

散血明目片联合复方樟柳碱治疗眼缺血综合症

李建超¹, 彭清华¹, 李植源²

作者单位:¹(410007) 中国湖南省长沙市, 湖南中医药大学;
²(423000) 中国湖南省郴州市第一人民医院眼科
作者简介:李建超, 副主任医师, 在读博士, 研究方向:眼底病的防治及眼鼻相关微创外科。

通讯作者:李建超, jianchaoli@163.com

收稿日期:2013-05-20 修回日期:2013-08-14

Effects of sanxuemingmu capsule combined with compound anisoine in ocular ischemic diseases

Jian-Chao Li¹, Qing-Hua Peng¹, Zhi-Yuan Li²

¹Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Correspondence to: Jian-Chao Li. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China. jianchaoli@163.com

Received:2013-05-20 Accepted:2013-08-14

Abstract

• AIM: To evaluate the effects of sanxuemingmu capsule combined with compound anisoine in the ocular ischemic disease.

• METHODS: We divided our patient into two groups according to their blood-activating and stasis-dissolving drug using history at first, then divided them into observation/positive/negative control subgroups according to random case-control method. The clinical key data and advert effects after 3 cycles of treatment were obtained by visual acuity/visual field and color Doppler.

• RESULTS: The index of general effects/visual acuity/the general visual acuity loss/the artery/vein perfusion time of fundus fluorescein angiography (FFA) and color Doppler index (CDI) together with the advert effects rate of cardiovascular system of the observation groups were significantly better than those of the contrast groups.

• CONCLUSION: The combination of sanxuemingmu capsule with anisoine is effective in the ocular ischemic diseases and can lessen the cardiovascular advert effect rate of ocular ischemic diseases suffer while this administration method is more benefit in cases without blood-activating and stasis-dissolving drug using history than cases with drug using cases.

• KEYWORDS: ocular ischemic disease; sanxuemingmu capsule; compound anisoine

Citation: Li JC, Peng QH, Li ZY. Effects of sanxuemingmu capsule combined with compound anisoine in ocular ischemic diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(9):1778-1781

摘要

目的:研究散血明目片联合复方樟柳碱对眼缺血综合症的治疗效果。

方法:采用随机病例对照的方式,根据入组患者既往是否使用活血祛瘀药物治疗情况分层,再分组,并予以相应治疗干预3周期后,通过视力、视野、眼部彩超等改善情况观察药物的临床疗效及不良反应的发生率。

结果:各实验组在综合疗效、视力、平均视敏度下降、FFA动、静脉充盈时间、CDI各项指标比较,均有所改善,心血管不良反应发生率低,有显著统计学差异。

结论:散血明目片联合复方樟柳碱对眼缺血综合症均有良好的临床疗效,并能减少心血管不良反应的发生率,且联合用药的疗效对既往未接受相关药物的患者更为确切。

关键词:眼缺血综合症;散血明目片;复发樟柳碱

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.09.11

引用:李建超,彭清华,李植源.散血明目片联合复方樟柳碱治疗眼缺血综合症.国际眼科杂志2013;13(9):1778-1781

0 引言

眼缺血综合症(ocular ischemia syndrome, OIS)系由颈动脉阻塞或狭窄所致脑和眼的供血不足而产生一系列脑和眼的症状^[1]。近年来,复方樟柳碱局部注射治疗可以缓解血管痉挛,已经成为眼部慢性缺血性疾病的首选用药。而散血明目片具有明显促进眼部血液循环,改善局部微循环,部分调节免疫的作用。本研究拟通过临床病例对照的方法研究两药联合对于主要由颈动脉狭窄导致的中、重眼缺血综合症的作用效果。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2007-06/2010-06在湖南中医药大学第一附属医院眼科住院患者,符合入组标准并愿意接受随机对照临床治疗的患者87例,其中男53例,女34例,年龄40~65岁,平均年龄男性为52±10.1岁,女性为50.1±8.9岁,所有受试者均签署知情同意书进入受试程序。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及方法 所有患者均根据随机数字表按照随机对照双盲的原则进行分组。既往使用过相关药物的患者分为:A₁组为散血明目片联合复方樟柳碱治疗组;B₁组安慰剂联合复方樟柳碱治疗组;C₁组为安慰剂联合盐酸利多卡因治疗组;既往未使用过相关药物的患者分为:A₂组为散血明目片联合复方樟柳碱治疗组;B₂组为安慰剂联合复方樟柳碱治疗组;C₂组为安慰剂联合盐酸

