

雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效及影响视力恢复的因素分析

宋 华, 李景波

引用: 宋华, 李景波. 雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效及影响视力恢复的因素分析. 国际眼科杂志 2022; 22(3):509-512

作者单位: (471000) 中国河南省洛阳市第三人民医院眼科
作者简介: 宋华, 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 宋华. 375899032@qq.com
收稿日期: 2021-07-31 修回日期: 2022-01-28

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿(RVO-ME)的效果, 分析影响患者视力恢复的因素。

方法: 回顾性研究。选取 2018-01/2019-06 在我院眼科门诊接受治疗的 RVO-ME 患者 106 例 106 眼进行研究。所有患者均给予 0.05mL 雷珠单抗玻璃体腔注射患眼治疗, 观察治疗效果。根据治疗 3mo 后患者的视力恢复程度将其分为良好组和不良组, 应用二分类 Logistic 回归分析筛选影响患者视力恢复的因素。

结果: 治疗后 1d, 1wk, 1, 3mo 时的患眼 BCVA(LogMAR) 较治疗前均明显改善, 黄斑中心凹视网膜厚度(CRT) 较治疗前均明显减小(均 $P < 0.05$), 治疗前后患眼平均眼压比较无差异($P > 0.05$)。所有患者均未发生眼内炎、眼压升高、晶状体混浊、视网膜脱落等并发症。Logistic 回归分析显示, 治疗前黄斑中心凹区毛细血管无灌注、黄斑中心凹区外界膜不完整、内丛状层结构不完整是影响视力恢复的因素。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 RVO-ME 能有效减轻患眼 ME, 改善视力, 治疗后眼压正常, 而且具有操作方便、可重复进行、对组织损伤小、无明显不良反应。治疗前黄斑中心凹区毛细血管无灌注、黄斑中心凹区外界膜不完整、内丛状层结构不完整是影响视力恢复的因素。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 雷珠单抗; 玻璃体腔注射; 视力恢复效果; 影响因素

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.3.33

Effect of intravitreal injection of Ranibizumab on macular edema in retinal vein occlusion and the analysis of visual acuity recovery

Hua Song, Jing-Bo Li

Department of Ophthalmology, Third People's Hospital, Luoyang 471000, Henan Province, China

Correspondence to: Hua Song, Department of Ophthalmology, Third People's Hospital, Luoyang 471000, Henan Province, China. 375899032@qq.com

Received: 2021-07-31 Accepted: 2022-01-28

Abstract

• **AIM:** To observe the effect of intravitreal injection of ranibizumab in the treatment of retinal vein occlusion macular edema (RVO - ME), and to apply Logistic regression analysis to screen the factors that affect the vision recovery of patients.

• **METHODS:** A total of 106 patients (106 eyes) with retinal vein occlusion and macular edema who were treated in the ophthalmology clinic of our hospital from January 2018 to June 2019 were selected for the study. The clinical data of the patients were retrospectively analyzed and all were given 0.05mL ranibizumab. The monoclonal antibody was injected into the vitreous cavity of the affected eye, and the patients were followed up to observe the treatment effect. The patients were divided into good group and poor group according to the degree of vision recovery after 3mo of treatment, and the two-class Logistic regression analysis was used to screen the factors that affect the vision recovery of patients.

• **RESULTS:** The Logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR) of the affected eye at 1d, 1wk, 1, and 3mo after treatment was significantly lower than before treatment, and the macular foveal retinal thickness (CRT) was significantly lower than before treatment. The difference was statistically significant (all $P < 0.05$), and there was no significant difference in the average intraocular pressure of the affected eye before and after treatment ($P > 0.05$). During and after the treatment, the patient did not develop complications such as endophthalmitis, increased intraocular pressure, lens opacity, and retinal detachment. Logistic regression analysis showed that there was no capillary perfusion in the foveal area of the macula and the center of the macula before treatment. Incomplete outer membrane and incomplete inner plexiform layer structure in the concave area are risk factors that affect the efficacy of ranibizumab injection.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of ranibizumab in the treatment of retinal vein occlusion combined with macular edema is effective and safe in the short term. It can effectively reduce macular edema of the affected eye, improve vision, and normal intraocular pressure after treatment, and it is easy to operate and effective. It has the advantages of repeating, little damage to tissues, no

obvious adverse reactions, less pain for patients, economical and practical. In addition, the lack of capillary perfusion in the foveal area of the macula before treatment, the incomplete outer membrane of the foveal area, and the incomplete structure of the inner plexiform layer are risk factors that affect the efficacy of ranibizumab in the treatment of retinal vein occlusion and macular edema.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; Ranibizumab; intravitreal injection; visual recovery effect; influencing factors

