

玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光光凝治疗 BRVO 合并黄斑水肿

张雪岩¹, 李艳波¹, 周黎纹¹, 王晓波², 罗向东²

作者单位:¹(201799) 中国上海市, 复旦大学附属中山医院青浦分院眼科;²(361000) 中国福建省厦门市, 厦门大学附属厦门眼科中心

作者简介:张雪岩, 博士, 副主任医师, 研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:张雪岩. zhangxueyan175@163.com

收稿日期:2013-12-19 修回日期:2014-03-17

Observation on intravitreal injection of ranibizumab combined with laser photocoagulation for the treatment of macular edema in BRVO

Xue-Yan Zhang¹, Yan-Bo Li¹, Li-Wen Zhou¹, Xiao-Bo Wang², Xiang-Dong Luo²

¹Department of Ophthalmology, Qingpu Department of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201799, China;²Xiamen Eye Center Affiliated to Xiamen University; Xiamen 361000, Fujian Province, China

Correspondence to: Xue-Yan Zhang. Department of Ophthalmology, Qingpu Department of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201799, China. zhangxueyan175@163.com
Received:2013-12-19 Accepted:2014-03-17

Abstract

• **AIM:** To observe the safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab combined with laser photocoagulation for the treatment of macular edema in branch retinal vein occlusion (BRVO).

• **METHODS:** According to fundus fluorescein angiography (FFA), 30 eyes of 30 patients with BRVO were randomized into three groups: group 1 (10 eyes) received grid laser treatment alone, group 2 received a single dose of intravitreal injection of ranibizumab (0.05mL/0.5mg) followed by grid laser treatment on 7d following injection, while group 3 (10 eyes) received three loading doses of intravitreal ranibizumab with 0.05mL/0.5mg for three times. At 1mo interval, grid laser treatment was performed after 7d of the 1st injection. After 6mo follow-up, the best-corrected visual acuity and optical coherence tomography (OCT) and central macular thickness were observed.

• **RESULTS:** After 6mo, the visual acuity of patients were improved significantly. There was an average increase of 11 letters, 17 letters and 18 letters in group 1, 2, and 3, respectively, with the average decrease in OCT being

208.7 μ m, 312.9 μ m and 326.8 μ m, respectively, in these groups. Gain in visual acuity more than 3 lines was 1 case (10%) in group 1. There were 3 cases (30%) in group 2 and 4 cases (40%) in group 3.

• **CONCLUSION:** Combined therapy is better than laser therapy alone. Single dose of intravitreal ranibizumab with grid laser for macular edema in BRVO seems to be effective.

• **KEYWORDS:** branch retinal vein occlusion; macular edema; ranibizumab; laser photocoagulation

Citation: Zhang XY, Li YB, Zhou LW, *et al.* Observation on intravitreal injection of ranibizumab combined with laser photocoagulation for the treatment of macular edema in BRVO. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(4):747-749

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光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和安全性。

方法: 据荧光素眼底血管造影(FFA)对BRVO合并黄斑水肿患者30例30眼随机分为3组:第1组(10眼)单纯行黄斑区格栅样光凝;第2组(10眼)玻璃体腔注射1次雷珠单抗0.05mL/0.5mg,7d后行黄斑区格栅样光凝;第3组(10眼)玻璃体腔连续注射3次雷珠单抗0.05mL/0.5mg,间隔1mo,第1次注射7d后行黄斑区格栅样光凝。随访6mo,观察最佳矫正视力及OCT检查(干涉光断层扫描仪检查)黄斑中央厚度。

结果: 患者6mo后视力显著提高,1组平均提高11个字母,2组提高17个字母,3组提高18个字母。OCT显示1组黄斑中央厚度平均降低208.7 μ m,2组降低312.9 μ m,3组降低326.8 μ m。1组中视力提高3行以上1例(10%),2组有3例(30%),3组有4例(40%)。

