

玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗视网膜黄斑分支静脉阻塞继发黄斑水肿

杨乐, 薛雨顺, 石蕊

作者单位: (710068) 中国陕西省西安市, 陕西省人民医院眼科
作者简介: 杨乐, 毕业于山东大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 薛雨顺, 毕业于西安交通大学医学院, 副主任医师, 研究方向: 白内障. xue257758@sina.com

收稿日期: 2016-08-19 修回日期: 2016-10-09

Efficacy of intravitreal injection with Ranibizumab combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to macular branch retinal vein occlusion

Le Yang, Yu-Shun Xue, Rui Shi

Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yu-Shun Xue. Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China. xue257758@sina.com

Received: 2016-08-19 Accepted: 2016-10-09

Abstract

• **AIM:** To observe the efficacy of intravitreal injection with ranibizumab combined with laser photocoagulation for macular edema (ME) secondary to macular branch retinal vein occlusion (MBRVO).

• **METHODS:** A retrospective analysis included 33 patients (33 eyes) with ME secondary to MBRVO were taken. All patients received intravitreal injection of 0.5mg ranibizumab (0.05ml) at first visit. The continue PRN treatment and laser photocoagulation were based on the visual acuity changes and optical coherence tomography findings. The changes of best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and amplitude density and latency of P1 wave in mfERG were observed before treatment and 6mo after treatment.

• **RESULTS:** Before the treatment, logMAR was 0.68 ± 0.35 , 6mo after treatment was 0.34 ± 0.23 , BCVA was improved obviously ($P < 0.01$), BCVA in 21 patients (63.64%) were improved in two rows among all the patients. CMT before treatment was $(487.30 \pm 63.58) \mu\text{m}$, after treatment was $(238.84 \pm 52.66) \mu\text{m}$ ($P < 0.01$). The amplitude densities of P1 wave in ring 1, ring 2 and ring 3 after treatment were significantly increased (all $P < 0.01$), and the latencies were decrease (all $P < 0.05$). The conjunctival hemorrhage was observed in 2 eyes after treatment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection with ranibizumab combined with laser photocoagulation for ME secondary to MBRVO can reduce the CMT and improve visual function.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; laser photocoagulation; macular branch retinal vein occlusion; macular edema; multifocal electroretinography

Citation: Yang L, Xue YS, Shi R. Efficacy of intravitreal injection with ranibizumab combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to macular branch retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(11):2085-2087

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗视网膜黄斑分支静脉阻塞 (MBRVO) 继发黄斑水肿的临床疗效。

方法: 回顾性研究。临床确诊为 MBRVO 继发黄斑水肿的患者 33 例 33 眼纳入研究。玻璃体腔注射 10mg/mL 雷珠单抗 0.05mL (含雷珠单抗 0.5mg)。治疗后每月复查, 复查时发现视力下降和 OCT 检查发现黄斑水肿复发者再次重复注射雷珠单抗。复查发现出血明显吸收及 OCT 复查发现黄斑水肿明显消退者, 在原水肿部位进行视网膜光凝。观察治疗前与治疗 6mo 最佳矫正视力、黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT)、多焦视网膜电生理检查 P1 波的振幅密度及潜伏期的变化。

结果: 治疗前 BCVA 经 LogMAR 转换后为 0.68 ± 0.35 , 治疗后 6mo 为 0.34 ± 0.23 , 与治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。其中, 21 眼 (64%) BCVA 提高 2 行及以上者, 9 眼 (27%) 维持于就诊时水平, 无视力下降者。治疗前平均 CMT 为 $487.30 \pm 63.58 \mu\text{m}$, 治疗后 6mo CMT 降为 $238.84 \pm 52.66 \mu\text{m}$, 与治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后 6mo 患者 1 环、2 环、3 环的 P1 波振幅密度均有提高, 与治疗前相比差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后 6mo 患者 1 环、2 环、3 环的 P1 波潜伏期均有缩短, 与治疗前相比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。玻璃体腔注射后 2 眼出现结膜下出血。

