

复方樟柳碱联合康柏西普玻璃体腔给药治疗湿性老年黄斑变性的效果分析

田 瑾, 翟阿萍*, 黄国华, 马 钰

渭南市中心医院眼科, 陕西 渭南 714000

摘要:目的 探讨复方樟柳碱联合康柏西普玻璃体腔给药治疗湿性老年性黄斑变性(AMD)的效果。方法 研究时间为2014年4月—2017年10月,采用随机抽样与回顾性研究方法,选择在渭南市中心医院眼科就诊的湿性AMD患者144例作为研究对象,根据治疗方法的不同分为研究组与对照组各72例,对照组给予康柏西普玻璃体腔给药治疗,研究组在对照组治疗的基础上联合复方樟柳碱治疗,两组均治疗14d,记录两组预后与视力变化情况。结果 治疗后研究组与对照组的总有效率分别为97.2%和84.7%,研究组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组经过治疗后视力都显著提高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);其中研究组的视力提高比对照组更加显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后研究组荧光素渗漏消失40例,减少30例,无变化2例;对照组分别为25例、30例与17例,对比有显著差异($P < 0.05$)。结论 复方樟柳碱联合康柏西普玻璃体腔给药治疗湿性AMD能提高视力,减少荧光渗漏的发生,提高治疗效果,值得在临床上推广应用。

关键词: 康柏西普; 复方樟柳碱; 老年黄斑变性; 视力

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)04-0652-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.031

Effects analysis of conbercept vitreous cavity administration combined with compound anisodine in the treatment of wet age-related macular degeneration

TIAN Jin, ZHAI Aping, HUANG Guohua, MA Yu

Ophthalmology Department, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of conbercept vitreous cavity administration combined with compound anisodine in the treatment of wet age-related macular degeneration (AMD). **Methods** The study time was from April 2014 to October 2017, Used the random sampling and retrospective research methods, 144 cases of patients with wet AMD were selected in our hospital and were divided into study group and control group with 72 cases in each groups accorded to the different treatment methods. The control group was given conbercept vitreous cavity administration treatment, and the study group were given the conbercept vitreous cavity administration combined with compound anisodine treatment, the visual acuity and prognosis in the two groups were recorded. **Results** The total effective rate of the study group and the control group after treatment was 97.2% and 84.7% respectively, and the study group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The visual acuity of the two groups after treatment were improved significantly, and the improvement of visual acuity in the study group weremore significant than that of the control group, and compared the difference were statistically significantly ($P < 0.05$). After treatment, there were 40 cases of fluorescein leakage disappeared in the study group, 30 cases were reduced, 2 cases did not change. The control group was 25 cases, 30 cases and 17 cases, respectively that compared were significantly difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The conbercept vitreous cavity administration combined with compound anisodine in the treatment of wet AMD can improve vision, reduce the occurrence of fluorescence leakage, improve the therapeutic effect, which it is worthy of clinical application.

Key words: Conbercept; compound anisodine; age-related macular degeneration; visual acuity

收稿日期: 2017-09-02

第一作者: 田 瑾 (1970—), 女, 陕西渭南人, 本科, 副主任医师, 研究方向为白内障、青光眼、眼底病。Tel: 13992360057

E-mail: tianjin_1970@medhos2017.com

*通信作者: 翟阿萍 (1979—), 女, 陕西咸阳人, 硕士, 主治医师; 研究方向为白内障, 眼底病。Tel: 18392333286 E-mail:

zhaiaping_1979@medhos2017.com

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 也称老年性黄斑变性, 是目前全球老年人低视力和致盲的首要原因^[1]。其中湿性 AMD 又称渗出性或新生血管性 AMD, 临床病理特征主要为脉络膜新生血管异常增生与视网膜色素上皮病变, 可导致患者视功能出现障碍, 主要表现为视物扭曲变形或形成中心盲点^[2-3]。目前湿性 AMD 的病因尚不完全明确, 其发生是多种因素综合作用的结果^[4]。有研究表明血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、脂褐素沉积、氧化应激、慢性炎症等因素被认为与湿性 AMD 的发生有关^[5-6]。康柏西普作为新型抗 VEGF 重组融合蛋白, 可竞争性抑制 VEGF 与其抗体结合, 能够降低分子的正电荷, 减少细胞外基质的黏附作用, 从而发挥治疗效果^[7-8]。当前中医治疗湿性 AMD 取得了很好的效果, 特别是复方樟柳碱能够改善眼部缺血, 增加血流量, 从而达到缓解血管痉挛的效果^[9-11], 不过在湿性 AMD 的治疗应用还无相关报道。本文

