

引文格式:苏雯琪,胡立影,李筱荣,李志清.复方樟柳碱注射液治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变的临床研究[J].眼科新进展,2018,38(12):1137-1140. doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0268

【应用研究】

复方樟柳碱注射液治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变的临床研究[△]

苏雯琪 胡立影 李筱荣 李志清

作者简介:苏雯琪,女,1992年4月出生,山西人,在读硕士研究生。Tel:13652075191;E-mail:532693677@qq.com;ORCID:0000-0001-5453-2078

About SU Wen-Qi: Female, born in April, 1992. Postgraduate student. Tel:13652075191;E-mail:532693677@qq.com;ORCID:0000-0001-5453-2078

收稿日期:2018-05-23

修回日期:2018-09-06

本文编辑:方红玲

△基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81670875);天津市自然科学基金项目(编号:17JCYBJC27200、18JCQNJC10700)

作者单位:300110 天津市,天津医科大学眼科医院

通讯作者:李志清, E-mail: drzhiqing_li@163.com; ORCID: 0000-0003-1068-8569

Received date: May 23, 2018

Accepted date: Sep 6, 2018

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.: 81670875); Natural Science Foundation of Tianjin City (No.: 17JCYBJC27200, 18JCQNJC10700)

From the Eye Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300110, China

Responsible author: LI Zhi-Qing, E-mail: drzhiqing_li@163.com; ORCID: 0000-0003-1068-8569

Clinical study of compound anisodine injection in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy

SU Wen-Qi, HU Li-Ying, LI Xiao-Rong, LI Zhi-Qing

[Abstract] Objective To study the efficacy and safety of compound anisodine (CA) injection in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy (CSC).

Methods A non-randomized simultaneous controlled study. Patients with chronic serous chorioretinopathy were collected. According to the inclusion criteria and exclusion criteria, the subjects were divided into two groups: CA injection combined with conventional drug therapy group and simple conventional drug treatment group. The experimental group received at least two courses of injection, and the course of injection could be increased according to the need. By observing the OCT and OCTA images of the two groups after 3 and 6 months of treatment, the best corrected visual acuity (BCVA), the area of subretinal fluid (SRF), the vessel density of the choriocapillaries layer (CCL) in the macula were tested. **Results** Total 10 patients (11 eyes) were treated with conventional drugs, and 17 patients (18 eyes) were treated with CA injection combined with conventional drug therapy. There was no significant difference in baseline between the two groups. The improvement of BCVA in the treatment group was significantly higher than that in the control group in 3 months and 6 months compared with the baseline ($P < 0.01$). At 6 months, the area of SRF in treatment group and control group were both decreased comparing with baseline. However, the decreased area of SRF in the treatment group was sustaining during 6 months. The vessel density of CCL was significantly higher than that of the baseline at 3 and 6 months after treatment, and there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** CA injection can promote the absorption of SRF and increase CCL vessel density at 6 months. Thus, we consider that CA injection combined with conventional drug therapy can relieve the choroidal ischemic state of chronic CSC so that the BCVA of patients with chronic CSC can be improved effectively. The safety of CA injection was confirmed by no adverse events in treatment group.

[Key words] central serous chorioretinopathy; compound anisodine; OCT; OCTA; vessel density; retinal pigment epithelial

【摘要】目的 研究复方樟柳碱注射液治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)的有效性及安全性。**方法** 非随机同期对照研究。收集慢性 CSC 患者,根据入选标准和排除标准将研究对象分成复方樟柳碱注射液颞浅动脉旁注射联合常规药物治疗组(治疗组)及单纯常规药物治疗组(对照组)。通过观察治疗后3个月及6个月视力、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)图像及通过手动测量及 Image J 量化 OCTA 图像,比较两组最佳矫正视力、视网膜下液面积、黄斑区脉络膜毛细血管层血流密度较基线的改变均值。**结果** 对照组10例11眼,治疗组17例18眼。两组年龄、性别匹配。治疗后3个月、6个月治疗组最佳矫正视力较基线提升比对照组明显($P < 0.01$);治疗后3个月、6个月时治疗组与对照组黄斑区视网膜下液面积较基线均下降,但治疗组治疗后6个月内视网膜下液面积持续下降;治疗组在治疗后3个月、6个月时,脉络膜毛细血管层血流密度较基线明显增加,且与对照组有明显差异($P < 0.05$)。**结论** 复方樟柳碱注射液在治疗慢性 CSC 中可以促进视网膜下液吸收和脉络膜毛细血管血液循环,增加血流密度,改善视网膜深层及脉络膜缺血状态,有效提高慢性 CSC 患者的视力。

