

57:i12~i19.

[2] Neogi T, Jansen T L, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (10): 1789~1798.

[3] Harland NJ, Dawkin MJ, Martin D. Relative utility of a visual analogue scale vs. a six-point Likert scale in the measurement of global subject outcome in patients with low back pain receiving physiotherapy [J]. Physiotherapy, 2015, 101 (1): 50~54.

[4] Joosten LA, Crisan TO, Azam T, et al. Alpha-1-anti-trypsin

-Fc fusion protein ameliorates gouty arthritis by reducing release and extracellular processing of IL-1 beta and by the induction of endogenous IL-1Ra [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75: 1219~1227.

[5] Cavalcanti N G, Marques C D, Lins E LT U, et al. Cytokine profile in gout: inflammation driven by IL-6 and IL-18 [J]. Immunol Invest, 2016, 45 (5): 383~395.

[6] Hirsch JD, Gnanasakthy A, Lale R, et al. Efficacy of Canakinumab vs. triamcinolone acetonide according to multiple gouty arthritis-related health outcomes measures [J]. Int Clin Pract, 2014, 68: 1503~1507.

【文章编号】1006-6233(2019)01-0025-05

尼莫地平联合拉坦前列腺素治疗原发性开角型青光眼的疗效及对房水 EPO ET-1 sCD44 的影响

刘爽¹, 孔凡宏¹, 施歌²

(1. 首都医科大学附属北京潞河医院眼科, 北京 101100

2. 南通大学医学院, 江苏南通 226000)

【摘要】目的:探讨尼莫地平联合拉坦前列腺素治疗原发性开角型青光眼的疗效及对房水促红细胞生成素(EPO)、内皮素-1(ET-1)、可溶性 CD44(sCD44)的影响。**方法:**选择 2015 年 6 月至 2017 年 6 月我院接诊的 91 例原发性开角型青光眼患者进行研究,通过随机数表法分为观察组 46 例和对照组 45 例。对照组给予拉坦前列腺素治疗,观察组在对照组基础上,给予尼莫地平治疗,均连续治疗 6 个月。比较两组临床疗效、视力相关指标、视盘筛板血流、房水 EPO、ET-1、sCD44 的变化及不良反应。**结果:**治疗后,观察组临床疗效总有效率为 93.48%(43/46),明显高于对照组的 77.78%(35/45)($P < 0.05$);观察组眼压、视野缺损明显低于对照组[(16.57±1.54) mmHg vs (18.72±1.85) mmHg, (9.21±1.10) dB vs (11.37±1.20) dB],视网膜光敏感度、视力明显比对照组高[(18.74±2.30) dB vs (16.89±2.03) dB, (0.76±0.12) vs (0.71±0.09)]($P < 0.05$);视盘筛板血流结果中,观察组血流速度、血流量、红细胞移动率均明显比对照组高[(188.42±20.56) mm/s vs (167.34±17.57) mm/s, (15.68±1.62) L/min vs (12.73±1.50) L/min, (1.04±0.15) vs (0.83±0.10)]($P < 0.05$);观察组房水 EPO、ET-1、sCD44 均明显比对照组低[(7.05±1.17) mU/mL vs (8.49±1.45) mU/mL, (43.72±4.59) ng/L vs (51.04±5.64) ng/L, (13.40±1.39) ng/mL vs (18.15±1.70) ng/mL]($P < 0.05$);治疗期间,两组不良反应总发生率分别为 10.87%(5/46)和 8.89%(4/45),差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**在原发性开角型青光眼患者中使用尼莫地平联合拉坦前列腺素效果显著,其内在机制可能和降低房水 EPO、ET-1、sCD44 表达相关,且用药安全性高,值得应用推广。

【关键词】 原发性开角型青光眼; 拉坦前列腺素; 尼莫地平; 促红细胞生成素; 内皮素-1; 可溶性 CD44

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.01.007

Curative Efficacy of Nimodipine combined with Latanoprost in Treatment of Primary Open-angle Glaucoma and Effects on the Aqueous Humor EPO ET-1 sCD44 Level

LIU Shuang, KONG Fanhong, et al

(Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101100, China)

