

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

高 健,李 萌,王彦彦,廖燕红,龚 雁

引用: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

基金项目:浙江省中医药科技计划(No.2021ZB268);浙江省医药卫生科技计划(No.2023KY1141)

作者单位:(315040)中国浙江省宁波市眼科医院

作者简介:高健,毕业于湖南中医药大学,硕士,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:龚雁,毕业于浙江大学,主任医师,研究方向:眼底病。
gongyan@nbsyky1.wecom.work

收稿日期:2023-06-09 修回日期:2023-07-05

摘要

目的:观察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(wARMD)的临床疗效。

方法:选取 2020-09/2022-11 宁波市眼科医院收治的 wARMD 患者 58 例 58 眼,按照随机数字表法分为注射组(玻璃体腔注射康柏西普,29 例 29 眼)和联合用药组(在注射组的基础上口服益肾养肝明目方,29 例 29 眼)。观察两组患者治疗 3mo 后最佳矫正视力(BCVA)、中心凹厚度(CMT)及中医证候的改善情况,评估临床疗效。

结果:治疗 3mo 后,联合用药组总有效率(76%)高于注射组(66%),两组 BCVA 均较治疗前改善($P<0.05$),CMT 均较治疗前降低($P<0.05$),且联合用药组治疗前后 CMT 改善情况优于注射组($-155.93 \pm 143.79 \mu\text{m}$ vs $-95.36 \pm 56.81 \mu\text{m}$, $P<0.05$)。治疗 3mo 后,联合用药组各项中医证候均较治疗前显著好转($P<0.001$),注射组仅视物昏蒙较治疗前好转($P<0.05$),且联合用药组头晕失眠、腰膝酸软、倦怠乏力、目睛干涩、面白肢冷中医证候积分均显著低于注射组($P<0.001$)。

结论:益肾养肝明目方联合玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 wARMD 疗效确切。

关键词:湿性年龄相关性黄斑变性;益肾养肝明目方;血管内皮生长因子(VEGF);康柏西普;中心凹厚度;中医证候
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.23

Yishen Yanggan Mingmu formula combined with anti-vascular endothelial growth factor drugs for the treatment of wet age-related macular degeneration

Jian Gao, Meng Li, Yan-Yan Wang, Yan-Hong Liao, Yan Gong

Foundation items: Zhejiang Traditional Chinese Medicine Science

and Technology Plan (No. 2021ZB268); Zhejiang Medical and Health Science and Technology Plan (No.2023KY1141)
Ningbo Eye Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan Gong. Ningbo Eye Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. gongyan@nbsyky1.wecom.work
Received:2023-06-09 Accepted:2023-07-05

Abstract

• AIM: To observe the clinical efficacy of Yishen Yanggan Mingmu formula combined with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) in the treatment of wet age-related macular degeneration (wARMD).

• METHODS: A total of 58 patients (58 eyes) with wARMD who were treated in Ningbo Eye Hospital from September 2020 to November 2022 were collected. They were divided into two groups according to randomized digital table: 29 patients (29 eyes) for the combination group and the other 29 patients (29 eyes) for the injection group. The injection group was only given intravitreal injection of conbercept; the combination group was orally administrated with Yishen Yanggan Mingmu formula combined with intravitreal injection of conbercept. The best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and the improvement of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes after 3mo of treatment were observed and the clinical efficacy was evaluated.

• RESULTS: After 3mo of treatment, the total improved effective rate of the combination group (76%) was higher than the rate of the injection group (66%). After the treatment, the BCVA of the two groups was both higher than that before treatment ($P<0.05$), the CMT in both groups was lower than that before the treatment ($P<0.05$), and the improvement of CMT of the combination group was better than the injection group ($-155.93 \pm 143.79 \mu\text{m}$ vs. $-95.36 \pm 56.81 \mu\text{m}$, $P<0.05$). After 3mo of treatment, each kinds of TCM syndrome in the combination group were significantly improved compared with those syndromes before the treatment ($P<0.001$). In the injection group, only blurred vision was improved ($P<0.05$). After the treatment, the scores of dizziness and insomnia, soreness and weakness of waist and knees, paleness and cold limbs, dry eyes and fatigue in the combination group were significantly lower than the injection group ($P<0.001$).