【关键词】 中心性浆液性脉络膜视网膜病变;复方樟柳碱注射液;光学相干断层扫描;光学相干断层扫描血管造影;血流密度;视网膜色素上皮

【中图分类号】 R774

中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)是一类主要发病于中青年男性、常以黄斑区浆液性视网膜脱离为特征,可伴有局部视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)层脱离的脉络膜视网膜病变,与脉络膜渗透性和厚度的增加有关。临床上 CSC 一般是急性发病,可引起视觉障碍,具有自限性。但是部分患者可迁延不愈转为慢性 CSC,持续的浆液性视网膜脱离和之后的 RPE 功能障碍导致神经视网膜和 RPE 萎缩及退行性变,最终导致视力的严重丧失。多模式成像技术在 CSC 患者中的应用表明,原发性致病机制与脉络膜静脉及毛细血管的淤血扩张有关,从而使异常脉络膜血管的渗透性增高^[1-2]。近年来,光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)技术的出现,提供一个详细的视网膜脉络膜血管视图,并且可以准确地描述视网膜脉络膜微血管异常和血管闭塞,还可以帮助量化血管损伤。有文献报道,复方樟柳碱注射液治疗 CSC 有一定的效果^[2-8]。因此,本研究借助 OCTA 结合 Image J 软件来量化脉络膜微血管密度,从而探讨复方樟柳碱注射液治疗慢性 CSC 患者脉络膜微血管的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 9 月至 2017 年 9 月在天津医科大学眼科医院诊断为慢性 CSC 患者纳入研究,共 27 例(29 眼)患者,其中男 21 例(23 眼),女 6 例(6 眼);年龄 31 ~ 64 (48.7 ± 8.9) 岁;病程 5 ~ 48 (13.2 ± 11.3) 个月。根据入选标准和排除标准将研究对象分为 2 组:对照组 10 例(11 眼),单纯口服常规药物治疗,如口服甲钴胺、迈之灵;治疗组 17 例(18 眼),口服药物(甲钴胺、迈之灵) + 复方樟柳碱注射液(北京紫竹药业有限公司,2 mL)2 mL 患侧颞浅动脉旁注射,每天 1 次,连续注射 14 d 为 1 个疗程,每例患者每 3 个月内至少接受 2 个疗程的注射治疗,可根据需要增加注射疗程。两组患者性别、年龄、视力比较差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。

1.2 纳入和排除标准 入选标准:(1)确诊为慢性 CSC 的患者,包括:①引发视力障碍(视物模糊、视物变形、视物变色等);②眼底荧光血管造影(FFA)显示黄斑区高荧光灶及荧光渗漏,吲哚青绿血管造影(ICGA)显示有脉络膜高灌注并除外息肉样脉络膜血管病变的存在;③OCT 检查示黄斑区神经上皮层脱离或不伴色素上皮脱离;④病程超过 6 个月或出现 RPE 改变^[9];(2)性别不限,年龄 18 ~ 70 岁;(3)患者可以接受至少 2 个疗程的复方樟柳碱注射液治疗;(4)理解并愿意参加本项临床研究并在入组前签署知情同意书。

