

引文格式:傅维娜,陈梅珠,王云鹏. Lucentis 联合视网膜光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿[J].

眼科新进展,2015,35(3):270-273. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0072

【应用研究】

# Lucentis 联合视网膜光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿<sup>△</sup>

傅维娜 陈梅珠 王云鹏

作者简介:傅维娜,女,1988年10月出生,浙江宁波人,在读硕士研究生。主要研究方向:眼底疾病。联系电话:18344985530; E-mail:fwynyds@163.com

About FU Wei-Na: Female, born in October, 1988. Postgraduate student. Tel:18344985530; E-mail:fwynyds@163.com

收稿日期:2014-08-15  
修回日期:2014-10-16  
本文编辑:盛丽娜

△基金项目:福建省科学技术厅基金资助(编号:2012Y0055)  
作者单位:350025 福建省福州市,南京军区福州总医院眼科、厦门大学附属东方医院眼科  
通讯作者:陈梅珠, E-mail:jumyichen@tom.com

Received date: Aug 15, 2014  
Accepted date: Oct 16, 2014

Foundation item: Provincial Science and Technology Foundation of Fujian (No:2012Y0055)

From the Department of Ophthalmology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Dongfang Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Responsible author: CHEN Mei-Zhu, E-mail:jumyichen@tom.com

视网膜厚度(central macular thickness, CMT)、P1波的振幅密度及潜伏期的变化。结果 联合治疗前最佳矫正视力为 $0.13 \pm 0.10$ ,治疗后1个月为 $0.29 \pm 0.21$ ,较治疗前明显提高( $P < 0.01$ ),其中13眼(54.2%)最佳矫正视力提高3行。联合治疗前黄斑中心凹厚度为 $(585 \pm 154) \mu\text{m}$ ,治疗后黄斑中心凹厚度降为 $(383 \pm 173) \mu\text{m}$ ( $P < 0.01$ )。联合治疗后1环、2环、3环P1波振幅密度均较治疗前明显提高,潜伏期均明显缩短,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ )。玻璃体内注射后3眼出现结膜下出血,1眼白内障加重。结论 玻璃体内注射 Lucentis 联合视网膜局部光凝治疗 BRVO 合并黄斑水肿,可快速降低 CMT,提高视力,并发症少。

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是临床上常见的致盲性眼底病变,也是第二大视网膜血管疾病,其中尤以视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)更常见。有研究发现<sup>[1]</sup>,BRVO引起视网膜大面积缺血、缺氧致使眼内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平升高,视网膜血管通透性增强,血管渗

漏,甚至眼内新生血管形成。引起并发症包括黄斑水肿(macular edema, ME)、视网膜下出血、玻璃体积血、牵拉性或孔源性视网膜脱离、眼底新生血管、新生血管性青光眼等。经典的治疗方案包括眼底激光光凝、口服药物、甚至玻璃体手术等。近年来国内外文献均报道 Lucentis 能够有效减轻 BRVO 引起的 ME<sup>[2-3]</sup>,提高患者的中心视力。光学相干断层扫描

## Intravitreal injection with lucentis combined with local retinal photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion

FU Wei-Na, CHEN Mei-Zhu, WANG Yun-Peng

【Key words】 branch retinal vein occlusion; macular edema; lucentis; multifocal electroretinogram

【Abstract】 **Objective** To observe the efficacy of intravitreal injection with lucentis combined with local retinal photocoagulation for macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO). **Methods** A retrospective analysis of 24 patients (24 eyes) with ME secondary to BRVO were taken. The intravitreal injection with lucentis 0.05 mL ( $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) was once given, after 7 days the standard local retinal photocoagulation was performed. The changes of best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and amplitude density and latency of P1 wave were observed before treatment and 1 month after treatment. **Results** Before the combined treatment, BCVA was  $0.13 \pm 0.10$ , 1 month after treatment was  $0.29 \pm 0.21$ , the BCVA was improved obviously ( $P < 0.01$ ), BCVA in 13 patients (54.2%) were improved in three rows among all the patients. CMT before treatment was  $(585 \pm 154) \mu\text{m}$ , after treatment was  $(383 \pm 173) \mu\text{m}$  ( $P < 0.01$ ). The amplitude densities of P1 wave in ring 1, ring 2 and ring 3 after treatment were significantly increased, and the latencies were decreased (all  $P < 0.05$ ). The conjunctival hemorrhage were observed in 3 eyes after treatment, and the cataract in 1 eye was aggravated. **Conclusions** Intravitreal injection with lucentis combined with local retinal photocoagulation for ME secondary to BRVO can immediately reduce the CMT and improve visual function, at the same time, the complication is rare.

