

# 加减驻景方联合雷珠单抗治疗高度近视性黄斑出血

刘彦江,张月,亢泽峰,田楠楠,张庆,李满,侯静梅,高娜,沈志华

基金项目:北京市中医管理局(No. JJ2011-71)

作者单位:(100040)中国北京市,中国中医科学院眼科医院

作者简介:刘彦江,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:病理性近视新生血管疾病。

通讯作者:亢泽峰,博士,博士研究生导师,主任医师,教授,业务副院长,研究方向:黄斑变性、角膜病。 Zefeng2531@163.com

收稿日期:2013-11-05 修回日期:2014-01-09

## Modified Zhujing Formula combined with Lucentis in treating macula hemorrhage of pathological myopia

Yan-Jiang Liu, Yue Zhang, Ze-Feng Kang, Nan-Nan Tian, Qing Zhang, Man Li, Jing-Mei Hou, Na Gao, Zhi-Hua Shen

**Foundation item:** Chinese Medicine Administration Bureau of Beijing (No. JJ2011-71)  
Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

**Correspondence to:** Ze-Feng Kang. Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. Zefeng2531@163.com

Received:2013-11-05 Accepted:2014-01-09

## Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effect of Modified Zhujing Formula combined with Lucentis on treating macular hemorrhage of pathological myopia.

• **METHODS:** Forty-two patients (42 eyes) were divided into 2 groups: Modified Zhu Jing Formula group, 25 cases (25 eyes), were treated with Modified Zhu Jing Formula, and combined treatment group administrated Modified Zhu Jing Formula with intravitreal Lucentis injection (17 eyes in 17 cases). Central retinal thickness was measured by optical coherence tomography before and after the treatment. Three months after the treatment, the therapeutic effect was observed.

• **RESULTS:** Three months after the treatment, the total effective rate of combined treatment group was 82%, while that of Modified Zhu Jing Formula group was 60%. The total effective rate of fundus hemorrhage absorption for combined treatment group was 88%, while that of Modified Zhu Jing Formula group was 64%. In terms of reducing central retinal thickness, the difference between

pre-treatment and post-treatment for each group and the difference between two groups were both significant ( $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Modified Zhu Jing Formula can slow down disease progression, decrease recurrent risk and improve patients' vision.

• **KEYWORDS:** Modified Zhujing Formula; Lucentis; pathological myopia combined with choroidal neovascularization

**Citation:** Liu YJ, Zhang Y, Kang ZF, et al. Modified Zhujing Formula combined with Lucentis in treating macula hemorrhage of pathological myopia. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(2):313-316

## 摘要

**目的:**观察加减驻景方治疗高度近视黄斑出血的临床疗效。

**方法:**将患者42例42眼根据治疗方法不同分为加减驻景方组25例25眼,用加减驻景方治疗;加减驻景方联合雷珠单抗组(联合组)17例17眼,采用玻璃体腔内注射雷珠单抗同时给予加减驻景方进行治疗,治疗前后采用OCT检测中心视网膜厚度,随访3mo,观察两组的疗效。

**结果:**联合组在治疗3mo后总有效率达到82%,加减驻景方组总有效率达到60%;联合组在治疗3mo后眼底出血吸收总有效率达88%,加减驻景方组的有效率达64%;在降低中心视网膜厚度方面,各组治疗后与治疗前比较及两组组间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:**中药加减驻景方能有效地延缓病情的发展、减少病变的反复次数及提高患者的视力。

**关键词:**加减驻景方;雷珠单抗;高度近视黄斑出血

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.02.32

**引用:**刘彦江,张月,亢泽峰,等.加减驻景方联合雷珠单抗治疗高度近视性黄斑出血. *国际眼科杂志* 2014;14(2):313-316

## 0 引言

高度近视又称病理性近视,是一种以眼轴进行性增长为特征并伴有眼底退行性改变的眼病。在我国高度近视的发病率已达2%~5%<sup>[1,2]</sup>。眼底改变主要表现为后巩膜葡萄肿、黄斑前膜、黄斑裂孔、视网膜脱离、脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)及出血等,临床研究发现黄斑出血是高度近视严重的并发症之一,同时也是高度近视眼致盲和低视力的主要原因之一。西医治疗主要目的是控制黄斑水肿及新生血管形成等并发症。主要

