

视网膜静脉阻塞治疗新进展

杨瑞芳¹, 杜红艳²

作者单位:¹(014040) 中国内蒙古自治区包头市, 包头医学院;
²(010017) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介: 杨瑞芳, 毕业于华北煤炭医学院, 学士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 杜红艳, 毕业于内蒙古医学院, 硕士, 主任医师, 研究方向: 眼底病、眼肌。dhyngm@163.com

收稿日期: 2016-06-06 修回日期: 2016-08-03

Advance in treatment of retinal vein occlusion

Rui-Fang Yang¹, Hong-Yan Du²

¹Baotou Medical College, Baotou 014040, Inn Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Inn Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inn Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Hong - Yan Du. Department of Ophthalmology, Inn Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inn Mongolia Autonomous Region, China. dhyngm@163.com

Received: 2016-06-06 Accepted: 2016-08-03

Abstract

• Retinal vein occlusion is the second most common retinal vascular disease after diabetic retinopathy. The etiology and pathogenesis is still unclear. Macular edema and retinal ischemia is the main cause of vision loss. The article illustrates the advancement of retinal vein occlusion treated with medicine, laser and surgical treatment and mentions the prospects in the future.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; anti - vascular endothelial growth factor; laser photocoagulation; surgery

Citation: Yang RF, Du HY. Advance in treatment of retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2016;16(9):1655-1660

摘要

视网膜静脉阻塞是继糖尿病性视网膜病变之后第二个常见的视网膜血管性疾病, 它的病因和发病机制目前仍不清楚, 黄斑水肿和视网膜缺血是患者视力下降的主要原因。本文从药物、激光和手术方面阐述了视网膜静脉阻塞的治疗近况, 并提出了视网膜静脉阻塞未来治疗的展望。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 抗血管内皮生长因子; 激光光凝; 手术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.9.14

引用: 杨瑞芳, 杜红艳. 视网膜静脉阻塞治疗新进展. 国际眼科杂志 2016;16(9):1655-1660

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)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), 在视网膜血管性疾病中位居第二, 仅次于糖尿病性视网膜病变。引起视网膜静脉阻塞的原因有以下三方面: (1) 血管外的压迫: 多见于视网膜动静脉交叉处的动脉硬化压迫同一动静脉鞘内的视网膜静脉, 最终导致静脉阻塞; (2) 静脉血流淤滞: 多见于视网膜动脉灌注压不足或眼压增高及血液粘滞度增高的患者, 常发生于颈动脉供血不足、大量失血、低眼压、青光眼、红细胞增多症、糖尿病、高血脂等病; (3) 静脉血管内壁的损害: 常由于视网膜血管所致, 因此多见于年轻人及糖尿病患者; 另外还有学者认为血液因子异常也对 RVO 发病有关; 但 RVO 具体的病因和发病机制仍不十分清楚。高血压病、糖尿病、动脉粥样硬化的人群是 RVO 的危险因素。研究认为^[1-2] 视网膜静脉阻塞后, 静脉受阻产生毛细血管无灌注和组织缺血, 一些细胞因子(如血管内皮生长因子, vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增加, 血-视网膜屏障被破坏, 血管渗透性增加, 从而导致黄斑水肿(macular edema, ME)。黄斑水肿和视网膜缺血是患者视力下降的主要原因。对于视网膜静脉阻塞的治疗, 目前仍无特效的治疗方法, 主要是病因治疗和对症治疗, 尽量延缓视力下降, 保护视功能。对患有基础疾病如高血压、高血糖、高血脂、高血液黏滞度的, 首先应控制血压、血糖、血脂, 降低血液黏度, 在此基础上给予对症治疗如促进血栓溶解、促进组织水肿的吸收等。本文总结了近年来临床上治疗视网膜静脉阻塞的方法。

1 药物治疗

1.1 抗 VEGF 药物

1.1.1 雷珠单抗 雷珠单抗(ranibizumab)是一种重组化抗 VEGF 的单克隆抗体片段, 2006-06 美国食品和药物管理局(FDA)批准用于眼科临床, 于 2010 年通过 FDA 的批准, 用于治疗 RVO 导致的 ME。其分子量较小, 能较好地穿透视网膜, 玻璃体内的生物利用度可达 50% ~ 60%。其整体安全性、有效性和给药方式已在治疗年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)