Citation: Song H, Li JB. Effect of intravitreal injection of Ranibizumab on macular edema in retinal vein occlusion and the analysis of visual acuity recovery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(3):509-512

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是常见的视网膜血管疾病,其发病率仅次于糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR),而黄斑水肿(macular edema, ME)多继发于RVO和DR,是造成患者视力下降最重要的因素^[1]。近年来,研究发现RVO患者患眼ME的严重程度与视网膜局部缺血引起的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)浓度显著升高有关^[2]。欧盟委员会于2011-06批准将雷珠单抗用于视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿(RVO-ME)的治疗中,美国FDA也于2012-08批准其可用于糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的治疗^[3]。雷珠单抗能有效抑制血管的异常生长和渗漏,减轻ME,而且不良反应少,因此雷珠单抗已经成为治疗ME的一线治疗方法^[4]。但在实际临床应用中,雷珠单抗等抗VEGF药物治疗RVO-ME需要多次重复应用,治疗花费相对较高,而且有一部分患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)的恢复效果并不理想^[5]。因此,明确雷珠单抗治疗RVO-ME视力恢复的影响因素对于采取针对性的措施以提高患者治疗后患眼视功能改善有重要意义^[6]。本研究旨在观察玻璃体腔注射雷珠单抗治疗RVO-ME的效果,并进一步应用Logistic回归分析筛选影响患者视力恢复的因素,以最大限度提高患者治疗后的视力恢复效果。现将具体结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。选取2018-01/2019-06在我院眼科门诊接受治疗的RVO-ME患者106例106眼进行研究。纳入标准:(1)有明确的RVO病史;(2)依据眼底检查、眼底荧光血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查确诊存在明显的ME病变;(3)入组前均未接受过玻璃体腔注射治疗;(4)无青光眼家族史;排除标准:(1)其他致病因素引起的ME;(2)对雷珠单抗药物过敏者;(3)未按要求接受治疗及随访者。所有患者均自愿接受治疗,并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法 所有患者于治疗前3d常规术眼应用左氧氟沙星滴眼液滴眼,1~2滴/次,每天4次。手术前应用复方托

吡卡胺滴眼液充分扩瞳,应用盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉。常规术区消毒、铺巾,用开睑器开眼,5%聚维酮碘溶液冲洗结膜囊。叮嘱患者朝远离注射部位的方向注视,在距角巩膜缘3.5~4.0mm的范围用1mL注射器、30G一次性无菌注射针头向玻璃体腔垂直进针,注射0.05mL雷珠单抗,进针时应斜缓慢刺入巩膜,针尖朝向眼球中心(避免伤及晶状体)。注射完毕后将针头拔出,注射点用无菌棉签压迫1min。雷珠单抗共计注射3次,每月1次。结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏,术眼用无菌眼垫覆盖。所有患者患眼玻璃体腔注射操作均由同一名手术医生完成。术后连续应用左氧氟沙星滴眼液滴眼7d,1~2滴/次,每天3次。记录所有患者基线病史资料和BCVA(LogMAR)、间接检眼镜、裂隙灯显微镜、OCT、FFA检查结果。治疗后1d,1wk时进行随访,之后每月随访1次,持续3mo。记录患者治疗后并发症发生情况。

由两位眼底病专科医师共同完成FFA和OCT图像分析:FFA分析黄斑中心凹周围1000 μ m直径范围内毛细血管的灌注情况,治疗后行FFA检查显示黄斑区荧光渗漏消失或治疗前明显减轻为ME消退;OCT对黄斑中心凹区的神经纤维层、内核层、内丛状层、外核层、外丛状层、椭圆体带、外界膜等形态和完整性进行定性评估;应用Spectralis和OCT自带软件对黄斑中心凹视网膜厚度(CRT)和中心视网膜容积(central retinal volume, CRV)进行半自动测量。与前次复诊比较,患者主诉视力下降、OCT检查结果显示CRT增加>100 μ m者给予重复玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,药物剂量与首次治疗剂量相同^[5]。

