

玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜光凝治疗 CRVO 伴视网膜新生血管及黄斑水肿

王 涌

作者单位: (617023) 中国四川省攀枝花市, 攀钢集团总医院眼科

作者简介: 王涌, 本科, 副主任医师, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 王涌. wangyong20042004@163.com

收稿日期: 2017-12-19 修回日期: 2018-05-08

Intravitreal injection of Ranibizumab combined with retinal photocoagulation for CRVO with retinal neovascularization and macular edema

Yong Wang

Department of Ophthalmology, Pangang Group General Hospital, Panzhihua 617023, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yong Wang. Department of Ophthalmology, Pangang Group General Hospital, Panzhihua 617023, Sichuan Province, China. wangyong20042004@163.com

Received: 2017-12-19 Accepted: 2018-05-08

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical efficacy of intravitreal injection of Ranibizumab combined with retinal photocoagulation (523 laser) in the treatment of central retinal vein occlusion (CRVO) with retinal neovascularization and macular edema.

• **METHODS:** The subjects of this study were 70 patients (70 eyes) with CRVO and retinal neovascularization and macular edema treated in our hospital from January 2016 to January 2017. There were 35 patients (35 eyes) treated with intravitreal injection of ranibizumab combined 523 laser and enrolled in the observation group; 35 patients (35 eyes) treated with 523 laser alone and selected as the control group. The medical records were retrospectively analyzed. The best corrected visual acuity and intraocular pressure (IOP) were observed before treatment and 3mo after treatment. The central retinal thickness (CRT) was measured by optical coherence tomography (OCT) and fundus fluorescein angiography (FFA) to evaluate the changes of retinal lesions progress and follow-up observation of the incidence of complications after treatment.

• **RESULTS:** After 3mo of treatment, the best corrected visual acuity remained unchanged in both groups. There was no significant difference between the two groups in best corrected visual acuity improved by 1 lines, 2 lines, 3

lines and above ($P < 0.05$). There was no significant difference in intraocular pressure before and after operation, and in those between the two groups ($P > 0.05$). There was significant difference of CRT between the two groups, before and after treatment ($P < 0.01$); postoperatively CRT of observation group was significantly lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). There were 25 cases (71%) of macular edema subsided detected by OCT and FFA 3mo after operation, which was significantly higher than that of the control group (19 eyes, 54%), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 6.292, P = 0.012$). Neovascularization significantly relieved in both groups at 1mo after the operation. In the observation group, 2 cases recurred 1mo after operation, the recurrence rate was 6%; 10 cases recurred in the control group, and the recurrence rate was 29%. In the observation group, there were 3 cases of recurrence 3mo after operation, the recurrence rate was 9%, the recurrence of the control group was 19 cases, the recurrence rate was 54%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of ranibizumab combined with 523 laser can significantly improve visual acuity in patients with CRVO, which can effectively prevent the formation of retinal neovascularization and accelerate the exudation bleeding and edema absorption.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; retinal photocoagulation; central retinal vein occlusion; macular edema

Citation: Wang Y. Intravitreal injection of Ranibizumab combined with retinal photocoagulation for CRVO with retinal neovascularization and macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(6):1113-1116

摘要

目的: 探讨玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜光凝(523激光)治疗视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)伴视网膜新生血管及黄斑水肿的临床疗效。

方法: 选取2016-01/2017-01于我院治疗的CRVO伴视网膜新生血管及黄斑水肿患者70例70眼,按照治疗方式不同分为两组,将采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合523激光治疗的35例35眼患者设为观察组,仅采用523激光治疗的35例35眼患者设为对照组,对其病历资料进行回顾性分析。观察治疗前及治疗3mo后最佳矫正视力以及术后

眼压变化情况,并通过光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)以及眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)测量中央视网膜厚度(central retinal thickness, CRT),评价治疗前后视网膜病变进展情况,跟踪随访观察治疗后并发症发生情况。