表1 两组治疗3mo后疗效比较

组别	眼数	治愈	好转	稳定	无效	总有效率(%)
加减驻景方组	25	2	7	6	10	60
联合组	17	7	4	3	3	82

表2 两组治疗前后3mo眼底出血吸收情况

组别	眼数	完全吸收	基本吸收	部分吸收	无吸收	总有效率(%)
加减驻景方组	25	3	6	7	9	64
联合组	17	6	5	4	2	88

治疗方法有光动力疗法、手术治疗、玻璃体腔注射抗血管内皮细胞单克隆抗体等。其中传统的光动力疗法易形成瘢痕,远期疗效差,且复发率高<sup>[3]</sup>。手术治疗存在一定的风险,其疗效不确切<sup>[4]</sup>。玻璃体腔注射抗血管内皮细胞单克隆抗体被认为是目前首选的治疗CNV的方法<sup>[5]</sup>,但由于此治疗的价格昂贵,复发率高,及操作过程发生眼内感染的风险大,而且其远期的安全性尚未确定,影响其预后的因素也较为复杂<sup>[6,7]</sup>。因此,寻求更安全、更可靠的治疗途径是眼科工作者的共同目标。近年来,许多医家对该方进行了大量临床研究,根据不同病证灵活运用,用于治疗多种眼底病颇具良效<sup>[8-10]</sup>。我们采用加减驻景方联合雷珠单抗治疗高度近视性黄斑出血取得了较好的疗效,现报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选择我院2012-03/2013-03门诊、住院患者,按照诊断标准、纳入标准、排除标准共纳入42例42眼,根据治疗方法不同分为治疗组25例25眼,男14例,女11例,平均年龄(43.40±3.81)岁,矫正视力0.32±0.15;对照组17例17眼,男10例,女7例,平均年龄(42.41±3.73)岁,矫正视力0.40±0.19;在性别、年龄、病程分布上,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。西医诊断标准:(1)屈光度 $>-6.00D$ ;(2)眼底检查:高度近视眼底改变,伴黄斑区片状出血;(3)眼底荧光造影:新生血管膜样高荧光渗漏。中医诊断标准:肝肾两虚,虚火伤络证。主症:视物模糊,黄斑出血,头晕目眩、咽干、目涩。次症:心烦失眠、腰膝酸软、遗精盗汗。纳入标准:(1)签署同意书;(2)年龄 $\geq 20$ 岁、 $\leq 50$ 岁;(3)至少1眼符合高度近视黄斑出血的临床诊断标准;(4)受试者能够理解和愿意按试验方案接受治疗和复查。排除标准:(1)不符合上述诊断标准的病例;(2)年龄 $>50$ 岁;(3)排除单纯型黄斑出血(不伴有CNV性黄斑出血);(4)排除其他眼病如年龄相关性黄斑变性、眼底血管条纹症、中心性渗出性视网膜病变、视网膜静脉阻塞、视网膜血管炎等;(5)排除合并其他的眼部疾病,如高血压性视网膜病变、糖尿病视网膜病变等;(6)受试者屈光间质不清(如玻璃体出血、白内障)影响眼底情况观察者;(7)试验眼的CNV曾接受过PDT、经瞳孔温热疗法、视网膜激光光凝治疗、或黄斑下手术治疗;(8)中等或严重的肝功能障碍者,或有严重的心、肺、肾功能障碍、造血系统疾病及精神病患者;(9)检查过程中不能配合者,或对荧光素钠严重过敏者。