统计学分析:采用SPSS23.0统计学软件进行数据处理。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,重复测量数据比较采用重复测量数据的方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,理频数小于5时采用Fisher确切概率法。采用二分类Logistic回归分析影响视力恢复的因素。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前患者一般资料情况 本研究共纳入RVO-ME患者106例106眼,其中男49例49眼,女57例57眼;年龄33~76(平均 55.83 ± 6.90)岁;病程1~12(平均 4.72 ± 1.04)mo,视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)46例46眼,视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)60例60眼。

2.2 治疗前后BCVA和CRT及眼压比较 治疗前后BCVA和CRT比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后不同时间点BCVA较治疗前明显改善,差异均有统计学意义($t=11.511, 27.674, 21.180, 23.220; P=0.001, 0.003, 0.002, 0.005$)。治疗后不同时间点患眼CRT较治疗前均明显减小,差异均有统计学意义($t=5.210, 15.195, 17.367; P=0.001, 0.002, 0.006$)。治疗前后眼压比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.3 治疗后并发症发生情况 所有患者在治疗和随访期间均未发生眼内炎、眼压升高、晶状体混浊、视网膜脱落等严重并发症,有7眼(6.6%)在治疗后出现注射局部球结膜下出血,给予0.25g/L盐酸羟甲唑啉滴眼液滴眼,1~2wk后出血吸收。

2.4 影响视力恢复的单因素分析 随访期末BCVA与基

表 1 治疗前后 BCVA 和 CRT 及眼压比较

($n = 106, \bar{x} \pm s$)

时间	BCVA (LogMAR)	CRT (μm)	眼压 (mmHg)
治疗前	1.00±0.03	449.62±111.73	15.58±1.63
治疗后 1d	0.77±0.06 ^a	-	15.19±2.07
治疗后 1wk	0.56±0.02 ^a	377.42±88.73 ^a	15.14±2.11
治疗后 1mo	0.38±0.05 ^a	276.30±36.15 ^a	15.4±2.02
治疗后 3mo	0.32±0.01 ^a	243.29±49.78 ^a	15.42±1.96
<i>F</i>	213.913	156.796	0.870
<i>P</i>	0.006	0.003	0.481

注:^a $P < 0.05$ vs 治疗前。

表 2 影响视力恢复的单因素分析

指标	视力恢复良好组 ($n = 75$)	视力恢复不良组 ($n = 31$)	t/χ^2	<i>P</i>
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.02±13.74	55.86±12.16	0.056	0.955
性别 (男/女, 例)	36/39	13/18	0.325	0.569
治疗前 BCVA (LogMAR)	0.36±0.21	0.68±0.36	8.263	0.007
黄斑灌注 (眼, %)			6.557	0.010
有	22 (29.3)	2 (6.5)		
无	53 (70.7)	29 (93.6)		
初始 CRT ($\bar{x} \pm s$, μm)	503.01±168.70	724.26±223.13	5.570	0.010
初始 CRV ($\bar{x} \pm s$, mm^3)	0.388±0.104	0.512±0.026	6.534	0.006
治疗 1mo 后 BCVA 较治疗前增加 ≥ 4 行 (眼, %)	54 (72.0)	9 (29.0)	16.796	0.008
神经纤维层 (眼, %)			12.427	0.002
完整	58 (77.3)	13 (41.9)		
不完整	17 (22.7)	18 (58.1)		
内核层 (眼, %)			6.557	0.009
完整	22 (29.3)	2 (6.5)		
不完整	53 (70.7)	29 (93.6)		
内丛状层 (眼, %)			15.466	0.001
完整	46 (61.3)	6 (19.4)		
不完整	29 (38.7)	25 (80.6)		
外核层 (眼, %)			0.215	0.643
完整	15 (20.0)	5 (16.1)		
不完整	60 (80.0)	26 (83.9)		
外丛状层 (眼, %)			0.006	0.940
完整	15 (20.0)	6 (19.4)		
不完整	60 (80.0)	25 (80.7)		
外界膜 (眼, %)			19.265	<0.01
完整	42 (56.0)	3 (9.7)		
不完整	33 (44.0)	28 (90.3)		
椭圆体带 (眼, %)			13.983	<0.01
完整	33 (44.0)	2 (6.5)		
不完整	42 (56.0)	29 (93.6)		

