

玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Tenon 囊注射曲安奈德治疗 CRVO 继发黄斑水肿

李婷婷, 牛彤彤, 王海林

作者单位: (110031) 中国辽宁省沈阳市第四人民医院眼科
作者简介: 李婷婷, 毕业于中国医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李婷婷. karenli318@hotmail.com

收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-12-18

Intravitreal injection with ranibizumab combined with triamcinolone acetonide sub-Tenon injection for macular edema due to CRVO

Ting-Ting Li, Tong-Tong Niu, Hai-Lin Wang

Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ting-Ting Li. Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Liaoning Province, China. karenli318@hotmail.com

Received: 2014-10-23 Accepted: 2014-12-18

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of intravitreal injection with Ranibizumab combined with sub-Tenon injection with Triamcinolone acetonide (TA) for macular edema (ME) due to central retinal venous occlusions (CRVO).

• METHODS: Forty-six patients (46 eyes) were diagnosed ischemic CRVO with significant macular edema by fundus fluorescence-angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT). All the patients had panretinal photocoagulation (PRP), a week after the four times therapies. Twenty-three patients (23 eyes) in group A were randomly chosen to receive intravitreal injection with ranibizumab (IVR), another 23 patients (23 eyes) in group B to treat with both IVR and sub-Tenon injection with TA (PSTT). There was no significant difference on macular edema and best corrected visual activity (BCVA) between the two groups. The changes in BCVA and central macular thickness (CMT) before and 1wk; 1, 3, 6mo after treatments were analyzed.

• RESULTS: One week after the treatment; the BCVA increased while the CMT decreased compared with that of pretreatment in groups A and B ($P < 0.05$). BCVA and CMT changes between two groups were statistically significant differences ($P < 0.05$). One month and three months after the treatment; the BCVA increased while the CMT decreased compared with that of pretreatment in group A and B ($P < 0.05$), the difference was significant between two groups ($P < 0.05$). Six month after the treatment; the BCVA increased while the CMT decreased

compared with that of pretreatment in groups A and B. Compare BCVA difference between the groups was statistically significant change ($P < 0.05$), CMT difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

• CONCLUSION: Not only IVR can decrease ME caused by CRVO and increase the BCVA, but also IVR combined with PSTT can. But combined therapies can be more rapidly and have more positive effect on decreasing the ME and protecting the visual function.

• KEYWORDS: ranibizumab; triamcinolone acetonide; central retinal vein occlusion; macular edema

Citation: Li TT, Niu TT, Wang HL. Intravitreal injection with ranibizumab combined with triamcinolone acetonide sub-Tenon injection for macular edema due to CRVO. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(1):98-100

摘要

目的: 评价玻璃体腔注射雷珠单抗 (ranibizumab) 联合筋膜囊下注射曲安奈德 (triamcinolone acetonide) 治疗视网膜中央静脉阻塞 (central retinal venous occlusions, CRVO) 继发黄斑水肿 (macular edema, ME) 的临床疗效。

方法: 经眼底荧光血管造影 (fundus fluorescence angiography, FFA) 及光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查确诊为缺血型 CRVO 合并黄斑水肿的患者 46 例 46 眼。全部患者行全视网膜光凝 (panretinal photocoagulation, PRP), 经 4 次激光治疗结束后 1wk, 随机选取 A 组 23 例 23 眼行玻璃体腔注射雷珠单抗 (IVR) 治疗; B 组 23 例 23 眼行 IVR 治疗同时行筋膜囊下注射曲安奈德 (PSTT) 治疗, 两组间黄斑水肿程度及最佳矫正视力无显著性差异。对比分析两组治疗前, 治疗后 1wk; 1, 3, 6mo 患者最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA), 黄斑中心厚度 (central macular thickness, CMT) 的变化。

结果: 治疗后 1wk 与治疗前相比: A 组 BCVA 平均值提高, CMT 平均值降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组 BCVA 平均值提高, CMT 平均值亦降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组组间比较 BCVA 变化、CMT 变化差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 1, 3mo 与治疗前相比, A 组与 B 组 BCVA 平均值均提高、CMT 平均值均降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组间比较 BCVA 变化、CMT 变化差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 6mo 与治疗前相比, A 组与 B 组 BCVA 平均值提高、CMT 平均值降低且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 组间比较 BCVA 变化差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)、CMT 变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: IVR 联合 PSTT 及单纯 IVR 均可有效地减轻 CRVO 所致黄斑水肿、提升视力; 但联合治疗可以更迅速地减轻