• CONCLUSIONS: The Yishen Yanggan Mingmu formula combined with intravitreal anti-VEGF drug injection is effective in the treatment of wARMD.

• KEYWORDS: wet age-related macular degeneration;

Yishen Yanggan Mingmu formula; vascular endothelial growth factor (VEGF); Conbercept; central macular thickness; traditional Chinese medicine syndrome

Citation: Gao J, Li M, Wang YY, et al. Yishen Yanggan Mingmu formula combined with anti-vascular endothelial growth factor drugs for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(8):1362-1366

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是一种以中心视力损害、视物变形、中心暗点甚至失明为主要临床表现的眼病。根据其不同的症状和发病机制,临床上常分为干性和湿性 ARMD (wet age-related macular degeneration, wARMD)。在 ARMD 患者中,视力严重受损的有 90% 是 wARMD 患者^[1]。wARMD 发病机制复杂,可能有多种生长因子、炎症小体、炎症因素、补体系统活化、自噬等多种因素参与^[2]。脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 是 wARMD 的主要病理特征,可能同时伴有视网膜水肿、渗出、出血和瘢痕等改变^[3]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是诱导 CNV 形成的重要因素^[4],因此,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物为临床治疗 wARMD 的一线方案。

中医药对 ARMD 有着相应的辨证论治方法,具有良好的干预效果,对于防控疾病的进展及延缓视力下降进程有着积极重要的意义。采用中药联合玻璃体腔注射抗 VEGF 药物的治疗方式,能否快速起效,并且维持稳定以达到减少注射次数,是目前中西医结合治疗 wARMD 的研究热点。本课题组前期研究在分子机制层面发现益肾养肝明目方可抑制人视网膜色素上皮细胞凋亡,而本研究主要观察和评价益肾养肝明目方联合玻璃体腔抗 VEGF 药物注射对 wARMD 的治疗效果,为临床提供经验和治疗新思路。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2020-09/2022-11 宁波市眼科医院收治的 wARMD 患者 58 例 58 眼,按照随机数字表法分为注射组 (玻璃体腔注射康柏西普) 和联合用药组 (在注射组的基础上口服益肾养肝明目方)。注射组患者 29 例 29 眼,其中男 19 例,女 10 例,年龄 59~86 (平均 70.24±6.83) 岁,病程 7.86±5.34mo。联合用药组患者 29 例 29 眼,其中男 14 例,女 15 例,年龄 58~90 (平均 70.38±10.18) 岁,病程 8.66±7.28mo。两组患者性别构成、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究获宁波市眼科医院伦理委员会批准 (No. 2020-qtly-023)。纳入患者及其家属均对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.1.1 诊断标准 (1) 现代医学诊断标准:参考十三五本科高效规划教材《眼科学》(第九版)及 2013 年发布的《中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径》^[5] 中的相关诊断标准。(2) 中医辨证诊断标准:参考《中医眼科学》(新世纪第四版)辨证为肝肾亏虚型,证候见视物模糊,视物变形,眼底可见黄斑区陈旧性渗出,中心凹光反射减弱或消失;常伴有头晕失眠或面白肢冷,精神倦怠,腰膝无力;舌淡红,苔薄白,脉沉细无力^[6]。

