

血栓通离子导入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿

相自越^{1,2}, 罗向霞³, 王虹强⁴, 杨敏⁴

引用:相自越,罗向霞,王虹强,等. 血栓通离子导入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿. 国际眼科杂志 2021;21(12):2150-2155

作者单位:¹(730000) 中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学;
²(730000)中国甘肃省兰州市第二人民医院眼科;³(730050)中国甘肃省兰州市,甘肃省中医院眼科;⁴(745000)中国甘肃省庆阳市中医院眼科

作者简介:相自越,甘肃省中医药大学在读硕士研究生,主治医师,研究方向:眼病的临床研究。

通讯作者:罗向霞,毕业于成都中医药大学,博士,主任医师,甘肃省中医院眼科研究所副所长,研究方向:眼底病、青光眼、葡萄膜炎、眼表疾病(干眼、角膜疾病)的中医、中西医结合治疗。279089608@qq.com

收稿日期:2021-05-15 修回日期:2021-11-10

摘要

目的:研究血栓通离子导入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗视网膜静脉阻塞(RVO)合并黄斑水肿(ME)的临床效果及安全性。

方法:前瞻性研究。将2017-06/2019-06我院106例106眼RVO合并ME患者采用随机数字表法均分为观察组和对照组各53例53眼,均给予玻璃体腔注射康柏西普进行治疗;观察组另加用血栓通注射液离子导入进行干预,用药时间3mo,两组均随访1a并根据病情进行补充治疗,观察并比较两组治疗前后最佳矫正视力(BCVA)、黄斑区中央视网膜厚度(CRT)、补充治疗情况、房水血管内皮生长因子(VEGF)水平及药物不良反应。

结果:两组治疗后BCVA明显改善($P<0.05$),CRT明显降低($P<0.05$),且观察组治疗3、6、12mo BCVA高于对照组,CRT低于对照组($P<0.05$);两组治疗后黄斑总容积和房水VEGF水平均明显降低($P<0.05$),且观察组治疗1、3、6、12mo黄斑总容积和VEGF水平低于对照组(均 $P<0.05$);观察组康柏西普、曲安奈德注射次数和激光光凝患者占比均低于对照组($P<0.05$);观察组治疗期间发生眼压升高1眼、结膜下出血3眼,对照组发生结膜下出血2眼、眼内炎1眼,两组比较无差异($P>0.05$)。

结论:血栓通离子导入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗RVO合并ME可有效抑制VEGF表达,减轻ME并改善眼视力,疗效和安全性均值得肯定。

关键词:视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;康柏西普;血栓通;离子导入

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.12.25

Efficacy of anti-VEGF therapy combined with iontophoresis of Xueshuantong injection on retinal vein obstruction with macular edema

Zi-Yue Xiang^{1,2}, Xiang-Xia Luo³, Hong-Qiang Wang⁴, Min Yang⁴

¹Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Lanzhou Second People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ³Department of Ophthalmology, Gansu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China; ⁴Department of Ophthalmology, Qingyang Traditional Chinese Medicine Hospital of Gansu Province, Qingyang 745000, Gansu Province, China

Correspondence to: Xiang-Xia Luo. Department of Ophthalmology, Gansu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. 279089608@qq.com

Received: 2021-05-15 Accepted: 2021-11-10

Abstract

• **AIM:** To study the clinical effects and safety of iontophoresis of xueshuantong injection combined with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) in the treatment of retinal vein occlusion (RVO) with macular edema (ME).

• **METHODS:** Totally 106 patients (106 eyes) with RVO and ME in the hospital between June 2017 and June 2019 were divided into observation group and control group according to the random number table method with 53 cases (53 eyes) in each group, and they were all given intravitreal injection of conbercept, and observation group was additionally given iontophoresis of Xueshuantong injection for intervention, and they were treated for 3mo. Both groups were followed up for 1a and given supplementary therapy according to the condition of the disease. The best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) in macular area, supplementary therapy status, VEGF level in aqueous humor and adverse drug reactions were observed and compared between the two groups before and after treatment.

