

丹红化瘀口服液对视网膜中央静脉阻塞细胞因子网络的调节作用

符郁¹, 郭翠玲^{2*}

(1. 儋州市第一人民医院, 海南 儋州 571700; 2. 海南省中医院, 海口 570100)

[摘要] **目的:**观察丹红化瘀口服液治疗视网膜中央静脉阻塞气滞血瘀证的临床疗效及对房水和血清细胞因子的调节作用。**方法:**将144例患者就诊先后采用区组随机分为对照组和观察组。对照组采用雷珠单抗注射液,0.05 mL/次,1次/月,共3次。观察组口服丹红化瘀口服液,20 mL/次,3次/d。连续服用3个月。采用国际标准视力表检查最佳矫正视力(BCVA),进行气滞血瘀证评分,测量中心凹厚度(CMT),进行荧光素眼底血管造影记录视网膜血管渗漏面积、视网膜平均循环时间(RCT)和视网膜毛细血管无灌注区面积,均在治疗前后各评价1次。检测第1次和第3次手术前房水血管内皮生长因子(VEGF)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,检测治疗前后血清VEGF,TNF- α ,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和可溶性细胞间黏附分子-1(ICAM-1)。**结果:**观察组BCVA疗效总有效率为97.06%,高于对照组的85.07%($\chi^2 = 5.985, P < 0.05$);观察组黄斑水肿疗效总有效率为94.12%,高于对照组的80.6%($\chi^2 = 5.605, P < 0.05$);观察组血管渗漏面积和毛细血管无灌注区面积均小于对照组($P < 0.01$),RCT时间缩短于对照组($P < 0.01$);观察组BCVA高于对照组,CMT小于对照组,气滞血瘀证评分低于对照组($P < 0.01$);第3次手术前观察组房水VEGF和TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血清VEGF,TNF- α ,MCP-1和ICAM-1水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**丹红化瘀口服液联合雷珠单抗注射能提高RVO患者的视力,并能调节房水VEGF,TNF- α 和血清VEGF,TNF- α ,MCP-1,ICAM-1等细胞因子。

[关键词] 视网膜中央静脉阻塞; 气滞血瘀证; 丹红化瘀口服液; 血管内皮细胞生长因子; 肿瘤坏死因子- α ; 单核细胞趋化蛋白-1; 可溶性细胞间黏附分子-1

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)18-0210-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017180210

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170628.1615.024.html>

[网络出版时间] 2017-06-28 16:15

Regulating Effect of Danhong Huayu Oral Solution on Cytokine Network of Retinal Central Venous Obstruction

FU Yu¹, GUO Cui-ling^{2*}

(1. The First Hospital of Danzhou, Danzhou 571700, China; 2. Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570100, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of Danhong Huayu oral solution in treating retinal central venous obstruction Qi stagnation and blood stasis syndrome and its effect in regulating humoraqueous and serum cytokines. **Method:** One hundred and forty-four patients with uremia were randomly divided into control group and observation group by random number table. Patients in control group were injected with Leizhu monoclonal antibody, 0.05 mL/time, 1 time/1 month, for 3 times in total. In addition to the therapy of control

[收稿日期] 20170330(109)

[基金项目] 海南省医学科技攻关项目(201602077)

