

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.10.019
文章编号: 1005-8982 (2021) 10-0094-05

临床研究·论著

复方血栓通片联合雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性患者的疗效分析

吴爱华¹, 张璐焯¹, 刘益达¹, 赵江南¹, 刘海英²

(浙江省舟山医院 1.眼科中心, 2.中西医结合科, 浙江 舟山 316000)

摘要: **目的** 探讨湿性年龄相关性黄斑变性(ARMD)患者应用复方血栓通片联合雷珠单抗治疗的临床疗效及其对视网膜厚度的影响。**方法** 选取2018年5月—2019年12月浙江省舟山医院收治的湿性ARMD患者120例(152眼),根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组60例(76眼)。对照组患者给予玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,观察组患者在对照组基础上口服复方血栓通片。比较两组患者治疗前、治疗后1个月和3个月的最佳矫正视力(BCVA)、视网膜电图(ERG)、眼血流动力学、视网膜黄斑中心凹厚度(CMT),以及治疗后并发症和复发情况。**结果** 观察组与对照组在治疗前、治疗后1个月和3个月的BCVA、ERG(a波振幅、b波振幅、a波潜伏时间、b波潜伏时间)、眼血流动力学(PSV、EDV、RI)及CMT比较,在不同时间、不同组间有差异($P < 0.05$);但变化趋势无差异($P > 0.05$)。两组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者复发率(11.43%)低于对照组(31.88%)($P < 0.05$)。**结论** 复方血栓通片联合雷珠单抗治疗湿性ARMD,能够促进黄斑区沉积物的吸收,降低CMT厚度,提高患者视力,临床疗效显著,值得推广。

关键词: 湿性年龄相关性黄斑变性;复方血栓通片;雷珠单抗;视力
中图分类号: R774.5 **文献标识码:** A

The effect of compound Xueshuantong tablets combined with ranibizumab on the thickness of the retina in patients with wet age-related macular degeneration

Ai-hua Wu¹, Lu-ye Zhang¹, Yi-da Liu¹, Jiang-nan Zhao¹, Hai-ying Liu²

(1. Eye Center, Zhoushan Hospital of Zhejiang Province, Zhoushan, Zhejiang 316000, China;
2. Department of Integrated traditional Chinese and Western Medicine, Zhoushan Hospital of Zhejiang Province, Zhoushan, Zhejiang 316000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of compound Xueshuantong tablets combined with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration and the effects on retinal thickness. **Methods** A total of 120 wet age-related macular degeneration patients (152 eyes) who were admitted to the Eye Center of Zhoushan Hospital of Zhejiang Province from May 2018 to December 2019 were selected and divided into observation group and control group, with 60 cases (76 eyes) in each group according to the random number table method. Patients in the control group were treated with intravitreal injection of ranibizumab, and patients in the observation group were treated with compound Xueshuantong tablets on the basis of the control group. We then observed and compared the best corrected visual acuity (BCVA), electroretinogram (ERG), ocular hemodynamics, and central macular thickness (CMT) of the two groups of patients 1 day before treatment and 1 month and 3 months after treatment. The complications and recurrence after treatment were also compared between the two groups.

收稿日期: 2021-01-21

Results The BCVA, ERG (a wave amplitude, b wave amplitude, a wave latency, b wave latency), ocular hemodynamics [peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), resistivity index (RI)] and CMT were different among different time points and between the groups ($P < 0.05$), but there was no difference in the trend of change of these indicators ($P > 0.05$). No significant difference was observed in the incidence of complications between the two groups ($P > 0.05$). The recurrence rate of the observation group (11.43%) was significantly lower than that of the control group (31.88%) ($P < 0.05$). **Conclusions** Compound Xueshuantong tablets combined with ranibizumab can promote the absorption of deposits in the macular area, reduce the CMT, and improve the vision of patients with wet age-related macular degeneration, which exhibits a significant clinical effect and is worthy of further application.

