

长春胺缓释胶囊治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的疗效及安全性

梁超群, 陈长征, 苏钰, 易佐慧子

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科中心

作者简介: 梁超群, 硕士研究生, 研究方向: 眼底病、神经眼科。

通讯作者: 陈长征, 医学博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、神经眼科。whuchenzh@163.com

收稿日期: 2017-05-27 修回日期: 2017-08-31

Therapeutic effect and safety of vincamine in anterior non - arteritic ischemic optic neuropathy

Chao-Qun Liang, Chang-Zheng Chen, Yu Su, Zuo-Hui-Zi Yi

Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Chang - Zheng Chen. Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. whuchenzh@163.com

Received: 2017-05-27 Accepted: 2017-08-31

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical efficacy and safety of vincamine sustained release capsules on non - arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION).

• **METHODS:** Patients who were diagnosed with monocular onset NAION in acute stage from January to September 2015 were divided into two groups. Routine treatment such as steroid pulse therapy and neurotrophic treatment were given to all the patients. Vincamine was added to the treatment group patients with 30mg twice a day for 3mo. The best corrected visual acuity (BCVA), mean deviation (MD) of visual field, retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell complex (GCC), pattern visual evoked potential (PVEP) and OCT results were analyzed before and after the treatment.

• **RESULTS:** Totally 42 eyes of 42 patients were enrolled in our study. There were 27 patients in the treatment group, aged from 33 to 79 years old, the average value was 55.55 ± 11.83 years old. The control group has 15 patients, aged from 40 to 70 years old, the average value was 55.71 ± 10.06 years old. There were no statistical differences between the two groups in the baseline. After 3mo of the treatment, MD value of the two groups were lower compared with the baseline, the difference was statistically significant in the treatment and control group respectively ($t = 2.342, 2.692; P = 0.027, 0.041$). The difference of PVEP amplitude and potential of the two

groups before and after the treatment were not statistically significant. The thickness of retinal nerve fiber layer and the ganglion cell complex were all lower than the baseline, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The treatment of the two groups were both effective, the treatment group has better treatment effect than the control group. Adverse events related to the treatment of vincamine had not been found.

• **CONCLUSION:** Vincamine is helpful in the treatment of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy.

• **KEYWORDS:** non - arteritic anterior ischemic optic neuropathy; vincamine

Citation: Liang CQ, Chen CZ, Su Y, et al. Therapeutic effect and safety of vincamine in anterior non - arteritic ischemic optic neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17 (10): 1845-1848

摘要

目的: 观察长春胺缓释胶囊治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的临床疗效及安全性。

方法: 将 2015-01/09 来我院就诊的急性期发病的单眼非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (non - arteritic ischemic optic neuropathy, NAION) 患者 42 例 42 眼, 随机分为对照组 (15 例 15 眼)、治疗组 (27 例 27 眼), 所有患者均给予大剂量激素 (甲基强的松龙 500 ~ 1 000mg)、维生素 B1、甲钴胺片营养神经治疗的同时, 治疗组给予长春胺缓释胶囊口服治疗, 30mg/次, 每天 2 次, 疗程为 3mo。观察比较两组患眼治疗前后最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、平均视野缺损 (mean deviation, MD)、平均盘周神经纤维层厚度 (retinal nerve fiber layer, RNFL)、视网膜神经节细胞复合体厚度 (ganglion cell complex, GCC)、图形视觉诱发电位 (pattern visual evoked potential, PVEP) P100 波潜伏期及振幅等变化。

结果: 治疗后, 治疗组患眼视力治疗有效率较对照组高; 治疗组与对照组患眼 MD 均较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($t = 2.342, 2.692, P = 0.027, 0.041$)。治疗后, 治疗组与对照组 PVEP 振幅较治疗前均未见明显变化, 差异无统计学意义 ($t = 1.952, 1.840, P = 0.062, 0.089$); 治疗组与对照组 PVEP 潜时值与治疗前比较无统计学差异 ($t = 2.018, 1.301, P = 0.054, 0.216$); 治疗组与对照组盘周神经纤维层厚度、神经节细胞复合体厚度都比治疗前变薄, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 对照组萎缩程度更严重。两组治疗均有效, 治疗组效果优于对照组。尚未发现与长春胺缓释胶囊的口服治疗相关的不良事件发生。

