

[7] 储水鑫. 补阳还五汤治疗糖尿病并发症举隅[J]. 世界中医药, 2008, 3(1): 36-37.

[8] 牛秀茹, 刘惠勤, 陈秀明, 等. 疏血通注射液配合蚓激酶对脑梗死恢复期凝血功能的影响[J]. 河北中医, 2009, 9(9): 1363-1364.

[9] 刘黎明, 魏爱环. 祛瘀通络方治疗脑血管病脑梗死 170 例[J]. 陕西中医, 2009, 7(7): 822-823.

[10] 刘葛音, 刘艳芳, 李冬枝. 综合治疗周围性面瘫 43 例[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(7): 83-84.

[11] 王连荣, 吴伟康. 25 味中药对小鼠类风湿性关节炎脾脏淋巴细胞增殖反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 6(16): 234-236.

(2013-05-03 收稿)

叶黄素治疗年龄相关性黄斑变性的临床研究

夏立营¹ 刘维佳¹ 寇秋爱¹ 周佩云¹ 李跃虹² 李明喜¹ 崔坤敏¹ 葛文津¹

(1 中国中医科学院西苑医院中药保健研究中心, 北京, 100091; 2 中国中医科学院西苑医院眼科, 北京, 100091)

摘要 目的: 观察叶黄素治疗年龄相关性黄斑变性的临床疗效。方法: 采用随机、对照、双盲方法, 观察 83 例患者服食叶黄素咀嚼片前后 137 只眼睛视力、眼底黄斑变化。结果: 治疗组显效 11 眼, 有效 31 眼, 无效 32 眼, 总有效率 56.76%; 对照组显效 0 眼, 有效 19 眼, 无效 44 眼, 总有效率 30.16%。2 组比较有统计学意义 ($P < 0.001$)。结论: 叶黄素对年龄相关性黄斑变性患者眼底表现及视力有一定改善作用。

关键词 临床研究; 年龄相关性黄斑变性; 叶黄素

Clinical Trial of Lutein on Treatment of Age-related Macular Degeneration

Xia Liying¹, Liu Weijia¹, Kou Qiulai¹, Zhou Peiyun¹, Li Yuehong², Li Mingxi¹, Cui Kunmin¹, Ge Wenjin¹

(1 Chinese Medical Health Care and Research Center; 2 Department of Ophthalmology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical therapeutic effect of Lutein on the treatment of age-related macular degeneration (AMD).

Methods: 137 eyes of 83 AMD patients were randomized in a controlled, double blind trial. The treatment group was treated with lutein chewable tablets and the control group were treated with placebo. After 3-month treatment, the changes of distant vision and puncta luteum in OCT were observed. **Results:** The total effective rate of the treatment group was 56.76%, significant better than 30.16% of the control group ($P < 0.001$). **Conclusion:** Lutein showed therapeutic effect for age-related macular degeneration, such as improving visual activity, elimination of retina edema and atrophying.

Key Words Clinical trial; Age-related macular degeneration (AMD); Lutein

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2013.05.013

年龄相关性黄斑变性 (Age-related Macular Degeneration, AMD) 亦称老年性黄斑变性, 是威胁中老年人视功能的主要致盲性眼病之一^[1], 随着我国老龄人口的不断增加, 患者也随之增多, 已成为严重损害视功能的重要原因。目前 AMD 的确切病因不明, 可能与年龄、遗传因素、环境影响、视网膜慢性光损伤、营养失调、氧化损伤、代谢障碍等有关^[2]。而据文献报道, 叶黄素和玉米黄素是人眼底中唯一存在的两种类胡萝卜素, 眼底中叶黄素和玉米黄素的含量与年龄相关性黄斑变性的发病率有一定的负相关。更多的研究报道, 叶黄素具有抗氧化和防止光损伤功能。这些为叶黄素 AMD 的治疗和预防方面功效奠定了基础。自 2011 年 7 月至 2012 年 7 月, 我院采用叶黄素治疗老年性黄斑变性患者 83 例, 取得了一定的疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 病例来自 2011 年 7 月至 2012 年 7 月间中国中医科学院西苑医院眼科门诊 AMD 患者, 共 83 例 137 只眼, 按随机数字表随机分为治疗组和对照组, 治疗组 43 例 74 只眼, 其中男 15 例, 女 28 例, 年龄 45~76 岁, 平均 (62.91 ± 7.80) 岁; 发病至就诊时间 1 个月至 10 年不等, 平均 (3.08 ± 3.55) 年; 对照组 40 例 63 只眼, 其中男 7 例, 女 33 例, 年龄 52~77 岁, 平均年龄 (65.58 ± 6.75) 岁; 发病至就诊时间 2 个月至 10 年不等, 平均 (3.15 ± 3.12) 年。2 组患者性别、年龄、病程等资料经统计学处理差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 参照 1986 年第二届眼底病学术会议专题讨论制定的《年龄相关性黄斑变性临床诊断标