的大量临床和实验研究中被证实。Ranibizumab 靶向抑制人血管内皮生长因子 A (VEGF-A), 它与 VEGF-A 亚型 (即 VEGF110、VEGF121 和 VEGF165) 以较高的亲和力结合, 从而抑制 VEGF-A 与其受体 VEGF-1 和 VEGF-2 的结合。这样就可以拮抗 VEGF 促血管内皮增殖作用, 抑制血管生成, 降低血管通透性, 从而使黄斑水肿患者视网膜内渗液释放减少, 并促进其吸收, 达到消除水肿, 减轻症状。雷珠单抗玻璃体腔注射常用剂量为: 0.5mg/0.05mL, 每月一次, 连续 3mo, 3mo 后按需给药。Brynskov 等^[3]对 BRVO 患者 57 例, CRVO 患者 49 例, 行玻璃体腔注射雷珠单抗 0.5mg, 每月一次, 连续 3mo, 第 3 次注射后随访 1~2mo, 如果视力和光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查有改善, 但黄斑水肿未完全消退, 可继续玻璃体腔注射雷珠单抗 1~3mo, 如果视力没变化或视力下降, 或 OCT 检查无改善, 则不再行玻璃体腔注射雷珠单抗。对于 BRVO 患者, 玻璃体腔注射药效果不满意, 可辅助激光光凝。CRVO 患者视网膜有新生血管形成, 可行全视网膜光凝。106 例中有 74 例随访至少 9mo, 并纳入 12mo 的统计分析, 结果显示 BRVO 患者视力平均改善 11.6 个 ETDRS 字母, CRVO 患者视力平均改善 1.8 个 ETDRS 字母, BRVO 患者中 26.3% 获得 ≥ 15 个 ETDRS 字母, CRVO 患者为 8.3%; 中心凹视网膜厚度下降: BRVO 患者为 248 μm , CRVO 患者为 222 μm 。Tan 等^[4]对 BRVO 患者治疗组 15 例, 接受玻璃体腔注射雷珠单抗 0.5mg, 每月 1 次, 6 次后根据情况按需给药, 对照组 21 例接受假注射, 每月 1 次, 6 次后根据情况按需假注射, 两组患者在 13、25wk 根据激光治疗标准的行格栅样光凝, 随访 1a, 结果显示: 平均 BCVA (best-corrected visual acuity) 变化: 治疗组提高 12.5 个 ETDRS 字母, 对照组 1.6 个 ETDRS 字母; 黄斑中心凹厚度减少: 治疗组 361.7 μm , 对照组 175.6 μm ; 在 13、25wk 接受激光治疗人数比例: 治疗组分别为 6.7%、8.3%, 对照分别为 68.4%、50%。该研究表明, 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 BRVO 继发 ME 在改善视力和减轻黄斑水肿优于标准的格栅样光凝。

1.1.2 贝伐单抗 贝伐单抗 (bevacizumab) 于 2004-02 获得美国 FDA 批准用于治疗晚期结-直肠癌, 目前还未批准用于眼科临床, 是针对 VEGF 人工合成的一种重组人源化 IgG1 单克隆抗体, 能够特异性地结合 VEGF, 阻断 VEGF 与其受体的相互作用, 使 VEGF 不能发挥促进血管内皮细胞增殖、血管渗漏和新生血管形成的作用, 成为治疗 ME 的药物。Wang 等^[5]回顾性研究了 CRVO 继发黄斑水肿 60 眼行玻璃体腔注射贝伐单抗 (1.25mg/0.05mL, 注射至少一次), 随访 3mo, 研究结果显示, 玻璃体腔注射贝伐单抗可以显著改善 CRVO 患者的视力和黄斑中心凹视网膜厚度, 随访期间未见眼部及全身不良反应。

1.1.3 阿柏西普 阿柏西普 (aflibercept) 于 2011-11 获得美国 FDA 批准用于湿性 ARMD, 于 2012-09 获得美国 FDA 批准用于 CRVO, 2015 年在欧盟获批用于 BRVO 继发黄斑水肿的治疗。阿柏西普是一种重组人融合蛋白,

