

玻璃体腔注射雷珠单抗联合复方血栓通胶囊治疗中心性渗出性脉络膜视网膜病变

张丽, 孟凡毅, 朱珂珂, 马建霞

作者单位:(475000)中国河南省开封市中心医院 开封眼病医院
作者简介:张丽,毕业于新乡医学院,硕士,主治医师,研究方向:
眼底病、视光学。

通讯作者:张丽.69943627@qq.com

收稿日期:2016-12-27 修回日期:2017-03-09

Effect of intravitreal injection of ranibizumab combined with compound Xueshuantong capsule for central exudative chorioretinopathy

Li Zhang, Fan-Yi Meng, Ke-Ke Zhu, Jian-Xia Ma

Kaifeng Eye Disease Hospital, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Correspondence to: Li Zhang. Kaifeng Eye Disease Hospital, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China. 69943627@qq.com

Received:2016-12-27 Accepted:2017-03-09

Abstract

• **AIM:** To observe the therapeutic effect of intravitreal injection of ranibizumab combined with compound Xueshuantong capsule on patients with central exudative chorioretinopathy (CEC).

• **METHODS:** A total of 98 consecutive patients (98 eyes) with CEC treated in our hospital from September 2013 to May 2015 were enrolled in this study and randomly divided into 2 groups. The experimental group received intravitreal injection of ranibizumab treatment, were treated with compound Xueshuantong capsule, 3 consecutive months of treatment; the control group only treated with compound Xueshuantong capsule treatment, the same dosage and course of treatment with the experimental group. Two groups of patients were reviewed monthly, the follow-up time was 6mo. Before and after treatment, visual acuity, foveal retinal thickness and leakage area were measured.

• **RESULTS:** Visual acuity (LogMAR): the visual acuity of the two groups before and after surgery was significantly different ($P < 0.05$); the visual acuity of the experimental group was significantly better than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was significant difference between experimental group and control group on central macular thickness macular (CMT) ($P < 0.05$), which of experimental group decreased more than that of control

group. The improved leakage of the two groups was significant different by χ^2 test ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Ranibizumab combined with compound Xueshuantong capsule in the treatment of CEC can reduce vascular leakage, reduce macular edema, shorten the course, improve eyesight, which is a safe and effective method for the treatment of CEC. Multiple intravitreal injection of ranibizumab to CEC can improve the vision of patients and keep it stable.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; central exudative chorioretinopathy; vascular endothelial growth factor; central macular thickness

Citation: Zhang L, Meng FY, Zhu KK, *et al.* Effect of intravitreal injection of ranibizumab combined with compound Xueshuantong capsule for central exudative chorioretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(4):706-709

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射雷珠单抗联合复方血栓通胶囊对中心性渗出性脉络膜视网膜病变(central exudative chorioretinopathy, CEC)患者的治疗效果。

方法: 选择2013-09/2015-05在我院就诊的中心性渗出性脉络膜视网膜病变(CEC)连续治疗患者98例98眼。随机分为两组,试验组给予玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,同时给予口服复方血栓通胶囊,连续治疗3mo;对照组仅给予口服复方血栓通胶囊治疗,所用剂量及疗程同试验组。两组患者均每月按时复查,随访时间为6mo。测量治疗前后视力、黄斑中心凹视网膜厚度及渗漏面积。

结果: LogMAR视力:两组患者术前、术后LogMAR视力比较差异有统计学意义($P < 0.05$),试验组术后视力提高较对照组术后明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。OCT:比较两组黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT),试验组与对照组之间有统计学差异($P < 0.05$);试验组CMT降低的程度与对照组比较较为明显。FFA:经 χ^2 检验,渗漏减轻程度上两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 雷珠单抗联合复方血栓通胶囊治疗中心性渗出性脉络膜视网膜病变可以减少血管渗漏,有效减轻黄斑水肿,缩短病程,提高视力,是目前治疗CEC安全、有效的方法。多次玻璃体腔注射雷珠单抗可使CEC患者提高的视力得到稳定。

关键词: 雷珠单抗;中心性渗出性脉络膜视网膜病变;血管内皮生长因子;黄斑视网膜厚度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.29

