

羟苯磺酸钙对青光眼患者视神经的保护作用

朱燕妮, 柏晏杰, 朱炎华, 方家华, 张祖海

作者单位: (434002) 中国湖北省荆州市, 长江大学附属第一人民医院眼科

作者简介: 朱燕妮, 毕业于华中科技大学同济医学院, 本科, 主治医师, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 朱炎华, 毕业于武汉大学, 硕士, 主任医师, 主任, 研究方向: 白内障。tjmtom@126.com

收稿日期: 2013-08-07 修回日期: 2013-11-20

Clinical study on the optic nerve protection of calcium dobesilate in treating glaucoma

Yan-Ni Zhu, Yan-Jie Bai, Yan-Hua Zhu, Jia-Hua Fang, Zu-Hai Zhang

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434002, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Hua Zhu. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434002, Hubei Province, China. tjmtom@126.com

Received: 2013-08-07 Accepted: 2013-11-20

Abstract

• AIM: To observe the protective effect of calcium dobesilate on optic nerve of glaucoma patients whose intraocular pressure has been under control through operation.

• METHODS: A total of 78 inpatients (89 eyes) with glaucoma in this hospital from January, 2011 to February, 2012 were enrolled. All patients were randomly divided into treatment group and control group with 6 months in a course. The visual acuity, visual field (mean sensibility, MS), and intraocular pressure were measured at the experiment onset and 6 months later to evaluate the clinical effect.

• RESULTS: There were no statistically significant differences in the visual acuity, intraocular pressure between the two groups neither at the experiment onset nor after 6 months ($P>0.05$). The mean sensibility (MS) of the treatment group was obviously improved (14.56 ± 5.03 vs 18.9 ± 5.77 , $P<0.05$) with statistically significant differences before and after the treatment, while the MS remained unchanged in the control group (14.75 ± 5.17 vs 13.48 ± 4.69). There are statistically significant difference between the treatment group and the control group. Compared to the ratio of improvement, stability, and deterioration in the control group (10.3%, 48.7%, 41.0%), the indexes were changed obviously in the treatment group (64.1%, 28.2%, 7.7%, $P<0.05$) with statistically significant difference between the two groups.

• CONCLUSION: Calcium dobesilate can improve mean

retinal sensitivity and protect the optic nerve in glaucoma patients whose intraocular pressure has been controlled.

• KEYWORDS: calcium dobesilate; glaucoma; optic nerve

Citation: Zhu YN, Bai YJ, Zhu YH, et al. Clinical study on the optic nerve protection of calcium dobesilate in treating glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(12):2459-2461

摘要

目的: 观察羟苯磺酸钙对眼压已经手术控制的青光眼患者的视神经保护作用。

方法: 选取本院 2011-01/2012-02 住院的原发性青光眼患者共 78 例 89 眼, 按照数字表随机分为对照组和观察组, 疗程 6mo。观察治疗前后两组患者视力、视网膜平均感光度、眼压、视盘形态学的变化, 以及评价疗效。

结果: 两组患者治疗前后视力、眼压、视盘形态学均无明显变化, 差异无统计学意义。对照组患者治疗前后视网膜平均感光度无明显变化 (14.75 ± 5.17 vs 13.48 ± 4.69), 而治疗组患者经羟苯磺酸钙治疗, 视网膜平均感光度明显改善 (14.56 ± 5.03 vs 18.9 ± 5.77), 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 与对照组治疗后相比, 差异亦有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组视网膜平均感光度改善率、稳定率、恶化率分别为 10.3%, 48.7%, 41.0%; 而观察组分别为 64.1%, 28.2%, 7.7%, 两组相比差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

