

• 临证经纬 •

补肾活血中药联合甲钴胺片治疗眼压控制后青光眼的疗效观察

李 翔 郭红建 谢学军 王万杰

(成都中医药大学附属医院眼科 四川 成都 610072)

摘 要: 目的: 观察补肾活血中药联合甲钴胺片干预眼压控制后青光眼视功能损害的效应。方法: 眼压控制后青光眼患者 120 例, 按就诊先后次序随机分为试验组与对照组, 试验组给予杞菊地黄丸、复方丹参片及弥可保片, 对照组给予甲钴胺片, 连续用药六个月, 观察疗效, 1 年后进行随访。结果: 试验组总体疗效、总有效率及显效率与对照组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 试验组优于对照组, 两组闭角型 (primary closed-angle glaucoma, PCAG) 患者总体疗效均优于开角型 (primary open-angle glaucoma, POAG) ($P < 0.05$)。结论: 补肾活血中药联合甲钴胺片治疗眼压控制后青光眼疗效优于单纯甲钴胺片组, 闭角型患者疗效优于开角型。一年随访, 补肾活血中药联合甲钴胺片疗效稳定。

关键词: 青光眼; 补肾活血法; 甲钴胺片

中图分类号: R775.2 文献标识码: B 文章编号: 1000-1719(2010)09-1703-04

The Clinical Study with Bushenhuoxue Combined Methycobal on Glaucoma of the IOP Under Control

LI Xiang, GUO Hong-jian, XIE Xue-jun, WANG Wan-jie

(Department of Ophthalmology, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan 610072, China.)

Abstract: *Objective:* To observe the effect of Bushenhuoxue combined Methycobal on glaucoma of the IOP under control. *Methods:* 120 patients with glaucoma of the IOP after being controled were divided into test and control groups randomly, the test group assigned to receive Qijudihuangwan, Fufangdanshenpian and Methycobal, the control group assigned to receive methycobal, continuous therapy for six months, observing the effect after treatment and follow-up one year later. *Results:* The differences had statistical significance in the total effect, effective rate and excellent rate between two groups ($P < 0.01$), the effect of test group was better than control group, PCAG was better than POAG ($P < 0.05$). *Conclusion:* The effect of Bushenhuoxue combined Methycobal was better than single Methycobal, and the PCAG was better than POAG. The effect of Bushenhuoxue combined Methycobal was stable one year later.

Key words: Glaucoma; Bushenhuoxue; Methycobal

青光眼 (glaucoma) 是一类以特异性视神经损害和视野缺损为特征的眼病^[1], 眼压是视神经损伤的一个重要因素^[2]。但国内外多项研究表明^[3-4], 眼压控制后仍有 40% ~ 59% 的患者青光眼性视野损害呈慢性进行性发展。故对于眼压控制后青光眼患者, 如何防止视功能损害非常重要, 而中医药在此方面具有一定的优势。本研究探讨补肾活血中药联合甲钴胺片对眼压控制后青光眼患者的疗效, 报道如下。

1 一般资料

1.1 病例选择 收集 2006 年 12 月—2008 年 11 月本院门诊及住院的眼压控制后青光眼患者 120 例, 采用 SPSS13.0 统计软件, 将合格受试者按就诊顺序随机分为补肾活血中药 + 甲钴胺片试验组、西药甲钴胺片对照组。试验组 58 例, 因工作原因脱落 2 例, 失访 2 例, 共脱落 4 例, 完成试验者 54 例; 对照组 62 例, 因工作

原因脱落 2 例, 失访 1 例, 完成试验者 59 例。两组完成试验者共 113 例 (195 眼), 其中, 试验组男女各 27 例, 共 95 眼, 其中闭角型青光眼 57 眼, 开角型青光眼 38 眼。对照组男 27 例, 女 32 例, 共 100 眼, 其中闭角型青光眼 59 眼, 开角型青光眼 41 眼。本试验以完成试验的 113 例 (195 眼) 做统计分析。

1.2 诊断标准 眼压控制后青光眼西医诊断标准 (参照全国高等医药院校教材《眼科学》及《中华眼科学》制定): 符合原发性开角型青光眼及慢性闭角型青光眼术后诊断; 眼压控制至正常; 视力下降; 视野缺损及黯点; 青光眼性视盘凹陷 (青光眼杯), 或视网膜神经纤维层缺损; 房角为开角或闭角。

