

# 曲安奈德联合复方樟柳碱治疗早期轻型视网膜中央静脉阻塞的研究

范俊, 莫雄钧, 龙陟罡

作者单位: (545001) 中国广西壮族自治区柳州市眼科医院眼科  
作者简介: 范俊, 主治医师, 眼科及眼科功能科副主任, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 范俊. 314696912@qq.com

收稿日期: 2015-11-25 修回日期: 2016-02-23

## Research of triamcinolone acetonide with compound anisodine hydrobromide for mild central retinal vein occlusion in early stage

Jun Fan, Xiong-Jun Mo, Zhi-Gang Long

Department of Ophthalmology, Ophthalmic Hospital of Liuzhou, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Jun Fan. Department of Ophthalmology, Ophthalmic Hospital of Liuzhou, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 314696912@qq.com

Received: 2015-11-25 Accepted: 2016-02-23

### Abstract

• **AIM:** To explore the clinical significance of triamcinolone acetonide combined with compound anisodine hydrobromide injection for the treatment of mild (non ischemic) central retinal vein occlusion (CRVO) in the early stage.

• **METHODS:** One hundred and sixteen eyes in 116 patients with non ischemic CRVO in early stage were randomly divided into four groups, group A, group B, group C, and group D. Divided by the completely random data method, each group had 29 eyes. Group A received no treatment. Group B was given compound anisodine hydrobromide injection in subcutaneous injection besides superficial temporal artery of the eye. Group C was injected with triamcinolone acetonide beside eyeballs and Group D was given triamcinolone acetonide combined with compound anisodine hydrobromide injection. In each group, we observed and recorded the best corrected visual acuity (BCVA, using EDTRS chart), bleeding, optical coherence tomography (OCT) scanning for central macular thickness (CMT), fundus fluorescence angiography (FFA) imaging check for the possibility of ischemic CRVO at 1, 2, 4, 8 and 12wk respectively. The

total curative effect after 3mo was being compared among the three groups.

• **RESULTS:** After 12 weeks' treatment, the mean BCVA was lower and the mean CMT was higher in group A than those before the treatment. The mean BCVA was increased and the mean CMT decreased in group B, C and D after treated for 3mo. Comparing Group D with the rest groups, the variation of BCVA and CMT had statistical significance ( $P < 0.05$ ). The variation of BCVA and CMT had no statistical significance in the multiple comparison among group A, group B and group C ( $P > 0.05$ ). Ischemic CRVO was found in 8 cases of group A, 6 cases of group B, 5 cases of group C, and 2 cases of group D, and the difference was not statistically significant ( $\chi^2 = 4.361$ ;  $P = 0.225$ ). Flame-shaped bleeding was found in 14 cases of group A, 7 cases of group B, 9 cases of group C and 4 cases of group D and the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 8.821$ ;  $P = 0.032$ ).

• **CONCLUSION:** The combination of triamcinolone acetonide and compound anisodine hydrobromide injection has important clinical significance on protecting eyesight of patients to a greater degree and reducing ischemic CRVO in the early non ischemic stage.

• **KEYWORDS:** central retinal vein occlusion; triamcinolone acetonide; compound anisodine hydrobromide; macular edema; central macular thickness

**Citation:** Fan J, Mo XJ, Long ZG. Research of triamcinolone acetonide with compound anisodine hydrobromide for mild central retinal vein occlusion in early stage. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(3):555-558

### 摘要

**目的:** 探讨曲安奈德联合复方樟柳碱注射液治疗早期轻型(又称非缺血型)视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)的临床意义。

**方法:** 将确诊的早期非缺血型 CRVO 患者 116 例 116 眼, 按照完全随机数字法分成 4 组, 每组各 29 眼, A 组未给予治疗, B 组给予复方樟柳碱注射液患侧眼的颞浅动脉皮下注射, C 组给予曲安奈德注射液球周旁注射, D 组给予曲安奈德与复方樟柳碱联合用药。在 1、2、4、8、12wk 观察记录每组的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)(EDTRS 视力表)、出血情况、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查黄斑中心厚度(central macular thickness, CMT)、眼底血管荧光造影

