

青盲一号方治疗中毒性视神经萎缩的疗效分析

李甜甜¹, 闫晓玲², 苏艳², 韦企平², 周剑²

引用: 李甜甜, 闫晓玲, 苏艳, 等. 青盲一号方治疗中毒性视神经萎缩的疗效分析. 国际眼科杂志 2020;20(1):132-135

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (No.81874491)

作者单位: ¹(100029) 中国北京市, 北京中医药大学; ²(100078) 中国北京市, 北京中医药大学东方医院眼科

作者简介: 李甜甜, 毕业于北京中医药大学, 在读博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗视神经病变。

通讯作者: 周剑, 毕业于北京中医药大学, 硕士, 主任医师, 教授, 眼科主任, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治眼底病、视神经病变及白内障. zhj9667@126.com

收稿日期: 2019-07-15 修回日期: 2019-12-05

摘要

目的: 评价青盲一号方治疗中毒性视神经萎缩的临床疗效。

方法: 分析 2013-01/2018-02 于北京中医药大学东方医院眼科采用青盲一号方治疗的肝郁血虚型中毒性视神经萎缩患者 7 例 13 眼, 随访 6~24mo, 观察治疗前后视力、视野、电生理及视网膜神经纤维层 (RNFL) 厚度等指标的变化, 综合评估青盲一号方的临床疗效。

结果: 本研究纳入患者中乙胺丁醇中毒者 5 例 10 眼, 酒精中毒者 1 例 1 眼, 狂犬疫苗中毒者 1 例 2 眼。治疗前 4 例 8 眼患者行 OCT 检查示鼻侧与颞侧 RNFL 厚度已发生明显薄变, 末次随访时各象限厚度仍呈下降趋势。至末次随访时, 视力提高 ≥ 0.1 者 4 眼 (31%), 提高 0.06~ <0.1 者 2 眼 (15%), 提高 0.04~ <0.06 者 1 眼 (8%), 提高 0.01~ <0.04 者 4 眼 (31%), 视力无提高者 2 眼 (15%); 青盲一号方治疗显效 3 眼 (27%), 有效 4 眼 (36%), 无效 4 眼 (36%), 总有效率为 64%。

结论: 青盲一号方能够延缓视神经萎缩的进展, 可在一定程度上改善视功能, 发挥视神经保护的作用。

关键词: 青盲一号方; 肝郁血虚证; 中毒性视神经萎缩; 视神经保护; 乙胺丁醇; 酒精

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.30

Clinical efficacy analysis of Qing Mang Yi Hao in the treatment of toxic optic atrophy

Tian-Tian Li¹, Xiao-Ling Yan², Yan Su², Qi-Ping Wei², Jian Zhou²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81874491)

¹Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

²Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Correspondence to: Jian Zhou. Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China. zhj9667@126.com

Received:2019-07-15 Accepted:2019-12-05

Abstract

• AIM: To evaluate effects of Qing Mang Yi Hao in the treatment of toxic optic atrophy.

• METHODS: A retrospective analysis of 7 patients (13 eyes) suffered from toxic optic atrophy in Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital Beijing University of Chinese Medicine, who were diagnosed as liver stagnation and blood deficiency and treated with Qing Mang Yi Hao formula. The formula treatments patients received were varying from 1 to 12 courses, and the clinical follow-up unequally lasted from 6-24mo. Then the formula clinical efficacy was comprehensively evaluated by comparing their visual acuity, visual field, visual evoked potential (VEP) and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness before and after treatment.

• RESULTS: Seven cases (13 eyes) consisted of 5 ethambutol-induced optic neuropathy cases (10 eyes), 1 alcohol toxic neuropathy case (1 eye) and 1 rabies vaccine toxic neuropathy case (2 eyes). OCT showed the RNFL thicknesses on nasal and temporal quadrants were significantly thin at their first visits and the tendency of decreasing was noticed on each quadrant of RNFL thickness at the last follow-up. However, the visual acuity of 7 cases (13 eyes) had varying improvements: ≥ 0.1 4 eyes (31%), 0.06- <0.1 2 eyes (15%), 0.04- <0.06 1 eyes (8%), 0.01- <0.04 4 eyes (31%), no improvements 2 eyes (15%). The total efficacy rate of Qing Mang Yi Hao formula was 64% (27% significant).