【Abstract】Objective: To study the curative efficacy of nimodipine combined with latanoprost in treat-

ment of primary open-angle glaucoma and effects on the aqueous humor erythropoietin (EPO), endothelin-1 (ET-1), soluble CD44 (sCD44) levels. **Methods:** 91 patients of primary open-angle glaucoma who received therapy from June 2015 to June 2017 in our hospital were selected as research objects, according to the random number table, those patients were divided into the 46 cases of observation group and the 45 cases of control group. The control group was treated with latanoprost, while the observation group was treated with nimodipine on the basis of the control group, they were continuous treatment for 6 months. The clinical efficacy, the changes of visual related index, optic disc sieve plate blood flow, aqueous humor EPO, ET-1, sCD44 levels and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group was 93.48% (43/46), which was significantly higher than that of the control group 77.78% (35/45) ($P < 0.05$). The intraocular pressure and visual field defect in the observation group were significantly lower than that of the control group [(16.57 ± 1.54) mmHg vs (18.72 ± 1.85) mmHg, (9.21 ± 1.10) dB vs (11.37 ± 1.20) dB], the retinal light sensitivity and visual acuity were significantly higher than that of the control group [(18.74 ± 2.30) dB vs (16.89 ± 2.03) dB, (0.76 ± 0.12) vs (0.71 ± 0.09)] ($P < 0.05$). In the optic disc sieve plate blood flow, the blood flow velocity, blood flow and erythrocyte mobility in the observation group were significantly higher than that of the control group [(188.42 ± 20.56) mm/s vs (167.34 ± 17.57) mm/s, (15.68 ± 1.62) L/min vs (12.73 ± 1.50) L/min, (1.04 ± 0.15) vs (0.83 ± 0.10)] ($P < 0.05$); and the aqueous humor EPO, ET-1, sCD44 levels in the observation group were significantly lower than that of the control group [(7.05 ± 1.17) mU/ml vs (8.49 ± 1.45) mU/ml, (43.72 ± 4.59) ng/L vs (51.04 ± 5.64) ng/L, (13.40 ± 1.39) ng/ml vs (18.15 ± 1.70) ng/ml] ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the two groups was 10.87% (5/46) and 8.89% (4/45) respectively, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** The effect of nimodipine combined with latanoprostaglandin in patients with primary open angle glaucoma is remarkable. Its intrinsic mechanism may be related to the reduction of EPO, ET-1 and sCD44 expression in aqueous humor. Moreover, the safety of nimodipine combined with latanoprostaglandin is high, and it is worth popularizing.

[Key words] Primary open-angle glaucoma; Latanoprost; Nimodipine; Erythropoietin; Endothelin-1; Soluble CD44

原发性开角型青光眼是临床上较为常见的疾病,在所有类型的青光眼中占 55%~75%,患者眼内压可呈持续性或间断性的升高,并表现出视力降低、眼球疼痛、视神经萎缩、视野缩小等症状,严重者甚至出现失明^[1]。一般认为,该病的发生和发展和小梁组织病变、眼静脉压升高、外集液管病变等因素相关,而近年来有学者不断发现,房水中一些细胞因子变化和该病的发生中起着重要作用,例如促红细胞生成素(EPO)、内皮素-1(ET-1)、可溶性 CD44(sCD44)等,对其的检测有助于进一步了解病情严重程度^[2,3]。目前对于该病的治疗仍无特效疗法,多以药物保守治疗为主,其中首选前列腺素类药物,其可通过降低角膜与虹膜间的房水含量,继而降低眼压,达到治疗效果,但也有部分患者无法获益。尼莫地平在临床上具有舒张血管平滑肌、减少细胞内钙离子等作用,多用于高血压、心律失常等疾病的治疗,近年来有学者发现,尼莫地平对视网膜神经节细胞也具有一定保护作用^[4,5]。

