

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-03-032

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

雷珠单抗联合 577 nm 微脉冲激光治疗非缺血型 CRVO 继发 ME 的效果观察

覃蓓, 刘晓辉, 秦程

(桂林医学院第二附属医院眼科, 桂林 541199)

摘要 **目的** 观察雷珠单抗联合 577 nm 微脉冲激光治疗非缺血型视网膜中央静脉阻塞(CRVO)继发黄斑水肿(ME)的临床效果。**方法** 选取 34 例非缺血型 CRVO 继发 ME 患者。根据患者自行选择是否接受微脉冲激光治疗,分为对照组和观察组,每组 17 例(17 只眼)。对照组行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,观察组在对照组基础上联合 577 nm 微脉冲激光治疗。比较两组治疗后的 1 个月、3 个月、6 个月最佳矫正视力(BCVA)及黄斑中心视网膜厚度(CMT),总注药次数及按需治疗次数。**结果** 治疗后的 3 个月、6 个月,观察组 BCVA 优于对照组,CMT 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组的总注药次数少于对照组($P < 0.05$);两组按需治疗次数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 雷珠单抗联合 577 nm 微脉冲激光治疗非缺血型 CRVO 继发 ME,疗效显著,可改善视力,降低黄斑厚度,减少总注药次数。

关键词: 非缺血型视网膜中央静脉阻塞;黄斑水肿;雷珠单抗;577 nm 微脉冲激光

中图分类号: R774.5

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)03-0204-05

Observation of the clinical effect of Leizumab combined with 577 nm micropulse laser in the patients with non ischemic central retinal vein occlusion and secondary macular edema

QIN Bei, LIU Xiaohui, QIN Cheng

(Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital Guilin Medical College, Guilin 541199, China)

Abstract **Objective** To observe the clinical efficacy of Leizumab combined with 577 nm micropulse laser in the patients with non ischemic central retinal vein occlusion (CRVO) and secondary macular edema (ME). **Methods** 34 patients with non-deficient CRVO and secondary ME were selected. Patients were divided into control group and observation group according to their choice of whether to receive micropulse laser therapy, with 17 cases (17 eyes) in each group. The control group were treated with intravitreal

基金项目: 桂林市科学研究与技术开发计划项目 (20190218-6-3)。

第一作者: 覃蓓, 本科, 副主任医师, 研究方向为青光眼疾病的诊治。

通信作者: 刘晓辉, 71040232@qq.com; 秦程, 13977306440@163.com。

injection of Leizumab, and the observation group were treated with Leizumab combined with 577 nm micropulse laser. The best corrected visual acuity (BCVA), macular central retinal thickness (CMT), total injection times and pro re nata (PRN) times were compared between the two groups 1 month, 3 months and 6 months after treatment. **Results** At 3 months and 6 months after treatment, BCVA in observation group was better than that in control group, CMT was lower than that in control group. The differences between the two groups were statistically significant (all $P < 0.05$). The total injection times in the observation group was less than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in PRN times between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Leizumab combined with 577 nm micropulse laser is effective in the treatment of non-ischemic CRVO and secondary ME, which can improve patients' visual acuity, lower macular thickness and reduce the total injection times.

Keywords: non-ischemic central retinal vein occlusion; macular edema; ranibizumab; 577 nm micropulse laser

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)为全球仅次于糖尿病性视网膜病变的视网膜血管疾病^[1]。相关研究^[2]结果表明,全球 30~89 岁人群中 RVO 的患病率为 0.77%,其中中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)为 0.13%。非缺血型 CRVO 继发黄斑水肿(macular edema, ME)是引起视力下降最主要的原因,若不及时治疗,伴随患病时间延长,可演变成缺血型 CRVO-ME,增加致盲概率^[3]。雷珠单抗作为较有代表性的抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),是治疗 CRVO 继发 ME 的首选方案^[4]。但 CRVO 继发 ME 作为一种慢性易复发性的疾病,患者需长期复诊、反复多次玻璃体腔注药,对患者的心理压力及经济负担都造成极大影响。近年来,577 nm 阈下微脉冲激光,简称微脉冲激光(micropulse laser, MPL)作为一种辅助治疗黄斑水肿的新型治疗方式,已经应用于临床研究。国内外一些临床研究^[5-6]结果表明,在抗 VEGF 药物的基础上联合 MPL 治疗黄斑水肿,可形成互补效果,且疗效与安全性并存。鉴于此,本研究分析雷珠单抗联合 577 nm 微脉冲激光治疗非缺血型 CRVO 继发 ME 的效果。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2021 年 6 月至 2023 年 5 月桂林医学第二附属眼科收治的 CRVO 继发 ME 患者,结合眼底照