引用:张丽,孟凡毅,朱珂珂,等.玻璃体腔注射雷珠单抗联合复方血栓通胶囊治疗中心性渗出性脉络膜视网膜病变.国际眼科杂志 2017;17(4):706-709

0 引言

中心性渗出性脉络膜视网膜病变(central exudative chorioretinopathy, CEC)于青壮年好发,是一种好发于黄斑区的特发性渗出性病变,主要特点为不同原因的炎症引起黄斑区脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成^[1]。在视网膜的黄斑病变中,以 CEC 最为多见,发生在黄斑区,可以引起 CNV 病灶,病灶区反复渗出及出血,引起黄斑水肿,最终纤维化导致瘢痕形成,损伤黄斑区视网膜神经组织结构,严重影响了患者的视力^[2]。目前,国外临床试验研究已初步证明,玻璃体腔注射雷珠单抗可以有效抑制新生血管的形成,减少血管的渗漏,能够安全有效地用于各种类型 CNV 患者的治疗^[3]。而国内研究关于玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 CEC 的报道较少,因此本研究通过玻璃体腔注射雷珠单抗配合口服复方血栓通胶囊治疗 CEC,对照组则只口服复方血栓通胶囊,观察玻璃体腔注射雷珠单抗联合复方血栓通胶囊治疗 CEC 的有效性和安全性,为临床上治疗 CEC 提供一种安全有效的方法。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2013-09/2015-05 在我院就诊的 CEC 连续治疗患者 98 例 98 眼,其中男 50 例 50 眼,女 48 例 48 眼,年龄 21~44(平均 31.21±15.8)岁。病程 1wk~5a。所有患者均经 FFA 检查及 OCT(Heidelberg Engineering)检查所确诊,排除其他原因引起的 CNV 者。入选者随机分为两组,试验组 50 例 50 眼,对照组 48 例 48 眼。纳入标准:(1)OCT 及 FFA 确定符合黄斑 CNV 者。(2)黄斑区有出血、水肿者。(3)无其他原因引起的 CNV。本研究遵照医学伦理要求,参加者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 试验组所有患者于术前 3d 患眼滴妥布霉素地塞米松滴眼液,4 次/d,术前使用复方托吡卡胺滴眼液散瞳,给予盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉。患者仰卧于手术台上,常规消毒铺巾,开睑器开睑,生理盐水反复冲洗结膜囊,暴露注射部位,从角膜缘 4mm 处向玻璃体腔垂直进针,缓慢注射雷珠单抗 0.05mL 注射液,指测眼压正常,询问患者有无光感,若患者眼压高或无光感,应立即进行前方穿刺,放出适量房水,涂氧氟沙星眼膏术后眼包扎。术后 1h 测眼压,术后 2h 开放点眼,给予妥布霉素地塞米松滴眼液治疗,4 次/d。上述操作重复治疗 3 次,间隔时间为 1mo。试验组并联合口服复方血栓通胶囊每次 1.5g,3 次/d,持续用药 3mo。对照组口服复方血栓通胶囊,每次 1.5g,3 次/d,持续用药 3mo。

1.2.2 观察指标 治疗前检查所有患者最佳矫正视力、眼压、裂隙灯显微镜、检眼镜、眼底彩色照相、FFA 及 OCT 检查。所有患者治疗后均进行随访检查,每月 1 次,随访 6mo;治疗后观察患者的视力、验光、测眼压、裂隙灯显微镜检查眼前节、眼底照相、OCT 及 FFA 检查。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 软件包进行统计分析,定量数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间数据比较采用独立样本 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前患者一般资料分布 试验组和对照组的术前

表 1 治疗前患者一般资料分布 $\bar{x}\pm s$

分组	眼数	病程 (mo)	年龄 (岁)	最佳矫正视力 (LogMAR)	黄斑视网膜厚度 (μm)
试验组	50	3.89±1.56	30.23±16.32	1.02±0.46	322.24±15.18
对照组	48	3.67±1.23	32.19±15.28	1.05±0.52	316.17±16.25
<i>t</i>		0.777	-0.614	-0.302	1.909
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:试验组:给予玻璃体腔注射雷珠单抗+口服复方血栓通胶囊治疗;对照组:仅给予口服复方血栓通胶囊治疗。

表 2 治疗前后平均 LogMAR 值比较 $\bar{x}\pm s$

组别	眼数	治疗前	治疗后 6mo	<i>t</i>	<i>P</i>
试验组	50	1.02±0.36	0.63±0.21	10.586	<0.01
对照组	48	1.05±0.38	0.82±0.29	2.891	<0.05