(fundus fluorescein angiography, FFA) 检查有否转变成缺血性 CRVO, 累计各组 3mo 后的总疗效做组间比较。

**结果:** 治疗后 3mo 与治疗前相比, A 组 BCVA 平均值下降, CMT 平均值升高; B、C、D 三组 BCVA 平均值均升高, CMT 平均值均下降; D 组与 A、B、C 组间两两比较, BCVA、CMT 变化差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); A、B、C 组间两两比较, BCVA 和 CMT 变化差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。发生缺血性 CRVO 者, A 组为 8 眼, B 组 6 眼, C 组 5 眼, D 组 2 眼, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 4.361, P = 0.225$ )。火焰状出血 A 组为 14 眼, B 组 7 例, C 组 9 例, D 组 4 例, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.821, P = 0.032$ )。

**结论:** 曲安奈德联合复方樟柳碱在治疗早期非缺血性 CRVO 有重要的临床意义, 使患者的视力得到更大程度的保护, 减少缺血性 CRVO 的发生。

**关键词:** 视网膜中央静脉阻塞; 曲安奈德; 复方樟柳碱; 黄斑水肿; 黄斑中心厚度

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.3.43

**引用:** 范俊, 莫雄钧, 龙陟罡. 曲安奈德联合复方樟柳碱治疗早期轻型视网膜中央静脉阻塞的研究. 国际眼科杂志 2016; 16(3): 555-558

## 0 引言

视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 是一种常见的视网膜血管性疾病, 发病率仅次于糖尿病性视网膜病变, 其患病率和年龄呈正相关。流行病学表明 CRVO 患病率在 30 岁以上的患者占 0.3% ~ 0.5%, 据估算 CRVO 患者在全球范围内达到 250 万人<sup>[1-2]</sup>。CRVO 以视网膜静脉迂曲扩张、出血、水肿渗出为特点, 视力损害主要取决于阻塞与黄斑水肿的程度。目前针对 CRVO 的治疗方法很多, 并且取得了很好的效果, 如激光与抗 VEGF 药物的应用等, 但这些治疗方法大多是针对重型 CRVO 的治疗, 对早期非缺血性 CRVO 早期干预目前相关研究尚少。本研究主要利用曲安奈德有抗炎、抗 VEGF 的作用及复方樟柳碱的恢复视网膜血管舒缩功能、增加血液的管流量方面的作用, 对不同的组别分别单独用药及联合用药给予治疗, 并观察疗效, 究竟是单独用药还是联合用药对于治疗早期轻型 CRVO 能起到积极的预防保护效果, 目前尚不清楚。本研究的目的是探讨曲安奈德联合复方樟柳碱注射液在早期非缺血性 CRVO 的治疗作用, 尽最大可能来保护患者的视力。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择 2013-01/2015-01 我院眼科门诊确诊的早期非缺血性 CRVO 患者 116 例 116 眼, 按照完全随机数据法分成 4 组, 对照组 (A 组)、复方樟柳碱治疗组 (B 组)、曲安奈德治疗组 (C 组)、曲安奈德联合复方樟柳碱联合治疗组 (D 组), 每组各 29 眼, 年龄 38 ~ 76 (平均 60.44 ± 9.13) 岁, 其中男 65 例 65 眼, 女 51 例 51 眼。病程 2 ~ 4d, 经 FFA 检查确认为早期非缺血性 CRVO, 眼底表现散在的小片状出血, 静脉轻微迂曲, 小血管轻微扩张, 管壁轻度荧光渗漏, 黄斑淡薄荧光积存或无荧光积存, 未见无

