

β 阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂对新生血管性青光眼术后眼压及细胞因子的影响

倪朝海¹, 朱萍², 张正才³

作者单位:¹(224600) 中国江苏省响水县人民医院眼科;
²(224700) 中国江苏省建湖县建阳眼科医院眼科;³(224000) 中国江苏省盐城市第一人民医院眼科
作者简介:倪朝海, 副主任医师, 研究方向:青光眼。
通讯作者:倪朝海. zgjxsxnizhaohai@126.com
收稿日期:2015-11-16 修回日期:2016-02-14

Effect of β - blockers and carbonic anhydrase inhibitors on postoperative intraocular pressure control of neovascular glaucoma

Chao-Hai Ni¹, Ping Zhu², Zheng-Cai Zhang³

¹Department of Ophthalmology, People's Hospital of Xiangshui, Xiangshui 224600, Jiangsu Province, China;²Department of Ophthalmology, Jianyang Yanke Hospital, Jianhu 224700, Jiangsu Province, China;³Department of Ophthalmology, Yancheng City No. 1 People's Hospital, Yancheng 224000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Chao-Hai Ni. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Xiangshui, Xiangshui 224600, Jiangsu Province, China. zgjxsxnizhaohai@126.com
Received:2015-11-16 Accepted:2016-02-14

Abstract

• **AIM:** To study the effect of β -blockers combined with carbonic anhydrase inhibitors on postoperative intraocular pressure (IOP) control of neovascular glaucoma.

• **METHODS:** Seventy-four patients (80 eyes) with neovascular glaucoma received surgical treatment in our hospital from May 2012 to October 2014 were randomly divided into observation group and control group. Observation group received β -blockers combined with carbonic anhydrase inhibitors treatment. Control group received monotherapy of β -blocker. Then IOP, cytokine levels, curative effect were compared between the two groups.

• **RESULTS:** Curative effect; the efficacy rate of observation group (93%) was significantly higher than that of control group (74%, $\chi^2 = 4.931, P < 0.05$); IOP level; at 3mo after treatments, average IOP, IOP peak, IOP fluctuation of observation group were significantly lower than those of the control group ($t = 13.422, 11.555, 8.129, P < 0.05$); Cytokines; at 7d after treatments, serum and aqueous humor vascular endothelial growth factor

(VEGF) and interleukin-6 (IL-6) of observation group content were significantly lower than those of the control group, pigment epithelium derived factor (PEDF) was significantly higher than that of the control group ($t = 11.762, 7.608, 5.275, 3.780, 7.450, 2.625, P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The therapy of β -blockers combined with carbonic anhydrase inhibitors can help to reduce the level of postoperative IOP in neovascular glaucoma patients, regulate the synthesis of cytokines, and then improve therapy effect.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; β -blockers; carbonic anhydrase inhibitors; cytokines

Citation: Ni CH, Zhu P, Zhang ZC. Effect of β -blockers and carbonic anhydrase inhibitors on postoperative intraocular pressure control of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(3):490-492

摘要

目的: 研究 β 阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂对新生血管性青光眼术后眼压及细胞因子的影响。

方法: 选择 2012-05/2014-10 期间接受手术治疗的血管新生性青光眼患者 74 例 80 眼为研究对象, 根据入院时间先后顺序随机分为观察组 37 例 41 眼和对照组 37 例 39 眼, 观察组接受 β 阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂治疗, 对照组患者接受 β 阻滞剂单药治疗, 比较两组患者眼压水平、血清细胞因子含量及治疗效果。

结果: (1) 临床疗效: 观察组有效率 93% 明显高于对照组 74% ($\chi^2 = 4.931, P < 0.05$); (2) 眼压水平: 治疗后 3mo, 观察组平均眼压、眼压峰值、眼压波动值明显低于对照组 ($t = 13.422, 11.555, 8.129, P < 0.05$); (3) 细胞因子: 治疗后 7d, 观察组血清与房水中白细胞介素-6 (IL-6)、血管内皮生长因子 (VEGF) 含量明显低于对照组, 色素上皮衍生因子 (PEDF) 含量明显高于对照组 ($t = 11.762, 7.608, 5.275, 3.780, 7.450, 2.625, P < 0.05$)。

