

神经生长因子凝胶对青光眼视神经保护的初步临床评价

吴仁毅, 黄昌泉, 吕洁璇, 胡倩倩, 黄维艺, 许亚章

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 81170841); 厦门市科技计划杰出青年创新人才计划项目 (No. 3502Z20116011); 厦门市科技计划项目 (No. 3502Z20134040)

作者单位: (361001) 中国福建省厦门市, 厦门大学附属厦门眼科中心

作者简介: 吴仁毅, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 青光眼、白内障。

通讯作者: 吴仁毅. wubasel@hotmail.com

收稿日期: 2014-11-04 修回日期: 2015-01-12

Preliminary clinical evaluation of nerve growth factor gel on neuroprotection in patients with glaucoma

Ren-Yi Wu, Chang-Quan Huang, Jie-Xuan Lü, Qian-Qian Hu, Wei-Yi Huang, Ya-Zhang Xu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81170841); Science and Technology Project for Distinguished Youth of Xiamen (No. 3502Z20116011); Science and Technology Project of Xiamen (No. 3502Z20134040)

Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China

Correspondence to: Ren-Yi Wu. Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China. wubasel@hotmail.com

Received: 2014-11-04 Accepted: 2015-01-12

Abstract

• **AIM:** To evaluate the neuroprotective effect of nerve growth factor (NGF) on acute angle-closure glaucoma patients after trabeculectomy.

• **METHODS:** Patients with viral keratitis who underwent trabeculectomy in treatment of acute angle-closure glaucoma in Xiamen Eye Center of Xiamen University from December 2011 to October 2013 were selected and completed the treatment, 61 eyes of 45 cases were followed up. The treatment group of 23 cases (32 eyes) with acute angle-closure glaucoma patients were treated by NGF gel for 3mo after trabeculectomy, while in the control group 22 cases (29 eyes) were treated by normal saline replaced NGF. All patients were followed up for at least 12mo, visual acuity, perimetry, retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and cup/disc ratio of the patients were followed up during the treatment. The safety of topical use of NGF gel was also evaluated.

• **RESULTS:** In all patients, the intraocular pressure (IOP) was successfully controlled under 21mmHg and the visual acuity was markedly increased in the affected eye after trabeculectomy. Compared with control group, the

postoperative IOP and visual acuity had no significant differences in treatment group ($P > 0.05$). The average light sensitivity of perimetry and mean defect were better than that in control group postoperative 6 and 12mo; The results of optical coherent tomography (OCT) and Heiderburg Retina Tomography (HRT) - III showed that RNFL thickness was significantly greater than that in control group, while cup/disc ratio significantly less than that in control group postoperative 6 and 12mo. Ocular surface damage, corneal endothelium to reduce and other eye complication were no observed in treatment group.

• **CONCLUSION:** Acute angle-closure glaucoma treated by NGF gel after operation is effective and safe.

• **KEYWORDS:** nerve growth factor; glaucoma; trabeculectomy; neuroprotection

Citation: Wu RY, Huang CQ, Lü JX, *et al.* Preliminary clinical evaluation of nerve growth factor gel on neuroprotection in patients with glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(2):255-258

摘要

目的: 评价神经生长因子(nerve growth factor, NGF)眼用凝胶对急性闭角型青光眼术后视神经保护的疗效及其安全性。

方法: 选取 2011-12/2013-10 在厦门大学附属厦门眼科中心行小梁切除术治疗的急性闭角型青光眼患者并完成全部的治疗和随访患者 45 例 61 眼, 其中 23 例 32 眼(治疗组)急性闭角型青光眼患者行小梁切除术后采用 NGF 眼用凝胶治疗 3mo, 22 例 29 眼(对照组)以生理盐水替代 NGF。所有患者随访 12mo 以上, 治疗期间定期随访视力、视野、视网膜神经纤维层厚度和视乳头杯盘比改变, 并观察凝胶眼部应用的安全性。

