

玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合视网膜光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿

刘斌¹, 杨玉霞², 刘杏³, 李伟力¹, 莫正政²

基金项目: 佛山市医学类科技攻关项目 (No. 201308098)
作者单位: ¹(518000) 中国广东省深圳市, 深圳爱视眼科专科医院; ²(518000) 中国广东省深圳市, 深圳市罗湖区人民医院眼科; ³(510060) 中国广东省广州市, 中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室
作者简介: 刘斌, 男, 毕业于中山大学中山眼科中心, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 杨玉霞, 女, 毕业于中山大学中山眼科中心, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼底病、青光眼。y2xia@163.com
收稿日期: 2014-07-22 修回日期: 2014-10-11

Clinical therapeutic effects of intravitreal Ranibizumab injection combined laser photocoagulation for macular edema in BRVO

Bin Liu¹, Yu-Xia Yang², Xing Liu³, Wei-Li Li¹, Zheng-Zheng Mo²

Foundation item: Foshan Medical Science and Technology Project (No. 201308098)

¹Eye Specialist Clinic, Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Shenzhen Luohu People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China; ³State Key Laboratory of Ophthalmology, Department of Glaucoma, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yu-Xia Yang. Department of Ophthalmology, Shenzhen Luohu People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. y2xia@163.com

Received: 2014-07-22 Accepted: 2014-10-11

Abstract

• AIM: To evaluate the clinical therapeutic efficacy of intravitreal ranibizumab injection combined grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

• METHODS: Forty-two confirmed cases (42 eyes) with macular edema secondary to BRVO were randomized into 3 groups, each group contained 14 eyes. The ranibizumab group was received intravitreal injection of ranibizumab (0.05mL), the laser group was received grid laser photocoagulation, and the combined group was received a second therapy of grid laser photocoagulation after 1wk of the intravitreal injection of ranibizumab. Recorded the best-corrected visual acuity (BCVA) and the central macular thickness (CMT)

preoperative and at 1, 3, 6mo after therapy.

• RESULTS: The BCVA and the CMT had no differences among three groups pretherapy ($P > 0.05$). While BCVA was much better and CMT was reduced significantly posttherapy than pretherapy in all three groups ($P < 0.05$). The BCVA and CMT in the ranibizumab group were significantly different in every time point (1, 3, 6mo) ($P < 0.05$). The BCVA declined and the CMT was thicker as the time went on. In the laser group and the combined group, BCVA and CMT had little differences in different time point ($P > 0.05$). While the BCVA was better and the CMT was thinner in the combined group than ranibizumab group and laser group at every time point ($P < 0.05$). At 3 and 6mo, the BCVA was better and the CMT was thinner in laser group than Ranibizumab group ($P < 0.05$).

• CONCLUSION: The intravitreal ranibizumab injection combined grid laser photocoagulation is an effective treatment method for the macular edema secondary to BRVO, it is more effective in improving BCVA than intravitreal ranibizumab or grid laser photocoagulation alone.

• KEYWORDS: ranibizumab; grid laser photocoagulation; branch retinal vein occlusion; macular edema; combination therapy

Citation: Liu B, Yang YX, Liu X, et al. Clinical therapeutic effects of intravitreal Ranibizumab injection combined laser photocoagulation for macular edema in BRVO. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(11):2006-2008

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射 Ranibizumab (雷珠单抗) 联合视网膜光凝术对视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 继发黄斑水肿的治疗效果。

方法: 确诊为视网膜分支静脉阻塞继发性黄斑水肿的患者 42 例 42 眼, 随机分为三组, 每组 14 眼。单纯注药组给予玻璃体腔注射 Ranibizumab 0.05mL; 单纯光凝组行黄斑格栅样光凝; 联合治疗组先行玻璃体腔内注射 Ranibizumab, 再于注药 1wk 后行黄斑格栅样光凝。观察三组治疗前和治疗后 1, 3, 6mo 时患者的最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑区中心凹厚度 (CMT)。