结论: 联合治疗明显优于单独激光治疗,雷珠单抗1次玻璃体腔内注射联合黄斑区格栅样激光光凝术治疗BRVO并黄斑水肿安全有效。

关键词: 视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;雷珠单抗;视网膜光凝

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.52

引用: 张雪岩,李艳波,周黎纹,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光光凝治疗BRVO合并黄斑水肿. 国际眼科杂志 2014;14(4):747-749

0 引言

视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion,

BRVO)是仅次于糖尿病性视网膜病变的视网膜血管异常^[1],多发生在颞侧(90.3%)。BRVO 其发生的原因和视网膜中央静脉阻塞的原因相同,既有局部因素,也有全身因素。引起 BRVO 患者视力下降的常见原因为黄斑水肿,黄斑部格栅样光凝已被证实在治疗 BRVO 导致的黄斑水肿方面有一定作用^[2],但仍有部分弥漫性黄斑水肿患者对激光光凝治疗不敏感,黄斑水肿顽固存在,即便行激光光凝治疗,其预后视力仍较差。而近年来单纯或激光联合玻璃体腔注射曲安奈德(triamcinolone acetone, TA)以及抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物在临床上都取得较好的应用。尤其是抗 VEGF 药物雷珠单抗用于治疗 BRVO 继发的黄斑水肿效果较好。本研究对因 BRVO 继发黄斑水肿在复旦大学附属中山医院青浦分院眼科接受雷珠单抗玻璃体腔内注射联合激光光凝治疗的患者进行回顾性分析,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2012-06/2013-06 在复旦大学附属中山医院青浦分院眼科接受玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗的 BRVO 伴黄斑水肿患者 30 例 30 眼的临床资料。所有患者均诉有视力下降,视物变形和视物有遮挡感。经过视力、眼压、眼底、荧光素眼底血管造影(FFA)、光学相干断层扫描(OCT)检查确诊。入选标准为发病时间在 6wk 以上,黄斑厚度大于 250 μm 以上,视力低于 0.5 的非缺血型 BRVO;排除标准为 BRVO 无既往治疗史,如玻璃体腔内注射,结膜下注射,或激光光凝治疗;无青光眼病史或继发于其他原因引起的黄斑水肿,如年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变。采用 Snellen 及 ETDRS 视力表,患者视力以矫正视力表示,转换为 logMAR 视力表的等值进行统计学分析。据 FFA 将患者随机分为 3 组:第 1 组(10 眼)单纯行黄斑区格栅样光凝;第 2 组(10 眼)玻璃体腔注射 1 次雷珠单抗 0.05mL/0.5mg,7d 后行黄斑区格栅样光凝;第 3 组(10 眼)玻璃体腔连续注射 3 次雷珠单抗 0.05mL/0.5mg,间隔 1mo,第 1 次注射 7d 后行黄斑区格栅样光凝。

1.2 方法 所有患者均在诊断明确,充分了解治疗利弊基础上自愿签署知情同意书。玻璃体腔注射前 3d 用左氧氟沙星眼液点眼,4 次/d。注射前 5min 用地卡因滴眼液行表面麻醉,在手术室按常规眼科手术要求消毒铺巾,置开睑器,用 27 号针头的一次性 1mL 空针管抽取雷珠单抗注射液 0.05mL/0.5mg,于颞下角膜缘后 4mm 处进针行玻璃体内注射。注射完毕后,即刻检查眼压,如眼压高于正常即行前房穿刺至眼压正常。检查视力手动存在,涂氧氟沙星眼膏并包眼。1wk 后行黄斑区激光治疗,激光前 5min 用地卡因滴眼液行表面麻醉,置全视网膜接触镜,应用多波长氩激光机(美国 Coherent 公司),选用黄光(波长 568nm),激光能量 90~120mW,光斑大小为 50~100 μm ,曝光时间 0.1~0.2s,根据 FFA 和 OCT 检查结果行格栅状或点射状光凝。联合治疗后第 1,3,6mo 进行随访,随访时间 6mo,采用与治疗前相同的方法和设备,对患者进行视力、眼前节、眼底和 FFA 及 OCT 检查。