结果: 两组患者的术后 1mo 的眼压控制在 21mmHg 以下, 视力比术前明显提高。治疗组患者术后眼压和视力与对照组相比无显著差异($P > 0.05$), 但术后 6, 12mo 的视野平均光敏度、平均缺损优于对照组; 光学相干断层扫描(OCT)和海德堡视网膜断层扫描检查(HRT-III)的结果均显示治疗组患眼在术后 6, 12mo 的视网膜神经纤维层厚度显著大于对照组, 而杯/盘比显著小于对照组。治疗组患眼未观察到眼表损伤、角膜内皮减少等眼部并发症。

结论: 急性闭角型青光眼术后给予 NGF 治疗是视神经保护的安全和有效措施。

关键词: 神经生长因子; 青光眼; 小梁切除术; 视神经保护

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.2.17

引用: 吴仁毅, 黄昌泉, 吕洁璇, 等. 神经生长因子凝胶对青光眼视神经保护的初步临床评价. 国际眼科杂志 2015;15(2):255-258

0 引言

青光眼是目前全球第一位的不可逆性致盲眼病,在我国估计有超过1500万青光眼患者,且随着人口老龄化,青光眼的发病率逐步上升^[1]。闭角型青光眼是青光眼的主要类型之一,在我国闭角型青光眼患者有500万人以上,是双眼盲的首位致病原因^[2]。闭角型青光眼的急性发作虽然经过治疗,眼压的升高可以得到控制,但是患者的视神经将不可避免地受到不可逆性损伤;如果不进行相应治疗,则将最终导致盲眼。研究表明,即使眼压控制良好,38%的急性青光眼患者在6mo后也出现明显的视野缺损^[3]。视神经及视网膜组织等神经组织受损后,无法通过细胞分裂、增生而代偿凋亡或死亡的神经细胞。近些年来,国内外有关视神经保护的研究方兴未艾。最近发表的一项研究表明,应用神经生长因子(nerve growth factor, NGF)滴眼剂能有效减少急性高眼压大鼠(模拟青光眼急性发作)视网膜神经节细胞的凋亡;并且在3例原发性开角型青光眼患者身上应用NGF滴眼剂3mo后,表现出视野缺损和对比敏感度的好转^[4,5]。此研究为应用NGF进行青光眼性视神经损伤的治疗带来了希望。

本研究以闭角型青光眼急性发作患者为研究对象,对青光眼术后眼压控制良好的患眼应用NGF凝胶进行治疗,并与生理盐水治疗进行比较研究。现报告研究结果如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2011-12/2013-10在厦门大学附属厦门眼科中心行小梁切除术治疗的急性闭角型青光眼患者共57例73眼。随访其间有5例5眼眼压升高,虽最终经药物和/或手术控制,为去除干扰因素而未纳入统计学分析。3例3眼因并发白内障行手术治疗而退出研究;4例4眼未能完成1a期的随访而失访。上述患者的临床资料也未纳入统计学分析。共45例61眼完成全部的治疗和随访,其中男17例22眼,女28例39眼。年龄38~75(平均53.4±18.1)岁。接受NGF眼压凝胶治疗组患者23例32眼,平均年龄55.1±13.4岁,男女比例为9:14,术前眼压为43.5±6.7mmHg,视力手动~0.3。对照组22例29眼,平均年龄53.5±11.7岁,男女比例为10:12,术前眼压为41.1±7.8mmHg,视力光感~0.4。治疗组与对照组相比,在年龄、术前眼压和术前视力无明显差异($P>0.05$)。患者入选标准:(1)患者被诊断患有闭角型青光眼急性发作,且在7d以内即接受治疗;(2)至少有两个以下症状:眼球或眶周疼痛,恶心、呕吐或两者皆有,且此前有视物模糊和虹视;(3)Goldmann眼压检查眼压至少为28mmHg;(4)有至少下列3个症状:结膜充血、角膜上皮水肿、瞳孔中等散大且对光反应迟钝,浅前房;(5)前房角镜检查显示发作眼的前房角关闭;(6)年龄超过18周岁。排除标准:(1)先前有急性青光眼发作病史(虹膜粘连,局部虹膜萎缩,或青光眼斑伴有视力下降);(2)慢性闭角型青光眼急性发作;(3)因晶状体半脱位,葡萄膜炎,外伤和新生血管性青光眼所造成的继发性前房角关闭;(4)有白内障且被认为在研究期间需要进行手术,或因白内障造成无法进行视野检查或视盘影像学检查,视力因任何一种白内障低于0.3;(5)此前做过眼部手术;(6)其他,如妨碍随访的严重健康问题,包括终末期心脏病,肾病,呼吸系统疾病或癌症以及预期寿命不超过一年的病患。所有患者在入选时均签署知情同意书,本临床研究方案获厦门大学附属厦门眼科中心伦理委员会审核通过。

