

原发性开角型青光眼患者眼底荧光血管造影及血液流变学改变与中医证型关系的研究

姚小磊^{1,2}, 彭俊¹, 李建超³, 徐剑¹, 曾志成⁴, 彭振⁵, 龙达^{1*}, 彭清华^{1*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007;2.广西中医药大学附属瑞康医院;广西 南宁 530011;
3.湖南省郴州市第一人民医院眼科,湖南 郴州 420000;4.湖南省桂阳县人民医院眼科,湖南 郴州 430000;
5.湖南省长沙星沙人民医院眼科,湖南 长沙 410600)

〔摘要〕目的 探讨原发性开角型青光眼的发病机理。方法 将85例原发性开角型青光眼患者分为高眼压型组、正常眼压型青光眼组,并与24例正常人进行对照,对其眼底荧光血管造影和血液流变学指标的改变及与中医辨证分型的关系进行研究。结果 原发性开角型青光眼高眼压型患者和正常眼压型青光眼患者与正常组相比,高(VH)、中(VM)、低(VI)切变率下全血表观粘度值、红细胞压积升高,差异均有显著统计学意义($P<0.01$)。原发性开角型青光眼中医辨证分型各组与正常组比较,均表现为红细胞压积升高($P<0.01$)。其中肝郁气滞证和肝肾亏虚证组分别与正常组相比,高(VH)、中(VM)、低(VI)切变率下全血表观粘度值、红细胞压积升高;痰湿泛目证组与正常组相比,红细胞压积比值差异有统计学意义($P<0.05$)。原发性开角型青光眼高眼压型患者和正常眼压型青光眼患者与正常组相比,眼底荧光血管造影中臂-脉络膜充盈时间(A-CT)、臂-视网膜动脉充盈时间(A-AT)、视网膜动-静脉充盈时间(A-VT)延长差异均有统计学意义($P<0.01$)。原发性开角型青光眼中医辨证分型各组与正常组比较,均表现为A-CT、A-AT、A-VT延长。其中肝郁气滞证、肝肾亏虚证组与痰湿泛目证组与正常组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 原发性开角型青光眼高眼压型患者和正常眼压型青光眼患者均存在明显的血液呈现高凝状态的血瘀病理改变,而正常对照组的血瘀改变不明显。在中医证型中,这种血瘀病理以肝郁气滞证最明显,肝肾亏虚证次之,痰湿泛目证最轻,呈现肝郁气滞证>肝肾亏虚证>痰湿泛目证的趋势。

〔关键词〕原发性开角型青光眼;中医证型;眼底荧光血管造影;血液流变学

〔中图分类号〕R276.7

〔文献标识码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.11.011

Changes in the Function of Fundus Fluorescein Angiography and Hemorheology and Its Relationship with TCM Syndromes in Primary Open-Angle Glaucoma

YAO Xiaolei^{1,2}, PENG Jun¹, LI Jianchao³, XU Jian¹, ZENG Zhicheng⁴, PENG Min⁵, LONG Da^{1*}, PENG Qinghua^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Ruikang Affiliated Hospital to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530011, China;

3. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou, Hunan 420000, China;

4. Department of Ophthalmology, Guiyang County People's Hospital, Chenzhou, Hunan 430000, China;

5. Department of Ophthalmology, Xingsha People's Hospital, Changsha, Hunan 410600, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. **Methods** The 85 patients with open-angle glaucoma were divided into 2 groups, including the high IOP group and the normal IOP group, and their data

〔收稿日期〕2016-08-01

〔基金项目〕国家自然科学基金资助项目(81273807,81403437,81603665);教育部博士学科点基金资助项目(20124323110006);湖南省自然科学基金重点资助项目(11JJ2050);湖南省教育厅科研基金重点资助项目(06A052,10A094);湖南省研究生创新基金重点资助项目(CX2013A013);中医诊断学国家重点学科开放基金重点项目(2014-06,2015ZYZD02);湖南省高层次卫生人才“225”工程培养项目资助;国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目;湖南省中医五官科学重点学科建设项目。