1.3 纳入标准及排除标准 纳入标准: 符合原发性开角型青光眼及闭角型青光眼术后诊断标准, 且有视野缺损及黯点者; 通过药物或手术 (术后 3 个月以上), 眼压控制在 21mmHg 或以下, 稳定 1 个月以上者; 视力 ≥ 0.3 ; 年龄 18 ~ 70 岁; 中医辨证为肾虚血瘀证 (主症: 视物不清, 视界狭窄, 眼胀不适。次症: 眼内干涩, 腰膝酸软, 舌质紫黯, 脉沉细或细弦或细涩)。排除标准: 视野终末期缺损患者; 合并有严重结膜疾病、角膜疾病、巩膜疾病、除早期白内障以外的晶体疾病、葡萄膜

收稿日期: 2010-01-21

基金项目: 四川省中医药管理局课题 (2006-C-SZYJ-08)

作者简介: 李翔 (1964-), 女, 四川西昌人, 主任医师, 硕士研究生导师, 博士主要从事眼科疾病的临床及研究, 尤其擅长于青光眼及角膜、结膜病。

疾病、视网膜疾病及其他眼部疾患者;合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、糖尿病、精神病患者;近 1 个月内使用过神经保护剂、扩血管或具有神经营养作用的中药或西药者,如硝酸酯类、灯盏细心、葛根素、威氏克、腺苷、灵光、维生素 B₁₂。最近 3 个月参加过其他临床试验;体质过敏或对多种药物食物过敏者;妊娠或哺乳期妇女。

2 治疗方法

采用单中心、完全随机、阳性药对照、平行组设计。

2.1 试验组 杞菊地黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,批号:7072153,每瓶装 120 丸),每次 8 丸(相当于原生药 3g),每日 3 次。复方丹参片(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,批号:7122426),每次 3 片(相当于原生药 3g),每日 3 次。甲钴胺片(卫材中国药业有限公司,批号:021073),每次 1 片(0.5mg),每天 3 次。1 个月为 1 个疗程,共用 6 个疗程。

2.2 对照组 钴胺片,每次 1 片(0.5mg),每天 3 次。1 个月为 1 个疗程,共用 6 个疗程。

3 观察指标

(1) 视力(远近视力及矫正视力):采用国际标准视力表进行。每半月检查 1 次。随访者,每 2 个月 1 次。(2) 视野检查:采用 OCTOPUS—101 型静态视野计检查平均敏感度(mean sensitivity,MS)、平均缺损(mean defect,MD)、丢失方差(loss variance, LV)、视野损害计分等。(治疗前、治疗结束时各检查 1 次。随访者每半年 1 次。)(3) 视觉电生理检查:应用日本光电公司 MED-9200K 视觉电生理仪进行图形视觉诱发电位(pattern visual evoked potential, P-VEP)检查。(治疗前、治疗结束时各检查 1 次。)(4) 视神经及视网膜分析:通过海德堡视网膜断层扫描仪(Heidelberg retina tomograph, HRT-II)对视神经乳头(optic nerve

head, ONH)的各项参数杯盘比值(Cup/Disk Area Ratio, C/D)、盘沿面积(Rim Area, RA)、视网膜神经纤维厚度(retinal nerve fiber layer, RNFL)等进行分析(治疗前、治疗结束时各检查 1 次)。

4 疗效判定标准与结果

4.1 疗效判断标准 (参照《中药新药临床研究指导原则》中药新药治疗慢性单纯性青光眼、视神经萎缩的临床研究指导原则等)制定。显效:视力提高 2 行以上,或视野有所好转(视野计分减少≥2 分)。VEP、HRT 等各项指标明显改善。(若视力不足 0.1 时:或眼前手动增至 0.04 以上,或 33cm 指数增至 0.08 以上,或 0.02 增至 0.1 以上,或 0.03~0.05 增至 0.2 以上,或 0.06~0.08 增至 0.4 以上)有效:视力提高 1 行至不足 2 行,或视野无变化(视野计分减少或增加 1 分)。VEP、HRT 等各项指标有所改善。(若视力不足 0.1 时:或眼前手动增至 0.02 以上,或 33cm 指数增至 0.04 以上,或 0.02 增至 0.06 以上,或 0.03~0.05 增至 0.08 以上,或 0.06~0.08 增至 0.2 以上)稳定:视力提高不到 0.1,视野无变化(视野计分减少或增加 1 分),VEP、HRT 各项检查值可无改变。无效:视力无提高或下降,视野恶化(视野计分增加≥2 分),VEP 峰潜时延迟和振幅下降无改善或进一步恶化, HRT 各项检查值进一步进展。

