提高视力、改善眩光耐受度、改善眼干症状、缓解头晕等^[17];枸杞子对神经-内分泌-免疫有综合调控作用^[24],能促进泪液分泌,增加泪膜稳定性,改善干眼及缓解视疲劳症状。菊花^[25-26]主要含有黄酮、三萜、氨基酸、挥发油、微量元素、绿原酸等成分,具有抗氧化、清除氧自由基、抗菌、抗病毒、抗炎、降压、耐疲劳、抗衰老、肝保护、抗基因毒性、抗黑色素沉着、抗溃疡、抗过敏等作用,其中黄酮可通过直接消除自由基来发挥抗氧化活性,从而减轻自由基对视网膜细胞和组织的损伤,缓解视疲劳功能;黄精含有黄精多糖、甾体皂苷、萜醌、生物碱、强心苷、木质素、维生素、氨基酸等化合物,其主要活性成分黄精多糖^[27]具有抑菌、抗病毒、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗衰老、调节血糖血脂、免疫调节及抗氧化损伤等作用,可抗缺氧性神经细胞坏死和凋亡^[28-29],下调 Bax 表达、提高 Bcl-2/Bax 比值,上调缺氧神经细胞 Bcl-2 表达,故对于因炎症反应、细胞凋亡及神经调控异常导致的干眼症具有较好的治疗效果。北沙参根中含有香豆素、聚炔、木脂素、黄酮、酚酸、萜类等化学成分,还有芳香挥发油、甾醇、脂肪酸、多元醇等类型的化合物,其主要有效成分香豆素具有明显的抗氧化活性^[30],特征成分木脂素及异木脂素大多具有抗氧化、降血压、植物雌激素样等生物活性,可清除自由基,对治疗干眼及缓解视疲劳或眼部病变具有积极的效果^[17]。

目前,治疗干眼性视疲劳首要问题是解决干眼症。干眼症是一种多因素影响的慢性眼表泪膜疾病,其病因复杂,患病群体庞大,治疗手段已从单纯应用人工泪液扩大到免疫抑制剂、抗炎、手术等,虽然在短期内可缓解相关症状,但存在远期疗效差、副作用大、治疗成本高、患者依从性不理想等弊端。其中,眼局部滴用人工泪液仍是最常用的

治疗方法,本研究显著玻璃酸钠滴眼液^[14,31-32],其含有的玻璃酸钠与纤维连接蛋白结合后,能促进角膜上皮细胞的连接和伸展,具有优异的保水性能,并可促进角膜创伤愈合,但滴眼液成分及泪液渗透压与天然泪液仍存在差距,营养及维持作用时间短,停用后效果明显下降,尤其不能稳定泪膜。中医在治疗干眼症方面积累了丰富的经验,如内治法养阴润燥、补益肝肾等,以及外治法热敷、熏蒸、雾化等,均具有良好的疗效和较低的不良反应,已成为近年来研究热点。

本研究采取多中心方法观察玻璃酸钠滴眼液、清润养目口服液以及两者联合治疗干眼性视疲劳的疗效,发现治疗后在主观症状积分、SIT、BUT、CFS 评分及明视持久度方面,3 组均治疗前有所改善,在第 11 天时最明显,其中联合组优于其他 2 组;口服液组、联合组均能促进泪液分泌,提高泪液分泌量,但人工泪液组无明显效果;3 组均能延长泪膜破裂时间,其中人工泪液可能有助于泪腺中泪液,尤其是脂质成分的分泌,从而有助于保持泪膜稳定,缓解相关症状;3 组均能降低 CFS 评分,有修复角膜上皮损伤的作用,其中联合组明显优于口服液组并略好于人工泪液组,而人工泪液组又略好于口服液组;3 组均能提高明视持久度,其中联合组明显优于其他 2 组,而人工泪液组与口服液组相当;联合组总有效率达 86.7%,明显高于其他 2 组,而口服液组与人工泪液组相当。由此可知,清润养目口服液联合人工泪液(玻璃酸钠滴眼液)的疗效明显优于单纯应用口服液或滴眼液,更能促进患者泪液分泌,延长泪膜破裂时间,缓解眼干涩、不耐久视等症状,其机理可能是一方面清润养目口服液对神经-内分泌-免疫有综合调控作用,可促进泪液,尤其是脂质及黏蛋白分泌,延长泪膜破裂时间,缓解干眼症状;另一方面,口服液中含有丰富的多糖、黄酮、氨基酸、微量元素、维生素等,不仅具有清除自由基、抗氧化损伤、抗神经细胞缺氧坏死、抗衰老等生物活性,还可补充多种营养物质,从而具有积极治疗作用。

综上所述,对干眼性视疲劳的治疗既要重视眼局部,也要“治病求本”,充分发挥中医药优势,从整体出发辨证施治,并进一步通过中西医结合手段来更好、更方便地服务患者。

参考文献:

[1] 李凤鸣.眼科全书[M].第 1 版.北京:人民卫生出版

社, 1996: 2652-2655.

