

雷珠单抗联合激光治疗 BRVO 合并黄斑水肿的疗效和安全性分析

王丽波, 周欣, 吴苏敏, 王懿

作者单位: (215300) 中国江苏省昆山市第一人民医院眼科
作者简介: 王丽波, 毕业于白求恩医科大学, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 屈光手术及眼底疾病。
通讯作者: 王丽波. zhoujianwanglibo@163.com
收稿日期: 2017-02-15 修回日期: 2017-05-08

Efficacy and safety of ranibizumab combined with laser treatment in patients with BRVO and macular edema

Li-Bo Wang, Xin Zhou, Su-Min Wu, Yi Wang

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Kunshan, Kunshan 215300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Li-Bo Wang. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Kunshan, Kunshan 215300, Jiangsu Province, China. zhoujianwanglibo@163.com
Received: 2017-02-15 Accepted: 2017-05-08

Abstract

• **AIM:** To investigate efficacy of ranibizumab combined with laser treatment for patients with branch retinal vein occlusion (BRVO) and macular edema.

• **METHODS:** We selected 67 patients (67 eyes) with BRVO and macular edema in our hospital from March 2013 to June 2016, they were randomly divided into observation group ($n=31$) and control group ($n=36$). The observation group was treated with ranibizumab combined with laser treatment. The control group was treated with macular grid photocoagulation. We observed best corrected visual acuity (BCVA), centre macular thickness (CMT) and macular leakage of two groups.

• **RESULTS:** The BCVA of observation group at 1, 2 and 3mo after treatment were 0.41 ± 0.07 , 0.42 ± 0.05 and 0.48 ± 0.05 , significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The CMT of observation group at 1, 2 and 3mo after treatment were $203.11 \pm 59.13 \mu\text{m}$, $201.41 \pm 56.22 \mu\text{m}$ and $204.22 \pm 60.13 \mu\text{m}$, significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The blood vessel leakage of observation group at 3mo after treatment was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). No leakage ratio in the observation group was 71%. There were no postoperative infection, aseptic endophthalmitis and other complications in the two groups.

• **CONCLUSION:** Ranibizumab combined with laser treatment in patients with BRVO and macular edema has better curative effect, can improve the visual acuity of

patients, eliminate macular edema, and is safe and reliable.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; branch retinal vein occlusion; macular edema; therapeutic effect

Citation: Wang LB, Zhou X, Wu SM, et al. Efficacy and safety of ranibizumab combined with laser treatment in patients with BRVO and macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(6): 1112-1115

摘要

目的: 探讨雷珠单抗联合激光治疗视网膜分支静脉阻塞 (BRVO) 合并黄斑水肿的疗效。

方法: 选取 2013-03/2016-06 在我院治疗的 BRVO 合并黄斑水肿患者 67 例 67 眼, 将患者随机分为观察组 (31 例 31 眼) 和对照组 (36 例 36 眼), 观察组采用眼底激光治疗联合雷珠单抗, 对照组单纯行黄斑区格栅样光凝治疗, 观察两组最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT) 及黄斑区渗漏情况。

结果: 观察组治疗后 1、2、3mo BCVA 分别为 0.41 ± 0.07 、 0.42 ± 0.05 、 0.48 ± 0.05 , 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 1、2、3mo CMT 分别为 203.11 ± 59.13 、 201.41 ± 56.22 、 $204.22 \pm 60.13 \mu\text{m}$, 明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 3mo 血管渗漏明显好于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中观察组无渗漏比例为 71%; 两组未观察到术后感染、无菌性眼内炎等并发症发生。

结论: 雷珠单抗联合激光治疗 BRVO 合并黄斑水肿有较好的疗效, 能改善患者视力, 消除黄斑水肿, 安全可靠。

关键词: 雷珠单抗; 视网膜分支静脉阻塞; 黄斑水肿; 治疗疗效

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.26

引用: 王丽波, 周欣, 吴苏敏, 等. 雷珠单抗联合激光治疗 BRVO 合并黄斑水肿的疗效和安全性分析. 国际眼科杂志 2017; 17(6): 1112-1115

0 引言

视网膜静脉阻塞是一种常见视网膜血管疾病, 可分为视网膜中央静脉阻塞 (CRVO) 和视网膜分支静脉阻塞 (BRVO) 两种类型, 临床上以后者较为常见^[1-2]。视网膜分支静脉阻塞的发病多与高血压、糖尿病、动脉硬化、眼内灌注压高、吸烟等因素有关, 但具体机制目前尚不完全清楚, 其可导致患者出现黄斑水肿和视网膜缺血、缺氧, 而长期黄斑水肿可导致视网膜色素上皮紊乱、视网膜光感

