

蒙药明目十一味丸联合康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性

苏日古嘎^{1,2}, 冉琳琳³, 晓琴²

引用: 苏日古嘎, 冉琳琳, 晓琴. 蒙药明目十一味丸联合康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性. 国际眼科杂志, 2024, 24(5): 691-696.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.82160815); 白求恩·朗沐中青年眼科科研基金 (No.BJ-LM202005)

作者单位: ¹(026000) 中国内蒙古自治区锡林浩特市, 锡林郭勒职业学院医学系; ²(028000) 中国内蒙古自治区通辽市, 内蒙古民族大学附属医院眼科; ³(024000) 中国内蒙古自治区赤峰市中医蒙医医院眼科

作者简介: 苏日古嘎, 毕业于内蒙古民族大学, 硕士, 住院医师, 研究方向: 玻璃体、视网膜脉络膜疾病的中(蒙) 西医结合临床与基础研究。

通讯作者: 晓琴, 毕业于内蒙古民族大学, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 玻璃体、视网膜脉络膜疾病的中(蒙) 西医结合临床与基础研究. hanxiaolin1981@126.com

收稿日期: 2023-12-25 修回日期: 2024-04-01

摘要

目的: 蒙药明目十一味丸联合康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (wARMD) 的临床疗效。

方法: 前瞻性研究。纳入 2020-11/2021-12 内蒙古民族大学附属医院眼科收治的 wARMD 患者 72 例 72 眼。随机分成两组: 对照组 36 眼每月行玻璃体腔注射康柏西普 0.05 mL, 连续 3 mo; 联合治疗组 36 眼在对照组基础上给予明目十一味丸 (2 次/日, 15 粒/次, 3 wk 为 1 个疗程, 共 3 个疗程)。观察两组患者治疗前后最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑区视网膜中央厚度变化 (CMT) 及 N1、P1 波振幅密度及潜伏期的变化。

结果: 治疗后 3、5 mo 两组患者 BCVA (字母数) 均较治疗前改善 ($P < 0.05$), CMT 均较治疗前降低 ($P < 0.05$)。联合治疗组 BCVA (字母数) 治疗后 3 mo (17.42 ± 3.29 vs 14.61 ± 3.14 , $P < 0.001$)、治疗后 5 mo (19.75 ± 3.25 vs 16.81 ± 2.77 , $P < 0.001$) 改善情况优于对照组; 联合治疗组 CMT 治疗后 3 mo (304.58 ± 53.34 vs 351.94 ± 52.99 μm , $P < 0.001$)、治疗后 5 mo (274.17 ± 62.26 vs 321.78 ± 63.22 μm , $P < 0.05$) 均低于对照组。治疗后 3 mo N1、P1 波 r1-r3 振幅密度均高于治疗前 ($P < 0.05$), P1 波 r1-r3 潜伏期较治疗前缩短 ($P < 0.05$), N1 波 r1-r3 潜伏期较治疗前无差异 ($P > 0.05$), 联合治疗组治疗后 3 mo N1、P1 波振幅密度均高于对照组 ($P < 0.05$), P1 波 r1-r3 潜伏期较对照组均缩短 ($P < 0.05$), N1 波 r1-r3 潜伏期较对照组无差异 ($P > 0.05$)。

结论: 明目十一味丸联合玻璃体腔注射康柏西普治疗 wARMD 在改善视力和降低黄斑水肿方面具有明显疗效。

关键词: 蒙药明目十一味丸; 湿性年龄相关性黄斑变性; 黄斑水肿; 康柏西普

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.5.06

Mongolian medicine Mingmu - 11 Pills combined with Conbercept in the treatment of wet age - related macular degeneration

Su Riguga^{1,2}, Ran Linlin³, Xiao Qin²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82160815); Bethune · Langmu Young and Middle - aged Ophthalmology Research Foundation (No. BJ-LM202005)

¹Department of Medicine, Xilingol Vocational College, Xilinhot 026000, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ³Department of Ophthalmology, Chifeng City Hospital of Traditional Chinese Medicine and Mongolian Medicine, Chifeng 024000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Xiao Qin. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China. hanxiaolin1981@126.com

Received: 2023-12-25 Accepted: 2024-04-01

Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical efficacy of Mongolian medicine Mingmu - 11 Pills combined with conbercept in the treatment of wet age - related macular degeneration (wARMD).

• **METHODS:** Prospective study. All cases in this study were wARMD patients (72 cases, 72 eyes) admitted to the Ophthalmology Department of Affiliated Hospital of Inner Mongolia University from November 2020 to December 2021. They were randomly divided into a combined treatment group and a control group, each with 36 eyes, and the control group received intravitreal injection of conbercept 0.05 mL for 3 consecutive months. The combined treatment group was given Mingmu - 11 Pills twice a day after surgery, with 3 wk as a course of treatment, a total of 3 courses, and the control group was not given Mongolian medicine treatment. The best corrected visual acuity (BCVA), changes in central macular thickness (CMT) in the macular area, and changes in N1, P1 wave amplitude density and latency were observed after treatment in both groups.