排除标准:符合下列任何一条标准,则不能纳入

本研究:(1)独眼患者;(2)患有任何影响临床试验可靠性的其他严重眼病(如严重睑缘炎、结膜炎、角膜炎、葡萄膜炎、青光眼、晶状体明显混浊者、增生型糖尿病视网膜病变者、颞动脉炎性前部缺血性视神经病变、黄斑裂孔、视网膜脱离、视网膜色素变性等);(3)1 a 内接受过眼底激光光凝治疗的患者;(4)目标眼入选前 3 个月内接受过内眼手术史、抗 VEGF 用药史、眼内或眼周使用糖皮质激素类药物者;(5)严重心、脑血管疾病,呼吸功能、肝及肾功能障碍,恶性肿瘤,或因全身状况不允许完成各种检查者;(6)对研究药物中任何成分过敏、普鲁卡因过敏史、荧光血管造影剂过敏史者;(7)不能控制的高血压患者(入组筛查;基线血压:收缩压 > 160 mmHg,或舒张压 > 100 mmHg;1 kPa = 7.5 mmHg);(8)无光感超过 1 周者;(9)妊娠或哺乳期女性;(10)入组前 3 个月内参与其他临床试验者;(11)有其他不宜进行药物临床试验者^[10]。

1.3 方法

1.3.1 视力检查 采用国际标准视力表,在正常日光照明条件下检测裸眼视力,经过验光、试镜检测最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)。在治疗前及治疗后 3 个月、6 个月分别进行检测。

1.3.2 视网膜下液面积测量方法 采用美国 OPTOVUE 光学相干断层扫描设备(RTVue XR100-2, Optovue, Fremont, CA),嘱患者注视中央固视点,对其黄斑中心凹进行放射状扫描。视网膜下液(subretinal fluid, SRF)面积的测量应用 OCT 仪器自带的测量工具,选中各个扫描方向的 OCT 图像中浆液性视网膜脱离的区域,即可得到不同扫描方向的 SRF 面积,最后选择 SRF 面积最大者为最终测量结果(图 1)。所有测量数据均由同一人测量,每幅图像测量的数据均测量 3 次,最终取平均值得出。

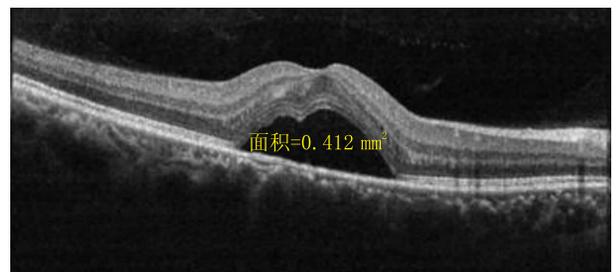


图 1 SRF 面积测量方法示意图

1.3.3 黄斑区脉络膜毛细血管层血流密度测量方法 采用美国 OPTOVUE 公司光学相干断层扫描设备 OCTA 系统采集,每眼均接受视网膜及脉络膜血流成像扫描,扫描区域为黄斑周围 3.0 mm × 3.0 mm 或 6.0 mm × 6.0 mm 范围。每幅 OCTA 图像均通过 1 次水平扫描叠加 1 次垂直扫描,以除去眼球运动伪影,图像信号均保证在 60 以上。OCTA 设备软件能自动将视网膜和脉络膜图像分层,其中脉络膜毛

细血管层(choriocapillary layer, CCL) 界限为 RPE 层下 31 μm 到 RPE 层下 60 μm 。该研究中使用了 Image J 软件对获得的 CCL 图像进行处理及计算,均由同一人进行分析及测量血流密度。在进行血流密度测量时,首先将获得的 OCTA 图像(图 2A)转换为二值化图像(图 2B),根据软件自动设定的灰度阈值分析每幅图像 CCL 黄斑区 3.0 mm \times 3.0 mm 或 6.0 mm \times 6.0 mm 区域内的血流密度。血流密度定义为:所选范围内阈值以上像素面积/所选范围的总面积,比较两组治疗前及治疗后 3 个月、6 个月各层血流密度的变化。

