

• 临床研究 •

补肾活血中药对原发性青光眼术后视神经保护作用的临床研究*

汪伟^{1,2} 李妍² 刘红洁¹ 朱新萍¹ 李翔^{3#}(1 成都中医药大学 四川 610072; 2 四川医科大学附属中医医院;
3 成都中医药大学附属医院)

摘要:目的 观察补肾活血中药对原发性青光眼术后眼压已控制患者视神经的保护作用。方法 采用前瞻性研究方法收集已行抗青光眼手术且眼压已控制的原发性青光眼患者 36 例,随机分为对照组与治疗组,对照组仅予卡替洛尔滴眼液控制眼压,治疗组在对照组基础上给予口服补肾活血中药 3 个疗程,每个疗程 2 个月,共 6 个月。观察用药前后视力、眼压、视野、视神经视网膜扫描、视觉电生理(VEP)等指标的变化。结果 治疗组和对照组用药前后视力、眼压无明显变化。与用药前比较,治疗组用药后视野平均光敏感度(MS)、平均缺损(MD)、丢失方差(LV)、平均视网膜神经纤维(RNFL)厚度、图形视觉诱发电位(LP₁₀₀,AP₁₀₀)差异均有统计学意义($P < 0.05$);杯盘比(C/D)、盘沿面积(RA)与用药前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组用药前后各指标无显著性差异。与对照组用药后比较,治疗组用药后 MS、MD、LV、平均 RNFL 厚度、LP₁₀₀、AP₁₀₀ 有显著性差异($P < 0.05$) MS 无显著性差异($P > 0.05$)。结论 补肾活血中药可改善原发性青光眼术后眼压已控制患者的视野、图形视觉诱发电位及视网膜神经纤维层厚度等指标,从而保护青光眼患者视神经和视功能。

关键词: 青光眼; 视神经保护; 补肾活血; 临床研究

中图分类号: R276.7 doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2016.02.009

Neuroprotective effects of kidney-tonifying and blood-activating medicinals on optical nerve in glaucomatous eyes after filtering surgery*

WANG Wei^{1,2}, LI Yan², LIU Hongji¹, ZHU Xinping¹, LI Xiang^{3#}

(1 Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan 610072; 2 Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Sichuan Medical University; 3 Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine)

Abstract: Objective To observe the neuroprotective effects of kidney-tonifying and blood-activating medicinals on optical nerve in glaucomatous eyes after filtering surgery with intraocular pressure(IOP) under control. **Methods** A prospective study was conducted to enroll 36 cases of primary glaucoma after filtering surgery with IOP under control. The subjects were randomly divided into control group and treatment group. The control group received monitoring and IOP control management only while the treatment group was added oral intake of kidney-tonifying and blood-activating medicinals for three treatment courses (each course lasts two months with a total of six months). Visual acuity, IOP, visual field, optic nerve scanning, and VEP were evaluated before and after treatment. **Results** The visual acuity and IOP of two

汪伟,男,在读博士生

通信作者: 李翔,教授,博士生导师,研究方向: 中医药治疗青光眼的基础与临床研究, E-mail: jeanneliang@126.com

* 国家自然科学基金资助项目(No. 81373695)

group showed no significant changes before and after treatment. After treatment, mean sensitivity (MS), mean defect (MD), loss variance (LV), average retinal nerve fiber layer thickness (RNFL), and pattern visual evoked potential (LP₁₀₀, AP₁₀₀) were significantly improved in the treatment group ($P < 0.05$). There was no significant change in C/D and RA in the treatment group after treatment ($P > 0.05$). There were no significant changes in all parameters in the control group after treatment ($P > 0.05$). Compared with the control group, MS, MD, LV, average RNFL's thickness, LP₁₀₀, and AP₁₀₀ of two groups were statistically significant after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Kidney-tonifying and blood-activating medicinals could improve vision, VEP and RNFL thickness in primary glaucomatous eyes after filtering surgery thereby protecting the optic nerve and visual function in glaucomatous patients.

