

玻璃体内注射雷珠单抗联合 577nm 激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效观察

王雪飞, 覃东菊, 李明哲, 刘 辉, 邵正荣, 夏木西亚

作者单位: (201399) 中国上海市, 浦东医院眼科

作者简介: 王雪飞, 毕业于新疆医科大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王雪飞. xf042w@126.com

收稿日期: 2017-07-05 修回日期: 2017-11-09

Efficacy of intravitreal injection of Ranibizumab combined with 577nm laser in the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion

Xue-Fei Wang, Dong-Ju Tan, Ming-Zhe Li, Hui Liu, Zheng-Rong Shao, Xiamu Xiya

Department of Ophthalmology, Shanghai Pudong Hospital; Fudan University Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China

Correspondence to: Xue-Fei Wang. Department of Ophthalmology, Shanghai Pudong Hospital; Fudan University Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China. xf042w@126.com

Received: 2017-07-05 Accepted: 2017-11-09

Abstract

• AIM: To investigate the clinical efficacy of intravitreal injection of Ranibizumab and 577nm laser in the treatment of retinal vein occlusion combined with macular edema.

• METHODS: Totally 64 patients (64 eyes) with retinal vein occlusion accompanied by macular edema were treated in our hospital from June 2014 to March 2017. Among them, 40 cases (40 eyes) were in the central retinal vein occlusion group, 24 cases (24 eyes) were in the branch retinal vein occlusion group. They were treated with intravitreal injection of ranibizumab 0.5mg, and the laser photocoagulation of 577nm was performed at 5 to 7d after injection. Meanwhile, 42 patients who did not wish to be treated with injection were treated with laser treatment only. The changes of the indexes before and after treatment were compared.

• RESULTS: The average number of blocking group repeated injection of branch retinal vein for 1.71 ± 0.79 , while the average number of patients with repeated injection of central retinal vein occlusion was 2.11 ± 0.80 . All patients requiring repeated injections interval was greater than 30d. At 1mo after treatment, there was no patients with decreased visual acuity in branch retinal vein occlusion group, while there were 6 eyes with that in central retinal vein occlusion group, 14 eyes in simply laser group. The mean best corrected visual acuity

(LogMAR) of the three groups was 0.87 ± 0.60 , 0.57 ± 0.48 and 0.54 ± 0.32 , respectively, were significantly lower than that before treatment (1.26 ± 0.53 , 0.86 ± 0.39 , 0.76 ± 0.26 ; $P < 0.05$). The mean macular retinal thickness before treatment was 683.24 ± 211.83 , 557.39 ± 128.29 and $545.82 \pm 129.76 \mu\text{m}$, were significantly higher than those at the last follow-up 412.09 ± 257.38 , 356.29 ± 133.02 and $322.78 \pm 109.55 \mu\text{m}$ ($P < 0.05$). There were 6 cases of subconjunctival hemorrhage in patients treated with laser therapy combined with laser therapy. The intraocular pressure increased to 25mmHg in 2 eyes in 2 patients and recovered after symptomatic treatment.

• CONCLUSION: Intravitreal injection of ranibizumab combined with 577nm laser treatment can greatly enhance the visual acuity, effective decrease macular retinal thickness in patients with retinal vein occlusion and macular edema.

• KEYWORDS: retinal vein occlusion; vitreousbody; laser therapy; ranibizumab; macular edema

Citation: Wang XF, Tan DJ, Li MZ, et al. Efficacy of intravitreal injection of Ranibizumab combined with 577nm laser in the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(12):2325-2327

摘要

目的: 探讨玻璃体内注射雷珠单抗联合 577nm 激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的临床疗效。

方法: 选取我院于 2014-06/2017-03 期间收治的视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者 64 例 64 眼, 其中视网膜中央静脉阻塞组患者 40 例 40 眼, 视网膜分支静脉阻塞组患者 24 例 24 眼, 均于玻璃体内注射 0.5mg 的雷珠单抗进行治疗, 在注射后的第 5~7d 给予 577nm 的激光光凝治疗。同时期 42 例 42 眼单纯采用 577nm 激光光凝治疗的视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者作为对照组。对比治疗前后各组患者相关指标的变化情况。