〔作者简介〕姚小磊,男,医学博士,副主任医师,主要从事中西医结合眼科研究。

〔通讯作者〕*彭清华,男,二级教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:pqh410007@126.com;龙达,医学博士,副主任医师,E-mail:cajcajlongda@yeah.net。

were compared with that of 24 normal persons. The changes of fundus fluorescein angiography and hemorheology and their relationship with TCM syndromes were studied. **Results** Compared with the normal group, the blood viscosity and hematocrit values at VH, VM, VI shear rate in the high IOP group and the normal IOP group were highly significantly different ($P<0.01$). The hematocrit values were higher in all TCM syndromes of primary open-angle glaucoma than those in normal group ($P<0.01$). Compared with the normal group, the blood viscosity and hematocrit values were higher in the liver-Qi stagnation and the deficiency of liver and kidney groups; the hematocrit values were significantly different ($P<0.05$). Compared with the normal group, A-CT, A-AT, A-VT in the high IOP group and the normal IOP group were highly significantly different ($P<0.01$); the A-CT, A-AT, A-VT values were longer in all TCM syndromes of primary open-angle glaucoma than those in normal group; the A-CT, A-AT, A-VT values were significantly different for groups of liver qi stagnation and deficiency of liver and kidney ($P<0.05$). **Conclusion** The patients in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma groups show obvious changes of aggregation of the hemorheology, and the stagnation of the blood in the patients of normal group is not obvious. For all the syndromes, the most obvious pathologic status of blood stasis occurs in the syndrome of liver-Qi stagnation, the second syndrome is the deficiency of liver and kidney, and the mildest is the group of eye phlegm flooding, the trend of the syndromes is liver-Qi stagnation> deficiency of liver and kidney> eye phlegm flooding.

[**Keywords**] primary open-angle glaucoma; traditional Chinese medicine syndrome; fundus fluorescein angiography; hemorheology

青光眼为主要的不可逆性致盲眼病,其对视功能损害以往多注重与眼压的关系,然而越来越多的研究表明,眼压升高并不是导致青光眼视功能损害的唯一因素^[1]。学者早就发现青光眼病人的血液粘度较正常人高^[2-3],并推测血液粘度的升高可使视盘血流率下降,造成局部缺血,视神经萎缩。近年来,眼底荧光血管造影和血液流变学指标作为反映血瘀证的客观指标在临床及实验研究中被广泛应用。为了探讨原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)的发病机理,课题组对 85 例开角型青光眼患者血管内皮和血小板功能指标及其与中医辨证分型的关系进行了研究,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 研究对象为 2010 年 12 月至 2013 年 12 月在湖南中医药大学第一附属医院、广西中医药大学附属瑞康医院、湖南省郴州市第一人民医院、湖南省桂阳县人民医院、长沙星沙人民医院眼科门诊及病房患者。POAG 可分为原发性开角型青光眼高眼压型、正常眼压型青光眼、高眼压症^[4]。由于高眼压症患者尚未出现视神经损害,因此本研究仅纳入原发性开角型青光眼高眼压型、正常眼压型青光眼 2 种类型 POAG 进行研究。所有 85 例 POAG 患者通过诊断标准分为高眼压型组和正常眼压型组。

(1)高眼压型组 75 例 150 只眼,男 39 例,女 36 例;年龄最大者 78 岁,最小者 16 岁,平均年龄(53.4 ± 13.6)岁;病程最短 2.5 年,最长 24.5 年,平均病程(11.5 ± 3.3)年;将所测得小数视力转化为 log-MAR 视力,平均 logMAR 视力 0.387 ± 0.112 ;初诊时使用降眼压滴眼液的情况:未用降眼压药物者 12 例,用 1 种降眼压药物者 32 例,用 2 种降眼压药物者 23 例,用 3 种降眼压药物者 8 例。中医辨证为肝郁气滞证 28 例 56 只眼,痰湿泛目证 27 例 54 只眼,肝肾亏虚证 20 例 40 只眼。