• CONCLUSION: Qing Mang Yi Hao could improve visual function, delay the progressive optic atrophy of TON, thus plays a significant role in optic neuroprotection.

• KEYWORDS: Qing Mang Yi Hao; liver stagnation and blood deficiency; toxic optic atrophy; optic neuroprotection; ethambutol-induced optic neuropathy; alcohol toxic neuropathy

Citation: Li TT, Yan XL, Su Y, et al. Clinical efficacy analysis of Qing Mang Yi Hao in the treatment of toxic optic atrophy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(1):132-135

0 引言

中毒性视神经病变 (toxic optic neuropathies, TONs) 是摄入任何直接对视神经有害的毒物或药物导致视神经损害所引发的视神经疾病。其病变多以双眼渐进性无痛性

视力下降、色觉障碍、中心暗点及视神经萎缩为特征。本研究结合近年我科住院病例进行回顾性研究,对中药复方青盲一号方治疗肝郁血虚型中毒性视神经萎缩的临床疗效加以分析,旨在为临床治疗视神经病变提供一定的参考。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2013-01/2018-02 于北京中医药大学东方医院眼科确诊的中毒性视神经病变患者 12 例 23 眼的临床资料,其中服用抗结核药乙胺丁醇中毒者 7 例 14 眼,酒精中毒者 2 例 3 眼,甲醇中毒者 1 例 2 眼,注射狂犬疫苗中毒者 1 例 2 眼,驱虫药吡喹酮片中毒者 1 例 2 眼。本研究纳入其中应用青盲一号方治疗的肝郁血虚型中毒性视神经萎缩患者 7 例 13 眼进行分析,其中男 5 例 9 眼,女 2 例 4 眼,年龄 16~59 岁。乙胺丁醇中毒者 5 例 10 眼(肺结核 3 例,淋巴结核 1 例,结核性胸膜炎 1 例),口服乙胺丁醇 2~10(平均 5.80±3.03)mo 后出现眼部症状,均以双眼渐进性视物模糊为主,病程 50~370d,就诊时均已停药;酒精中毒者 1 例 1 眼,饮酒后出现短暂昏迷,意识恢复后发现双眼无光感,经治疗右眼恢复至 0.8,左眼光感,病程 90d;注射狂犬疫苗中毒者 1 例 2 眼,注射狂犬疫苗 1mo 后视力下降,右眼光感,左眼 0.1,经激素冲击治疗后左眼视力可至 0.8,但停用激素后双眼视力下降至光感,病程 3a。屈光不正者 1 例 2 眼,其余患者无其他眼部疾病史和慢性病史。入院检查时视力≥0.1 者 3 眼,视力<0.1 者 10 眼;色觉正常者 11 眼,红绿色弱者 2 眼;眼底视盘色淡者 8 眼,苍白者 5 眼;边界清者 9 眼,欠清者 4 眼;杯盘比大致正常;眼底动静脉走行正常者 9 眼,动静脉管径变细呈白线状者 4 眼;视野中心暗点者 5 眼,周边视野缺损者 4 眼,全视野缺损者 3 眼。纳入标准:(1)符合《视神经疾病中西医结合诊治》中视神经萎缩诊断标准^[1],均已发展至视神经萎缩阶段,属于中医学中“青盲病”范畴;(2)符合《GB/T16751.2-1997 中医临床诊疗术语——证候部分》肝郁血虚证标准。排除标准:(1)入院时中毒原因不明或毒物未去除者;(2)生命体征不稳定者;(3)病历资料不完整者。本研究经过北京中医药大学东方医院伦理委员会审查通过,研究中所涉及患者病例资料信息收集分析均告知患者并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 在常规采用改善循环、营养神经药物治疗及护理的基础上,应用青盲一号方(党参 15g、当归 10g、炒白术 12g、柴胡 10g、茯苓 10g、枸杞子 10g、菊花 10g、石菖蒲 10g 等)治疗,每 14d 为一疗程。本研究纳入的 7 例患者中,治疗 1 个疗程者 2 例,治疗 2~6 个疗程者 4 例,治疗 12 个疗程者 1 例。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 视力检查 采用国际标准对数视力表检测视力,屈光不正者矫正后检测最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)。评定标准:与治疗前比较,治疗后视力无提高,计 0 分;提高 0.01~<0.04,计 1 分;提高 0.04~<0.06,计 2 分;提高 0.06~<0.1,计 3 分;提高≥0.1,计 4 分。

