

# 消肿方联合康柏西普对糖尿病黄斑水肿患者视功能的影响

王建伟, 接传红, 陶永健

引用: 王建伟, 接传红, 陶永健. 消肿方联合康柏西普对糖尿病黄斑水肿患者视功能的影响. 国际眼科杂志 2020; 20(9): 1594-1597

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(No.2020-3-4184, 2020-2-4182); 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(No.JDZX2015286); 中国中医科学院眼科医院自主选题(No.201705)

作者单位: (100040) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院糖尿病眼病科

作者简介: 王建伟, 毕业于中国中医科学院, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、糖尿病眼病。

通讯作者: 接传红, 毕业于中国中医科学院, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 糖尿病眼病科主任, 研究方向: 糖尿病眼病、眼底病. jiechuanhong@163.com; 陶永健, 毕业于中国医科大学, 博士, 主任医师, 研究方向: 白内障、眼底病. taotao9909@163.com

收稿日期: 2020-03-16 修回日期: 2020-08-10

## 摘要

目的: 初步评估消肿方联合康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿(DME)对视网膜敏感度及固视特征的影响。

方法: 选取2017-01/10在我院确诊为DME的患者40例40眼, 随机双盲分为两组, 治疗组患者20例20眼采用康柏西普联合消肿方治疗3mo, 对照组患者20例20眼采用康柏西普联合安慰剂治疗3mo。观察两组患者BCVA(ETDRS视力表检查)、CRT(OCT检查)情况, 并采用MAIA微视野计检测视网膜敏感度和固视稳定性(P1、P2)。

结果: 治疗3mo时, 治疗组和对照组患者BCVA分别较基线提高4(-1, 11.5)、0(-4, 0.75)字母( $P < 0.05$ ), CRT分别较治疗前下降123.5±42.61、18.1±12.84μm( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者视网膜敏感度均轻度增加, 但两组间无差异, 且对照组治疗后视网膜敏感度与治疗前无差异( $P > 0.05$ ), 而治疗组治疗2mo时视网膜敏感度(20.11±4.98dB)最高。治疗后两组患者P1、P2值均显著增加, 且治疗2mo时治疗组P1变化值显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 但两组治疗后P2变化值无差异( $P > 0.05$ )。

结论: 玻璃体腔注射康柏西普治疗可提高DME患者固视稳定性, 联合消肿方治疗有助于维持固视稳定性。

关键词: 糖尿病黄斑水肿; 康柏西普; 消肿方; 微视野; 固视稳定性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.9.25

## Preliminary research of Xiaozhong decoction combined with Conbercept on visual function of diabetic macular edema

Jian-Wei Wang, Chuan-Hong Jie, Yong-Jian Tao

Foundation items: Capital Health Development Research Fund (No.

2020-3-4184, 2020-2-4182); National Traditional Chinese Medicine Clinical Research Base Business Construction Scientific Research Special Project of National Administration of Traditional Chinese Medicine (No.JDZX2015286); the Independent Subject of Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences (No.201705)

Department of Diabetic Eye, Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

Correspondence to: Chuan-Hong Jie. Department of Diabetic Eye, Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. jiechuanhong@163.com; Yong-Jian Tao. Department of Diabetic Eye, Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. taotao9909@163.com

Received: 2020-03-16 Accepted: 2020-08-10

## Abstract

• AIM: To preliminary evaluate retinal sensitivity and the fixation alterations in patients with diabetic macular edema (DME) under Xiaozhong decoction combined intravitreal conbercept therapy.

• METHODS: The 40 patients with DME were randomly divided into two groups. Treatment group: 20 patients (20 eyes), Xiaozhong decoction combined with conbercept group and treatment group; 20 patients (20 eyes), placebo combined with conbercept group in our hospital from January to October in 2017. The two groups were taken oral Chinese medicinals or placebo for 3mo respectively. BCVA (ETDRS visual acuity test) and CRT (OCT) of the two groups were observed, and the retinal sensitivity and fixation stability (P1, P2) were measured by MAIA microperimetry.

