

曲安奈德与雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿比较

林春堤, 吴国基, 吴爱玉, 陈芳, 陈水淼

作者单位: (361001) 中国福建省厦门市, 厦门大学附属厦门眼科中心

作者简介: 林春堤, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 林春堤. lin-chundi@163.com

收稿日期: 2013-09-23 修回日期: 2013-12-12

Comparative study of the efficacy of triamcinolone acetonide and lucentis for macular edema due to retinal vein occlusion

Chun-Di Lin, Guo-Ji Wu, Ai-Yu Wu, Fang Chen, Shui-Miao Chen

Xiamen Eye Center Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China

Correspondence to: Chun-Di Lin. Xiamen Eye Center Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China. lin-chundi@163.com

Received: 2013-09-23 Accepted: 2013-12-12

Abstract

• **AIM:** To compare the clinical effects of the intravitreal injection of triamcinolone acetonide (TA) and lucentis (LU) for macular edema in retinal vein occlusion.

• **METHODS:** Forty cases of retinal vein occlusion with macular edema were analyzed retrospectively, all the case's best corrected visual acuity (BCVA) ≤ 0.6 , fovea centralis thickness (CMT) $\geq 250\mu\text{m}$. All the eyes were treated with intravitreal injection of TA (22 cases, 4mg, 0.1mL) or LU (18 cases, 0.5mg, 0.05mL). The follow-up time was 1, 2wk, 1, 2, 3 and 6mo. BCVA and CMT were measured.

• **RESULTS:** The two group's BCVA were significantly improved than preoperation. There were significant differences at each follow-up time compared with preoperation ($P < 0.05$). The best BCVA after intravitreal injection of TA was showed at 1mo (logMAR = 0.30 \pm 0.20), while the intravitreal injection of LU was 2mo (logMAR = 0.21 \pm 0.10). The two group's CMT were significantly relieved than preoperation. There were significant differences at each follow-up time compared with preoperation ($P < 0.05$). The best CMT after intravitreal injection of TA and LU were all showed at 2mo (TA CMT = 274.45 \pm 141.81 μm , LU CMT = 225.83 \pm 22.86 μm). The BCVA is negatively related with CMT. The BCVA and CMT had no statistical difference between the two groups.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of TA and LU in the

treatment of macular edema in retinal vein occlusion can reduce macular edema and improve the visual activity. There is no significant difference between the two treatments.

• **KEYWORDS:** triamcinolone acetonide; lucentis; retinal vein occlusion; macular edema

Citation: Lin CD, Wu GJ, Wu AY, et al. Comparative study of the efficacy of triamcinolone acetonide and lucentis for macular edema due to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(1):37-40

摘要

目的: 比较曲安奈德(Triamcinolone Acetonide, TA)与雷珠单抗(Lucentis, LU)治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的临床疗效。

方法: 回顾性分析40例最佳矫正视力(BCVA, 小数视力) ≤ 0.6 , 黄斑中心凹厚度(CMT) $\geq 250\mu\text{m}$ 的视网膜静脉阻塞性黄斑水肿患者, 分别进行玻璃体腔注射TA(22例, 4mg, 0.1mL)或LU(18例, 0.5mg, 0.05mL)治疗。比较两种药物治疗前和治疗后1, 2wk; 1, 2, 3, 6mo两组CMT与BCVA的改变情况

结果: 两组在治疗后视力明显提高, 术后各时间点均较术前具有显著改变($P < 0.05$), TA组治疗后1mo视力最好(BCVA, logMAR = 0.30 \pm 0.20), LU组治疗后2mo视力最好(BCVA, logMAR = 0.21 \pm 0.10), 两组在治疗后黄斑水肿明显减轻, CMT明显降低, 术后各时间点均具有统计学意义($P < 0.05$), 两组治疗后2mo时黄斑水肿程度最低(TA组CMT = 274.45 \pm 141.81 μm , LU组CMT = 225.83 \pm 22.86 μm)。BCVA(小数视力)与CMT呈负相关。各项指标两组间均无统计学差异。

