

# 复方血塞通联合康柏西普治疗病理性近视脉络膜新生血管的疗效

黄鹤龄, 方一惟, 陈欣华, 李平

作者单位: (617067) 中国四川省攀枝花市中心医院眼科

作者简介: 黄鹤龄, 副主任医师, 研究方向: 临床眼科。

通讯作者: 黄鹤龄, redleafing@163.com

收稿日期: 2017-01-21 修回日期: 2017-05-10

## Curative effect of compound Xuesaitong combined with Conbercept in the treatment of choroidal neovascularization in pathological myopia

He-Ling Huang, Yi-Wei Fang, Xin-Hua Chen, Ping Li

Department of Ophthalmology, Central Hospital of Panzhihua, Panzhihua 617067, Sichuan Province, China

**Correspondence to:** He-Ling Huang, Department of Ophthalmology, Central Hospital of Panzhihua, Panzhihua 617067, Sichuan Province, China. redleafing@163.com

Received: 2017-01-21 Accepted: 2017-05-10

### Abstract

• **AIM:** To analyze the effect of compound xuesaitong combined with conbercept on central macular retinal thickness (CMT), fluorescein fundus angiography and best corrected visual acuity (BCVA) in pathological patients with choroidal neovascularization (CNV).

• **METHODS:** A total of 60 cases (60 eyes) with pathological myopia and CNV who were admitted to our hospital during January to October 2016 were enrolled in the study. They were divided into observation group and control group, 30 cases in each group. Observation group was treated with compound xuesaitong combined with conbercept. Control group was treated with conbercept only. Changes of CMT, intraocular pressure (IOP), area of CNV, BCVA and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) before surgery, 4 and 12wk after surgery were compared. Complications during follow-up were statistically analyzed.

• **RESULTS:** At 12wk after surgery, the total effective rate was 97% in observation group, 80% in control group and the difference was significant ( $P < 0.01$ ). The CMT, IOP, area of CNV and serum VEGF levels were significantly lower or smaller than those before surgery while BCVA was significantly higher than that before surgery ( $P < 0.01$ ). There were no local complications of systematic severe complications.

• **CONCLUSION:** Compound xuesaitong combined with conbercept can effectively reduce CMT and IOP, reduce the area of CNV and significantly improve visual acuity. Its anti-VEGF effect is obvious, safe and feasible.

• **KEYWORDS:** choroidal neovascularization in patients with pathological myopia; compound xuesaitong; conbercept

**Citation:** Huang HL, Fang YW, Chen XH, *et al.* Curative effect of compound Xuesaitong combined with Conbercept in the treatment of choroidal neovascularization in pathological myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(6):1167-1170

### 摘要

**目的:** 分析复方血塞通联合康柏西普对病理性近视脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)患者黄斑中心视网膜厚度(central macular retinal thickness, CMT)、荧光素眼底血管造影及最佳矫正视力(BCVA)的影响。

**方法:** 根据不同治疗方法将 60 例 60 眼病理性 CNV 患者分为观察组(复方血塞通联合康柏西普治疗)与对照组(单纯康柏西普治疗),各 30 例,比较两组患者治疗前后 CMT、眼压(IOP)、CNV 面积、BCVA 及血清中血管内皮生长因子(VEGF)变化情况,统计随访期间并发症情况。

**结果:** 观察组术后 12wk 视力恢复总有效率(97%)显著高于对照组的 80%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与术前比较,两组患者术后 12wk 时 CMT、IOP、CNV 面积及血清 VEGF 水平均显著下降,BCVA 显著提高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),且观察组术后上述指标均明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。两组患者均无局部并发症及全身严重并发症发生。

**结论:** 复方血塞通联合康柏西普能有效降低 CMT 及 IOP,缩小 CNV 面积,显著提高视力。

**关键词:** 病理性近视脉络膜新生血管;复方血塞通;康柏西普

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.43

**引用:** 黄鹤龄,方一惟,陈欣华,等. 复方血塞通联合康柏西普治疗病理性近视脉络膜新生血管的疗效. 国际眼科杂志 2017;17(6):1167-1170

### 0 引言

病理性近视脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)好发于青中年人群(>30岁),典型特征为视力下降明显,严重时甚至失明<sup>[1]</sup>。众所周知,