• **RESULTS:** After treatment, the BCVA of the two groups was significantly improved ($P<0.05$) while the CRT in macular area was significantly thinned ($P<0.05$), and the BCVA on the 3, 6 and 12mo of treatment in observation group was better than that in control group while the CRT

was thinner than that in control group ($P < 0.05$). The macular volume and VEGF level in aqueous humor were significantly reduced in the two groups after treatment ($P < 0.05$), and the macular volume and VEGF level on the 1, 3, 6 and 12mo of treatment in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The injection frequencies of conbercept and triamcinolone acetonide and the proportion of patients with laser photocoagulation in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). During treatment, there was 1 eye of intraocular pressure increase and 3 eyes of subconjunctival hemorrhage in observation group, and there were 2 eyes of subconjunctival hemorrhage and 1 eye of endophthalmitis in control group ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Xueshuantong iontophoresis combined with intravitreal injection of conbercept for RVO with ME can effectively inhibit the expression of VEGF, reduce the ME and improve the visual acuity of the affected eyes. The efficacy and safety are worthy of recognition.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; Conbercept; Xueshuantong; iontophoresis

Citation: Xiang ZY, Luo XX, Wang HQ, et al. Efficacy of anti-VEGF therapy combined with iontophoresis of Xueshuantong injection on retinal vein obstruction with macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(12):2150-2155

0 引言

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是静脉扩张迂曲造成的视网膜病变,其详细发病机制尚未完全明确,可能与吸烟、高龄以及高血压等多种因素紧密相关^[1]。RVO 可导致视网膜循环障碍和缺血缺氧发生,造成血-视网膜屏障 (blood-retina barrier, BRB) 破坏和血管通透性增加,出现视网膜水肿、渗出或出血等病理改变,随病情进展累及黄斑时即可引起黄斑水肿 (macular edema, ME) 和严重视功能损害^[2-4]。既往研究认为视网膜缺血缺氧可促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 大量合成,诱导新生血管生成并增加血管通透性,在促进 RVO 和 ME 发生和进展过程中发挥重要作用,故抗 VEGF 是现阶段 RVO 合并 ME 首选治疗方案^[5]。近年来中医药在 RVO 合并 ME 治疗中的效果逐渐获得认可,血栓通注射液由三七、黄芪及丹参等多味中药有效成分组成,具有活血化瘀和养气益阴功效,文献报道可有效改善视网膜微循环,减轻 ME 和氧化应激,从而有利于改善患眼视力^[6]。本文主要研究血栓通注射液离子导入联合抗 VEGF 治疗 RVO 合并 ME 的临床效果,现将具体结果详述如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2017-06/2019-06 我院 106 例 106 眼 RVO 合并 ME 患者进行前瞻性研究,经医院伦理委员会批准,根据就诊顺序采用随机数字表法均分为观察组和对照组各 53 例 53 眼。诊断标准:根据《眼科学》相关标准^[7], (1) 突视力下降或眼前黑影; (2) 眼底镜检查可见视网膜静脉扩张并伴黄斑区水肿、渗出或出血; (3) 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 可见视网

