

雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的报告

赖静怡, 杜 驰, 马萍萍, 刘清洋, 陈敏瑜

基金项目: 2012 年度广东省东莞市科技计划医疗卫生类科研项目 (No. 201210515000531)

作者单位: (523059) 中国广东省东莞市人民医院眼科

作者简介: 赖静怡, 本科, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜病变。

通讯作者: 陈敏瑜, 硕士, 主任医师, 眼科主任, 研究方向: 玻璃体视网膜病变。cmy2000@tom.com

收稿日期: 2015-12-30 修回日期: 2016-03-16

Report of intravitreal injection of Ranibizumab for macular edema caused by central retinal vein occlusion

Jing-Yi Lai, Chi Du, Ping-Ping Ma, Qing-Yang Liu, Min-Yu Chen

Foundation item: 2012 Science and Technology Plan Project for Health Care of Dongguan Guangdong (No. 201210515000531)

Department of Ophthalmology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, Guangdong Province, China

Correspondence to: Min-Yu Chen. Department of Ophthalmology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, Guangdong Province, China. cmy2000@tom.com

Received: 2015-12-30 Accepted: 2016-03-16

Abstract

• AIM: To investigate the clinical effect of intravitreal injection of Ranibizumab for macular edema caused by central retinal vein occlusion (CRVO).

• METHODS: Selected 30 patients (30 eyes) from March ~ September 2015 in our hospital with CRVO complicated by macular edema were treated with intravitreal injection of ranibizumab, 1 time per month, 1 ~ 3mo as one course. After treatments, all patients were followed up for 3mo. The best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), central macular thickness and macular edema regressive rate and fundus fluorescein angiography were compared and analyzed.

• RESULTS: With the increase of injection times of ranibizumab, BCVA in patients had a gradual increase ($P < 0.05$). Central macular thickness significantly decreased ($P < 0.05$), and IOP had no significant change ($P > 0.05$). After the 1st, 2nd and 3th injection, the macular edema regressive rates were 47%, 68%, 94%.

• CONCLUSION: Intravitreal injection of ranibizumab can significantly relieve the macular edema caused by CRVO and improve BCVA of the patients.

• KEYWORDS: ranibizumab; central retinal vein occlusion; macular edema; intravitreal injection

Citation: Lai JY, Du C, Ma PP, et al. Report of intravitreal injection of Ranibizumab for macular edema caused by central retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(4):767-769

摘要

目的: 探讨玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的临床疗效。

方法: 选取 2015-03/09 我院收治的视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿患者 30 例 30 眼行雷珠单抗玻璃体腔内注射, 1 次/mo, 治疗 1 ~ 3mo, 治疗结束后随诊 3mo, 比较患者注射后最佳矫正视力、眼压、黄斑中心凹视网膜厚度、黄斑水肿消退率及眼底荧光血管造影检查结果。

结果: 随着雷珠单抗注射次数的增加, 患者的最佳矫正视力逐渐提高 ($P < 0.05$), 黄斑中心凹视网膜厚度明显下降 ($P < 0.05$), 眼压与治疗前比较并无明显变化 ($P > 0.05$)。第 1、2、3 次注射后患者黄斑水肿消退率分别为 47%、68%、94%。

结论: 玻璃体腔内注射雷珠单抗能够有效缓解视网膜中央静脉阻塞继发的黄斑水肿, 明显改善患者的视力。

关键词: 雷珠单抗; 视网膜中央静脉阻塞; 黄斑水肿; 玻璃体腔内注射

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.4.48

引用: 赖静怡, 杜驰, 马萍萍, 等. 雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的报告. *国际眼科杂志* 2016;16(4):767-769

0 引言

视网膜中央静脉阻塞是一种常见的眼底血管病, 主要由高血压、炎症等因素引起, 主要表现为静脉回流障碍导致的视网膜的广泛出血及黄斑水肿, 更有病情严重者视网膜缺血缺氧引起新生血管性眼病, 使患者视力持续明显下降甚至失明^[1-2]。临床治疗上常使用视网膜激光封闭病变区, 但对于继发的黄斑水肿较为困难, 目前在治疗尚无统一标准, 临床上主要通过药物、光凝、切开手术等进行治疗, 风险较大且所得疗效欠佳。曲安奈德玻璃体腔内注射也曾是一种常用手段, 能够有效改善黄斑水肿, 提高患者视力, 但长期的临床经验表明曲安奈德能够导致眼压升高、晶状体混浊, 过量使用可造成肾上腺功能障碍、出血等不良反应^[3]。因此, 寻找一种能够替代曲安奈德的药物成了疾病治疗的重中之重。雷珠单抗玻璃体腔内注射治疗视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿在国内的临床使用逐渐增多, 已有报道证明其在继发黄斑水肿的治疗方面具有一定作用^[4-5], 本研究旨在明确雷珠单抗在疾病治疗方面的临床效果。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015-03/09 我院收治的视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿患者 30 例 30 眼, 其中男 19 例 19 眼, 女 11 例 11 眼, 年龄 32 ~ 68 (平均 57.32 ± 9.64) 岁, 病程 7 ~

