

# 雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿

张 翀, 牛彤彤

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:张翀,毕业于中国医科大学,医学硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:张翀. xiaochong996402@sina.com

收稿日期:2015-12-14 修回日期:2016-03-15

## Effect of Ranibizumab with macular grid pattern photocoagulation for macular edema caused by branch retinal vein occlusion

Chong Zhang, Tong-Tong Niu

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

**Correspondence to:** Chong Zhang. Department of Ophthalmology, Shenyang the Fourth Hospital of People, Shenyang 110031, Liaoning Province, China. xiaochong996402@sina.com

Received:2015-12-14 Accepted:2016-03-15

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the effect of Ranibizumab (lucentis) combined with macular grid pattern photocoagulation in the treatment of macular edema caused by branch retinal vein occlusion (BRVO).

• **METHODS:** Forty-two patients (42 eyes) diagnosed as macular edema caused by BRVO by fundus fluorescence angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) were enrolled. The patients were randomized divided into two groups: group 1 (combined therapy group) received lucentis intravitreal injection combined with macular grid pattern photocoagulation; group 2 (photocoagulation therapy group) received macular grid pattern photocoagulation only. The best corrected visual activity (BCVA), central macular thickness (CMT) and complications were compared between the two groups at 1, 3 and 6mo after treatments.

• **RESULTS:** Compared to before treatments, at 1, 3 and 6mo after treatments; the changes of BCVA and CMT were significant different in group 1 ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatments, at 1mo after treatments; changes of BCVA and CMT had no significant differences in group 2 ( $P > 0.05$ ); but at 3 and 6mo after treatments; BCVA and CMT improved gradually and the differences were significant in group 2 ( $P < 0.05$ ). The changes of BCVA and CMT between the two groups were statistically significant at 1, 3 and 6mo after treatments ( $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Ranibizumab intravitreal injection combined with macular grid pattern photocoagulation therapy can effectively reduce macular edema caused by BRVO, improve vision acuity. Compared with macular grid pattern photocoagulation therapy, combination therapy works more quickly, and reduces macular edema more.

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

**Citation:** Zhang C, Niu TT. Effect of Ranibizumab with macular grid pattern photocoagulation for macular edema caused by branch retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016; 16 (4):702-705

### 摘要

**目的:**评价雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的临床疗效。

**方法:**经眼底荧光血管造影及光学相干断层扫描检查确诊的视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿患者42例42眼,随机分为玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝治疗组(联合治疗组)和单纯黄斑区格栅样光凝治疗组(光凝治疗组),比较两组患者治疗后1、3、6mo的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT)以及有无并发症发生情况。

**结果:**联合治疗组治疗后第1、3、6mo最佳矫正视力及黄斑中心视网膜厚度与治疗前比较,均有统计学差异( $P < 0.05$ )。激光治疗组治疗后1mo时BCVA及CMT改善不明显,与治疗前比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),治疗后3、6mo时BCVA及CMT逐步改善,与治疗前比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。联合治疗组与激光治疗组治疗后第1、3、6mo,两组间BCVA及CMT比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。

**结论:**玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝治疗可有效减轻视网膜分支静脉阻塞所致黄斑水肿,提升视力,其作用较单纯黄斑区格栅样光凝治疗起效更迅速,能更好地减轻黄斑水肿。

**关键词:**视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;雷珠单抗;格栅样光凝

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.4.28

**引用:**张翀,牛彤彤.雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿.国际眼科杂志2016;16(4):702-705

### 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是中老

表1 两组患者治疗前临床资料

参数	联合治疗组(n=21)	激光治疗组(n=21)	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	54.1 $\pm$ 3.7	54.9 $\pm$ 5.1	0.576
性别			0.537
男(眼)	12	10	
女(眼)	9	11	
标准化 LogMAR 视力( $\bar{x}\pm s$ )	0.758 $\pm$ 0.137	0.765 $\pm$ 0.189	0.465
眼压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	15.6 $\pm$ 1.7	16.0 $\pm$ 0.9	0.299
病程( $\bar{x}\pm s$ ,mo)	3.4 $\pm$ 1.2	3.5 $\pm$ 1.6	0.109
CMT( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ m)	462.56 $\pm$ 80.46	455.00 $\pm$ 75.56	0.173

