

雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞引起的眼前段新生血管

付学文

作者单位: (441200) 中国湖北省枣阳市中医院眼科

作者简介: 付学文, 女, 毕业于湖北中医学院中西医结合专业, 主治医师, 眼科主任, 研究方向: 眼表疾病、白内障、眼底疾病、青光眼。

通讯作者: 付学文. 573598177@qq.com

收稿日期: 2016-02-24 修回日期: 2016-07-04

Effects of intravitreal injection of Lucentis for anterior segment neovascularization induced by central retinal vein occlusion

Xue-Wen Fu

Department of Ophthalmology, Zaoyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zaoyang 441200, Hubei Province, China

Correspondence to: Xue-Wen Fu. Department of Ophthalmology, Zaoyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zaoyang 441200, Hubei Province, China. 573598177@qq.com

Received: 2016-02-24 Accepted: 2016-07-04

Abstract

• **AIM:** To investigate the therapeutic effect of Lucentis in the treatment of anterior segment neovascularization (ASN) induced by central retinal vein occlusion (CRVO).

• **METHODS:** This was a retrospective case series study for patients with ASN secondary to CRVO from January 2013 to December 2014 and treated with intravitreal injection of lucentis. Best visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), iris examination and gonioscopy, and if necessary, fluorescein angiography and optical coherence tomography, were recorded. The follow-up time was 6-13mo, the average was 9.1 ± 2.9 mo.

• **RESULTS:** Eighteen patients (18 eyes) were treated with intravitreal injection of lucentis; 15 patients (15 eyes) of the 18 were treated with panretinal photocoagulation; the other 3 patients 3 eyes were not received the photocoagulation because of vitreous opacity. One patient was treated with glaucoma valve implantation. Six patients with only neovascularization and without glaucoma were improved in visual acuity whose intraocular pressure was controlled after combined treatment. Of the patients with neovascular glaucoma ($n=12$), after intravitreal injection of lucentis and panretinal photocoagulation, the IOP was controlled in 4 patients (4 eyes); the IOP of another 7 cases reduced but glaucoma drugs were still needed. One patient (1 eye) received glaucoma valve implantation because of bad control on

IOP with worse vision after implantation. The rubeosis disappeared in all patients.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of lucentis can stop neovascularization and help to control IOP. In the early stage without neovascular glaucoma, lucentis has better effects, which means early detection and intervention are important.

• **KEYWORDS:** lucentis; central retinal vein occlusion; anterior segment neovascularization; effects

Citation: Fu XW. Effects of intravitreal injection of Lucentis for anterior segment neovascularization induced by central retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(8):1573-1575

摘要

目的: 探讨雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 引起的眼前段新生血管 (anterior segment neovascularization, ASN) 的疗效。

方法: 回顾性研究, 选取 2013-01/2014-12 我院门诊及住院的因 CRVO 引起的 ASN 并经过雷珠单抗玻璃体腔注射治疗的连续病例 18 例 18 眼。观察患者的最佳矫正视力、眼压、虹膜情况、房角镜检查等, 随访时间 6~13 (平均 9.1 ± 2.9) mo。

结果: 患者 18 例 18 眼都接受了雷珠单抗治疗, 15 例 15 眼行视网膜光凝, 3 例 3 眼因玻璃体混浊仅行抗 VEGF 治疗, 1 例 1 眼行青光眼阀植入。其中 6 例 6 眼为仅有虹膜新生血管而没有眼压升高的患者, 这 6 例 6 眼患者经过雷珠单抗联合全视网膜光凝 (panretinal photocoagulation, PRP) 后视力提高, 眼压控制。已经伴有新生血管性青光眼的患者中, 经过雷珠单抗及 PRP 治疗后, 眼压可以控制者 4 例 4 眼; 另有 7 例 7 眼眼压在雷珠单抗治疗后可以降低, 但仍需药物控制; 1 例 1 眼药物控制不良者植入青光眼阀治疗, 术后眼压控制, 但视力较注射雷珠单抗前变差。所有患者的虹膜新生血管均可以消退。

结论: 雷珠单抗可以有效地使虹膜新生血管消退并对眼压控制有所帮助, 在早期没有眼压升高的时候效果更好, 提示要早期发现虹膜血管并尽早干预。

关键词: 雷珠单抗; 视网膜中央静脉阻塞; 眼前段新生血管; 疗效

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.47

引用: 付学文. 雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞引起的眼前段新生血管. *国际眼科杂志* 2016;16(8):1573-1575