是人 VEGF 受体 VEGF-1 和 VEGF-2 的细胞外区域部分与人免疫球蛋白 G 的 Fc 片段结合体, 除了能有效结合、阻止 VEGF-A, 还可与 VEGF-B 和 PDGF 的所有亚型相结合并阻断其活性, 是继雷珠单抗、贝伐单抗之后的新一代抗 VEGF 药物, 比雷珠单抗和贝伐单抗更有亲和力, 尤其抗 VEGF-A 作用时间长, 可减少新生血管形成, 降低血管通透性。阿柏西普最常见的不良反应是结膜下出血、眼痛、白内障、玻璃体脱离、玻璃体漂浮物及眼内压增加。Campochiaro 等^[6]做了一项 24wk 的 VIBRANT (双盲、设对照、随机的 III 期试验) 研究, 分析了玻璃体腔注射 aflibercept 治疗 BRVO 继发 ME 的有效性和安全性, 治疗组 91 例, 每 4wk 玻璃体腔注射 aflibercept 2mg, 共 20wk, 对照组 92 例, 行激光光凝治疗, 12wk 后按需治疗, 对比分析 24wk 后两组的获得 ≥ 15 ETDRS 字母的百分比和 BCVA 和 CRT (central retinal thickness) 的平均变化量。结果显示, 治疗组获得 ≥ 15 ETDRS 字母的百分比为 52.7%, 而对照组为 26.7%, 治疗组 BCVA 平均改善为 17.0 ETDRS 字母, 而对照组为 6.9 ETDRS 字母, 治疗组 CRT 平均减少 280.5 μm , 而对照组 128.0 μm 。研究期间, 治疗组有 1 例发生了白内障, 无眼内炎发生, 治疗组非眼部的严重不良事件发生率为 8.8%, 而对照组 9.8%, 该研究表明, 玻璃体腔注射 aflibercept 治疗 BRVO 继发 ME 较激光光凝有效安全。Ogura 等^[7]做了一项随机、双盲的 3 期临床试验, 评价了玻璃体腔注射 aflibercept 治疗 CRVO 继发 ME 的疗效, 随机分为两组, 治疗组 106 例接受玻璃体腔注射 aflibercept 2mg, 每 4wk 1 次, 直到 20wk, 从 24wk 到 48wk, 4wk 随访一次, 根据情况按需给药; 假注射组 71 例, 4wk 假注射一次, 直到 20wk, 从 24wk 到 48wk, 4wk 随访一次, 接受假注射, 从 52wk 到 76wk, 8wk 随访一次, 两组患者按需行玻璃体腔注射 aflibercept。结果显示, 24wk 时治疗组患者获得 ≥ 15 个字母的百分比为 60.2%, 而假注射组为 22.1% ($P < 0.001$), 52wk 时分别为 60.2%、32.4% ($P < 0.001$), 76wk 时分别为 57.3%、29.4% ($P < 0.001$)。视网膜中央厚度平均减少: 24wk 治疗组 448.6 μm , 假注射组 169.3 μm ($P < 0.001$), 52wk 分别为 423.5、219.3 μm ($P < 0.001$), 76wk 分别为 389.4、306.4 μm ($P = 0.1122$)。该研究表明, CRVO 继发 ME 患者每月一次玻璃体腔注射 aflibercept, 在 24wk 时, 视力和解剖结果的恢复最好, 且早期玻璃体腔注射 aflibercept 更有好处。目前在国内尚无阿柏西普用于临床的报道。

1.1.4 康柏西普 康柏西普 (conbercept) 眼用注射液于 2013-12-04 由我国食品药品监督管理局批准用于治疗湿性 AMD, 它是应用生物工程技术生产的重组融合蛋白, 核心区域由人 VEGF 受体 (VEGFR) 1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGFR2 中的免疫球蛋白样区域 3、4 与人免疫球蛋白 Fc 片段经融合而成, 是全人源化氨基酸序列, 能竞争性地抑制 VEGF 与受体结合并阻止 VEGF 家族受体的激活, 从而抑制内皮细胞增殖及血管新生。它可以阻断 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 及胎盘生长因子, 可完全穿透视网膜, 具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点。目前康柏西普治疗 RVO 继发 ME 的参考文献

较少。邢凯等^[8]对 38 眼 BRVO 继发 ME 行玻璃体腔注射康柏西普,术后 1mo 最小分辨率视力(VA)对数由术前 0.59 ± 0.21 改善为 0.35 ± 0.21 ($P < 0.01$),3mo 后为 0.30 ± 0.14 ($P < 0.05$),1mo 后视网膜黄斑中心凹厚度从术前 $572 \pm 134 \mu\text{m}$ 下降为 $212 \pm 97 \mu\text{m}$ ($P < 0.05$)。治疗后 1mo 内仅 5 例(15.15%)发生眼压一过性眼压增高,未见其他明显眼部不良事件。

1.1.5 哌加他尼钠 哌加他尼钠(pegaptanib)是一种人工合成的选择性的抗 VEGF 药物,能特定地选择 VEGF-A 亚型中的 VEGF-A 165,与之结合抑制其活性,从而降低病变血管的渗透性减少渗漏,并可以抑制新生血管的形成。于 2004-12 被美国 FDA 批准用于治疗老年性黄斑变性。Wroblewski 等^[9-10]认为玻璃体腔注射哌加他尼钠可以提高视力、减轻黄斑水肿,除了 BRVO 患者中 1 眼出现视网膜脱离外,余未见其他眼部及全身并发症。Udaondo 等^[11]研究了玻璃体腔注射哌加他尼钠治疗 5 例经玻璃体腔注射 TA 或者贝伐单抗疗效欠佳的难治性 BRVO 继发 ME 患者,经过 3mo 的随访,认为玻璃体腔注射哌加他尼钠治疗 BRVO 继发 ME 是安全有效的。因哌加他尼钠只能选择性地作用于 VEGF-A 165,随着新一代的抗 VEGF 药物的出现而逐步被取代。

