

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

许琦彬, 吴双庆, 钟良玉, 张雨(杭州市红十字会医院眼科, 杭州 310003)

摘要: 目的 观察分析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效果。方法 将 2014 年 6 月—2016 年 6 月杭州市红十字会医院眼科门诊确诊乙胺丁醇中毒性视神经病变患者 48 例随机分为治疗组和对照组, 治疗组 25 例采用补气活血方剂联合化学药弥可保治疗, 对照组 23 例单用化学药弥可保常规治疗, 平均随访为 3 个月, 比较评估 2 组治疗后的临床疗效。结果 治疗组的总有效率为 96.00%, 对照组的总有效率为 73.91%, 2 组治疗后临床疗效比较有显著差异($X^2=4.691$, $P<0.05$)。结论 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效果较好, 优于常规西药。

关键词: 补气活血方剂; 弥可保; 乙胺丁醇; 视神经病变

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)10-1455-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.10.020

引用本文: 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[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(10): 1455-1458.

Clinical Study on Effect of Buqihuoxue Prescription in Treating Ethambutol-induced Optic Neuropathy with Mecobalamin

XU Qibin, WU Shuangqing, ZHONG Liangyu, ZHANG Yu(Department of Ophthalmology, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe clinical effect of Buqihuoxue prescription in treating ethambutol-induced optic neuropathy combined with mecobalamin. **METHODS** Forty-eight ethambutol-induced optic neuropathy patients who were received in outpatient department of ophthalmology in Hangzhou Red Cross Hospital from June 2014 to June 2016 were randomly divided into two groups(treatment group and control group), 25 patients in treatment group were treated with Buqihuoxue prescription and mecobalamin, 23 patients in control group were treated with mecobalamin. Compared and assessed the clinical curative effect between the two groups after treatment with a mean follow-up of three months. **RESULTS** Total effective rate in the treatment group and the control group was 96.00% and 73.91%. There were significant differences between the two groups($X^2=4.691$, $P<0.05$). **CONCLUSION** The treatment for ethambutol-induced optic neuropathy used by Buqihuoxue prescription with mecobalamin is more satisfied and effective than that with conventional western medicine.

KEY WORDS: Buqihuoxue prescription; mecobalamin; ethambutol; optic neuropathy

结核病是一种临床慢性呼吸道传染病, 是世界范围内严重影响人们健康的重大传染病之一, 已成为全球化的公共健康问题。乙胺丁醇(Ethambutol, EMB)是有效的抗结核一线药物, 它的组织渗透性好, 能通过影响结核杆菌菌体核糖核酸的合成而发挥抗菌作用。但 EMB 具有一定毒性, 随着其广泛应用, 不良反应的发生率也日趋增加, 尤以中毒性视神经病变(ethambutol-induced optic neuropathy, EON)为最常见^[1]。临床上主要表

现为视力下降、视野损害以及对红绿色的辨识能力丧失^[2]。EON 目前尚缺乏特效治疗方法, 同时国内外对 EON 的治疗缺乏针对性的经验和报道。笔者所在的杭州市红十字会医院眼科运用中西医结合治疗 EON, 将传统中医重视整体的思想与西医客观、科学的研究方法有机地结合起来, 为治疗 EON 开辟了一条新途径。本研究运用补气活血方剂联合弥可保治疗 EMB 引起的 EON, 取得较好疗效。现报告如下。

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2015ZA145); 杭州市农业与社会发展科研项目(20170533B70)

作者简介: 许琦彬, 男, 副主任医师 Tel: (0571)56108688 E-mail: zjeyes@126.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年6月—2016年6月杭州市红十字会医院眼科门诊确诊EON患者48例,均符合EON诊断标准^[3-4]。采用数字表法随机分为治疗组、对照组2组,治疗组25例,男性9例,女性16例,年龄33~74岁[平均年龄(55.94±18.80)岁];对照组23例,男性10例,女性13例,年龄35~72岁[平均年龄(56.74±15.62)岁]。 t 检验2组间年龄差异无显著性($t=0.160$, $P>0.05$); χ^2 检验示组间性别构成比差异无显著性($\chi^2=0.280$, $P>0.05$)。排除合并有脑部肿瘤引起的EON患者,结核病情极其严重或合并心血管科肝和造血系统等严重原发性疾病患者,以及妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女,或有药物过敏史者、EON已继发他病且病情严重需对症加用其他药物者、精神障碍或其他原因不能配合者、近1个月内参加其他药物临床实验者。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。

