

# 玻璃体腔注射雷珠单抗联合地塞米松缓释剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿

朱晶, 吴超琼, 肖泽锋

引用: 朱晶, 吴超琼, 肖泽锋. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合地塞米松缓释剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. 国际眼科杂志, 2024, 24(1): 117-121.

基金项目: 武汉市卫生计生委科研计划资助项目 (No. WX21Z32)

作者单位: (430023) 中国湖北省武汉市第一医院眼科

作者简介: 朱晶, 毕业于武汉大学医学院, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、白内障。

通讯作者: 吴超琼, 毕业于华中科技大学同济医学院, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 白内障. [wucq73@126.com](mailto:wucq73@126.com)

收稿日期: 2023-09-26 修回日期: 2023-11-29

## 摘要

**目的:** 比较玻璃体腔注射地塞米松缓释剂 (Ozurdex) 联合雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 (RVO-ME) 与单独使用雷珠单抗治疗的疗效及安全性的差异。

**方法:** 选取 2020-06/2022-12 就诊于我院经眼底血管荧光造影检查确诊为非缺血型 RVO-ME 的患者, 所有患者先行玻璃体腔注射 0.5 mg 雷珠单抗注射液, 2 wk 后复查黄斑中心凹视网膜厚度 (CRT)  $\geq 300 \mu\text{m}$  的 42 例患者纳入研究, 随机分为联合治疗组 (21 例 21 眼, 即时给予玻璃体腔内注射地塞米松缓释剂) 及单药治疗组 [21 例 21 眼, 仍继续按 3+按需 (PRN) 方式行雷珠单抗注射治疗]。观察治疗前及分组治疗后 2 wk, 1, 2, 3, 4, 5, 6 mo 的最佳矫正视力 (BCVA)、CRT 及眼压的改变, 并观察眼部及全身并发症的发生情况。

**结果:** 分组治疗后 2 wk, 1, 2, 3, 4, 5, 6 mo, 两组患者 BCVA 及 CRT 的改善程度较治疗前显著好转 (均  $P < 0.01$ ); 治疗后 2, 3 mo, 两组间 BCVA 及 CRT 比较有差异 (均  $P < 0.05$ ), 治疗后 2 mo 时联合治疗组 BCVA 字母数增加最明显。单药治疗组黄斑水肿平均复发时间为  $1.45 \pm 0.53$  mo, 雷珠单抗注射平均  $4.21 \pm 0.78$  次, 两组患者治疗后均未见严重并发症。联合治疗组最常见的并发症为结膜下出血和眼压升高, 局部使用降压药后眼压可控制, 没有患者需接受抗青光眼及白内障手术。

**结论:** 玻璃体腔注射地塞米松缓释剂联合雷珠单抗治疗 RVO-ME 与单独使用雷珠单抗治疗相比, 能显著提高患者的视力, 有效减轻黄斑水肿, 疗效持续时间长, 可有效减少玻璃体腔注药次数。

**关键词:** 地塞米松缓释剂; 雷珠单抗注射液; 血管内皮生长因子; 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 玻璃体腔注射

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.1.23

## Combination of Ranibizumab and Dexamethasone intravitreal implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion

Zhu Jing, Wu Chaoqiong, Xiao Zefeng

**Foundation item:** Project of Health and Family Planning Commission in Wuhan (No. WX21Z32)

Department of Ophthalmology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430023, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Wu Chaoqiong. Department of Ophthalmology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430023, Hubei Province, China. [wucq73@126.com](mailto:wucq73@126.com)

Received: 2023-09-26 Accepted: 2023-11-29

## Abstract

• **AIM:** To compare the differences in the efficacy and safety of combination of intravitreal dexamethasone (Ozurdex) and ranibizumab or monotherapy of ranibizumab in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO-ME).

