

鼠神经生长因子对糖尿病性视神经病变的疗效分析

马健利, 孙先勇, 张杰, 娄华东

作者单位: (261041) 中国山东省潍坊市, 山东省潍坊眼科医院
作者简介: 马健利, 住院医师, 研究方向: 眼底病学。
通讯作者: 孙先勇, 主任医师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。
xianyongs@yahoo.com.cn
收稿日期: 2012-06-27 修回日期: 2012-09-04

Efficacy of mouse nerve growth factor in treating diabetic optic neuropathy

Jian-Li Ma, Xian-Yong Sun, Jie Zhang, Hua-Dong Lou

Department of Ophthalmology, Weifang Eye Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China

Correspondence to: Xian-Yong Sun. Department of Ophthalmology, Weifang Eye Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China. xianyongs@yahoo.com.cn

Received: 2012-06-27 Accepted: 2012-09-04

Abstract

• AIM: To investigate the efficacy and safety of the mouse nerve growth factor (M-NGF) in treating diabetic optic neuropathy (DON).

• METHODS: All 67 cases (115 eyes) with DON were randomly divided into two groups according to the need of photocoagulation or not, and each group was randomly divided into normal treatment group and M-NGF treatment group. Patients in normal treatment group were treated by conventional way and those in M-NGF treatment group were treated with M-NGF plus conventional treatment for 3 weeks. Two months later, the vision and visual field of different groups were inspected and the safety was evaluated.

• RESULTS: The effective rate was 71.4% in normal treatment group and 94.7% in M-NGF treatment group ($P < 0.05$) in non-photocoagulation group, and 73.0% in normal treatment group and 93.3% in M-NGF treatment group ($P < 0.05$) in photocoagulation group. The general effective rate of later was higher than the former ($P < 0.05$), while the treatment effect had no significant statistical difference ($P > 0.05$). Apart from local injection pain and swelling scleroma in several patients, other side effects were not found.

• CONCLUSION: M-NGF is an effective and safe way to

treat DON, which is worth widely applying in clinical practice.

• KEYWORDS: mouse nerve growth factor; diabetic optic neuropathy

Citation: Ma JL, Sun XY, Zhang J, et al. Efficacy of mouse nerve growth factor in treating diabetic optic neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(10):1958-1960

摘要

目的: 探讨鼠神经生长因子(mouse nerve growth factor, M-NGF)治疗糖尿病性视神经病变(DON)的疗效及安全性。

方法: 糖尿病性视神经病变患者67例115眼, 根据是否需要激光视网膜光凝治疗分为两组, 每组随机分为常规治疗组和M-NGF治疗组, 均给予常规治疗, M-NGF治疗组加用M-NGF, 疗程3wk。治疗后随访2mo, 比较各组患者治疗后视力、视野恢复情况, 并观察M-NGF治疗的安全性。

结果: 在不需激光视网膜光凝组, 常规治疗和M-NGF治疗的总有效率分别为71.4%和94.7%, 后者总有效率高于前者($P < 0.05$); 在需激光视网膜光凝组, 常规治疗和M-NGF治疗的总有效率分别为73.0%和93.3%, 后者总有效率高于前者($P < 0.05$); 在激光组和非激光组, 治疗效果无明显统计学差异($P > 0.05$)。除个别患者注射部位出现局部疼痛、红肿硬结外, 未见其它不良反应。

结论: M-NGF治疗DON安全、有效, 值得临床推广应用。

关键词: 鼠神经生长因子; 糖尿病性视神经病变

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.10.42

引用: 马健利, 孙先勇, 张杰, 等. 鼠神经生长因子对糖尿病性视神经病变的疗效分析. 国际眼科杂志 2012;12(10):1958-1960

0 引言

糖尿病性视神经病变(diabetic optic neuropathy, DON)是一种常见的糖尿病眼部并发症, 已成为当前全球致盲的重要原因。目前, 对于DON的研究还不多, 未引起足够的重视, 尚缺乏理想的治疗方法^[1]。为此, 本研究回顾性分析我院收治的67例115眼DON患者的临床资料, 探讨鼠神经生长因子(mouse nerve growth factor, M-NGF)治疗DON的疗效及安全性评价, 以期对DON的临床治疗提供参考, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2009-02/2011-02在我院确诊的DON患者67例115眼。其中男31例52眼, 女36例63眼, 年龄

