

# 联合用药对高眼压型 POAG 患者视盘参数及视网膜神经纤维层厚度的影响

姬明利<sup>1</sup>, 赵奎卿<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(710038) 中国陕西省西安市, 西安医学院第二附属医院眼科;<sup>2</sup>(716000) 中国陕西省延安市, 延安大学附属医院眼科

作者简介:姬明利, 副主任医师, 研究方向:青光眼。

通讯作者:赵奎卿, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向:青光眼、眼整形。18609112399@163.com

收稿日期:2017-04-17 修回日期:2017-11-07

## Effects of drug combination on optic disc parameters and retinal nerve fiber layer thickness of high intraocular pressure type POAG patients

Ming-Li Ji<sup>1</sup>, Kui-Qing Zhao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Kui - Qing Zhao. Department of Ophthalmology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China. 18609112399@163.com

Received:2017-04-17 Accepted:2017-11-07

### Abstract

• **AIM:** To study the effects of timolol and latanoprost on optic disc parameters and retinal nerve fiber layer thickness of high intraocular pressure type POAG patients, and to provide guidance for clinical research.

• **METHODS:** Totally 240 patients (336 eyes) with high intraocular pressure type POAG in our hospital from November 2013 to November 2015 were randomly divided into control group and observation group, and each with a total of 120 cases (170 and 166 eyes, respectively). The patients in control group only received latanoprost treatment, while the observation group was treated with timolol and latanoprost treatment. After 3mo of treatment, we observed the therapeutic effects, and measured the optic disc parameters and retinal nerve fiber layer thickness. The incidence of adverse reactions was observed in the following 1a.

• **RESULTS:** The patients of observation group and the control group after treatment showed the improvement rates of 97.6% and 80.6%, respectively, and the observation group was significantly better than the control group, the two groups showed statistically significant ( $P < 0.05$ ). The eye rim area, rim volume, rim

volume and diameter of two groups after treatment were higher than before ( $P < 0.05$ ), while those of the observation group was significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ). Two groups of patients with vertical cup to disc diameter decreased obviously ( $P < 0.05$ ), the observation group was significantly lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Between the two groups of patients, during the period, incidences of dry eyes, corneal and conjunctival hyperemia, infiltration blurred vision and other complications had no significant difference ( $P > 0.05$ ), and the 1a follow-up of patients showed no other adverse reactions.

• **CONCLUSION:** The use of timolol and latanoprost therapy for high intraocular pressure type POAG patients showed that the patients improve obviously, the visual acuity has more improved and the parameters of optic disc and retinal nerve fiber layer thickness are also improved.

• **KEYWORDS:** primary open-angle glaucoma; optic disc parameters; retinal nerve fiber layer thickness; timolol; latanoprost

**Citation:** Ji ML, Zhao KQ. Effects of drug combination on optic disc parameters and retinal nerve fiber layer thickness of high intraocular pressure type POAG patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(12):2292-2295

### 摘要

**目的:** 研究噻吗洛尔与拉坦前列素联合应用对高眼压型原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)患者视盘参数及视网膜神经纤维层厚度的影响, 为临床研究提供指导。

**方法:** 将2013-11/2015-11期间于我院进行治疗的240例336眼高眼压型POAG患者按随机数字表法将患者分为两组, 其中对照组120例170眼, 观察组120例166眼。对照组患者仅采用拉坦前列素治疗, 观察组则采用噻吗洛尔联合拉坦前列素进行治疗。观察治疗后3mo内患者治疗效果, 测量患者视盘参数和视网膜神经纤维层厚度, 随访关注1a内患者不良反应发生率。

**结果:** 观察组和对照组患者治疗后的改善率分别为97.6%和80.6%, 观察组疗效明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后两组患者眼部盘沿面积、盘沿容积、视盘容积和水平杯盘直径比均有所升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其中观察组显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而两组患者的垂直杯盘直径明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 观

察组显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗期间眼睛干涩、角膜浸润、结膜充血、视觉模糊等并发症发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),1a内随访患者也无其他不良反应发生。