• **RESULTS:** The BCVA (letter number) of the two groups were improved ($P < 0.05$), and the CMT were decreased ($P < 0.05$). The improvement of BCVA (letter number) in

the combined treatment group was better than that in the control group at 3 mo (17.42 ± 3.29 vs 14.61 ± 3.14 , $P < 0.001$) and 5 mo (19.75 ± 3.25 vs 16.81 ± 2.77 , $P < 0.001$) after treatment; compared with the control group, CMT of the combined treatment group was thinner than that of the control group at 3 mo (304.58 ± 53.34 vs 351.94 ± 52.99 μm , $P < 0.001$) and 5 mo (274.17 ± 62.26 vs 321.78 ± 63.22 μm , $P < 0.05$) after treatment. The amplitude density of N1 and P1 wave in mfERG in both groups at 3 mo after treatment was higher than that before treatment ($P < 0.05$), and r1-r3 latency of P1 wave was shorter than that before treatment ($P < 0.05$), with no differences in the r1-r3 latency of N1 wave ($P > 0.05$). In addition, the amplitude density of N1 and P1 wave in the combined treatment group was higher than that in the control group at 3 mo after treatment ($P < 0.05$), the latency of P1 wave in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the latency of N1 wave between the two groups ($P > 0.05$).

• **CONCLUSIONS:** Mingmu - 11 Pills combined with intravitreal injection of conbercept in the treatment of wARMD has obvious efficacy in improving vision and reducing macular edema.

• **KEYWORDS:** Mongolian medicine Mingmu-11 Pills; wet age - related macular degeneration; macular edema; Conbercept

Citation: Suriguga, Ran LL, Xiao Q. Mongolian medicine Mingmu-11 Pills combined with Conbercept in the treatment of wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024,24(5):691-696.

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age - related macular degeneration, ARMD) 是 55 岁以上老年人中心性盲及失明的重要原因,是眼科常见的难治性、退行性疾病,已成为老年人第三大致盲性眼病^[1],2020 年全球 ARMD 患者的数量达到近 2 亿人^[2],到 2040 年将达到近 3 亿人。预计到 2050 年将升至 7.64%^[3],目前临床上将晚期 ARMD 分为干性 ARMD 和湿性 ARMD (wet age - related macular degeneration, wARMD),其中 wARMD 约占 ARMD 患者的 10% - 15%,但其对视力的危害远大于干性^[4]。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 作为促血管内皮生长因子,可促进血管内皮细胞增生,同时促进血管渗漏,在发病过程中对血-视网膜屏障破坏发挥重要作用^[5]。抗 VEGF 是目前治疗 wARMD 的一线治疗方法,对于治疗 wARMD 患者疗效确切^[6-9],但同时也带来了挑战和难题,如价格昂贵、需要反复注射、治疗过程中黄斑区萎缩进展^[10]、眼底纤维瘢痕生成^[11]等,此外研究发现,20 566 例患者在抗 VEGF 药物治疗中有 27 例患者术后发生眼内炎,总发生率为 0.13%^[12]。基于其高发性、多样性以及难治性的特点,中(蒙)医以及中(蒙)西医结合的优势日益彰显,已成为临床优选的治疗方案,并得到广泛认同和应用。

蒙医药对 ARMD 具有相应的辨证论治方法,且具有

良好的效果,对延缓疾病的发展及视力下降进程起到重要作用。研究表明,明目十一味丸能够保护微血管,改善组织缺氧,对抗氧化应激^[13],故在视网膜脉络膜血管性眼病中也有广泛的应用^[14]。目前民族医药结合西医临床治疗 wARMD 是研究热点,本次研究通过蒙药明目十一味丸联合康柏西普治疗 wARMD,观察其黄斑区的结构及功能,为临床提供新思路。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。纳入 2020-11/2021-12 内蒙古民族大学附属医院眼科收治的 wARMD 患者 72 例 72 眼。随机分成两组:对照组 36 眼每月行玻璃体腔注射康柏西普 0.05 mL,连续 3 mo;联合治疗组 36 眼在对照组基础上给予口服明目十一味丸。诊断标准:(1) 西医诊断标准:参考 2022 年发布的《年龄相关性黄斑变性诊断与治疗规范:2022 年英国皇家眼科医学会指南解读》^[15] 中的相关诊断标准。(2) 蒙医诊断:参考《蒙医眼科学》^[16] 中辩证为“血、希拉”性黄斑变性诊断标准。纳入标准:(1) 符合的 wARMD 患者且均经裂隙灯显微镜、眼部 B 超、FFA、OCT 和超声生物显微镜等检查诊断明确;(2) 屈光介质清,对眼底检查没有影响;(3) 未进行过眼部激光或玻璃体注药等治疗。排除标准:(1) 有心脑血管疾病的患者,肝、肾功能不全患者及伴有其他重症患者;(2) 糖尿病视网膜病变引起的黄斑水肿,病理性近视引起的脉络膜新生血管,视网膜血管瘤样改变等;(3) 患息肉样脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 患者;(4) 高血压患者血压不稳定:收缩压 ≥ 160 mmHg 和舒张压 ≥ 100 mmHg,未系统临床用药患者,糖尿病患者血糖不稳定;(5) 角膜病、青光眼、玻璃体积血等影响屈光介质的疾病。本研究经我院伦理委员会审批,术前向患者及家属告知手术目的、手术风险及并发症,并签署手术知情同意书,所有患者均知情同意。