统计学分析:采用 SPSS 11.0 软件,配对 *t* 检验,方差分析对各组的平均视力、黄斑中心凹视网膜厚度检测值进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 治疗前后视网膜中心凹厚度情况 ($n=10, \bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	治疗前	治疗 6mo	降低值
1 组	500.2 \pm 141	291.5 \pm 109	208.7
2 组	493.2 \pm 140	180.3 \pm 78	312.9
3 组	515.7 \pm 126	188.9 \pm 76	326.8

2 结果

所有患者治疗后 1,3,6mo 的 BCVA 均有提高,黄斑中央厚度均明显降低,与治疗前比较,差异均有显著统计学意义。1 组患者平均 BCVA 由治疗前 0.158 \pm 0.01 升高到 0.289($P < 0.05$);2 组患者经眼内玻璃腔注药后治疗效果表现的反应迅速,BCVA 由 0.18 \pm 0.04 升至 0.459 \pm 0.02($P < 0.05$);3 组患者由治疗前的 0.144 \pm 0.02 升至 6mo 后的 0.432 \pm 0.02($P < 0.05$)。ETDRS 视力表检查:1 组平均提供 11 个字母,2 组提高 17 个字母,3 组提高 18 个字母。OCT 显示:1 组黄斑中央厚度平均降低 208.7 μm ($P < 0.05$),2 组降低 312.9 μm ($P < 0.05$),3 组降低 326.8 μm ($P < 0.05$),2,3 组均明显优于 1 组,且两组间差异无显著性(表 1)。1 组中视力提高 3 行以上 1 例(10%),2 组有 3 例(30%),3 组有 4 例(40%)。

术中玻璃体腔注药后发生结膜下出血 5 眼,注药后 3d 内有 3 眼出现一过性高血压,用药后均恢复至正常范围。所有治疗眼均未发生视网膜脱离、玻璃体积血和眼内炎等与注射有关的并发症。

3 讨论

BRVO 是一种常见的视网膜血管疾病,病因复杂,常为多种因素综合作用后发病。BRVO 可造成相应引流区域的血流回流障碍,主要表现为视网膜水肿、出血和渗出,累及黄斑则造成严重的中心视力下降。Greer 等^[3]报道 60% BRVO 患者视力下降的原因是黄斑水肿。黄斑水肿主要原因是由于黄斑区局部毛细血管内皮细胞屏障(血-视网膜内屏障)或/和视网膜色素上皮细胞屏障(血-视网膜外屏障)功能损害,致液体渗漏造成的一种细胞外水肿,其发病机制尚不清楚。近年研究表明,视网膜屏障功能的破坏与缺血状态下一些内源性细胞因子如前列腺素^[4]、血管内皮生长因子^[5]等释放有关。

长期黄斑水肿将导致视功能不可逆的损害。视网膜光凝治疗可达到封闭病变血管的作用,可减轻约 50% 由黄斑水肿引起的视力丧失^[2],但对一些难治性黄斑水肿如严重的弥漫性黄斑水肿、视网膜显著增厚的黄斑水肿,单纯激光治疗难以奏效。一些新的治疗方法^[6],如剥除或不剥除内界膜的玻璃体切割、激光脉络膜-视网膜吻合术、黄斑刺破术等相继报道,但都因疗效不确切,并且并发症较多而逐渐被放弃。曲安奈德玻璃体腔注射在临床上取得了较好的效果,但是术后并发症(白内障、眼压升高)限制了它在临床的广泛应用。