表1 不同处理组治疗2mo后疗效

例(%)

| 分组 | | n(例) | 显效 | 好转 | 无效 | 总有效率 |
|------------|----------|------|----------|----------|----------|-------|
| 不需激光视网膜光凝组 | 常规治疗组 | 14 | 4(28.6) | 6(42.8) | 4(28.6) | 71.4% |
| | M-NFG治疗组 | 19 | 9(47.4) | 9(47.4) | 1(5.2) | 94.7% |
| 激光视网膜光凝组 | 常规治疗组 | 37 | 9(24.3) | 18(48.6) | 10(27.0) | 73.0% |
| | M-NFG治疗组 | 45 | 22(48.9) | 20(44.4) | 3(6.7) | 93.3% |

26~82岁,病程1~38a。所有患者均经内分泌科诊断为糖尿病,经FFA确诊为DON。排除屈光间质浑浊、牵拉性视网膜脱离、视盘增殖膜等影响临床和造影光差的患者,同时排除高血压,以除外高血压因素对眼底荧光造影结果的影响。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 按照造影检查结果将DON分为5种类型^[2]:(1)前段缺血性视神经病变;(2)视乳头水肿;(3)急性视神经炎样改变;(4)视盘新生血管;(5)视神经萎缩。其中需行激光视网膜光凝者48眼,治疗期间给予激光视网膜光凝;已行激光视网膜光凝者34眼。

1.2.2 治疗及分组 将67例115眼患者分为激光视网膜光凝组(包括治疗期间光凝者及治疗前已行激光视网膜光凝者)及不需行激光视网膜光凝者两组。两组患者均随机分为常规治疗组及M-NFG治疗组(表1)。常规治疗组:局部激素球旁注射,全身维生素口服及改善循环药物静滴,同时将血糖控制在正常水平。M-NFG治疗组:在常规治疗组的治疗基础上加用M-NFG注射液30 μ g/d,肌注,疗程为3wk,治疗前及治疗后2mo均常规检查视力、视野,并记录治疗过程中出现的不良反应。

统计学分析:采用SPSS 17.0软件处理数据进行卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效判断标准 (1)显效:视力提高4行及以上,视野中心暗点明显缩小或绝对暗点变为相对暗点;(2)好转:视力提高2行及以上,视野好转低于显效标准或无好转;(3)无效:视力、视野均与治疗前相同或有退步。总有效率为显效和好转之和。

2.2 治疗效果 不需要激光视网膜光凝组:常规治疗组总有效率为71.4%,M-NFG治疗组总有效率为94.7%,且治疗后视野也有不同程度改善,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。激光视网膜光凝组:常规治疗组总有效率为73.0%,M-NFG治疗组总有效率为93.3%,经2a随访,M-NFG治疗组疗效明显优于常规治疗组。不需要激光视网膜光凝组与激光视网膜光凝组之间疗效没有明显的统计学差异($P>0.05$,表1)。

2.3 安全性观察 M-NFG治疗组患者出现局部注射部位红肿硬结,伴有疼痛者21例;疼痛严重者3例,给予局部热敷及止疼处理,均能坚持治疗;因无法耐受疼痛于用药1wk后停药1例,给予局部热敷及止疼处理,2d后疼痛缓解,1wk后疼痛症状消失;未出现心、肝、肾及外周血不良反应,未出现过过敏反应。

3 讨论

糖尿病的发病率逐年上升,相关眼部并发症的发病率也随之升高。DON是常见的糖尿病眼部并发症之一,其发生率高达22%^[3],1~5a病程的糖尿病患者DON的发生率约5%,6~10a病程的糖尿病患者DON的发生率约8%^[4]。DON的发生有以下几种学说:(1)血管病变学说:高血糖引起血管结构、血液成分、血流动力学异常使得局部组织血流量下降,视神经营养代谢受损,引起眼部疾病^[5]。(2)谷氨酸的神经毒性作用:谷氨酸是视网膜主要的神经递质,在神经冲动的传递中起着重要作用,但高浓度谷氨酸会引起细胞外钙离子大量内流,最终使细胞凋亡^[6]。(3)NO的病理生理作用:NO具有双重作用,过多导致钙超载,引起细胞损伤,而内皮细胞氮氧化物合酶(eNOS)则对视网膜血管内皮细胞有保护作用,研究表明eNOS在糖尿病机体中低表达^[7]。(4)Müller细胞的病理增生在血-视网膜屏障形成和稳定中起到重要作用,还能够分泌一系列NGF以营养视网膜各层细胞。在高血糖环境下,Müller细胞异常增生,对神经元保护作用丧失,使神经元凋亡加重^[8]。(5)神经节细胞的凋亡:神经细胞凋亡是各种机制共同参与的最终结果,神经纤维层变薄,视网膜功能逐渐丧失^[9]。(6)高糖本身对神经有毒性作用,最终可导致蛋白激酶C介导的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性下降,ATP生成减少,神经传导功能障碍^[10]。以上DON的发生机制学说均表明了神经视网膜结构的改变对DON的发生起着重要的作用,神经营养性药物对DON的控制和治疗具有明显的疗效^[11]。

