

斑区激光光凝治疗。所有患者均随访6mo。对比分析患眼治疗前后BCVA及CMT的变化情况以及有无并发症发生情况。

**结果:**联合组疗效明显,视网膜厚度降低明显,视力提高快,视力及CMT值均与治疗前比较差异有统计学意义(视力: $t=5.781, 7.496, 7.341, 7.836$ ,均 $P=0.000$ ;CMT: $t=9.784, 11.893, 11.573, 11.437$ ,均 $P=0.000$ )。激光组激光治疗后1wk视力与治疗前比较差异无统计学意义( $t=2.130, P=0.053$ ),治疗后4、12、24wk视力改善与治疗前比较差异均有统计学意义( $t=3.524, 6.429, 6.922, P=0.004, 0.000, 0.000$ )。联合组与激光组治疗后1、4、12、24wk不同时间点视力比较差异有统计学意义( $t=2.604, 3.223, 3.303, 3.296, P=0.015, 0.03, 0.04, 0.03$ )。联合组与激光组治疗后不同时间点CMT值变化差异有统计学意义( $t=43.231, 50.504, 56.074, 38.103$ ,均 $P=0.000$ )。随访期间未发生眼部并发症及全身不良反应。  
**结论:**雷珠单抗联合黄斑区激光光凝治疗BRVO继发黄斑水肿有良好的疗效及安全性。

**关键词:**视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;激光光凝;雷珠单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.1.28

**引用:**杨瑞芳,杜红艳.雷珠单抗联合激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效.国际眼科杂志2016;16(1):103-106

## 0 引言

视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是一种视网膜血管异常类的眼底疾病,继发黄斑水肿是本病视力下降的主要原因之一。激光光凝(laser photocoagulation)是以往治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的主要方法,但是单纯的激光光凝治疗对患者视力提高的作用是有限的<sup>[1]</sup>。曲安奈德也被应用于眼内疾病的治疗,可减轻炎症反应,抑制增生性视网膜病变的发生和减少眼内新生血管的形成,下调VEGF的表达,从而可以降低血管通透性,稳定血-视网膜屏障,减轻黄斑水肿<sup>[2]</sup>,但是它的并发症主要有眼压升高和并发白内障。近年来,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的生物制剂雷珠单抗(ranibizumab)在眼科领域治疗年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变及BRVO引起的黄斑水肿已取得较好的临床疗效<sup>[3-6]</sup>。本研究观察玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑区激光光凝治疗BRVO继发黄斑水肿的有效性,报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取2014-01/2015-01在内蒙古自治区人民医院眼科确诊为BRVO继发黄斑水肿的患者44例44眼纳入本研究。其中,男20例,女24例;年龄35~82(平均 $58.50\pm 11.65$ )岁,右眼19只,左眼25只。病程1d~14mo,平均 $2.36\pm 3.45$ mo,随访时间为24wk。纳入标准:(1)眼底可见视网膜颞上或颞下分支静脉迂曲,沿血管弓附近呈扇形浅层出血。FFA检查发现,患眼视网膜分

支静脉充盈迟缓,片状荧光遮蔽,部分患者出现周边无灌注区,晚期黄斑区荧光素渗漏。OCT检查发现,患眼黄斑区视网膜厚度增加,视网膜水肿。(2)眼压正常。(3)既往无眼内、外注药史、视网膜光凝史及手术史。(4)同意本治疗方案并能按计划完成随访者。排除标准:(1)合并其他影响视力的眼部疾病的患者;(2)合并严重心脑血管性疾病;(3)严重的过敏体质患者;(4)未能按计划完成治疗者和随访的患者。

**1.2 方法** 将患者44例44眼按随机数字表法分为治疗组22例22眼和对照组22例22眼,玻璃体腔内注药联合激光光凝治疗为联合组,单纯激光光凝为激光组。所有患者均行最佳矫正视力(BCVA)、非接触眼压检查、裂隙灯显微镜、间接检眼镜、光相干断层扫描(OCT)及荧光素眼底血管造影(FFA)检查。联合组:先行雷珠单抗玻璃体腔注射,1wk后再行黄斑区激光光凝治疗;激光组:行黄斑区激光光凝治疗。两组治疗后,随访6mo,观察两组治疗后1、4、12、24wk的BCVA及黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT)变化。视力检查采用国际标准视力表进行,并将结果转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力记录,以便最大限度的反映视力的微小变化情况。CMT测量黄斑中心凹直径1mm范围从内界膜表面至RPE层表面平均视网膜厚度。

