

血栓通胶囊辅助治疗非缺血型视网膜静脉阻塞并黄斑水肿的疗效

陈丹娜, 吕秋荣, 林桂英 (广东医科大学附属第一医院眼科, 广东湛江 524000)

摘要: **目的** 观察复方血栓通胶囊联合玻璃体腔内注射康柏西普对非缺血型视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿的疗效。**方法** 69例单眼非缺血型RVO继发黄斑水肿患者,分别单纯接受玻璃体腔内注射康柏西普(A组,31例)或联合口服复方血栓通胶囊(B组,38例)治疗。比较两组术后1、2、3个月最佳矫正视力、黄斑厚度及注射次数。**结果** 两组最佳矫正视力、黄斑厚度差异无统计学意义($P>0.05$),但B组注射次数少于A组($P<0.05$)。**结论** 复方血栓通胶囊可减少非缺血型RVO继发黄斑水肿患者康柏西普注射次数。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 康柏西普; 复方血栓通胶囊

中图分类号: R 774.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)03-0312-04

Adjuvant therapy of Xueshuantong capsule for macular edema due to non-ischemic retinal vein occlusion

CHEN Dan-na, LV Qiu-rong, LIN Gui-ying (Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of compound Xueshuantong capsule (CXC) and intravitreal Conbercept in macular edema due to non-ischemic retinal vein occlusion (NIRVO). **Methods** Sixty-nine patients (69 eyes) with macular edema secondary to NIRVO were treated with intravitreal Conbercept (A group, $n=31$) or combined oral CXC (B group, $n=38$). The best corrected visual acuity (BCVA), macular thickness and injection number were compared between two groups at 1, 2 and 3 months postoperation. **Results** Although BCVA and macular were comparable between two groups ($P>0.05$), injection number was lower in B group than in A group ($P<0.05$). **Conclusion** CXC can reduce the injection number of intravitreal Conbercept in patients with macular edema due to NIRVO.

Key words: retinal vein occlusion; macular edema; Conbercept; compound Xueshuantong capsule

黄斑水肿是非缺血型视网膜静脉阻塞(RVO)视力损害重要原因。故治疗主要目的在于减轻黄斑水肿、改善循环、抑制新生血管等^[1-2],目前常用的方法有药物治疗(活血化瘀中药等)、眼内注射激素或抗VEGF药、视网膜激光等^[3]。本研究回顾性分析我科采用血栓通联合康柏西普治疗非缺血型RVO并发黄斑水肿的临床资料,以期临床诊治提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

收集2017年6月至2019年9月在我科诊治的单眼患病且接受玻璃体腔内注射康柏西普治疗非缺血型RVO合并黄斑水肿的患者资料,均通过症状、体征、裂隙灯、间接眼底镜、最佳矫正视力(BCVA)、眼压、眼底

彩照、OCT、FFA等检查确诊为非缺血型RVO并发黄斑水肿。排除:(1)全身有心、肝、肾、及有手术禁忌状况者;(2)既往曾有治疗史,如玻璃体腔注药、视网膜激光光凝、玻璃体切除术等;(3)患者有其他眼部疾病影响视力者。纳入69例(69眼),年龄39~81岁,病程3d至3个月,病程 ≤ 1 周者9例,大于1周而小于1个月者36例,1~3个月者24例。最佳矫正视力 <0.1 者11例,0.1~0.5者58例。根据治疗方式,将患者分为2组,A组:31例,男15例,女16例,单纯行玻璃体腔注射康柏西普治疗。B组:38例,男23例,女15例,行玻璃体腔注射康柏西普治疗加口服复方血栓通胶囊。两组基本资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 方法

两组患者术前予以妥布霉素滴眼液点术眼3d,

收稿日期: 2021-09-22

基金项目: 湛江市非资助科技攻关计划项目(200924154540953)

作者简介: 陈丹娜(1983-),女,硕士,主治医师, E-mail: 33547628@qq.com

表1 两组患者一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄/岁	病程/周	治疗前BCVA	治疗前黄斑中心凹厚度/ μm
A组	31	67.2 $\pm$ 7.7	4.03 $\pm$ 0.62	0.80 $\pm$ 0.04	531.0 $\pm$ 20.3
B组	38	64.3 $\pm$ 7.8	4.97 $\pm$ 0.61	0.80 $\pm$ 0.03	529.0 $\pm$ 16.2

两组比较均 $P>0.05$

每日5~6次。予复方托吡卡胺滴眼液术前1h点术眼充分散瞳,术前10min予以爱尔卡因滴眼液表面麻醉3次。术眼消毒、铺巾(按内眼手术要求),0.05%聚维酮碘稀释消毒液结膜囊保留约90s后用大量生理盐水冲洗,抽取康柏西普(成都康弘生物科技有限公司,国药准字S20130012),排气排液至0.05mL,用圆规尺在角巩膜缘外3.5~4.0mm处做好标记后,在标记处垂直进针,缓慢注入康柏西普注射液后拔针,迅速用棉签压迫止血。观察无明显出血后结膜囊涂氧氟沙星眼膏,包扎。术后3d,B组患者开始口服复方血栓通胶囊(广东众生药业股份有限公司,国药准字Z20030017)1.5g/次,3次/d,连续口服3个月。

