

雷珠单抗早期联合地塞米松玻璃体内植入剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿

王超凡, 丁术梁, 杨军兴, 冯子敬, 徐登峰, 刘建亮

引用: 王超凡, 丁术梁, 杨军兴, 等. 雷珠单抗早期联合地塞米松玻璃体内植入剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. 国际眼科杂志, 2025, 25(4): 644-649.

基金项目: 潍坊市卫生健康委科研项目 (No. WFWSJK-2024-109)

作者单位: (261000) 中国山东省潍坊市, 山东第二医科大学附属医院眼科中心

作者简介: 王超凡, 山东第二医科大学在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 刘建亮, 毕业于山东第二医科大学, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. ljl80929@163.com

收稿日期: 2024-08-31 修回日期: 2025-03-05

摘要

目的: 比较雷珠单抗早期联合地塞米松玻璃体内植入剂与单独使用雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 (RVO-ME) 的疗效和安全性。

方法: 回顾性队列研究。选取 2022-02/2023-02 在山东第二医科大学附属医院眼科中心首次确诊为 RVO-ME 患者 62 例 64 眼。根据治疗方案不同分为两组: 单药治疗组 32 例 34 眼只接受雷珠单抗治疗 [3+按需 (PRN) 方案]; 联合治疗组 30 例 30 眼先注射雷珠单抗 1 次, 3 wk 后使用地塞米松玻璃体内植入剂 (1+DEX 方案)。比较两组患者治疗前后最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑中心凹厚度 (CRT)、黄斑中心凹无血管区 (FAZ) 面积、视网膜深层血管复合体 (DVC) 层面的黄斑区血流密度 (MVD)、眼部不良反应的发生情况、药物注射次数及总费用。

结果: 两组患者治疗后 3 wk、3、6 mo 及末次随访, BCVA、CRT、DVC 层 MVD 均较治疗前显著好转 (均 $P < 0.05$); 治疗 6 mo 及末次随访, 两组间 BCVA 及 CRT 比较均有差异 (均 $P < 0.05$), 治疗 6 mo 时联合治疗组 BCVA 字母数增加最明显。治疗后 3、6 mo 及末次随访时, 两组间 DVC 层 MVD 比较均有差异 (均 $P < 0.05$)。两组患者的 FAZ 面积治疗前后无明显变化 ($P > 0.05$)。联合治疗组在注药次数和总花费方面均低于单药治疗组。联合治疗组高眼压和白内障进展发生率略高于单药治疗组, 但均无差异 (均 $P > 0.05$), 两组患者治疗后均未出现严重不良事件。

结论: 雷珠单抗早期联合地塞米松玻璃体内植入剂治疗 RVO-ME 与单独使用雷珠单抗治疗相比, 在长期随访中发现能显著提高患者视力, 减轻黄斑水肿, 并且可有效减少注药次数及治疗总费用。CRT 和 DVC 层 MVD 是评价

RVO-ME 患者预后的可靠指标。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 地塞米松玻璃体内植入剂; 雷珠单抗; 联合治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.4.22

Early combination of Ranibizumab and Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion

Wang Chaofan, Ding Shuliang, Yang Junxing, Feng Zijing, Xu Dengfeng, Liu Jianliang

Foundation item: Scientific Research Project of Weifang Municipal Health Commission (No. WFWSJK-2024-109)

Eye Centre, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China

Correspondence to: Liu Jianliang. Eye Centre, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China. ljl80929@163.com

Received: 2024-08-31 Accepted: 2025-03-05

Abstract

• **AIM:** To compare the efficacy and safety of early combination therapy with ranibizumab and dexamethasone intravitreal implants versus ranibizumab monotherapy for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO-ME).