结论: 玻璃体腔注射TA及LU治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿均可减轻黄斑水肿和改善视力, 两者治疗效果无显著差异。

关键词: 曲安奈德; 雷珠单抗; 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.01.10

引用: 林春堤, 吴国基, 吴爱玉, 等. 曲安奈德与雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿比较. *国际眼科杂志* 2014;14(1):37-40

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病性视网膜病变的第二位最常见的视网膜血管病, 早在十九世纪前叶就有关于此病的描述。临床特点是静脉扩张迂曲, 沿静脉分布区域的视网膜有出血、水肿和渗

出^[1]。其并发症和后遗症可分为两大类:第1类为黄斑部病变,包括黄斑囊样水肿、黄斑前膜形成、黄斑瘢痕形成等;第2类为新生血管及其并发症,包括新生血管性青光眼、玻璃体积血、增殖、机化膜形成、牵拉视网膜形成破孔和视网膜脱离等。在以上并发症中以黄斑囊样水肿和新生血管最为常见。其中黄斑水肿是视网膜静脉阻塞最常见的并发症之一,也是视网膜静脉阻塞视力下降的主要原因,而长期黄斑水肿会引起视细胞凋亡,视网膜纤维化而导致永久性视力丧失,因此,尽早解除黄斑水肿对此类患者极其重要^[2]。以往的中成药治疗方法疗效较慢、治疗效果不确切,而黄斑格栅光凝对视力提高不显著。近年来玻璃体腔已越来越多地被用作药物储存库,临床上采用玻璃体腔内注射治疗一些难治性眼部疾病,显示出良好的治疗效果,为临床上治疗黄斑水肿、脉络膜新生血管、增生性玻璃体视网膜病变等开辟了一条新途径。目前临床上经常于玻璃体腔内注射曲安奈德(Triamcinolone Acetonide, TA)、雷珠单抗(Lucentis, LU)、贝伐单抗(Bevacizumab, BE)等药物治疗黄斑水肿等眼部病变^[3]。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2010-12/2013-02间因视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿首诊于我院并接受住院玻璃体腔注射TA或LU患者40例40眼,病例纳入标准:经荧光素眼底血管造影(FFA)和光学相干断层扫描(OCT)检查确诊为视网膜静脉阻塞伴黄斑水肿,最佳矫正视力(BCVA,小数值力)≤0.6,黄斑中心凹厚度CMT≥250μm,就诊我院之前未经过口服、静脉用药及眼底激光等治疗,并排除白内障、青光眼、屈光间质明显混浊、固视功能太差及影响FFA、OCT检查的其他眼部疾病。随机分为两组:TA组22例22眼,其中视网膜分支静脉阻塞(BRVO)10例10眼,视网膜中央静脉阻塞(CRVO)12例12眼,年龄31~62(平均51.52)岁,病程1~8(平均4.54)d,男13例,女9例;LU组18例18眼,其中BRVO 8例8眼,CRVO 10例10眼,年龄34~65(平均52.83)岁,病程1~9(平均4.75)d,男10例,女8例;治疗前常规行BCVA(小数值力)、眼压、裂隙灯、间接眼底镜、FFA及OCT检查,术前两组裂隙灯检查眼前节均未见炎症反应。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔注射

所有患者治疗前均被告之TA或LU治疗后可能发生的并发症如眼压升高、白内障进展、眼内炎症及视网膜脱离等,并签署知情同意后进行治疗,术前3d患眼点左氧氟沙星眼水4次/d,所有操作均于手术室进行,按照内眼手术要求进行消毒和无菌操作,于颞下距角膜缘3.5mm处的睫状体平坦部垂直巩膜面进针,向玻璃体腔内注射TA 0.1mL(4mg)或LU 0.05mL(0.5mg),以无菌棉签压迫注射点3~5min防止药物返流及玻璃体嵌顿,注射后体位无特殊要求。