• **METHODS:** Patients diagnosed with non-ischemic RVO-ME by fluorescein fundus angiography in our hospital from June 2020 to December 2022 were selected. All patients were initially treated with intravitreal injection of ranibizumab (0.5 mg), and 42 patients (42 eyes) who had central retinal thickness (CRT)  $\geq 300 \mu\text{m}$  after 2 wk were included. They were randomly divided into combined treatment group and monotherapy group. The combined treatment group (21 eyes) received Ozurdex intravitreal injection immediately, while the monotherapy group (21 eyes) was treated with ranibizumab intravitreal injection by 3+ *pro re nata* (PRN). The changes of best corrected visual acuity (BCVA), CRT, and intraocular pressure before and at 2 wk, 1, 2, 3, 4, 5, and 6 mo after treatment were recorded, and the ocular or systemic complications were observed.

• **RESULTS:** The BCVA and CRT of all patients at 2 wk, 1, 2, 3, 4, 5, and 6 mo after treatment were significantly better than those before treatment (all  $P < 0.01$ ). There were statistical significance in the BCVA and CRT between two groups at 2 and 3 mo after treatment (all  $P < 0.05$ ). The most significant increase of BCVA in the combined treatment group occurred at 2 mo after treatment. The mean recurrence time of macular edema in the

monotherapy group was  $1.45 \pm 0.53$  mo, with  $4.21 \pm 0.78$  injection times of ranibizumab. None of the patients showed serious complications after treatment. The most common complications in the combined treatment group were subconjunctival hemorrhage and elevated intraocular pressure, which were manageable with topical ocular hypotensive agents, and no patient required antiglaucoma or cataract surgery.

• **CONCLUSION:** Compared with monotherapy of ranibizumab, intravitreal injection of dexamethasone combined with ranibizumab can significantly improve the visual acuity and effectively reduce the macular edema in the treatment of RVO-ME, with a long duration of efficacy and less intravitreal injection of drugs.

• **KEYWORDS:** Ozurdex; Ranibizumab; vascular endothelial growth factor; retinal vein occlusion; macular edema; intravitreal injection

**Citation:** Zhu J, Wu CQ, Xiao ZF. Combination of Ranibizumab and Dexamethasone intravitreal implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(1):117-121.

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一种临床上常见的高致盲性视网膜血管性疾病,根据缺血发生的部位可将其分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO),其引起患者视力下降最主要的并发症为黄斑水肿(macular edema, ME)<sup>[1]</sup>。关于视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)的发病机制尚未完全阐明,目前认为静脉阻塞以后压力升高导致局部组织缺血缺氧诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)上调,血管通透性增高以及受损的内皮细胞诱发炎症因子分泌增多导致的血-视网膜屏障破坏可能是造成ME的主要原因<sup>[2]</sup>。临床上对RVO-ME的治疗主要采用玻璃体腔内注射抗VEGF药物或者皮质类固醇药物等<sup>[3-4]</sup>,但单一治疗方式通常优缺点并存<sup>[5]</sup>,也有部分患者疗效不佳。本研究通过比较玻璃体腔注射地塞米松缓释剂(Ozurdex)联合雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)与单独使用雷珠单抗治疗的疗效及安全性的差异,探讨联合治疗的有效性及其安全性,现报告结果如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择2020-06/2022-12就诊于我院眼科门诊及同时期住院的患者经眼底血管荧光造影检查(FFA)确诊为非缺血型RVO-ME,记录治疗前研究眼基线最佳矫正视力(best-correct visual acuity, BCVA)及黄斑中心凹视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)。所有患者先行玻璃体腔注射0.5 mg雷珠单抗注射液,2 wk后复查CRT,选取CRT  $\geq 300 \mu\text{m}$ 的42例42眼患者纳入研究,其中CRVO 11例11眼, BRVO 31例31眼。同时搜集并记录患者的临床资料有年龄、性别、眼压、病程、眼底检查、眼底彩照。

**1.1.1 纳入标准** 凡纳入观察的病例均符合以下条件<sup>[6]</sup>: (1) FFA确诊为非缺血型BRVO或CRVO,出现视力下降与ME相关,研究眼基线最佳矫正视力BCVA  $\geq 34$ 个字母且 $\leq 68$ 个字母(Snellen视力介于20/200-20/50),且年龄 $\geq 40$ 岁,病程 $\geq 1$  mo,所有患者先行玻璃体腔注射0.5 mg雷珠单抗注射液,2 wk后复查CRT,选取CRT  $\geq 300 \mu\text{m}$ 的患者;(2)能配合相关眼科检查(ETDRS标准对数视力表检查、光学相干断层扫描OCT、眼压检查)并按时定期复查随访;(3)患者及其家属均知情同意,知晓研究内容及研究方案,同时经医院伦理委员会批准同意(批号[2022]28号)并签署知情同意书。