Keywords: wet age-related macular degeneration; compound Xueshuantong tablets; ranibizumab; vision

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是临床眼科常见的老年性疾病, 又被称之为老年性黄斑变性, 其病理特点是黄斑组织结构退行性改变, 视网膜色素上皮层细胞异常, 同时 ARMD 也是造成老年人视力不可逆改变的重要原因之一^[1-2]。根据其特点的不同分为干性 ARMD 和湿性 ARMD, 湿性 ARMD 的特点在于双眼先后发病, 病变极易造成眼球脉络膜生成新生血管, 而新生血管最大的特点在于脆性较大, 更易破裂出血, 对患者视力造成严重影响^[3-4]。虽然湿性 ARMD 发病率低于干性 ARMD, 但是对患者视力的影响更大。目前临床治疗湿性 ARMD 主要是通过玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 其疗效显著, 但对湿性 ARMD 的复发无显著预防作用; 同时抗 VEGF 药物价格偏贵, 需反复多次注射^[5-6]。本研究旨在探讨湿性 ARMD 患者应用复方血栓通片联合雷珠单抗治疗的临床价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月—2019 年 12 月浙江省舟山医院收治的湿性 ARMD 患者 120 例 (152 眼), 根据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 60 例 (76 眼)。对照组患者给予玻璃体腔注射雷珠单抗治疗, 观察组患者在对照组基础上口服复方血栓通片。所有患者对本研究知情同意, 并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《眼科学》^[7]湿性 ARMD 的诊断标准; ②年龄 50 ~ 80 岁。

1.2.2 排除标准 ①近半年内采用抗 VEGF 治疗; ②合并眼科其他疾病, 如葡萄膜炎、青光眼等; ③合

并全身重要脏器功能障碍; ④合并眼球急慢性炎症; ⑤近 3 个月眼科手术史; ⑥对治疗药物过敏。

1.3 方法

所有患者采用玻璃体内注射, 1 次/月, 持续 3 个月。每次注射治疗前给予左氧氟沙星滴眼液 (日本参天制药株式会社, 注册号: H20150278) 滴眼, 常规消毒后选取注射位点为颞上方角膜缘后方 4 mm 处, 注射雷珠单抗 (瑞士诺华制药有限公司, 注册号: S20170003) 0.5 mg, 使用无菌棉签按压数分钟, 观察无明显出血后给予妥布霉素地塞米松眼膏涂抹包扎, 手术结束。术后给予左氧氟沙星滴眼液滴眼, 4 次/d, 连续 7 d。观察组患者在此基础上口服复方血栓通片 (广东众生药业股份有限公司, 国药准字 Z20060167) 3 片/次, 3 次/d, 在第 1 次注射治疗后当天开始口服, 持续 3 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 视功能检查 观察两组患者治疗前、治疗后 1 个月和 3 个月的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、视网膜电图 (Electroretinogram, ERG)、眼血流动力学及视网膜黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT)。BCVA 采用国际标准视力表进行检测; ERG 采用眼电生理仪进行检查, 包括 a、b 波振幅及潜伏时间; 眼血流动力学采用彩色多普勒超声进行检查, 检查部位为睫状后短动脉, 包括收缩期峰值流速 (peak systolic velocity, PSV)、舒张末期流速 (end diastolic velocity, EDV) 及阻力指数 (resistance index, RI)。

1.4.2 术后并发症 观察两组患者术后并发症情况, 主要包括: 眼内炎症、眼底创伤、晶体创伤、结膜充血以及药物副作用等。

1.4.3 随访指标 随访半年, 观察两组患者复发情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基本特征

观察组60例(76眼),男性28例,女性32例;左眼39例,右眼37例;年龄51~77岁,平均(63.18 \pm 8.48)岁;病程1个月~7年,平均(1.61 \pm 0.33)年。对照组60例(76眼),男性29例,女性31例;左眼40例,右眼36例;年龄53~78岁,平均(63.89 \pm 8.77)岁;病程2个月~8年,平均(1.59 \pm 0.31)年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者BCVA的变化

观察组与对照组患者治疗前、治疗后1个月和3个月的BCVA比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的BCVA比较,差异有统计学意义($F=27.556, P=0.000$);②观察组与对照组BCVA比较,差异有统计学意义($F=9.556, P=0.037$),观察组高于对照组($P<0.05$);③观察组与对照组BCVA变化趋势无差异($F=0.256, P=0.876$)。见表1。

表1 两组患者不同时间点BCVA比较 ($n=60, \bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后1月	治疗后3月
对照组	0.132 \pm 0.019	0.292 \pm 0.021	0.412 \pm 0.018
观察组	0.129 \pm 0.020	0.359 \pm 0.018	0.535 \pm 0.019