注:试验组:给予玻璃体腔注射雷珠单抗+口服复方血栓通胶囊治疗;对照组:仅给予口服复方血栓通胶囊治疗。

表 3 两组患者治疗前后黄斑视网膜纤维层厚度变化 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 6mo	<i>t</i>	<i>P</i>
试验组	50	322.24±15.18	228.23±23.56	7.769	<0.05
对照组	48	316.17±16.25	276.53±36.75	4.463	<0.05

注:试验组:给予玻璃体腔注射雷珠单抗+口服复方血栓通胶囊治疗;对照组:仅给予口服复方血栓通胶囊治疗。

病程、年龄、最佳矫正视力、黄斑视网膜厚度比较,均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 两组患者术后最佳矫正视力比较 治疗后随访 6mo,试验组和对照组治疗前后最佳矫正视力进行统计学分析,差异有统计学意义($P<0.05$),即两组患者的视力均得到了提高(表 2)。两组间术后 6mo 比较,差异也有统计学意义($t=-3.702, P<0.05$),且试验组提高优于对照组。

2.3 两组患者黄斑视网膜厚度的比较 治疗后随访 6mo,试验组和对照组黄斑视网膜纤维层厚度均有所下降,差异有统计学意义($P<0.05$),说明两组患者经治疗后,视网膜纤维层均变薄。两组间术后 6mo 比较,差异也有统计学意义($t=-7.710, P<0.05$),试验组优于对照组(表 3)。

2.4 OCT 图像 试验组某患者治疗前和治疗后 2、4mo 时 OCT 图像对比,可以看出治疗后患者的黄斑区出血及渗出范围减少,黄斑区水肿明显减轻(图 1~3)。

2.5 两组患者视网膜渗漏情况比较 治疗前患者均经 FFA 检查确诊为典型 CNV。6mo 随访时,试验组 50 眼中,47 眼(94%)渗漏完全消失,有 3 眼(6%)渗漏面积明显缩小。而对照组 48 眼中,有 27 眼(56%)渗漏消失,21 眼(44%)渗漏持续。经 χ^2 检验,渗漏减轻程度上组间比较差异有统计学意义($\chi^2=18.8, P<0.05$)。

3 讨论

中心性渗出性脉络膜视网膜病变通常是指黄斑区发生的孤立的渗出性的脉络膜视网膜病变,其特点之一就是黄斑中央或黄斑区附近发生的视网膜下脉络膜新生血管的形成,通常影响视网膜的神经细胞层的功能,导致患者的视力急剧下降^[4]。多数学者致力于 CEC 的治疗研究,包括手术剥除 CNV 膜、黄斑转位手术、经瞳孔温热疗法(TTT)、中医中药及激光光凝术等方法,但均未取得好的效果。20 世纪初的光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)曾引起眼科学者的广泛关注,也曾一度用于 CEC 患者的治疗,但其治疗费用昂贵且发现部分患者经 PDT 治