膜血管充盈延迟和渗漏,部分存在无灌注区; (4) 光相断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 显示视网膜弥漫性增厚或囊样水肿并累及黄斑区域。纳入标准: (1) 符合 RVO 合并 ME 诊断标准; (2) 年龄 18~80 岁; (3) 均为单眼病变且 ME 病程 ≤ 3 mo; (4) 黄斑区中央视网膜厚度 (center macular thickness, CRT) $\geq 300\mu\text{m}$; (5) 患者及家属均知晓本研究内容并签署同意书。排除标准: (1) 合并其它类型眼底病变、创伤或手术病史; (2) 糖尿病、葡萄膜炎或年龄等其它因素所致 ME; (3) 伴屈光介质混浊影响治疗或观察; (4) 伴糖尿病或高血压等基础病变且未获得有效控制; (5) 伴玻璃体腔注射相关禁忌证; (6) 此前 3mo 内曾接受抗 VEGF 或激素等特异性治疗; (7) 无法耐受本研究所用康柏西普或血栓通。脱落标准: (1) 治疗期间出现严重全身不良反应或眼底出血加重者; (2) 患者主动要求退出临床试验者; (3) 研究中途失访者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均给予康柏西普 (成都康弘公司, 国药准字 S20130012, 10mg/mL) 玻璃体腔注射,操作方法为术前 3d 给予左氧氟沙星滴眼液 (国药准字 H20153095, 0.4mL:1.2mg) 进行抗感染治疗,4 次/天,术前 30min 采用生理盐水冲洗泪道和结膜囊并给予复方托吡卡胺滴眼液 (国药准字 H20083812, 5mL:25mg/25mg) 散瞳,每 10min 用药 1 次,术前 20min 采用盐酸丙美卡因滴眼液 (国药准字 H20084062, 0.5%) 表面麻醉,每 5min 滴眼 1 次,共计 3 次,然后给予聚维酮碘溶液 (国药准字 H22021417, 7.5%) 消毒,完成后开睑并于颞上角角膜缘后 3.5~4.0mm 睫状体平坦部位垂直方向进针,确认无误后将康柏西普匀速注入玻璃体腔,剂量为 0.5mg/次,注射完成后推针并以消毒棉棒压迫 30s,然后以无菌纱布包眼并注意监测有无眼压异常,术后常规给予左氧氟沙星预防感染,康柏西普连续用药 3mo 后根据随访结果进行补充注射,其标准为 CRT 增加 $50\mu\text{m}$; 视力下降 5 个 EDTRS 字母; 视网膜持续渗出或出现黄斑出血新发病灶^[8]。观察组在此基础上加用血栓通注射剂 (国药准字 Z44020284, 5mL/175mg) 5mL 进行离子导入治疗,所用仪器为 DY 型直流电离子导入仪,操作方法眼枕导入法,采用无菌纱布浸润血栓通注射液后覆盖于患眼,直流电两极分别置于眼前和枕骨粗隆下,且每隔 1d 交换正负极 1 次,参数设置为电流密度 $1\sim 3\text{mA}/\text{cm}^2$, 1 次/天,每次 30min,以 30d 为 1 个疗程,共 3 个疗程。两组均自入院起随访 1a,观察病情变化以及药物不良反应发生情况,其中 ME 未明显消退者同时给予曲安奈德 (国药准字 H12020606, 1mL:10mg) 0.25mL 玻璃体腔注射,FFA 检查显示周边视网膜存在无灌注区时采用激光光凝联合干预。

1.2.2 观察指标 (1) 最佳矫正视力 (BCVA): 采用国际标准对数视力表检测两组患眼术前及术后 1、3、6、12mo 时视力改善情况,结果以 LogMAR 表示。 (2) CRT 厚度: 采用 HD-OCT 4000 型扫描仪测量两组患眼术前及术后 1、3、6、12mo 时 CRT 变化,同时对中心凹水平和垂直两个方向进行扫描,然后计算黄斑总容积。 (3) 补充治疗情况: 记录两组随访期间康柏西普和曲安奈德注射次数以及激光光凝患者占比。 (4) 房水 VEGF 水平: 采集两组术前及术后 1、3、6、12mo 时房水 0.15~0.2mL,操作方法为患者取仰卧位,采用生理盐水冲洗泪道和结膜囊,常规消毒、铺巾,然

表1 两组临床基本资料比较

分组	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,mo)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	RVO 分类(眼,%)		基础疾病(例,%)	
		男	女				CRVO	BRVO	高血压	糖尿病
观察组	51	23	28	57.13±9.46	6.24±1.39	24.05±3.74	14(27.5)	37(72.5)	13(25.5)	9(17.6)
对照组	47	26	21	56.82±9.08	6.51±1.43	23.86±4.12	8(17.0)	39(83.0)	10(21.3)	11(23.4)
χ^2		1.022		0.165	0.947	0.239	1.528		0.242	0.499
<i>P</i>		0.312		0.869	0.346	0.812	0.216		0.623	0.480

