

· 标准与规范 ·

复方樟柳碱注射液在常见缺血性眼病中应用专家共识(2020 版)

中华医学会眼科学分会神经眼科学组 中国医药教育协会眼科专业委员会

复方樟柳碱临床应用专家共识专家组

通信作者:魏世辉,Email:weishihui706@hotmail.com;魏文斌,Email:tr_weiwenbin@163.com

【摘要】 缺血性眼病是由局部和全身不同因素导致眼部血液循环障碍引起的一类眼病,病因复杂,许多疾病尚无特异性治疗方法,治疗不及时可导致视功能的不可逆损害。复方樟柳碱注射液是我国自主研发的治疗缺血性眼病的专利化学药,已广泛用于临床,取得了较好疗效,并积累了大量的临床证据。然而,由于 20 世纪 80 年代药物实验研究技术和临床检查设备条件的限制,复方樟柳碱注射液的药物作用机制研究不够深入。近年来随着科学研究的快速发展,目前通过对该药的药代动力学和药效学研究获得了其在眼周注射后的药物分布和药物代谢数据,同时对其改善微循环的药理学研究也取得了新的进展。虽然复方樟柳碱注射液已用于眼科临床,但鉴于目前该药在临床应用中还存在不够规范和适应证掌握不准确等情况,一定程度上影响了该药临床疗效和应用价值的发挥。中华医学会眼科学分会神经眼科学组和中国医药教育协会眼科专业委员会组织相关眼科专家和药学专家在该药最新药理学研究和临床应用循证评价的基础上,共同制定复方樟柳碱注射液治疗常见缺血性眼病的用药共识,以对该药的临床规范应用提供参考。

【关键词】 缺血性眼病/治疗; 复方樟柳碱注射液; 专家共识

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200416-00266

Chinese experts consensus on compound anisodine injection in the ischemic ophthalmopathy clinical practice (2020)

Experts Consensus Group of Compound Anisodine Injection Application Neuroophthalmology Group, Society of Ophthalmology of Chinese Medical Association Ophthalmology Committee of China Medical Education Association

Corresponding authors: Wei Shihui, Email: weishihui706@hotmail.com; Wei Wenbin, Email: tr_weiwenbin@163.com

【Abstract】 Ischemic ophthalmopathy is a group of eye disease induced by local and systemic disturbance of blood circulation. The management of ischemic ophthalmopathy is very difficult because of complex etiological factors, multiple target tissue involvement and lack of specific treatment. Compound anisodine injection is domestically developed patented chemicals and has been widely used in the treatment of ischemic ophthalmopathy in past years. However, there are still some limitations in pharmacology study of compound anisodine injection due to the limited conditions of laboratory research techniques and clinical examination equipments in 1980s. With the rapid development of techniques and equipments in laboratory research and clinical examination during the last decade, some updated concepts and understandings of ischemic ophthalmopathy is constantly being expanded. In recent years, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of compound anisodine injection have been further studied and have provided new evidences of tissue distribution following local injection around the eyes. In addition, we have also realized that there are still some insufficiencies existing in clinical practice of compound anisodine injection, including nonstandard use of the drug, and indication lagging behind the clinical research progress, which to some extent affect the evaluation of therapeutic effects of compound anisodine injection. For these reasons, there is a clear necessity for the agreement and guidance on the well-conducted clinical application of compound anisodine injection in ischemic ophthalmopathy based on the Latest development of pharmaceutical research and evidence-based clinical evaluation.

【Key words】 Ischemic ophthalmopathy/therapy; Compound anisodine injection; Experts consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200416-00266

缺血性眼病是临床上常见的由局部或全身因素导致眼组织缺血缺氧所引发的一类眼病,发病率高,病因复杂,眼部缺血缺氧导致靶组织细胞损伤,进而引起视功能障碍是其共同的病理机制。临床上对缺血性眼病缺少特别有效的治疗方法,往往预后不佳,而早期改善眼部缺血状态对于挽救和改善患者的视功能具有重要的临床意义。

复方樟柳碱注射液为氢溴酸樟柳碱与盐酸普鲁卡因的复方制剂,是 20 世纪 80 年代由我国眼科专家研发的治疗缺血性眼病的专利化学药物,该药在上市前进行了系统的毒理学、组织细胞病理学、药理学、药理学和临床循证医学研究,验证了其在眼周局部应用的药理作用、临床疗效及安全性,因此广泛用于各类眼缺血病变和视神经病变的治疗。然而,受 20 多年前药物实验技术及临床检查设备条件所限,复方樟柳碱注射液在眼科应用的药代动力学和药效学机制并未得到完全解释,既往的相关研究结果仍有不足之处。随着近十多年来医学研究设备和临床诊疗技术的快速发展,眼缺血性病变治疗的新概念不断拓展,临床上对多种眼病的发病机制有了新的认识和更新,也促使眼科和基础研究工作者利用最新实验室设备和方法对复方樟柳碱注射液眼周围组织局部应用后的药代动力学、组织分布、药理作用及其对细胞生物学的影响等重新进行研究,同时对近年来的相关循证临床研究证据进行评价,进一步验证了复方樟柳碱注射液在缺血性眼病治疗中的安全性和有效性。

虽然复方樟柳碱注射液在临床应用已达 20 余年,但是我们发现部分眼科医生在临床应用中忽视了药物的主要作用机制或对该药的药理学认识不够全面,部分医生在用药途径、用药剂量、适用范围、药物联合应用、不良反应的处理等方面仍有偏差,或用药过程中忽视细节问题,影响了药物最佳疗效的发挥,尤其是近年来眼科临床上在治疗与缺血相关的多种眼病中对视功能的保护日益重视,因此提供复方樟柳碱注射液临床应用的规范化建议势在必行。此外,近年来眼科诊疗技术的进步及对相关疾病的知识更新使得原药物说明书已滞后于最新的临床实践。鉴于上述原因,部分药理学和眼科专家在广泛参考国内外相关研究文献和评价循证医学证据的基础上,讨论形成复方樟柳碱注射液临床应用专家共识,为复方樟柳碱注射液在缺血性眼部病变治疗过程中的应用规范提供指导。