1.2.2.2 电生理检查 双眼分别进行测定,其中视力≥0.1 选取图形 VEP(P-VEP)模式,视力<0.1 选取闪光 VEP(F-VEP)模式,分析 P-VEP 中 1°的 P100 或 F-VEP 中 1Hz 时 P1 波波峰的潜伏期和振幅变化。评定标准:与

治疗前比较,治疗后 P100 或 P1 波潜伏期无改善或延长,计 0 分;潜伏期减少<5ms,计 1 分;减少 5~<10ms,计 2 分;减少 10~<15ms,计 3 分;减少≥15ms,计 4 分。

1.2.2.3 视野检查 采用 OCTOPUS 100 视野计进行检查,其中 BCVA≥0.1 的患眼采用 G2 程序,BCVA<0.1 的患眼采用 LVC 程序。评价标准:(1)G2 程序:可靠因子(RF)控制在 15%以内,记录平均敏感度(MS)、平均缺损(MD),计算缺损率 MD%=MD/(MS+MD)×100%,比较治疗前后缺损率差值 ΔMD%=- (治疗后 MD%-治疗前 MD%)。评定标准:ΔMD%无变化或负值,计 0 分;ΔMD%<10%,计 1 分;10%≤ΔMD%<15%,计 2 分;15%≤ΔMD%<20%,计 3 分;20%≤ΔMD%<30%,计 4 分;ΔMD%≥30%,计 4 分。(2)LVC 程序:比较治疗前后平均敏感度差值 ΔMS=- (治疗后 MS-治疗前 MS)。评定标准:ΔMS 无改善或负值,计 0 分;<5dB,计 1 分;5dB≤ΔMS<10dB,计 2 分;10dB≤ΔMS<15dB,计 3 分;≥15dB,计 4 分。

1.2.2.4 视网膜神经纤维层厚度检查 采用 Cirrus 3D OCT 扫描仪检测视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度,分析患眼上(S)、下(I)、鼻(N)、颞(T)区的 RNFL 厚度变化。

临床疗效评价标准:根据视力、电生理、视野三项指标评分之和,进行疗效评价:总分≤2 分为无效,总分 3~6 分为有效,总分>6 分为显效。总有效率=(有效眼数+显效眼数)/总眼数×100%。

统计学分析:采用 SPSS 17.0 软件进行数据统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后的比较采用配对样本 *t* 检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 本组患者治疗后随访 6~24mo,治疗前后 7 例 13 眼患者均行视力检查,与治疗前比较,末次随访时视力提高≥0.1 者 4 眼(31%),提高 0.06~<0.1 者 2 眼(15%),提高 0.04~<0.06 者 1 眼(8%),提高 0.01~<0.04 者 4 眼(31%),视力无提高者 2 眼(15%)。治疗前后 6 例 11 眼患者均行电生理和视野检查。电生理检查中采用 P-VEP 程序检查 4 眼, F-VEP 程序检查 7 眼,治疗前潜伏期延时者 11 眼(平均 135.98±19.96ms),振幅降低者 7 眼(平均 3.43±0.98mV);末次随访时,潜伏期较治疗前缩短者 8 眼(平均缩短 6.35±3.39ms),潜伏期无改变或延长者 3 眼。视野检查中采用 G2 程序检查 6 眼,其中 20%≤ΔMD%<30%者 2 眼,ΔMD%<10%者 1 眼,ΔMD%负值者 3 眼;采用 LVC 程序检查 5 眼,其中 5d≤ΔMS<10dB 者 2 眼,ΔMS 负值者 3 眼。根据临床疗效评价标准,对治疗前后均进行视力、电生理、视野检查的 6 例 11 眼患者进行疗效评定,结果显示,应用青盲一号方治疗后,显效 3 眼(27%),有效 4 眼(36%),无效 4 眼(36%),总有效率为 64%。

