

尼莫地平联合曲伏前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼的疗效观察

潘永明¹, 殷悦^{2*}

1. 洛阳博爱眼科医院 眼科, 河南 洛阳 471000

2. 北京大学第一医院 眼科, 北京 100034

摘要: **目的** 探讨尼莫地平联合曲伏前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼的临床效果。**方法** 选取 2015 年 12 月—2017 年 12 月洛阳博爱眼科医院收治的原发性开角型青光眼患者 80 例, 随机分成对照组 (40 例) 和治疗组 (40 例)。对照组患者睡前滴入曲伏前列素滴眼液, 1 滴/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服尼莫地平片, 1 片/次, 3 次/d。两组均连续治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 24 h 峰值眼压、视功能相关的生存质量量表-25 (NEI VFQ-25) 总分、视盘参数和视野平均缺损 (MD) 及视盘筛板血流参数。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 75.0% 和 92.5%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 24 h 峰值眼压显著下降 ($P < 0.05$), NEI VFQ-25 总分显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 24 h 峰值眼压和 NEI VFQ-25 总分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组垂直杯盘比 (C/D)、平均 C/D 和视野 MD 值均显著降低 ($P < 0.05$), 盘沿面积 (RA) 值显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组视盘参数和视野 MD 明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组各视盘筛板血流速度、血流量和红细胞移动速率值均明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组视盘筛板血流参数明显高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 尼莫地平联合曲伏前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼能明显控制患者眼压, 改善筛板区血流状态, 延缓病情进展, 提高生活质量。

关键词: 尼莫地平片; 曲伏前列素滴眼液; 原发性开角型青光眼; 视功能相关的生存质量量表-25; 视盘参数; 视野平均缺损; 生活质量

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)01-0164-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.036

Clinical observation of nimodipine combined with travoprost in treatment of primary open-angle glaucoma

PAN Yong-ming¹, YIN Yue²

1. Department of Ophthalmology, Luoyang Boai Ophthalmological Hospital, Luoyang 471000, China

2. Department of Ophthalmology, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of nimodipine combined with travoprost in treatment of primary open-angle glaucoma. **Methods** Patients (80 cases) with primary open-angle glaucoma in Luoyang Boai Ophthalmological Hospital from December 2015 to December 2017 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups. Patients in the control group were dropped administered with Travoprost Eye Drops at bedtime, 1 drop/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Nimodipine Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the 24 h peak IOP, NEI VFQ-25 scores, optic disc parameters, visual field MD, blood flow parameters of disc cribriform plates in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 75.0% and 92.5% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h peak IOP in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), but NEI VFQ-25 scores were significantly increased ($P < 0.05$), and the 24 h peak IOP and NEI VFQ-25 scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the vertical C/D, average C/D and vision MD value in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), but RA value was significantly increased ($P < 0.05$), and the optic disc parameters, the visual field MD in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2018-06-29

作者简介: 潘永明 (1977—), 主治医师, 研究方向为青光眼与白内障相关疾病。E-mail: panyongmingrt@163.com

*通信作者 殷悦 (1950—), 主任医师。

treatment, the blood flow rate, blood flow and erythrocyte migration rate of disc cribriform plates in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the blood flow parameters of disc cribriform plates in the treatment group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Nimodipine combined with travoprost in treatment of primary open-angle glaucoma can obviously control the intraocular pressure of patients, improve the blood flow state in the cribriform plate area, delay the progress of the disease, and improve the quality of life.

Key words: Nimodipine Tablets; Travoprost Eye Drops; primary open-angle glaucoma; NEI VFQ-25; optic disc parameters; visual field MD; quality of life

原发性开角型青光眼属眼科常见病，是一种慢性、进行性的视神经病变。多数患者无任何自觉症状，少数患者可出现轻度头痛、雾视、眼胀等。本病的临床特点有起病隐匿、多为双眼患病、眼压升高且波动幅度大、前房角为开角、伴视盘损害与视野缺损、早期极易漏诊等^[1]。随病情进展，患者眼压会持续增高，加重视神经损伤，甚者可致失明，因此积极控制眼压对延缓或防止病程发展意义重大。目前临床治疗原发性开角型青光眼的手段包括药物治疗、激光治疗、手术治疗等，其中以局部降眼压药物制剂为治疗首选^[2]。曲伏前列素滴眼液为前列腺素类衍生物，具有持续降低眼内压的作用，是临床治疗原发性开角型青光眼的一线药物^[3]。尼莫地平属第2代钙拮抗剂，具有改善视盘筛板区血流、提高视力等药理作用，可用于眼科疾患的辅助治疗^[4]。因此，本研究对原发性开角型青光眼采取尼莫地平联合曲伏前列素滴眼液进行治疗，取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年12月—2017年12月洛阳博爱眼科医院收治的80例（160眼）原发性开角型青光眼患者为研究对象，均符合《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识（2014年）》中的诊断标准^[5]。80例患者中男47例，女33例；年龄50~75岁，平均年龄（61.2±4.8）岁；体质量指数（BMI）19.1~31.4 kg/m²，平均BMI（23.8±1.9）kg/m²；病程0.5~11年，平均病程（5.3±1.6）年。