1 复方樟柳碱注射液的药物作用研究进展

1.1 复方樟柳碱注射液眼周局部应用的药代动力学

特点

采用液相色谱-质谱联用方法对复方樟柳碱颞部皮下注射后的组织分布和药代动力学特点进行研究,发现注射后氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因广泛分布于眼部组织中,其中视网膜、脉络膜中药物浓度较高且维持时间较长,两种药物成分的血药浓度达峰时间分别为 0.35 h 和 0.24 h,血浆清除半衰期分别为 0.82 h 和 0.49 h,提示缺血性眼病治疗时选择复方樟柳碱颞部皮下注射,注射部位选择较为合理,局部注射后可迅速发挥药效,药物在体内无蓄积,长期使用安全性好^[1]。

1.2 复方樟柳碱注射液的药理学作用

复方樟柳碱注射液可以调节血栓素 B_2 和 6-酮前列素 $F_{1\alpha}$ 比值,降低环磷酸腺苷水平,清除氧自由基等炎性、活性氧细胞因子,对组织缺血缺氧起到很好的保护作用^[2-3]。研究还证实,复方樟柳碱注射液对大鼠肠系膜微血管管径没有明显影响,但是可以降低血液黏度^[4]。近几年的研究证实,复方樟柳碱注射液可以抑制内皮素-1(endothelin-1,ET-1)的过度释放^[5],同时可通过激活缺血区域微血管自律运动,迅速增加微循环的血液供应,效率明显高于单独使用氢溴酸樟柳碱或盐酸普鲁卡因^[6]。高眼压动物模型研究证实,口服复方樟柳碱注射液可以减轻高眼压模型小鼠的视神经损害,提高视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的存活率^[7]。临床研究也证实,复方樟柳碱注射液注射后 30 min 内即可增加眼缺血患者视盘及视网膜血供^[8],对眼压已经控制的原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma)和慢性原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)患者可明显增加睫状后短动脉的血流速度^[9]。

1.3 复方樟柳碱注射液对离体细胞生物学行为的影响

对缺氧环境下大鼠视网膜祖细胞和脑神经干细胞的离体细胞实验证实,在缺氧之前或在缺氧之后及时应用复方樟柳碱均可抑制钙离子向细胞内转移,抑制细胞内钙离子超载,并抑制细胞外调节蛋白激酶、缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的过表达,且缺氧前处理较缺氧后再处理效果更好,其作用呈剂量依赖性^[10]。

2 缺血性眼病分类

缺血性眼病尚无系统的分类方法,曾有研究将缺血性眼病分为原发性、继发性和全身血管病变导致的缺血性眼病,但临床上往往多种因素同时存在,或难以

确定明确病因,故本共识对疾病的分类按照目前临床医生更容易接受的解剖部位进行分类,将常见的缺血性眼病分为缺血性视神经病变、缺血性视网膜病变和缺血性脉络膜病变。

3 复方樟柳碱注射液在缺血性眼病中的应用

3.1 复方樟柳碱注射液在缺血相关视神经病变中的应用

3.1.1 非动脉炎性前部缺血性视神经病变 缺血性视神经病变(ischemic optic neuropathy, ION)是一组严重危害视功能的常见视神经疾病,按病变部位分为前部缺血性视神经病变(anterior ION, AION)和后部缺血性视神经病变(posterior ION, PION),其中以 AION 常见;按照发病原因分为动脉炎性和非动脉炎性缺血性视神经病变,我国临床上常见的是非动脉炎性前部缺血性视神经病变(nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NA-AION)。NA-AION 多由供应视盘的睫状后短动脉短暂的无灌注或低灌注所致^[11],治疗时应避免使用作用强的全身扩张血管药物,以免进一步降低睫状后短动脉的灌注压。复方樟柳碱注射液不扩张血管,通过激活微血管自律运动起到增加局部供血供氧的作用,正常剂量使用不会引起全身血压下降^[12]。一项 Meta 分析显示,复方樟柳碱注射液治疗 NA-AION 疗效优于扩张血管药妥拉苏林,优于能量合剂,且安全性更好^[13]。

证据级别: I 级

用药时间: 尽早使用,发病后越早用药疗效越好。

用药疗程: 用药 2 周为 1 个疗程,一般治疗 2~4 个疗程,每个疗程之间可间隔 2~3 d。

停药时机: 患者连续用药 14 d 视力无变化或仍继续下降,患者主动要求停药。

联合用药: 避免联合应用作用强的扩张血管药物,可与糖皮质激素和视神经保护药物联合应用。

3.1.2 外伤性视神经病变 外伤性视神经病变(tramatic optic neuropathy, TON)主要指眼眶外上方额、颞部突然遭受钝性外力作用而导致的视神经病变,外力对视神经造成急性挤压或牵拉损伤导致视神经水肿,同时引起血管痉挛,局部缺血缺氧。视神经鞘膜持续血肿可压迫供应视神经的血管,引起缺血^[14]。一项 Meta 分析结果显示,TON 治疗过程中联合使用复方樟柳碱注射液能提高疗效,糖皮质激素与复方樟柳碱注射液联合应用疗效更好^[15]。