表1 各组视力、眼压、FFA、视野缺损等比较

 $\bar{x} \pm s$

组别	性别(例)		年龄(岁)	眼数	视力	眼压(mmHg)	FFA(s)		30°视野缺损(db)
	男	女					A	V	
A ₁ 组	12	8		24	0.3±0.40	11±0.92	15±0.5	17±2.5	5.0±1.5
B ₁ 组	11	7	46±9.5	21	0.4±0.25	9±0.52	14±0.8	18±3.2	7.5±2.0
C ₁ 组	3	2		6	0.5±0.10	12±0.20	14±1.5	16±3.5	6.0±2.5
A ₂ 组	14	9		28	0.3±0.30	10±0.60	13±0.9	16±1.9	8.0±1.5
B ₂ 组	10	7	48±7.3	19	0.3±0.15	10±0.40	15±1.2	15±2.4	6.3±2.4
C ₂ 组	3	1		5	0.4±0.10	11±0.30	14±0.4	16±2.0	7.1±2.1

表2 各组CDI各项指标等比较

 $\bar{x} \pm s$

组别	性别(例)		年龄(岁)	眼数	右侧			左侧		
	男	女			Vmax(cm/s)	Vmin(cm/s)	RI	Vmax(cm/s)	Vmin(cm/s)	RI
A ₁ 组	12	8		24	14.33±2.80	4.25±1.70	0.65±0.20	13.63±2.60	3.75±1.50	0.65±0.25
B ₁ 组	11	7	46±9.5	21	13.67±3.10	3.60±1.44	0.69±0.18	13.33±2.40	4.05±1.45	0.66±0.18
C ₁ 组	3	2		6	14.21±2.10	3.75±1.91	0.55±0.18	14.03±1.80	3.95±1.70	0.67±0.50
A ₂ 组	14	9		28	15.16±2.40	3.55±1.71	0.69±0.16	14.65±3.10	3.25±2.32	0.66±0.20
B ₂ 组	10	7	48±7.3	19	14.38±3.05	4.10±1.40	0.59±0.19	14.24±2.60	4.15±1.65	0.58±0.22
C ₂ 组	3	1		5	13.98±2.70	3.80±1.30	0.70±0.13	13.83±2.24	3.65±1.63	0.59±0.18

利多卡因治疗组。各组视力、眼压、荧光素眼底血管造影(FFA)、视野缺损等比较见表1。经统计学分析,各组之间在视力、眼压、FFA检查视网膜动脉充盈时间(A)和视网膜静脉充盈时间(V)以及30°视野比较均无显著差异性($P>0.05$),具有可比性。其中A₁、B₂两组各有1例1眼视力均低于0.02,占总眼数比例均<0.05%。各血流动力学检查:颈内动脉收缩期最大峰值流速(V_{max})、颈内动脉舒张末期最低流速(V_{min})、阻力指数(RI)等比较见表2。经统计学分析,各组之间在颈内动脉收缩期最大峰值流速、颈内动脉舒张末期最低流速、阻力指数比较均无显著差异性($P>0.05$),具有可比性。

1.2.2 给药途径及用法用量 散血明目片及安慰剂均为口服,8片/次,每天3次;复方樟柳碱及利多卡因均为颞浅皮下注射,1ml/次,1次/d,2wk为1疗程;共治疗3疗程。

1.2.3 诊断标准 参照《实用眼科学》^[1]及《眼科学总论》^[2]诊断标准。(1)原发病病史:高血压、高血脂、糖尿病、动脉粥样硬化、颈动脉狭窄、一过性脑缺血缺氧症(TIA)等;(2)患者出现一过性黑矇、视力减退甚至消失、视网膜中央/分支静脉阻塞、视网膜中央/分支动脉阻塞、低灌注性视网膜病变(视网膜出血、棉絮斑、黄斑水肿)、虹膜局限性坏死、虹膜红变、新生血管等;(3)颈动脉彩超提示颈动脉狭窄,眼动脉血流缓慢;FFA示视网膜血管充盈迟缓;视野显示缺血性视网膜视野改变。