1.2 糖皮质激素

1.2.1 曲安奈德 20 世纪 90 年代曲安奈德(triamcinolone acetonide,TA)开始试验性进入眼科临床使用,它可以减轻炎症反应,抑制增生性视网膜病变的发生和减少眼内新生血管的形成。曲安奈德作为一种长效的类固醇激素,玻璃体腔注射后,通过阻滞花生四烯酸生成途径,下调 VEGF 的表达,因而可以降低血管通透性,稳定血-视网膜屏障,减轻黄斑水肿。目前 TA 的应用方法主要有玻璃体腔注射、球后注射和 Tenon's 注射,玻璃体腔注射 TA 直接作用于病灶,起效快,但同时也有眼内压升高、白内障、眼内炎等并发症的发生,相比玻璃体腔注射 TA,球后注射和后 Tenon's 注射并发症较少,费用较低,患者易于接受,但疗效也较前者稍差。梁婧等^[12]对 23 例 RVO 继发 ME 患者行玻璃体腔注射 TA($0.1\text{mL}/4\text{mg}$),术后 3mo 发现,视力提高 2 行或以上 12 眼(52.17%),视力波动在 1 行以内 8 眼(30.43%),视力无变化 3 眼(13.04%);黄斑水肿减退、渗漏消失 8 眼(34.78%),黄斑水肿减轻、渗漏明显减少 13 眼(56.52%),黄斑水肿、渗漏不变 2 眼(8.7%);有 1 眼术后第 1d 出现了眼压增高,用降眼压药物控制正常后无复发,1 眼术后第 1d 出现了假性前房积脓,观察 1wk 后积脓消失。本研究表明,玻璃体腔内注射 TA 治疗 RVO 继发黄斑水肿是一种有效且安全可行的方法。李宇军等^[13]对 30 例 30 眼 CRVO 继发的严重 ME 患者行玻璃体腔注射 TA($0.1\text{mL}/4\text{mg}$),平均随访 9mo,30 眼中有 22 眼(73%)视力提高,3 眼(10%)视力不变,2 眼(7%)继发性青光眼,2 眼(7%)并发性白内障,1 眼(3%)视网膜脱离,本研究表明,玻璃体腔注射 TA 可以在短期内有效地治疗 CRVO 继发的 ME,但其并发症不容忽视。陈智敏等^[14]对 50 例 60 眼 RVO 继发严重黄斑水肿行玻璃体腔注射 TA($0.1\text{mL}/4\text{mg}$),随

访 6mo,发现所有患者治疗后的 LogMAR 值均明显小于治疗前($P < 0.05$),其中于治疗后 1mo 的视力最好,之后视力又开始有所下降,治疗后的 CMT 值均明显小于治疗前($P < 0.05$),其中在治疗后的 2mo CMT 值最小,之后又有所增加,术后出现复发 11 例(22.0%),其中术后 1mo 时复发 3 例,在术后 3~6mo 时复发 8 例,经重复治疗后疗效显著,50 例患者中术后出现眼压升高 3 例(6.0%),经对症处理后控制良好,未出现其他严重并发症。由于曲安奈德玻璃体腔注射可继发白内障,但费用低,对于人工晶状体眼和无晶状体眼的 RVO 患者,行曲安奈德玻璃体腔注射是不错的选择。