结果: 三组在治疗前 BCVA 和 CMT 组间差异无显著性 ($P > 0.05$)。各组在治疗后 1, 3, 6mo 的 BCVA 和 CMT 均优于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。单纯注药组治疗后 1, 3, 6mo 的 BCVA 和 CMT 变化有显著性差异 ($P < 0.05$), BCVA 呈下降趋势, CMT 呈增厚趋势; 单纯光凝组

和联合治疗组治疗后 1,3,6mo BCVA 及 CMT 变化无显著性差异 ($P>0.05$)。治疗后 1,3,6mo, 联合治疗组 BCVA 和 CMT 优于单纯注药组和单纯光凝组 ($P<0.05$), 治疗后 3,6mo, 单纯光凝组 BCVA 和 CMT 优于单纯注药组 ($P<0.05$)。

结论:玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合视网膜光凝可以有效治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿, 提高视力, 相比单纯注药或者单纯光凝效果更稳定可靠。

关键词:雷珠单抗; 视网膜光凝; 视网膜分支静脉阻塞; 黄斑水肿; 联合治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.24

引用:刘斌, 杨玉霞, 刘杏, 等. 玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合视网膜光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿. 国际眼科杂志 2014;14(11):2006-2008

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疾病, 据报道在 40 岁以上的人群中发病率为 1.6%^[1]。黄斑水肿是 BRVO 的常见并发症, 也是导致 BRVO 患者视力下降的主要原因。目前消除或减轻黄斑水肿的主要方法是格栅样光凝, 但对于提高视力效果有限^[2]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial grow factor, VEGF) 抑制剂 Ranibizumab (雷珠单抗) 是近年来出现的新型抗新生血管生成靶向治疗药物, 它主要通过拮抗作用抑制 VEGF 的表达, 降低新生血管生成, 促进新生血管退化消退, 从而达到消除黄斑水肿, 调控血-视网膜屏障, 恢复视网膜功能的目的^[3]。我们用不同的方法对 42 例 BRVO 患者进行治疗, 比较治疗效果及远期疗效, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2012-10/2014-01 经眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 及光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 确诊为 BRVO 黄斑水肿的患者 42 例 42 眼。其中男 22 例 22 眼, 女 20 例 20 眼, 年龄 47~65 (平均 56) 岁。42 例患者均为缺血型 BRVO, 病程 10d~3mo, 颞上分支阻塞者 31 例, 颞下分支阻塞者 11 例。按照随机分组原则分为单纯注药组 14 例 14 眼; 单纯光凝组 14 例 14 眼; 联合治疗组 14 例 14 眼, 三组患者一般资料无统计学差异 ($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 Ranibizumab 玻璃体腔注射操作步骤 术前复方托吡卡胺滴眼液充分散大术眼瞳孔, 爱尔凯因表面麻醉 3 次后, 按无菌手术要求常规消毒铺巾, 贴手术贴膜, 依次用 0.25g/L 碘伏和生理盐水冲洗结膜囊。使用诺华公司自带的注射器于颞上方角膜缘后 4mm 处垂直巩膜面进针, 确认针头进入玻璃体腔后缓慢推注 0.05mL。术毕结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏, 眼包包眼。

1.2.2 视网膜光凝 充分散大瞳孔, 表面麻醉后置全视网膜镜, 以多波长激光治疗仪进行黄斑区格栅样光凝, 波长 568nm, 光斑大小 100 μ m, 能量 100~150mW, 曝光时间 0.1s, 光斑反应 II 级, 行格栅样光凝。

1.2.3 观察指标及随访 所有患者在治疗前后均进行详细的眼科检查, 包括裂隙灯检查、最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA)、眼压、黄斑 OCT 及荧光血

管造影 (FFA), 记录治疗前及治疗后 1,3,6mo 时的 BCVA、眼压、黄斑形态、黄斑区中心凹厚度 (central macular thickness, CMT)。其中视力检查采用 ETDRS 视力表检查法, 记录患者所能看到的最大字母个数。

