

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.07.007

❖ 临床研究 ❖

不同雷珠单抗玻璃体腔注射方案治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及其对黄斑血流密度的影响

陈冬军, 刘彦, 陈建华

(北京老年医院眼科, 北京 100095)

【摘要】目的: 比较雷珠单抗单次注射后改用按需治疗方案(1 + PRN)与连续 3 次每月注射 1 次后改用按需治疗方案(3 + PRN)治疗视网膜分支静脉阻塞(BRVO)继发黄斑水肿(ME)的疗效及对黄斑血流密度的影响。**方法:** 根据雷珠单抗治疗方案不同将 80 例 BRVO 继发 ME 患者分为 3 + PRN 组($n = 42$)与 1 + PRN 组($n = 38$);比较两组治疗前和治疗后 1、3、6 个月时最佳矫正视力(BCVA)、中央视网膜厚度(CRT)及黄斑中心浅层毛细血管丛(SCP)、深层毛细血管丛(DCP)血流密度,并对两组注射次数和不良反应。**结果:** 治疗后,两组 BCVA、CRT 随着时间延长逐渐改善($P < 0.05$),两组间各时间点对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组黄斑中心凹 SCP 和 DCP 血流密度均随着时间延长逐渐下降($P < 0.05$),两组间对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访期内,1 + PRN 组注射(3.42 ± 0.78)次,3 + PRN 组注射(3.64 ± 0.85)次,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组均未发生严重不良反应。**结论:** 对于 BRVO 继发 ME 患者,雷珠单抗 1 + PRN 与 3 + PRN 治疗方案,均可有效提高视力,改善黄斑区血流,疗效及安全性相当。

【关键词】 视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;雷珠单抗;视力;黄斑血流密度

【中图分类号】 R774.1;R774.5 **【文献标志码】** A

Efficacy of different intravitreal ranibizumab injection regimens in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion and its effect on macular blood flow density

CHEN Dong-jun, LIU Yan, CHEN Jian-hua

(Department of Ophthalmology, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

【Abstract】 Objective: To compare the efficacy of ruzumab 1 + PRN and 3 + PRN in the treatment of macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO) and its influence on macular blood flow density. **Methods:** A total of 80 patients with secondary ME from BRVO were collected and divided into 3 + PRN group ($n = 42$) and 1 + PRN group ($n = 38$) according to the different treatment regimens of rabeprazole. The best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) blood flow density were compared between the two groups before treatment and 1, 3 and 6 m after treatment, and the injection times and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the BCVA and CRT of the two groups gradually improved with time ($P < 0.05$), there was no significant difference between the two groups at each time point ($P > 0.05$). After treatment, the SCP and DCP blood flow density of macular fovea in both groups decreased gradually with time ($P < 0.05$), there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). During the follow-up period, the number of injections in the 1 + PRN group was (3.42 ± 0.78) times, and that in the 3 + PRN group was (3.64 ± 0.85) times. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). No serious adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion:** For patients with ME secondary to BRVO, ruzumab 1 + PRN and 3 + PRN treatment regimens can effectively improve vision and macular blood flow, with similar efficacy and safety.

【Key words】 Branch retinal vein occlusion; Macular edema; Ranibizumab; Vision; Macular blood flow density

视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是常见的视网膜血管疾病之一,发病率达到 0.3% ~ 0.6%^[1]。黄斑水肿(macular edema,

ME)是 BRVO 的常见并发症,也是造成患眼视功能降低的主要原因,若不及时干预可导致重度视力丧失甚至失明。血管内皮生长因子(vascular endothe-

基金项目:北京市自然科学基金项目(7172097)