注:对照组:给予玻璃体腔注射康柏西普治疗;观察组:给予玻璃体腔注射康柏西普联合血栓通注射液离子导入治疗。

表2 两组治疗前后 BCVA 的比较

分组	眼数	治疗前	治疗 1mo	治疗 3mo	治疗 6mo	治疗 12mo
观察组	51	0.61±0.14	0.47±0.11 ^a	0.36±0.08 ^{a,c,g}	0.31±0.06 ^{a,c,e,g}	0.29±0.07 ^{a,c,e,g}
对照组	47	0.58±0.13	0.51±0.12 ^a	0.41±0.09 ^{a,c}	0.35±0.10 ^{a,c,e}	0.34±0.08 ^{a,c,e}

注:对照组:给予玻璃体腔注射康柏西普治疗;观察组:给予玻璃体腔注射康柏西普联合血栓通注射液离子导入治疗。^a*P*<0.05 vs 同组治疗前;^b*P*<0.05 vs 同组治疗 1mo;^c*P*<0.05 vs 同组治疗 3mo;^d*P*<0.05 vs 对照组。

表3 广义估计方程中组别、时间点及其交互效应的估计结果

统计学参数	估计值	标准误	Z	<i>P</i>
交互	164.287	1.936	84.859	<0.001
治疗 1mo vs 治疗前	2.325	1.074	2.165	0.041
治疗 3mo vs 治疗前	2.946	1.108	2.659	0.027
治疗 6mo vs 治疗前	3.812	1.239	3.076	0.008
治疗 12mo vs 治疗前	4.673	1.405	3.326	<0.001
组别	7.928	2.364	3.354	<0.001
组别×时间(治疗 1mo vs 治疗前)	3.491	2.813	1.241	0.256
组别×时间(治疗 3mo vs 治疗前)	6.729	3.056	2.201	0.034
组别×时间(治疗 6mo vs 治疗前)	9.028	3.274	2.757	0.019
组别×时间(治疗 12mo vs 治疗前)	12.635	3.482	3.629	<0.001

表4 两组治疗前后 CRT 的比较

分组	眼数	治疗前	治疗 1mo	治疗 3mo	治疗 6mo	治疗 12mo
观察组	51	564.37±81.29	495.63±73.45 ^a	371.82±59.36 ^{a,c,g}	304.91±52.47 ^{a,c,e,g}	302.69±54.68 ^{a,c,e,g}
对照组	47	562.84±80.96	514.08±76.19 ^a	406.54±65.23 ^{a,c}	348.72±56.08 ^{a,c,e}	351.24±58.34 ^{a,c,e}

注:对照组:给予玻璃体腔注射康柏西普治疗;观察组:给予玻璃体腔注射康柏西普联合血栓通注射液离子导入治疗。^a*P*<0.05 vs 同组治疗前;^b*P*<0.05 vs 同组治疗 1mo;^c*P*<0.05 vs 同组治疗 3mo;^d*P*<0.05 vs 对照组。

后采用盐酸丙美卡因滴眼液进行表面麻醉,撑开眼睑并以25号针头接1mL注射器后自角膜缘刺入前房,抽取房水冷冻保存备用,采用ELISA法检测VEGF水平。(5)药物不良反应:观察两组随访期间结膜下出血、眼压升高及眼内炎等不良反应发生率。

统计学分析:数据分析采用SPSS22.0软件,计数资料采用*n*(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验,计量资料采用Kolmogorov-Smirnov法进行正态检验,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本*t*检验进行两组比较,两组治疗前后不同时间比较采用广义估计方程进行分析,以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床基本资料比较 观察组随访1a内失访2例,对照组失访4例,主动要求退出研究2例,两组性别、年龄、病程、BMI以及基础疾病等临床基本资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表1。

