

(文章编号) 1007-0893(2022)23-0110-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.23.035

马来酸噻吗洛尔联合拉坦前列腺素治疗 PQAG 合并高血压的效果

杨得军 段芳芝 亓京颖

(南平市第二医院, 福建 南平 354200)

[摘要] **目的:** 探讨马来酸噻吗洛尔联合拉坦前列素治疗原发性开角型青光眼(PQAG)合并高血压患者时,对其房水中基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及金属蛋白酶2组织抑制因子(TIMP-2)的影响。**方法:** 选取2020年10月至2022年3月南平市第二医院收治的46例PQAG合并高血压患者作为研究对象。通过简单随机分组的方式分为对照组与观察组两组,各23例。对照组采用马来酸噻吗洛尔治疗,观察组采用马来酸噻吗洛尔联合拉坦前列素治疗。比较两组患者房水中MMP-2及TIMP-2水平、视网膜中央动脉血流动力学指标、眼压、视力、视野缺损水平。**结果:** 与治疗前比较,两组患者治疗后房水中MMP-2及TIMP-2水平均降低,视网膜中央动脉收缩期血流峰值速度(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)、视力水平均提升,阻力指数(RI)、眼压、视野缺损水平均减小,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后的房水MMP-2及TIMP-2水平、TIMP-2/MMP-2、RI、眼压、视野缺损水平低于对照组,PSV、EDV、视力水平均高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 对PQAG合并高血压患者采用马来酸噻吗洛尔联合拉坦前列素治疗,能够有效降低其房水中MMP-2及TIMP-2水平,降低眼压,改善视网膜中央动脉血流动力学,提升患者的视力水平。

[关键词] 原发性开角型青光眼;高血压;马来酸噻吗洛尔;拉坦前列腺素

[中图分类号] R 755.2 **[文献标识码]** B

原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, PQAG)是青光眼中比较常见的一类,小梁组织变异、静脉压增高以及遗传因素等是导致疾病发生的重要因素^[1-2]。当PQAG患者合并高血压时,可能加重PQAG的病情,导致视觉神经损伤^[3]。针对这类患者,在积极控制血压的同时,还需要采取有效的抗PQAG治疗措施。马来酸噻吗洛尔与拉坦前列腺素在PQAG的治疗中均有所运用^[4-5]。随着近年来研究的深入,相关研究发现基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)及金属蛋白酶2组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)在PQAG的发生与发展中发挥着重要的作用^[6]。但是目前关于马来酸噻吗洛尔与拉坦前列腺素联合运用治疗PQAG的研究相对少见,尤其对房水中MMP-2及TIMP-2水平影响的分析更为少见,故本研究对此进行了分析,探讨其治疗效果,尤其是对房水中MMP-2及TIMP-2水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年10月至2022年3月南平市第二医院收

治的46例PQAG合并高血压患者作为研究对象。通过简单随机分组分为对照组与观察组。对照组23例,患眼共26只,男性11例,女性12例,年龄为(56.72 ± 6.38)岁,PQAG病程为(5.25 ± 1.07)个月,单眼病变20例,双眼病变3例,高眼压型21例,正常眼压型2例,高血压病程为(5.75 ± 1.22)年,收缩压为(150.51 ± 8.22)mmHg($1 \text{ mmHg} \approx 0.133 \text{ kPa}$),舒张压为(97.26 ± 5.38)mmHg,体质量指数为(23.87 ± 1.22) $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ 。观察组23例,患眼共25只,男性13例,女性10例,年龄为(55.95 ± 6.41)岁,PQAG病程为(5.31 ± 1.11)个月,单眼病变21例,双眼病变2例,高眼压型20例,正常眼压型3例,高血压病程为(5.69 ± 1.38)年,收缩压为(151.63 ± 8.15)mmHg,舒张压为(97.75 ± 5.33)mmHg,体质量指数为(24.03 ± 1.25) $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ 。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 符合《中国青光眼指南(2020年)》^[7]中关于PQAG的诊断标准;符合《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[8]中关于原发性高血压诊断标准;情绪稳定并且具有基本的语言交流能力;无心、肝、肾等重要脏器的严重病变;知情同意参与本研究。