作者简介:陈冬军(1978-),男,副主任医师。E-mail:cdj18500633256@163.com

通讯作者:陈建华。E-mail:fireworks@ sina.com

lial growth factor, VEGF) 是诱发 ME 的重要效应分子,而予以抗 VEGF 药物玻璃体腔注射能够有效缓解 ME,改善患者视力,已成为临床对于 BRVO 继发 ME 的一线治疗手段^[2-3]。雷珠单抗是一种抗 VEGF 药物,能够阻断 VEGF 与其受体之间的结合,抑制血管生成,进而减轻 ME^[4]。目前,雷珠单抗对 BRVO 继发 ME 的疗效已得到广泛证实,然而其治疗方案仍未形成统一意见^[5-6]。既往临床倡议每月予以雷珠单抗注射 3 次后再实施按需 (pro re nata, PRN) 治疗方案^[7];但新近研究^[8]表明,予以 1 次雷珠单抗注射后实施 PRN 同样能够达到良好治疗效果。出于经济、依从性等因素的考虑,在确保治疗效果的前提下,尽可能减少抗 VEGF 药物的使用是研究的重要方向。目前,雷珠单抗 1 + PRN 与 3 + PRN 在国内人群中的对比研究报道尚少。为此,本研究选取 BRVO 继发 ME 患者作为研究对象,比较雷珠单抗 1 + PRN 与 3 + PRN 的治疗疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2019 年 1 月至 2020 年 10 月就诊于北京老年医院的 BRVO 继发 ME 患者 80 例。根据雷珠单抗治疗方案不同分为 3 + PRN 组 ($n = 42$) 与 1 + PRN 组 ($n = 38$)。纳入标准:(1)单眼 BRVO 继发 ME,对侧眼无异常;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)光相干断层扫描 (OCT) 显示中央视网膜厚度 (CRT) $> 250 \mu\text{m}$,黄斑中心凹形态消失;(4)既往未进行抗 VEGF 药物治疗;(5)随访至少 6 个月。排除标准:(1)其他视网膜疾病所致的 ME;(2)既往有激光光凝治疗史或眼内手术史者;(3)严重白内障患者;(4)合并青光眼、糖尿病视网膜病变等对视力的有严重影响的眼部疾病者;(5)OCT 图像质量差者。

1.2 治疗方案

(1) 3 + PRN 组:患者自第 1 次注射雷珠单抗起,前 3 个月每月 1 次雷珠单抗玻璃体注射,0.5 mg/次,共 3 次,之后采取每月 PRN 治疗原则,当达到再治疗标准时实施注射治疗;(2) 1 + PRN 组:患者仅于首次进行 1 次雷珠单抗注射,然后立即采用 PRN,在达到再治疗标准时进行注射治疗。PRN 治疗标准:验光后视力下降大于 5 个字母或者 CRT $> 250 \mu\text{m}$ 。患者均随访 6 个月。

1.3 观察指标

比较两组治疗前和治疗后 1、3、6 个月时最佳矫正视力 (BCVA)、CRT,采用国际标准对数视力表进行 BCVA 检查,以最小分辨角对数 (logMAR) 进行换算,CRT 采用 OCT 机器自带软件进行测量。比较两组黄斑中心区血流密度参数;通过光学相干断层扫描血管成像 (OCTA) 检查测定,仪器为 RTVue-XR AngioVue OCT 仪 (美国),光源波长为 840 nm,频宽为 45 nm,扫描范围为 3 mm \times 3 mm,由系统软件自动识别并测量浅层毛细血管丛 (SCP)、深层毛细血管丛 (DCP) 血流密度。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。满足正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述,两组年龄对比用成组 t 检验,对重复测量数据 (BCVA、CRT 等) 采用重复测量设计的方差分析;计数资料用 [$n(\%)$] 进行描述,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组性别、年龄和基线 CRT、BCVA 对比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	性别		眼别		基线 CRT (μm)	基线 BCVA (logMAR)
		男	女	左	右		
3 + PRN 组 ($n = 42$)	58.12 \pm 9.25	16 (38.10)	26 (61.90)	24 (57.14)	18 (42.86)	378.51 \pm 72.62	0.69 \pm 0.12
1 + PRN 组 ($n = 38$)	59.36 \pm 10.37	18 (47.37)	20 (52.63)	17 (44.74)	21 (55.26)	385.68 \pm 82.71	0.67 \pm 0.13
t/χ^2 值	0.565	0.702		1.229		0.413	0.716
P 值	0.574	0.402		0.268		0.681	0.476

