

# 疏血通联合玻璃体腔内注射雷珠单抗和激光光凝治疗 BRVO 伴黄斑水肿

宫俊芳, 王晓莉, 孙涛, 徐春龙

作者单位: (224000) 中国江苏省盐城市第一人民医院五官科医院眼科

作者简介: 宫俊芳, 毕业于南通大学, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、整形、LAISK、青光眼、白内障。

通讯作者: 宫俊芳. 353179619@qq.com

收稿日期: 2017-06-05 修回日期: 2017-09-27

## Shuxuetong injection combined with intravitreal injection of Ranibizumab and laser photocoagulation in the treatment of BRVO with macular edema

Jun-Fang Gong, Xiao-Li Wang, Tao Sun, Chun-Long Xu

Department of Ophthalmology, E. N. T. Hospital, Yancheng City No. 1 People's Hospital, Yancheng 224000, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Jun - Fang Gong. Department of Ophthalmology, E. N. T. Hospital, Yancheng City No. 1 People's Hospital, Yancheng 224000, Jiangsu Province, China. 353179619@qq.com

Received: 2017-06-05 Accepted: 2017-09-27

### Abstract

• **AIM:** To investigate the curative effect of Shuxuetong injection combined with intravitreal injection of ranibizumab and laser photocoagulation in the treatment of macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

• **METHODS:** Totally 70 patients (70 affected eyes) with ME secondary to BRVO treated from January 2015 to December 2016 were randomly divided into the control group and the observation group by random number table method, 35 patients (35 affected eyes) in each group. The control group were treated by intravitreal injection of ranibizumab and laser photocoagulation, and on the basis, the observation group were treated with Shuxuetong injection. The clinical curative effect and complications were compared between the two groups. At 1wk, 1 and 3mo after treatment, the best corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) were checked again.

• **RESULTS:** The total effective rate of treatment in the observation group was slightly higher than that in the

control group (91% vs 80%;  $P>0.05$ ) while the markedly effective rate in the observation group was higher than that in the control group (43% vs 20%;  $P<0.05$ ). At 1wk, 1 and 3mo after treatment, BCVA and CMT in the two groups decreased ( $P<0.05$ ), and they were lower in the observation group than the control group at the same time point ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ( $P>0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The treatment of ME secondary to BRVO with Shuxuetong injection combined with intravitreal injection of ranibizumab and laser photocoagulation can effectively reduce CRT and improve visual acuity, with high safety.

• **KEYWORDS:** branch retinal vein occlusion; macular edema; ranibizumab; shuxuetong injection; visual acuity

**Citation:** Gong JF, Wang XL, Sun T, *et al.* Shuxuetong injection combined with intravitreal injection of Ranibizumab and laser photocoagulation in the treatment of BRVO with macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(11):2112-2115

### 摘要

**目的:** 探讨疏血通注射液联合玻璃体腔内注射雷珠单抗、激光光凝治疗视网膜分支膜静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 继发黄斑水肿 (macular edema, ME) 的疗效。

**方法:** 将 2015-01/2016-12 就诊的 BRVO 继发 ME 患者 70 例 70 眼采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组各 35 例 35 眼。对照组行玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光光凝治疗, 观察组在对照组基础上加用疏血通注射液。比较两组治疗 3mo 临床疗效、并发症。治疗 1wk, 1, 3mo 复查最佳矫正视力 (BCVA, LogMAR)、黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT)。

**结果:** 观察组总有效率为 91%, 略高于对照组的 80%, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 观察组显效率为 43%, 高于对照组的 20%, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。两组治疗后 1wk, 1, 3mo BCVA 水平、CMT 均降低, 较治疗前比较差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 观察组治疗后 1wk, 1, 3mo LogMAR BCVA 水平、CMT 低于对照组同期, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。两组并发症发生率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**结论:** 疏血通注射液联合玻璃体腔内注射雷珠单抗、激光光凝治疗 BRVO 继发 ME 可有效降低 CMT, 提高视力水平, 且安全性高。

**关键词:**视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;雷珠单抗;疏血通注射液;视力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.29