2.3 两组患者ERG的变化

观察组与对照组患者治疗前、治疗后1个月和3个月的ERG(a波振幅、b波振幅、a波潜伏时间、b波潜伏时间)比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点a波振幅、b波振幅、a波潜伏时间、b波潜伏时间比较,差异有统计学意义($F=38.005、28.695、15.235$ 和 $16.337, P=0.000、0.000、0.002$ 和 0.001)。②观察组与对照组a波振幅、b波振幅比较,差异有统计学意义($F=28.445$ 和 21.446 ,均 $P=0.000$),观察组大于对照组($P<0.05$);观察组与对照组a波潜伏时间、b波潜伏时间比较,差

异无统计学意义($F=1.835$ 和 $8.556, P=0.184$ 和 0.289)。③两组a波振幅、b波振幅、a波潜伏时间、b波潜伏时间变化趋势无差异($F=2.888、1.235、4.335$ 和 $0.786, P=0.276、0.401、0.218$ 和 0.575)。见表2~5。

表2 两组患者不同时间点a波振幅比较 ($n=60, mV, \bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
对照组	57.26 \pm 6.47	68.53 \pm 5.37	84.11 \pm 5.01
观察组	56.77 \pm 7.35	79.31 \pm 9.75	117.29 \pm 24.18

表3 两组患者不同时间点b波振幅比较 ($n=60, mV, \bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
对照组	226.19 \pm 38.03	245.83 \pm 27.95	281.68 \pm 25.17
观察组	225.21 \pm 34.16	268.84 \pm 28.24	334.42 \pm 29.18

表4 两组患者不同时间点a波潜伏时间比较

($n=60, ms, \bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
对照组	24.15 \pm 2.83	23.99 \pm 3.15	23.47 \pm 4.04
观察组	24.08 \pm 2.51	23.75 \pm 1.98	22.83 \pm 2.04

表5 两组患者不同时间点b波潜伏时间比较

($n=60, ms, \bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
对照组	49.31 \pm 7.13	48.96 \pm 9.18	47.13 \pm 7.88
观察组	49.25 \pm 7.04	47.79 \pm 7.32	46.87 \pm 6.79

2.4 两组患者眼血流动力学的变化

观察组与对照组患者治疗前、治疗后1个月和3个月的眼血流动力学(PSV、EDV、RI)比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点PSV、EDV、RI比较,差异有统计学意义($F=32.165、38.005$ 和 89.654 ,均 $P=0.000$)。②观察组与对照组PSV、EDV、RI比较,差异有统计学意义($F=18.215、20.123$ 和 $15.234, P=0.000、0.000$ 和 0.002);观察组PSV、EDV大于对照组($P<0.05$),RI小于对照组($P<0.05$)。③两组PSV、EDV、RI变化趋势无差异($F=2.535、1.201$ 和 $1.069, P=0.284、0.309$ 和 0.457)。见表6~8。

2.5 两组患者CMT的变化

观察组与对照组患者治疗前、治疗后1个月和

表 6 两组患者不同时间点 PSV 比较

(n=60, cm/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
对照组	7.22 ± 1.88	8.13 ± 2.23	8.62 ± 2.56
观察组	7.21 ± 1.78	8.61 ± 2.44	9.87 ± 2.33

表 7 两组患者不同时间点 EDV 比较 (n=60, cm/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
对照组	1.71 ± 0.23	2.78 ± 0.31	2.93 ± 0.48
观察组	1.72 ± 0.29	2.97 ± 0.41	3.66 ± 0.64

表 8 两组患者不同时间点 RI 比较 (n=60, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
对照组	0.93 ± 0.08	0.86 ± 0.07	0.72 ± 0.08
观察组	0.94 ± 0.11	0.79 ± 0.09	0.65 ± 0.09

3 个月的 CMT 比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 CMT 比较, 差异有统计学意义 ($F=98.542, P=0.000$); ②观察组与对照组 CMT 比较, 差异有统计学意义 ($F=33.786, P=0.000$), 观察组小于对照组 ($P<0.05$); ③两组 CMT 变化趋势无差异 ($F=8.956, P=0.123$)。见表 9。