2.2 治疗前后 RNFL 厚度比较 本研究纳入的患者中 4 例 8 眼治疗前和末次随访时均行 OCT 检查,治疗前鼻侧与颞侧 RNFL 厚度已发生明显薄变,末次随访时各象限厚度仍呈下降趋势。其中,平均 RNFL、上、下象限 RNFL 厚度均较治疗前显著降低,差异有统计学意义(均 *P*<0.05,表 1)。治疗前后 RNFL 厚度变化典型 OCT 检查结果见图 1。

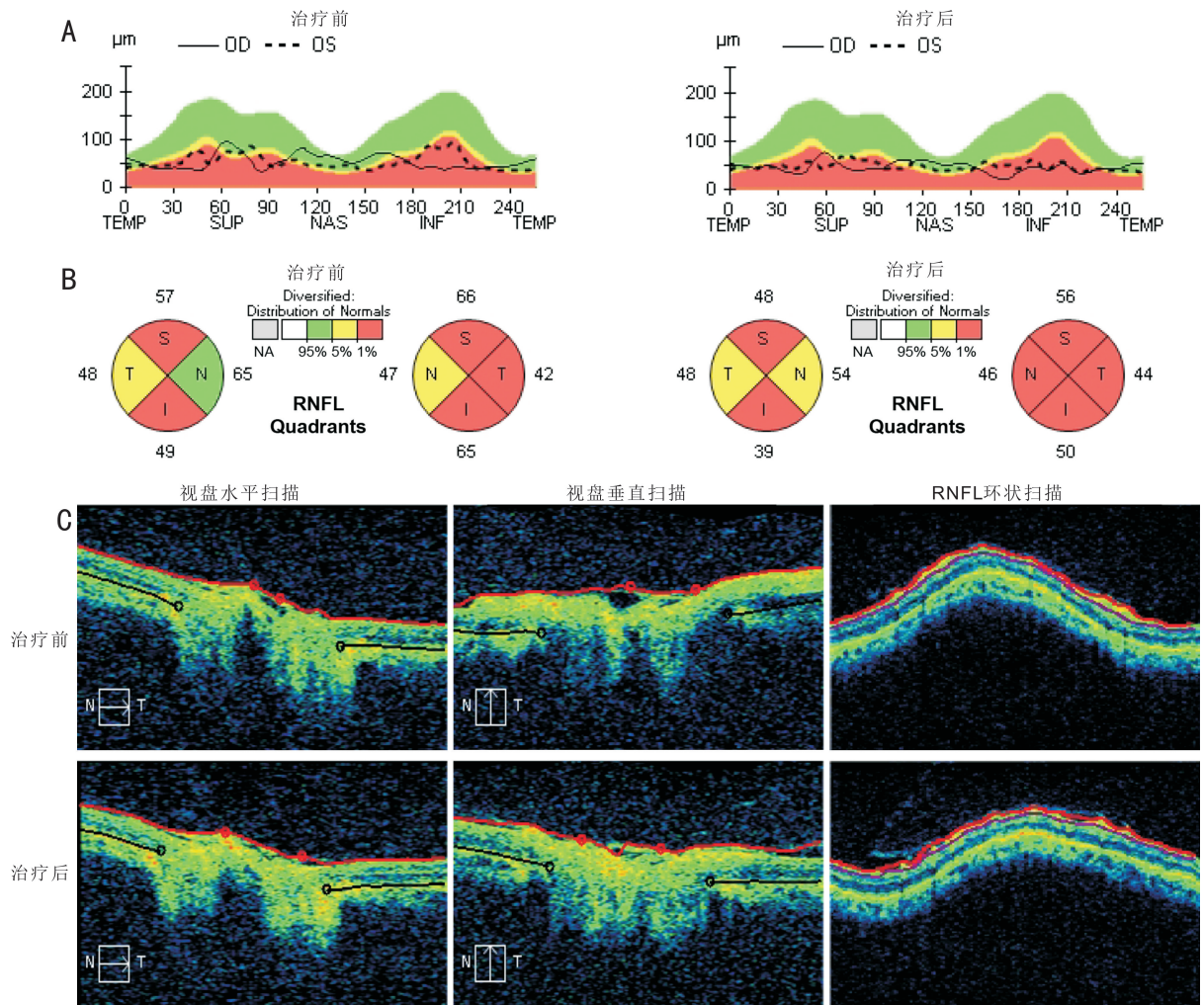


图1 治疗前后RNFL厚度变化典型OCT检查结果 患者,男性,18岁,服用乙胺丁醇6mo后双眼出现渐进性视力下降、视野缺损。初诊时BCVA:光感 OD/手动 OS;OCT提示平均RNFL厚度:55 μ m OD/55 μ m OS,各象限薄变以颞侧薄变为著。青盲一号方治疗4个疗程后,OCT提示平均RNFL厚度:47 μ m OD/49 μ m OS,RNFL各象限厚度均继续下降,以上、下象限薄变为著;双眼BCVA均改善:0.01 OD/0.1 OS。A:治疗前后RNFL厚度变化;B:治疗前后各象限RNFL厚度变化;C:治疗前后视盘形态变化。

表1 各象限RNFL厚度变化情况

象限	治疗前	末次随访	RNFL下降	<i>t</i>	<i>P</i>
平均RNFL	64.25 \pm 16.21	54.00 \pm 9.65	10.25 \pm 7.85	3.693	0.008