**结论:**采用噻吗洛尔与拉坦前列素联合应用治疗高眼压型 POAG 患者,患者病情有明显好转,视力得到提高,其视盘参数和视网膜神经纤维层厚度也有所改善。

**关键词:**POAG;视盘参数;视网膜神经纤维层厚度;噻吗洛尔;拉坦前列素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.25

**引用:**姬明利,赵奎卿.联合用药对高眼压型 POAG 患者视盘参数及视网膜神经纤维层厚度的影响.国际眼科杂志 2017;17(12):2292-2295

## 0 引言

高眼压型原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是一种常见的青光眼类型,由视神经节细胞和节后纤维异常所导致的病理型眼压增高、视野受损引起<sup>[1]</sup>。临床常表现为视神经压迫、视力受损,其发病率占青光眼的60%以上,而且单眼致盲率和双眼致盲率分别为5%和20%左右,为人们的生命健康带来了巨大危害<sup>[2]</sup>。临床基础治疗手段多为降低眼压,在一定程度上可缓解视网膜缺血症状,但其他由纤维层稀薄或神经毒性带来的神经损害作用仍能对视神经细胞产生影响,使视力下降,所以有效的 POAG 治疗方式还应联合神经保护性治疗<sup>[3]</sup>,而视盘形态和视网膜神经纤维层厚度也作为检验高眼压型 POAG 患者视神经状态的重要指标<sup>[4]</sup>。噻吗洛尔是 $\beta$ 受体抑制剂,对 POAG 具有较好的效果、起效迅速、患者耐受性好;拉坦前列素是选择性 F2a 受体激动剂,可迅速渗入角膜增加房水的渗出量,两者都是降眼压的特效药,但是否存在神经保护作用的临床报道并不多见<sup>[5]</sup>。本研究因此以噻吗洛尔联合拉坦前列素治疗 POAG 患者,研究其对视盘参数和视网膜神经纤维层厚度(retinal nerve fiber layer, RNFL)的影响,以期临床 POAG 患者的治疗提供参考依据,本文选取 2013-11/2015-11 收入我院的高眼压型 POAG 患者 240 例 336 眼为研究对象,现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究选取 2013-11/2015-11 期间于我院进行治疗的高眼压型 POAG 患者 240 例 336 眼为研究对象。年龄为 21~81(平均 $48.6\pm 1.2$ )岁,病程为 0.35~2.4(平均 $1.3\pm 0.2$ )a,平均眼压为 $25.2\pm 2.1$ mmHg,其中男 126 例 179 眼,女 114 例 157 眼,其中单眼病变 144 例,双眼病变 96 例。纳入标准:(1)所有患者均符合关于高眼压型 POAG 的诊断标准<sup>[6]</sup>,眼压大于 21mmHg;(2)患者经诊断有青光眼视神经性乳头改变,前房角有张开;(3)患者停用降眼压药物超过 3mo;(4)所有患者均知情且同意本研究方案。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾功能损害患者;(2)合并自身免疫疾病、精神疾病、重症感染或其他恶性肿瘤患者;(3)实施过眼科手术的患者或有其他急性或慢性眼科疾病的患者;(4)哺乳期或妊娠期妇女;(5)对本研究药物过敏的患者;(6)不配合本研究方案的患者。采用随机数字表法将患者分为对照组

和观察组,每组 120 例 168 眼。对照组中男 62 例 86 眼,女 58 例 82 眼,单眼病变 70 例,双眼病变 50 例,患者平均年龄 $49.0\pm 1.8$ 岁,平均眼压为 $24.5\pm 1.9$ mmHg;观察组中男 64 例 93 眼,女 56 例 75 眼,单眼病变 74 例,双眼病变 46 例,患者平均年龄 $48.0\pm 1.1$ 岁,平均眼压为 $25.5\pm 2.2$ mmHg。两组患者性别、年龄、病情等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准。所有患者及家属均了解研究方案并签署知情同意书。