• RESULTS: After 3mo of treatment, BCVA of treatment group and control group increased by 4 (-1, 11.5) and 0 (-4, 0.75) letters compared with baseline ( $P < 0.05$ ), and CRT decreased by 123.5 ± 42.61 and 18.1 ± 12.84μm respectively ( $P < 0.05$ ). The retinal sensitivity increased slightly after treatment in the two groups, but there was no significant difference between the two groups and over the course of treatment in control group ( $P > 0.05$ ). The sensitivity of retina in treatment group was the highest (20.11 ± 4.98dB) at 2mo. P1 and P2 in the two groups increased significantly after treatment. The increase of P1 in the treatment group was significantly higher than that in the control group at 2mo ( $P < 0.05$ ). But there was no difference in the increase of P2 between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ).

• CONCLUSION: Intravitreal conbercept could improve the fixation stability in DME patients, combined with

Xiaozhong decoction was conducive to maintain fixation stability.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; Conbercept; Xiaozhong decoction; microperimetry; fixation stability

**Citation:** Wang JW, Jie CH, Tao YJ. Preliminary research of Xiaozhong decoction combined with Conbercept on visual function of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(9):1594-1597

## 0 引言

糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是导致糖尿病患者视力丧失的主要原因之一。目前主要采用中心视力来评价 DME 患者的视功能损害程度,但其并不能反映视功能的所有方面。MAIA 微视野计的应用使评价黄斑区视网膜敏感度及固视稳定性成为可能,提高了定量分析黄斑功能的深度。康柏西普治疗 DME 的有效性及其安全性已经得到临床试验的证实<sup>[1-2]</sup>,中医药治疗 DME 是将整体和眼局部辨证相结合,我们前期采用中药消肿方联合康柏西普治疗 DME 对提高视功能,延缓黄斑水肿复发取得了较好疗效。目前,定量评估中药对 DME 患者视功能影响的研究尚未见报道,为研究中药对视功能的可能作用环节,本研究利用光相干断层扫描 (OCT) 及微视野计初步探讨消肿方联合康柏西普治疗 DME 对患者视功能的影响。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2017-01/10 在我院确诊为 DME 的患者 40 例 40 眼,其中男 14 例,女 26 例;平均年龄  $59.95 \pm 11.08$  岁,平均糖尿病病程  $15.79 \pm 7.13$ a。随机双盲分为两组,治疗组患者 20 例 20 眼采用康柏西普联合消肿方治疗,对照组患者 20 例 20 眼采用康柏西普联合安慰剂治疗。两组患者性别构成比、年龄、糖尿病病程、基线最佳矫正视力和黄斑中心视网膜厚度 (CRT) 等一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 1),具有可比性。本研究通过中国中医科学院眼科医院伦理委员会审查,入组患者均对本研究知情同意并自愿签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** (1) 临床诊断明确,糖尿病诊断符合世界卫生组织公布的糖尿病诊断标准 (2014 年),糖尿病视网膜病变分期标准符合中华医学会眼科学分会眼底病学组制定的《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年)》,糖尿病黄斑水肿分级标准参照《糖尿病黄斑水肿 (DME) 国际分级标准 (2003 年)》; (2) OCT 检查存在黄斑水肿,  $CRT \geq 300 \mu m$ ; (3) ETDRS 视力表检查基线 BCVA 字母数为 24~78 (20/320~20/32); (4) 中医辨证标准参照“中医虚证辨证参考标准” (中西医结合虚证与老年病研究专业委员会)、《中医临床诊疗术语》 (国家技术监督发布 GB/T16751-1997),属脾肾阳虚兼瘀阻目络型;主症:视物模糊,视物变形;次症:手足凉麻,畏寒肢冷,腰膝酸软,神疲乏力,五更泄泻等 (主次症各 1 项);舌象:舌淡胖,苔白滑,或舌紫暗;脉象:脉沉细。

**1.1.2 排除标准** (1) 屈光间质欠清,难以进行眼底观察者; (2) 已行玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (VEGF) 或激素类药物、格栅光凝、局部光凝、全视网膜光凝治疗中的任何一种或数种治疗后 3mo 内者; (3) 合并青光眼、视