玻璃体腔注射雷珠单抗:所有患者均被告知治疗目的及治疗后可能出现的并发症,获得其知情同意后进行治疗。注药前连续3d患眼滴左氧氟沙星眼水,6次/d,注药前冲洗泪道,清洁结膜囊。玻璃体腔注射均在无菌层流手术室按常规操作进行。术前常规散瞳,按常规眼科手术要求消毒铺巾,表面麻醉后,用5%聚维酮碘冲洗结膜囊,抽取雷珠单抗注射液0.05mL(含雷珠单抗0.5mg)在颞上方角膜缘后3.5mm垂直于巩膜面进针,缓慢注入玻璃体腔,注射完毕后,湿棉签按压1min,根据指测眼压情况,行前房放液,指测眼压Tn后,涂红霉素眼膏,包扎患眼。术后1wk行黄斑区激光光凝。

激光治疗:采用532半导体激光治疗仪在距黄斑中心凹500 $\mu$ m外行三排环形激光光凝:光斑直径100 $\mu$ m,能量大小为200~400mW,曝光时间0.1~0.2ms, I~II级光斑,黄斑拱环以外的区域根据无灌注区和新生血管的情况加大光斑、激光能量和曝光时间,照射部位形成II~III级光斑。

雷珠单抗或激光重复治疗:联合组治疗后复查OCT,观察黄斑水肿情况,4wk后如黄斑水肿未完全消退可再行玻璃体腔内注射;随诊中若发现视力下降,OCT检查发现CMT增厚较上次复诊时超过100 $\mu$ m者,即再次行注射雷珠单抗治疗,两次玻璃体腔注射雷珠单抗的间隔时间不能小于1mo。FFA复查期间发现视网膜有渗漏或周边视网膜出现无灌注区时,可以再次行视网膜激光光凝或行周边视网膜激光光凝治疗。

术后随访:术后随访24wk。观察指标包括不良反应、BCVA、眼压、裂隙灯及间接检眼镜检查、OCT、FFA检查。并观察有无眼压升高、晶状体混浊或晶状体混浊加重、眼内炎、视网膜脱离等并发症发生。

表 1 两组不同时间点治疗前后视力变化

分组	眼数	$\bar{x} \pm s$				
		术前	术后 1wk	术后 4wk	术后 12wk	术后 24wk
激光组	22	0.75±0.39	0.70±0.32	0.59±0.27	0.49±0.25	0.42±0.20
联合组	22	0.83±0.35	0.48±0.23	0.31±0.15	0.27±0.10	0.20±0.89

表 2 两组不同时间点治疗前后 CMT 值变化

分组	眼数	$\bar{x} \pm s$				
		术前	术后 1wk	术后 4wk	术后 12wk	术后 24wk
激光组	22	665.56±179.20	640.35±170.05	603.89±173.50	540.37±178.90	459.75±172.10
联合组	22	668.90±158.75	325.5±50.80	183.25±20.50	180.3±15.50	175.80±13.89

统计学分析:采用 SPSS17.0 统计学软件进行统计分析。患眼治疗前后 LogMAR BCVA 及 CMT 比较,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用重复测量数据方差分析,组间、组内比较采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 视力** 治疗前后不同时间点激光组和联合组视力(以下所提及视力均为 BCVA 转换后的 LogMAR 视力)变化见表 1。重复测量数据方差分析激光组和联合组视力的组间差异和不同时间点的时间差异有统计学意义( $F = 4.615, P = 0.041; F = 80.917, P = 0.000$ )。两组间术前 BCVA 差异无统计学意义( $t = -0.005, P = 0.996$ )。联合组治疗后 1、4、12、24wk 视力改善与治疗前比较,差异有统计学意义( $t = 5.781, 7.496, 7.341, 7.836$ , 均  $P = 0.000$ )。联合组治疗后 1、4、12、24wk 两两比较差异有统计学意义( $t = 5.612, 4.897, 6.195, 2.335, 5.154, 4.697, P = 0.000, 0.000, 0.000, 0.036, 0.000, 0.000$ )。