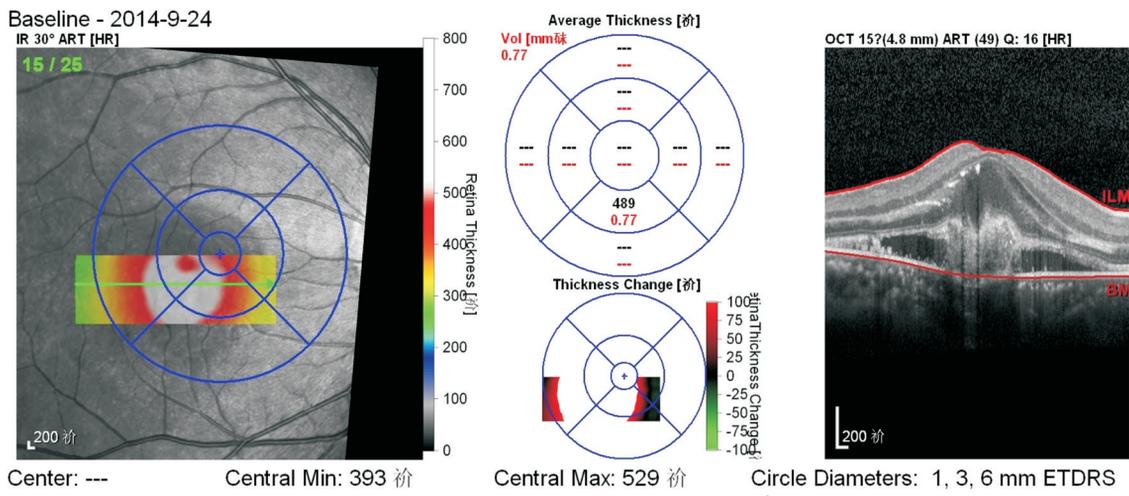


图1 患者治疗前黄斑视网膜纤维层厚度为489 μ m,病变体积为0.77 mm^3 。

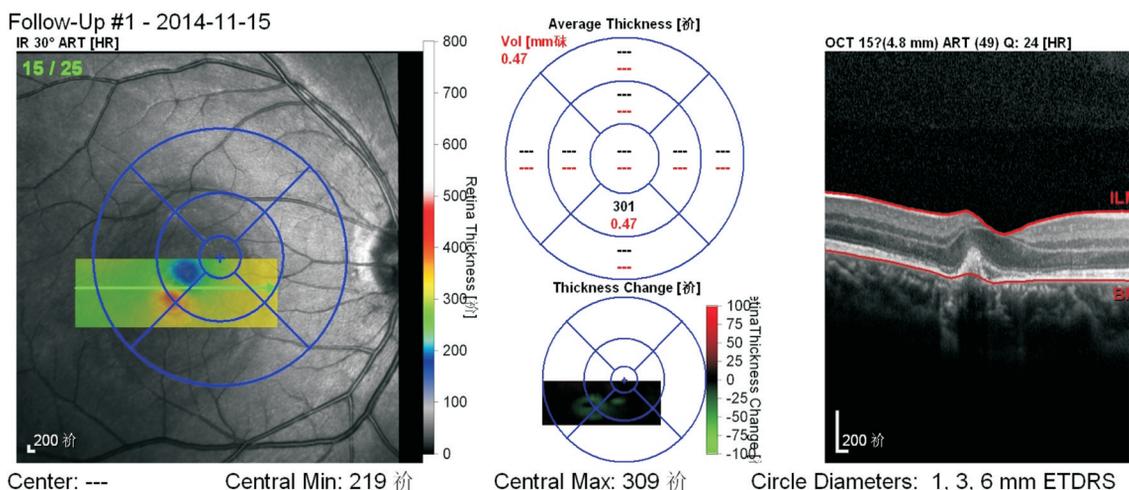


图2 患者治疗后2mo黄斑视网膜纤维层厚度为309 μ m,病变体积为0.47 mm^3 。

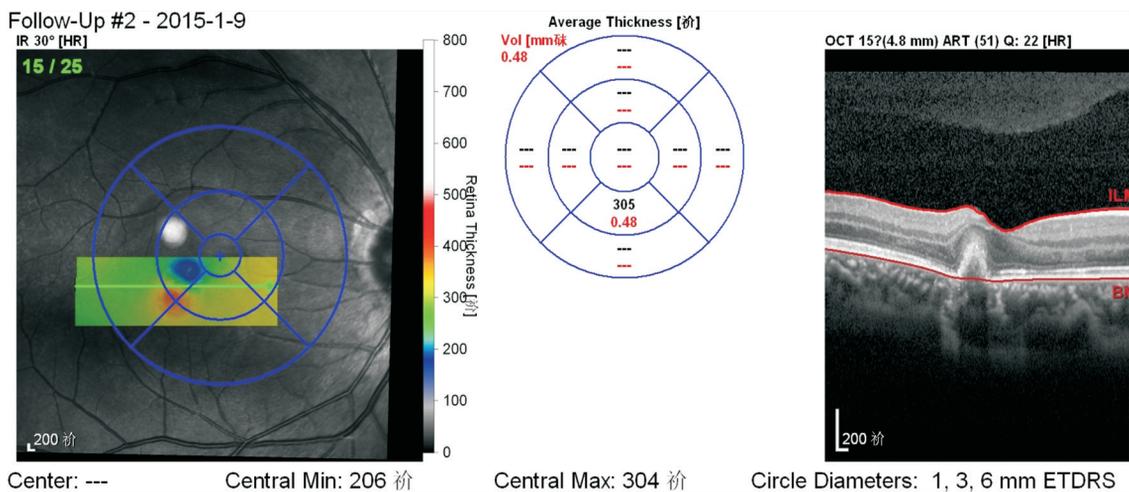


图3 治疗后4mo黄斑视网膜纤维层厚度为304 μ m,病变体积为0.48 mm^3 。

疗后引起黄斑萎缩,造成视力的不可逆转,逐渐被眼科医生所淘汰^[5]。对于光动力疗法治疗息肉样脉络膜血管病变也有学者进行研究,对比玻璃体腔注射雷珠单抗与玻璃体腔注射雷珠单抗联合光动力疗法治疗息肉样脉络膜血管病变的视力预后^[6],得出结论,玻璃体腔注射雷珠单抗联合光动力疗法治疗息肉样脉络膜血管病变视力预后无明显统计学意义。在国内刘李平等^[7]曾在研究玻璃体注