1.2.4 彩色多普勒成像检查 彩色多普勒成像(CDI)眼局部血流灌注量增加或血液流变学改善。

1.2.5 FFA检查 通过眼底荧光造影观察视网膜血管充盈时间及充盈状态改善状况。

1.2.6 治疗过程中心脑血管不良反应发生率 治疗周期内未出现心脑血管意外或心绞痛发生频率减低。

1.2.7 安全性观察 观察治疗过程中一切与药物相关的不良反应及重要不良反应。

统计学分析:采用SPSS 16.0统计学软件进行统计学分析。参数资料采用成组、配对 t 检验;非参数资料进行 χ^2 检验,分别计算出统计数值, $P<0.05$ 为差别具有统计学意义, $P<0.01$ 为差别具有显著统计学意义。

表3 治疗3周期后综合疗效观察

眼

组别	治愈	显效	有效	无效
A ₁ 组	5	13	3	3
B ₁ 组	3	9	5	4
C ₁ 组	0	0	2	4
A ₂ 组	7	14	3	4
B ₂ 组	3	4	8	4
C ₂ 组	0	0	2	3

2 结果

2.1 疗效判断标准 视力及视野标准:治愈:视力为1.0,视野正常;显效:视力提高4行以上或4行以上(0.1以下为光感、手动、指数/30cm,0.02,0.04,0.06,0.08依次分级),视野由无法测试变为束状或扇形视野缺损,半侧视野缺损变为束状视野缺损;有效:视力提高2行或2级以上,视野由无法测试变为半侧视野,半侧视野缺损变为扇形视野缺损或扇形缺损变为束状视野缺损;无效:治疗前后视力、视野无变化。

2.2 综合疗效观察 治疗3周期后综合疗效比较见表3。经统计学分析,经药物治疗3周期后,各组综合疗效比较,实验组以及阳性对照组与阴性对照组之间均有极显著性差异($P<0.01$),既往用药的实验组与阳性对照组之间无显著性差异($P>0.05$),既往未用药的实验组与阳性对照组之间有显著性差异($P<0.05$)。而既往用药与不用药两实验组之间比较均无显著性差异($P>0.05$)。

2.3 视力和平均视敏度及FFA 治疗3个周期后,各组视力、平均视敏度下降、FFA比较见表4。经统计学分析,经药物治疗3周期后,各组视力、平均视敏度下降、FFA动、静脉充盈时间比较,实验组以及阳性对照组与阴性对照组之间均有显著性差异($P<0.05$),既往用药的实验组与阳性对照组之间无显著性差异($P>0.05$),既往未用药的实验组与阳性对照组之间有显著性差异($P<0.05$)。而既往用药与不用药两实验组之间比较均无显著性差异($P>0.05$)。各实验组治疗前后比较,视力、FFA动、静脉充盈

表4 治疗3周期后各组视力、平均视敏度下降、FFA比较 $\bar{x} \pm s$

组别	眼数	视力	FFA(s)		30°视野缺损(db)
			A	V	
A ₁ 组	24	0.6±0.10	12±0.4	14±1.5	4.0±0.5
B ₁ 组	21	0.5±0.12	13±0.3	15±2.2	5.8±1.5
C ₁ 组	6	0.4±0.08	15±1.8	17±3.1	7.5±1.2
A ₂ 组	28	0.6±0.08	12±0.6	13±2.2	4.5±1.0
B ₂ 组	19	0.4±0.06	13±1.5	14±1.4	5.8±0.6
C ₂ 组	5	0.3±0.04	15±1.2	16±0.9	7.9±0.5

表5 治疗3周期后 CDI 各指标比较 $\bar{x} \pm s$

组别	眼数	右侧			左侧		
		Vmax(cm/s)	Vmin(cm/s)	RI	Vmax(cm/s)	Vmin(cm/s)	RI
A ₁ 组	24	17.63±2.50	5.75±1.50	0.45±0.08	15.83±2.40	4.85±1.80	0.45±0.25
B ₁ 组	21	16.23±2.40	4.60±1.40	0.54±0.14	14.43±1.80	4.25±1.50	0.56±0.21
C ₁ 组	6	14.11±2.30	3.25±1.43	0.57±0.21	13.85±1.90	3.75±2.15	0.68±0.56
A ₂ 组	28	17.16±2.25	6.28±1.53	0.47±0.16	15.85±2.15	5.25±2.04	0.46±0.30
B ₂ 组	19	17.21±2.45	5.10±1.45	0.50±0.14	14.44±2.50	4.15±1.65	0.55±0.12
C ₂ 组	5	13.58±2.30	3.70±1.80	0.71±0.19	13.48±2.15	3.80±1.83	0.64±0.38