• **METHODS:** A retrospective cohort study was conducted on a total of 62 cases (64 eyes) of patients who were first diagnosed with RVO-ME at the Eye Centre of the Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University between February 2022 and February 2023. The subjects were divided into two groups according to the different treatment regimens: 32 cases (34 eyes) in the monotherapy group received only ranibizumab [3+pro re nata (PRN) regimen], and 30 cases (30 eyes) in the combination therapy group were injected with ranibizumab once first, followed by dexamethasone intravitreal implant 3 wk later (1+DEX regimen). The best corrected visual acuity (BCVA), central retina thickness (CRT), foveal avascular zone (FAZ) area, macular vascular density (MVD) at the level of the deep vascular complex (DVC) of the retina, the incidence of ocular

adverse effects, the number of drug injections, and the total cost between the two groups were compared before and after treatment.

• **RESULTS:** At 3 wk, 3 and 6 mo, and at the final follow-up of the two groups of patients, the improvement in BCVA, CRT, and MVD in the DVC layer was significantly better than that before treatment (all $P < 0.05$); there were differences in the comparisons of BCVA and CRT between the two groups at 6 mo and the final follow-up (all $P < 0.05$), and the increase in the number of letters of BCVA was the most pronounced in the combination therapy group at 6 mo of treatment. Statistical significant difference was observed in the comparison of MVD in the DVC layer between the two groups at 3 and 6 mo after treatment and at the final follow-up (all $P < 0.05$). However, no significant change in FAZ area was evident before and after treatment in both groups ($P > 0.05$). The combination therapy group exhibited a reduced number of injections and total cost in comparison to the monotherapy group. The combination therapy group exhibited a slightly higher incidence of high intraocular pressure and cataract progression compared to the monotherapy group, with no statistical significant difference (all $P > 0.05$). Furthermore, no serious adverse events were observed in either group following treatment.

• **CONCLUSION:** Compared with ranibizumab alone, ranibizumab combined with dexamethasone intravitreal implant significantly improved vision, reduced macular edema, and lowered the frequency of injections and total treatment cost in patients with RVO-ME. CRT and MVD in the DVC layer are reliable prognostic indicators for patients with RVO-ME.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; Dexamethasone intravitreal implant; Ranibizumab; combination therapy

Citation: Wang CF, Ding SL, Yang JX, et al. Early combination of Ranibizumab and Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025,25(4):644-649.

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是目前继糖尿病视网膜病变之后全世界第二大致盲性视网膜血管疾病^[1]。临床上常根据阻塞的位置不同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),前者的发病率是0.13%,后者的发病率是0.64%,虽然CRVO的发病率远低于BRVO,但其对患者视力的威胁更大,往往预后更差^[2]。目前RVO的发病机制尚不明确,静脉压力升高、血管痉挛、血管内皮细胞受损、血栓形成、血流速度减缓、血液高凝状态、炎症等都有可能引起RVO的发生^[3]。有研究指出视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(macular edema secondary to retinal vein occlusion, RVO-

ME)的病理生理机制主要是视网膜静脉血管阻塞,引起毛细血管静水压升高、毛细血管无灌注、视网膜组织缺血,导致眼内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和炎症因子过度表达导致了血-视网膜屏障的结构和功能受损,从而使血管渗漏,视网膜内和视网膜下液体积聚于黄斑区,最终形成黄斑水肿(macular edema, ME)^[4],这也是RVO患者视力下降的最主要原因。