1.2 方法 所有患者均接受全面检查,包括裂隙灯、最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、眼底照相检查。术前 3 d 术眼给予左氧氟沙星滴眼液每天 4 次,严格无菌操作常规消毒术前准备,常规表面麻醉,有晶状体眼距角膜缘 3.5-4.0 mm,无晶状体或 IOL 眼、远视眼可距角膜缘 3.0-3.5 mm 处睫状体平坦部注射康柏西普 0.05 mL,术后注意患者眼压有无异常,术毕包扎术眼,局部给予左氧氟沙星滴眼液点眼。联合治疗组术后第 2 d 开始口服蒙药明目十一味丸 (2 次/日,15 粒/次,3 wk 为 1 个疗程,共 3 个疗程)。所有患者连续 3 mo 玻璃体腔注射康柏西普,每月 1 次,此后每个月均需接受随访,临床医生根据检查结果判断此次随访是否需要继续注药。

治疗前,治疗后 3、5 mo (即第 3 针完成后第 2 d, 2 mo),使用国际标准视力表检测 BCVA (字母数) 的变化。采用光学相干断层扫描仪 (optical coherence tomography, OCT) 切换黄斑模式,以黄斑为中心,扫描分辨率 512×128 ,重复测量中心凹厚度 (central macular thickness, CMT) 3 次,取平均值。治疗前,治疗后 3 mo 测量 mfERG:刺激图形是 19 英寸的高分辨率屏幕上生成,选择 61 个六边形刺激是充分考虑检查持续时间,每个六边形的亮度按照伪随机的、变化的、单独的序列 (M 序列) 改变,这些六边形持续的白色 (最大亮度 200 cd/m^2) 或黑色 (最小亮度

2 cd/m²),对比度 98%。平均亮度 70-80 cd/m²。六边形翻转频率是75 Hz,开始测试后 P1 波和 N1 波的振幅数据会在环形的离心度 0°- 2°,2°- 5°,5°-10°,10°-15°和>15°区域内按照多个振幅显示在屏幕上,记录检查到的 P1、N1 波振幅密度及潜伏期。

统计学分析:使用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析,服从正态分布或者近似正态分布的计量数据使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两个时间点时使用独立样本 *t* 检验和配对样本 *t* 检验;重复测量数据使用重复测量方差分析,两两比较使用 Bonferroni 校正法 ($P < 0.05$ 为差异有统计学意义);计数资料用百分比表示,使用卡方检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术前一般资料比较 两组患者术前一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 两组患者治疗前后 BCVA 比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 21.876, P_{\text{组间}} < 0.001$; $F_{\text{时间}} = 124.303, P_{\text{时间}} < 0.001$; $F_{\text{交互}} = 28.957, P_{\text{交互}} = 0.009$)。治疗前两组患者 BCVA 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后 3、5 mo 联合治疗组 BCVA 改善优于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。各组内进一步两两

比较见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 CMT 比较 两组患者治疗前后 CMT 比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 4.711, P_{\text{组间}} = 0.003$; $F_{\text{时间}} = 793.065, P < 0.001$; $F_{\text{交互}} = 20.817, P_{\text{交互}} < 0.001$)。治疗前两组患者 CMT 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后 3、5 mo 两组患者 CMT 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组内进一步两两比较见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 N1 和 P1 波振幅密度比较 两组患者治疗前 N1、P1 波 r1-r3 振幅密度比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后 3 mo N1、P1 波 r1-r3 振幅密度均高于治疗前,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),联合治疗组治疗后 3 mo N1、P1 波 r1-r3 振幅密度均高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4、5。

2.5 两组患者治疗前后 N1 和 P1 潜伏期比较 两组患者治疗前 N1 和 P1 波 r1-r3 潜伏期比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后 3 mo 两组 N1 波 r1-r3 潜伏期较治疗前差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),P1 波 r1-r3 潜伏期较治疗前缩短,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合治疗组治疗后 3 mo P1 波 r1-r3 潜伏期较对照组均缩短,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),N1 波 r1-r3 潜伏期较对照组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 6、7。