表1 两组患者一般资料比较

组别	眼数	男/女	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,mo)	病变部位(眼)	
					颞上	颞下
观察组	31	18/13	58.41±9.81	4.10±0.81	19	12
对照组	36	19/17	59.06±10.24	3.94±0.94	22	14
ν/χ^2		0.188	-0.264	0.740	0.000	
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

注:观察组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光光凝术治疗;对照组:单纯视网膜激光光凝术治疗。

表2 两组治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 2mo	$\bar{x}\pm s$
					治疗后 3mo
观察组	31	0.28±0.04	0.41±0.07 ^a	0.42±0.05 ^a	0.48±0.05 ^{a,c,e}
对照组	36	0.29±0.03	0.34±0.05 ^a	0.37±0.06 ^{a,c}	0.40±0.04 ^{a,c,e}
t		-1.167	4.756	3.670	7.273
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:观察组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光光凝术治疗;对照组:单纯视网膜激光光凝术治疗。
 $F_{\text{时间}\times\text{组间}}=45.520, F_{\text{时间}}=32.121, F_{\text{组间}}=24.411$, 均 $P<0.05$ 。^a $P<0.05$ vs 治疗前, ^c $P<0.05$ vs 治疗后 1mo, ^e $P<0.05$ vs 治疗后 2mo。

受体细胞凋亡,将会对患者造成严重的不可逆的视力损害^[3-4]。目前临床上多采用视网膜激光光凝术进行治疗,但单纯激光治疗的效果并不理想,而雷珠单抗能竞争性抑制 VEGF 与受体结合,抑制内皮细胞增殖和血管新生,对黄斑水肿的治疗效果较好^[5]。为了进一步探讨视网膜分支静脉阻塞导致黄斑水肿患者采用雷珠单抗联合激光治疗的临床效果,本研究对我院视网膜分支静脉阻塞导致黄斑水肿患者分别采用单纯视网膜激光光凝术治疗和视网膜激光光凝术联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后的效果进行了分析比较,为临床上提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2013-03/2016-06 在我院治疗的 BRVO 合并黄斑水肿患者 67 例 67 眼,纳入标准:(1)经常规裂隙灯、眼底及 FFA 等检查符合 BRVO 合并黄斑水肿的诊断;(2)BCVA<0.5、CMT>250 μm ;(3)病程在 6mo 内;(4)患者及家属知情同意并签署同意书。排除标准:(1)既往有眼部治疗史;(2)合并有糖尿病性视网膜病变、青光眼、角膜混浊、黄斑裂孔、视网膜血管炎等其他眼部疾病;(3)长期服用阿司匹林、氯丙嗪等抗凝药物或视网膜神经毒性药物。采用随机数字表法,将患者随机分为观察组(31 例 31 眼)和对照组(36 例 36 眼),两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组患者行玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光光凝术进行治疗,具体方法如下:术前冲洗泪道,以抗生素眼液点眼,在无菌手术室内以 1mL 无菌注射器抽取 0.05mL 雷珠单抗注射液,于患眼颞下或鼻下方距角巩缘 4mm 处向玻璃体腔穿刺注射,尽量避开阻塞区域和结膜血管,注射完毕后棉签按压并涂抹抗生素软膏。注射雷珠单抗 1wk 后给予视网膜激光光凝术进行治疗,具体方法如下:应用激光机距离光斑中心 500 μm 外行格栅光凝,波长为 532nm,光斑直径为 100~200 μm ,功率为 100~200mW,曝光时间为 0.1~0.15s。对照组行单纯

视网膜激光光凝术治疗,方法同观察组。

1.2.2 BCVA 检查 所有患者均于治疗前和治疗后 1、2、3mo 时采用国际标准视力表检查视力变化情况,记录后进行统计学分析。

1.2.3 OCT 检查 所有患者均于治疗前和治疗后 1、2、3mo 时利用 OCT 扫描仪进行 OCT 检查,检查前以复方托吡卡胺滴眼液进行散瞳,采用黄斑厚度图方式进行扫描,以视盘颞侧 2PD、下方 1.5DD 作为黄斑中心凹测量 CMT,读取并记录。

1.2.4 FFA 检查 所有患者均于治疗前和治疗后 1、2、3mo 时利用 VX-10 型视网膜血管造影仪进行 FFA 检查,每月一次,检查前以复方托吡卡胺滴眼液进行散瞳,并观察被检查者对荧光素有无过敏反应。皮试阴性者采用注射器于肘静脉快速注射 10% 荧光素钠 5mL,立即拍摄并计时,直至造影剂注射后 15~20min。