随着RVO-ME发病机制的研究不断深入,目前临床上针对眼内VEGF和炎症因子水平升高主要采用玻璃体内注射抗VEGF药物或皮质类固醇激素类药物来治疗RVO-ME^[5],然而,RVO-ME的联合治疗方案目前尚未达成共识。本研究旨在雷珠单抗早期联合地塞米松玻璃体内植入剂与单独使用雷珠单抗治疗RVO-ME的疗效和安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性队列研究。选取2022-02/2023-02在山东第二医科大学附属眼科医院中心首次就诊,经过超广角激光扫描检眼镜(scanning laser ophthalmoscopy, SLO)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)或光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)检查明确诊断为RVO-ME的患者62例64眼。根据治疗方案不同将纳入患者分两组:单药治疗组32例34眼只接受雷珠单抗治疗[(3+按需(PRN)方案];联合治疗组30例30眼先注射雷珠单抗1次,3wk后使用地塞米松玻璃体内植入剂(1+DEX方案)。纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)根据病史、临床表现、SLO检查明确诊断为RVO;(3)经OCT或者OCTA明确诊断为ME(CRT>250 μm);(4)入组前被研究眼未行玻璃体腔注射抗VEGF药物或地塞米松玻璃体内植入剂治疗。排除标准:(1)被研究眼有视网膜激光光凝或玻璃体切割手术史的患者;(2)被研究眼有其他可能引起视力下降或眼底改变的疾病史的患者;(3)被研究眼的屈光介质混浊无法达到一定质量要求的眼底检查的患者;(4)纳入标准前6mo有任何威胁手术安全性事件发生的患者;(5)不能耐受手术操作的患者;(6)治疗过程中因为其他原因放弃当前治疗方案的患者。本研究取得山东第二医科大学附属眼科医院医学伦理委员会审查批准(批准号:wyfy-2024-ky-181),所有参与者及家属均知情并签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者入组前均行全面眼科检查。治疗前3d常规加替沙星滴眼液滴眼,每日6次。治疗前常规眼部消毒、聚维酮碘冲洗结膜囊、表面麻醉。单药治疗组接受每月玻璃体腔内注射雷珠单抗0.05 mL(10 mg/mL)1次,连续3mo,每月复诊;联合治疗组先进行1次玻璃体腔内注射雷珠单抗0.05 mL(10 mg/mL),治疗后3wk给予地塞米松玻璃体内植入剂0.7 mg治疗(1+DEX方案)。术毕指测眼压较高者前房穿刺放出少量房水;结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏。所有患者术后均使用加替沙星滴眼液滴眼,每日4次,连用7d。

所有患者治疗后随访至少12mo,记录患者治疗前,

治疗后 3 wk(联合治疗组患者未注射地塞米松玻璃体内植入剂), 3、6 mo, 末次随访时的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、眼压 (intraocular pressure, IOP)、视网膜中央厚度 (central retina thickness, CRT) 及黄斑中心凹无血管区 (foveal avascular zone, FAZ) 面积、视网膜深层血管复合体 (deep retinal vascular complex, DVC) 层面的黄斑区血流密度 (macular vascular density, MVD), 随访期间注射次数及相关并发症。

ME 加重或复发再次治疗标准: CRT 超过 250 μm 或 BCVA 降低 ≥ 5 个 Snellen 字母和/或 CRT 增加 $> 50 \mu\text{m}$ 。单药治疗组如果达到再次治疗标准, 则玻璃体腔内再注射雷珠单抗 1 次 0.05 mL (10 mg/mL)。联合治疗组如果达到再次治疗标准, 则再注射地塞米松玻璃体内植入剂 0.7 mg 1 次[如果距注射地塞米松玻璃体内植入剂未超过 3 mo 者, 则改为玻璃体腔内再注射雷珠单抗 1 次 0.05 mL (10 mg/mL)]。

统计学分析: 使用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。采用 Kolmogorov - Smirnov 检验数据正态性, 采用 Bartlett 检验方差齐性, 符合正态分布且方差齐性的计量资料使用均数 \pm 标准差表示, 两组间比较采用采用独立样本 t 检验, 重复测量数据采用重复测量的方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 法; 不符合正态分布的计量资料使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用秩和检验。计数资料以眼 (%) 表示, 采用 Fisher 确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般资料比较 两组患者治疗前一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 两组患者治疗前后 BCVA 比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 3.71, P_{\text{组间}} = 0.0056; F_{\text{时间}} = 34.23, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 3.27, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.0173$), 进一步两两比较结果见表 2。治疗 6 mo 时联合治疗组 BCVA 字母数增加最明显, 与治疗前相比平均增加

34.00 个字母。末次随访时 BCVA 较基线提高 20 个字母数的百分比分别为 43% (联合治疗组 13/30) 和 32% (单药治疗组 11/34), 两组患者治疗不同时间 BCVA 提高的字母数比较见图 1。