具体探讨了复方樟柳碱联合康柏西普玻璃体腔给药治疗湿性老年黄斑变性的效果, 希望为此治疗方案的临床推广及应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究时间为 2014 年 4 月—2017 年 10 月, 采用随机抽样与回顾性研究方法, 选择在渭南市中心医院眼科就诊的湿性 AMD 患者 144 例作为研究对象, 纳入标准: 眼底荧光造影确诊为湿性 AMD; 年龄 ≥ 60 岁; 单眼发病; 研究得到了本院医学伦理委员会的批准; 入组之前眼部从未接受其他眼科治疗。排除标准: 矫正远视力小于 0.01 的患者; 有先天性、遗传性或外伤史的眼病患者; 有严重的全身疾病引发眼病的患者; 临床与调查资料缺失的患者。根据治疗方法的不同分为研究组与对照组各 72 例, 两组的性别、年龄、体质指数、眼压、发病位置、病程等基线资料对比无显著差异。结果见表 1。

表 1 两组基线资料对比

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	性别/例		发病位置/例		病程/年	年龄/岁	眼压/mmHg	体质指数/(kg·m ⁻²)
		男	女	左眼	右眼				
对照	72	41	31	36	36	8.44±1.24	65.98±2.19	14.19±1.56	22.23±2.44
研究	72	40	32	37	35	8.53±1.56	66.02±2.24	14.22±1.45	22.33±2.24

1 mmHg=0.133 kPa

1.2 治疗方法

对照组给予康柏西普玻璃体腔给药治疗, 采用含有妥布霉素的生理盐水冲洗结膜囊, 开睑器开睑, 抽取康柏西普 (成都康弘生物科技有限公司, 规格 10 mg/mL, 批准文号: 国药准字 S20130012, 生产批号: 201411B15、201504B04、201603B06、201703B13) 0.5 mg, 于颞下方角膜缘后 4.0 mm 或 3.5 mm 处垂直进针入玻璃体腔, 注射康柏西普 0.5 mg, 无菌眼贴包扎术眼, 结膜囊内涂抹氧氟沙星眼用凝胶。

研究组在对照组治疗的基础上联合复方樟柳碱治疗, 采用复方樟柳碱注射液 (北京紫竹药业经营有限公司, 规格 2 mL/支, 批准文号: 国药准字 H20000495, 生产批号: 14170617) 患眼颞侧皮下注射, 2 mL/次, 1 次/d, 疗程为 14 d。本研究玻璃体腔注射药物均由同一位技术娴熟的医生操作。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 参考《中医病证诊断疗效标准》

进行判定。无效为黄斑病灶无变化或扩大, 视力无提高或下; 有效为黄斑病灶明显缩小 (减少 1/3), 视力提高 2 行以上; 显效为黄斑病灶基本消退 (减少 2/3 以上), 视力达到 1.0。

总有效率 = (有效 + 显效) / 组内例数

1.3.2 最佳矫正视力测定 在治疗前与治疗后采用 ETDRS 视力检查表检查两组患者的最佳矫正视力。

1.3.3 渗漏情况 根据治疗前后眼底荧光造影 (FFA) 进行评定, 渗漏消失为病灶中未见 CNV 荧光渗漏; 渗漏减少为荧光渗漏面积较治疗前减小, 但未完全消退; 渗漏无变化为荧光渗漏面积与治疗前相同。

1.4 统计方法

所有观察数据均采用 SPSS 22.00 统计软件进行统计学数据处理, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 以百分率表示计数数据, 采用两独立样本 *t* 检验与卡方 χ^2 检验的统计学分析方法, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 总有效率对比

治疗后研究组与对照组的总有效率分别为 97.2%和 84.7%，研究组显著高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 视力变化对比

两组经过治疗后视力都显著提高，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；其中研究组的视力提高比对照组更加显著，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 FFA 荧光素渗漏情况对比