结论: 雷珠单抗联合局部视网膜光凝治疗视网膜黄斑分支静脉阻塞继发黄斑水肿可有效减轻黄斑水肿, 显著提高患者视力, 改善视功能。

关键词: 雷珠单抗; 激光; 视网膜黄斑分支静脉阻塞; 黄斑水肿; 多焦视网膜电图

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.11.25

引用: 杨乐, 薛雨顺, 石蕊. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗视网膜黄斑分支静脉阻塞继发黄斑水肿. 国际眼科杂志 2016; 16(11):2085-2087

0 引言

视网膜黄斑分支静脉阻塞(macular branch retinal vein occlusion, MBRVO)是一种可严重危害视力的眼底疾病,虽然病变范围小,但由于病变临近黄斑中心凹,早期即可出现视力下降及视物变形,而黄斑水肿(macular edema, ME)则是引起 MBRVO 视力下降的主要原因。长期的黄斑水肿会引起视细胞凋亡导致永久性视力丧失,因此选择一种安全、经济、有效的治疗方式来尽早解除黄斑水肿对此类患者尤为重要。以往的视网膜光凝治疗后患者黄斑水肿减轻效果不理想,对视力提高不显著^[1]。而单纯玻璃体腔注射曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)存在易引发白内障或青光眼等并发症的问题^[2]。近年来有报道^[3]雷珠单抗能够有效减轻视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿,提高患者的中心视力,但其需反复多次注射,这势必会给患者带来一定的经济负担。为此我们选择玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光对一组 MBRVO 继发 ME 患者进行治疗,同时采用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)结合多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)共同对其疗效进行评价,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性病例研究,2012-01/2015-12在陕西省人民医院眼科就诊的视网膜黄斑分支静脉阻塞合并黄斑水肿的患者共33例33眼纳入本研究。其中男19例,女14例,均为单眼;年龄35~78(平均 61.3 ± 5.8)岁;病史1d~6mo;病程<1wk者17眼,<1mo者11眼,1~6mo者5眼。视力<0.1者8眼,0.1~0.5者23眼,>0.5者2眼;其中颞上黄斑分支静脉阻塞者25眼,颞下黄斑分支静脉阻塞者8眼。所有患者均经症状、体征、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯、间接眼底镜、眼底彩色照相、OCT、眼底荧光血管造影(FFA)、mfERG检查确诊。所有视网膜黄斑分支静脉阻塞患者眼底表现为受累区域视网膜出血、视网膜水肿及棉絮斑;眼底荧光造影表现为视网膜黄斑分支静脉充盈时间延迟、管径不均、管壁渗漏,黄斑区晚期表现为荧光素蓄染;OCT表现为黄斑区中心凹形态消失,视网膜水肿增厚。排除标准:(1)全身状况有手术禁忌证者;(2)曾接受过玻璃体内药物注射或玻璃体切割手术者;(3)既往有黄斑部格栅样激光光凝治疗史者;(4)合并其他类型的黄斑疾病者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均在诊断明确,与患者及家属充分沟通后,获得其同意并签署知情同意书。玻璃体腔注射前3d用左氧氟沙星眼液滴眼,4次/d。注射前5min用爱尔卡因眼液充分表面麻醉后,在手术室按眼科常规手术要求行眼睑皮肤消毒铺巾,5%聚维酮碘消毒结膜囊,生理盐水冲洗结膜囊,30G号注射针头在颞上方距离角膜缘后3.5mm处经睫状体扁平部垂直进针,玻璃体腔缓慢注射10mg/mL雷珠单抗0.05mL(含雷珠单抗0.5mg),注射完毕后无菌棉棒轻压针孔,涂妥布霉素地塞米松眼膏,无菌纱布遮盖术眼。治疗后每月复查,复查时发现视力下降和OCT检查发现黄斑水肿复发者再次重复注射雷珠单抗。复查发现出血明显吸收及OCT复查发现黄斑水肿明显消退者,进行视网膜光凝。激光前5min用爱尔卡因滴眼液行表面麻醉,置全视网膜接触镜,应用美国Iridex公司