2.3 两组患者治疗前后 CRT 比较 两组患者治疗前后 CRT 比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 13.64, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 123.82, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 9.56, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.001$), 进一步两两比较见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 FAZ 面积比较 两组患者治疗前后 FAZ 面积比较差异均无统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 0.12, P_{\text{组间}} = 0.7279; F_{\text{时间}} = 1.38, P_{\text{时间}} = 0.2397; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.03, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.9984$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗前后 DVC 层 MVD 比较 两组患者治疗前后 DVC 层 MVD 比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 35.64, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 64.23, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 10.54, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.001$), 进一步两两比较见表 5。

2.6 两组患者注射次数和总费用比较 在随访期间, 联合治疗组中 8 眼再行 1 次雷珠单抗注射, 9 眼再行 1 次地塞米松玻璃体内植入剂注射, 1 眼再行 2 次雷珠单抗注射, 1 眼再行 1 次雷珠单抗注射及 1 次地塞米松玻璃体内植入剂注射。单药治疗组中 4 眼再行 1 次雷珠单抗注射, 1 眼再行 2 次雷珠单抗注射, 10 眼再行 3 次雷珠单抗注

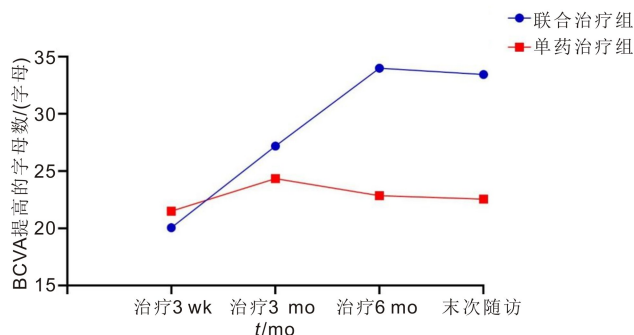


图 1 两组患者治疗不同时间 BCVA 提高的字母数比较。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

组别	例数 (眼数)	男/ 女(例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	眼压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	FAZ 面积 ($\bar{x} \pm s$, mm^2)	DVC 层 MVD ($\bar{x} \pm s$, %)	阻塞部位(眼)		类型(眼)	
							CRVO	BRVO	缺血型	非缺血型
单药治疗组	32(34)	16/16	63.25 \pm 6.37	15.30 \pm 3.70	0.45 \pm 0.11	38.28 \pm 3.43	8	26	12	22
联合治疗组	30(30)	14/16	61.64 \pm 7.28	14.70 \pm 4.10	0.44 \pm 0.12	37.95 \pm 4.78	8	22	11	19
$t\chi^2$		0.068	0.944	0.541	0.077	0.320			0.083	0.025
P		0.793	0.349	0.543	0.939	0.775			0.773	0.874

注: 单药治疗组只接受雷珠单抗治疗(3+PRN 方案); 联合治疗组先注射雷珠单抗 1 次, 3 wk 后使用地塞米松玻璃体内植入剂(1+DEX 方案)。

表 2 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	$(\bar{x} \pm s, \text{LogMAR})$				
		治疗前	治疗 3 wk	治疗 3 mo	治疗 6 mo	末次随访
单药治疗组	34	0.94 \pm 0.36	0.51 \pm 0.24 ^a	0.45 \pm 0.22 ^a	0.48 \pm 0.29 ^a	0.49 \pm 0.31 ^a
联合治疗组	30	0.97 \pm 0.42	0.57 \pm 0.37 ^a	0.42 \pm 0.20 ^a	0.29 \pm 0.15 ^{a,c,e}	0.30 \pm 0.18 ^{a,c,e}
t		0.3	0.74	-5.19	-3.29	-2.96
P		0.77	0.46	0.61	0.002	0.004

注: 单药治疗组只接受雷珠单抗治疗(3+PRN 方案); 联合治疗组先注射雷珠单抗 1 次, 3 wk 后使用地塞米松玻璃体内植入剂(1+DEX 方案); ^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 同组治疗 3 wk; ^e $P < 0.05$ vs 同组治疗 3 mo。

