

引文格式:江慧娟,庞东渤. 视网膜光凝联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗缺血型视网膜分支静脉阻塞(BRVO)致黄斑水肿的疗效[J]. 眼科新进展,2018,38(4):348-351. doi:10. 13389/j. cnki. rao. 2018. 0081

【应用研究】

视网膜光凝联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗缺血型视网膜分支静脉阻塞(BRVO)致黄斑水肿的疗效[△]

江慧娟 庞东渤

作者简介:江慧娟,女,1990年7月出生,河北邢台人,在读硕士研究生。主要研究方向为眼底疾病。联系电话:15734201863; E-mail: ykdrjiang @ 163. com; ORCID: 0000-0002-0279-7266

About JIANG Hui-Juan: Female, born in July, 1990. Postgraduate student. Tel: 15734201863; E-mail: ykdrjiang @ 163. com; ORCID: 0000-0002-0279-7266

收稿日期:2018-01-05
修回日期:2018-01-26
本文编辑:方红玲

△基金项目:辽宁省科技厅项目基金资助(编号:2015020361)

作者单位:121000 辽宁省锦州市,锦州医科大学

通讯作者:庞东渤, E-mail: pang2000 @ 163. com; ORCID: 0000-0002-1075-0345

Received date: Jan 5, 2018
Accepted date: Jan 26, 2018

Foundation item: Science and Technology Agency of Liaoning Province (No:2015020361)
From the Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Responsible author: PANG Dong-Bo, E-mail: pang2000 @ 163. com; ORCID: 0000-0002-1075-0345

Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with laser photocoagulation for the treatment of macular edema induced by ischemic branch retinal vein occlusion

JIANG Hui-Juan, PANG Dong-Bo

[Abstract] Objective To observe the therapeutic efficacy of intravitreal ranibizumab combined with laser photocoagulation for the treatment of macular edema associated with ischemic branch retinal vein occlusion (BRVO). **Methods** Together 60 patients (60 eyes) with BRVO in Anshan City Central Hospital were included and divided into three groups, 20 patients with intravitreal ranibizumab treatment as A group, 20 patients with retinal laser photocoagulation treatment as B group, and another 20 patients with intravitreal ranibizumab combined with retinal laser photocoagulation therapy as C group, followed by the preoperative observation of the best corrected visual acuity (BCVA), slit lamp, fundus and intraocular pressure examination, fundus fluorescein angiography (FFA), optical coherence tomography (OCT). One day after the surgery, BCVA, slit lamp and intraocular pressure examination were conducted, and 1 month, 2 months, 3 months after the surgery, observation of BCVA, slit lamp, fundus and intraocular pressure examination were performed. Then, OCT was used to determine the status of macular edema. And finally, BCVA and central macular thickness (CMT) in the three groups were statistically analyzed by observing the above indicators. **Results** The BCVA at 1 month, 2 months, and 3 months after treatment was higher than before treatment in all three groups, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The BCVA of A group was 0.26 ± 0.14 and 0.26 ± 0.14 at 2 and 3 months after treatment, respectively, which was significantly better than that of B group (0.39 ± 0.10 and 0.40 ± 0.10) (all $P < 0.05$). At 3 months after treatment, the BCVA in C group was 0.14 ± 0.11 , which was significantly higher than that in A group (0.26 ± 0.14) ($P < 0.05$). The BCVA of C group was 0.30 ± 0.13 , 0.20 ± 0.12 , 0.14 ± 0.11 at 1 month, 2 months and 3 months after treatment, respectively, which was better than that of B group (0.43 ± 0.10 , 0.39 ± 0.10 , 0.40 ± 0.10), and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The postoperative CMT was significantly reduced when compared with preoperation in all three groups (all $P < 0.05$). The CMT at 1 month, 2 months and 3 months after treatment in C group was (318.85 ± 71.48) μm , (287.15 ± 56.71) μm and (255.05 ± 60.90) μm , respectively, which was better than that in A group [$(347.00 \pm 67.59) \mu\text{m}$ (305.10 ± 47.44) μm and (282.40 ± 36.26) μm], and B group [$(417.05 \pm 63.94) \mu\text{m}$, (394.80 ± 57.18) μm , and (375.90 ± 55.10) μm], with significant differences (all $P < 0.05$). At 2 months and 3 months after treatment, CMT in A group was better than that in B group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The efficacy of retinal laser photocoagulation combined with intravitreal ranibizumab in the treatment of BRVO macular edema is better than simple retinal laser photocoagulation and simple intravitreal ranibizumab.