**1.1.2 排除标准** (1)合并青光眼、角膜病、视神经视网膜疾病、黄斑疾病等其他影响视功能眼部疾病者;(2)屈光间质混浊无法取得较清晰的OCT黄斑区扫描图像者;(3)既往有玻璃体手术史、黄斑激光史、无晶状体眼患者;(4)需长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂及抗代谢药物者;(5)严重的心脑血管疾病者、肝肾功能异常或对荧光素、聚维酮碘或研究药物有过敏史者;(6)高眼压(IOP  $> 21$  mmHg)或激素敏感导致眼压升高者。

## 1.2 方法

**1.2.1 基本方案及治疗方法** 所有入组患者常规眼科检查完毕后,充分告知患者研究内容,可能发生的药物注射风险及并发症,并签署同意书;记录患者的基线视力BCVA(治疗前)、眼压、CRT及眼底情况。基本方案:所有患者先行玻璃体腔注射0.5 mg雷珠单抗注射液,2 wk后复查CRT  $\geq 300 \mu\text{m}$ 的42例42眼患者纳入研究,随机分为联合治疗组及单药治疗组,联合治疗组21例21眼即时给予玻璃体腔内注射地塞米松缓释剂,单药治疗组21例21眼2 wk后仍继续按3+按需(PRN)方式行雷珠单抗注射治疗。随访期内,联合治疗组OCT检查仍存在黄斑水肿的可进行重复玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗。注射前1 d常规抗生素滴眼液滴眼,每日6次;注射前常规眼部消毒、聚维酮碘冲洗结膜囊、表面麻醉;联合治疗组使用22G专用注射器推注地塞米松缓释剂0.7 mg(单药治疗组使用雷珠单抗预充式注射器0.5 mg)于角膜缘后4 mm处进针缓慢注入玻璃体腔;术毕指测眼压较高者前房穿刺放出少量房水,结膜囊涂抗生素眼膏,纱布遮盖1 d。地塞米松缓释剂注射术后30 min,1 d检测眼压。所有患者术后抗生素滴眼液滴眼,每日4次,连用7 d。

**1.2.2 术后随访** 分组治疗后2 wk,1、2、3、4、5、6 mo复查,采用与术前相同设备检测各项指标。治疗前后和随访期间BCVA(采用ETDRS标准对数视力表,记录字母数)、裂隙灯检查、OCT、眼底检查均由同一高年资眼底病医师完成。联合治疗组如果在观察期黄斑水肿加重(CRT  $\geq 300 \mu\text{m}$ )或复发(结果增加50  $\mu\text{m}$ 或以上者),将根据眼部情况追加注射雷珠单抗注射液,记录随访期间注射次数及相关并发症。

统计学分析:数据采用SPSS22.0统计软件处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表达,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,组间比较采用独立样本*t*检验;计数资料的比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 术前一般资料比较** 两组患者术前基线资料(性别、年龄、眼压、BCVA、CRT)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

**2.2 治疗前后两组患者视力比较** 治疗前后不同时间BCVA比较,差异有统计学意义( $F_{\text{组间}}=21.746, P_{\text{组间}}<0.01$ ;  $F_{\text{时间}}=319.338, P_{\text{时间}}<0.01$ )。两组治疗前BCVA差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后2 wk, 1、2、3、4、5、6 mo, 联合治疗组及单药治疗组的BCVA均明显提高,与治疗前比较均有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗后2、3 mo,联合治疗组BCVA与单药治疗组间比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。两组治疗后BCVA提高的字母数对比见图1,分组治疗后2 mo时联合治疗组BCVA字母数增加最明显,与治疗前相比平均增加19.3个字母,随访6 mo时BCVA较基线提高15个字母数的百分比分别为38.1%(联合治疗组8/21)和29.6%(单药治疗组6/21)。

