

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.02.029

❖ 临床研究 ❖

# 雷珠单抗联合光凝治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效

储海, 马凯, 郑纯

(中国人民解放军联勤保障部队第 901 医院眼科, 安徽 合肥 230001)

**【摘要】目的:** 探讨雷珠单抗联合光凝治疗视网膜中央静脉阻塞(CRVO)继发黄斑水肿的疗效及对黄斑区微血管结构与炎症因子的影响。**方法:** 选取 106 例 CRVO 继发黄斑水肿患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为对照组和观察组, 每组各 53 例。对照组患者给予激光光凝术治疗; 观察组患者给予雷珠单抗联合激光光凝术治疗, 疗程均为 3 个月。比较两组患者治疗前、治疗后 3 个月的最佳矫正视力(BCVA, 用 LogMAR 表示)、黄斑中心凹厚度(CMT)、黄斑区微血管结构[浅层毛细血管层密度(SCP)、深层毛细血管层密度(DCP)、黄斑中心凹无血管区面积(FAZ)、炎症因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)]水平及治疗期间并发症发生情况。**结果:** 治疗后 3 个月, 观察组患者 BCVA、CMT、FAZ 及 TNF- $\alpha$ 、IL-6、sICAM-1 水平低于对照组( $P < 0.05$ ); SCP、DCP 高于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者治疗期间并发症发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:** 雷珠单抗联合光凝治疗 CRVO 继发黄斑水肿疗效好, 可增加患者黄斑区血流密度, 减少黄斑区非灌注面积及炎症因子的表达。

**【关键词】** 视网膜中央静脉阻塞; 黄斑水肿; 雷珠单抗; 激光光凝术; 微血管结构; 炎症反应

**【中图分类号】** R77; R25 **【文献标志码】** A

## Effect of ranibizumab combined with laser photocoagulation on macular edema secondary to central retinal vein occlusion

CHU Hai, MA Kai, ZHENG Chun

(Department of Ophthalmology, No. 901 Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Hefei 230001, Anhui, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the effect of ranibizumab combined with laser photocoagulation on macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO) and its effect on macular area microvascular structure and inflammatory factors. **Methods:** 106 patients with CRVO macular edema were selected and divided into two groups according to different treatment regimens, with 53 cases in each group. The control group was treated with laser photocoagulation, the observation group was treated with ranibizumab injection on the basis of the control group, the course of treatment was 3 months. The optimal corrected visual acuity (BCVA, denoted by LogMAR), central macular thickness (CMT), macular microvascular structure [shallow capillary plexuses (SCP), deep capillary plexuses (DCP), foveal avascular area (FAZ)], inflammatory factors [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)] levels were compared between the two groups before treatment and 3 months after treatment. And the complications during treatment were recorded. **Results:** 3 months after treatment, BCVA, CMT value, FAZ, TNF- $\alpha$ , IL-6 and sICAM-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), SCP and DCP were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of complications between the two groups during treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Ranibizumab combined with laser photocoagulation is effective in the treatment of macular edema secondary to CRVO, which can increase the blood flow density of macular area, reduce the non-perfusion area of macular area and the expression of inflammatory factors.

**【Key words】** Central retinal vein occlusion; Macular edema; Ranibizumab; Laser photocoagulation; Microvascular structure; Inflammatory reaction

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是眼科常见的视网膜血管病变, 受缺氧

缺血环境的影响, 视网膜黄斑区会积聚大量的液体, 产生水肿症状(黄斑水肿), 导致患者视力下降<sup>[1]</sup>。

据统计,全球每年有300万人罹患CRVO黄斑水肿,且好发于>40岁的人群,给中老年人视力及生活带来严重影响<sup>[2]</sup>。既往临床主要采用激光光凝术治疗CRVO黄斑水肿,但视力改善效果不明显<sup>[3]</sup>。近年研究<sup>[4]</sup>发现,CRVO黄斑水肿的病理变化与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的异常表达、微血管结构变化、炎症反应密切相关,由此开启抗VEGF治疗的新模式。雷珠单抗注射液是目前最具代表性的抗VEGF药物,经证实能够改善黄斑水肿及视力状况,但疗效慢,甚至需要多次追加注射次数才能达到较好的效果<sup>[5]</sup>。本研究将雷珠单抗与激光光凝术联合用于治疗CRVO黄斑水肿,旨在探讨其疗效及可能的作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年3月至2021年3月中国人民解放军联勤保障部队第901医院收治的106例CRVO继发黄斑水肿患者为研究对象,按照治疗方案不同对对照组和观察组,每组各53例。对照组中,男性30例,女性23例;年龄29~75岁,平均(45.28±6.77)岁;病程5~30d,平均(14.23±4.50)d;左眼22例,右眼31例。观察组中,男性29例,女性24例;年龄32~77岁,平均(46.03±6.84)岁;病程3~30d,平均(14.05±4.61)d;左眼25例,右眼27例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)经临床诊断为CRVO继发黄斑水肿,且均为单眼;(3)最佳矫正视力(est corrected visual acuity, BCVA) < 0.6,黄斑中心凹厚度(entrnal macular thickness, CMT) > 300μm;(4)知情同意。排除标准:(1)合并有其他影响视力的眼部疾病者,如青光眼、糖尿病视网膜病变、视神经病变等;(2)伴有白内障、玻璃体积血等影响眼底检查者;(3)既往有眼部手术史或玻璃腔内注射史、抗VEGF治疗史或光凝治疗史者。