1.2.2 随访时间及检查指标

随访6mo,随访时间为注射后1,2,3d;1,2wk;1,2,3,6mo,每次随访检查患者BCVA、眼压、裂隙灯、间接眼底镜查眼底,其中注射后1,2wk;1,2,3,6mo时由同一位从事OCT检查10余年具有丰富经验的技术人员对注射眼行OCT检查(美国Carl Zeiss Meditec公司ZEI Cirrus™ HD-OCT Model 4000),使用3D频域技术,黄斑区中心凹厚度测量采用手动测量从内界膜表面至RPE层表面之间的距离。

表1 治疗前两组基本数据比较

项目	TA组	LU组	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	51.52±16.32	52.83±15.03	>0.05
性别(男/女,%)	59/41	56/44	>0.05
病程($\bar{x}\pm s$,d)	4.54±1.83	4.75±1.92	>0.05
BCVA(logMAR, $\bar{x}\pm s$)	1.05±0.55	1.02±0.53	>0.05
CMT($\bar{x}\pm s$,μm)	750.05±303.61	765.56±307.71	>0.05

统计学分析:应用SPSS 19.0软件,采用配对t检验,对比分析患者治疗前后BCVA,CMT的改变;采用独立样本t检验比较两组患者在治疗同一阶段BCVA,CMT的差异,采用线性回归分析BCVA与CMT的相关性, $P<0.05$ 作为差异有统计学意义的标准。

2 结果

两组在行玻璃体腔注药术前年龄、性别、病程、BCVA(logMAR)、CMT情况均无显著差异(表1)。两组病例行玻璃体腔注药术后病情均有明显好转。

2.1 CMT方面

TA组在治疗后各时段黄斑水肿均有明显好转,与治疗前比较,治疗后1,2wk;1,2,3,6mo CMT均有明显降低, P 值均 <0.05 ,具有统计学意义,其中治疗后2mo黄斑水肿程度最轻($CMT=274.45\pm 141.81\mu m$),后又加重,至治疗后3mo最重($345.05\pm 221.47\mu m$),分析原因,为治疗后2mo开始出现部分复发病例;LU组治疗后黄斑水肿亦有明显好转,与治疗前比较,治疗后1,2wk;1,2,3,6mo CMT均有明显降低, P 值均 <0.05 ,具有统计学意义,其中治疗后2mo黄斑水肿程度最轻($CMT=225.83\pm 22.86\mu m$),后黄斑水肿又加重。两组比较:玻璃体腔注药治疗后,LU组各个时段CMT厚度均较TA组薄,但两组组间数据进行独立样本t检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。随访中两组CMT的变化趋势见图1。

2.2 BCVA(logMAR)方面

TA组在治疗后视力有明显提高,与治疗前比较,治疗后1,2wk;1,2,3,6mo BCVA均有明显提高,具有统计学意义(P 值均 <0.05),其中治疗后1mo视力最好($BCVA, \log MAR=0.30\pm 0.20$),后视力又下降;LU组治疗后视力亦有明显提高,与治疗前比较,治疗后1,2wk;1,2,3,6mo BCVA均有明显提高,具有统计学意义(P 值均 <0.05),其中治疗后2mo视力最好($BCVA, \log MAR=0.21\pm 0.10$),后视力又略有下降。两组比较:玻璃体腔注药治疗后,LU组各个时段BCVA均较TA组高,但两组组间数据进行独立样本t检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。随访中两组BCVA的变化趋势见图2。

将CMT与BCVA(小数值力)数据绘制散点图(图3,4),进行Pearson相关性分析:TA组 $r=-0.939, t=-6.122, P<0.01$,呈负相关,有统计学意义;LU组 $r=-0.943, t=-6.341, P<0.01$,呈负相关,有统计学意义。

2.3 治疗后病情复发方面

TA组5例(1例在2mo时复发,4例在3~6mo时复发),LU组1例(在3mo时复发),两组资料数据进行四格表 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 治疗后并发症方面

