

曲伏前列腺素联合甲磺酸倍他司汀协同治疗早期原发性开角型青光眼

滕锐博, 杨旭, 程建菲

引用: 滕锐博, 杨旭, 程建菲. 曲伏前列腺素联合甲磺酸倍他司汀协同治疗早期原发性开角型青光眼. 国际眼科杂志, 2025, 25(8): 1234-1239.

作者单位: (163000) 中国黑龙江省大庆市, 大庆龙南医院东湖院区眼科

作者简介: 滕锐博, 本科, 副主任医师, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 滕锐博. trbzzw@163.com

收稿日期: 2024-11-10 修回日期: 2025-06-16

摘要

目的: 探讨曲伏前列腺素联合甲磺酸倍他司汀协同治疗早期原发性开角型青光眼的疗效。

方法: 本研究为前瞻性、随机、对照、开放标签的单中心临床试验, 纳入 2020 年 1 月至 2023 年 1 月大庆龙南医院东湖院区眼科中心就诊的早期原发性开角型青光眼患者 82 例 82 眼 (符合纳入标准的患病眼入组, 若双眼均符合则选择右眼入组), 按 1:1 的比例根据随机数字表法随机分为单药治疗组 41 眼仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗和联合治疗组 41 眼使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗。随访 12 mo, 比较两组患者的治疗前后眼压 (IOP)、视网膜神经纤维层厚度 (RNFL)、眼部血流动力学 [收缩期峰值流速 (PSV)、舒张末期流速 (EDV)、阻力指数 (RI)、搏动指数 (PI)]、肝肾功能以及生活质量和临床症状评分。

结果: 共 4 例患者因各种原因未能完成全部随访, 其中单药治疗组 2 例, 联合治疗组 2 例, 失访率为 5%。联合治疗组治疗后各时间点眼压值明显低于单药治疗组 (均 $P<0.05$), RNFL 减少速度低于单药治疗组 (均 $P<0.05$)。血流动力学参数显示, 联合治疗组患者 PSV 和 EDV 治疗 12 mo 时高于单药治疗组, 而 RI 和 PI 低于单药治疗组 (均 $P<0.05$)。联合治疗组患者生活质量评分和 VAS 评分均优于单药治疗组 (均 $P<0.05$)。治疗 6、12 mo, 两组患者的肝功能指标 (ALT、AST、TBIL) 和肾功能指标 (Scr、BUN、UA) 均处于正常参考值范围内, 均未发现严重肝肾功能损害或其他系统性不良反应。联合治疗组头痛的发生率低于单药治疗组 ($P=0.042$), 其余不良反应发生率比较均无差异 (均 $P>0.05$)。

结论: 曲伏前列腺素与甲磺酸倍他司汀联合治疗早期原发性开角型青光眼患者的协同作用显著, 具有更好的眼压控制、视神经保护和氧化应激抑制效果, 可为青光眼的综合治疗提供新的临床参考。

关键词: 早期原发性开角型青光眼; 曲伏前列腺素; 甲磺酸倍他司汀; 协同治疗效果

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.8.04

Synergistic treatment of early primary open angle glaucoma with the combination of Travoprost and Betahistine mesylate

Teng Ruibo, Yang Xu, Cheng Jianfei

Department of Ophthalmology, Donghu Campus of Daqing Longnan Hospital, Daqing 163000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Teng Ruibo. Department of Ophthalmology, Donghu Campus of Daqing Longnan Hospital, Daqing 163000, Heilongjiang Province, China. trbzzw@163.com

Received: 2024-11-10 Accepted: 2025-06-16

Abstract

• **AIM:** To investigate the synergistic efficacy of travoprost and betahistine mesylate in early open angle glaucoma.

• **METHODS:** This study is a prospective, randomized, controlled, open label single center clinical trial that enrolled 82 patients (82 eyes) with early primary open-angle glaucoma from January 2020 to January 2023 (eligible eyes were included, and the right eye was selected if both eyes met the inclusion criteria). The patients were randomly divided into a monotherapy group (41 eyes) treated with only travoprost eye drops and a combination therapy group (41 eyes) treated with travoprost eye drops and oral betahistine mesylate according to a 1:1 ratio using a random number table method. Followed-up for 12 mo, the intraocular pressure (IOP), retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, ocular hemodynamics [peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), resistance index (RI), pulsatility index (PI)], liver and kidney function, quality of life, and clinical symptom scores before and after treatment were compared between the two groups of patients.