纳入标准：双眼患病；50岁≤年龄≤75岁；病程≥6个月；能积极配合治疗；高眼压型；签订知情同意书，自愿受试；入组前未用药或停用相关降眼压药时间≥3个月。

排除标准：患者确诊为继发性青光眼、青光眼睫状体综合征、闭角型青光眼、高眼压症或绝对性青光眼者；哺乳或妊娠期妇女；患者合并糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、视网膜脱离、视网膜

色素变性等眼底病变者；过敏体质或对多种药物过敏者；伴有低血压、糖尿病、颅内压增高、高度近视、脑水肿、高血压、精神疾病或肝肾功能不全者；患有虹膜、角膜或明显晶状体病变者；先天性视神经缺损。

1.2 药物

曲伏前列素滴眼液由ALCON-COUVREUR N.V.生产，规格2.5 mL：0.1 mg，产品批号20150613、20161001；尼莫地平片由拜耳医药保健有限公司生产，规格30 mg/片，产品批号150802。

1.3 分组及治疗方法

随机将80例患者分成对照组（40例）和治疗组（40例），其中对照组男25例，女15例；年龄50~75岁，平均年龄（61.6±5.1）岁；BMI 19.1~30.8 kg/m²，平均BMI（23.5±2.0）kg/m²；病程0.5~11年，平均病程（5.0±1.8）年。治疗组男22例，女18例；年龄50~73岁，平均年龄（60.9±4.6）岁；BMI 19.5~31.4 kg/m²，平均BMI（24.1±1.6）kg/m²；病程0.8~10年，平均病程（5.5±1.7）年。两组患者一般临床资料对比差异无统计学意义，具有可比性。

对照组睡前滴入曲伏前列素滴眼液，1滴/次，1次/d。治疗组在对照组基础上口服尼莫地平片，1片/次，3次/d。两组均连续治疗12周。用药期间嘱患者避免情绪波动、适度用眼、保证睡眠时间及保持心情愉悦等。

1.4 疗效判定标准^[6]

显效：眼压恢复，24 h峰值眼压<21 mmHg（1 mmHg=133 Pa），视野、视力明显改善；有效：视野有所好转，用药眼压下降5~10 mmHg；无效：视野未见改变，甚或恶化，24 h峰值眼压未降，且仍>30 mmHg。

总有效率=（显效+有效）/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 24 h峰值眼压（IOP）测定 采用习惯性体位24 h眼压监测，即昼、夜间测量体位分别为坐位

和平卧位；从 1:30 到 23:30，每 2 小时设置 1 个监测点（共 12 个），其中夜间监测时间点为 23:30、1:30、3:30、5:30；仪器选用电子压平眼压计，从获取的数据中得出双眼 24 h 峰值眼压。

1.5.2 中文视功能相关的生存质量量表-25 (NEI VFQ-25)^[7] 用于评估患者的视觉相关生活质量状况，本量表包括 12 个维度（26 个条目），即总体视力、近/远距离活动、色觉、周边视力、精神健康状况等，每个维度的应答共分 6 级（A、B、C、D、E、F），NEI VFQ-25 总分为 0~100 分，得分越高表明损害越轻，生活质量越佳。

1.5.3 视盘参数检测 选择光学相干断层扫描仪 (OCT) 中的视盘扫描模式开启扫描及分析，获取患者散瞳状态下的检测数据，再由 OCT 自带的程序处理和分析，垂直杯盘比 (C/D)、平均 C/D、盘沿面积 (RA) 等双眼视盘参数由数据程序自动生成。

1.5.4 视野检查 采用全自动视野计，于暗室内检测患者单侧患眼四个视野（上方、下方、鼻侧、颞侧）中央 30° 范围内的 60 个检测点，检查完毕后由视野机自动记录结果，左、右眼各检查 1 次，最后计算双眼视野平均缺损 (MD)。

