

雷珠单抗联合 532 激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿

陈丹娜, 许丽疆, 吴建妹, 王水平, 张曾晟, 吴 谦, 陈 敏

引用: 陈丹娜, 许丽疆, 吴建妹, 等. 雷珠单抗联合 532 激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿. 国际眼科杂志 2019;19(3):434-437

作者单位: (351100) 中国福建省莆田市, 莆田学院附属医院眼科

作者简介: 陈丹娜, 毕业于福建医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病、免疫性眼病。

通讯作者: 陈敏, 毕业于福建医科大学, 本科, 主任医师, 研究方向: 白内障、青光眼. florahjq@163.com

收稿日期: 2018-11-09 修回日期: 2019-01-28

摘要

目的: 对比玻璃体腔注射雷珠单抗联合小功率 532 激光治疗与单纯 532 激光治疗对视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿的疗效。

方法: 回顾性研究。选取我科 2017-06/2018-03 临床确诊的 RVO 继发黄斑水肿患者 48 例 48 眼, 其中 A 组行玻璃体腔注射雷珠单抗联合小功率 532 激光治疗; B 组单纯行 532 激光正常功率治疗。观察两组患者治疗前和治疗后 1、2、3mo 时的 BCVA、CMT。

结果: A 组治疗前、治疗后 1、2、3mo 时 BCVA 为 0.84 ± 0.02 、 0.49 ± 0.04 、 0.29 ± 0.04 、 0.26 ± 0.04 ; B 组为 0.85 ± 0.04 、 0.58 ± 0.01 、 0.53 ± 0.01 、 0.53 ± 0.02 。A 组治疗前、治疗后 1、2、3mo 时 CMT 分别为 527.5 ± 17.59 、 371 ± 17.36 、 298.5 ± 32.87 、 $257.75 \pm 17.30 \mu\text{m}$; B 组为 535 ± 16.36 、 425 ± 24.44 、 420.25 ± 17.70 、 $427.75 \pm 17.89 \mu\text{m}$ 。两组患者治疗后组间比较, A 组 BCVA 和 CMT 均小于 B 组 ($P < 0.05$)。通过不同时间点与治疗前的组内比较, 可知 CMT 与 BCVA 数值缓慢下降, 以 A 组治疗后 3mo 下降最为明显 ($P < 0.05$)。

结论: 两种方法治疗 RVO 合并黄斑水肿均有效, 视力提高、ME 减轻, 病情得到有效控制。但联合小功率激光治疗与单纯行 532 激光组相比, 联合组在减轻黄斑水肿、提高视力方面效果更佳。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 雷珠单抗; 小功率激光; 联合治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.3.20

The efficacy of ranibizumab combined with 532 laser for treating retinal vein with macular edema complication

Dan-Na Chen, Li-Jiang Xu, Jian-Mei Wu, Shui-Ping Wang, Zeng - Sheng Zhang, Qian Wu, Min Chen

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Putian College, Putian 351100, Fujian Province, China

Correspondence to: Min Chen. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Putian College, Putian 351100, Fujian Province, China. florahjq@163.com

Received:2018-11-09 Accepted:2019-01-28

Abstract

• **AIM:** To compare the efficacy of intravitreal injection of ranibizumab plus low power 532 laser versus 532 laser alone for treating retinal vein occlusion (RVO) with macular edema complication.

• **METHODS:** Retrospective study of 48 patients diagnosed RVO complicated with macular edema from June 2017 to March 2018. Group A of 31 eyes (31 patients) were treated with intravitreal injection of ranibizumab plus low power 532 laser (the power is about 2/3 of the power of group B, about 100-130mw), and group B of 17 eyes (17 patients) were treated with 532 laser (the power is 150-200 mw) alone. The best corrected visual acuity (BCVA), foveal retinal thickness (CMT), FFA and fundus were observed both before and after treatment at timepoint of 1mo, 2mo and 3mo between the two groups.