结论: β 阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂有助于降低血管新生性青光眼患者的术后眼压水平, 调节细胞因子的合成, 提高治疗效果。

关键词: 新生血管性青光眼; β 受体阻滞剂; 碳酸酐酶抑制剂; 细胞因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.3.22

引用: 倪朝海, 朱萍, 张正才. β 阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂对新生血管性青光眼术后眼压及细胞因子的影响. 国际眼科杂志 2016;16(3):490-492

0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是临床上病情较为严重的青光眼类型,眼压水平迅速升高并且会对患者的视力造成严重损害,需要及时进行处理和治疗。该病的发病机制是大量新生血管形成并阻塞房角,进而造成房水外流受阻、眼压水平升高。目前临床上治疗新生血管性青光眼的手术方法是小梁网切除术联合视网膜光凝术,同时辅助以术后药物治疗^[1]。 β 受体阻滞剂是临床最常用的降眼压药物,具有确切的降眼压效果,但是单独用于新生血管性青光眼治疗时的降眼压效果不理想。碳酸酐酶抑制剂是近年来发展起来的降眼压药物,能够通过与 β 受体阻滞剂不同的作用机制来发挥降眼压效果^[2]。国内外对术后眼压控制的报道较多,但少有对细胞因子的文献研究。本文采取随机对照研究的方法,探讨 β 阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂对新生血管性青光眼术后眼压控制及细胞因子的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2012-05/2014-10期间接受手术治疗的血管新生性青光眼患者74例80眼为研究对象,所有患者均符合血管新生性青光眼的诊断标准,收住院完善检查后进行小梁网切除术联合视网膜光凝术,术后给予降眼压药物治疗。根据入院时间不同随机分为观察组37例41眼和对照组37例39眼。观察组:男21例24眼,女16例17眼;年龄30~50(43.32±4.95)岁;术前眼压21~80(48.68±6.32)mmHg;发病原因:糖尿病视网膜病变23眼,视网膜中央静脉阻塞17眼,眼缺血综合征1眼。对照组:男23例25眼,女14例14眼;年龄32~50(42.97±4.78)岁;术前眼压22~80(42.47±6.28)mmHg;发病原因:糖尿病视网膜病变20眼,视网膜中央静脉阻塞17眼,眼缺血综合征2眼。两组患者性别、年龄、发病原因、眼压、细胞因子含量等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组患者术后给予 β 受体阻滞剂噻吗洛尔滴眼液滴眼单药治疗;观察组患者给予 β 阻滞剂噻吗洛尔滴眼液联合碳酸酐酶抑制剂布林佐胺滴眼液治疗,两组均为每天8:00和16:00各一次。两组均连续治疗7d。

1.2.1 眼压水平 治疗前、治疗后3mo,测量两组患者的眼压水平,每3h测定一次,计算24h眼压的峰值和平均值;而后根据治疗前后眼压水平的变化计算24h眼压波动值。

1.2.2 血清细胞因子含量 治疗前、治疗后7d时,采集空腹外周血4mL、房水标本200 μ L,3000r/min离心10min取上清液,采用酶联免疫吸附法测定血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived factor, PEDF)以及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)含量。房水标本采集:常规消毒开睑后,于角膜缘内1mm处行前房穿刺吸取房水200 μ L。

疗效评判:参照胡东燕等^[3]文献资料拟定疗效评判标准,显效:症状改善,眼内压<22mmHg,视力显著恢复;缓解:症状基本改善,眼内压>22mmHg,视力恢复良好;无效:症状未改善甚至加重,眼内压>22mmHg。有效率为显效、缓解所占总例数的百分比。

表1 两组治疗效果比较 眼(%)

组别	眼数	显效	缓解	无效	有效率
观察组	41	26(64)	12(29)	3(7)	38(93)
对照组	39	17(44)	12(31)	10(25)	29(74)

统计学分析:采用SPSS 21.0软件录入和分析数据。眼压水平、细胞因子含量等计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,临床疗效等计数资料采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组显效26眼,缓解12眼,有效率93%明显高于对照组74%($\chi^2=4.931, P<0.05$),见表1。