• **RESULTS:** Totally 4 patients were unable to complete all follow-up visits due to various factors, including 2 cases in the monotherapy group and 2 cases in the combination therapy group, with a lost rate of follow-up of 5%. The IOP in the combination therapy group was significantly lower than that in the monotherapy group at all time points (all $P<0.05$). Additionally, the rate of reduction in RNFL thickness was significantly slower in the combination therapy group compared to the monotherapy group (all $P<0.05$). Hemodynamic parameters revealed that PSV and EDV were significantly higher in the combination therapy group at 12 mo, while RI and PI were

significantly lower than those in the monotherapy group (all $P<0.05$). The quality of life scores and visual analog scale (VAS) scores were also significantly better in the combination therapy group compared to the monotherapy group (all $P<0.05$). There were no statistically significant differences in liver functions, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), and kidney functions, including serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), and uric acid (UA) between the two groups at 6 and 12 mo after treatment, with no serious damage to liver and kidney or other systemic adverse reactions observed in either groups. Furthermore, the incidence of headache in the combination group was lower than that of the monotherapy group ($P=0.042$), and there were no statistical significance in the incidence of other adverse reactions (all $P>0.05$).

- **CONCLUSION:** The combination therapy of travoprost and betahistine mesylate exhibits significant synergistic effects in patients with early primary open angle glaucoma, offering better IOP control, neuroprotection of the optic nerve, and oxidative stress inhibition. This combination may provide a new clinical reference for comprehensive glaucoma treatment.
- **KEYWORDS:** early primary open angle glaucoma; Travoprost; Betahistine mesylate; synergistic therapeutic effect

Citation: Teng RB, Yang X, Cheng JF. Synergistic treatment of early primary open angle glaucoma with the combination of Travoprost and Betahistine mesylate. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(8):1234–1239.

0 引言

开角型青光眼是全球范围内致盲的主要原因之一,尤其是在老年人群中具有高发病率和进展迅速的特点。青光眼的特征在于眼内压升高、视神经纤维逐渐丧失和视野的不可逆损伤^[1]。尽管已有多种药物用于控制眼压以延缓视神经损伤,但患者对单一药物的反应和治疗效果存在显著差异。近年来,研究逐渐发现,眼部血流动力学、炎症反应和氧化应激在青光眼进展中的作用同样关键,然而,这些因素在药物治疗中的作用机制尚不完全明确^[2]。

目前,曲伏前列腺素已被广泛应用于降低眼压,但单一药物在部分患者中的疗效有限,且不能全面控制青光眼的多重病理因素^[3]。甲磺酸倍他司汀作为一种具有改善微循环和抗炎作用的药物,或可为青光眼的多途径治疗提供新的可能性^[4]。然而关于两者联合应用对青光眼多重病理机制及其协同作用的研究仍然缺乏,特别是在对视神经保护、炎症和氧化应激控制的具体疗效方面,仍存在研究空白。

本研究旨在评估曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀联合治疗在早期原发性开角型青光眼中的协同作用,具体涉及眼压控制、视神经保护、血流动力学改善及炎症和氧化应激的调控。通过系统评估这些方面的变化,