(2)正常眼压组 10 例 20 只眼,男 7 例,女 3 例;年龄最大者 58 岁,最小者 19 岁,平均年龄(42.1 ± 13.8)岁;病程最短 2.5 年,最长 22.5 年,平均病程(12.1 ± 3.2)年;将所测得小数视力转化为 log-MAR 视力,平均 logMAR 视力 0.392 ± 0.102 ;初诊时使用降眼压滴眼液的情况:未用降眼压药物者 7 例,用 1 种降眼压药物者 2 例,用 2 种降眼压药物者 1 例。中医辨证为肝郁气滞证 4 例 8 只眼,痰湿泛目证 4 例 8 只眼,肝肾亏虚证 2 例 4 只眼。

1.1.2 正常对照组 共 24 例 48 只眼,均为经检查排除眼部疾患及心、脑、肾、肝病、外周血管疾病、外伤等正常志愿受试者。其中男 11 例,女 13 例;年龄最大者 41 岁,最小年龄 20 岁,平均年龄 (33.64 ± 8.96)岁。

1.2 诊断辨证标准

1.2.1 诊断标准 原发性开角型青光眼高眼压型

患者和正常眼压型青光眼患者的诊断标准以《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识 (2008 年)》^[4]为根据进行诊断。

1.2.2 辨证分型标准 参考国家技术监督局发布的国家标准《中医临床诊疗术语——证候部分》^[5]和《中医眼科学》^[6]等制定。

(1)肝郁气滞证 眼部症状:头目胀痛;眼珠红硬;瞳神散大;视力下降。全身症状:情志不舒;胁痛;胸闷暖气;舌红苔黄;脉弦。具备眼部症状 3 项和全身症状 2 项者即可诊断。(2)痰湿泛目证 眼部症状:视物昏朦;眼胀时作;瞳神散大;视野缺损。全身症状:头昏眩晕;恶心欲呕;舌淡苔白腻;脉滑。具备眼部症状 3 项和全身症状 2 项者即可诊断。(3)肝肾亏虚证 眼部症状:患病日久;视物不清;瞳神稍大;视野狭小。全身症状:头晕失眠;腰膝无力;面白肢冷;精神倦怠;舌淡苔薄白;脉细沉。具备眼部症状 3 项和全身症状 2 项者即可诊断。

1.3 检测方法

(1)血液流变学:血液标本采集前 1 周所有被检查者均停用阿斯司匹林、消炎痛及活血化瘀药物等,取血时间均为早上 7:00-8:00,空腹,静息 15 min 后抽取肘静脉血约 5.5 mL,缓慢注入 EDTA 抗凝管,摇匀,置于 37 ℃恒温水浴箱内恒温待测。用 Low shear 30-sinus 流变仪测量高(125S-1)、中(23S-1)和低(1.2453S-1)切变率下全血表观粘度值(VH、

VM、VL)及血浆粘度值。用微量压积管 VITREX Micro Hematocrit Tubes 测量红细胞压积。(2)FFA:受检者用复方托品酸胺充分散瞳,用日本产 TOPON TRC-50VT 可变角视网膜照相机行眼底荧光血管造影,取 35°视场角,闪光强度 150 行眼底荧光血管造影。从肘静脉快速注入 200 mg/mL 荧光素钠 3 mL,同时按动自动计时器,7 s 左右开始连续拍摄,每秒 1 张,以获得早期荧光相。并规定以视盘或脉络膜背景荧光开始充盈为臂-脉络膜充盈时间(A-CT),视网膜中央动脉 4 支分支完全充盈为臂-视网膜动脉充盈时间(A-AT),视网膜中央静脉 4 支分支完全充盈为视网膜动-静脉充盈时间(A-VT)。