网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、视神经疾病等眼底病者; (4) 合并严重心脑血管、肝脏、造血系统疾病和糖尿病肾病发生肾功能衰竭的患者,  $HbA1c \geq 10\%$ , 肝肾功能检查结果超过正常 1.5 倍者; (5) 合并严重危及生命的原发性疾病及精神疾病患者; (6) 妊娠或哺乳期妇女; (7) 正在参加其他药物临床试验者。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 治疗组患者采用玻璃体腔注射康柏西普联合消肿方治疗;对照组患者采用玻璃体腔注射康柏西普联合安慰剂治疗。两组患者均行玻璃体腔注射康柏西普 1 次。治疗组患者口服中药颗粒消肿方 3mo,组成成分包括生黄芪、桂枝、白术、茯苓、仙灵脾、丹参等,每袋 6g,每次 1 袋,每日 2 次冲服。对照组患者口服与消肿方药物外观、气味基本一致的安慰剂颗粒 3mo,每袋 6g,每次 1 袋,每日 2 次冲服。

**1.2.2 观察指标** 随访 3mo,观察两组患者 BCVA (ETDRS 视力表检查)、CRT (OCT 检查) 情况,并采用 MAIA 微视野计检测视网膜敏感度 (平均阈值 AT) 和固视稳定性 (P1、P2)。

统计学分析:用 SPSS 22.0 统计软件。符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,重复测量资料采用重复测量数据的方差分析,组内进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数 (四分位间距) 描述,两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料采用率表示,两组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 BCVA 和 CRT 情况** 治疗 3mo 时,治疗组和对照组患者 BCVA 分别较基线提高 4 (-1, 11.5)、0 (-4, 0.75) 字母,差异有统计学意义 ( $U = 124, P = 0.04$ ), CRT 分别较治疗前下降  $123.5 \pm 42.61$ 、 $18.1 \pm 12.84 \mu m$ ,差异有统计学意义 ( $t = 2.369, P = 0.023$ )。

**2.2 两组患者治疗前后视网膜敏感度情况** 治疗前后,两组患者视网膜敏感度无组间差异性和组间与时间交互效应,但具有时间差异性 ( $F_{组间} = 2.202, P_{组间} = 0.146; F_{时间} = 17.982, P_{时间} < 0.001; F_{组间 \times 时间} = 2.922, P_{组间 \times 时间} = 0.096$ )。治疗后两组患者视网膜敏感度均轻度增加,但对照组治疗后各时间点视网膜敏感度与治疗前差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),治疗组治疗后各时间点视网膜敏感度与治疗前差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且治疗 2mo 时视网膜敏感度最高 (表 2)。

**2.3 两组患者治疗前后固视稳定性的变化** 治疗前后,两组患者 P1、P2 均有时间差异性,但无组间及组间与时间交互效应 (P1:  $F_{组间} = 0.635, P_{组间} = 0.431; F_{时间} = 5.914, P_{时间} = 0.02; F_{组间 \times 时间} = 3.832, P_{组间 \times 时间} = 0.058$ ; P2:  $F_{组间} = 0.322, P_{组间} = 0.573; F_{时间} = 4.223, P_{时间} = 0.047, F_{组间 \times 时间} = 0.050, P_{组间 \times 时间} = 0.825$ ),见表 3。两组患者治疗后各时间点 P1、P2 较治疗前变化见表 4。治疗 1、3mo 时,两组患者 P1 较治疗前变化值 ( $\Delta P1$ ) 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗 2mo 时,治疗组 P1 较治疗前变化值 ( $\Delta P1$ ) 大于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 1、2、3mo 时,两组患者 P2 较治疗前变化值 ( $\Delta P2$ ) 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表1 两组患者基线资料的比较

组别	例数/眼数	男/女 (例)	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	糖尿病病程 ( $\bar{x}\pm s$ ,a)	基线 BCVA [ $M(P_{25},P_{75})$ ,字母]	基线 CRT ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )
治疗组	20/20	7/13	57.0 $\pm$ 12.36	15.22 $\pm$ 6.92	59(45.00,69.50)	508.0 $\pm$ 198.62
对照组	20/20	7/13	62.9 $\pm$ 8.99	16.3 $\pm$ 7.46	58(49.25,74.75)	460.2 $\pm$ 223.81
$\chi^2/U$		0.000	-1.726	-0.462	209	0.693
P		1.000	0.092	0.647	0.820	0.493

注:治疗组:采用康柏西普联合消肿方治疗;对照组:采用康柏西普联合安慰剂治疗。

表2 两组患者治疗前后视网膜敏感度情况 ( $\bar{x}\pm s$ ,dB)