试图阐明联合治疗的潜在机制及其在临床中的应用价值,从而为早期原发性开角型青光眼的综合治疗策略提供新的思路 and 科学依据。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为前瞻性、随机、对照、开放标签的单中心临床试验。纳入 2020 年 1 月至 2023 年 1 月大庆龙南医院东湖院区眼科中心就诊的早期原发性开角型青光眼患者 82 例 82 眼(符合纳入标准的患病眼入组,若双眼均符合则选择右眼入组)。按 1:1 的比例根据随机数字表法随机分为单药治疗组 41 眼仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗和联合治疗组 41 眼使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗。纳入标准:(1)年龄 40–50 岁,性别不限;(2)依据青光眼的国际诊断标准临床确诊为原发性开角型青光眼,临床分期为早期原发性开角型青光眼;(3)基线眼压(IOP)21–25 mmHg;(4)通过光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)变薄,确诊视神经轻度损伤;(5)使用 Humphrey 视野仪检测视野显示视野轻度缺损,符合早期原发性开角型青光眼的特征;(6)无其他眼部或全身疾病影响试验结果,能够配合定期随访,并完成 12 mo 随访。排除标准:(1)闭角型青光眼或继发性青光眼;(2)既往接受过任何形式的眼部手术或激光治疗;(3)合并严重的全身性疾病,如糖尿病视网膜病变、黄斑病变或视网膜血管阻塞;(4)过敏史或对曲伏前列腺素或甲磺酸倍他司汀有不耐受情况;(5)孕妇或哺乳期妇女,或近期计划怀孕者;(6)患有未控制的心血管疾病或高血压。本研究符合《赫尔辛基宣言》的伦理标准,并已获得大庆龙南医院东湖院区医院伦理委员会的批准(No. 20190820)。所有参与者在入组前均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 单药治疗组:患者每天晚上 22:00 使用曲伏前列腺素眼药水(浓度 0.005%,单次滴 1 滴)至双眼下结膜囊^[5],连续使用 12 mo。联合治疗组:在单药治疗组基础上同时每天饭后 30 min 口服甲磺酸倍他司汀 2 次(早晨和晚上各 1 次,每次 12 mg),持续 12 mo。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 眼压 使用 Goldmann 压平眼压计测量眼压,步骤如下:(1)每次测量前,使用 0.5%丙美卡因滴眼液表面麻醉,等待 2 min;(2)由同一名经验丰富的操作员使用已校准的 Goldmann 压平眼压计对每只眼睛进行 3 次测量,每次测量间隔 5 min,取 3 次测量的平均值作为最终结果;(3)测量时间统一安排在上 9:00–11:00,以减少昼夜波动对结果的影响;(4)记录两组患者治疗前,治疗 6、12 mo 眼压结果。

1.2.2.2 RNFL 测量 使用 OCT 测量 RNFL:(1)患者在检查前需固定坐姿,调整设备使视神经盘居中对焦;(2)分别对患者的视盘周围纤维层和黄斑区纤维层厚度进行扫描;(3)每个检查点均重复 3 次测量,取 3 次结果的平均值作为最终数值;(4)检测时间点为治疗前,治疗 6、12 mo;(5)使用设备自带的软件自动生成 RNFL 厚度图,并与正常参考值进行对比,记录厚度变化^[7]。

1.2.2.3 视野检查 使用 Humphrey 视野仪对患者进行视野测试,评估视功能变化,步骤如下:(1)使用 SITA 标准程序(24-2 模式),患者需在暗室内进行视野测试,确保眼部的自然适应;(2)所有患者接受视野训练后再进行正式测试,确保对设备操作熟悉^[8];(3)检测时间为治疗前,治疗 6、12 mo;(4)测试结束后由专门的软件生成视野图,记录模式标准偏差(PSD 值),评估视功能的变化。

1.2.2.4 眼部血流动力学检测 使用彩色多普勒超声设备测量眼动脉血流,评估治疗对眼部微循环的改善效果,步骤如下:(1)患者处于仰卧位,使用超声探头对眼动脉进行检测;(2)测量收缩期峰值速度(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期流速(end diastolic velocity, EDV),同时记录阻力指数(resistance index, RI)和搏动指数(pulsatility index, PI);(3)每只眼睛均进行 3 次独立测量,取平均值作为最终数据^[9];(4)检测时间为治疗前,治疗 6、12 mo。

1.2.2.5 临床症状与生活质量评估 使用 NEI VFQ-25 问卷对患者的生活质量进行评估。问卷包含 25 个问题,评估内容包括视力受限程度、日常活动难度、社交功能等方面。每例患者单独接受调查,确保数据的准确性和完整性。分数越高,生活质量越好;临床症状包括眼部不适、头晕、视力波动等,患者通过视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)自评症状的严重程度,评分范围为 0-10 分,得分越高表示症状越严重;临床症状评分和生活质量问卷的时间为治疗前,治疗 3、6、12 mo^[12]。

1.2.2.6 安全性评估 分别于治疗前,治疗 6、12 mo 采集患者空腹静脉血,检测肝功能指标谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL);肾功能指标血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿酸(uric acid, UA)。记录所有患者的不良反应,包括眼部不适(如结膜充血、眼痛)和全身不良反应(如头痛、胃肠道不适),由主治医生在每次随访中详细记录不良事件的发生频率和严重程度。