[2] 姚杨华, 缪晚虹. 视疲劳的相关研究概述[J]. 中国中医眼科杂志, 2016, 26(4): 273-276.

[3] 中华医学会眼科学分会眼视光学组. 视疲劳诊疗专家共识(2014年)[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2014, 16(7): 385-387.

[4] 董坤丽, 杨继君, 陈 露, 等. 视疲劳 500 例临床病因分析[J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(8): 1477-1478.

[5] 郑燕林, 姚 曼, 彭晓丽, 等. 清润养目口服液对干眼兔模型结膜炎性细胞表达的影响[J]. 中国中医眼科杂志, 2016, 26(1): 1-5.

[6] 中华医学会眼科学分会眼角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75.

[7] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准(2012版)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.

[8] 国家中医药管理局. 中医临床诊疗术语(证候部分)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016-2017: 90.

[9] 郑筱萸, 任德全. 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: 306-310.

[10] 杨雪艳, 何锦贤, 梁先军, 等. 杞菊地黄汤内服联合超声雾化治疗肝肾阴虚型干眼症临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(7): 216-218.

[11] 马 越, 王 丹, 张 超, 等. 花青素饮料缓解视疲劳作用的人体试验观察[J]. 中国食品学报, 2015, 15(8): 42-46.

[12] 赵堪兴, 杨培增. 眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 92-94.

[13] 吕菊玲, 吴菊芬, 王 兰, 等. 防风润燥方联合 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗 LASIK 术后干眼的疗效分析[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2439-2440.

[14] 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.

[15] 陈文东, 付 涛, 潘思佳, 等. 贞杞口服液抗视疲劳实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 911-913.

[16] 傅彦江, 黄 欣. 中医对干眼症的认识[J]. 中医杂志, 2011, 52(22): 1978-1979.

[17] 金 鑫, 臧茜茜, 葛亚中, 等. 缓解视疲劳功能食品及其功效成分研究进展[J]. 食品科学, 2015, 36(3): 258-264.

[18] Decanini A, Nordgaard C L, Feng X, *et al.* Changes in select redox proteins of the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration[J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143(4): 607-615.

[19] 刘春民, 王抗美, 邹 玲. 花青素对近视青少年视疲劳症状及视力的影响[J]. 中国实用眼科杂志, 2005, 23(6): 607-609.

[20] 解正高, 陈 放, 庄朝荣, 等. 银杏叶提取物增强大鼠视网膜光损伤模型抗氧化应激能力[J]. 眼科新进展, 2012, 32(1): 24-26.

[21] Kaamiranta K, Sinha D, Blasiak J, *et al.* Autophagy and heterophagy dysregulation leads to retinal pigment epithelium dysfunction and development of age-related macular degeneration [J]. *Autophagy*, 2013, 9(7): 973-984.

[22] 胡晓兵, 陈 瑜, 刘 垠. 七叶洋地黄双苷滴眼液联合羧甲基纤维素钠滴眼液治疗干眼症并发视疲劳[J], 医药导报, 2014, 33(5): 634-636.

[23] Chiu K, Zhou Y, Yeung S C, *et al.* Up-regulation of crystallins is involved in the neuroprotective effect of wolfberry on survival of retinal ganglion cells in rat ocular hypertension model[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(2): 311-320.

[24] 黄世敬. 枸杞子抗抑郁研究与应用[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(8): 1841-1843.

[25] 王婷婷, 王少康, 黄桂玲, 等. 菊花主要活性成分含量及其抗氧化活性测定[J]. 食品科学, 2013, 34(15): 95-99.

[26] 瞿 璐, 王 涛, 董勇喆, 等. 菊花化学成分与药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 98-104.

[27] 曹明菊, 郑晓燕, 陈丽华. 黄精多糖的研究进展[J]. 中国食品添加剂, 2008(4): 52-55.

[28] 李 明. 黄精多糖对运动疲劳大鼠抗氧化及神经递质的影响[J]. 食品科技, 2014, 39(9): 227-230.

[29] 文 珠, 肖移生, 唐 宁, 等. 黄精多糖对神经细胞的毒性及抗缺氧性坏死和凋亡作用研究[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(2): 29-31.

[30] 苏国辉, 米雪松. 中药材枸杞子药食同源的机理[J]. 生命科学, 2015, 27(8): 1070-1075.

[31] 王咏丽, 佟 欣, 张晓莉, 等. 玻璃酸钠联合 0.1% 氟米龙治疗干眼症的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(2): 258-260.

[32] 田 莉, 吴永红. 玻璃酸钠滴眼液联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液对干眼症患者症状改善情况的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(S2): 164-166.