表1 两组术后的眼压改变 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)

组别	眼数	1mo	3mo	6mo	12mo
治疗组	32	14.5±4.9	16.4±5.2	15.7±5.3	15.8±4.7
对照组	29	13.9±4.7	15.4±6.1	17.1±5.5	17.3±6.3

表2 两组术后最佳矫正视力比较 $\bar{x}\pm s$

组别	眼数	1mo	3mo	6mo	12mo
治疗组	32	0.51±0.14	0.56±0.12	0.49±0.10	0.48±0.17
对照组	29	0.47±0.16	0.51±0.19	0.47±0.12	0.43±0.13

1.2 方法

1.2.1 降眼压治疗 所有患者在住院后应用局部及全身用药降眼压1~2d,完成术前准备后表面麻醉及结膜下注射利多卡因由同一人完成常规小梁切除术。术后常规局部应用妥布霉素地塞米松滴眼液和普拉洛芬滴眼液,4次/d,共1mo。

1.2.2 NGF凝胶 治疗符合入选标准的患者入院后按计算机程序生成的随机表,随机入组:NGF治疗组和对照组。治疗组局部应用自行配制的NGF凝胶,3次/d。对照组所用凝胶以生理盐水代替鼠NGF,其余成分不变。两组患者用药时间为术后1d~3mo。自行配制的NGF凝胶主要成分为200mg/mL的鼠NGF和羟丙基-β-环糊精。

1.2.3 观察指标 所有患者治疗接受裂隙灯显微镜、眼底镜检查,观察眼前节和眼底改变。术后1,3,6,12mo分别检测术眼的裸眼视力、矫正视力、视野、视盘参数、视网膜神经纤维层厚度和角膜内皮计数等。视力检查:以国际标准视力表检测各时间点的裸眼视力及矫正视力。视野检查:瑞士Octopus 101电脑视野计作定量全域值G2程序检测视野。视盘及视网膜神经纤维层厚度检查:以德国Carl Zeiss公司的频域光学相干断层成像(Optical Coherence Tomography, OCT)和德国海德堡公司的海德堡视网膜断层扫描仪(Heidelberg Retina Tomography III, HRT-III)的对视盘进行扫描,检测视盘参数和视网膜神经纤维层厚度。

统计学分析:对完成随访1a且治疗期间未发生眼压>21mmHg的患者进行统计学分析。采用SPSS 17.0统计软件分析,对各个时间点视力、眼压、视野平均缺损、视盘参数和视网膜神经纤维层厚度采用 t 检验进行统计学分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后眼压控制情况 所有纳入统计学分析的患者在术后1mo的眼压均控制在21mmHg以下,与术前相比均有显著下降。NGF治疗组和对照组在术后1,3,6,12mo的眼压无显著差异($P>0.05$),见表1。

2.2 视力改变情况 两组患者术后视力均较术前明显提高。术后1~12mo,两组患者视力情况基本保持稳定。两组患者术后1~12mo的视力无明显差异,见表2。

2.3 视野改变情况 与术后1mo相比,NGF治疗组术后3,6,12mo的视野平均光敏感度基本保持不变;对照组术后6,12mo的平均光敏感度显著低于术后1mo以及NGF组相应平均光敏感度。视野平均缺损的情况刚好相反,见表3。

2.4 视盘参数改变情况

2.4.1 OCT检查结果 NGF治疗组:术后12mo的RNFL平均厚度显著小于术后1mo,术后6,12mo的平均杯盘比显著小于术后1mo。对照组:术后6,12mo的RNFL平均厚度和平均杯盘比均显著小于术后1mo。NGF治疗组术后6mo的RNFL平均厚度显著高于对照组,术后12mo的杯盘比显著小于对照组,见表4。