因此,本研究旨在探讨在原发性开角型青光眼患者中使用尼莫地平联合拉坦前列腺素的治疗效果,并观察其对房水 EPO、ET-1、sCD44 的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2015 年 6 月至 2017 年 6 月我院接诊的 91 例原发性开角型青光眼患者进行研究,本研究已获得我院伦理委员会批准实施。纳入标准:①符合原发性开角型青光眼诊断标准,眼压 > 21 mmHg,视乳头供血不足呈青光眼性,或有视神经纤维层缺损或事业缺损,房角开放;②经裂隙灯检查角膜无异常;③矫正视力 > 0.3 ;④知情同意此研究。排除标准:①既往进行过眼科手术;②由于用药不当所致的病变;③房角关闭或有急性闭角型青光眼史;④合并结膜炎、角膜炎、葡萄膜炎等急慢性眼部病变;⑤妊娠期哺乳期;⑥对研究药物有过敏史。91 例患者通过简单随机数表法分为观察组 46 例和对照组 45 例,两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(男)	年龄(岁)	病程(年)	单眼发病	双眼发病
观察组	46	24(52.17)	49.84±6.39	2.37±0.28	10(21.74)	36(78.26)
对照组	45	25(55.56)	50.24±6.13	2.31±0.34	12(26.67)	33(73.33)
统计值		$\chi^2 = 0.098$	$t = 0.305$	$t = 0.920$	$\chi^2 = 0.301$	
P		0.754	0.761	0.360	0.583	

1.2 方法: 对照组给予拉坦前列腺素滴眼液(规格 125 μ g:2.5mL, 厂家:鲁南贝特制药有限公司, 国药准字 H20044234) 治疗, 1 滴/次, 1 次/d。观察组在对照组基础上, 给予尼莫地平片(规格 30mg, 厂家:拜耳医药保健有限公司, 国药准字 H20003010) 口服治疗, 30mg/次, 1 次/d。连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标: 于治疗前、治疗 6 个月, 记录以下内容变化情况, ①视力相关指标: 眼压使用 Pulsair intel-lipuff 眼压计(英国 Keeler 公司产品) 检测, 视野缺损和视网膜光敏感度使用 GP950 全电脑视野仪(陕西达明生物科技有限公司产品) 检测, 视力使用国际标准视力表; ②视盘筛板血流: 检测指标包括血流速度、血流量、红细胞移动率, 仪器为 LD12 多普勒视网膜血流图仪(英国 moor 公司); ③房水 EPO、ET-1、sCD44: 使用 1mL 的一次性注射液于角膜边缘采集 0.05~0.1mL 的房水, 置于 EP 管内, 立即储存于-70℃ 的冷冻箱内, 使用酶联免疫吸附试验检测房水 EPO、ET-1、sCD44 的表达, 试剂盒均购于深圳晶美生物科技有限公司。并记录治疗期间不良反应。

1.4 疗效评价标准: 于治疗后 6 个月, 参照文献^[6] 评价, 显效: 和治疗前相比, 眼压降低程度 $\geq 20\%$, 临床症状完全恢复或明显改善; 有效: 和治疗前比较, 眼压降低程度 5%~20%, 临床症状部分改善; 无效: 眼压降低程度不足 5%, 临床症状无明显改善。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 治疗例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析: 以 SPSS18.0 软件包处理, 计量资料均为正态分布, 用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不同时间点比较使用重复测量设计资料分析, 计数资料以率表示, χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较: 治疗后, 观察组临床疗效总有效率为 93.48%, 明显高于对照组的 77.78% ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 n(%)

组别	例数	显效	有效	总有效率(%)
观察组	46	27	16	93.48
对照组	45	21	14	77.78
χ^2				4.579
P				0.032

2.2 两组视力相关指标比较: 两组治疗前各视力指标无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组各视力指标较治疗前比较均得到显著改善 ($P < 0.05$), 观察组眼压、视野缺损明显低于对照组, 视网膜光敏感度、视力明显比对照组高 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 两组视盘筛板血流比较: 两组治疗前视盘筛板血流无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组视盘筛板血流治疗前比较均得到显著改善 ($P < 0.05$), 观察组血流速度、血流量、红细胞移动率均明显比对照组高 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 两组房水 EPO、ET-1、sCD44 比较: 两组治疗前房水 EPO、ET-1、sCD44 比较无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组房水 EPO、ET-1、sCD44 较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组房水 EPO、ET-1、sCD44 均明显比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 5。