统计学分析: 采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学处理, 数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 各组治疗前后的比较采用配对 t 检验, 组间比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 最佳矫正视力 三组患者 BCVA 见表 1。三组患者治疗后 1,3,6mo 的 BCVA 均明显优于治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 单纯注药组治疗后 1,3,6mo 的 BCVA 变化差异有显著性 ($P<0.05$), 视力呈现下降趋势。单纯光凝组和联合治疗组治疗 1,3,6mo 的 BCVA 变化差异无显著性 ($P>0.05$)。组间比较, 三组治疗前的 BCVA 组间差异无显著性 ($P>0.05$), 但治疗后 1,3,6mo, 联合治疗组 BCVA 优于单纯光凝组及单纯注药组 ($P<0.05$), 治疗后 3,6mo, 单纯光凝组 BCVA 优于单纯注药组 ($P<0.05$)。

2.2 黄斑中心凹厚度的变化 三组患者 CMT 见表 2。三组患者治疗后 1,3,6mo 的 CMT 均明显优于治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 单纯注药组治疗后 1,3,6mo 的 CMT 变化差异有显著性 ($P<0.05$), CMT 呈现增厚趋势, 单纯光凝组和联合治疗组治疗 1,3,6mo 的 CMT 变化差异无显著性 ($P>0.05$)。组间比较, 三组治疗前的 CMT 组间差异无显著性 ($P>0.05$), 但治疗后 1,3,6mo, 联合治疗组 CMT 优于单纯光凝组及单纯注药组 ($P<0.05$), 治疗后 3,6mo, 单纯光凝组 CMT 优于单纯注药组 ($P<0.05$)。

2.3 并发症 三组患者在术中术后及随访期间均未见眼压升高, 玻璃体出血, 眼内炎等严重并发症。

3 讨论

黄斑水肿是视网膜分支静脉阻塞后的常见并发症之一, 可导致黄斑细胞功能紊乱, 随着病程延续, 视网膜持续性水肿、视网膜光感受器细胞发生不可逆的损害, 患者中心视力将严重丧失。因此, 患者视力的恢复取决于尽快改善视网膜缺血缺氧状态和促使黄斑水肿消退, 以尽早恢复视网膜功能^[4]。视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿系由于视网膜静脉阻塞后血液回流淤滞, 血管内压力增高, 管壁受损、渗漏, 同时视网膜缺血缺氧促使多种因子释放, 特别是导致视网膜组织中 VEGF 及其受体表达明显升高, 以至于视网膜血管通透性改变, 渗液积存于视网膜下形成黄斑水肿^[5,6]。目前对黄斑水肿主要的治疗方法有格栅样光凝, 曲安奈德玻璃体腔注射等对症治疗, 但是这些方法在提高患者视力方面均不够理想^[7], 这是由于视网膜光凝等治疗方法并不能根本解决视网膜血管通透性改变的问题。

近年来的临床研究已表明, 多种眼部病理性新生血管形成的关键因素是 VEGF 高表达, 此现象普遍存在于缺氧相关的眼内新生血管的病损中^[8], 视网膜组织缺血缺氧直接激活 VEGF 的表达, 在黄斑水肿的病损中, VEGF 浓度越高, 黄斑水肿越严重^[9]。VEGF 过度释放在此类疾病中的重要作用已经引起国内外学者的重视, 因此 VEGF 抑制剂在黄斑水肿治疗中的作用及其作用机制

表1 BRVO 患者三个治疗组治疗前后的视力变化 ($\bar{x} \pm s$, 字母数)

组别	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
单纯注药组	20.8±8.96	32.1±9.93	29.3±11.26	25.7±12.71
单纯光凝组	20.6±9.01	33.4±8.31	33.0±10.50	32.8±8.91
联合治疗组	20.1±9.82	38.7±10.11	38.8±9.99	38.3±10.49

表2 BRVO 患者三个治疗组治疗前后的黄斑中心凹厚度变化情况 ($\bar{x} \pm s$, μm)

组别	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
单纯注药组	537.2±147.9	251.4±86.4	313.5±93.2	372.9±91.4
单纯光凝组	516.4±159.5	272.4±91.2	257.4±73.6	261.4±70.6
联合治疗组	522.5±167.3	200.1±51.9	191.0±43.3	182.9±44.6

