

复方樟柳碱对糖尿病视网膜病变眼全视网膜光凝后视网膜功能损伤的修复作用

张茉莉 田蓓 魏文斌

【摘要】 背景 全视网膜光凝(PRP)治疗糖尿病视网膜病变(DR)疗效确切,但可引起血-视网膜屏障破坏,引起黄斑水肿、视功能损害及视野缺损等并发症的发生。应用血管动力促进药物可缓解视网膜的缺血和缺氧状态,从而缓解 DR 患者 PRP 后造成的视网膜功能损伤。复方樟柳碱属于此类药物,但其对 DR 患者视网膜光凝后的作用尚未完全证实。目的 观察复方樟柳碱颞侧浅层皮下注射对视网膜激光性功能损伤的治疗作用,并评价其临床疗效。方法 采用前瞻性队列研究方法,收集 2013 年 8 月至 2014 年 2 月确诊为非增生性糖尿病视网膜病变(NPDR)者 62 例 110 眼,术眼均行 PRP。按照随机数字表法将患眼分为复方樟柳碱组 64 眼和对照组 46 眼。复方樟柳碱组患者于视网膜光凝后 24 h 开始行复方樟柳碱颞侧浅层皮下注射,每天 1 次,2 周为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程;对照组仅进行视网膜光凝,不给予其他任何干预措施。分别于视网膜光凝前 1 d 及光凝后 1 d、1 个月和 2 个月检查患眼的视力,评价患眼视力改善率;并于上述时间点分别进行 30°~60°环形视野和闪光视网膜电图(F-ERG)检测,评价复方樟柳碱注射液对视功能的改善作用。结果 视网膜光凝后 2 个月,复方樟柳碱组视力改善者 55 眼,占 85.94%,而对照组视力改善者 11 眼,占 23.91%,2 个组患眼的视力改善率差异有统计学意义($\chi^2=15.425, P=0.000$)。视网膜光凝后 1 d、1 个月和 2 个月,复方樟柳碱组患眼视野平均阈值敏感度分别为(4.15±1.42)、(3.94±1.40)和(4.81±1.41)dB,均明显高于对照组的(3.76±1.52)、(3.53±1.55)和(3.64±1.50)dB,差异均有统计学意义($t=1.39, 1.44, 1.15$, 均 $P<0.05$)。视网膜光凝后 1 d、1 个月和 2 个月,复方樟柳碱组 F-ERG a 波、b 波振幅均明显高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 NPDR 患眼行 PRP 后应用复方樟柳碱颞侧皮下注射可减轻激光视网膜光凝造成的视网膜功能损伤。

【关键词】 糖尿病视网膜病变/治疗;激光光凝术;术后并发症;视网膜/生理功能;复方樟柳碱

Effect of compound anisodine on retinal function repair in diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation Zhang Moli, Tian Bei, Wei Wenbin. Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China
Corresponding author: Wei Wenbin, Email: tr_weiwbin@163.com

[Abstract] **Background** Panretinal photocoagulation (PRP) is an effective method for diabetic retinopathy (DR). However, PRP causes macular edema and visual impairment. The application of *compound anisodine*, a vascular dynamic drug can alleviate the adverse effect of PRP, but its effectiveness is not verified yet. **Objective** This study aimed to investigate the clinical therapeutic effect of *compound anisodine* on retinal functional damage following PRP in the eyes with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR). **Methods** A prospective cohort study was carried out from August 2013 to February 2014 in Beijing Tongren Hospital. One hundred and ten eyes with NPDR were included and PRP were performed. The operative eyes were randomized into the *compound anisodine* group (64 eyes) and control group (46 eyes). *Compound anisodine* solution of 2 ml was injected via temporal subcutaneous tissue since the second day after photocoagulation, and the injection was performed once per day for 4 courses in 3-day interval

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.012

基金项目:国家自然科学基金项目(81272981);北京市自然科学基金项目(7112031);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(2009-3-32)