[第一作者] 符郁,主治医师,从事眼科临床工作,Tel:13307560097,E-mail:1138229075@qq.com

[通讯作者] *郭翠玲,副主任医师,从事眼科临床工作,Tel:18907566019,E-mail:1413547526@qq.com

group, patients in observation group were also given Danhong Huayu oral solution, 20 mL/time, 3 times/day. The treatment lasted for 3 months. The best corrected vision acuity (BCVA) was detected by the international standard visual acuity chart, and Qi stagnation and blood stasis syndromes were scored, the central macular thickness (CMT) traditional Chinese medicine was detected. And retinal vascular leakage area, mean retinal cycle time (RCT), and retinal capillary no-perfusion area were recorded by fluorescein fundus angiography before and after treatment. Before the 3th and 5th surgery, levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in humoraqueus, and VEGF, TNF- α , monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in serum were detected. **Result:** The total effect rate of BCVA in observation group was 97.06%, which higher than 85.07% in control group ($\chi^2 = 5.985, P < 0.05$). The total effect rate of macular edema in observation group was 94.12%, which was higher than 80.60% in control group ($\chi^2 = 5.605, P < 0.05$). Vascular leakage area and capillaries no-perfusion area in observation group were lower than those in observation group ($P < 0.01$). RCT was shorter than that in observation group ($P < 0.01$). BCVA was higher than that in observation group, CMT was lower than that in observation group, and score of Qi stagnation and blood stasis syndrome was lower than that in observation group ($P < 0.01$). And before the 1st and the 3th surgeries, levels of VEGF and TNF- α in humoraqueus and VEGF, TNF- α , MCP-1 and ICAM-1 in serum were lower than those in observation group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Danhong Huayu oral solution combined with Leizhu monoclonal antibody can improve vision, and regulate cytokine networks of VEGF and TNF- α in humoraqueus and VEGF, TNF- α , MCP-1 and ICAM-1 in serum.

[**Key words**] retinal central venous obstruction; Qi stagnation and blood stasis syndrome; Danhong Huayu oral solution; vascular endothelial growth factor; tumor necrosis factor- α ; monocyte chemoattractant protein-1; soluble intercellular adhesion molecule-1

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是常见的视网膜血管病变之一,是致盲的重要原因。RVO 包括视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 和视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO)。黄斑水肿和视网膜缺血是患者视力下降的主要原因。其发生与血管外的压迫、静脉血流淤滞和静脉血管内壁的损害三方面有关,视网膜静脉血液回流受阻,视网膜的低氧环境,致使一系列细胞因子产生与释放,造成视网膜屏障的破坏和血管通透性的增加,导致黄斑水肿,可见其发展是多种因素参与的病理过程,但确切的病因和发病机制目前仍未完全明了^[1-2]。目前仍无根治 RVO 的办法。激光是 RVO 治疗的传统方法,能预防新生血管的发生,但对缺血型患者的视力提高没有帮助。抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物在减轻患者黄斑水肿、提高患者视力上有较好效果^[1,3]。

RVO 归为中医“暴育”或“视瞻昏渺”范畴。多因气滞血瘀,脉道阻塞,血不循经,血溢络外,蒙蔽神光所致^[4]。丹红化瘀口服液具有活血化瘀,行气通络之功,用于气滞血瘀引起的视物模糊、突然不见症

和视网膜中央静脉阻塞症的吸收期见上述证候者。前期的研究显示丹红化瘀口服液用于 CRVO 激光术后患者能提高患者的视力水平,对眼底出血吸收和静脉充盈也具有改善作用,并能降低患者的 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子 (b-FGF) 水平^[5]。除 VEGF 外,血小板源性生长因子 (PDGF), 白细胞介素、趋化因子、黏附分子等形成细胞因子调节网络,相互促进或相互制约^[2],在 RVO 发生、发展中起着重要的作用。本研究观察了丹红化瘀口服液联合抗 VEGF 药物治疗 RVO 的疗效,并从上述细胞因子调节网络方面进一步的探讨了丹红化瘀口服液的作用机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本组 144 例 RVO 患者来源于 2014 年 10 月—2015 年 8 月儋州市第一人民医院和海南省中医院眼科。按就诊先后采用区组随机法分为观察组和对照组各 72 例。对照组中男 39 例,女 33 例;年龄 32 ~ 70 岁,平均 (59.22 ± 11.83) 岁;病程 1 ~ 14 周,平均 (3.5 ± 2.7) 周;其中 CRVO46 例 46 眼, BRVO26 例 26 眼。观察组男 43 例,女 29 例;年龄 35 ~ 68 岁,平均 (58.84 ± 10.61) 岁;病程 1 ~ 12

