

# 红花黄色素注射液联合抗 VEGF 药物治疗非缺血性视网膜中央静脉阻塞

董雯佳, 游志鹏, 余 晓, 张鋈婷, 刘 腾

引用: 董雯佳, 游志鹏, 余晓, 等. 红花黄色素注射液联合抗 VEGF 药物治疗非缺血性视网膜中央静脉阻塞. 国际眼科杂志 2023;23(12):1954-1960

基金项目: 江西省卫生健康委科技计划项目 (No.202210720)

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院

作者简介: 董雯佳, 毕业于南昌大学, 博士, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 董雯佳. 997330728@qq.com

收稿日期: 2023-07-03 修回日期: 2023-11-07

## 摘要

**目的:** 分析红花黄色素注射液联合抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物治疗非缺血性视网膜中央静脉阻塞 (CRVO) 的疗效和安全性。

**方法:** 选取 2017-04/2021-12 于南昌大学附属眼科医院接受治疗的非缺血性 CRVO 合并黄斑水肿患者 91 例 91 眼, 随机分为观察组 (47 例 47 眼, 采用红花黄色素注射液联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗) 和对照组 (44 例 44 眼, 采用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗)。随访 11mo, 观察两组患者最佳矫正视力 (BCVA) 和中心凹视网膜厚度 (CRT) 改善情况, 并记录视网膜出血完全吸收、抗 VEGF 药物注射次数、缺血性 CRVO 发生情况及全身和眼部并发症发生情况。

**结果:** 治疗后 1、2、3、5、7、9、11mo, 两组患者 BCVA 和 CRT 均较治疗前显著改善, 且治疗后 3、5、7、9、11mo, 观察组患者 BCVA 和 CRT 均优于对照组 (均  $P < 0.05$ )。治疗后 5、7、9、11mo 时, 观察组患者视网膜出血完全吸收率均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。随访期间, 观察组患者抗 VEGF 药物注射次数明显少于对照组 ( $4.83 \pm 1.05$  次 vs  $5.75 \pm 1.01$  次,  $P < 0.05$ )。缺血性 CRVO 发生率明显低于对照组 (21% vs 86%,  $P < 0.05$ )。且两组患者均未出现与治疗相关的全身和眼部并发症。

**结论:** 红花黄色素注射液联合抗 VEGF 药物是治疗非缺血性 CRVO 安全有效的方法, 可显著改善视力, 降低 CRT, 该治疗方案与抗 VEGF 药物单药治疗相比可增加视网膜出血完全吸收率、减少抗 VEGF 药物注射次数、减少缺血性 CRVO 发生率。

**关键词:** 视网膜静脉阻塞; 红花黄色素; 抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗; 黄斑水肿; 中西医结合治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.04

## Safflor yellow injection combined with anti-vascular endothelial growth factor drugs in the treatment of non-ischemic central retinal vein occlusion

Wen-Jia Dong, Zhi-Peng You, Xiao Yu, Jun-Ting Zhang, Teng Liu

**Foundation item:** Science and Technology Project of Jiangxi Provincial Health Commission (No.202210720)

Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

**Correspondence to:** Wen-Jia Dong. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. 997330728@qq.com

Received: 2023-07-03 Accepted: 2023-11-07

## Abstract

• **AIM:** To analyze the efficacy and safety of safflor yellow injection combined with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drug in the treatment of non-ischemic central retinal vein occlusion (CRVO).

• **METHODS:** A total of 91 patients (91 eyes) with non-ischemic CRVO complicated with macular edema who were treated in the Affiliated Eye Hospital of Nanchang University from April 2017 to December 2021 were selected. They were randomly divided into observation group, with 47 cases (47 eyes) treated with safflor yellow injection combined with intravitreal injections of ranibizumab, and control group with 44 cases (44 eyes) who were treated with intravitreal injections of ranibizumab. Followed-up for 11mo, the best corrected visual acuity (BCVA) and macular central retinal thickness (CRT) of the two groups were observed and the cases of complete absorption of retinal hemorrhage, the times of anti-VEGF drug injections, the cases of ischemic CRVO, and the occurrence of systemic or ocular complications were recorded.

• **RESULTS:** At 1, 2, 3, 5, 7, 9 and 11mo after treatment, the BCVA and CRT in both groups were significantly improved compared with those before treatment, and BCVA and CRT in the observation group were superior to the control group at 3, 5, 7, 9 and 11mo after treatment (all  $P < 0.05$ ). At 5, 7, 9 and 11mo after treatment, the complete absorption rate of retinal hemorrhage in the observation group was higher than that in the control

group ( $P < 0.05$ ). During the follow-up period, the anti-VEGF drug injection in the observation group was significantly less than that in the control group ( $4.83 \pm 1.05$  vs.  $5.75 \pm 1.01$ ,  $P < 0.05$ ), and the incidence of ischemic CRVO was significantly lower than that in the control group (21% vs. 86%,  $P < 0.05$ ), and there were no treatment-related systemic and ocular complications in both groups.

