

# 除风益损汤联合小牛血去蛋白提取物滴眼液对白内障超声乳化术后角膜水肿的多中心临床研究<sup>※</sup>

● 黄学思<sup>1,2\*</sup> 蒋鹏飞<sup>2,3</sup> 彭俊<sup>3</sup> 曾志成<sup>2,4</sup> 覃艮艳<sup>2,5</sup> 彭清华<sup>2▲</sup>

**摘要** 目的:观察除风益损汤联合小牛血去蛋白提取物滴眼液对白内障患者术后角膜水肿的疗效。方法:70例白内障超声乳化术后并发角膜水肿患者按随机数字表法分为2组,每组均35例,对照组以小牛血去蛋白提取物滴眼液治疗,治疗组在对照组的基础上加用除风益损汤。治疗1周后,观察2组患者角膜水肿情况、光学相干断层扫描(Optical coherence tomography, OCT)检测中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)情况。结果:两组患者治疗前后不同时间CCT差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),两组患者治疗后1天CCT相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组患者治疗后3天、1周CCT相比,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者治疗前后不同时间BCVA差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),两组患者治疗后1天BCVA相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组患者治疗后3天、1周BCVA相比,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组总有效率为97.14%,对照组总有效率为91.42%,两组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论:除风益损汤联合小牛血去蛋白提取物滴眼液可促进白内障术后角膜水肿的消退,提高视力,值得在临床推广应用。

**关键词** 除风益损汤;白内障;角膜水肿;小牛血去蛋白提取物滴眼液

白内障是发病率最高的致盲性眼病,多见于50岁以上老年人,本病初起仅自觉视物微模糊,或眼前有固定的点状、条状及圆盘状阴影,随着病程进展视

力逐渐下降,最终只见手动,甚至仅存光感<sup>[1-3]</sup>。白内障超声乳化联合人工晶体植入术是目前治疗白内障的主要手术方式,具有切口小、视力恢复快等优点,但其也存在一些并发症,如角膜水肿、干眼等<sup>[4]</sup>。白内障术后角膜水肿主要与年龄、晶体核硬度、眼部相关疾病有关(如糖尿病),术中损伤角膜内皮细胞是引起术后角膜水肿的主要原因。研究表明,白内障术后角膜水肿的发生率约为4%~7%<sup>[5]</sup>,严重的角膜水肿使角膜内皮细胞失代偿,可导致角膜基质层混浊,在水肿消退后仍可影响视力。除风益损汤与小牛血去蛋白提取物滴眼液对白内障术后角膜水肿均有较好疗效<sup>[6-7]</sup>,本研究以白内障术后并发角膜水肿患者为研究对象,通过观察除风益损汤联合小牛血去蛋白提取物滴眼液对白内障术后并发角膜水肿患者角膜水肿情况、角膜厚度、视力的影响,探讨其对白内障术后并发角膜

**※基金项目** 国家自然科学基金面上资助项目(No.30772824; No.81574031);中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(No.2017TP1018);长沙市科技计划项目(No.K1501014-31; No.kc1704005);中央财政支持地方高校建设项目(2018-2019年);国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目;湖南省中医五官科学重点学科建设项目;湖南省研究生科研创新项目(No.CX2018B497)

**\*作者简介** 黄学思,女,医学硕士。研究方向:中医眼科。

**▲通讯作者** 彭清华,男,二级教授。研究方向:中医药防治眼底病、青光眼、眼表疾病。E-mail:pqh410007@126.com。

**•作者单位** 1.湖南中医药大学高等专科学校第一附属医院(湖南株洲 412008);2.湖南中医药大学(湖南长沙 410208);3.湖南中医药大学第一附属医院(湖南长沙 410007);4.湖南省桂阳县第一人民医院(湖南郴州 424400);5.湖南省常德市第一医院(湖南常德 415000)