[Key words] retinal branch vein occlusion; macular edema; ranibizumab; laser photocoagulation

【摘要】 目的 观察视网膜光凝联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗缺血型视网膜分支静脉阻塞(BRVO)致黄斑水肿的疗效。**方法** 选取在鞍山市中心医院眼科就诊的BRVO患者60例60眼,随机分为三组,20例行玻璃体内注射雷珠单抗治疗(A组)、20例行视网膜激光光凝治疗(B组)、20例行视网膜激光光凝联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗(C组)。术前行最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯、眼底及眼压、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查;术后第1天进行BCVA、裂隙灯及眼压检查;术后1个月、2个月、3个月分别行BCVA、裂隙灯、眼底及眼压检查,并利用OCT观察黄斑水肿。通过观察上述指标比较三组术后BCVA及黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)是否存在差异。**结果** 三组患者治疗后1个月、2个月、3个月BCVA较治疗前均有提高,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。治疗后2个月、3个月, A组BCVA为 0.26 ± 0.14 、 0.26 ± 0.14 , 优于

B组的 0.39 ± 0.10 、 0.40 ± 0.10 ,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。治疗后3个月,C组BCVA为 0.14 ± 0.11 ,优于A组 0.26 ± 0.14 ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后1个月、2个月、3个月,C组BCVA为 0.30 ± 0.13 、 0.20 ± 0.12 、 0.14 ± 0.11 ,优于B组 0.43 ± 0.10 、 0.39 ± 0.10 、 0.40 ± 0.10 ,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。三组患者治疗后1个月、2个月、3个月CMT较治疗前均有提高,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。治疗后1个月、2个月、3个月,C组CMT为 $(318.85 \pm 71.48) \mu\text{m}$ 、 $(287.15 \pm 56.71) \mu\text{m}$ 、 $(255.05 \pm 60.90) \mu\text{m}$,优于A组 $(347.00 \pm 67.59) \mu\text{m}$ 、 $(305.10 \pm 47.44) \mu\text{m}$ 、 $(282.40 \pm 36.26) \mu\text{m}$ 和B组 $(417.05 \pm 63.94) \mu\text{m}$ 、 $(394.80 \pm 57.18) \mu\text{m}$ 、 $(375.90 \pm 55.10) \mu\text{m}$,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。治疗后2个月、3个月,A组CMT优于B组,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。结论 视网膜激光光凝联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗BRVO致黄斑水肿疗效较好,效果优于单纯视网膜激光光凝或单纯玻璃体内注射雷珠单抗。

【关键词】 视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;雷珠单抗;激光光凝

【中图分类号】 R774

视网膜静脉阻塞是比较常见的眼内血管阻塞性疾病,可发生于任何年龄,多见于中老年人,其中黄斑水肿是引起视网膜分支静脉阻塞(retinal branch vein occlusion, BRVO)患者视力下降最常见的原因^[1]。关于BRVO的发病机制尚未完全明了,近年来大量临床研究表明,BRVO阻塞部位多位于动静脉交叉处。有研究还发现,BRVO受累的眼的筛板和视神经纤维层的厚度要比正常人眼变薄^[2]。在40岁以上的人群中,BRVO的发病率更是高达3~10倍^[3-4]。总之,视网膜静脉阻塞的患病率和发病率都是随年龄增大而增加的^[5-7]。目前,BRVO的治疗主要是针对病因治疗,近年来多项研究表明,格栅样激光光凝、玻璃体内注射以及多种方法的联合应用等治疗BRVO都有很好的效果^[8]。本研究观察视网膜激光光凝联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗缺血型BRVO致黄斑水肿的有效性及其安全性,现将结果总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年3月至2017年9月在鞍山市中心医院眼科就诊的BRVO患者60例60眼,并经过眼底检查、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)被明确诊断为缺血型BRVO所致黄斑水肿患者。随机分为三组,每组20例20眼,A组患者行玻璃体内注射0.5 mg雷珠单抗治疗;B组患者采用577 nm激光进行无灌注区播散光凝/全视网膜光凝;C组患者采用玻璃体内注射0.5 mg雷珠单抗联合577 nm激光进行无灌注区播散光凝/全视网膜光凝。