结论: 羟苯磺酸钙能提高青光眼患者视网膜平均光敏感度, 对眼压已控制的青光眼患者有视神经保护作用。

关键词: 羟苯磺酸钙; 青光眼; 视神经

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.28

引用: 朱燕妮, 柏晏杰, 朱炎华, 等. 羟苯磺酸钙对青光眼患者视神经的保护作用. 国际眼科杂志 2013;13(12):2459-2461

0 引言

青光眼是眼科最常见的疾病之一, 发病机制主要由于病理性高眼压引起视乳头损害和视野缺损, 呈不可逆性致盲, 其导致视功能损害的病理基础是视网膜神经节细胞 (RGC) 进行性死亡和视神经纤维丢失。随着感染性致盲眼病的不断减少及白内障和角膜手术的广泛开展, 青光眼已经成为不可逆性致盲眼病的第 2 位^[1]。临床研究发现控制眼压有时并不能完全阻止青光眼患者视神经的损伤, 因此能有效阻断或延缓神经节细胞损伤, 加强 RGC 保护作用, 进而改善视功能的药物成为青光眼治疗的另一研究热点^[2]。羟苯磺酸钙是一种常用的抗氧化剂以及微循环保护剂, 最初用于糖尿病视网膜病变的治疗, 而早在 1991 年, Vojnikovic^[3] 的研究表明羟苯磺酸钙可以降低糖尿病视网膜病变合并青光眼患者血粘度和眼内压, 据此我们采用羟苯磺酸钙治疗手术后的青光眼患者, 观察其对视神经的保护作用, 现报告如下。

表1 两组患者治疗前后视力、视网膜平均感光度及眼压的变化 $\bar{x} \pm s$

组别	视力	视网膜平均感光度(MS)	眼压(mmHg)
对照组			
治疗前	4.77±0.23	14.75±5.17	15.34±2.18
治疗后6mo	4.83±0.17	13.48±4.69	15.84±2.39
观察组			
治疗前	4.84±0.20	14.56±5.03	14.98±2.39
治疗后6mo	4.79±0.19	18.9±5.77 ^{a,c}	15.02±2.21

^a $P < 0.05$ vs 观察组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后6mo。

表2 两组患者治疗前后视盘形态学的变化 $\bar{x} \pm s$

组别	视杯面积(mm ²)	视杯视盘面积比	盘沿面积(mm ²)	平均视杯深度(mm)	视网膜神经纤维层厚度(mm)
对照组					
治疗前	1.38±0.59	0.61±0.19	0.85±0.31	0.49±0.16	0.17±0.09
治疗后6mo	1.42±0.61	0.59±0.21	0.88±0.39	0.51±0.19	0.18±0.08
观察组					
治疗前	1.44±0.64	0.62±0.20	0.86±0.35	0.50±0.18	0.19±0.10
治疗后6mo	1.39±0.57	0.63±0.22	0.84±0.34	0.52±0.22	0.20±0.12

1 对象和方法

1.1 对象 选取2011-01/2012-02在我院住院的原发性青光眼患者共78例89眼。其中男34例39眼,女44例50眼;年龄25~76(平均58.5±19.7)岁;闭角型青光眼46例53眼,开角型青光眼32例36眼。原发性青光眼诊断标准参照《眼科临床指南》^[4],主要从患者病史、眼压、前房角检查、视野检查、视神经乳头及视网膜神经纤维层评估等方面明确诊断。纳入病例标准^[5]:(1)符合诊断标准,青光眼术后3mo以上,眼压控制 ≤ 21 mmHg,24h眼压波动差值 ≤ 5 mmHg。(2)未扩瞳状态下检查,瞳孔区屈光间质透明,矫正视力 ≥ 4.7 ,无其它眼底疾病。(3)停用丹参、银杏叶、维生素类或者其他可能改善视神经功能的药物1mo以上。(4)无严重的全身系统性疾病及眼科相关疾病,如糖尿病、高血压、视神经疾病等。(5)患者均签署知情同意书,且均经过医学伦理委员会批准。病例排除标准^[5]:在随访中出现下列情况者,即退出本研究:(1)出现较严重的全身系统性疾病,如原发性高血压、心脏病、糖尿病等。(2)眼压 > 21 mmHg。(3)屈光间质出现混浊,矫正视力 < 4.7 。(4)用药依从性差,不能坚持本方案服药,或因其他疾病需服用丹参、银杏叶、维生素类或者其他可能改善视神经功能的药物。