周,平均(3.8 ± 2.4)周;其中 CRVO44 例 44 眼, BRVO28 例 28 眼。两组患者年龄,性别,病程,RVO 类型及病眼等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《眼科学》^[6] 标准制定。①视力下降,伴视物遮挡或视物变形变色;②眼底镜检查,视网膜静脉迂曲扩张、神经纤维层火焰状出血、灰白色棉绒斑,黄斑水肿;③荧光素眼底血管造影(FFA)检查,静脉充盈时间迟缓,毛细血管迂曲扩张,静脉管壁渗漏,可有不同程度的微动脉瘤和缺血无灌注区;④相干光学断层扫描(OCT),黄斑水肿、黄斑区视网膜增厚。

1.2.2 气滞血瘀型辨证 参照《中医眼科学》^[7] 标准制定。主证为视力突然下降;视物变形或变色。次证为胸闷胀痛,情志郁结;食少嗝气;视乳头可充血、水肿;视网膜静脉迂曲扩张,呈腊肠样;视网膜出血、渗出及水肿;舌紫暗或有瘀斑;脉弦细或涩。主证具备 1 项 + 次证 3 项,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 RVO 的西医诊断标准,均为单眼发病;②符合气滞血瘀证辨证;③年龄 18 ~ 70 岁,男女不限;④研究经各自院医学伦理委员会审查同意,均取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①低灌注、糖尿病、高血压等导致的视网膜病变者;②视网膜静脉周围炎、葡萄膜炎、青光眼、视网膜脱离等疾病者;③合并玻璃体积血、增生性玻璃体视网膜病变、牵拉性视网膜脱离等病变者;④屈光介质混浊难以行眼底观察者;⑤有荧光素钠注射液过敏史者;⑥合并心、肝、肾、脑、消化、呼吸、血液等系统严重疾病者及精神病、肿瘤患者;⑦妊娠或哺乳期妇女;⑧近 3 个月接受过视网膜激光光凝术治疗或已经接受过抗 VEGF 药物治疗者;⑨同期采用其他中药治疗影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 两组患者基础治疗均采用妥布霉素地塞米松眼液(江西珍视明药业有限公司,国药准字 H20083299)滴患眼,3 次/d,连续 5 d;然后根据手术操作规范进行常规消毒、铺洞巾,以盐酸丙美卡因滴眼液(湖北远大天明制药有限公司,国药准字 H20143168)眼球表面麻醉 3 次,进针点为颞下方或鼻下方距角巩膜缘约 4.0 mm,垂直进针,以雷珠单抗注射液(瑞士诺华制药有限公司, S20170003),0.05 mL,缓慢注入;氧氟沙星眼膏(上海通用药业股份有限公司,国药准字 H10980192)包眼,术后再

给予妥布霉素地塞米松眼液滴患眼,3 次/d,连续治疗 7 d。每月实施 1 次,连续治疗 3 个月。观察组加服丹红化瘀口服液(广州白云山和记黄埔中药有限公司,国药准字 Z10960051),20 mL/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.6 观察指标 ①视力检查,采用国际标准视力表检查最佳矫正视力(BCVA),治疗前后各评价 1 次。②OCT 检查,采用德国 Zeiss 公司频率 OCT 3000 扫描仪测量中心凹厚度(CMT)。治疗前后各评价 1 次。③FFA 检查,采用海德堡视网膜血管造影仪(德国海德堡公司),观察血管渗漏面积、平均循环时间(RCT)和毛细血管无灌注区面积,CRVO 患者的 RCT,按颞上、鼻上及颞下、鼻下分别计算,以平均值计,治疗前后各评价 1 次。④气滞血瘀证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》主证分级与记分;轻,2 分;中,4 分;重,6 分;次证分级与记分;轻,1 分;中,2 分;重,3 分。治疗前后各评价 1 次。⑤房水中 VEGF 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。标本采集,于第 1 次和第 3 次手术操作前以带有 25 号针头的 1 mL 注射器自角膜缘穿刺口进入前房,缓慢抽取房水 0.1 mL,放入 Eppendorf 管内于 -80 °C 超低温冰箱保存,待测。采用酶联免疫吸附试验法检测,仪器为 Multiskan MK3 型酶标仪,试剂盒(北京绿源博德生物科技有限公司,批号 20160941)。⑥血清 VEGF 和 TNF- α ,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和可溶性细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平检测。标本采集于治疗前后,清晨空腹抽取肘静脉血 4 mL,室温静置 10 min,以 3 000 r·min⁻¹,离心 10 min,分离血清,置于离心管中,于 -80 °C 的冰箱保存,待测。检测方法和仪器同,试剂盒(河北博海生物工程有限公司,批号 2016A07011)。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。①BCVA 疗效,显效为视力增加 ≥ 14 个 EDTRS 字母;有效为视力增加 5 ~ 14 个 EDTRS 字母;无效为视力增加 < 5 个 EDTRS 字母或者下降。②黄斑水肿疗效的评价,痊愈为黄斑厚度恢复正常;显效为黄斑水肿增厚的厚度较初诊时减少 $\geq 50\%$;有效为黄斑水肿增厚的厚度治疗前减少 < 50%, $\geq 25\%$;无效为黄斑水肿增厚的厚度较初诊时减少 < 25% 或维持现状或继续加重。③总体疗效评定标准,痊愈为视力 ≥ 5.0 或至发病前视力,眼底出血基本吸收,视网膜静脉充盈时间基本正常,静脉管壁无渗漏。显效为眼底出血吸收 2/3 以上,视网膜静脉充盈时间明显缩短,管壁渗漏明显减少,视力提高 ≥ 4

