

# 地奥司明治疗非缺血型 RVO 的疗效观察

童念庭,张珍珍,宫媛媛,张薇,吴星伟

作者单位:(200080)中国上海市,上海交通大学附属第一人民医院眼科

作者简介:童念庭,在读博士研究生,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:吴星伟,博士,教授,博士研究生导师,眼科主任,研究方向:眼底病。wxweye@sina.com

收稿日期:2012-10-17 修回日期:2013-02-04

## Therapeutic efficacy of diosmin on non-ischemic retinal vein occlusion

Nian-Ting Tong, Zhen-Zhen Zhang, Yuan-Yuan Gong, Wei Zhang, Xing-Wei Wu

Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Xing-Wei Wu. Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200080, China. wxweye@sina.com

Received:2012-10-17 Accepted:2013-02-04

## Abstract

• AIM: To evaluate the therapeutic efficacy of diosmin in treating non-ischemic retinal vein occlusion.

• METHODS: Forty-eight eyes of 48 cases of non-ischemic retinal vein occlusion were randomly divided into two groups. Twenty-seven eyes of 27 cases were enrolled in treatment group, receiving diosmin, 0.9g, po, bid, 4 weeks as a course altogether for 12 weeks. Twenty-one eyes of 21 cases in control group receiving danxiang guanxin injection 16mL + 5g/L glucose injection (or sodium chloride injection) 500mL, iv, qd for 1 week followed Salvia miltiorrhiza tablets, 3 tablets, po, tid, for 11 weeks. The best-corrected visual acuity, variation of eye fundus, electroretinogram, incidence rate of macular edema, and the thickness of macular were observed before and 4, 8, 12 weeks after the treatment.

• RESULTS: The improvement of best-corrected visual acuity in treatment group was much better than that in control group with statistical difference between two groups at the end of 4, 8, 12 weeks ( $P<0.05$ ). At the end of 4 weeks after treatment, the absorbency of bleeding and exudation of treatment group was 63%, higher than that of control group (33%,  $P<0.05$ ). In dark adaptation eyes, the maximum amplitude of b wave in treatment group were meliorated 12 weeks later ( $231\pm 39\mu V$  versus  $184\pm 65\mu V$ ,  $P<0.05$ ), also showing more improvement than those in control group ( $207\pm 49\mu V$ ,  $P<0.05$ ). There was no significant difference in incidence rate of macular edema between the two groups (17 in treatment group

versus 14 in control group,  $P<0.05$ ). The thickness of macular in treatment group was  $298\pm 54\mu m$ , which was much less than that in control group ( $369\pm 76\mu m$ ,  $P<0.05$ ).

• CONCLUSION: In non-ischemic retinal vein occlusion, diosmin is efficient in reducing macular edema, alleviating the retinal dysfunction, improving visual function. Its therapeutic efficacy is better than Salvia miltiorrhiza.

• KEYWORDS: retinal vein occlusion; diosmin; fluorescein fundus angiography; electroretinogram; optical coherence tomography

Citation: Tong NT, Zhang ZZ, Gong YY, et al. Therapeutic efficacy of diosmin on non-ischemic retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(3):580-582

## 摘要

目的:探讨地奥司明治疗非缺血型视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)的临床疗效。

方法:将符合非缺血型 RVO 诊断的 48 例 48 眼随机分为治疗组和对照组。治疗组 27 例 27 眼,给予地奥司明 0.9g, po, bid, 4wk 为一疗程,连续三个疗程。对照组 21 例 21 眼,先给予丹香冠心注射液 16mL 加入 5g/L 葡萄糖注射液(或者 9g/L 氯化钠注射液)500mL 中, iv, qd, 1wk 后改为丹参片 3 片, po, tid, 连续服用 11wk。观察治疗前后最佳矫正视力和眼底病变的动态改变、视网膜电流图的变化、黄斑水肿的发生率及黄斑水肿厚度变化。

结果:治疗后 4, 8, 12wk 治疗组最佳矫正视力提高均显著高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后 4wk, 治疗组渗出、出血吸收率为 63%, 高于对照组的 33% ( $P<0.05$ )。治疗后 12wk, 治疗组暗适应眼最大电反应的 b 波振幅( $231\pm 39\mu V$ )与治疗前( $184\pm 65\mu V$ )相比明显提高( $P<0.05$ ), 且与对照组( $207\pm 49\mu V$ )相比有差异( $P<0.05$ )。治疗组并发黄斑水肿 17 例, 对照组 14 例, 治疗组黄斑水肿的发生率与对照组相比没有明显差异( $P>0.05$ )。治疗后 12wk 黄斑中心凹厚度, 治疗组为  $298\pm 54\mu m$ , 低于对照组的  $369\pm 76\mu m$  ( $P<0.05$ )。

结论:对于非缺血型 RVO, 地奥司明能够有效的减轻黄斑水肿, 降低视网膜的功能损伤, 从而改善视功能, 效果优于丹参治疗。

关键词:视网膜静脉阻塞;地奥司明;眼底荧光血管造影术;视网膜电流图;光学相干断层扫描术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.03.49