表3 两组视力相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	眼压(mmHg)		视野缺损(dB)		视网膜光敏感度(dB)		视力	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	25.32±2.18	16.57±1.54*	13.89±1.47	9.21±1.10*	14.58±1.79	18.74±2.30*	0.63±0.09	0.76±0.12*
对照组	45	25.19±2.26	18.72±1.85*	14.02±1.38	11.37±1.20*	14.60±1.71	16.89±2.03*	0.65±0.09	0.71±0.09*
组间		F=9.831, P<0.05		F=13.912, P<0.05		F=8.583, P<0.05		F=20.341, P<0.05	
不同时间点		F=21.753, P<0.05		F=36.873, P<0.05		F=17.293, P<0.05		F=61.241, P<0.05	
组间·不同时间点		F=7.458, P<0.05		F=12.045, P<0.05		F=7.941, P<0.05		F=17.495, P<0.05	

和治疗前相比, * P<0.05

表4 两组视盘筛板血流比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血流速度(mm/s)		血流量(L/min)		红细胞移动率	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	138.45±14.67	188.42±20.56*	10.13±1.24	15.68±1.62*	0.63±0.07	1.04±0.15*
对照组	45	139.87±14.20	167.34±17.57*	10.08±1.27	12.73±1.50*	0.62±0.08	0.83±0.10*
组间		F=11.374, P<0.05		F=16.472, P<0.05		F=8.573, P<0.05	
不同时间点		F=24.995, P<0.05		F=44.593, P<0.05		F=16.052, P<0.05	
组间·不同时间点		F=9.984, P<0.05		F=14.147, P<0.05		F=7.849, P<0.05	

和治疗前相比, * P<0.05

表5 两组房水 EPO、ET-1、sCD44 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	EPO(mU/mL)		ET-1(ng/L)		sCD44(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	12.84±1.70	7.05±1.17*	64.28±7.45	43.72±4.59*	23.84±2.50	13.40±1.39*
对照组	45	12.69±1.83	8.49±1.45*	63.91±7.76	51.04±5.64*	23.97±2.28	18.15±1.70*
组间		F=6.894, P<0.05		F=12.405, P<0.05		F=18.395, P<0.05	
不同时间点		F=15.030, P<0.05		F=22.365, P<0.05		F=57.823, P<0.05	
组间·不同时间点		F=5.873, P<0.05		F=11.341, P<0.05		F=16.072, P<0.05	

与治疗前相比, * P<0.05

2.5 两组不良反应比较:治疗期间,观察组出现2例虹膜色素沉着、2例结膜充血、1例血压降低,对照组出现2例虹膜色素沉着、1例结膜充血、1例异物感,两组不良反应总发生率分别为10.87%(5/46)和8.89%(4/45),差异无统计学意义($\chi^2=0.100, P=0.752$)。

3 讨论

青光眼是全球内仅次于白内障的第二大致盲性疾

病,在因病失明患者中有8%的患者是由青光眼所致,而其中最为常见的则是原发性开角型青光眼。积极降低患者眼压、缓解视觉神经损伤是该病中的治疗关键,既往临床上多给予β受体阻滞剂治疗,具有一定疗效,但长时间的用药会降低降压效果,且可能发生呼吸抑制等副作用,影响疗效。拉坦前列腺素是近年来常用于青光眼和高眼压症的药物,主要活性成分为前列腺素的类似物(该药在渗透至前房后可水解成为游离酸,

作用于睫状肌和葡萄膜-巩膜通道的蛋白酶,使睫状肌松弛,肌间隙增宽,房水外流阻力减小,达到房水经葡萄膜-巩膜通道外流增加的效果,从而达到降低眼压的目的),有助于缓解临床症状,但仍有部分患者无法获得良好的疗效^[6]。

通过学者们对该病发病机制的研究发现,原发性开角型青光眼患者存在着明显的视神经缺血缺氧情况。其中EPO是低氧诱导因子识别的首位目标,也是最易被缺氧状态所激活的因子,有报道显示,在眼内压升高的情况下,眼局部组织可发生缺血、缺氧,可激活EPO的大量表达,对其的检测继而了解原发性开角型青光眼患者的眼组织的缺氧状态^[7]。ET-1作为长效、强能的缩血管多肽,可令小梁网发生重建和异常收缩,增加眼内压,并降低视乳头的血流灌注,致使眼部供血不足,影响视力^[8]。sCD44在角膜、小梁、视网膜等组织中均有表达,并可通过促小梁细胞粘附、增值等作用,已有相关报道证实,在原发性开角型青光眼中房水中有大量sCD44表达,而随着其表达的升高,可令视网膜神经纤维层变薄,增加视野损伤程度,而其机制则是通过促小梁细胞凋亡,增加房水排出阻力相关^[9]。因此,有效改善患者视神经缺血缺氧状态也显得极为重要。