**1.2 方法** 对照组:采用 0.4g/L 拉坦前列素滴眼液进行治疗,将药物滴入结膜囊处,滴后按压泪囊区 5min,1 滴/次,1 次/d,晚餐后使用。观察组:采用噻吗洛尔联合拉坦前列素进行治疗。马来酸噻吗洛尔滴眼液为 1 滴/次,2 次/d,早餐和午餐后使用,滴用方式以及拉坦前列素滴眼液的使用方法同对照组。4wk 为一个疗程,两组均治疗 3 个疗程后观察患者疗效。治疗前以及治疗 3mo 后采用共聚焦激光扫描仪检测患者视盘参数,记录患者眼部盘沿面积(rim area, RA)、容积(rim volume, RV)、水平杯盘直径比(cup/disc diameter ratio, C/D)、垂直 C/D 和视盘容积(disc volume, DV)。治疗前以及治疗 3mo 采用三维光学相干断层扫描仪检测患者 RNFL,患者取坐位,下颌衬于颌托,调整仪器高度,在暗室内操作。所有患者均由同一检测员在统一条件下进行,以受检患者屈光度矫正至最清晰状态为标准,设置注视光标。视力较好者设置为内注视光标,即注视镜头内固视光标;视力不佳者设为外注视光标,即镜头外固视光标。将扫描圆心与视盘中心对齐后,快速实施扫描,每只眼扫描 3 次。直径设置为 4mm,扫描时间为 0.37s,取最清晰图像用分析系统处理,取视乳头测量点的厚度曲线,计算神经纤维层扫描图以视盘为中心,直径为 4mm 圆环上、下、鼻侧、颞侧四个 RNFL 的平均厚度。治疗 3mo 后观察患者虹膜、角膜以及晶状体状况,有无心肺方面副反应,1a 内随访观察患者长期不良反应。

**临床疗效标准:**治疗前以及治疗 3mo 后测量患者视力和眼压评估治疗效果。视力评价标准:改善,治疗前后视力差值大于 1.0;稳定,治疗前后视力变化差值小于 1.0;减退,视力降低大于 1.0。视力改善率=(改善+稳定)眼数/总眼数 $\times 100\%$ 。眼压测定:采用压平眼压计测量患者眼压,测量时间为上午和晚上,取两次平均值。

**统计学分析:**使用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析。计量数据用平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较,采用独立样本  $t$  检验;治疗前后比较,采用配对  $t$  检验,计数资料用  $n(\%)$  表示,采用 Wilcoxon 秩和检验或 Fisher 确切概率法检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

所有患者均成功完成研究,无失访、中途退出、剔除和脱落病例。

**2.1 两组患者治疗前后视盘参数比较** 治疗前两组患者 RA、RV、DV、水平和垂直 C/D 比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗 3mo 后两组患者的 RA、RV、DV、水平 C/D 四项指标均明显升高,垂直 C/D 水平治疗后显著下降,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),但观察组的改善程度较对照组更加明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1、2。

表1 两组患者治疗前后视盘参数比较

组别	眼数	RA (mm <sup>2</sup> )				RV (mm <sup>3</sup> )				DV (mm <sup>3</sup> )			
		治疗前		治疗 3mo 后		治疗前		治疗 3mo 后		治疗前		治疗 3mo 后	
		$\bar{x} \pm s$	$t$	$P$	$t$	$P$	$t$	$P$	$t$	$P$			
对照组	170	0.90±0.32	1.04±0.42	3.43	<0.01	0.24±0.11	0.34±0.12	7.97	<0.01	0.14±0.11	0.20±0.11	5.00	<0.01
观察组	166	0.91±0.35	1.22±0.35	8.11	<0.01	0.23±0.12	0.45±0.12	16.80	<0.01	0.13±0.10	0.25±0.09	11.57	<0.01
$t$		0.27	4.26			0.80	8.40			0.87	4.55		
$P$		0.78	<0.01			0.42	0.02			0.38	<0.01		

注:对照组:仅采用拉坦前列素治疗;观察组:采用噻吗洛尔联合拉坦前列素进行治疗。

表2 两组患者治疗前后杯盘直径比比较

组别	眼数	水平 C/D				垂直 C/D			
		治疗前		治疗 3mo 后		治疗前		治疗 3mo 后	
		$\bar{x} \pm s$	$t$	$P$	$t$	$P$			
对照组	170	0.73±0.22	0.84±0.13	5.60	<0.01	0.84±0.11	0.74±0.22	5.20	<0.01
观察组	166	0.72±0.19	0.92±0.15	10.70	<0.01	0.83±0.15	0.65±0.12	12.13	<0.01
$t$		0.45	5.20			0.70	4.64		
$P$		0.66	<0.01			0.49	<0.01		

注:对照组:仅采用拉坦前列素治疗;观察组:采用噻吗洛尔联合拉坦前列素进行治疗。

表3 两组患者治疗前后 RNFL 比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗 3mo 后	$t$	$P$
对照组	170	83.25±10.32	92.24±7.45	9.17	<0.01
观察组	166	82.34±11.35	101.22±8.15	17.48	<0.01
$t$		0.76	10.53		
$P$		0.44	<0.01		