[收稿日期] 2022-10-07

[作者简介] 杨得军,男,副主任医师,主要从事眼科临床诊疗工作。

1.1.2 排除标准 既往具有药物过敏史；高血压分级为 3 级或者血压控制效果欠佳；合并有其他眼科疾病；既往具有眼部手术史或者眼部激光治疗史；存在眼部急性感染；患有出血性疾病或者存在出血倾向；处于妊娠期或者哺乳期的女性。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用马来酸噻吗洛尔滴眼液（天津市中央药业有限公司，国药准字 H12020053），1 滴·次⁻¹·眼⁻¹，2 次·d⁻¹。降血压用药方案：缬沙坦片（常州四药制药有限公司，国药准字 H20010823），80 mg·次⁻¹，1 次·d⁻¹；苯磺氨氯地平片（华润赛科药业有限责任公司，国药准字 H20010700），5 mg·次⁻¹，1 次·d⁻¹。连续用药 12 周。

1.2.2 观察组 马来酸噻吗洛尔滴眼液的使用方法 与对照组一致，在此基础上增加拉坦前列素滴眼液（湖北远大天天明制药有限公司，国药准字 H20153305），1 滴·次⁻¹·眼⁻¹，1 次·d⁻¹，两种滴眼液的使用间隔 5 min 以上。降血压用药方案与对照组一致。连续用药 12 周。

1.3 观察指标

分别在治疗前与用药周期结束后检测。（1）比较两组患者房水中 MMP-2 及 TIMP-2 水平。患者采取仰卧体位，常规消毒、铺巾以及表面麻醉后。使用一次性无菌胰岛素注射器穿刺抽取 0.1 ~ 0.2 mL 的房水，采集装瓶后送检。（2）比较两组的视网膜中央动脉血流动力学指标，包括收缩期血流峰值速度（peak systolic velocity, PSV）、舒张末期血流速度（end diastolic velocity, EDV）、阻力指数（resistance index, RI），采用眼部彩色多普勒超声仪检查获得指标结果。（3）比较两组患者的眼压、视力、视野缺损水平。使用眼压计检测患者的眼压，分别在早、中、晚各测量 1 次眼压，取其平均值用于后续的比较分析。采用标准视力表检测患者的视力。采用视野计测量患者的 30° 视野情况，记录平均视野缺损水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件处理，所有数据进行正态性检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后房水 MMP-2 及 TIMP-2 水平比较

两组患者治疗前的房水 MMP-2、TIMP-2 及 TIMP-2/MMP-2 水平比较，差异均无统计学意义（*P* > 0.05）；治疗后，两组的房水 MMP-2、TIMP-2 及 TIMP-2/MMP-2 水平均显著降低，观察组的房水 MMP-2、TIMP-2 及 TIMP-2/MMP-2 水平均显著低于对照组，差异均具有统

计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

表 1 两组患者治疗前后房水 MMP-2 及 TIMP-2 水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	<i>n</i>	时间	MMP-2 /ng·mL ⁻¹	TIMP-2 /ng·mL ⁻¹	TIMP-2 /MMP-2
对照组	26	治疗前	7.69 ± 1.15	27.33 ± 5.08	3.55 ± 0.66
		治疗后	6.18 ± 1.02 ^a	12.49 ± 3.22 ^a	2.02 ± 0.52 ^a
观察组	25	治疗前	7.73 ± 1.22	27.91 ± 5.15	3.61 ± 0.58
		治疗后	5.39 ± 0.96 ^{ab}	8.26 ± 3.05 ^{ab}	1.53 ± 0.38 ^{ab}

注：MMP-2 一基质金属蛋白酶 -2；TIMP-2 一金属蛋白酶 2 组织抑制因子。
与同组治疗前比较，^a*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^b*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后视网膜中央动脉血流指标比较

两组患者治疗前的视网膜中央动脉血流动力学指标比较，差异均无统计学意义（*P* > 0.05）；两组患者治疗后的 PSV、EDV 均显著增加，RI 均显著降低，其中观察组患者治疗后的 PSV、EDV 显著高于对照组，且 RI 显著低于对照组，差异均具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 2。