证据级别: I 级

用药时间: 患者眼部没有明显的新鲜出血的情况

下,尽早使用。

用药疗程: 用药 2 周为 1 个疗程,一般治疗 2~4 个疗程,每个疗程可间隔 2~3 d。

停药时机: 连续治疗 14 d 视力不再提高,或视诱发电位检查波形记录不到时,或患者主动要求停药。

联合用药: 疾病早期可与糖皮质激素和视神经保护药物联合应用。

3.1.3 青光眼性视神经病变 青光眼是一组进行性视神经损害伴视野缺损的眼病。青光眼的发病机制除了机械压力学说外,还有缺血缺氧、自由基、免疫失衡、兴奋性毒性反应、神经营养因子缺乏、轴浆流阻断等非压力依赖因素^[16]。目前认为视网膜、视神经微循环障碍是青光眼视神经损害的主要危险因素之一^[16]。研究表明,球后及视网膜血流减少与青光眼的结构损害进展程度呈正相关^[17]。复方樟柳碱注射液可以减轻高血压模型小鼠的视神经损害,减少 RGCs 的凋亡^[7]。临床研究证实,眼压已控制的 POAG 和慢性 PACG 患者应用复方樟柳碱注射液可增加睫状后短动脉血流,延缓患者视网膜神经纤维层变薄^[9]。一项眼压已经控制的青光眼患者用药前后自身对照研究也显示,复方樟柳碱注射液注射后视野平均敏感度提高,视野平均缺损减少^[18]。

证据级别: II 级

用药时间: 已有青光眼性视神经病变,眼压控制好(即在目标眼压水平),且有残存视力的患者应尽早开始用药。

用药禁忌: PACG 急性发作期禁用,其他青光眼及眼压控制不良者禁用。

用药疗程: 治疗 2 周为 1 个疗程,一般 2~4 个疗程,每个疗程可间隔 2~3 d。可根据患者视功能周期性用药。

停药时机: 连续治疗 1~2 个疗程无效者,或患者主动要求停药。

联合用药: 可与降眼压药物和视神经保护药物联合应用。

3.1.4 视神经炎 视神经炎(optic neuritis, ON)泛指累及视神经的各种炎性病,按照病因将其分为特发性、感染性、感染相关性及自身免疫性^[19]。炎性细胞浸润、神经轴索肿胀和髓鞘脱失等导致视神经水肿而变粗、压迫血管及过度释放 ET-1 等,造成血管调节异常及血流异常^[20-21],是各种视神经炎的共同病理过程。研究发现,急性单侧 ON 患者的患侧眼动脉阻力指数明显高于健侧眼^[22],成人 ON 患者在糖皮质激素、甲钴胺和肌昔应用基础上联合应用复方樟柳碱注

射液进行治疗视力预后更好^[23]。儿童急性 ON 在糖皮质激素、神经营养药、血管扩张剂治疗基础上加用复方樟柳碱注射液治疗后,视诱发电位、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)等表现均明显改善,优于未采用复方樟柳碱注射液者^[24]。

证据级别:Ⅲ级

用药时间:确诊 ON 且无禁忌证,患者尚有一定的视功能的情况下选择使用。

用药疗程:连续治疗 2 周为 1 个疗程,一般治疗 2~4 个疗程,每个疗程可间隔 2~3 d。

停药时机:患者连续 14 d 视力无变化或仍继续下降,患者主动要求停药。

联合用药:可与糖皮质激素和视神经保护药物联合应用,非感染性 ON 应用激素的同时应联合复方樟柳碱注射液。

3.1.5 视神经萎缩 视神经萎缩是一些疾病所致的视神经损伤或坏死的一种临床表现,是否采用复方樟柳碱注射液治疗视原发疾病而定,原发疾病为缺血、外伤或脑瘤(已手术摘除根治脑瘤)及中毒、放射等因素所导致者,可用复方樟柳碱注射液进行治疗。连续治疗 2 周为 1 个疗程,一般治疗 2~4 个疗程,每个疗程可间隔 2~3 d。患者连续 14 d 视力无变化或仍继续下降,或患者主动要求停药时可以停药。但对于视神经完全萎缩且患眼无光感、视诱发电位显示波形记录不到者不推荐使用复方樟柳碱注射液治疗。

3.1.6 糖尿病性视神经病变 糖尿病性视神经病变(diabetic optic neuropathy, DON)与 DR 有着相似的发病机制,视神经血流灌注不足、缺血缺氧在 DON 的发病过程中起到重要作用, DON 治疗过程中可参照 DR 治疗方法应用复方樟柳碱注射液。

3.2 复方樟柳碱注射液在缺血性视网膜病变中的应用

3.2.1 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病导致的视网膜微血管损害性并发症,高血糖导致的视网膜缺血缺氧是 DR 发生和进展的重要因素。光相干断层扫描血流成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)检查证实,DR 严重程度与视网膜血管密度、血管长度以及无血管区面积大小有关。研究证实,DR 患者视网膜微血管自律运动受到抑制^[25]。复方樟柳碱注射液可以激活微血管自律运动,增加视网膜供血供氧。一项前瞻性对照研究证实,Ⅱ期 DR 患者采用复方樟柳碱注射液治疗 20 d 可提高患者视网膜电图振荡电位总振幅和对比敏感度^[26]。另一项前瞻性随机对照研

究证实,与全视网膜光凝疗法比较,复方樟柳碱联合全视网膜光凝治疗非增生性 DR 能够更好地改善视力,使闪光视网膜电图 a、b 波振幅升高,视野平均缺损值和黄斑中心凹视网膜厚度值均降低^[27-28]。

证据级别:Ⅱ级

用药时间:确诊为非增生性 DR 且有视功能损害者即可使用,视网膜光凝治疗的同时可以联合复方樟柳碱注射液治疗。

用药禁忌:增生性 DR 有明显的活动性出血时禁用。

用药疗程:治疗 2 周为 1 个疗程,一般治疗 2~4 个疗程,每个疗程可间隔 2~3 d。可根据患者视功能改善情况周期性用药。

联合用药:可与改善循环类药物、抗 VEGF 药物、糖皮质激素药物联合应用。

3.2.2 视网膜静脉阻塞 视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是常见的缺血性视网膜病变,一般分为视网膜中央静脉阻塞和分支静脉阻塞。视网膜静脉发生阻塞后导致视网膜出现不同程度的缺血缺氧,诱导 ET-1 等细胞因子的释放,进一步加重缺血^[29],形成恶性循环。RVO 的常见并发症是黄斑囊样水肿,是影响视力的主要因素,长期水肿导致的缺血缺氧状态可以引起视功能的不可逆性损害^[30]。复方樟柳碱通过恢复微血管自律运动增加眼部血供,并且通过改善缺血而间接减少 ET-1 和 VEGF 的释放,进而对 RVO 的治疗产生积极作用。研究发现,532 nm 激光光凝联合复方樟柳碱注射液干预后 RVO 患者黄斑中心凹厚度值明显下降,治疗总体有效率高于单纯视网膜光凝组^[31]。另有研究发现,抗 VEGF 药物联合复方樟柳碱注射液治疗 RVO 后视力及中央视网膜厚度的改善程度均优于单独使用抗 VEGF 药物治疗者^[32]。