统计学分析:统计分析采用 SPSS19.0 进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用重复测量方差分析或 t 检验,各时间点两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料比较使用 χ^2 检验,等级资料采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 BCVA 比较 观察组和对照组治疗前 BCVA 比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组 BCVA 随时间增长逐渐提高,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 1、2、3mo BCVA 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组 CMT 比较 观察组和对照组治疗前 CMT 比较差异无统计学意义($P<0.05$);对照组 CMT 随时间增长逐渐降低,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 1、2、3mo CMT 比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 1、2、3mo CMT 明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组治疗后 3mo FFA 结果比较 FFA 结果显示,观

表3 两组治疗前后 CMT 比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo
观察组	31	560.41±70.41	203.11±59.13 ^a	201.41±56.22 ^a	204.22±60.13 ^a
对照组	36	554.06±63.24	404.13±42.61 ^a	302.22±60.53 ^{a,c}	278.43±56.04 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.389	-16.117	-7.023	-5.225
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:观察组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光光凝术治疗;对照组:单纯视网膜激光光凝术治疗。
 $F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 67.413, F_{\text{时间}} = 32.246, F_{\text{组间}} = 35.108$, 均 $P < 0.05$ 。^a $P < 0.05$ vs 治疗前,^c $P < 0.05$ vs 治疗后 1mo,
^e $P < 0.05$ vs 治疗后 2mo。

表4 两组治疗后 3mo FFA 结果比较

眼(%)

组别	眼数	无渗漏	局部渗漏	弥漫渗漏	囊样水肿
观察组	31	22(71)	5(16)	3(10)	1(3)
对照组	36	9(25)	11(31)	11(31)	5(14)

注:观察组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光光凝术治疗;对照组:单纯视网膜激光光凝术治疗。

察组治疗后 3mo 血管渗漏明显好于对照组,差异有统计学意义($z = -3.711, P < 0.05$),其中观察组无渗漏比例为 71%,见表 4。

2.4 两组并发症及复发情况比较 两组随访期间无心肌梗塞、脑出血等严重不良反应,未观察到两组有术后感染、无菌性眼内炎、玻璃体积血及孔源性视网膜脱离等并发症发生。观察组和对照组复发率分别为 10% (3/31) 和 14% (5/36),差异比较无统计学意义($\chi^2 = 0.023, P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 研究背景 视网膜静脉阻塞主要是指静脉管腔狭窄或栓塞导致视网膜静脉阻塞,造成供血区视网膜缺氧、水肿、变性、坏死甚至萎缩,其又可分为 CRVO 和 BRVO 两种类型^[6-7]。BRVO 的发病率较高,可占有视网膜静脉阻塞的 80% 以上,患者的主要临床表现为视网膜血液瘀滞、静脉迂曲扩张、视网膜出血和水肿,并伴有各种并发症的发生,如黄斑水肿 (macular edema, ME)、视网膜及视神经盘新生血管形成及新生血管性青光眼等,其中黄斑水肿可使视网膜光感受器细胞调亡,若不及时治疗将会对患者造成严重的不可逆的视力损害^[8-9]。目前临床上治疗 BRVO 合并黄斑水肿患者的主要方式为视网膜激光光凝术,其可通过高能量损伤局部光感受器细胞,减少其耗氧量并改善毛细血管灌注区域缺血和缺氧状态,提高毛细血管内皮细胞屏障作用,最终达到减轻黄斑水肿的作用,治疗效果较为显著^[10-11]。

3.2 雷珠单抗治疗 BRVO 合并黄斑水肿的机制 也有研究表明, BRVO 患者的视网膜循环障碍会导致视网膜缺血缺氧,产生低氧环境并诱发抗血管内皮生长因子 (VEGF) 表达增加,进而增加血管通透性,导致黄斑水肿的生成^[12]。抗 VEGF 药物现目前也已开始广泛应用于治疗黄斑水肿的过程,其能与 VEGF-A 或 VEGF-B 受体特异性的结合,阻断 VEGF 与 VEGF 受体结合,进而减轻黄斑水肿的程度,提高患者的视力。雷珠单抗是第二代人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段,可与 VEGF 所有异构体结合并使其失去活性,其生物利用度高,可有效阻止血管