引用:童念庭,张珍珍,宫媛媛,等.地奥司明治疗非缺血型 RVO 的疗效观察.国际眼科杂志 2013;13(3):580-582

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是除糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)以外最常见的视网膜血管疾病,也是致盲的主要原因之一<sup>[1]</sup>。根据RVO部位的不同可分为视网膜中央静脉阻塞和视网膜分支静脉阻塞。血管阻塞增加了视网膜血液回流时管腔内压力,使得动脉灌注压降低,更加重了先前存在的动脉灌注不足的情况,最终造成视网膜缺血。缺血的视网膜引起血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)分泌增加,导致血管渗漏,黄斑水肿<sup>[2]</sup>。这些并发症多且严重影响视力<sup>[3]</sup>,临床治疗较为棘手。我们采用地奥司明对非缺血型RVO的患者进行口服治疗,现将结果报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 将2011-06/2012-03在上海市第一人民医院眼科门诊就诊的48例48眼经临床诊断和FFA检查后确诊为非缺血性RVO的患者随机分为治疗组(地奥司明组)和对照组(丹参组)。治疗组27例27眼,男12例12眼,女15例15眼;其中视网膜中央静脉阻塞11例11眼,视网膜分支静脉阻塞16例16眼,发病年龄27~69(平均 $54.13\pm 12.75$ )岁,发病时间2~23(平均 $12.33\pm 6.07$ )d。对照组21例21眼,男10例10眼,女11例11眼;其中视网膜中央静脉阻塞8例8眼,视网膜分支静脉阻塞13例13眼,发病年龄21~73(平均 $50.07\pm 14.67$ )岁,发病时间3~26(平均 $11.19\pm 7.47$ )d。两组在性别、年龄、眼别及病程分布比较上,差异无显著意义( $P>0.05$ ,表1)。

**1.2 方法** 诊断依据:(1)患眼视力减退;(2)眼底检查见视网膜高度迂曲扩张,视网膜水肿,沿视网膜静脉分布的出血、渗出,伴或不伴视盘水肿;(3)FFA见静脉充盈延迟或不全,病变区荧光渗漏,视网膜出血遮蔽荧光;(4)视野楔形或者扇形缺损。因本次纳入的病例为非缺血型RVO,故FFA显示大片无灌注区和/或伴有新生血管渗漏,诊断为缺血型RVO的患者均排除在外。治疗方法:治疗组给予地奥司明片口服,每次0.9g,2次/d,4wk为一个疗程,共使用三个疗程。对照组给予丹香冠心注射液16mL,加入9g/L氯化钠注射液或50g/L葡萄糖注射液500mL中,iv,1次/d,1wk后改为丹参片口服,3片/次,3次/d,连续服用11wk。

统计学分析:采用SPSS 13.0统计软件,视力提高行数、视网膜电图b波振幅以及视网膜厚度等计量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验方法,病情变化所出现的病例数等计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 视力** 初诊时平均最佳矫正视力两组对比无显著差异(治疗组 $0.29\pm 0.24$ ,对照组 $0.32\pm 0.22$ , $P>0.05$ )。治疗12wk后,治疗组平均最佳矫正视力提高( $5.14\pm 1.02$ )行,而对照组平均最佳矫正视力提高为( $3.37\pm 1.21$ )行,两者比较其差异有显著性意义( $P<0.05$ )。

**2.2 出血和渗出** 治疗前两组患者均有显著的视网膜出血、渗出。治疗后4wk,治疗组出血和渗出完全吸收共

表1 入组患者的一般资料

资料		治疗组( $n=27$ )	对照组( $n=21$ )
性别(例)	男	12	10
	女	15	11
类型(例)	CRVO	11	8
	BRVO	16	13
平均年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)		$54.13\pm 12.75$	$50.07\pm 14.67$
平均发病时间( $\bar{x}\pm s$ ,d)		$12.33\pm 6.07$	$11.19\pm 7.47$

17例(63%),对照组7例(33%),两组比较有统计学差异( $\chi^2=4.15$ , $P<0.05$ )。治疗后8,12wk,两组出血和渗出均进一步吸收,治疗组完全吸收者分别为20例(74%)和26例(96%),对照组完全吸收者分别为12例(57%)和17例(81%),两组比较均无显著差异( $\chi^2=1.52$ , $P>0.05$ ; $\chi^2=1.56$ , $P>0.05$ )。

**2.3 视网膜电图** 治疗前两组患者暗适应最大反应的b波振幅治疗组为 $184\pm 65\mu V$ 和对照组 $177\pm 69\mu V$ ,两组相比较无显著差异( $P>0.05$ )。经过12wk治疗后,治疗组为 $231\pm 39\mu V$ 和对照组为 $207\pm 49\mu V$ ,与治疗前相比均显著改善( $P<0.05$ ),并且治疗组的改善程度显著优于对照组( $P<0.05$ )。