0 引言

眼前段新生血管 (anterior segment neovascularization,

ASNV)多继发于眼部缺血性疾病。而视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是发生ASNV的重要原因之一^[1]。视网膜的缺血缺氧使得玻璃体腔血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量增高,并向前段扩散,使眼前段发生虹膜、房角新生血管。ASNV可以分为单纯红变、眼压升高但房角无关闭、房角粘连关闭等分期^[2]。本研究使用雷珠单抗治疗CRVO引起的ASNV,以观察抗VEGF治疗对不同分期的ASNV的作用效果。

1 对象和方法

1.1 对象 采用回顾性的研究,观察2013-01/2014-12于我院门诊及住院治疗的因CRVO治疗并发生ASNV的患者18例18眼,全部行视力、眼压、裂隙灯、房角镜、荧光造影检查,必要时行光学相干断层扫描(OCT)检查,通过检查确诊为CRVO并观察到虹膜和/或房角新生血管的患者。其中男10例10眼,女8例8眼,平均年龄59.2±6.7岁。根据新生血管的特点及临床表现,一般将新生血管分为3期^[3]: I期:虹膜或前房角红变,但不危及滤过功能,眼压正常; II期:前房角无关闭,但新生血管形成并伸进小梁网,房水外流受阻,眼压升高; III期:新生血管膜收缩,前房角粘连、关闭。病例排除标准:(1)以往有其他可能产生新生血管的病例;(2)随访时间小于6mo;(3)有眼部手术史。具体资料见表1。

1.2 方法 对所有入选的患者行玻璃体腔内注射雷珠单抗:冲洗结膜囊后常规消毒铺巾,爱尔凯因滴眼液滴眼3次表面麻醉。然后用30号注射器针头在颞上方距离角巩膜缘处3.5mm处进针,玻璃体腔内注射雷珠单抗0.05mL/0.5mg。术后局部予妥布霉素地塞米松滴眼液,每天4次。除3例因玻璃体混浊没有行全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)外,其余患者在注射1wk后行PRP,间隔1wk分三次进行。本研究采用1+prn的方法进行注射,第1次注射1mo后观察,如新生血管没能消退,则进行第2次注射;如第1次注射2mo后观察新生血管仍没有消退则进行第3次注射,以此类推。观察所有患者术前术后视力、眼压、虹膜/房角新生血管的情况、注射雷珠单抗的次数并记录,视力采用EDTRS视力表。

统计学分析:采用SPSS13.5软件进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后数据行配对样本t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

患者随访时间为6~13(平均9.1±2.9)mo。雷珠单抗注射次数1~4(平均1.94±0.87)次,三组患者平均注射次数为1.57±0.53、2.33±1.0、1.67±0.58次。其他治疗为全视网膜光凝(15例15眼)和青光眼阀植入(1例1眼)。

2.1 眼压变化 6例6眼仅有虹膜新生血管的患者新生血管消退,至随访结束眼压无升高;12例12眼伴随青光眼的患者中,10例10眼虹膜房角新生血管都消退,2例2眼新生血管萎缩但仍残留白线。不过仅其中4例4眼得到控制;7例7眼经过抗VEGF治疗后眼压有所下降,但仍需1.71±0.33种药物控制眼压;1例1眼药物控制不良者植入青光眼阀治疗,术后眼压控制,但视力较注射雷珠单抗前变差(26个字母数降低至18个字母数,EDTRs视力表)。不同分期情况下治疗前后眼压变化见表2。

表1 患者分期与基本资料

分期	眼数	平均年龄(岁)	病程(mo)	$\bar{x} \pm s$
I期	6	60.3±7.52	7.0±1.55	
II期	9	57.9±7.75	7.67±2.12	
III期	3	61.0±4.0	11.33±2.08	

表2 不同分期情况下治疗前后眼压变化

分期	眼数	术前	术后	t	P
I期	6	17.0±2.28	16.5±1.87	1.464	0.203
II期	9	43.1±6.27	29.1±3.82	7.80	<0.01
III期	3	60.0±6.25	44.7±3.21	5.18	0.035