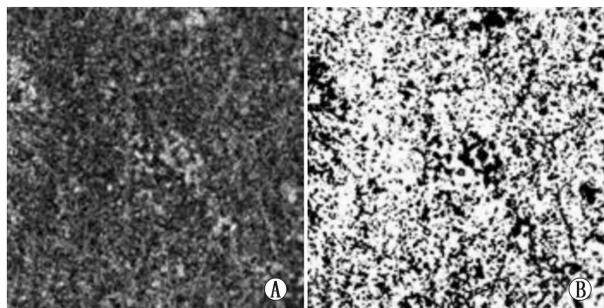


图 2 黄斑区脉络膜血流密度测量示意图。A: OCTA 图像; B: 二值化图像

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

组别	n	男/女	年龄/岁	BCVA/LogMAR	SRF 面积/mm ²	CCL 血流密度/%
对照组	10 例 11 眼	8/2	47.7 \pm 11.7	0.24 \pm 0.29	0.179 \pm 0.217	38.613 \pm 3.421
治疗组	17 例 18 眼	13/4	49.3 \pm 6.9	0.31 \pm 0.17	0.478 \pm 0.349	35.783 \pm 3.994
t 值			0.413	-1.458	2.544	-1.950
P 值			0.686	0.166	0.017	0.062

表 2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗后 3 个月 BCVA 较基线改变值/LogMAR	治疗后 6 个月 BCVA 较基线改变值/LogMAR	治疗后 6 个月 BCVA 较治疗后 3 个月改变值/LogMAR
对照组	0.06 \pm 0.16	0.02 \pm 0.15	-0.04 \pm 0.12
治疗组	-0.11 \pm 0.13	-0.17 \pm 0.10	-0.06 \pm 0.07
t 值	-3.210	-3.956	-0.387
P 值	0.003	0.000	0.702

表 3 两组患者治疗前后 SRF 面积改变 ($\bar{x} \pm s$)

组别	基线 SRF 面积/mm ²	治疗后 3 个月 SRF 面积/mm ²	治疗后 6 个月 SRF 面积/mm ²
对照组	0.179 \pm 0.217	0.107 \pm 0.185	0.136 \pm 0.274
治疗组	0.478 \pm 0.349	0.216 \pm 0.184	0.119 \pm 0.191
t 值	2.544	1.536	-0.200
P 值	0.017	0.136	0.843

2.4 治疗前后 CCL 血流密度变化 治疗组在治疗后 3 个月、6 个月 CCL 血流密度比治疗前有明显的增加,而对照组在治疗后 3 个月、6 个月的 CCL 血流密度并没有增加,反而有所降低,两组间差异明显 ($P < 0.05$),但方差分析发现,治疗组治疗后 3 个月

1.4 统计学分析 本研究所得数据均应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,描述正态分布变量并进行正态分布检验。两组间资料比较采用独立样本 *t* 检验,治疗组组内两两资料比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者入组时的基本情况 对照组患者 10 例(11 眼),治疗组患者 17 例(18 眼),基本情况见表 1。

2.2 治疗前后视力改变 对照组和治疗组治疗后 3 个月、6 个月患者 BCVA 结果见表 2,从表 2 可以看出:治疗组在治疗后 BCVA 有明显提升,而对照组在治疗后 3 个月、6 个月时 BCVA 较基线提升不明显,两组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。同时在治疗组内进行方差分析,发现治疗后 6 个月较治疗后 3 个月时的 BCVA 提升不明显,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 治疗前后 SRF 面积的变化 对照组及治疗组治疗后 3 个月 SRF 面积都有减少,治疗后 6 个月治疗组的 SRF 面积持续减少,但对照组的 SRF 面积比治疗后 3 个月有所增加。见表 3。

与治疗后 6 个月的 CCL 血流密度分别较基线的改变差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 CCL 血流密度改变 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗后 3 个月 CCL 血流密度较基线改变值/%	治疗后 6 个月 CCL 血流密度较基线改变值/%	治疗后 6 个月 CCL 血流密度较治疗后 3 个月改变值/%
对照组	-0.444 \pm 3.884	-0.321 \pm 3.052	0.124 \pm 3.098
治疗组	3.388 \pm 5.360	3.917 \pm 5.283	0.530 \pm 3.596
t 值	2.058	2.737	0.310
P 值	0.049	0.011	0.759