作者单位:100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者:魏文斌, Email: tr_weiwbin@163.com

between each course (1 course for 14 days) in the *compound anisodine* group, and no any drug was used in the control group. The visual acuity, 30° to 60° ring visual field and flash electroretinogram (F-ERG) were examined before photocoagulation and 1 day, 1 month and 2 months after photocoagulation to compare the retinal function between the two groups. **Results** The vision acuity improved in 55 eyes in the *compound anisodine* group with the rate 85.94%, and that in the control group was 11 eyes with the rate 23.91%, showing a significant difference between the two groups ($\chi^2 = 15.425, P = 0.000$). The mean sensitivities of visual field were (4.15 ± 1.42) , (3.94 ± 1.40) and (4.81 ± 1.41) dB in 1 day, 1 month and 2 months after photocoagulation in the *compound anisodine* group, which were significantly higher than (3.76 ± 1.52) , (3.53 ± 1.55) and (3.64 ± 1.50) dB of the control group ($t = 1.39, 1.44, 1.15$, all at $P < 0.05$). The amplitudes of a-wave and b-wave of F-ERG were all higher in the *compound anisodine* group than those in the control group in various time points after photocoagulation (all at $P < 0.05$). **Conclusions** The injection of *compound anisodine* via temporal subcutaneous tissue can relieve visual functional damage caused by PRP in NPDR eyes.

[Key words] Diabetic retinopathy/treatment; Laser coagulation; Postoperative complication; Retina/physiology; *Compound anisodine*

复方樟柳碱注射液广泛用于缺血性视神经病变、视网膜震荡、外伤性视神经病变、眼肌麻痹、挫伤、眼睑痉挛等多种眼科疾病的临床治疗, 并已取得良好的效果^[1]。全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)是公认的治疗糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的首选疗法, 适时的 PRP 能够减少 50% 的视力严重损害的风险^[2], 但 PRP 除了治疗作用外, 还可使眼局部组织温度升高, 从而导致局部组织的热变性^[3-4], 破坏血-视网膜屏障, 引起黄斑水肿、视功能损害以及视野缺损等并发症的发生^[5-6]。为了尽量减少 PRP 治疗的不良反应, 本研究应用复方樟柳碱对视网膜激光光凝所致的相关损伤进行治疗, 并评价其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 纳入对象及分组 采用前瞻性队列研究方法, 收集 2013 年 8 月至 2014 年 2 月在首都医科大学附属北京同仁医院确诊为重度非增生性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)并行 PRP 者 62 例 110 眼, 其中男 26 例 48 眼, 女 36 例 62 眼; 年龄 38~66 岁, 平均 (56.38 ± 4.79) 岁; 患者均为 2 型糖尿病, 平均病程为 (6.00 ± 1.86) 年。符合纳入标准的患者按随机数字表法分为复方樟柳碱组 64 眼和对照组 46 眼, 两组间患者的性别构成比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.33, P > 0.05$), 两组间患者的年龄、视力、平均敏感度值、a 波和 b 波基础值经独立样本 t 检验比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。所有患者均签署知情同意书。本研究经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会批准。

1.1.2 诊断标准 (1) 经内分泌科确诊为 2 型糖尿病。(2) 扩瞳后眼底检查和荧光素眼底血管造影检查结果均符合 2003 年 DR 国际分期标准的重度 NPDR 和轻度糖尿病黄斑水肿^[7]。

1.1.3 纳入标准 (1) 血糖控制良好, 空腹血糖为 7.5~9.0 mmol/L。(2) 矫正视力不低于 0.1。(3) 采用 Tso^[8] 3 级光凝斑(轻度)对 60° 视野范围内视网膜进行光凝可达到治疗目的者^[9]。

1.1.4 排除标准 (1) 有全身性疾病, 如发热、咳嗽、疼痛的患者。(2) 合并精神疾病或严重器质性疾病的患者, 如肿瘤、血液病、高血压和甲状腺功能亢进症等。(3) 妊娠期、哺乳期妇女。(4) 曾接受眼底激光光凝或内眼手术的患者。(5) 患有其他严重影响视功能的眼部疾病者, 如干眼、青光眼等。(6) 有普鲁卡因过敏史。(7) 依从性差, 不能按要求进行激光治疗或药物治疗者。(8) 失访无法判定疗效或资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 PRP 所有患者均采用改良 PRP(Supra577. Y 眼科激光光凝机, 法国光太公司)方法进行治疗, 并由同一医师实施光凝。激光光凝范围从视盘上方、下方及鼻侧距视盘 1 个视盘直径(papillary diameter, PD)处, 颞侧从颞上、颞下血管弓外和黄斑区颞侧 2 PD 处的视网膜, 至远周边视网膜, 结合有无黄斑水肿行黄斑 C 型光凝联合黄斑区微动脉瘤封闭^[10]。光凝斑直径为 200~250 μm , 曝光时间为 0.02~0.20 s, 激光能量为 180~550 mW。PRP 的激光点数平均为 2 273 个, 分 2 次完成, 第 1 次光凝视网膜后极部, 第 2 次光凝周边视网膜^[11]。2 次光凝之间的间隔时间为 1 周。