### 1.2 方法

对照组仅采用激光光凝术(格栅状光凝)治疗:治疗前30min和5min,分别采用复方托吡卡胺滴眼液、盐酸丙美卡因滴眼液滴对术眼进行扩瞳、麻醉,患者按指示端坐于激光光凝治疗仪前,然后设置相应参数:波长532nm,输出功率100~150mW,曝光时间0.1ms,光斑直径为100~200μm,光斑间隔1个光斑直径,范围黄斑中心500μm以外区域。观察组采用雷珠单抗注射液(novartis pharma schweiz AG,商品名:诺适得)+激光光凝术治疗:先进行雷珠单抗玻璃体腔注射,7d后再行激光光凝术。玻璃体腔注射具体过程如下:从术前3d开始,

每天采用左氧氟沙星滴眼液滴注患眼,4次/d;手术当天,患者取仰卧位于手术床,将盐酸丙美卡因滴眼液滴滴注于患眼进行麻醉,1次/5min,共3次。观察到麻醉起效后,使用开睑器撑开眼睑,分别使用聚维酮、生理盐水冲洗结膜囊;之后,常规消毒铺巾,将装有0.5mg雷珠单抗的注射器沿患眼角膜缘后3.5~4.0mm部位垂直进针,缓慢将药液注入玻璃体腔内,迅速拔出针头并用无菌棉签按压1min,检查无误后用无菌纱布包扎术眼。术后1周,每天给予左氧氟沙星滴眼液预防感染。7d后行激光光凝术,治疗过程同对照组,术后1个月,根据患者恢复情况继续给予1~3次的雷珠单抗治疗。疗程均为3个月。

### 1.3 观察指标

(1)BCVA、CMT:治疗前、治疗后3个月进行检查,其中BCVA采用国际标准视力量表测量,取最小分辨角对数(LogMAR)进行统计;CMT采用光相断层扫描(OCT)仪进行测量;(2)黄斑区微血管参数:治疗前、治疗后3个月采用OCT仪测量患者患眼黄斑区浅层毛细血管层密度(superficial capillary plexuses, SCP)、深层毛细血管层密度(deep capillary plexuses, DCP)、黄斑中心凹无血管区(foveal avascular area, FAZ)面积;(3)炎症因子水平:收集患者治疗前、治疗后3个月的玻璃体液,采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)的表达水平;(4)治疗期间并发症发生情况:包括眼压升高、结膜出血等。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,较采 $t$ 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者BCVA及CMT比较

治疗前,两组患者BCVA(LogMAR)、CMT比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后3个月,两组患者BCVA(LogMAR)、CMT均降低( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者BCVA及CMT比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BCVA(LogMAR)		CMT(μM)	
	治疗前	治疗后3个月	治疗前	治疗后3个月
观察组( $n=53$ )	0.84±0.25	0.40±0.09*	452.74±52.15	287.52±31.50*
对照组( $n=53$ )	0.83±0.22	0.51±0.11*	455.01±50.77	318.74±34.15*
$t$ 值	0.219	5.634	0.315	4.892
$P$ 值	0.827	<0.001	0.751	<0.001

\* $P<0.05$ ,与组内治疗前相比。

### 2.2 两组患者黄斑区微血管参数比较

治疗前,两组患者 SCP、DCP、FAZ 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 3 个月,两组患者

SCP、DCP 均升高 ( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); FAZ 均降低 ( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者黄斑区微血管参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	SCP (%)		DCP (%)		FAZ (mm <sup>2</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n = 53)	40.22 ± 4.09	44.81 ± 3.47 *	42.50 ± 4.86	48.23 ± 3.29 *	0.42 ± 0.07	0.34 ± 0.08 *
对照组 (n = 53)	40.14 ± 4.28	42.25 ± 4.67 *	42.25 ± 4.17	44.32 ± 3.50 *	0.43 ± 0.08	0.39 ± 0.12 *
t 值	0.098	3.203	0.284	5.926	0.685	2.524
P 值	0.922	0.002	0.777	< 0.001	0.495	0.013