上方(S)	82.00 \pm 27.80	66.50 \pm 17.40	15.50 \pm 13.29	3.299	0.013
下方(I)	73.00 \pm 31.81	55.25 \pm 19.32	17.75 \pm 15.78	3.183	0.015
鼻侧(N)	51.13 \pm 6.13	49.63 \pm 5.53	1.50 \pm 5.32	0.798	0.451
颞侧(T)	50.75 \pm 8.52	44.75 \pm 3.41	6.00 \pm 7.37	2.303	0.055

3 讨论

目前,已知的引起中毒性视神经病变最常见的毒物有乙胺丁醇、甲醇及烟酒等。乙胺丁醇中毒性视神经病变(ethambutol-induced optic neuropathy, EON)通常双眼同时受累,可分为轴型和轴旁型视神经损害两种^[2]。轴型表现为中心视力下降,伴色觉异常^[3-4]、中心暗点;轴旁型表现为视力和色觉尚可,周边视野缩小或象限缺损。其发生机制目前认为主要是乙胺丁醇及其代谢产物与眼组织中以锌、铜为主的二价金属离子螯合过多,致使参与视网膜组织细胞酶代谢的金属离子耗竭,影响视神经轴浆运输及细胞内线粒体氧化还原反应,从而诱发EON^[5]。EON发生后,及时停药后,视力、视野可有一定程度恢复,但临床可见少数EON患者病情持续进展,出现视神经萎缩,甚至失明。

