

左旋多巴联合综合疗法治疗屈光不正性弱视儿童及青少年的临床观察^Δ

赵 静^{1*}, 胡守龙², 孙卫锋¹, 韩惠芳¹, 韩爱军¹(1.河北省眼科医院, 河北 邢台 054000; 2.首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

中图分类号 R777.4⁴ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2804-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.21

摘要 目的:探讨左旋多巴联合综合疗法治疗屈光不正性弱视儿童及青少年的临床疗效,以及对患儿图形视觉诱发电位(P-VEP)和视功能的影响。方法:70例(78眼)屈光不正性弱视儿童及青少年采用随机数字表法分为观察组(35例,40眼)和对照组(35例,38眼)。对照组将接受佩戴矫正眼镜、遮盖疗法、视觉刺激训练等综合疗法;观察组患儿在对照组治疗基础上加用左旋多巴,每次0.125(d1~3)~0.25 g,bid,两组疗程均为6个月。比较两组患儿的治疗效果、P-VEP、视觉敏感度和视功能,以及不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患儿的有效率(92.50%)明显高于对照组(76.32%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患儿的P-VEP P100波的波幅明显大于对照组,潜伏期明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患儿各个空间频率下的对比度均明显高于对照组,矫正辐辏范围、矫正分开范围均明显大于对照组,矫正近立体视锐度明显小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:左旋多巴联合综合疗法有助于改善屈光不正性弱视儿童及青少年的视觉中枢神经元功能,提高其视觉敏感度和双眼立体视觉功能,进而提高治疗效果。

关键词 屈光不正性弱视;综合疗法;左旋多巴;图形视觉诱发电位;视功能;儿童;青少年

Clinical Observation of Levodopa Combined with Comprehensive Therapy for Ametropic Amblyopia Children and Teenagers

ZHAO Jing¹, HU Shoulong², SUN Weifeng¹, HAN Huijiang¹, HAN Aijun¹(1.Hebei Provincial Eye Hospital, Hebei Xingtai 054000, China; 2.Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy of levodopa combined with comprehensive therapy for ametropic amblyopia children and teenagers and its effects on pattern visual evoked potential (P-VEP) and visual function. METHODS: 70 patients (80 eyes) with ametropic amblyopia were randomly divided into observation group (35 cases, 40 eyes) and control group (35 cases, 38 eyes). Control group received comprehensive therapy as wearing correctional glasses, occlusion therapy and visual stimulation training; observation group additionally received levodopa 0.125 (d1-3)-0.25 g/time, bid, on the basis of control group for 6 months. Therapeutic efficacy, P-VEP, Visual sensitivity and visual function were compared between two groups, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: The effective rate of observation group (92.50%) was significantly higher than that of control group (76.32%), with statistical significance ($P<0.05$); the wave amplitude of P-VEP P100 in observation group were significantly greater than in control group, and the incubation period was significantly shorter than control group, with statistical significance ($P<0.05$); visual acuity under different spatial frequency contrast were significantly higher than control group, and correction convergence range and correction separation range of observation group were significantly greater than those of control group, while corrected near stereo vision was significantly less than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in ADR incidence between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Levodopa combined with comprehensive therapy can improve the function of visual central neurons, and improve visual acuity and binocular stereo vision functions so as to improve therapy efficacy.

KEYWORDS Ametropic amblyopia; Comprehensive therapy; Levodopa; Pattern visual evoked potentials; Visual function; Children; Teenagers

弱视是儿童和青少年时期常见的眼科疾病,屈光不正是造成弱视最常见的原因,屈光不正性弱视也是临床治疗的热点。视力矫正、视觉刺激、目力锻炼等综合疗法是临床治疗屈光不正性弱视最常用的方式,但是受到患儿依从性、疾病严重程度等因素的影响,疗效并不理想^[1]。左旋多巴是人体重要的单胺类神经递质,近年来常用于治疗儿童及青少年弱视;根据

患儿病情调节左旋多巴用量,可有效改善患儿的视觉功能^[2]。本研究采取随机对照的研究方法,探讨左旋多巴联合综合疗法治疗屈光不正性弱视儿童及青少年的临床疗效,以及对患儿图形视觉诱发电位(P-VEP)和视功能的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合中华医学会眼科学分会斜视与小儿眼科学组《弱视诊断专家共识(2011年)》^[3]中的诊断标准者;(2)年龄7~18岁;(3)矫正视力 ≥ 0.01 。

排除标准:(1)眼部器质性病变者;(2)矫正视力 < 0.01 者;