黄斑水肿,对于保护视功能起到更为积极的作用。

关键词:雷珠单抗;曲安奈德;视网膜中央静脉阻塞;黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.1.28

引用:李婷婷,牛彤彤,王海林.玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Tenon 囊注射曲安奈德治疗 CRVO 继发黄斑水肿.国际眼科杂志 2015;15(1):98-100

0 引言

黄斑水肿 (macular edema, ME) 是黄斑中心凹部位,视网膜毛细血管发生微血管异常,以致细胞外液积存于黄斑区外丛状层 Henle 纤维间,是黄斑局部毛细血管内皮细胞屏障 (视网膜内屏障) 或 RPE 细胞屏障 (视网膜外屏障) 功能损害, RPE 细胞离子泵功能损害导致液体渗漏的结果^[1]。视网膜中央静脉阻塞 (central retinal venous occlusions, CRVO) 是一种可引起明显视觉障碍的视网膜血管病,主要发生于 65 岁以上人群^[2-4], CRVO 并发症较多,其中黄斑水肿最为常见,是 CRVO 患者视力丧失的一个主要原因,可显著降低与视力相关生活质量^[5]。传统的全视网膜光凝联合黄斑格栅状光凝仍是治疗 CRVO 所致 ME 的主要手段,但效果不理想。近年来,越来越多的糖皮质激素治疗^[6-8] 及抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物被应用于治疗黄斑水肿相关疾病^[9]。在 CRVO 所致黄斑水肿中,糖皮质激素通过调节细胞因子和生长因子产生抗炎作用,以及在稳定血-视网膜屏障减少血管通透性方面起到治疗作用。抗 VEGF 治疗如雷珠单抗 (ranibizumab) 可拮抗 VEGF 促血管内皮增殖作用,抑制新生血管生成,降低血管通透性,从而使黄斑水肿患者视网膜内渗液减少,并促进其吸收,达到消除水肿,减轻症状的目的^[10]。由于雷珠单抗在玻璃体腔内存在的半衰期较短,往往需要重复注射以维持疗效,不但增加患者的经济负担,更增加了玻璃体腔注射致眼内炎等并发症发生的风险。故本研究通过采取玻璃体腔注射雷珠单抗联合筋膜囊注射曲安奈德的方法治疗 CRVO 继发黄斑水肿,并取得了良好的治疗效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2013-01/12 我院眼科收治的 CRVO 继发黄斑水肿的患者 46 例 46 眼,其中男 20 例 20 眼,女 26 例 26 眼,年龄 35~65 (平均 52) 岁。所有患者均经常规检查、眼底荧光血管造影 (fundus fluorescence angiography, FFA) 及光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查确诊为缺血型 CRVO 伴黄斑水肿,病程 1wk~3mo。全部患眼均行 4 次 PRP,治疗结束后 1wk,随机选取 23 例 23 眼为单纯玻璃体腔注射雷珠单抗 (IVR) 治疗组 (A 组),另 23 例 23 眼为 IVR 联合筋膜囊下注射曲安奈德 (PSTT) 治疗组 (B 组),两组黄斑水肿及最佳矫正视力无显著性差异。

1.2 方法

1.2.1 病例纳入标准 (1) 继发于 CRVO 的黄斑水肿, FFA 显示无灌注, OCT 显示黄斑水肿; (2) 病程不超过 3mo; (3) 全部患者仅经同一医生行 PRP 治疗,既往无其他眼底激光光凝或球内注射药物等侵入性治疗或眼部手术史。