• **CONCLUSION:** Safflor yellow injection combined with anti-VEGF drugs is a safe and effective method for the treatment of non-ischemic CRVO, which can significantly improve vision and reduce CRT. It can increase the complete absorption rate of retinal hemorrhage, reduce the times of anti-VEGF drug injections and the incidence of ischemic CRVO compared with monotherapy of anti-VEGF drug.

• **KEYWORDS:** central retinal vein occlusion; safflor yellow; anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy; macular edema; integrated treatment of Chinese and western medicine

**Citation:** Dong WJ, You ZP, Yu X, *et al.* Safflor yellow injection combined with anti-vascular endothelial growth factor drugs in the treatment of non-ischemic central retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(12):1954-1960

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)以视网膜静脉迂曲扩张伴视网膜出血、黄斑水肿甚至缺血为临床特征,分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)、缺血性视网膜静脉阻塞和非缺血性视网膜静脉阻塞,是继糖尿病视网膜病变位居第二的视网膜血管性疾病<sup>[1-2]</sup>。研究显示,RVO患病率为0.52%,全球有1 600万RVO患者,其中有250万CRVO患者,CRVO患病率为0.08%<sup>[3]</sup>。CRVO继发的黄斑水肿(CRVO-ME)是导致视力下降的重要原因,随着黄斑水肿的增加,缺血也会加重,视网膜功能损害会变得更加严重<sup>[4]</sup>,因此控制黄斑水肿和防止缺血很重要。目前世界范围内黄斑水肿一线的治疗方法为抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗<sup>[5]</sup>,但研究表明56%~75%的CRVO患者为了控制黄斑水肿需要长达5a的持续抗VEGF治疗,且随着抗VEGF次数的减少,患者的视力面临进一步丧失的风险<sup>[6]</sup>,为了避免单一药物

的局限性,目前更倾向于联合治疗。

RVO在中医学中属于“络瘀暴盲”范畴,情志内伤、肝肾阴亏、过食肥甘厚味、痰湿内生等原因导致脉络瘀阻,血溢络外,神光不得发越,故视物模糊。近年研究表明,中医药在治疗RVO方面具有明显的优势和特点<sup>[7-10]</sup>,其中红花黄色素是我国传统中药红花的主要有效成分,被证实具有降低血黏度、抑制血小板聚集、防止微血栓形成并对其有溶解作用,能扩张血管、增加血流量和组织灌注量,改善微循环等优势<sup>[11-12]</sup>,临床应用十分广泛,在眼科领域中也证实具有抗炎、抗凝血及抗新生血管等功效,具有重要的应用价值<sup>[13-15]</sup>。但关于红花黄色素联合抗VEGF药物在RVO中应用的长期效果的研究尚少,因此本研究旨在探讨红花黄色素注射液联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗非缺血性CRVO继发黄斑水肿的长期疗效及安全性。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 随机对照临床研究。选取2017-04/2021-12于南昌大学附属眼科医院接受治疗的非缺血性CRVO合并黄斑水肿患者91例91眼,随机分为观察组和对照组,其中观察组患者47例47眼采用红花黄色素注射液联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,对照组患者44例44眼采用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。纳入标准:(1)眼底照相检查显示全视网膜面存在视网膜内出血和(或)火焰状出血(图1A);(2)光学相干断层扫描(OCT)检查显示黄斑区神经上皮层间局灶性或(和)囊样水肿信号(图1B);(3)眼底荧光血管造影(FFA)检查显示视网膜中央静脉迂曲、扩张(图1C),非缺血性CRVO FFA检查显示视网膜面<10视盘面积视网膜毛细血管无灌注区,缺血性CRVO FFA检查显示视网膜面≥10视盘面积视网膜毛细血管无灌注区;(4)年龄40~79岁,单眼患病;(5)病程≤6mo;(6)血压控制平稳(收缩压≤160mmHg,舒张压≤100mmHg);(7)按时完成随访。排除标准:(1)其他眼底疾病患者;(2)眼部活动性炎症者;(3)对造影剂、红花黄色素过敏者;(4)合并全身疾病、肝肾功能不全和脑梗病史,不能进行抗VEGF治疗的患者;(5)既往1a内接受过抗VEGF及眼底激光治疗者。本研究经本院伦理审查委员会批准,纳入患者均知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 观察组患者采用红花黄色素注射液联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,即首次治疗时每日静脉滴注红花黄色素注射液(100mL:80mg),连续使用2wk,并接受每月注射雷珠单抗1次,连续3mo,以后每2mo复诊,达到再治疗标准则按需注射雷珠单抗1次。玻璃体腔注射