组别	治疗前	治疗 1mo	治疗 2mo	治疗 3mo
治疗组	17.28 $\pm$ 6.86	18.75 $\pm$ 6.55	20.11 $\pm$ 4.98	18.71 $\pm$ 7.16
对照组	20.18 $\pm$ 4.64	21.58 $\pm$ 2.91	21.31 $\pm$ 3.30	21.08 $\pm$ 2.99

注:治疗组:采用康柏西普联合消肿方治疗;对照组:采用康柏西普联合安慰剂治疗。

表3 两组患者治疗前后固视稳定性 ( $\bar{x}\pm s$ ,%)

组别		治疗前	治疗 1mo	治疗 2mo	治疗 3mo
治疗组	P1	48.65 $\pm$ 21.57	54.72 $\pm$ 25.03	61.85 $\pm$ 29.60	52.50 $\pm$ 22.14
	P2	77.35 $\pm$ 21.78	78.11 $\pm$ 24.05	83.15 $\pm$ 21.26	80.60 $\pm$ 19.56
对照组	P1	59.60 $\pm$ 23.05	63.60 $\pm$ 30.65	60.70 $\pm$ 29.92	63.55 $\pm$ 30.31
	P2	79.20 $\pm$ 24.41	85.30 $\pm$ 19.23	85.35 $\pm$ 17.24	83.15 $\pm$ 19.41

注:治疗组:采用康柏西普联合消肿方治疗;对照组:采用康柏西普联合安慰剂治疗。

表4 两组患者治疗前后 P1 和 P2 变化情况 [ $M(P_{25},P_{75})$ ,%]

组别	治疗 1mo		治疗 2mo		治疗 3mo	
	$\Delta P1$	$\Delta P2$	$\Delta P1$	$\Delta P2$	$\Delta P1$	$\Delta P2$
治疗组	2(-6,13.75)	0(-15.9,8)	7(-1.25,22)	3.5(1,22)	1(-6,18.5)	3(-1,8)
观察组	6(-21,9)	3(0,13.75)	2.5(-6,6)	3(0,14.5)	0(-0.75,7)	3(0,3.75)
U	196	139	128	167	192	194
P	0.914	0.098	0.048	0.369	0.817	0.869

注:治疗组:采用康柏西普联合消肿方治疗;对照组:采用康柏西普联合安慰剂治疗。

### 3 讨论

DME 患者黄斑区视功能大多通过 Snellen 或 ETDRS 等视力表测得的中心视力来评价,但无法对视功能进行定量的细致评价<sup>[3]</sup>。视网膜敏感度作为一个量化的黄斑中心凹视功能检测值,相较视力而言,能够更准确地提供黄斑中心凹视功能改变程度的具体信息。固视稳定性异常与影响患者视觉相关生活质量的阅读速度减慢强相关<sup>[4]</sup>,黄斑疾病患者固视稳定性受损,因此固视稳定性是评估黄斑疾病患者视功能的一个重要参数<sup>[5]</sup>。研究表明,微视野参数对评估黄斑疾病的视功能异常是敏感有效的<sup>[6]</sup>。

SAILING 研究为一项康柏西普治疗 DME 的多中心、随机、双盲、III 期临床试验,证实康柏西普 1+PRN 方案可显著改善患者视力,且具有良好的耐受性。本研究通过玻璃体腔注射康柏西普 1 次,联合中药消肿方或安慰剂治疗,利用微视野计定量分析消肿方联合康柏西普治疗 DME 随访中视网膜敏感度及固视稳定性(P1、P2)的变化,为评估中药及康柏西普治疗 DME 提供了新的更全面的视功能信息,探讨了消肿方对视网膜敏感度及固视稳定性的影响。MAIA 微视野计可提供特定位置精确量化的视网膜功能信息及与这一解剖位置相关的内容,已被成功应用于定量评估 DME 黄斑中心缺陷。本研究分别在治疗前、治疗 1、2、3mo 采集 MAIA 微视野参数,用以观察视网

膜敏感度及固视特征的改变。两组患者治疗后均有轻度视网膜敏感度提高,但治疗后视网膜敏感度的改善仅在中药联合治疗组有显著性差异,而在对照组没有显著性差异。这一结果与既往多数研究结果不同,分析原因一方面可能是由于本研究样本量较小,造成选择性偏倚,另一方面可能是由于既往研究多应用 MP-1 微视野计,而本研究采用了 MAIA 微视野计,不同微视野计的原理及程序设计有所不同,测量的视网膜敏感度范围也不同(0~20dB 和 0~36dB)<sup>[7]</sup>。