证据级别:Ⅲ级

用药时间:确诊 RVO 即可使用,视网膜光凝的同时可以联合复方樟柳碱治疗。

用药禁忌:有明显的活动性出血时禁用,出血静止方可使用。

用药疗程:连续治疗 2 周为 1 个疗程,一般治疗 2~4 个疗程,每个疗程可间隔 2~3 d。

联合用药:可联合改善循环类药物、抗 VEGF 药物、糖皮质激素等。

3.2.3 视网膜动脉阻塞 视网膜动脉阻塞(retinal artery occlusion, RAO)是一组以单眼无痛性视力下降为常见表现的血管性眼病,由于视网膜动脉属于无吻合支的终末动脉,阻塞后可造成严重的视网膜缺血和

缺氧,而导致视细胞快速死亡,造成严重的视功能损伤,应尽早进行系统性综合治疗。一项小样本随机对照研究证实,复方樟柳碱注射液与常规扩张血管药物联合应用能进一步改善 RAO 患者的结局^[33],与单独颞浅动脉旁皮下注射比较,早期行复方樟柳碱注射液颞浅动脉旁皮下注射联合球旁注射疗效更优^[34]。

证据级别:Ⅲ级

用药时间:确诊 RAO 即可使用,初发患者可考虑颞浅动脉旁皮下注射联合球旁注射,每天 1 次,每次 1 支。

用药疗程:连续治疗 2 周为 1 个疗程,一般治疗 2~4 个疗程,每个疗程可间隔 2~3 d。

联合用药:可与扩张血管药、溶栓抗凝药等联合应用。

3.2.4 视网膜震荡与挫伤 视网膜震荡和挫伤通常是由钝器或冲击波引起的眼球后部损伤,常表现为闭合伤,也可与开放性眼球伤合并存在,称为混合性眼球伤。轻度者为视网膜震荡,重度者为视网膜挫伤。视网膜震荡伤的发病机制报道较少,目前认为眼球前部受到钝击后的压力由眼内容物传导至视网膜,刺激神经末梢,通过轴突反射使视网膜和脉络膜的毛细血管产生暂时性血管痉挛和舒缩功能障碍,引起局部缺血缺氧,血管内皮细胞损伤,释放或者激活组胺、激肽、前列腺素等血管活性物质,使血管扩张,通透性增加,引起视网膜水肿。兔眼钝挫伤实验模型证实,钝挫伤后脉络膜循环障碍,与血管扩张药物妥拉苏林比较,复方樟柳碱注射液能迅速恢复模型动物的脉络膜供血^[34]。一项研究通过眼血流图仪和超声多普勒联合测定正常人和眼外伤患者的双眼睫状动脉、双侧眼动脉、颈内动脉及颈总动脉的变化,发现与正常人比较,视网膜震荡和挫伤患者的伤眼和对侧健眼血流图波幅值均降低,复方樟柳碱治疗后异常的血流动力学指标均恢复正常,患者视功能也得到改善^[36]。另外两项随机对照研究发现,单用复方樟柳碱注射液治疗视网膜震荡的疗效优于扩血管药物、胞二磷胆碱、维生素、能量合剂等治疗者^[37-38]。

证据级别:Ⅱ级

用药时间:确诊为视网膜震荡或挫伤,无视网膜活动性出血时即可使用。

用药禁忌:有活动性出血时禁用,等出血静止方可使用。

用药疗程:连续治疗 2 周为 1 个疗程,一般资料 2~4 个疗程,每个疗程可间隔 2~3 d。

联合用药:可与改善循环类药物、糖皮质激素药物

联合应用。

3.3 复方樟柳碱注射液在缺血性脉络膜病变中的应用

中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)是导致视力下降的一种常见眼底病,通常认为 CSC 患者脉络膜血管扩张且出现渗漏,脉络膜呈高灌注状态。然而,吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)初期血管充盈延迟,提示 CSC 患者存在脉络膜灌注不良^[39];激光多普勒血流仪观测脉络膜毛细血管发现,急性 CSC 患者黄斑区脉络膜血流量较正常眼减少了 45%^[40],表明 CSC 与缺血存在一定的关联。刘都红等^[41]将 127 例渗漏点在黄斑中心凹 250 μm 以外的 CSC 患者随机分为复方樟柳碱治疗组、激光治疗组和多种维生素治疗组,发现复方樟柳碱注射液组与激光治疗组在缩短病程和 FFA 渗漏点消失时间方面疗效相当,且明显优于多种维生素组。另一项随机对照临床研究发现,复方樟柳碱组在注射后第 1、3 个月最佳矫正视力、视网膜下积液吸收和视网膜平均光敏感度改善方面均优于肌酐、ATP 和维生素口服组^[42],其他非随机对照临床研究表明,与口服甲钴胺和七叶皂苷素组比较,慢性 CSC 患者在口服甲钴胺和七叶皂苷素的基础上加用复方樟柳碱注射液后脉络膜毛细血管血流密度较治疗前和对照组明显改善,且最佳矫正视力提高,黄斑区视网膜下液面积缩小^[43]。