年人常见的高致盲视网膜血管性疾病,发病率仅次于糖尿病视网膜病变<sup>[1-2]</sup>,为0.6%~2%<sup>[3]</sup>。其发病与年龄、糖尿病、高血压、青光眼、血液黏度等因素有关。其中视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)发病占RVO的80%<sup>[4]</sup>。继发黄斑水肿(macular edema)是BRVO视力下降的主要原因之一。黄斑水肿是由于黄斑区局部毛细血管内皮细胞血-视网膜屏障损害,致液体渗漏造成的一种细胞外水肿<sup>[5]</sup>。低氧诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平上调增加了血管通透性,从而使黄斑水肿患者视网膜内渗液增多<sup>[6]</sup>。有研究表明,RVO继发黄斑水肿患者房水VEGF浓度较对照组明显升高,且黄斑水肿持续时间与房水VEGF浓度呈负相关<sup>[7]</sup>。传统的格栅光凝是治疗BRVO所致黄斑水肿的主要治疗手段,但对于顽固性黄斑水肿视力改善不理想。近年来,抗VEGF药物雷珠单抗在眼科领域广泛应用,对年龄相关性黄斑变性及糖尿病视网膜病变引起的黄斑水肿疗效显著。本研究通过玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝的方法治疗BRVO继发黄斑水肿,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2014-03/12在沈阳市第四人民医院眼科门诊常规检查、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查确诊为BRVO引起的黄斑水肿患者42例42眼,其中男22例22眼,女20例20眼,年龄42~68(平均54.7 $\pm$ 4.5)岁,病程1wk~6mo(平均3.5mo),随访时间为6mo。本研究获得沈阳市第四人民医院医学伦理委员会批准,所有纳入研究的患者治疗前均签署知情同意书。纳入标准:(1)视力突然下降并低于0.5;(2)FFA检查显示黄斑区弥漫性荧光素渗漏;(3)OCT显示黄斑区视网膜厚度增加,黄斑中心凹消失或隆起<sup>[6]</sup>。排除标准:(1)有既往治疗史,玻璃体腔内注射及视网膜激光光凝治疗史;(2)合并其他影响视力的眼部疾病者;(3)合并严重心脑血管疾病者;(4)未能按研究计划完成治疗和随访者。将42例42眼患者按随机数字表法分为联合治疗组21例21眼和光凝治疗组21例21眼,玻璃体腔内注射Ranibizumab联合黄斑区格栅样光凝治疗为联合治疗组,单纯黄斑区格栅样光凝治疗为光凝治疗组。所有患者术前均进行最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯、间接检眼镜、眼压、验光、OCT及FFA检

查。经统计学分析,其年龄、性别、视力、眼压、病程及黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT)的基线在两组间均无统计学差异( $P>0.05$ ,表1)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方法

联合治疗组:先行ranibizumab玻璃体腔内注射,1wk后行标准的黄斑区格栅状光凝,随诊过程中发现视力下降,CMT增厚者,于1mo后行第2次ranibizumab玻璃体腔内注射( $n=5$ );激光治疗组:行黄斑区格栅样光凝治疗。两组患者治疗后随访6mo,观察两组患者治疗后1、3、6mo的BCVA、眼压、眼底出血程度及黄斑水肿分析、FFA、OCT的变化情况,以及不良反应发生情况。

### 1.2.2 Ranibizumab 玻璃体腔内注射

注药前左氧氟沙星滴眼液滴眼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进行,在手术室内完成。盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉,聚维酮碘清洗消毒结膜囊,于颞下方角膜缘后4mm,以30G针头垂直眼球壁进针,缓慢注入0.05mL ranibizumab注射液,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滴眼6次/d,连续用7d。

### 1.2.3 黄斑区格栅样光凝

采用美国IRDEX公司的532半导体激光治疗仪进行标准的黄斑区C形格栅状光凝:保留视盘黄斑束部位,自距黄斑中心凹500 $\mu$ m开始向外,用直径100 $\mu$ m的光斑围绕中心凹做2~3排环形光凝,能量大小为200~400mW,曝光时间0.1~0.2ms,产生I~II级光斑,光斑间隔1个光斑直径,再以直径200 $\mu$ m的光斑对黄斑拱环区域内光凝,能量大小为200~400mW,曝光时间0.1~0.2ms,产生I~II级光斑,光斑间隔1个光斑直径。