表1 治疗后患者最佳矫正视力、眼压、黄斑中心凹视网膜厚度变化 $\bar{x} \pm s$

| 时间 | 最佳矫正视力 | 眼压 (mmHg) | 黄斑中心凹视网膜厚度 (μm) |
|------------|-----------|------------|------------------------------|
| 第一次注射后 1mo | 0.24±0.10 | 14.92±2.57 | 425.19±96.27 |
| 第二次注射后 1mo | 0.31±0.16 | 15.23±2.86 | 286.27±83.34 |
| 第三次注射后 1mo | 0.46±0.21 | 15.12±2.61 | 243.05±69.21 |
| <i>F</i> | 2.479 | 1.476 | 2.093 |
| <i>P</i> | 0.014 | 0.141 | 0.038 |

150(平均41.67±22.49)d,最佳矫正视力0.04~0.21(平均0.10±0.04),眼压8~21(平均15.47±3.68)mmHg,黄斑中心凹视网膜厚度322~713(平均581.27±149.64) μm 。纳入标准:(1)经眼底荧光血管造影、光学相干断层扫描等确诊;(2)年龄≥18岁;(3)所有患者均签署知情同意书。排除标准:(1)青光眼患者;(2)既往有眼部手术史;(3)近期使用过皮质类固醇药物。

1.2 方法 每次治疗前1wk使用妥布霉素滴眼液清洁结膜囊。注射时患者取卧位,使用聚维酮碘消毒液进行结膜囊消毒,使用爱尔凯因进行表面麻醉,放置开睑器。使用一次性注射器抽取0.5mL雷珠单抗,睫状体扁平部垂直进针,显微镜下见玻璃体腔内出现针头后缓慢注药。拔针后立即使用医用消毒棉签按压注射口处。1mo后进行复查,如黄斑水肿未完全消退或最佳矫正视力无明显提高甚至减退,进行第2次雷珠单抗玻璃体内注射。于首次注射后第2mo进行复查,对黄斑水肿无明显消退迹象或最佳矫正视力改善不佳的患者进行第3次雷珠单抗玻璃体内注射。每次注射后继续使用妥布霉素滴眼液,4次/d,连续使用7d。观察指标:每次注射雷珠单抗后1mo随诊,治疗结束后随诊3mo。每次随诊测定患者最佳矫正视力、眼压、黄斑中心凹视网膜厚度及荧光血管造影检查结果,观察并记录患者术后并发症及黄斑水肿消退率。黄斑水肿消退判断标准^[6]:消退:黄斑中心凹视网膜厚度减少100 μm 以上;未消退:黄斑中心凹视网膜厚度减少不足100 μm 。黄斑水肿消退率=有效眼数/测定眼数×100%。

统计学分析:采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量结果比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后患者最佳矫正视力、眼压、黄斑中心凹视网膜厚度变化 随着雷珠单抗注射次数的增加,患者的最佳矫正视力逐渐提高($P < 0.05$),黄斑中心凹视网膜厚度明显降低($P < 0.05$),眼压与治疗前比较并无明显变化($P > 0.05$),见表1。

2.2 治疗后黄斑水肿消退率变化 三次注射后患者黄斑水肿消退率分别为47%、68%、94%,其中第一次和第二次相比,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.382, P = 0.123$)。第二次和第三次相比,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.268, P = 0.039$)。

2.3 眼底荧光血管造影检查 随着注射次数的增加,患者视网膜出血基本吸收,视盘边界清晰、色淡,黄斑水肿明显减轻,视网膜层间棉絮斑减少,视网膜中央动、静脉荧光完全充盈,黄斑可见荧光,渗出减少。

3 讨论

雷珠单抗是一种重组单克隆抗体片段,与VEGF-A具有较强亲和力,能够抑制VEGF与受体结合,阻碍血管

内皮细胞增殖,避免新生血管生长^[7-8]。VEGF-A水平在湿性年龄相关性黄斑变性和其他眼科疾病如糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞升高。黄斑水肿主要由新生血管形成、血管通透性增加引起的出血造成,雷珠单抗能够抑制VEGF表达,改变新生血管通透性,从而缓解黄斑水肿^[9-10]。雷珠单抗自2006年上市已获100多个国家批准用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性(wet-AMD)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、视网膜静脉阻塞(RVO)所致的视力损害,临床观察期近10a,安全性较高,有效提高患者视力^[11-13]。但是,在治疗年龄相关性黄斑变性的长期实践经验表明,大部分患者接受一次雷珠单抗治疗效果不佳,需要进行3次及以上玻璃体内注射,以达到更好的治疗效果。