表 9 两组患者不同时间点 CMT 比较 (n=60, mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
对照组	386.73 ± 57.11	361.47 ± 41.03	319.72 ± 34.17
观察组	387.8 ± 59.74	345.2 ± 40.17	262.6 ± 31.28

2.6 两组患者术后并发症比较

两组患者治疗后均未发生眼内炎症、眼底创伤、晶体创伤及药物副作用。对照组 3 例患者出现结膜充血 (4 眼), 观察组 2 例患者出现结膜充血 (3 眼), 两组患者并发症发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.844, P=0.352$)。5 例结膜充血患者均于治疗后 1 周痊愈。

2.7 两组患者复发情况比较

两组患者均进行半年随访, 其中对照组失访 6 例 (7 眼), 观察组失访 5 例 (6 眼), 未给予统计。对照组患者中复发 19 例 (22 眼), 复发率为 31.88%; 观察组患者中复发 7 例 (8 眼), 复发率为 11.43%。两组复发率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=13.183, P=0.000$), 观察组复发率低于对照组。

3 讨论

湿性 ARMD 是老年人视力下降最常见的原因之一, 且复发率较高, 当发生湿性 ARMD 后, 脉络膜会生成新生血管, 当渗出或出血发生在黄斑区时, 会引发患者视力严重下降^[8]。雷珠单抗是一种注射用抗 VEGF 的代表药物, 能够抑制新生血管的形成, 同时雷珠单抗还能够调控视网膜屏障的通透性, 加速视网膜内渗出液进一步吸收, 显著改善视网膜水肿, 进一步使黄斑中心凹视网膜厚度下降, 最终达到改善患者视力的目的^[9]。既往研究显示, 雷珠单抗治疗湿性 ARMD 临床疗效较好, 同时并发症及副作用较少, 临床安全性得到保障, 连续使用 3 个月以上可显著改善患者视力情况^[10-11]。但是雷珠单抗最大劣势在于其为短期药物, 需要重复注射, 价格昂贵, 给患者带来了沉重的经济压力, 因此既具有临床疗效, 又安全、便宜的药物成为目前研究的热门^[12]。

我国传统医学对于湿性 ARMD 的诊断认为其属于“视暗昏渺”、“暴盲”范畴, 主要病因为肾精亏虚、脾虚不运。老年人随着年龄增大, 肾精亏虚, 导致视力逐渐下降; 肾阴亏耗, 阴液不足, 致使营血津液渗于脉络膜外, 导致眼底黄斑出现渗出及出血^[13]。基于中医诊断, 本研究中采用的复方血栓通片主要成分为三七、黄芪、丹参及玄参。三七能够起到止血、化瘀及通脉活血的作用, 常用于治疗眼部疾病中既需要止血又需要化瘀的疾病, 三七皂苷的主要作用在于收缩血管, 缩短凝血时间, 还能够进一步促进血小板的增加, 达到止血的目的。

ERG 是记录视网膜感光细胞最为敏感的指标之一, 能够准确地反映湿性 ARMD 患者黄斑区域内视网膜功能。本研究中治疗后, 两组患者 a、b 波振幅均较治疗前显著增加, 且观察组振幅增加幅度显著大于对照组, 结果表明复方血栓通片联合雷珠单抗能够有效提高和改善患者 ERG 中的 a、b 波振幅。既往研究发现, 人体视网膜中的营养主要来源为脉络膜中的血液循环, 故增加视网膜的血液供应可以进行相关治疗, 通过调节眼部血流及改变脉络膜血流量, 最终达到提高患者视力的目的^[14-15]。本研究也发现, 经过治疗后, 两组患者睫状后短动脉血流情况得到显著改善, PSV 和 EDB 均显著增加, RI 显著降低, 且观察组优于对照组,

进一步表明复方血栓通片联合雷珠单抗能够显著改善眼部血流情况,降低血流阻力。湿性 ARMD 患者视力下降的主要原因在于黄斑区的渗出和出血,渗出物和血液沉积于黄斑区的视网膜下,进一步导致 CMT 增厚,视力下降,当沉积物得到有效吸收后,CMT 厚度进一步下降,视力也会随之好转。本研究中治疗后,两组患者 BCVA、CMT 均显著改善,且观察组优于对照组,表明复方血栓通片联合雷珠单抗能有效促进视网膜黄斑区内沉积物的吸收,进一步降低 CMT 厚度,提高视力。