表3 两组术后视野改变

指标	组别	眼数	1mo	3mo	6mo	12mo
平均光敏感度	治疗组	32	17.4±2.1	17.5±1.8	17.1±2.2 ^c	16.9±1.6 ^c
	对照组	29	16.7±2.1	16.4±1.1	13.9±2.6 ^a	12.5±1.7 ^b
平均缺损	治疗组	32	4.5±0.7	4.4±0.6	4.9±0.4 ^d	5.2±0.8 ^d
	对照组	29	5.1±0.4	5.5±0.7	8.5±0.3 ^a	9.4±0.6 ^b

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 术后1mo; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 对照组。

表4 两组术后RNFL厚度和杯/盘比比较(OCT测量)

指标	组别	眼数	1mo	3mo	6mo	12mo
RNFL厚度(μm)	治疗组	32	85.4±9.6	82.3±6.7	78.5±7.2 ^c	74.3±5.5 ^{a,c}
	对照组	29	81.3±10.1	78.5±5.4	71.1±6.3 ^a	65.2±4.9 ^b
平均杯/盘比	治疗组	32	0.41±0.05	0.45±0.06	0.48±0.07 ^a	0.49±0.06 ^{a,c}
	对照组	29	0.44±0.03	0.49±0.09	0.55±0.10 ^a	0.59±0.05 ^a

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 术后1mo; ^c*P*<0.05 vs 对照组。

表5 两组术后RNFL厚度和杯/盘比比较(HRT-III测量)

指标	组别	眼数	1mo	3mo	6mo	12mo
RNFL厚度(μm)	治疗组	32	0.25±0.03	0.21±0.05	0.20±0.04	0.19±0.09 ^{a,c}
	对照组	29	0.23±0.03	0.20±0.02	0.17±0.06 ^a	0.14±0.07 ^b
平均杯/盘面积比	治疗组	32	0.20±0.05	0.20±0.02	0.18±0.04 ^c	0.17±0.03 ^c
	对照组	29	0.20±0.05	0.18±0.02	0.13±0.04 ^b	0.12±0.03 ^b

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 术后1mo; ^c*P*<0.05 vs 对照组。

2.4.2 HRT-III 检查结果 与OCT的检查结果类似,NGF治疗组术后12mo的平均RNFL厚度显著小于术后1mo,术后6,12mo的平均杯盘面积比显著小于术后1mo。对照组术后6,12mo的平均RNFL厚度和平均杯盘面积比均显著小于术后1mo。NGF治疗组术后12mo的RNFL平均厚度显著高于对照组,术后6,12mo的杯盘面积比显著小于对照组,见表5。

2.5 NGF 凝胶眼部应用的安全性 所有应用NGF凝胶的患者未见明显的眼部刺激症状和过敏等反应。眼前节检查未见明显炎症性改变。两组患者术后角膜内皮细胞计数在随访期间无明显改变(*P*>0.05),两组间亦无显著差异,见表6。

3 讨论

青光眼严重影响患眼的视力和视野,对患者的视觉质量和生活质量影响巨大^[1,2]。一般认为青光眼性视神经损伤一旦发生即不可逆转,因此视神经保护治疗在临床上日益引起重视。有数种药物或疗法已经或正在进行临床研究以保护视神经免于继发性损伤^[6-9]。NGF作为一种内源性的神经营养因子,已被证实对神经变性或损伤具有治疗作用。动物实验显示眼部玻璃体腔给药NGF能抑制因机械损伤、缺血或高眼压引起的视神经损伤^[10,11]。此外,NGF眼部用药(滴眼剂)能修复神经营养性角膜炎患者的角膜感觉神经功能^[12]。此外,在动物实验中发现,NGF滴眼剂在眼表用药后,能有效地到达视网膜、视神经及脑组织^[13]。最近的一项研究表明,应用NGF滴眼剂能有效减少急性高血压大鼠(模拟青光眼急性发作)视网膜神经节细胞的凋亡;并且在3例青光眼患者身上应用NGF滴眼