治疗后研究组荧光素渗漏消失 40 例，减少 30 例，无变化 2 例；对照组分别为 25 例、30 例与 17 例，研究组渗漏消失比例显著高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组疗效对比

Table 2 Comparison on efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	72	42	19	11	84.7
研究	72	57	13	2	97.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组治疗前后视力比较

Table 3 Comparison on visual acuity before and after treatment between two groups

组别	n/例	视力	
		治疗前	治疗后
对照	72	0.23±0.17	0.41±0.18*
研究	72	0.23±0.11	0.60±0.24*#

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 4 两组治疗后 FFA 荧光素渗漏情况对比

Table 4 Comparison on FFA fluorescein leakage after treatment between two groups

组别	n/例	消失		减少		无变化	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	72	25	34.7	30	41.7	17	23.6
研究	72	40	55.6*	30	41.7	2	2.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

湿性 AMD 是一种发病率随年龄增加而上升并导致中心视力下降的疾病，多与视网膜色素上皮的代谢功能衰退有关，当前在我国的发病率显著增加^[12]。从发病机制上分析，随年龄的不断增长，视网膜色素上皮的结构和功能发生改变，眼内自由基不断增多，导致分解细胞外基质的酶，可破坏视网膜的脂质及多种酶体，从而导致视网膜血液供应降低，诱发形成湿性 AMD^[13]。

目前对于湿性 AMD 缺乏有效的治愈方法，治疗方法主要包括激光光凝、手术治疗、药物治疗等。康柏西普是国产自主研发的抗 VEGF 类生物制剂，给药途径为通过玻璃体腔注药。研究表明康柏西普的应用都可使视力得到提高，而且有一定的安全性与耐受性^[14-15]。古代传统医学对湿性 AMD 无确切的相应病名，可归属于“暴盲”“视瞻昏渺”等范畴。复方樟柳碱注射液的主要成分包括氢溴酸樟柳碱、盐酸普鲁卡因，能调整眼部植物神经活性，稳定眼缺血时血管活性物质水平，促进水肿、渗出和机化的吸收，恢复血管舒缩功能^[16]。本研究显示治疗后

研究组与对照组的总有效率分别为 97.2%和 84.7%，研究组显著高于对照组 ($P < 0.05$)；表明复方樟柳碱的辅助应用能提高治疗效果。还有研究表明复方樟柳碱调整了眼血管的运动，能够增加血流量、改善局部供血，使脉络膜血管活性物质稳定在正常范围内 ($P < 0.05$)。

湿性 AMD 可引起一系列渗出、出血、瘢痕形成等改变，从而导致患者视力下降较快^[18]。其中脉络膜的血流量下降可导致组织细胞缺血缺氧，促进血管内皮生长因子表达，从而使视网膜微血管通透性增加，可破坏正常的血-视网膜屏障功能。采用抗 VEGF 治疗能够降低血管的通透性，抑制病理性新生血管异常增殖。特别是康柏西普的第四结合域与受体二聚化密切相关，能够增强与 VEGF 的受体结合率^[19]。本研究显示两组经过治疗后视力都显著提高，其中研究组的视力提高比对照组更加显著，对比差异都有统计学意义 ($P < 0.05$)。从机制上分析，复方樟柳碱的药理作用是通过注射部位植物神经末梢调整植物神经系统，可以持久有效提高眼球脉络膜、视网膜血流，调整皮层和眼血管运动功能，缓

解血管痉挛, 达到提高患者视力的作用^[20]。

湿性 AMD 典型的病理改变是脉络膜新生血管进入色素上皮, 从而引起渗出、出血和瘢痕形成, 荧光素眼底血管造影可作为湿性 AMD 的诊断标准^[21]。复方樟柳碱已广泛的应用于临床眼科疾病的治疗, 特别是太阳穴注射复方樟柳碱是将针刺及药物对穴位的渗透刺激作用和药物的药理作用结合在一起, 从而能够发挥综合效能^[22]。本研究显示, 治疗后研究组荧光素渗漏消失 40 例, 减少 30 例, 无变化 2 例; 对照组分别为 25 例、30 例与 17 例, 对比有显著差异 ($P < 0.05$), 主要在于复方樟柳碱能起到消除视网膜渗出、水肿, 改善视网膜循环的作用; 其还有改善微循环和保护神经组织的作用^[23]。但本研究样本量不大, 对于复方樟柳碱的具体作用机制还需进一步深入探讨。