结论: 长春胺缓释胶囊治疗 NAION 具有较好的临床疗效及安全性, 能够起到辅助治疗、减少视神经损伤的作用。

关键词:非动脉炎性前部缺血性视神经病变;长春胺
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.10

引用:梁超群,陈长征,苏钰,等. 长春胺缓释胶囊治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的疗效及安全性. 国际眼科杂志 2017; 17(10):1845-1848

0 引言

非动脉炎性前部缺血性视神经病变(non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)是一种常见的导致中老年人急性视力丧失的眼病,是致盲的主要因素之一,曾报道我国发病率为1/16000^[1]。随着我国人口老龄化的到来和生活方式的转变,动脉硬化、糖尿病、高血压等疾病发病率的增高,NAION的患者也逐渐增加,并且大多数患者预后不佳,严重影响其生存质量,寻找有效的治疗方法保护视神经、减少视野损害、提高患眼视力已经成为目前临床眼科医师亟需解决的关键问题^[2-4]。长春胺是从夹竹桃科蔓长春花属植物中提取的一种生物碱,是一种脑血管扩张剂,脂溶性高易被吸收,可通过血-脑屏障,能维持或恢复血管的生理性扩张,恢复缺血区正常血流量,提高血氧利用率,改善缺血组织代谢,保护神经元等^[5-6]。在眼科疾病中,长春胺多用于青光眼、视神经损伤的治疗^[7-8],其对视神经有一定的保护作用,但在NAION中的治疗作用少有报道。为了解长春胺在NAION中的治疗作用,我们前瞻性、随机地将其应用于NAION患者的辅助治疗,并与常规使用激素治疗患者相比较,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 将2015-01/09来我院就诊的确诊为NAION患者42例42眼纳入研究,其中男17例,女25例,随机分成对照组及治疗组。治疗组27例27眼,年龄33~79(平均55.55±11.83)岁,其中男12例,女15例,右眼17眼,左眼10眼。对照组15例15眼,年龄40~70(平均55.71±10.06)岁,其中男5例,女10例,右眼8眼,左眼7眼。治疗前两组患者之间年龄($t=0.155, P>0.05$)、性别($\chi^2=0.494, P>0.05$)、病程($t=0.260, P>0.05$)等比较,差异均无统计学意义(表1)。

1.1.1 入选标准^[9-10] (1)突发无痛性视力下降或视野缺损;(2)相对性传入性瞳孔功能障碍(relative afferent pupillary dysfunction, RAPD)(+);(3)视盘水肿;(4)视野缺损表现为与生理盲点相连的弧形缺损,或绕过中心注视点的象限性视野缺损等;(5)眼底血管荧光造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查显示视盘早期低荧光、晚期高荧光;(6)视觉诱发电位检查表现为P100波振幅下降或潜伏期延长;(7)急性期发病,尚未经过激素冲击等治疗者。

1.1.2 排除标准 (1)其他可以导致视乳头水肿、视力下降、视野缺损的全身系统性疾病或眼病;(2)肝肾功能或全身其他异常,不能耐受激素等药物治疗者;(3)复发患者。

1.2 方法 经武汉大学人民医院医学伦理委员会的批准,所有患者均签署知情同意书,详细询问病史后行最佳矫正视力、眼底镜、裂隙灯、视野、FFA、PVEP、光相干断层扫描成像(optical coherence tomography, OCT)、颈部血管彩超、血液流变学、血沉、C反应蛋白等检查。最佳矫正视力检查采用国际标准小数视力表进行检查,小数视力转化为标

准化LogMAR视力进行计算。最佳矫正视力 ≥ 0.1 者用自动视野计检查,标准自动化视野检查采用Humphrey全自动视野计的阈值检测程序中心视野30-2 SITA-Fast程序进行静态视野检查。OCT、眼底彩照、FFA、PVEP检查分别使用美国RTVue-XR、Optovue、日本KOWA nonmyd α -D免散瞳眼底照相机、德国海德堡共焦激光眼底造影仪(HRA-2)、美国Diagnosys公司Espion视觉电生理进行。OCT测患眼视盘RNFL,取视盘水肿象限值。PVEP用大方格分析结果。