**2.3 治疗前后两组患者CRT比较** 治疗前后不同时间CRT比较,差异有统计学意义( $F_{\text{组间}}=54.362, P_{\text{组间}}<0.01$ ;  $F_{\text{时间}}=632.545, P_{\text{时间}}<0.01$ )。治疗前两组CRT比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后各时间点两组CRT与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗后2、3 mo,联合治疗组CRT与单药治疗组比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且在治疗后4-6 mo CRT值基本保持稳定,见表3。

**2.4 两组患者注射次数比较** 分组治疗后6 mo,单药治疗

组平均注射次数 $4.21\pm 0.78$ 次,黄斑水肿的平均复发时间为 $1.45\pm 0.53$  mo。联合治疗组平均注射次数为 $1.94\pm 0.73$ 次。

**2.5 眼压及并发症发生情况** 两组患者治疗后最常见的并发症是结膜下出血。研究过程中无患者因白内障进展严重需行白内障手术治疗。两组治疗前后不同时间点眼压比较,差异有统计学意义( $F_{\text{组间}}=17.232, P_{\text{组间}}<0.01$ ;  $F_{\text{时间}}=19.853, P_{\text{时间}}<0.01$ ),见表4。联合治疗组地塞米松缓释剂注射30 min后有8例患者出现眼压升高,其中5例患者未经治疗眼压逐渐下降至正常,之后随访中眼压升高发生率为14%(3/21),研究期间高眼压患者(3/21)局部使用降眼压药物后眼压可维持在正常范围内,未出现不可控制的高眼压。治疗过程中所有患者均未出现眼内炎及与药物有关的严重不良反应。

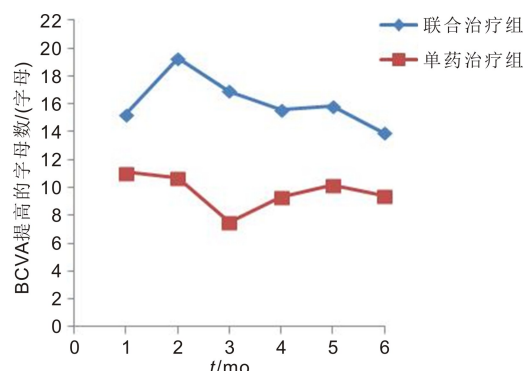


图1 两组治疗后不同时间BCVA提高的字母数比较。

表1 两组患者术前一般情况比较

组别	眼数	男/女(例)	平均年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	眼压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	BCVA( $\bar{x}\pm s$ ,字母数)	CRT( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )
联合治疗组	21	10/11	62.5 $\pm$ 6.7	14.1 $\pm$ 4.8	45.3 $\pm$ 11.2	653.4 $\pm$ 70.7
单药治疗组	21	9/12	59.9 $\pm$ 5.1	14.9 $\pm$ 3.9	47.6 $\pm$ 13.4	624.1 $\pm$ 82.6
$t$		0.096	0.694	0.321	0.425	0.923
$P$		0.757	0.242	0.616	0.358	0.190

注:联合治疗组:即时给予玻璃体腔内注射地塞米松缓释剂;单药治疗组:仍继续按3+按需(PRN)方式行雷珠单抗注射治疗。

表2 两组治疗前后BCVA对比

组别	治疗前	治疗后2 wk	治疗后1 mo	治疗后2 mo	治疗后3 mo	治疗后4 mo	治疗后5 mo	治疗后6 mo
联合治疗组	45.3 $\pm$ 11.2	55.8 $\pm$ 9.2 <sup>b</sup>	60.5 $\pm$ 7.7 <sup>b</sup>	64.6 $\pm$ 6.9 <sup>b</sup>	62.2 $\pm$ 7.8 <sup>b</sup>	60.9 $\pm$ 6.3 <sup>b</sup>	61.1 $\pm$ 8.7 <sup>b</sup>	59.2 $\pm$ 7.4 <sup>b</sup>
单药治疗组	47.6 $\pm$ 13.4	56.2 $\pm$ 7.3 <sup>b</sup>	58.7 $\pm$ 9.2 <sup>b</sup>	58.3 $\pm$ 8.0 <sup>b</sup>	55.1 $\pm$ 6.7 <sup>b</sup>	56.9 $\pm$ 6.8 <sup>b</sup>	57.8 $\pm$ 7.9 <sup>b</sup>	57.0 $\pm$ 7.1 <sup>b</sup>
$t$	0.425	0.258	0.336	2.144	2.038	1.325	1.274	0.502
$P$	0.358	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:联合治疗组:即时给予玻璃体腔内注射地塞米松缓释剂;单药治疗组:仍继续按3+按需(PRN)方式行雷珠单抗注射治疗。<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 治疗前。