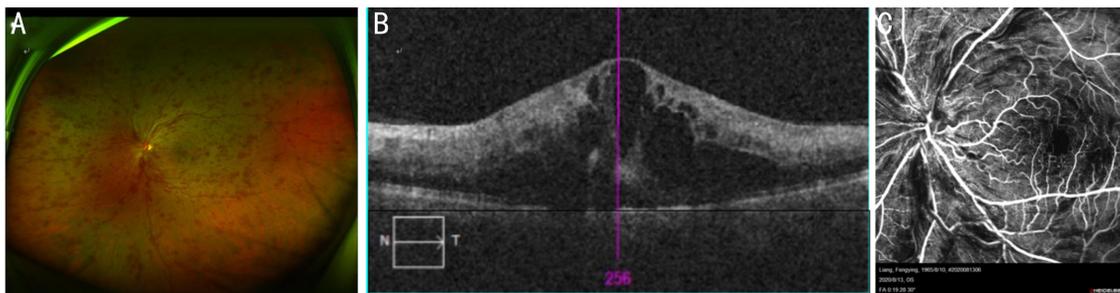


图1 非缺血性CRVO眼底检查结果 A:眼底照相检查显示视网膜面弥漫性线状及点片状出血;B:OCT检查显示黄斑区神经上皮层囊样改变;C:FFA检查显示视网膜中央静脉迂曲、扩张,管壁着色,视网膜毛细血管荧光渗漏。

雷珠单抗操作方法:患者仰卧位,应用盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉,常规消毒、铺单,开睑器开睑,聚维酮碘灭菌60s后生理盐水彻底冲洗结膜囊;用30G玻璃体腔内注射专用针头在颞上方角膜缘后3.5mm处巩膜面进针,将雷珠单抗注射液(0.05mL:0.5mg)注入玻璃体腔内,无菌棉签压迫穿刺口30s,检查无明显出血及其它异常后,结膜囊内涂用妥布霉素地塞米松眼膏,纱布包扎术眼;隔日打开敷料,并应用左氧氟沙星滴眼液(每日4次)和溴芬酸钠滴眼液(每日2次)点术眼减轻术后炎症反应。对照组患者采用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,治疗方法同观察组。

抗VEGF药物注射再治疗标准:OCT检查提示黄斑区存在神经上皮层间局灶性或(和)囊样水肿信号,和(或)眼底照相检查显示视网膜面存在视网膜内出血和(或)火焰状出血。

**1.2.2 随访观察** 分别于治疗前,治疗后1、2、3、5、7、9、11mo采用Snellen视力表检测最佳矫正视力(BCVA),并转化为最小分辨角对数(LogMAR)视力进行统计分析,采用频域OCT扫描仪选用“Macular Cube 512 \* 128”扫描模式对黄斑区进行区域扫描,测量黄斑中心凹直径1mm范围内从内界膜表面至视网膜色素上皮(RPE)层的平均视网膜厚度即中心凹视网膜厚度(CRT)。随访11mo,记录抗VEGF药物注射次数及视网膜出血完全吸收、缺血性CRVO、全身和眼部并发症发生情况,其中视网膜出血完全吸收判定标准为眼底照相检查显示视网膜面无肉眼可见的视网膜内出血和(或)火焰状出血;缺血性CRVO判定标准为FFA检查显示视网膜面 $\geq 10$ 视盘面积视网膜毛细血管无灌注区。

统计学分析:应用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多个时间点重复测量数据分析采用重复测量方差分析,其中各时间点的

组间差异比较采用独立样本 $t$ 检验,各组的时间差异比较采用LSD- $t$ 检验;其余两组间比较采用独立样本 $t$ 检验。计数资料采用频数表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验;多个时间点重复测量数据分析采用广义估计方程。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者基线资料情况** 治疗前,两组患者性别构成、患眼眼别、年龄、病程、BCVA及CRT等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

**2.2 两组患者治疗前后BCVA情况** 治疗前后不同时间两组患者BCVA比较,具有组间差异性、时间差异性和交互效应( $F_{组间} = 20.707, P_{组间} < 0.001; F_{时间} = 56.240, P_{时间} < 0.001; F_{组间 \times 时间} = 12.567, P_{组间 \times 时间} < 0.001$ ),见表2,图2。治疗后1、2、3、5、7、9、11mo,两组患者BCVA均较治疗前显著改善,且观察组患者BCVA均优于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。

**2.3 两组患者治疗前后CRT情况** 治疗前后不同时间两组患者CRT比较,具有组间差异性和时间差异性( $F_{组间} = 13.263, P_{组间} < 0.001; F_{时间} = 146.775, P_{时间} < 0.001$ ),但无交互效应( $F_{组间 \times 时间} = 1.166, P_{组间 \times 时间} = 0.322$ ),见表3,图3。治疗后1、2、3、5、7、9、11mo,两组患者CRT均较治疗前显著降低,且治疗后3、5、7、9、11mo,观察组患者CRT均低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。

**2.4 两组患者随访情况** 治疗后5mo时,两组患者视网膜出血开始完全吸收,且观察组患者视网膜出血吸收较对照组更快,治疗后5、7、9、11mo,观察组患者视网膜出血完全吸收率均高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$ );随访11mo,观察组患者抗VEGF药物注射次数及缺血性CRVO发生率均少于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$ ),见表4。随访期间,两组患者均未出现全身及青光眼、继发性白内障、眼内炎等眼部并发症。