3 讨论

慢性 CSC 患者由于持续的浆液性视网膜脱离和随后的 RPE 功能障碍导致神经视网膜和 RPE 的萎缩及退化性变,最终导致视力的严重下降。过去基于激光多普勒血流测量、激光干涉术和激光散斑血流成像等技术,已经报道了关于 CSC 患者脉络膜血流的变化。此外,ICGA 中也有显示脉络膜毛细血管非灌注区域^[11-13]。以往对 CSC 患者 ICGA 的研究结果显示,在眼底血管造影中期内层脉络膜的着染提示脉络膜血管高渗透性可能由于静脉阻塞和缺血的原因造成的^[14-19]。由于目前对于慢性 CSC 最佳的治

疗时机和治疗方式尚没有达成共识,而这类患者对于视力恢复的需求较高。在临床工作中,一部分慢性 CSC 患者在接受了复方樟柳碱注射液颞浅动脉皮下注射治疗后自觉视力有所改善,对比敏感度有所提升,所以我们考虑复方樟柳碱注射液治疗慢性 CSC 患者是否可以通过改善患者眼底的血流灌注,从而使患者 SRF 吸收,视力得到改善。

从本研究结果中我们可以看出,在进行单纯常规药物治疗时患者的视力提升不明显,SRF 面积在治疗后 6 个月较治疗后 3 个月时有增加,相反,在常规药物联合复方樟柳碱注射液治疗后,患者的视力明显提升,SRF 在治疗后 6 个月内持续吸收。我们应用 OCTA 技术收集到 CSC 患者治疗前后的脉络膜 CCL 的血管图像,经过 Image J 软件处理图像并获得相对应血管层的血流密度量化数值,结果提示,治疗组在治疗后 3 个月及 6 个月时 CCL 血流密度都比基线有明显的提升,说明复方樟柳碱注射液确实在改善脉络膜血流灌注方面有很大的作用,这也印证了复方樟柳碱注射液的作用机制,所以我们猜测,CCL 血流密度的增加和脉络膜血液灌注的改善可能促进了 SRF 的吸收,进而使患者的视力得到提高。但本研究结果发现,治疗组治疗后 3 个月及 6 个月的 CCL 血流密度分别较基线的改变没有差异,说明复方樟柳碱注射液在短期内可以改善脉络膜血流供应,之后使其血流维持在一定水平,延缓病情的进展。

本研究存在样本量较少的缺陷,虽然我们应用重复性良好的 OCT 检测技术,但是由于缺少自动软件测量 SRF 面积,而采取操作者手动进行测量,在测量边界问题上存在着主观偏差;但在运用 OCTA 技术结合 Image J 软件测量视网膜 CCL 血流密度上重复性良好。综上所述,复方樟柳碱注射液治疗慢性 CSC 疗效明显,无明显的毒副作用,能有效改善视功能,促进 SRF 持续吸收,改善脉络膜血液循环,缩短病程,为患者提供有效的治疗方法。同时 OCTA 结合 Image J 检测技术在评估和量化慢性 CSC 患者脉络膜毛细血管改变方面具有一定的临床价值。

参考文献

[1] PRUNTE C, FLAMMER J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1996, 121 (1): 26-34.

[2] SCHEIDER A, NASEMANN J E, LUND O E. Fluorescein and indocyanine green angiographies of central serous choroidopathy by scanning laser ophthalmoscopy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1993, 115 (1): 50-56.

[3] LUO T, CHEN L H. Compound anisodine in the treatment of central serous chorioretinopathy: clinical observation [J]. *Chin Pharma*, 2008, 19 (26): 2044-2046.
罗彤, 陈丽华. 复方樟柳碱治疗中心性浆液性脉络膜视网膜炎的疗效观察 [J]. *中国药房*, 2008, 19 (26): 2044-2046.