\*  $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

### 2.3 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6、sICAM-1 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 3 个月,

两组患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6、sICAM-1 水平均降低 ( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ (ng/L)		IL-6 (ng/L)		sICAM-1 ( $\mu$ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n = 53)	49.68 ± 12.50	23.05 ± 4.38 *	54.23 ± 8.54	22.16 ± 5.01 *	675.24 ± 100.75	356.88 ± 75.49 *
对照组 (n = 53)	50.17 ± 12.85	28.75 ± 5.34 *	53.82 ± 8.75	27.43 ± 5.21 *	673.86 ± 102.16	410.52 ± 80.05 *
t 值	0.199	6.008	0.244	5.308	0.070	3.549
P 值	0.843	< 0.001	0.808	< 0.001	0.944	0.001

\*  $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

### 2.4 两组患者治疗期间并发症情况比较

治疗期间,观察组患者发生眼压升高 1 例,结膜出血 3 例,并发症发生率 7.55%; 对照组患者发生眼压升高 2 例,结膜出血 4 例,并发症发生率 11.32%。两组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.442, P = 0.506$ )。

些弊端促使临床不断探索新的治疗方案。经研究<sup>[8]</sup>发现,VEGF 在 CRVO 黄斑水肿的发生发展中起着关键作用,降低玻璃体液中 VEGF 浓度可阻断血管渗漏,减轻黄斑水肿症状。雷珠单抗注射液是美国食品药品监督管理局首个批准用于眼科的抗 VEGF 药物,具有分子量小、穿透性强的优点,但需要多次注射,治疗费用高,尚未在临床普及。

## 3 讨论

黄斑水肿是 CRVO 的常见并发症,也是导致患者视力下降的主要原因。相关研究<sup>[6]</sup>表明,CRVO 会使患者血-视网膜屏障功能遭到破坏,毛细血管内压力增高,液体向血管外渗漏,如果液体积聚在黄斑区,则导致黄斑区水肿。如果视网膜黄斑区液体长期无法消退,则会进一步改变色素上皮细胞功能,最终造成视力下降。由此可见,改善 CRVO 患者视力的首要措施是消除黄斑水肿。

本研究结果显示,治疗后 3 个月,观察组患者 BCVA (LogMAR)、CMT 低于对照组 ( $P < 0.05$ ),与曾令辉等<sup>[9]</sup>的研究结果一致,提示雷珠单抗联合光凝治疗 CRVO 黄斑水肿疗效更好,可进一步减轻黄斑水肿,提高患者视力。激光光凝术主要通过物理性封闭血管来减轻水肿症状,对 VEGF 的影响相对较小,而雷珠单抗可显著降低玻璃体液中 VEGF 水平,因而能通过抑制血管新生减少黄斑水肿,二者联合可产生协同作用,通过不同机制减少黄斑区液体积聚。

激光光凝术是临床治疗视网膜黄斑水肿的主要手段,可利用高温暂时封闭发生渗漏的毛细血管,减少黄斑区液体积聚;同时,还可抑制 VEGF 的产生,损伤新生血管,促进黄斑区液体消退<sup>[7]</sup>。但遗憾的是,虽然黄斑水肿得以消退,但视觉增益效果不明显;另外,激光还会导致视力发生不可逆的损伤。这

近年研究<sup>[10]</sup>显示,在缺氧状态下,视网膜静脉直径会发生扩张、扭曲,故 CRVO 黄斑水肿会导致黄斑区微血管结构发生改变。黄斑区仅由视锥细胞、视网膜色素上皮细胞构成,一旦视网膜血管发生缺氧缺血,就会导致血流密度降低,FAZ 增加。本研究结果显示,治疗后 3 个月,观察组患者 SCP、DCP