1.2.2 复方樟柳碱注射 复方樟柳碱组患者于视网膜光凝后 24 h 行复方樟柳碱注射液颞部浅层皮下注

射,每次 2 ml,每日 1 次,14 d 为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程,每个疗程间隔 3 d,激光光凝当日不进行药物注射。对照组患者进行单纯激光光凝治疗。2 个组患者均不使用任何其他药物和辅助治疗。

1.2.3 观察指标及随访 本研究主要观察指标为视力、视野和闪光视网膜电图 (flash electroretinogram, F-ERG) 变化,分别于激光视网膜光凝前 1 d 及光凝后 1 d、1 个月、2 个月采用标准对数视力表检测患者的最佳矫正远视力,治疗后视力提高 ≥ 2 行者为视力改善,视力仅增加 1 行或不变者,或视力下降者均为视力不改善。分别于上述时间点应用 Humphrey740i 全自动视野计(德国蔡司公司)进行视野检查,检查在患者精神状态良好时进行,保持室内明暗程度一致,保持患者瞳孔直径为 4 mm,主要评估 30°~60° 环形范围内视野平均阈值敏感度的变化。分别于上述时间点应用罗兰电生理仪(德国罗兰公司)行全视野 F-ERG 检测,检查前充分扩瞳,暗适应后 30 min,以体积分数 0.5% 丙美卡因滴眼液点眼行表面麻醉。F-ERG 为角膜接触镜电极;参考电极和接地电极分别固定于前额正中和耳垂,所有检查均在屏蔽室内暗适应条件下进行,采用白色单次闪光,刺激光强度为 1 260 lx,观察指标为 a 波和 b 波振幅。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件(序列号:10034432,美国 SPSS 公司)进行分析。本研究视力改善的数据资料以频数和率表示,视野平均阈值敏感度和 F-ERG a 波、b 波振幅的数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用完全随机分组两水平实验设计,复方樟柳碱组与对照组间患眼视力改善率的差异比较采用 χ^2 检验;平均阈值敏感度和 F-ERG a 波、b 波振幅的数据资料经 Mauchly 球形检验为 $P < 0.05$,不满足球形假设,故需采用 ϵ 校正系数校正自由度。复方樟柳碱组与对照组患眼在视网膜光凝后不同时间点的视野平均阈值敏感度的差异比较及 F-ERG a 波、b 波振幅的数据资料差异比较均采用重复测量两因素方差分析,多重比较采用 LSD-t 检验。采用双尾检测法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组患眼治疗后 2 个月视力改善情况比较

治疗后复方樟柳碱组患者中视力改善的有效例数明显多于对照组,视力改善率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 15.425, P = 0.000$) (表 1)。

表 1 2 个组患眼治疗后 2 个月视力改善情况比较

组别	改善(n)	未改善(n)	合计(n)	改善率(%)
复方樟柳碱组	55	9	64	85.94
对照组	11	35	46	23.91
合计	66	44	110	

注: $\chi^2 = 15.425, P = 0.000$ (χ^2 检验)

2.2 2 个组患眼治疗前后视野平均阈值敏感度比较

2 个组患眼在激光治疗前及治疗后 1 d 视野平均阈值敏感度比较结果显示,复方樟柳碱组与对照组经激光治疗后 30°~60° 环形范围内视野平均阈值敏感度改变差异均有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 17.677, P = 0.000$),证实激光光凝后视网膜功能损伤的存在。复方樟柳碱组与对照组间 30°~60° 环形范围内视野平均阈值敏感度差异有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 4.635, P = 0.034$)。激光光凝后 1 d、1 个月和 2 个月后的视野平均阈值敏感度改善程度优于对照组,差异均有统计学意义 ($t = 1.39, 1.44, 1.15$, 均 $P < 0.05$) (表 2)。

表 2 2 个组患眼治疗前后不同时间点视野平均阈值敏感度比较 ($\bar{x} \pm s, \text{dB}$)

组别	眼数	不同时间点视野平均阈值敏感度			
		光凝前 1 d	光凝后 1 d	光凝后 1 个月	光凝后 2 个月
复方樟柳碱组	64	5.10 ± 1.86	4.15 ± 1.42 ^a	3.94 ± 1.40 ^a	4.81 ± 1.41 ^a
对照组	46	4.83 ± 1.90	3.76 ± 1.52	3.53 ± 1.55	3.64 ± 1.50