2.2 两组治疗前后 BCVA 的比较 两组治疗后 BCVA 均明显改善(*P*<0.05),且观察组治疗3、6、12mo BCVA 高于

对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表2、3。

2.3 两组治疗前后 CRT 的比较 两组治疗后 CRT 均明显降低(*P*<0.05),且观察组治疗第3、6和12mo CRT 低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表4、5。

2.4 两组治疗前后黄斑总容积的比较 两组治疗后黄斑总容积均明显降低(*P*<0.05),且观察组治疗第1、3、6、12mo 黄斑总容积低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表6、7。

2.5 两组随访期间补充治疗情况比较 观察组康柏西普、曲安奈德注射次数和激光光凝患者占比均低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表8。

2.6 两组治疗前后房水 VEGF 水平变化比较 两组治疗后房水 VEGF 水平均明显降低(*P*<0.05),且观察组治疗第1、3、6、12mo VEGF 低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表9、10。

2.7 两组药物不良反应比较 观察组治疗期间发生眼压升高1眼、结膜下出血3眼,对照组发生结膜下出血2眼、眼内炎1眼,两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 5 广义估计方程中组别、时间点及其交互效应的估计结果

统计学参数	估计值	标准误	Z	P
交互	106.392	1.845	57.665	<0.001
治疗 1mo vs 治疗前	2.137	0.926	2.308	0.026
治疗 3mo vs 治疗前	2.853	1.079	2.644	0.021
治疗 6mo vs 治疗前	3.614	1.208	2.992	0.013
治疗 12mo vs 治疗前	4.291	1.265	3.392	<0.001
组别	6.843	2.192	3.122	<0.001
组别×时间(治疗 1mo vs 治疗前)	1.064	2.178	0.489	0.601
组别×时间(治疗 3mo vs 治疗前)	4.982	2.385	2.089	0.047
组别×时间(治疗 6mo vs 治疗前)	7.356	2.649	2.777	0.016
组别×时间(治疗 12mo vs 治疗前)	9.628	2.903	3.317	<0.001

表 6 两组治疗前后黄斑总容积的比较

分组	眼数	治疗前	治疗 1mo	治疗 3mo	治疗 6mo	治疗 12mo
观察组	51	8.04±0.39	7.61±0.35 ^{a,§}	6.97±0.26 ^{a,c,§}	6.48±0.21 ^{a,c,e,§}	6.45±0.18 ^{a,c,e,§}
对照组	47	7.98±0.37	7.85±0.34 ^a	7.28±0.25 ^{a,c}	6.71±0.19 ^{a,c,e}	6.74±0.23 ^{a,c,e}

注:对照组:给予玻璃体腔注射康柏西普治疗;观察组:给予玻璃体腔注射康柏西普联合血栓通注射液离子导入治疗。^aP<0.05 vs 同组治疗前;^cP<0.05 vs 同组治疗 1mo;^eP<0.05 vs 同组治疗 3mo;[§]P<0.05 vs 对照组。

表 7 广义估计方程中组别、时间点及其交互效应的估计结果

统计学参数	估计值	标准误	Z	P
交互	138.294	1.647	83.967	<0.001
治疗 1mo vs 治疗前	2.461	0.895	2.750	0.019
治疗 3mo vs 治疗前	2.907	1.072	2.712	0.021
治疗 6mo vs 治疗前	3.549	1.206	2.943	0.014
治疗 12mo vs 治疗前	4.182	1.324	3.159	<0.001
组别	6.273	2.051	3.059	<0.001
组别×时间(治疗 1mo vs 治疗前)	3.062	1.245	2.459	0.038
组别×时间(治疗 3mo vs 治疗前)	3.917	1.386	2.826	0.016
组别×时间(治疗 6mo vs 治疗前)	4.538	1.509	3.007	<0.001
组别×时间(治疗 12mo vs 治疗前)	6.423	1.736	3.700	<0.001