2.2 两组视力变化比较

治疗前,两组 BCVA 水平相当 ($P > 0.05$);治疗后,两组 BCVA 随着时间延长逐渐改善 ($P < 0.05$);两组间各时间点对比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 CRT 变化比较

治疗前,两组 BCVA 水平相当 ($P > 0.05$);治疗后,两组 BCVA 随着时间延长逐渐改善 ($P < 0.05$);两组间各时间点对比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组 BCVA 变化比较 ($\bar{x} \pm s, \log\text{MAR}$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
3 + PRN 组 (n = 42)	0.69 ± 0.12	0.61 ± 0.08 *	0.52 ± 0.09 * #	0.40 ± 0.07 * # Δ
1 + PRN 组 (n = 38)	0.67 ± 0.13	0.62 ± 0.07 *	0.54 ± 0.11 * #	0.42 ± 0.09 * # Δ
t 值	0.716	0.592	0.893	1.115
P 值	0.476	0.555	0.374	0.268

* P < 0.05, 与治疗前相比; # P < 0.05, 与治疗 1 个月相比; Δ P < 0.05, 与治疗 3 个月相比。

表 3 两组 CRT 变化比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
3 + PRN 组 (n = 42)	378.51 ± 72.62	303.85 ± 45.12 *	274.21 ± 43.26 * #	241.78 ± 40.39 * # Δ
1 + PRN 组 (n = 38)	385.68 ± 82.71	309.47 ± 42.46 *	277.36 ± 40.19 * #	246.58 ± 42.37 * # Δ
t 值	0.413	0.572	0.336	0.519
P 值	0.681	0.569	0.738	0.606

* P < 0.05, 与治疗前相比; # P < 0.05, 与治疗 1 个月相比; Δ P < 0.05, 与治疗 3 个月相比。

2.4 两组血流参数比较

相比治疗前, 两组黄斑中心凹 SCP 和 DCP 血流密度均下降 (P < 0.05), 但两组间对比差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 4 及表 5。

表 4 两组黄斑中心凹 SCP 血流密度变化比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
3 + PRN 组 (n = 42)	25.78 ± 2.52	23.31 ± 2.25 *	20.13 ± 2.36 * #	18.94 ± 2.29 * # Δ
1 + PRN 组 (n = 38)	25.71 ± 2.68	23.48 ± 2.47 *	20.28 ± 2.25 * #	18.11 ± 2.37 * # Δ
t 值	0.120	0.322	0.290	0.326
P 值	0.905	0.748	0.772	0.745

* P < 0.05, 与治疗前相比; # P < 0.05, 与治疗 1 个月相比; Δ P < 0.05, 与治疗 3 个月相比。

表 5 两组黄斑中心凹 DCP 血流密度变化比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	治疗前	治疗 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
3 + PRN 组 (n = 42)	30.25 ± 3.16	25.78 ± 2.74 *	23.41 ± 2.56 * #	21.12 ± 2.31 * # Δ
1 + PRN 组 (n = 38)	29.78 ± 2.86	26.11 ± 2.49 *	23.78 ± 2.72 * #	21.46 ± 2.63 * # Δ
t 值	0.695	0.562	0.627	0.616
P 值	0.489	0.576	0.533	0.540

* P < 0.05, 与治疗前相比; # P < 0.05, 与治疗 1 个月相比; Δ P < 0.05, 与治疗 3 个月相比。

2.5 两组注射次数及不良反应比较

随访期内, 1 + PRN 组注射 (3.42 ± 0.78) 次, 3 + PRN 组注射 (3.64 ± 0.85) 次, 两组差异无统计学意义 (P > 0.05)。不良反应方面: 3 + PRN 出现一例注药后结膜下出血, 予以对症干预后得以恢复正常; 两组均未发生其他眼部不良反应。