证据级别:Ⅱ级

用药时间:确诊为急性 CSC 对视功能快速恢复有需求者或者确诊为慢性 CSC 者均可及时使用。

用药疗程:连续治疗 2 周为 1 个疗程,一般治疗 2~4 个疗程,每个疗程可间隔 2~3 d。

联合治疗:可与改善循环类药物同时应用,可与激光疗法和光动力学疗法联合应用。

3.4 复方樟柳碱注射液在其他眼病治疗中的应用

复方樟柳碱注射液也可用于眼睑痉挛和眼肌麻痹的治疗,证据级别为Ⅱ级。研究表明,复方樟柳碱注射液对眼睑痉挛的疗效优于维生素 B₁₂^[44],复方樟柳碱注射液与肉毒素联合治疗眼睑痉挛缓解效果优于单药治疗组^[45];此外,复方樟柳碱注射液治疗中老年眼肌麻痹疗效优于糖皮质激素联合扩张血管药物治疗^[46],与甲钴胺、维生素 B₁₂、血栓通冻干粉、肌苷联合应用治疗糖尿病性眼肌麻痹效果较好^[47]。也有复方樟柳碱注射液用于大龄儿童弱视治疗的报道。一项非随机对照临床研究表明复方樟柳碱注射液联合物理疗法治疗弱视的效果优于单纯物理治疗组,可改善视网膜中央动

脉收缩期峰值流速^[48],证据级别为Ⅲ级。复方樟柳碱注射液在眼缺血综合征中也有应用,颞部皮下注射后视力有一定提高,证据级别为Ⅳ级^[49]。

4 复方樟柳碱注射液的治疗时机及治疗效果评价

4.1 用药时机

眼组织对缺血缺氧非常敏感,大多数缺血性疾病会有逐步加重的趋势,因此建议确诊后尽早用药,以尽快改善眼部血液循环,挽救患者视功能。RVO 和 DR 等慢性缺血性疾病者当 FFA 或/和 OCTA 影像提示明显缺血时可尽早使用,以阻止缺血的进展。

4.2 复方樟柳碱注射液治疗效果评价指标

缺血性眼病发病机制复杂,临床疗效的判断也较为复杂,根据不同的疾病,复方樟柳碱注射液的治疗效果可以选择最佳矫正视力、视野、视觉电生理及 FFA、光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、OCTA 等功能学和形态学指标进行评估。

5 复方樟柳碱注射液的注射部位及注射方法

复方樟柳碱注射液的常规注射方法为患侧颞浅动脉旁皮下注射,每天 1 次,每次 2 ml(1 支),双眼发病均需治疗者,应双侧注射,每侧每天 1 次,每次 2 ml(1 支)。急重症患者可考虑联合球旁注射,患侧每天 1 次,每次 2 ml(1 支),普通患者不推荐球旁注射和球后注射。注射 14 次为 1 个疗程,根据病情注射 2~4 个疗程。需要长期治疗的患者可以根据患者意愿,在患者主观症状、视觉电生理、视野和 OCT 等检查监控下进行间歇性治疗,建议每季度治疗 2~4 个疗程。应避免肌肉注射和静脉注射。中医类医院和医生可以在中医理论的指导下进行穴位注射。

6 药物相关不良反应的预防及处理

复方樟柳碱注射液的不良反应主要与氢溴酸樟柳碱和盐酸普鲁卡因的药理作用有关,常见不良反应为轻度口干,一般无需处理,15~20 min 会自行消失。个别患者注射后可能有局部皮疹,一般停药即可消失。

6.1 复方樟柳碱注射液对血压的影响

相关研究证实,复方樟柳碱注射液主要通过激活微血管自律运动改善缺血缺氧^[6],没有明显的扩张血管作用^[4],在常规治疗剂量下不会对血压产生影响,仅在高剂量下才有一定的降压作用,并且 90 min 即可恢复。因此临床使用过程中无需担心血压降低的问题^[12](Ⅰ级),但应对患者进行必要的随访和观察。

6.2 复方樟柳碱注射液局部应用后对瞳孔和眼压的

影响

复方樟柳碱注射液用药前后对比研究显示,药物注射后 15 min 患者瞳孔直径平均扩大 0.12 mm,注射 120 min 后恢复到注射前水平。复方樟柳碱注射液注射后 15 min 眼压出现明显下降趋势,至注射后 120 min 平均下降 1.13 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),对于 POAG 及已经进行手术、房水排出通道通畅的 PACG 者用药后眼压呈下降趋势,无需担心用药引起的眼压升高。对于 PACG 未手术治疗、房水排出通道不通畅的患者,用药后眼压呈上升趋势,上升幅度为 5.5~7.1 mmHg,应该避免使用(Ⅳ级)^[50]。此外,在临床实践过程中应对患者进行密切随访,治疗前应评估患眼的解剖结构,尤其是外伤或其他原因造成前房解剖结构改变者。

6.3 药物相关变态反应

复方樟柳碱注射液上市前经过严格的变态反应试验,通常用药后不会引起变态反应,因此使用前无需进行皮试^[51],国家药品审批部门在批准说明书时也没有要求做皮试。考虑到个别医生对复方樟柳碱注射液中含有的极少量的盐酸普鲁卡因的担心,以及个别医院药剂科的要求,过敏体质者使用前可考虑用复方樟柳碱注射液原液 0.02 ml 进行皮内皮试。出于安全用药的考虑,用药前医生应询问患者用药过敏史和家族史,注射后观察 30 min,过敏性体质患者尤其要留意观察。

6.4 注射局部不良反应

复方樟柳碱注射液局部注射后会形成局部隆起,10~20 min 内药物完全吸收,局部隆起消失,应避免对隆起处进行按摩、热敷等。长期注射者可能会出现局部皮肤硬结,可适当休息,待皮肤条件转好后继续治疗。极个别患者可能会存在注射后一过性上睑下垂,一般会自行缓解。

7 特殊人群用药

60 岁以上的老年人按照说明书正常使用。复方樟柳碱注射液在孕妇和儿童中应用的安全性尚不明确,不建议孕妇使用。根据已发表文献及临床经验,建议儿童可根据不同年龄进行治疗,6 岁以上儿童可按照说明书正常使用^[48],6 岁以下者酌情减量,患侧每日半支(1 ml),每天 1 次。