1.2.2 病例排除标准 (1) 合并严重的白内障、角膜病、玻璃体积血等严重屈光间质混浊影响治疗及检查者; (2) 合

并其他视网膜及视神经病变,如糖尿病性视网膜病变、CNV、视网膜脱离等; (3) 严重高血压、糖尿病、心、肺、肾功能不全者。

1.2.3 治疗方法 A 组患者进行单纯 IVR 治疗。注药前左氧氟沙星滴眼液 6 次/d,连续 3d 清洁结膜囊;注药前冲洗泪道,清洁结膜囊。注药前 30min 复方托吡卡胺滴眼液散瞳。玻璃体腔注射按照内眼手术规范,且于手术室内完成。盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉,聚维酮碘消毒结膜囊,于眼球颞下象限角膜缘后 4mm,以 30G 针头垂直眼球壁刺入眼内,缓慢注入 0.05mL 雷珠单抗药液,小心抽出注射针,无菌棉签按压防止返流,查术眼光感,指测眼压正常,妥布霉素地塞米松眼膏涂术眼,包扎术眼。术后左氧氟沙星滴眼液 6 次/d 点眼,连续用 7d。B 组患者于常规 IVR 治疗后,于颞上象限,上、外直肌间,纤维剪刀剪开球结膜、分离筋膜,以泪道冲洗针头顺巩膜表面进入后筋膜囊,注入曲安奈德注射液 40mg/mL,抽取针头,妥布霉素地塞米松眼膏涂术眼,包扎术眼。术后左氧氟沙星滴眼液 6 次/d 点眼,连续用 7d。所有患者于治疗前和治疗后 1wk;1,3,6mo 分别行 BCVA, OCT 检查。CMT 测量采用手动测量从内界膜表面至 RPE 层表面之间的距离。BCVA 转化成标准化 logMAR 视力,以便最大限度的反映视力的微小变化情况。

统计学分析:所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件作统计学分析。结果用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,同一组内不同时间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;两组间同一时间点比较采用独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BCVA 治疗后 1wk;1,3,6mo 与治疗前相比, A 组治疗后各时间点 BCVA 平均值均提高,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组治疗后各时间点 BCVA 平均值明显提高,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 1wk;1,3,6mo,两组间比较 BCVA 变化差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

2.2 CMT 治疗后 1wk;1,3,6mo 与治疗前相比, A 组治疗后各时间点 CMT 平均值降低,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组各时间点 CMT 平均值明显降低,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 1wk;1,3mo 两组间比较 CMT 变化差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 6mo 两组间比较 CMT 变化差异无统计学意义 ($P = 0.41$, 表 2)。

2.3 术后并发症 术后两组患者全部患眼均未出现玻璃体出血、视网膜脱离、眼压升高等眼部及全身并发症。

3 讨论

黄斑水肿是眼科常见疾病,是临床治疗上比较棘手的问题。引起黄斑水肿的原因很多,常见的如:糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、年龄相关黄斑变性等视网膜血管性疾病,也可见于葡萄膜炎、内眼手术后等。黄斑水肿的发生、发展是多因素参与的复杂的病理过程,主要是血-视网膜屏障破坏所致,而血-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、血管内皮生长因子等的释放有关。长期的黄斑水肿将导致视功能不可逆的损害,迅速诊治有助于减少视力的丧失。

近几年,治疗黄斑水肿的方法主要包括药物治疗和激光治疗等。而药物治疗黄斑水肿被越来越多的应用于临床,比较常见的有糖皮质激素^[11,12] (如曲安奈德、地塞米松等) 及抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物^[13,14] (如雷珠单抗、

表1 治疗前后标准化 logMAR 视力

组别	$\bar{x} \pm s$				
	术前	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo
A 组	0.751±0.192	0.681±0.168	0.638±0.155	0.593±0.146	0.543±0.139
B 组	0.743±0.139	0.601±0.067	0.560±0.079	0.515±0.081	0.474±0.082

表2 治疗前后 CMT 变化

组别	$(\bar{x} \pm s, \mu\text{m})$				
	术前	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo
A 组	456.00±73.35	418.40±78.99	381.00±79.25	345.70±70.84	301.80±67.78
B 组	463.30±80.66	369.00±80.58	328.20±73.15	301.30±72.51	285.00±68.53

