

鼠神经生长因子联合复方樟柳碱治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变

万贝贝¹, 徐军²

作者单位:¹(121001)中国辽宁省锦州市,辽宁医学院;
²(121001)中国辽宁省锦州市,辽宁医学院附属第一医院眼科
作者简介:万贝贝,在读硕士研究生,研究方向:白内障、眼底病。

通讯作者:徐军,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、眼底病。lnjzfsyy01@163.com

收稿日期:2015-06-14 修回日期:2015-09-08

Curative effects of mouse nerve growth factor combined with compound anisodine on nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy

Bei-Bei Wan¹, Jun Xu²

¹Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jun Xu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province. lnjzfsyy01@163.com

Received:2015-06-14 Accepted:2015-09-08

Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical efficacy of mouse nerve growth factor combined with compound anisodine on the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION).

• **METHODS:** Clinical case series study was applied. One hundred and twenty-two patients with monocular onset NAION were randomly divided into three groups. Routine treatment was given to all of patients. Control group A (40 patients with 40 eyes) were undergone subcutaneous injection of compound anisodine besides superficial temporal artery, 2mL each time, twice per day; control group B (41 patients with 41 eyes) were given intramuscular injection of mouse nerve growth factor, 30μg each time, once per day; and the combined group (41 patients with 41 eyes) received compound anisodine and mouse nerve growth factor for four consecutive weeks. Visual acuity and fundus were observed every day during the treatment period. When the treatment finished, the best corrected visual acuity (BCVA), visual field and OCT were checked and recorded. The results were analyzed.

• **RESULTS:** The recovery of visual acuity and visual field in the combined group was better than those of two control groups ($P < 0.05$). Optic nerve fiber layer became thinner in the combined group which was still thicker

than that in the control groups after the treatment, and there was significantly statistical difference ($P < 0.05$). Visual acuity, visual field and retinal nerve fiber layer had no statistical differences between control group A and control group B ($P > 0.05$). The effective rates of the three groups were respectively 70% (control group A), 65.9% (control group B), 92.7% (the combined group). The overall effective rate of patients in the combined group was significantly higher than that of two control groups ($P < 0.05$), while the clinical efficacy of two control groups had no statistical difference ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Mouse nerve growth factor combined with compound anisodine has a remarkable effect on the treatment of NAION.

• **KEYWORDS:** mouse nerve growth factor; compound anisodine; nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy; visual field

Citation: Wan BB, Xu J. Curative effects of mouse nerve growth factor combined with compound anisodine on nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015; 15(10):1720-1722

摘要

目的: 评价鼠神经生长因子联合复方樟柳碱对非动脉炎性前部缺血性视神经病变(nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)的疗效。

方法: 采用临床病例系列研究,将122例单眼发病NAION患者分为3组,所有患者均接受常规治疗。对照组A(40例40眼)给予复方樟柳碱注射液2mL/次颞浅动脉旁皮下注射,2次/d;对照组B(41例41眼)鼠神经生长因子30μg/次肌肉注射,1次/d;联合组(41例41眼)同时给予复方樟柳碱和鼠神经生长因子治疗,连续治疗4wk。每天观察视力、眼底,治疗结束后检查记录最佳矫正视力(BCVA)、视野、OCT,对结果进行统计分析。

结果: 联合组视力、视野恢复优于两对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),视神经纤维层变薄联合组少于两对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两对照组视力、视野、视神经纤维层变化均无统计学差异($P > 0.05$)。对照组A治疗有效率为70%,对照组B有效率为65.9%,联合组有效率为92.7%,联合组有效率显著高于两对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两对照组间总体治疗效果无统计学差异($P > 0.05$)。

结论: 鼠神经生长因子联合复方樟柳碱可显著提高NAION治疗效果。

关键词: 鼠神经生长因子;复方樟柳碱;非动脉炎性前部缺血性视神经病变;视野

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.10.11

引用:万贝贝,徐军.鼠神经生长因子联合复方樟柳碱治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变.国际眼科杂志 2015; 15(10):1720-1722