8 复方樟柳碱注射液的禁忌证或相对禁忌证

8.1 禁忌证

脑出血及眼出血的急性期禁用;有明确普鲁卡因过敏史的患者禁用;

8.2 相对禁忌证

PACG 急性发作期禁用,激光或手术治疗且房水流出通道通畅以后方可使用;POAG 无使用禁忌;心房纤颤患者慎用。各种原因导致的房角结构改变影响房水流出的患者应充分评估用药的风险和收益,在收益大于风险的情况下使用,或者进行相应药物治疗或手术,保证房水流出通道通畅的情况下再行使用。

9 小结

复方樟柳碱注射液主要通过恢复缺血区域微血管自律运动增加局部微循环供血供氧^[6-9],促进缺血组织功能的恢复^[26-28],可作为各种视神经、视网膜、脉络膜缺血性疾病的基础治疗用药,在临床实践中可以根据病因联合激光、抗 VEGF 药物、糖皮质激素甚至手术等治疗手段,以最大限度改善患者视功能,保障患者利益。复方樟柳碱注射液临床应用范围若超出本专家共识推荐的适应证范围之外则需要有明确的眼部缺血证据。一般建议复方樟柳碱注射液颞部皮下注射,14 d 为 1 个疗程,根据病情需要注射 2~4 个疗程。对处于出血急性期的患者、有明确普鲁卡因过敏史的患者以及 PACG 急性发作的患者应禁用该药。对于过敏体质患者及眼出血风险大的患者应谨慎使用。视力、视觉电生理、视野、OCT、OCTA 等检查结果可以用以评估治疗效果,也可以作为停药或者再次治疗的依据。

利益冲突 本共识制定和发表过程均无任何利益冲突

指导及执笔专家:

魏世辉 中国人民解放军总医院
魏文斌 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心

惠延年 空军军医大学第一附属医院

马志中 北京大学第三医院

尹卫靖 河南省立眼科医院

专家组成员(按姓氏拼音首字母排序,不分先后):

陈长征 武汉大学人民医院

陈梅珠 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院

陈有信 中国医学科学院北京协和医院

戴虹 北京医院

窦宏亮 北京大学第三医院

黄小勇 陆军军医大学第一附属医院

惠延年 空军军医大学第一附属医院

姜发纲 华中科技大学同济医学院附属协和医院

姜节凯 浙江大学医学院附属第二医院

姜利斌 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心

陆方 四川大学华西医院

李甦雁 徐州医科大学附属徐州市立医院

李志清 天津医科大学眼科医院

马嘉 昆明医科大学第一附属医院

马志中 北京大学第三医院

牛彤彤 沈阳市第四人民医院

潘雪梅 山东中医药大学附属眼科医院

曲勃 中国医科大学附属第四医院

任骞 石家庄市第一医院

孙传宾 浙江大学医学院附属第二医院

孙大卫 哈尔滨医科大学附属第二医院

宋维贤 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心

宋艳萍 中国人民解放军中部战区总医院

文峰 中山大学中山眼科中心

韦企平 北京中医药大学东方医院

王润生 西安市第四医院

王艳玲 首都医科大学附属北京友谊医院

魏世辉 中国人民解放军总医院

魏文斌 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心

杨晖 中山大学中山眼科中心

杨柳 北京大学第一医院

于强 中山大学中山眼科中心

尹卫靖 河南省立眼科医院

袁援生 昆明医科大学第一附属医院

张纯 北京大学第三医院

张红兵 西安市第一医院

张含 中国医科大学附属第一医院

张坚 中国医学科学院微循环研究所

张丽琼 哈尔滨医科大学附属第一医院

赵素焱 北京大学第三医院

钟勇 中国医学科学院北京协和医院

朱益华 福建医科大学附属第一医院

参考文献

- [1] 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. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.08.015. Xu Q,Zhao XL,Ni SY,et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of compound anisodine in rabbits[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(8): 726-729. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.08.015.
- [2] 宋琛,李星星,张骥远,等.复方樟柳碱治疗快中子放射性视网膜损伤-血清与视网膜 SOD、MDA 变化实验研究之二[J].实用眼科杂志,1992,10(7):413-416.
- [3] 陈华,刘亚千,黄丽洁,等.灵光注射液对失血性休克大鼠胃肠黏膜的保护作用[J].中国实验动物学报,2003,11(2):107-110. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2003.02.011. Chen H,Liu YQ,Huang LJ,et al. Effect of compound anisodine on the mucosa of gastrointestinal tract after hemorrhagic shock in rats[J]. Acta Lab Animalis Sci Sinica, 2003, 11(2): 107-110. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2003.02.011.
- [4] 刘萍,刘育英,孙荣新,等.703-II 注射液对大鼠肠系膜微循环的影响[J].中国微循环,1999,3(3):139-141.
- [5] 王润生,吕沛霖,张玉磊,等.光动力诱导大鼠缺血性视神经病变血