1.2 纳入及排除标准 病例纳入标准:(1)经眼底检查、FFA和OCT确诊为缺血型BRVO所致黄斑水肿的患者;(2)国际标准视力表检查最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) ≥ 0.1 ;(3)未经视网膜激光光凝或玻璃体内注射治疗等;(4)无明显的玻璃体及晶状体混浊;(5)无严重的高血压病、糖尿病及肾功能不全等。病例排除标准:(1)伴有其他影响视力的视网膜疾病者;(2)继发于其他疾病的黄斑水肿患者,如糖尿病视网膜病变、高血压视网膜病变、黄斑变性等;(3)伴有高度近视及其他屈光介质不清者;

(4)有外伤及其他影响疗效评估的内眼手术史者;(5)伴有高眼压史、青光眼及青光眼家族史者。

1.3 方法

1.3.1 检查方法 所有确诊的BRVO患者治疗前及随访期间均行BCVA、FFA及OCT检查,并由一位固定检查者完成。术前行BCVA、裂隙灯、眼底及眼压、FFA、OCT检查;术后第1天进行BCVA、裂隙灯及眼压检查;术后1个月、2个月、3个月分别行BCVA、裂隙灯、眼底及眼压检查及利用OCT观察黄斑水肿。通过观察上述指标,来比较三组BCVA及黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)是否存在差异。

1.3.2 视网膜激光光凝方法 均由同一位检查者采用法国光太公司生产的577 nm激光仪,借用全视网膜激光镜对所有患者进行激光治疗。治疗前向患者及家属交代激光治疗的目的、可能发生的并发症、激光治疗次数及疗程,并签署知情同意书。患者治疗前用复方托吡卡胺滴眼液散瞳,盐酸丙美卡因滴眼液行表面麻醉,放置全视网膜镜,进行激光治疗,全视网膜镜用更昔洛韦眼膏涂抹,激光治疗结束后患者用普拉洛芬滴眼液滴眼,预防眼内感染。激光范围:对BRVO病变区进行播散光凝,保留视盘、黄斑及血管弓内的后极部不做光凝,若需多次治疗,间隔1周,随访期间按需再补激光。激光参数:光斑直径200~500 μm 、曝光时间0.2 s、输出功率达到产生III级光斑反应,光斑间隔0.5~1.0个光斑直径。

1.3.3 玻璃体内注射药物方法 本研究所选药物为美国诺华公司生产的雷珠单抗注射液,规格:10 mg \cdot mL⁻¹,每瓶装0.2 mL。术前3 d嘱患者滴左氧氟沙星滴眼液(可乐必妥),每天3次。手术当天向患者及家属交代病情,包括玻璃体内注射药物治疗的必要性、术中可能发生的并发症及再次重复注射等,并签署知情同意书。当天复测视力、裂隙灯查眼前节、直接检眼镜检查眼底及眼压等,确保无手术禁忌证。操作均由同一名医师在手术室完成,术前用盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉,患者仰卧位,铺无菌手术单,放置开睑器,络合碘消毒术区,生理盐水冲洗结膜囊,在角膜缘后3.5~4.0 mm垂直注射雷珠单抗注射液0.05 mL(有晶状体眼4.0 mm、人工晶状

体眼 3.5 mm)。术眼涂氧氟沙星眼膏,包扎术眼,术毕。

1.4 统计学方法 本研究采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,计量资料以均数 ± 标准差表示。BCVA 转化成 LogMAR 进行统计分析,从治疗前到随访各阶段分别对 BCVA 及 CMT 采用配对 *t* 检验,三组间各随访阶段分别对 BCVA 及 CMT 采用独立样本 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后视力比较 三组患者治疗前及随访期间 BCVA 比较见表 1,结果显示,三组治疗后 1 个月、2 个月、3 个月 BCVA 与治疗前相比,差异均有统计学意义(均为 *P* < 0.05)。A 组和 B 组治疗后 1 个月 BCVA 差异无统计学意义(*t* = 1.990, *P* = 0.054),治疗后 2 个月、3 个月 BCVA 差异均有统计学意义(*t* = 2.981、2.916, *P* = 0.005、0.006)。A 组和 C 组治疗后 1 个月、2 个月 BCVA 差异均无统计学意义(*t* = -1.811、-1.665, *P* = 0.078、0.104),治疗后 3 个月差异有统计学意义(*t* = -2.667, *P* = 0.011)。B 组和 C 组治疗后 1 个月、2 个月、3 个月 BCVA 比较差异均有统计学意义(*t* = -3.707、-4.366、-5.374, *P* = 0.001、0.000、0.000)。

2.2 治疗前后 CMT 比较 三组患者治疗前及随访期间 CMT 比较见表 2,结果显示,三组治疗后 1 个月、2 个月、3 个月 CMT 与治疗前相比,差异均有统计学意义(均为 *P* < 0.05)。A 组和 B 组治疗后 1 个月 CMT