### 1.2 方法

加减驻景方组:给予加减驻景方,药物组成:楮实子15g,枸杞子15g,菟丝子15g,当归10g,茺蔚子12g,生芪10g,茯苓10g,生三七粉3g,密蒙花10g,桂枝10g,统一于我院煎药房煎煮,2次/d,200mL/次,饭后温服,直至治疗结束。1mo为1个疗程,共3个疗程。3mo后进行随访。随访时,行最佳矫正视力、眼底彩照、OCT等检查。加减驻景方联合雷珠单抗组:(1)给予玻璃体腔内注射雷珠单抗,先用生理盐水冲洗患眼结膜囊,4g/L盐酸奥布卡因眼液行眼球表面麻醉,常规消毒铺巾,使用32号破囊针头于颞上方角巩膜缘后3.5mm处巩膜表面垂直进针,缓慢注入雷珠单抗1.5mg(0.06mL),出针后用棉签压迫进针口,术后涂妥布霉素地塞米松眼膏包扎患眼。(2)同时给予中药加减驻景方口服治疗。术后3mo随访。随访时,发现CNV部分闭合或仍有渗漏者给予再次玻璃体腔内注射雷珠单抗。重复行玻璃体内注射雷珠单抗的最短间隔时间为1mo。随访时行最佳矫正视力、眼底彩照、OCT等检查。

统计学分析:采用SPSS 16.0软件进行数据分析,数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料采用两样本均数独立 $t$ 检验,两组间比较采用独立 $t$ 检验,组内比较采用配对 $t$ 检验或者秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

观察指标:(1)视力:包括远视力、矫正视力。分别于治疗前后、随访3mo各测一次。(2)眼底彩照:使用眼底照相检查。分别于治疗前后、随诊3mo检查一次。观察眼底出血吸收情况。(3)OCT:分别于治疗前后、随诊3mo检查一次。测量黄斑中心凹视网膜厚度。疗效标准:根据中华中医学会全国眼科学会“血证”专题第三次学术会议制定的疗效标准拟定。治愈:视力提高到0.6以上或恢复至发病前视力,眼底出血基本吸收,眼底血管荧光造影有明显改善。好转:视力提高2~3行,眼底出血大部分吸收(1/3),眼底血管荧光造影有所改善。稳定:视力提高1行,黄斑部分吸收,眼底血管荧光造影有所改善。无效:视力无变化或下降,眼底出血无变化或增多,眼底血管荧光造影无变化或恶化。

两组治疗3mo疗效比较,见表1;眼底出血吸收情况比较,见表2;中心视网膜厚度相比两组治疗前后差异具有统计学意义,治疗3mo后两组之间比较具有统计学意义( $t=2.172, P<0.05$ ,表3)。加减驻景方治疗前后眼底彩照、OCT和眼底荧光造影比较见图1~3。

表3 两组治疗前后中心视网膜的厚度比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

组别	治疗前	治疗后 3mo	治疗前后差值	P
加减驻景方组	310.40±27.06	294.60±14.87	15.80±23.66	0.03
联合组	313.76±31.30	274.35±16.38	39.41±40.36	0.01