黄斑水肿是视网膜中央静脉阻塞最常见的一种并发症,指黄斑区发生炎性反应,造成视力明显减退^[14-15]。本组研究雷珠单抗玻璃体内注射用于治疗CRVO引起的黄斑水肿所得数据显示,随着雷珠单抗注射次数的增加,患者的黄斑中心凹视网膜厚度明显降低($P < 0.05$),最佳矫正视力逐渐提高($P < 0.05$),也表明多次注射雷珠单抗能够取得比单次注射更好的治疗效果。同时眼底荧光血管造影检查显示,随着注射次数的增加,患者视网膜出血基本吸收,黄斑渗出减少,表明雷珠单抗能够有效促进水肿吸收,从而提高患者视力。雷珠单抗玻璃体内注射虽在短时间内导致玻璃体扩增,研究中对治疗后眼内压的随诊观察发现,治疗过程中患者眼压与治疗前比较并无明显变化($P > 0.05$),考虑患眼通过自身代偿力调整房水循环降低药物注射引起的短暂性眼压升高。与静脉注射比较,玻璃体内注射能够使药物直接作用于视网膜中央静脉,延长其药物作用时间。同时,玻璃体内注射也能够避免血清抗体浓度升高,对全身VEGF产生干扰。但是,受单次注射剂量的限制,视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿较为严重的患者需要接受第二次甚至第三次玻璃体内注射,才能取得良好的治疗效果。

综上所述,雷珠单抗玻璃体腔内注射能够有效缓解黄斑水肿,明显改善视网膜中央静脉阻塞患者的视力,安全性高,可用于视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的临床治疗。但是,本组患者应用时间尚短,临床经验不足,对患者长期预后方面的影响尚待观察。

参考文献

- 1 刘姝林,陈有信.抗VEGF药物治疗视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的Meta分析.中华实验眼科杂志 2014;32(1):56-61
- 2 Noma H, Mimura T, Masahara H, et al. Pentraxin 3 and other inflammatory factors in central retinal vein occlusion and macular edema. Retina 2014;34(2):352-359
- 3 李常栋,朱国伟,李琳,等.球周注射曲安奈德对兔眼周围组织的影响.中华实验眼科杂志 2014;32(3):226-230
- 4 万珊珊,杨燕宁,邢怡桥,等.雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水

肿的效果及安全性的系统评价. 中国医药导报 2013;10(27):62-64,67

5 吴李鑫,张悦,刘海芸,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿. 中国实用眼科杂志 2015;33(9):1004-1007

6 宋艳,蒋晨. 雷珠单抗玻璃体内注射联合氩激光视网膜光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞及其并发症 78 例. 中国药业 2014;20(13):84-85

7 Gu X, Yu X, Dai H, et al. Intravitreal injection of ranibizumab for treatment of age-related macular degeneration: effects on serum VEGF concentration. *Curr Eye Res* 2014;39(5):518-521

8 陈静,赖铭莹,罗恒,等. 抗 VEGF 药物联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿观察研究. 中国实用眼科杂志 2014;32(6):693-697

9 刘新书,王敏,赵潺,等. 结膜下注射曲安奈德治疗葡萄膜炎继发黄斑水肿的临床观察. 中华眼科杂志 2015;51(10):734-738

10 董蒙,陈松. 雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿研究进展. 中国实用眼科杂志 2014;32(6):686-689

11 刘会娟,宋艳萍,陈中山,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗与玻璃体腔注射雷珠单抗联合光动力疗法治疗息肉样脉络膜血管病变的视力预后比较. 中华眼底病杂志 2014;30(3):249-252

12 叶湘湘,陈中山,丁琴,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗与光动力疗法联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗特发性脉络膜新生血管的疗效比较. 中华眼底病杂志 2013;29(4):362-366

13 张丽娜,刘森玉,张军,等. 雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞伴有黄斑水肿的短期效果. 临床眼科杂志 2014;22(6):502-504

14 刘芳,魏伟. 视网膜中央静脉阻塞合并黄斑水肿的中西医治疗进展. 世界中医药 2014;10(4):525-528,533

15 徐兆宏. 比较贝伐单抗和曲氟奈德在视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿中的治疗作用. 中国药物与临床 2014;14(8):1104-1106

中国科协 教育部 科技部 卫生计生委 中科院 工程院 自然科学基金会关于《发表学术论文"五不准"》的通知

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
 2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
 3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
 4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
 5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。
- “五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。

——摘自中国科协网站(www.cast.org.cn)