4.2 结果 治疗前两组患者型别(开角、闭角)、性别、发病年龄及病程差异无统计学意义($P>0.05$);一般情况相当,具有可比性。

两组患者疗效比较:如表 1 所示,经非参数检验统计分析, $Z=-4.456, P=0.000$,试验组与对照组比较差异具有统计学意义($P<0.01$),组间显效率、总有效率经卡方检验统计分析,差异具有统计学意义($P<0.01$),说明试验组总体疗效、显效率及总有效率均优于对照组。

表 1 两组患者疗效比较(眼数)

组别	眼数	显效		有效		稳定		无效		总有效	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
对照组	100	27	27.00	18	18.00	14	14.00	41	41.00	59	59.00
试验组	95	49	51.58	26	27.27	6	6.32	14	14.74	81	85.26

表 2 试验组不同型别患者疗效比较(眼数)

试验组	眼数	显效		有效		稳定		无效		总有效	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
开角型	38	16	42.11	9	23.68	3	7.89	10	26.32	28	73.68
闭角型	57	33	57.89	17	29.82	3	5.26	4	7.02	53	92.98

如表 2 所示,经非参数检验统计分析, $Z=-2.051, P=0.040$,试验组闭角型总体疗效与开角型比较差异具有统计学意义($P<0.05$),不同型别患者组间显效率经卡方检验统计分析差异不具有统计学意义

($P>0.05$)、组间总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),说明试验组闭角型患者总体疗效及总有效率优于开角型患者。

表 3 对照组不同型别患者总体疗效比较

对照组	眼数	显效		有效		稳定		无效		总有效	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
开角型	41	8	19.51	6	14.63	5	12.20	22	53.66	19	46.34
闭角型	59	19	32.20	12	20.34	9	15.25	19	32.20	40	67.80

如表 3 所示,经非参数检验统计分析, $Z = -2.145$, $P = 0.032$,对照组闭角型总体疗效与开角型比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),不同型别患者组间显效率经卡方检验统计分析差异不具有统计学意义($P > 0.05$)、组间总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),说明对照组闭角型患者总体疗效及总有效率优于开角型患者。

随访:本试验用药疗程结束后,对 1 年后随访 71

表 4 随访两组患者疗效比较

组别	眼数	显效		有效		稳定		无效		总有效	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
对照组	69	7	10.14	12	17.39	12	17.39	38	55.07	31	44.93
试验组	65	21	32.31	20	30.77	12	18.46	12	18.46	53	81.54

如表 25 所示,经非参数检验统计分析, $Z = -4.684$, $P = 0.000$,随访试验组与对照组总体疗效比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),试验组优于对照组。经卡方检验统计分析,随访试验组显效率及总有效率

表 5 随访试验组自身前后疗效比较

试验组	眼数	显效		有效		稳定		无效		总有效	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
治疗后	65	32	49.23	18	27.69	5	7.69	10	15.38	55	84.62
随访	65	21	32.31	20	30.77	12	18.46	12	18.46	53	81.54

如表 5 所示,经非参数检验统计分析, $Z = -1.931$, $P = 0.053$,随访试验组总体疗效与治疗后比较差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。经卡方检验统计

表 6 随访试验组不同型别患者疗效比较

试验组	眼数	显效		有效		稳定		无效		总有效	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
开角型	29	5	17.24	8	27.59	7	24.14	9	31.03	20	68.97
闭角型	36	16	44.44	12	33.33	5	13.89	3	8.33	33	91.67

如表 6 所示,经非参数检验统计分析, $Z = -2.992$, $P = 0.003$,随访试验组不同型别患者总体疗效比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),闭角型优于开

表 7 随访对照组自身前后疗效比较

对照组	眼数	显效		有效		稳定		无效		总有效	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
治疗后	69	19	27.54	12	17.39	10	14.49	28	40.58	41	59.42
随访	69	7	10.14	12	17.39	12	17.39	38	55.07	31	44.93