1.2.2 地塞米松植入物 地塞米松植入物(dexamethasone intravitreal implant)于 2009-06 被美国 FDA 批准用于治疗由 CRVO 引起的 ME,是世界上第一个生物降解型眼内缓释装置,药效长达 6mo^[15]。Capone 等^[16]对 289 例 RVO 患者接受 2~9 次(平均 3.2 次)单一(29.1%)或联合玻璃体腔注射地塞米松植入物,发现 BCVA 和 CRT 得到了很好的改善,32.6% 患者出现了眼压增高($\geq 10\text{mmHg}$),29.1% 患者用了降眼压药物控制眼压,仅仅 1.7% 患者需青光眼手术治疗,该研究表明,单独或联合玻璃体腔注射地塞米松植入物治疗 RVO 继发 ME 可以改善视力和黄斑中心凹厚度,多次注射未见新的不良反应发生。Augustin 等^[17]对 87 例患者至少玻璃体腔注射地塞米松植入物 2 次,研究结果显示,注射间隔时间平均为 5.03mo,有 20% 患者出现了眼压增高($\geq 25\text{mmHg}$),其中 34% 患者给予降眼压药物治疗,未行手术治疗,本研究表明,玻璃体腔注射地塞米松植入物 0.7mg 治疗 RVO 继发 ME 有很好的耐受性和有效性。Moisseiev 等^[18]对 17 例 RVO 患者行玻璃体腔注射地塞米松植入物,随访时间 50.5mo,10 例接受 1 次注射,7 例接受 2 次注射,研究发现,所有患者黄斑区视网膜厚度均减轻,但 BRVO 患者比 CRVO 患者有很好的视力预后。10 例出现了白内障加重,1 例出现了眼压增高,1 例出现了新生血管和玻璃体积血,本研究表明,玻璃体腔注射地塞米松植入物治疗 RVO 继发 ME 有很好的长期的安全性,对于 BRVO 患者有很好的视力预后。玻璃体腔注射地塞米松植入物治疗 RVO 继发 ME 是有效的,但也存在继发白内障和眼压增高的并发症,且临床具体给药间隔时间仍未确定,我国尚未有应用地塞米松植入物的研究报告。

1.3 中药治疗 中医在整体观念的指导下辨证施治,灵活组方,因人而异,在 RVO 治疗上取得了一定的经验和疗效。RVO 属中医“暴盲”范畴,发病机制为脉络瘀阻,血不循经,溢于目内,治当化瘀通脉。然而,祛瘀之药固可消除离经之血,但也有引起再次出血的可能,故治疗眼底出血当注重消滞化瘀通脉之法,用药期间应密切观察眼底出血情况。刘建利^[19]观察了化瘀通脉汤治疗 RVO 的疗效,治疗组 30 例 31 眼,用化瘀通脉汤:生蒲黄、炒蒲黄各 5g,三七粉 6g(冲服),茜草 10g,郁金 10g,丹参 15g,川牛膝 15g,赤芍 10g,黄芪 15g。血热者加生地 15g,气虚重者黄芪加至 30g,气滞明显者加香附 10g。1 日 1 剂,煎煮 2 次,混合煎出液,早晚饭前分服。对照组 30 例,用和

血明目片,5片,3次/d,温开水送服。结果显示:总有效率治疗组 87.2%、对照组 60.0%,两组比较差异有统计学意义。该研究表明:化瘀通络汤治疗视网膜静脉阻塞疗效明显。中成药服用相对简单,用量准确,若证型相合则疗效肯定。赵邵增^[20]对 100 例 RVO 患者,随机分成对照组(25 例)与实验组(75 例),对照组进行常规治疗,实验组在对照组基础上每日口服血栓通胶囊,3 粒/次,3 次/d,连续服用 30d,结果显示:实验组治疗总有效率为 94.67%,对照组治疗总有效率为 48.00%;实验组治疗总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义,两组患者治疗过程中均未出现严重不良反应。研究表明:复方血栓通胶囊治疗视网膜静脉阻塞效果显著,安全性高,值得临床推广应用。

2 激光治疗

2.1 激光光凝视网膜

自 1971 年 Krill 首次报道激光治疗 BRVO 以来,激光光凝应用于视网膜静脉阻塞治疗已经有 40 多年的历史。激光光凝的作用机制:(1)通过激光的热效应降低病变区域视网膜耗氧量,改善阻塞区域缺血缺氧的状况;(2)光凝部位局部粘连,有利于脉络膜向视网膜内层渗透和视网膜水肿的消散;(3)减少血液回流,在一定程度上缓解黄斑水肿;(4)光凝斑在中心凹和受累视网膜之间形成屏障,有利于保护黄斑功能;(5)封闭无灌注区,预防新生血管形成;(6)封闭新生血管、减少和防止玻璃体出血等。光凝的方法:格栅样光凝、弥散性视网膜光凝和全视网膜光凝。汪雪梅^[21]回顾性地分析了 46 例确诊为 RVO 并行激光光凝治疗的患者,结果显示:视力提高者 17 眼,不变 21 眼,降低 8 眼,初始视力为 0.2 或更差的患者激光治疗后视力预后较初始视力为 0.2 以上的患者差,经 1~3 次光凝治疗后,FFA 检查显示视网膜出血吸收、黄斑水肿消退,无灌注区大部分消失,无新生血管形成。李昂等^[22]应用倍频 Nd:YAG 激光仪治疗 RVO 病例 42 例,采用不同的光凝方法进行治疗,42 例 RVO 视力提高者(2 行以上)4 眼(10%);视力无明显变化者 30 眼(71%);视力下降者(2 行以上)8 眼(19%);眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查显示视网膜出血吸收、黄斑水肿消退,治疗有效者 38 眼(90%),该研究表明,倍频 Nd:YAG 激光能有效地缩短病程,促进视网膜出血吸收和视力恢复,预防和减少并发症的发生。张伟等^[23]回顾性分析了视网膜激光光凝治疗的 RVO 患者 103 例 103 眼,结果显示:不同病程 RVO 光凝治疗后患者的最佳矫正视力提高率,视网膜出血、黄斑水肿吸收情况,黄斑中心凹厚度降低量,早期组优于晚期组,非缺血型 RVO 优于缺血型 RVO,激光光凝治疗效果 BRVO 优于 CRVO 且差异具有统计学意义($P < 0.05$),该研究表明:RVO 早期激光光凝干预治疗,可以加速视网膜出血、黄斑水肿吸收,有效保护患者现有视力、促进远期视力提高。RVO 激光治疗宜早期进行,对于伴有黄斑水肿的 RVO 可行黄斑区格栅样光凝,在距黄斑中心凹 500 μm 外行环形激光光凝,激光参数:光斑直径 100~200 μm ,曝光时间 0.1~0.2s,功率达到产生 I~II 级光斑,光斑间隔 1 个光斑直径。对半