经筛选一共纳入NAION患者42例42眼进行研究,均为急性期发病(发病3~28d就诊),未受过激素冲击等其他治疗,随机分成治疗组和对照组。所有患者均予以激素冲击,维生素B1、甲钴胺片等营养神经治疗的同时,治疗组给予长春胺缓释胶囊口服治疗,30mg/次, Bid,疗程为3mo。观察比较两组患眼治疗前后最佳矫正视力(BCVA)、视野平均缺损(MD)、盘周神经纤维层厚度(RNFL)、视网膜神经节细胞复合体厚度(GCC)、PVEP P100波潜伏期及振幅变化。本研究疗效的主要判断指标为BCVA、MD变化值,次要评价指标为RNFL、GCC厚度、PVEP P100波潜伏期及振幅变化值。

疗效评价标准^[11]:视力:(1)提高:视力提高 ≥ 2 行,0.1以下提高0.05,指数视力到辨认视力表;(2)恶化:视力下降 ≥ 2 行,0.1以下视力下降0.05;(3)其它为稳定。视力提高或视力稳定、视野改善视为治疗有效。

统计学分析:采用SPSS 17.0统计软件,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,治疗前后的情况采用配对样本 t 检验进行比较分析,计数资料采用 χ^2 检验分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后视力变化情况 治疗前,对照组平均BCVA(LogMAR)为0.59±0.48,治疗组平均BCVA为0.54±0.39,两组患者视力无统计学差异($t=0.348, P=0.729$)。治疗组在治疗后3mo平均BCVA为0.50±0.38,与治疗前的基线值相比,有统计学差异($t=2.708, P=0.012$)。治疗组患眼视力提高者15眼、稳定者11眼(即治疗有效者26眼),恶化者1眼;对照组在治疗后3mo平均BCVA为0.55±0.47,与治疗前的基线值相比,有统计学差异($t=2.520, P=0.026$),患眼视力均提高者5眼,稳定者6眼(即治疗有效者11眼),恶化者4眼。采用Fisher确切概率法计算得出,治疗组有效率更高($P=0.047$),治疗效果更好。

2.2 治疗前后视野变化 剔除治疗组3眼、对照组2眼小数视力 <0.1 ,未能行视野检查的患者。治疗前,治疗组MD值为18.18±6.72dB,对照组MD值为18.06±9.53dB,两组MD值比较,无统计学差异($t=0.429, P=0.671$)。治疗后,治疗组与对照组患眼MD值分别为17.27±6.75、17.20±8.57dB,均较治疗前降低,较治疗前差异均有统计学意义($t=2.342, 2.692, P=0.027, 0.041$)。

2.3 治疗前后电生理指标变化 治疗前两组PVEP振幅比较,无统计学差异($t=0.867, P=0.391$)。治疗后,治疗组与对照组PVEP振幅分别与治疗前比较,未见明显变化,差异无统计学意义($t=1.952, 1.840, P=0.062, 0.089$)。治疗前两组PVEP潜时值比较,亦无统计学差异($t=1.129, P=0.266$)。治疗后两组PVEP潜时值分别与

表1 两组患者一般情况

组别	眼数	男/女(例)	平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	平均病程($\bar{x}\pm s$,d)
治疗组	27	12/15	55.55±11.83	11.59±7.06
对照组	15	5/10	55.71±10.06	12.13±5.17

注:对照组:予以激素冲击,维生素 B1、甲钴胺片等营养神经治疗;治疗组:在对照组治疗的基础上给予长春胺缓释胶囊口服治疗。

表2 两组治疗前后电生理指标变化

组别	PVEP 振幅(μV)				PVEP 潜时值(ms)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	7.79±2.77	7.44±2.98	1.952	0.062	116.33±11.75	114.48±10.69	2.018	0.054
对照组	6.91±3.99	6.51±3.76	1.840	0.089	120.50±10.04	118.14±10.11	1.301	0.216