**引用:**宫俊芳,王晓莉,孙涛,等. 疏血通联合玻璃体腔内注射雷珠单抗和激光光凝治疗 BRVO 伴黄斑水肿. 国际眼科杂志 2017; 17(11):2112-2115

## 0 引言

视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是常见的视网膜血管性病变,发病机制尚不明确,可能与动脉供血不足、静脉壁受损等引起血液流动学异常有关。BRVO 继发黄斑水肿(macular edema, ME)是导致视力下降的主要原因<sup>[1]</sup>。玻璃体腔内注射雷珠单抗是临床 BRVO 继发黄斑水肿的有效手段,可降低血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)浓度,减轻视网膜水肿和 ME,短时间内、持续改善患者视力水平,且并发症较少<sup>[2]</sup>。然而,临床研究发现,抗 VEGF 的作用靶点单一、作用时间短,需反复注射治疗,常结合视网膜光凝治疗<sup>[3]</sup>。近年来,有学者采用活血药物辅助治疗 BRVO 继发 ME,发现可改善血液循环异常<sup>[4]</sup>。疏血通注射液具有活血化瘀的作用,常用于治疗急性期脑梗死,但用于治疗 BRVO 继发 ME 的报道尚少。本研究探讨疏血通注射液联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗 BRVO 继发 ME 的效果及对视力水平、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)的影响,为临床治疗 BRVO 继发 ME 提供资料,现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2015-01/2016-12 来我院就诊的 BRVO 继发 ME 患者 70 例 70 眼作为研究对象,采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组各 35 例 35 眼。观察组中,男 21 例 21 眼,女 14 例 14 眼,年龄 35~77(平均 60.13±3.79)岁;CMT 300~764(平均 527.34±151.31)μm,最佳矫正视力(BCVA)检查为国际标准视力表,统计时换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力,患眼 BCVA 为 0.3~1.6,平均 0.76±0.28;均为单眼患病,其中右眼 20 眼,左眼 15 眼。非缺血型 7 眼,缺血型 28 眼。对照组中,男 23 例 23 眼,女 12 例 12 眼,年龄 37~78(平均 62.37±3.51)岁;患眼 CMT 为 317~771(平均 531.27±160.34)μm,BCVA 为 0.3~1.6,平均 0.78±0.30;均为单眼患病,其中右眼 21 只,左眼 14 只。非缺血型 5 眼,缺血型 30 眼。两组患者性别、年龄、CMT、BCVA、阻塞类型比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.1.1 纳入标准** (1)根据《眼科学》<sup>[5]</sup>诊疗标准行眼底检查、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)等检查,确诊为 BRVO 继发 ME,病程<3mo;(2)CMT>300μm;(3)视力<0.5。

**1.1.2 排除标准** (1)眼压>21mmHg、虹膜眼部新生血管或新生血管性青光眼;(2)既往眼部手术史、接受抗血管内皮生长因子(VEGF)、光凝等治疗;(3)其他因素导致的黄斑水肿;(4)合并糖尿病视网膜病变、白内障等眼部疾

病;(5)严重肝肾功能障碍、心脑血管疾病史、出血或血栓性疾病等;(6)过敏体质;(7)存在疏血通用药禁忌证(过敏史、孕妇、有出血倾向)。

**1.2 方法** 对照组:玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗。玻璃体注药前 3d 左氧氟沙星滴眼,4 次/d。玻璃体注射在清洁手术室内进行,严格眼部消毒,患者取平卧位,术眼复方托吡卡胺充分散瞳后,5g/L 盐酸丙美卡因表面麻醉后,常规消毒,开睑后取生理盐水冲洗结膜囊,26G 注射针在颞上方距离角膜缘 4mm 处球结膜向玻璃体内垂直进针,注射雷珠单抗(10mg/mL)0.05mL。拔针后无菌棉签压迫注射点 1min。结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏,无菌眼罩覆盖术眼;术后抗生素滴眼液滴眼 3d,4 次/d。1wk 后行眼底激光治疗,采用 532 激光机,距离黄斑中心凹 500μm 外行光凝斑交错的 3 排环形光凝。参数:波长为 532nm,激光能量为 100~200mW,光斑间距约 1 个光斑直径。观察组:在对照组基础上给予疏血通注射液 8mL+0.9%氯化钠注射液 250mL 静脉滴注,1 次/d,15d 为 1 个疗程。于治疗后 1wk,3,6mo 复查 BCVA、OCT 等,观察患眼视力、黄斑水肿等情况。

疗效判断标准<sup>[6]</sup>:治疗后 3mo 根据视力水平及眼底情况评估疗效;显效:治疗后视力提高≥3 行,眼底出血基本吸收,FFA 基本正常;有效:治疗后视力提高≥2 行,眼底出血明显吸收,FFA 接近正常;无效:治疗后视力水平未提高或下降。总有效率=(显效+有效)/总眼数×100%。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS19.0 处理数据,计数资料采用(%)表示,行 $\chi^2$ 检验,若理论频数<5 时行连续校正卡方检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用  $t$  检验,不同时间点比较采用重复测量数据的方差检验,各时间点的组间差异采用独立样本  $t$  检验,各组的时间差异比较采用 LSD- $t$  比较。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 观察组总有效率为 91%,略高于对照组的 80%,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );但观察组显效率为 43%,高于对照组的 20%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组各时间点 BCVA 比较** 两组治疗后 1wk,1,3mo BCVA 水平均降低,较治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组治疗后 1wk,1,3mo BCVA 水平低于对照组同期,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组各时间点 CMT 水平比较** 两组治疗后 1wk,1,3mo CMT 均降低,较治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组治疗后 1wk,1,3mo CMT 低于对照组同期,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

