

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.04.014

❖ 临床研究 ❖

# 血栓通注射液离子导入联合抗 VEGF 治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的临床疗效

相自越<sup>1</sup>, 王虹强<sup>2</sup>, 王莎<sup>1</sup>, 周勇<sup>1</sup>, 陈文娟<sup>1</sup>, 朱文迪<sup>1</sup>

(1. 兰州市第二人民医院眼科, 甘肃 兰州 730000; 2. 庆阳市中医医院眼科, 甘肃 庆阳 745000)

**【摘要】目的:** 探讨血栓通注射液离子导入联合抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿(RVO-ME)的临床效果。**方法:** 根据治疗方式不同将60例RVO-ME患者分为治疗组和对照组,每组各30例。对照组给予玻璃体腔抗VEGF治疗,治疗组给予血栓通注射液离子导入联合抗VEGF治疗。观察两组患者治疗前、治疗后1周、1个月、2个月最佳矫正视力(BCVA)、眼压、眼底及光学相干断层扫描(OCT)变化,并评估治疗效果。**结果:** 治疗组的治疗总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者BCVA、眼压、中央视网膜厚度(CRT)、黄斑区中心凹厚度(CMT)、眼底检查结果比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗1周后,两组患者的BCVA、CRT、CMT、眼底检查结果比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但治疗组的眼压低于对照组( $P < 0.05$ );治疗1个月后,治疗组BCVA高于对照组( $P < 0.05$ ),眼压、CRT、CMT则均低于对照组( $P < 0.05$ );治疗2个月后,治疗组BCVA、渗漏消失率高于对照组( $P < 0.05$ ),眼压、CRT、CMT则均低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:** 与单独使用抗VEGF药物相比,血栓通注射液离子导入联合抗VEGF药物治疗RVO-ME的效果更好,可有效改善患者视力以及黄斑水肿情况,并减少眼压升高现象。

**【关键词】** 视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;血栓通注射液;离子导入;抗血管内皮生长因子

**【中图分类号】** R774.5 **【文献标志码】** A

## Clinical effect of iontophoresis of Xueshuantong injection combined with anti-VEGF in the treatment of retinal vein obstructive macular edema

XIANG Zi-yue<sup>1</sup>, WANG Hong-qiang<sup>2</sup>, WANG Sha<sup>1</sup>, ZHOU Yong<sup>1</sup>, CHEN Wen-juan<sup>1</sup>, ZHU Wen-di<sup>1</sup>

(Department of Ophthalmology, 1. Lanzhou Second People's Hospital, Lanzhou 730000; 2. Qingyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingyang 745000, Gansu, China)

**【Abstract】Objective:** To study the clinical effect of iontophoresis of Xueshuantong injection combined with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) in the treatment of retinal vein obstructive macular edema (RVO-ME). **Methods:** 60 patients with RVO-ME were selected and divided into treatment group and control group according to different treatment methods, 30 cases in each group. The control group was given intravitreal injection of anti-VEGF, while treatment group was given Xueshuantong injection iontophoresis combined with anti-VEGF. The changes of best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, fundus and optical coherence tomography (OCT) before treatment, at 1 week, 1 month and 2 months after treatment in both groups were observed. And the curative effect was evaluated. **Results:** The total response rate in the treatment group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in BCVA, intraocular pressure, central retinal thickness (CRT), macular foveal thickness (CMT) and fundus examination between the two groups ( $P > 0.05$ ). After 1 week of treatment, there was no significant difference in the results of BCVA, CRT, CMT and fundus examination between the two groups ( $P > 0.05$ ), but the intraocular pressure in the treatment group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). 1 month after treatment, BCVA in the treatment group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), while intraocular pressure, CRT and CMT were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After 2 months of treatment, the disappearance rate of BCVA and leakage in the treatment group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the intraocular pressure, CRT and CMT were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Compared with anti VEGF drugs alone, iontophoresis of Xueshuantong injection combined with anti VEGF drugs is more effective in the treatment of RVO-ME, which can effectively improve patients' vision and macular edema, and reduce the increase of intraocular pressure.