1.3 观察指标

记录两组术前的BCVA及黄斑中心凹厚度(CMT),对比两组术后第1、2、3月BCVA、CMT。根据患者具体情况(黄斑水肿未完全消退或再次出现水肿增厚超过100 μm 者重复玻璃体腔注射)决定是否注射第2、3针。

1.4 统计学处理

应用SPSS19.0统计学软件,选用 t 检验和卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BCVA

两组患者治疗后1、2、3个月的BCVA优于同组治疗前($P<0.05$),但组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的BCVA ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	治疗前	治疗后		
			1个月	2个月	3个月
A组	31	0.8 $\pm$ 0.04	0.5 $\pm$ 0.02 ^a	0.3 $\pm$ 0.08 ^a	0.3 $\pm$ 0.07 ^a
B组	38	0.8 $\pm$ 0.03	0.5 $\pm$ 0.03 ^a	0.4 $\pm$ 0.10 ^a	0.3 $\pm$ 0.05 ^a

与同组治疗前比较:^a $P<0.05$

2.2 CMT

两组患者治疗后1、2、3个月的CMT低于同组治疗前($P<0.05$),但组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.3 玻璃体腔注射针数

注射1、2、3次的眼数:A组分别为1、13、17眼,

表3 两组患者治疗前后CMT的变化 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后		
			1个月	2个月	3个月
A组	31	531.0 $\pm$ 20.3	419.0 $\pm$ 13.3 ^a	286.5 $\pm$ 21.2 ^a	191.0 $\pm$ 18.4 ^a
B组	38	529.0 $\pm$ 16.2	421.0 $\pm$ 18.5 ^a	281.8 $\pm$ 19.9 ^a	187.0 $\pm$ 27.6 ^a

与同组治疗前比较:^a $P<0.05$

B组分别为5、25、8眼。B组平均注射针数为(2.1 $\pm$ 0.1)针,少于A组的(2.5 $\pm$ 0.1)针($P<0.05$)。

2.4 随访

随访3个月,未见药物相关的全身不良反应。两组治疗后间接眼底镜检查 and 眼底照相检查均可见视网膜出血范围逐渐变小,FFA检查视网膜荧光渗漏明显减轻,OCT检查黄斑水肿明显改善。

3 讨论

RVO是多因素所致的急性血液回流障碍性眼病,常伴有血管异常、血液流变学特性和血液动力学的改变。临床表现为出血、渗出与组织水肿,或视力急剧下降,视野部分缺损^[4]。关于RVO的发生发展机制,主要是机体内多种因素、多个细胞因子共同参与的生理病理过程。视网膜静脉阻塞一旦发病,此时视网膜静脉血液回流即受阻,产生毛细血管无灌注及组织缺血,致使包括血管内皮生长因子在内的机体内重要的细胞因子水平增加,血-视网膜屏障功能受到破坏,血管通透性增加,最终引起黄斑水肿的发生^[5]。RVO分为缺血型和非缺血型,其中非缺血型RVO是造成视力降低的多发眼底血管阻塞性病变,其继发黄斑水肿为视力损害重要因素,对患者日常生活造成了极大影响^[6-7]。而黄斑水肿发生和患者黄斑区域毛细血管压力增大、血管通透性增加、血流缓慢等所致视网膜毛细血管渗漏有关,故疾病治疗应注重改善视力及毛细血管病变^[8-9]。

随着医学水平发展,现阶段RVO合并黄斑水肿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^[10]。复方血栓通胶囊是由三七、丹参、黄芪、玄参中提取有效成分而制成的纯中药制剂^[11]。研究表明,复方血栓通能有效治疗因眼底血液循环异常导致的视网膜微血管病变,并能显著改善视网膜静脉血栓预后,具有促进血栓溶解、扩张血管、改善微循环、降低血小板聚集、抑制血小板聚集和延长凝血时间、益气养阴的作用,并能减少毛细血管渗漏并促使病变的血管修复等作用^[12]。目前复方血栓通胶囊剂型在临床已经广泛应用于糖尿病视网膜病变和视网膜静脉阻塞等眼底血管性疾病^[13-14]。