**2.4 两组治疗期间并发症发生率比较** 两组治疗期间均未出现眼内炎、视网膜脱落、玻璃体出血等严重并发症。观察组中,注射后出现结膜下出血 3 眼,一过性眼压升高 1 眼,经降眼压药物治疗后恢复正常。本组患者未出现血栓通用药相关不良反应。对照组中,注射后出现结膜下出血 2 眼,一过性眼压升高 2 眼,1 眼经降眼压药物治疗后恢复正常,1 眼自行恢复未给予针对性处理。两组注射后出现结膜下出血均在 1wk 内自行吸收。两组治疗期间总

表1 两组临床疗效比较

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	35	15(43)	17(49)	3(9)	32(91)
对照组	35	7(20)	21(60)	7(20)	28(80)
$\chi^2$		4.242	0.921	1.867*	1.867*
<i>P</i>		0.039	0.337	0.305	0.305

注:对照组:行玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光光凝治疗;观察组:在对照组基础上加用疏血通注射液。\*:采用连续校正 $\chi^2$ 检验。

表2 两组各时间点 LogMAR BCVA 水平比较

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk	治疗 1mo	治疗 3mo
观察组	35	0.76±0.28	0.48±0.21	0.43±0.22	0.42±0.19
对照组	35	0.78±0.30	0.60±0.24	0.54±0.21	0.52±0.21
<i>t</i>		0.288	2.226	2.140	2.089
<i>P</i>		0.774	0.029	0.036	0.040

注:对照组:行玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光光凝治疗;观察组:在对照组基础上加用疏血通注射液。组间整体比较: $F_{\text{组间}}=6.641, P_{\text{组间}}=0.032$ ;时点间整体比较: $F_{\text{时间}}=53.261, P_{\text{时间}}<0.001$ ;组内不同时间点比较: $F_{\text{交互}}=4.671, P_{\text{交互}}=0.041$ 。

表3 两组各时间点 CMT 水平比较

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk	治疗 1mo	治疗 3mo
观察组	35	527.34±151.31	362.17±76.34	344.22±95.37	335.41±86.97
对照组	35	531.27±160.34	441.26±94.34	408.64±116.20	427.34±103.34
<i>t</i>		0.105	3.856	2.535	4.027
<i>P</i>		0.916	<0.001	0.014	<0.001

注:对照组:行玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光光凝治疗;观察组:在对照组基础上加用疏血通注射液。组间整体比较: $F_{\text{组间}}=8.134, P_{\text{组间}}=0.013$ ;时点间整体比较: $F_{\text{时间}}=74.241, P_{\text{时间}}<0.001$ ;组内不同时间点差异: $F_{\text{交互}}=5.014, P_{\text{交互}}=0.038$ 。

并发症发生率比较,差异无统计学意义(连续校正 $\chi^2$ 检验; $\chi^2=0.141, P=0.707$ )。

### 3 讨论

BRVO 常继发 ME,多数学者认为与血管通透性增加有关,机制可能为:血管阻塞造成血管压力增大,血管通透性增加;血管静脉阻塞导致视网膜组织微循环障碍,处于缺血缺氧状态,导致 VEGF 高表达<sup>[3]</sup>。李钰洁等<sup>[7]</sup>报道,VEGF 高表达在 BRVO 继发 ME 过程中起关键作用。雷珠单抗是一种产生于人源化的鼠抗 VEGF 单克隆抗体结合片段,对各型 VEGF 有较高的亲和力,且分子量较小,能很好地穿透视网膜,玻璃体内生物利用度较高,可有效改善黄斑水肿。2010 年美国 FDA 批准雷珠单抗作为 RVO 继发 ME 的治疗药物。马锋伟等<sup>[8]</sup>指出,雷珠单抗治疗 RVO 继发 ME 效果确切,但每月注射及连续 6 次注射治疗增加了患者的经济负担。Campochiaro 等<sup>[9]</sup>研究指出,RVO 患者按需连续玻璃体腔内注射雷珠单抗可控制、减轻黄斑水肿,宋爽等得出相同结论<sup>[10]</sup>。激光光凝也是临床治疗 BRVO 继发 ME 的重要手段,可有效防止新生血管形成,减轻黄斑水肿。基于此,我院主要采用玻璃体注射雷珠单抗联合激光光凝治疗 BRVO 继发 ME,但发现在改善视力水平上仍存在一定局限性。