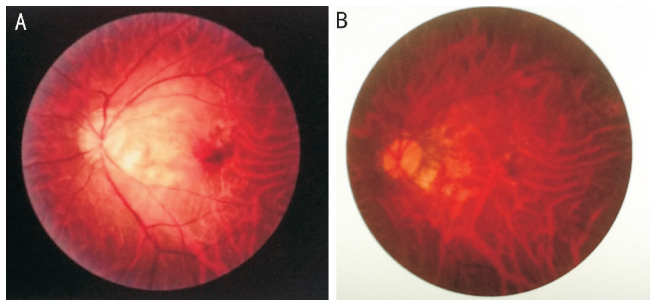


图1 加减驻景方组眼底彩照图像 A:治疗前;B:治疗后黄斑出血全部吸收。

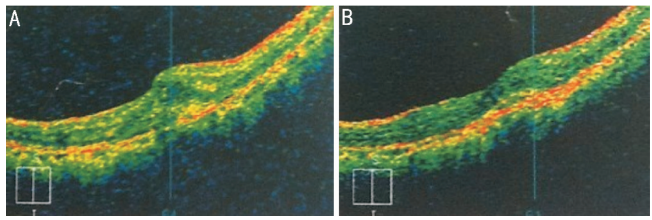


图2 加减驻景方组 OCT 图像 A:治疗前;B:治疗后中心视网膜的厚度明显变薄。

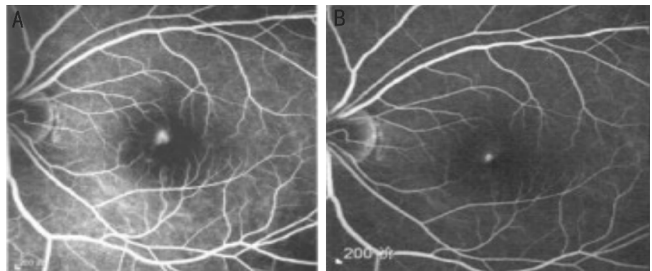


图3 加减驻景方组眼底荧光造影 A:治疗前;B:治疗后荧光渗漏明显减少。

### 3 讨论

中医学认为高度近视黄斑出血视力急剧下降归属于“暴盲”的范畴,眼底病变及视力影响较轻者属于“视瞻昏渺”范畴。近年来,许多医家对加减驻景方进行了大量临床研究,根据不同病证灵活运用,用于治疗年龄相关性黄斑病变、高度近视眼底病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变等多种眼疾获得了较好的临床疗效<sup>[8-10]</sup>。

长期的临床观察和对中医古籍的研究,我们认为高度近视黄斑病变属中医眼科“暴盲”、“视瞻有色”范畴,病机为“瞳神络病”<sup>[11,12]</sup>。本病责之于肝、脾、肾三脏,肝血肾精耗伤不能养目,目络空虚出现视物昏花视力下降;肝郁脾虚,津液不运,则聚为痰湿,虚火上炎灼络出血,痰瘀互结,而为“邪阻”,“邪阻”目络,血不养脉,反复日久,则成“病络”<sup>[11,12]</sup>(相当于 CNV 形成),病络易损则血溢络外,出现视力障碍。以其病、证结合病位,局部瞳神络病辩证全身辨证结合进行论治,为此,我们应用补精养血,行气活血,通络明目治法,通过反复的临床实践,在此方基础上

进行加减,形成固定方剂,方中褚实子、菟丝子、枸杞子补肾益精、养肝明目,加入茺蔚子以助明目;密蒙花明目退翳。再配桂枝、茯苓温阳利水;生芪、当归合用益气补血,三七粉活血止血还可以防止再次出血。水肿明显时加夏枯草,渗出较多时加炒山楂、浙贝,诸药合用,既补肝肾益精血,补脾气除痰湿,又行气活血而通络,邪阻去而目得濡养,神光发越。

现代药理学研究发现,行气活血中药可以改善局部血液循环,密蒙花可抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达<sup>[11]</sup>;三七<sup>[12]</sup>可改善局部血液循环,改善缺氧状态。从而减少 HIF-1 $\alpha$  表达,进而减少了减少新生血管的产生。我们前期动物研究证实本方能有效的抑制 VEGF、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的表达,同时上调了色素上皮源因子(PEDF)、金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)的表达( $P < 0.05$ ),使促进生成与抑制生成之间形成一种动态的平衡,从而抑制了 CNV 的产生<sup>[13,14]</sup>。

本研究证实中药加减驻景方能有效地促进高度近视黄斑出血的吸收,提高患者的视力。本研究中,联合组在治疗 3mo 后总有效率达到 82%。加减驻景方组总有效率达到 60%;联合组在治疗 3mo 后眼底出血吸收总有效率达 88%,加减驻景方组的有效率达 64%;在降低中心视网膜厚度方面,各组组长治疗后与治疗前比较及两组组间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。有效地促进高度近视黄斑出血的吸收,减轻眼前事物遮挡感,提高患者的视力,提高视功能,并能抑制 CNV 的形成使其稳定,不产生组织病理损害,稳定斑块,减少复发等。说明加减驻景方能体现了中医治疗眼底病的优势<sup>[15,16]</sup>。