尼莫地平属于双氢吡啶类钙离子拮抗剂,目前多用于改善急性脑血管疾病恢复期的血液循环,以及各类原因所致的脑血管痉挛等,也对血管性痴呆患者的神经元具有保护作用,其主要是通过作用于血管平滑肌细胞膜,起到抑制钙离子内流、舒张血管等作用,可积极改善机体缺血、缺氧状态^[10]。近年来,有学者通过分析尼莫地平的药物靶点显示,其可作为青光眼治疗的一种有前途的局部用药^[11]。但目前关于尼莫地平联合拉坦前列腺素的治疗报道仍较少。

本研究结果显示,联合尼莫地平的患者房水EPO、ET-1、sCD44的降低程度更明显,通过分析是由于尼莫地平对钙离子的内流具有阻断作用,在舒张血管后减少动脉阻力,促使房水排出,继而改善眼局部组织的缺血、缺氧状态,因此房水EPO、ET-1、sCD44得到更明显的降低。且本研究中联合尼莫地平的患者治疗后视盘筛板血流、视力相关指标、临床疗效均优于单独使用拉坦前列腺素的患者,也进一步显示在改善患者眼局部组织的缺血、缺氧状态后,可增加眼部血液供应,降低眼压,缓解视神经病变,提高视力。刘国谈^[12]报道中也得出相似结论。且本研究中联合尼莫地平的患

者药物不良反应并未增加,也提示该方式用于治疗原发性开角型青光眼是安全性有效的。但该病的治疗是一个长期的过程,对患者远期的眼压控制、视力改善及不良反应方面仍需深入研究。

综上所述,在原发性开角型青光眼患者中使用尼莫地平联合拉坦前列腺素效果显著,其内在机制可能和降低房水EPO、ET-1、sCD44表达相关,且用药安全性高,值得应用推广。

【参考文献】

- [1] 陈强,李丹慧,江新泉,等.中国原发性开角型青光眼患病率meta分析[J].中国公共卫生,2016,32(9):1271~1275.
- [2] Ahoor MH, Ghorbanihaghjo A, Sorkhabi R, et al. Klotho and endothelin-1 in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma[J].Glaucoma, 2016, 25(12): 919~922.
- [3] Shirley Ding SL, Leow SN, et al. Revisiting the role of erythropoietin for treatment of ocular disorders[J]. Eye (Lond), 2016, 30(10): 1293~1309.
- [4] Tong J, Li J, Zhang QS, Yang JK, et al. Delayed cognitive deficits can be alleviated by calcium antagonist nimodipine by downregulation of apoptosis following whole brain radiotherapy[J]. Oncol Lett, 2018, 16(2): 2525~2532.
- [5] 李素美.尼莫地平对青光眼视网膜神经节细胞的保护作用及机制[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(22):114~115.
- [6] 任霞,贺经,冯延琴.原发性开角型青光眼治疗进展[J].国际眼科杂志,2016,16(3):458~461.
- [7] Aktas Z, Unlu M, Uludag K, Erten Y, et al. The effect of systemic erythropoietin treatment on retinal nerve fiber layer parameters in patients with chronic renal failure undergoing peritoneal dialysis[J].Glaucoma, 2015, 24(3): 214~218.
- [8] Gugleta K. Significance of endothelin-1 in glaucoma - a short overview [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2018, 235(2): 140~145.
- [9] 刘思彤,吴志鸿.原发性开角型青光眼视网膜纤维层厚度、视野缺损与房水中sCD44浓度的相关性研究[J].中华灾害救援医学,2018,6(1):19~23.
- [10] Sun J, Zheng J, Wang F, et al. Effect of hyperbaric oxygen combined with nimodipine on treatment of diffuse brain injury[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6):4 651~4658.
- [11] Maria DN, Abd-Elgawad AH, Soliman OA, et al. Nimodipine ophthalmic formulations for mManagement of glaucoma[J]. Pharm Res, 2017, 34(4): 809~824.
- [12] 刘国谈.尼莫地平治疗原发性开角型青光眼的临床疗效分析[J].中国实用医药,2015,10(17):148~149.