表 1 两组患者术前一般资料比较

组别	眼数	年龄(岁)	眼压(mmHg)	病程(mo)	$\bar{x} \pm s$
对照组	36	65.66±6.85	14.46±2.51	9.3±3.232	
联合治疗组	36	66.26±8.13	14.06±2.34	9.0±2.995	
<i>t</i>		0.334	0.689	-0.416	
<i>P</i>		0.739	0.493	0.679	

注:对照组:玻璃体腔注射康柏西普治疗;联合治疗组:在对照组的基础上联合口服蒙药明目十一味丸治疗。

表 2 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 3 mo	治疗后 5 mo	($\bar{x} \pm s$, 字母)
对照组	36	10.67±3.06	14.61±3.14 ^a	16.81±2.77 ^{a,c}	
联合治疗组	36	10.92±2.37	17.42±3.29 ^a	19.75±3.25 ^{a,c}	
<i>t</i>		-0.378	-3.703	-4.137	
<i>P</i>		0.700	<0.001	<0.001	

注:对照组:玻璃体腔注射康柏西普治疗;联合治疗组:在对照组的基础上联合口服蒙药明目十一味丸治疗。^a $P < 0.05$ vs 治疗前;^c $P < 0.05$ vs 治疗后 3 mo。

表 3 两组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 3 mo	治疗后 5 mo	($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)
对照组	36	436.64±89.85	351.94±52.99 ^a	321.78±63.22 ^{a,c}	
联合治疗组	36	428.83±84.41	304.58±53.34 ^a	274.17±62.26 ^{a,c}	
<i>t</i>		0.380	3.780	3.220	
<i>P</i>		0.705	<0.001	<0.05	

注:对照组:玻璃体腔注射康柏西普治疗;联合治疗组:在对照组的基础上联合口服蒙药明目十一味丸治疗。^a $P < 0.05$ vs 治疗前;^c $P < 0.05$ vs 治疗后 3 mo。

表 4 两组患者治疗前后 N1 波振幅密度比较

组别	眼数	r1				r2				r3			
		治疗前	治疗后 3 mo	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后 3 mo	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后 3 mo	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	36	-21.31±12.62	-28.50±14.69	5.803	<0.001	-20.63±11.43	-26.12±9.17	5.058	<0.001	-17.18±9.35	-21.28±10.30	3.752	0.001
联合治疗组	36	-22.19±12.33	-37.22±15.63	10.487	<0.001	-21.15±11.18	-33.79±10.03	12.204	<0.001	-17.27±8.60	-28.31±8.68	10.550	<0.001
<i>t</i>		0.299	2.440			0.196	3.363			0.039	3.132		
<i>P</i>		0.766	0.017			0.845	0.001			0.969	0.003		

注:对照组:玻璃体腔注射康柏西普治疗;联合治疗组:在对照组的基础上联合口服蒙药明目十一味丸治疗。

表5 两组患者治疗前后 P1 波振幅密度比较

($\bar{x} \pm s, nV/\text{deg}^2$)

组别	眼数	r1				r2				r3			
		治疗前	治疗后 3 mo	t	P	治疗前	治疗后 3 mo	t	P	治疗前	治疗后 3 mo	t	P
对照组	36	36.07±14.65	43.55±14.93	-11.222	<0.001	35.75±14.37	42.79±13.57	-9.359	<0.001	32.46±13.48	39.30±11.98	-9.323	<0.001
联合治疗组	36	36.66±14.12	51.94±16.41	-9.339	<0.001	35.50±13.92	51.07±13.37	-20.654	<0.001	32.42±12.91	46.99±11.35	-19.983	<0.001
t		-0.170	-2.252			0.075	-2.607			0.013	-2.796		
P		0.865	0.028			0.940	0.011			0.990	0.007		

注:对照组:玻璃体腔注射康柏西普治疗;联合治疗组:在对照组的基础上联合口服蒙药明目十一味丸治疗。

表6 两组患者治疗前后 N1 波潜伏期比较

($\bar{x} \pm S, ms$)

组别	眼数	r1				r2				r3			
		治疗前	治疗后 3 mo	t	P	治疗前	治疗后 3 mo	t	P	治疗前	治疗后 3 mo	t	P
对照组	36	30.99± 5.89	30.94±5.74	0.168	0.868	29.80± 6.57	29.76±6.85	0.318	0.752	28.87± 3.14	28.88±3.10	0.030	0.976
联合治疗组	36	30.40± 5.66	30.46±5.56	0.601	0.552	29.22± 6.59	28.87±6.76	1.140	0.262	28.50± 2.67	28.75±2.73	1.972	0.057
t		0.435	0.363			0.347	0.557			0.538	0.178		
P		0.665	0.718			0.709	0.597			0.593	0.860		