表 8 两组随访期间补充治疗情况比较

分组	眼数	康柏西普 ($\bar{x}\pm s$,次)	曲安奈德 ($\bar{x}\pm s$,次)	激光光凝 (眼,%)
观察组	51	4.16±1.52	1.08±0.45	19(37.25)
对照组	47	4.97±1.83	1.29±0.46	28(59.57)
χ^2		2.391	2.284	4.882
P		0.019	0.025	0.027

注:对照组:给予玻璃体腔注射康柏西普治疗;观察组:给予玻璃体腔注射康柏西普联合血栓通注射液离子导入治疗。

3 讨论

视网膜是接受外界光线并形成视觉信号的重要组织,视网膜疾病可导致严重视功能损害,其中 RVO 高居第 2 位,文献报道发病率为 0.3%~2.1%,且并发症 ME 是影响患者视力的主要原因,因此加强 ME 预防和治疗具有重要意义^[9]。随着医学水平发展,现阶段 RVO 合并 ME 主要治疗方案为激素、抗 VEGF 药物以及激光等,且中西医结合治疗的应用逐渐增多。

中医将 RVO 归属于“络损暴盲”“视瞻昏渺”及“血证”等范畴,基本病机为脉络阻滞导致血外溢于目,其中血瘀为关键环节,因此治疗原则为活血化瘀,疏经通络,中

药汤剂、中成药和注射剂近年来均逐渐获得广泛应用^[10]。血栓通为现阶段 RVO 合并 ME 中医药治疗代表药物,常用剂型为胶囊和注射剂两种,马宏杰等^[11]研究认为复方血栓通胶囊辅助治疗 RVO 合并 ME 有利于改善眼底血液循环,减少 ME 复发和视网膜功能损害。胡静^[12]报道显示在常规治疗的基础上加用血栓通注射液对 RVO 患者进行干预可有效改善视网膜血液循环和流变学特征。本研究采用血栓通注射液离子导入联合玻璃体腔注射康柏西普对 RVO 合并 ME 患者进行干预,结果显示随访 1a 时间内患眼 BCVA、CRT 以及黄斑总容积较治疗前均获得显著改善,且效果较单纯应用康柏西普的患者具有明显优势,表明血栓通注射液离子导入是治疗 RVO 合并 ME 有效方法。血栓通由三七、黄芪和丹参等多味药材有效成分组成,具有益气活血、化瘀通络的功效,是目前改善血液循环常用中成药,用于视网膜血管病变导致的渗出性病变更具有良好效果^[13]。直流电药物离子导入法在眼科中的应用已有较长历史,其基本原理为利用电场促进带正电或负电的药物向眼内渗透,从而可在眼内局部形成较高药物浓度,中药离子导入是我国首创的理疗方法,利用电泳原理将带点物质直接导入病灶部位,有利于提升局部药物浓度并增强治疗效果,有研究认为离子导入可将药物浓度较肌注提

表9 两组治疗前后房水 VEGF 水平变化比较

分组	眼数	治疗前	治疗 1mo	治疗 3mo	治疗 6mo	治疗 12mo
观察组	51	206.34±21.95	147.08±16.83 ^{a,g}	103.64±14.50 ^{a,c,g}	81.35±10.97 ^{a,c,e,g}	73.68±10.54 ^{a,c,e,g}
对照组	47	203.87±24.19	162.73±19.42 ^a	127.91±16.23 ^{a,c}	92.43±12.06 ^{a,c,e}	86.02±11.73 ^{a,c,e}

注:对照组:给予玻璃体腔注射康柏西普治疗;观察组:给予玻璃体腔注射康柏西普联合血栓通注射液离子导入治疗。^a $P<0.05$ vs 同组治疗前;^c $P<0.05$ vs 同组治疗 1mo;^e $P<0.05$ vs 同组治疗 3mo;^g $P<0.05$ vs 对照组。