侧 RVO 或 BRVO 采用病变部位弥散性视网膜光凝,对 CRVO 进行全视网膜光凝,激光参数:光斑直径:200~500 μm ,曝光时间:0.20s,功率达到产生 III 级光斑,光斑间隔 0.5~1 个光斑直径。弥散性视网膜光凝或者全视网膜光凝对控制新生血管有效,但同时由于对视网膜组织和视细胞的损伤,会引起严重的局限性视野缩小。

2.2 激光诱导的脉络膜视网膜静脉吻合术

1995 年 Mcallister 等首次报告用激光诱导的脉络膜视网膜静脉吻合术(laser-induced chorioretinal venous anastomosis, L-CRA)治疗非缺血性 CRVO,它的基本原理是用激光光凝的方法在视网膜分支静脉旁同时将视网膜静脉、视网膜色素上皮层和 Bruch 膜穿破,从而使瘀滞的血液绕过视网膜静脉阻塞处引流到脉络膜内,以减轻或消除 CRVO 造成的静脉回流障碍及由此引发的一系列眼底损害。它的适应证主要适用于非缺血性 CRVO。它的严重并发症主要是玻璃体积血、视网膜前纤维增生、视网膜、脉络膜新生血管形成。Mcallister 等^[24]评价了 L-CVA 治疗非缺血性 CRVO 的疗效,治疗组 55 例,对照组 53 例,随访 18mo,研究结果显示:55 例中 42 例(42.7%)形成了功能性的脉络膜视网膜静脉吻合,治疗组视力平均改善 8.3 个字母,而形成功能性的脉络膜视网膜静脉吻合患者平均视力改善 11.7 个字母,对照组有 20.8% 转换为缺血性 CRVO,治疗组仅 9.6%,治疗组有 10 例(18.2%)在治疗部位并发新生血管形成,其中 5 眼因黄斑牵引或玻璃体出血需行玻璃体切割术,该研究表明:L-CRA 治疗非缺血性 CRVO 可以改善视力。由于此方法适用范围不广泛,且有严重的并发症,在临床并未得到广泛的推广。

3 手术治疗

3.1 放射状视神经切开术

放射状视神经切开术(radical optic neurotomy, RON)用于 CRVO 治疗,2001 年 Opremac 等^[25]首次报道应用 RON 手术治疗 CRVO,该手术设计的原理:松解受限制的巩膜出口,改善了视网膜血供及血液回流;诱发了脉络膜视网膜分流血管,将视网膜循环排出至脉络膜,可加速视网膜水肿的消退;玻璃体后皮质及后界膜切除,有利于黄斑水肿的消退。但 Singh Hayreh^[26]等对 RON 手术方法提出质疑,认为:(1)阻塞的部位通常不在筛板,而是发生在筛板后的不同部位,切开一处筛板并不能解决问题。(2)筛板由坚韧、致密的胶原纤维组成,且不具弹性,巩膜环切开后并不能达到减压目的。(3)静脉血栓的栓子形成后会在数天内发生机化,或静脉完全闭塞,不可能通过减压使其再通。(4)手术容易伤及 Zinn-Haller 环和视网膜中央血管,继发视神经萎缩是手术最严重的并发症。自 2001 年以来,国内外不少学者对 RON 治疗 CRVO 进行了研究。史伟^[27]对 34 例 43 眼 CRVO 患者行 RON,结果发现 34 例患者的手术均成功,术后患者的视力较术前显著改善,无严重并发症发生,研究表明:放射状视神经切开术治疗 CRVO 能够显著提高患者的视力,改善患者的临床症状、体征,值得临床推广应用。但该手术也有一定的风险,其并发症主要为视野缺损、撕裂视网膜中央动脉或静脉、眼球穿孔、视网膜脱离、切开处脉络膜新生血管、眼前节新生血管、