注:对照组:玻璃体腔注射康柏西普治疗;联合治疗组:在对照组的基础上联合口服蒙药明目十一味丸治疗。

表7 两组患者治疗前后 P1 波潜伏期比较

($\bar{x} \pm S, ms$)

组别	眼数	r1				r2				r3			
		治疗前	治疗后 3 mo	t	P	治疗前	治疗后 3 mo	t	P	治疗前	治疗后 3 mo	t	P
对照组	36	49.70±7.93	47.76±7.10	3.863	<0.001	47.68±3.67	44.81±7.56	2.281	0.029	46.95±3.33	45.50±3.00	4.950	<0.001
联合治疗组	36	49.20±8.85	40.59±9.62	3.708	0.001	47.00±5.43	41.39±5.61	5.092	<0.001	45.87±7.52	40.85±8.62	3.960	<0.001
t		0.251	3.598			0.626	2.181			0.786	3.056		
P		0.802	0.001			0.534	0.033			0.435	0.003		

注:对照组:玻璃体腔注射康柏西普治疗;联合治疗组:在对照组的基础上联合口服蒙药明目十一味丸治疗。

2.6 典型病例图片 患者张××,男,69岁,wARMD病史13 mo,行玻璃体腔注射康柏西普联合口服蒙药明目十一味丸治疗。治疗前 BCVA(字母数)为6;治疗后3 mo为16;治疗后5 mo为18。OCT和mfERG检查结果见图1、2。

3 讨论

ARMD受年龄、遗传、环境、脂质代谢、免疫因素、氧化应激等多方面影响^[17]。流行病学调查发现^[18-20],该疾病已成为我国老年人群不可逆视力损伤的主要原因。虽然抗VEGF成为治疗wARMD的重要环节,但需要反复多次注射才能稳定疾病继续发展,对患者生理、心理及经济造成严重负担。

ARMD属蒙医“蒙胧症”,其主要病因是“赫依、血”和“血、希拉”^[16]。而wARMD对应于蒙医“血、希拉”性黄斑变性,此症主要由三根失调、血热炽盛、肝郁气滞,肝火上攻于目所致^[21]。蒙医认为wARMD主要由于赋性增长而使脉道狭窄、阻塞而引起气血运行不足、堵塞致脉道破裂、渗出、影响视力^[22]。明目十一味丸最初记载于《医法之海》^[23],目前使用《内蒙古蒙药制剂规范》^[24]中的标准来配制,是蒙医临床常用的传统验方,性凉,由金色诃子、姜黄、藏红花、牛黄等十一味蒙药组成,各药合用具备清肝热、明目、解毒、去翳、滋补,对“血、希拉”性眼疾及干性结膜炎均有功效。现代药理研究证明,诃子中鞣花酸可以通过Nrf2通路发挥抗氧化作用^[25]。藏红花中藏花醛具有抗氧化、抗细胞凋亡和抗炎作用,课题组利用转录组测序,在人微血管内皮细胞中进行了藏花醛对糖尿病视网膜病变的保护作用及其机理发现,藏花醛可以保护细胞免于高糖情况下诱导的细胞凋亡,同时有效抑制血管管腔的形成^[26]。姜黄的有效成分姜黄素能抑制高糖诱导的视网膜血管内皮细胞的凋亡^[27],此外,姜黄素可通过PI3K/Akt信号通路激活细胞自噬,降低神经细胞凋亡,发挥神经保护作用^[28]等。

本次研究两组患者在规律用药3 mo后,BCVA、CMT值较治疗前均有所改善,治疗后5 mo联合治疗组BCVA(19.75±3.25 vs 16.81±2.77, $P<0.001$)、CMT(274.17±62.26 μm vs 321.17±63.22 μm, $P<0.05$)均优于对照组,说明明目十一味丸联合康柏西普能够吸收渗出黄斑病灶中的出血、减轻黄斑水肿。高健等^[29]运用益肾养肝明目方联合康柏西普治疗wARMD,观察BCVA及CMT情况,研究结果与本次研究相似,但未对黄斑区的功能方面进行进一步研究。目前临床上关于mfERG评估wARMD的研究较少,mfERG是一种电生理测试,记录来自后极多个离散区域的电信号,可以同时测试视网膜多个区域的功能^[30],是在临床试验中检测视网膜细微变化的非侵入性、客观和敏感的方法。普遍认为N1波可能源于视锥细胞和双极细胞的超极化反应,P1波则可能源于双极细胞去极化过程^[31],其振幅受到年龄、眼轴长度^[32]等因素影响,Moschos等^[33]研究了9例wARMD患者治疗前及经抗VEGF治疗后1 mo后的mfERG中黄斑功能反应振幅密度,结果显示治疗后黄斑区电生理反应有明显改善。研究发现,ARMD患者mfERG的P1波及N1波振幅明显降低,潜伏期延长,尤其是在wARMD更为明显^[34]。王星等^[35]不仅通过OCT测量CMT,还测量了视网膜神经上皮层隆起的容积,与mfERG上对应r1范围内P1波振幅密度和潜伏期的相关性,得出各范围容积越大,P1波振幅密度越小的结论,意味着沉积于视网膜神经上皮下的液体越多,视功能越差。以上研究结果均得到本次研究的验证,本次研究联合治疗组治疗后3 mo N1、P1波r1-r3振幅密度均高于对照组($P<0.05$),联合治疗组P1波潜伏期低于对照组($P<0.05$),N1波r2、r3振幅密度中较对照组有显著差异($P_2=0.001$ 、 $P_3=0.003$),但两组N1波r1-r3潜伏期均无统计学意义。说明联合治疗能够使N1、P1波振幅频率增加,P1波潜伏期缩短,尤其N1波振幅频率在r2、r3明显增加。

