

丹参川芎嗪注射液治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变临床分析

张武锋¹, 王芳², 吴沂旒³, 吴雪梅³, 冀璐³, 韩治华³

引用:张武锋,王芳,吴沂旒,等.丹参川芎嗪注射液治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变临床分析.国际眼科杂志2019;19(9):1563-1565

作者单位:¹(225300)中国江苏省泰州市第四医院眼科;

²(710032)中国陕西省西安市,空军军医大学西京医院眼科;

³(710003)中国陕西省西安市,陕西省中医医院眼科

作者简介:张武锋,男,毕业于江苏南通大学,硕士,副主任医师,副主任,研究方向:白内障、眼底病。

通讯作者:韩治华,女,医学博士,副主任医师,研究方向:眼底病、近视、远视和干眼症.hanzhihua66@163.com

收稿日期:2019-02-20 修回日期:2019-08-13

摘要

目的:回顾性研究丹参川芎嗪在非动脉炎性前部缺血性视神经病变(NAION)中的疗效及作用机制。

方法:随机选取NAION患者60例,对照组(30例)给予口服醋酸泼尼松片加颞浅动脉旁皮下注射复方樟柳碱注射液治疗;试验组(30例)加用丹参川芎嗪注射液治疗,疗程14d。采用ELISA检测两组患者血浆中IL-1 β 和TNF- α 水平,采用Western blot检测两组患者血浆中Bcl-2和Caspase-3蛋白表达水平。

结果:两组患者最佳矫正视力均有提高;试验组患者治疗后血浆中IL-1 β 和TNF- α 水平均比对照组降低($P < 0.05$);试验组患者血浆Bcl-2、Caspase-3的表达与治疗前相比有差异($P < 0.05$),且两组间两个蛋白表达有统计学差异($P < 0.05$)。

结论:丹参川芎嗪通过降低体内的炎性水平,抑制细胞凋亡,促进视功能的恢复。

关键词:丹参川芎嗪;非动脉炎性前部缺血性视神经病变;IL-1 β ;TNF- α ;Bcl-2;Caspase-3

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.27

Clinical analysis of Salvia ligustrazine injection on non-arteriti anterior ischemic optic neuropathy

Wu-Feng Zhang¹, Fang Wang², Yi-Ni Wu³, Xue-Mei Wu³, Lu Ji³, Zhi-Hua Han³

¹Department of Ophthalmology, Taizhou Fourth Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China; ³Department of Ophthalmology, Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Zhi-Hua Han. Department of Ophthalmology, Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. hanzhihua66@163.com

Received:2019-02-20 Accepted:2019-08-13

Abstract

• **AIM:** To study the effect and mechanism of salvia ligustrazine on non-arteriti anterior ischemic optic neuropathy.

• **METHODS:** A total of 60 cases of non-arteriti anterior ischemic optic neuropathy were randomly divided into two groups. The control group ($n = 30$ cases) was treated with oral prednisone acetate tablets and injection of compound anisidine. The experimental group ($n = 30$ cases) was the same to the control group and added intravenous salvia ligustrazine, the period of treatment was 14d. The levels of IL-1 β and TNF- α were detected by ELISA, and the protein expression levels of Bcl-2 and Caspase-3 were detected by Western blot.

• **RESULTS:** The best corrected visual acuity was improved in both groups. The plasma levels of IL-1 β and TNF- α were significantly lowered in the experimental group than the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The protein expression of Bcl-2 and Caspase-3 in the two groups were different from those before treatment ($P < 0.05$), and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Salvia ligustrazine promotes the recovery of visual function by reducing the level of inflammation and inhibiting cell apoptosis in body.

• **KEYWORDS:** salvia ligustrazine; non-arteriti anterior ischemic optic neuropathy; IL-1 β ; TNF- α ; Bcl-2; Caspase-3

Citation: Zhang WF, Wang F, Wu YN, et al. Clinical analysis of Salvia ligustrazine injection on non-arteriti anterior ischemic optic neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(9):1563-1565

0 引言

非动脉炎性前部缺血性视神经病变(non-arteriti anterior ischemic optic neuropathy, NAION)是中老年人群中最常见的急性视神经病变,也是常见的一种致盲性眼病。睫状后短动脉供血不足被认为是主要的致病原因,目前均为经验性治疗,尚无公认、有效的治疗方案,治疗效果不理想,部分患者预后较差。且目前NAION的发病机制存在争议,有研究显示视神经缺血后导致视乳头充血、水肿,进