线时 BCVA 差值为最终视力恢复情况。根据患眼最终视力恢复情况将所有患者分为视力恢复良好组 (视力提高 ≥ 2 行) 75 例 75 眼和不良组 (视力提高 < 2 行或视力下降) 31 例 31 眼^[5]。两组患者治疗前 BCVA、有无黄斑灌注、初始 CRT、初始 CRV、治疗 1mo 后 BCVA 较治疗前增加 ≥ 4 行及神经纤维层、内核层、内丛状层、椭圆体带、外界膜是否完整比较差异均存在统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.5 影响视力恢复因素的 Logistic 回归分析 将上述影响视力恢复的单因素分析差异有统计学意义的指标作为自

变量, 将视力恢复效果作为因变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示, 治疗前黄斑中心凹区毛细血管无灌注、黄斑中心凹区外界膜不完整、内丛状层结构不完整是影响视力恢复的因素, 见表 3。

3 讨论

ME 是导致 RVO 患者视力降低最主要的原因, 目前唯一被认可的能减轻 RVO-ME 患者视力下降的治疗方式为氩激光视网膜光凝治疗, 但治疗效果仍不令人满意^[7-8]。研究指出, RVO 患者出现 ME 的概率与 VEGF 浓度相关^[9]。在 RVO-ME 的发生中, 视网膜肿胀、充血会加速视

表3 影响视力恢复因素的 Logistic 回归分析

影响因素	B	S.E	Wald χ^2	P	OR	95%CI
黄斑中心凹区毛细血管无灌注	-1.416	0.511	7.679	0.006	0.243	0.089~0.661
黄斑中心凹区外界膜不完整	-1.407	0.530	7.048	0.008	0.245	0.087~0.692
内丛状层结构不完整	-1.874	0.752	6.210	0.013	0.154	0.035~0.670

网膜水肿、出血和无灌注区形成,引起视网膜病变部位大量释放 VEGF,导致血管通透性增强,血-视网膜屏障损伤,最终引起 ME。雷珠单抗属于抗 VEGF 药物,能特异性地与 VEGF-A 活性异构体结合抑制 VEGF 表达的作用。研究指出,玻璃体腔注射雷珠单抗能显著降低 VEGF 水平,对眼部新生血管形成产生抑制作用,使血管通透性降低,进而减少血管渗漏,有效治疗 ME^[3]。国内外研究证实,玻璃体腔注射雷珠单抗可作为 RVO-ME 的初始治疗方式,其能迅速且长效抑制 VEGF-A 活性,促进血-视网膜屏障恢复,降低黄斑厚度^[10-11]。本研究通过回顾性分析发现,106 例 RVO-ME 患者经玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后,患眼 BCVA 较治疗前有明显改善,而且治疗后 1d 即可见效果,治疗后 1mo BCVA 达到最佳水平,同时治疗后 1wk 开始 CRT 开始明显减小,与治疗前相比有显著差异。此外雷珠单抗治疗后不良反应少且程度轻,这与以往研究结论一致。

视网膜血管供应视网膜内层血流灌注,因此其完整与否直接影响到视网膜功能的正常与否。研究显示,采用抗 VEGF 治疗的 BRVO 和 CRVO 继发 ME 的治疗后远期视力与后极部视网膜毛细血管无灌注区域面积呈明显负相关^[12]。还有研究指出,抗 VEGF 治疗的 BRVO 继发 ME 患者视力水平与黄斑缺血检出率有关,这说明初始黄斑缺血与 RVO-ME 抗 VEGF 治疗后视力水平的不良预后有一定的预测作用^[13]。此外,光感受细胞的外核层的完整性能够一定程度上反应出光感受器细胞胞体的完整性,但相比较而言,外界膜、椭圆体带的损伤在 RVO-ME 的自然病理过程中发生较早,外核层损伤发生较晚,因此外界膜和椭圆体的改变与视力恢复效果的相关性可能也更高^[14]。多项研究均指出,椭圆体带破坏与治疗后视力预后不佳密切相关^[12,15]。