表3 不同分期情况下治疗前后视力变化

分期	眼数	术前	术后	t	P
I期	6	25.3±3.89	38.3±4.09	11.26	<0.01
II期	9	24.89±3.40	30.0±5.27	2.25	0.054
III期	3	23.3±5.36	15±1.73	1.92	0.19

2.2 视力情况 6例6眼仅有虹膜新生血管的患者至随访结束,视力均提高;伴有新生血管性青光眼的患者中,4例4眼视力提高,6例6眼视力维持不变,2例2眼较术前下降。不同分期情况下治疗前后视力变化见表3。

3 讨论

ASNV的发生主要是由于视网膜缺血缺氧等原因而诱发产生血管增生因子,引起虹膜及前房角的新生血管生成。而血管增生因子包括血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)、表皮样生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)等。其中VEGF与视网膜新生血管发生的关系最密切^[4]。抗VEGF治疗已经被证明可以使新生血管消退^[2];国内目前抗VEGF治疗研究多集中于抗VEGF治疗联合手术(如青光眼阀、小梁切除等),并取得了较好的效果^[5-6],但新生血管消退后的眼压情况目前国内较少研究。本文使用玻璃体腔注射雷珠单抗以观察其对继发于视网膜中央静脉的新生血管消退作用及对眼压的影响。

通过研究可以看出,经过注射平均1.94次雷珠单抗后,所有患者的ASNV均消退或部分消退,但眼压情况并没有随着新生血管的消退而完全得到控制。表2的结果提示我们:I期患者的效果最好,治疗后眼压控制正常;12例12眼II期、III期患者中,虽然眼压较治疗前均有所下降且差异有统计学意义,提示抗VEGF治疗对新生血管性青光眼有一定的治疗作用;但其中仅4例4眼眼压得到有效控制,7例7眼经过抗VEGF治疗后眼压有所下降,但很快又升高并保持较高水平,仍需1.71±0.33种药物控制眼压。1例1眼药物控制不良植入青光眼阀治疗,虽然术后眼压控制,但视力较注射雷珠单抗前下降。这部分患者眼压不能控制,考虑主要因素是房角功能已经受损,即使新生血管消退也不能保证足够的房水引流功能。且表1的结果提示:新生血管的分期与CRVO的病程相关,病程越长,新生血管越严重,所以及早发现及早治疗ASNV对于

新生血管性青光眼的预防与控制是非常重要的。与此同时,即使对于已经发生广泛虹膜前粘连也就是闭角型青光眼的患者,玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物也是有必要。它能使虹膜新生血管消退,为进一步行抗青光眼提供一个窗口期,方便后续的治疗。

抗 VEGF 治疗 NVG 目前已成为一个热点并广泛报道,特别是在抗 VEGF 药物联合青光眼房水引流阀植入术的治疗模式上^[5]。但也有研究观察单纯抗 VEGF 或联合 PRP 治疗新生血管性青光眼,有 2008 年研究指出^[7]:26 例(19 例为糖尿病视网膜病变,7 例为 CRVO)新生血管性青光眼患者给予每 4wk 注射 1 次 Avastin (1.25mg/0.05mL)治疗,共 3 次,可以使患者的新生血管全部消退并使眼压下降 13mmHg,视力提高有统计学意义。李娟等^[8]对 16 例 NVG 患者注射抗 VEGF 药物,注射后 2~3d 后,其中 15 例患者的新生血管消退、萎缩,这也和我们的结果相符合。但抗 VEGF 药物治疗的作用是暂时的,需尽快行全视网膜光凝改善视网膜缺血缺氧的状态。Lüke 等^[9]也指出抗 VEGF 治疗仅是辅助,传统的针对视网膜缺血的治疗仍是必需的。