统计学分析:使用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。

符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;治疗前后比较采用配对 *t* 检验;重复测量数据采用重复测量方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,采用卡方检验;使用 Kaplan-Meier 生存分析评估两组患者视神经保护效果的差异;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般资料比较 随访 12 mo,4 例患者因各种原因未能完成随访,失访率为 5%,其中单药治疗组 2 例,联合治疗组 2 例。两组患者治疗前一般资料比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后眼压比较 两组患者治疗前后眼压比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=35.628, P_{\text{组间}}<0.001$; $F_{\text{时间}}=12.534, P_{\text{时间}}<0.001$; $F_{\text{交互}}=8.745, P_{\text{交互}}<0.001$),进一步两两比较见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 RNFL 比较 两组患者治疗前后 RNFL 比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=6.712, P_{\text{组间}}<0.001$; $F_{\text{时间}}=28.441, P_{\text{时间}}<0.001$; $F_{\text{交互}}=10.318, P_{\text{交互}}<0.001$),进一步两两比较见表 3。

2.4 两组患者治疗前后眼部血流动力学比较

2.4.1 两组患者治疗前后 PSD 比较 两组患者治疗前后 PSD 比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=18.166, P_{\text{组间}}<0.001$; $F_{\text{时间}}=12.045, P_{\text{时间}}<0.001$; $F_{\text{交互}}=7.940, P_{\text{交互}}<0.001$),进一步两两比较见表 4。

2.4.2 两组患者治疗前后 PSV 比较 两组患者治疗前后 PSV 比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=20.153, P_{\text{组间}}<0.001$; $F_{\text{时间}}=11.476, P_{\text{时间}}<0.001$; $F_{\text{交互}}=9.665, P_{\text{交互}}<0.001$),进一步两两比较见表 5。

2.4.3 两组患者治疗前后 EDV 比较 两组患者治疗前后 EDV 比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=23.416, P_{\text{组间}}<0.001$; $F_{\text{时间}}=13.587, P_{\text{时间}}<0.001$; $F_{\text{交互}}=11.203, P_{\text{交互}}<0.001$),进一步两两比较见表 6。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

分组	例数 (眼数)	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	眼压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	RNFL ($\bar{x}\pm s$, μm)	PSD ($\bar{x}\pm s$,dB)	PSV ($\bar{x}\pm s$,cm/s)	EDV ($\bar{x}\pm s$,cm/s)	RI ($\bar{x}\pm s$)	PI ($\bar{x}\pm s$)
单药治疗组	39(39)	21/18	63.25±6.42	22.34±3.21	85.76±9.31	4.58±2.17	15.34±3.12	5.32±1.14	0.72±0.08	1.25±0.21
联合治疗组	39(39)	22/17	64.01±7.13	22.05±3.34	84.88±8.97	4.75±2.45	15.01±3.28	5.48±1.21	0.73±0.09	1.24±0.23
<i>t</i> / <i>X</i> ²		1.395	0.478	0.634	0.422	0.350	0.419	0.573	0.497	0.265
<i>P</i>		0.813	0.623	0.754	0.682	0.791	0.689	0.543	0.611	0.874

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗。

表 2 两组患者治疗前后眼压比较($\bar{x}\pm s$,mmHg)

分组	眼数	治疗前	治疗 6 mo	治疗 12 mo
单药治疗组	39	22.34±3.21	20.03±2.31 ^a	18.83±2.05 ^{a,c}
联合治疗组	39	22.05±3.34	18.54±2.12 ^a	17.07±1.82 ^{a,c}
<i>t</i>		0.634	2.803	3.651
<i>P</i>		0.754	0.012	0.008

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗;^a*P*<0.05 vs 治疗前;^c*P*<0.05 vs 治疗 6 mo。

表 3 两组患者治疗前后 RNFL 比较($\bar{x}\pm s$, μm)

分组	眼数	治疗前	治疗 6 mo	治疗 12 mo
单药治疗组	39	85.76±9.31	79.15±7.44 ^a	73.07±6.42 ^{a,c}
联合治疗组	39	84.88±8.97	82.21±7.49 ^a	77.13±6.47 ^{a,c}
<i>t</i>		0.422	2.341	2.951
<i>P</i>		0.682	0.041	0.029

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗;^a*P*<0.05 vs 治疗前;^c*P*<0.05 vs 治疗 6 mo。