灌注区, 各组治疗前黄斑中心厚度 (central macular thickness, CMT) 见表 1, 每位患者随访 5 次, 在治疗后 1、2、4、8、12wk 各一次, 若在治疗期间发现转变成缺血性 CRVO 的患者, 立即给予视网膜激光光凝术治疗。各组之间年龄、性别、相关基础疾病无统计学差异。

**1.2 方法** 该试验获得医院伦理委员会同意, 且在患者及家属知情下签字后实施: (1) A 组定期观察, 未予任何治疗; (2) B 组采用复方樟柳碱注射液给予患侧眼颞浅动脉旁皮下注射, 每次 2mL, 30d 为 1 个疗程, 治疗 1 疗程; (3) C 组给予曲安奈德注射液患侧眼球周旁注射, 每次注射 1mL (40mg), 每隔 2wk 注射 1 次, 共 2 次给药。具体操作为: 患者平躺门诊治疗床上, 按行内眼手术的要求消毒患侧眼周皮肤, 用一次性 2.5mL 注射器抽吸充分摇匀的曲安奈德注射液 1mL (40mg), 沿眶下缘外 1/3 与中 1/3 交界处进针, 顺着眶下壁缓慢往后推进至眶中壁 (近眼球赤道部), 同时嘱患者上、下、左、右转动眼球, 再回抽针芯无回血, 确认针头没有穿刺进巩膜壁或者眼眶血管后缓慢推注药液, 推药完毕后用 0.5% 碘伏棉球消毒并压迫进针口, 5min 后进针口无出血, 无任何不适或并发症后即可离院; (4) D 组患眼采用曲安奈德与复方樟柳碱注射液联合用药, 用量、用药时间、用药方法同 B 组及 C 组。在用药后的 1、2、4、8、12wk 观察记录每组的最佳矫正视力、出血情况、光学相干断层扫描检查黄斑中心厚度、眼底血管荧光造影检查有否转变成缺血性 CRVO。

**疗效判定标准:** 采用 EDTRS 视力表测最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA), FFA 检查是否转变为缺血性 CRVO, OCT 检查及测量黄斑中心厚度 (central macular thickness, CMT)。出血是否加重分为有效、无效: (1) 有效: 最佳矫正视力提高或者不变, FFA 检查为非缺血性 CRVO, 出血基本吸收, 视网膜大静脉基本无迂曲, 视网膜血管壁渗漏不明显, 黄斑部轻微荧光积存, 黄斑 CMT 变薄或基本不变。(2) 无效: 视力下降, 黄斑水肿加重, 视网膜火焰状出血, FFA 检查显示缺血性 CRVO, 黄斑 CMT 不同程度增厚。

**统计学分析:** 采用 SPSS 18.0 统计学软件包对结果进行处理, 数值变量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 各组治疗前后比较采用完全随机设计的单因素方差分析中的 SNK-*q* 法与 Bonferroni (B) 法检验, 分类变量资料采用卡方检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

A 组视力提高 1 ~ 2 行者 2 眼, 视力不变者 5 眼, 视力下降者 22 眼, 有效率 24.1%, 无效率 75.9%; 发生缺血性 CRVO 者 8 眼, 火焰状出血者 14 眼。B 组视力提高 1 ~ 2 行者 7 眼, 视力不变者 5 眼, 视力下降者 17 眼, 有效率 41.4%, 无效率 58.6%; 发生缺血性 CRVO 者 6 眼, 火焰状出血者 7 眼。C 组视力提高 1 ~ 2 行者 6 眼, 视力不变者 4 眼, 视力下降者 19 眼, 有效率 34.5%, 无效率 65.5%; 发生缺血性 CRVO 者 5 眼, 火焰状出血者 9 眼。D 组视力提高 3 行者 2 眼, 提高 1 ~ 2 行者 14 眼, 视力不变者 3 眼, 视力下降者 10 眼, 有效率 65.5%, 无效率 34.5%; 发生缺血性 CRVO 者 2 眼, 火焰状出血者 4 眼。四组患者的疗效比