结果: 视网膜分支静脉阻塞组重复注射的平均次数为 1.71 ± 0.79 次, 视网膜中央静脉阻塞组患者重复注射的平均次数为 2.11 ± 0.80 次, 所有需要重复注射的患者注射时间间隔均 $>30\text{d}$ 。治疗 1mo 后随访时, 视网膜分支静脉阻塞组患者中无视力下降者, 而视网膜中央静脉阻塞组患者中出现视力下降者 6 例 6 眼, 单纯激光治疗组 14 例 14 眼; 三组患者的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 分别为 0.87 ± 0.60 , 0.57 ± 0.48 和 0.54 ± 0.32 , 均显著优于治疗前 (1.26 ± 0.53 , 0.86 ± 0.39 , 0.76 ± 0.26), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前三组患者的黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 分别为

683.24±211.83、557.39±128.29、545.82±129.76μm,均显著高于各组治疗1mo后随访时的CMT(412.09±257.38、356.29±133.02、322.78±109.55μm),差异均有统计学意义($P<0.05$)。雷珠单抗联合激光治疗的患者中出现结膜下出血6例6眼,眼压升高至25mmHg的患者2例2眼,均给予对症治疗后可得以恢复。

结论:采用玻璃体内注射雷珠单抗联合577nm激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿能够有效改善患者的视力,降低黄斑区视网膜厚度。

关键词:视网膜静脉阻塞;玻璃体;激光治疗;雷珠单抗;黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.34

引用:王雪飞,覃东菊,李明哲,等.玻璃体内注射雷珠单抗联合577nm激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效观察.国际眼科杂志2017;17(12):2325-2327

0 引言

视网膜静脉阻塞是目前临床上较为常见的一种视网膜血管性疾病,而黄斑水肿则是指患者黄斑区出现液体渗入和炎症反应从而形成水肿导致患者视力严重下降的一种现象,是临床上导致视网膜静脉阻塞患者视力下降的最常见原因之一^[1-2]。我院为了探讨玻璃体内注射雷珠单抗联合577nm激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的临床疗效,选取视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者64例64眼展开相关研究,研究结果现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院于2014-06/2017-03期间收治的视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者64例64眼,其中男38例38眼,女26例26眼,年龄29~75(平均55.34±12.97)岁。根据患者静脉阻塞的范围分为视网膜中央静脉阻塞组(40例40眼)和视网膜分支静脉阻塞组(24例24眼),均采用玻璃体内注射雷珠单抗联合577nm激光治疗。另选取同期收治的视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者42例42眼为单纯激光组,其中男27例27眼,女15例15眼;年龄24~71(平均52.38±12.45)岁,仅采用577nm激光光凝治疗。各组患者基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意并且自愿参与本次研究。

1.1.1 纳入标准 所有患者均确诊为视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者^[3],诊断标准为患者视网膜静脉迂曲扩张,沿受累静脉有出血、视网膜水肿、渗出等症状,黄斑囊样水肿和新生血管形成。

1.1.2 排除标准 (1)曾经接受过玻璃体切割术治疗者;(2)曾接受过曲安奈德(triamcinolone acetonide,TA)注射和黄斑区格栅样光凝治疗者^[4];(3)合并影响视力的其它眼部疾病^[5];(4)无法配合完成本次研究者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 雷珠单抗联合577nm激光治疗的患者均于激光治疗前进行玻璃体内注射雷珠单抗(0.5mg),每隔4wk重复注射1次,连续注射3次。于注射后的第5~7d给予150~350mW的氩绿激光治疗,光斑直径200μm,间距1.0~1.5个光凝斑大小,以出现Ⅲ级光斑为能量标准,时间0.1~0.2s,黄斑区光凝内圈距离黄斑中心凹

>500μm,光凝光斑直径100μm,以出现Ⅰ~Ⅱ级光斑为能量标准。对于黄斑水肿复发或者发现黄斑中心凹视网膜厚度>250μm的患者均给予玻璃体腔重复注射雷珠单抗^[6]。