1.5.5 视盘筛板血流参数测定 采取激光多普勒血流仪对双眼视盘筛板区血流状况进行分析，检查时患者取坐位，无需散瞳，检查完毕后筛选出清晰、有价值的血流灌注图进行分析，并通过傅立叶转换得到血流速、血流量和红细胞移动速率 3 项血流参数的相对值。

1.6 不良反应

详细监测和记录两组患者用药后可能出现的眼充血、眼部不适、头晕等与药物相关副反应的发生情况。

1.7 统计学分析

采用统计软件 SPSS 20.0 处理数据，计数资料以 % 表示，采取 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 14 例，有效 16 例，无效 10 例，临床总有效率为 75.0%；治疗组显效 20 例，有效 17 例，无效 3 例，临床总有效率为 92.5%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 24 h 峰值眼压和 NEI VFQ-25 总分比较

与治疗前比较，治疗后两组 24 h 峰值眼压显著下降，NEI VFQ-25 总分显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组 24 h 峰值眼压和 NEI VFQ-25 总分明显好于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组视盘参数和视野 MD 比较

治疗后，两组患者垂直 C/D、平均 C/D 和视野 MD 值较治疗前均显著降低，RA 值显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组视盘参数和视野 MD 明显好于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	14	16	10	75.0
治疗	40	20	17	3	92.5*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 24 h 峰值眼压及 NEI VFQ-25 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on 24 h peak IOP and NEI VFQ-25 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24 h 峰值眼压/mmHg		NEI VFQ-25 总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	25.78 ± 2.96	19.32 ± 2.81*	65.47 ± 12.58	73.56 ± 14.29*
治疗	40	26.04 ± 2.85	17.53 ± 2.49* [▲]	62.73 ± 13.02	81.36 ± 12.27* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$ (1 mmHg = 133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

2.4 两组视盘筛板血流参数比较

治疗后, 两组各视盘筛板血流速度、血流量和红细胞移动速率值较治疗前均明显升高, 同组治疗

前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组视盘筛板血流参数明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组视盘参数和视野 MD 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on optic disc parameters and visual field MD between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	垂直 C/D	平均 C/D	RA/mm ²	视野 MD/dB
对照	40	治疗前	0.65 ± 0.18	0.49 ± 0.15	1.38 ± 0.27	5.57 ± 1.60
		治疗后	0.57 ± 0.15*	0.41 ± 0.12*	1.65 ± 0.33*	3.83 ± 0.84*
治疗	40	治疗前	0.68 ± 0.16	0.46 ± 0.14	1.34 ± 0.29	5.72 ± 1.56
		治疗后	0.50 ± 0.13*▲	0.33 ± 0.07*▲	1.81 ± 0.31*▲	2.15 ± 0.43*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组视盘筛板血流参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on blood flow parameters of disc cribriform plates between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	血流速度	血流量	红细胞移动速率
对照	40	治疗前	163.75 ± 25.64	8.86 ± 1.79	0.63 ± 0.15
		治疗后	192.46 ± 27.16*	12.34 ± 2.25*	0.82 ± 0.23*
治疗	40	治疗前	167.38 ± 23.69	9.04 ± 1.82	0.60 ± 0.17
		治疗后	217.45 ± 21.83*▲	14.26 ± 2.17*▲	1.08 ± 0.21*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现 1 例眼充血, 1 例眼部不适, 不良反应率为 5.0%。治疗组有 1 例眼充血, 1 例眼部不适, 1 例头晕, 1 例血压下降, 不良反应率为 10.0%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

原发性开角型青光眼的特征是获得性的神经节细胞(视网膜)及其轴突丢失和视神经萎缩, 但未患其他可能造成以上病变的全身及眼部疾病, 且房角在眼压升高时始终保持开放。本病病因尚未完全阐明, 可能与小梁组织变异、静脉压增高、外集液管排液功能减退、Schlemm 管及其输出管排液功能障碍或遗传等因素有关^[8]。目前常用的降眼压药种类较多, 大致可分为 3 类, 即扩增房水流出类(如毛果芸香碱、前列腺素衍生物)、抑制房水生成类(有碳酸酐酶抑制剂、 β -肾上腺能受体阻滞药)、减少眼内容积类(如高渗脱水剂)^[9], 最符合以维持正常房水生理功能为前提的降眼压的作用途径应该是通过增加房水流出的方式, 因此毛果芸香碱和前列腺素类衍生物是当前临床推荐用药, 其中毛果芸香碱是治疗闭角型青光眼的一线药, 而前列腺素类衍生