行。有效为眼底出血吸收 1/4 ~ 2/3, 视网膜静脉充盈时间有所改善, 静脉管壁渗漏减少, 视力提高 2 ~ 3 行。无效为眼底出血无明显好转甚至加重, 视网膜静脉充盈时间无改善, 静脉管壁渗漏无改善或加重, 或出现严重并发症, 视力无变化或减退。

1.8 统计学分析 数据采用 SPSS 21.0 统计分析软件进行, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者完成试验情况比较 对照组剔除 2 例, 脱落 3 例, 中止 3 例, 完成 67 例; 观察组剔除 2 例, 脱落 3 例, 中止 2 例, 完成 68 例。

2.2 两组患者临床疗效比较 观察组 BCVA 疗效总有效率为 97.06%, 高于对照组的 85.07%, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.985, P < 0.05$), 见表 1。观察组黄斑水肿疗效总有效率为 94.12%, 高于对照组的 80.6%, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.605, P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者 BCVA 临床疗效比较

Table 1 Comparison of BCVA clinical efficacy between two groups

| 组别 | 例数 | 显效/例 (%) | 有效/例 (%) | 无效/例 (%) | 总有效率 /% |
|----|----|-----------|-----------|-----------|---------------------|
| 对照 | 67 | 45(67.16) | 12(17.91) | 10(14.93) | 85.07 |
| 观察 | 68 | 57(83.82) | 9(13.24) | 2(2.94) | 97.06 ¹⁾ |

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 3 两组患者治疗前后荧光素眼底血管造影结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of fluorescein fundus angiography between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | 血管渗漏面积/cm ² | RCT/s | 毛细血管无灌注区面积/cm ² |
|----|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 67 | 治疗前 | 0.78 ± 0.17 | 6.43 ± 1.37 | 0.81 ± 0.20 |
| | | 治疗后 | 0.32 ± 0.10 ¹⁾ | 3.64 ± 0.95 ¹⁾ | 0.35 ± 0.11 ¹⁾ |
| 观察 | 68 | 治疗前 | 0.80 ± 0.21 | 6.51 ± 1.28 | 0.82 ± 0.21 |
| | | 治疗后 | 0.21 ± 0.08 ^{1,2)} | 2.94 ± 0.78 ^{1,2)} | 0.19 ± 0.07 ^{1,2)} |