注:对照组:仅采用拉坦前列素治疗;观察组:采用噻吗洛尔联合拉坦前列素进行治疗。

表4 两组患者治疗前后眼压比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗 3mo 后	$t$	$P$
对照组	170	25.25±3.32	21.24±3.45	2.04	0.03
观察组	166	25.34±3.35	17.22±3.15	22.89	<0.01
$t$		0.05	11.15		
$P$		0.96	<0.01		

注:对照组:仅采用拉坦前列素治疗;观察组:采用噻吗洛尔联合拉坦前列素进行治疗。

表5 两组患者临床疗效比较 眼

组别	眼数	改善	稳定	减退	改善率(%)
对照组	170	114	23	33	80.6
观察组	166	143	19	4	97.6

注:对照组:仅采用拉坦前列素治疗;观察组:采用噻吗洛尔联合拉坦前列素进行治疗。

表6 两组患者治疗后不良反应比较 眼(%)

组别	眼数	眼睛干涩	角膜浸润	结膜充血	视觉模糊
对照组	170	3(1.8)	2(1.2)	4(2.4)	5(2.9)
观察组	166	1(0.6)	1(0.6)	2(1.2)	2(1.2)
$P$		0.32	0.58	0.42	0.27

注:对照组:仅采用拉坦前列素治疗;观察组:采用噻吗洛尔联合拉坦前列素进行治疗。

2.2 两组患者治疗前后 RNFL 比较 两组患者治疗前 RNFL 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗 3mo 后两组患者均明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但观察组升高更加明显,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 3。

2.3 两组患者临床疗效比较 两组患者治疗前眼压比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后两组患者眼压均明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但观察组患者眼压降低更加明显,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 4。治疗 3mo 后对患者临床效果进行评估,对照组改善率为 80.6%,观察组改善率为 97.6%,观察组临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $Z = 15.39, P<0.05$ ),见表 5。

2.4 两组患者治疗后不良反应比较 两组患者治疗后不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 6。1a 内随访观察未发现患者出现其他不良反应。

### 3 讨论

青光眼是一种眼压持续或间断升高的眼部疾病,持续的高眼压给眼部各组织器官和视力都带来巨大的危害,是致盲的三大眼病之一。高眼压型 POAG 是青光眼常见类型,发作时前房角张开,房水外流受阻,其视觉损害程度与眼压密切相关<sup>[3]</sup>。目前临床并无彻底的根治方法,可通过降低眼压减缓视力的恶化,常用的药物如前列腺素类衍生物,肾上腺  $\beta$  受体阻断剂、肾上腺素能  $\alpha_2$  受体激动剂等,但单用任意一种药物剂量高、副作用多,尚不能缓解 POAG 对视觉神经的压迫作用,疗效欠佳<sup>[7]</sup>。沈琪敏等<sup>[8]</sup>报道联合应用拉坦前列素和  $\beta$  受体阻断剂噻吗洛尔对高眼压型 POAG 患者疗效显著,患者眼血流明显改善。拉坦前列素作为前列腺素类衍生物,通过引导房水外流降低眼压,减轻对非睫状体的损害作用。马来酸噻吗洛尔较之于传统  $\beta$  受体阻断剂,效果更加突出,通过降低房水的生成量降低眼压,持续时间长,不良反应少,在临床已有广泛的应用<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示噻吗洛尔联合拉坦前列素患者视力改善确切,改善率为 97.6%,眼压明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),相比于仅采用拉坦前列素的对照组,疗效更佳,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。同时治疗期间观察组和对照组患者眼睛干涩发生率分别为 1.8%、0.6%,角膜浸润分别为 1.2%、0.6%,结膜充血分别为 2.4%、1.2%,视觉模糊分别为 2.9%、1.2%,两组并发症

发生率比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ),说明通过联合用药患者病情有明显的恢复,视力水平改善,不良反应发生率较低,安全性好。

开角型青光眼发病隐匿,进展缓慢,病变早期即能引起注视点以外的视野缺损,对视盘的损害极大,甚有盘沿组织丢失,视盘凹陷、视网膜神经纤维层缺损等症状,晚期会出现夜盲等症状,直至失明,因此应采取合适的方式及时治疗<sup>[10]</sup>。研究发现降压药发挥疗效的同时,可增加眼球血流量,营养视神经,避免视网膜神经纤维层发生病变<sup>[11]</sup>。杨强<sup>[12]</sup>建立高血压小鼠模型,发现噻吗洛尔、溴莫尼定(肾上腺素能 $\alpha_2$ 受体激动剂)和布林佐胺(碳酸酐酶抑制剂)在模型中均能有效降低眼压,提高视网膜神经细胞的存活率,