基金项目: 甘肃省兰州市科技计划项目(2020-2D-133)

作者简介: 相自越(1979-),女,硕士,主治医师。E-mail: lz-rubber@163.com

通讯作者: 王虹强。E-mail: 391957619@qq.com

**[Key words]** Retinal vein occlusion; Macular edema; Xueshuantong injection; Iontophoresis; Anti-vascular endothelial growth factor

tor

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 由静脉壁原发性炎症或退化性疾病、高凝状态、动脉压迫等引起<sup>[1]</sup>, 患病率逐年上升, 黄斑水肿 (macular edema, ME) 是其常见并发症, 在 RVO 患者中发生率高达 46.7%, 可直接损害患者的视力, 严重者甚至失明<sup>[2]</sup>。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可调节视网膜血管内皮细胞紧密连接的蛋白含量, 增加血管通透性, 引起视网膜结构变化<sup>[3]</sup>。既往已有研究<sup>[4]</sup>表明, 抗 VEGF 药物可明显抑制脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成, 促进 CNV 的萎缩和消退, 但药物价格昂贵, 且存在复发率高、远期效果不稳定等弊端。中医在整体观和辩证论治指导下, 提出 RVO-ME 应血水同治<sup>[5]</sup>。血栓通注射液主要成分为三七总皂苷, 具有活血祛瘀的功效。本研究拟探讨血栓通注射液离子导入联合抗 VEGF 治疗 RVO-ME 的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 8 月至 2021 年 6 月兰州市第二人民医院诊治的 60 例 (60 眼) RVO-ME 患者, 根据治疗方式不同分为治疗组和对照组, 每组各 30 例 (30 眼)。纳入标准: (1) 符合 RVO-ME 相关诊断标准<sup>[6]</sup>, 患者主诉存在视力降低或视物变形, 眼底荧光素血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 可见血管管壁渗漏、黄斑区弥漫性荧光素积存等, 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查可见黄斑区视网膜海绵样肿胀、囊性水肿等; (2) RVO 病程在 1 年以内; (3) 患者对本次研究知情同意。排除标准: (1) 合并严重白内障、角膜白斑、玻璃体积血等其他眼部病变者; (2) 有眼内手术史; (3) 近 3 个月内接受了黄斑激光或其他干预治疗者; (4) 合并心肌梗死或脑梗死病史等严重全身性疾病者。本研究经医院医学伦理委员会审核通过。两组年龄、性别、疾病类型、病程及患病史等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 1.2 治疗方法

对照组患者入院后均进行血糖、血压检测, 由眼科医生进行视力、验光、眼压、眼底常规检查、OCT 黄斑区扫描检查、FFA 检查。给予玻璃体腔抗 VEGF 药物注射 1 次。治疗组给予玻璃体腔抗 VEGF 药物注射 1 次 (同对照组) + 眼部血栓通注射液 (广西梧州制药) 直流电离子导入治疗; 血栓通注射液 100 mg 加入注射用水 3 mL 溶液, 直流电离子

导入方法, 使用多功能离子导入治疗仪 (西安华亚) 导入, 取两块医用纱布, 一块浸满中药液, 覆盖在患者双眼上, 另一块浸满生理盐水, 置于患者的合谷穴 (左右手依次交替); 电压 0.3 ~ 1.5V, 电流 0.5 ~ 0.8 mA, 根据患者耐受程度适当调整强度, 20 min/次, 1 次/d。两组均连续治疗两周。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	治疗组 (n=30)	对照组 (n=30)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别			0.069	0.793
男	18(60.00)	17(56.67)		
女	12(40.00)	13(43.33)		
年龄 (岁)	49.27 ± 8.14	50.34 ± 8.53	0.497	0.621
疾病类型 (例)			0.073	0.787
BRVO	19(63.33)	20(66.67)		
CRVO	11(36.67)	10(33.33)		
病程 (周)	19.25 ± 3.42	20.05 ± 4.31	0.796	0.429
高血压 (例)	7(2.33)	5(1.67)	0.417	0.519
糖尿病 (例)	10(33.33)	9(30.00)	0.077	0.781