而释放炎性因子,导致视神经进一步损伤^[1]。然而有研究认为视神经受到缺血缺氧的刺激后,启动了细胞凋亡机制,造成视网膜神经节细胞的数量减少,从而进一步导致视功能的损伤^[2]。丹参川芎嗪具有活血化瘀、扩张血管、改善微循环、抗血小板聚集等作用,其抗炎、抗凋亡的作用在缺血性心脑血管疾病中的作用已被研究证实。本研究探讨丹参川芎嗪治疗 NAION 的疗效和作用机制,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2016-09/2018-05 我院收治的 60 例 NAION 患者。纳入标准:(1)符合 NAION 诊断标准者^[1];(2)发病在 1mo 内的患者;(3)年龄 40~75 岁。排除标准:(1)过敏体质患者;(2)合并严重肝、肾功能不全者;(3)妊娠和哺乳期妇女;(4)既往有眼部手术史和前房浅、房角窄者;(5)伴有角膜混浊、角膜散光、严重白内障等对视力的眼部疾病者;(6)未签署知情协议书者。上述患者按数字表法随机分为两组,对照组(30 例)中男 11 例,女 19 例,年龄 42~75(平均 65.9±2.6)岁,病程 4~28d。试验组(30 例)中男 14 例,女 16 例,40~73(平均 64.7±3.1)岁,病程 2~30d。两组患者在性别、年龄、病程等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者治疗前均签署知情同意书,本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予口服醋酸泼尼松片、颞浅动脉旁皮下注射复方樟柳碱注射液治疗;醋酸泼尼松片用法用量:口服,1mg/(kg·d)×11d,20mg×1d,10mg×2d;复方樟柳碱注射液用法用量:0.2mg/d×14d。试验组加用丹参川芎嗪注射液治疗,静脉滴注,80mg/qd×14d,疗程 14d。观察两组患者治疗前和治疗 7、14d 的最佳矫正视力情况,采用国际标准对数视力表,记录后换算成 LogMAR 视力;采用 ELISA 检测两组患者治疗前和治疗 14d 后血浆中 IL-1 β 和 TNF- α 水平,采用 Western blot 检测两组患者治疗前和治疗 14d 后血浆中 Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白表达水平。

1.2.2 ELISA 检测两组患者治疗前后血浆中 IL-1 β 和 TNF- α 水平 收集患者的血清,取出试验所需板条,空白孔依次填加标准品和标本稀释液、生物素化抗体稀释液、酶结合物稀释液,其余孔加入相应的工作液(100 μ L/孔)。打开酶标仪电源,设置好检测程序,加入显色底物和终止液 100 μ L/孔,混匀后即刻测量 OD450 值。

1.2.3 Western blot 检测两组患者治疗前后血浆中 Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白表达水平 收集患者血清用蛋白试剂盒提取血浆总蛋白,BCA 法行蛋白定量,通过 SDS-PAGE 蛋白电泳-转膜-ECL 化学发光显影成像,使用 Image J 图像处理软件对各蛋白曝光条带进行灰度定量分析,计算各蛋白的相对表达量。

统计学分析:采用 SPSS22.0 统计学软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不同时间点最佳矫正视力采用重复测量数据的方差分析,各时间点组间差异比较采用独立样本 t 检验,各组时间差异两两比较采用 SNK- q 检验;各组血清学和血浆蛋白治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者治疗前后最佳矫正视力变化 $\bar{x}\pm s$

组别	治疗前	治疗后 7d	治疗后 14d
试验组	0.71±0.18	0.48±0.22 ^a	0.35±0.33 ^a
对照组	0.70±0.17	0.45±0.28 ^a	0.43±0.14 ^a
t	0.555	0.727	3.014
P	0.542	0.381	<0.05

注:对照组:给予口服醋酸泼尼松、颞浅动脉旁皮下注射复方樟柳碱注射液治疗;试验组:加用丹参川芎嗪注射液治疗。^a $P<0.05$ vs 本组治疗前。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后最佳矫正视力变化 两组患者治疗前后最佳矫正视力比较,差异有统计学意义($F_{组间}=7.43, F_{时间}=10.94, F_{组间\times时间}=5.56$, 均 $P<0.05$)。治疗前和治疗 7d 时,两组患者最佳矫正视力比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 14d 时试验组最佳矫正视力提高程度较对照组明显,差异有统计学意义($P<0.05$, 表 1)。