2.2 眼压水平 治疗前,两组平均眼压、眼压峰值、眼压波动值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后3mo,两组眼压明显得到控制,观察组平均眼压、眼压峰值、眼压波动值明显低于对照组($t=13.422, 11.555, 8.129, P<0.05$),见表2。

2.3 细胞因子 治疗前,两组患者血清与房水中IL-6、VEGF、PEDF含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后7d时,两组IL-6、VEGF均明显降低, PEDF明显升高,观察组血清与房水中VEGF、IL-6含量明显低于对照组, PEDF含量明显高于对照组($t=11.762, 7.608, 5.275, 3.780, 7.450, 2.625, P<0.05$),见表3。

3 讨论

β 肾上腺素能受体阻滞剂的作用是拮抗 β 受体的功能,阻碍肾上腺素以及去甲肾上腺素与 β 受体的结合,进而降低睫状体上皮细胞中第二信使cAMP的生成量、减少房水的产生、促进眼压的降低^[4]。心肌细胞和支气管平滑肌细胞上表达有丰富的 β_1 肾上腺素能受体,该受体的效应被阻断后会造成本肌收缩力负性调控、支气管平滑肌痉挛,影响心脏排出量和气道的换气功能,进而导致生命体征波动^[5]。因此,在小梁网切除术联合视网膜光凝术后不主张通过 β 受体阻滞剂单药治疗来控制眼压水平^[6]。

碳酸酐酶抑制剂是近年来被用于降眼压治疗的药物,该药物能够直接作用于睫状体上的碳酸酐酶,抑制酶活性并减少房水生成、降低眼压^[7]。碳酸酐酶抑制剂对心血管系统和呼吸系统的影响较小,不会造成血流动力学和呼吸功能的波动,在术后应用时对生命体征的影响较小^[8]。因此通过 β 阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂的方案来进行血管新生性青光眼的术后治疗不仅能够通过不同的作用机制来起到更为确切的降眼压效果,同时还能够减少因 β 受体阻滞剂过量应用所造成的不良反应^[9]。

新近已有研究报道碳酸酐酶抑制剂用于青光眼治疗的积极疗效^[10]。青光眼患者最突出的临床症状和体征是眼压水平持续升高,手术治疗和术后药物治疗的最终目标均是降低眼压水平、防止视神经损害。患者全天的眼压水平处于波动状态,且眼压峰值多出现在夜晚睡眠时^[11],因此,需要对眼压水平进行24h动态评估来反映实际的眼压状态。本文研究中,观察组平均眼压、眼压峰值、眼压波动值明显低于对照组,国内外学者也有类似的文献报道^[12-13],提示 β 阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂能够更为有效的降低青光眼患者的术后眼压水平。

表2 两组患者治疗前后眼压水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	时间	平均眼压	眼压峰值	眼压波动值
观察组	治疗前	43.32±3.95	54.32±4.12	11.12±1.32
	治疗后	13.12±1.36 ^{a,c}	16.45±2.12 ^{a,c}	4.12±0.68 ^{a,c}
对照组	治疗前	42.47±3.28	54.30±5.22	11.08±1.42
	治疗后	18.65±2.24 ^a	22.36±2.45 ^a	5.42±0.75 ^a

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后。

表3 两组患者治疗前后血清与房水中血清细胞因子含量比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	时间	血清			房水		
		IL-6	VEGF	PEDF	IL-6	VEGF	PEDF
观察组	治疗前	273.12±36.54	108.44±9.32	12.68±1.36	665.44±68.52	312.32±48.36	218.21±26.45
	治疗后	142.36±15.42 ^{a,c}	72.63±7.65 ^{a,c}	18.32±2.12 ^{a,c}	444.63±48.36 ^{a,c}	186.34±24.12 ^{a,c}	267.12±32.41 ^{a,c}
对照组	治疗前	270.58±35.24	105.78±9.64	13.02±1.42	660.36±70.12	308.45±45.65	220.14±25.36
	治疗后	189.65±20.32 ^a	86.54±8.69 ^a	15.83±2.10 ^a	486.35±50.36 ^a	242.36±41.32 ^a	245.41±41.25 ^a