^Δ 基金项目:邢台市科学技术研究与发展计划项目(No.2012ZC199)

* 副主任医师,硕士。研究方向:斜视、弱视、小儿眼科。电话:0319-3237131。E-mail:813822681@qq.com

(3)年龄<7岁或>18岁者;(4)有严重心血管、肺、支气管、肾、肝及内分泌疾病者;(5)治疗依从性不好者。

1.2 研究对象

选择2012年5月—2014年10月在河北省眼科医院就诊的屈光不正性弱视儿童及青少年70例(78眼)为研究对象,采用随机数字表法分为观察组35例(40眼)和对照组35例(38眼)。其中,观察组患儿男性18例(21眼),女性17例(19眼);年龄7~15岁,平均年龄(12.52±1.48)岁;弱视程度:轻度弱视15眼,中度弱视18眼,重度弱视7眼;弱视类型:中心性注视28眼,旁中心注视12例。对照组患儿男性22例(24眼),女性13例(14眼);年龄7~17岁,平均年龄(12.91±1.39)岁;弱视程度:轻度弱视14眼,中度弱视18眼,重度弱视6眼;弱视类型:中心性注视27眼,旁中心注视11例。两组患儿的性别构成、年龄结构、弱视程度、弱视类型等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患儿家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患儿均进行常规眼科检查,验光后佩戴合适的眼镜,而后进行综合疗法,具体如下——(1)配戴矫正眼镜:根据散瞳验光的结果进行矫正,内斜视合并近视患儿适当低矫,外斜视合并远视患儿低矫,外斜视合并近视患儿足矫;散光患儿做全矫正。(2)遮盖疗法:单眼弱视患儿每天遮盖健侧眼,双眼弱视患儿根据弱视程度行双眼交替遮盖。(3)所有患儿进行穿珠、穿针、绘图等阶段性家庭精细训练。(4)视觉刺激训练:所有患儿均采用CAM视觉刺激仪进行视觉刺激治疗。

观察组患儿在上述综合疗法的基础上加用左旋多巴片[商品名:思利巴,艾康礼德制药(浙江)有限公司,批准文号:国药准字H10970321,规格:0.125 g,每次0.125(d1~3)~0.25 g, bid,早晚餐后口服。所有患儿均连续治疗6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 治疗前与治疗6个月,采用国际标准E视力表测定两组患儿5 m距离的矫正视力,按下列标准判断疗效——基本痊愈:矫正视力超过0.9;进步:矫正视力提高2行或2行以上;无效:视力不变或仅进步1行。有效率=(基本痊愈眼数+进步眼数)/总眼数×100%。

1.4.2 P-VEP 治疗前和治疗6个月,采用APS型多功能检查仪测定患儿的P-VEP,测定指标为P100波的波幅及潜伏期。测定方法:维持室内温度为20~25℃,用25%的乙醇进行枕骨粗隆上方的皮肤脱脂,将盘状电极放在枕骨粗隆上方1 cm处作为正电极,前额正中作为负电极,耳后乳突处为接地电极。刺激参数:刺激模式为黑白棋盘翻转刺激,放大20 000倍;刺激数目:100;刺激频率:2.00 Hz;对比度:100%。

1.4.3 视觉敏感度 治疗前与治疗6个月,采用MFVA-100型视功能测试仪测定不同空间频率下患眼的对比度。

1.4.4 矫正融合范围、矫正近立体视锐度 治疗后6个月,采用MFVA-100型视功能测试仪测定患眼的矫正融合范围(矫正辐辏范围、矫正分开范围)和矫正近立体视锐度。

1.4.5 不良反应 观察两组患儿在治疗过程中的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件录入和分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组患儿的有效率为92.50%,明显高于对照组的76.32%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿的临床疗效比较见表1。

表1 两组患儿的临床疗效比较[眼(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [eye(%)]

组别	眼数	基本痊愈	进步	无效	有效率
观察组	40	25(62.50)	12(30.00)	3(7.50)	37(92.50)
对照组	38	20(52.63)	9(23.68)	9(23.68)	29(76.32)
χ^2					3.921
P					<0.05

2.2 P-VEP

治疗前,两组患儿的P-VEP P100波的波幅、潜伏期比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患儿P-VEP P100波的波幅均较治疗前明显增大,潜伏期均明显缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$);且观察组的改善程度均明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿治疗前后P-VEP比较见表2。