物是治疗原发性开角型青光眼的首选药物。

曲伏前列素滴眼液是一种高亲和力和、高选择性的前列腺素 F 受体 (FP) 激动剂, 本品可在不减少房水生成的情况下, 通过增加房水经葡萄膜巩膜及小梁网外流通道排出的机制来降低眼压, 同时还能明显增加视乳头血流量, 是临床推荐使用的局部降眼压药物^[10]。尼莫地平为钙通道阻滞剂, 具有抗血管痉挛、调节血流变、视神经保护、改善视盘筛板区血流状态等作用, 用于辅助治疗各类青光眼^[11]。本研究中, 治疗组治疗后总有效率为 92.5%, 比对照组的 75.0% 明显升高, 提示原发性开角型青光眼采用尼莫地平联合曲伏前列素滴眼液方案治疗在控制眼压、改善视力和视野等整体疗效方面更具优势。同时本研究中两组患者药物副作用以轻微眼充血、眼部不适、头晕等症状为主, 且未见严重不良反应事件, 表明本联合疗法具备良好的用药安全性。

24 h 峰值眼压是诊断青光眼的重要依据。NEI VFQ-25 (中文版) 能对眼病患者视功能相关的生存质量进行较为全面的评估, 且本量表的效度和信度均较好, 适用于国内临床中常见眼病的病情判断^[7]。视盘损害与视野缺损均是开角型青光眼主要的病理

改变,患者表现出垂直 C/D、平均 C/D 等视杯形态参数明显增大、而 RA 明显减少,视野出现青光眼性损害^[12]。原发性开角型青光眼患者存在视盘血液供应不足现象,激光多普勒血流仪能直观地测量出视盘微循环的血流量,再经傅立叶变换可获得 3 个无单位的参数,即血流速、血流量及红细胞移动速率,可依次反映出测定区域内红细胞单位时间的流动总位移、红细胞总量和红细胞移动速率。筛板区由于受到血液高凝状态、自身多层多孔结构等因素影响,而引起筛板区血流状况较差^[13]。本研究中,治疗组治疗后 24 h 峰值眼压及垂直 C/D、平均 C/D 和视野 MD 值较同期对照组均显著降低,NEI VFQ-25 总分、RA 值及视盘筛板区各血流参数(血流速、血流量、红细胞移动速率)值显著升高,说明尼莫地平联合曲伏前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼的效果确切。

综上所述,尼莫地平联合曲伏前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼,可有效控制患者眼压,改善筛板区血流状态,延缓病情进展,提高生活质量,疗效切实,患者耐受性较好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李冬莉,袁援生. 原发性开角型青光眼的早期诊断 [J]. 国际眼科杂志, 2010, 10(12): 2316-2318.
- [2] 王雪琼,李 军,黎卫平. 原发性开角型青光眼的治疗现状 [J]. 临床眼科杂志, 2017, 25(2): 183-187.
- [3] 陈 璐,童荣生,吕 晶. 降眼压新药——曲伏前列素 [J]. 中国药房, 2008, 19(25): 1981-1983.
- [4] 肖 明,孙兴怀,沈 颖. 尼莫地平对开角型青光眼视盘筛板血流的作用研究 [J]. 眼科新进展, 2002, 22(3): 195-196.
- [5] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年) [J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(9): 862-863.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 318-319.
- [7] 黄 江,刘晓玲. 中文视功能相关生存质量量表-25 的初步应用评价 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2016, 18(11): 660-664.
- [8] 张永梅,于 蒙,莫日根. 原发性开角型青光眼发病机制的研究 [J]. 内蒙古大学学报: 自然版, 2016, 47(2): 189-194.
- [9] 王 静. 原发性开角型青光眼降眼压药物治疗进展 [J]. 医学信息, 2012, 25(5): 446.
- [10] 韩宗红. 曲伏前列素滴眼液的药理作用与临床评价 [J]. 中外健康文摘, 2007, 4(9): 74-76.
- [11] 刘 静,姚 毅,徐 宁. 尼莫地平的药代动力学及在眼科中的应用 [J]. 医学综述, 2003, 9(Suppl): 56-57.
- [12] 杨新光,刘 钊,于敬妮,等. 原发性青光眼早期视盘参数与视野缺损的关系 [J]. 临床眼科杂志, 2009, 17(4): 295-299.
- [13] 孙 霞,刘 磊,杨文利,等. 原发性开角型青光眼视盘及视网膜血流的研究 [J]. 眼科新进展, 2001, 21(5): 344-345.