3 讨论

抗 VEGF 药物能够促进 ME 吸收及视网膜无灌

注区的再灌注^[9]。雷珠单抗作为经典的抗 VEGF 药物, 在 ME 治疗中疗效已得到广泛验证^[5-6], 治疗方案得以发展。目前, 3 + PRN 与 1 + PRN 是应用最多的治疗方案, 相比原始的每月 1 次雷珠单抗玻璃体腔注射, 其旨在保证疗效的前提下减少治疗次数和治疗费用, 但目前国内关于 3 + PRN 与 1 + PRN 治疗方案的差异的研究报道尚缺乏。本研究通过回顾性分析 80 例 BRVO 继发 ME 患者临床资料发现, 治疗后, 3 + PRN 组与 1 + PRN 组 BCVA 随着时间延长逐渐改善, 且两组间各时间点对比差异无统计学意义, 说明两种治疗方案对提升视力的效果相当。既往研究^[10]指出, 患者前 3 个月为治疗核心期, 患者视力会恢复会达到 1 个平台期。本研究中, 尽管 1 + PRN 组注射次数较少, 但视力恢复与 3 + PRN 组无明显差异, 提示核心治疗期予以 PRN 也有着较好的视力提升。Wang 等^[11]表明, 相比接受 1 + PRN 方案的患者, 3 + PRN 组患者视力虽有提升, 但差异不显著; Ito 等^[12]报道, BRVO 患者采取 1 + PRN 方案获得的视力恢复并不逊于 3 + PRN 方案; Miwa 等^[13]也证实, 雷珠单抗 1 + PRN 方案与 3 + PRN 方案治疗 BRVO 的疗效相当, 均与本研究结果相符。但也有研究^[14]表明, 3 + PRN 能够获得较大的视力提升, 推测其原因可能在于核心治疗期连续进行 3 次注射能够巩固雷珠单抗的疗效, 从而实现较好的视力改善。不同研究结果存在差异可能与研究对象、视功能损伤程度以及随访时间长短不同有关。

视网膜厚度是评估眼底病变程度的重要指标^[15], 本研究显示, 两组治疗后 CRT 随着治疗时间延长均逐渐下降, 但组间对比差异无统计学意义, 提示 3 + PRN 与 1 + PRN 均可降低视网膜厚度, 对减轻 ME 的效果相当。此外, 本研究显示, 两组随访 6 个月时, 注药次数对比差异无统计学意义, 推测尽管 1 + PRN 组在核心治疗期间注药次数减少, 但后续治疗仍需通过增加注药次数来保证理想疗效。仅从视力、黄斑消退等仍难以判断何种方式更优。OCTA 是一种通过监测血流信号来反映视网膜血管重建状况的技术, 能够清晰呈现黄斑区血管形态, 尤其是 DCP, 并可对视网膜血管密度进行定量测定^[16]。既往研究^[17-18]表明, 借助 OCTA 来评估 BRVO 患者微血管变化, 对于 BRVO 疗效的随访有着重要意义。关于抗 VEGF 药物的疗效, 既往多聚焦于视力恢复和 ME 的消退。本研究除观察患者视力恢复以外, 还对黄斑区黄斑中心凹 SCP、DCP 血流密度进行评估, 以更加全面地进行疗效评价, 结果显示: 两组黄斑中心凹 SCP、DCP 血流密度随着治疗时间延长而降低, 但组间对比差异无统计学意义, 说明两种治疗

方案对黄斑血流密度的影响相当,这也验证两种方案疗效相当。

本研究还显示,随访期内,3 + PRN 组出现 1 例注药后结膜下出血,予以对症干预后得以恢复正常,两组均未发生其他眼部不良反应。这说明两种治疗方案均有较好的安全性。本研究存在不足:作为回顾性研究,样本量较小,且随访时间较短(6 个月),关于不同雷珠单抗注射治疗方案对 BRVO 继发 ME 的疗效有待大样本、长时间随访的前瞻性随机对照研究进一步验证。

综上,1 + PRN 与 3 + PRN 雷珠单抗治疗方案治疗 BRVO 继发 ME,均能够有效提高患者视力,减轻黄斑水肿,改善黄斑区血流,二者疗效相当,且安全性较高。

参考文献

[1] Michael IP, Andrew H. Retinal vein occlusion review[J]. *Asia Pacific Journal of Ophthalmology*, 2018, 7(1): 40 - 45.