准》^[3]。

1.3 纳入标准 1)符合 AMD 的诊断标准;2)年龄在 45~80 岁之间;3)能够坚持服药的患者;4)若已用其他药物治疗,需停药 2 周以上;5)知情同意并签署知情同意书进入研究。

1.4 排除标准 1)年龄小于 45 岁或大于 80 岁;2)合并有糖尿病视网膜膜病变、青光眼等其他眼底病变;3)伴有白内障、玻璃体混浊,影响视力检查结果者;4)合并严重心脑血管、肝、肾及造血系统疾病。

1.5 病例的剔除 1)不符合纳入标准而被误纳入者;2)未按规定食用受试物者,或资料不全等影响功效或安全性判断者;3)研究过程中,受试者接受激光或玻璃体内注射治疗者。

1.6 病例的脱落标准 1)受试者决定退出;2)受试者出现过敏反应、严重胃肠道反应或其他严重不良反应,不能继续接受治疗者。

2 方法

2.1 治疗方法 治疗组服用来益牌叶黄素咀嚼片(浙江医药股份有限公司新昌制药厂提供,批号:20100608),1 片/次,1 次/d,疗程 3 个月。对照组服用外观、包装相似的安慰剂(浙江医药股份有限公司新昌制药厂提供,批号:20100611),1 片/次,1 次/d,连服 3 个月。

2.2 主要观察指标 于治疗前后观察如下项目:1)视力:用国际标准视力表,检查治疗前后远视力及矫正视力;2)眼底检查:眼底照相、光学相关断层扫描(OCT),干性型观察色素脱失或紊乱、玻璃疣、萎缩等情况;湿性型观察黄斑区渗出、出血、CNV 等情况;3)血清叶黄素、玉米黄素含量。

2.3 疗效观察 疗效评定标准参照《中医病证诊断与疗效标准》^[4]拟定。

2.3.1 干性型 显效:视力提高 3 行,黄斑中心凹反射出现,玻璃膜疣、色素沉着明显减少;有效:视力提高 1 行,黄斑中心凹反射出现,玻璃膜疣、色素沉着减少;无效:视力无改变或下降,眼底病变无改善或加重。

2.3.2 湿性型 显效:视力提高 1 行以上,黄斑新生血管消退或渗漏、出血、水肿吸收;有效:视力提高 1 行,或无提高或下降,黄斑新生血管消退,或见渗漏、出血、水肿减轻;无效:视力无提高或下降,或虽有提高,但黄斑新生血管未消退,眼底渗漏、出血情况无改善或加重,或并发眼底其他损害者。

2.4 统计方法 所有统计计算用 STATA 6.0 统计分析系统进行。自身对照资料采用配对 t 检验,2 组均数比较采用成组 t 检验,后者需进行方差齐性检验,对非

正态分布或方差不齐的数据进行适当的变量转换,待满足正态方差齐性后,用转换的数据进行 t 检验;若转换数据仍不能满足正态方差齐性要求,改用 t 检验或秩和检验;但变异系数太大如(CV < 50%)的资料应用秩和检验。计数有序资料采用秩和检验,无序资料采用卡方检验。

3 治疗结果

3.1 两组患者治疗前后远视力比较 治疗 3 个月后,治疗组远视力明显提高,与治疗前比较有统计学意义(P < 0.001);对照组治疗前后远视力无明显变化,差异无统计学意义(P > 0.05)。治疗组与对照组治疗后比较,差异有统计学意义(P < 0.001),见表 1。

表 1 两组治疗前后远视力变化的比较(x̄ ± s)

Table with 3 columns: 分组, 治疗组, 对照组. Rows include 眼数(只), 治疗前, 治疗后, 差值.