表1 两组患者基线资料比较

组别	例数/ 眼数	性别 (男/女,例)	患眼眼别 (右/左,眼)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ ,mo)	BCVA ( $\bar{x} \pm s$ ,LogMAR)	CRT ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu m$ )
观察组	47/47	24/23	21/26	43.93 $\pm$ 7.68	2.07 $\pm$ 0.88	0.92 $\pm$ 0.50	541.57 $\pm$ 186.24
对照组	44/44	22/22	25/19	42.98 $\pm$ 6.80	2.04 $\pm$ 1.00	1.06 $\pm$ 0.43	592.41 $\pm$ 164.15
$t$		0.010	1.339	-5.959	-0.133	2.146	1.898
$P$		0.919	0.247	0.554	0.895	0.146	0.172

注:观察组:采用红花黄色素注射液联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗;对照组:采用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。

表2 两组患者治疗前后BCVA比较

组别	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后2mo	治疗后3mo
观察组	47	0.92 $\pm$ 0.50	0.65 $\pm$ 0.40 <sup>b</sup>	0.57 $\pm$ 0.38 <sup>b</sup>	0.53 $\pm$ 0.37 <sup>b</sup>
对照组	44	1.06 $\pm$ 0.43	0.93 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	0.88 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	0.87 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>
$t$		2.146	9.868	12.979	16.927
$P$		0.146	0.002	0.001	<0.001

组别	眼数	治疗后5mo	治疗后7mo	治疗后9mo	治疗后11mo
观察组	47	0.48 $\pm$ 0.34 <sup>b</sup>	0.46 $\pm$ 0.33 <sup>b</sup>	0.42 $\pm$ 0.32 <sup>b</sup>	0.38 $\pm$ 0.30 <sup>b</sup>
对照组	44	0.89 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup>	0.89 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>	0.86 $\pm$ 0.40 <sup>a</sup>	0.86 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>
$t$		25.539	30.804	34.990	41.149
$P$		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:观察组:采用红花黄色素注射液联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗;对照组:采用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 同组治疗前。

表3 两组患者治疗前后 CRT 比较

( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo
观察组	47	541.57±186.24	316.81±84.72 <sup>b</sup>	282.23±68.90 <sup>b</sup>	262.15±55.07 <sup>b</sup>
对照组	44	592.41±164.15	342.55±111.51 <sup>b</sup>	305.50±86.79 <sup>b</sup>	320.20±134.92 <sup>b</sup>
<i>t</i>		1.898	1.549	2.019	7.392
<i>P</i>		0.172	0.217	0.159	0.008

组别	眼数	治疗后 5mo	治疗后 7mo	治疗后 9mo	治疗后 11mo
观察组	47	248.00±34.72 <sup>b</sup>	240.51±31.37 <sup>b</sup>	230.32±18.33 <sup>b</sup>	223.89±15.37 <sup>b</sup>
对照组	44	329.95±150.76 <sup>b</sup>	293.52±92.86 <sup>b</sup>	274.45±76.00 <sup>b</sup>	273.93±73.89 <sup>b</sup>
<i>t</i>		13.154	13.663	14.936	20.615
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:观察组:采用红花黄色素注射液联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗;对照组:采用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。<sup>b</sup>*P* <0.01 vs 同组治疗前。

表4 两组患者随访情况比较

组别	眼数	出血完全吸收(眼)				抗 VEGF 药物注射次数 ( $\bar{x} \pm s, \text{次}$ )	缺血性 CRVO (眼)
		治疗后 5mo	治疗后 7mo	治疗后 9mo	治疗后 11mo		
观察组	47	31	40	43	47	4.83±1.05	10
对照组	44	1	1	8	16	5.75±1.01	38
$\chi^2/t$		40.426	62.987	49.575	43.202	38.625	3.841
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:观察组:采用红花黄色素注射液联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗;对照组:采用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。

