

## 降眼压药物治疗青光眼的反应性及其影响因素

张诗琦 综述 原慧萍 审校

150086 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科

通信作者:原慧萍,Email:yuanhp2013@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.014

**【摘要】** 应用降眼压药物是青光眼治疗的主要方式,但临床中可观察到患者对降眼压药物反应性存在差异。不同人种对前列腺素类药物滴眼液的反应性不同;同一患者对同属前列腺素类不同降眼压药物的反应性也不同;随着用药时间的延长,部分患者对降眼压药物由不反应的状态转变为有反应的状态。产生药物治疗个体反应差异的原因比较复杂,目前认为药物靶点和药物代谢相关基因的多态性是引起药物反应个体差异的主要原因。通过研究降眼压药物作用相关基因的差异与临床反应的关系,能够使青光眼的个性化治疗成为可能。本文对降眼压药物反应性及相关影响因素进行总结与讨论,希望对临床个体化用药、精准治疗和临床研究提供帮助。

**【关键词】** 青光眼;眼压;反应性;基因多态性;个体化用药

**Individual difference of response to antiglaucoma drugs and its influencing factors** Zhang Shiqi, Yuan Huiping  
Department of Ophthalmology, The 2<sup>nd</sup> Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China  
Corresponding author: Yuan Huiping, Email: yuanhp2013@126.com

**【Abstract】** The application of antiglaucoma drugs is the main treatment for glaucoma, but there are differences in the response of patients to antiglaucoma drugs. Different races have different reactivities to prostaglandins; the same patient may have different reactivity to different prostaglandins; with the prolonged use of prostaglandins, the status of some patients has changed from being unresponsive to being reactive. The reasons for individual difference of drug response are complex. Drug receptor and metabolism gene polymorphisms are deemed as the cause of individual difference. Studying the relationship between drug responses and gene differences can realize individual therapy. This review summarized the response to antiglaucoma drugs and influence factors leading to individual difference of drug response, which may provide help for clinical individualized and precise treatment.

**【Key words】** Glaucoma; Intraocular pressure; Response; Gene polymorphisms; Individualized therapy

青光眼是一种致盲眼病,降眼压治疗是控制青光眼疾病进展的重要方式。局部降眼压药物的使用是原发性开角型青光眼、正常眼压性青光眼及部分高血压症患者首选的治疗方案。然而药物在临床应用中的反应性均存在个体差异,这种个体差异性受多种因素影响。本文针对降眼压药物治疗青光眼的反应性及其影响因素进行综述。

### 1 降眼压药物反应的分级

药物反应的个体差异在各种药物中普遍存在。在以往的降眼压药物研究中,研究者们多偏重统计药物对患者群体平均眼压的下降情况,但这种统计方式忽视了患者的个体差异;而统计药物反应性能更好地体现药物反应的个体差异。目前对于降眼压药物反应的分级尚无统一标准。部分研究以基线眼压下降 10% 为界限,眼压下降幅度 < 10% 定义为对药物无反应,眼压下降幅度  $\geq 10\%$  定义为对药物有反应<sup>[1-2]</sup>。有研究者

将给药后 20 h 眼压下降  $\leq 3$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 定义为对药物无反应,以眼压降低幅度  $\geq 30\%$  或治疗后基线眼压  $\leq 17$  mmHg 定义为对治疗药物有反应<sup>[3]</sup>。也有研究以治疗后基线眼压  $\leq 17$  mmHg 的患者比例作为药物反应率<sup>[4]</sup>。由于降眼压药物反应的分级标准对于统计药物反应率影响显著, Camras 等<sup>[5]</sup> 将用药后眼压较基线眼压降低 < 15% 定义为对药物不反应,将眼压下降  $\geq 30\%$  定义为对药物高反应,这一标准也应用于许多研究中<sup>[6-9]</sup> 的标准相同。而 Konstas 等<sup>[10]</sup> 除了统计了眼压下降至 17 mmHg 以下的患者百分比之外,还将用药后 12 周眼压下降 < 20% 定义为对药物无反应。现有研究中个体对药物反应性的判定标准不一,使得各研究结果间的比较难以进行。因此,对降眼压药物反应的分级达成共识是十分必要的。