0 引言

非动脉炎性前部缺血性视神经病变(nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)是后睫状动脉循环障碍造成的一种严重视功能障碍性眼病,多见于老年人,发病率约为1:16000,国内平均年龄49岁,国外平均60岁^[1]。患者视力突然下降,视野病理性缺损,高血压、糖尿病、动脉粥样硬化为常见的原因^[2-3],目前这类疾病尚没有规范有效的治疗方法,临床上采用其他部位缺血的治疗经验,常应用扩血管、营养神经、激素、高压氧等治疗^[4],效果并不理想。复方樟柳碱用于NAION治疗取得了较好的疗效。鼠神经生长因子是从小鼠颌下腺提取出来的一种神经生长因子,能促进神经损伤的恢复,本研究探讨了鼠神经生长因子联合复方樟柳碱对非动脉炎性前部缺血性视神经病变的治疗效果,以期为提高NAION的疗效和预后提供一定的临床指导。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2013-12/2014-12在我院就诊确诊为NAION的患者122例122眼,NAION诊断标准^[1]:(1)中老年人,突然发病,视力不同程度下降;(2)眼底早期局限性或广泛水肿,边缘不清,颜色淡,周边可见少量出血;(3)特征性视野缺损;(4)眼底荧光血管造影视盘低荧光或充盈缓慢或充盈缺损;(5)CT检查排除外后部缺血性视神经病变。入选标准:平均病程0~15d,符合诊断标准,单眼发病,不存在试验药物禁忌证,患者依从性好,连续治疗4wk,按要求进行各项检查;排除标准:患有糖尿病视网膜病变、黄斑变性、视网膜血管阻塞等其他影响视野的疾病、眼外伤、青光眼、屈光间质明显混浊、内眼手术史或近3mo行视网膜激光光凝术,伴有其他活动性眼病,对试验药物任何成分过敏者,未按规定随访。所有确诊患者根据BCVA进行病情分级:轻度($BCVA \geq 0.4$)、中度($0.1 < BCVA < 0.3$)、重度($BCVA \leq 0.1$),常规扩血管、营养神经治疗,眼压高者给予降眼压治疗。根据试验药物的不同分为3组,对照组A(40例40眼)给予复方樟柳碱注射液;对照组B(41例41眼)给予鼠神经生长因子;联合组(41例41眼)同时给予复方樟柳碱和鼠神经生长因子治疗。

1.2 方法 常规扩血管营养神经治疗:马来酸桂哌齐特注射液320mg静点,1次/d;小牛血清去蛋白注射液1.0g静点,1次/d;维生素E10mg口服,3次/d;甲钴胺分散片0.5mg,3次/d;眼压高者予卡替洛尔滴眼液2次/d点眼,醋甲唑胺片50mg1次/d口服;有其他全身疾病的对症治疗。对照组A在常规基础上给予复方樟柳碱注射液2mL/次颞浅动脉旁皮下注射,2次/d;对照组B加用鼠神经生长因子30 μ g/次肌肉注射,1次/d;联合组同时给予复方樟柳碱和鼠神经生长因子治疗;连续治疗4wk。检查视力、眼底、眼压、视野、OCT、FFA、血常规、血糖、血脂、血压、血沉、颈部血管超声等确定诊断,视力、眼底检查由同一位眼科医师完成,视野、OCT、FFA等每项检查均由同一位技师操作,视力检查采用标准对数视力表记录患者裸眼视力和最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA);视野检查(康华AST-6000B全自动静态视野计)以30°检查范围视野平均缺损(mean deviation, MD)作为观察指标;OCT(cirrus HD-OCT)观察视盘视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度;每天观察视

力、眼底,治疗后检查记录最佳矫正视力(BCVA)、视野平均缺损(MD)和视网膜神经纤维层(RNFL)厚度。

疗效判断:有效:视力提高2行或2级(无光感、光感、手动、指数眼前、0.01、0.02、0.04、0.06、0.08每个为1级,0.1后1行为1级)以上或恢复到发病前水平且视野缺损减少 $\geq 15\%$,或者视力提高2行或2级以上或恢复到发病前水平且RNFL厚度变薄 $\leq 5\mu$ m;无效:视力提高小于2行或2级或者视力下降,或视野缺损减少 $< 15\%$,或RNFL厚度变薄 $> 5\mu$ m。

统计学分析:采用SPSS17.0对数据进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组观察指标变化的总体差异采用方差分析,多重比较采用LSD-*t*检验,治疗前后变化情况采用配对*t*检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 三组患者年龄、性别、高血压、糖尿病等全身疾病分布情况差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗前病情严重程度3组差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗过程中未见明显不良反应,各组数据具有可比性(表1)。

2.2 治疗前后视力变化 三组患者视力变化总体有统计学差异($F = 10.268, P = 0.000$),治疗后视力均比治疗前提高,差异有统计学意义($P < 0.05$);两两比较后两对照组之间无统计学差异($P > 0.05$),联合组视力变化与对照组A、对照组B之间均有统计学差异($P < 0.05$),联合组的视力提高更加显著(表2)。