表10 广义估计方程中组别、时间点及其交互效应的估计结果

统计学参数	估计值	标准误	Z	P
交互	238.607	2.905	82.137	<0.001
治疗 1mo vs 治疗前	2.924	1.263	2.315	0.037
治疗 3mo vs 治疗前	3.812	1.409	2.705	0.019
治疗 6mo vs 治疗前	4.037	1.385	2.915	0.008
治疗 12mo vs 治疗前	5.648	1.592	3.548	<0.001
组别	9.176	2.643	3.472	<0.001
组别×时间(治疗 1mo vs 治疗前)	3.925	1.472	2.666	0.021
组别×时间(治疗 3mo vs 治疗前)	5.834	1.926	3.029	0.002
组别×时间(治疗 6mo vs 治疗前)	7.691	2.307	3.334	<0.001
组别×时间(治疗 12mo vs 治疗前)	10.746	2.619	4.103	<0.001

升 20~100 倍,用于眼部疾病则最高可达 200 倍,具有起效时间快、持续时间久和不良反应少等优势^[14]。本研究在康柏西普玻璃体腔注射基础上采用血栓通离子导入对 RVO 合并 ME 患者进行治疗,两种方法均可将所用药物直接送达病灶,发挥抑制新生血管生成,降低血管通透性和改善血液循环等药理作用,从而有利于减少血管渗出,减轻 ME 并改善患眼视力。本研究中观察组康柏西普、曲安奈德注射次数和激光光凝患者占比均明显低于对照组,表明采用血栓通离子导入进行辅助治疗有利于提升治疗效果,减少康柏西普、曲安奈德和激光光凝应用,不仅可提升长期治疗安全性,同时对减轻患者经济负担也具有积极作用。

RVO 因视网膜毛细血管损害和微循环障碍可导致缺血缺氧发生,诱导 VEGF 大量释放并与相应受体 VEGFR-2 结合,从而导致血管内皮细胞增殖和新生血管生成,血管通透性增加,发生渗出和出血等并在黄斑中心凹聚集,引起 ME 发生和视功能损害^[15-16]。既往研究表明抗 VEGF 治疗能有效抑制 ME 发生并提升患者视力,康柏西普为我国自主研发并拥有独立知识产权的第 3 代人源性单抗,为 VEGF1 结合位点 2 和 VEGF2 结合位点 3、4 与 IgG1 免疫球蛋白 FC 片整合形成,与所有 VEGF 亚型均具有较强亲和力且半衰期明显延长,可长时间抑制 VEGF 表达增加导致新生血管生成和渗出^[17-18]。曾惠阳等^[19]对 RVO 合并 ME 患者采用 3+PRN 策略进行干预并随访 1a 显示具有良好疗效和安全性。Zhou 等研究表明糖尿病视网膜病变患者经玻璃体腔注射康柏西普可有效降低房水中 VEGF 水平^[20-21]。本研究中两组随访期间房水 VEGF 均较治疗前明显降低,且观察组治疗 1、3、6、12mo VEGF 水平均明显低于对照组,表明血栓通注射液离子导入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗 RVO 合并 ME 可有效降低 VEGF 表达,因而更有利于减少视网膜血管渗出和 ME,从而提升患眼视力。由于 RVO 发病机制和血栓通药物成分均较为复杂,目前血栓通治疗 RVO 合并 ME 的药理作用尚未完全明确,宋勇丽等^[22]利用网络药理学的思路和方法

分析血栓通的药理机制,显示与 VEGF 信号通路、TLR 通路和 MAPK 通路紧密相关。本研究结果证实血栓通可通过抑制 VEGF 表达来抑制新生血管生成,达到提升治疗目的,且采用离子导入的方法给药有利于减轻与全身正常血管的相互作用,从而减少药物不良反应。本研究观察两组不良反应显示观察组治疗期间发生眼压升高 1 眼、结膜下出血 3 眼,对照组发生结膜下出血 2 眼、眼内炎 1 眼,均为玻璃体腔注射所致,给予针对性治疗后完全缓解,两组均未见全身性药物不良反应发生,表明血栓通离子导入联合康柏西普治疗 RVO 合并 ME 具有良好安全性。本研究主要局限性为以 RVO 患者为研究对象,由于伦理学限制,对于两组治疗后未达到预期目标的患者需给予补充治疗,甚至采用激光光凝进行干预,可能对结果造成干扰,因此不能完全体现血栓通离子导入与康柏西普联合治疗的优势,同时由于无法监测眼内药物浓度,因此难以评估药物最佳剂量,后续研究将通过动物实验来进一步研究,以期在严格控制变量的情况下分析血栓通离子导入治疗 RVO 的临床价值,并尝试分析其作用机制。