### 2 降眼压药物的反应性研究

Mizoguchi 等<sup>[2]</sup> 比较了质量分数 0.005% 他氟前列腺素滴

眼液和质量分数 0.004% 曲伏前列腺素滴眼液的反应性,二者的不反应率分别为 27.8% 和 37.8%,在基线眼压  $\geq 15$  mmHg 组中,2 种药物的不反应率分别为 24.6% 和 31.5%,在基线眼压  $< 15$  mmHg 组中,2 种药物的不反应率分别为 33.3% 和 47.2%。Netland 等<sup>[3]</sup> 研究发现,质量分数 0.001 5% 曲伏前列腺素、0.004% 曲伏前列腺素、质量分数 0.5% 噻吗洛尔和质量分数 0.005% 拉坦前列腺素滴眼液的反应率分别为 49.3%、54.7%、39.0% 和 49.6%,不反应率分别为 9.0%、8.6%、22.5% 和 13.5%。Camras 等<sup>[5]</sup> 研究结果显示,质量分数 0.005% 拉坦前列腺素和 0.5% 噻吗洛尔滴眼液的不反应率分别为 20% 和 31%。不同研究得出的拉坦前列腺素滴眼液不反应率也不同,其中意大利人群中不反应率为 4.1%<sup>[11]</sup>,日本人群用药后 12 个月不反应率为 31.8%<sup>[12]</sup>,中国的一项研究显示曲伏前列腺素的反应率为 68%<sup>[13]</sup>。以上研究提示不同人种对前列腺素类药物滴眼液的反应性不同。

不同降压药物的随机交叉对比研究发现,患者对同属前列腺素类的不同降压药物反应性不同<sup>[2-5]</sup>。Mizoguchi 等<sup>[2]</sup> 研究发现,仅有 9% 的患者同时对 0.005% 他氟前列腺素及 0.004% 曲伏前列腺素滴眼液不反应,2% 的患者对他氟前列腺素高反应而对曲伏前列腺素不反应。Aung 等<sup>[6]</sup> 的研究中未见患者同时对 0.005% 拉坦前列腺素及质量分数 0.12% 乌诺前列酮滴眼液不反应。这些研究结果提示,相同患者对前列腺素类的不同药物存在不同的反应情况,这意味着当临床中观察到患者对某一种前列腺素药物不反应时,临床医生可以首先更换同一前列腺素类药物一线降压药而非直接更换成其他类降压药物。

此外,在长期随访的研究中, Camras 等<sup>[5]</sup> 观察到对 0.005% 拉坦前列腺素或 0.5% 噻吗洛尔滴眼液不反应的患者持续用药后,分别有 10% 和 26% 患者保持了对该药物的不反应,38% 和 13% 的患者在用药后第 2 周由原来的不反应转变为有反应,两组分别有 3 例和 1 例患者是在第 3 次随访及以后转变。这表明随着用药时间的延长,部分患者会由不反应的状态转变为有反应的状态,不同患者发生转变的时间也并不相同,这一现象提示了临床医生面临患者对药物不反应的情况时,在判断患者目前治疗情况不会对患者视功能造成影响的前提下,可以选择继续应用该药物观察一段时间再决定是否更换药物。

### 3 影响降压药物反应性差异的因素

药物反应的个体差异与许多因素有关,其中最重要的是遗传因素,而单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 是引起个体差异的遗传本质。药物基因组学的研究证实了药物作用靶点、药物转运体和代谢酶的基因多态性是产生药物反应个体差异的主要原因<sup>[13]</sup>。研究基因变异与药物反应差异之间的关系能够指导临床医生根据患者基因变异判断药物效应及体内代谢过程的差异,从而实现个体化治疗。目前,基因检测结果可用于指导药物的选择,如根据 *CYP2D6* 基因型选择去甲替林的剂量,根据 *VKORC1* 基因和 *CYP2C9* 基因的多态性选择华法林的使用剂量,提升了药物治疗的安全性<sup>[14-17]</sup>。