本研究只针对继发于 CRVO 而产生的新生血管,没有选择受全身影响因素较多的其他疾病,如糖尿病视网膜病变,以期望能减少干扰因素。法国学者 Kabesha 等^[10]也有类似研究,和我们的研究结果类似。但 Lüke 等^[9]研究采取了更加积极的干预手段从而获得了更好的结果,在此研究中,除了抗 VEGF 治疗,还采取了光凝、睫状体破坏手术、冷冻、玻璃体切割等方法。结果显示,只有虹膜红变(R 组),新生血管消退,眼压至随访结束没有升高;新生血管性青光眼组(NVG 组)眼压也有显著的下降,至随访结束,可以平均下降 15.6 ± 2.0 mmHg,差异有统计学意义;并且两组视力均有提高。视力情况在我们的研究中却没有这么乐观,从表 3 中我们可以看到,I 期患者视力恢复情况最好,经过抗 VEGF 及后续治疗后,视力较治疗前提高,且差异有统计学意义;但 II 期、III 期的患者视力治疗前后差异无统计学意义,其中 12 例 12 眼已发生新生血管性青光眼的患者中,仅有 4 例 4 眼视力提高,6 例 6 眼视力维持不变,2 例 2 眼较术前下降。结合其他学者的研究^[5],我们认为视力能否提高与眼压升高的时间、视神经的损害程度有关。已经视功能严重损害的患者视力不能恢复;少部分患者术后出现视力下降可能原因是原发病控制不佳继续发展、眼压持续升高、并发性白内障持续加重等原因。不同分期患者抗 VEGF 治疗后视力改善情况不同,只有 I 期患者治疗后视力有提高,再次提示 CRVO 病程越短治疗效果越好,最好在 I 期时进行治疗;同时我们的结果反映的不仅仅是雷珠单抗对 ASNV 的治疗效应,玻璃体腔注射雷珠单抗对视网膜新生血管、黄斑囊样水肿等同时有治疗作用。

我们的研究中,有 3 例 3 眼患者因为玻璃体混浊没有完成全视网膜光凝,该 3 例 3 眼患者都在可视范围内尽量完成部分视网膜光凝并接受保守治疗。该 3 例 3 眼患者玻璃体腔注射后均新生血管消退,但这部分观察时间较短,究竟是部分视网膜光凝的作用还是单纯抗 VEGF 治疗的作用尚不能明确,这也是本研究的局限性之一。同时因为各组例数不均衡且例数较少,并且因为不能去除治疗不同引起的干扰,我们没有将治疗次数、ASNV 分期、CRVO 时程或视网膜病变程度综合起来分析讨论,这是我们下一步的研究方向。

综上所述,虽然雷珠单抗可以有效地控制新生血管并协助眼压下降,对于仅有虹膜红变的患者效果好,但这部分患者仅占本研究的 33.3%,对于已发生 NVG 的患者效果欠佳。所以我们认为,密切对 CRVO 患者随访并仔细观察有无新生血管,从而尽早治疗非常重要。本研究为回顾性分析,例数较少,没有对各种干预因素进一步分层分析,具有一定的局限性,仍需进一步的深入研究。

参考文献

- 1 Ryu CL, Elfersy A, Desai U, *et al.* The effect of antivascular endothelial growth factor therapy on the development of neovascular glaucoma after central retinal vein occlusion: a retrospective analysis. *J Ophthalmol* 2014;2014:317694
- 2 徐金华,王育良,林琳,等.玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Ahmed 引流阀植入治疗新生血管性青光眼的疗效. *江苏医药* 2015;41(21):2550-2552
- 3 徐亮,吴晓,魏文斌.同仁眼科手册.第 2 版.北京:科学出版社 2011:216-218
- 4 孙小凤,赖铭莹,周晓棠.新生血管性青光眼的研究进展. *临床眼科杂志* 2015;23(5):475-478
- 5 刘勇,平功勋.贝伐单抗与雷珠单抗联合 Ahmed 阀植入治疗 NVG 的对照研究. *国际眼科杂志* 2015;15(12):2114-2119
- 6 杜青卫,杨林声.玻璃体腔注射 Bevacizumab 联合复合式小梁切除术治疗晚期新生血管性青光眼. *国际眼科杂志* 2015;15(10):1766-1768
- 7 Costagliola C, Cipollone U, Rinaldi M, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma: a survey on 23 cases throughout 12-month follow-up. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(5):667-673
- 8 李娟,马晓,毕宏生,等.玻璃体腔注射 Avastin 辅助治疗新生血管性青光眼. *中国实用眼科杂志* 2010;28(4):378-380
- 9 Lüke J, Nassar K, Lüke M, *et al.* Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma--results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(10):2403-2413
- 10 Kabesha TB, Glacet-Bernard A, Rostaqui O, *et al.* Anti-VEGF therapy in the treatment of anterior segment neovascularization secondary to central retinal vein occlusion. *J Fr Ophthalmol* 2015;38(5):414-420