1.2 诊断标准

(1)确诊结核病患者并服用EMB;(2)症状:主观视物模糊或视力下降、色觉辨别能力下降;(3)临床检查:可出现最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)下降,色觉辨别能力下降或改变,视野缺损,视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度降低^[3];(4)排除其他引起视神经炎病因。视神经损害与EMB的使用有合理的时间关系^[5]。

1.3 治疗方案

2组患者在诊断为EMB中毒性EON后均停用EMB,并给予相应治疗方案3个月。治疗组采用补气活血方剂联合化学药弥可保。方药为四君子汤合六味地黄汤加减:人参3g,茯苓6g,炒白术9g,五味子9g,枸杞子15g,熟地黄15g,山茱萸15g,炒山药15g,泽泻9g,牡丹皮6g(车前子15g,锁阳6g,附子6g等交替择症加减);化学药弥可保:第一个月弥可保针剂500 μ g im qd 30d,次月改弥可保片2# po qd 30d,后逐渐减量弥可保片1# po qd 30d。对照组单纯采用化学药弥可保。第一个月弥可保针剂500 μ g im qd 30d,次月改弥可保片2# po qd 30d,后逐渐减量弥可保片1# po qd 30d。

1.4 观察指标

1.4.1 BCVA 以标准Sellen视力表检测视力,如有屈光不正,矫正后测出BCVA。

1.4.2 色觉 色觉检查采用人民卫生出版社出版的俞自萍等绘著的第五版《色盲检查图》,由同一医师检查。在明亮弥散光下展开检查图。被检者双眼以距离图面60~80cm为标准。不得使用有色眼镜。读图时间3s左右,最长不得超过10s。根据色盲本每幅检查图的意义,记录受检者的辨认结果并评估其辨认能力。分正常,绿色弱,绿色盲。

1.4.3 RNFL厚度检查 检查采用相干光断层扫描术(optical coherence tomography, OCT)对RNFL厚度进行检测,分析EON患者上、下、鼻、颞区的RNFL厚度。

1.4.4 视野检查 采用Zeiss-Humphrey 750i型全自动电脑视野计,检查center-30、60中心视野和周边视野。严格控制相关可靠性参数,假阳性率、假阴性率 $\leq 33\%$,固视丢失率 $\leq 20\%$,检测结束后将检测结果存盘。分正常、周边缺损、中心暗点、中心暗点合并周边缺损。

1.5 疗效评价标准

根据患者BCVA、色觉症状、RNFL、视野变化分为3级,①显效:BCVA、色觉症状、RNFL、视野3个及以上指标提高;②有效:BCVA、色觉症状、RNFL、视野其中2个指标改善;③无效:BCVA、色觉症状、RNFL、视野1个或无指标改善。随访3个月。

1.6 统计学处理

数据采用SPSS 18.0软件进行统计学处理和相关分析,计量和计数资料差异性测定采用 t 检验和 χ^2 检验,并以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗后总疗效比较

治疗组疗效优于对照组($\chi^2=4.691$, $P<0.05$),有显著性差异,结果见表1。

表1 2组治疗后总疗效比较

Tab. 1 Comparison of total effective rate in the two groups

组别	n	显效	有效	无效	总疗效/%
治疗组	25	16	8	1	96.00 ¹⁾
对照组	23	10	7	6	73.91

注:与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.2 2组各自治疗前后BCVA比较

治疗组治疗后优于治疗前($t=2.758$, $P<0.05$),

有显著性差异;对照组治疗后优于治疗前($t=2.578$, $P<0.05$),有显著性差异;治疗组和对照组相比无显著性差异结果,见表2。

表2 2组治疗前后 BCVA 比较

Tab. 2 Comparison of BCVA in the two groups before and after treatment

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	25	0.40±0.29	0.70±0.46 ¹⁾
对照组	23	0.39±0.24	0.65±0.42 ¹⁾

注:与本组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$.

