

复方樟柳碱联合抗 VEGF 药物治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿

高 辉,李焕丽,庞 荣

引用:高辉,李焕丽,庞荣. 复方樟柳碱联合抗 VEGF 药物治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿. 国际眼科杂志 2019;19(2):323-325

作者单位:(050051) 中国河北省石家庄市,河北省人民医院眼科
作者简介:高辉,毕业于河北医科大学,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗眼底疾病。

通讯作者:高辉.239094564@qq.com

收稿日期:2018-08-13 修回日期:2018-12-26

摘要

目的:评价复方樟柳碱注射液联合抗 VEGF 药物治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿的有效性及安全性,并探索联合用药的优势。

方法:选取 60 例视网膜静脉阻塞患者,随机分为联合组 and 对照组各 30 例。对照组实行一次常规抗 VEGF 注射治疗,联合组在抗 VEGF 注射治疗同时采用复方樟柳碱注射液进行治疗,每天注射 1 支,14d 休息 2d,再注射 14d,共 28 支。对比两组的治疗效果、有效性及安全性。

结果:对照组、联合组患者在注射前后不同时间点矫正视力比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 185.05, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{分组}} = 3.34, P_{\text{分组}} = 0.025$),联合治疗后在第 30、90d 的矫正视力提高程度较对照组均有显著差异($P < 0.05$)。对照组和联合组患眼注射前后不同时间点 CRT 比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 286.2, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{分组}} = 12.46, P_{\text{分组}} < 0.01$),两组患者的视力及 CRT 在治疗第 15d 均无显著差异。

结论:复方樟柳碱联合抗 VEGF 药物治疗可提高对视网膜静脉阻塞黄斑水肿患者的治疗效果。

关键词:复方樟柳碱;视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.33

Clinical efficacy of compound anisodine injection combined with anti-VEGF in the treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion

Hui Gao, Huan-Li Li, Rong Pang

Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Correspondence to: Hui Gao. Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. 239094564@qq.com

Received:2018-08-13 Accepted:2018-12-26

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy and safety of compound anisodine injection combined with anti-VEGF therapy in treatment of macular edema of branch retinal vein occlusion.

• METHODS: Sixty patients with retinal vein occlusion were randomly divided into the combined group and the control group. The control group was treated with a conventional anti-VEGF injection. The combined group was treated with compound anisodine and anti-VEGF injection. Treatment of compound anisodine: one injection per day, after 14d of injections pause for 14d, a total of 28 injections. Compare the therapeutic effects and safety of the two groups.

• RESULTS: After anti-VEGF combined with compound anisodine and VEGF treatment, the visual acuity of the two groups were significantly increased ($F_{\text{time}} = 185.05, P_{\text{time}} < 0.001; F_{\text{group}} = 3.34, P_{\text{group}} = 0.025$); The CRT of the two groups were significantly decreased after treatment ($F_{\text{time}} = 286.2, P_{\text{time}} < 0.001; F_{\text{group}} = 12.46, P_{\text{group}} < 0.001$) and there was significantly difference between the control group and the combined group. However, there was no significant difference in visual acuity and CRT between the two groups on the 15th day of treatment.

• CONCLUSION: Compound anisodine combined with anti-VEGF therapy can improve the therapeutic effect in patients with retinal vein occlusion.

• KEYWORDS: compound anisodine; retinal branch vein occlusion; macular edema

Citation:Gao H, Li HL, Pang R. Clinical efficacy of compound anisodine injection combined with anti-VEGF in the treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(2):323-325

0 引言

视网膜静脉阻塞是仅次于糖尿病视网膜病变的常见眼部血管疾病,对患者的视力和生活质量有较大的影响^[1-4]。目前其发生机制尚不明确,常见病因包括血管因素、全血黏度增高及血小板聚集性增高等^[5-6]。视网膜静脉阻塞分为视网膜中央静脉阻塞(CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(BRVO),其中 BRVO 较为常见。黄斑水肿是导致 BRVO 患者视力下降的最主要的并发症。视网膜静脉阻塞会导致阻塞区域视网膜缺血,引起血管内皮生长因子