### 1.2.4 疗效观察指标

所有患者在治疗前及治疗后1、3、6mo均进行详细的眼科检查,包括BCVA、裂隙灯、间接检眼镜、眼压(日本佳能TX-20)、OCT(德国蔡司HD-OCT)检查。其中BCVA转化成标准化LogMAR视力,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。

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 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用重复测量数据的方差分析比较两组间及组内总体上有无差异,同一组内不同时间点的比较采用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。

表2 两组患者治疗前后标准化 LogMAR 视力

分组	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
激光治疗组	21	0.765±0.189	0.749±0.169	0.628±0.134	0.544±0.169
联合治疗组	21	0.758±0.137	0.604±0.089	0.540±0.109	0.487±0.097

表3 两组患者治疗前后 CMT 变化

分组	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
激光治疗组	455.00±75.56	425.42±78.52	365.75±68.45	304.45±72.46
联合治疗组	462.56±80.46	397.15±72.46	328.15±58.15	282.54±53.45

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 BCVA 的变化** 联合治疗组治疗后患者的视力显著优于激光治疗组的患者视力 ( $F=10.17, P=0.006$ ), 而且治疗后的不同时间点患者视力有统计学差异 ( $F=7.89, P=0.011$ )。治疗前后不同时间点激光治疗组和联合治疗组视力变化情况见表2, 联合治疗组治疗后第1、3、6mo 患者视力均有提高, 与治疗前比较均有统计学差异 ( $P=0.023, 0.003, P<0.01$ )。联合治疗组术后不同时间点比较有统计学差异 ( $P<0.05$ )。激光治疗组治疗后 1mo 视力提高不明显, 与治疗前比较无统计学差异 ( $P=0.671$ ), 治疗后 3mo 和 6mo 视力逐步提高, 与治疗前比较有统计学差异 ( $P=0.031, 0.007$ )。

**2.2 两组患者治疗前后 CMT 变化** 治疗前后不同时间点激光治疗组和联合治疗组 OCT 测量的 CMT 值变化情况见表3, 联合治疗组治疗后患者的 CMT 值较激光治疗组的患者显著降低 ( $F=12.43, P=0.003$ ), 治疗后随着时间的变化 CMT 值亦存在显著变化 ( $F=6.11, P=0.023$ )。联合治疗组治疗后第1、3、6mo 时 CMT 值降低, 与治疗前比较有统计学差异 ( $P=0.041, 0.011, 0.001$ )。激光治疗组治疗后 1mo 与治疗前相比 CMT 变化差异无统计学意义 ( $P=0.087$ ), 治疗后 3mo 和 6mo 时 CMT 值与治疗前相比有显著性降低 ( $P=0.022, 0.007$ )。联合治疗组与激光治疗组在治疗后第1、3、6mo, 两组间 CMT 值比较有统计学差异 ( $P=0.047, 0.028, 0.011$ )。

**2.3 患者术中和术后的并发症情况** 所有患者在术中、术后及随访期间均未见眼压升高、玻璃体出血、眼内炎等严重并发症。

## 3 讨论

BRVO 是中老年人发病率第二的视网膜血管性疾病, 与动脉硬化有关。视网膜血管壁的增厚和硬化导致视网膜静脉变窄, 血流凝滞, 血栓形成。BRVO 继发黄斑水肿是视功能损害的首要原因<sup>[8]</sup>, 黄斑水肿由于黄斑毛细血管后小静脉回流受阻, 毛细血管内压力增加, 内皮细胞受损而发生渗漏所致<sup>[9]</sup>。另外, 静脉受到阻塞后, 会导致毛细血管无灌注和组织缺血缺氧, 从而引起一些内源性细胞因子如前列腺素<sup>[10]</sup>、VEGF<sup>[6]</sup>等释放造成血管的通透性增加。因此, 针对上述原因, 目前黄斑水肿的治疗方法主要有黄斑区的格栅样光凝和玻璃体腔内注射抗 VEGF 类药物。