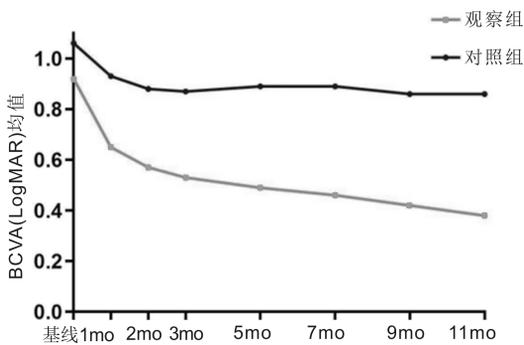


图2 两组患者治疗前后 BCVA 情况。

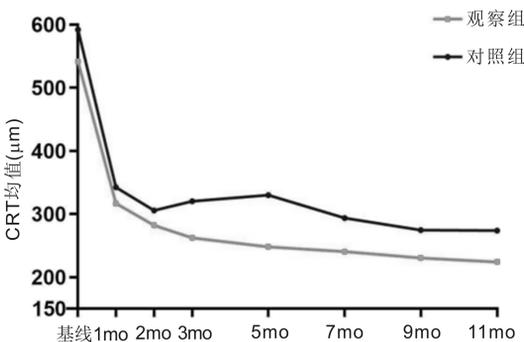


图3 两组患者治疗前后 CRT 情况。

**2.5 典型病例分析** 观察组患者,女性,55岁,因左眼视力下降 2wk 就诊,治疗前 BCVA(LogMAR)0.92, OCT 检查示左眼黄斑区神经上皮层间囊样水肿信号, CRT 840 $\mu\text{m}$ ;眼底照相检查示左眼视网膜静脉迂曲、扩张,视网膜面见火焰状出血及弥漫性点片状视网膜内出血;FFA 检查示左眼视网膜中央静脉迂曲、扩张,首次治疗每日 1 次静脉点滴红花黄色素注射液(100mL:80mg),连续 2wk,前 3mo 内每

月玻璃体腔注射雷珠单抗(0.5mg)1次,以后每 2mo 复诊 1次,根据病情需要再次注射抗 VEGF 药物。随访 9mo 视网膜面出血完全吸收,随访 11mo 期间经过抗 VEGF 治疗 6 次。治疗后 1、2、3、5、7、9、11mo BCVA(LogMAR)分别为 0.82、0.60、0.60、0.60、0.52、0.52、0.40, CRT 分别为 238、236、221、218、202、201、198 $\mu\text{m}$ 。随访至 11mo,眼底照相和 OCT 检查结果见图 4。

对照组患者,男性,67岁,因左眼视力下降 2wk 就诊,治疗前 BCVA(LogMAR)0.92, OCT 检查示左眼黄斑区神经上皮层间囊样水肿信号, CRT 567 $\mu\text{m}$ ;眼底照相检查示左眼视网膜静脉迂曲、扩张,视网膜面见火焰状出血及散在点片状视网膜内出血;FFA 检查示左眼视网膜中央静脉迂曲、扩张,前 3mo 内每月玻璃体腔注射雷珠单抗(0.5mg)1次,以后每 2mo 复诊 1次,根据病情需要再次注射抗 VEGF 药物。随访 11mo 期间经过抗 VEGF 治疗 7 次,视网膜内出血加重并出现缺血改变。治疗后 1、2、3、5、7、9、11mo BCVA(LogMAR)分别为 0.70、0.82、0.60、0.82、0.70、0.70、1.0, CRT 分别为 248、286、228、418、232、226、698 $\mu\text{m}$ 。随访至 11mo,眼底照相和 OCT 检查结果见图 5。

### 3 讨论

RVO 是视网膜静脉系统的血栓阻塞,导致视网膜静脉循环回流受损,静脉血栓形成后继发引起视网膜毛细血管内皮细胞损害,最终血管内物质进入视网膜组织,对视网膜神经细胞产生损害的一类视网膜血管性疾病,其中缺血性 RVO 患者的视力丢失及视功能损害更明显,预后也更差,因为缺血会导致视网膜新生血管形成,继而引发玻璃体出血,甚至牵拉性视网膜脱离等严重并发症,导致