也成为近年来的研究热点。Ranibizumab 为新型重组人 IgG1k 单克隆抗体片段,可选择性结合 VEGF,拮抗 VEGF 促血管内皮增殖作用,抑制新生血管生成,改善血管通透性,减少视网膜内渗液释放,调控血-视网膜屏障,促进视网膜功能恢复,以达到渗液的吸收和消除水肿的作用^[10]。多项研究显示,在糖尿病黄斑水肿患者的玻璃体腔注射 Ranibizumab 后,新生血管再生被明显抑制,血管通透性改善,患者视力显著提高^[11,12]。在视网膜静脉阻塞的临床试验中,给予 Ranibizumab 玻璃体腔内注射作为初始治疗,可以迅速封闭 VEGF-A,患者的黄斑厚度下降,视力提高^[13,14]。

本试验中,我们将玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合视网膜光凝分别与单纯玻璃体腔注射 Ranibizumab,单纯视网膜光凝比较后的结果显示,单纯注药组治疗后各时间点与治疗前比较,BCVA 及 CMT 均有改善,但随着时间延长,BCVA 有下降的趋势,CMT 有递增趋势,病情出现反复,这可能与药物在玻璃体内代谢后 VEGF 表达又逐渐升高有关;单纯光凝组治疗后各时间点与治疗前比较,BCVA 及 CMT 均有改善,且远期效果较为稳定,但疗效不够理想;对于联合治疗组,治疗后各时间点与治疗前比较,BCVA 及 CMT 均有明显差异,而且疗效更理想,远期效果稳定。该结果提示 Ranibizumab 玻璃体腔注射短期效果快速、明确,但是单独使用时,在药物逐渐代谢后远期效果受到影响,视网膜光凝虽然疗效持久,但预后并不理想,Ranibizumab 玻璃体腔注射联合视网膜光凝,不仅可以弥补单纯视网膜光凝疗效不理想的缺点,也可以弥补单纯注射 Ranibizumab 远期效果不佳、病程反复的缺点,两者的联合应用能加速黄斑水肿的消退,促进视网膜功能的恢复,疗效更可靠持久。

参考文献

1 Zhou JQ, Xu L, Wang S, et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion; the Beijing eye study. *Ophthalmology* 2013;120(4):803-808
 2 Battaglia Parodi M, Saviano S, Bergamini L, et al. Grid laser treatment of macular edema in macular branch retinal vein occlusion. *Doc*

Ophthalmol 1999;97(3-4):427-431
 3 Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, et al. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology* 2013;120(1):106-114
 4 Aref AA, Scott IU. Management of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: an evidence-based update. *Adv Ther* 2011;28(1):28-39
 5 Chong V. Branch retinal vein occlusion. *BMJ* 2012;345:e8373
 6 Noma H, Funatsu H, Harino S, et al. Pathogenesis of macular edema associated with branch retinal vein occlusion and strategy for treatment. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2010;114(7):577-591
 7 Kahir M, Dogan M, Bayraktar Z, et al. Efficacy of intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in eyes with or without grid laser photocoagulation. *Retina* 2008;28(3):465-472
 8 Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56(2):95-113
 9 Owen LA, Hartnett ME. Soluble mediators of diabetic macular edema: the diagnostic role of aqueous VEGF and cytokine levels in diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2013;13(4):476-480
 10 Bandello F, Berchicci L, La Spina C, et al. Evidence for anti-VEGF treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 2012;48(Suppl 1N):16-20
 11 Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular edema. *Int J Technol Assess Health Care* 2013;29(4):392-401
 12 Wang H, Sun X, Liu K, et al. Intravitreal ranibizumab (Ranibizumab) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials. *Curr Eye Res* 2012;37(8):661-670
 13 Pece A, Isola V, Piermarocchi S, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Ranibizumab) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2011;95(1):56-68
 14 Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, et al. Intravitreal ranibizumab (Ranibizumab) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study. *Retina* 2010;30(6):893-902