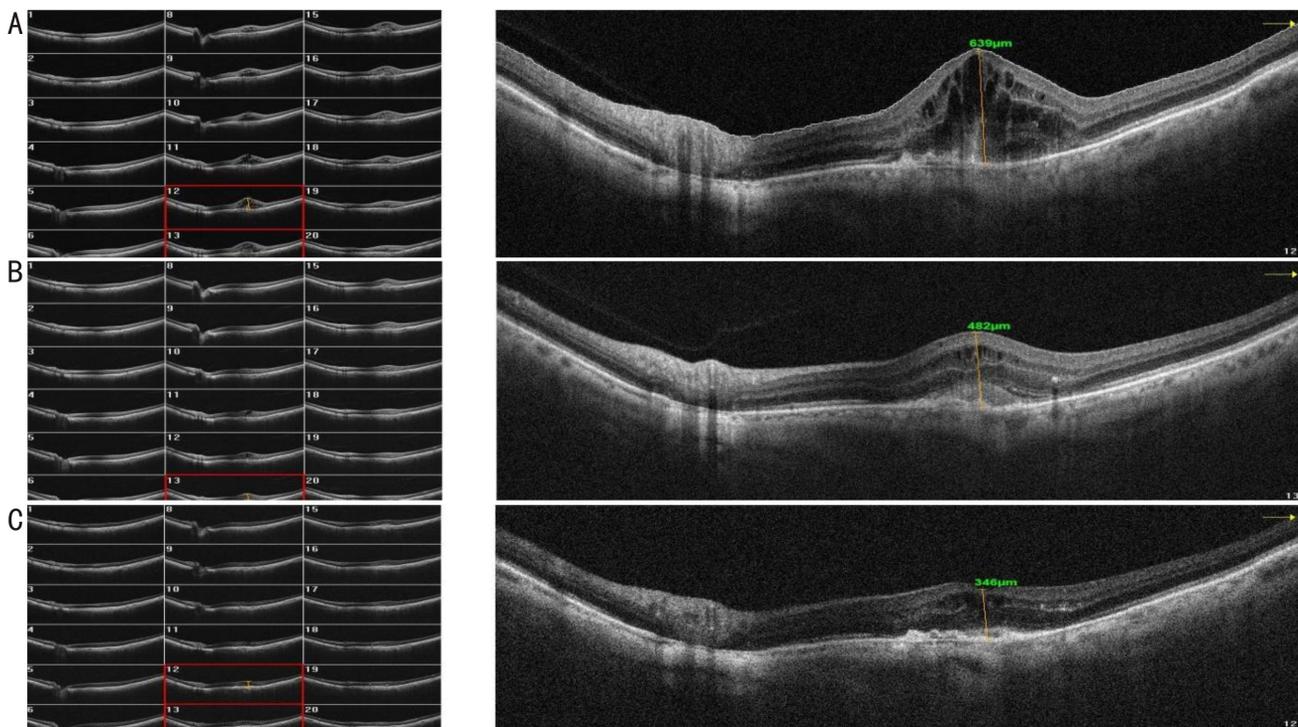


图1 患者张××联合治疗前后 OCT 检查结果 A:治疗前 CMT:639 μm;B:治疗后 3 mo CMT:482 μm;C:治疗后 5 mo CMT:346 μm。