时间比较均有显著性差异($P < 0.05$),平均视敏度下降有极显著统计学差异($P < 0.01$)。

2.4 CDI 各指标比较 治疗3个周期后,各组之间 CDI 颈内动脉收缩期最大峰值流速、颈内动脉舒张末期最低流速、阻力指数比较见表5。经统计学分析,经药物治疗3周期后,各组之间 CDI 颈内动脉收缩期最大峰值流速、颈内动脉舒张末期最低流速、阻力指数比较,实验组以及阳性对照组与阴性对照组之间均有显著统计学差异($P < 0.05$),实验组与阳性对照组之间无显著性差异($P > 0.05$)。而既往用药与不用药两实验组之间比较均无显著性差异($P > 0.05$)。各实验组治疗前后比较,均有显著统计学差异($P < 0.05$)。

2.5 治疗过程中不良心脑血管意外 治疗3个周期后,不良心脑血管意外发生率检测,治疗期间既往未用药阳性对照组1例患者因发生严重脑梗塞而被剔除,其余发生不良心脑血管意外主要表现为轻微心绞痛、一过性头晕等,予以吸氧、心痛定含服等相应处理后症状均得到缓解,继续临床观察。不良事件发生率见表6,经统计学分析,治疗期间心脑血管意外发生率,实验组与阳性对照组以及阴性对照组之间均有显著统计学差异($P < 0.01$),阳性对照与阴性对照组之间以及既往用药与不用药两实验组之间比较均无显著性差异($P > 0.05$)。

3 讨论

眼缺血综合症是由颈内动脉狭窄或阻塞所致的眼前后节缺血综合症,1963年 Kearns 和 Hollenhorsrt 最早报道了由于严重颈动脉阻塞引起的眼部缺血症状和体征,并将其命名为“静脉瘀滞性视网膜病变”。1988年 Brown 将颈内动脉狭窄或阻塞导致眼动脉、视网膜中央动脉及睫状动脉供血不足、眼灌注压降低而致眼前节与眼后节缺血表现称为 OIS。主要见于60岁以上老年人,男女比例约为2:1,双眼发病者约占20%^[3,4]。根据颈内动脉阻塞程度不同,OIS 临床表现可分为以下几种:一过性黑朦、低灌注性视网膜病变和眼前节缺血综合症,除眼部疾病外,常合并高

表6 治疗期间心脑血管意外发生率

组别	眼数	发生眼数	发生率(%)
A ₁	24	1	4
B ₁	21	5	24
C ₁	6	2	33
A ₂	28	1	4
B ₂	19	6	32
C ₂	5	2	40

血压、糖尿病和外周血管性疾病等。另外,有小视神经乳头、小杯盘比、无视杯或小视杯结构的患者由于其独特的眼部结构导致其容易产生低灌注状态^[2]。巨细胞动脉炎、Behcet's 病、创伤、血管痉挛、动脉瘤切除术后^[5,6]缺血性心脏病、高胆固醇血症、高胱氨酸血症、吸烟^[7,8]等均为导致 OIS 发生的危险因素。研究表明颈内动脉70%的狭窄可以造成同侧视网膜中央动脉灌注压下降50%^[9]。

樟柳碱是从茄科植物唐左特山莨菪分离出来的一种生物碱,是 M 胆碱能受体阻断剂,其作用于植物神经系统,具有较强中枢镇静作用,能解除小血管痉挛,改善微循环,抗休克等^[10,11]。复方樟柳碱颞浅动脉旁皮下注射调整脉络膜植物神经功能活动,稳定脉络膜血管活性物质稳定于正常范围,改善脉络膜血管运动功能,缓解眼部血管痉挛,增加血流量,改善眼部供血状况,降低氧自由基,保护血管内皮细胞和视神经^[12]。散血明目片减少血液黏附性降低血液成分聚集,通过改善血液动力状况从而增进局部血液活性成分。

目前,OIS 治疗主要扩血管、抗凝、中成药、联合用药、物理疗法及手术治疗等多种方法进行治疗。本研究表明,无论既往是否接受过活血化瘀相关药物治疗,经过联合治疗后患者的平均视力可以提高约2~4行,视野逐渐变窄、光敏感度下降的趋势得到有效遏制并不同程度得到改善,FFA 示视网膜 A、V 脉充盈时间得到不同程度缩短,充盈状态得到改善。其中,在既往有用药史的患者中,CDI 收