VEGF 属于一类基因家族,其中 VEGF-A 已被认为是诱导血管再生最有效的因素^[7]。VEGF 主要生物学功能包括:增加血管通透性和促进血管内皮细胞增殖,其过度释放在许多视网膜血管疾病中都扮演着重要角色^[8,9],如视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变等。近年来,VEGF 抑制剂成为新型抗新生血管生成靶向治疗药物在临床治疗黄斑水肿取得了很好的疗效。它主要通过拮抗作用抑制新生血管生成、降低血管通透性、调控血-视网

膜屏障通透性,从而达到促进视网膜内渗液吸收和改善黄斑水肿的目的^[10]。雷珠单抗(lucentis)作为第二代人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段,分子量较小,能较好地穿透视网膜,玻璃体内的生物利用度可达 50% ~ 60%,是美国 FDA 批准用于眼病治疗的唯一抗 VEGF 药物,其整体有效性、安全性和经玻璃体腔注射的给药方式已在治疗湿性年龄相关性黄斑变性的大量研究中得到证实^[11],其通过阻止血管渗漏和新生血管的形成而抑制黄斑水肿^[12]。本试验中观察到,联合治疗 6mo 后,最佳矫正视力 2 组提高 17 个字母,3 组提高 18 个字母;而黄斑中央厚度 2 组降低 312.9 μm ,3 组降低 326.8 μm ,均明显优于 1 组,且两组间差异无显著性,可见 lucentis 联合光凝治疗组视力的恢复明显优于单纯光凝治疗组,黄斑水肿的吸收好且快于单纯光凝治疗组,而且光凝前注射雷珠单抗不仅减轻了黄斑水肿的厚度,又降低了激光光凝的能量,程度持久而稳定,更加安全有效,减少了旁中心暗点过大等并发症的产生。本研究中联合治疗组在随访期间最常见的并发症是注射部位结膜充血和球结膜下出血,与相关文献报道一致^[13,14]。

虽然本试验中样本量较少,尚需要多中心、大样本的随机临床研究证实,另外考虑到发展中国的经济条件,如何选择合理的个体化治疗方案更是现实必要的问题^[15]。通过本试验可以观察到 lucentis 联合视网膜光凝治疗后,各组中视力提高 3 行以上者,2 组有 3 例(30%),3 组有 4 例(40%),多于 1 组中 1 例(10%)。说明使用小剂量 0.05mL/0.5mg lucentis 联合治疗明显优于单纯激光治疗,而雷珠单抗 1 次玻璃体腔内注射联合黄斑区格栅样激光光凝术是临床治疗 BRVO 黄斑水肿更为经济、安全、有效的措施。

参考文献

- 1 Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10):1243-1247
- 2 The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98(3):271-282
- 3 Greer DV, Constable IJ, Cooper RL. Macular edema and retinal

- branch vein occlusion. *Aust J Ophthalmol* 1980;8(3):207-209
- 4 Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2010;21(S6):10-19
- 5 Salam A, Da Costa J, Sivaprasad S. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2010;94(7):821-826
- 6 Wei TW, Qiao C, Yan M. Intravitreal lucentis combined laser photocoagulation treatment on macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(5):963-966
- 7 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009;116(1):87-93
- 8 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular edema with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):788-792
- 9 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular edema with retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2012;48(1):56-58
- 10 Hufendiek K, Hufendiek K, Panagakis G, et al. Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) treatment for retinal angiomatous proliferation. *Int Ophthalmol* 2012;32(3):259-268
- 11 Pieramici DJ, Avery RL. Ranibizumab; treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(11):1237-1245
- 12 Mete A, Saygili O, Gungor K, et al. Does ranibizumab (Lucentis) change retrobulbar blood flow in patients with neovascular age-related macular degeneration? *Ophthalmic Res* 2012;47(3):141-145
- 13 Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion; twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:2041-2049
- 14 Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion; 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:1594-602
- 15 Puche N, Glacet A, Mimoun G, et al. Intravitreal ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion; a retrospective study of 34 eyes. *Acta Ophthalmol* 2012;90(4):357-361