水肿的疗效。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准<sup>[8]</sup>** 老年性白内障行超声乳化联合人工晶体植入术后发生角膜水肿,按以下标准分级。0级:患者角膜透明度良好,无角膜水肿;1级:患者角膜薄雾状水肿,角膜内皮表面光滑,纹理清晰;2级:患者角膜浅灰色水肿,角膜内皮表面粗糙,纹理不清;3级患者角膜弥散性灰白色水肿,角膜内皮龟裂状,纹理模糊;4级:患者角膜乳白色水肿,眼内结构模糊。

**1.2 纳入标准** (1)因老年性白内障行超声乳化联合人工晶体植入术,术后符合角膜水肿的诊断标准;(2)年龄50~80岁;(3)无药食物过敏史;(4)未接受本研究以外的药物治疗;(5)签署知情同意书;(6)均自愿参加本研究。

**1.3 排除标准** (1)合并有严重心脏疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、血液病、免疫性疾病等;(2)合并有泪腺功能异常,如先天性无泪症、先天性无泪腺、泪道阻塞和急性慢性泪囊炎等;(3)合并有青光眼、眼外伤、角结膜化学伤等其它眼病者;(4)合并眼睑异常,如眼睑内外翻、眼睑闭合不全等;(5)合并眼前节急性慢性炎症者;(6)妊娠或哺乳期患者;(7)需长期服用其他药物者;(8)糖尿病血糖控制不佳者。

**1.4 一般资料** 选取2018年1月至2019年4月在湖南中医药高等专科学校第一附属医院眼科、湖南中医药大学第一附属医院眼科、湖南省桂阳县第一人民医院眼科和湖南省常德市第一中医院眼科病房行白内障超声乳化联合人工晶体植入术后并发角膜水肿的患者70例(70只眼),按随机数字表法分为治疗组和对照组各35例(35眼)。治疗组中男15例,女20例;年龄57~72岁,平均年龄(65.25±7.75)岁;病程4~25个月,平均(13.85±3.39)个月。对照组中男13例,女22例;年龄55~73岁,平均(64.98±8.82)岁;病程4~26个月,平均(14.01±5.19)个月。两组患者在性别、年龄、病程、术前视力等方面比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 2 方法

**2.1 治疗方法** 对照组患者以小牛血去蛋白提取物滴眼液滴患眼,每日6次,连用1周。治疗组在对照组的基础上予以除风益损汤(熟地黄20g,当归20g,白芍10g,川芎10g,藁本10g,前胡15g,防风10g,金银花15g,车前子20g等组成),口服,2次/d。连续1周。

## 2.2 观察指标检测方法

**2.2.1 角膜厚度检测** 光学相干断层扫描(Optical coherence tomography, OCT)检测中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)。连续测量3次取平均值。于治疗前及治疗1天、3天、1周各检测1次。

**2.2.2 最佳矫正视力** 采用国际标准视力表检测两组患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),采用Log MAR视力表示,Log MAR=lg(1/小数视力)。于治疗前及治疗1天、3天、1周各检测1次。

**2.3 疗效判定标准** 参照《常见疾病诊断依据与疗效判定结果》<sup>[9]</sup>评估疗效。显效:患者自觉视物较前清楚,畏光、流泪、眼胀痛等症状消失或基本消失,裂隙灯下检查未见明显角膜水肿;有效:患者自觉视物较前略清楚,畏光、流泪、眼胀痛等症状较前明显减轻,裂隙灯下检查:角膜水肿较前明显消退;无效:患者自觉症状无好转甚至加重,裂隙灯下检查:角膜水肿无明显消退或加重或形成角膜白斑。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

**2.4 统计学方法** 采用SPSS21.0统计软件进行数据处理。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,方差齐采用 $t$ 检验,如方差不齐用 $t'$ 检验或者秩和检验;计数资料用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 两组患者治疗前后不同时间 CCT 比较** 两组患者治疗前后不同时间 CCT 差异有统计学意义( $P<0.001$ ),治疗组治疗后1天、3天、1周相比治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组治疗后1天、3天、1周的CCT两两比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );对照组治疗后1天、3天、1周相比治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),对照组治疗后1天、3天、1周的CCT两两比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后1天两组患者CCT相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后3天、1周两组患者CCT相比,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