2.4.4 两组患者治疗前后 RI 比较 两组患者治疗前后 RI 比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=11.308, P_{\text{组间}}<0.001; F_{\text{时间}}=8.675, P_{\text{时间}}<0.001; F_{\text{交互}}=27.190, P_{\text{交互}}<0.001$), 进一步两两比较见表 7。

2.4.5 两组患者治疗前后 PI 比较 两组患者治疗前后 PI 比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=9.384, P_{\text{组间}}<0.001; F_{\text{时间}}=14.250, P_{\text{时间}}<0.001; F_{\text{交互}}=10.202, P_{\text{交互}}<0.001$), 进一步两两比较见表 8。

表 4 两组患者治疗前后 PSD 比较 ($\bar{x}\pm s, \text{mm}$)				
分组	眼数	治疗前	治疗 6 mo	治疗 12 mo
单药治疗组	39	4.58±2.17	3.56±0.91 ^a	4.08±1.06 ^{a,c}
联合治疗组	39	4.75±2.45	3.27±0.85 ^a	3.55±0.94 ^{a,c}
<i>t</i>		0.350	2.419	5.813
<i>P</i>		0.791	0.016	0.002

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗;^a $P<0.05$ vs 治疗前;^c $P<0.05$ vs 治疗 6 mo。

表 5 两组患者治疗前后 PSV 比较 ($\bar{x}\pm s, \text{cm/s}$)				
分组	眼数	治疗前	治疗 6 mo	治疗 12 mo
单药治疗组	39	15.34±3.12	18.31±3.04 ^a	22.67±3.54 ^{a,c}
联合治疗组	39	15.01±3.28	21.05±3.50 ^a	28.74±3.59 ^{a,c}
<i>t</i>		0.419	2.675	2.712
<i>P</i>		0.689	0.009	0.008

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗;^a $P<0.05$ vs 治疗前;^c $P<0.05$ vs 治疗 6 mo。

表 6 两组患者治疗前后 EDV 比较 ($\bar{x}\pm s, \text{cm/s}$)				
分组	眼数	治疗前	治疗 6 mo	治疗 12 mo
单药治疗组	39	5.32±1.14	7.52±1.51 ^a	10.83±1.69 ^{a,c}
联合治疗组	39	5.48±1.21	9.68±1.64 ^a	12.59±2.13 ^{a,c}
<i>t</i>		0.573	3.025	4.870
<i>P</i>		0.543	0.003	0.002

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗;^a $P<0.05$ vs 治疗前;^c $P<0.05$ vs 治疗 6 mo。

表 9 两组患者治疗前后 VAS 评分比较 ($\bar{x}\pm s, \text{分}$)					
分组	眼数	治疗前	治疗 3 mo	治疗 6 mo	治疗 12 mo
单药治疗组	39	6.82±1.24	5.23±1.02 ^a	4.11±0.93 ^{a,c}	3.22±0.81 ^{a,c,e}
联合治疗组	39	6.71±1.13	4.05±0.82 ^a	2.84±0.72 ^{a,c}	1.93±0.64 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.382	4.523	6.104	7.381
<i>P</i>		0.704	0.002	0.001	<0.001

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗;^a $P<0.05$ vs 治疗前;^c $P<0.05$ vs 治疗 3 mo;^e $P<0.05$ vs 治疗 6 mo。

表 10 两组患者治疗前后生活质量评分比较 ($\bar{x}\pm s, \text{分}$)					
分组	眼数	治疗前	治疗 3 mo	治疗 6 mo	治疗 12 mo
单药治疗组	39	52.34±8.56	60.12±7.89 ^a	65.67±7.23 ^{a,c}	70.45±6.89 ^{a,c,e}
联合治疗组	39	53.21±8.45	65.78±7.12 ^a	72.34±6.56 ^{a,c}	78.90±6.12 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.413	3.024	5.942	10.639
<i>P</i>		0.677	0.004	0.001	<0.001

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗;^a $P<0.05$ vs 治疗前;^c $P<0.05$ vs 治疗 3 mo;^e $P<0.05$ vs 治疗 6 mo。

2.5 两组患者治疗前后 VAS 评分比较 两组患者治疗前后 VAS 评分比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=10.618, P_{\text{组间}}<0.001; F_{\text{时间}}=12.107, P_{\text{时间}}<0.001; F_{\text{交互}}=11.095, P_{\text{交互}}<0.001$), 进一步两两比较见表 9。