1.1.2 纳入和排除标准 (1) 纳入标准:1) 符合上述诊断标准;2) 年龄 50~90 岁;3) 无其他眼部并发症者。(2) 排除标准:1) 干性 ARMD 患者;2) 近 3mo 内接受过玻璃体腔抗 VEGF 药物注射者;3) 屈光间质混浊,严重影响眼底检查者;4) 合并其他视网膜疾病者及眼部疾病者;5) 合并严重的脑血管、肝、肺、肾及造血等全身性疾病;6) 精神疾病患者;7) 准备妊娠、妊娠期或哺乳期妇女;8) 依从性差,无法配合完成治疗及随访者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 注射组仅予以玻璃体腔注射康柏西普注射液 (成都康弘生物科技有限公司,批次:202006b09) 0.05mL 治疗,每月 1 次,连续注射 3 次后,根据按需治疗方案原则 (pro re nata, PRN) 决定是否再次行玻璃体腔注射治疗。联合用药组在注射组的基础上口服益肾养肝明目方 (菟丝子 15g、车前子 15g、太子参 15g、黄芪 15g、枸杞子 10g、桑葚 10g、熟地黄 20g、蒲黄炭 3g、女贞子 10g),本研究中所有中药材由宁波市眼科医院中药房提供,每日 1 剂,水煎取汁 400mL,早晚各 1 次分服。玻璃体腔注射方法:术前术眼常规点左氧氟沙星滴眼液 3d,眼球表面麻醉后进行常规消毒,开睑器开睑后于角巩膜缘后 3.5~4.0mm 处垂直巩膜向睫状体平坦部进针,缓慢注射康柏西普注射液 0.05mL,注射完毕后拔出针头,使用无菌棉签压迫穿刺处,术后术眼继续使用左氧氟沙星滴眼液 7d。

1.2.2 观察指标 (1) 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA):治疗前,治疗 3mo 后采用国际标准视力表检测 BCVA,结果转换为最小分辨角对数 (LogMAR) 视力进行统计学分析,其中指数记为 2,手动记为 2.3,光感记为 2.7,无光感记为 3^[7-8]。(2) 中心凹厚度 (central macular thickness, CMT):治疗前,治疗 3mo 后采用光学相干断层扫描仪 (optical coherence tomography, OCT) 检测 CMT,以中心凹为中心做水平线性扫描,扫描宽度为 5mm、深度 ≥ 2 mm,根据 OCT 软件分析程序,输出中心凹 1mm 直径区域内的 CMT。(3) 中医证候积分^[9]:治疗前,治疗 3mo 后分别进行中医证候积分评估,根据头晕失眠、腰膝酸软、倦怠乏力、目睛干涩、视物昏蒙、面白肢冷的重、中、轻、无程度依次计为 3、2、1、0 分。(4) 疗效评估:治疗 3mo 后,参照《中药新药临床研究指导原则》^[10] 相关标准评估疗效。

疗效评估标准:(1) 显效:视力提高 2 行及以上,黄斑区病变基本消退;(2) 有效:视力提高 1 行,黄斑区病变基本减轻;(3) 无效:视力不变或进行性下降,黄斑区病变无变化或加重。总有效率 = (显效眼数 + 有效眼数) / 总眼数 $\times 100\%$ 。

统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验。计数资料采用频数表示,两组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 治疗 3mo 后,注射组和联合用药组总有效率分别为 66% (19/29)、76% (22/29),两组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.565, P = 0.282$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 治疗前,两组患者 BCVA 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 3mo 后,两组患者 BCVA 均较治疗前改善 (均 $P<0.05$),但两组间

差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。治疗前后,注射组和联合用药组 BCVA 差值分别为 -0.23 ± 0.30 、 -0.32 ± 0.37 LogMAR,两组间差异无统计学意义($t=0.981$, $P=0.331$)。

2.3 两组患者治疗前后 CMT 比较 治疗前,两组患者 CMT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3mo 后,两组患者 CMT 均较治疗前降低($P<0.01$),但两组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。治疗前后,注射组和联合用药组 CMT 差值分别为 -95.36 ± 56.81 、 $-155.93\pm 143.79\mu\text{m}$,两组间差异有统计学意义($t=2.078$, $P=0.042$)。