1.4 统计学处理

结果用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。数据采用方差分析,方差不齐采用非参数统计。

2 结果

2.1 POAG 的血液流变学的比较

2.1.1 POAG 患者与正常组的比较 原发性开角型青光眼 2 组与正常组相比,表现为高(VH)、中(VM)、低(VL)切变率下全血表观粘度值、红细胞压积升高,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);但血浆粘度值差异无统计学意义($P>0.05$)。青光眼 2 组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各开角型青光眼患者血液流变学的比较

组别	n	血液流变学比较				(mPa, $\bar{x}\pm s$)	
		高(VH)切变率下全血表观粘度值	中(VM)切变率下全血表观粘度值	低(VL)切变率下全血表观粘度值	血浆粘度值	红细胞压积(HCT)	
POAG 高眼压型组	75	4.75±0.43**	7.09±0.80**	24.06±4.70**	1.48±0.11	0.455±0.032**	
POAG 正常眼压型组	10	4.55±0.57**	6.96±0.92**	22.99±4.22**	1.44±0.15	0.466±0.041**	
正常组	24	3.41±0.21	5.09±0.80	18.85±3.20	1.53±0.14	0.384±0.039	
F 值		98.958	61.798	11.973		37.109	
P 值		0.000	0.000	0.000		0.000	

注:与正常组相比,** $P<0.01$ 。

2.1.2 POAG 各中医证型间血液流变学的改变比较

肝郁气滞证和肝肾亏虚证分别与正常组相比,高(VH)、中(VM)、低(VL)切变率下全血表观粘度值、红细胞压积升高,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);痰湿泛目证组与正常组相比,红细胞压积(HCT)差异有统计学意义($P<0.05$)。中医各证型组

间比较结果:肝郁气滞证组与痰湿泛目证组相比,高(VH)、中(VM)、低(VL)切变率下全血表观粘度值差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 POAG 的 FFA 各指标比较

2.2.1 POAG 患者与正常组的比较 原发性开角型青光眼 2 组与正常组相比,眼底荧光血管造影中 A-CT、A-AT、A-VT 延长,差异均有显著统计学意义

表2 开角型青光眼各中医证型间血液流变学的比较

(mPa, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	高(VH)切变率下全血	中(VM)切变率下全血	低(VL)切变率下全血	血浆粘	红细胞压积
		表观粘度值	表观粘度值	表观粘度值	度值	(HCT)
肝郁气滞证	32	5.11±0.61**	7.22±0.85**	25.06±3.70**	1.61±0.25	0.462±0.031**
肝肾亏虚证	31	5.01±0.55**	7.31±0.74**	24.11±5.50**	1.60±0.18	0.458±0.077**
痰湿泛目证	22	3.42±0.77 [▲]	6.68±0.67 [▲]	21.90±3.25 [▲]	1.47±0.15	0.461±0.041*
正常组	24	3.41±0.21	5.09±0.80	18.85±3.20	1.53±0.14	0.384±0.039
F值		90.700	60.274	13.628		13.036
P值		0.000	0.000	0.000		0.000

注:与正常组相比,** $P<0.01$,* $P<0.05$;与肝郁气滞证组相比,[▲] $P<0.05$ 。

($P<0.01$)。青光眼2组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 各开角型青光眼患者FFA指标的比较 ($s, \bar{x} \pm s$)

组别	n	A-CT	A-AT	A-VT
POAG 高眼压型组	75	14.1±2.1**	16.3±2.5**	6.2±1.1**
POAG 正常眼压型组	10	13.8±2.0**	15.9±2.1**	5.9±1.3**
正常组	24	11.4±3.2	13.2±2.0	4.4±1.2
F值		5.303	15.623	32.350
P值		0.006	0.000	0.000

注:与正常组相比,** $P<0.01$ 。

2.2.2 POAG各中医证型间血管内皮和血小板功能指标的比较 除痰湿犯目证患者A-VT与正常组比较无统计学意义之外,辨证分型3组分别与正常组相比,A-CT、A-AT、A-VT延长,差异均有显著统计学意义($P<0.01$)。中医各证型组间比较结果:肝郁气滞证组与痰湿泛目证组相比,A-CT、A-VT延长($P<0.05$),见表4。