### 1.3 疗效评估

参照文献方法评估治疗效果<sup>[7]</sup>, 患者视力增加超过 14 个早期糖尿病视网膜病变治疗研究 (early treatment diabetic retinopathy study, EDTRS) 字母, 黄斑厚度恢复正常或减少  $\geq 50\%$  为显效; 视力增加 5 ~ 14 个字母, 黄斑厚度减少 25% ~ 50% 为有效; 视力增加低于 5 个字母或降低, 黄斑厚度减少低于 25% 或继续加重为无效。总体有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数。

### 1.4 观察指标

(1) 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA): 于治疗前、治疗后 1 周、1 个月、2 个月, 采用新版国际标准对数视力表检测患者 BCVA 值。(2) 眼压: 于治疗前、治疗后 1 周、1 个月、2 个月, 采用非接触式眼压计 (韩国 HUVITZ) 检测患者眼压变化。(3) 眼底检查: 于治疗前、治疗后 1 周、1 个月、2 个月, 对患者进行 FFA 检查, 观察治疗前后患者黄斑区荧光素渗漏情况, 其中将无明显增强、扩散定义为渗漏消失; 荧光素减少  $\geq 2$  个象限定义为渗漏缩小, 荧光素无明显减少为无变化<sup>[8]</sup>。(4) OCT 检查: 于治疗前、治疗后 1 周、1 个月、2 个月, 对患者进行 OCT 检查, 观察黄斑区中心凹厚度 (central macular thickness, CMT)、中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 变化。

### 1.5 统计学分析

采用了 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数资

料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验或 Fisher 精确概率法;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间多个时间点行重复测量方差分析,进一步两两比较行 LSD- $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

治疗后,治疗组显效率、有效率、总有效率分别为 60.00% (18/30)、36.67% (11/30)、96.67% (29/30),均高于对照组 [46.67% (14/30)、33.33% (10/30)、80.00% (24/30)],差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.043, P = 0.044$ )。

### 2.2 两组患者 BCVA 值比较

两组患者治疗前、治疗 1 周 BCVA 值比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗 1 个月、2 个月后,治疗组 BCVA 值均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者 BCVA 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	治疗组 ( $n=30$ )	对照组 ( $n=30$ )	$t$ 值	$P$ 值
治疗前	0.12 ± 0.05	0.13 ± 0.04	0.855	0.396
治疗 1 周	0.21 ± 0.08*	0.19 ± 0.07*	1.031	0.307
治疗 1 个月	0.32 ± 0.11*	0.26 ± 0.09*	2.312	0.024
治疗 2 个月	0.41 ± 0.13*	0.34 ± 0.11*	2.251	0.028

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.3 两组患者眼压比较

治疗前,两组患者眼压比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗 1 周、1 个月及 2 个月后,治疗组眼压均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者眼压比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

时间	治疗组 ( $n=30$ )	对照组 ( $n=30$ )	$t$ 值	$P$ 值
治疗前	15.97 ± 3.51	15.39 ± 3.63	0.629	0.532
治疗 1 周	16.14 ± 2.86	19.31 ± 3.91*	3.584	0.001
治疗 1 个月	16.63 ± 3.17	22.57 ± 4.12*	6.259	<0.001
治疗 2 个月	16.25 ± 3.56	20.71 ± 3.62*	4.811	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.4 两组患者眼底检查结果比较

治疗 1 周、1 个月,两组患者眼底检查结果比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗 2 个月,治疗组渗漏消失率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 两组患者 OCT 检查结果比较

治疗前、治疗 1 周,两组患者 CRT 值以及 CMT 值比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗 1 个月、2 个月后,治疗组患者 CRT 值、CMT 值均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 4 两组患者眼底检查结果比较 [ $n(\%)$ ]

结果	治疗组 ( $n=30$ )	对照组 ( $n=30$ )	$\chi^2$ /连续性校正 $\chi^2$ 值	$P$ 值
治疗 1 周				
渗透消失	15 (50.00)	10 (33.33)	1.714	0.190
渗漏缩小	8 (26.67)	9 (30.00)	0.082	0.774
无变化	7 (23.33)	11 (36.67)	1.270	0.260
治疗 1 个月				
渗透消失	19 (63.33)	12 (40.00)	2.288	0.130
渗漏缩小	8 (26.67)	9 (30.00)	0.082	0.774
无变化	3 (10.00)	9 (30.00)	3.750	0.053
治疗 2 个月				
渗透消失	25 (83.33)	18 (60.00)	4.022	0.045
渗漏缩小	4 (13.33)	5 (16.67)	0.131	0.718
无变化	1 (3.33)	7 (23.33)	3.606	0.058

