

毛果芸香碱联合拉坦前列素治疗原发性急性闭角型青光眼的疗效观察

符元党¹, 郑振优², 林再雄², 周吉良¹

1. 昌江黎族自治县中西医结合医院, 海南 昌江 572700

2. 海南医学院附属医院 眼科, 海南 海口 570100

摘要: **目的** 探讨毛果芸香碱联合拉坦前列素治疗原发性急性闭角型青光眼的疗效及安全性。**方法** 随机选取 2014 年 5 月—2015 年 1 月海南医学院附属医院眼科收治的原发性急性闭角型青光眼患者 92 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 46 例。对照组给予拉坦前列素滴眼液, 1 滴/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上给药 5 min 后滴加硝酸毛果芸香碱滴眼液, 2~3 滴/次, 2~4 次/d。两组均连续治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后的视力、瞳孔直径、眼压、血流动力学指标舒张末期血流速度 (EDV)、收缩期峰值血流速度 (PSV)、血管阻力指数 (RI) 及不良反应。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 82.61%、95.65%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 1、3、6 个月, 两组患者的患眼视力、瞳孔直径均较同组治疗前显著改善, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组患者的视力、瞳孔直径改善程度明显优于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组治疗 3、6 个月, 治疗组治疗 1、3、6 个月的眼压与同组治疗前相比均有显著下降, 且治疗组患者眼压下降情况明显优于同期对照组 ($P < 0.05$); 治疗 1、3、6 个月, 治疗组患者的 EDV、PSV 均明显高于对照组, 而 RI 则明显低于对照组, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组的不良反应发生率分别为 10.87%、0.00%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 毛果芸香碱联合拉坦前列素治疗原发性急性闭角型青光眼疗效显著, 可明显改善视力, 有效提高视野, 降低眼压, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 硝酸毛果芸香碱滴眼液; 拉坦前列素滴眼液; 青光眼

中图分类号: R988.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)02-0210-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.020

Clinical observation of pilocarpine combined with latanoprost in treatment of primary acute angle closure glaucoma

FU Yuan-dang¹, ZHENG Zhen-you², LIN Zai-xiong², ZHOU Ji-liang¹

1. Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine of Changjiang Li Autonomous County, Changjiang 572700, China

2. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of pilocarpine combined with latanoprost in treatment of primary acute angle closure glaucoma. **Methods** Patients (92 cases) with primary acute angle closure glaucoma in Department of Ophthalmology from Affiliated Hospital of Hainan Medical University from May 2014 to January 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 46 cases. The patients in the control group were given Latanoprost Eye Drops, 1 drop/time, once daily. The patients in the treatment group were given Pilocarpine Nitrate Eye Drops on the basis of control group after giving Latanoprost Eye Drops for 5 min, 2—3 drops/time, 2—4 times/d. The patients in two groups were treated for 6 months. The clinical efficacy was evaluated, and the eyesight of sick eyes, pupil diameter, ocular hypertension, hemodynamics indexes end-diastolic velocity (EDV), systolic peak flow velocity (PSV), and vascular resistance index (RI), and adverse reactions in two groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 82.61% and 95.65%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 1, 3, and 6 months, eyesight of sick eyes and pupil diameter in two groups were significantly improved, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, eyesight of sick eyes and pupil diameter in the treatment group were significantly

收稿日期: 2015-08-12

作者简介: 符元党(1973—), 主治医师, 从事角膜炎的治疗、青光眼术后观察和白内障小切口研究。Tel: 13707596699 E-mail: fyd1210@163.com

better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The ocular hypertension of patients in the control group after treatment for 3, and 6 months, and in the treatment group after treatment for 1, 3, and 6 months was significantly decreased. And the ocular hypertension in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 1, 3, and 6 months, EDV and PSV in the treatment group was higher than that in the control group, and RI was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the EDV, PSV, and RI in the treatment group were better than those in the control group with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Pilocarpine combined with latanoprost has clinical curative effect in treatment of primary acute angle closure glaucoma, and can obviously improve vision, and also can improve the field of vision with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Pilocarpine Nitrate Eye Drops; Latanoprost Eye Drops; glaucoma