注:治疗前后自身比较,**P < 0.001;治疗前后组间比较,△△P < 0.001。

3.2 两组患者治疗前后疗效比较 治疗组 74 只眼,显效 11 只眼,有效 31 只眼,无效 32 只眼,总有效率为 56.76%。对照组 63 只眼,显效 0 只眼,有效 19 只眼,无效 44 只眼,总有效率 30.16%,2 组差异有统计学意义(P < 0.001),见表 2。

表 2 两组治疗前后疗效比较

Table with 3 columns: 分组, 治疗组, 对照组. Rows include 眼数(只), 显效, 有效, 无效, 总有效率(%)

注:组间比较,**P < 0.01。

3.3 两组患者治疗前后血清叶黄素、玉米黄素含量比较 治疗后治疗组血清叶黄素及玉米黄质含量明显增加,与治疗前比较有统计学意义(P < 0.01),与对照组比较有统计学意义(P < 0.05),见表 3。

表 3 两组治疗前后血清叶黄素、玉米黄质含量的比较(x̄ ± s)

Table with 5 columns: 分组, 例数(人), 玉米黄质(µg/mL) 治疗前, 玉米黄质(µg/mL) 治疗后, 叶黄素(µg/mL) 治疗前, 叶黄素(µg/mL) 治疗后

注:治疗前后自身比较,*P < 0.01,**P < 0.001;治疗前后组间比较,△P < 0.05,△△P < 0.01。

4 讨论

AMD 确切病因尚不明确,可能与光蓄积损伤、氧

化损伤、年龄因素等关系较为密切。光线的照射会导致视网膜的损伤,可见光中的蓝光因其能量高、视网膜敏感性高且能穿透组织,所以对视网膜造成的损伤最为严重^[5],这种损伤主要表现在视网膜色素细胞(Retinal Pigment Cell, RPE)和光感受细胞的损伤^[6],其具体机制可能与视紫红质、自由基和脂质的过氧化和抑制细胞色素氧化酶的活性有关。

人体内的抗氧化酶系统以及从饮食中摄入的维生素 C、E 及类胡萝卜素等抗氧化剂,尤其是叶黄素和玉米黄质,成为视网膜抵挡自由基的重要防御系统,它们既可以屏蔽光的损伤,又可以通过抗氧化作用,预防氧化过程带来的损害^[6]。但随着年龄的增长,抵抗自由基的天然防御系统变弱,长期暴露在自由基损伤中,可能会诱发和加速视网膜退化,从而增加 AMD 发生的可能性。大量的流行病学资料显示,低剂量的抗氧化物摄入与 AMD 的发生可能存在一定关联^[7],在美国进行的第三次全国营养健康状况调查中发现叶黄素和玉米黄质的摄入量与早期 AMD 的发生存在一定的相关性^[8]。

蓝光(其波长在 424 ~ 470 nm 之间)波长与紫外光很接近,它是所有能到达视网膜的可见光中能量最高、潜在危害性最大的一种光,而叶黄素的吸收波长为 445 nm,故叶黄素可以吸收蓝光。黄斑色素的主要组成成分是叶黄素和玉米黄素,具有过滤蓝光,削弱蓝光强度的作用,能减少到达光感受器、视网膜色素上皮细胞和脉络膜血管层的蓝光量。同时叶黄素具有很强的抗氧化活性^[9],其直链尾部环上各带一个羟基,由于氧原子的电负性较强,故其直链不饱和键容易打开,并与自由基结合,形成无害的产物,或通过破坏自由基链反应,将自由基清除,从而保护动物细胞免遭自由基的破坏^[10]。