玻璃体出血、视网膜下出血、视网膜中央动脉栓塞等。目前 RON 手术治疗 CRVO 在病例和病程的选择上没有严格的界定,术后远期疗效和手术的安全性尚未确定,还需临床大样本的研究和科学评估,因此本术式并未在临床上得到推广。

3.2 动静脉交叉鞘膜切开术 BRVO 多数发生于动静脉交叉处,此处动静脉由一共同的鞘膜包裹,当动脉管壁硬化增厚或鞘膜厚时,均可导致静脉压迫,造成静脉管腔狭窄,血流速度和性状改变,继而引起管壁内皮肿胀、坏死和出血,诱发栓塞。Osterloh 等^[28]在 1988 年首创了 BRVO 减压术(surgical decompression)或称动静脉交叉鞘膜切开术(arteriovenous crossing sheathotomy),希望通过早期干预,能促进黄斑水肿消退,出血吸收,预防视网膜新生血管和玻璃体出血。他提出此种手术方式有一定的适应证,最好选取阻塞点靠近视乳头的病例,因为血管管径较粗大,操作方便,危险性低。Stoffelns 等^[29]对 BRVO 36 眼(22 眼为缺血性,14 眼为长期黄斑水肿)行动静脉交叉鞘膜切开术,随访平均 26.4mo,结果 36 眼中 24 眼视力提高,8 眼视力稳定,22 眼缺血性 BRVO 中有 16 眼出现了视野缺损,研究表明,动静脉交叉鞘膜切开术治疗 BRVO 是令人鼓舞的,因为有 67% 患眼视力得到了提高,但是此手术的利弊仍然值得我们权衡。该手术并发症有视野缺损、损伤静脉壁引起出血、视网膜撕裂、视网膜脱离等。有关该手术的有效性和安全性以及最佳手术时机,尚有待进一步临床对照试验研究。

3.3 其他并发症的手术治疗 视网膜静脉阻塞除了并发黄斑水肿外,还可以并发玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离和并发新生血管性青光眼。玻璃体积血严重时可行玻璃体切割术。并发牵拉性视网膜脱离,可行视网膜脱离复位术。新生血管性青光眼先行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,再行全视网膜光凝,必要时行小梁切除术或青光眼减压阀植入。

4 联合治疗

联合治疗往往能取得良好的疗效。联合治疗的方法有:抗 VEGF 联合激光治疗、抗 VEGF 联合糖皮质激素、糖皮质激素联合激光。张聪等^[30]对确诊为 BRVO 合并黄斑水肿的患者 78 例 78 眼,随机分为 A 组 26 例 26 眼,行黄斑部格栅样光凝,B 组 26 例 26 眼,先行黄斑部格栅样光凝,1wk 后再行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗,C 组 26 例 26 眼,先行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗,1wk 后再行黄斑部格栅样光凝,三组黄斑水肿无显著性差异,随访 6mo,结果表明:玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合格栅样光凝治疗可有效地减轻 BRVO 所致黄斑水肿,提升视力,其作用较单纯格栅样光凝治疗起效更迅速、能更好地减轻黄斑水肿,于黄斑格栅样光凝治疗前先行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗效果更为确切、稳定性更强。Azad 等^[31]对 30 例 30 眼 BRVO 患者随机分为 3 组,1 组行玻璃体腔注射雷珠单抗联合格栅样光凝,2 组行玻璃体腔注射贝伐单抗联合格栅样光凝,3 组单行格栅样光凝,随访 6mo,观察最佳矫正视力(BCVA)、中心凹厚度(central foveal thickness,CFT)和获得 Snellen 视力表行数,结果发现雷

珠单抗和贝伐单抗联合激光治疗比单纯激光治疗效果更好。Azad 等^[32]对 30 例 30 眼 BRVO 患者随机分为 3 组,1 组行单纯格栅样光凝,2 组行一次玻璃体腔注射雷珠单抗联合格栅样光凝,3 组行 3 次玻璃体腔注射雷珠单抗联合标准的激光治疗,随访 6mo,观察 BCVA 和 CMT (central macular thickness),结果表明,联合治疗在改善视力和降低 CMT 优于单纯格栅样光凝,且行一次玻璃体腔注射雷珠单抗联合格栅样光凝治疗效果更好。