• **RESULTS:** In group A, BCVA was 0.84 ± 0.02 , 0.49 ± 0.04 , 0.29 ± 0.04 , 0.26 ± 0.04 before and the 1, 2, 3mo after treatment. In group B, BCVA was 0.85 ± 0.04 , 0.58 ± 0.01 , 0.53 ± 0.01 , 0.53 ± 0.02 . The CMT value of group A before and after treatment was 527.5 ± 17.59 , 371 ± 17.36 , 298.5 ± 32.87 , $257.75 \pm 17.30 \mu\text{m}$, respectively. Group B was 535 ± 16.36 , 425 ± 24.44 , 420.25 ± 17.70 , $427.75 \pm 17.89 \mu\text{m}$. Intra-group comparison show statistical differences, group A had lower BCVA and CMT value than group B at the same time point ($P < 0.05$). Inter-group comparison with pre-treatment, there was significant difference in BCVA between 1mo, 2mo and 3mo after treatment ($P < 0.05$). The CMT and BCVA value from group A are the lowest.

• **CONCLUSION:** Both methods are effective in treating RVO with macular edema, improving vision, alleviating ME, and effectively controlling the disease. However, combined treatment can significantly reduce macular edema, improve vision, and be more stable than laser treatment alone.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; ranibizumab; low power laser; combination therapy

Citation: Chen DN, Xu LJ, Wu JM, et al. The efficacy of ranibizumab combined with 532 laser for treating retinal vein with macular edema complication. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(3):434-437

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病视网膜病变的第二位最常见的视网膜血管病。黄斑水肿(macular edema, ME)是RVO最常见的并发症,也是造成视力损害的主要原因^[1]。故RVO治疗的主要目的在于减轻ME、抑制新生血管生成、消除无灌注区等^[2]。其中,及早减轻ME是其提高视力的关键所在。目前最常用的治疗ME的方法有玻璃体腔注射曲安奈德(IVTA)、玻璃体腔注射抗VEGF药物、眼底激光光凝等^[3]。每种方法各有优缺点,其中玻璃体腔注射抗VEGF和眼底激光光凝是目前国内外最常用且主流的方法,两种方法联合或单独使用对RVO合并ME的疗效国内外亦有相关报告。考虑激光对眼底的潜在损伤,我科在激光治疗时发现,抗VEGF治疗后再行激光治疗的患者激光选择的功率较未行抗VEGF治疗的患者低(大约为正常功率的2/3),可得到一样的激光光斑。故本研究回顾性分析采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合小功率眼底激光光凝和单纯性眼底激光光凝两种不同方法对48例48眼RVO继发ME患者进行治疗,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性研究,经过医院伦理委员会同意,且在治疗前患者及家属均同意治疗并签署治疗同意书。收集2017-06/2018-03我科收治的临床确诊的RVO合并ME患者48例48眼,其中男27例27眼,女21例21眼,年龄43~82岁,病程3d~6mo,病程<1wk者8眼,小于1mo者21眼,1~6mo者19眼。视力<0.1者12眼,0.1~0.5者31眼,>0.5者5眼。其中视网膜中央静脉阻塞12眼,分支静脉阻塞36眼。所有患者均通过症状、体征、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯、间接眼底镜、眼底彩照、光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)、荧光素眼底血管造影术(fluorescein fundus angiography, FFA)检查确诊。排除标准:(1)全身有手术禁忌状况者;(2)既往曾有治疗史,如玻璃体腔注药、视网膜激光光凝、玻璃体切除术等;(3)患者有其他眼部疾病影响视力者。根据治疗方式,将患者分为两组:A组为联合治疗组(31眼),玻璃体腔注射雷珠单抗联合小功率眼底激光光凝;B组为激光治疗组(17眼),单纯行视网膜激光光凝。两组患者治疗前年龄、性别、病程、BCVA(LogMAR)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表1),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 A组治疗方法 所有患者术前3d行妥布霉素滴眼液点眼,每日5~6次。术前复方托吡卡胺滴眼液点眼充分散瞳,盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉3次。术眼按内眼手术要求消毒、铺巾,50g/L聚维酮碘稀释消毒液结膜囊保留约90s后用生理盐水冲洗,抽取雷珠单抗注射液排气排液至0.05mL,在5:00或7:00位角巩膜缘外3.5~4mm垂直进针,缓慢注入雷珠单抗注射液后拔针,迅速用棉签压迫止血。术毕结膜囊涂氧氟沙星眼膏后包扎。术后第1、7d分别行视力、眼压、眼底检查。术后第7d采用科医

人532激光,在全视网膜镜下行黄斑格栅光凝。激光参数:光斑直径100~200 μm ,功率120~200mW,曝光时间0.1~0.15s, I级光斑,光斑之间间距约1个光斑直径。对周边视网膜有无灌注区或新生血管者,同时进行象限性局部光凝。