原发性急性闭角型青光眼是眼科常见疾病, 该病具有致盲性, 严重影响患者健康及正常生活。调查显示近年来原发性急性闭角型青光眼发病率逐年上升, 已深受世界各国眼科医师高度关注^[1]。研究发现, 眼压水平异常升高是原发性急性闭角型青光眼主要的病因, 临床治疗的关键在于最大程度地保留眼部视力功能^[2]。因此, 通过药物干预降低眼压是治疗青光眼的关键所在。目前, 随着临床医药技术的快速发展, 拉坦前列素、毛果云香碱等新型药物在青光眼临床治疗中得到广泛推广, 取得了显著疗效。海南医学院附属医院采用毛果云香碱联合拉坦前列素治疗原发性急性闭角型青光眼取得了显著疗效, 以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究中随机性抽取海南医学院附属医院眼科2014年5月—2015年1月收治的原发性急性闭角型青光眼患者92例, 其中男55例, 女37例; 年龄39~77岁, 平均年龄(61.3±4.9)岁; 病程0.7~1.9年, 平均病程(1.3±0.2)年。所有患者入院后均经临床诊断确诊为原发性急性闭角型青光眼。所有患者均签订知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 患者经临床诊断及相关仪器检查确诊为原发性急性闭角型青光眼; (2) 在治疗前1周以上停止使用其他药物或首次接受药物干预治疗者; (3) 经裂隙灯检查未见泪液分泌、角膜功能异常者; (4) 检查证实中央角膜厚度在500~600 μm; (5) 经矫正后视力在0.3以上者。

排除标准: (1) 在接受治疗前3个月内做眼部手术(含激光手术)者; (2) 眼内压值在32 mmHg (1 mmHg=133 Pa) 以上; (3) 合并有沙眼、结膜炎、葡萄膜炎等眼部疾病者; (4) 患有严重生理器

官疾病、哮喘、精神类、神经类疾病者; (5) 孕期或哺乳期女性。

1.3 药物

硝酸毛果芸香碱滴眼液由山东博士伦福瑞达制药有限公司提供, 规格5 mL: 25 mg, 产品批号20130803; 拉坦前列素滴眼液由华润紫竹药业有限公司提供, 规格2.5 mL: 125 μg, 产品批号20140302。

1.4 分组及治疗方法

根据研究预案采取数字分组法将患者分为对照组和治疗组, 每组各46例。其中对照组男28例, 女18例; 年龄39~76岁, 平均年龄(60.8±5.1)岁; 病程0.7~1.8岁, 平均病程(1.2±0.3)年。治疗组男27例, 女19例; 年龄40~77岁, 平均年龄(61.2±4.9)岁; 病程0.8~1.9岁, 平均病程(1.2±0.4)年。两组患者年龄、性别、病程等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者经临床确诊后在知情情况下参与本研究, 并严格按照医嘱定时、定量使用药物。对照组给予拉坦前列素滴眼液, 1滴/次, 1次/d。治疗组在对照组的基础上给药5 min后滴加硝酸毛果芸香碱滴眼液, 2~3滴/次, 2~4次/d。两组均连续治疗6个月。

1.5 疗效评定标准

根据文献^[3]并参照国家相关标准拟定疗效评定标准。显效: 经临床治疗后患者的急性症状完全消失, 眼压、视力恢复正常; 有效: 经临床治疗后患者的急性症状基本消失, 眼压、视力有显著改善; 无效: 经临床治疗后急性症状无明显改善或加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