表4 开角型青光眼各中医证型间FFA指标的比较 ($s, \bar{x} \pm s$)

组别	n	A-CT	A-AT	A-VT
肝郁气滞证	32	14.3±2.2**	16.5±2.5**	6.3±1.2**
肝肾亏虚证	31	13.9±2.2**	16.1±2.9**	6.0±1.4**
痰湿泛目证	22	12.2±3.1 [▲]	16.1±2.6**	4.6±0.9 [▲]
正常组	24	11.4±3.2	13.2±2.0	4.4±1.2
F值		3.384	8.932	10.573
P值		0.012	0.000	0.000

注:与正常组相比,** $P<0.01$;与肝郁气滞证组相比,[▲] $P<0.05$ 。

3 讨论

青光眼视乳头、视野损害的机制自19世纪中叶以来,一直在争论。目前认为血管学说、机械学说为引起青光眼视神经损害、视野缺损的主要原因。以往人们对于人类视乳头血液循环的了解主要来源于对该区域血管解剖的研究,荧光血管造影使我们能动态观察眼

底血液循环,了解到视乳头、视网膜的灌注情况。

自从Klaver等^[2]1985年首次报告原发性开角型青光眼病人血液粘度较正常人增高以来,不少学者相继发现开角型青光眼病人血液粘度增高,并推测血液粘度的增高可使视乳头血液循环受阻而致视神经萎缩。葛坚等^[3]也报道了开角青光眼病人高、中和低切变率下全血表观粘度和红细胞压积均高于正常对照组,而血浆粘度不高于正常人,我们的测量数值与之相似,进一步证明了开角青光眼病人的血液粘度是异常增高的。

青光眼病人血液粘度异常增高有可能影响视盘和视网膜血液供应。即摒弃了眼压的作用外,视网膜的血流速率受血液粘度的影响,血液粘度越高,视网膜血流速率越慢,血液供应减少。血液粘度的高低,首先与血液成分在整个血液中所占的压积有关。在血液的有形成分中,红细胞的数目最多,因此红细胞压积可明显地影响全血表观粘度。Gasser^[7]认为在血液快速流动中,红细胞压积从0.25升高到0.45可引起血液流动减半,在慢速血液流动中,如0.5/s的梯度率时,红细胞增多症病人的血液粘度大概是贫血病人的20倍,说明红细胞压积可明显地影响血液粘度。本课题组研究也表明,青光眼病人红细胞压积异常升高,且臂-视网膜动脉充盈时间随红细胞压积的增加而延长。虽然在特定的血流量和血流速度下,红细胞压积的增加将导致氧气运输速度和运输量的增加,有利于组织和器官的氧气供应。然而红细胞压积的增加同时将引起血液粘度增加,在灌注压不变的情况下,血液粘度的增加又将导致血流量减少,最终导致氧的输运量减少,从而发生视功能障碍。

原发性开角型青光眼相似于中医学的青风内障等。中医学认为,其病因病机系忧愁忿怒,肝郁气滞,

气郁化火,上攻于目;或脾湿生痰,水湿上泛,痰阻清窍;或竭思劳神,真阴暗耗,肝肾亏虚等,致气机失常,气血失和,脉络不利,目中玄府闭塞,神水瘀积而成本病^[8]。具有脉络不利,血行不畅,神水瘀积眼内的病理特点^[9]。说明开角型青光眼患者和闭角型青光眼^[10-11]一样,也存在血瘀水停的病理改变。