综上所述,血栓通离子导入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗 RVO 合并 ME 可有效抑制 VEGF 表达,减轻 ME 并改善患眼视力,疗效和安全性均值得肯定。

参考文献

- 1 Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic retinal vein occlusion; characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 2018;63(6):816-850
- 2 赵明威, 苗恒. 视网膜静脉阻塞诊疗重在全病程管理. *中华眼科杂志* 2020;6(4):246-249
- 3 Ou K, Mertsch S, Theodoropoulou S, et al. Restoring retinal neurovascular health via substance P. *Exp Cell Res* 2019; 380(2): 115-123
- 4 Iijima H. Mechanisms of vision loss in eyes with macular edema associated with retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62(3): 265-273
- 5 Jumper JM, Dugel PU, Chen S, et al. Anti-VEGF treatment of

- macular edema associated with retinal vein occlusion: patterns of use and effectiveness in clinical practice (ECHO study report 2). *Clin Ophthalmol* 2018;12:621-629
- 6 李莉. 激光光凝联合羟苯磺酸钙及血栓通对糖尿病视网膜病变微循环及炎症因子的影响. *应用激光* 2019;39(3):530-534
- 7 赵堪兴, 杨培增. 眼科学. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社 2013: 798-801
- 8 Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, *et al.* Therapies for macular edema associated with branch retinal vein occlusion: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2017;124(9):1412-1423
- 9 褚梦琪. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的最新治疗进展. *中华实验眼科杂志* 2018;27(1):65-69
- 10 李晓宇, 谢立科, 郝晓凤, 等. 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(1):140-142
- 11 马宏杰, 王家良. 复方血栓通胶囊治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿及对眼血流动力学的影响. *吉林中医药* 2018;38(9):1042-1046
- 12 胡静. 视网膜静脉阻塞血栓形成的防治及护理. *血栓与止血学* 2017;23(3):512-514, 518
- 13 赵蕤, 郭虹, 徐杨杨, 等. 注射用血栓通对血脑屏障的通透性研究. *中国临床药理学杂志* 2017;33(3):235-238
- 14 刘海峰, 赵永厚. 离子导入血栓通药物联合疏肝通滞方治疗家兔眼底出血的疗效分析. *世界中西医结合杂志* 2020;15(1):92-95
- 15 Noma H, Mimura T, Yasuda K, *et al.* Cytokine kinetics after monthly intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion associated with macular oedema. *Ophthalmic Res* 2016;56(4):207-214
- 16 Stewart M. Extended duration vascular endothelial growth factor inhibition in the eye: failures, successes, and future possibilities. *Pharmaceutics* 2018;10(1):21
- 17 Pranata R, Vania A. Intravitreal conbercept improves outcome in patients undergoing vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020;13(2):116-124
- 18 Grzybowski A, Kanclerz P. Comment on: conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of the randomized phase 3 PHOENIX study. *Am J Ophthalmol* 2020;209:216
- 19 曾惠阳, 李晓霞, 刘谦, 等. 玻璃体注射康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿一年疗效观察. *眼科* 2019;28(4):254-258
- 20 金婷, 薛淑红. 激光联合药物治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变的疗效观察. *中南医学科学杂志* 2013;41(6):576-579
- 21 Zhou J, Liu Z, Chen M, *et al.* Concentrations of VEGF and PIGF decrease in eyes after intravitreal conbercept injection. *Diabetes Ther* 2018;9(6):2393-2398
- 22 宋勇丽, 王政霖, 邢玮, 等. 基于网络药理学的复方血栓通治疗糖尿病视网膜病的药理机制研究. *药学报* 2018;53(9):1442-1448