1.2 方法

1.2.1 分组 患者根据入院顺序按照随机数字表进行随机分组,设单纯手术组为对照组,设手术联合药物治疗组为观察组。对照组患者39例,男16例,女23例,年龄25~74(平均57.6±21.3)岁,开角型青光眼16例19眼,闭角型青光眼23例27眼;观察组患者39例,男18例,女21例,年龄26~76(平均59.2±18.9)岁,开角型青光眼17例18眼,闭角型青光眼22例25眼。两组患者年龄、性别构成比、青光眼类型比较差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2.2 给药方法 对照组除手术外不用任何可能改善视神经功能的药物如丹参、银杏叶、维生素类等,观察组服用

羟苯磺酸钙胶囊(0.25g×24/盒)0.5g,3次/d,疗程为6mo。

1.2.3 观察指标及仪器 分别在实验开始及结束时测定患者视力、视野(Humphrey-750型自动视野计,Zeiss公司,德国)、眼压、视盘形态分析(3D-OCT 2000系列,Topcon公司,日本)。视野变化判断标准:以视网膜平均感光度(mean sensitivity,MS)为判断指标。(1)改善:MS ≥ 3.0 dB。(2)稳定: $-3.0 < MS < 3.0$ dB。(3)恶化:MS ≤ -3.0 dB。

统计学分析:所有数据采用SPSS 17.0软件进行分析,组间两样本均数比较用 t 检验、组间计数资料用卡方检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后视力、视野、眼压变化 两组患者治疗前视力、视野(视网膜平均感光度)、眼压差异无统计学意义,治疗后两组患者的视力、眼压无明显变化,差异无统计学意义,但是经羟苯磺酸钙治疗后,观察组患者视网膜平均感光度明显提高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2 两组患者治疗前后视盘形态学改变 两组患者治疗前视盘形态学参数-视杯面积、视杯视盘比值、盘沿面积、平均视杯深度和视网膜神经纤维层厚度差异无统计学意义(表2)。经羟苯磺酸钙治疗后,观察组患者以上指标无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。对照组以上指标亦无明显变化($P > 0.05$,表2)。

2.3 两组患者治疗前后视网膜平均光敏感度改善率比较 两组患者治疗后视网膜平均光敏感度改善率见表3,可以看出观察组经羟苯磺酸钙治疗后,患者视网膜平均光敏感度明显改善($P < 0.05$)。

3 讨论

青光眼是一组病理性眼压增高,特征性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病。流行病学资料表明,青光眼

表3 两组患者治疗后6mo视网膜平均光敏感度改善率比较
例(%)

组别	例数	疗效		
		改善	稳定	恶化
对照组	39	4(10)	19(49)	16(41)
观察组	39	25(64) ^a	11(28) ^a	3(8) ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

是全球主要的不可逆性的致盲眼病之一,且随着临床和基础研究发现以降眼压为主的治疗模式不能完全阻断青光眼视神经的损伤^[6-8]。因此视神经保护药物的研究成为近年来青光眼研究的热点。