2.6 两组患者治疗前后生活质量评分比较 两组患者治疗前后生活质量比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=11.675, P_{\text{组间}}<0.001; F_{\text{时间}}=15.380, P_{\text{时间}}<0.001; F_{\text{交互}}=21.938, P_{\text{交互}}<0.001$), 进一步两两比较见表 10。

2.7 两组患者治疗前后安全性比较 治疗 6、12 mo, 两组患者的肝功能指标(ALT、AST、TBIL)和肾功能指标(Scr、BUN、UA)均处于正常参考值范围内, 两组患者均未发现严重肝肾功能损害或其他系统性不良反应。联合治疗组头痛的发生率低于单药治疗组, 差异有统计学意义($P=0.042$), 其余不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 11。

表 7 两组患者治疗前后 RI 比较 $\bar{x}\pm s$				
分组	眼数	治疗前	治疗 6 mo	治疗 12 mo
单药治疗组	39	0.72±0.08	0.63±0.04 ^a	0.62±0.04 ^{a,c}
联合治疗组	39	0.73±0.09	0.61±0.04 ^a	0.58±0.04 ^{a,c}
<i>t</i>		0.497	2.631	2.986
<i>P</i>		0.611	0.010	0.009

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗;^a $P<0.05$ vs 治疗前;^c $P<0.05$ vs 治疗 6 mo。

表 8 两组患者治疗前后 PI 比较 $\bar{x}\pm s$				
分组	眼数	治疗前	治疗 6 mo	治疗 12 mo
单药治疗组	39	1.25±0.21	1.03±0.09 ^a	1.02±0.09 ^{a,c}
联合治疗组	39	1.24±0.23	1.00±0.08 ^a	0.95±0.08 ^{a,c}
<i>t</i>		0.265	3.662	5.145
<i>P</i>		0.874	0.003	0.001

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗;^a $P<0.05$ vs 治疗前;^c $P<0.05$ vs 治疗 6 mo。

表 11 两组患者治疗后不良反应发生率比较 例(%)					
分组	例数	结膜充血	眼痛	头痛	胃肠道症状
单药治疗组	39	15(38)	9(23)	6(15)	5(13)
联合治疗组	39	12(31)	7(18)	2(5)	3(8)
<i>P</i>		0.475	0.527	0.042	0.073

注:单药治疗组仅使用曲伏前列腺素滴眼液治疗;联合治疗组使用曲伏前列腺素滴眼液与口服甲磺酸倍他司汀治疗。

3 讨论

曲伏前列腺素与甲磺酸倍他司汀联合治疗在本研究中表现出了显著的眼压控制优势,尤其是在多次眼压测量的各个时间点中,联合治疗组的眼压值明显低于单药治疗组。这种效果不仅反映在短期的眼压快速下降,也体现在随访 12 mo 的治疗过程中。联合治疗组眼压的稳定性和长期控制效果优于单药治疗组,这提示联合治疗在减少眼压波动方面发挥了重要作用。对于早期原发性开角型青光眼患者而言,眼压的持续波动被认为是病情加重和视神经损伤的主要危险因素之一。联合治疗不仅在降低眼压水平上表现出显著效果,还表现出对眼压波动的有效控制,这一优势对青光眼的病程延缓和患者的视功能保护具有重要临床意义^[13]。这种眼压波动的减少,可能直接与甲磺酸倍他司汀的作用机制相关。倍他司汀通过改善内耳微循环,可能在眼部微循环中也发挥了类似作用,增加了房水排出效率,进而减少眼压波动。这种机制的推测进一步解释了为何联合治疗在控制眼压波动的同时,对整体眼压水平的控制更加有效^[14]。从结果来看,甲磺酸倍他司汀的加入显著增强了曲伏前列腺素的降压效果,这表明两种药物在靶向眼部压力控制时存在协同作用。甲磺酸倍他司汀不仅在于直接影响房水生成和排出,还可能通过改善眼部血供、降低组织局部阻力来提高曲伏前列腺素的疗效。在本研究中联合治疗组患者的眼压控制效果显著,并且在多次时间点测量中持续保持低于单药治疗组,这一结果与一些研究中联合用药能更有效控制眼压的结论相符^[15],但本研究进一步明确了甲磺酸倍他司汀在减少眼压波动方面的潜在作用。