**3.2 两组患者治疗前后不同时间 BCVA 比较** 两组患者治疗前后不同时间 BCVA 差异有统计学意义( $P<0.001$ ),治疗组治疗后1天相比治疗前,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后3天、1周相比治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组治疗后1天、3天、1周的BCVA两两比较,差异均有统计学意义( $P<$

表1 两组患者不同时间CCT情况( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	眼数	CCT( $\mu\text{m}$ )
治疗组	治疗前	35	612.16±22.45
	治疗1天	35	582.37±32.29 <sup>△</sup>
	治疗3天	35	539.62±24.73 <sup>△△</sup>
	治疗1周	35	513.27±21.91 <sup>△△</sup>
对照组	治疗前	35	610.61±24.84
	治疗1天	35	591.24±35.68 <sup>△</sup>
	治疗3天	35	562.27±29.46 <sup>△</sup>
	治疗1周	35	536.74±22.86 <sup>△</sup>

注:与同时期对照组比较,▲ $P < 0.05$ ;与治疗前比较,△ $P < 0.05$

0.05);对照组治疗后3天、1周相比治疗前,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),对照组治疗后1天相比治疗前,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后1天、3天、1周的BCVA两两比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后1天两组患者BCVA相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后3天、1周两组患者BCVA相比,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 两组患者不同时间BCVA情况( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	眼数	BCVA
治疗组	治疗前	35	0.60±0.08
	治疗1天	35	0.56±0.11
	治疗3天	35	0.39±0.09 <sup>△△</sup>
	治疗1周	35	0.25±0.03 <sup>△△</sup>
对照组	治疗前	35	0.61±0.12
	治疗1天	35	0.58±0.13
	治疗3天	35	0.46±0.07 <sup>△</sup>
	治疗1周	35	0.32±0.05 <sup>△</sup>

注:与同时期对照组比较,▲ $P < 0.05$ ;与治疗前比较,△ $P < 0.05$

**3.3 两组患者疗效比较** 治疗1周后,治疗组35例(35眼)中治愈24例(24眼),有效10例(10眼),无效1例(1眼),总有效率为97.14%;对照组35例(35眼)中治愈18例(18眼),有效14例(14眼),无效3例(3眼),总有效率为91.42%。治疗组疗效优于对照组( $P < 0.01$ )。

#### 4 讨论

老年性白内障相当于祖国医学“圆翳内障”,首见于《秘传眼科龙木论》,其云:“凡眼初患之时,眼前多见蝇飞花发,垂螬,薄烟轻雾,渐渐加重;不痛不痒,渐渐失明,眼与不患相似,且不辨人物,惟睹三光。”《外台秘要》云:“眼无所因起,忽然膜膜,不痛不痒,渐渐不明,久历年岁,遂致失明。令观容状,眼形不异,唯正当眼中小珠子里,乃有其障,作青白色,虽不辨物,

犹知明暗之光,知昼知夜。”《目经大成·内障》对白内障的手术治疗颇有研究,其云:“目不赤痛,左右并无头风,瞳子不欹不侧,阳看能小,阴看能大,年未过六十,过六十而矍铄,知昼夜,见影动,皆可针拨,反此者不能。”本病多因年老体衰,肝肾两亏,精血不足,或脾肾阳虚,或气血两虚,或脾虚湿热等,精气不能上荣于目,晶珠失养所致。晶珠混浊,明显影响视力宜手术治疗。白内障超声乳化联合人工晶体植入术是目前临床治疗老年性白内障的主要手术方式,但术后并发的角膜水肿对视力影响很大,角膜水肿时炎症因子表达增多,患者还会出现疼痛、畏光、流泪等症状,加剧了患者的痛苦,长期角膜水肿还会导致角膜基质层瘢痕形成<sup>[9]</sup>。白内障超声乳化术后的即刻角膜水肿常导致术后患者不满意,迟发性角膜水肿更为严重,需要角膜内皮移植治疗<sup>[11]</sup>。