2.4 两组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗前,两组患者头晕失眠、腰膝酸软、倦怠乏力、面白肢冷中医证候积分比较,差异无统计学意义($t=0.184$ 、 0.154 、 0.208 、 0.427 , $P=0.855$ 、 0.878 、 0.836 、 0.671),而目睛干涩、视物昏蒙中医证候积分比较,差异有统计学意义($t=3.316$ 、 -3.828 , $P=0.002$ 、 <0.001);治疗 3mo 后,联合用药组头晕失眠、腰膝酸软、倦怠乏力、目睛干涩、面白肢冷中医证候积分均显著低于注射组($t=9.487$ 、 7.045 、 8.827 、 9.522 、 5.023 ,均 $P<0.001$),但视物昏蒙中医证候积分与注射组差异无统计学意义($t=-0.629$, $P=0.532$),见表4。注射组治疗前后视物昏蒙中医证候积分比较差异有统计学意义($P<0.05$),其余中医证候积分差异均无统计学意义($P>0.05$);联合用药组治疗前后各项中医证候积分比较,差异均有统计学意义($P<0.001$)。

2.5 典型病例图片 患者1,女,75岁,经联合治疗3mo后,CMT($224\mu\text{m}$)较治疗前($474\mu\text{m}$)降低,新生血管较前萎缩,见图1。患者2,女,64岁,经联合治疗3mo后,CMT($206\mu\text{m}$)较治疗前($763\mu\text{m}$)降低,见图2。

3 讨论

wARMD 受个人因素、遗传因素、疾病因素和环境因素等多方面的共同影响^[5]。研究表明,约20%的干性 ARMD 患者最终会发展为 wARMD^[11]。研究认为 wARMD 的发病机制可能是由于免疫反应^[12]或局部脉络膜缺氧^[13-14]产生 VEGF,导致 CNV 形成。抗 VEGF 治疗是目前治疗 wARMD 的中心环节^[15-16]。治疗过程中,患者需要定期进行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,才有可能稳定疾病,防止继续发展^[17]。但反复玻璃体腔注射会给患者的心理、生理和经济带来巨大负担,还要承受可能带来的并发症,如发生新的出血/缺血或眼内感染、进行性的病灶纤维化^[18]或黄斑区萎缩^[19]、视力恢复不明显等^[20]。

wARMD 属于“视瞻昏渺”“视直如曲”等范畴。中医学认为本病是一种衰退性疾病,与年龄增长相关。《证治准绳·杂病·七窍门》认为“有神劳,有血少,有元气弱,有元精亏而昏渺者,致害不一。若人五十以外而昏者,虽治不复光明。”目前认为,其最为常见的病因病机为年老体弱,肝肾两虚,精血不足,目失濡养,以致神光暗淡。有学者对174例 ARMD 患者舌象进行分析,结果显示主要体质为肝肾阴虚^[21]。益肾养肝明目方是在《银海精微》加减驻景丸的基础上,根据临床应用经验加减而成,方中菟丝子、女贞子益精强阴;枸杞子滋补肝肾;熟地、桑葚滋阴补血;黄芪、太子参合用益气养阴;车前子清热利水明目;少用蒲黄炭活血化瘀止血,以防新生血管破裂后出血。本病强调因虚致病,全方气血阴阳兼顾,补肾养肝明目疗效显著,兼以化痰、清泻、化湿,补泻兼施,使肾精充盈,肝气条

表1 两组患者疗效比较

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效
注射组	29	10	9	10	19
联合用药组	29	10	12	7	22

注:注射组:玻璃体腔注射康柏西普;联合用药组:在注射组的基础上口服益肾养肝明目方。

表2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 ($\bar{x}\pm s$, LogMAR)

组别	眼数	治疗前	治疗3mo后	t	P
注射组	29	0.97±0.47	0.73±0.36	2.190	0.033
联合用药组	29	1.20±0.60	0.88±0.41	2.381	0.021
t		-1.658	-1.455		
P		0.103	0.151		

注:注射组:玻璃体腔注射康柏西普;联合用药组:在注射组的基础上口服益肾养肝明目方。

表3 两组患者治疗前后 CMT 比较 ($\bar{x}\pm s$, μm)

组别	眼数	治疗前	治疗3mo后	t	P
注射组	29	384.48±129.10	285.64±125.18	2.961	0.004
联合用药组	29	471.97±215.20	316.03±138.46	3.298	0.002
t		-1.877	-0.868		
P		0.066	0.389		