表3 两组患者治疗前后 CRT 比较

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

组别	眼数	治疗前	治疗 3 wk	治疗 3 mo	治疗 6 mo	末次随访
单药治疗组	34	668.3±130.5	387.8±100.2 ^a	302.3±46.7 ^{a,c}	347.6±62.0 ^{a,e}	351.7±72.6 ^{a,c}
联合治疗组	30	684.1±129.8	399.6±105.1 ^a	316.3±49.7 ^{a,c}	303.0±48.2 ^{a,c}	273.4±27.5 ^{a,c,e,g}
<i>t</i>		0.484	0.460	1.157	-3.180	-5.558
<i>P</i>		0.630	0.647	0.252	0.002	<0.001

注:单药治疗组只接受雷珠单抗治疗(3+PRN 方案);联合治疗组先注射雷珠单抗 1 次,3 wk 后使用地塞米松玻璃体内植入剂(1+DEX 方案);^a*P*<0.05 vs 同组治疗前;^c*P*<0.05 vs 同组治疗 3 wk;^e*P*<0.05 vs 同组治疗 3 mo;^g*P*<0.05 vs 同组治疗 6 mo。

表4 两组患者治疗前后 FAZ 面积比较

($\bar{x} \pm s, \text{mm}^2$)

组别	眼数	治疗前	治疗 3 wk	治疗 3 mo	治疗 6 mo	末次随访
单药治疗组	34	0.45±0.11	0.43±0.13	0.42±0.16	0.40±0.08	0.40±0.10
联合治疗组	30	0.44±0.12	0.43±0.17	0.41±0.09	0.41±0.12	0.40±0.11

注:单药治疗组只接受雷珠单抗治疗(3+PRN 方案);联合治疗组先注射雷珠单抗 1 次,3 wk 后使用地塞米松玻璃体内植入剂(1+DEX 方案)。

表5 两组患者治疗前后 DVC 层 MVD 比较

($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	眼数	治疗前	治疗 3 wk	治疗 3 mo	治疗 6 mo	末次随访
单药治疗组	34	38.28±3.43	40.38±4.26 ^a	41.05±3.74 ^a	45.38±4.76 ^{a,c,e}	44.72±5.27 ^{a,c,e}
联合治疗组	30	37.95±4.78	40.52±4.37 ^a	44.62±3.69 ^{a,c}	48.90±5.33 ^{a,c,e}	53.72±6.09 ^{a,c,e,g}
<i>t</i>		-0.313	0.129	3.834	2.788	6.339
<i>P</i>		0.755	0.898	<0.001	0.007	<0.001

注:单药治疗组只接受雷珠单抗治疗(3+PRN 方案);联合治疗组先注射雷珠单抗 1 次,3 wk 后使用地塞米松玻璃体内植入剂(1+DEX 方案);^a*P*<0.05 vs 同组治疗前;^c*P*<0.05 vs 同组治疗 3 wk;^e*P*<0.05 vs 同组治疗 3 mo;^g*P*<0.05 vs 同组治疗 6 mo。

射,1 眼再行 4 次雷珠单抗注射,4 眼再行 5 次雷珠单抗注射,7 眼再行 6 次雷珠单抗注射。联合治疗组注射次数为 2.7±0.6 次,单药治疗组为 6.0±2.2 次,两组比较差异有统计学意义(*t* = -8.022, *P* < 0.001);联合治疗组总花费人民币为 9780.0±2449.8 元,单药治疗组为 12735.2±4533.1 元,两组比较差异有统计学意义(*t* = -3.182, *P* = 0.002)。