差异无统计学意义(*t* = 1.886, *P* = 0.067),治疗后 2 个月、3 个月差异均有统计学意义(*t* = 3.153、2.910, *P* = 0.003、0.006)。A 组和 C 组治疗后 1 个月、2 个月、3 个月 CMT 差异均有统计学意义(*t* = 3.115、3.169、3.217,均为 *P* = 0.003)。B 组和 C 组治疗后 1 个月、2 个月、3 个月 CMT 差异也均有统计学意义(*t* = 4.136、4.666、4.775,均为 *P* = 0.000)。

表 1 三组患者治疗前及随访期间 BCVA (LogMAR)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月
A 组	0.70 ± 0.21	0.35 ± 0.18	0.26 ± 0.14	0.26 ± 0.14
B 组	0.68 ± 0.21	0.43 ± 0.10	0.39 ± 0.10	0.40 ± 0.10
C 组	0.74 ± 0.22	0.30 ± 0.13	0.20 ± 0.12	0.14 ± 0.11

表 2 三组患者治疗前后 CMT 比较

组别	CMT/μm			
	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月
A 组	496.85 ± 68.69	347.00 ± 67.59	305.10 ± 47.44	282.40 ± 36.26
B 组	525.70 ± 76.83	417.05 ± 63.94	394.80 ± 57.18	375.90 ± 55.10
C 组	605.20 ± 160.07	318.85 ± 71.48	287.15 ± 56.71	255.05 ± 60.90

2.3 术后随访 术后随访期间有 9 例黄斑水肿完全消退,但视力仍无明显提高。所有患者均未发生严重的全身不良反应及并发症。

2.4 典型病例 患者,男,58 岁,右眼视力下降 1 个月。查体:右眼裸眼视力:0.15,矫正:不应;左眼裸眼视力:0.6,矫正 0.8,眼前节未见明显异常(图 1 - 图 4)。

图 1 患者治疗前右眼 FFA 图片。图 2 患者治疗前右眼视力为 0.15,右眼 CMT 为 761 μm。图 3 患者给予联合治疗后 1 个月,右眼视力 0.4,右眼 CMT 为 233 μm。图 4 患者给予联合治疗后 3 个月,右眼视力 0.8,右眼 CMT 为 288 μm

3 讨论

BRVO 是一种常见的视网膜血管性疾病,其发病率仅次于糖尿病视网膜病变。尤其当病变已临近或累及黄斑中心凹时,患者早期即主诉视力下降及视物变形等,而长期黄斑水肿患者视网膜功能受到严重破坏,视力明显下降,预后差。目前国内外关于该病的治疗并没有统一的特异性治疗方法。

对于缺血型 BRVO 的治疗,以往认为较有效的治疗方法主要为激光光凝术。而本研究采用的是播散性视网膜激光光凝,其主要通过破坏视网膜屏障,促进出血及水肿的吸收;通过封闭毛细血管无灌注区,来避免新生血管等并发症的发生。但是关于激光的治疗时机尚存在争论。本研究中 B 组早期行激光治疗,治疗前 BCVA 及 CMT 与治疗前后各时间点相比,差异均有统计学意义。这与之前的文献报道结果相一致^[9-10]。激光治疗虽然可以改善视网膜缺血、缺氧状态,促进出血的吸收,但其在促进黄斑水肿吸收及提高视力方面仍存在局限性。所以选择一种合理的治疗方法尤为重要。

近年来,玻璃体内注射药物已成为国内外学者的研究热点。目前常用的玻璃体内注射药物有地塞米松、曲安奈德、雷珠单抗等。而雷珠单抗作为第二代人源化的抗 VEGF 抗体衍生的单克隆抗体片段,靶向抑制人类 VEGF,相对分子质量较小,能较好地穿透视网膜,玻璃体内的生物利用度高,与 VEGF 具有较高的亲和力,可抑制 VEGF 与受体结合及新生血管形成,降低血管通透性,从而减少血管渗漏,减轻组织水肿,达到消除水肿减轻症状的目的^[11]。多项研究显示玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗能显著降低黄斑区水肿程度,提高患者视力。但该药物需重复注射,给患者造成一定的经济负担。所以说,抗 VEGF 药物注射仍然存在一些问题,如最佳注射时间、注射次数、长期注射的安全性及并发症等均需要进一步研究。