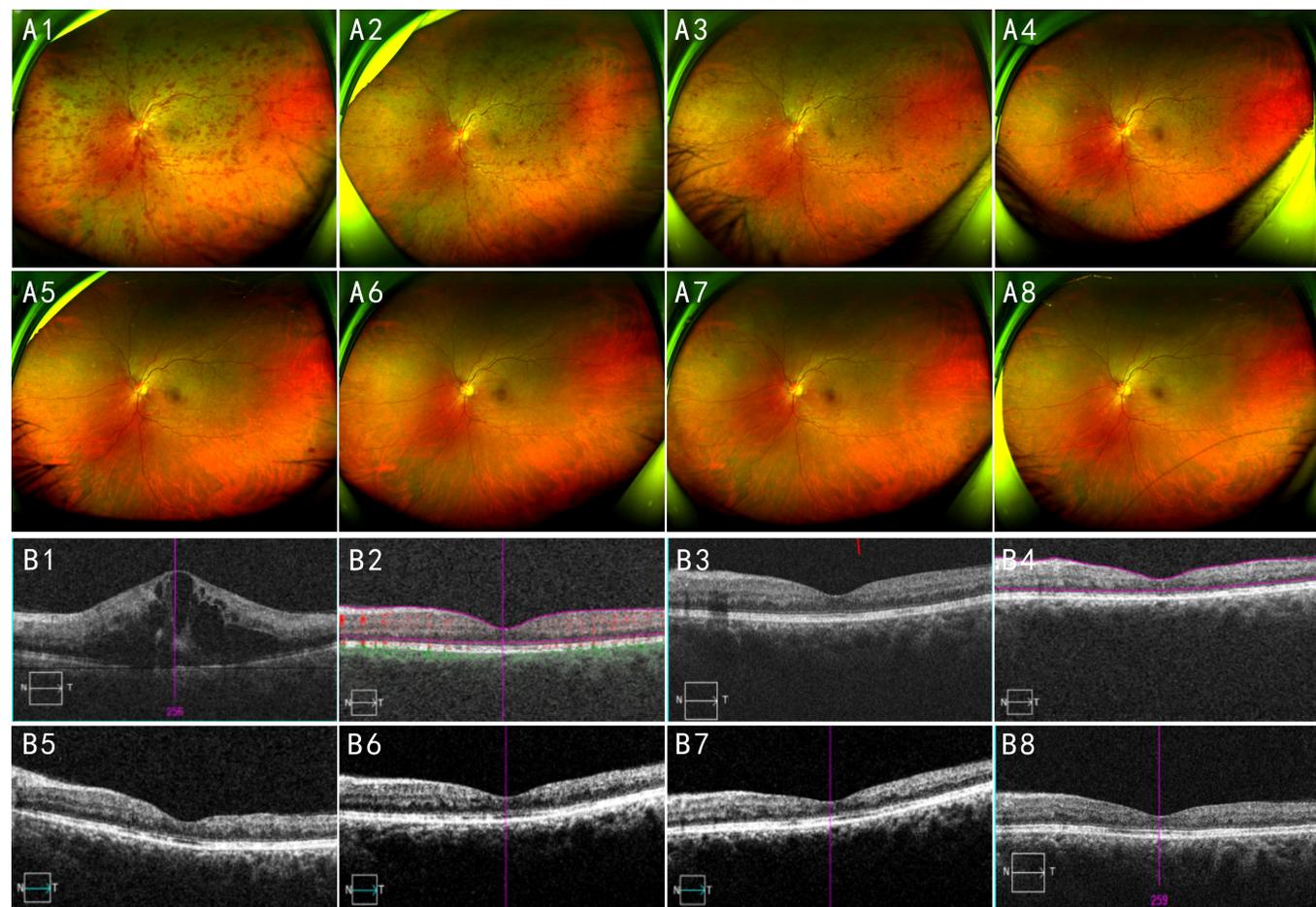


图4 观察组患者眼底照相和OCT检查结果 A:眼底照相检查结果,A1:治疗前,视网膜静脉迂曲、扩张,视网膜面见火焰状及弥漫性点片状视网膜内出血;A2、A3:治疗后1、2mo,视网膜静脉迂曲、扩张,视网膜面散在点片状出血;A4:治疗后3mo,视网膜静脉迂曲、扩张,视网膜面少许点片状出血;A5:治疗后5mo,视网膜静脉稍迂曲、扩张,仅周边视网膜面少许片状出血;A6:治疗后7mo,视网膜静脉稍迂曲、扩张,视网膜面未见明显出血;A7、A8:治疗后9、11mo,视网膜静脉稍迂曲、扩张,视网膜面未见出血。B:OCT检查结果,B1:治疗前,黄斑区神经上皮层间囊样改变、层下高反射信号影;B2~B8:治疗后1、2、3、5、7、9、11mo,黄斑区神经上皮层形态大致正常。

视力急剧损害<sup>[2]</sup>。因此,找到一种能预防视力丢失及RVO向缺血性改变的治疗方法很重要。

本研究在较长随访期内观察了红花黄色素注射液联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗非缺血性CRVO继发黄斑水肿的临床疗效和安全性。结果显示,红花黄色素注射液联合雷珠单抗在改善视力、减轻黄斑水肿、促进视网膜出血吸收和预防缺血方面表现出良好的疗效,且具有较好的安全性。与单纯玻璃体腔注射雷珠单抗治疗相比,联合治疗能更好地改善患者视力、促进视网膜出血吸收及减少抗VEGF治疗次数,这与以往研究<sup>[16-18]</sup>显示红花注射液单纯或联合抗VEGF药物治疗RVO安全有效的结论一致,但上述研究仅观察了治疗3mo内的短期疗效,不能评估其治疗RVO的长期效果,本研究随访11mo,表明其长期效果较好,同时也观察到联合治疗能减少非缺血性CRVO向缺血性改变。

本研究中,观察组患者采用红花黄色素注射液联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,起始治疗时,每日1次静脉点滴红花黄色素注射液(100mL:80mg),连用2wk,抗VEGF药物治疗方案为前3mo内每月注射1次,后续每2mo随访

1次,并按需注射,结果显示,首次治疗后患者视力和CRT改善最显著,BCVA(LogMAR)从 $0.92 \pm 0.50$ 改善至 $0.65 \pm 0.40$ ,CRT从 $541.57 \pm 186.24 \mu\text{m}$ 下降至 $316.81 \pm 84.72 \mu\text{m}$ ,3次眼内注药后BCVA和CRT均较基线时差异有统计学意义,这与以往研究<sup>[19-21]</sup>结果相似。后续随访中视力及CRT变化较平稳,表明初始3针负荷治疗是治疗的关键,后续治疗主要是维持治疗效果,这与以往研究<sup>[22-23]</sup>结果一致。此外,本研究发现,治疗后5mo,观察组患者31眼视网膜出血完全吸收,治疗后11mo,观察组患者47眼视网膜出血完全吸收。研究表明,RVO导致的后果是血管内皮细胞损害,在眼底的表现视网膜面出血<sup>[24]</sup>,因此本研究中按需治疗标准加入了是视网膜面存在视网膜内出血和(或)火焰状出血。