表1 两组患者各时间点视力和 CRT 的情况

组别	视力(LogMAR)				CRT(μm)			
	治疗前	治疗后15d	治疗后30d	治疗后90d	治疗前	治疗后15d	治疗后30d	治疗后90d
对照组	0.47±0.14	0.29±0.11	0.27±0.10	0.34±0.10	368.8±61.66	272.53±66.33	250.97±63.17	292.13±80.67
联合组	0.48±0.11	0.28±0.09	0.24±0.08	0.29±0.09	376.67±50.17	274.57±60.75	218.57±34.38	249.5±68.19

注:对照组:进行常规的抗 VEGF 治疗;治疗组:在对照组基础上联合复方樟柳碱注射液进行治疗。

(VEGF)增加,从而导致黄斑水肿的发生^[7-8]。抗 VEGF 治疗可以有效减轻黄斑水肿并提高视功能,然而并非所有患者均有视力的提高,因此 VEGF 并不是唯一引起 BRVO 患者视力下降的因素^[9]。复方樟柳碱是临床上常用的改善眼缺血的药物。研究表明,复方樟柳碱可以通过改善眼缺血,减少 VEGF 的过度释放,从而减缓 VEGF 的累积速度。因此可能会提高视功能,增加抗 VEGF 的治疗效果^[10-13]。我们通过对 BRVO 患者的视力和中央视网膜厚度(CRT)的观察以及定量分析,比较了复方樟柳碱注射液联合抗 VEGF 治疗与单纯抗 VEGF 治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿的临床疗效,旨在探索联合用药对于患者视力预后的有效性。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2016-01/2017-06 在河北省人民医院确诊的视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的患者 60 例 60 眼,部分患者曾在外院或门诊药物治疗,排除并发有白内障、青光眼、高度近视、屈光间质明显混浊及固视功能太差影响视力及 OCT 检查的其他眼部疾病的病例;进入组别的患者均予视力、黄斑光学相干断层扫描(OCT)、荧光素眼底血管造影(FFA)等检查。视力采用标准对数视力表进行。纳入标准包括:(1)确诊为视网膜分支静脉阻塞同时合并黄斑水肿,且引发视力障碍;(2)病程不超过 3mo;(3)入选时基线视力大于 0.15;(4)年龄 18~70 岁;(5)患者可以接受 2 个疗程以上复方樟柳碱注射液治疗。本研究经过伦理委员会批准,所有患者治疗前均告知治疗目的及潜在的并发症,并签署知情同意书。本研究将患者随机分为对照组和联合组各 30 例 30 眼。对照组进行常规的抗 VEGF 治疗,其中男 15 例 15 眼,女 15 例 15 眼;年龄 45~60(平均 52.2±4.75)岁;平均矫正视力为 0.47±0.14。治疗组在对照组基础上联合复方樟柳碱注射液进行治疗,每天注射 1 支(0.2mg/2mL),14d 休息 2d,再注射 14d,共 28 支,其中男 15 例 15 眼,女 15 例 15 眼;年龄 47~60(平均 52.27±4.1)岁;平均矫正视力为 0.48±0.11。两组患者年龄、性别及矫正视力等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 所有患者均进行一次玻璃体腔注射雷珠单抗,均在手术室由同一医生完成,睫状体平坦部进针,玻璃体腔注射 10mg/mL 雷珠单抗 0.05mL。联合组在行玻璃体腔注射同时给予复方樟柳碱注射液进行治疗:2mL/次,于患侧颞浅动脉皮下注射,1 次/d,连续治疗 14d,停止 2d 后,继续治疗 14d。观察指标:治疗后第 15、30、90d 进行随访。随访期间采用治疗前相同的设备和方法行相关检查。对比分析两组患者治疗前后视力、CRT 的变化情况。视力改善评定标准:国际标准视力表视力提高 1~2 行;视力稳定评定标准:视力增加或减少不超过国际标准视力表 1 行。