2.7 两组患者治疗后并发症情况 治疗后 1 d,联合治疗组 4 眼(13%)出现高眼压(IOP ≥ 25 mmHg),其中 2 眼临床观察 3 d 后眼压恢复正常,余 2 眼在应用酒石酸溴莫尼定滴眼液每日 2 次,连用 4 d 后眼压在 1 wk 内达到正常水平;单药治疗组有 3 眼(9%)出现高眼压,临床观察 3 d 后眼压恢复正常。两组眼压升高患眼眼压均低于 35 mmHg,两组患眼高眼压发生率比较差异无统计学意义(*P* = 0.697)。联合治疗组治疗 10 mo 后发生白内障加重 4 眼(13%),其中 2 眼接受白内障手术治疗;单药治疗组治疗 10 mo 后发生白内障加重 4 眼(12%),其中 1 眼接受白内障手术治疗。两组患者白内障加重发生率比较差异无统计学意义(*P* = 1.000)。随访期间两组患者均无玻璃体积血、眼内炎、视网膜脱离等不良反应发生,均未观察到全身不良事件。

3 讨论

抗 VEGF 药物现已成为 RVO-ME 治疗的一线方案,用于 RVO-ME 的抗 VEGF 药物包括多个类别,有单克隆抗体类(例如雷珠单抗和贝伐珠单抗)和融合蛋白类(例如阿柏西普和康柏西普),本研究中选用的雷珠单抗以其较高的安全性、较强的普适性和有效性,已被广大临床医

生和患者所接受。然而,并非所有患者对雷珠单抗等抗 VEGF 药物都敏感,对于这些患者,可使用皮质类固醇激素类药物[6]。地塞米松玻璃体内植入剂作为新一代玻璃体内糖皮质激素制剂,因其可生物降解、不含防腐剂、可长期(3-6 mo)持续向玻璃体腔内分泌低剂量地塞米松的特点,在 RVO-ME 治疗中已被接受,且对于孕妇和心脑血管系统疾病患者而言更具优势[7]。但激素类药物仍然存在眼压增高和白内障进展等不良反应[8]。

雷珠单抗和地塞米松玻璃体内植入剂在 RVO-ME 的治疗中各有优势又各具局限性,故寻找一种最优化的联合治疗方案迫在眉睫。Singer 等[9]率先在 2012 年开始相关研究,他们在 RVO-ME 患者接受 1 次抗 VEGF 药物治疗后 2 wk 开始使用地塞米松玻璃体内植入剂治疗。而 Nagpal 等[10]选择同时进行抗 VEGF 药物和地塞米松玻璃体内植入剂的治疗。研究结果表明,在 6 mo 的跟踪观察期间,超过 90% 的患者得到了显著的视力恢复和黄斑水肿的明显减退。之后一些研究者也得出了相似的结果,这说明了联合用药是切实可行的。朱晶等[11]选取雷珠单抗单药治疗后 2 wk CRT ≥ 300 μm 的患者纳入研究,联合治疗组改为使用地塞米松玻璃体内植入剂,单药治疗组仍继续按 3+PRN 方式行雷珠单抗注射治疗。以上研究方案较为严谨完善,但我们认为在药物的选择和联合治疗方面具有更佳的时机。根据我们的临床经验,雷珠单抗是目前针对 RVO-ME 的一线药物,但其有效期达不到厂家所宣传的 4 wk,而是在 3 wk 左右开始衰减,这恰恰是大部分患者黄斑水肿复发的时机,因此我们选择在第 3 wk 开始联合

治疗。相比于起始联合、第1 wk或第2 wk联合的方案,第3 wk联合可以尽最大可能发挥抗 VEGF 药物的效力,在减轻患者经济压力的同时还能减少有创操作次数,降低有创操作带来的风险;而相比于第4 wk甚至更迟的联合方案,第3 wk联合可以及时填补眼内药物浓度的空窗期,在黄斑水肿即将复发之际给予足够的治疗,消除患者因为视力下降、黄斑水肿复发导致对疾病的恐惧,提高患者依从性。