表 2 两组患者治疗前后视网膜中央动脉血流指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	<i>n</i>	时间	PSV/cm·s ⁻¹	EDV/cm·s ⁻¹	RI
对照组	26	治疗前	8.63 ± 2.19	2.86 ± 1.25	0.79 ± 0.11
		治疗后	11.58 ± 1.65 ^c	4.18 ± 1.05 ^c	0.59 ± 0.08 ^c
观察组	25	治疗前	8.58 ± 2.12	2.83 ± 1.19	0.80 ± 0.09
		治疗后	13.13 ± 2.03 ^{cd}	5.61 ± 1.08 ^{cd}	0.38 ± 0.05 ^{cd}

注：PSV 一收缩期血流峰值速度；EDV 一舒张末期血流速度；RI 一阻力指数。
与同组治疗前比较，^c*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^d*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后眼压、视力、视野缺损水平比较

两组患者治疗前的眼压、视力、视野缺损水平比较，差异均无统计学意义（*P* > 0.05）；两组患者治疗后的眼压与视野缺损水平均显著降低，视力均显著升高，其中观察组患者治疗后的眼压与视野缺损水平显著低于对照组，且视力显著高于对照组，差异均具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 3。

表 3 两组患者治疗前后眼压、视力、视野缺损水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	<i>n</i>	时间	眼压/mmHg	视力	视野缺损
对照组	26	治疗前	25.22 ± 2.59	4.35 ± 0.45	9.73 ± 2.09
		治疗后	20.42 ± 2.51 ^c	4.57 ± 0.13 ^c	8.18 ± 2.15 ^c
观察组	25	治疗前	25.31 ± 2.61	4.41 ± 0.49	9.69 ± 2.12
		治疗后	18.63 ± 2.45 ^{cf}	4.88 ± 0.11 ^{cf}	6.57 ± 2.22 ^{cf}

注：与同组治疗前比较，^c*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^f*P* < 0.05。

3 讨论

PQAG 是目前主要的不可逆性的可致盲眼病，眼压

升高是在 PQAG 发展中造成视神经受损的重要因素^[9]。高眼压会促进小梁网细胞外基质重塑的发生, 导致其组织代谢发生异常, 造成房水的流出阻力增高, 眼压升高, 形成恶性循环。因此, 降低眼压以及控制小梁网细胞外基质重塑是治疗 PQAG 的关键。临床上多采用马来酸噻吗洛尔治疗, 但是经过多年的临床观察发现, 单独的马来酸噻吗洛尔治疗对眼压的改善效果欠佳。临床上为了进一步提升对 PQAG 的眼压改善效果, 联合用药的治疗方式逐渐增多, 且其效果受到了临床的高度关注。

MMP-2 与 TIMP-2 是细胞外基质代谢的主要调节因子。MMP-2 是一种内源性蛋白水解酶, 在人体眼部的小梁网、巩膜、虹膜等处均有所表达, 当发生细胞外基质重塑时会引起 MMP-2 表达上升, 而 MMP-2 属于明胶酶, 会对发生变性的胶原以及纤维粘连蛋白产生降解作用^[10]。TIMP-2 是 MMP-2 的一种内源性特异性抑制因子, 是在细胞外基质代谢过程中对 MMP-2 具有负调节作用的产物, 在正常的生理状态中, 两者之间互相协同, 保持着动态平衡的状态, 当两者的比例失调后, 会造成细胞外基质代谢异常。在 PQAG 患者中主要表现为房水 MMP-2 与 TIMP-2 水平升高, 且 TIMP-2/MMP-2 比值升高^[11]。眼压波动被认为是促进 PQAG 发展的关键因素, 眼压的峰值以及谷值的波动幅度过大会对眼部血管的顺应性造成损伤, 造成眼部血流动力学发生改变。眼部动脉供血与 PQAG 的致病原因存在密切的关联, PQAG 患者常常伴有视神经动脉血流减少以及眼部血流阻力增大的现象。视神经盘主要由睫状后短动脉提供血量, 然而视神经盘筛板区属于视神经中最容易受损的区域。当 PQAG 患者同时患有高血压时, 由于高血压会在一定程度上影响视神经盘首位的血液循环造成血流循环灌注不良, 影响视网膜中央动脉的血流动力学。因此, 视网膜中央动脉血流动力学成为了临床上治疗 PQAG 合并高血压过程中的重要观察指标。