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 6 同)。

表 4 两组患者治疗前后 BCVA, CMT 和气滞血瘀证评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of BCVA, CMT and Qi stagnation and blood stasis syndrome between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | BCVA | CMT/μm | 气滞血瘀证/分 |
|----|----|-----|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 67 | 治疗前 | 40.21 ± 3.62 | 547.82 ± 143.37 | 23.77 ± 3.87 |
| | | 治疗后 | 49.05 ± 4.24 ¹⁾ | 275.69 ± 72.28 ¹⁾ | 10.26 ± 2.91 ¹⁾ |
| 观察 | 68 | 治疗前 | 40.57 ± 3.78 | 556.47 ± 132.59 | 24.18 ± 4.09 |
| | | 治疗后 | 51.29 ± 4.51 ^{1,2)} | 204.65 ± 55.93 ^{1,3)} | 6.25 ± 1.34 ^{1,3)} |

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者黄斑水肿疗效比较

Table 2 Comparison of macular edema between two groups

| 组别 | 例数 | 痊愈/例 (%) | 显效/例 (%) | 有效/例 (%) | 无效/例 (%) | 总有效率 /% |
|----|----|-----------|-----------|----------|-----------|---------------------|
| 对照 | 67 | 35(52.24) | 10(14.92) | 9(13.43) | 13(19.40) | 80.60 |
| 观察 | 68 | 47(70.15) | 10(14.71) | 7(10.29) | 4(5.88) | 94.12 ¹⁾ |

2.3 两组患者治疗前后荧光素眼底血管造影结果比较 与治疗前相比较, 治疗后两组渗漏面积和毛细血管无灌注区面积均缩小, RCT 时间缩短 ($P < 0.01$), 治疗后观察组血管渗漏面积和毛细血管无灌注区面积均小于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), RCT 时间缩短少于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 BCVA, CMT 和气滞血瘀证评分比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 BCVA 显著升高 ($P < 0.01$), 观察组升高比对照组更为明显, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后两组 CMT 缩小和气滞血瘀证评分下降, 治疗后观察组 CMT 小于对照组, 气滞血瘀证评分低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗前房水 VEGF 和 TNF- α 水平比较 第 1 次手术前两组患者房水 VEGF 和 TNF- α 水平组间比较, 差异均无统计学意义; 第 3 次手术前两组患者房水 VEGF 和 TNF- α 水平均明显降低 ($P < 0.01$), 第 3 次手术前观察组房水 VEGF 和 TNF- α 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 两组患者治疗前房水 VEGF 和 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of VEGF and TNF- α in humor aqueus between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) ng·L⁻¹

| 组别 | 例数 | 时间 | VEGF | TNF- α |
|----|----|----------|------------------------------------|---------------------------------|
| 对照 | 67 | 第 1 次手术前 | 406.31 \pm 72.53 | 3.86 \pm 0.42 |
| | | 第 3 次手术前 | 305.52 \pm 48.18 ¹⁾ | 2.30 \pm 0.37 ¹⁾ |
| 观察 | 68 | 第 1 次手术前 | 412.19 \pm 70.67 | 3.82 \pm 0.45 |
| | | 第 3 次手术前 | 260.38 \pm 44.14 ^{1,2)} | 1.75 \pm 0.28 ^{1,2)} |

注:与本组第 1 次手术前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组第 3 次手术前比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 6 两组患者治疗前后血清 VEGF, TNF- α , MCP-1 和 ICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of VEGF, TNF- α , MCP-1 and ICAM-1 in serum between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) ng·L⁻¹

| 组别 | 例数 | 时间 | VEGF | TNF- α | MCP-1 | ICAM-1 |
|----|----|-----|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 对照 | 67 | 治疗前 | 174.28 \pm 31.65 | 29.17 \pm 4.63 | 153.17 \pm 36.49 | 423.58 \pm 62.81 |
| | | 治疗后 | 101.37 \pm 22.62 ¹⁾ | 21.46 \pm 3.76 ¹⁾ | 125.07 \pm 27.38 ¹⁾ | 339.48 \pm 51.27 ¹⁾ |
| 观察 | 68 | 治疗前 | 170.26 \pm 28.43 | 30.59 \pm 4.81 | 159.48 \pm 41.22 | 436.37 \pm 59.64 |
| | | 治疗后 | 78.94 \pm 20.51 ^{1,2)} | 17.85 \pm 2.51 ^{1,2)} | 98.69 \pm 23.72 ^{1,2)} | 274.26 \pm 43.92 ^{1,2)} |