综上,本研究表明,红花黄色素注射液联合雷珠单抗治疗非缺血性CRVO继发黄斑水肿具有良好的疗效和安全性,但本研究纳入病例均为非缺血性CRVO继发黄斑水肿的患者,而对于治疗缺血性CRVO和BRVO继发黄斑水肿的效果及其在RVO中具体的作用机制还有待进一步研究。

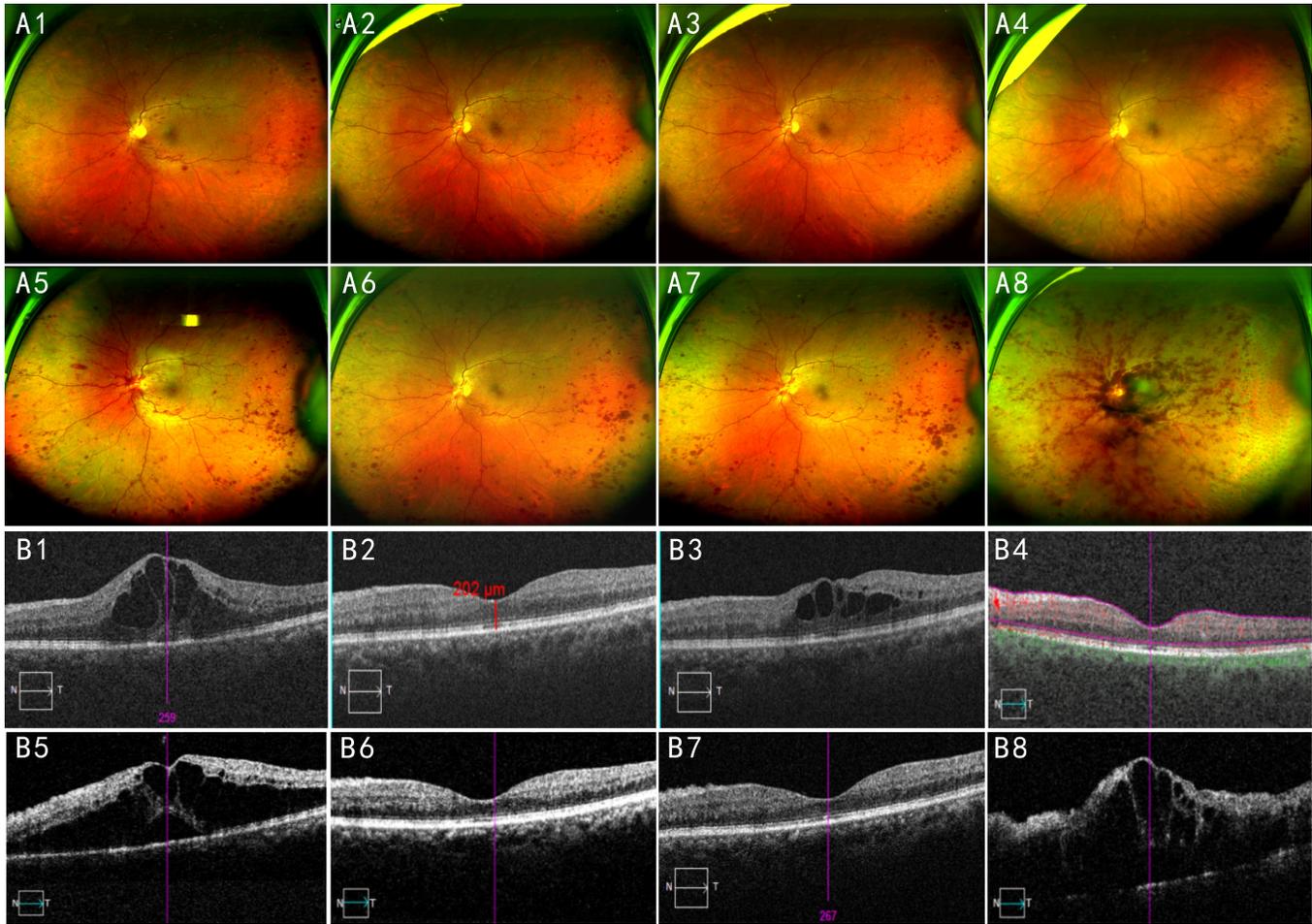


图5 对照组患者眼底照相和 OCT 检查结果 A:眼底照相检查结果,A1:治疗前,视网膜静脉迂曲、扩张,视网膜面见火焰状及弥漫性点片状视网膜内出血;A2、A3:治疗后 1、2mo,视网膜静脉迂曲、扩张,视网膜面散在点片状出血;A4:治疗后 3mo,视网膜静脉迂曲、扩张,周边视网膜面散在点片状出血;A5:治疗后 5mo,视网膜静脉稍迂曲、扩张,视盘周围大片状及视网膜面弥漫性点片状出血;A6、A7:治疗后 7、9mo,视网膜静脉稍迂曲、扩张,视网膜面散在点片状出血;A8:治疗后 11mo,视网膜静脉稍迂曲、扩张,后极部及血管周围视网膜面大片状出血,周边视网膜面弥漫性点片状出血。B:OCT 检查结果,B1:治疗前,黄斑区神经上皮层层间囊样改变、层下高反射信号影;B2:治疗后 1mo,黄斑区神经上皮层形态大致正常;B3:治疗后 2mo,黄斑区神经上皮层层间囊样改变信号影;B4:治疗后 3mo,黄斑区神经上皮层形态大致正常;B5:治疗后 5mo,黄斑区神经上皮层层间囊样改变、层下高反射信号影;B6、B7:治疗后 7、9mo,黄斑区神经上皮层形态大致正常;B8:治疗后 11mo,黄斑区神经上皮层层间囊样改变、层下高反射信号影。

### 参考文献

- 1 Sivaprasad S, Amoaku WM, Hykin P. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusions; executive summary. *Eye* 2016;30(4):642
- 2 Ip M, Hendrick A. Retinal vein occlusion review. *Asia Pac J Ophthalmol* 2018;7(1):40-45
- 3 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. e1
- 4 Suzuma K, Kita M, Yamana T, et al. Quantitative assessment of macular edema with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1998;126(3):409-416
- 5 Iftikhar M, Mir TA, Hafiz G, et al. Loss of peak vision in retinal vein occlusion patients treated for macular edema. *Am J Ophthalmol* 2019;205:17-26
- 6 Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab. *Ophthalmology* 2014;121(1):209-219

- 7 孟晓丽. 剔络化痰法治疗难治性视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿的临床研究. 中国中医科学院 2013
- 8 高荔娜, 钟舒阳, 郝小波, 等. 视网膜静脉阻塞黄斑水肿的中西医结合治疗进展. 广西中医药大学学报 2019;22(4):71-74
- 9 邵霖霖, 冯俊. 中医药治疗视网膜静脉阻塞研究进展. 中国中医基础医学杂志 2020;26(12):1909-1911
- 10 刘自强, 孟欢, 农璐琪, 等. 中西医结合治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的 Meta 分析. 海南医学院学报 2020;26(17):1315-1322
- 11 王会玲. 红花黄色素的现代研究概述. 中国中医药科技 1998;5(5):333-334