表 5 两组患者 OCT 检查结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

OCT 检查	治疗组 ( $n=30$ )	对照组 ( $n=30$ )	$t$ 值	$P$ 值
CRT				
治疗前	412.98 ± 92.87	414.28 ± 90.19	0.055	0.956
治疗 1 周	263.53 ± 81.63*	291.04 ± 85.42*	1.275	0.207
治疗 1 个月	233.28 ± 53.51*	262.57 ± 58.85*	2.017	0.048
治疗 2 个月	217.43 ± 45.13*	243.76 ± 54.39*	2.052	0.045
CMT				
治疗前	471.03 ± 102.34	468.29 ± 100.18	0.105	0.917
治疗 1 周	327.74 ± 72.59*	362.38 ± 69.47*	1.888	0.064
治疗 1 个月	296.27 ± 56.82*	327.19 ± 53.44*	2.171	0.034
治疗 2 个月	265.17 ± 61.93*	297.46 ± 55.62*	2.125	0.038

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

## 3 讨论

ME 是引起 RVO 患者低视力或致盲的严重并发症,其机制是因静脉阻塞导致血-视网膜屏障受到破坏,致使局部出现 VEGF 高表达,增加视网膜渗透性,液体在视网膜组织中积聚形成 ME<sup>[9]</sup>。现代治疗主要围绕抗 VEGF 药物以及激光治疗,其中激光治疗因不能提高视力,且会对视网膜组织、视细胞造成损伤,目前仍以抗 VEGF 药物为首要手段。但若多次给予玻璃体腔注射,可能会增加患者眼内发炎风险以及经济负担,临床仍在积极探索更优的治疗方案。

中医认为 RVO 属于“暴盲”范畴,因血络阻塞血行不畅、溢于脉外,形成湿浊所致;黄斑色黄而居中,辨证属脾,其发生多与脾失健运有关。故对于 RVO-ME,病因以脉络瘀阻、瘀血内停、津行不畅、水湿积聚为主,治疗当以活血化瘀为主线<sup>[10]</sup>。血栓通注射液是目前治疗脑血管、眼底病以及其他血管性疾病较为成熟的中药制剂,具有活血祛瘀、扩张血管、改善血液循环的作用<sup>[11]</sup>。方中三七皂苷为主要成分,可促机体纤溶、抗血小板聚集、抑制促血小板聚集的活性物质释放、增加局部静脉血流量、降低血管通透性等<sup>[12]</sup>。目前,临床已将血栓通应用于眼部

疾病的辅助治疗中<sup>[13]</sup>,对于 RVO-ME 患者的治疗效果也有部分研究,但多以复方胶囊或静脉注射的形式给药,结果均显示可提高治疗效果<sup>[14]</sup>。相比于既往研究,本研究采用注射液离子导入的方式给药,结果显示血栓通注射液离子导入联合抗 VEGF 药物可提高 RVO-ME 患者的治疗有效率。究其原因可能除与血栓通以及抗 VEGF 药物的协同作用有关外,还与离子导入的给药方式有关,离子导入相比口服、静脉注射作用时间更长,可在病灶部位保持长时间的高药物浓度,促进药物局部吸收,提高活血祛瘀效果<sup>[15]</sup>。本研究将联合治疗的视力与单一疗法的结果进行比较,发现血栓通注射液离子导入联合抗 VEGF 药物对 RVO-ME 患者视力以及黄斑水肿的改善效果更好。分析其原因可能为:抗 VEGF 药物可下调局部 VEGF 水平,提高视力;黄斑部病变与气血津液运行失畅相关,而三七总皂苷可活血化瘀,改善血液环境和内环境,同时还可保护组织抗氧化能力,防止肾损害,肾主水,从而促使黄斑部位气血津液运行畅达。另外,血栓通可通过促进纤维蛋白原溶解,降低血液黏稠度,与抗 VEGF 联用发挥较好的协同作用。虽然抗 VEGF 药物对 RVO-ME 患者视觉功能的提高效果较理想,但注射后诱导的眼压升高副作用较明显。本研究发现,在联合血栓通治疗后,可有效缓解患者眼压升高现象,这可能是由于眼压升高多与房水外流阻塞通道,在患者眼内积聚所致<sup>[16]</sup>,而血栓通对微血管管径的收缩以及血流速度减慢具有明显的改善作用,从而达到改善视神经微循环以及缺血缺氧状态作用,进而防止眼压升高。此外,本研究也存在明显的局限性,纳入病例数及随访时间均较少,缺乏对患者远期效果的随访研究,同时对于 RVO-ME 治疗的观察指标较少,不足以全面反映其疗效,故仍有待进一步随机对照研究论证。