注: $F_{\text{分组}} = 4.635, P = 0.034; F_{\text{时间}} = 17.677, P = 0.000; F_{\text{交互作用}} = 5.470, P = 0.021$ 。与各自的对照组比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-t 检验)

2.3 2 个组患眼治疗前后 F-ERG a 波振幅比较

2 个组患眼治疗前及治疗后 1 d 比较结果显示,复方樟柳碱组与对照组激光治疗后 a 波振幅显著改变,且差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 19.891, P = 0.000$);主体间效应显示复方樟柳碱组与对照组间 F-ERG a 波振幅差异有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 9.433, P = 0.003$)。复方樟柳碱组在激光治疗后各时间点的 F-ERG a 波振幅高于对照组,差异均有统计学意义 ($t = 2.939, 3.076, 4.178$, 均 $P < 0.05$) (表 3)。

表 3 2 个组患眼治疗前后不同时间点 F-ERG a 波振幅比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{V}$)

组别	样本量	不同时间点 a 波振幅			
		光凝前 1 d	光凝后 1 d	光凝后 1 个月	光凝后 2 个月
复方樟柳碱组	64	132.45 ± 63.11	87.33 ± 32.91 ^a	131.91 ± 117.97 ^a	148.00 ± 110.19 ^a
对照组	46	134.10 ± 64.12	68.77 ± 32.37	76.67 ± 35.20	77.72 ± 34.29

注: $F_{\text{分组}} = 9.433, P = 0.003; F_{\text{时间}} = 19.891, P = 0.000; F_{\text{交互作用}} = 24.843, P = 0.000$ 。与各自的对照组比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-t 检验) F-ERG: 闪光视网膜电图

2.4 2 个组患眼治疗前后 F-ERG b 波的振幅比较

PRP 后复方樟柳碱组 F-ERG b 波振幅明显改善, 组间总体差异有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 8.551, P = 0.004$), 激光光凝后复方樟柳碱组患眼的 F-ERG b 波振幅各个时间点均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($t = 2.211, 2.406, 6.201$, 均 $P < 0.05$) (表 4)。

表 4 2 个组患眼治疗前后不同时间点 F-ERG b 波振幅的比较 ($\bar{x} \pm s, \mu V$)

组别	样本量	不同时间点 b 波振幅			
		光凝前 1 d	光凝后 1 d	光凝后 1 个月	光凝后 2 个月
复方樟柳碱组	64	342.60±70.99	248.16±76.02 ^a	192.45±54.31 ^a	222.82±39.63 ^a
对照组	46	352.39±67.35	218.42±59.39	169.79±39.65	175.35±39.58

注: $F_{\text{分组}} = 8.551, P = 0.004$; $F_{\text{时间}} = 381.104, P = 0.000$; $F_{\text{交互作用}} = 10.447, P = 0.002$. 与各自的对照组比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) F-ERG: 闪光视网膜电图

3 讨论

在治疗眼底病时, PRP 旨在破坏高耗氧的视网膜光感受器色素上皮复合体, 从而降低整个视网膜的耗氧量, 同时增加脉络膜毛细血管供给内层视网膜, 减少因缺血诱导的新生血管生成因子的合成与释放, 延缓疾病的发生与发展等^[12-13]。然而, 进行 PRP 治疗后可能会导致视野缩小、暗适应下降、色觉改变以及对敏感度下降等常见并发症的发生^[5]。损害一部分是光凝的热损伤造成的, 另一部分是视网膜光凝术后光凝部位之间的视网膜水肿、视网膜内屏障破坏、炎症反应以及自由基氧化损害等造成的^[14]。

复方樟柳碱是氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因的复方制剂, 是从茄科植物唐古特山莨菪中分离提取的另一种生物碱, 局部注射可调整眼部植物神经活性和眼血管活性物质水平, 从而解除脉络膜血管痉挛, 稳定血管内皮细胞, 抑制损伤后异常血管内皮素的表达^[15], 从而达到调整眼血管运动, 缓解眼部血管痉挛, 增加眼血流量, 改善眼部组织供血, 促进出血、水肿、渗出的机化吸收和恢复视功能的治疗作用^[16]。许多 DR 患者经 PRP 治疗后, 病情得到了很好地控制, 但是由于光凝所造成的不良反应, 患者的生活质量并未得到明显改善。本研究结果显示, 复方樟柳碱组视力改善者占 85.94%, 明显高于对照组的 23.91%; 激光光凝后造成的 30°~60° 环形范围内视野平均阈值敏感度及 F-ERG 的 a 波和 b 波振幅的降低证实激光性视功能损伤是存在的, 但光凝后各时间点复方樟柳碱组患眼的视力、视野和 F-ERG 表现均好于对照组, 提示复方樟柳碱可减轻激光光凝对视网膜功能损害的程度, 促使