激光治疗后 1wk 视力与治疗前比较差异无统计学意义( $t = 2.130, P = 0.053$ ),治疗后 4、12、24wk 视力改善与治疗前比较差异均有统计学意义( $t = 3.524, 6.429, 6.922, P = 0.04, 0.000, 0.000$ )。激光组治疗后 1、4、12、24wk 两两比较差异有统计学意义( $t = 4.131, 9.023, 8.845, 6.662, 6.362, 4.641, P = 0.001, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000$ )。联合组与激光组治疗后 1、4、12、24wk 不同时间点比较差异有统计学意义( $t = 2.604, 3.223, 3.303, 3.296, P = 0.015, 0.03, 0.04, 0.03$ )。

**2.2 CMT 值** 治疗前后不同时间点激光组和联合组 CMT 值变化见表 2。重复测量数据方差分析激光组和联合组 CMT 值的组间差异和不同时间点的时间差异有统计学意义( $F = 33.556, P = 0.000; F = 209.188, P = 0.000$ )。两组间术前 CMT 值差异无统计学意义( $t = 0.122, P = 0.904$ )。

联合组治疗后 1、4、12、24wk CMT 值与治疗前比较均差异有统计学意义( $t = 9.784, 11.893, 11.573, 11.437$ , 均  $P = 0.000$ )。联合组治疗后不同时间点比较 4wk 与 2wk( $t = -0.487, P = 0.635$ )、4wk 与 24wk( $t = -0.020, P = 0.984$ )、12wk 与 24wk( $t = 0.732, P = 0.477$ )比较,差异无统计学意义;1wk 与 4、12、24wk 比较差异有统计学意义( $t = 10.684, 10.170, 10.526$ , 均  $P = 0.000$ )。激光治疗后 1、4、12、24wk CMT 值与治疗前比较差异有统计学意义( $t = 3.674, 23.521, 32.838, 43.023, P = 0.03, 0.000, 0.000, 0.000$ )。激光治疗后 1、4、12、24wk CMT 值两两比较,差异有统计

学意义( $t = 5.696, 12.421, 25.946, 15.193, 30.218, 16.910$ , 均  $P = 0.000$ )。联合组与激光组治疗后 1、4、12、24wk 比较差异有统计学意义( $t = 43.231, 50.504, 56.074, 38.103$ , 均  $P = 0.000$ )。

**2.3 术后雷珠单抗重复治疗情况** 随访期间,联合组观察期间有 7 眼在 1mo 之后黄斑水肿未完全消退,7 眼均行第 2 次注药,有 3 眼行第 3 次注药。

**2.4 并发症随访期间** 经检眼镜检查发现,患眼视网膜出血逐渐吸收,未见新的出血,光斑明显;治疗过程中未发生眼压升高、晶状体混浊或晶状体混浊加重、眼内炎以及视网膜脱离等有关的眼部和全身不良反应。

## 3 讨论

继发黄斑水肿是导致 BRVO 视力下降的主要原因。有研究证实<sup>[7]</sup>,静脉阻塞发生后,患者玻璃体腔中 VEGF 水平显著升高,导致血管壁渗透性增强,渗漏增加而产生黄斑水肿。雷珠单抗是第二代人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段,是被美国 FDA 批准用于眼病治疗的抗 VEGF 药物,其分子量较小,能较好地穿透视网膜,玻璃体内的生物利用度可达 50%~60%,其整体安全性、有效性和给药方式已在治疗 AMD 的大量临床和实验研究中被证实<sup>[3]</sup>。Ranibizumab 靶向抑制人血管内皮生长因子 A (VEGF-A),它与 VEGF-A 亚型(即 VEGF110、VEGF121 和 VEGF165)以较高的亲和力,从而抑制 VEGF-A 与其受体 VEGF-1 和 VEGF-2 的结合。这样就可以拮抗 VEGF 促血管内皮增殖作用,抑制血管生成,降低血管通透性,从而使黄斑水肿患者视网膜内渗液释放减少,并促进其吸收,达到消除水肿,减轻症状。

激光光凝的作用机制是通过激光的热效应降低病变区域视网膜耗氧量,改善阻塞区域缺血缺氧的状况、改善黄斑区血液循环;另一方面减少血液回流,在一定程度上缓解黄斑水肿。廖华萍等认为:早期黄斑区激光光凝有助于视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿消退,能有效保存甚至提高患眼视力。BRVO 合并 CME 采用黄斑区激光光凝的方法治疗是公认有效且安全的,可以消退黄斑水肿,提高视力,但是,单纯的激光光凝治疗对患者视力提高的作用是有限的,所以目前临床很少用单一激光治疗。应用雷珠单抗玻璃体腔注射减轻黄斑水肿后,再行黄斑区激光治疗,可以使激光以较低的能量完成,以最小的损伤达到最佳的治疗效果。