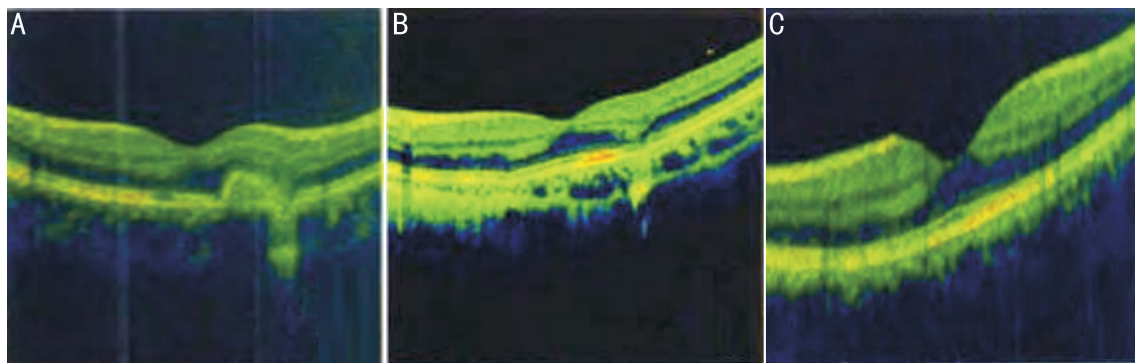


图1 患者治疗前后 OCT 图像 A:术前显示色素上皮层存在圆形隆起强反光团,黄斑中心凹增厚;B:术后 8wk 显示圆形隆起强反光团缩小,黄斑中心凹厚度变薄;C:术后 12wk 显示圆形隆起强反光团消失,黄斑中心凹厚度恢复正常。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 参与病理性近视 CNV 发生、发展过程,为此其治疗以抗 VEGF 药物为主<sup>[2-3]</sup>。康柏西普作为临床一种常见抗 VEGF 药物,通过竞争性抑制 VEGF 与其受体结合达到抑制 VEGF 增生的目的,在新生血管阻断中有重要作用。复方血塞通胶囊主要含有三七、黄芪等成分,具有活血化瘀、微循环改善等多种功效,属于纯中药制剂,无毒副作用,在视网膜静脉阻塞等眼科疾病治疗中取得一定的成就。但目前关于复方血塞通治疗病理性近视 CNV 无相关报道,我们选取 2016-01/10 对就诊我院的病理性近视 CNV 患者 60 例 60 眼行复方血塞通联合康柏西普治疗,与单纯接受康柏西普治疗的患者进行比较分析,报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择 2016-01/10 就诊我院的病理性近视 CNV 患者 60 例 60 眼,根据不同治疗方法将患者分为观察组与对照组,各 30 例。观察组中男 13 例,女 17 例;平均年龄  $38.64 \pm 6.25$  岁,平均病程  $2.46 \pm 0.40$  mo。对照组中男 14 例,女 16 例;平均年龄  $39.12 \pm 6.30$  岁;平均病程  $2.48 \pm 0.42$  mo。入选标准:(1)经视力、裂隙灯、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)等综合检查确诊;(2)年龄 30~65 岁;(3)病程 < 6mo,均为单眼发病;(4)患者知情同意;(5)相关资料完整。排除标准:(1)炎症等其他原因引发 CNV;(2)合并视网膜血管阻塞等视网膜血管病变;(3)相关药物禁忌证;(4)过敏体质;(5)肝肾功能严重障碍、严重心脑血管疾病;(6)合并严重白内障等疾病。两组患者性别、年龄、病程差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),有可比性。