本研究中,在治疗6 mo及末次随访时,单药治疗组 BCVA 显著低于联合治疗组,结合患者的 CRT 和 DVC 层 MVD 等结果综合分析,推测是雷珠单抗单药治疗不足以应对 RVO-ME 患者眼内的炎症因子所致,提示雷珠单抗单药治疗方案在控制慢性期炎症反应方面存在局限性。两组对于 CRT 的降低均作用明显,且在3 mo内无明显差异。但在治疗6 mo及末次随访时,联合治疗组 CRT 显著低于单药治疗组。单药治疗组的 CRT 在第3 mo降至最低后,于治疗6 mo及末次随访时出现回升,而联合治疗组 CRT 自治疗后3 wk起持续下降,Winegarner 等^[6]研究也显示类似结果,推测其原因:(1)部分患者对雷珠单抗不敏感;(2)在 RVO-ME 的病程后期,眼内的 VEGF 水平已降至正常水平,此时炎症因子是 ME 形成的主导因素,而雷珠单抗单药治疗不足以消除这些炎症因子导致病情反复甚至加重。本研究结果也发现,两组患者治疗前后的 FAZ 面积差异均无统计学意义,但 FAZ 面积的变化结果仍有争议^[12-13]。有研究发现地塞米松玻璃体内植入剂可直接作用于 DVC 层组织,抑制该层产生的炎症因子,调节血-视网膜屏障的功能,对视功能的提高尤为重要^[14],本研究的结果也表明联合治疗组的 DVC 层 MVD 在治疗后3、6 mo及末次随访时显著高于单药治疗组。推测这是因为地塞米松玻璃体内植入剂的抗炎作用使得原本受炎症刺激痉挛的小血管得到舒张,从而提高了血流密度。

Singer 等^[9]和朱晶等^[11]研究中发现联合治疗组患者视力改善优于单药治疗组,这与本研究结果类似,表明抗 VEGF 药物联合地塞米松玻璃体内植入剂的联合方案在疗效方面优于抗 VEGF 单药治疗方案。RVO-ME 的发病机制较为复杂,涉及 VEGF 水平升高、炎症反应、血-视网膜屏障破坏等多个方面^[4]。抗 VEGF 单药治疗主要针对 VEGF 途径,而地塞米松等皮质类固醇药物具有广谱的抗炎活性,可抑制多种炎症细胞因子的产生,降低血管通透性,起到调节炎症反应、稳定血-视网膜屏障功能的作用。二者联合使用能够从不同角度针对 RVO-ME 的发病机制进行干预,发挥协同作用。李洁琼等^[15]还指出,Müller 细胞在 RVO-ME 的病理过程中具有重要作用,Müller 细胞在缺氧和炎症环境下被激活后,不仅通过上调 VEGF 表达参与新生血管形成,还会释放白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、IL-8 等炎症因子及神经毒性物质加剧血-视网膜屏障破坏。这解释了本研究中单药治疗组在治疗后6 mo 疗效下降的现象,即当病程进入慢性期,炎症因子逐渐取代 VEGF 成为主导因素时,单纯抗 VEGF 治疗难以完全抑制 Müller 细胞介导的级联炎症反应。而地塞米松玻璃体

内植入剂通过广谱抗炎作用可有效阻断 Müller 细胞的异常活化,这可能是联合治疗组在6 mo后疗效持续优于单药治疗组的重要机制。另外,抗 VEGF 药物(如雷珠单抗)虽然起效快,但半衰期短,需要频繁注射以维持有效药物浓度。地塞米松玻璃体内植入剂是一种长效的糖皮质激素缓释型药物,在玻璃体腔内维持有效的药物浓度可达3-6 mo。联合治疗结合了两者的优势,在抗 VEGF 药物作用逐渐减弱时,地塞米松玻璃体内植入剂持续发挥作用,填补药物浓度空窗期,能够更持久地控制黄斑水肿,减少复发。

相比与既往研究^[9-11],本研究在联合治疗方案的时机选择方面颇具新颖性,提出根据临床经验,雷珠单抗在3 wk左右效果开始衰减,此时大部分患者黄斑水肿易复发,故选择在第3 wk开始联合治疗。在评价指标的多样性方面,也对多项既往类似研究^[5,7-12,14,16]有所补充,除了观察 BCVA、CRT 等常规指标,增加了 FAZ 面积、DVC 层 MVD 两项指标来综合评价治疗效果,致力于使研究结果能够更全面地反映联合治疗方案对视网膜结构和功能的影响。