注:对照组:予以激素冲击,维生素 B1、甲钴胺片等营养神经治疗;治疗组:在对照组治疗的基础上给予长春胺缓释胶囊口服治疗。

表3 两组治疗前后形态学指标变化

组别	RNFL				GCC			
	治疗前	治疗 3mo	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 3mo	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	194.79±31.65	79.11±14.40	12.348	<0.001	101.79±5.18	76.19±4.67	17.720	<0.001
对照组	198.64±30.21	67.91±15.41	17.750	<0.001	103.42±6.23	60.38±9.21	21.032	<0.001

注:对照组:予以激素冲击,维生素 B1、甲钴胺片等营养神经治疗;治疗组:在对照组治疗的基础上给予长春胺缓释胶囊口服治疗。

治疗前比较时,差异亦无统计学意义($t=2.018, 1.301, P=0.054, 0.216$),见表2。

2.4 治疗前后形态学指标变化 我们通过 OCT 测量 15 例患者 15 只正常对照眼, RNFL 厚度为 $138.29\pm 15.27\mu m$, GCC 厚度为 $100.32\pm 7.09\mu m$ 。治疗前, 42 例患眼视盘均有水肿, 水肿程度即 RNFL 厚度值, 两组比较无统计学差异($t=0.326, P=0.747$)。治疗 3mo, 治疗组与对照组 RNFL 均较治疗前变薄, 较治疗前差异均有统计学意义($P<0.001$)。治疗 3mo 两组 GCC 均较治疗前变薄, 差异均有统计学意义($P<0.001$)。治疗 3mo, 两组患眼 RNFL 与 GCC 厚度, 均较正常对侧眼明显变薄, 且对照组变薄更显著, 见表3。

2.5 不良反应 治疗随访过程中少数患者有与激素治疗相关的不良反应, 如胃部不适(2 例)、夜间睡眠不佳(3 例)等, 未见确切与长春胺药物治疗相关的副作用发生。

3 讨论

NAION 的发病机制尚不完全明确, 主要认为该病是由供应筛板区和筛板后区的睫状后短动脉供血不足造成视乳头低灌注或梗阻所致^[2,10]。由于该疾病发病急骤, 短期内易造成不可逆的视神经纤维损害, 视功能永久丧失, 因此早期进行有效的治疗对患者视功能的恢复至关重要。目前主要的治疗方案为短期激素冲击治疗及改善循环、营养神经、高压氧治疗等, 但仍有相当一部分患者视神经遭到严重损害难以恢复, 最终导致视神经萎缩失明^[4,10]。

在本研究中, 两组患者在使用激素冲击、营养神经等治疗后 3mo, 两组 NAION 患者患眼视力、视野均得到一定的改善, 视功能部分恢复, 显示本研究两组治疗均有效。同时, 我们发现使用长春胺缓释胶囊的治疗组治疗有效率相比对照组更高, 说明长春胺缓释胶囊在 NAION 患者的治疗上具有一定的辅助疗效, 这可能与其药理机制有关。长春胺是一种脑血管扩张剂, 在改善脑部循环的同时, 可促进眼底血液循环, 通过抑制腺苷摄取, 增加腺苷活性, 促进神经细胞功能恢复, 提高视觉敏锐度, 从而在一定程度上提高视力、恢复视野^[5-7]。在正常眼压性青光眼的研究中, Sawada 等^[8]发现溴长春胺具有改善患者视野缺损的作用。Koseki 等^[7]的研究也证实了这一点, 他们将 52 例

NTG 患者随机分为对照组及治疗组, 治疗组给予溴长春胺口服治疗, 每 4mo 随访一次, 观察 MD 等指标变化, 该研究随访 2a 后得出结论: 溴长春胺可以改善中枢神经系统的功能, 延缓正常眼压性青光眼患者视野损害。同理, 长春胺在 NAION 中也起到改善患者视野的作用。

我们的结果显示, 治疗 3mo 后两组患眼 RNFL 与 GCC 厚度, 均较患者正常对侧眼明显变薄。患者在发病初期即有节段性视盘水肿, 在激素等治疗作用下水肿减轻。随着水肿的逐渐消退, 视神经继发损害加重, 治疗后 3mo RNFL、GCC 均逐渐萎缩导致厚度明显变薄。而使用长春胺缓释胶囊治疗组, 在水肿消退后, 视盘周围神经纤维层及神经节细胞复合体均较对照组萎缩程度轻, 提示长春胺缓释胶囊具有一定的保护神经作用, 能够延缓视神经的进一步萎缩。这与两组患者视力、视野改善结果相一致。进一步提示长春胺缓释胶囊可通过保护神经、延缓萎缩起到改善患者视野和视功能的作用。