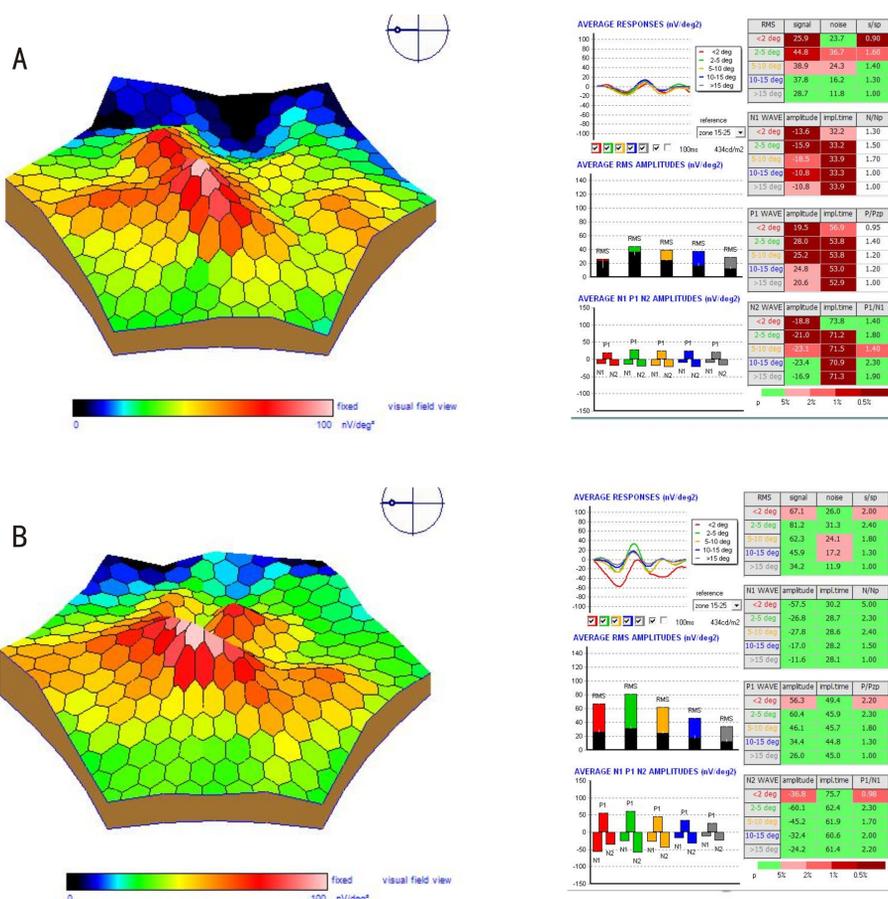


图2 患者张××联合治疗前后 mfERG 检查结果 A:治疗前 P1 波振幅(r1:19.5 nV/deg²,r2:28.0 nV/deg²,r3:25.2 nV/deg²);N1 波振幅(r1:-13.6 nV/deg²,r2:-15.9 nV/deg²,r3:-18.5 nV/deg²);P1 波潜伏期(r1:56.9 ms,r2:53.8 ms,r3:53.8 ms);B:治疗后 3 mo P1 波振幅(r1:56.3 nV/deg²,r2:60.4 nV/deg²,r3:40.1 nV/deg²);N1 波振幅(r1:-57.5 nV/deg²,r2:-26.8 nV/deg²,r3:-27.8 nV/deg²);P1 波潜伏期(r1:49.4 ms,r2:45.9 ms,r3:45.7 ms)。

综上所述,蒙药联合康柏西普治疗可改善 wARMD 患者黄斑区结构和视功能,能够减轻黄斑水肿,改善视功能,提高视力,疗效确切。但本次研究仍存在不足之处:(1)

wARMD 包括了不同类型的黄斑新生血管(MNV1,2,3),其中 MNV1 包括了亚型 PCV^[36];病程可以是相对急性或慢性;病变可以是活动期或静止期。这些情况对治疗的反

应可能不同,所以将PCV纳入排除标准。(2)研究期间由于mfERG仪器检查较复杂,部分患者配合度不佳,因此本次研究未能统计mfERG治疗后第5 mo的数据,且研究观察时间较短,收集病例数据较少,未对两组患者的远期视力、黄斑区视网膜中央厚度等进行随访。(3)本次研究设定了短期观察时间,观察时长为5 mo,后续根据病情需要将会持续治疗,延长观察时间,随访患者的远期预后情况,整理数据并作出连续性报道,获得更准确的研究结论。(4)本研究探讨了蒙药明目十一味丸治疗wARMD的疗效,但还不能明确解释蒙药明目十一味丸与wARMD之间的直接作用关系,后期将增加单纯蒙药组,观察其对wARMD的直接作用,进一步的深入研究。

参考文献

[1] 陈彬彬, 楼丽霞, 叶娟. 中国眼病疾病负担现状及三十年变化趋势. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(4):420-428.

[2] Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017, 6(6):493-497.

[3] Song P, Wang J, Bucan K, et al. National and subnational prevalence and burden of glaucoma in China: a systematic analysis. *J Glob Health*, 2017, 7(2):020705.

[4] Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology*, 2020, 127(5):616-636.

[5] 刘爽, 王诗逸, 王子辰, 等. OCTA对湿性年龄相关性黄斑变性脉络膜新生血管诊断价值的Meta分析. 国际眼科杂志, 2021, 21(7):1213-1220.

[6] Matsumoto H, Hoshino J, Nakamura K, et al. Short-term outcomes of intravitreal faricimab for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(10):2945-2952.