**2.4 黄斑水肿** 应用光学相干断层扫描成像术检查(OCT)检测黄斑水肿情况。治疗前中央黄斑区厚度在治疗组和对照组分别为 $439\pm 61\mu m$ 和 $412\pm 57\mu m$ ,两者相比无明显差异( $P>0.05$ )。在整个病程中,两组发生黄斑水肿的病例数分别为17例(63%)和14例(67%),两者比较无显著差异( $\chi^2=0.07$ , $P>0.05$ )。经过12wk的治疗,治疗组为 $298\pm 54\mu m$ ,对照组为 $369\pm 76\mu m$ ,与治疗前相比均有显著差异( $P<0.05$ ),并且治疗组对于中央黄斑区厚度的降低优于对照组,两者相比有显著差异( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

RVO是常见的视网膜血管性疾病,近年来发病率有攀升的趋势。其病因多见于高血压和糖尿病老年患者,常伴有血管异常、血液流变学以及血流动力学的异常改变<sup>[4]</sup>。血管因素如视网膜动脉硬化、血管炎症等。血液流变学的改变包括全血粘度增高、血小板聚集度增高、纤维蛋白原增高、血脂增高等。血流动力学异常包括心脏功能不全、眼压增高等。另外还有一些较为少见的因素如各种凝血因子和抗凝血因子异常、免疫球蛋白异常和药物的影响等。RVO发生原因主要由于血管外的压迫,静脉血流瘀滞及静脉血管内皮的损害,静脉阻塞后发生局部缺血、缺氧,引起视网膜出血、水肿、渗出,新生血管的形成和黄斑水肿的形成最终导致了视网膜损害,视力丧失。由于RVO病因复杂,病程冗长,并发症多且严重影响视力,其治疗始终是一个难题,目前临床上尚未有非常有效的治疗方法<sup>[5]</sup>。

以往认为,非缺血型RVO属于轻型RVO,一般情况下患者自觉症状轻微,对视力影响小,并发症少,且多有自限性,故主要以观察为主,并不主张早期治疗。只有部分患者出现黄斑囊样水肿等并发症时,才需要进行相对应的治疗,临床上目前多采用玻璃体内注射TA和/或黄斑部格栅样光凝。然而新的临床研究表明,非缺血型RVO有向缺血型RVO转变的趋势,因此,对于非缺血型RVO,也

需要早期干预,以减少其向缺血型转变的几率。中药丹参具有扩张血管、活血化瘀、改善微循环的作用,且很少见不良反应,因此在临床上应用于非缺血型 RVO 的早期干预治疗。然而依然有部分患者因为非缺血型 RVO 造成的视网膜水肿,引起进一步的视网膜代谢障碍,造成局部的缺血,使非缺血型 RVO 向缺血型 RVO 转变。因此,减轻水肿,减少由此产生的视网膜代谢障碍也成为了治疗和预防的关键。

地奥司明是一种天然的黄酮苷<sup>[6]</sup>,广泛存在于多种植物中,主要来源于黄酮类化合物橙皮苷。地奥司明是一种血管保护药物,具有抗渗透作用,可以通过调节内皮细胞之间的紧密连接来降低毛细血管的通透性,对抗渗出从而减轻水肿,降低静脉阻力。同时,地奥司明可以加强静脉收缩,增强静脉弹性,提高血管壁的力度,并且促进静脉回流,减少静脉容积以降低静脉压,从而达到消肿和缓解静脉瘀滞状态的作用<sup>[7]</sup>。作为黄酮类化合物的一员,地奥司明同样具有强大的抗炎、抗氧化、免疫调节以及抗突变作用。我们在以往研究中发现,地奥司明可以显著减轻缺血造成的视网膜水肿,并且可以减少随之而产生的视网膜细胞的凋亡和坏死<sup>[8]</sup>。因此,地奥司明可以显著改善非缺血型 RVO 的视网膜循环状态,减轻视网膜缺血缺氧所造成的黄斑水肿,并降低 RVO 由非缺血型向缺血型发展的几率。

在本研究中,对于非缺血型 RVO 地奥司明有明显的促进出血和渗出吸收的作用,并且在改善非缺血型 RVO

患者视力,视网膜形态和功能方面,均较传统的丹参治疗更有优势。以上结果表明,将地奥司明用于非缺血型 RVO 的治疗有较好的临床疗效,并且在整个治疗过程中没有发现不良反应,值得临床推广应用,为临床治疗非缺血型 RVO,减少 RVO 由非缺血型向缺血型转变提供了新的手段。

#### 参考文献

- 1 Campochiaro PA. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusions. *Ophthalmologica* 2012;227(Suppl 1):30-35
- 2 Jonas J, Paques M, Monés J, et al. Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol* 2010;47:111-135
- 3 Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33(2):111-131
- 4 Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol* 2011;56(4):281-299
- 5 Marcucci R, Sofi F, Grifoni E, et al. Retinal vein occlusions: a review for the internist. *Intern Emerg Med* 2011;6(4):307-314
- 6 Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L, et al. HR, 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides, in comparison with diosmin + hesperidin in chronic venous insufficiency and venous microangiopathy: an independent, prospective, comparative registry study. *Angiology* 2005;56(1):1-8
- 7 Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs* 2003;63(1):71-100
- 8 Tong N, Zhang Z, Gong Y, et al. Diosmin Protects Rat Retina from Ischemia/Reperfusion Injury. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(5):459-466