我们通过玻璃体腔内注射雷珠单抗联合黄斑区激光

光凝治疗 BRVO 继发黄斑水肿的临床观察发现,与单纯的激光组相比,能有效的、快速的减轻 BRVO 所致黄斑水肿,提高视力,与以前的文献报道相一致<sup>[8-9]</sup>。联合组治疗后 1、4、12、24wk 视力改善及 CMT 值与治疗前比较差异有统计学意义(视力: $t = 5.781、7.496、7.341、7.836$ ,均  $P = 0.000$ ;CMT: $t = 9.784、11.893、11.573、11.437$ ,均  $P = 0.000$ )。虽然激光治疗后 1、4、12、24wk CMT 值与治疗前比较差异有统计学意义( $t = 3.674、23.521、32.838、43.023$ , $P = 0.03、0.000、0.000、0.000$ ),但是激光治疗后 1wk 视力与治疗前比较差异无统计学意义( $t = 2.130$ , $P = 0.053$ ),治疗后 4、12、24wk 视力改善与治疗前差异有统计学意义( $t = 3.524、6.429、6.922$ , $P = 0.04、0.000、0.000$ ),这说明激光治疗起效慢。联合组治疗后 CMT 值 1wk 与 4、12、24wk 比较差异有统计学意义( $t = 10.684、10.170、10.526$ ,均  $P = 0.000$ ),4wk 与 12、24wk 比较差异无统计学意义( $t = -0.487$ , $P = 0.635$ ;  $t = -0.020$ , $P = 0.984$ ),这说明雷珠单抗能早期减轻黄斑水肿。激光治疗后 1、4、12、24wk CMT 值变化差异有统计学意义( $t = 5.696、12.421、25.946、15.193、30.218、16.910$ ,均  $P = 0.000$ ),这说明黄斑区激光光凝有助于视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿消退,能有效保存甚至提高患眼视力。联合组观察期间有 7 眼在 1mo 之后发现黄斑水肿未完全消退,考虑与患病后治疗不及时有关,建议患者早期及时治疗。有研究表明<sup>[10]</sup>:早期治疗的患者视力要好于延期治疗的患者。联合组与激光组治疗后不同时间点 BCVA 和 CMT 比较均有差异,联合组治疗效果较激光组更明显。

本研究显示,玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑区激光光凝,对于 BRVO 继发的黄斑水肿有较好的疗效,治疗后能及时改善黄斑水肿,改善视功能,提高患者的生活质量和治疗信心。

本研究样本量相对较少,随访观察时间有限,有关玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑区激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿的安全性、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、前瞻性、随机的进一步研究。

#### 参考文献

- 1 Pitcher JD 3rd, Liu T, Prasad PS, et al. Short-duration focal pattern grid photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Semin Ophthalmol* 2012;27(34):69-72
- 2 Chen SD, Sundar DM V, Lochhead J, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Pathol* 2006;141(5):876-883
- 3 Pieramici DJ, Avery RL. Ranibizumab: treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(11):1237-1245
- 4 Mete A, Saygili O, Gungor K, et al. Does Ranibizumab (Lucentis (R)) change retrobulbar blood flow in patients with neovascular age-related macular degeneration? *Ophthalmic Res* 2012;47(3):141-145
- 5 宋爽, 喻晓兵, 戴虹. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合曲安奈德或激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察. *中华眼底病杂志* 2015;31(1):18-21
- 6 张聪, 许贺, 徐丽. 玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合激光治疗 BRVO 继发黄斑水肿的观察. *国际眼科杂志* 2014;14(8):1399-1402
- 7 Ojima T, Takagi H, Suzuma K, et al. EphrinA1 inhibits vascular endothelial growth factor-induced intracellular signaling and suppresses retinal neovascularization and blood-retinal barrier break-down. *Am J Pathol* 2006;168(1):331-339
- 8 杨雪艳, 何锦贤, 梁先军, 等. Lucentis 联合黄斑区格栅样光凝治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿的临床观察. *临床眼科杂志* 2015;23(1):39
- 9 Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014;157(1):237-247
- 10 Thach AB, Yau L, Hoang C, et al. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 2014;121(5):1059-1066