5 展望

对于 RVO 的治疗,目前仍无根治的办法,自抗 VEGF 药物应运以来,以其安全、有效、简单易行等优点,几乎成为 RVO 继发 ME 治疗的主流,但是抗 VEGF 药常需多次注射,且价格昂贵。联合治疗是近期研究的热点,并取得了一定成效,但安全性、有效性及远期预后仍需要临床大样本的研究。RVO 患者眼内细胞因子的研究是近来国内外研究的热点,研究人员力求能发现 RVO 治疗的新靶点,从而为 RVO 的治疗开辟另一条新的道路。我们更加期待随着研究的进展,从 RVO 病因和发病机制入手,研制一种新方法,不仅具有良好、持久的效果,而且有较小的副作用,能从根本上治愈 RVO。

总之,RVO 治疗方法颇多,每一种治疗方法都有它的优缺点,在临床应用时,应该根据患者的个体化差异,选择最佳治疗方案。另外,RVO 的预后与其病程有关,病程短的预后好于病程长的,建议患者早期诊断、早期治疗,密切随访。

参考文献

- 1 Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3878-3885
- 2 Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in centralretinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):1122-1128
- 3 Brynskov T, Kemp H, Sørensen TL. Intravitreal ranibizumab for retinal vein occlusion through 1 year in clinical practice. *Retina* 2014;34(8):1637-1643
- 4 Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014;157(1):237-247
- 5 Wang MZ, Feng K, Lu Y, et al. Predictors of short-term outcomes related to central subfield foveal thickness after intravitreal bevacizumab for macular edema due to central retinal veinocclusion. *Int J Ophthalmol* 2016;9(1):86-92
- 6 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
- 7 Ogura Y, Roider J, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014;158(5):1032-1038
- 8 邢凯, 亢泽峰. 玻璃体腔内注射康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效分析. *山东大学耳鼻喉眼学* 2016;30

(1):80-82

9 Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Adamis AP, *et al.* Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4):374-380

10 Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149(1):147-154

11 Udaondo P, Garcia-Delpech S, Salom D, *et al.* Intravitreal pegaptanib for refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011;234(5):941-944

12 梁婧,李芙蓉,袁容娣. 玻璃体内注射曲安奈德治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察. *临床眼科杂志* 2015;23(2):138-140

13 李宇军,车廷华,霍虹. 曲安奈德玻璃体注射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* 2008;26(4):337-339

14 陈智敏,曾敏智,陈振谦. 曲安奈德治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿效果观察. *临床合理用药杂志* 2015;8(4A):87-88

15 Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):80-86

16 Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG, *et al.* Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina* 2014;34(2):342-351

17 Augustin AJ, Holz FG, Haritoglou C, *et al.* Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7mg for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2015;233(1):18-26

18 Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, *et al.* Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye* 2013;27(1):65-71

19 刘建利. 化瘀通脉汤治疗视网膜静脉阻塞疗效观察. *实用中医药杂志* 2015;31(4):283-284

20 赵邵增. 复方血栓通胶囊治疗视网膜静脉阻塞临床疗效观察. *河南医学研究* 2015;1:122

21 汪雪梅. 532nm 激光治疗视网膜静脉阻塞疗效观察. *医药前沿* 2015;5(18):169-170

22 李昂,刘东睢,范忠义. 倍频 Nd:YAG 激光治疗视网膜静脉阻塞的临床疗效分析. *国际眼科杂志* 2010;10(4):769-770

23 张伟,毕大光,谷树严. 视网膜静脉阻塞激光光凝的时机选择. *国际眼科杂志* 2014;14(8):1403-1406

24 Mcallister IL, Gillies ME, Smithies LA, *et al.* The Central Retinal Vein Bypass Study: a trial of laser-induced chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117(5):954-965

25 Opremac EM, Bruce RA, Lomeo MD, *et al.* Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 2001;21(5):408-415

26 Singh Hayreh S, Opremac EM, Bruce RA, *et al.* Radial optic neurotomy for central retinal vein obstruction. *Retina* 2002;22(3):374-377

27 史伟. 放射状视神经切开术治疗视网膜中央静脉阻塞的可行性及临床价值. *医学综述* 2014;20(20):3795-3796

28 Osterloh MD, Charles S. Surgical decompression of branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1988;106(10):1469-1471

29 Stoffelns BM, Kramann C, Schoepfer K. Arteriovenous crossing sheathotomy in branch retinal vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009;226(4):310-314

30 张聪,许贺,徐丽. 玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合激光治疗 BRVO 继发黄斑水肿的观察. *国际眼科杂志* 2014;14(8):1399-1402

31 Azad SV, Salman A, Mahajan D, *et al.* Comparative evaluation between ranibizumab combined with laser and bevacizumab combined with laser versus laser alone for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2014;21(4):296-301

32 Azad R, Vivek K, Sharma Y, *et al.* Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(4):263-266