【关键词】 视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;Lucentis;多焦视网膜电图

【摘要】 目的 观察玻璃体内注射 Lucentis 联合局部视网膜光凝治疗视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)合并黄斑水肿的疗效。方法 回顾性分析我院 BRVO 合并黄斑水肿的患者 24 例 24 眼,予以玻璃体内注射  $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  Lucentis 0.05 mL 1 次,7 d 后行局部视网膜光凝。观察联合治疗前与治疗 1 个月最佳矫正视力、黄斑中心凹区视网膜厚度(central macular thickness, CMT)、P1 波的振幅密度及潜伏期的变化。结果 联合治疗前最佳矫正视力为  $0.13 \pm 0.10$ ,治疗后 1 个月为  $0.29 \pm 0.21$ ,较治疗前明显提高( $P < 0.01$ ),其中 13 眼(54.2%)最佳矫正视力提高 3 行。联合治疗前黄斑中心凹厚度为  $(585 \pm 154) \mu\text{m}$ ,治疗后黄斑中心凹厚度降为  $(383 \pm 173) \mu\text{m}$ ( $P < 0.01$ )。联合治疗后 1 环、2 环、3 环 P1 波振幅密度均较治疗前明显提高,潜伏期均明显缩短,差异均有统计学意义(均为  $P < 0.05$ )。玻璃体内注射后 3 眼出现结膜下出血,1 眼白内障加重。结论 玻璃体内注射 Lucentis 联合视网膜局部光凝治疗 BRVO 合并黄斑水肿,可快速降低 CMT,提高视力,并发症少。

(optical coherence tomography, OCT)是临床上判定ME的常用手段,其对黄斑区形态结构及黄斑区视网膜厚度的测量媲美组织病理学检查,缺点在于无法准确反映黄斑区视功能情况。而多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)可反映出视网膜后极部尤其是黄斑区的视功能,并作出区域量化性分析,弥补OCT评价黄斑区视功能的不足。本研究拟将OCT同mfERG相结合来评价玻璃体内注射Lucentis治疗BRVO继发ME的疗效,并对其价值作一探讨。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为回顾性病例研究,收集2011年1月至2013年6月在南京军区福州总医院眼科就诊的BRVO合并ME的患者共24例24眼,其中男13例,女11例;年龄30~81( $60 \pm 13$ )岁。视力 $\geq 0.1$ 者16眼, $< 0.1$ 者8眼。其中视网膜颞上分支静脉阻塞者21眼,颞下分支静脉阻塞者3眼。所有患者病程均在2个月内,均经症状、体征、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼底、眼压、OCT、mfERG、眼底荧光血管造影等检查确诊。所有BRVO患者眼底表现为受累区视网膜静脉血管迂曲、扩张、部分阻塞,受累区域呈现火焰状出血、视网膜水肿,部分见黄白色渗出;眼底荧光血管造影表现为受累区视网膜静脉充盈时间延迟、管壁渗漏、部分毛细血管无灌注,黄斑区表现为荧光素积染;OCT表现为黄斑区视网膜局限性增厚、水肿,中心凹形态缺失。排除标准:(1)合并有肝肾功能异常等手术禁忌证者;(2)曾接受过玻璃体内药物注射或眼内手术者;(3)合并其他类型的黄斑疾病者;(4)有青光眼史者;(5)屈光介质不清遮挡眼底观察者。

### 1.2 方法

**1.2.1 Lucentis注射** 同患者及其家属充分沟通前提下,签署知情同意书。术前1 d  $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 左氧氟沙星眼液滴术眼,每天6次。充分表面麻醉后,在手术室内按照眼科手术要求消毒、铺巾,稀释的妥布霉素冲洗结膜囊3次后嘱患者向上看,于颞下方角巩膜缘后3.5~4.0 mm处进针,针尖朝向玻璃体中心,缓慢注射Lucentis注射液(瑞士Novartis公司生产; $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,每瓶0.20 mL)0.05 mL,注射完毕后缓慢退针,棉签轻轻按压注射点,涂妥布霉素地塞米松眼膏,单眼纱布包扎。