**1.2 方法** 观察组采取复方血塞通联合康柏西普治疗,对照组则给予单纯康柏西普治疗。康柏西普治疗方法:治疗前 3d 给予患者左氧氟沙星滴眼液滴患眼,4 次/d;常规消毒铺巾,盐酸丙美卡因滴眼后表面麻醉,通过 50g/L 聚维酮碘消毒液将结膜囊浸泡 1min,之后经由生理盐水反复冲洗使结膜囊彻底清理;距离角膜缘后 3.5mm 处玻璃体腔内用 30G 注射针头慢慢注入康柏西普注射液 0.5mg,用无菌棉签轻压针头 20s,避免药物反流。术后给予氧氟沙星眼膏涂抹,无菌纱布包术眼 1d;术后次日氧氟沙星滴眼液滴患眼,1 滴/次,4 次/d,连续 3wk。观察组康柏西普注射后第 2d 开始口服复方血塞通胶囊,3 粒 (1.5g)/次,3 次/d,连续口服 2wk。所有患者首次注射康柏西普后间

表 1 两组患者术后 12wk 视力情况

组别	眼数	提高	稳定	下降	有效
观察组	30	19(63)	10(33)	1(3)	29(97)
对照组	30	14(47)	10(33)	6(20)	24(80)

注:观察组:采取复方血塞通联合康柏西普治疗;对照组:给予单纯康柏西普治疗。

隔 1mo 随访 1 次,根据随访结果确定是否重复治疗,均注射 1 次。术前、术后 12wk 通过 OCT 检查黄斑中心视网膜厚度 (central macular thickness, CMT),见图 1;通过非接触式眼压计测量眼压 (intraocular pressure, IOP),经由国际标准对数视力表测定最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA),同时经由荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 测定 CNV 面积;术前、术后 12wk 分别于清晨空腹抽取患者外周肘静脉血 4mL,常规离心提取血清后保存在零下 70℃ 冰箱中,经由双抗体夹心酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清 VEGF 水平。观察记录患者并发症情况。

**疗效判定标准:** 视力提高:BCVA 提高  $\geq 2$  行;视力稳定:BCVA 变化 < 1 行;视力下降:BCVA 下降  $\geq 2$  行,确诊时 BCVA < 0.1 者以 BCVA 提高 0.02 为 1 行。总有效率 = (视力提高 + 视力稳定) / 总眼数  $\times 100\%$ 。

**统计学分析:** 应用 SPSS20.0 统计软件分析数据,计数资料行  $\chi^2$  检验;手术前后 CMT、IOP 等计量资料经 K-S 检验呈正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,行配对  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者术后视力恢复情况** 观察组术后 12wk 视力恢复总有效率 97%,对照组为 80%,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.043, P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患者治疗前后 CMT、IOP、BCVA、CNV 面积比较** 与术前比较,两组患者术后 12wk CMT、IOP、CNV 面积明显下降,BCVA 明显上升,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );观察组术后 12wk CMT、IOP、CNV 面积、BCVA 均明显优于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组患者治疗前后血清 VEGF 比较** 与术前比较,两组患者术后 12wk 血清 VEGF 水平均明显下降,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),且观察组术后 12wk 血清 VEGF 水平明显低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

表2 两组患者治疗前后 CMT、IOP、BCVA、CNV 面积比较

组别	眼数	时间	CMT( $\mu\text{m}$ )	IOP(mmHg)	BCVA	CNV 面积( $\text{mm}^2$ )
观察组	30	术前	304.85±17.59	15.70±2.41	0.15±0.02	9.30±1.56
		术后 12wk	240.56±8.52	11.14±1.58	0.40±0.06	5.12±1.00
对照组	30	术前	303.79±18.24	15.68±2.36	0.15±0.03	9.28±1.54
		术后 12wk	279.31±10.36	13.46±1.60	0.26±0.07	6.75±1.03
$t_1$			18.017	8.667	30.311	12.355
$P_1$			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
$t_2$			6.392	4.265	7.911	7.480
$P_2$			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
$t_3$			0.229	0.032	0.000	0.050
$P_3$			0.820	0.974	1.000	0.960
$t_4$			15.823	5.651	8.317	6.219
$P_4$			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:观察组:采取复方血塞通联合康柏西普治疗;对照组:给予单纯康柏西普治疗。 $t_1$ 、 $P_1$ 为观察组术前、术后 12wk 比较值; $t_2$ 、 $P_2$ 为对照组术前、术后 12wk 比较值; $t_3$ 、 $P_3$ 为两组术前比较值; $t_4$ 、 $P_4$ 为两组术后 12wk 比较值。