本研究将 106 例患者根据治疗后视力恢复情况进行分组,比较视力恢复良好组和不良组基线资料,应用 Logistic 回归分析对影响视力恢复的因素进行分析,结果显示,视力恢复良好组与不良组的治疗前 BCVA、有无黄斑灌注、初始 CRT、初始 CRV、治疗 1mo 后 BCVA 较治疗前增加 ≥ 4 行及神经纤维层、内核层、内丛状层、椭圆体带、外界膜是否完整比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), Logistic 回归分析显示,治疗前黄斑中心凹区毛细血管无灌注、黄斑中心凹区外界膜不完整、内丛状层结构不完整是影响视力恢复的因素。值得注意的是, Logistic 回归分析显示外界膜是影响因素,但椭圆体带不是,我们分析原因可能椭圆体带损伤治疗后具有一定可修复性,但外界膜破坏若存在,治疗后椭圆体带不能被修复的原因有关。外界膜破坏说明光感受器细胞受到了不可逆的损害,因此外界膜完整性的维持对视力的改善意义更重要。

综上所述,玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 RVO-ME 短期来看是有效且安全的,其能有效减轻患眼 ME,改善视力,治疗后眼压正常,而且具有操作方便、可重复进行、对组织损伤小、无明显不良反应。此外,治疗前黄斑中心凹区毛细血管无灌注、黄斑中心凹区外界膜不完整、内丛状层结构不完整是影响视力恢复的因素,会导致患者视力恢复不佳。

参考文献

- 褚梦琪. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的最新治疗进展. 中华实验眼科杂志 2018;36(1):65-69
- 卢颖毅,戴虹. 视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的治疗. 临床药物治疗杂志 2019;17(6):35-39
- 夏松,陈有信. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的抗 VEGF 药物治疗进展. 眼科新进展 2016;36(11):1093-1096
- Tomiyasu T, Hirano Y, Yoshida M, et al. Microaneurysms cause refractory macular edema in branch retinal vein occlusion. *Sci Rep* 2016; 6:29445
- Vorum H, Olesen TK, Zinck J, et al. Real world evidence of use of anti-VEGF therapy in Denmark. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(12): 1943-1950
- 徐冲,冯超,吴建华. OCTA 在雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿视力预测中的应用分析. 临床眼科杂志 2018; 26(5):390-393
- 邱颖杰,郭秀华,相义会. 抗血管内皮生长因子联合视网膜激光光凝术治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察. 中国预防医学杂志 2016;17(9):715-717
- Lisa MD, Amelie P, Anna B. Anti-VEGF Therapy for Retinal Vein Occlusion. *Int J Ophthalmic Res* 2016;2(1):110-116
- Saishin Y, Ito Y, Fujikawa M, et al. Comparison between ranibizumab and aflibercept for macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2016;61(1):1-7
- 景娇娜,刘肖艺,陈曦,等. 雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿的多焦视网膜电图改变. 中国实用眼科杂志 2016;34(9):941-944
- 李立,韩梅,丛春霞,等. 雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察. 中国实用眼科杂志 2016;34(5):447-450
- 李可嘉,喻晓兵,戴虹,等. 视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿抗血管内皮生长因子药物治疗前后黄斑区微血管结构改变. 中华眼底病杂志 2019;35(1):25-30
- 张敏,朱健华,冯浩,等. 视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者黄斑区微结构改变与视力的相关性分析. 眼科新进展 2016;36(11): 1061-1064
- 王林妮,于荣国,杨锦,等. 视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿程度对黄斑中心凹无血管区量化分析的影响. 中华眼底病杂志 2019;35(1):20-24
- Casselholmde SM, Kvanta A, Amrén U, et al. Optical coherence tomography angiography in central retinal vein occlusion: Correlation between the foveal avascular zone and visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):242-246