本研究发现 A 组和 B 组相比,治疗后 2 个月、3 个月 BCVA 及 CMT 差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。这说明玻璃体内药物注射可缓解激光光凝带来的视力下降。C 组治疗后 1 个月、2 个月、3 个月 CMT 与治疗前相比,差异均有统计学意义;该组治疗后 1 个月、2 个月、3 个月 BCVA 与治疗前相比,差异均有统计学意义。除此之外,与其他两组相比,联合治疗更能有效、快速地减轻黄斑区水肿厚度,从而提高视力。这与之前的文献报道结果相一致^[12]。

随访期间本研究中患者有 9 例黄斑水肿完全消退,但视力提高不理想,考虑与黄斑区功能未恢复有关。研究表明^[13],黄斑区病变无论是手术、激光或者玻璃体内注射药物治疗后,黄斑或后极部视网膜结构改变对其功能的影响需用微视野计检查来判

断、比较其功能的改变。本研究发现,三组患者在治疗及随访期间均未发生严重的全身不良反应,未观察到术后感染、结膜下出血、前房积脓、玻璃体积血、眼内炎等并发症的发生。

本研究样本量相对较少,随访观察时间比较短,有关玻璃体内注射雷珠单抗联合视网膜激光光凝治疗缺血型 BRVO 致黄斑水肿的安全性、并发症、长期疗效以及影响疗效的相关因素尚需进行多中心、大样本、随机的进一步研究。

参考文献

- [1] NOMA H, MIMURA T, YASUDA K, NAKAGAWA H, MOTOHASHI R, KOTAKEL O, et al. Intravitreal ranibizumab and aqueous humor factors/cytokines in major and macular branch retinal vein occlusion[J]. *Ophthalmologica*, 2016, 235(3): 203-207.
- [2] SON Y, LEE S, PARK J. Measurement of lamina and prelaminar thicknesses of both eyes in patients with unilateral branch retinal vein occlusion[J]. *Græfes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(5): 503-508.
- [3] LIM LL, CHEUNG N, WANG JJ, ISLAM FM, MITCHELL P, SAW SM, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population[J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(10): 1316-1319.
- [4] LIU W, XU L, JONAS JB. Vein occlusion in Chinese subjects[J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(9): 1795-1796.
- [5] KLEIN R, MOSS SE, MEUER SM, KLEIN BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study[J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(4): 513-518.
- [6] CUGATI S, WANG JJ, ROCHTCHINA E, MITCHELL P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study[J]. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124(5): 726-732.
- [7] HO JD, TSAI CY, LIOU SW, TSAI RJ, LIN HC. Seasonal variations in the occurrence of retinal vein occlusion: a five-year nationwide population-based study from Taiwan[J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145(4): 722-728.
- [8] BUEHL W, SCHMIDT-ERFURTH A. Treatment of branch retinal vein occlusion[J]. *Exp Rev Ophthalmol*, 2009, 4(6): 661-669.
- [9] MAO XB, ZHAO JL, YOU ZP. The efficacy of early multiwavelength laser for retinal branch vein occlusions[J]. *Guangdong Med J*, 2013, 34(17): 2679-2681.
毛新帮, 赵菊莲, 游志鹏. 早期多波长激光治疗视网膜分支静脉阻塞的疗效[J]. 广东医学, 2013, 34(17): 2679-2681.
- [10] ZHENG Y, SHA XY, SONG L. The efficacy of subthreshold micro-pulse 577nm laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion[J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2016, 34(5): 439-442.
郑瑜, 沙翔垠, 宋莉. 577nm 阈下微脉冲激光治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(5): 439-442.
- [11] LI YR. Curative effect of small dose of triamcinolone acetonide in vitreous body cavity injection treatment on retinal vein occlusion macular edema[J]. *Xinxiang Med Univ*, 2016, 33(8): 695-697.
李玉茹. 小剂量曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(8): 695-697.
- [12] ZHOU J, WANG HB, WANG WT. Efficacy of intravitreal injection of ranibizumab for retinal vein occlusion[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(1): 70-73.
周洁, 王宏彬, 王文婷. 雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞的临床研究[J]. 眼科新进展, 2016, 36(1): 70-73.
- [13] ZHOU S, XIA WT, LIU RJ, PENG SY, LIU DM. Applications and advances in visual function measured by microperimetry[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35(3): 293-297.
周妹, 夏文涛, 刘瑞珏, 彭书雅, 刘冬梅. 微视野检查评定视觉功能的临床应用研究进展[J]. 眼科新进展, 2015, 35(3): 293-297.