(1) 采用标准视力量表分别在治疗前、治疗1、3、6个月评估两组患者视力改善程度; (2) 治疗前后行常规检查, 采用裂隙灯检查患者瞳孔变化情况,

测量并记录瞳孔直径值；(3) 运用 Goldmann 压平眼压计分别在治疗 1、3、6 个月测量患者的眼压，每次测量固定 3 个时间点(9:00、14:00、17:00)，每个时间点测量 3 次后取平均值；(4) 使用彩色多普勒超声仪，分别在治疗前、治疗后对两组患者检查，观察视网膜中央动脉的血流动力学指标舒张末期血流速度(EDV)、收缩期峰值血流速度(PSV)、血管阻力指数(RI)。

1.7 不良反应

密切观察两组患者治疗期间眼部局部及全身反应，并记录患者出现的不良反应情况。

1.8 统计学分析

所有观察数据均录入 Excel 数据库，并采取 SPSS 17.0 统计学软件进行处理分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 检验；计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

治疗后，对照组显效 20 例，有效 18 例，总有效率为 82.61%；治疗组显效 30 例，有效 14 例，总有效率为 95.65%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者的患眼视力比较

治疗 1、3、6 个月，两组患者的患眼视力均较同组治疗前显著改善，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后，治疗组患者的视力改善程度明显优于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者的瞳孔直径比较

治疗 1、3、6 个月，两组患者的瞳孔直径均较同组治疗前显著改善，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后，治疗组患者的瞳孔直径改善程度明显优于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者的眼压、血流动力学指标比较

对照组治疗 3、6 个月，治疗组治疗 1、3、6 个月的眼压与同组治疗前相比均有显著下降，且治疗组患者眼压下降情况明显优于同期对照组 ($P < 0.05$)；治疗 1、3、6 个月，治疗组患者的 EDV、PSV 均明显高于对照组，而 RI 则明显低于对照组，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	20	18	8	82.61
治疗	46	30	14	2	95.65*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者视力改善比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 2 Comparison on visual improvement between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
对照	0.08 ± 0.01	0.17 ± 0.03*	0.22 ± 0.02*	0.33 ± 0.05*
治疗	0.09 ± 0.01	0.26 ± 0.04*#	0.38 ± 0.07*#	0.43 ± 0.05*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment at the same time

表 3 两组患者瞳孔直径比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 3 Comparison on pupil diameter between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	瞳孔直径/mm			
	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
对照	5.3 ± 0.7	4.8 ± 0.4*	4.4 ± 0.5*	4.6 ± 0.6*
治疗	5.1 ± 0.6	4.2 ± 0.7*#	3.9 ± 0.6*#	3.2 ± 0.5*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment at the same time

表4 两组患者眼压、血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)Table 4 Comparison on ocular hypertension and hemodynamics indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	眼压值/mmHg	EDV/(cm·s ⁻¹)	PSV/(cm·s ⁻¹)	RI/(cm·s ⁻¹)
对照	治疗前	17.3±2.5	2.82±0.40	9.03±0.82	0.73±0.07
	治疗1个月	16.1±2.3	5.13±0.24*	7.42±0.72*	0.70±0.05
	治疗3个月	15.6±2.0*	6.23±0.27*	4.26±0.92*	0.69±0.12
	治疗6个月	15.6±2.1*	8.53±0.82*	0.71±0.07*	0.65±0.08*
治疗	治疗前	17.2±2.8	2.77±0.43	9.12±1.13	0.77±0.11
	治疗1个月	15.4±2.7*	4.12±0.25*#	5.23±0.89*#	0.68±0.12*
	治疗3个月	14.1±2.3*#	7.25±0.36*#	2.32±0.12*#	0.61±0.03*#
	治疗6个月	14.0±2.1*	9.12±1.13*#	0.77±0.11*#	0.51±0.06*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment at the same time

2.5 两组患者不良反应比较

治疗期间两组患者均未出现血压、脉搏异常变化。其中治疗组患者耐受性较高,无明显不良反应,不良反应发生率为0.00%;而对照组则出现3例结

膜充血,1例有异物感,1例前房闪辉,停止用药后症状消失,不良反应发生率为10.87%。两组的不良反应发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患者不良反应比较