青光眼患者视功能损害的病理基础是视网膜神经节细胞(RGC)进行性死亡和视神经纤维丢失,而羟苯磺酸钙于1970年代投入临床最早用于糖尿病视网膜病变的防治,该药主要是降低毛细血管通透性,降低血小板聚集反应,降低血液粘稠度。Szabo等^[9]发现羟苯磺酸钙能通过明显减少鼠视网膜离子的不均匀分布和抑制钠钾ATP酶、钙镁ATP酶的活性,防止视网膜ATP的改变;降低氢氧基的活性,从而明显减轻糖尿病鼠视网膜水肿,保护糖尿病鼠视网膜免受缺血缺氧所致的损伤。Rota等^[10]进一步研究发现羟苯磺酸钙能减少链脲佐菌素诱导的糖尿病鼠视网膜白蛋白渗漏,并证明羟苯磺酸钙具有通过抗氧化作用稳定糖尿病视网膜病变患者血-视网膜屏障的作用。Garay等^[11]研究发现羟苯磺酸钙能改善糖尿病视网膜病变患者视网膜内皮细胞功能,减少细胞凋亡,减轻血管增殖,同时消除大量的羟自由基,发挥抗氧化作用,延缓糖尿病视网膜病变的发展。本研究发现单纯手术治疗并不能很好地保护青光眼患者的视神经,眼压控制稳定后由于长期高眼压,视神经慢性缺血缺氧,使轴索渐渐丢失,引起视功能仍有继续下降发展的可能。随着对青光眼发病机制的深入研究,视神经视网膜血液灌注被认为是青光眼视神经损害的重要原因之一,而我们的研究结果表明羟苯磺酸钙可提高患者的视网膜平均感光度,通过改善血流动力学指标等提高视神经灌注,从而保护青光眼患者的视神经^[3]。

羟苯磺酸钙的视神经保护作用与其药理作用紧密相关,其能改善血流动力学指标、抑制血小板聚集反应、降低血液粘稠度、降低血浆内皮素水平、增加内皮细胞一氧化

氮(NO)生成、消除羟自由基及超氧阴离子、抑制蛋白激酶C(PKC)和转化生长因子 β (TGF- β)等^[12,13]。早在上世纪, Vojnikovic^[3]就发现羟苯磺酸钙可以降低糖尿病视网膜病变合并青光眼患者的血液粘稠度以及眼内压而治疗青光眼。

综上所述,青光眼患者在控制眼压的同时还需要重视视神经的保护治疗,羟苯磺酸钙治疗青光眼对视神经有较好的保护作用,治疗过程安全,值得临床推广。

参考文献

- 葛坚. 青光眼的研究进展与发展趋势. 中华眼科杂志 2000;36(3):192-196
- 董文娟. 青光眼视神经保护临床分析. 山西医药杂志 2012;41(12):1243
- Vojnikovic B. Doxium (calcium dobesilate) reduces blood hyperviscosity and lowers elevated intraocular pressure in patients with diabetic retinopathy and glaucoma. *Ophthalmic Res* 1991;23(1):12-20
- 赵家良. 眼科临床指南. 北京:人民卫生出版社 2006:49-117
- 刘文舟,罗向霞,段俊国,等. 灯笼花提取物对青光眼视神经保护作用的临床观察. 中国实用眼科杂志 2011;29(8):794-797
- Turkoski BB. Glaucoma and glaucoma medications. *Orthop Nurs* 2012;31(1):37-41
- Pascale A, Drago F, Govoni S. Protecting the retinal neurons from glaucoma: lowering ocular pressure is not enough. *Pharmacol Res* 2012;66(1):19-32
- Zhang K, Zhang L, Weinreb RN. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11(7):541-559
- Szabo ME, Haines D, Garay E, et al. Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic/reperfused diabetic rat retina. *Eur J Pharmacol* 2001;428(2):277-286
- Rota R, Chiavaroli C, Garay RP, et al. Reduction of retinal albumin leakage by the antioxidant calcium dobesilate in streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2004;495(2-3):217-224
- Garay RP, Hannaert P, Chiavaroli C. Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. *Treat Endocrinol* 2005;4(4):221-232
- Alda O, Valero MS, Pereboom D, et al. *In vitro* effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins. *Phlebology* 2011;26(8):332-337
- Angulo J, Peiró C, Romacho T, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate. *Eur J Pharmacol* 2011;667(1-3):153-159