**1.2.2 视网膜光凝** 应用美国科医人公司生产的532 nm眼底激光治疗仪,于玻璃体内注射Lucentis后7 d进行局部视网膜光凝(不作黄斑区格栅样光凝),充分散瞳、表面麻醉后,在三面镜下,能量为160~400 mW,曝光时间0.20~0.25 s,Ⅲ级光斑,间隔1个光斑直径。根据视网膜病变范围及患者的耐受程度,视网膜光凝分1次或2次(间隔5~7 d)完成。

**1.3 mfERG检查** 应用重庆国特医疗设备有限公司生产的GT-2008V-VI型视觉电生理仪行mfERG检查。刺激器为22寸LED液晶显示器,受检者取舒适位坐姿,注视眼距离屏幕250 mm,使角膜与刺激器中央在同一水平面并与注视点中心对应。刺激图形由61个六边形组成,帧频60 Hz,刺激图形白色亮度 $105 \text{ cd} \cdot \text{m}^{-2}$ ,黑色亮度 $1 \text{ cd} \cdot \text{m}^{-2}$ ,对比度97%,分辨率 $1024 \times 768$ ,放大器低频滤波5 Hz,高频滤波75 Hz,放大倍数64 000倍。双眼散瞳(瞳孔直径要求 $\geq 7.0 \text{ mm}$ )、表面麻醉后,采用金属角膜接触镜电极,滴甲基纤维素后双眼放置,参考电极和地电极分别置于外眦后颞部皮肤表面和前额正中(放置Ag-AgCl皮肤电极前用体积分数75%酒精擦洗皮肤,以导电膏作媒介后再固定)。采用一阶反应的波形和数值,记录8个节段,每个节段42 s,由同一技师操作,得到61个局部反应波,从中央到周边共5个环,1环代表黄斑中心凹区域,视野半径 $2.20^\circ$ ,2~5环对应的视野半径分别为 $7.54^\circ$ 、 $12.48^\circ$ 、 $19.85^\circ$ 和 $30.01^\circ$ 。

**1.4 观察指标** 于联合治疗前及治疗后1个月行BCVA、眼底照相、OCT、mfERG检查(分析1环、2环、3环P1波的振幅密度和潜伏期),并记录可能的不良反应。BCVA采用国际标准对数视力表进行检查;采用OCT(Topcan 3D-1000)视网膜厚度分析模式及视网膜地形图模式记录黄斑中心凹区视网膜厚度(central macular thickness, CMT)。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS 19.0统计学软件分析,数据资料均以均数 $\pm$ 标准差表示。玻璃体内注射前后患眼的BCVA、CMT、P1波的振幅密度和潜伏期比较均采用配对 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 BCVA及CMT情况** 联合治疗前患者的BCVA为 $0.13 \pm 0.10$ ,治疗后1个月BCVA为 $0.29 \pm 0.21$ ,与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。其中,13眼(54.2%)BCVA提高3行,4眼(16.7%)提高2行,5眼(20.8%)提高1行,2眼(8.3%)维持于就诊时水平,无视力下降者。联合治疗前患者的CMT为( $585 \pm 154$ )  $\mu\text{m}$ ,治疗后1个月CMT降为( $383 \pm 173$ )  $\mu\text{m}$ ,与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.2 mfERG改变** 联合治疗后患者1环、2环、3环的P1波振幅密度均有提高,与治疗前相比差异均有统计学意义(均为 $P < 0.01$ );联合治疗后1环、2环、3环的P1波潜伏期均明显缩短,与治疗前相比差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ ;见表1、图1)。