表3 两组治疗前后CRT对比

组别	治疗前	治疗后2 wk	治疗后1 mo	治疗后2 mo	治疗后3 mo	治疗后4 mo	治疗后5 mo	治疗后6 mo
单药治疗组	653.4 $\pm$ 70.7	341.2 $\pm$ 101.2 <sup>b</sup>	312.8 $\pm$ 87.3 <sup>b</sup>	254.3 $\pm$ 61.5 <sup>b</sup>	258.7 $\pm$ 64.1 <sup>b</sup>	272.9 $\pm$ 75.6 <sup>b</sup>	284.2 $\pm$ 81.3 <sup>b</sup>	288.3 $\pm$ 80.1 <sup>b</sup>
联合治疗组	624.1 $\pm$ 82.6	354.3 $\pm$ 86.9 <sup>b</sup>	325.1 $\pm$ 74.3 <sup>b</sup>	284.3 $\pm$ 93.5 <sup>b</sup>	346.6 $\pm$ 75.2 <sup>b</sup>	297.0 $\pm$ 73.6 <sup>b</sup>	287.4 $\pm$ 90.1 <sup>b</sup>	292.3 $\pm$ 74.6 <sup>b</sup>
$t$	0.923	1.535	1.428	2.312	2.411	1.536	0.244	0.235
$P$	0.190	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:联合治疗组:即时给予玻璃体腔内注射地塞米松缓释剂;单药治疗组:仍继续按3+按需(PRN)方式行雷珠单抗注射治疗。<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 治疗前。

表4 两组治疗前后不同时间点眼压比较

( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

组别	治疗前	治疗后 2 wk	治疗后 1 mo	治疗后 2 mo	治疗后 3 mo	治疗后 4 mo	治疗后 5 mo	治疗后 6 mo
联合治疗组	14.1±4.8	16.7±4.6	18.5±6.1 <sup>b</sup>	19.1±5.8 <sup>b</sup>	17.1±5.0 <sup>b</sup>	16.8±4.6	16.3±4.2	15.2±3.2
单药治疗组	14.9±3.9	15.4±5.3	14.9±4.1	15.2±3.6	15.6±4.3	15.0±3.8	15.2±2.9	15.0±3.1
<i>t</i>	0.321	0.985	1.852	2.114	1.096	1.254	0.664	0.210
<i>P</i>	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:联合治疗组:即时给予玻璃体腔内注射地塞米松缓释剂;单药治疗组:仍继续按3+按需(PRN)方式行雷珠单抗注射治疗。<sup>b</sup>*P*<0.01 vs 治疗前。

### 3 讨论

流行病学研究显示40岁以上人群RVO的发病率为1%~2%<sup>[7]</sup>,随着心血管疾病发病率的逐年增高,RVO的发病率也呈上升趋势,且随着人们工作及生活方式的转变,心理及精神压力的增加其发病年龄也有逐渐年轻化的趋势,而ME作为RVO影响视力的关键因素之一目前越来越受到重视。长期的ME可导致光感受器损伤,造成中央视力的永久损害<sup>[8]</sup>,因此临床治疗以恢复视力、降低水肿为主要目的,目前抗VEGF药物已经成为了临床上治疗RVO-ME的首选药物之一<sup>[9]</sup>,本研究中选用的雷珠单抗注射液是临床上应用较广的一种人源化的抗VEGF药物,具有高亲和力,药物起效快,但是半衰期短,需要频繁注射以达到有效的药物浓度,一方面增加了患者的经济负担,另一方面也增加了操作性并发症的发生可能<sup>[10]</sup>。近年来,玻璃体腔注射地塞米松缓释剂药物治疗RVO-ME在临床上也取得了较好的效果<sup>[11]</sup>。地塞米松缓释剂是一种长效的糖皮质激素缓释型,在玻璃体腔内维持有效的药物浓度可达3~6 mo,但激素类药物仍然存在眼压增高、白内障、玻璃体脱离等不良反应<sup>[12]</sup>。激素类药物与抗VEGF药物治疗RVO-ME作用机制不同,糖皮质激素具有广谱的抗炎活性,而抗VEGF类药物则是特异性拮抗视网膜新生血管,两者联合可能起到互补或协同作用,不仅可以降低玻璃体腔内VEGF的浓度,还可以有效抑制多种炎症细胞因子的产生;联合治疗亦可以取长补短,糖皮质激素药效时间长,但术后发生白内障、高眼压等并发症的概率也高,抗VEGF类药物药效时间短,但术后发生眼局部并发症的概率相对低。目前国内外对于地塞米松缓释剂与抗VEGF药物联合治疗RVO-ME的临床试验(随机与非随机对照试验)较少<sup>[6,13]</sup>,对于联合治疗的治疗顺序、间隔时间、使用安全性等得进一步探索。