Keywords: glaucoma; neuroprotection; kidney-tonifying and blood-activating medicinals; clinical research

青光眼是一组以进展性视神经病变为主要特征性疾病,是主要的不可逆致盲眼病。据流行病学研究,到2020年,全世界的原发性青光眼病人将近8000万,其中双眼盲者近1110万^[1]。药物及手术降低眼压是目前治疗青光眼的有效手段,但不能完全阻止青光眼的病变进程。在前期实验研究的基础上,我们进一步探索补肾活血中药对眼压已控制的青光眼视神经及视功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性研究方法收集2013年1月至2015年1月在成都中医药大学附属医院眼科门诊和四川医科大学附属中医院眼科门诊就诊的原发性青光眼患者32例,均已行抗青光眼手术且眼压已被控制,受试前签署《知情同意书》。

1.1.1 纳入标准 ①符合原发性青光眼术后诊断标准,且有视野缺损及暗点者。②术后3个月以上,眼压 ≤ 21 mmHg,眼压波动差值 ≤ 5 mmHg。③矫正视力 ≥ 0.3 。④年龄18~70岁。⑤中医辨证为肾虚血瘀证(主症:视物不清,视界缩窄,眼胀不适;次症:眼内干涩,腰膝酸软,舌质紫暗,脉沉细或细弦或细涩)。

1.1.2 排除标准 ①视野终末期缺损患者。②合并较严重的全身系统性疾病,如高血压、心脏病、糖尿病或伴有其他眼科疾病如黄斑变性、视网膜脱离等。③近2个月内使用过其他可改善视神经功能的药物;④不能遵守治疗方案者。

1.2 分组

将32例患者随机分为治疗组16例26眼,男6例,女10例,平均年龄(48.40 \pm 12.21)岁,开角型青光眼7例,慢性闭角型青光眼9例。对照组16例27眼,男7例,女9例,平均年龄(51.33 \pm 12.41)

岁,开角及慢性闭角型青光眼各8例。试验期间,治疗组有1例因眼压升高退出,1例未能完成随访,对照组有1例因白内障加重视力下降排除。最终完成观察病例治疗组14例24眼,对照组15例25眼。2组患者年龄、病程、视力、眼压、平均光敏感度(mean sensitivity, MS)、平均缺损(mean defect, MD)、丢失方差(loss variance, LV)、视神经视网膜扫描之杯盘比值(cup/disk area ratio, C/D)、盘沿面积(rim area, RA)、平均视网膜神经纤维(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度、图形视觉诱发电位(LP₁₀₀, AP₁₀₀)均无显著性差异,具可比性。

1.3 主要仪器及药物

瑞士HS公司Octopus-401型电脑视野计,日本NIDEK公司N-T2000眼压计,德国海德堡视网膜断层扫描仪,日本光电公司MED-9200K视觉电生理仪。

卡替洛尔滴眼液(药品名:美开朗,国药准字H1095121),中国大冢制药有限公司生产;杞菊地黄丸(国药准字Z7072153)、复方丹参片(国药准字Z7122426),北京同仁堂科技发展股份有限公司生产。

1.4 给药方法

2组每日均予1%卡替洛尔滴眼液(美开朗)点眼,控制眼压。治疗组予以口服杞菊地黄丸,每次8丸(相当于原生药3g),每日3次;复方丹参片,每次3片(相当于原生药3g),每日3次。2个月为1个疗程,共3个疗程。对照组除控制眼压外不用任何其他药物。观察时间均为6个月。

1.5 观察指标

所有患者在治疗前及治疗结束时检查视力、眼压、视野、视神经视网膜扫描、图形视觉诱发电位(pattern visual evoked potential, P-VEP),其中视野相

关指标包括 MS、MD、LV 视神经视网膜扫描包括杯盘比值 C/D、RA、平均 RNFL 厚度。

1.6 统计方法

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析, 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。符合正态分布的计量资料 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内用药前后比较采用配对 *t* 检验。对不符合正态分布的计量资料采用非参数检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 视力和眼压

治疗组治疗前视力 0.55 ± 0.23、眼压(16.25 ± 2.74) mmHg, 治疗后视力 0.54 ± 0.23、眼压(16.21

± 2.80) mmHg; 对照组治疗前视力 0.57 ± 0.22、眼压(15.20 ± 2.00) mmHg, 治疗后视力 0.56 ± 0.21、眼压(14.98 ± 1.90) mmHg。各组治疗前后比较均无显著性差异(*P* > 0.05), 治疗后组间比较亦无显著性差异(*P* > 0.05)。

2.2 视野

治疗组治疗后平均光敏感度、平均缺损、丢失方差与治疗前比较, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05), 而对照组差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗组治疗后 MS、MD、LV 与对照组治疗后比较, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。结果见表 1。