**2.3 并发症** 1眼玻璃体内注射后40 d出现白内障加重,但治疗后视力仍好于治疗前。3眼玻璃体内注射后1 d即出现结膜下出血,未予治疗,3~7 d后

出血吸收。所有患者在治疗过程中和随访期间均未发生眼内炎或视网膜脱离等严重并发症。

表 1 联合治疗前后 P1 波振幅密度和潜伏期变化情况

Table 1 Changes of amplitude densities and latencies of P1 wave before and after treatment							( $\bar{x} \pm s$ )
Time	Amplitude density/nV · deg <sup>-2</sup>			Latency(t/ms)			
	Ring 1	Ring 2	Ring 3	Ring 1	Ring 2	Ring 3	
Before treatment	21.94 ± 9.91	18.92 ± 5.48	10.17 ± 2.58	52.28 ± 2.85	51.08 ± 2.91	48.10 ± 2.35	
After treatment	36.48 ± 14.36	26.45 ± 11.21	14.27 ± 5.20	50.86 ± 3.85	49.59 ± 3.60	46.35 ± 3.60	
t	-6.085	-5.092	-6.147	3.321	2.160	2.735	
P	<0.01	<0.01	<0.01	0.003	0.041	0.012	

Figure 1 Comparison of macular mfERG response before and after treatment of one patient, A: Before treatment, the amplitude densities of P1 wave in ring 1, ring 2 and ring 3 were low, and the latencies were long; B: After treatment, the amplitude densities of P1 wave in ring 1, ring 2 and ring 3 were increased, and the latencies were decreased 某患者治疗前后黄斑区 mfERG 检测结果对比。A: 治疗前 1 环、2 环、3 环 P1 波振幅密度低, 潜伏期长; B: 治疗后 1 环、2 环、3 环 P1 波振幅密度明显提高, 潜伏期明显缩短

3 讨论

BRVO 好发于中老年人, 调查研究显示, BRVO 的发病率为 1.3%<sup>[4]</sup>, 全身危险因素包括高血压、心血管疾病、糖尿病和肥胖等, 眼部危险因素包括眼压、屈光状态和视网膜微血管病变等<sup>[5]</sup>。BRVO 是由视网膜动静脉交叉处增厚的动脉壁对静脉压迫或局部和全身炎症引起, 阻塞点多见于静脉第 1 分支至第 3 分支的动静脉交叉处, 颞上支阻塞最常见, 鼻侧支阻塞少见<sup>[6]</sup>, 受累区视网膜静脉血回流障碍, 血-视网膜屏障受损, 视网膜缺血、缺氧、毛细血管无灌注, 血管通透性增加、渗出液增多, VEGF 及 IL-6 表达上调<sup>[7]</sup>, 表现为阻塞支静脉迂曲扩张, 视网膜水肿、视网膜浅层出血和 ME<sup>[8]</sup>。其中 ME 是导致 BRVO 中心视力急剧下降的主要原因<sup>[9]</sup>, 发生率为 46.7%, 其导致的低视力和失明率为 57.4%<sup>[10]</sup>。国内外研究均表明<sup>[7, 11-13]</sup>, 前房及玻璃体内高水平的 VEGF 和 IL-6 与 BRVO 引起的 ME 的程度呈正相关。

Lucentis 为第 2 代重组人单克隆抗体片段, 可以与人类所有的 VEGF 亚型特异性结合, 尤其可以封闭 VEGF-A, 从而可以改善血-视网膜屏障功能, 增加视网膜血管通透性, 减少血管内渗出, 抑制新生血管形成<sup>[14]</sup>。自 2006 年上市后, 欧盟委员会 (EC) 已先后批准 Lucentis 4 项适应证, 包括湿性年龄相关性黄

斑变性、RVO 继发的 ME、糖尿病性 ME 及病理性近视继发脉络膜新生血管。局部视网膜光凝作为 BRVO 经典的治疗方案, 能够降低病变区视网膜耗氧量, 修复血-视网膜屏障, 改善视网膜血供, 封闭渗漏的血管, 从而减少视网膜血管渗漏, 促进 ME 吸收<sup>[15]</sup>。但是, 对于 RVO 继发引起的 ME, 黄斑区格栅样光凝存在潜在危险性及疗效的不确定性, 而单纯的局部视网膜激光光凝往往难以奏效, 反而因大面积的视网膜光凝减少了周边视网膜血供, 改变了血管与组织间的静脉压力差, ME 甚至可能加重。针对 RVO 继发的 ME, 研究表明<sup>[14, 16-18]</sup>, Lucentis 治疗安全、有效, 能够使 ME 患者视网膜内渗出液释放减少, 并促进其吸收, 达到消除水肿、提高视力、改善其视敏度及相关生活质量的目的<sup>[9, 19]</sup>。Azad 等<sup>[20]</sup>认为, 视网膜光凝辅助单次玻璃体内注射 Lucentis 治疗 BRVO 合并的 ME 较单纯多次注射组及单纯视网膜光凝组效果显著。