2.3 治疗前后视野变化 三组之间视野变化总体有统计学差异($F = 10.268, P = 0.000$),患者治疗后视野平均缺损较治疗前均减小,差异有统计学意义($P < 0.05$);两两比较对照组A与对照组B之间无统计学差异($P > 0.05$),联合组视野变化与对照组A、对照组B之间均有统计学差异($P < 0.05$),联合组的视野缺损减少较多(表3)。

2.4 治疗前后视网膜神经纤维层厚度变化 三组患者RNFL变化总体有统计学差异($F = 26.458, P = 0.000$),三组治疗后视盘神经纤维层厚度较治疗前均变薄,差异有统计学意义($P < 0.05$);两两比较两对照组之间无统计学差异($P > 0.05$),联合组RNFL变化与对照组A、对照组B之间均有统计学差异($P < 0.05$),联合组的RNFL变薄比两对照组少(表3)。

2.5 两组治疗后疗效比较 对照组A治疗有效率为70%,对照组B有效率为65.9%,联合组有效率为92.7%,三组治疗效果差异有统计学意义($P < 0.05$);两两比较,两对照组治疗效果无统计学差异($P > 0.05$),联合组与对照组A、对照组B之间治疗效果均有统计学差异($P < 0.01$),联合组治疗有效率高(表4)。

3 讨论

前部缺血性视神经病变是一种常见于中老年人的视神经损伤性疾病,患者突然出现无痛性视力下降,严重者致盲,可见特征性视野损害和眼底改变,视盘神经纤维层常变薄^[5]。病因及发病机制尚不明确,大多研究表明前部缺血性视神经病变是由睫状后短动脉循环障碍造成的急性视盘血供不足,使视盘缺血缺氧、水肿,可分为动脉炎和非动脉炎性两类^[6],我国非动脉炎性比较多见,本研究选取均为非动脉炎性缺血性视神经病变患者。视神经是脑神经的一部分,缺血性视神经病变治疗多延续脑缺血治疗方法,采用扩张血管、营养神经、激素、高压氧等治疗,但由于这种患者多伴有糖尿病、高血压和脑血管疾病等全身疾病^[7-8],激素治疗的利弊仍在探讨^[9-10]。本

表1 三组患者一般临床资料比较

组别	例数/眼数	男/女 (例)	平均年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	高血压 (例)	糖尿病 (例)	病情分级(例)		
						轻度	中度	重度
对照组 A	40/40	21/19	53.1 \pm 4.3	35	21	10	21	9
对照组 B	41/41	22/19	55.0 \pm 5.1	33	23	9	22	10
联合组	41/41	20/21	52.6 \pm 3.6	36	19	11	21	9

对照组 A:给予复方樟柳碱注射液;对照组 B:给予鼠神经生长因子;联合组:同时给予复方樟柳碱和鼠神经生长因子治疗。

表2 三组治疗前后 BCVA 变化

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
给予复方樟柳碱注射液	0.18 \pm 0.14	0.28 \pm 0.18	2.52	0.017
给予鼠神经生长因子	0.16 \pm 0.12	0.31 \pm 0.15	3.59	0.000
同时给予复方樟柳碱和鼠神经生长因子治疗	0.18 \pm 0.13	0.40 \pm 0.24	4.43	0.000

表3 三组治疗前后 MD 和 RNFL 变化

组别	MD(dB)				RNFL(μ m)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组 A	18.24 \pm 5.12	15.54 \pm 6.18	2.30	0.028	87.56 \pm 5.18	84.33 \pm 6.95	4.58	0.000
对照组 B	17.55 \pm 6.15	14.98 \pm 5.88	4.15	0.000	88.34 \pm 6.78	84.26 \pm 7.56	3.86	0.000
联合组	18.16 \pm 8.16	13.10 \pm 5.07	6.34	0.000	88.01 \pm 8.34	85.18 \pm 9.45	5.46	0.000

对照组 A:给予复方樟柳碱注射液;对照组 B:给予鼠神经生长因子;联合组:同时给予复方樟柳碱和鼠神经生长因子治疗。

表4 三组治疗效果比较

组别	例数	有效	无效	有效率(%)
对照组 A	40	28	12	70.0 ^b
对照组 B	41	27	14	65.9 ^b
联合组	41	38	3	92.7