本研究发现, 观察组患者治疗后的房水 MMP-2、TIMP-2 水平以及 TIMP-2/MMP-2 均显著低于对照组, 且视网膜中央动脉血流动力学指标 (PSV、EDV 与 RI)、眼压、视力、视野缺损水平均得到显著改善, 组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明马来酸噻吗洛尔联合拉坦前列素治疗 PQAG 合并高血压患者, 能够促进 MMP-2 与 TIMP-2 之间的平衡改善。马来酸噻吗洛尔属于一种非选择性的 β -肾上腺素能受体阻断剂, 能够与睫状体无色素上皮细胞上的 β -肾上腺素能受体相结合, 并不会造成细胞生物活性的激活, 抑制房水的生成, 进而降低眼压^[12]。拉坦前列素是一种新型的前列腺类似物, 能够通过增加房水的流出, 间接地降低角膜与虹膜

间的房水含量, 进而实现对眼压的控制^[13]。PQAG 患者在使用拉坦前列素滴眼液后, 药液能够快速水解游离型曲伏前列素的酸盐, 促进巩膜通路的房水外流, 进而实现对眼压的控制。拉坦前列素具有较高的选择性, 能够快速地与前列腺素 F 受体相结合, 使得防水能够通过葡萄巩膜通路外流^[14]。两种药物降低眼压的机制不同, 联合使用能够实现更好的眼压控制效果。通过降低眼压, 避免小梁网细胞外基质重塑的发展, 促进其组织代谢恢复正常, 使房水中的 MMP-2 与 TIMP-2 水平逐渐恢复正常。同时眼压的下降缓解了对视网膜中央动脉的刺激, 促使其血流动力学逐渐恢复正常^[15]。最终患者的视力以及视野缺损得到改善。

综上所述, 对 PQAG 合并高血压患者采用马来酸噻吗洛尔联合拉坦前列素治疗, 能够有效降低房水中 MMP-2 及 TIMP-2 水平, 降低眼压, 改善视网膜中央动脉血流动力学, 提升患者的视力水平。

[参考文献]

- (1) 黄翠, 李进. 布林佐胺噻吗洛尔与马来酸噻吗洛尔治疗原发性开角型青光眼的效果比较 (J). 临床合理用药杂志, 2021, 14(14): 27-29.
- (2) 陆宇清, 王玲, 徐静, 等. 汉族人群原发性开角型青光眼 CDKN2B 基因 rs1063192 位点基因型分布及其与 rs1063192 多态性的关系 (J). 中国医药导报, 2022, 19(24): 107-110.
- (3) 张玮. 昼夜血压波动与原发性开角型青光眼的关系研究 (J). 中国医药科学, 2021, 11(2): 14-17.
- (4) 熊艳, 罗琴. 针刺联合马来酸噻吗洛尔滴眼液对青光眼患者视网膜中央动脉血流、视力及自护能力的影响 (J). 上海针灸杂志, 2020, 39(8): 1033-1038.
- (5) 陈晓君, 高永杰, 王保贞. 拉坦前列素滴眼液联合普拉洛芬对青光眼术后患者炎症因子的影响 (J). 西藏医药, 2022, 43(3): 86-88.
- (6) 冯坤, 王文, 彭一. NVG 患者血清及房水中 ET-1、MMP、TIMP-2 水平变化及其临床意义 (J). 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(9): 1549-1552, 1556.
- (7) 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南 (2020 年) (J). 中华眼科杂志, 2020, 56(8): 573-586.
- (8) 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟 (中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) (J). 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- (9) 刘雯婷, 沈念慈, 朱力, 等. 高眼压症及原发性开角型青光眼患者的 24 h 眼压波动规律 (J). 中国眼耳鼻喉科杂志, 2020, 20(5): 369-374.
- (10) 杜非凡, 王雪, 吴志鸿. 基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶抑制剂 2 和可溶性 CD44 在高度近视眼合并原发性开角型青光眼患者房水中的定量研究 (J). 中华眼科医学杂志 (电子版), 2019, 9(6): 335-341.
- (11) 徐为海, 庄颖. MMP-2 和 TIMP-2 在 POAG 患者小梁细胞