本研究结果中,2种不同类型的开角型青光眼患者高(VH)、中(TM)、低(VL)切变率下全血表观粘度值、红细胞压积升高,眼底荧光血管造影中臂-脉络膜充盈时间(A-CT)、臂-视网膜动脉充盈时间(A-AT)、视网膜动-静脉充盈时间(A-VT)延长,说明开角型青光眼均存在有血瘀病理,但这种血瘀病理以高眼压型开角型青光眼最显著,正常眼压性青光眼次之。在开角型青光眼辨证分型中,根据本观察结果,各证型组均兼夹有血瘀病理,但其中以肝郁气滞证和肝阴虚阳亢证最明显,肝胆火旺证则较轻。提示血液流变学和FFA可作为开角型青光眼兼夹血瘀轻重辨证的微观客观指标。如前所述,原发性开角型青光眼患者具有血液流变学的异常改变,荧光血管造影各充盈时间也比正常人延长。而开角型青光眼患者微循环血液障碍可表现为脉络膜荧光与视网膜荧光充盈倒置,视盘荧光充盈缺损、荧光渗漏及动-静脉充盈时间延长^[12]。

从原发性开角型青光眼中医辨证分型之间血管内皮和血小板功能指标比较来分析,肝郁气滞证、肝肾亏虚证患者高(VH)、中(TM)、低(VL)切变率下全血表观粘度值、红细胞压积升高,眼底荧光血管造影中臂-脉络膜充盈时间(A-CT)、臂-视网膜动脉充盈时间(A-AT)、视网膜动-静脉充盈时间(A-VT)延长;痰湿泛目证患者虽然各指标比值较正常人有明显升高,但是,当肝郁气滞证患者与痰湿泛目证患者进行对比时发现,肝郁气滞证患者的高(VH)、中(TM)、低(VL)切变率下全血表观粘度值升高,眼底荧光血管

造影中臂-脉络膜充盈时间(A-CT)、视网膜动-静脉充盈时间(A-VT)延长;肝肾亏虚证患者与痰湿泛目证相比,也有类似的结果。肝肾亏虚证患者的测量值虽然普遍低于肝郁气滞证患者,但肝郁气滞证患者与肝肾亏虚证患者之间各指标的改变无统计学意义。统计学结果表明,从血管内皮和血小板功能指标所显示的血瘀病理以肝郁气滞证最明显,肝肾亏虚证次之,痰湿泛目证最轻,呈现肝郁气滞证>肝肾亏虚证>痰湿泛目证的趋势。

参考文献:

- [1] Hoskins H, Kass MA. Diagnosis and therapy of the glaucoma. 6th ed. St. Louis[J]. Mosby, 1989, 57-58, 178-186.
- [2] Klavev JHJ, Greve EL, Goslinga H, et al. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma [J]. Br J Ophthalmol, 1985,69:765.
- [3] 葛坚,周文炳,诸建初,等.原发开角型青光眼的血液流变学特性及其它影响因素[J].中华眼科杂志,1992(28):298.
- [4] 中华医学会眼科学分会青光眼学组.我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识[J].中华眼科杂志,2008,44(9):862-863.
- [5] 中华人民共和国国家标准.中医临床诊疗术语[S].北京:中国标准出版社,1997:30,31,37,43.
- [6] 彭清华.全国中医药行业高等教育“十二五”规划教材·中医眼科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:166-167.
- [7] Gasser P. Ocular Vasospasm. A risk factor in the pathogenesis of low-tension glaucoma[J]. Inter Ophthalmol, 1989,13:281.
- [8] 谭乐娟,彭清华,姚小磊,等.原发性青光眼的中医文献学研究[J].湖南中医药大学学报,2010,30(11):75-77.
- [9] 彭清华,彭俊,谭涵宇,等.中医目诊的基本原理及方法[J].湖南中医药大学学报,2015,35(10):1-5.
- [10] 彭清华,朱文锋,李传课.原发性闭角型青光眼血液流变学改变及中医证型关系的研究[J].中国中医药科技,2001,8(2):67-68.
- [11] 彭清华.继承朱文锋老师学术思想,开展眼部诊断研究[J].湖南中医药大学学报,2013,33(1):79-84.
- [12] 申尊茂,王心,吕大光.眼底荧光血管造影在原发性开角型青光眼临床上的应用评价[J].中华眼科杂志,1988(24):1.

(本文编辑 李杰)