2.3 2组治疗后色觉比较

治疗组色觉优于对照组($\chi^2=4.022$, $P<0.05$),有显著性差异,结果见表3。

表4 2组治疗后各象限视盘周围 RNFL 厚度比较

Tab. 4 Comparison of four quarters of RNFL thickness in the two groups before and after treatment

组别	n	平均	颞侧	下方	鼻侧	上方
治疗组	25	108.26±15.36 ¹⁾	79.76±17.09 ¹⁾	135.48±19.15	88.15±20.25	130.48±21.50 ¹⁾
对照组	23	116.50±11.48	95.47±22.50	139.98±15.39	90.26±15.68	140.56±19.12

注:与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.5 2组治疗后视野比较

治疗组视野优于对照组($\chi^2=4.001$, $P<0.05$),有显著性差异,结果见表5。

表5 2组治疗后视野比较

Tab. 5 Comparison of visual field in the two groups after treatment

组别	n	正常/例	周边缺损/例	中心暗点/例	中心暗点合并周边缺损/例	总疗效/%
治疗组	25	18	3	3	1	72.00 ¹⁾
对照组	23	10	7	6	2	43.48

注:与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

3 讨论

随着 EMB 的广泛应用,不良反应的发生率也日趋增加,包括 EON、关节痛、高尿酸血症、周围神经病变、胃肠道不适、肝功能损害等^[6],其中以 EON 最为常见。EON 发生率各家报道数据差异大,国外文献报道的发生率为 0.8%~1.5%^[7],但也有一项前瞻性研究表明亚临床 EON 的发生率可达 19.23%^[8]。据估计全球每年 EON 可使 10 000 人致盲。EON 发生的时间不可预测,但 EON 的发生与年龄、服药时间、药物剂量等密切相关^[9]。目前认

表3 2组治疗后色觉比较

Tab. 3 Comparison of color vision in the two groups after treatment

组别	n	正常/例	绿色弱/例	绿色盲/例	总疗效/%
治疗组	25	17	6	2	68.00 ¹⁾
对照组	23	9	8	6	39.13

注:与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。
Note: compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.4 2组治疗后视盘周围平均 RNFL 厚度比较

视盘周围平均 RNFL 厚度,治疗组优于对照组($t=2.090$, $P<0.05$),有显著性差异结果;治疗组视盘周围平均 RNFL 厚度变薄,各象限均值有下降,其中下方和鼻侧无显著性差异结果,颞侧($t=2.738$, $P<0.05$)、上方($t=1.710$, $P<0.05$)有显著性差异。见表4。

为主要与整合二价金属离子、影响线粒体功能、产生兴奋性神经毒性损伤、形成囊泡等机制有关^[10]。

EON 患者主诉为视朦,视力、色觉、视野及眼底检查、RNFL 厚度异常为体征。根据损害的部位进行分型为轴型、轴旁型、视网膜炎型。虽然 EON 存在一定的可逆性,但有研究表明,部分 EON 是不完全可逆的^[11],少部分患者视功能损害可进行性加重甚至致盲^[3],临床上需引起足够重视,因此在停用 EMB 同时都会加用弥可保保护视神经,其他治疗大多给予糖皮质激素、大剂量维生素 C 及 B 族、血管扩张剂、钙和钾等治疗。虽然国内外对 EON 的治疗缺乏针对性的、大样本的经验和报道,但中西医结合治疗视神经萎缩和视神经炎已在临床上取得一定疗效^[12-14],也有治愈了视神经萎缩的 EON 的病例报道^[15]。中西医结合治疗 EON 将传统中医重视整体的思想与西医客观、科学的研究方法有机地结合起来,为治疗 EON 开辟了一条新途径。本研究中 EON 患者经中西医结合治疗后,患者 BCVA、色觉症状、RNFL、视野缺损明显好转。