如表 7 所示,经非参数检验统计分析, $Z = -2.313$, $P = 0.021$,随访对照组总体疗效与治疗后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。经卡方检验统计分析,随访对照组显效率与治疗后比较差异具有统计

表 8 随访对照组不同型别患者疗效比较

对照组	眼数	显效		有效		稳定		无效		总有效	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
开角型	30	2	6.67	4	13.33	6	20.00	23	76.67	7	23.33
闭角型	39	5	12.82	8	20.51	6	15.38	24	61.54	39	100.00

例患者疗效进行统计分析,试验组 34 例,65 眼,其中开角型青光眼 29 眼,闭角型青光眼 36 眼,对照组 37 例,69 眼,其中开角型青光眼 30 眼,闭角型青光眼 39 眼。共对 71 例 134 眼随访人群进行统计分析,1 年随访率为 62.83%。两组随访患者型别、性别发病年龄及病程的差异不具有统计学意义($P > 0.05$),一般情况相当,具有可比性。

与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。说明随访试验组患者总体疗效、显效率及总有效率均优于对照组。

分析,随访试验组显效率及总有效率与治疗后比较差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。说明试验组 1 年后随访总体疗效、显效率及总有效率均稳定。

角型。经卡方检验统计分析,随访试验组不同型别患者显效率及总有效率组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),闭角型优于开角型。

意义($P < 0.01$),而总有效率与治疗后比较差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。说明对照组随访患者 1 年后总体疗效及显效率下降,而总有效率的下降不具有统计

如表 8 所示,经非参数检验统计分析, $Z = -2.006$, $P = 0.045$ 随访对照组不同型别患者总体疗效比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。经卡方检验统计分析,随访对照组不同型别患者显效率比较差异不具有统计学意义($P > 0.05$),总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),说明随访对照组闭角型患者总体疗效及总有效率优于开角型患者。

5 讨论

青光眼视神经损伤的最终共同通路是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)死亡,大量临床研究证实单纯降眼压不能阻止患者视功能的继续损害,青光眼视神经保护(neuroprotection)^[5-6]成为治疗青光眼的研究热点。目前阻断或延缓 RGCs 损伤的研究包括钙通道阻滞剂、谷氨酸受体拮抗剂、神经营养因子、抗氧化剂、 β -受体阻滞剂、 α_2 肾上腺素能受体激动剂、热休克蛋白、基因治疗等,但治疗效果难以肯定或尚未用于临床。从中医药中发掘青光眼视功能保护的药物越来越受到医学界的重视。

青光眼类似中医“五风内障”及“青盲”,属瞳神疾病,在五轮学说中,瞳神属水轮,内应于肾,本院中医眼科名家陈达夫教授“内眼结构与六经相属学说”认为,视神经、视网膜属足厥阴肝经,肝肾同源,故本病与肝肾关系密切。“五风内障”多由郁、风、火、痰、虚等导致气血失和,气滞血瘀,目中玄府闭塞,神水瘀积为病,病久则肝肾两亏,神光衰微甚至泯灭、不睹三光而成“青盲”,所以肝肾虚损、脉络瘀滞是青光眼视神经病理改变的主要病机,滋养肝肾、活血化瘀为防治青光眼视神经损害的基本方法。现代药理研究也显示:许多补益肝肾、活血化瘀的中药在改善微循环、降低血液黏稠度、提高机体抗氧化能力、改善青光眼视神经轴浆流、视盘微循环状况等方面有明显优势^[19-24]。且临床在青光眼视神经保护方面也或补益肝肾、或活血化瘀,尤其在活血化瘀方面无论是临床还是实验研究均进行了大量有益的探索,但补益肝肾、活血化瘀同用者罕见,系统、规范研究缺乏。本课题所选药物杞菊地黄丸、复方丹参片为药典所载补益肝肾、活血化瘀经典药物,价廉物美,无毒副作用及不良反应,杞菊地黄丸为经典古方(由枸杞、菊花、熟地、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓组成),为滋补肝肾明目的代表方剂,复方丹参片(由丹参、三七、冰片组成)活血化瘀,甲钴胺片为国家基本药物,临床实施易行。本研究将滋养肝肾、活血化瘀中药联合西药甲钴胺片用于治疗眼压控制后青光眼患者,通过静态视野、视觉电生理、视神经及视网膜分析系统检测等证实其改善眼压控制后青光眼患者视功能的作用优于单用西药甲钴胺片,从而为青光眼的防治开拓一条新的临床思路,提高临床疗效。