甲醇(methanol)气味和性状与乙醇相似,日常生活中可因误饮或长期甲醇接触导致急性慢性中毒。张铭连等^[6]曾报道26例因水源污染导致慢性甲醇中毒性视神经病变案例。甲醇主要损害中枢神经系统、视网膜及视神经并可引起代谢性酸中毒。其代谢产物甲酸可阻止视网膜组织细胞线粒体内细胞色素氧化酶活化,抑制三磷酸腺苷(ATP)合成,导致线粒体功能障碍,使视网膜神经节细胞发生退行性变^[7]。甲酸代谢缓慢,可在6~24h内导致严重的代谢性酸中毒,甚至死亡。眼部表现可见视力下降,瞳孔散大,对光反射消失,甚至失明;眼底视盘充血、水肿,后期可见视神经萎缩^[8]。烟-酒中毒性视神经病变(tobacco-alcohol toxic neuropathy, TATN)主要是由于患者具有长期吸烟、饮酒史,导致视神经病变,双眼视力下降,

既往也被称作“烟酒中毒性弱视”。慢性烟草中毒性视神经病变病理变化主要为视神经脱髓鞘改变,以乳斑束受损最明显,视力下降多为双眼渐进性发病,伴有色觉异常及中心视野缺损^[9]。烟草中氰化物、尼古丁等有害物质及维生素 B12 水平等与之密切相关。酒精中毒可分为急性和慢性两种。急性酒精中毒后,由于中枢神经兴奋或抑制,可致视力模糊,甚至导致严重的视力障碍或黑朦,多数可恢复正常。但当视神经出现器质性损伤,视功能损伤常不可逆。慢性酒精中毒可造成视神经营养代谢障碍,出现神经纤维轴索变性、结构紊乱和髓鞘变性破坏,导致视神经纤维传导异常^[10]。此外,常见的毒物还有抗肿瘤药物(5-氟尿嘧啶、长春新碱等)、免疫抑制剂(α -干扰素等)、磷酸二酯酶 V 抑制剂(西地那非等)、循环系统药物(胺碘酮)、抗寄生虫药物、有机磷、重金属等^[11]。

中毒性视神经病变由于毒物损伤视神经的靶点和作用机制各不相同,其临床表现和病情进展也不尽相同。如若失治误治,病情发展至视神经萎缩阶段,则可造成视神经不可逆性损害,故对于已有明显视神经萎缩的中毒性视神经病变患者仍应积极救治。临床上在常规治疗的同时,可积极采用中医中药治疗,及时挽救视力,避免视神经损害的进一步加深。本研究纳入的 7 例患者虽致病毒物不同,但就诊时视神经损伤已久,精血亏耗,气机不畅,目系脉络不得通,已出现不同程度的视神经萎缩,属中医的“青盲病”范畴。根据目前文献报道,“青盲病”临证多以瘀虚阻络,目络失养为主,治疗以益气活血为法。许琦彬等^[12]采用补气活血法配合弥可保治疗 EON,方药以四君子汤合六味地黄汤加减,随访 3mo,治疗组患者 25 例总有效率为 96.00%,对照组患者 23 例总有效率为 73.91%,证明补气活血方剂联合弥可保治疗 EON 的效果优于常规西药,但该研究纳入患者的视力为 0.3~0.4,表明其视神经损伤程度不严重,故治疗后效果较为显著。张欣欣等^[13]报道 1 例患者服用乙胺丁醇 5mo 出现视力严重损害,初诊 BCVA 右眼指数/30cm,左眼 0.04。根据辨证以益气温阳,活血通络为治则,采用补阳还五汤加减,治疗 1wk 后 BCVA 右眼 0.1,左眼 0.1+1。张铭连等^[14]曾根据 13 例 26 眼慢性甲醇中毒性视神经病变患者发病的不同时期进行辨证论治,采用益气养阴等不同中药口服治疗,其中 8 例 16 眼患者治疗后中心视力能够增加 2 行以上(国际标准视力表),但所有患者视野均无明显改善。

本研究中 7 例 13 眼患者初诊时 10 眼视力均在 0.1 以下,视功能损伤较重,根据患者的症状体征,辨证属于肝郁血虚,故采用青盲一号方治疗。青盲一号方是由燕京韦氏眼科第四代传人韦企平教授综合两代前辈韦文贵、韦玉英治疗“青盲病”常用的“逍遥散验方”“柴胡参术汤”“重明益损汤”等验方之长,结合临床数十载实践经验总结而成,已获得国家处方专利(专利号:201410225390.2)。青盲一号方由党参、当归、柴胡、炒白术、茯苓、枸杞子、菊花、石菖蒲等药物组成,主要治疗原发病已去除或原因不明,病程迁延致精血不足、情志不畅、脉络不通的肝郁血虚之视神经萎缩。全方以补气活血之党参、当归为君药,使气