近期仅TA组出现2例高血压并发症,给予降血压滴眼液点眼治疗后可控制在正常眼压范围内,LU组未见眼压升高病例;两组资料数据进行四格表 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。近期两组均未发现眼内炎、晶状体混浊、玻璃体出血、视网膜脱离等并发症。

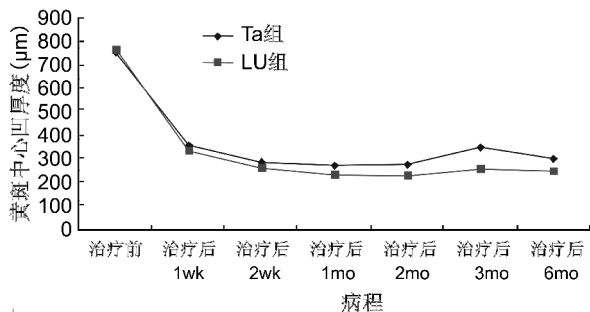


图1 CMT变化趋势图。

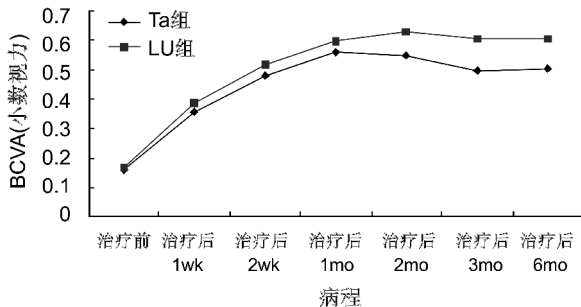


图2 BCVA变化趋势图。

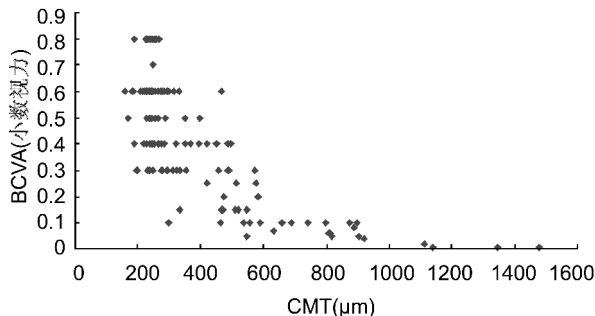


图3 TA组CMT与BCVA的散点图。

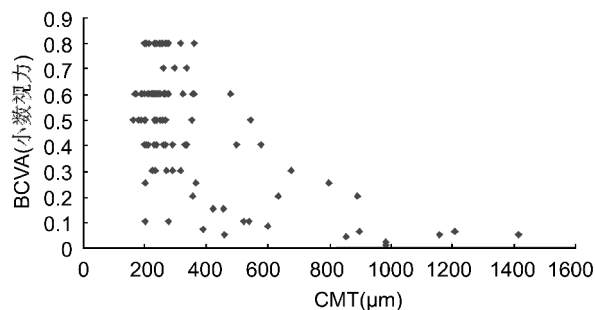


图4 LU组CMT与BCVA的散点图。

3 讨论

黄斑水肿是眼科常见疾病,其发生是多因素、复杂的过程,常并发于眼底血管性疾病(如静脉阻塞、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性等),其发病机制系血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)破坏所致,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-11^[4]、血管内皮生长因子-12^[5]等释放有关。长期黄斑水肿将导致视功能不可逆的损害^[6]。

近年来玻璃体腔注射药物治疗黄斑水肿被越来越多的应用于临床,比较常用的是糖皮质激素(如TA、地塞米松等)及抗血管内皮生长因子(VEGF)药物[如 pegaptanib (Macugen)、bevacizumab (avastin, 贝伐单抗)和 ranibizumab (Lucentis, 雷珠单抗)等]^[7]。