本试验显示补肾活血中药联合甲钴胺片组在总体疗效、总有效率及显效率方面均优于单纯甲钴胺片组,两组患者中闭角型患者总体疗效均优于开角型。并对 71 例患者进行 1 年后总体疗效随访,结果显示试验组

总体疗效、显效率及总有效率均优于对照组,试验组一年后随访总体疗效、显效率及总有效率均稳定($P > 0.05$)。对照组随访患者 1 年后总体疗效及显效率下降,两组患者中闭角型患者疗效均优于开角型患者。试验显示补肾活血中药联合甲钴胺片可改善眼压控制后青光眼患者视功能,1 年随访疗效稳定,是治疗眼压控制后青光眼的有效途径,值得推广。

参考文献

- [1] Zanlonghi X, Arndt B, Bechetouie et al. Glaucoma and quality of life [J]. *Ophthalmol* 2003(2): 39-44.
- [2] 胡怀彬, 张薇. 青光眼视神经保护治疗的进展 [J]. *眼科* 2002, 11(5): 308-312.
- [3] Molteno ACB, Bosma NJ, Kittelson JM. Otago glaucoma surgery outcome study. Longterm results of trabeculectomy 1976-1995 [J]. *Ophthalmology* 1999, 106: 1742-1750.
- [4] Watson PG, Jakeman C, Ozturk M et al. The complications of trabeculectomy: a 20-year follow-up [J]. *Eye* 1990(4): 425-438.
- [5] Neville N, Osborne Glyn Chidlow et al. The potential of neuroprotection in glaucoma treatment [J]. *Current Opinion in Ophthalmology*, 1999(10): 82.
- [6] Caprioli J. Neuroprotection of the optic nerve in glaucoma [J]. *Acta Ophthalmol* 1994, 75: 364.
- [9] 周燕霞, 李元波. 复方丹参研究概况 [J]. *江苏中医药* 2007, 39(7): 65-67.
- [10] 杨士长. 复方丹参注射液对眼血流量影响的观察 [J]. *中国中医眼科杂志* 1993, 3(2): 901.
- [11] 祝枚东. 复方丹参注射液对慢性高血压兔眼视神经轴浆流影响的研究 [J]. *中华眼科杂志* 1991, 27(3): 1741.
- [12] 秦大军. 复方丹参液对晚期青光眼术后增殖作用的临床研究 [J]. *中西医结合眼科杂志* 1998, 16(2): 7413.
- [13] 郭文忠. 复方丹参液治疗低眼压性青光眼 [J]. *中西医结合眼科杂志* 1996, 14(3): 1641.
- [14] 刘刚, 刘育辰. 三七药理作用的研究进展 [J]. *人参研究* 2005, 3: 12-15.
- [15] 刘洋, 张伯礼. 冰片的药理实验研究概况 [J]. *天津中医药* 2003, 20(4): 85-87.
- [16] 唐由之. *眼科全书* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 713.
- [17] 王春霞. 菊花的药理和临床应用研究 [J]. *广东医学* 2005, 26(12): 1740-1741.
- [18] 蔡晶. 地黄的药理作用实验研究进展 [J]. *国际中医中药杂志*, 2007, 29(3): 124-126.
- [19] Li DQ, Li Y, Liu Y, et al. Catalpol prevents the loss of CA1 hippocampal neurons and reduces working errors in gerbils after ischemia-reperfusion injury [J]. *Toxicol* 2005, 46(8): 845-851.
- [20] 赵彦青, 王爱凤. 山药的药理研究进展 [J]. *中医研究* 2000, 13(5): 49-50.
- [21] 沈映君. *中药药理学* [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 185.
- [22] 徐晖. 泽泻药理作用研究进展 [J]. *湖南中医杂志* 2004, 20(3): 77.
- [23] 龙世林, 陈雅. 牡丹皮药理作用及临床研究进展 [J]. *中国药业*, 2007, 16(3): 63-64.
- [24] 张秀明. 茯苓药理作用研究概况 [J]. *中药材* 2001, 24(6): 446-449.