王兰惠等^[11]在使用常规激素治疗方案的同时, 辅助使用小牛血去蛋白提取物注射液、复方樟柳碱、鼠神经生长因子等一类改善循环、营养神经药物, 发现治疗组治疗有效率均高于对照组, 说明其能够在一定程度上保护视神经, 促进神经损伤修复及功能恢复^[12]。这与我们的研究结果一致, 说明长春胺缓释胶囊也可以起到相同的辅助疗效, 但尚需对照研究及基础实验进一步证实。

本研究并未发现与长春胺缓释胶囊治疗相关的副作用发生, 证明该药物安全, 且在治疗 NAION 疾病过程中具有一定的辅助作用。本研究样本量较少, 观察时间点较少, 随访时间短, 长春胺治疗 NAION 的远期疗效、具体的药物作用机制有待长时间、大样本的进一步研究。

参考文献

- Xu L, Wang Y, Jonas JB. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(3):459-460
- 钟勇, 陈婷. 关注研究热点, 注重证据质量, 努力提高非动脉炎性前部缺血性视神经病变临床诊疗水平. *中华眼底病杂志* 2015;31(6):521-523
- 王伟. 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(12):1187-1192

4 Qin Y, Yuan W, Deng H, *et al.* Clinical Efficacy Observation of Acupuncture Treatment for Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:713218
5 Hagstadius S, Gustafson L, Risberg J. The effects of brovincamine and vincamine on regional cerebral blood flow and mental functions in patients with multi-infarct dementia. *Psychopharmacology (Berl)* 1984;83(4):321-326
6 Shehata MA, El Sayed MA, El Tarras MF, *et al.* Stability-indicating methods for determination of vincamine in presence of its degradation product. *J Pharm Biomed Anal* 2005;38(1):72-78
7 Koseki N, Araie M, Yamagami J, *et al.* Effects of oral brovincamine on visual field damage in patients with normal-tension glaucoma with low-normal intraocular pressure. *J Glaucoma* 1999;8(2):117-123

8 Sawada A, Kitazawa Y, Yamamoto T, *et al.* Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103(2):283-288
9 Nicholson JD, Leiba H, Goldenberg-Cohen N. Translational Preclinical Research may Lead to Improved Medical Management of Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Front Neurol* 2014;5:122
10 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 我国非动脉炎性前部缺血性视神经病变诊断和治疗专家共识(2015年). *中华眼科杂志* 2015;51(5):323-326
11 王兰惠,魏景文,种泽龙,等. 爱维治治疗前部缺血性视神经病变的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2006;22(2):97-99
12 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

2016 中国眼科期刊 CiteScore 世界排名 (全球共收录 101 种)

近期,学术出版巨头爱思唯尔(Elsevier)依据 Scopus 数据库发布了 2016 年度期刊引用指数榜 CiteScore。CiteScore,这是一个全新的衡量期刊影响因子的指标。计算方法是:期刊连续 3 年论文在第 4 年度的篇均引用次数,且不剔除任何类型的文章。以下是 2016 CiteScore 中国眼科期刊在全球 101 种眼科期刊的排名:

刊名	出版地	语言	CiteScore	排名
International Journal of Ophthalmology (国际眼科杂志英文版)	中国大陆	英文	1.31	44/101
Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (亚太眼科杂志)	中国香港	英文	0.35	74/101
Chinese Journal of Ophthalmology (中华眼科杂志)	中国大陆	中文	0.26	79/101
Chinese Journal of Experimental Ophthalmology (中华实验眼科杂志)	中国大陆	中文	0.14	82/101
Taiwan Journal of Ophthalmology (台湾眼科杂志)	中国台湾	英文	0.11	84/101
International Eye Science (国际眼科杂志中文版)	中国大陆	中文	0.03	93/101
Ophthalmology in China (眼科)	中国大陆	中文	0.03	93/101

源自: <https://journalmetrics.scopus.com>