血充沛,目系得养;以疏肝健脾之柴胡、白术为臣药,使气机畅达,脉络得通;辅以枸杞、菊花、菖蒲等中药以益精、开窍、明目,同时引药上达目窍。诸药合用,则肝舒脾健,精血得以上滋目窍,使神光复明。该方已在临床应用十余年,取得了良好的临床疗效。孙艳红^[15]曾采用前瞻性随机、双盲、对照研究对青盲一号方治疗视神经病变肝郁血虚证的临床疗效进行观察,通过对试验组(30 例)和对照组(30 例)患者视力、视野、电生理的检查,治疗后试验组和对照组有效率分别为 85% 和 40%,两组患者疗效评价比较有统计学意义($P < 0.05$)。

本研究发现,应用青盲一号方治疗后,中毒性视神经萎缩患者的视力、视野均有所改善,VEP 波峰潜伏期时间缩短。此外,OCT 提示患者就诊时 RNFL 厚度已发生薄变,以鼻侧及颞侧受累最为严重,且通过随访观察发现 RNFL 萎缩薄变仍在进展。由此可见,青盲一号方可改善患者的视功能,虽不能完全阻止或逆转病情进展,但具有一定程度的延缓作用和视神经保护的作用。

参考文献

- 1 韦企平,魏世辉.视神经疾病中西医结合诊治.北京:人民卫生出版社 2007:131,174
- 2 吕亚男,宫媛媛.乙胺丁醇相关视神经病变.国际眼科杂志 2019;19(2):240-243
- 3 左海红.乙胺丁醇中毒性视神经病变的研究现状.继续医学教育 2017;31(3):97-100
- 4 Chamberlain PD, Sadaka A, Berry S, et al. Ethambutol optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28(6): 545-551
- 5 Wang MY, Sadun AA. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J Neuroophthalmol* 2013; 33(2): 172-178
- 6 张铭连,宁俊恩,李瑞峰,等.慢性甲醇中毒性视神经病变 26 例临床分析.中华眼底病杂志 1998;4:44-45
- 7 Grzybowski A, Zülzdorff M, Wilhelm H, et al. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(5): 402-410
- 8 周润海,高明宏,刘福英,等.急性甲醇中毒致视力损害临床研究.临床军医杂志 2017;45(7):685-687
- 9 Nowomiejska K, Kiszka A, Maciejewski R, et al. Central scotoma in tobacco-alcohol toxic optic neuropathy measured with semi-automated kinetic perimetry. *Cutan Ocul Toxicol* 2018; 37(4): 319-323
- 10 Grzybowski A, Zülzdorff M, Wilhelm H, et al. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(5): 402-410
- 11 Wasinska-Borowiec W, Aghdam KA, Saari JM, et al. An Updated Review on the Most Common Agents Causing Toxic Optic Neuropathies. *Curr Pharm Des* 2017; 23(4): 586-595
- 12 许琦彬,吴双庆,钟良玉,等.补气活血方剂联合弥可保治疗乙胺丁醇中毒性视神经病变的临床研究.中国现代应用药学 2017; 34(10): 1455-1458
- 13 张欣欣,庞龙.乙胺丁醇中毒性视神经病变中医综合治疗 1 例.中国中医眼科杂志 2018; 28(5): 337-339
- 14 张铭连,庞万敏,邸平会,等.中西医结合治疗慢性甲醇中毒性视神经病变疗效观察.中国中医眼科杂志 1998; 4: 26-28
- 15 孙艳红.青盲一号方治疗视神经萎缩的临床疗效评价.北京中医药大学 2013