本研究结果也证实噻吗洛尔和拉坦前列素联合治疗的患者视网膜参数和RNFL都显著优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组患者RA、RV、DV、水平C/D参数都有明显的升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其原因在于POAG患者视神经受损,周围毛细血管扩张,供血量不足,各层视网膜神经纤维细胞极性异常、排列紊乱,凋亡现象严重,使纤维层厚度变薄<sup>[13]</sup>。而噻吗洛尔和拉坦前列素通过最大程度地降低眼压,改善视网膜微循环,缓解并恢复神经细胞的损伤,抑制细胞凋亡,最大限度发挥视神经的保护作用<sup>[14]</sup>。因此噻吗洛尔和拉坦前列素的联合用药不仅降低眼内压力,还能优化患者视盘形态,改善视网膜微循环,保护视神经,促进患者恢复,这与李璇研究结果一致<sup>[15]</sup>。

虽然本研究样本选取、操作标准均严格保持一致,尽量减少人为误差的影响,但其不足之处在于研究对象较少,对数据结果的准确性有一定影响,尚需扩大样本量实施进一步研究。同时联合用药对视盘参数和RNFL的作用机制还需进一步探讨<sup>[15]</sup>。

综上所述,采用噻吗洛尔联合拉坦前列素治疗高血压型POAG患者,可有效促进患者视力恢复,明显降低眼压,改善患者RNFL和视盘参数且不良反应少。

#### 参考文献

1 Tan S, Baig N, Hansapinyo L, *et al.* Comparison of self-measured diurnal intraocular pressure profiles using rebound tonometry between primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma patients. *PLoS One* 2017; 12(3):e0173905

2 邓志峰,李建平,何伟. POAG 流行病学研究现状. 菏泽医学专科学校学报 2006;12(4):71-75

3 Osborne NN, Núñez-Álvarez C, Jøglar B, *et al.* Glaucoma: Focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *Eur J Pharmacol* 2016; 78(7):127-133

4 李月华,焦剑,张孝生,等. 早期青光眼不同类型视盘视网膜神经纤维层厚度分析. 眼科新进展 2014;15(12):1154-1156,1160

5 Konstas AG, Boboridis KG, Kapis P, *et al.* 24-hour efficacy and ocular surface health with preservative-free tafluprost alone and in conjunction with preservative-free dorzolamide/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients insufficiently controlled with preserved latanoprost monotherapy. *Adv Ther* 2017; 34(1):221-235

6 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). 中华眼科杂志 2014;50(5):382-383

7 Lerner SF, Park KH, Hubatsch DA, *et al.* Efficacy and tolerability of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed-dose combination for the treatment of primary open-angle glaucoma or ocular hypertension inadequately controlled with beta-blocker monotherapy. *J Ophthalmol* 2017;12(8):191-198

8 沈琪敏,姚克,施晓琴. 拉坦前列腺素联合马来酸噻吗洛尔对POAG患者24h眼压及眼血流的影响. 中国现代医生 2015;18(5):74-77

9 包志淑,瞿佳,方爱武,等. 新型噻吗洛尔滴眼液治疗POAG有效性和安全性的临床研究. 中国现代应用药学 2016;18(6):807-810

10 Adewara BA, Adegbehingbe BO, Onakpoya OH, *et al.* Relationship between intraocular pressure, anterior chamber depth and lens thickness in primary open-angle glaucoma patients. *Int Ophthalmol* 2017; 25(13):1156-1161

11 Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, *et al.* A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLoS One* 2017; 12(3):e0173930

12 杨强. 降眼压药物在微球诱导的小鼠高血压模型中的作用比较. 复旦大学 2012

13 Zhou P, Wang JQ, Li T, *et al.* Abnormal interhemispheric resting-state functional connectivity in primary open-angle glaucoma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016;23(18):4055-4058

14 李璇,刘茁,何志,等. 马来酸噻吗洛尔联合拉坦前列素治疗高血压型开角型青光眼的效果. 现代生物医学进展 2015; 22(25):4967-4970

15 Seo S, Lee CE, Jeong JH, *et al.* Ganglion cell-inner plexiform layer and retinal nerve fiber layer thickness according to myopia and optic disc area: a quantitative and three-dimensional analysis. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1):22-24