近年来的研究发现,RVO患者玻璃体内VEGF水

平较高^[15], VEGF 的高表达导致血清蛋白渗出^[16-17], 促使新生血管生成及黄斑水肿, 因此, 采取相关药物抑制 VEGF 对改善非缺血型 RVO 伴黄斑水肿临床疗效具有重要作用^[18-20]。抗 VEGF 药物可以抑制 VEGF 的大量表达, 故而广泛用于各种疾病引发的黄斑水肿治疗。康柏西普是常用的 VEGF 抑制剂, 它在非缺血型 RVO 黄斑水肿临床治疗中的应用价值得到普遍的重视^[21]。它具有较高亲和力, 相对于单克隆抗体及天然受体, 康柏西普可以更紧密的与 VEGF 相结合, 多靶点产生药效, 其特殊的结构确保其能与眼部长时间产生药效^[22-24]。曾惠阳等^[25]对 RVO 合并黄斑水肿患者采用 3+PRN 策略进行干预并随访 1 a 显示具有良好疗效和安全性。然而, 在临床实践中, 因抗 VEGF 药物较为昂贵, 应依据患者黄斑缺血及水肿程度合理选择治疗方案, 做到个性化治疗, 以便在最大限度改善患者病情, 恢复视力、减轻黄斑水肿的同时, 降低患者治疗支出, 减轻患者的经济负担。故而联合中药治疗, 改善全身循环状态, 减少抗 VEGF 次数, 具有较大的意义。

本文回顾性分析 69 眼非缺血型 RVO 继发黄斑水肿患者, 将康柏西普玻璃体腔注射联合口服复方血栓通胶囊与单纯康柏西普玻璃体腔注射进行了对比。结果显示, 中药联合与单纯注射两组患者治疗后的 BCVA 和 CMT 均比治疗前明显好转, 但中药联合治疗的玻璃体腔注射针数比单纯注射的注射针数更少。分析原因, 考虑为复方血栓通胶囊改善了视网膜血液循环, 扩张了阻塞血管并增加了阻塞血管的血流量。

综上所述, 两种方法治疗非缺血型 RVO 合并黄斑水肿, 对消退黄斑水肿、改善视力均有效果, 但中药联合治疗组注射针数少于单纯注射治疗组。玻璃体腔注射康柏西普后抑制了 VEGF, 促使网膜水肿迅速消退, 保护视网膜神经细胞。但康柏西普的药效时间有限, 且价格较贵。而复方血栓通胶囊是活血化瘀的中成药, 它能较长时间扩张血管, 促进出血吸收, 改善视网膜血液循环, 促使眼底阻塞血管再通, 且价格低廉, 安全有效, 无明显并发症。本研究为回顾性研究, 将来应进行更多的前瞻性随机研究, 并尽可能延长随访时间, 以进一步证实联合治疗对 RVO 合并黄斑水肿的疗效。

参考文献:

- [1] 彭南祥, 陈季生. 玻璃体腔注射不同药物联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效比较 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(10):1912-1914.
- [2] 刘慧峰. 康柏西普联合激光治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(11):2140-2143.
- [3] NOMA H, MIMURA T, EGUCHI S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion [J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131(2):160-165.
- [4] 岳丽菁, 杨培增. 川芎嗪联合血栓通治疗视网膜静脉阻塞 38 例疗效观察 [J]. 新中医, 2005, 7(37):29-30.
- [5] 时倩倩, 刘华, 付蓉花. 全视网膜光凝术对增生性糖尿病视网膜病变患者黄斑区视网膜功能的影响 [J]. 眼科新进展, 2015, 35(4):362-365.
- [6] LEHMANN CLARKE L, DIRANI A, MANTEL I, et al. The effect of switching ranibizumab to aflibercept in refractory cases of macular edema secondary to ischemic central vein occlusion [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2015, 232(4):552-555.
- [7] 陈晓凯, 李鑫, 王卫平, 等. 康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 [J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2017, 39(2):140-142.
- [8] 严晓腾, 冯军, 康欣乐. 玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(4):105-108.
- [9] 邹强, 何春梅, 曹奎, 等. VEGF 抑制剂联合 577nm 微脉冲激光治疗非缺血性视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿患者的疗效 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21(8):1259-1262.
- [10] 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 [J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(12):2150-2155.
- [11] 王芝, 周潘, 黄群. 复方血栓通胶囊在视网膜静脉阻塞的临床应用 [J]. 世界新医药杂志, 2016, 16(72):212-215.
- [12] 孙岩, 马健萍, 徐茂生, 等. 复方血栓通滴丸治疗视网膜静脉阻塞的临床安全性与有效性观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3):133-136.
- [13] 龙克立. 复方血栓通胶囊在眼底疾病治疗中的应用价值 [J]. 中外医疗, 2016, 35(8):105-107.
- [14] 姜赞. 眼底病采用复方血栓通胶囊治疗的临床效果分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(12):1897-1899.
- [15] NOMA H, FUNATSU H, MIMURA T, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with retinal vein occlusion [J]. Ophthalmic Res, 2012, 48(1):56-58.
- [16] CHEN C H, CHEN Y H, WU P C, et al. Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naïve cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection [J]. Chang Gung Med J, 2010, 33(4):424-435.
- [17] FENG J, ZHANG Y. Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion [J]. PLoS One, 2013, 8(7):e68149.
- [18] FERRINI W, AMBRESIN A. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema after retinal vein occlusion in a clinical setting [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2013, 230(4):423-426.
- [19] 刘广峰, 洪婷婷, 苗森, 等. 玻璃体内注射康柏西普与黄斑