- 浆 ET-1 浓度变化及药物调控作用[J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(12): 1079-1083. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2010. 12. 007.
- Wang RS, Lyu PL, Zhang YL, et al. Change of plasma endothelin-1 concentrations in photodynamic induced rat anterior ischemic optic neuropathy model and drug modulation[J]. Chin J Ophthalmol, 2010, 46(12): 1079-1083. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2010. 12. 007.
- [6] 张坚, 杨明峰, 刘明明, 等. 复方樟柳碱对大鼠缺血微动脉血流灌注和自律运动的影响[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(3): 1-5.
- [7] Liu WD, Chen LL, Shen CY, et al. Neuroprotective effect of compound anisodine in a mouse model with chronic ocular hypertension[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(19): 2652-2657. DOI: 10. 4103/0366-6999. 166043.
- [8] 石一宁, 苏婷, 贺金刚. HRF 在监测复方樟柳碱注射前后视网膜脉络膜供血变化影响的初步研究[J]. 临床眼科杂志, 2006, 14(6): 536-538. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2006. 06. 022.
- [9] 林裕舜, 宏宏亮, 李敬府, 等. 复方樟柳碱对青光眼患者眼血流的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(2): 175-183. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 02. 017.
- Lin YS, Dou HL, Li JF, et al. Effect of compound anisodine on the ocular blood flow of glaucoma patients[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(2): 175-183. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 02. 017.
- [10] Wang Q, Gao S, Luo Y, et al. Compound anisodine affects the proliferation and calcium overload of hypoxia-induced rat retinal progenitor cells and brain neural stem cells via the p-ERK1/2/HIF-1 α /VEGF pathway[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 600-608. DOI: 10. 3892/etm. 2017. 4528.
- [11] Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy[J]. Prog Retin Eye Res, 2009, 28: 34-62. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2008. 11. 002.
- [12] 于强, 吴景天, 董东生, 等. 复方樟柳碱治疗原发性和继发性缺血性视神经视网膜脉络膜病变[J]. 中华眼底病杂志, 2000, 16(2): 71-74. DOI: 10. 3760/j. issn. 1005-1015. 2000. 02. 001.
- Yu Q, Wu JT, Dong DS, et al. Clinical observation of the effects of compound anisodine on treatment of primary and secondary ischemic optic neuropathy and choroidoretinopathy[J]. Chin J Ocular Fundus Dis, 2000, 16(2): 71-74. DOI: 10. 3760/j. issn. 1005-1015. 2000. 02. 001.
- [13] 周贤刚, 钟渠, 许明德. 复方樟柳碱注射液治疗缺血性视神经病变的系统评价[J]. 临床眼科杂志, 2006, 14(3): 229-234. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2006. 03. 015.
- Zhou XG, Zhong Q, Xu MD. Compound anisodine injection for ischemic optic neuropathy: a systematic review[J]. J Clin Ophthalmol, 2006, 14(3): 229-234. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2006. 03. 015.
- [14] 王秋红, 魏锐利. 外伤性视神经损伤发病机制及治疗进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15(2): 190-192.
- [15] 韦企平, 廖良. 复方樟柳碱参与治疗外伤性视神经病变的循证医学评价[J]. 中华眼底病杂志, 2008, 24(2): 103-106.
- Wei QP, Liao L. Compound anisodine use as a role in traumatic optic neuropathies treatment: a meta-analysis[J]. Chin J Ocular Fundus Dis, 2008, 24(2): 103-106.
- [16] Weinreb RN. Primary open-angle glaucoma[J]. Lancet, 2004, 363(9422): 1711-1720.
- [17] Tobe LA, Harris A, Hussain RM, et al. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(5): 609-612. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2014-305780.
- [18] 闫超, 陆立新, 谭家璿, 等. 复方樟柳碱注射液治疗青光眼视神经损害的临床疗效观察[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(2): 169-170. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 02. 015.
- [19] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 视神经炎诊断和治疗专家共识(2014年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(6): 459-463. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2014. 06. 013.
- [20] Pache M, Kaiser HJ, Akhlabedashvili N, et al. Extraocular blood flow and endothelin-1 plasma levels in patients with multiple sclerosis[J]. Eur Neurol, 2003, 49(3): 164-168. DOI: 10. 1159/000069085.
- [21] Noval S, Contreras I, Rebolledo G, et al. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2006, 84(6): 790-794. DOI: 10. 1111/j. 1600-0420. 2006. 00724. x.
- [22] 周必业, 魏世辉. 视神经炎急性期和慢性期眼动脉彩色多普勒影像比较[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(3): 232-234. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-5227. 2016. 03. 010.
- Zhou BY, Wei SH. Color Doppler imaging features of ophthalmic artery between acute and chronic phase of optic neuritis: a comparative study[J]. Acad J Chin Pla Med School, 2016, 37(3): 232-234, 285. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-5227. 2016. 03. 010.
- [23] 韩有兰, 李雪萍. 复方樟柳碱颞浅动脉旁注射治疗视神经炎 37 例[J]. 眼科新进展, 2009, 29(8): 630-631.
- Han YL, Li XP. Hypodermic injection of compound anisodine around superficial temporal artery in 37 patients with optic neuritis[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2009, 29(8): 630-631.
- [24] 陈利明, 任春吾. 复方樟柳碱治疗青少年急性视神经炎临床疗效和安全性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(2): 25-27.
- Chen LM, Ren CW. The clinical efficacy and safety of compound anisodine on adolescent patients with acute optic neuritis[J]. Chin J Prac Nerv Dis, 2014, 17(2): 25-27.
- [25] Bek T, Jeppesen P, Kanters JK. Spontaneous high frequency diameter oscillations of larger retinal arterioles are reduced in type 2 diabetes mellitus[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(1): 636-640. DOI: 10. 1167/iiov. 12-11182.
- [26] 何芳邻, 陆琳娜, 车欣, 等. 复方樟柳碱治疗糖尿病性视网膜病变的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(29): 22-24.
- He FL, Lu LN, Che X, et al. Curative effect observation of compound anisodine hydrobromide in the treatment of diabetic retinopathy[J]. Chin Prac Med, 2014, 9(29): 22-24.
- [27] 张茉莉, 田蓓, 魏文斌. 复方樟柳碱对糖尿病视网膜病变全视网膜激光凝后视网膜功能损伤的修复作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(2): 155-158. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 02. 012.
- Zhang ML, Tian B, Wei WB. Effect of compound anisodine on retinal function repair in diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(2): 155-158. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 02. 012.
- [28] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 05. 022.
- [29] Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins[J]. EPMA J, 2010, 1(2): 253-261. DOI: 10. 1007/s13167-010-0025-2.
- [30] Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, et al. Branch retinal vein occlusion epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature[J]. Retina, 2013, 33: 901-910.
- [31] 廖莹琳. 倍频激光与复方樟柳碱联用对视网膜分支静脉阻塞患者疗效的观察[J]. 抗感染药学, 2014, 11(4): 374-376.
- [32] 高辉, 李焕丽, 庞荣. 复方樟柳碱联合抗 VEGF 药物治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(2): 323-325. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2019. 2. 33.
- Gao H, Li H, Pang R. Clinical efficacy of compound anisodine injection combined with anti-VEGF in the treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion[J]. Int Eye Sci, 2019, 19(2): 323-325. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2019. 2. 33.
- [33] 李国桥, 陈书扬, 邝国平等. 复方樟柳碱联合尼莫地平治疗视网膜中央动脉阻塞疗效观察[J]. 临床眼科杂志, 2008, 16(6): 523-525. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2008. 06. 014.
- Li GQ, Chen SY, Kuang GP, et al. Combined therapy of compound