#### 3.1 FP 基因

前列腺素  $F_{2\alpha}$  受体 (prostaglandin  $F_{2\alpha}$  receptor, FP 受体) 是前列腺素类药物的作用受体,FP 基因为 FP 受体的编码基因。敲除 FP 基因的小鼠应用拉坦前列腺素后眼压无下降,说明该基因对拉坦前列腺素的作用至关重要<sup>[18]</sup>。Sakurai 等<sup>[19-20]</sup> 研究发现,FP 基因内含子区 rs3753380 中的等位基因 T 可能下调 FP 受体表达,引起拉坦前列腺素的低反应性。Lindros 等<sup>[25]</sup> 的研究也证实,FP 基因启动子区 rs3766355 中的等位基因 C 可能下调 FP 受体表达,从而引起拉坦前列腺素的低反应性。也有研究发现,rs3766355 的 CC 型突变纯合子比其他基因型对拉坦前列腺素的反应性更高<sup>[22-24]</sup>。Lindros 等<sup>[21]</sup> 的研究还发现了 rs12093097 的多态性与眼压下降幅度相关。Ussa 等<sup>[25]</sup> 研究发现了 5 个 FP 基因的 SNP (rs6686438、rs10786455、rs3753380、rs6672484 和 rs11578155) 与拉坦前列腺素的反应性相关。然而 Mccarty 等<sup>[26]</sup> 的研究并未发现 FP 基因位点 rs3753380 和 rs3766355 多态性与降压幅度有相关性。FP 基因的 SNP 与药物反应性的关系仍需进一步研究。

#### 3.2 MMP 基因

基质金属蛋白酶家族 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一类蛋白水解酶,可通过降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 调节小梁网和睫状肌房水流出阻力。体外试验表明,前列腺素类似物能够提高 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9 和 MMP-17 的表达,进而影响眼压的调节<sup>[27]</sup>。Ussa 等<sup>[25]</sup> 研究发现,MMP-1 与拉坦前列腺素的不反应相关,但未发现 MMP-2、MMP-3、MMP-9 和 MMP-17 与拉坦前列腺素的不反应相关联。

#### 3.3 SLCO2A1 基因

前列腺素转运蛋白 (prostaglandin transporter, PGT) 是一类重要的前列腺素转运载体,其中前列腺素转运蛋白 OATP2A1 和 OATP2B1 在脉络膜和睫状体中表达并转运拉坦前列腺素。而通过摄取试验发现,拉坦前列腺素在房水中主要经 OATP2A1 蛋白清除<sup>[28]</sup>。SLCO2A1 基因编码 OATP2A1 蛋白,但在 Mccarty 等<sup>[29]</sup> 的研究中未能发现 SLCO2A1 基因 rs34550074 位点的多态性与眼压降低幅度或反应性的关联。Zhang 等<sup>[22]</sup> 的研究则发现 SLCO2A1 基因 rs4241366 位点多态性与 0.005% 拉坦前列腺素在汉族人群中的降压作用相关。

#### 3.4 $\beta$ 受体编码基因

$\beta$  受体包括  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  和  $\beta_3$  受体,其中  $\beta_1$  和  $\beta_2$  受体是多数临床应用的  $\beta$  受体阻滞剂的结合受体。 $\beta_1$  受体由 *ADRB1* 基因编码,Stephen 等<sup>[30]</sup> 发现了该基因 2 个 SNP—Ser49Gly 和 Gly389Arg,其中 Gly389Arg 与倍他洛尔的药效密切相关,Baas 等<sup>[31]</sup> 的研究也得到了相同的结论。 $\beta_2$  受体的编码基因为 *ADRB2*,Mccarty 等<sup>[26]</sup> 发现了该基因的 2 个 SNP—Arg16Gly 和 Gln2Glu,并发现应用  $\beta$  受体阻滞剂后,Gln2Glu (rs1042714) 的 CC 型基因与 CG 型基因的降压效果具有差异,纯合子个体的眼压降幅  $\geq 20\%$ ;他们同样发现了  $\beta_3$  受体编码基因的 1 个 SNP—Trp64Arg,但未发现其 3 种基因型之间的药物反应差异性。因为  $\beta$  受体相关编码基因在睫状体部的生理和药理方面起到十分复杂的作用,其基因多态性与  $\beta$  受体阻滞剂降压药

物反应差异的关系尚不明确。

### 3.5 黑色素含量

研究显示噻吗洛尔在棕色眼中 1~2 h 的降眼压峰值比在蓝色眼中小<sup>[32]</sup>,也有研究发现噻吗洛尔对非黑色人种的作用比黑色人种更强<sup>[4]</sup>。Salazar 等<sup>[33]</sup>认为这一差异是由药物与黑色素强且非特异的结合造成的,这意味着药物分布在深色眼中会因为较高的黑色素含量而改变,药物与黑色素结合后降低了靶受体与药物的结合,从而导致药物反应性降低。但也有研究发现,非黑色人种与黑色人种对  $\beta$  受体阻滞剂的反应并无差异<sup>[34]</sup>。