EON 在中医上是青盲病的一种,首见于《神

农本草经》。关于其病因病机,《诸病源候论》认为是脏腑气血不荣于睛,故外状不异,只不见物而已。刘河间认为“悉由热气拂郁,玄府闭塞”。朱丹溪认为“属血少、神劳、肾虚也”。张景岳认为“悉由水亏血少而然”。王肯堂认为“其因有二:一曰神失,二曰胆涩”。以上诸贤所论,各有所据,结合现代临床归纳,该病多因禀赋不足,肝肾亏损,精血虚乏,目窍萎闭,神光不得发越于外;或目系受损,脉络受阻,精血不能上荣于目所致。视神经在中医称为“目系”,古人认为目系与心肝脾肾四脏关系最为密切。故该病辨证,脏腑应该抓心肝脾肾四脏,病机特点为郁、瘀、虚。肖国士认为调补为治疗青盲的要法,而调补旨在调和疏导,理顺各种错综复杂的病例关系,验之临床,用于早期,常可收到良效。姚芳蔚依据“久病入络、久病必瘀”与玄府学说的理论,结合现代轴浆流学说,认为辨治该病应采取活血化瘀以疏通气血,殊属必要^[16]。四君子汤原用于荣卫气虚,脏腑祛弱,饱食不振,脾胃不和之症。取人参、白术补气;茯苓安神;炙甘草益脾和胃之效。而六味地黄丸本治肾虚不能制火,水亏火旺,阴虚之症,现凡肝肾诸虚不足之症均用之,尤为中老年男性保健之品。取地黄补肾填精,山茱萸酸敛涩精,炒山药健脾安土,以防克水,牡丹皮清肝火,泽泻泻相火,二药相伍以制约诸滋补之剂过而生滞,畏恶增气。

目前国内外还没有可以参考的EON中西医结合诊断标准及严格、可以依靠的常规治疗方案,从本研究来看,中西医结合治疗EON具有疗效好、安全性高的特点。通过比较分析单纯西医及中西医结合综合治疗EON的临床效果来评价中西医结合治疗EON的优势,建立一套完整详细、安全有效、易于遵循的EON中西医结合治疗的优化治疗措施。如果能形成一套规范的优化治疗方案,便于临床推广,则可使大量的EON患者受益。

REFERENCES

- [1] WANG W, YANG H, XHANG X L. Present status of ethambutol-induced optic neuropathy [J]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2012, 48(2): 184-188.
- [2] KHO R C, AL-OBAILAN M, ARNOLD A C. Bitemporal visual field defects in ethambutol-induced optic neuropathy [J]. *J Neuroophthalmol*, 2011, 31(2): 121-126.
- [3] LEE E J, KIM S J, CHOUNG H K, et al. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea [J]. *J Neuroophthalmol*, 2008, 28(4): 269-277.
- [4] 李志英. 中西医结合眼科急诊学[M]. 广州: 广东科技出版社, 2001: 401-403.
- [5] TALBERT E K, SADUN A A. Risk factors for ethambutol optic toxicity [J]. *Int Ophthalmol*, 2010, 30(1): 63-72.
- [6] 郁引飞. 乙胺丁醇的不良反应[J]. *中国现代应用药理学*, 1991, 8(5): 27-28.
- [7] HASENBOSCH R E, ALFFENAR J W, KOOPMANS S A, et al. Ethambutol-induced optical neuropathy: risk of overdosing in obese subjects [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(8): 967-971.
- [8] MENON V, JAIN D, SAXENA R, et al. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity [J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(9): 1251-1254.
- [9] CHEN D J, CHEN J H, YIN Y X, et al. Clinical analysis of changes in toxic optic nerves caused by ethambutol [J]. *China Med(中国医药)*, 2014, 9(8): 1199-1201.
- [10] KINOSHITA J, IWATA N, MAEJIMA T, et al. Retinal function and morphology in monkeys with ethambutol-induced optic neuropathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(11): 7052-7062.
- [11] TSAI R K, LEE Y H. Reversibility of ethambutol optic neuropathy [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 1997, 13(5): 473-477.
- [12] XU G Z, XU Q B, ZHU L W, et al. Clinical analysis of integrative treatment of glaucoma optic atrophy [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊)*, 2014, 32(4): 932-934.
- [13] LIU H. Clinical observation on 74 optical neuritis of combined treatment of western and Chinese medicine [J]. *J Tradit Chin Ophthalmol(中国中医眼科杂志)*, 2012, 22(5): 346-348.
- [14] ZHAN M, ZHAN Y J. Efficacy of integration of traditional Chinese and western medicine therapy on optic neuritis: A systematic review [J]. *J Tradit Chin Ophthalmol(中国中医眼科杂志)*, 2011, 21(1): 22-26.
- [15] 张洪星, 童绎, 张红岩. 中西医结合治愈乙胺丁醇中毒性视神经萎缩3例[J]. *中国中医眼科杂志*, 2007, 17(3): 169-170.
- [16] 姚芳蔚, 肖国士, 苏藩, 等. 视神经萎缩证治[J]. *中国中医眼科杂志*, 1992, 2(4): 223-228.

收稿日期: 2017-02-27

(本文责编: 李艳芳)