本次研究是在小样本基础上进一步开展的,证明了加减驻景方能够通过补益肝肾,补精养血,行气活血改善患者的症状,提高患者的视力,提高视功能。近年来,有学者认为病理性近视可引眼球后极部进行性扩张将眼球壁拉长,致使脉络膜视网膜血管伸直,血流速度迟缓,血管灌注不良,从而影响脉络膜及视网膜内外层的血液供应,产生新生血管生成因子如 HIF-1 $\alpha$ ,使新生血管成为可能<sup>[17]</sup>,其中 HIF-1 $\alpha$ -VEGF 通路、DLL4 / Notch 信号通路是近年来国内外研究的热点<sup>[18-21]</sup>。然而驻景丸的作用机制尚未完全明确,其具体作用机制有待进一步研究。

#### 参考文献

- Jones D, Luensmann D. The prevalence and impact of high myopia. *Eye Contact Lens* 2012;38(3): 188-196
- He M, Huang W, Li Y, et al. Refractive error and biometry in older Chinese adults: the Liwan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(11):5130-5136
- Silva R. Myopic maculopathy: a review. *Ophthalmologica* 2012;228

- (4):197-213
- 4 Yamada Y, Miyamura N, Suzuma K, *et al.* Long-term follow-up of full macular translocation for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2010;149(3):453-457
- 5 Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2010;30(3):418-424
- 6 Wang JH, Kang ZF. Summary of prognostic factors for choroidal neovascularization due to pathological myopia treated by intravitreal bevacizumab injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(12):1717-1723
- 7 Wang JH, Jiang W, Kang ZF. Reply to: effect of axial length on myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(9):2271
- 8 王山红. 驻景丸加减方治疗中心性浆液性脉络膜视网膜炎疗效观察. *现代中西医结合杂志* 2008;17(10):1524
- 9 肖光荣. 驻景丸加减方法治疗中心性浆液性脉络膜视网膜炎. *江西省中西医结合、中医、西医眼科学术交流会论文集汇编* 2006:8
- 10 王志强. 驻景丸加减方在眼底黄斑疾病中的应用. *中国中医眼科杂志* 2012;10(22):356-358
- 11 亢泽峰, 庄曾渊. 瞳神络病探微及其研究思路. *中国康复* 2003;12:36-39
- 12 亢泽峰, 庄曾渊. 瞳神络病病机及其证治探析. *北京中医药大学学报* 2003;26(4):77-79
- 13 栾兆倩, 高健生, 接传红, 等. 密蒙花方对缺氧状态下脐静脉内皮细胞增值及 HIF-1 $\alpha$  表达的影响. *中国中医眼科杂志* 2011;21(1):4-7
- 14 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
- 15 张庆, 田楠楠, 亢泽峰, 等. 加减驻景方对实验性脉络膜新生血管的作用研究. *中国中医眼科杂志* 2013;23(2):79-82
- 16 田楠楠, 张庆, 亢泽峰, 等. 加减驻景方对病理性近视脉络膜新生血管 VEGF 及 MMP-2 表达的影响. *国际眼科杂志* 2013;13(8):1525-1528
- 17 Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ohtake Y, *et al.* Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia: a comparison between age groups. *Ophthalmology* 2002;109(4):712-719
- 18 Chen P, Yin H, Wang Y, *et al.* Inhibition of VEGF expression and corneal neovascularization by shRNA targeting HIF-1 $\alpha$  in a mouse model of closed eye contact lens wear. *Mol Vis* 2012;18:864-873
- 19 Camelo S, Raoul W, Lavalette S, *et al.* Delta-like 4 inhibits choroidal Neovascularization despite Opposing effects on vascular endothelium and macrophages. *Angiogenesis* 2012;15(4):609-622
- 20 He H, Li B, Zhang H, *et al.* Effect of DLL4 siRNA on proliferation, migration and tube formation of choroid-retinal endothelial cells under hypoxic conditions. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(1):118-126
- 21 Yang XM, Wang YS, Zhang J, *et al.* Role of PI3K/Akt and MEK/ERK in mediating hypoxia-induced expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in laser-induced rat choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1873-1879