联合治疗组对 RNFL 的保护效果在 12 mo 的观察期内显现出显著优势,尤其体现在 RNFL 的减少速度远低于单药治疗组。这种保护作用暗示了曲伏前列腺素与甲磺酸倍他司汀在联合使用时存在潜在的神经保护机制。RNFL 的变薄是青光眼患者视神经损伤的早期表现,减缓其减少意味着视神经损伤的延缓,也代表患者视觉功能的更长时间维持。因此,联合治疗在 RNFL 保护方面的优势进一步支持了其临床应用的潜力。PSD 的显著改善也支持了联合治疗的优越性。这些改善不仅体现在量化的 RNFL 上,还延展到实际功能上,表现在患者的视野质量保持与缺损的减缓,这对于青光眼患者维持生活质量至关重要。结果表明联合治疗组患者的视功能衰退速度明显减缓,提示了甲磺酸倍他司汀在神经保护方面的可能作用机制。甲磺酸倍他司汀的神经保护机制可能与其改善局部血流和降低神经炎症因子有关。改善眼部微循环可能促进视神经的营养供应,从而提高神经元的生存能力。倍他司汀可能通过抑制炎症因子的释放,减轻局部炎症和神经毒性作用^[16]。与部分仅使用单一药物治疗青光

眼的研究相比,联合治疗在视神经保护方面效果更显著,但目前其具体生物学机制尚未完全明确,未来可通过动物实验或细胞模型进一步探究^[17]。

联合治疗组在改善眼部血流动力学方面表现出显著的优势,特别是在 PSV 和 EDV 方面的显著增加,以及 RI 和 PI 的显著降低。这些变化表明,甲磺酸倍他司汀可能通过扩张血管和降低眼部血管阻力来提高视网膜和眼动脉的血供,从而为视神经纤维提供更稳定的营养支持。眼部血流的改善对于青光眼患者而言尤为重要,尤其是在控制疾病进展和预防视神经进一步损害方面^[18]。甲磺酸倍他司汀对微循环的改善作用使得视网膜和视神经得到更好的血供,增强了药物对视神经的保护作用。与一些针对改善眼部血流的单一药物研究相比,本联合治疗方案在提升血流速度、降低阻力方面效果更明显,但甲磺酸倍他司汀在联合治疗中的具体作用机制还需深入研究^[19]。

在临床症状评分(VAS)和生活质量评估(NEI VFQ-25)方面,联合治疗组也表现出明显的优势。这种改善不仅反映在客观的生物标志物上,还体现在患者的主观体验上,表明联合治疗不仅能有效控制疾病进展,还能显著改善患者的整体生活质量和症状缓解。这对于提高患者的依从性和日常生活中的功能水平具有重要意义。治疗 6、12 mo 两组间各肝肾功能项指标且均处于正常参考值范围。这表明联合治疗并未对患者的肝肾功能产生明显不良影响。两组不良反应发生率差异比较无统计学意义($P>0.05$),表明甲磺酸倍他司汀联合曲伏前列腺素治疗早期原发性开角型青光眼患者并未显著增加不良反应的发生率,为临床推广该联合治疗方案提供了有力的支持。相关研究表明,联合治疗在改善患者生活质量方面优于单一治疗^[20],本研究结果与之相符,进一步证实了联合治疗的优势。

综上所述,曲伏前列腺素与甲磺酸倍他司汀联合治疗早期原发性开角型青光眼患者中的协同作用显著,具有更好的眼压控制、视神经保护和氧化应激抑制效果,可为青光眼的综合治疗提供新的临床参考。然而,本研究仍存在一些局限性:(1)样本量相对较小,未来需要更大规模的多中心研究进一步验证结果;(2)随访时间较短,未能评估长期疗效和安全性;(3)缺乏对甲磺酸倍他司汀作用机制的深入探讨,未来可通过动物实验或细胞模型进一步研究。未来研究可进一步探索该联合治疗方案在不同分期青光眼患者中的适用性,以优化治疗策略。此外,甲磺酸倍他司汀在改善微循环和抑制炎症方面的作用机制值得进一步研究,以为青光眼的治疗提供更多科学依据。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:滕锐博论文选题与修改,初稿撰写;杨旭论文选题与修改,文献检索,数据分析;程建菲选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 秦西婷, 江雪娇. 丁苯酞联合甲磺酸倍他司汀治疗后循环缺血性眩晕患者的临床效果. 临床医学研究与实践, 2024,9(27):50-53.
[2] Li XY, Zhao ZW, He JN, et al. Betahistine mesylate reduces the damage of blue light exposure in Drosophila model. J Photochem Photobiol B, 2024,259:113009.
[3] Zhang QM, Gu LY, Xu YJ. Analysis of the relationship between

VEGF, NLRP3 inflammatory complex, EPO levels, and ocular hemodynamics in patients with primary open – angle glaucoma. *BMC Ophthalmol*, 2024,24(1):331.