1.2.2 B组治疗方法 单纯激光治疗组未予玻璃体腔注药术,直接行眼底激光光凝术,激光参数:光斑直径100~200 μm ,功率150~200mW,曝光时间0.1~0.15s, I级光斑,光斑之间间距约1个光斑直径。对周边视网膜有无灌注区或新生血管者,同时进行象限性局部光凝。所有手术均由同一个医师完成。

1.2.3 观察指标和随访 所有患者在治疗前后均进行详细的眼科检查,包括BCVA(LogMAR)、眼压、裂隙灯检查、黄斑OCT和眼底照相,记录治疗前和治疗后1、2、3mo时的BCVA、CMT和并发症等。

统计学分析:应用SPSS19.0统计学软件对数据进行分析。计数资料以“眼”表示,采用卡方检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验和重复资料的方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后BCVA的变化 两组患者治疗前后BCVA比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=119.9, P_{\text{时间}}<0.0001; F_{\text{组间}}=19.09, P_{\text{组间}}=0.0047; F_{\text{组间}\times\text{时间}}=10.72, P_{\text{组间}\times\text{时间}}=0.0003$)。组间比较:治疗后1、2、3mo时A组和B组BCVA比较,差异有统计学意义($P<0.05$),A组视力明显优于B组视力。组内比较:两组患者治疗前与治疗后1mo比较,差异有统计学意义($P<0.05$),A组治疗后1mo后视力提高,由治疗前的 0.84 ± 0.02 升高到 0.49 ± 0.04 ,治疗后2、3mo视力继续提高,3mo时视力最佳(0.26 ± 0.04);B组治疗后1mo视力提高,由治疗前的 0.85 ± 0.04 升高到 0.58 ± 0.01 ,治疗后2、3mo视力稳定,没有明显提高。A组和B组治疗后1、2、3mo的BCVA均比治疗前提高,差异均有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.2 两组患者治疗前后CMT的变化 两组患者治疗前后CMT比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=86.58, P_{\text{时间}}<0.0001; F_{\text{组间}}=12.87, P_{\text{组间}}=0.00115; F_{\text{组间}\times\text{时间}}=15.08, P_{\text{组间}\times\text{时间}}<0.0001$)。组间比较:治疗后1、2、3mo两组患者CMT比较,差异均有统计学意义($t=3.868, 6.521, 13.66$,均 $P<0.05$),A组CMT值明显低于B组。组内比较:A组治疗后1mo黄斑中心凹厚度明显减低,由治疗前 $527.5\pm 17.59\mu\text{m}$ 减低为 $371\pm 17.36\mu\text{m}$,治疗后2、3mo厚度继续减低,治疗后3mo厚度最低($257.75\pm 17.30\mu\text{m}$),接近正常黄斑中心凹厚度;B组治疗后1mo CMT减低,由治疗前 $535\pm 16.36\mu\text{m}$ 减低为 $425\pm 24.44\mu\text{m}$,治疗后2、3mo稳定,没有明显变化。A组和B组治疗后1、2、3mo的CMT均比治疗前减低,差异均有统计学意义($P<0.001$,表3)。

2.3 眼底检查和FFA检查 两组患者治疗后间接眼底镜检查 and 眼底照相检查均可见视网膜出血范围逐渐变小,FFA检查视网膜荧光渗漏明显减轻,OCT检查ME明显改善(图1)。