[4] GUAN Q X. Clinical observation of compound anisodine in the treatment of central serous chorioretinopathy [J]. *J Front*

Medic, 2014, 23 (32): 154-155.
管清霞. 复方樟柳碱注射液治疗中心性浆液性脉络膜视网膜炎疗效观察 [J]. *医药前沿*, 2014, 23 (32): 154-155.

[5] MA L L. Clinical observation of compound anisodine in the treatment of central serous chorioretinopathy [J]. *Chin Remed Clin*, 2012, 12 (3): 389-390.
马利利. 复方樟柳碱治疗中心性浆液性脉络膜视网膜炎的疗效观察 [J]. *中国药物与临床*, 2012, 12 (3): 389-390.

[6] LONG F, CAO S J, WANG L P. Study in krypton laser combined with compound anisodine for central serous chorioretinopathy [J]. *Int Eye Sci*, 2011, 11 (2): 330-331.
龙飞, 曹书杰, 王立平. 氩激光联合复方樟柳碱治疗中心性浆液性脉络膜视网膜炎 [J]. *国际眼科杂志*, 2011, 11 (2): 330-331.

[7] WANG T T, XU G X. Clinical observation of alliance application of compound anisodine and joletion in the treatment of central serous chorioretinopathy [J]. *Int Eye Sci*, 2009, 9 (6): 1169-1171.
王婷婷, 徐国兴. 复方樟柳碱联合沃丽汀治疗中心性浆液性脉络膜视网膜炎的疗效观察 [J]. *国际眼科杂志*, 2009, 9 (6): 1169-1171.

[8] LIU X, DU J, CHENG C, WANG N, ZHONG M R, WU J K, et al. Clinical analysis of compound anisodine injection combined with iodized Lecithin Tablets in treatment of central serous chorioretinopathy [J]. *Drug Evaluat Res*, 2017, 40 (2): 249-251.
刘萱, 杜鹃, 程橙, 王妮, 仲萌睿, 吴江坤, 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炎的临床观察 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40 (2): 249-251.

[9] MARUKO I, IIDA T, SUGANO Y, OJIMA A, SEKIRYU T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy [J]. *Retina*, 2011, 31 (8): 1603-1608.

[10] IMAMURA Y, FUJIWARA T, MARGOLIS R, SPAIDE R F. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy [J]. *Retina*, 2009, 29 (10): 1469-1473.

[11] TITTL M, POLSKA E, KIRCHER K, KRUGER A, MAAR N, STUR M, et al. Topical fundus pulsation measurement in patients with active central serous chorioretinopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121 (7): 975-978.

[12] TITTL M, MAAR N, POLSKA E, WEIGERT G, STUR M, SCHMETTERER L. Choroidal hemodynamic changes during isometric exercise in patients with inactive central serous chorioretinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (12): 4717-4721.

[13] SAITO M, NODA K, SAITO W, ISHIDA S. Relationship between choroidal blood flow velocity and choroidal thickness in patients with regression of acute central serous chorioretinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256 (1): 227-229.

[14] OKUSHIBA U, TAKEDA M. Study of choroidal vascular lesions in central serous chorioretinopathy using indocyanine green angiography (in Japanese) [J]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 1997, 101 (1): 74-82.

[15] PRUNTE C, FLAMMER J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1996, 121 (1): 26-34.

[16] SPAIDE R F, HALL L, HAAS A, CAMPEAS L, YANNUZZI L A, FISHER Y L, et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy [J]. *Retina*, 1996, 16 (3): 203-213.

[17] GUYER D R, YANNUZZI L A, SLAKTER J S, SORENSON J A, HO A, ORLOCK D. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 1994, 112 (8): 1057-1062.

[18] HAYASHI K, HASEGAWA Y, TOKORO T. Indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy [J]. *Int Ophthalmol*, 1986, 9 (1): 37-41.

[19] SCHEIDER A, NASEMANN J E, LUND O E. Fluorescein and indocyanine green angiographies of central serous choroidopathy by scanning laser ophthalmoscopy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1993, 115 (1): 50-56.