黄斑区格栅样光凝是治疗 BRVO 继发黄斑水肿公认的、安全有效的治疗方法, 其作用机制为: (1) 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; (2) 减少血液回流, 在一定程度上缓解黄斑水肿。有研究证实, 黄斑区格栅样光凝可减轻约 50% 由黄斑水肿引起的视力丧失<sup>[11]</sup>, 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, 这是由于视网膜光凝并不能根本解决视网膜血管通透性改变的问题。

VEGF-A 是在缺血缺氧诱导的新生血管形成过程中起最重要作用的生长因子。VEGF-A 与受体结合触发一系列级联反应, 促进血管内皮细胞分裂增殖、新生血管生成<sup>[12]</sup>。有研究表明 RVO 患者的玻璃体 VEGF 浓度明显升高, 高于糖尿病视网膜病变等视网膜血管性疾病<sup>[13]</sup>。且房水 VEGF 浓度与 RVO 患者虹膜新生血管的发生有关<sup>[14]</sup>。在 BRVO 中证实了 VEGF 的浓度与黄斑水肿的程度呈正相关<sup>[15]</sup>。因此, 抗 VEGF 治疗已逐渐成为治疗 BRVO 合并黄斑水肿的研究新热点。雷珠单抗是能与 VEGF-A 所有亚型结合的抗体片段, 2006 年雷珠单抗获得美国食品和药物管理局 (FDA) 批准, 用于治疗新生血管性的 AMD, 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>[16]</sup>。

本研究中, 我们将玻璃体腔注射 ranibizumab 与黄斑区格栅样光凝结合起来, 通过临床观察发现, 与单纯激光治疗组相比, 联合治疗组治疗后各时间点与治疗前比较 BCVA 及 CMT 均有明显差异, 而激光治疗组治疗后 1mo, BCVA 及 CMT 较治疗前无显著改善, 在治疗后 3、6mo 时 BCVA 及 CMT 较治疗前有显著改善。分析原因可能由于单纯黄斑区格栅样光凝只能通过降低视网膜耗氧量和减少血液回流来缓解黄斑水肿, 不能从根本上解决血管渗漏的问题。且在早期水肿较重时进行光凝, 需要的光凝能量较大, 对光感受器的损伤重, 影响视力预后。联合治疗较单纯激光治疗起效更迅速, 能更好地减轻黄斑水肿, 促进视网膜功能的恢复, 提升患者视力。由于 ranibizumab 起效快、作用强, 可于治疗短期内明显地减轻黄斑水肿, 提升视力, 其后再行黄斑区格栅样光凝治疗, 能以较低的能量更有效地完成, 减轻光凝造成的损伤, 以最小的损伤达到最佳的治疗效果。而且联合治疗减少了患者玻璃体注射 ranibizumab 的次数, 减轻了患者的经济负担, 降低了并发症如眼内炎、高眼压等发生的风险。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 ranibizumab 联合黄斑区格栅样光凝治疗 BRVO 继发黄斑水肿的安全性、

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、随机的进一步研究验证。

#### 参考文献

- 1 The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98(3):271-282
- 2 Gewaily D, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus macular edema secondary to central vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21(1):CD007324
- 3 Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124(5):726-732
- 4 Klein R, Moss SE, Meuer SM, et al. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126(4):513-518
- 5 Guex-Crosier Y. The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases. *Documenta Ophthalmologica* 1999;97(3-4):297-309
- 6 Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):256-261
- 7 Funk M, Kriechbaum K, Prager F, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1025-1032
- 8 Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, et al. General pathophysiology

- of macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(S6):10-19
- 9 Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004;49(5):470-490
  - 10 Arnarsson A, Stefansson E. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):877-879
  - 11 Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med* 1995;1(2):182-193
  - 12 Keane PA, Sadda SR. Retinal vein occlusion and macular edema - critical evaluation of the clinical value of ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 2011;5:771-781
  - 13 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480-1487
  - 14 Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1644-1650
  - 15 Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, et al. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;193(2):631-638
  - 16 Pieramici DJ, Avery RL. Ranibizumab: treatment in patients with neovascular age related macular degeneration. *Exp Opin Biol Ther* 2006;6(11):1237-1245