本研究仍存在些不足之处,因样本量过少未分亚组比较不同类型 RVO 患者在治疗中的疗效差别,在今后的研究中需增加样本量,依据 RVO 的不同类型进行亚组分组探究。本研究为单中心研究,地域局限性明显。但研究结果仍提示值得进一步开展多中心、大样本量、长期随访的临床研究,为临床治疗 RVO-ME 探索更加科学、安全、经济的联合给药方案。

综上所述,联合治疗和单药治疗均对 RVO-ME 患者有显著的治疗效果并提高视力,但第3 wk联合治疗方案相比雷珠单抗单药治疗方案更能显著提高患者视力,减轻黄斑水肿,并且可有效减少注药次数及治疗总费用,为 RVO 患者的临床治疗方案提供了一种新的更经济有效的选择。CRT 和 DVC 层 MVD 是评价 RVO-ME 患者预后的可靠指标。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 王超凡论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;丁术梁收集数据,数据分析;杨军兴协助选题,收集数据;冯子敬、徐登峰收集数据;刘建亮、杨军兴选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Pacella F, Bongiovanni G, Malvasi M, et al. Impact of cardiovascular risk factors on incidence and severity of Retinal Vein Occlusion. *Clin Ter*, 2020,171(6):e534-e538.
- [2] Song PG, Xu YH, Zha MM, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion; a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*, 2019,9(1):010427.
- [3] Vieira MJ, Campos A, do Carmo A, et al. Thrombophilic risk factors for retinal vein occlusion. *Sci Rep*, 2019,9(1):18972.
- [4] 雍红芳, 戚卉, 吴瑛洁, 等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制及黄斑水肿影响视功能的研究进展. *国际眼科杂志*, 2019,19(11):1888-1891.
- [5] Simsek M, Citirik M, Ozates S, et al. The efficacy of intravitreal

dexamethasone implant as the first-line treatment for retinal vein occlusion-related macular edema in a real-life scenario. *Indian J Ophthalmol*, 2018,66(6):831-836.

[6] Winegarner A, Wakabayashi T, Fukushima Y, et al. Changes in retinal microvasculature and visual acuity after antivascular endothelial growth factor therapy in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(7):2708-2716.

[7] Călugăru D, Călugăru M. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in Chinese patients: randomized, sham-controlled, multicenter study. *Graefes Arch Exp Ophthalmol*, 2018, 256(6):1209-1210.

[8] Georgalas L, Tservakis I, Kiskira EE, et al. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion resistant to anti-VEGF therapy: a 12-month prospective study. *Cutan Ocul Toxicol*, 2019,38(4):330-337.

[9] Singer MA, Bell DJ, Woods P, et al. Effect of combination therapy with bevacizumab and dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion. *Retina*, 2012,32(7):1289-1294.

[10] Nagpal M, Jain P, Rahud J, et al. Outcomes of combination

therapy with dexamethasone implant and bevacizumab in macular edema related to vascular occlusions. *Taiwan J Ophthalmol*, 2014,4(2):77-81.

[11] 朱晶, 吴超琼, 肖泽锋. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合地塞米松缓释剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. *国际眼科杂志*, 2024,24(1):117-121.

[12] 邹勤. 地塞米松玻璃体内植入剂与抗 VEGF 药物治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效对比观察. *川北医学院*, 2022.

[13] Li T, GuangLi S, Yue Z, et al. Optical coherence tomography angiography for macular microvessels in ischemic branch retinal vein occlusion treated with conbercept: predictive factors for the prognosis. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(12):2049-2055.

[14] Giuffrè C, Cicinelli MV, Marchese A, et al. Simultaneous intravitreal dexamethasone and aflibercept for refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Graefes Arch Exp Ophthalmol*, 2020, 258(4):787-793.

[15] 李洁琼, 吕洋. Müller 细胞在视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿中的最新研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(2):220-224.

[16] Ye Y, Deng YM, Huang Z, et al. Long-term outcomes of anti-VEGF treatment with 5+PRN regimen for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(10):1642-1650.