1.2.2 评价指标 观察治疗前和治疗1mo后患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness,CMT)、眼压、眼底的变化情况。采用相干光断层扫描(optical coherence tomography,OCT)分析测量CMT^[7]。采用国际标准视力表检测BCVA,检查结果转换为最小分辨角(LogMAR)视力进行记录分析,将其中视力值变化>0.3判定为视力提高或者下降,≤0.3判定为视力稳定^[8]。采用荧光素眼底血管造影观察患者眼底变化情况。

统计学分析:使用SPSS19.0软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,组间两两比较采用独立样本 t 检验;治疗前后组内比较采用配对样本 t 检验。等级资料的比较采用Wilcoxon秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 用药和视力预后情况 视网膜分支静脉阻塞组患者重复注射的平均次数为1.71±0.79次,视网膜中央静脉阻塞组患者重复注射的平均次数为2.11±0.80次,所有需要多次注射的患者注射时间间隔均>30d。治疗1mo后,视网膜分支静脉阻塞组未出现视力下降的患者,而视网膜中央静脉阻塞组中出现视力下降的患者6例6眼,均明显少于单纯激光组(14例14眼),差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 治疗前后BCVA和CMT的变化 治疗1mo后,视网膜中央静脉阻塞组、视网膜分支静脉阻塞组、单纯激光组CMT均较各组治疗前降低,差异均有统计学意义($t=3.892、3.938、3.127,P<0.05$);BCVA均较各组治疗前改善,差异均有统计学意义($t=5.837、4.512、3.659,P<0.05$),见表2。

2.3 并发症情况 视网膜中央静脉阻塞组患者6例6眼存在结膜下出血现象,视网膜分支静脉阻塞组患者2例2眼出现眼压升高至25mmHg,均给予对症治疗后可得以恢复正常。其他患者均未出现有与玻璃体腔注射和药物等有关的全身不良反应和严重眼部不良反应情况。经荧光素眼底血管造影检查后均可见荧光渗漏减轻,经OCT检查后显示大部分患眼的黄斑水肿均消退或减轻,仅有小部分患者出现水肿复发。单纯进行激光治疗的患者无注射相关后遗症,在此不作比较。

3 讨论

视网膜静脉阻塞的发病原因和发病机制至今尚未完全明确,但是该病导致视网膜出现缺血缺氧、VEGF表达水平升高、血-视网膜屏障遭到破坏、血管通透性增加,进而导致黄斑水肿^[9-10]。目前临床上治疗黄斑水肿的方法主要是采取玻璃体腔注射TA和对黄斑区进行格栅样激光光凝治疗,具有一定疗效,但是仍有部分患者的视力无法得到明显改善^[11-12]。我院采取玻璃体内注射雷珠单抗联合577nm激光治疗的方法,观察此方法对视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者的临床疗效。雷珠单抗是一种经过重组的人源化IgG1K亚型单克隆抗体,在临床上能够起到抑制血管内皮细胞增殖以及新生血管形成的作用,

表 1 三组患者视力预后情况

组别	眼数	视力下降	视力稳定	视力提高
视网膜分支静脉阻塞组	24	0	10(41.7)	14(58.3)
视网膜中央静脉阻塞组	40	6(15.0)	12(30.0)	22(55.0)
单纯激光组	42	14(33.3)	18(42.9)	10(23.8)
Z		3.273	2.361	0.827
P		<0.05	<0.05	>0.05

表 2 三组患者治疗前后 BCVA 和 CMT 的变化

指标	视网膜中央静脉阻塞组		视网膜分支静脉阻塞组		单纯激光组	
	治疗前	治疗 1mo 后	治疗前	治疗 1mo 后	治疗前	治疗 1mo 后
CMT(μm)	683.24 \pm 211.83	412.09 \pm 257.38	557.39 \pm 128.29	356.29 \pm 133.02	545.82 \pm 129.76	322.78 \pm 109.55
BCVA	1.26 \pm 0.53	0.87 \pm 0.60	0.86 \pm 0.39	0.57 \pm 0.48	0.76 \pm 0.26	0.54 \pm 0.32