注:注射组:玻璃体腔注射康柏西普;联合用药组:在注射组的基础上口服益肾养肝明目方。

达,肾精充盈,故目能视。现代药理研究证实,菟丝子中的槲皮素能抑制视网膜 VEGF^[22],山奈酚通过抗氧化途径保护视网膜色素上皮细胞以预防黄斑变性^[23];熟地黄中的阿魏酸可以抑制细胞凋亡、促进细胞增殖和激活抗氧化活性^[24];黄芪^[25]具有增强机体免疫力,抗血栓形成和抑制血小板聚集的作用;枸杞子^[26]具有抗氧化、抗凋亡等作用。本课题组前期实验在分子机制层面发现益肾养肝明目方可抑制人视网膜色素上皮细胞凋亡,保护视网膜光感受器,本研究从临床方面验证了该方联合抗 VEGF 药物治疗 wARMD 的临床效果。

对于肝肾亏虚型 wARMD 患者,治以补益肝肾,其他学者也进行了相关研究。曹明芳等^[27]运用归芍地黄汤联合康柏西普治疗肝肾亏虚型 wARMD,研究发现其可能通过抑制血清 TLR3 高表达改善 BCVA,促进眼底渗出、出血的吸收,降低 CMT,改善 CNV 渗漏。吴香瑞^[28]发现杞黄颗粒方加减联合玻璃体腔注射雷珠单抗和单纯玻璃体腔注射雷珠单抗均可改善肝肾阴虚型 wARMD 患者的视力,降低 CMT,促进黄斑水肿吸收,改善中医症状情况,但在治疗后 3mo BCVA、中医证候积分方面,联合治疗优于单纯玻璃体腔注射雷珠单抗。李婧等^[29]研究将 90 例 90 眼肝肾不足型 wARMD 患者分为中药组、西药组和联合组,分别予以归芍地黄汤加减、康柏西普治疗和归芍地黄汤加减联合康柏西普治疗,治疗后三组患者均较治疗前 BCVA 改善、CMT 下降($P<0.05$),而三组间比较,联合组改善更为明显($P<0.05$)。上述研究表明中西医结合治疗肝肾亏虚型 wARMD 效果较单纯西医治疗或单纯中医治疗效果更好。

本研究中,注射组和联合用药组在经过 3mo 规律治疗后,BCVA、CMT 均较治疗前基线水平有所改善,这可能与康柏西普注射液治疗 wARMD,对于改善视力、减轻 CMT