表 1 2 组治疗前后视野平均光敏感度、平均缺损、丢失方差值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of MS, MD and LV of visual field between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 指标 Intes | 治疗组 Treatment group (n = 24) | | 对照组 Control group (n = 25) | | t | P |
|-----------|------------------------------|---------------|----------------------------|--------------|--------|-------|
| | 治疗前 Before | 治疗后 After | 治疗前 Before | 治疗后 After | | |
| 平均光敏感度 MS | 12.73 ± 6.32 | 16.87 ± 3.98* | 15.32 ± 5.07 | 14.40 ± 3.92 | 2.191 | 0.033 |
| 平衡缺损 MD | 11.24 ± 5.31 | 9.08 ± 3.17* | 11.49 ± 5.55 | 12.27 ± 3.88 | -3.164 | 0.003 |
| 丢失方差 LV | 20.90 ± 10.62 | 14.59 ± 5.24* | 21.25 ± 8.10 | 18.52 ± 6.42 | -2.353 | 0.023 |

注: 与治疗前比较* *P* < 0.05。

Note: * *P* < 0.05 compared with before treatment in the same group.

2.3 视盘形态

治疗组治疗后平均视网膜神经纤维厚度较治疗

前显著增加(*P* < 0.05), 且与对照组治疗后比较, 有显著性差异(*P* < 0.05)。结果见表 2。

表 2 2 组治疗前后视盘形态比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of optic disc morphology between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 指标 Index | 治疗组 Treatment group (n = 24) | | 对照组 Control group (n = 25) | | t | P |
|--|------------------------------|--------------|----------------------------|-------------|--------|-------|
| | 治疗前 Before | 治疗后 After | 治疗前 Before | 治疗后 After | | |
| 杯盘比值 C/D | 0.64 ± 0.12 | 0.62 ± 0.17 | 0.60 ± 0.12 | 0.62 ± 0.14 | 0.042 | 0.967 |
| 平均视网膜神经纤维厚度 Average RNFL thickness (mm) | 0.15 ± 0.08 | 0.20 ± 0.09* | 0.17 ± 0.08 | 0.18 ± 0.05 | 2.055 | 0.048 |
| 盘沿面积 RA (mm ²) | 0.83 ± 0.24 | 0.89 ± 0.27 | 0.84 ± 0.26 | 0.93 ± 0.31 | -0.481 | 0.633 |

注: 与治疗前比较* *P* < 0.05。

Note: * *P* < 0.05 compared with before treatment in the same group.

2.4 图形视觉诱发电位

治疗组治疗前后 LP₁₀₀、AP₁₀₀ 比较, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。治疗后治疗组 LP₁₀₀、AP₁₀₀ 与

对照组比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。结果见表 3。

表 3 2 组治疗前后图像视觉诱发电位情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of pattern visual evoked potential between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 项目 Items | 治疗组 Treatment group (n = 24) | | 对照组 Control group (n = 25) | | t | P |
|------------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|----------------|--------|-------|
| | 治疗前 Before | 治疗后 After | 治疗前 Before | 治疗后 After | | |
| LP ₁₀₀ (ms) | 126.58 ± 7.005 | 120.16 ± 10.217* | 122.75 ± 7.669 | 119.39 ± 9.162 | -2.950 | 0.005 |
| AP ₁₀₀ (μV) | 6.24 ± 1.105 | 7.63 ± 1.224* | 6.59 ± 0.650 | 6.29 ± 0.822 | 4.519 | 0.000 |

注: 与治疗前比较* *P* < 0.05。

Note: * *P* < 0.05 compared with before treatment in the same group.

3 讨论

青光眼虽然发病机制复杂,但都具有视网膜视神经损害这一共同的病理结局,各种病理因素导致了视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)损伤、变性、凋亡。降低眼压是目前治疗青光眼最有效的手段之一,但并不能完全阻止RGC的凋亡,最近一项关于眼压控制长达17年的双盲随机对照临床试验表明,经噻吗洛尔降低眼压至正常后,仍有较大比例病人视野损害加重,其疗效与安慰剂对照组比较无统计学意义^[2]。因此很多研究者试图寻找能阻止或延缓RGC损伤的方法,这被称为青光眼视神经保护治疗^[3]。