2.2 两组患者治疗前后血浆中 IL-1 β 和 TNF- α 水平变化

治疗 14d 后,两组患者血浆中 IL-1 β 和 TNF- α 水平均比治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组治疗 14d 后患者血浆中 IL-1 β 和 TNF- α 水平均比对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$, 表 2)。

2.3 两组患者治疗前后血浆中 Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白表达水平比较

治疗 14d 后,对照组患者血浆 Bcl-2 表达略有增高,Caspase-3 表达略有下调,与治疗前相比差异无统计学意义($t_{Bcl-2}=1.655, P_{Bcl-2}=0.0875; t_{Caspase-3}=1.337, P_{Caspase-3}=0.1001$);试验组患者血浆 Bcl-2 表达增高,Caspase-3 表达降低,与治疗前相比差异均有统计学意义($t_{Bcl-2}=5.753, t_{Caspase-3}=7.545$, 均 $P<0.05$)。治疗后 14d, 两组患者间血浆 Bcl-2 和 Caspase-3 表达比较,差异均有统计学意义($t_{Bcl-2}=5.242, t_{Caspase-3}=6.336$, 均 $P<0.05$, 图 1)。

3 讨论

本研究结果发现,两组患者治疗后最佳矫正视力逐渐提高,且随治疗时间的延长最佳矫正视力逐渐恢复,治疗后 14d 时最佳矫正视力提高明显。并且试验组的最佳矫正视力恢复明显好于对照组,说明丹参川芎嗪加速视功能的恢复。此外本研究检测了两组患者体内炎症因子(IL-1 β 和 TNF- α)和凋亡相关蛋白(Bcl-2 和 Caspase-3)的表达情况,发现两组治疗后炎症因子水平显著下调,且试验组炎症因子降低更加明显,说明使用丹参川芎嗪后患者体内炎症因子水平明显被抑制,通过下调炎症因子的水平可以减轻视神经缺血改变,促进视神经的修复,进一步证实了炎症在 NAION 的致病作用,且通过抑制炎症反应可以促进视神经的恢复,挽救视功能。有研究发现,用光动力疗法制备啮齿动物 NAION 模型后发现视神经水肿,诱导后 3d,视神经中的规则细胞柱被破坏,炎症细胞在原发性梗死区积聚。2wk 后视神经内有正常的少突胶质细胞核柱状结构丢失^[3],提示炎症反应在 NAION 发病中发挥重要作用,这与我们的研究结果一致。此外孙华等^[4]发现,在糖尿病肾病患者中静滴丹参川芎嗪 2wk 后,患者血清中 IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著降低,提示通过降低血清中炎症因子的表达可以延缓糖尿病肾病的发生。盛

表2 两组患者治疗前后血浆中 IL-1 β 和 TNF- α 水平变化

($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	IL-1 β		<i>t</i>	<i>P</i>	TNF- α		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后 14d			治疗前	治疗后 14d		
对照组	1.59 \pm 0.12	1.26 \pm 0.11	9.283	<0.05	1.60 \pm 0.11	1.28 \pm 0.13	9.104	<0.05
试验组	1.61 \pm 0.08	0.86 \pm 0.12	16.258	<0.05	1.57 \pm 0.10	0.81 \pm 0.11	16.932	<0.05
<i>t</i>	0.758	13.458			1.107	15.117		
<i>P</i>	0.451	<0.05			0.274	<0.05		

注:对照组:给予口服醋酸泼尼松、颞浅动脉旁皮下注射复方樟柳碱注射液治疗;试验组:加用丹参川芎嗪注射液治疗。

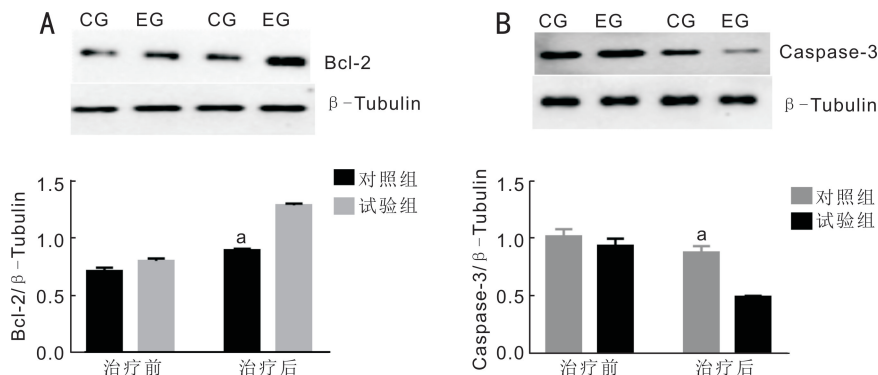


图1 两组患者治疗前后血浆中 Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白表达水平比较 A: Bcl-2; B: Caspase-3; CG: 对照组; EG: 试验组。**P*<0.05 vs 试验组同时时间点。

