

芪明颗粒联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的临床研究

肖 强

复旦大学附属闵行医院（上海市闵行区中心医院），上海 201100

摘 要：目的 探讨芪明颗粒联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的临床疗效。方法 选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月在上海市闵行区中心医院进行治疗的糖尿病性黄斑水肿患者 90 例，根据治疗方案的差别分为对照组（45 例）和治疗组（45 例）。对照组患者玻璃体腔内注射雷珠单抗注射液，0.5 mg/次，1 次/月。治疗组在对照组的基础上口服芪明颗粒，1 袋/次，3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。评价两组患者临床疗效，比较治疗前后两组患者最佳矫正视力（BCVA）、黄斑中央视网膜厚度（CMT）和玻璃体液中细胞因子。结果 治疗后，对照组的总有效率为 80.00%，显著低于治疗组的 95.56%，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，两组血管内皮生长因子（VEGF）和白细胞介素-6（IL-6）水平均明显降低，而色素上皮衍生因子（PEDF）水平显著升高，同组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗后治疗组上述指标水平显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，两组 BCVA 显著升高，CMT 显著降低，同组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗后治疗组 BCVA 和 CMT 改善更显著，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。结论 芪明颗粒联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿效果显著，可明显改善患者视力，促进黄斑水肿恢复，具有一定的临床推广应用价值。

关键词：芪明颗粒；雷珠单抗注射液；糖尿病性黄斑水肿；临床疗效；最佳矫正视力；色素上皮衍生因子

中图分类号：R988.1 文献标志码：A 文章编号：1674-5515(2017)02-0296-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.032

Clinical study on Qiming Granules combined with ranibizumab in treatment of diabetic macular edema

XIAO Qiang

Minhang Hospital Affiliated to Fudan University (Central Hospital of Minhang District of Shanghai), Shanghai 201100, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Qiming Granules combined with ranibizumab in treatment of diabetic macular edema. **Methods** Patients (90 cases) with diabetic macular edema in Central Hospital of Minhang District of Shanghai from March 2015 to March 2016 were divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were intravitreal injection of Ranibizumab Injections, 0.5 mg/time, once a month. Patients in the treatment group were *po* administered with Qiming Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, BCVA, CMT, and cytokines of vitreous humor in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.00%, which was significantly lower than 95.56% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VEGF and IL-6 levels in two groups were significantly decreased, PEDF was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the indicators levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, BCVA in two groups was significantly increased, CMT was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And BCVA and CMT in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Qiming Granules combined with ranibizumab has significant effect in treatment of diabetic macular edema, can significantly improve the patient's vision and reduce macular edema, which has a certain clinical application value.

Key words: Qiming Granules; Ranibizumab Injections; diabetic macular edema; clinical effect; BCVA; PEDF

收稿日期：2016-12-27

作者简介：肖 强（1977—），男，本科，研究方向主要是眼科疾病。Tel: 18918163941 E-mail: lightraindmax@163.com

糖尿病黄斑水肿是糖尿病患者常见的眼部并发症,因糖代谢异常导致视网膜微血管病,血管通透性增强造成细胞外液积聚、渗漏,致使视网膜增厚以及硬性渗出,是糖尿病患者导致视力急剧下降甚至失明的主要原因,对患者的生活质量具有严重影响^[1]。传统治疗方法的效果不是很理想,大部分患者视力没有改善并且引起不同程度的并发症^[2]。因此寻找安全有效的治疗措施,对改善患者生活质量是极为重要的。雷珠单抗通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)及与其受体结合等一系列反应来达到控制血管渗漏等作用,进而使黄斑中心凹视网膜厚度降低,达到提高视力的目的^[3]。苄明颗粒具有益气生津、滋养肝肾、通络明目等功效^[4]。因此,本研究对糖尿病性黄斑水肿患者采用苄明颗粒联合玻璃体腔内注射雷珠单抗进行治疗,取得了满意的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年3月—2016年3月在上海市闵行区中心医院进行治疗的90例糖尿病性黄斑水肿患者为研究对象,所有患者均符合糖尿病性黄斑水肿诊断标准^[5]。其中男47例,女43例;年龄40~76岁,平均年龄(61.53±3.28)岁;病程1~11年,平均病程(7.71±1.26)年。

排除标准:(1)既往有眼部手术者;(2)对本研究药物过敏者;(3)伴有青光眼、视网膜病变等影响视力者;(4)伴有严重肝肾功能不全者;(5)非糖尿病所致的黄斑水肿者;(6)妊娠及哺乳期妇女;(7)近期应用过相关药物治疗者;(8)未签署知情协议书者。

1.2 药物

雷珠单抗注射液由Novartis Pharma Stein AG生产,规格10 mg:1 mL,产品批号150203;苄明颗粒由浙江万晟药业有限公司生产,规格4.5 g/袋,产品批号150214。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组(45例)和治疗组(45例)。其中对照组男24例,女21例;年龄42~75岁,平均年龄(61.42±3.28)岁;病程1~10年,平均病程(7.68±1.23)年。治疗组男23例,女22例;年龄40~76岁,平均年龄(61.48±3.25)岁;病程1~11年,平均病程(7.65±1.12)年。两组患者一般临床资料比较差异没有统计学意义,具