- anidodine and nimodipine for central retinal artery occlusion[J]. J Clin Ophthalmol, 2008, 16(6): 523-525. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2008.06.014.
- [34] 郭庆, 郭齐亮, 张魏魏, 等. 复方樟柳碱治疗视网膜中央动脉阻塞 40 例[J]. 眼科新进展, 2008, 28(11): 845-846.
Guo Q, Guo QL, Zhang WW, et al. Clinical analysis of 40 cases with central retinal artery occlusion treated by complex anisodine[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2008, 28(11): 845-846.
- [35] 朱燕莉, 宋琛, 马志中, 等. 实验性眼球挫伤眼血液动力学改变及其治疗[J]. 眼科研究, 1999, 17(4): 250-252.
- [36] 朱莉, 宋琛, 王素香, 等. 眼外伤的血流动力学改变及复方樟柳碱的治疗[J]. 中华眼科杂志, 1996, 32(2): 110-113.
- [37] 薛玲, 王金硕. 复方樟柳碱在视网膜震荡治疗中的应用[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2007, 29(1): 73-74.
- [38] 杨岚, 朴天华, 李笑华. 复方樟柳碱治疗视神经视网膜挫伤 56 例[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2010, 32(3): 216-217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2010.03.017.
Yang L, Piao TH, Li XH. Compound anisodine hydrobromide in treating optic nerve retinal bruise in 56 cases[J]. Chin J Ocular Trauma Occup Eye Dis, 2010, 32(3): 216-217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2010.03.017.
- [39] Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis[J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 48: 82-118. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.05.003.
- [40] Kitaya N, Nagaoka T, Hikichi T, et al. Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy[J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87(6): 709-712. DOI: 10.1136/bjo.87.6.709.
- [41] 刘都红, 王兵, 李文兰, 等. 中心性浆液性脉络膜视网膜病变流行病学调查及相关治疗比较研究[J]. 临床眼科杂志, 2005, 13(3): 228-231.
Liu DH, Wang B, Li WL, et al. Comparison study of epidemiology investigation and relative treatment of central serous chorioretinopathy[J]. J Clin Ophthalmol, 2005, 13(3): 228-231.
- [42] 徐建锋, 陈开聪. 复方樟柳碱注射液治疗中心凹旁型中浆病[J]. 国际眼科杂志, 2014, (4): 701-703. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.36.
Xu JF, Chen KC. Treatment of juxtafoveal central serous chorioretinopathy by compound anisodine injection[J]. Int Eye Sci, 2014, 14(4): 701-703. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.36.
- [43] 苏雯琪, 胡立影, 李筱荣, 等. 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.
Su WQ, Hu LY, Li XR, et al. Clinical study of compound anisodine injection in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2018, 38(12): 1137-1140.
- [44] 黄波. 复方樟柳碱注射液治疗眼睑痉挛疗效研究[J]. 中国实用医药, 2015, (7): 179-180. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.07.127.
- [45] 韩崧, 齐越. 复方樟柳碱联合局部肉毒素注射治疗特发性眼睑痉挛的临床观察[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(3): 271-272. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.03.018.
- [46] 裘项旭, 胡美君, 池珍珠. 复方樟柳碱在中老年眼肌麻痹治疗中的应用[J]. 眼科新进展, 2008, 28(11): 843-844.
Qiu XX, Hu MJ, Chi ZR. Compound anisodine in treatment of elderly ophthalmoplegia[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2008, 28(11): 843-844.
- [47] 申爱军. 复方樟柳碱治疗糖尿病性动眼神经麻痹临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(14): 97-98.
- [48] 陆孟婷, 陶永贤, 李平华, 等. 复方樟柳碱联合物理治疗弱视的临床观察[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(19): 1905-1907. DOI: 10.3321/j.issn.1000-5404.2009.19.025.
Lu MT, Tao YX, Li PH, et al. Compound anisodine and physical therapy treat child amblyopia: report of 300 cases[J]. Acta Acad Med Milit Tert, 2009, 31(19): 1905-1907. DOI: 10.3321/j.issn.1000-5404.2009.19.025.
- [49] 王艳玲, 赵露, 黄映湘, 等. 眼缺血综合症的临床观察[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(12): 1080-1083.
- [50] 韦企平, 尹可欣, 夏燕婷, 等. 复方樟柳碱注射后短期内瞳孔和眼压的变化[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(7): 1385-1387. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.07.53.
Wei QP, Yin KX, Xia YT, et al. Clinical observation of short-term effect of compound anisodine injection on pupil and intraocular pressure changes[J]. Int Eye Sci, 2012, 12(7): 1385-1387. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.07.53.
- [51] 宋琛. 缺血性眼病治疗新概念: 第 2 版[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 105-117.

(收稿日期:2020-04-27 修回日期:2020-06-03)

(本文编辑:杜娟)

读者·作者·编者

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿:登陆中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)→点击页面右上角的“注册”→选项注册账号→返回首页→点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型),投稿后请注意自留原稿,并保留论文相关的原始资料,以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”,填写有关项目并请每位作者亲笔签字,加盖第一作者单位公章后寄 2 份至本刊编辑部,其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中著录的相一致,如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章不属于一稿两投,但投稿时应向编辑部说明,非中文文字期刊已发表的文稿再次在本刊投稿须征得首次发表期刊和本刊编辑部的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突,如该研究被某机构资金资助的声明等利益关系。(3)如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)