表2 两组患儿治疗前后P-VEP比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of P-VEP between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	波幅, μV		潜伏期, ms	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	14.36±1.77	33.37±3.78*	125.27±14.12	68.13±6.85*
对照组	38	14.24±1.81	24.19±2.42*	124.64±13.91	92.85±9.24*
t		0.313	12.699	0.198	13.469
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较, $t=11.824\sim 28.676$, $*P<0.05$

Note: vs. before treatment, $t=11.824\sim 28.676$, $*P<0.05$

2.3 视觉敏感度

治疗前,两组患儿各个空间频率下的对比度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患儿各个空间频率下的对比度均较治疗前明显提高,且观察组均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿治疗前后视觉敏感度比较见表3。

表3 两组患儿治疗前后视觉敏感度比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of visual sensitivity between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	时期	100%对比度	75%对比度	50%对比度	25%对比度
观察组	40	治疗前	1.16±0.13	1.06±0.12	0.80±0.12	0.65±0.14
		治疗后	1.42±0.18**	1.26±0.21**	1.04±0.15**	0.83±0.16**
对照组	38	治疗前	1.17±0.14	1.07±0.13	0.81±0.15	0.67±0.14
		治疗后	1.33±0.16*	1.15±0.18*	0.95±0.13*	0.76±0.12*

注:与治疗前比较, $t=2.259\sim 7.341$, $*P<0.05$;与对照组治疗后比较, $t=2.329\sim 5.197$, $*P<0.05$

Note: vs. before treatment, $t=2.259\sim 7.341$, $*P<0.05$; vs. control group after treatment, $t=2.329\sim 5.197$, $*P<0.05$

2.4 矫正融合范围和矫正近立体视锐度

治疗后,观察组患儿的矫正辐辏范围、矫正分开范围均明显大于对照组,矫正近立体视锐度明显小于对照组($P<0.05$)。两组患儿治疗后矫正融合范围和矫正近立体视锐度比较见表4。

2.5 不良反应

对照组患儿未见明显不良反应发生。观察组患儿有1例出现眼干症状,1例出现眼痛症状。两组患儿不良反应发生率

比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 两组患儿治疗后矫正融合范围和矫正近立体视锐度比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of correction vergence range and corrected stereo vision between 2 groups after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	矫正辐辏范围,°	矫正分开范围,°	矫正近立体视锐度,″
观察组	40	18.68±1.98	3.52±0.44	78.95±9.49
对照组	38	14.16±1.56	2.87±0.34	120.22±14.52
<i>t</i>		11.160	7.274	14.922
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

左旋多巴是多巴胺的前体,进入人体内经过代谢后生成多巴胺。多巴胺是一类单胺类神经递质,能够参与视觉敏感度、视力、空间信号等视功能的调节,近年来被广泛用于弱视的治疗^[9]。它可通过影响患儿的视觉敏感度、光适应性、色觉、视觉等,参与调节大脑视成像过程^[9]。国内外研究表明,左旋多巴在通过血-脑屏障进入脑组织后,能通过多巴脱羧酶的转化作用而提高治疗效果^[7-8]。本研究中,观察组患儿的有效率为92.50%,明显高于对照组的76.32%,提示左旋多巴联合综合疗法治疗屈光不正性弱视的疗效显著。

P-VEP是评估患儿弱视程度的重要指标,屈光不正性弱视患儿的P-VEP波幅减小、潜伏期延长,反映出视觉中枢神经元功能减退,对外界视觉信号的敏感性降低^[9]。本研究中,观察组患儿在接受左旋多巴治疗后,P-VEP P100波的波幅大于对照组,潜伏期短于对照组,提示左旋多巴联合综合疗法能够改善屈光不正性弱视患儿视觉中枢神经元的功能。

视觉敏感度是视功能重要的组成部分,具体是指人眼在辨别平均亮度下两个可见区域差别程度的能力。该项功能用对比度视力来进行评价,是在结合视角和对比度的基础上测定人眼对不同空间频率下图形的辨识能力^[10]。相比传统的视力表,对比度视力能够更为全面地评估患儿视功能。因为视觉系统由一套独立且复杂的神经通道构成,每一条通道只与特定空间频率内的视觉功能有关,而对对比度视力能够评估不同空间频率下的视力水平,进而全面评估视功能和视觉敏感度^[11]。本研究中,观察组患儿在25%、50%、75%、100%对比度下的视力均高于对照组,与Li R等^[12]的报道基本相似,提示左旋多巴联合综合疗法能够改善屈光不正性弱视患儿的视觉敏感度。