532nm激光机,于原水肿部位距离黄斑中心凹500 μ m外行格栅状或点状光凝。激光参数:功率90~120mW,光斑50~100 μ m,曝光时间0.1~0.2s,1级光斑,光斑间距1个光斑直径。所有患者最多联合1次视网膜光凝。所有患者均随访6mo。雷珠单抗注射次数1~3(平均1.79)次。联合视网膜光凝治疗23眼(70%)。随访期间采用与治疗前相同的设备与方法进行相关检查,以末次随访为疗效判定时间点,对比分析患者LogMAR、CMT、mfERG的变化情况。

1.2.2 观察指标 于治疗前及治疗后6mo行BCVA、眼底照相、后节OCT、mfERG检查(分析1环、2环、3环P1波的振幅密度和潜伏期),并记录可能的不良反应。视力检查采用标准对数视力表进行,统计时转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力;OCT检查仪为德国Carl Zeiss公司Cirrus HD-OCT,采用OCT视网膜厚度分析模式及视网膜地形图模式记录黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT);mfERG检查仪为德国罗兰公司(ROLAND CONSULT)生产的RETI Scan multifocal ERG Version 3.15系统,提取对应于各个刺激单元的一阶反应波形,得到61个局部反应波,按不同离心度将它们解析成以黄斑中心凹为中心的同心圆排列的三环反应,自内至外分别为1环(视野半径2.2度)、2环(视野半径9.42度)、3环(视野半径16.19度)。分析各区域的P1波的振幅密度(反应振幅除以刺激单元面积所得,单位为nV/deg²)和潜伏期(ms)。

统计学分析:采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析,数据资料以均数 \pm 标准差表示。患眼联合治疗前后LogMAR BCVA、CMT、P1波的振幅密度和潜伏期比较采用配对样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 治疗前BCVA经LogMAR转换后为 0.68 ± 0.35 ,治疗后6mo为 0.34 ± 0.23 ,与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。其中,21眼(64%)BCVA提高2行及以上者,9眼(27%)维持于就诊时水平,无视力下降者。治疗前平均CMT为 $487.30 \pm 63.58 \mu$ m,治疗后6mo CMT降为 $238.84 \pm 52.66 \mu$ m,与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后6mo患者1环、2环、3环的P1波振幅密度均有提高,与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗后6mo患者1环、2环、3环的P1波潜伏期均有所短,与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2 并发症 治疗及随访过程中,所有治疗眼均未发生白内障加重、眼内炎、视网膜脱离、玻璃体积血和眼压升高等严重并发症。2眼玻璃体腔内注射后1d即出现结膜下出血,未予治疗,4~10d后出血自行吸收。

3 讨论

视网膜黄斑分支静脉阻塞的发生率约为视网膜分支静脉阻塞的20%,由于病变临近或已涉及黄斑中心凹,患者早期即诉视力下降和视物变形。视网膜黄斑分支静脉阻塞发生时,邻近中心凹区域的小静脉回流障碍、血-视网膜屏障受损,血管通透性增加、渗出液增多,导致其主要并发症——黄斑水肿,则是引起视力严重下降的重要原因^[4]。

目前黄斑水肿的治疗方法主要有激光光凝、玻璃体切割手术和玻璃体腔药物注射治疗等,但这些方法都不同程

表1 联合治疗前后 P1 波振幅密度和潜伏期反应值比较

时间	振幅密度(nV/deg ²)			潜伏期(ms)			$\bar{x} \pm s$
	1环	2环	3环	1环	2环	3环	
治疗前	41.83±15.28	34.72±10.36	18.88±7.97	42.34±3.05	40.16±2.54	39.07±1.72	
治疗后 6mo	76.64±26.35	42.48±13.04	22.25±1.93	38.27±2.12	37.72±1.38	37.39±1.15	
t	-8.206	-5.416	-4.957	4.632	2.947	2.143	
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	