TA 是一种非水溶性、人工合成的含氟长效糖皮质激素。作用半衰期为 76 ~ 635h,在局部用药时吸收缓慢,作用可维持 2 ~ 3wk 甚至更长时间。其作用于眼组织的主要效果是减轻细胞的免疫反应、降低炎症血管的渗透性等,有很强的抗炎作用,还降低视网膜内皮系统消除颗粒性抗原或变形细胞的作用等,从而减轻效应期的免疫性炎症反应,为视网膜供稳定的血-视网膜屏障,同时也有抗血管生成作用,减少 VEGF 介导的增加血管通透性。因此用它治疗各种病变所致的黄斑水肿,如:视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎等显示出良好的临床效果^[8]。近年来玻璃体内注射糖皮质激素治疗黄斑水肿取得了一定疗效。很多的报道显示玻璃体内注射 TA 对治疗眼内的新生血管性、炎症性及水肿性疾病有良好的效果和前景^[9-11]。

VEGF 属于一类基因家族,包括血小板生长因子(PGF)、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 VEGF-D。其中 VEGF-A 目前已被认为是诱导血管再生最有效的因素,有六种亚型:121,145,165,183,189 和 206^[12-16]。VEGF 生物学特性主要表现在增加血管通透性和促进血管内皮细胞增殖两个方面,其过度释放在众多视网膜血管疾病中都扮演着重要角色,如视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变等。VEGF-A 尤其是同源异构体 VEGF-165 在黄斑水肿的发病机制中成为一种重要因素^[17,18]。

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^[18]。目前,用于治疗黄斑水肿的 VEGF 抑制剂主要有 pegaptanib, bevacizumab 和 ranibizumab。

雷珠单抗是第二代重组的可识别人血管内皮生长因子(VEGF)所有同分异构体的人源化鼠单克隆抗体片段(recombinant humanized antigen-binding fragment, rhuFab),分子量较小,能较好地穿透视网膜,玻璃体内注射 lucentis 则可在 1h 内完全渗透视网膜全层,其生物利用度可达 50% ~ 60%,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 AMD 的大量研究中得到证实。因 lucentis 与人 VEGF-A 的所有亚型都具有特异性和亲和力,其与 VEGF 结合后,能阻止血管渗漏和新生血管的形成,抑制黄斑水肿的形成,近年来临床上常用其经玻璃体腔注射治疗黄斑水肿,以达到迅速减轻黄斑水肿的目的^[19]。

本研究发现玻璃体腔内注射 TA 或 LU 对于治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿疗效明显,LU 在疗效(CMT、BCVA 等)方面均优于 TA 组,但两组组间各项数据进行统计学分析,差异均无统计学意义。CMT 方面,TA 组及 LU 组均在治疗后第 2mo 黄斑水肿程度最轻,CMT 厚度最薄;BCVA 方面,TA 组治疗后第 2mo BCVA 最好,LU 组治疗后第 1mo BCVA 最好。可能与治疗后部分病例复发影响有关。

研究显示黄斑水肿经玻璃体腔注射药物治疗痊愈后复发病例在重复注射药物后仍有明显疗效^[20]。本研究两组均在治疗后 3 ~ 6mo 出现个别病例病情复发,其发生率 LU 组小于 TA 组,但经统计学分析发现,两组差异无统计学意义。复发病例均进行玻璃体腔重复注射 TA(TA 组)或 LU(LU 组),注射后仍有效,病情明显好转。

16例随访超过1a(TA组13例,LU组3例),复发6例(TA组5例,LU组1例),除TA组有两例在随访过程中出现玻璃体出血进行手术治疗外,其余病例均进行重复玻璃体腔注射,疗效显著。其中TA组有1例随访时间达2.5a,反复出现复发黄斑水肿达5次,经口服、静脉用药及眼底激光等各种治疗,发现玻璃体腔内注射药物治疗仍为最有效、最快速的治疗手段,前3次为重复注射TA、后两次为注射LU,每一次玻璃体腔内注射药物后均能在短期内(2~4wk)消除水肿,恢复正常黄斑厚度,BCVA(小数视力)在0.2~0.6之间(5次复发治疗后视力依次为0.6,0.4,0.5,0.3,0.2)。