表1 各组治疗前后 BCVA 和 CMT 比较

指标	组别	眼数	治疗前	治疗后	$\bar{x} \pm s$			
					治疗前		治疗后	
					F	P	F	P
BCVA	A 组	29	0.51±0.17	0.26±0.15	0.393	0.758	9.130	0.000
	B 组	29	0.47±0.14	0.32±0.16				
	C 组	29	0.48±0.16	0.30±0.16				
	D 组	29	0.49±0.19	0.46±0.14				
CMT( $\mu\text{m}$ )	A 组	29	330.34±41.17	398.31±45.65	0.697	0.556	11.992	0.000
	B 组	29	332.38±30.20	367.06±42.30				
	C 组	29	342.89±40.11	383.59±44.66				
	D 组	29	340.86±46.35	333.24±41.14				

注:A组:对照组;B组:复方樟柳碱治疗组;C组:曲安奈德治疗组;D组:曲安奈德联合复方樟柳碱联合治疗组;治疗前各组间 BCVA、CMT 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后各组 BCVA、CMT 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

较,有统计学差异( $\chi^2 = 11.088, P = 0.011$ ),D组有效率明显高于A组、B组、C组。四组患者治疗后非缺血 CRVO 发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 4.361, P = 0.225$ )。四组患者治疗后发生火焰状出血发生率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.821, P = 0.032$ )。

各组治疗前后 BCVA 及黄斑 CMT 平均值见表1,治疗后四组患者的 BCVA、CMT 均通过正态性检验,组间整体比较(单因素方差分析)显示:差异有统计学意义( $F = 9.130, P = 0.000$ );组间两两比较(Bonferroni B法)显示:D组和A组、B组、C组比较,均有显著统计学意义( $P < 0.01$ )。A组、B组、C组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

既往大量的研究认为,CRVO的发病是多因素多机制共同作用下导致,其危险因素既有眼部的又有全身的,比如眼轴过短、青光眼、高眼压、视网膜微小血管病变以及年龄、高血压、糖尿病性视网膜病变、心血管疾病等<sup>[2]</sup>。另外高血脂导致血流黏度加大和血管内皮细胞的损伤,致使血流流速减慢,使得血栓加速形成,也与CRVO的发生相关,较年轻的CRVO患者可能与炎症因素相关<sup>[3]</sup>。CRVO的眼底病变根据其病变分型的不同有不同的表现形态,主要是视网膜静脉迂曲扩张、出血、视网膜渗出水肿、棉绒斑、无灌注区、黄斑水肿等;其基本的病理过程是受累及的静脉迂曲扩张,管内血栓形成,静脉血液回流阻力加大,毛细血管内压力升高,导致毛细血管内液体从管内渗出,形成视网膜渗出水肿。另外,静脉回流受阻也导致视网膜动脉血流减慢,对视网膜的供血不足致使视网膜组织缺血缺氧,从而导致无灌注区和一系列的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生,血-视网膜屏障的破坏<sup>[4]</sup>进一步加重视网膜的水肿和渗出,从而导致新生血管的形成和黄斑水肿(macular edema, ME)的发生。ME是严重威胁患者视力的重要因素,长期难治性的ME是导致CRVO中心视力丢失的重要原因<sup>[5-7]</sup>,CRVO另外一个并发症是长期视网膜缺血缺氧导致虹膜新生血管,从而导致难治性新生血管性青光眼的发生。

有部分CRVO患者经治疗后黄斑水肿明显消退,但视力提高不明显,可能的原因是由于缺血导致神经细胞死

亡、视网膜出血、渗出及黄斑中心凹缺血等所致;另外长时间慢性黄斑水肿会导致嵌合体结构的改变,均阻碍视力的改善<sup>[8]</sup>。因此黄斑解剖结构的复位并不意味着黄斑功能的改善,为了避免视功能出现不可逆性的损害,显示出CRVO早期治疗的重要性<sup>[9]</sup>,因此在轻型CRVO的早期病变阶段,本研究试着选用曲安奈德(Triamcinolone Acetonide, TA)联合复方樟柳碱注射液联合用药积极干预治疗,以期减少晚期并发症,尽最大可能来保护患者的视力而做一些初步的尝试。