迄今为止,虽然治疗湿性 ARMD 的相关临床研究较多,但是治疗药物选取较为单一,合并用药的研究较少,并且较少针对中国人群^[15-18]。WYKOFF 等^[16]的研究是通过不同用药频率及用药时间的治疗效果比较,探讨合适的用药策略。而张丽丽等^[15]和 BERG 等^[17]的研究专注于单种药物的疗效研究。而本研究样本量的大小及药物联合使用均具有一定优势。

综上所述,复方血栓通片联合雷珠单抗治疗湿性 ARMD 患者能够促进黄斑区沉积物的吸收,降低 CMT 厚度,提高患者视力,临床疗效显著,值得推广。但本研究仍存在一定不足,首先样本量较小,同时分组较为简单,不能够更直观地反映复方血栓通片对湿性 ARMD 的治疗效果,下一步仍需扩大样本量进行多中心研究。

参 考 文 献 :

- [1] TARAUI S, BERLIN A, CURCIO C A, et al. The cytoskeleton of the retinal pigment epithelium: from normal aging to age-related macular degeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): E3578.
- [2] YIU G, VUONG V S, TRAN S, et al. Vascular response to sildenafil citrate in aging and age-related macular degeneration[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5049.
- [3] ZHANG D, KHAN Z, CHAI T. Effect of conbercept or ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration[J]. *Environmental Dis*, 2019, 4(2): 50-54.
- [4] GRISHANIN R, VUILLEMENOT B, SHARMA P, et al. Preclinical evaluation of ADVN-022, a novel gene therapy approach to treating wet age-related macular degeneration[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(1): 118-129.
- [5] BLACK J R, CLARK S J. Age-related macular degeneration: genome-wide association studies to translation[J]. *Genet Med*, 2016, 18(4): 283-289.
- [6] SOUIED E H, OUBRAHAM H, MIMOUN G, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the TWIN study[J]. *Retina*, 2015, 35 (9): 1743-1749.
- [7] 赵堪兴, 杨培增. 眼科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 221-222.
- [8] WYKOFF C C, CROFT D E, BROWN D M, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(12): 2514-2522.
- [9] 杨菊华. 雷珠单抗和康柏西普对老年湿性黄斑病变的疗效比较[J]. *川北医学院学报*, 2018, 33(1): 108-110.
- [10] 陈婷, 朱登峰, 杨玲. 视网膜光凝联合雷珠单抗或康柏西普对 RVO 继发 ME 的疗效[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(9): 1594-1598.
- [11] 张莉, 陈燕云, 田蓓. 玻璃体腔内注射康柏西普治疗不同类型视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效观察[J]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2017, 7(15): 217-221.
- [12] YANG W, TAN Y, LI C W, et al. Observation of curative effect of intravitreal injection of conbercept in wet age-related macular degeneration: optical coherence tomography analysis after injection[J]. *Microsc Res Tech*, 2018, 81(4): 384-388.
- [13] 李萍, 彭俊, 周亚莎, 等. 彭清华辨治黄斑囊样水肿经验[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4581-4583.
- [14] 梁晓东, 黄晓燕, 曾振培, 等. 康柏西普和雷珠单抗治疗湿性老年性黄斑变性的效果比较[J]. *广东医科大学学报*, 2019, 37(2): 207-210.
- [15] 张丽丽, 高自清, 戴青. 雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效观察及其对患者血浆 miRNA-126、VEGF-A 表达的影响[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2020, 25(3): 315-321.
- [16] WYKOFF C C, CROFT D E, BROWN D M, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(12): 2514-2522.
- [17] BERG K, PEDERSEN T R, SANDVIK L, et al. Comparison of rani-bizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(1): 146-152.
- [18] KERTES P J, GALIC I J, GREVE M, et al. Canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: one-year results of the randomized canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab study[J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(6): 841-848.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 吴爱华, 张璐焯, 刘益达, 等. 复方血栓通片联合雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性患者的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10): 94-98.

Cite this article as: WU A H, ZHANG L Y, LIU Y D, et al. The effect of compound Xueshuantong tablets combined with ranibizumab on the thickness of the retina in patients with wet age-related macular degeneration[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(10): 94-98.