表3 两组患者治疗前后血清 VEGF 比较 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

组别	眼数	术前	术后 12wk	$t$	$P$
观察组	30	150.34±24.28	68.32±10.52	16.977	<0.01
对照组	30	151.02±25.36	92.15±15.46	10.856	<0.01
$t$		0.106	6.980		
$P$		0.916	<0.01		

注:观察组:采取复方血塞通联合康柏西普治疗;对照组:给予单纯康柏西普治疗。

2.4 两组患者治疗后不良反应情况 随访期间均无眼内炎等局部并发症发生,全身也无严重并发症发生。

### 3 讨论

病理性近视 CNV 发病机制尚不明确,可能机制包括<sup>[4-5]</sup>:(1)组织牵拉学说。病理性近视典型特征为屈光度加深、眼轴增长且均呈进行性状态,而眼轴增长会导致后极部各层组织被牵拉,逐渐变薄,脉络膜毛细血管层之间血管能通过损伤的玻璃膜于视网膜色素上皮与神经感觉层间新生血管膜,造成局部组织缺血缺氧,大量炎症介质及 VEGF 释放,最终致使病理性近视 CNV 发生。(2)血流动力学说。脉络膜血流减慢、视网膜血流障碍造成局部组织缺血缺氧,释放大量的 VEGF,致使血清 VEGF 水平升高,继而造成疾病发生。(3)遗传学说。从上述机制可看出 VEGF 表达上调在病理性近视 CNV 发病过程中有十分重要的作用,为此抑制 VEGF 表达为病理性近视 CNV 治疗重要靶点之一<sup>[6]</sup>。

目前临床 VEGF 抑制药物包括雷珠单抗、康柏西普等,其中雷珠单抗通过与 VEGF-A 各亚型结合达到抑制脉络膜血管新生的目的,在治疗病理性近视 CNV 等眼科疾病中疗效较好,但该药物成本高,难以被广大患者接受。有研究表明贝伐单抗、雷珠单抗治疗高度近视性 CNV 疗效类似<sup>[7]</sup>。康柏西普的作用机制相比雷珠单抗多 2 个 VEGF 结合位点,更亲近 VEGF-A<sup>[8]</sup>,从理论上来说其对 CNV 的治疗效果(抑制 VEGF)应该更好,但由于康柏西普治疗病理性近视 CNV 报道较少,关于其消退 CNV 作

用是否更持久等尚无定论。康柏西普为我国自主研发抗 VEGF 药物之一,属于融合蛋白药物,对 VEGF 受体能模拟;该药物利用仓鼠卵巢细胞表达系统产生,对 VEGF-A 的亲合力比当下临床应用较多的抗 VEGF 药物高,能更紧密地结合 VEGF,对 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 能同时阻断,加上其可穿透视网膜<sup>[9-10]</sup>,为此康柏西普于 2013 年被国家食品药品监督管理局批准用于黄斑变性 CNV。张海霞等<sup>[11]</sup>研究表明相比雷珠单抗注射液治疗,康柏西普对老年黄斑病变患者视力改善更明显,更能降低血清 VEGF、CMT 水平。曾苗等<sup>[12]</sup>研究表明康柏西普玻璃体腔注射治疗病理性近视 CNV 疗效明确,且安全性高。