度的存在疗效及视力预后不肯定、操作难度大、手术并发症、患者经济负担大等问题。目前临床上常用的视网膜光凝治疗方案,可通过降低病变区视网膜组织的高耗氧量,改善毛细血管无灌注区缺血缺氧状态,稳定视网膜屏障,封闭渗漏血管,减轻视网膜血管渗漏,从而达到治疗黄斑水肿的目的^[5]。但如单独行激光治疗,早期由于病变区水肿出血,激光斑反应差,若功率较大则会损伤较大,加之视网膜黄斑分支静脉阻塞特殊的病理位置原因(临近或已涉及黄斑中心凹),很容易因为由于激光功率较大损伤大,故不能在早期尽快地恢复中心凹厚度以及视功能,错过了最佳恢复期。Battaglia Parodi 等^[6]在一项前瞻性研究中发现,与自然病程相对照比,视网膜光凝治疗在改善视力及减轻黄斑水肿方面无明显差异。而单纯玻璃体腔注射 TA,短期安全有效,但疗效不能持久,需要反复注射^[7];且在实际操作中如需补行视网膜激光光凝治疗时,由于 TA 特殊的白色粉末混悬剂形式,造成激光时屈光介质的混浊,对视网膜光凝的顺利完成造成一定的干扰,导致光凝效果欠佳。

研究显示视网膜静脉阻塞后患眼玻璃体腔 VEGF 水平升高,VEGF 及其受体的过度表达可引起视网膜增厚、黄斑水肿^[8]。因此,可选择拮抗 VEGF 表达这一方式来缓解治疗 BRVO 继发黄斑水肿。雷珠单抗作为第二代人源化的抗 VEGF 抗体衍生的单克隆抗体片段,靶向抑制人类 VEGF,分子量较小,能较好地穿透视网膜,玻璃体内的生物利用度高,与 VEGF 具有较高的亲和力,从而抑制 VEGF 与受体结合,抑制新生血管生成、降低血管通透性、调控视网膜屏障通透性,从而有效阻止血管渗漏抑制黄斑水肿^[9]。多项研究结果显示,雷珠单抗能够迅速提高 BRVO 继发黄斑水肿患者的视力^[3,10-12]。但该药需重复多次注射,这给患者造成一定的经济负担。因此我们采用按需治疗或激光联合治疗,通过玻璃体内注射雷珠单抗快速减轻黄斑水肿,保护黄斑功能,同时联合激光光凝,进行临床观察,以寻求一种更加稳定持久、安全、有效并减少患者经济负担的治疗方式。

经过 6mo 的随访观察,我们发现本组患眼雷珠单抗的平均注射次数为 1.79 次,64% 患眼视力提高 2 行及以上。同时本研究使用 OCT 结合 mfERG 从形态学及功能方面综合观察评估雷珠单抗联合局部视网膜光凝治疗视网膜黄斑分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效。mfERG 作为新一代的视觉电生理技术,可以敏感、快速、定位、定量的评价反映黄斑区视网膜功能。本结果显示联合治疗可明显减少 CMT,同时 P1 波 1 环、2 环、3 环的振幅密度均提高,潜伏期均缩短,较治疗前均有明显改善。本研究中发

现早期先行玻璃体腔注射雷珠单抗后,黄斑水肿明显减轻,此时再行视网膜光凝,所用激光能量低,损伤小,利于远期视力平稳恢复,并可减少雷珠单抗注射次数,降低医疗成本,减轻患者的经济负担。

综上所述,雷珠单抗联合局部视网膜光凝对于治疗视网膜黄斑分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效好,可减轻黄斑水肿,显著提高患者视力,改善视功能。但由于本研究属于回顾性研究,缺乏对照组,并且样本量较小,其疗效及优越性仍需要进一步研究加以证实。

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 Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, et al. Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2005;19(1):65-71
- 3 Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1102-1112
- 4 Abegg M, Tappeniner C, Wolf-schnurrbusch U, et al. Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular with bvacizumab. *BMC Ophthalmol* 2008;8(9):8-18
- 5 Finkelstein D. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1986;93(7):975-977
- 6 Battaglia Parodi M, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(12):1024-1027
- 7 Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33(2):111-131
- 8 Chen CH, Chen YH, Wu PC, et al. Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naive cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection. *Chang Gung Med J* 2010;33(4):424-435
- 9 Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16(4):791-799
- 10 Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study. *Retina* 2010;30(6):893-902
- 11 Pece A, Isola V, Piermarocchi S, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmic* 2011;95(1):56-68
- 12 Azad SV, Salman A, Mahajan D, et al. Comparative evaluation between ranibizumab combined with laser and bevacizumab combined with laser versus laser alone for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Middle East Afr J Ophthalmic* 2014;21(40):296-301