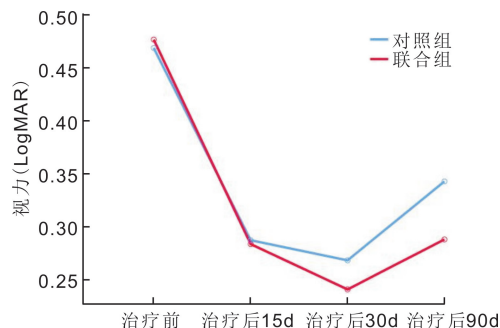


图1 两组患者治疗前后视力比较。

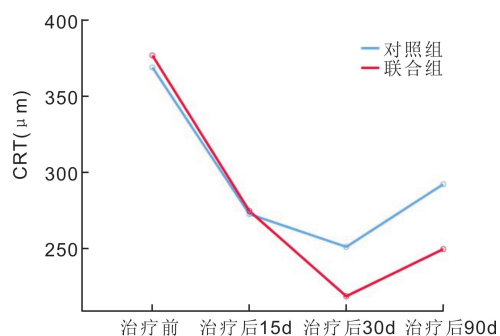


图2 两组患者治疗前后视网膜黄斑中心凹厚度比较。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS25.0 处理,所有数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,矫正视力(换算为 LogMAR 视力)及视网膜中央厚度在治疗前后采用重复测量数据的方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组视力情况 对照组中共有患者 23 眼(77%)视力有所改善,患者 7 眼(23%)视力保持稳定。联合组中共有患者 27 眼(90%)视力有所改善,患者 3 眼(10%)视力保持稳定。对照组、联合组患者注射前后不同时间点矫正视力比较,差异均有统计学意义($F_{\text{时间}} = 185.05, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{分组}} = 3.34, P_{\text{分组}} = 0.025$),见表 1,图 1。联合治疗后在第 30、90d 的矫正视力提高程度较对照组差异均有统计学意义($P=0.028, 0.007$)。

2.2 两组 CRT 情况 对照组、联合组患者治疗前 CRT 分别为 368.8±61.66、376.67±50.17 μm ,对照组和联合组患眼注射前后不同时间点 CRT 比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 286.2, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{分组}} = 12.46, P_{\text{分组}} < 0.01$),见表 1,图 2。治疗后 30d,对照组、联合组患者 CRT 较治疗后第 15d 均有所减少;治疗后 90d,对照组、联合组患者 CRT 较治疗后第 30d 均有所增加。联合治疗后第 30、90d,患者 CRT 较治疗前分别降低了 137.97±41.04、101.92±56.28 μm ,较对照组差异均有统计学意义($P<0.01$),而在第 15d 差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

近几年来,视网膜静脉阻塞的治疗已经从眼底激光治疗逐渐发展为玻璃体腔注射治疗,包括抗 VEGF 治疗和糖皮质激素治疗^[14-15]。抗 VEGF 治疗可以抑制新生血管的形成,降低血管通透性,减轻黄斑水肿,并促进视功能的恢复,糖皮质激素则可较好地促进炎症的减轻^[16]。Rouvas 等^[17]对 28 例 BRVO 合并黄斑水肿的患者进行玻璃体内重复注射雷珠单抗,检测的结果显示入组患者的视敏度均不同程度提升,黄斑中心凹视网膜厚度也相应降低。尽管研究证明雷珠单抗对 BRVO 患者的视力提升和黄斑水肿消退有较好的疗效,然而对于雷珠单抗和复方樟柳碱的联合疗效鲜有报道。本研究结果提示,两组患者在治疗后黄斑水肿均明显减轻,在治疗后第 90d 有所反复。联合复方樟柳碱注射治疗组患者的黄斑水肿改善情况较单纯行抗 VEGF 治疗患者更加显著($P < 0.01$)。对照组中共有 23 例患者(77%)视力有所改善,7 例患者(23%)视力保持稳定。联合组中共有 27 例患者(90%)视力有所改善,3 例患者(10%)视力保持稳定。联合复方樟柳碱注射治疗对于患者视力的提高相比单纯行抗 VEGF 治疗更加显著($P < 0.01$)。