本研究中我们对纳入患者进行了严格的筛选,所选取的研究样本均为非缺血型BRVO或CRVO病例,避免了激光凝治疗对于术后视力预后的干扰,所有入选患者的药物注射手术均由我院同一位熟练高年资医师完成,手术过程顺利。Campa<sup>[14]</sup>研究显示,雷珠单抗分子量小,穿透力强,在玻璃体腔内的半衰期为9 d,其作用峰值也在注射后1~2 wk,故本研究选取在玻璃体腔注射雷珠单抗2 wk后CRT≥300 μm的患者入组(即对单一抗VEGF药物反应欠佳或者不敏感的患者)注射地塞米松缓释剂,间隔2 wk既避免了同期注射两种药物发生并发症的可能,又可以充分发挥联合治疗的优势。

我们发现在治疗后随访2 wk,1、2、3、4、5、6 mo 各时

间点联合治疗组及单药治疗组的BCVA及CRT均明显改善,与治疗前比较均有统计学意义(*P*<0.01),特别是联合治疗组在治疗后2、3 mo随访时BCVA与单药治疗组间差异均有统计学意义(*P*<0.05),分组治疗后2 mo时联合治疗组BCVA字母数增加最明显,与治疗前相比平均增加19.3个字母,同时CRT下降也最为显著,平均为254.3±61.5 μm,与术前水平相比减少了399.1 μm。Chu在GENEVA全球研究结果发现地塞米松缓释剂的疗效峰值为注射后第60 d,这也与我们的研究结果相一致<sup>[15]</sup>。联合治疗组在术后4~6 mo期间BCVA及CRT值基本保持稳定,且均优于单药治疗组,说明不论对于CRVO还是BRVO患者,联合治疗的疗效都较显著且持久,可有效改善患者的视功能。联合治疗可能通过均匀可控地释放糖皮质激素更早期下调炎症因子水平,且释放时间可长达3~6 mo,通过抑制多种炎症细胞增殖和迁移,及早地阻断RVO-ME潜在机制,有效减轻黄斑水肿,对光感受器起到更好的保护作用。因本研究中入选的患者为对雷珠单抗药物反应欠佳或者不敏感者,这些因素也可能影响单药治疗组最终的BCVA及CRT的结果,故两组间差异显著性较明显,但同时也表明早期联合治疗可能有助于这种对单一抗VEGF治疗效果不佳的病例,从而改善长期的视力预后。

本研究中也发现联合治疗组中地塞米松缓释剂注射后30 min后38%(8/21)的患者出现眼压升高,其中5例患者未经治疗眼压逐渐下降至正常,之后随访中眼压升高发生率为14%(3/21),研究期间高眼压患者(3/21)局部使用降压眼药后眼压可维持在正常范围内,未出现不可控制的高眼压,也表明地塞米松缓释剂安全性较好。本研究患者至术后6 mo时BCVA略有下降,考虑也可能和激素影响白内障加重有关,但入组的患者年龄均在40周岁以上,大部分患者已经存在不同程度的白内障,研究中未出现白内障明显加重进展的情况(无患者需行白内障手术治疗)。Du等<sup>[16]</sup>研究结果也证明地塞米松缓释剂对眼压升高程度并无累积效应,眼压升高和白内障的发生率远低于玻璃体腔注射曲安奈德等类固醇类药物引起的高眼压和白内障的进展。我们随访6 mo发现单药治疗组黄斑水肿的平均复发时间为1.45±0.53 mo,平均注射次数为4.21±0.78次,尽管随访6 mo时两组在视力改善方面差异并不明显,但是联合治疗组的CRT下降更显著且稳定,所需的注射次数明显减少,也表明联合治疗比单药治疗具有更好的持久性,可减少频繁注射给患者带来的负担,同时也有效地规避了抗VEGF药物增加心脑血管事件的风险,患者功能和解剖改善的原因可能是地塞米松玻璃体内植