- 12 Bacchetti T, Morresi C, Bellachioma L, et al. Antioxidant and pro-oxidant properties of *Carthamus tinctorius*, hydroxy safflor yellow A, and safflor yellow A. *Antioxidants* 2020;9(2):119
- 13 Xie YF, Guo Y, Cao SD, et al. Hydroxysafflor yellow A attenuates hydrogen peroxide-induced oxidative damage on human umbilical vein endothelial cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020;2020:8214128
- 14 朱仁英, 郎玉玲, 王久英, 等. 羟基红花黄色素 A 通过调控 Sirt1/FOXO1 信号通路减轻大鼠肝缺血再灌注损伤. 中国病理生理杂志

2021;37(6):1099-1106

15 刘阳, 张天资. 红花黄色素在眼科领域中应用的研究进展. 中国现代医药杂志 2022;24(4):101-104

16 徐虹. 红花注射液治疗视网膜静脉阻塞疗效观察. 中国误诊学杂志 2009;9(3):582

17 辛春萍. 红花注射液治疗视网膜静脉阻塞 48 例. 陕西中医 2012;33(11):1503

18 李婧, 刘素勤, 谢爱宏, 等. 红花注射液穴位离子导入联合康柏西普治疗视网膜静脉阻塞并黄斑水肿的临床效果. 中国当代医药 2023;30(5):126-129, 133

19 Wei WB, Weisberger A, Zhu LS, *et al.* Efficacy and safety of ranibizumab in Asian patients with branch retinal vein occlusion; results from the randomized BLOSSOM study. *Ophthalmol Retina* 2020;4(1):57-66

20 Wai KM, Khan M, Srivastava S, *et al.* Impact of initial visual acuity

on anti-VEGF treatment outcomes in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusions in routine clinical practice. *Br J Ophthalmol* 2017;101(5):574-579

21 王晓波, 吴国基, 刘丛. 地塞米松玻璃体内植入剂联合抗 VEGF 药物治疗视网膜静脉阻塞. 国际眼科杂志 2022;22(10):1717-1721

22 Bayat AH, Çakır A, Özturan ŞG, *et al.* Comparison of one and three initial monthly intravitreal ranibizumab injection in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2018;11(9):1534-1538

23 Brogan K, Precup M, Rodger A, *et al.* Pre-treatment clinical features in central retinal vein occlusion that predict visual outcome following intravitreal ranibizumab. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):37

24 Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, *et al.* Retinal vascular occlusions. *Lancet* 2020;396(10266):1927-1940

## 国际眼科杂志中文版(IES)近5年核心影响因子趋势图