### 3.6 其他因素

角膜厚度可影响降眼压药物的效果。研究发现,中央角膜厚度(central cornea thickness, CCT)与前列腺素类药物的降眼压效果呈弱相关,CCT 每增加 10  $\mu\text{m}$ ,眼压降幅减小 0.3 mmHg<sup>[35]</sup>。

患者的用药依从性对治疗效果至关重要。研究表明,用药依从性差的原发性开角型青光眼患者可达 27.6%~44.0%,情感及精神状态对青光眼患者的依从性和眼压变化均有一定的影响<sup>[36]</sup>。

综上所述,个体对降眼压药物的反应性存在差异。临床研究结果显示,降眼压药物的反应率并不高。现阶段对降眼压药物不反应的界定还缺乏统一的标准。影响降眼压药物反应性的因素有很多,其中遗传因素是重要的影响因素。未来的青光眼治疗必然是建立在循证医学基础上的个体化治疗。虽然目前药物基因组学的研究有限,其应用存在诸多问题,但相信随着科学的进步和研究的深入,充分了解患者对药物的反应特性,通过基因导向筛选出对药物不反应和高反应的人群,针对性选择更有效的治疗方案,将患者的疾病进展控制在最小化,对维持青光眼患者视功能和生活质量具有深远的意义。

### 参考文献

- [1] 陈慧云. 曲伏前列腺素滴眼液治疗原发性开角型青光眼的临床效果观察[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(9): 50-52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2014.09.018.
- [2] Mizoguchi T, Ozaki M, Unoki K, et al. A randomized crossover study comparing tafluprost 0.001 5% with travoprost 0.004% in patients with normal-tension glaucoma[corrected][J]. Clin Ophthalmol, 2012, 6: 1579-1584. DOI: 10.2147/OPTH.S33414.
- [3] Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension[J]. Am J Ophthalmol, 2001, 132(4): 472-484.
- [4] Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, et al. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension[J]. Arch Ophthalmol, 2002, 120(10): 1286-1293.
- [5] Camras CB, Hedman K. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma[J]. J Glaucoma, 2003, 12(6): 466-469.
- [6] Aung T, Chew PT, Yip CC, et al. A randomized double-masked crossover study comparing latanoprost 0.005% with unoprostone 0.12% in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension[J]. Am J Ophthalmol, 2001, 131(5): 636-642.
- [7] 张文强, 叶倩, 黄志坚, 等. 国产拉坦前列素滴眼液对 POAG 和高眼压症的降眼压疗效及安全性多中心研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(12): 1107-1110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.12.012.

Zhang WQ, Ye Q, Huang ZJ, et al. Multicenter trial of therapeutic efficacy and safety of domestic latanoprost on primary open angle glaucoma and ocular hypertension[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(12): 1107-1110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.12.012.