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后。

在血管新生性青光眼的发生和发展过程中,多种细胞因子参与血管新生的过程以及病情发展的过程^[14]。VEGF是功能最为明确的一类促血管新生细胞因子,能够增加局部新生血管的数目并造成眼压水平升高;PEDF是一类血管新生的抑制性细胞因子,对血管新生过程具有阻碍作用;IL-6是一类内源性趋化因子,对免疫反应和炎症反应均有调节作用,局部眼压升高所造成的压迫会刺激IL-6合成和分泌,进而对VEGF的促血管新生过程起到协同作用^[15-16]。我们对患者血清与房水中细胞因子含量进行比较研究,房水中IL-6、VEGF、PEDF均明显高于血清中IL-6、VEGF、PEGF,治疗后,观察组患者的血清VEGF、IL-6含量均低于对照组,PEDF含量高于对照组。说明β阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂有助于调节血管刺激因子与血管生成因子表达水平,这也可以从两组临床疗效上得到证实。

综上所述,β阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂有助于降低血管新生性青光眼患者的术后眼压水平,调节细胞因子的合成,提高治疗效果。因受到样本对象来源与数量的限制,且缺乏对眼压水平、细胞因子的动态观察,可能会影响到结果的准确性,有待于今后扩大样本展开研究。

参考文献

1 高付林,胡莲娜,伍春荣,等. PDR术后继发新生血管性青光眼围术期血压和血糖波动性的研究. 国际眼科杂志 2015;15(6):1050-1053
 2 Goldberg I, Crowston JG, Jasek MC, et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide when added to travoprost/timolol fixed combination as adjunctive therapy. *J Glaucoma* 2012;21(1):55-59
 3 胡东燕,贺冰. 两种不同术式治疗新生血管性青光眼的临床观察. 中国实用眼科杂志 2011;29(8):824-827
 4 李军,祝莹,徐少凯. 多种方法联合治疗新生血管性青光眼的疗效. 国际眼科杂志 2015;15(4):704-705

6 Kang JY, Nam KY, Lee SJ, et al. The effect of intravitreal bevacizumab injection before Ahmed valve implantation in patients with neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol* 2014;34(4):793-799
 7 丁明莲,白瑞. 不同抗青光眼眼药对开角型青光眼24小时眼压的影响. 西部医学 2015;27(3):438-440
 8 Konstas AG, Hollo G, Mikropoulos DG, et al. 24-hour efficacy of the bimatoprost-timolol fixed combination versus latanoprost as first choice therapy in subjects with high-pressure exfoliation syndrome and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97(7):857-861
 9 王敏,王润生,王升,等. 眼压干预对缺血性眼病血流动力学改变的临床观察. 中华眼底病杂志 2013;29(6):575-579
 10 王建萍,赵燕麟,马勇,等. 噻吗洛尔和布林佐胺联合曲伏前列素治疗原发性开角型青光眼与高眼压患者的临床研究. 眼科新进展 2012;32(5):450-454
 11 王大萍,刘启艳,刘家敏,等. β受体阻滞剂联合碳酸酐酶抑制剂对新生血管性青光眼术后眼压控制的影响. 现代中西医结合杂志 2015;24(27):3031-3033
 12 姜俊. 当归芍药散配合小梁切除术联合 Bevacizumab 治疗新生血管性青光眼. 国际眼科杂志 2015;15(1):89-91
 13 曹莉萍. 布林佐胺治疗青光眼的降压效果及安全性分析. 中国现代医生 2014;52(19):53-55
 14 Saito Y, Higashide T, Takeda H, et al. Beneficial effects of preoperative intravitreal bevacizumab on trabeculectomy outcomes in neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010;88(1):96-102
 15 白玉星,李静,田立艳,等. 不同手术方案治疗新生血管性青光眼对血清及房水中IL-6、PEDF、VEGF水平的影响比较. 临床合理用药 2015;8(1A):161-162
 16 Kuzmin A, Lipatov D, Chistyakov T, et al. Vascular endothelial growth factor in anterior chamber liquid patients with diabetic retinopathy, cataract and neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 2013;2(1):41-51