近年来,中医在治疗 BRVO 继发 ME 中取得较大进展。祖国医学认为,BRVO 属于“暴盲”的范畴,多因脏腑功能失调,气血不和或心血虚亏,致气血瘀滞、脉络阻滞,可治以活血化瘀、养肝明目、凉血止血。疏血通注射液为水蛭、地龙组方,其中水蛭破血通经、逐瘀消症,地龙通经活络、清热。现代药理学研究表明,疏血通注射液中含有

水蛭素、蚓激酶、氨基酸等多种元素,具有抗凝、改善微循环、降低血液黏稠度等作用,可有效抑制血小板聚集,改善眼底循环,减轻视网膜缺氧状态,促使水肿视网膜出血、渗出、术中吸收,更快地改善视力水平。马宇等采用活血祛瘀药物血栓通辅助治疗 BRVO,发现可改善眼底微循环,减轻视网膜水肿,提高视力水平<sup>[11]</sup>。陈素梅等采用复方血栓通联合治疗激光治疗 RVO 的总有效率为 91%,视力进步率为 63%,单独激光治疗的总有效率为 69%,视力进步率为 31%<sup>[12]</sup>。

本研究中,观察组治疗 3mo 有效率与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),考虑与玻璃体注射雷珠单抗联合激光光凝治疗总体效果好有关。但观察组治疗显效率为 43%,高于对照组的 20%,且观察组治疗 1wk、1、3mo CMT 水平明显低于对照组同期( $P<0.05$ ),说明与单独玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光光凝治疗相比,联合疏血通注射液治疗 BRVO 继发 ME 效果更佳,推测与疏血通注射液有抗凝、改善微循环的作用,可加快视网膜渗出、出血、水肿吸收有关。连海燕等<sup>[13]</sup>研究报道,RVO 继发 ME 有多种因素共同参与,玻璃体腔内注射雷珠单抗对黄斑水肿控制有限,可联合其他药物、激光光凝等治疗,减轻黄斑水肿。两组治疗后 BCVA(LogMAR)水平均有所降低,且观察组治疗 1wk、1、3mo 降低更加明显,与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明疏血通注射液联合玻璃体腔内注射雷珠单抗、激光光凝治疗 BRVO 继发 ME 对视力改善情况优于单独玻璃体腔内注射雷珠单抗、激光光凝治疗,认为与黄斑区水肿改善有一定关系。

综上所述,与单独玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗

BRVO相比,疏血通注射液联合玻璃体腔内注射雷珠单抗、激光光凝治疗,可提高近期疗效,减少CMT,减轻黄斑区水肿,提高视力水平,且无明显不良反应,安全性较高。本研究还存在局限性:(1)研究样本量较小,有待扩大研究范围,进行大范围、多中心、前瞻性研究,提高研究结果的客观性;(2)疏血通注射液与其他活血药物辅助治疗BRVO继发ME的优势还有待进一步比较分析。

#### 参考文献

- 1 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
- 2 Pielon A, Mirshahi A, Feltgen N, *et al.* Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmologica* 2015;93(1):e29-e37
- 3 Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, *et al.* Individualized Stabilization Criteria - Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: Six-Month Results of BRIGHTER. *Ophthalmology* 2016;123(6):1332-1344
- 4 崔迎欣, 蔺琪, 韩月圣, 等. 视网膜静脉栓塞采用复方血栓通联合胰激肽释放酶治疗疗效及安全性分析. 湖南师范大学学报(医学版)

- 2015;12(6):41-43
- 5 赵堪兴, 杨培增. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2013;213
- 6 戴虹. 视网膜疾病药物治疗. 北京:人民军医出版社 2013;129
- 7 李钰洁, 侯旭, 胡丹. 新生血管性青光眼患者房水中血小板源性生长因子-C和血管内皮生长因子水平的测定和分析. 中华实验眼科杂志 2016;34(7):619-623
- 8 马锋伟, 杜翠云, 程美红, 等. 康柏西普与曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿临床疗效的比较. 中华实验眼科杂志 2016;34(9):837-841
- 9 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
- 10 马宇, 刘意, 郭娟, 等. 金纳多联合血栓通对视网膜静脉阻塞患者同型半胱氨酸水平的影响. 眼科新进展 2013;33(9):858-860
- 11 陈素梅, 王洪, 郑旭娜. 激光联合复方血栓通胶囊治疗视网膜静脉阻塞的临床观察. 国际眼科杂志 2015;15(10):1826-1827
- 12 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
- 13 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