反应固视稳定性的 P1、P2 值对应阅读视野 4° $\times$ 2° 范围,可以反映视觉品质的高低。本研究中,两组治疗对固视稳定性均有积极作用,消肿方联合康柏西普治疗对固视稳定性的影响优于安慰剂联合康柏西普治疗,维持固视稳定的时间更长,表明消肿方对黄斑功能有积极的影响。同时,我们观察到两组患者 BCVA 均提高,CRT 均下降,与微视野计固视特征检查结果一致,表明固视稳定性和自我感知的视觉功能表现一致,在治疗后患者的自我感觉如阅读、手工工作等更舒适,表明黄斑功能提高强烈影响患者自我感知的健康状态。本研究结果间接表明固视稳定性可能是视功能的重要预测因素之一。MAIA 微视野计对评估 DME 干预效果是有效的。国外学者已成功应用 MP-1 微视野计评估曲安奈德及雷珠单抗注射后,视网膜

敏感度及固视稳定性的改变。Karacorlu 等<sup>[8]</sup>发现在玻璃体腔注射曲安奈德后 30d,MP-1 微视野计检测视网膜敏感度显著提高,固视位置明显改善,固视稳定性有所改善。Seidensticker 等<sup>[9]</sup>评估了雷珠单抗治疗 DME 后对固视稳定性与其它功能、形态的影响,发现治疗后固视和固视稳定性明显改善,而视网膜敏感度没有明显改变,进而推断在 DME 治疗期间,固视和固视稳定性可能是 DME 治疗早期参数,在视网膜敏感度之前发生改变。我们的研究结果与 Seidensticker 等<sup>[9]</sup>报道相似,两组患者经治疗后固视稳定性均改善,且消肿方有助于维持固视稳定性,但两组患者视网膜敏感度均轻度提高,组间未表现出统计学差异。我们推测在微视野计检测发现视网膜敏感度改变之前,固视稳定性可能是评估早期视功能改变的参数。

综上所述,本研究结果表明,消肿方联合玻璃体腔注射康柏西普治疗 DME,有助于维持固视稳定性。此外,微视野计提供了直接比较视网膜病变、心理生理测量和客观评价固视稳定性的可能,可有效评估黄斑中心视功能,加强 DME 管理,提供重要的额外的有用信息<sup>[10]</sup>。临床中对 DME 进行干预治疗后,可以采用微视野计对视功能进行准确、有效的定量评估。

#### 参考文献

1 Li F, Zhang L, Wang Y, *et al.* One-Year Outcome of Conbercept Therapy for Diabetic Macular Edema. *Curr Eye Res* 2018; 43(2): 218-223

- 2 Xu Y, Rong A, Xu W, *et al.* Comparison of 12-month therapeutic effect of conbercept and ranibizumab for diabetic macular edema: a real-life clinical practice study. *BMC Ophthalmol* 2017; 17:158
- 3 Vujosevic S, Pilotto E, Bottega E, *et al.* Retinal fixation impairment in diabetic macular edema. *Retina* 2008; 28(10):1443-1450
- 4 Falkenberg HK, Rubin GS, Bex PJ. Acuity, crowding, reading and fixation stability. *Vision Res* 2007; 47(1):126-135
- 5 Crossland MD, Culham LE, Rubin GS. Fixation stability and reading speed in patients with newly developed macular disease. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004; 24(4): 327-333
- 6 王建伟,接传红.微视野计在糖尿病视网膜病变的临床应用.眼科新进展 2019; 39(5):486-490
- 7 王建伟,接传红,陶永健,等.糖尿病黄斑水肿患黄斑区视功能与黄斑中心凹视网膜厚度的相关性分析.中华眼底病杂志 2017; 33(3):267-270
- 8 Karacorlu M, Ozdemir H, Senturk F, *et al.* Macular function after intravitreal triamcinolone acetonide injection for diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2010; 88(5):558-563
- 9 Seidensticker F, Reznicek L, Cserhati S, *et al.* Improvement of fixation in diabetic macular oedema patients under intravitreal ranibizumab treatment. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013; 230(5):524-529
- 10 Wang JW, Jie CH, Tao YJ, *et al.* Macular integrity assessment to determine the association between macular microstructure and functional parameters in patients with diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(7):1185-1191