与球内注射TA相比,LU球内注射后未有眼压升高等眼部并发症的报道,这与相关报告相符^[21,22]。

有研究将30例患者的CMT与视力进行相关分析,结果显示CMT与视力呈负相关,CMT越厚,视力越差^[23],这与本研究结果一致。我们将两组CMT分别与BCVA进行线性相关回归分析,显示BCVA分别与CMT呈较强的负相关。

综上所述,TA与LU治疗黄斑水肿,近期均有显著效果,LU组CMT,BCVA改变较TA组明显,但两组组间相比无统计学差异;从药物近期毒副反应及并发症方面,LU较TA少;远期疗效及毒副反应、并发症等尚需进一步观察,尤其是两种药物均有明显抗新生血管生成作用,远期新生血管发生率是否一样仍需进一步观察;但是从治疗费用上看LU明显较TA高。因而在临床治疗时,我们还是应当充分从各方面考虑,选择适合患者情况的治疗方案。本实验为回顾性研究,仍需进行多中心前瞻性随机及双盲实验,以及更长时间的随访来观察其疗效。

参考文献

- 葛坚.眼科学.第2版.北京:人民卫生出版社2010:7
- 张承芬.眼底病学.第2版.北京:人民卫生出版社2010:9
- Shahsuvaryan ML. Therapeutic potential of intravitreal pharmacotherapy in retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2013;13(1):18-29
- Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2010;21(S6):10-19
- Salam A, DaCosta J, Sivaprasad S. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2010;94(7):821-826
- Garweg JG, Wenzel A. Diabetic maculopathy and retinopathy. Functional and sociomedical significance. *Ophthalmologie* 2010;107(7):628-635
- 杨文芝,吴强.视网膜静脉阻塞治疗新进展.眼科新进展2010;30

(7):694-697

- Guo MX, Yi CX, Xiang DM. Intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2010;10(6):1030-1032
- 沈轶,姚进,蒋沁.曲安奈德玻璃体腔内注射治疗视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿.南京医科大学学报(自然科学版)2009;29(11):1603-1606
- 孙咏梅,赵家良.曲安奈德玻璃体腔注射的临床应用.中华现代眼科学杂志2005;2(6):512-515
- 余曼,袁援生.玻璃体腔注射曲安奈德治疗黄斑水肿的临床应用.眼科新进展2006;26(10):791-793
- Scholl S, Kirchoff J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica* 2010;224(S1):8-15
- 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
- Virtje A, Loes S, Iden O, et al. Vascular endothelial growth factors signalling in normal human dental pulp: a study of gene and protein expression. *Eur J Oral Sci* 2013;121(2):92-100
- Yin X, Johns SC, Lawrence R, et al. Lymphatic endothelial heparan sulfate deficiency results in altered growth responses to vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C). *J Biol Chem* 2011;286(17):14952-14962
- Inley SD, Popel AS. Predicting the effects of anti-angiogenic agents targeting specific VEGF isoforms. *AAPS J* 2012;14(3):500-509
- Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):788-792
- Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2012;48(1):56-58
- 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
- 王丽丽,宋虎平,刘蓓,等.曲安奈德玻璃体腔重复注射治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿的疗效评价.国际眼科杂志2008;8(9):1853-1856
- Hahn P, Fekrat S. Best practices for treatment of retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(3):175-181
- Banerjee PJ, Woodcock MG, Bunce C, et al. A pilot study of intraocular use of intensive anti-inflammatory; triamcinolone acetonide to prevent proliferative vitreoretinopathy in eyes undergoing vitreoretinal surgery for open globe trauma; the adjuncts in ocular trauma (AOT) trial; study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013;14(1):42
- 刘杏.光学相干断层成像.广州:广东科技出版社2006:177