白内障术后角膜水肿的发生与多种因素有关,包括术前与术中因素。术前因素包括年龄(>65岁)、致密性白内障、角膜内皮状况等。术中因素包括机械性刺激,如切口不当,主切口紧密,灌注/抽吸、超声乳化探头插入或医师缺乏经验引起角膜内皮损伤;生理情况下角膜内皮细胞紧密连接,但在外部微环境变化时,平衡被破坏,内皮屏障功能降低,也会导致角膜水肿,钙离子和腺苷是角膜内皮屏障功能的必须物质,术中使用冲洗液或者药物可能是改变了钙离子或腺苷的含量,使角膜内皮屏障功能被破坏,从而引起角膜水肿<sup>[11]</sup>;术中水流入与流出通道可能会影响水分子通道蛋白的含量,从而影响角膜水传输机制,大量研究表明在角膜水肿时,Fuch内皮角膜水通道蛋白(aquaporins, AQP)含量异常<sup>[12-13]</sup>,主要表现为AQP1降低,AQP3和AQP4升高<sup>[14-16]</sup>;除了蛋白表达异常外,角膜水肿还有细胞因子的参与<sup>[17]</sup>,如胰岛素样生长因子、白细胞介素-1、转化生长因子-β等,这些细胞因子会导致角膜基质层细胞丧失,抗粘附蛋白增多,粘附蛋白减少,形成充满液体的大疱。术后因素包括术后残留的晶状体皮质及粘弹剂堵塞房角,房水外流受阻,引起眼压增高,高眼压会对角膜内皮的损伤。此外,糖尿病患者血糖控制不佳也是术后角膜水肿的危险因素。

白内障术后角膜水肿可归属祖国医学“黑睛疾病”、“真睛破损”等范畴。眼部手术本身就是一个人工的眼球穿孔伤,白内障术后角膜水肿的病机为眼局部组织受损,气血受伤,卫气衰惫,腠理失密,风热邪

毒乘虚而入,气机不畅,脉络瘀阻,组织代谢障碍而导致角膜水肿<sup>[7]</sup>。故治疗上应以养血活血、祛风清热、利水消肿为法。除风益损汤出自《原机启微》,主治“目为物伤者”,即眼外伤患者,有祛风散邪、养血活血的作用,是治疗眼部损伤的经典药方。原方为熟地黄、当归、白芍、川芎、藁本、前胡、防风,全方用药精简,以熟地黄补肾水为君药;术中出血为血病,当归补血以养目,血为气之母,伤血者气虚,以白芍补气补血,与当归共为臣药;川芎主治血虚头痛,手术损伤后风邪侵袭,《审视瑶函·为物所伤之病》曰:“今为物之所伤,则皮毛肉腠之间为隙必甚,所伤之际,岂无七情内移,而为卫气衰惫之原,二尚俱召,风安不从”。藁本通血又可去头风,与川芎共为佐药;前胡、防风祛风邪,又可升引药力,为使药。故诸药合用,共奏养血祛风、利水消肿之功。

有时1级角膜水肿在裂隙灯下并不容易被观察到,通过对角膜光密度测量,可以定量检测角膜厚度,较裂隙灯下观察更客观,在一定程度上提高了对角膜水肿诊断的准确性<sup>[18]</sup>。本研究以OCT检测角膜中央厚度,发现治疗组与对照组在治疗1天后患者角膜厚度均有明显降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗1天治疗组与对照组相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),在治疗3天与1周时,两组相比,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。同时对患者BCVA的检测发现治疗组与对照组在治疗1天后与治疗前相比,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),两组患者BCVA相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),在治疗后3天、1周两组患者BCVA相比,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。CCT的改变与BCVA的变化基本相符,说明除风益损汤联合小牛血去蛋白提取物滴眼液较单纯小牛血去蛋白提取物滴眼液能更好的促进白内障术后角膜水肿的消退。

综上,除风益损汤联合小牛血去蛋白提取物滴眼液治疗白内障超声乳化术后角膜水肿较单纯小牛血去蛋白提取物滴眼液能更好的使水肿消退,提高视力,值得在临床推广。

## 参考文献

[1] Mercieca K, Perumal D, Darcy K, et al. Cataract extraction after deep sclerectomy and its effect on intraocular pressure control[J]. Eye, 2019, 33(4): 557.  
[2] Zhang F. Femtosecond laser - assisted cataract surgery versus conventional cataract surgery comparison[J]. Journal of Cataract & Refractive Sur-

gery, 2019, 45(6): 889.