[4] Bacharach J, Doan LV, Stephens KG, et al. Travoprost intracameral implant demonstrates superior IOP lowering versus topical prostaglandin analog monotherapy in patients with open – angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmol Ther*, 2024,13(9):2357–2367.

[5] 练海东, 万慧娟, 章磊, 等. 曲伏前列腺素滴眼液与溴莫尼定滴眼液联合治疗对开角型青光眼患者效果观察. *医学理论与实践*, 2024, 37(13):2250–2252.

[6] Ameen Ismail A, Sadek S, Hatata R, et al. Effect of brimonidine on vascular density and imagej-derived flow index of optic nerve head and macula in primary open angle glaucoma. *Int Ophthalmol*, 2024,44(1):311.

[7] Ritzer L, Harris A, Pasquale LR, et al. The relationship between hemodynamics and structure is most strongly correlated in the temporal regions of the optic nerve in patients with primary open angle glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(7):1232.

[8] Tessone I, Harris A, Antman G, et al. Doppler OCT assessed retinal venous blood flow is highly correlated with optic nerve and macular structure in patients with primary open angle glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(7):1230.

[9] Ameen Ismail A, Hatata RM, Sadek SH. Relative flow index as a novel optical coherence tomography angiography biomarker in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma*, 2023,32(12):1064–1075.

[10] Kang E, Park JH, Yoo C, et al. Letter to the Editor; Relative Flow Index as a Novel Optical Coherence Tomography Angiography Biomarker in Primary Open Angle Glaucoma. *J Glaucoma*, 2024, 33(9):e82–e83.

[11] Wu D, Liu B, Wu YQ, et al. Meniere Disease treated with transcutaneous auricular vagus nerve stimulation combined with betahistine Mesylate: a randomized controlled trial. *Brain Stimul*, 2023, 16(6):1576–1584.

[12] 蔡锦慧, 王燕, 包海蓉, 等. 疏肝理气汤联合针刺对肝郁气滞型原发性开角型青光眼的疗效及血流动力学的影响. *四川中医*, 2023,41(5):174–177.

[13] 金玲艳, 伍海建, 徐志伟. 青光眼或高眼压症患者对含防腐剂的前列腺素类似物眼药的眼表耐受性观察. *现代实用医学*, 2023, 35(1):100–103.

[14] 郑加丽, 袁园, 邓佳, 等. 丁苯酞联合甲磺酸倍他司汀治疗对后循环缺血性眩晕患者临床疗效、脑血流动力及复发率的影响. *实用医院临床杂志*, 2022,19(6):113–115.

[15] 周志伟, 周娟. 天麻钩藤饮结合甲磺酸倍他司汀治疗后循环缺血性眩晕的临床效果及对改善脑部血流速度的作用分析. *中医临床研究*, 2022,14(20):105–108.

[16] 黄增英, 逯蕊芳, 罗军, 等. 甲磺酸倍他司汀联合尼莫地平治疗高血压眩晕的疗效及对椎–基底动脉血流动力学、血管内皮细胞功能的影响. *临床内科杂志*, 2021,38(12):826–829.

[17] 康凯, 郭明, 邹佳莹, 等. 曲伏前列腺素滴眼液在原发性开角型青光眼中的应用. *黑龙江医药科学*, 2021,44(3):92–93.

[18] 翁晓坚. 丁苯酞氯化钠注射液联合甲磺酸倍他司汀治疗老年急性后循环缺血性眩晕的临床疗效研究. *中国实用医药*, 2021,16(4):136–138.

[19] 韩宝雁, 米强, 贾冠美, 等. 拉坦前列素、噻吗洛尔和曲伏前列素治疗原发性开角型青光眼的疗效观察. *河北医药*, 2020,42(9):1324–1327.

[20] 刘俊, 董欣宜. 前列腺素类药物治疗眼压升高患者的贝叶斯网状 Meta 分析. *中国医院药学杂志*, 2023,43(12):1378–1385.