对照组 A:给予复方樟柳碱注射液;对照组 B:给予鼠神经生长因子;联合组:同时给予复方樟柳碱和鼠神经生长因子治疗;^b*P*<0.01 vs 联合组。

研究患者多系老年人,且伴有全身疾病,未常规选择激素,基础治疗选用马来酸桂哌齐特注射液、小牛血清去蛋白注射液静点,维生素 E、甲钴胺分散片口服,平均病程 0~15d,各组患者年龄、性别、高血压、糖尿病等全身疾病分布情况无差异,治疗前病情严重程度差异无统计学意义,治疗过程中未见明显不良反应,各组数据具备可比性。

复方樟柳碱注射液是由樟柳碱和普鲁卡因组成的复合制剂,可减轻血管痉挛,改善眼部血液循环,增加血流量,国内很多学者将其应用于缺血性视神经病变的治疗,取得了较好的效果^[11-12]。鼠神经生长因子是从小鼠颌下腺提取出来的一种神经生长因子,与人类有 90% 同源性^[13],可提高视神经的存活率,保护视网膜神经节细胞、纹状体胆碱能神经元和基底前脑神经元的功能,同时能促进轴突生长,具有加快视神经损伤恢复的作用,多项研究证实鼠神经生长因子对前部缺血性视神经病变有一定的治疗效果,能显著提高视力^[14-16]。本试验探讨了鼠神经生长因子联合复方樟柳碱对非动脉炎性缺血性视神经病变的治疗效果,结果表明,在传统治疗的基础上,单独使用复方樟柳碱与鼠神经生长因子的患者治疗后视力均较治疗前有所提高,但两组患者视力、视野、神经纤维层厚度变化之间无差异,治疗效果也接近。联合给予鼠神经生长因子和复方樟柳碱的患者治疗后视力比治疗前显著提高,视野缺损和神经纤维层的变化也比较明显,治疗效果优于单独使用两种药物。这可能是联合用药后改善了眼部的血液循环,同时保护了视神经的功能,促进神经损伤的修复。缺血性视神经病变是一种难治性疾病,视力损伤严重影响患者生活质量,联合应用复方樟柳碱和鼠神经生长因子治

疗 NAION 疗效较好,显著优于二者单独使用,且药物不良反应少,安全性高,临床上可推广使用,但本研究患者病程较短,随访时间不长,更多有效的治疗方法需要临床眼科医师进一步研究探讨。

参考文献

- 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2010;336-337
- 王倩,姜利斌. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变的病因学及诊断学研究现状. 中华眼科医学杂志 2013;3(4):5-9
- 宋宏鲁,啜玉彩,王雨生,等. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变危险因素的研究现状. 国际眼科纵览 2011;35(4):227-231
- 王伟,张秀兰,魏世辉. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变的临床治疗现状. 中华实验眼科杂志 2013;31(4):1187-1192
- Kernstock C, Beisse F, Wiethoff S, et al. Assessment of functional and morphometric endpoints in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(3):515-521
- 汤永强. 复方樟柳碱对老年前部缺血性视神经病变患者血流动力学和视功能恢复的影响. 中国老年学杂志 2008;28(9):883-885
- Turkoglu EB, Ilhan HD, Cetinkaya A, et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in young patients. *J Fr Ophthalmol* 2015; 38(5):421-426
- Nelson K, Singh G, Boyer S, et al. Two presentations of nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Optometry* 2010;81(11):587-597
- Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, et al. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 2010;55(1):47-63
- 王建民,赵云. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变的糖皮质激素治疗. 中国实用眼科杂志 2011;29(11):1119-1123
- 吴星,白永怿,魏世辉. 复方樟柳碱治疗缺血性眼病的荟萃分析. 中国中医眼科杂志 2012;22(3):183-187
- 田涛,邝国平,武正清,等. 复方樟柳碱注射液治疗糖尿病性缺血性视神经病变的疗效观察. 中国中医眼科杂志 2014;4:300-303
- 龚善初,邱久军,李东,等. 注射用鼠神经生长因子治疗儿童孤独症的疗效观察. 中国药业 2013;21(22):40-42
- 冯会芳. 鼠神经生长因子治疗缺血性视神经病变的疗效分析. 中国实用神经疾病杂志 2014;24:70-74
- 罗丽华,王艳玲. 神经生长因子联合传统用药对前部缺血性视神经病变的疗效. 国际眼科杂志 2013;13(9):1842-1844
- 李坤. 注射用鼠神经生长因子治疗缺血性视神经病变的疗效观察. 中国生化药物杂志 2014;34(6):130-132