结果:治疗3mo后两组患者最佳矫正视力保持不变、提高1行、提高2行、提高3行及以上者差异均具有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后眼压比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前后CRT比较差异有统计学意义($P<0.01$),治疗后观察组CRT显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$);治疗3mo后OCT、FFA检查黄斑水肿消退25眼(71%),显著高于对照组19眼(54%),差异具有统计学意义($\chi^2=6.292, P=0.012$),治疗后1mo两组患者新生血管明显减退,观察组治疗后1mo复发2眼(6%),对照组复发10眼(29%),观察组治疗后3mo复发3眼(9%),对照组复发19眼(54%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论:玻璃体腔注射雷珠单抗联合523激光治疗CRVO伴视网膜新生血管及黄斑水肿患者,能提高患者视力,促进视网膜渗出、出血的吸收。

关键词:雷珠单抗;视网膜光凝治疗;视网膜中央静脉阻塞;黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.31

引用:王涌.玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜光凝治疗CRVO伴视网膜新生血管及黄斑水肿.国际眼科杂志2018;18(6):1113-1116

0 引言

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是眼底血管病中常见的一类,视网膜静脉阻塞以视网膜水肿及出血、视网膜血液瘀滞以及静脉迂曲扩张为主要表现^[1]。根据阻塞部位不同可分为视网膜中央或分支静脉阻塞。CRVO的病因比较复杂,为多因素致病,与动脉硬化、视网膜炎反应、血流动力学异常、高血压、视网膜低灌注以及血液高黏度具有明显的联系。有报道称在CRVO患眼的房水中能够检测到血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)上调现象,认为VEGF对血-视网膜屏障产生了破坏作用,促进新生血管生长并使血管的通透性增加,进一步造成视网膜渗出、出血以及水肿^[2-3]。因此,抑制VEGF的表达可能成为抑制CRVO新生血管生长的辅助治疗手段。目前常见的抗VEGF药物有雷珠单抗、康柏西普、贝伐单抗等,雷珠单抗属于人源化的重组单克隆抗体,能够靶向抑制人VEGF,已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准治疗年龄相关性黄斑变性等眼科疾病。本文通过病历资料回顾性分析探讨玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜光凝治疗CRVO伴视网膜新生血管及黄斑水肿的临床疗效,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2016-01/2017-01于我院治疗的CRVO伴视网膜新生血管及黄斑水肿患者70例70眼,按照治疗