缩期血流流速峰值较单用复方樟柳碱组差距有显著意义,其舒张末期血流速度也较安慰剂治疗组间差距明显,说明联合用药法不仅提高低血压状态的血流量更能为患者眼部提供足够的血容量满足眼部代谢需求;在既往未使用过药物的治疗组,CDI显示舒张末期血流速度较安慰剂治疗组明显提高提示联合药物治疗有助于稳定血流灌注水平,有效缓解在高血压、高血脂、动脉粥样硬化、动脉炎症等疾病状态下导致眼球相对低灌注,其作用在舒张末期提高相对血流灌注还是收缩期提高绝对血液充盈的机制尚不甚清楚。联合治疗组颈动脉血管阻力指数RI较单纯复方樟柳碱组间差异亦较为明显,提示联合用药能进一步缓解血管痉挛,减少局部血流阻力。本实验表明,在既往未用过扩血管、降低血液黏滞度等治疗的患者中使用复方樟柳碱联合散血明目片总体疗效较单纯使用复方樟柳碱治疗效果更明显,而既往使用过相关扩血管、降低血液黏滞度等治疗的患者组中,联合用药治疗较单纯使用复方樟柳碱间总体疗效未有明显差别。散血明目片通过口服给药,药物吸收后将全身各个器官产生影响,且由于眼缺血综合症好发于中、老年人群,除开其发病初期的基础疾病,在接受各种临床治疗的过程也容易出现血液、脉管系统等全身的症状。所以我们在临床实验实施过程中亦关注心脑血管意外发生情况,结果证明无论既往是否接受过活血祛瘀治疗,该种联合给药方式均能减低心脑血管意外的发生率,且对于既往未曾接受过相关药物治疗的患者,其降低心脑血管意外发生的效果更加明显。可能是因为既往用药占据激活相关药物治疗靶点,使联合作用的效果未能得到充分发挥,影响了药物疗效。但具体的作用机制尚待进一步研究证实。

总之,眼缺血综合症系眼部供血不足导致视力下降,视野逐步恶化为表现的一系列症状的总称,我们采用复方樟柳碱联合散血明目片疗法对眼缺血综合症的患者进行

治疗,患者视力提高、视野恶化得到抑制,总体疗效确切,可降低心脑血管意外发生的危险。

参考文献

- 1 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学.第2版.北京:人民卫生出版社1999:488-489
- 2 赵家良.眼科疾病临床诊疗规范教程.第1版.北京:北京大学出版社2007:550-563
- 3 Bennett LW. Ocular ischemia syndrome as initial manifestation of bilateral carotid occlusive disease. *J Am Optom Assoc* 1997;68(4):250-260
- 4 Malhotra R, Gregory - Evans K. Management of ocular ischemic syndrome. *Br J Ophthalmol* 2000;84(12):1428-1431
- 5 Jay SD, Jonathan B. Belmont Ocular ischemic syndrome secondary to carotid artery disease. *Am J Ophthalmol* 1998;106(6):750-752
- 6 Sadun AA, Sebag J, Bienfang DC. Complete bilateral internal carotid artery occlusion in a young man. *J Clin Neuroophthalmol* 1983;3(1):63-66
- 7 Salomon O, Huna-Baron R, Kurtz S, et al. Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1999;106(4):739-742
- 8 Salomon O, Dardik R, Steiberg DM, et al. The role of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2000;107(9):1717-1720
- 9 Mendivil A, Cuartero V, Mendivil MP. Graefes arch clin color doppler imaging of the ocular vessels. *Exp Ophthalmology* 1995;233(3):135-139
- 10 钟晓东,梁婧,何爱群.复方樟柳碱注射液治疗缺血性视神经病变的疗效观察. *国际眼科杂志* 2005;5(5):1068-1070
- 11 彭娟,胡秀文,高丹宇,等.复方樟柳碱注射液在眼科中的临床应用. *国际眼科杂志* 2007;7(4):1124-1127
- 12 杭丽.复方樟柳碱联合针灸治疗缺血性视神经病变的疗效观察. *国际眼科杂志* 2008;8(10):2141-2142