综上所述,与单独使用抗 VEGF 药物相比,血栓通注射液离子导入联合抗 VEGF 药物治疗 RVO-ME 的效果更好,可有效改善患者视力以及黄斑水肿情况,并减少眼压升高现象。

#### 参考文献

[1] Lang GE, Lang SJ. Venöse gefäverschlüsse der retina [retinal vein occlusions] [J]. Klinische Monblätter für Augenheilkunde, 2018,

235(11):1297-1315.

[2] 梁婉玲,马海智,周怀胜,等.近 5a 视网膜静脉阻塞临床特点的回溯性分析[J].国际眼科杂志,2019,19(4):663-666.

[3] Okawada H, Saito Y, Iwabuchi S, et al. Relationship between vascular endothelial growth factor and macular edema in retinal vein branch obstruction[J]. Clinical Ophthalmology, 2018, 12:1379-1382.

[4] Tang W, Guo J, Liu W, et al. Optical coherence tomography angiography of inflammatory choroidal neovascularization early response after anti-VEGF treatment [J]. Current Eye Research, 2020, 45(12):1556-1562.

[5] 吴豪,王菁,陈茜,等.中药联合抗 VEGF 药物治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的疗效观察[J].时珍国医国药,2020,31(1):123-126.

[6] 张承芬.眼底病学[M].北京:人民卫生出版社,2010:237-243.

[7] 周海英,焦璇,熊颖,等.减量的光动力疗法治疗急性中心性浆液性脉络膜视网膜病变的疗效观察[J].中国激光医学杂志,2012,21(5):354.

[8] 刘宗万,黄鹏程,宋艳萍,等.氦黄激光治疗缺血性视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿的疗效[J].眼科新进展,2010,30(1):70-71.

[9] Iijima H. Mechanisms of vision loss in eyes with macular edema associated with retinal vein occlusion [J]. Japanese Journal of Ophthalmology volume, 2018, 62(3):265-273.

[10] 李欣,庄曾湘,柏梅.视网膜静脉阻塞黄斑水肿的病,因,证,治思维模式[J].中国中医眼科杂志,2020,30(2):135-139.

[11] Wang FJ, Wang SX, Chai LJ, et al. Xueshuantong injection (lyophilized) combined with salvianolate lyophilized injection protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through attenuation of oxidative stress [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2018, 39(6):998-1011.

[12] 张君,孙思勉,赵琳,等.普通和冻干三七粉的有效成分及药理作用比较[J].河北大学学报(自然科学版),2020,40(3):50-56,63.

[13] Li RL, Wang JX, Chai LJ, et al. Xueshuantong for injection (lyophilized, 注射用血栓通) alleviates streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2020, 26(11):825-832.

[14] Pan HT, Wang JJ, Huang JL, et al. Ranibizumab plus fufang xueshuantong capsule versus ranibizumab alone for exudative age-related macular degeneration [J]. Journal of International Medical Research, 2020, 48(9):300060520931618.

[15] 刘海峰,赵永厚.离子导入血栓通联合疏肝通滞方加减治疗眼底出血的临床疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2020,15(5):20-24.

[16] Ficarrota KR, Passaglia CL. Intracranial pressure modulates aqueous humour dynamics of the eye [J]. Journal of Physiology, 2020, 598(2):403-413.

(收稿日期:2021-11-12

修回日期:2021-12-19)