[7] Hussain RM, Shaukat BA, Ciulla LM, et al. Vascular endothelial growth factor antagonists: promising players in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:2653-2665.

[8] Wang Y, Yao Y, Li R, et al. Different effects of anti-VEGF drugs (Ranibizumab, Aflibercept, Conbercept) on autophagy and its effect on neovascularization in RF/6A cells. *Microvasc Res*, 2021, 138:104207.

[9] Jiang PF, Tan HY, Peng QH. Ranibizumab and conbercept for treating wet age-related macular degeneration in China: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2021, 100(48):e27774.

[10] Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL study). *Ophthalmology*, 2020, 127(2):198-210.

[11] Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2014, 121(3):656-666.

[12] Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G, et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injections: risk factors, microbiology profile, and clinical outcomes. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018, 26(4):559-568.

[13] 晓琴, 布仁巴图, 鲁占军, 等. 明目-11历史沿革及临床应用. 中成药, 2021, 43(4):1011-1015.

[14] 冉琳琳, 苏日古嘎, 陈文林, 等. 明目-11及其活性成分治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展. 国际眼科杂志, 2022, 22(12):1987-1991.

[15] 邵毅, 温佳怡, 令倩. 年龄相关性黄斑变性诊断与治疗规范: 2022年英国皇家眼科医学会指南解读. 眼科新进展, 2023, 43(2):85-88.

[16] 巴日格其. 蒙医眼科学. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2008: 147-148.

[17] Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular ARMD: Exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 82:100906.

[18] 邹海东, 张哲, 许迅, 等. 上海市静安区曹家渡街道年龄相关性黄斑变性的患病率调查. 中华眼科杂志, 2005, 1:15-19.

[19] 黄晓波, 邹海东, 王宁, 等. 上海市北新泾街道老年人年龄相关性黄斑变性的患病率调查. 上海交通大学学报(医学版), 2012, 32(2):155-159.

[20] 赵欣, 田碧琪, 郝云赫, 等. 北京西长安街社区50岁以上人群年龄相关性黄斑变性患病率调查. 国际眼科杂志, 2011, 11(8):1364-1368.

[21] 中国医学百科全书编辑委员会. 中国医学百科全书-蒙医学. 上海: 上海科学技术出版社, 1992.

[22] 晓琴. 蒙药明目-11治疗齐苏希拉性年龄相关性黄斑变性的机制研究. 内蒙古民族大学, 2020.

[23] 占布拉. 医法之海. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2014: 472.

[24] 内蒙古自治区食品药品监督管理局. 内蒙古蒙药制剂规范. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2021: 222.

[25] 魏伊证. 鞣花酸通过调控星形胶质细胞Nrf2信号通路保护鱼藤酮诱导的多巴胺能神经元损伤. 遵义医科大学, 2020.

[26] Xiao Q, Sun YY, Lu ZJ, et al. Protective effects of safranal on diabetic retinopathy in human microvascular endothelial cells and related pathways analyzed with transcriptome sequencing. *Front Endocrinol*, 2022, 13:945446.

[27] 黄江, 李翊, 肖建江, 等. 姜黄素对高糖诱导的大鼠视网膜血管内皮细胞凋亡的影响. 中华眼底病杂志, 2017, 33(5):513-517.

[28] 杨伟科, 孙林林, 李小亮. 姜黄素通过PI3K/AKT信号通路激活细胞自噬对大鼠颅脑损伤的神经保护作用. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(9):613-617.

[29] 高健, 李萌, 王彦彦, 等. 益肾养肝明目方联合抗VEGF药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性. 国际眼科杂志, 2023, 23(8):1362-1366.

[30] Hoffmann MB, Bach M, Kondo M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Documenta Ophthalmol*, 2021, 142(1):5-16.

[31] Seiple W, Vajaranant TS, Szlyk JP, et al. Multifocal electroretinography as a function of age: the importance of normative values for older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(4):1783-1792.

[32] Chan HL, Mohidin N. Variation of multifocal electroretinogram with axial length. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2003, 23(2):133-140.

[33] Moschos MM, Nitoda E. The role of mf-ERG in the diagnosis and treatment of age-related macular degeneration: electrophysiological features of ARMD. *Semin Ophthalmol*, 2018, 33(4):461-469.

[34] Torres-Soriano ME, Cubas-Lorenzo V, García-Aguirre G, et al. Multifocal electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (avastin) treatment. *Retina*, 2012, 32(5):972-976.

[35] 王星, 刘彦尧, 彭惠. SD-OCT联合mf-ERG对康柏西普单次治疗nARMD的效果评价. 重庆医科大学学报, 2020, 45(2):179-183.

[36] Chen YX, Zhang YQ, Chen CZ, et al. Chinese Guideline on the Management of Polypoidal Choroidal Vasculopathy (2022). *Chin Med Sci J*, 2023, 38(2):77-93.