mfERG 作为新型的视觉电生理技术, 能够准确定位、定量地评价黄斑区视网膜功能。本研究使用 OCT 结合 mfERG 评价 Lucentis 联合局部视网膜光凝治疗 BRVO 继发 ME 的疗效, 结果显示联合治疗 1 个月后患者即有明显的视力提高, CMT 也明显减少, P1 波 1 环、2 环、3 环的振幅密度均提高, 潜伏期均缩短, 较治疗前均有明显改善。本研究结果表明, 局部

视网膜光凝联合 Lucentis 对于治疗 BRVO 继发的 ME 起到了积极有效的作用。mfERG 也以其特有的技术展示了联合治疗不仅能降低 ME 的水肿程度,还能改善视网膜功能。由于在随访早期就显现了明显的变化,P1 波振幅密度和潜伏期可作为评价疗效的敏感指标。综上所述,Lucentis 联合局部视网膜光凝治疗 BRVO 能够显著提高患者视力,减少并发症的发生。但由于本研究纳入的病例数较少,随访时间较短,缺少对照组,其远期的疗效和安全性还需要进一步研究。

## 参考文献

- 1 Campochiaro PA. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusions[J]. *Ophthalmologica*, 2012, 227 ( Suppl 1 ): 30-35.
- 2 Gallego-pinazo R, Dolz-marco R, Pardo-lópez D, Martínez-castillo S, Lleó-pérez A, Arévalo JF, *et al.* Ranibizumab for serous macular detachment in branch retinal vein occlusions[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(1): 9-14.
- 3 Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1 ( 31 ): CD009510.
- 4 Xu L, Liu WW, Wang YX, Yang H, Jonas JB. Retinal vein occlusions and mortality: the beijing eye study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144(6): 972-973.
- 5 International Eye Disease Consortium; Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, *et al.* The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(2): 313-319.
- 6 Hamid S, Mirza SA, Shokh I. Anatomic pattern of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion [J]. *J Pak Med Assoc*, 2008, 58(5): 233-236.
- 7 Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, *et al.* Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140(2): 256-261.
- 8 Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(4): 795-802.
- 9 Abegg M, Tappeiner C, Wolf-schnurrbusch U, Barthelmes D, Wolf S, Fleischhauer J. Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema with bavituzumab [J]. *BMC Ophthalmol*, 2008, 8(9): 8-18.
- 10 张惠蓉, 夏英杰. 视网膜静脉阻塞患者视力预后相关因素分析 [J]. 中华眼科杂志, 2002, 38(2): 98-102.
- 11 艾华, 杨新光. 视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿时 VEGF 和 IL-6 在前房和玻璃体腔的表达 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(10): 1124-1126.
- 12 Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, *et al.* Aqueous humor levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion [J]. *Eye (Lond)*, 2008, 22(1): 42-48.
- 13 Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, *et al.* Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244(3): 309-315.
- 14 Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, Nasir M, See R, Norton T, *et al.* Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perused central retinal vein occlusions [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(10): e47-54.
- 15 Finkelstein D. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion [J]. *Ophthalmology*, 1984, 93(7): 975-977.
- 16 Pacella E, Pacella F, La torre G, Impallara D, Malarska K, Brilante C, *et al.* Testing the effectiveness of intravitreal Ranibizumab during 12 months of follow-up in venous occlusion treatment [J]. *Clin Ter*, 2012, 163(6): e413-422.
- 17 RETAIN Study Group; Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, *et al.* Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with Ranibizumab: The RETAIN study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1): 209-219.
- 18 Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, Douvali M, Ladas I, Vergados I. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study [J]. *Retina*, 2010, 30(6): 893-902.
- 19 Pece A, Isola V, Piermarocchi S, Calori G. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(1): 56-68.
- 20 Azad R, Vivek K, Sharma Y, Chandra P, Sain S, Venkataraman A. Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch vein occlusion [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2012, 60(4): 263-266.