- [8] Maeda-Chubachi T, Chi-Burris K, Simons BD, et al. Comparison of latanoprost and timolol in pediatric glaucoma: a phase 3, 12-week, randomized, double-masked multicenter study [J]. Ophthalmology, 2011, 118(10): 2014-2021. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.03.010.
- [9] Ang A, Reddy MA, Shepstone L, et al. Long term effect of latanoprost on intraocular pressure in normal tension glaucoma[J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(5): 630-634.
- [10] Konstas AG, Holló G, Irkec M, et al. Diurnal IOP control with bimatoprost versus latanoprost in exfoliative glaucoma: a crossover, observer-masked, three-centre study[J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91(6): 757-760. DOI: 10.1136/bjo.2006.106690.
- [11] Shuldiner AR, Relling MV, Peterson JF, et al. The Pharmacogenomics Research Network Translational Pharmacogenetics Program: overcoming challenges of real-world implementation [J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(2): 207-210. DOI: 10.1038/clpt.2013.59.
- [12] Rossetti L, Gandolfi S, Traverso C, et al. An evaluation of the rate of nonresponders to latanoprost therapy [J]. J Glaucoma, 2006, 15(3): 238-243. DOI: 10.1097/01.ijg.0000212214.18018.41.
- [13] 朱海平, 邓德勇, 谢美娜. 曲伏前列腺素滴眼液治疗原发性开角型青光眼和高眼压症[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(12): 2314-2316. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.12.38.
- [14] Zhu HP, Deng DY, Xie MN. Travoprost drops solution in the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension [J]. 2016, 16(12): 2314-2316. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.12.38.
- [15] McLellan RA, Oscarson M, Seidegård J, et al. Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians [J]. Pharmacogenetics, 1997, 7(3): 187-191.
- [16] Valentin II, Vazquez J, Rivera-Miranda G, et al. Prediction of warfarin dose reductions in Puerto Rican patients, based on combinatorial CYP2C9 and VKORC1 genotypes[J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(2): 208-218. DOI: 10.1345/aph.1Q190.
- [17] Fung E, Patsopoulos NA, Belknap SM, et al. Effect of genetic variants, especially CYP2C9 and VKORC1, on the pharmacology of warfarin[J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(8): 893-904. DOI: 10.1055/s-0032-1328891.
- [18] Moaddab J, Haga SB. Pharmacogenetic testing: current evidence of clinical utility[J]. Ther Adv Drug Saf, 2013, 4(4): 155-169. DOI: 10.1177/2042098613485595.
- [19] Crowston JG, Lindsey JD, Morris CA, et al. Effect of bimatoprost on intraocular pressure in prostaglandin FP receptor knockout mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(12): 4571-4577. DOI: 10.1167/iov.05-0723.
- [20] Sakurai M, Higashide T, Takahashi M, et al. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2alpha receptor gene and response to latanoprost [J]. Ophthalmology, 2007, 114(6): 1039-1045. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.025.
- [21] Sakurai M, Higashide T, Ohkubo S, et al. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2alpha receptor gene, and response to latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension [J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98(4): 469-473. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304267.
- [22] Zhang P, Jiang B, Xie L, et al. *PTGFR* and *SLCO2A1* gene polymorphisms determine intraocular pressure response to latanoprost in Han Chinese patients with glaucoma[J]. Curr Eye Res, 2016, 41(12): 1561-1565. DOI: 10.3109/02713683.2016.1143013.
- [23] Cui XJ, Zhao AG, Wang XL. Correlations of AFAP1, GMDS and PTGFR gene polymorphisms with intra-ocular pressure response to latanoprost in patients with primary open-angle glaucoma [J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(1): 87-92. DOI: 10.1111/jcpt.12468.
- [24] Gao LC, Wang D, Liu FQ, et al. Influence of PTGS1, PTGFR, and

MRP4 genetic variants on intraocular pressure response to latanoprost in Chinese primary open-angle glaucoma patients [ J ]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71 ( 1 ) : 43-50. DOI: 10. 1007/s00228-014-1769-8.

[24] Ussa F, Fernandez I, Brion M, et al. Association between SNPs of Metalloproteinases and Prostaglandin F2 $\alpha$  receptor genes and latanoprost response in open-angle glaucoma [ J ]. Ophthalmology, 2015, 122 ( 5 ) : 1040-1048. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2014. 12. 038.

[25] McCarty CA, Burmester JK, Mukesh BN, et al. Intraocular pressure response to topical beta-blockers associated with an ADRB2 single-nucleotide polymorphism [ J ]. Arch Ophthalmol, 2008, 126 ( 7 ) : 959-963. DOI: 10. 1001/archophth. 126. 7. 959.

[26] Yamada H, Yoneda M, Goshio M, et al. Bimatoprost, latanoprost, and tafluprost induce differential expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases [ J/OL ]. BMC Ophthalmol, 2016, 16 : 26 [ 2018-03-29 ]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/26956170. DOI: 10. 1186/s12886-016-0202-8.

[27] Kraft ME, Glaeser H, Mandery K, et al. The prostaglandin transporter OATP2A1 is expressed in human ocular tissues and transports the antiglaucoma prostanoid latanoprost [ J ]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51 ( 5 ) : 2504-2511. DOI: 10. 1167/iovs. 09-4290.

[28] McCarty CA, Berg R, Patchett R, et al. Lack of association between polymorphisms in the prostaglandin F2 $\alpha$  receptor and solute carrier organic anion transporter family 2A1 genes and intraocular pressure response to prostaglandin analogs [ J ]. Ophthalmic Genet, 2012, 33 ( 2 ) : 74-76. DOI: 10. 3109/13816810. 2011. 628357.

[29] Schwartz SG, Puckett BJ, Allen RC, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and clinical efficacy of betaxolol hydrochloride in normal volunteers [ J ]. Ophthalmology, 2005, 112 ( 12 ) : 2131-2136. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2005. 08. 014.

[30] Messina BO, Pacheco CG, Toral-López J, et al. ADRB1 and ADRB2 gene polymorphisms and the ocular hypotensive response to topical betaxolol in healthy mexican subjects [ J ]. Curr Eye Res, 2014, 39 ( 11 ) : 1076-1080. DOI: 10. 3109/02713683. 2014. 900807.