祖国医学认为病理性近视 CNV 属于“视瞻昏渺”等范畴,其发病与久视伤血或肝肾不足、气血生化缺乏等有关。有研究表明中药驻景方具有滋补肝肾、活血通络等功效,能有效抑制病理性近视 CNV 视网膜及脉络膜 VEGF 表达以减少 CNV 生成<sup>[13]</sup>。复方血塞通胶囊中含有丹参、黄芪、三七等成分,具有活血化瘀、通经活络等功效,能有效增加患者眼部血液循环,促局部缺血缺氧状况改善。现代药理学研究表明该药物能有效减轻外周血管阻力,可扩张血管,促冠脉血流量增多,同时还有抗凝、抗血栓形成、改善机体应激反应等作用<sup>[14-15]</sup>,能有效改善患者眼部血液循环,增多眼部血流量,有利于病情缓解。体外试验发现血塞通注射液能有效促进视网膜新生血管吸收,增强超氧化物歧化酶(SOD)活性,减少丙二醛(MDA)含量,以清除自由基,减轻血管损伤。本研究结果显示相比单纯康柏西普治疗,康柏西普联合复方血塞通胶囊治疗后 CMT、IOP、CNV 面积及血清 VEGF 水平较治疗前下降幅度更大,BCVA 上升幅度显著增大提示康柏西普联合复方血塞通胶囊能有效降低 IOP、CMT,显著缩小 CNV 面积,这与康柏西普强抗 VEGF、复方血塞通胶囊活血化瘀、扩张血管等多重作用有关。但由于我院应用该方案治疗时间较短,样本例数少,加上术后观察时间不是很长,关于康柏西普联合复方血塞通胶囊治疗病理性近视 CNV 远期疗效需日后进一步研究。



参考文献

1 邱岩,王宗华,张惠敏,等.高度近视脉络膜新生血管患者的黄斑区脉络膜厚度分析.国际眼科杂志 2015;15(5):906-908  
2 余岚,陈长征,苏钰,等.玻璃体腔注射康柏西普治疗特发性脉络膜新生血管的疗效观察.中华眼底病杂志 2016;32(1):12-16  
3 袁建树,吴越,王育文,等.病理性近视脉络膜新生血管抗 VEGF 治疗期间黄斑中心凹下的脉络膜厚度变化.国际眼科杂志 2016;16(5):905-908  
4 焦明菲,李筱荣.康柏西普玻璃体腔注射治疗高度近视脉络膜新生血管的临床疗效及安全性分析.中华实验眼科杂志 2016;34(8):725-728  
5 冯宇梁,李杰,刘巾男,等.视网膜脉络膜新生血管性疾病机制及治疗研究进展.西部医学 2016;28(9):1328-1332  
6 王玮,徐玲娟,蔡苏博,等.角膜基质及结膜下单次注射康柏西普治疗角膜新生血管的疗效及安全性.眼科新进展 2016;36(8):725-727  
7 Wu TT, Kung YH. The 12-month outcome of three consecutive monthly intravitreal injections of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(2):129-133  
8 Li XX, Xu GZ, Wang YS, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration results from a 12-month

randomized phase 2 study: Aurora Study Ophthalmology. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747  
9 Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provides a marked anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):e70544  
10 刘荣,刘长明,李娜,等.康柏西普对年龄相关性黄斑变性患者外周血管内皮生长因子、眼压及视力变化影响研究.中国生化药物杂志 2015;35(8):104-106  
11 张海霞,赵娜娜.康柏西普与雷珠单抗对老年黄斑病患者血清 CRP、VEGF 与 CMT、CNV、IOP 的影响.中国生化药物杂志 2016;36(10):134-136  
12 曾苗,宋艳萍,丁琴,等.玻璃体腔注射康柏西普治疗病理性近视脉络膜新生血管疗效观察.中华眼底病杂志 2016;32(1):17-21  
13 田楠楠,亢泽峰,张庆,等.驻景方对病理性近视脉络膜新生血管 VEGF 表达的影响.国际眼科杂志 2013;13(8):1525-1528  
14 杨佳,秦彩玲.复方丹参方及丹参、三七对血小板功能影响的研究概况.中国实验方剂学杂志 2003;9(2):59-62  
15 李景恒,黄萍,詹宇坚,等.三七和丹参对视网膜新生血管化小鼠血管内皮细胞生长因子的影响.中国临床康复 2005;9(30):96-97