[3] Chee S P, Chan N S W, Yang Y, et al. Femtosecond laser-assisted cataract surgery for the white cataract[J]. British Journal of Ophthalmology, 2019, 103(4): 544-550.  
[4] Do J R, Oh J H, Chuck R S, et al. Transient corneal edema is a predictive factor for pseudophakic cystoid macular edema after uncomplicated cataract surgery[J]. Korean Journal of Ophthalmology, 2015, 29(1): 14-22.  
[5] Sun S Y, Wacker K, Baratz K H, et al. Determining subclinical edema in Fuchs endothelial corneal dystrophy: revised classification using Scheimpflug tomography for preoperative assessment[J]. Ophthalmology, 2019, 126(2): 195-204.  
[6] 王佳. 重组人表皮生长因子与小牛血去蛋白提取物滴眼液对白内障超声乳化术后角膜水肿的影响[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(8): 1494-1496.  
[7] 黄光林, 彭清华. 除风益损汤加味治疗小切口非超声乳化白内障摘除术后角膜水肿[J]. 国际眼科杂志, 2010, 10(3): 588-589.  
[8] 谢立信, 姚瞻, 黄钰森, 等. 超声乳化白内障吸除术后角膜内皮细胞损伤和修复的研究[J]. 中华眼科杂志, 2004, 40(2): 21-24.  
[9] 吴少祯, 吴敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999.  
[10] Weissbart S B, Hammersmith K M, Ayres B D, et al. Influence of early Descemet stripping endothelial keratoplasty on visual outcomes in pseudophakic corneal edema[J]. American journal of ophthalmology, 2016, 172: 58-63.  
[11] Ishikawa S, Kato N, Takeuchi M. Quantitative evaluation of corneal epithelial edema after cataract surgery using corneal densitometry: a prospective study[J]. BMC ophthalmology, 2018, 18(1): 334.  
[12] Wacker K, Cavalcante L C B, Baratz K H, et al. Hyperopic trend after cataract surgery in eyes with Fuchs' endothelial corneal dystrophy[J]. Ophthalmology, 2018, 125(8): 1302-1304.  
[13] Zhu D C, Shah P, Feuer W J, et al. Outcomes of conventional phacoemulsification versus femtosecond laser - assisted cataract surgery in eyes with Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2018, 44(5): 534-540.  
[14] Patel S V, Baratz K H. Comparing Outcomes of Phacoemulsification With Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery in Patients with Fuchs Endothelial Dystrophy[J]. American journal of ophthalmology, 2019, 199: 258-259.  
[15] Koenig S B. Planned descemetorhexis without endothelial keratoplasty in eyes with Fuchs corneal endothelial dystrophy[J]. Cornea, 2015, 34(9): 1149-1151.  
[16] Ambrósio R, Guerra F P. Advanced Corneal Imaging for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy[J]. Ophthalmology, 2019, 126(2): 205-206.  
[17] Mitrović S, Kelava T, Šučur A, et al. Levels of selected aqueous humor mediators (IL-10, IL-17, CCL2, VEGF, FasL) in diabetic cataract[J]. Ocular immunology and inflammation, 2016, 24(2): 159-166.  
[18] Sharma N, Singhal D, Nair S P, et al. Corneal edema after phacoemulsification[J]. Indian journal of ophthalmology, 2017, 65(12): 1381.

(收稿日期: 2019-11-29)

(本文编辑: 金冠羽)