利^[5]也发现早期糖尿病肾病患者予以丹参川芎嗪药物治疗,不仅可以对炎症因子作用进行抑制,患者肾功能的抗炎能力也会有所提升。宋春宇等^[6]发现丹参川芎嗪注射液可以明显降低 STZ 诱导的大鼠糖尿病肾病模型肾小球高滤过状态,减缓高血流灌注对肾脏的损伤,对肾功能有一定的保护作用,且疗效具有剂量依赖性。

同时本研究检测了两组患者血浆中凋亡相关蛋白的表达,结果说明视神经的凋亡在 NAION 发病中起关键作用,加入丹参川芎嗪后发现凋亡促进蛋白 Caspase-3 的表达明显下调,抑制凋亡蛋白 Bcl-2 的表达明显增高,明确丹参川芎嗪的抗凋亡机制。在 NAION 的大鼠模型中,用 Western Blot 法检测凋亡蛋白 Caspase-3 的表达,发现视网膜神经节细胞凋亡的发生,证实视网膜神经节细胞凋亡途径中的 Caspase 免疫反应^[7],提示神经节细胞是 NAION 的关键致病原因,这与我们研究结果相同。此外王影等^[8]用免疫组化法观察视网膜中 Bax、Bcl-2 的表达,用 ELISA 检测视网膜中 TNF- α 的分泌水平,验证了凋亡在 NAION 中的作用。方旭林^[9]采用曲安奈德联合川芎嗪注射液治疗 NAION 时发现其有利于减轻视乳头水肿,改善患者视野,提高患者最佳矫正视力,促进患者生活质量持续提升。吴怡^[10]用丹参川芎嗪注射液治疗 NAION,发现最佳矫正视力明显提高、视野扩大和视乳头水肿明显减轻,这与我们的研究结果相同,证实了丹参川芎嗪的治疗作用。

本研究发现丹参川芎嗪在 NAION 中通过减轻体内炎症反应、抑制细胞凋亡发挥保护视功能的作用,提高患者

最佳矫正视力,为 NAION 的药物治疗提供新的理论依据和治疗靶点。

参考文献

- 1 Kinori M, Chetrit A. Visual outcome of mega-dose intravenous corticosteroid treatment in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy-retrospective analysis. *BMC Ophthalmol* 2014; 14:62
- 2 Mathews MK, Guo Y, Langenberg P, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF)-mediated ganglion cell survival in a rodent model of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION). *Br J Ophthalmol* 2015;99(1):133-137
- 3 Bernstein SL, Johnson MA, Miller NR. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) and its experimental models. *Prog Retin Eye Res* 2011;30(3):167-187
- 4 孙华,郭玉珊,张敏,等.丹参川芎嗪治疗早期糖尿病肾病临床效果及对炎症因子影响. *北华大学学报(自然科学版)* 2017; 4(18):478-482
- 5 盛利.丹参川芎嗪药物治疗早期糖尿病肾病患者的效果及对炎症因子的影响作用观察. *中医中药* 2018;17(16):194-195
- 6 宋春宇,王中京,毛红,等.川芎嗪注射液对糖尿病肾病大鼠微循环障碍及肾功能的影响. *中国老年学杂志* 2017;5(37):2396-2398
- 7 Huang TL, Wen YT, Chang CH, et al. Early methylprednisolone treatment can stabilize the blood-optic nerve barrier in a rat model of Anterior ischemic optic neuropathy (rAION). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(3):1628-1636
- 8 王影,郭辉,赵子德,等.沿视觉传导通路电针疗法对前部缺血性视神经病变兔细胞凋亡干预的研究. *中国针灸* 2017;37(8):857-862
- 9 方旭林.曲安奈德联合川芎嗪注射液治疗前部缺血性视神经病变的临床疗效分析. *中国现代医生* 2016;54(31):60-62
- 10 吴怡.丹参川芎嗪注射液治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的临床观察. *中国农村卫生* 2015;24(2):31