渗漏而抑制黄斑水肿^[13-14]。Campochiaro 等研究也发现,采用雷珠单抗进行抗 VEGF 治疗可有效阻断组织缺氧,并改善眼内环境,对 BRVO 合并黄斑水肿患者的治疗效果较好^[15-16]。

3.3 雷珠单抗联合激光光凝治疗 BRVO 合并黄斑水肿患者的效果 本研究发现,两组患者 BCVA 随时间增长均逐渐提高;但观察组治疗后 1、2、3mo BCVA 明显高于对照组,提示联合治疗方式对患者视力的改善效果更好。进一步观察发现,观察组治疗后 1、2、3mo CMT 差异比较无统计学意义,均明显低于对照组,提示雷珠单抗联合激光光凝术治疗的效果更好,先行注射雷珠单抗后可明显减轻视网膜水肿,再进行眼底激光治疗后可进一步改善视网膜的缺血和缺氧状态,缓解黄斑水肿。同时发现,观察组治疗后 3mo 血管渗漏明显好于对照组,其中观察组无渗漏比例为 71%,这与文献的研究结果也基本一致^[17],其原因可能是雷珠单抗的生物利用度较高,玻璃体注射后可快速通过视网膜,减少血管渗漏的几率,进一步提高治疗效果。

3.4 雷珠单抗联合激光光凝治疗 BRVO 合并黄斑水肿患者的不良反应分析 已有研究表明^[18],玻璃体腔注射雷珠单抗后可能会发生球结膜下出血、眼内炎、晶状体损伤、玻璃体出血、视网膜裂孔、血栓栓塞等并发症的发生,一定程度上影响患者的生活质量。但本研究发现,两组患者在随访期间无心肌梗塞、脑出血等严重不良反应,未观察到两组有术后感染、无菌性眼内炎、玻璃体积血及孔源性视网膜脱离等并发症的发生,提示雷珠单抗联合激光光凝治疗 BRVO 合并黄斑水肿患者的安全性较好,并不会增加并发症的发生率,且观察组和对照组复发率并无明显差异。由于本研究限于研究样本的不足,对于雷珠单抗联合激光光凝治疗 BRVO 合并黄斑水肿患者的具体临床价值仍需做进一步的深入研究。

综上所述,雷珠单抗联合激光治疗 BRVO 合并黄斑水肿有较好的疗效,能改善患者视力,消除黄斑水肿的效果更好,且安全可靠,建议在临床做进一步的深入研究。

参考文献

- Hayreh SS, Zimmerman MB. Hemicentral retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *Ophthalmology* 2014;32(1):1188-1194
- Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014;121(1):209-219
- 金昱,石安娜,刘森. 玻璃体内注射雷珠单抗 (Ranibizumab) 治

疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. 眼科新进展 2014;34(9):855-857

4 刘卫. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展. 中国眼耳鼻喉科杂志 2015;15(4):236-239

5 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

6 Heier JS, Clark WL, Boyer DS, *et al.* Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the copernicus study. *Ophthalmology* 2014;121(7):1414-1420

7 Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, *et al.* Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the vibrant study. *Ophthalmology* 2015;122(3):538-544

8 唐志强, 李达. 血塞通、长春西汀联合激光治疗视网膜静脉阻塞的临床疗效. 实用临床医药杂志 2014;18(11):143

9 赵朋波, 周剑, 闫晓玲, 等. 视网膜中央静脉阻塞合并视网膜中央动脉阻塞 1 例. 中国中医眼科杂志 2016;26(5):337-339

10 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

11 龚珂, 杨新光, 孙文涛, 等. 康博西普玻璃体腔注射联合视网膜激

光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿效果观察. 中国临床研究 2016;29(4):448-451

12 雷春燕. 眼科新一代抗血管内皮生长因子药物的基础研究及临床试验进展. 中华实验眼科杂志 2014;32(10):938-942

13 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

14 姜虎林, 韩旭巍, 张生奇, 等. 玻璃体腔内注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿. 国际眼科杂志 2014;14(7):1253-1256

15 Campochiaro PA, Heier JS, Feine L, *et al.* Ranibizumab for macular edema following branchretinal vein occlusion: six-month primary end point of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(2):1102-1112

16 Pece A, Isola V, Piermarocchi S, *et al.* Efficacy and safety of anti-vascular endothelialgrowth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab(Lucentis) for naive retinal veinocclusion:1-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2011;95(1):56-68

17 曹丽. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光与单纯激光治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的 Meta 分析. 东南大学 2015

18 魏文斌. 曲安奈德眼内注射的并发症不容忽视. 眼科 2005;14(4):228-230