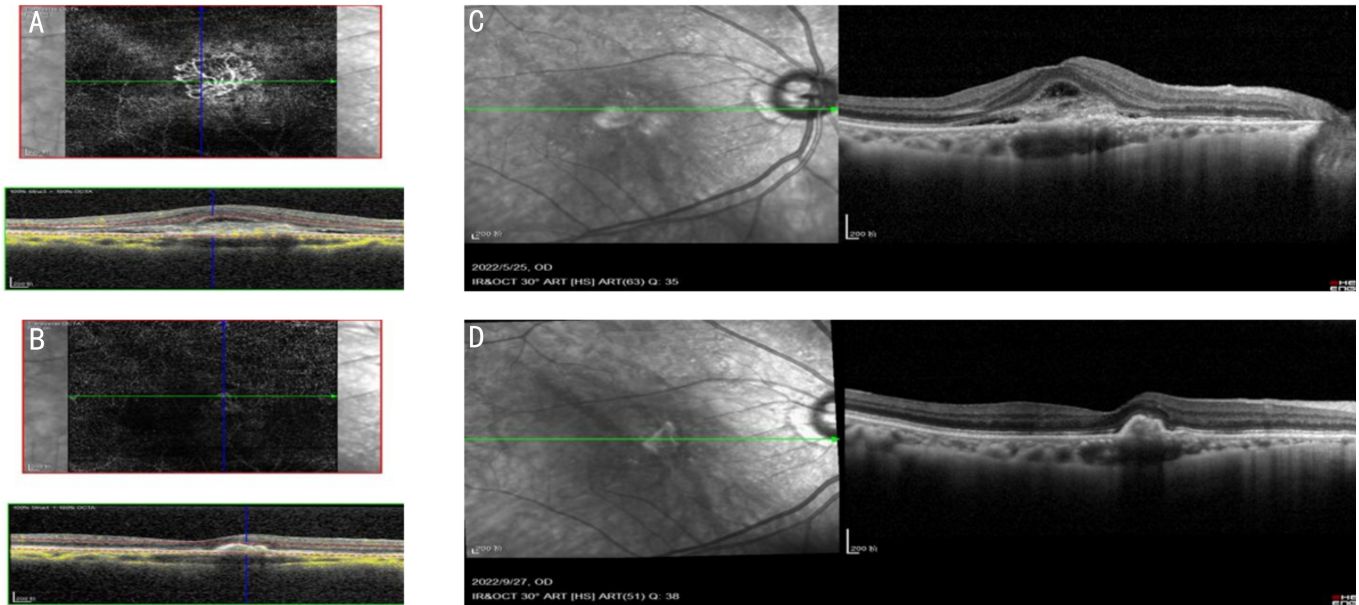


图1 联合用药组患者1治疗前后检查结果 A:治疗前(2022-5-25)OCTA 检查结果;B:治疗3mo后(2022-9-27)OCTA 检查结果; C:治疗前(2022-5-25)黄斑区 OCT 检查结果;D:治疗3mo后(2022-9-27)黄斑区 OCT 检查结果。