方式不同分为两组,将采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合523激光治疗的35例35眼患者设为观察组,仅采用523激光治疗的35例35眼患者设为对照组,对其病历资料进行回顾性分析。观察组中男19例19眼,女16例16眼;年龄43~77(平均63.12±4.32)岁;左眼18例,右眼17例;术前眼压13.45~17.56(平均15.67±2.51)mmHg;最佳矫正视力0.03~0.24(0.12±0.04);中央视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)423.54~565.43(平均523.34±45.54) μm 。对照组中男20例20眼,女15例15眼;年龄45~78(平均63.56±4.65)岁;左眼17例,右眼18例;术前眼压13.32~17.49(平均15.45±2.76)mmHg;最佳矫正视力0.03~0.24(0.12±0.04);CRT421.32~565.46(平均526.43±45.23) μm 。纳入标准:所有患者均经OCT及FFA确诊为CRVO伴视网膜新生血管合并黄斑水肿;无青光眼病史或家族史;最佳矫正视力小于0.30;无手术史及眼外伤史;单眼患病。排除标准:合并糖尿病视网膜病变、白内障等眼科疾病;病历资料不完整者;高眼压或低眼压者。比较两组患者性别、年龄、眼压、CRT等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法 观察组采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合523激光治疗,雷珠单抗注射:治疗前3d采用左氧氟沙星眼液滴眼,每日4次。术前术眼采用复方托吡卡胺眼液进行常规散瞳,盐酸丙美卡因进行眼球表面麻醉,术区进行常规铺巾消毒,使用无菌手术膜,采用络合碘对结膜囊进行仔细冲洗,26G针头的1mL注射器进行雷珠单抗注射,进针点选择颞下方距角膜缘4mm处的球结膜,垂直玻璃体进针,缓慢注射0.05mL雷珠单抗注射液。拔出针头后再用无菌棉签对注射点进行1min的压迫。结膜囊内均匀涂抹妥布霉素地塞米松眼膏,术眼用无菌眼垫覆盖。治疗后左氧氟沙星眼液滴眼3d,每天4次。雷珠单抗注射后5~7d行激光治疗。523激光治疗:表面麻醉后进行全视网膜镜安装,对视网膜中周部进行光凝,不做黄斑区格栅样光凝,功率200~500mW,曝光0.1~0.2s,光斑直径150~300 μm 。灌注区运用Ⅱ级光斑反应,每光斑间隔2个光斑直径左右,无灌注区进行Ⅲ级光斑反应,每光斑间隔1个光斑直径。治疗期间注意避免损伤正常血管及视网膜出血区,出血量较大时可吸收后再补充光凝。全视网膜光凝每间隔1wk一次,总共4次。全视网膜光凝范围:以视网膜中周部为主,保留盘斑束及黄斑区,离黄斑中心凹颞侧2.0视盘直径,视盘上、下和鼻侧距离视盘1.5~2.0视盘直径,上下边界以血管弓为准,前至赤道部。光凝后定期进行光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)以及眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检测,对毛细血管残留的无灌注区进行补充光凝,对水肿消除不明显者可进行雷珠单抗玻璃体腔内再次注射。在随访期内,复发患者选择重复注射雷珠单抗。对照组只采用523激光治疗,方法同观察组一致。

观察治疗前及治疗3mo后最佳矫正视力以及眼压变化情况,并通过OCT以及FFA测量CRT,并评价治疗前后视网膜病变进展情况,跟踪随访观察治疗后并发症发生情况。黄斑水肿消退^[4];OCT证实CRT降低 $\geq 100\mu\text{m}$ 。

表 1 两组患者治疗后最佳视力改善情况比较 眼

组别	眼数	保持不变	提高 1 行	提高 2 行	提高 3 行及以上
观察组	35	3	3	4	25
对照组	35	7	4	4	20

注:观察组:采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合 523 激光治疗;对照组:仅采用 523 激光治疗。

表 2 两组患者治疗前后眼压比较 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)

组别	眼数	治疗前	治疗 1mo 后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	35	15.67±2.51	14.56±2.43	1.880	0.064
对照组	35	15.45±2.76	14.73±2.31	1.817	0.074
<i>t</i>		2.901	2.780		
<i>P</i>		0.053	0.061		

注:观察组:采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合 523 激光治疗;对照组:仅采用 523 激光治疗。

表 3 两组患者治疗前后 CRT 比较 ($\bar{x}\pm s$, μm)

组别	眼数	治疗前	治疗 3mo 后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	35	523.34±45.54	342.45±42.34	17.210	<0.01
对照组	35	519.73±44.33	412.72±45.45	6.693	<0.01
<i>t</i>		12.32	0.79		
<i>P</i>		0.35	<0.01		

注:观察组:采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合 523 激光治疗;对照组:仅采用 523 激光治疗。

统计学分析:采用 SPSS21.0 统计软件,计数资料以百分率(%)的形式表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,等级资料的组间比较采用秩和检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后最佳视力改善情况比较 治疗 3mo 后两组患者最佳矫正视力保持不变、提高 1 行、提高 2 行、提高 3 行及以上者差异具有统计学意义($Z=-7.545, P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后眼压比较 两组患者治疗前后眼压比较差异无统计学意义,术后组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 CRT 比较 两组治疗前后 CRT 比较差异有统计学意义($P<0.01$),治疗 3mo 后观察组显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