- 中的表达及其作用机制研究(J). 贵州医药, 2020, 44(2): 182-184, 337.
- (12) 张小蓉, 郭建波. 益精补阳还五汤联合马来酸噻吗洛尔治疗 POAG 的疗效分析(J). 国际眼科杂志, 2021, 21(2): 300-303.
- (13) 李秋慧, 刘荣, 黎昌江, 等. 拉坦前列素治疗青光眼疗效及对患者房水转化生长因子- β_2 、一氧化氮及促红细胞生成素的影响(J). 陕西医学杂志, 2021, 50(8): 1003-1006.
- (14) 邢超, 高常青, 雷苑, 等. 拉坦前列素和毛果芸香碱对 DBA/2J 小鼠房水动力学及眼压控制作用的研究(J). 中国眼耳鼻喉科杂志, 2019, 19(4): 232-235.
- (15) 姜蕾, 邓珍, 吴一峰, 等. 拉坦前列素对开角型青光眼患者眼压角膜厚度眼血流及血浆内皮素-1 的影响(J). 中国药物与临床, 2019, 19(3): 447-449.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)22-0113-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.22.036

腹腔镜与开腹胃癌根治术清除淋巴结的临床效果比较

尹伟伟 靳 峰

(济源市人民医院, 河南 济源 459000)

〔摘要〕 **目的:** 比较腹腔镜与开腹胃癌根治术清除淋巴结的临床效果。**方法:** 选取 2016 年 12 月至 2022 年 6 月济源市人民医院收治的 80 例胃癌患者, 根据不同手术方式将其分为观察组与对照组, 各 40 例。给予观察组患者行腹腔镜胃癌根治术, 给予对照组患者行传统开腹胃癌根治术, 比较两组患者手术情况(术中出血量、手术时间、切口长度、术后排气时间、住院时间)、淋巴结清除情况、并发症发生率、满意度等情况。**结果:** 观察组患者切口长度、术后排气时间、住院时间均短于对照组, 术中出血量少于对照组, 手术时间长于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者清除淋巴结 286 枚, 每例患者平均清除数目为 11~22 枚, 平均清除(19.0 ± 2.7)枚。对照组患者清除淋巴结 298 枚, 每例患者平均清除数目为 13~24 枚, 平均清除(19.8 ± 2.2)枚, 两组患者淋巴结清除数据比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者并发症发生率低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者满意度高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 在患者临床特征相似前提下, 腹腔镜胃癌根治术与传统开腹胃癌根治术淋巴结清除效果无较大差异, 但腹腔镜手术术中出血量少于开腹手术, 术后排气时间、住院时间短于开腹手术, 患者整体满意度高, 故基于治疗综合层面分析, 腹腔镜胃癌根治术效果较好。

〔关键词〕 胃癌; 腹腔镜胃癌根治术; 开腹胃癌根治术

〔中图分类号〕 R 735.2 〔文献标识码〕 B

胃癌是临床发病率较高的消化系统恶性肿瘤, 50 岁以上是该病高发群体, 其中东北与西北发病率和南方地区相比普遍较高^[1-2]。病因包括遗传基因、日常生活习惯、地域环境等, 大部分患者早期无明显症状, 仅有部分患者出现恶心呕吐等消化道症状, 然而多数患者不会重视, 当病情发展至影响胃功能, 已错过最佳治疗时期。临床治疗胃癌多采取根治术, 该手术方式涵盖腹腔镜与开腹根治手术, 前者具有切口小、恢复快、对机体免疫功能影响小以及并发症低等优势, 然而该手术方式与传统开腹手术在清除淋巴结数目效果方面尚无明确定论^[3-4]。故本研究选取 80 例胃癌患者分别应用腹腔镜与开腹胃癌根

治术比较治疗效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 12 月至 2022 年 6 月济源市人民医院收治的 80 例胃癌患者, 根据不同手术方式将其分为观察组与对照组, 各 40 例。观察组男性 23 例, 女性 17 例; 年龄 38~69 岁, 平均年龄(59.14 ± 4.91)岁; 肿瘤直径平均(4.41 ± 2.09)cm; 肿瘤位置: 胃体 14 例, 胃底 16 例, 胃窦 10 例; 肿瘤分期: 5 例 I 期, 11 例 II 期, 17 例 IIIa 期, 7 例 IIIb 期。对照组男性 26 例, 女性 14 例; 年龄 38~67 岁,

〔收稿日期〕 2022-09-30

〔作者简介〕 尹伟伟, 男, 主治医师, 主要研究方向是胃肠外科专业疾病。