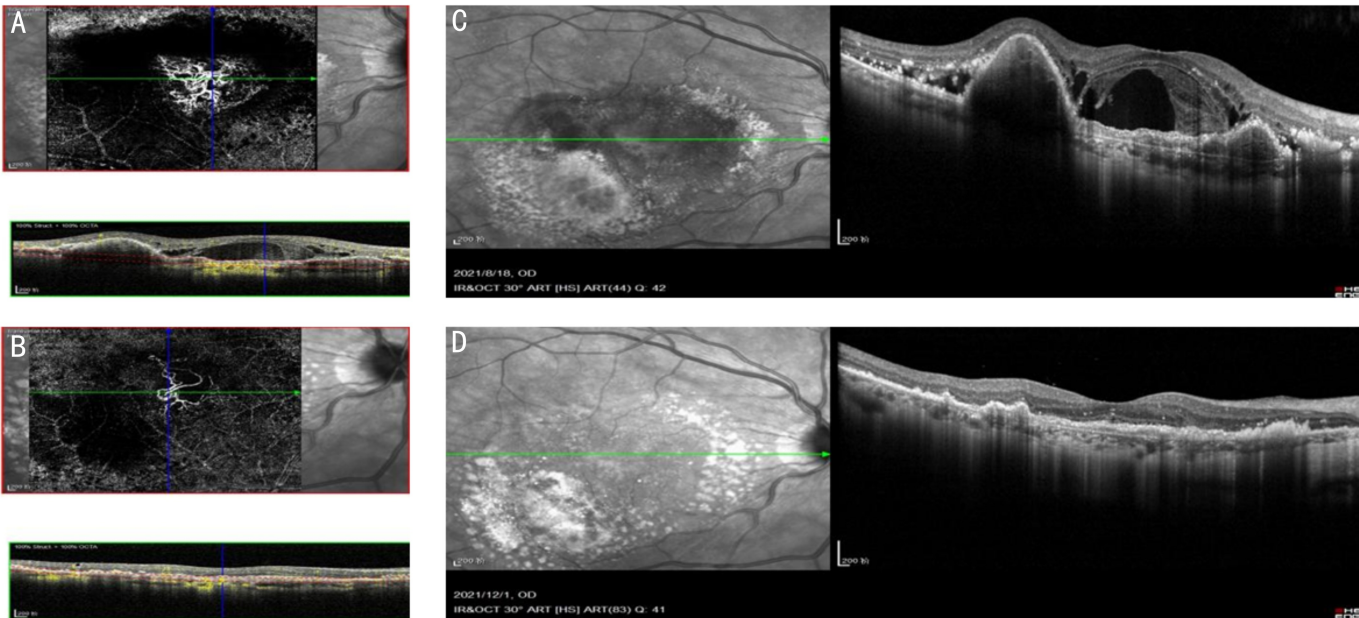


图2 联合用药组患者2治疗前后检查结果 A:治疗前(2021-8-18)OCTA 检查结果;B:治疗3mo后(2021-12-1)OCTA 检查结果; C:治疗前(2021-8-18)黄斑区 OCT 检查结果;D:治疗3mo后(2021-12-1)黄斑区 OCT 检查结果。

表4 两组患者治疗前后中医证候积分比较

组别	例数	时间	头晕失眠	腰膝酸软	倦怠乏力	目睛干涩	视物昏蒙	面白肢冷
注射组	29	治疗前	1.90±0.77	1.93±0.65	1.90±0.82	2.38±0.62	1.76±0.79	1.97±0.63
		治疗3mo后	1.72±0.45	1.72±0.59	1.79±0.56	2.17±0.47	1.28±0.65	1.93±0.53
		<i>t</i>	1.093	1.290	0.599	1.458	2.532	0.262
		<i>P</i>	0.279	0.202	0.552	0.150	0.014	0.794
联合用药组	29	治疗前	1.86±0.88	1.90±0.82	1.86±0.64	1.76±0.79	2.45±0.57	1.90±0.62
		治疗3mo后	0.52±0.51	0.59±0.63	0.48±0.57	0.79±0.62	1.38±0.56	1.07±0.75
		<i>t</i>	7.136	6.843	8.683	5.216	7.213	4.583
		<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:注射组:玻璃体腔注射康柏西普;联合用药组:在注射组的基础上口服益肾养肝明目方。

有明确的作用相关。此外,本研究过程中也发现,视力预后与治疗前视力和黄斑区出血、渗出、水肿范围具有一定的相关性,黄斑区结构破坏越严重则视力预后越差,发病

时间越短、治疗越及时则疗效越好,部分患者病程时间较长,黄斑区病灶部分瘢痕化则预后较差。本研究结果显示,联合用药组治疗前后 CMT 差值为 $-155.93 \pm 143.79 \mu\text{m}$,

明显好于注射组($-95.36 \pm 56.81 \mu\text{m}$),差异有统计学意义($P=0.042$),说明益肾养肝明目方联合康柏西普可促进黄斑病灶中出血、渗出的吸收,使新生血管萎缩,对于减轻视网膜中心水肿有更好的作用。此外,本研究分析两组患者中医证候改善情况发现,视物昏蒙均较治疗前显著改善,这与BCVA治疗前后改善情况结果一致,而注射组治疗前后头晕失眠、腰膝酸软、倦怠乏力、目睛干涩、面白肢冷中医证候积分无明显变化($P>0.05$),联合用药组治疗后较治疗前均显著改善($P<0.001$)。说明益肾养肝明目方联合玻璃体腔抗VEGF药物注射治疗可保留较好的视力、降低CMT,并能显著改善全身症状。

综上,益肾养肝明目方联合玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗wARMD能显著改善视力,减轻黄斑水肿,疗效确切。然而,本研究也有不足之处:(1)本研究在设置分组时仅设有益肾养肝明目方联合玻璃体腔抗VEGF药物注射组和单纯玻璃体腔抗VEGF药物注射组,缺乏单纯益肾养肝明目方治疗组,所以相对展现益肾养肝明目方对wARMD的疗效不够直观;(2)本研究的样本量较少,纳入患者均来自宁波市眼科医院就诊人员,研究结果容易产生偏倚,后续研究需要更大的样本量、更长的治疗和随访时间,以获得更为准确的研究结论。