变(DR),其发病率随年龄而增长,调查显示而脂蛋白、总胆固醇升高、高同型半胱氨酸、凝血功能异常、血浆黏度高、动脉硬化、高血压、高血糖、眼轴缩短等均是 RVO 的重要危险因素,是多因素共同作用的结果^[8-9]。黄斑水肿(ME)是 RVO 的常见并发症,其发生与视网膜静脉血管内血液回流受阻,静脉迂曲扩张,导致血管内压力升高,眼底微血管病变导致渗漏,即血-视网膜屏障(BRB)完整性破坏,引起视网膜组织水肿,累及黄斑时,即引起黄斑水肿,后者是引起视力减退的重要原因^[9]。静脉受阻可导致局部微循环障碍而产生视网膜毛细血管无灌注和受累区域缺血,缺血、缺氧导致视网膜血管屏障破坏及视网膜色素上皮细胞功能损害也是导致视力下降的原因之一^[9-10]。

VEGF 等生长因子在缺血、缺氧状态呈高表达,具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用^[2],抗 VEGF 药物治疗能抑制内皮细胞及视网膜色素上皮血管 VEGF 的表达,抑制新生血管的形成,从而降低视网膜血管通透性,保护 BRB,是治疗 ME 的重要靶点,是目前临床治疗 RVO 的最流行措施^[11]。但 RVO 的发病机制非常复杂,但单一靶点的措施难以收到非常好疗效,现代医学也主张以提高疗效为目的的多种疗法联合的探索^[3]。

中医认为本病或因年老体衰,肝肾亏虚,肝阳上亢,血脉不畅,不循常道而溢于目内;或因情志内伤,

2.6 两组患者治疗前后血清 VEGF, TNF- α , MCP-1 和 ICAM-1 水平比较 治疗前两组患者血清 VEGF, TNF- α , MCP-1 和 ICAM-1 水平比较,差异均无统计学意义;治疗后两组患者血清 VEGF, TNF- α , MCP-1 和 ICAM-1 水平均明显下降($P < 0.01$),治疗后观察组血清 VEGF, TNF- α , MCP-1 和 ICAM-1 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 6。

3 讨论

RVO 的发病率仅次于糖尿病性视网膜病

肝郁气机失调,气滞血瘀络阻;或脾虚气弱,气滞血瘀,致目中脉络阻塞;或暴怒伤肝,气火上逆,血随气逆,壅遏于上致目络瘀滞;或肝郁血热,热入于营血,血瘀脉阻而溢于目。其病机核心在于脉道瘀阻而致血溢脉外^[12]。血不利则为水,脉络瘀阻,血溢脉外,则致黄斑水肿。丹红化瘀口服液是陈达夫教授根据王清任的“血府逐瘀汤”加减化裁研制而成,方中丹参、当归活血化瘀、养血润燥,川芎、桃仁、红花化瘀行气通络,柴胡、枳壳疏肝解郁,行气通络,全方共奏活血化瘀,行气通络之功。

本研究显示治疗后观察组 BCVA 显著升高,BCVA 疗效总有效率为 97.06%,高于对照组的 85.07%;黄斑水肿疗效总有效率为 94.12%,高于对照组的 80.6%;血管渗漏面积和毛细血管无灌注区面积小于对照组,RCT 时间缩短于对照组,CMT 小于对照组,气滞血瘀证评分低于对照组。

如前所述除 VEGF 与 RVO 的发生、发展关系密切外,还有多种细胞因子与 RVO 密切相关。TNF- α 是重要促炎因子,其在 RVO 房水中呈高表达,与 BRB 的关系密切。TNF- α 能刺激视网膜血管外基质过量生成和血管壁细胞的增生,促进眼内新生血管的形成;能刺激巨噬细胞及其他细胞产生炎症细胞因子,增强视网膜局部炎症反应;能促进 VEGF,血小板源性生长因子,从而促进眼内新生血管形成;TNF- α 还可引起视网膜神经节细胞的凋亡^[12-13]。MCP-1 在缺血性视网膜病变的炎症过程中起着重要