- 区光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发非缺血性黄斑水肿的临床对照研究[J]. 眼科新进展, 2017, 33(7):658-661.
- [20] 刘隽, 杨晓春, 梅妍, 等. 康柏西普玻璃体腔注射联合黄斑格样样激光光凝治疗非缺血性视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察[J]. 中华眼底杂志, 2017, 33(2):119-123.
- [21] 邹强性, 何春梅, 曹奎, 等. VEGF 抑制剂联合 577nm 微脉冲激光治疗非缺血性视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿患者的疗效[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(8):1259-1262.
- [22] 叶群如, 唐聪. 康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(8):132-133.
- [23] 马锋伟, 杜翠云, 程美红, 等. 康柏西普与曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿临床疗效的比较[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(9):837-841.
- [24] 连海燕, 宋艳萍, 丁琴, 等. 康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿短期疗效对比观察[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(4):367-371.
- [25] 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[J]. 眼科, 2019, 28(4):254-258.

沙库巴曲缬沙坦对射血分数下降心力衰竭患者心电图的影响

方凌燕¹, 黄海涛², 陈浩¹, 陈秀婷¹, 李亚钦¹, 肖小月¹, 李国华¹, 李日行¹, 陈灿^{1*} (1. 广东医科大学附属第二医院心血管内科, 广东湛江 524003; 2. 广东医科大学, 广东湛江 524000)

摘要: 目的 观察沙库巴曲缬沙坦对射血分数下降心力衰竭(HFrEF)患者心室复极的影响。方法 80例HFrEF患者随机分为对照组和观察组, 两组均给予常规抗心衰治疗, 对照组加用培哚普利口服, 观察组加用沙库巴曲缬沙坦口服, 连续治疗6个月。比较两组治疗前后NT-proBNP、LVEF值及心电图QT/RR斜率、Tp-Te间期和Tp-Te/QTc值变化。结果 两组治疗后NT-proBNP均低于治疗前, 但观察组降低幅度与对照组一致($P>0.05$); LVEF值均高于治疗前, 且观察组高于对照组($P<0.05$); Tp-Te间期均低于治疗前, 且观察组降低幅度大于对照组($P<0.05$); 观察组QT/RR斜率和Tp-Te/QTc低于治疗前($P<0.05$), 而对照组QT/RR斜率和Tp-Te/QTc未见明显改变($P>0.05$)。结论 沙库巴曲缬沙坦治疗HFrEF可增强患者左心功能, 缩短心室复极时间。

关键词: 沙库巴曲; 缬沙坦; 射血分数下降心力衰竭; 心电图

中图分类号: R 541.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0315-04

Effect of sacubitril/valsartan on electrocardiogram in patients with HFrEF

FANG Ling-yan¹, HUANG Hai-tao², CHEN HAO¹, CHEN Xiu-ting¹, LI Ya-qin¹, XIAO Xiao-yue¹, LI Guo-hua¹, LI Ri-xing¹, CHEN Can^{1*} (1. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China; 2. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Objective To observe the effect of sacubitril/valsartan on electrocardiogram in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Methods Eighty HFrEF patients were randomly treated with conventional anti-HR therapy plus perindopril (control group) or sacubitril/valsartan (observation group) for 6 months. NT-proBNP, LVEF, QT/RR slope, Tp-Te interval, and Tp-Te/QTc ratio were compared between 2 groups before and after therapy. Results NT-proBNP level remarkably reduced posttreatment in both groups, but its level was comparable between 2 groups ($P>0.05$). LVEF significantly increased and Tp-Te interval decreased posttreatment in both groups, especially in observation group ($P<0.05$). QT/RR slope and Tp-Te/QTc ratio were lower posttreatment in observation group ($P<0.05$) but not in control group ($P>0.05$). Conclusion Sacubitril/valsartan can enhance left ventricular function and shorten ventricular repolarization in HFrEF patients.

Key words: sacubitril; valsartan; heart failure with reduced ejection fraction; electrocardiogram

收稿日期: 2022-01-11

基金项目: 湛江市科技计划项目(2020B01190)

作者简介: 方凌燕(1987-), 女, 硕士, 主治医师, E-mail: 04113005shurry@163.com

通信作者: 陈灿(1963-), 男, 博士, 主任医师, E-mail: chencan-21@163.com