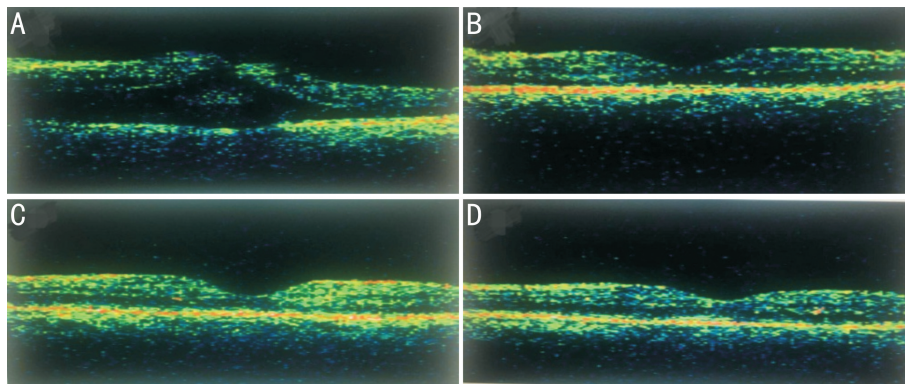


图1 患者陈某,70岁,左眼视网膜中央静脉阻塞6d,行雷珠单抗玻璃体腔注射后1wk行眼底激光光凝,第2mo再次行雷珠单抗玻璃体腔注射 A:治疗前OCT检查可见黄斑中心凹消失,见视网膜下液性暗腔;B:患者经过雷珠单抗和激光光凝治疗后1mo,ME明显消退,周边视网膜厚度仍稍增厚;C:第2次注射雷珠单抗后1mo,即治疗后2mo,黄斑中心凹厚度接近正常,周边视网膜厚度稍厚;D:治疗后3mo,黄斑中心凹和周边视网膜厚度均接近正常。

表1 治疗前两组患者基本资料比较

组别	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/女,例)	病程 ($\bar{x}\pm s$,d)	并发高血压 (例)	并发糖尿病 (例)	BCVA ($\bar{x}\pm s$)	CMT ($\bar{x}\pm s$, μm)
A组	58 \pm 14.53	17/14	18.12 \pm 2.17	23	10	0.84 \pm 0.02	527.5 \pm 17.59
B组	57 \pm 15.92	10/7	17.30 \pm 2.02	11	8	0.85 \pm 0.04	535 \pm 16.36
χ^2/t	0.2205	0.0708	1.2822	0.4784	1.0262	1.1590	1.4472
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:A组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合小功率眼底激光光凝组;B组:单纯行视网膜激光光凝。

表2 两组患者治疗前后的最佳矫正视力比较

组别	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后2mo	治疗后3mo
A组	31	0.84 \pm 0.02	0.49 \pm 0.04	0.29 \pm 0.04	0.26 \pm 0.04
B组	17	0.85 \pm 0.04	0.58 \pm 0.01	0.53 \pm 0.01	0.53 \pm 0.02
<i>t</i>		1.1590	3.712	10.67	10.37
<i>P</i>		0.7599	0.0099	<0.001	<0.001

注:A组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合小功率眼底激光光凝组;B组:单纯行视网膜激光光凝。

表3 两组患者治疗前后CMT的变化

组别	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后2mo	治疗后3mo
A组	31	527.5 \pm 17.59	371 \pm 17.36	298.5 \pm 32.87	257.75 \pm 17.30
B组	17	535 \pm 16.36	425 \pm 24.44	420.25 \pm 17.70	427.75 \pm 17.89
<i>t</i>		1.4472	3.868	6.521	13.66
<i>P</i>		0.5555	0.0083	0.0006	<0.001

注:A组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合小功率眼底激光光凝组;B组:单纯行视网膜激光光凝。

2.4 复查和随访 A组患者根据第1次注射后1mo查CMT情况决定是否需要再次注射雷珠单抗。ME未完全消退或再次出现水肿增厚超过100 μm 者重复玻璃体腔注射。共27眼进行了第2次注射,3眼进行了第3次注射。3mo随访中,未见眼压异常改变、白内障进展、眼内炎、葡萄膜炎、药物相关的全身不良反应。

3 讨论

RVO临床眼底表现为视网膜静脉迂曲、扩张,沿静脉分布区域的视网膜出血、水肿、渗出^[4],最常见类型是视网膜分支静脉阻塞,其发病率为0.6%~1.1%,其次是视网膜中央静脉阻塞,发病率0.1%~0.4%^[5]。有研究发现,

RVO对患者视力的危害主要是引起了继发性ME^[6-8],而ME的病因多为视网膜循环障碍,静脉迂曲、扩张,由于局部缺血、缺氧导致视网膜血-氧屏障破坏及视网膜色素上皮细胞功能损害,眼底微血管病变导致渗漏,进而引起视网膜组织水肿,累及黄斑时,即引起ME^[9]。近年来的研究发现,RVO患者玻璃体内VEGF水平较高^[10],VEGF的高表达导致血清蛋白渗出^[11],促使新生血管生成和ME,因此抗VEGF可缓解并治疗RVO继发ME。