[2] Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, *et al.* Treat and extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: A literature review and consensus recommendations [J]. *Retina*, 2015, 35(8): 1489 - 1506.

[3] Chen L, Chen Y. Interpretation of the 2019 Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the EURETINA[J]. *Zhonghua Shiyian Yanke Zazhi/Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2020, 38(1): 60 - 63.

[4] 尹小芳,叶祖科,汤秀容,等.玻璃体内注射雷珠单抗后视网膜分支静脉阻塞性黄斑水肿复发的危险因素分析[J]. *眼科新进展*, 2020, 40(1): 46 - 49.

[5] 张雨晴,周琼,邵毅,等.玻璃体内注射雷珠单抗对年龄相关性黄斑变性患者眼表的影响[J]. *眼科新进展*, 2020, 40(3): 235 - 238.

[6] Guichard MM, Xavier AR, Turksever C, *et al.* Spectral-domain optical coherence tomography-driven treat-and-extend and pro re nata regimen in patients with macular oedema due to retinal vein occlusion: 24-month evaluation and outcome predictors[J]. *Ophthalmic Research Journal for Research in Experimental & Clinical Ophthalmology*, 2018, 60(1): 29 - 37.

[7] Finn AP, Pistilli M, Tai V, *et al.* Localized optical coherence tomography precursors of macular atrophy and fibrotic scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J].

American Journal of Ophthalmology, 2021, 22(3): 338 - 347.

[8] Spooner KL, Fraser-Bell S, Cozzi M, *et al.* Macular atrophy incidence and progression in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with vascular endothelial growth factor inhibitors using a treat-and-extend or a pro re nata regimen: Four-year results of the MANEX study-science [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(12): 1663 - 1673.

[9] Deng Y, Cai X, Zhang S, *et al.* Quantitative analysis of retinal microvascular changes after conbercept therapy in branch retinal vein occlusion using optical coherence tomography angiography [J]. *Ophthalmologica*, 2019, 242(2): 69 - 80.

[10] Miller JW. Comparison of age-related macular degeneration treatments trials 2: Introducing comparative effectiveness research [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(4): S133 - S134.

[11] Wang F, Yuan Y, WANG L, *et al.* One-year outcomes of 1 does versus 3 loading doses followed by pro re nata regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: The ARTIS trial [J]. *Journal of Ophthalmology*, 2019, 19(3): 48 - 55.

[12] Ito Y, Saishin Y, Sawada O, *et al.* Comparison of single injection and three monthly injections of intravitreal bevacizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion [J]. *Clinical Ophthalmology*, 2015, 9(1): 175 - 180.

[13] Miwa Y, Muraoka Y, Osaka R, *et al.* Ranibizumab for macular edema after branch vein occlusion one initial injection versus three monthly injections [J]. *Retina*, 2017, 37(4): 702 - 709.

[14] Elwes F, Borooah S, Aspinall P, *et al.* Clinical outcomes of switching to aflibercept using a pro re nata treatment regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration who incompletely responded to ranibizumab [J]. *BMC Ophthalmology*, 2018, 18(1): 20 - 28.

[15] 徐静,宋泽娟,马强,等.成年近视人群黄斑中心凹视网膜厚度,脉络膜厚度与眼轴长度,等效球镜的相关性[J]. *海南医学*, 2022, 33(5): 594 - 597.

[16] 李娜,齐艳华.利用 OCTA 评估屈光不正对学龄儿童黄斑区血流及视网膜厚度的影响 [J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(8): 1439 - 1442.

[17] Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography [J]. *JAMA Ophthalmology*, 2015, 133(1): 45 - 50.

[18] 杨治坤,于伟泓,陈有信.视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿患眼玻璃体腔注射康柏西普治疗后黄斑区微血管结构改变 [J]. *中华眼底病杂志*, 2021, 37(9): 675 - 683.

(收稿日期:2022 - 03 - 04

修回日期:2022 - 04 - 12)