高于对照组 ( $P < 0.05$ ), FAZ 低于对照组 ( $P < 0.05$ ),与目前部分研究<sup>[11-12]</sup>趋势相同,提示雷珠单抗与激光光凝术联合可增强患者黄斑区血流灌注,增加血液流动,促进视力恢复。抗 VEGF 药物可使黄斑病变患者的视网膜血流密度呈现先降低后增高的变化,机制可能与抗 VEGF 抑制了血管舒张因子一氧化氮(NO)的生成有关。NO 的主要作用为舒张血管、增加血管通透性,而 VEGF 能够提高一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的活性,抗 VEGF 药物可通过中和 VEGF 来降低 NOS 活性,阻碍 NO 生成。雷珠单抗与激光光凝术均有中和 VEGF 的作用,因此二者联合可通过增加视网膜血流密度、维持 FAZ 结构来延缓黄斑区缺血,促进视力恢复。目前,CRVO 继发黄斑水肿的发病机制虽未完全明确,但已证实与长期的炎症反应有关<sup>[13]</sup>。其中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 在该途径中发挥重要作用,一方面 TNF- $\alpha$ 、IL-6 本身具有促炎作用,可加重机体炎症反应;另一方面还具有促进 VEGF 表达、诱导血管新生的作用,可使血管通透性增加,导致疾病进展<sup>[14]</sup>。ICAM-1 作为黏附分子,不仅能够促进细胞间黏附,还参与了炎症反应。既往研究<sup>[15]</sup>表明,VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子可促进 ICAM-1 的表达,使其聚集于血管内皮,从而诱发血管新生。本研究中,治疗后 3 个月,观察组患者玻璃体液中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、sICAM-1 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ),提示雷珠单抗联合激光光凝术可通过抑制炎症反应,改善患者视力。既往研究<sup>[16]</sup>也提示,抑制血管新生可以减轻视网膜病变患者炎症反应,雷珠单抗注射液主要作用是通过拮抗 VEGF 来减少血管新生。进一步分析两组安全性发现,两组患者治疗期间并发症发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明雷珠单抗与激光光凝术联合治疗 CRVO 继发黄斑水肿具有较高的安全性。

综上所述,雷珠单抗联合光凝治疗 CRVO 继发黄斑水肿的效果更好,机制可能与改善黄斑区微血管结构,减轻炎症反应有关。本研究仍有不足之处在于样本量少、观察时间短、未进行长期随访等,结果还需要多中心、大样本量、长期的研究进一步验证。

#### 参考文献

[1] 梅雪,郑宏华,陈小红,等. 黄斑水肿形成机制的研究现状与进

展[J]. 中华眼底病杂志,2020,36(5):404-408.

- [2] Song P, Xu Y, Zha M, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion; a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors[J]. J Glob Health, 2019, 9(1):10427.
- [3] 沈健,刘旭东,孟祥俊,等. 康柏西普联合激光治疗视网膜静脉管阻塞并发黄斑囊水肿的疗效及对 CMT、BCVA、FFA 的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2018,15(2):82-84.
- [4] Jiang Y, Mieler WF. Update on the Use of Anti-VEGF Intravitreal Therapies for Retinal Vein Occlusion[J]. Asia Pac J Ophthalmol, 2017, 6(6):546-553.
- [5] 周瑞,陈娟,林思勇. 视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿玻璃体注射雷珠单抗不同治疗方案的疗效对比[J]. 眼科,2020,29(1):71-75.
- [6] Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and Pathogenesis of Central Retinal Vein Occlusion[J]. J Clin Med, 2020, 9(11):3457.
- [7] 徐建龙,马青. 改良全视网膜激光光凝术治疗糖尿病性视网膜病变的临床效果及对血清 VEGF 水平的影响[J]. 影像科学与光化学,2020,38(2):301-306.
- [8] 邱煦,窦宏亮,陈风华,等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物对视网膜微循环的影响研究现状与进展[J]. 中华眼底病杂志,2020,36(7):565-570.
- [9] 曾令辉,刘广进,邢文君,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察[J]. 实用防盲技术,2014,9(4):153-156.
- [10] Takeuchi J, Kataoka K, Ito Y, et al. Optical coherence tomography-angiography to quantify choroidal neovascularization in response to aflibercept[J]. Ophthalmologica, 2018, 240(2):90-98.
- [11] Marques JP, Costa JF, Marques M, et al. Sequential morphological changes in the CNV net after intravitreal anti-VEGF evaluated with OCT angiography[J]. Ophthalmic Res, 2016, 55(3):145-151.
- [12] Chen Q, Yu X, Sun Z, et al. The application of OCTA in assessment of anti-VEGF therapy for idiopathic choroidal neovascularization[J]. J Ophthalmol, 2016, 2016:5608250.
- [13] 金琪,郝晓凤,谢立科,等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿与炎症的关系及其抗炎治疗研究进展[J]. 山东医药,2020,60(35):109-112.
- [14] 管欢,张葺,王海波. 光凝联合抗 VEGF 药物治疗黄斑水肿对患者房水血管活性分子表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(4):425-428.
- [15] Noma H, Funatsu H, Sakata K, et al. Association between macular microcirculation and soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with macular edema and retinal vein occlusion[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, 248(10):1515-1518.
- [16] 李婷婷. 全视网膜激光光凝治疗对糖尿病性视网膜病变患者眼内炎症因子的影响[J]. 中国医药指南,2020,18(33):26-28.

(收稿日期:2021-08-15

修回日期:2021-09-29)