视功能不仅包括视力水平和视觉敏感度,还包括了双眼立体视觉功能。双眼视觉差异是建立立体视觉的生理基础,而大脑皮层中对视差敏感的细胞是产生立体视觉的神经基础。在屈光不正性弱视的发生和发展过程中,患侧眼的黄斑中心凹成像模糊,造成该侧视觉中枢的神经冲动传导减弱,进而影响立体视觉的建立^[13]。弱视治疗不仅需要恢复视力水平,还需要建立良好的双眼立体视觉^[14]。辐辏功能是反映两眼视线平行运动正常的情况下两眼内直肌收缩的相关运动表现功能,内直肌收缩功能不足是引起视觉疲劳的主要因素,矫正辐辏范围可减少视觉因内直肌收缩不足产生的疲劳。立体视锐度是人眼可以感知的最小深度视觉差值,影响立体视锐度发育的重要原因是弱视,矫正近立体视锐度可提高二维视标测定中的视觉敏感度。本研究中,观察组患儿的矫正辐辏范围、矫正分开范围均明显大于对照组,矫正近立体视锐度明显小于对照组,提示左旋多巴联合综合疗法能够改善屈光不正性

弱视患儿的双眼立体视觉功能。

综上所述,单纯的综合疗法对屈光不正性弱视儿童及青少年的疗效较差;左旋多巴联合综合疗法有助于改善患儿的视觉中枢神经元功能,提高视觉敏感度和双眼立体视觉功能,疗效显著且安全性较高。本研究的最大不足在于样本量较小,不能深入分析可能的作用机制,而且在研究中缺乏单独使用左旋多巴治疗的可比性研究,均有待今后扩大样本进一步论证。

参考文献

- [1] Ganekal S, Jhanji V, Liang Y, et al. Prevalence and etiology of amblyopia in southern India: results from screening of school children aged 5-15 years[J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2013,20(4):228.
- [2] 化志娟,胡敏,李亮亮.左旋多巴联合综合疗法治疗青少年屈光不正性弱视的疗效观察[J]. *临床眼科杂志*, 2013, 21(2):146.
- [3] 中华医学会眼科学分会斜视与小兒眼科学组.弱视诊断专家共识:2011年[J]. *中华眼科杂志*, 2011,47(8):768.
- [4] 中华眼科学会全国儿童弱视斜视学组.弱视的定义、分类及疗效评价标准[J]. *中国斜视与小兒眼科杂志*, 1996,4(3):97.
- [5] 邓强,李映会,覃瑜.普拉克斯联合左旋多巴治疗帕金森病的临床观察[J]. *中国药房*, 2013,24(4):347.
- [6] Kothari M. Occlusion-amblyopia following high dose oral levodopa combined with part time patching[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2014,62(12):1163.
- [7] 孙晓楠,陶军,郝旭红,等.左旋多巴及胞二磷胆碱对单眼形觉剥夺大鼠视皮层 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸-GluR2表达的影响[J]. *中华实验眼科杂志*, 2012,30(12):1065.
- [8] Repka MX, Kraker RT, Beck RW, et al. Pilot study of levodopa dose as treatment for residual amblyopia in children aged 8 years to younger than 18 years[J]. *Arch Ophthalmol*, 2010,128(9):1215.
- [9] 吴小影,罗瑜琳,刘德林,等.左旋多巴对单眼形觉剥夺弱视大鼠视觉诱发电位及视皮层神经细胞的影响[J]. *中华实验眼科杂志*, 2011,29(3):220.
- [10] 丁艳红,殷志武.左旋多巴联合遮盖方法治疗儿童弱视102眼[J]. *中国药业*, 2014,23(19):82.
- [11] 傅涛,苏庆,郝平,等.弱视治疗过程中视差和立体视觉恢复的初步观察[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2013, 15(11):667.
- [12] Li R, Liang T, Li Y, et al. Effects of l-dopa methyl ester on visual cortex injury induced by amblyopia and its underlying mechanism[J]. *Neurosci Lett*, 2012,508(2):95.
- [13] 崔爱芝,刘桂香,崔从先,等.儿童屈光不正性与屈光参差性弱视对立体视功能发育的影响[J]. *中国实用眼科杂志*, 2013,30(5):571.
- [14] Repka MX, Kraker RT, Beck RW, et al. Pilot study of levodopa dose as treatment for residual amblyopia in children aged 8 years to younger than 18 years[J]. *Arch Ophthalmol*, 2010,128(9):1215.

(收稿日期:2015-10-21 修回日期:2016-01-26)

(编辑:胡晓霖)