[31] Salminen L, Imre G, Huupponen R. The effect of ocular pigmentation on intraocular pressure response to timolol [ J ]. Acta Ophthalmol Suppl, 1985, 173 : 15-18.

[32] Salazar M, Shimada K, Patil PN. Iris pigmentation and atropine mydriasis [ J ]. J Pharmacol Exp Ther, 1976, 197 ( 1 ) : 79-88.

[33] Mansberger SL, Hughes BA, Gordon MO, et al. Comparison of initial intraocular pressure response with topical beta-adrenergic antagonists and prostaglandin analogues in african american and white individuals in the ocular hypertension treatment study [ J ]. Arch Ophthalmol, 2007, 125 ( 4 ) : 454-459. DOI: 10. 1001/archophth. 125. 4. 454.

[34] Birt CM, Buys YM, Kiss A, et al. The influence of central corneal thickness on response to topical prostaglandin analogue therapy [ J ]. Can J Ophthalmol, 2012, 47 ( 1 ) : 51-54. DOI: 10. 1016/j. jcjo. 2011. 12. 012.

[35] Méndez-Ulrich JL, Sanz A. Psycho-ophthalmology: contributions of health psychology to the assessment and treatment of glaucoma [ J ]. Psychol Health, 2017, 32 ( 3 ) : 330-342. DOI: 10. 1080/08870446. 2016. 1268690.

(收稿日期:2018-04-22 修回日期:2018-11-01)

(本文编辑:张宇)

· 临床经验 ·

复方樟柳碱两种不同使用方式治疗非增生性糖尿病视网膜膜病变的疗效

张雷 赵芳

438700 湖北省英山县人民医院眼科(张雷);430000 武汉市中心医院眼科(赵芳)

通信作者:张雷, Email: zhangleibjzzhb@163. com

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 12. 015

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 作为一种较为严重的糖尿病慢性微血管并发症,起病急,病程长,近年来发病率逐年升高,是造成糖尿病患者盲的主要原因<sup>[1]</sup>。DR 发病与多种因素相关,目前其机制尚未完全阐明。视网膜局部的抗新生血管因子的促-抗平衡失调在 DR 发生和发展中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。因此,采取合理的手段早期及时有效干预,保护视网膜微血管,改善视网膜微循环,延缓 DR 发展是临床治疗非增生性糖尿病视网膜病变 (non proliferative PDR, NPDR) 的关键。全视网膜光凝是临床治疗 DR 的首选方法,但激光本身也具有一定的破坏性,可使眼局部组织温度升高,导致热变性,此外还会破坏血-视网膜屏障,对患者视力、视野和暗适应等方面造成一定程度的损伤<sup>[3]</sup>。而药物治疗中,目前常使用神经营养药物和维生素制剂等,其作用机制多为扩张血管,改善微循环。复方樟柳碱是中国眼科专家宋琛教授发明的专门针对缺血性眼病的药物,多项研究表明,复方樟柳碱局部注射可明显改善眼部组织供血,在调节眼部缺血、增加血流量、缓解血管痉挛方面具有较好的疗效,但其长期注射较不方便,患者的依从性较

差<sup>[2-3]</sup>。有文献报道,使用复方樟柳碱口服治疗缺血性眼病也具有较好的疗效<sup>[4]</sup>。本研究中采用复方樟柳碱注射+口服序贯方法对 NPDR 患者进行治疗,并与复方樟柳碱注射液颞部皮下注射方法进行比较,观察复方樟柳碱 2 种使用方式治疗 NPDR 的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性队列研究方法,选取湖北省英山县人民医院 2015 年 1 月至 2017 年 10 月收治的 NPDR 患者 60 例,所有入选患者均符合中华医学会糖尿病学分会中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) 中 2 型糖尿病的诊断标准<sup>[5]</sup>,且经过视力、视野、扩瞳后眼底检查和荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查确诊为 NPDR。DR 诊断及分级依据 2003 年国际标准,属于 1~3 期<sup>[6]</sup>。排除标准: (1) 屈光间质明显混浊或固视欠佳不能进行相关检查者; (2) 合并有高血压等其他原因导致的 DR; (3) 患有心脏、肺脏、脑、肝脏、肾脏严重功能不全者; (4) 精神疾病患者; (5) 曾经接受内眼手术或