2.4 两组患者治疗后视网膜病变进展及黄斑消退情况 治疗 3mo 后 OCT、FFA 检查黄斑水肿消退 25 眼(71%),显著高于对照组 19 眼(54%),差异具有统计学意义($\chi^2=6.292, P=0.012$),治疗 1mo 后两组患者新生血管明显减退,观察组治疗 1mo 后复发 2 眼(6%),对照组复发 10 眼(29%),观察组治疗 3mo 后复发 3 眼(9%),对照组复发 19 眼(54%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组复发患者选择重复注射雷珠单抗治疗。

3 讨论

有报道称 CRVO 患者均会出现程度不一的黄斑水肿,发生黄斑水肿较早且程度较重,其发生原因为静脉阻塞时增加了静脉压以及血管通透性的改变,导致血液或水分于视网膜下或视网膜内发生异常积聚,黄斑水肿持续可引起

视功能发生不可逆的损害^[5]。因此,CRVO 的治疗关键在于尽早减轻黄斑水肿以及改善视网膜缺血、缺氧状态^[6]。氩激光视网膜光凝治疗是当前预防 CRVO 形成新生血管并加快其消亡的有效方法,是临床上认可的 CRVO 治疗的首选方法^[7]。虽然视网膜光凝治疗能够对视网膜无灌注区进行封闭,显著抑制因缺血缺氧诱发的视网膜新生血管形成,并能够在一定程度上缓解部分黄斑水肿改善视力,但临床观察发现,部分视网膜显著增厚以及严重的弥漫性黄斑水肿等难治性黄斑水肿,单纯采用激光治疗难以达到良好的疗效^[8]。而 523 激光治疗面积较大使视网膜周边的循环血量减少,促进血液流动至黄斑区,血管与组织间的流体静力压差改变,可能加重黄斑水肿。而这些单纯激光治疗难以奏效的问题需要新的治疗方法给予辅助治疗^[9]。

近年来玻璃体腔注射雷珠单抗在黄斑水肿及新生血管的治疗上应用广泛,但临床观察发现对于 CRVO 单纯注射雷珠单抗虽能减轻黄斑水肿及新生血管,但持续时间短,易复发,为达疗效反复注射增加经济压力及感染风险。全视网膜光凝可以有效地降低视网膜的耗氧,从而减少血管 VEGF 因子的释放,防止视网膜新生血管的发生^[10]。但全视网膜光凝不能一次性做完。在已有新生血管的 CRVO 患者光凝时不能迅速使新生血管消退反而增加新生血管破裂,造成玻璃体积血等缺点,造成患者严重的视力下降,另外在光凝早期全视网膜光凝也会加重患者水肿^[11]。因此我院采取了玻璃体内注射雷珠单抗联合 523 激光治疗 CRVO。本研究结果显示治疗 3mo 后两组患者最佳矫正视力保持不变、提高 1 行、提高 2 行、提高 3 行及以上者差异均具有统计学意义($P<0.05$),这得益于术后黄斑水肿的消退^[12],与既往研究结果保持一致。术后眼压虽有轻微波动,但整体差异无统计学意义,证实手术的安全有效。光凝治疗加快新生血管消亡,促进视网膜渗出、出血的吸收,使 CRT 较术前显著降低,也是视力提升的原因之一。付学文^[12]证实雷珠单抗通过拮抗作用对新生血管生成产生抑制作用,使血管通透性降低,调节血-视网膜屏障通透性,起到促进视网膜内渗液吸收以及对黄斑水肿改善的作用^[13]。在观察中我们发现联合治疗既解决了雷珠单抗在治疗 CRVO 黄斑水肿及新生血管起效快但易复发的缺点,又避免了全视网膜光凝加重黄斑水肿,对于已有新生血管的患者,也保证了其治疗的安全性^[11]。由于激光光凝作用于视网膜上的特性使其联合治疗后患者的复发率降到了最低,从而有效地防止新生血管性青光眼的发生。本文不足之处在于病例数量少,观察时间短,后期将继续纳入相关病例,延长观察时间,观察相关疗效。