参考文献

- 1 Agarwal A, Rhoades WR, Hanout M, et al. Management of neovascular age-related macular degeneration: current state-of-the-art care for optimizing visual outcomes and therapies in development. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1001-1015
- 2 张敬法, 赵珍珍. 湿性年龄相关性黄斑变性发病机制及治疗. *眼科新进展* 2022;42(2):85-98
- 3 Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002;22(1):19-24
- 4 叶蓉, 张秋阳, 张荟颖, 等. 不同类型脉络膜新生血管患者对抗VEGF药物治疗应答的差异性. *眼科新进展* 2022;42(12):952-956
- 5 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国老年性黄斑变性临床. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径. *中华眼底病杂志* 2013;29(4):343-355
- 6 彭清华. 中医眼科学. 4版. 北京:中国中医药出版社 2016
- 7 Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 1997;13(4):388-391
- 8 Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, et al. Visual acuities "hand motion" and "counting fingers" can be quantified with the Freiburg visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(3):1236-1240
- 9 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则:试行. 北京:中国医药科技出版社 2002
- 10 中华中医药学会. 中医眼科常见病诊疗指南. 北京:中国中医药出版社 2012
- 11 Rastoin O, Pagès G, Dufies M. Experimental models in neovascular age related macular degeneration. *Int J Mol Sci* 2020;21(13):4627

- 12 Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012;75(1):26-39
- 13 van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, et al. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol* 2014;232(2):151-164
- 14 Arjamaa O, Aaltonen V, Piippo N, et al. Hypoxia and inflammation in the release of VEGF and interleukins from human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(9):1757-1762
- 15 黎晓新. 正确理解新生血管性疾病的发病机制,合理行使抗新生血管药物治疗. *中华眼底病杂志* 2008;24(3):157-159
- 16 Jian HJ, Wu RS, Lin TY, et al. Super-cationic carbon quantum dots synthesized from spermidine as an eye drop formulation for topical treatment of bacterial keratitis. *ACS Nano* 2017;11(7):6703-6716
- 17 陈晓冬, 陆慧琴, 王彤. 康柏西普在眼部新生血管性疾病中的应用进展. *国际眼科杂志* 2022;22(8):1361-1364
- 18 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
- 19 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
- 20 Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular AMD: exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities. *Prog Retin Eye Res* 2021;82:100906
- 21 肖采尹, 巢国俊, 杨海静, 等. 174例AMD患者的舌象特征及指标相关性分析. *中国中医眼科杂志* 2023;33(3):213-218, 224
- 22 Lee M, Yun S, Lee H, et al. Quercetin mitigates inflammatory responses induced by vascular endothelial growth factor in mouse retinal photoreceptor cells through suppression of nuclear factor kappa B. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2497
- 23 Du WW, An YL, He XD, et al. Protection of kaempferol on oxidative stress-induced retinal pigment epithelial cell damage. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:1610751
- 24 Xie KP, Jin B, Zhu HY, et al. Ferulic acid (FA) protects human retinal pigment epithelial cells from H₂O₂-induced oxidative injuries. *J Cell Mol Med* 2020;24(22):13454-13462
- 25 吴娇, 王聪. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展. *新乡医学院学报* 2018;35(9):755-760
- 26 闫梅, 马倩, 马雅玲, 等. 枸杞多糖对LPS诱导的人视网膜色素上皮细胞炎症反应的影响及机制. *国际眼科杂志* 2021;21(3):411-416
- 27 曹明芳, 尤雯, 李婧, 等. 归芍地黄汤联合康柏西普治疗肝肾亏虚型湿性年龄相关性黄斑变性的疗效研究. *中医药临床杂志* 2021;33(9):1791-1794
- 28 吴香瑞. 杞黄颗粒方加减联合雷珠单抗治疗肝肾阴虚型湿性年龄相关性黄斑变性的临床疗效观察. 天津中医药大学 2021
- 29 李婧, 曹明芳. 中药联合康柏西普治疗肝肾不足型渗出型老年性黄斑变性患者的临床疗效观察. *中医临床研究* 2021;13(25):113-116