雷珠单抗是一种专为眼科设计的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,避免新生血管生成^[12-14],

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、消除水肿和炎症反应的作用^[15]。多个研究显示,雷珠单抗能迅速提高 RVO 继发 ME 患者的视力^[16-18],但该药的作用时间有限,需重复多次注射,给患者造成一定的经济负担。

激光光凝术是 RVO 的常规治疗手段,但黄斑和视网膜水肿严重、出血较多时,实行激光光凝较困难,且激光对 ME 有治疗作用的同时还损伤了正常的视网膜神经细胞,使视力提高往往不尽人意。既往很多研究表明,抗 VEGF 联合激光光凝治疗对消除 RVO 继发 ME 有很好的疗效,但均未对激光的功率和能量进行阐述和研究,是否能用尽量低功率低能量的激光有效治疗、控制 RVO 的病情,同时又尽量少地损伤正常的视网膜神经细胞,尽可能地挽救患者的视力和视野?我院对 48 眼 RVO 合并 ME 患者进行了回顾性研究,将雷珠单抗玻璃体腔注射联合小功率(功率约为单纯激光光凝组的 2/3)眼底激光光凝与单纯眼底激光光凝进行了对比研究。研究结果显示,治疗后 1、2、3mo 雷珠单抗玻璃体腔注射联合小功率激光光凝组(A 组)视力改善明显优于单纯激光光凝组(B 组)。小功率激光在抗 VEGF 后之所以能达到和未抗 VEGF 治疗患者眼底一样的光斑,且视力明显较单纯激光组好,分析原因可能为雷珠单抗玻璃体腔注射后黄斑及视网膜水肿消退、出血吸收,使激光更容易施行,且治疗所用能量降低,减少激光的损伤,治疗 3mo 后黄斑中心凹厚度接近正常。而单纯激光光凝在治疗后 1mo 时 ME 有消退,但不如联合治疗明显;治疗 2、3mo 后比治疗后 1mo 有消退,但不明显,且效果不如联合治疗组。其原因是 ME 严重患者不易施行单纯激光,且激光能量大,激光损伤大。ME 消退比较慢,待消退后,可能丧失了挽救患者视力的最佳时机。

综上所述,两种方法治疗 RVO 合并 ME,对消退 ME、改善视力均有效果,但联合治疗组明显优于单纯光凝治疗组。玻璃体腔注射雷珠单抗后视网膜水肿可迅速消退,为激光提供了良好机会,同时减少了激光所需的功率和能量,越早对 RVO 合并 ME 进行雷珠单抗玻璃体腔注射联合激光光凝治疗,也就能越早消退 ME、促进出血吸收、保护视网膜神经细胞,使患者视力尽快恢复,且安全有效、并发症少。本研究为回顾性研究,望进行更多前瞻性、不同激光功率能量、随机研究对比,并加长随访时间,期待探讨尽量小功率能量激光联合治疗对 RVO 合并 ME 的长期疗效。

参考文献

- 秦书艳,沈磊,力强.玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿.国际眼科杂志 2016;16(12):2329-2331
- 刘慧峰,贾俊,姬明利,等.康柏西普联合激光治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿.国际眼科杂志 2017;17(11):2140-2143

- Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(2):160-165
- 葛坚.眼科学.北京:人民卫生出版社 2010:7
- Klein R, Klei BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion;the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol Soc* 2000; 98(2): 133-143
- McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion; an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1113-1123
- Rogers SL, McIntosh RL. Natural history of branch retinal vein occlusion; an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117(6):1094-1101
- 杨杰,彭南祥,陈季生.玻璃体腔注射不同药物联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效比较.国际眼科杂志 2017;17(10): 1912-1914
- Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2012;48(1):56-58
- Chen CH, Chen YH, Wu PC, et al. Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naïve cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection. *Chang Gung Med J* 2010;33(4):424-435
- Feng J, Zhang Y. Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion. *PLoS One* 2013;8(7):e68149
- 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
- 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
- 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
- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion; six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1102-1112
- Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema; nine-month results of a prospective study. *Retina* 2010;30(6):893-902
- Pece A, Isola V, Piermarocchi S, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab(Lucentis) for naïve retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmic* 2011;95(1):56-68
- 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 edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Middle East Afr J Ophthalmic* 2014; 21(40): 296-301