贝伐单抗等)。目前,VEGF 抑制剂作为抗新生血管生成靶向药物在临床治疗黄斑水肿取得了良好的疗效。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液吸收和改善黄斑水肿的目的。目前用于治疗黄斑水肿的 VEGF 抑制剂有哌加他尼纳(pegatanib),贝伐单抗(bevacizumab)和雷珠单抗(ranibizumab)。其中 ranibizumab 是专为眼科设计的人源化的重组单克隆抗体片段(Fab),靶向抑制人 VEGF-A,可以阻断其所有活性亚型而抑制新生血管形成,减轻血管渗漏引起的渗出、水肿和炎症反应。许多学者在其循证医学的研究及临床经验中证实了抗 VEGF 在治疗视网膜中央静脉阻塞等中具有有良好的疗效^[15]。已有研究表明,与静脉注射、结膜下注射或筋膜下注射相比,玻璃体腔注射的药物浓度最高,而血清浓度很低,还可以最大限度减少人源化的单组单克隆抗体片段(rhuFabV2)对抗体内其他部位 VEGF 的干扰,减轻毒副作用,具有较好的安全性^[16]。因此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。

TA 主要为一种非水溶性、人工合成的糖皮质激素长效制剂,半衰期长,在局部用药时吸收缓慢,作用可以维持 2~3wk 甚至更长时间。TA 可以使花生四烯酸代谢以及 VEGF 表达均得到有效抑制,具有降低毛细血管通透性,稳定血-视网膜屏障,减少渗出等作用,能明显减轻 ME 程度并提高视力^[17,18],因此 TA 成为治疗黄斑水肿的可选择的药物之一。近年来 TA 的局部应用主要包括玻璃体腔注射及筋膜囊注射,虽然玻璃体腔注射治疗效果较筋膜囊注射更佳,但同时其致眼压升高及白内障的副作用较为明显^[19],因此筋膜囊注射 TA 不需进入眼内,可以降低高眼压及白内障发生率,易被患者接受,且其亦可以加快 ME 减轻或消失,有助于保护视功能,同时降低了玻璃体腔注射致玻璃体出血、视网膜脱离、眼内炎等风险。

目前,视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的临床用药研究多集中在单纯玻璃体腔注射雷珠单抗、TA 或单纯 Tenon 注射 TA,本研究观察了玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Tenon 囊注射曲安奈德治疗 CRVO 继发黄斑水肿的疗效,结果显示两种治疗均可以使患眼最佳矫正视力提高,其疗效可以持续至治疗后 6mo。联合治疗与单纯玻璃体腔注射雷珠单抗治疗相比,对于患眼最佳矫正视力的提高效果更为明显。故对 CRVO 致黄斑水肿时,我们不妨采用联合治疗^[20],从而挽救患者视力。在本次研究中,因患者例数偏少,结果的可靠性,远期疗效及安全性还有待于进一步讨论。

参考文献

1 Michael JC, de Wenevia G. Retinal trypsin digest study of cystoid macular edema associated with perip-heral choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1995;119(2):119-122
 2 Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic

characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117(4):429-441
 3 Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10):1243-1247
 4 The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98(3):271-282
 5 Deramo VA, Cox TA, Syed AB, et al. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2003;121(9):1297-1302
 6 Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(9):782-783
 7 Savage H, Roh M. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122(7):1083-1088
 8 Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):419-425
 9 Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;147(1):11-21
 10 Hoeh AE, Ach T, Schaal KB, et al. Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(12):1635-1641
 11 Moshfeghi AA, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):489-492
 12 Guthoff R, Meigen T, Hennemann K, et al. Comparison of bevacizumab and triamcinolone for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in a pair-matched analysis. *Ophthalmologica* 2010;224(5):319-324
 13 Ehlers JP, Decroos FC, Fekrat S. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31(9):1856-1862
 14 Figueroa MS, Contreras I, Noval S, et al. Results of bevacizumab as the primary treatment for retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2010;94(8):1052-1056
 15 Campochiaro PA. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2012;227(s1):30-35
 16 Pece A, Isola V, Piermarocchi S, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for naïve retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2011;95(1):56-68
 17 Ip MS, Gottoeb JL, Kahsna A, et al. Intravitreal Triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004;122(8):1131-1136
 18 Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110(4):681-686
 19 Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(6):645-663
 20 郭宝,陈雪艺. 视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿的治疗新进展. 国际眼科杂志 2010;10(8):1524-1526