入物和雷珠单抗的不同机制的协同作用。本研究中联合治疗组患者在维持患者视功能上有具有较好的优势,术后眼压正常,也未发现眼内炎等严重的不良反应,尽管目前临床上抗 VEGF 药物仍是 RVO-ME 的首选一线用药,但对于单一抗 VEGF 药物反应欠佳或者效果不明显的患者可考虑早期加用地塞米松缓释剂联合治疗,以期获得更好的预后。

综上所述,玻璃体腔注射地塞米松缓释剂联合雷珠单抗治疗 RVO-ME 可以获得更好的视力预后,改善黄斑形态,同时减少单一用药注射次数和并发症的发生机会。但本研究仍存在些不足之处,因样本量过少无法分组比较 BRVO 或 CRVO 患者在治疗中的疗效差别,且本研究观察时间较短未进行地塞米松缓释剂的重复注射相关研究,也未能评估联合治疗的远期疗效,在今后的研究中仍需增加样本量,根据 RVO 类型不同进行亚组分析,比较单次与多次注射地塞米松缓释剂的有效性及其安全性。

#### 参考文献

[1] Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*, 2010,8(9):1886-1894.  
[2] Pożarowska D, Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent Eur J Immunol*, 2016,41(3):311-316.  
[3] Pielon A, Feltgen N, Isserstedt C, et al. Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion; a systematic review. *PLoS One*, 2013,8(10):e78538.  
[4] Lashay A, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M, et al. Intravitreal medications for retinal vein occlusion; systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res*, 2019,14(3):336-366.  
[5] Gao LX, Zhou LJ, Tian CY, et al. Intravitreal dexamethasone implants versus intravitreal anti-VEGF treatment in treating patients with retinal vein occlusion; a meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1):8.  
[6] Hu QM, Li HY, Xu WH, et al. Comparison between Ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema; a systematic review and meta-

analysis of randomized controlled trials. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(11):1800-1809.  
[7] Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 2010, 117(2):313-319.e1.  
[8] Singer MA, Jansen ME, Tyler L, et al. Long-term results of combination therapy using anti-VEGF agents and dexamethasone intravitreal implant for retinal vein occlusion; an investigational case series. *Clin Ophthalmol*, 2016,11:31-38.  
[9] Liu WS, Li YJ, Cao RX, et al. A systematic review and meta-analysis to compare the efficacy of combercept with ranibizumab in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Medicine*, 2020,99(21):e20222.  
[10] Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions; long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*, 2012,119(4):802-809.  
[11] 薛媛媛, 陈晓隆. 地塞米松缓释剂治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展. *国际眼科杂志*, 2021,21(9):1543-1547.  
[12] Georgalas L, Tservakis I, Kiskira EE, et al. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion resistant to anti-VEGF therapy; a 12-month prospective study. *Cutan Ocul Toxicol*, 2019,38(4):330-337.  
[13] Iu LP, Zhao P, Yeung IY, et al. Sequential therapy with ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant is better than dexamethasone monotherapy for macular oedema due to retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 2015,99(2):210-214.  
[14] Campa C. New anti-VEGF drugs in ophthalmology. *Curr Drug Targets*, 2020,21(12):1194-1200.  
[15] Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010,117(6):1134-1146.e3.  
[16] Du X, Sheng YJ, Shi YQ, et al. The efficacy of simultaneous injection of dexamethasone implant and ranibizumab into vitreous cavity on macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Front Pharmacol*, 2022,13:842805.