有可比性。

对照组患者玻璃体腔内注射雷珠单抗注射液,0.5 mg/次,1次/月。治疗组在对照组的基础上口服苄明颗粒,1袋/次,3次/d。两组患者均连续治疗6个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:治疗后黄斑区没有明显荧光渗漏,最佳矫正视力(BCVA)提高≥2行;有效:治疗后黄斑区荧光渗漏≥50%被吸收,BCVA提高<2行;无效:治疗后黄斑区荧光渗漏吸收<50%,BCVA较前没有变化或下降。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用ELISA法检测两组治疗前后玻璃体液中白细胞介素-6(IL-6)、VEGF和色素上皮衍生因子(PEDF)水平;采用Topcon 3D OCT-1000测量两组治疗前后黄斑中央视网膜厚度(CMT);采用国际标准视力表对两组治疗前后BCVA进行检查。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现的眼内炎、眼内压增高、视网膜撕裂、消化道症状、过敏等不良反应情况进行比较分析。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行数据处理,治疗前后CMT、BCVA,玻璃体液中IL-6、VEGF和PEDF水平的比较采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效23例,有效13例,无效9例,总有效率为80.00%;治疗组显效31例,有效12例,无效2例,总有效率为95.56%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组玻璃体液中细胞因子比较

治疗后,两组玻璃体液中VEGF、IL-6水平均明显降低,而PEDF水平均显著升高,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组上述指标水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组BCVA和CMT比较

治疗后,两组BCVA显著升高,CMT显著降低,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组比对照组改善更显著,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	23	13	9	80.00
治疗	45	31	12	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组玻璃体液中细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)Table 2 Comparison on cytokines in vitreous humor between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	PEDF/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	54.85 ± 6.34	436.74 ± 76.88	312.45 ± 72.21
	治疗后	31.47 ± 3.47*	143.42 ± 34.35*	402.38 ± 78.45*
治疗	治疗前	54.87 ± 6.36	436.72 ± 76.85	312.47 ± 72.14
	治疗后	12.32 ± 3.16*▲	85.82 ± 32.28*▲	434.45 ± 78.38*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表3 两组 BCVA 和 CMT 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)Table 3 Comparison on BCVA and CMT between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	BCVA	CMT/μm
对照	治疗前	0.27 ± 0.05	525.77 ± 76.61
	治疗后	0.45 ± 0.04*	318.24 ± 23.47*
治疗	治疗前	0.24 ± 0.03	525.72 ± 76.57
	治疗后	0.53 ± 0.06*▲	268.46 ± 23.35*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应。

3 讨论

糖尿病性黄斑水肿是糖尿病视网膜病变中严重影响患者视力的并发症。由于糖尿病视网膜病变中视网膜毛细血管闭锁,组织缺血、缺氧,破坏了血-视网膜屏障,视网膜血管内血液渗漏至细胞外导致水肿,是导致糖尿病患者视力急剧下降以至失明的主要原因,对患者的生活质量具有严重影响。因此寻找安全有效的治疗措施是极为重要的。雷珠单抗注射液是一种抗血管内皮生长因子药物,通过抑制 VEGF 及与其受体结合等一系列反应来达到控制血管渗漏的作用,玻璃体腔内注射该药,可快速达到局部治疗所需要的药物浓度,对全身影响小,促进

新生血管回退,减少新生血管渗漏发生,进而降低黄斑中心凹视网膜厚度,达到提高视力的目的^[3]。芪明颗粒是由黄芪、决明子、枸杞子、水蛭、葛根、菟蔚子、地黄、蒲黄等制成的中药制剂,具有益气生津、滋养肝肾、通络明目等功效^[4]。因此,本研究对糖尿病性黄斑水肿患者采用芪明颗粒联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗,取得了满意的临床效果。

糖尿病性黄斑水肿的发生与发展同血清细胞因子间存在的一定关系。IL-6 是一种白细胞趋化因子,具有多种细胞功能,是炎症反应的重要递质之一,在炎症反应中表现为对多种细胞的促炎作用和诱导急性反应蛋白生成^[7]。VEGF 在糖尿病视网膜病变发生发展中所起到的作用已被确认,其被抑制后视网膜新生血管显著减少^[8]。PEDF 为眼部新生血管抑制因子,也具有抗炎作用,可抑制 H₂O₂ 引起的视网膜色素上皮凋亡,进而抑制炎症及氧化应激反应,还可促使内皮细胞凋亡,发挥抑制新生血管生成等作用^[9]。

本研究中,对照组与治疗组的有效率分别为 80.00% 和 95.56%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组玻璃体中 VEGF、IL-6 水平均显著降低, PEDF 水平显著升高,且治疗后治疗组上述指标比对照组改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后,两组 BCVA 和 CMT 均明显改善,且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。结果表明芪明颗粒联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿临床效果确切。

综上所述, 芪明颗粒联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿效果显著, 可明显改善患者视力, 促进黄斑水肿恢复, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 孙清磊, 罗媛媛, 宋 颖, 等. 糖尿病性黄斑水肿的发病机制与治疗进展 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(1): 33-38.
- [2] Romero-Aroca P. Is laser photocoagulation treatment currently useful in diabetic macular edema? [J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2015, 4(1): 5-8.
- [3] 高 婧, 刘迪丰, 蔡 林. 雷珠单抗临床应用新进展概述 [J]. 中国药师, 2015, 18(3): 479-482.
- [4] 张海杰. 新型治疗糖尿病视网膜病变中药芪明颗粒的研究与应用 [J]. 现代医药卫生, 2013, 29(7): 1030-1032.
- [5] 张承芬. 眼底病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 286.
- [6] 孙 明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 163-167.
- [7] Noma H, Funatsu H, Mimura T, *et al.* Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular oedema and central retinal vein occlusion [J]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88(6): 646-651.
- [8] Inoki I, Shiomi T, Hashimoto G, *et al.* Connective tissue growth factor binds vascular endothelial growth factor (VEGF) and inhibits VEGF-induced angiogenesis [J]. *Faseb J*, 2002, 16(2): 219-221.
- [9] Bouck N. PEDF: anti-angiogenic guardian of ocular function [J]. *Trends Mol Med*, 2002, 8(7): 330-334.