由于 AMD 发病机制至今尚不明确,对于干性 AMD 缺乏明确有效的治疗手段^[11];对于湿性 AMD,治疗方法有激光光凝疗法^[12]、光动力疗法^[13]、放射治疗^[14]、经瞳孔温热疗法^[15]、药物玻璃体内注射治疗^[16]及手术治疗^[17]等,但这些治疗方法所需药物及设备价格昂贵,远远地超出了国内大多数患者的承受能力,且对医生的操作技术要求较高,有时会出现不良反应^[18],故难以推广使用。考虑到老年性黄斑变性患者的视网膜黄斑色素水平呈显著性下降^[19],而叶黄素和玉米黄质的膳食摄入量、血清浓度和视网膜中黄斑色素的浓度呈正相关^[20],故补充叶黄素不失为一种安全、简便、有效的治疗方法。

参考文献

- [1] Al - Akily S A, Bamashmus M A, Al - Mohammadi K A. Causes of blindness in people aged 50 years and over: community - based versus hospital - based study[J]. Eastern Mediterranean Health J, 2010, 16(9): 942 - 946.
- [2] 邢晓娜, 丁淑华. 年龄相关性黄斑变性发病机制的文献研究[J]. 中华医学报, 147(25): 371 - 373.
- [3] 全国眼底病研究协作组. 老年性黄斑变性临床诊断标准[S]. 眼科新进展, 1986, 6(4): 14 - 15.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断与疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1995: 83.
- [5] J R Sparrow, B Cai. Blue light - induced apoptosis of A2E - containing RPE: involvement of caspase - 3 and protection by Bcl - 2. [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(6): 1356 - 1362.
- [6] Beatty S, Murray I J, Henson D B, et al. Macular pigment and risk for age - related macular degeneration in subjects from a Northern European population [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(2): 439 - 446.
- [7] Snellen E L M, Verbeek A L M, Van Den Hoogen G W P, et al. Neovascular age - related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2002, 80(4): 368 - 371.
- [8] Mares - Perlman J A, Fisher A I, Klein R, et al. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age - related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey[J]. Am J Epidemiol, 2001, 153(5): 424 - 432.
- [9] 曾瑶池, 胡敏予. 叶黄素、番茄红素与黄斑变性研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(17): 2281 - 2283.
- [10] 郑樱, 马爱国. 叶黄素安全性与生物学功能研究进展[J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(4): 283 - 284, 287.
- [11] 静晨瑾, 叶俊巧. 年龄相关性黄斑变性治疗方法研究[J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(2): 276 - 278.
- [12] 穆建华. 氩激光视网膜光凝术治疗黄斑水肿 42 例的疗效观察[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(1): 169 - 170.
- [13] 邹敏辉, 郝天龙, 姚建忠. 光动力治疗年龄相关性黄斑变性的联合用药研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(3): 436 - 438.
- [14] 李岱, 李青春, 孙明. 新生血管性年龄相关性黄斑变性的治疗进展[J]. 眼科新进展, 2010, 30(8): 797 - 780.
- [15] 彭立, 谢青. 年龄相关性黄斑变性治疗的研究进展[J]. 眼科新进展, 2010, 30(11): 1088 - 1091.
- [16] 周静, 梁丽琼, 程军英, 等. 不同剂量曲安奈德玻璃体腔注射治疗黄斑水肿疗效观察[J]. 甘肃医药, 2013, 32(2): 87 - 90.
- [17] 胡夏云, 邢怡桥, 贺涛, 等. 23 G TVS 在治疗玻璃体视网膜疾病中的应用[J]. 眼科新进展, 2010, 30(7): 670 - 672.
- [18] 陈凌燕, 金陈进. 光动力疗法治疗黄斑区脉络膜新生血管的眼部不良反应[J]. 中国实用眼科杂志, 2005, 23(9): 894 - 897.
- [19] Beatty S, Murray I J, Henson D B, et al. Macular pigment and risk for age - related macular degeneration in subjects from a Northern European population[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(2): 439 - 446.
- [20] Bone R A, Landrum J T, Z Dixon, et al. Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects[J]. Exp Eye Res, 2000, 71(3): 239 - 245.