复方樟柳碱注射液由氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因组成,其中樟柳碱为胆碱能神经阻滞剂,有缓解平滑肌痉挛、散瞳等抗胆碱作用,而普鲁卡因能有效地改善局部的微循环,改善眼底供血^[10],同时复方樟柳碱还具有一定的调节脉络膜血管的作用,使脉络膜血管活性物质稳定在正常范围内,从而改善脉络膜血管活动功能,提高视功能,同时其还可有效地清除自由基,使氧化减轻,组织缺血缺氧症状得以改善,从而使患者预后得以提高^[11-12]。内皮素相对稳定有助于调整和维持血管的基础张力,改善循环,减轻缺血造成的损害。早期应用复方樟柳碱有稳定和 protect 视网膜脉络膜血管内具有免疫活性的内皮素水平的作用,从而抑制内皮素异常表达和释放。Kang 等的研究表明,复方樟柳碱可以改变 Cyclin D1 和缺氧相关蛋白 HIF-1 α , VEGF 和 p-ERK 的表达水平^[13,15-16]。因此,复方樟柳碱在一定程度上可以减轻缺血,从而间接减少 VEGF 的释放,起到加强抗 VEGF 药物疗效的作用。此外,本研究结果证实联合治疗 90d 时,治疗组最佳矫正视力和中央视网膜厚度均优于对照组,提示复方樟柳碱联合治疗可能会减少抗 VEGF 治疗的次数。

尽管本研究随访时间较短,且病例数偏少,无法进行重复治疗的时间点和重复治疗的 BRVO 患者比例的统计和分析,但我们的研究结果仍然可以表明,治疗后 90d 相比治疗前,抗 VEGF 联合复方樟柳碱治疗组视力的提升和黄斑水肿减轻的程度明显优于单独抗 VEGF 组。联合治疗可以有助于提高视网膜分支静脉阻塞患者的视功能,是一种安全、有效的治疗策略。

参考文献

- McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1113-1123
- Awdeh RM, Elsing SH, Deramo VA, et al. Vision-related quality of life in persons with unilateral branch retinal vein occlusion using the 25-item national eye institute visual function questionnaire. *Br J Ophthalmol* 2010;94(3):319-323
- Deramo VA, Cox TA, Syed AB, et al. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item national eye institute visual function questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2003;121(9):1297-1302
- Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of Retinal Vein Occlusion-Consensus Document. *Ophthalmologica* 2011;226(1):4-28
- 章桂芳, 黄永健. 苦碟子注射液对非缺血型视网膜静脉阻塞的临床疗效及对血液流变学的影响. *中国临床药理学杂志* 2011;27(8):580-583
- 陈连平. 复方樟柳碱注射液对眼底病患者血液动力学的影响. *中国卫生标准管理* 2015;6(1):192-193
- Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2015;49:67-81
- Vinorez SA, Youssri AI, Luna JD, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol* 1997;12:99-109
- Kida T, Flammer J, Oku H, et al. Suppressed endothelin-1 by anti-VEGF therapy is important for patients with BRVO-related macular edema to improve their vision. *Epma J* 2016;7(1):18
- Kuwabara A, Satoh M, Tomita N, et al. Deterioration of glomerular endothelial surface layer induced by oxidative stress is implicated in altered permeability of macromolecules in Zucker fatty rats. *Diabetologia* 2010;53(9):2056-2065
- 邹伟, 刘芷好, 孙晓伟, 等. MMP-2 与动脉粥样硬化、脑梗死的关系浅析. *中华中医药学刊* 2012;30(3):457-459
- 艾华, 杨新光. 视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿时 VEGF 和 IL-6 在前房和玻璃体腔的表达. *细胞与分子免疫学杂志* 2011;27(10):1124-1126
- 彭娟, 胡秀文, 高丹宇, 等. 复方樟柳碱注射液在眼科的临床应用. *国际眼科杂志* 2007;7(4):1124-1127
- Semeraro F, Russo A, Danzi P, et al. Central retinal vein occlusion treated with Ozurdex: a case report and review of literature. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(1):84-87
- 于清胜, 林立霞, 牛英, 等. 532nm 激光联合复方樟柳碱治疗视网膜分支静脉阻塞的疗效. *国际眼科杂志* 2012;12(12):2411-2412
- Wang Q, Gao S, Luo Y, et al. Compound anisidine affects the proliferation and calcium overload of hypoxia-induced rat retinal progenitor cells and brain neural stem cells via the p-ERK1/2/HIF-1 α /VEGF pathway. *Exp Ther Med* 2017;14(1):600-608
- Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: Nine month results of a prospective study. *J. Retina* 2010;30(6):893-902