综上所述,玻璃体腔注射雷珠单抗联合 523 激光治疗能显著提升 CRVO 伴视网膜新生血管及黄斑水肿患者视力,促进视网膜渗出、出血的吸收。

参考文献

- 王璞,邢怡桥,陈震. 视网膜光凝联合雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜中央静脉阻塞. 国际眼科杂志 2014;14(2):290-292
- 吴李鑫,张悦,刘海芸. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿. 中国实用眼科杂志 2015;33(9):1004-1007

3 Unsal E, Eltutar K, Sultan P, *et al.* The efficiency of intravitreal dexamethasone implants in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ocul Pharm Therap* 2015; 31(6):350-356
 4 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
 5 王晓波, 吴国基, 张雪岩, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗视网膜分支静脉阻塞. *国际眼科杂志* 2013; 13(12):2452-2455
 6 张雪岩, 李艳波, 周黎纹, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光光凝治疗 BRVO 合并黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2014; 14(4):747-749
 7 王鹤平. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿. *中国临床医生杂志* 2016; 44(2):87-90
 8 Kreutzer TC, Wolf A, Dirisamer M, *et al.* Intravitreal ranibizumab versus isovolemic hemodilution in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: twelve-month results of a

prospective, randomized, multicenter trial. *Ophthalmologica* 2015; 233(1):8-17
 9 李婷婷, 牛彤彤, 王海林. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Tenon 囊注射曲安奈德治疗 CRVO 继发黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2015; 15(1):98-100
 10 Yang RF, Du HY. Efficacy of intravitreal injection of Ranibizumab combined with laser photocoagulation in treatment of macular edema secondary to branch retina vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2016; 16(1):103-106
 11 连海燕, 宋艳萍, 丁琴, 等. 康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿短期疗效对比观察. *中华眼底病杂志* 2016; 32(4):367-371
 12 付学文. 雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞引起的前段新生血管. *国际眼科杂志* 2016; 16(8):1573-1575
 13 赖静怡, 杜驰, 马萍萍, 等. 雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的报告. *国际眼科杂志* 2016; 16(4):767-769

关于视力的记录及统计分析

论文中凡小数、分数视力或五分记录(缪氏法)请参照《各种视力记录方式的对照关系》换算成 LogMAR 视力进行计量资料的统计学分析,也可 ETDRS 记分记录后进行统计分析,而对于小数、分数或五分记录视力只能按计数资料进行统计分析。

各种视力记录方式的对照关系

Snellen 分数记录	小数记录	缪氏法(5分表达)	最小分辨角的对数表达(LogMAR)	ETDRS 记分
20/10	2.0	5.3	-0.3	96~100
20/12.5	1.6	5.2	-0.2	91~95
20/16	1.25	5.1	-0.1	86~90
20/20	1.0	5.0	0.0	81~85
20/25	0.8	4.9	0.1	76~80
20/32	0.63	4.8	0.2	71~75
20/40	0.5	4.7	0.3	66~70
20/50	0.4	4.6	0.4	61~65
20/63	0.32	4.5	0.5	56~60
20/80	0.25	4.4	0.6	51~55
20/100	0.2	4.3	0.7	46~50
20/125	0.16	4.2	0.8	41~45
20/160	0.125	4.1	0.9	36~40
20/200	0.1	4.0	1.0	31~35
20/250	0.08	3.9	1.1	26~30
20/333	0.06	3.8	1.2	21~25
20/400	0.05	3.7	1.3	16~20
20/500	0.04	3.6	1.4	11~15
20/667	0.03	3.5	1.5	6~10
20/800	0.025	3.4	1.6	1~5

摘自《眼科学》第8版