表6 两组术后角膜内皮细胞计数 ($\bar{x}\pm s$, 个/mm²)

组别	眼数	1mo	3mo	6mo	12mo
治疗组	32	1876±237	1921±189	1905±330	1894±249
对照组	29	1789±342	1823±287	1834±189	1765±271

剂3mo后,表现出视野缺损和对比敏感度的好转^[5]。这一研究结果让人鼓舞,但是存在并非随机、双盲进行,视神经损伤的检测指标不够完善,样本量太少,观察时间不够长等缺陷。本研究通过相对严格的临床设计,选取急性闭角型青光眼患者进行NGF视神经保护的研究,结果证实小梁切除术应用NGF可有效控制原发性闭角型青光眼患者的视野缺损、杯/盘比增大和视网膜神经纤维层厚度下降,提示NGF眼部应用具有视神经保护的功效。

NGF的作用没有种间特异性,但是外源性NGF的生物半衰期往往较短,局部直接使用易被稀释和代谢;且因其属于大分子物质,较难透过组织屏障如角膜和巩膜组织。到目前为止,市售的NGF均为注射剂型,具有作用不特异、价格昂贵、应用不方便和具有潜在全身性副作用等缺点。为此,本课题组制备NGF眼用凝胶,此前的研究已证实应用该凝胶能促进NGF在家兔的眼内渗透,NGF能在房水、玻璃体和视网膜组织达到有效的作用浓度(待发表资料)。本研究则进一步证实其确切的短期神经保护疗效和安全性。NGF的局部应用的长期视神经保护作用有待验证。此外,NGF对其他类型的青光眼以及其他类型的视神经损伤是否同样安全有效,尚待进一步研究证实。

总之,本研究证实原发性急性闭角型青光眼在小梁切除术后应用 NGF,能够有效减少视网膜神经纤维的丢失,减缓视野缺损的发展,而且在使用过程中未见明显的毒副作用和不良反应,疗效确切,取得了满意的临床效果,为临床应用提供了实践依据。

参考文献

- 1 Tham YC, Li X, Wong TY, *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014 ;121(11):2081-2090
- 2 Cheng JW, Zong Y, Zeng YY, *et al.* The prevalence of primary angle closure glaucoma in adult Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(7):e103222
- 3 Chen YJ, Tai MC, Cheng JH, *et al.* The longitudinal changes of the visual field in an Asian population with primary angle-closure glaucoma with and without an acute attack. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(5):529-535
- 4 Colafrancesco V, Parisi V, Sposato V, *et al.* Ocular application of nerve growth factor protects degenerating retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. *J Glaucoma* 2011;20(2):100-108
- 5 Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, *et al.* Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(32):13469-13474
- 6 Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, *et al.* Effect of gene therapy on

- visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008; 358(21):2231-2239
- 7 Reisberg B, Doody R, Stoffler A, *et al.* Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348(14):1333-1341
 - 8 Vidal-Sanz M, Lafuente MP, Mayor S, *et al.* Retinal ganglion cell death induced by retinal ischemia. neuroprotective effects of two alpha-2 agonists. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 3):S261-267
 - 9 Santos-Carvalho A, Álvaro AR, Martins J, *et al.* Emerging novel roles of neuropeptide Y in the retina: from neuromodulation to neuroprotection. *Prog Neurobiol* 2014(1);112:70-79
 - 10 Micera A, Lambiase A, Aloe L, *et al.* Nerve growth factor involvement in the visual system: implications in allergic and neurodegenerative diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15(6):411-417
 - 11 Hannila SS, Kawaja MD. Nerve growth factor-induced growth of sympathetic axons into the optic tract of mature mice is enhanced by an absence of p75NTR expression. *J Neurobiol* 1999;39(1):51-66
 - 12 Colafrancesco V, Parisi V, Sposato V, *et al.* Reduced NGF level and TrkA protein and TrkA gene expression in the optic nerve of rats with experimentally induced glaucoma. *Neurosci Lett* 2008;446(1):20-24
 - 13 Tirassa P. The nerve growth factor administered as eye drops activates mature and precursor cells in subventricular zone of adult rats. *Arch Ital Biol* 2011;149(2):205-213