总之, 复方樟柳碱联合康柏西普玻璃体腔给药治疗湿性 AMD 能提高视力, 减少荧光渗漏的发生, 提高治疗效果, 值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] Cui C, Lu H. Clinical observations on the use of new anti-VEGF drug, conbercept, in age-related macular degeneration therapy: a meta-analysis [J]. Clin Interv Aging, 2017, 27(13): 51-62.
- [2] 王芝艳, 高景成. 复方樟柳碱注射液联合杞菊地黄丸治疗老年性黄斑变性的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(22): 2059-2062.
- [3] Budzinskaya M V, Plyukhova A A, Sorokin P A. Anti-VEGF therapy resistance in neovascular age-related macular degeneration [J]. Vestn Oftalmol, 2017, 133(4): 103-108.
- [4] 程 艳, 李明新. 532 nm 激光光凝联合复方樟柳碱治疗重度非增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2017, 33(5): 532-533.
- [5] Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study [J]. Ophthalmology, 2014, 121(9): 1740-1747.
- [6] Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect in vivo [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e70544.
- [7] 刘 萱, 杜 鹃, 程 橙, 等. 复方樟柳碱联合卵磷脂络合碘片对中心性浆液性脉络膜视网膜病变的临床观察 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 249-251.
- [8] 朱凯军, 杜非洲, 张玉琴. 复方樟柳碱联合全视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变的临床研究 [J]. 北方药学, 2017, 14(11): 104-105.
- [9] 匡慧敏. 行气活血祛瘀汤联合复方樟柳碱对中心性浆液性脉络膜视网膜病变视功能及血液流变学影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1311-1314.
- [10] Falavarjani KG, Sadda S R. Hot topics in pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(4): 535-541.
- [11] de Oliveira Dias J R, de Andrade G C, Novais E A, et al. Fusion proteins for treatment of retinal diseases: aflibercept, ziv-aflibercept, and conbercept [J]. Int J Retina Vitreous, 2016, 1(2): 3.
- [12] 杨红兰. 复方樟柳碱治疗缺血性眼底病变的临床疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(5): 865-866.
- [13] Nguyen T T, Guymer R. Conbercept (KH-902) for the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(5): 541-548.
- [14] Lu X, Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 22(9): 2311-2320.
- [15] 朱成义, 伊 琼, 马金力, 等. 灯盏生脉胶囊对缺血性视神经病变的疗效 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2017, 19(2): 125-128.
- [16] Wu Z, Zhou P, Li X, et al. Structural characterization of a recombinant fusion protein by instrumental analysis and molecular modeling [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57642.
- [17] 徐 琪, 赵秀丽, 倪四阳, 等. 复方樟柳碱注射液在家兔体内的药代动力学及组织分布研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(8): 726-729.
- [18] Parmar V M, Parmar T, Arai E, et al. A2E-associated cell death and inflammation in retinal pigmented epithelial cells from human induced pluripotent stem cells [J]. Stem Cell Res, 2018, 12(27): 95-104.
- [19] 惠巧艳, 李晶明, 秦 莉. 复方樟柳碱治疗妊娠高血压合并渗出性视网膜脱离一例 [J]. 中国实用眼科杂志, 2017, 35(4): 434-435.
- [20] Prokopiou E, Kolovos P, Kalogerou M, et al. Therapeutic potential of omega-3 fatty acids supplementation in a mouse model of dry macular degeneration [J]. BMJ Open Ophthalmol, 2017, 1(1): e000056.
- [21] 沈学成. 复方血栓通胶囊口服联合复方樟柳碱注射液局部注射治疗非增生型糖尿病视网膜病变的临床疗效 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(6): 175-176.
- [22] Sato T, Takeuchi M, Karasawa Y, et al. Intraocular inflammatory cytokines in patients with neovascular age-related macular degeneration before and after initiation of intravitreal injection of anti-VEGF inhibitor [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1098.
- [23] Olsen T W. The suprachoroidal delivery route and exploring the potential of cell-based therapies for age-related macular degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(1): 321.