NGF是神经营养因子家族中的重要成员之一,是一种重要的神经细胞生长调节因子,兼有神经元营养和促进轴突生长的双重效应^[12],对神经元的生长、发育、分化及再生和功能表达均具有重要的调控作用。其主要作用机制是:(1)通过增加过氧化氢酶、超氧化物歧化酶等自由基清除剂的活性,减轻神经元损伤^[13];(2)拮抗兴奋性氨基酸的神经毒性,对神经细胞有保护作用^[14];(3)稳定细胞内 Ca^{2+} 水平^[15];(4)抑制神经细胞凋亡^[16]。

鉴于DON的发病机制及M-NFG对视神经的保护机制,本实验探讨了M-NGF治疗67例115眼DON患者的疗效及安全性。研究发现,虽然常规治疗组和M-NFG治疗组经治疗后都有不同程度的恢复,但M-NGF组具有明显改善视力、改善视野及缩短病程、不良反应少的优点,表明M-NGF为一种安全、有效的治疗DON的药物;且对于激光视网膜光凝组和非激光视网膜光凝组,M-NGF对于DON的疗效没有明显的差异,可用于早中期的DON治

疗。M-NGF 对于晚期糖尿病患者的疗效还需进一步的实验研究。

参考文献

- 1 景桂莲,岳军,宋志刚,等. 糖尿病性视神经病变的临床表现分析. 中国实用神经疾病杂志 2010;13(22):57-58
- 2 丁小燕,欧杰雄,马红婕,等. 糖尿病性视神经病变的临床分析. 中国实用眼科杂志 2005;23(12):1269-1274
- 3 李漫丽,张小猛,王艳丽,等. 糖尿病性视神经病变的 FFA 诊断价值. 中国实验诊断学 2007;11(2):217-219
- 4 Morley JE. Diabetes and aging: epidemiologic overview. *Clin Geriatr Med* 2008;24(3):395-405
- 5 Choi SZ, Son MW. Novel botanical drug for the treatment of diabetic neuropathy. *Arch Pharm Res* 2011;34(6):865-867
- 6 Ezzidi I, Mtiraoui N, Mohamed MB, et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and T-786C polymorphisms in type2 diabetic retinopathy. *Clin Endocrinol* 2008;68(4):542-546
- 7 LuPien CB, Salesse C. Characterization of two spontaneously generated human Muller cell lines from donors with type1 and type2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(2):874-880
- 8 Yagihashi S. Recent advances in clinical practice and in basic research on diabetic neuropathy. *Brain Nerve* 2011;63(6):571-582
- 9 Shpak AA, Gavrilova NA, Poliakova MA. Brain-derived neurotrophic

factor in diabetic retinopathy and asymptomatic edema of the optic nerve head. *Vestn Ophthalmol* 2010;126(3):7-10

- 10 Naruse K, Sato J, Funakubo M, et al. Transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells improves mechanical hyperalgesia, cold allodynia and nerve function in diabetic neuropathy. *PLoS One* 2011;6(11):e27458
- 11 Finger PT, Chin KJ. Antivascular endothelial growth factor bevacizumab for radiation optic neuropathy: secondary to plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):789-798
- 12 Zhu H, Yu WJ, Le Y, et al. High glucose levels increase the expression of neurotrophic factors associated with p-p42/p44 MAPK in Schwann cells *in vitro*. *Mol Med Report* 2012;6(1):179-184
- 13 Zheng B, Li T, Chen H, et al. Correlation between ficolin-3 and vascular endothelial growth factor-to-pigment epithelium-derived factor ratio in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;152(6):1039-1043
- 14 李锐,袁慧敏. 鼠神经生长因子联合甲基强的松龙治疗 AON 的疗效. 国际眼科杂志 2011;11(12):2230-2231
- 15 Cheng HT, Dauch JR, Hayes JM, et al. Nerve growth factor/p38 signaling increases intraepidermal nerve fiber densities in painful neuropathy of type 2 diabetes. *Neurobiol Dis* 2012;45(1):280-287
- 16 Kang TH, Moon E, Hong BN, et al. Diosgenin from *Dioscorea nipponica* ameliorates diabetic neuropathy by inducing nerve growth factor. *Biol Pharm Bull* 2011;34(9):1493-1498