研究表明,谷氨酸拮抗剂如NMDA受体阻滞剂、一氧化氮合成酶抑制剂、神经营养因子、基因治疗、调节细胞信号通路等可能从不同环节,达到保护视神经的目的^[4-7],但大多仍限于实验研究或者效果难以肯定,而中医药在改善青光眼视神经轴浆流、微循环状况,抑制RGC的凋亡及保护视功能方面具有较大优势^[8-9]。我们根据眼、目系(视神经)与肝肾密切相关,五风内障(青光眼)基本病机为气血失和、玄府闭阻的中医理论以及病久则肝肾两亏、神光衰微甚至泯灭、不睹三光而成“青盲”(青光眼视功能损害而视神经萎缩)的病理过程,认为肝肾虚损、脉络瘀滞是青光眼视神经病理改变的主要病机,滋养肝肾、活血通络是防治青光眼视神经损害的基本方法,而合用补肾活血代表药物杞菊地黄丸、复方丹参片两方共奏滋补肝肾、活血通络之功效。现代药理对此两方的组成药物研究也从多方面证实了其改善微循环、增加眼血流量、改善轴浆流、降低视网膜的缺血性损伤,从而具有一定的降眼压作用及神经保护作用。我们前期的实验研究结果显示,补肾活血法用于大鼠慢性高血压模型,可以轻度降低眼压、抑制RNFL和视网膜神经节细胞层(retinal ganglion cells layer, RGCL)变薄、改善RGC超微结构,从而防止RGC和RNFL损害^[10];有助于多焦视网膜电图总波及1、2、3、4环P1波反应密度、总波P1波峰潜时、2环及3环N1波反应密度、3环、4环N1波峰潜时的恢复,并可上调慢性高血压大鼠RGC抗凋亡基因Bcl-2、抑制凋亡促进基因Bax^[11]。

本试验结果显示补肾活血中药可改善原发性青光术后眼压已控制患者视野、图形视觉诱发电位及视网膜神经纤维层厚度等指标,从而保护青光眼

患者视神经和视功能。其具体机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] QUIGLEY H A, BROMAN A T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 [J]. Br J Ophthalmol 2006 90(3): 262-269.
- [2] HEIJL A, BENGTTSSON B. Long-term effects of timolol therapy in ocular hypertension: a double-masked, randomised trial [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000 238(11): 877-883.
- [3] WEINREB R N, LEVIN L A. Is neuroprotection a viable therapy for glaucoma? [J]. Arch Ophthalmol, 1999, 117(11): 1540-1544.
- [4] WEI Y, WANG N, LU Q, et al. Enhanced protein expressions of sortilin and p75NTR in retina of rat following elevated intraocular pressure-induced retinal ischemia [J]. Neurosci Lett 2007 429(2/3): 169-174.
- [5] PERNET V, HAUSWIRTH W W, DI POLO A. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 mediates survival, but not axon regeneration, of adult injured central nervous system neurons in vivo [J]. J Neurochem 2005 93(1): 72-83.
- [6] HUANG Y, CEN L P, LUO J M, et al. Differential roles of phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway in retinal ganglion cell survival in rats with or without acute ocular hypertension [J]. Neurosci 2008 153(1): 214-225.
- [7] SINGHAL S, LAWRENCE JM, SALT TE, et al. Triamcinolone attenuates macrophage/microglia accumulation associated with NMDA-induced RGC death and facilitates survival of Müller stem cell grafts [J]. Exp Eye Res 2010, 90(2): 308-315.
- [8] 李欣, 尹连荣, 高健生, 等. 补肾疏肝中药对早期青光眼视功能保护作用的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报 2015 38(2): 134-138.
- [9] 刘健, 张丽霞, 刘洁, 等. 益精杞菊地黄颗粒剂对早期青光眼视神经保护的临床观察 [J]. 中国中医眼科杂志, 2015 25(4): 286-289.
- [10] 李翔, 毛欣, 张富文. 补肾活血中药对大鼠慢性高血压模型视网膜病理改变的影响 [J]. 北京中医药大学学报 2010 33(6): 390-393.
- [11] 李翔, 曹水清, 毛欣, 等. 补肾活血中药对大鼠慢性高血压模型视网膜神经节细胞凋亡相关基因 Bcl-2、Bax 表达的影响 [J]. 四川中医 2010 28(2): 22-24.

(收稿日期: 2015-09-21)