Table 5 Comparative analysis of clinical efficacy of two groups of patients

组别	n/例	结膜充血/例	有异物感/例	前房闪辉/例	不良反应发生率/%
对照	46	3	1	1	10.87
治疗	46	0	0	0	0.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

青光眼是目前临床上比较常见的眼科疾病之一,也是患者致盲的主要病症,病因主要是与各种因素致房水流出受阻有关,患者临床症状表现为眼压上升、视神经受压萎缩、视网膜神经纤维层损伤以及视野缺损等,若患者未及时接受科学、合理的临床干预,则可导致视神经损伤呈进行式发展。导致青光眼临床症状的主要原因是眼压水平偏高,而降低眼压水平也成为临床治疗的关键环节,也是目前唯一已知的可控危险因素。相关研究表明^[4],对于发展期青光眼临床干预的标准眼压水平应低于18 mmHg,最大程度的降低长期视野缺损问题,且可以保存患者的视力。目前,临床上主要运用拉坦前列素、毛果云香碱等药物治疗青光眼。拉坦前列素滴眼液作为一种新型抗青光眼药物,其是一种丙基酯前列素 F_{2α} 的右旋异构体^[5]。相关研究表明拉坦前列素主要通过调节房水经巩膜-脉络膜通道而实现降低眼压目标^[6],其与睫状肌上FP受体结合后

可对上述通道房水流出量实现有效调节;通过临床研究证实,0.005%拉坦前列素可有效降低正常人的眼压,而对于青光眼、高眼压等疾病可有效降低22%~45%眼压,对于常规药物无法降压患者可加用拉坦前列素滴眼液控制眼压。毛果云香碱滴眼液是一种新型降眼压药物,在闭角型青光眼治疗中可通过收缩瞳孔括约肌,并将虹膜向中心位置拉紧,让周围的虹膜离开房角前壁以形成一个开放性房角,从而有利于房水排出以达到降低眼压目的^[7]。

本研究尝试采用毛果云香碱联合拉坦前列素治疗原发性急性闭角型青光眼,经临床研究发现,治疗1、3、6个月,治疗组眼压下降情况均显著优于同期对照组($P < 0.05$)。提示联合用药治疗能显著改善原发性急性闭角型青光眼的眼压。另外,治疗组的视力、瞳孔直径及血流动力学指标改善情况均显著优于对照组($P < 0.05$)。进一步证实了联合用药能循序渐进改善原发性急性闭角型青光眼患者得病情,对患者视力改善具有重要的效果。另外,治

疗组总有效率(96.15%)明显高于对照组(61.53%),两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。且治疗期间治疗组患者耐受力较强,未出现明显不良反应,不良反应发生率为0.00%,明显低于对照组(15.38%)差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果表明联合用药对患者影响较小,安全性较高,疗效确切。

综上所述,在治疗中毛果芸香碱联合拉坦前列素治疗原发性急性闭角型青光眼疗效显著,可显著降低患眼眼压,改善患者的视力程度,减小瞳孔直径,改善患眼血流状态,安全性高,值得在临床上推广应用。

参考文献

[1] 葛 坚, 黄晶晶, 蓝卫忠, 等. 国内外青光眼领域近五年进展 [J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(10): 893-899.

- [2] 李美玉. 青光眼学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 297-303.
- [3] 葛 坚. 眼科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 114-156.
- [4] 赵军梅, 钱 军. 拉坦前列素滴眼液治疗青光眼 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 22(1): 38-40.
- [5] 陈俊涛, 张 委, 云 斌. 拉坦前列素联合马来酸噻吗洛尔对原发性开角型青光眼的疗效和安全性评价 [J]. 中国药业, 2013, 22(6): 32-33.
- [6] 周 敏, 刘玉静, 孙建楠. 国产与进口拉坦前列素治疗难治性青光眼的疗效比较 [J]. 中国药房, 2013, 24(10): 923-924.
- [7] 赵恩贤, 秦继跃. 甘露醇联合毛果芸香碱治疗原发性急性闭角型青光眼的疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2013, 25(18): 45-46.