对于减少血管渗漏也具有一定的促进作用,从而发挥治疗黄斑水肿的作用^[13-14]。

既往研究表明,对视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者采用玻璃体内注射雷珠单抗进行治疗的过程中,第 1a 每 3mo 对患者进行按需注射的治疗效果不如每个月对患者进行按需注射的治疗效果^[15]。本研究采取了黄斑区外周和无灌注区激光光凝治疗,在治疗 1mo 后随访时,视网膜分支静脉阻塞组患者中没有出现视力下降者,而视网膜中央静脉阻塞组患者中则有 6 例 6 眼出现视力下降,其原因可能是由于黄斑水肿时间较长,对黄斑区感光细胞的功能造成了一定的影响。视网膜中央静脉阻塞组患者和视网膜分支静脉阻塞组患者治疗 1mo 后 BCVA 分别为 0.87 \pm 0.60 和 0.57 \pm 0.48,均显著优于治疗前(1.26 \pm 0.53、0.86 \pm 0.39)。视网膜中央静脉阻塞组患者和视网膜分支静脉阻塞组患者治疗前的 CMT 分别为 683.24 \pm 211.83、557.39 \pm 128.29 μm ,均显著高于各组治疗 1mo 后随访时的 CMT(412.09 \pm 257.38、356.29 \pm 133.02 μm)。

在本次研究中,视网膜中央静脉阻塞组患者 6 例 6 眼于注射后存在结膜下出血现象,视网膜分支静脉阻塞组患者 2 例 2 眼出现眼压升高至 25mmHg,均给予对症治疗后得以恢复正常。其他患者均未出现有与玻璃体腔注射和药物等有关的全身不良反应和严重眼部不良反应情况。经荧光素眼底血管造影检查后雷珠单抗联合激光治疗的患者均可见荧光渗漏减轻,经 OCT 扫描后显示大部分患眼的黄斑水肿均消退或减轻,仅有小部分患者出现水肿复发。由于本次研究样本量较少,且随访时间较短,因此存在许多不足,尚需要进行更为全面、广泛的研究。但本研究提示,总体而言雷珠单抗联合激光治疗效果优于单纯采用激光治疗。因患者不愿进行注射 TA,因此未进行两种药物联用的效果比较,有待于进一步研究。

综上所述,采用玻璃体内注射雷珠单抗联合 577nm 激光治疗视网膜阻塞合并黄斑水肿能够有效改善患者的视力,降低黄斑区视网膜厚度。

参考文献

1 林莉,陈松,王昀,等.玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合眼底激光治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿疗效观察.中国实用眼科杂志 2014;32(5):595-598

2 Lai IA, Hsu WC, Yang CM, et al. Prognostic factors of short-term outcomes of intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2017;10(5):765-771

3 陆秉文,吴星伟.视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展.中华眼底病杂志 2013;29(6):640-644

4 李琳娜,张晓峰.玻璃体腔单次注射雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿与视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的短期疗效观察.临床眼科杂志 2014;(6):498-501

5 Sayadi J, Miere A, Souied EH, et al. Type 3 Neovascularization Associated with Retinitis Pigmentosa. *Case Rep Ophthalmol* 2017;8(1):245-249

6 张正,李银花,丁亚丽,等.视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿治疗进展.中国老年学杂志 2015;(4):1138-1140,1141

7 Mo B, Zhou HY, Jiao X, et al. Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2017;10(4):605-612

8 毛剑波,褚梦琪,陈亦棋,等.玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿短期疗效观察.中华眼底病杂志 2016;32(4):372-376

9 韩秀香,康恩飞.超声观察雷珠单抗联合激光治疗视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿的意义.中国超声医学杂志 2016;32(1):3-5

10 Grewal DS, Schwartz T, Fekrat S. Sequential Sterile Intraocular Inflammation Associated With Consecutive Intravitreal Injections of Aflibercept and Ranibizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48(5):428-431

11 寇豆,郝晓琳,张仲臣,等.雷珠单抗治疗不同疾病所致黄斑水肿的疗效观察.国际眼科杂志 2016;16(12):2272-2275

12 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

13 Ashraf M, Kayal HE, Souka AAR. Safety and Efficacy of Ziv-Aflibercept in the Treatment of Refractory Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48(5):399-405

14 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

15 Bressler NM. Treatment of Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion; Another Score for Repackaged Bevacizumab. *JAMA* 2017;317(20):2067-2069