激光损伤的快速修复。

综上所述, NPDR 患者 PRP 后应用复方樟柳碱注射液可减轻激光对视网膜的功能损伤, 有效缓解视神经、脉络膜和视网膜的缺血状态^[17], 从而保护糖尿病患者的视神经, 并改善视功能, 且无严重不良反应, 可作为眼科缺血性疾病激光治疗的有效辅助手段。

参考文献

- [1] 王伟毅, 李波. 复方樟柳碱注射液在眼科的临床应用 [J]. 天津药学, 2011, 23(3): 64-69.
- [2] The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8 [J]. Ophthalmology, 1981, 88(7): 583-600.
- [3] Nagpal M, Marlecha S, Nagpal K. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser [J]. Retina, 2010, 30(3): 452-458. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c70127.
- [4] Alghadyan AA. Diabetic retinopathy-An update [J]. Saudi J Ophthalmol, 2011, 25: 99-111. doi: 10.1016/j.sjopt.2011.01.009.
- [5] Muqit MM, Wakely L, Stanga PE, et al. Effects of conventional argon panretinal laser photocoagulation on retinal nerve fibre layer and driving visual fields in diabetic retinopathy [J]. Eye (Lond), 2010, 24(7): 1136-1142. doi: 10.1038/eye.2009.308.
- [6] Muqit MM, Marcellino GR, Gray JC, et al. Pain responses of Pascal 20 ms multi-spot and 100 ms single-spot panretinal photocoagulation: Manchester Pascal Study, MAPASS report 2 [J]. Br J Ophthalmol, 2010, 94: 1493-1498. doi: 10.1136/bjo.2009.176677.
- [7] 杨荣, 张西宁. NPDR 中度非增殖性糖尿病视网膜病变 68 例个体化视网膜光凝的观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2011, 33(6): 544-546.
- [8] Tso MOM. Retinal photocoagulation therapy: Clinical application and basis of therapeutic effects [M]//Tso MOM. Retinal diseases. Philadelphia: JB Lippincott company, 1988: 247.
- [9] Shah AM, Bressler NM, Jampol LM. Does laser still have a role in the management of retinal vascular and neovascular diseases? [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 152(3): 332-339. doi: 10.1016/j.ajo.2011.04.015.
- [10] 田蓓, 朱晓青, 胡庆军, 等. 全视网膜激光光凝顺序差异对重度非增殖期糖尿病视网膜病变的效果影响 [J]. 眼科, 2011, 20(4): 240-243.
- [11] 田蓓. 糖尿病视网膜病变全视网膜光凝治疗的几个问题 [J]. 眼科, 2014, 23(4): 222-225. doi: 10.13281/j.cnki.issn.1004-4469.2014.04.002.
- [12] Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review [J]. Retina, 2007, 27(7): 816-824.
- [13] 张茉莉, 田蓓, 魏文斌. 多点扫描激光治疗糖尿病视网膜病变的研究现状 [J]. 国际眼科纵览, 2014, 38(4): 273-274. doi: 10.3706/cma.j.issn.1673-5803.2014.04.013.
- [14] 陈青山, 李志, 罗永琪, 等. 重组人促红细胞生成素对糖尿病视网膜病变光凝损伤的防护作用 [J]. 中国激光医学杂志, 2011, 20(1): 25-28.
- [15] 杜晓琨, 谢驰, 石一宁, 等. 复方樟柳碱注射对高度近视视网膜脉络膜血供变化的影响 [J]. 临床眼科杂志, 2014, 22(1): 14-18. doi: 10.3969/j.issn.1006-8422.2014.01.005.
- [16] 吴小军, 高丰, 赵青, 等. rt-PA 静脉溶栓联合复方樟柳碱治疗视网膜中央动脉阻塞的疗效观察 [J]. 眼科新进展, 2013, 33(4): 369-372.
- [17] 徐建锋, 陈开聪. 复方樟柳碱注射液治疗中心凹旁型中浆病 [J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(4): 701-703. doi: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.36.

(收稿日期: 2014-09-29)

(本文编辑: 刘艳)