作用,在RVO患者显著升高,并与网膜血管的通透性及黄斑水肿的程度明显相关。MCP-1能诱导血管内皮细胞表达黏附因子,增加对粒细胞的黏附,导致血管闭塞、微血栓形成及血管损伤;并能激活单核巨噬细胞产生如TNF- α 因子;也能促使血管外基质过量产生和血管内皮细胞表达增加,导致新生血管形成^[14-15]。ICAM-1在RVO患者玻璃体液中显著升高,并与黄斑水肿程度相关^[16]。ICAM-1能介导炎症因子黏附于血管内皮细胞,导致氧自由基和炎症损害,损害血管,导致血管通透性增加,加重视网膜的损伤^[17]。检测房水中的细胞因子能直接反映视网膜静脉周围情况,但采集房水量有限,且为有创操作,故本研究只选择检测房水VEGF和TNF- α 二个指标,且是第1和第3次手术操作采集,以保证临床的可操作性和患者的依从性。

本研究显示第3次手术前观察组房水VEGF和TNF- α 水平均低于对照组;治疗后观察组血清VEGF, TNF- α , MCP-1和ICAM-1水平均低于对照组,均提示了丹红化瘀口服液可下调房水中VEGF和TNF- α 水平,下调血清VEGF, TNF- α , MCP-1和ICAM-1水平,从而起到对抑制新生血管形成,减轻炎症损伤,减轻黄斑水肿,从而起到改善视力的作用。

[参考文献]

[1] 王彬,贾淑琴,霍建新. 视网膜静脉阻塞的诊断与治疗研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(7): 1227-1230.
[2] 杨瑞芳,杜红艳. 细胞因子与视网膜静脉阻塞的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(1): 72-75.
[3] 杨瑞芳,杜红艳. 视网膜静脉阻塞治疗新进展[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(9): 1655-1660.
[4] 李学晶,张守康,张丽霞,等. 活血法和止血法对早期非缺血型视网膜中央静脉阻塞的影响[J]. 中国中医眼科杂志, 2014, 24(1): 25-29.
[5] 贾洪亮,万琦. 丹红化瘀口服液联合激光治疗视网膜中央静脉阻塞临床研究[J]. 河南中医, 2015, 35(8):

1897-1899.
[6] 葛坚,王宁丽. 眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社. 2015:328-331.
[7] 曾庆华. 中医眼科学[M]. 北京:中国中医药出版社 2003:196-198.
[8] 陈奕芝,方若鸣,魏刚. 石菖蒲挥发油、 β -细辛醚对高脂血症大鼠血管舒缩与抗血小板聚集的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(6): 16-18.
[9] 韩克阳,王淑雅,焦芮,等. 视网膜静脉阻塞的发病机制及黄斑水肿的抗-VEGF治疗[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(1): 123-126.
[10] 张思远,吕红彬. 黄斑水肿治疗进展[J]. 泸州医学院学报, 2016, 39(3): 218-222.
[11] 刘嘉立. 中医治疗视网膜静脉阻塞研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(1): 93-95.
[12] Jung S H, Kim K A, Sohn S W, et al. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(4): 2290-2296.
[13] 耿晓仲. 糖尿病肾病患者血清VEGF和TNF- α 水平表达的临床意义[J]. 重庆医学, 2010, 39(21): 2942-2943.
[14] Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion[J]. J Ophthalmol, 2013, 131(2): 160-165.
[15] Noma H, Mimura T, Shimada K. Role of inflammation in previously untreated macular edema with branch retinal vein occlusion[J]. BMC Ophthalmol, 2014, 14(1): 1-9.
[16] Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion. [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 152(4): 669-677.
[17] Szigeti A, Ecsedy M, Schneider M, et al. Stromal Cell-Derived factor 1 polymorphism in retinal vein occlusion [J]. PLoS One, 2016, 11(11): 166-174.

[责任编辑 何希荣]