射雷珠单抗治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞,在后期的随访中,查体可以发现所有患眼的平均最佳矫正视力都有十分明显的提高。本试验研究结果表明:试验组及对照组术前术后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明玻璃体腔注射雷珠单抗可以有效地提高中心性渗出性脉络膜视网膜患者的视力,也说明了连续玻璃体腔注射雷珠单抗可以使患者获得稳定的视力,提高患者的生活质量,这与目前国

内的研究结果相似。玻璃体腔注射雷珠单抗广泛应用于临床,比如治疗老年白内障手术联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿,疗效明显^[8]。Okruszko 等分析了 57 例经过玻璃体腔连续注射雷珠单抗治疗黄斑水肿,其中有 87% 的患者视力避免任何损失,并有 47.3% 视力提高至少一行,术后 6mo 随访时,试验组和对照组黄斑视网膜纤维层厚度均有所下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明两组患者经治疗后,视网膜纤维层均变薄^[9-10]。两组间比较差异也有统计学意义 ($P < 0.05$),试验组优于对照组,说明雷珠单抗可以有效使黄斑视网膜纤维层厚度下降,降低血管的通透性,从而改善黄斑水肿。Lee 等向中心性渗出性脉络膜视网膜病患眼的玻璃体内单独注入雷珠单抗,在一段时间的随访之后,查体可以发现患眼的平均最佳矫正视力都有明显的提高^[11]。本研究试验组患者术前平均黄斑视网膜纤维层厚度为 $322.24 \pm 15.18 \mu\text{m}$,术后 6mo 为 $228.23 \pm 23.56 \mu\text{m}$,与 Lee 的结果相似。试验组 50 眼中,47 眼 (94%) 渗漏完全消失,有 3 眼 (6%) 渗漏面积明显缩小。而对照组 48 眼中,有 27 眼 (56%) 渗漏消失,21 眼 (44%) 渗漏持续,说明玻璃体腔注射雷珠单抗可以有效减轻中心性渗出性脉络膜视网膜病患者的视网膜渗漏,6mo 随访时,患者的视力得到持续的稳定,且无明显的视力下降,均说明雷珠单抗治疗中心性渗出性脉络膜视网膜病变可以减少血管渗漏,有效减轻黄斑水肿,缩短病程,提高视力,是目前治疗 CEC 的有效方法,而多次玻璃体腔注射雷珠单抗可使 CEC 患者提高的视力得到稳定。

参考文献

1 谷威,梁军. 光动力疗法治疗中心性渗出性脉络膜视网膜病变的临

床观察. 国际眼科杂志 2009;9(8):1519-1520

2 Battaglia PM, Iacono P, Cascavilla ML, et al. Sequential anterior ischemic optic neuropathy and central retinal artery and vein occlusion after ranibizumab for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(6):1076-1078

3 Xu J, Xu L, Du KF, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2013;120(10):2023-2028

4 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801

5 叶湘湘,陈中山,丁琴,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗与光动力疗法联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗特发性脉络膜新生血管的疗效比较. 中华眼底病杂志 2013;29(4):362-366

6 刘会娟,宋艳萍,陈中山,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗与玻璃体腔注射雷珠单抗联合光动力疗法治疗息肉样脉络膜血管病变的视力预后比较. 中华眼底病杂志 2014;30(3):249-252

7 刘李平,宋徽,肖云,等. 玻璃体注射雷珠单抗治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的临床观察. 眼科新进展 2013;33(11):1056-1058

8 吕勇,范琼艳,杨琳,等. 老年白内障手术联合玻璃体腔注射雷珠单抗对糖尿病性黄斑水肿影响. 中国实用眼科杂志 2014;32(5):560-563

9 Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, et al. Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration: The EXCITE Study. *Ophthalmology* 2011;118(5):831-839

10 Andire M, Dixit S, Robaei D, et al. A case of subacute cutaneous lupus erythematosus as a result of ranibizumab (Lucentis) treatment. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(12):752-754

11 Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: Interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2013;120(10):2004-2012