TA是一种人工合成的糖皮质激素,具有非水溶性、时效长、在局部组织用药吸收缓慢的特点,由于其半衰期长,作用时间可以持续2wk以上甚至更长。TA可以有效抑制花生四烯酸的代谢及VEGF的表达,使得毛细血管通透性降低,稳定血-视网膜屏障功能,减少视网膜的渗出等作用,能明显减轻CRVO黄斑水肿的程度,保护黄斑部的组织细胞功能,提高视力<sup>[10-11]</sup>。复方樟柳碱注射液是一种复方制剂,主要成分为氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因,其主要作用是调整眼部植物神经活性,在不扩张血管的情况下能恢复血管舒缩运动功能,稳定眼缺血时血管活性物质于正常水平,能起到抗氧化作用,抑制炎症及纤维增生,进一步保护了视网膜血管内皮细胞,促进视网膜渗出和水肿、出血和机化吸收<sup>[12]</sup>,促进视网膜血管血流动力学的改善<sup>[13]</sup>,增加视网膜血管的血灌注量<sup>[14]</sup>,增加对视网膜供血供氧而提高视力,两者起到协同作用。近年来的研究证明,虽然玻璃体注射TA在治疗黄斑水肿方面优于球周或者球后注射用药,但是其引起白内障或者高眼压副作用的风险高<sup>[15]</sup>,也有引起玻璃体腔出血、视网膜脱离及球内感染的风险。因此,TA球后注射可以避免球内注射带来的各种风险,并且价格比抗VEGF药便宜得多,可减轻患者的经济负担,易于患者接受。

本研究的疗效观察结果显示,B、C、D三组对早期非缺血型CRVO均有效,D组联合用药效果在四个组中是最好的,对照组A组最差。对比B组与C组的观察结果还发现,40岁以下患者对TA治疗的疗效比未用TA治疗的患者要好,推测可能是与40岁以下患者的发病机制有关,推测炎症为主要的发病原因;B、C、D三组患者大约治疗

10d后疗效达到了峰值,在往后的治疗中疗效的增加趋于平缓;四组患者缺血型CRVO转化率比较差异无统计学意义,可能是样本量少的原因,但是D组的缺血型CRVO发生率大大低于其他三组。在本研究中,因患者例数少、治疗时间短,结果的可靠性、远期疗效及安全性有待进一步研究。

#### 参考文献

- 1 Arakawa S, Yasuda M, Nagata M, et al. Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(8):5905-5909
- 2 Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-319
- 3 李雪非. 中青年性视网膜静脉阻塞. 国外医学眼科分册 1994; 18(4):217
- 4 Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(1): 11-21
- 5 Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(2): 247-248
- 6 Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(9): 782-783

- 7 Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(3): 419-425
- 8 Wroblewski JJ, Wells JA, Adamis AP, et al. Pegaptanib in Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(4): 374-380
- 9 张永鹏, 彭晓燕. 视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展-从临床试验到临床实践. 眼科 2012; 21(4): 225
- 10 IP MS, Gottoeb JL, Kahsna A, et al. Intravitreal Triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(8): 1131-1136
- 11 Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003; 110(4): 681-686
- 12 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
- 13 王茜, 汤永强. 复方樟柳碱联合氩激光早期治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的血流动力学改变. 激光杂志 2014; 35(1): 46-47
- 14 韩有兰, 李雪萍. 复方樟柳碱颞浅动脉旁注射治疗视神经炎 37例. 眼科新进展 2009; 28(8): 630-631
- 15 Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83(6): 645-663