相、荧光素眼底造影检查(fundus fluorescein angiography, FFA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、基线最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)检查等诊断为非缺血型 CRVO 继发 ME 患者 34 例(34 只眼)。根据患者自行选择是否接受微脉冲激光治疗分为对照组和观察组,每组 17 例(17 只眼)。观察组男 8 例,女 9 例;年龄 37~78 岁,平均(54.94 ± 12.32)岁;首次就诊病程 1 周至 6 个月,平均(1.23 ± 0.14)月;注药前视力 0.30~2.0,平均(0.92 ± 0.54);注药前平均眼压(16.76 ± 2.14)mmHg。对照组男 7 例,女 10 例;年龄 24~82 岁,平均(59.65 ± 15.21)岁;首次就诊病程 1 周至 3 个月,平均(1.24 ± 0.23)月;注药前视力 0.22~1.30,平均(0.87 ± 0.36);注药前平均眼压(17.59 ± 3.84)mmHg。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经桂林医学院第二附属医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:①注药前 OCT 提示黄斑中心凹厚度(central macular retinal thickness, CMT) $> 300 \mu\text{m}$,或 $250 \mu\text{m} < \text{CMT} \leq 300 \mu\text{m}$,黄斑区视网膜出现囊腔或视网膜下液^[7];②确诊后的 2~4 周内完成首次注药;③同意使用雷珠单抗药物治疗。

排除标准:①既往接受过视网膜激光治疗或玻璃体腔药物注射治疗;②其他眼底疾病继发的黄斑水肿;③严重屈光间质混浊;④高眼压症或青光眼患者;⑤眼部感染或眼科手术禁忌证。

1.2 方法

术前完善全身及眼科专科检查,排除手术禁忌证,告知患者及家属治疗目的及手术相关注意事项,签署手术同意书。术前1~3 d,术眼使用盐酸洛美沙星滴眼液(江苏吉贝尔药业股份有限公司,国药准字:H10980214),每2 h进行1次。术前30 min使用复方托吡卡胺眼液散瞳。

对照组采用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。玻璃体腔注射方法:患者取仰卧位,常规消毒铺巾后,开睑器开眼,盐酸丙美卡因滴眼液(美国Alcon公司,国药准字:H520160133)表面麻醉2~3次,使用0.5%聚维酮碘溶液消毒结膜囊1 min后,0.9%氯化钠注射液彻底冲洗结膜囊,颞下角膜缘后3.5~4.0 mm垂直巩膜进针,显微镜下见针尖位于玻璃体腔内,注入雷珠单抗(北京诺华制药有限公司,国药准字:S20170003),迅速出针,棉签按压注射口约1 min。术后继续滴抗生素眼液1~2周。连续3个月,每个月进行1次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,后根据患者的视力、OCT检查结果决定是否行PRN治疗。PRN标准:参照抗VEGF药物玻璃体腔注射PRN方案^[8],若患者患眼复查OCT,提示CMT增加100 μm 以上,视力下降5个字母,则重复注射雷珠单抗。

观察组采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合577 nm微脉冲激光(购自法国Quantel公司)治疗。玻璃体腔注射雷珠单抗的方法同对照组。577 nm微脉冲激光方法:充分散瞳后,采用盐酸丙美卡因行表面麻醉

3次,放置黄斑镜。选择微脉冲模式,调节激光参数:工作时间为0.2 ms,间歇时间为1 ms,7×7网络或扇形模式多点扫描模式,无间距,曝光时间为0.2 s,光斑直径为150 μm ,负载系数为5%。选取血管弓内健康视网膜进行能量滴定,初始功率为200 mV,逐渐上调功率,直至出现一级光斑,设置为滴定值。选取该滴定值的50%能量做为亚阈值能量,避开黄斑中心凹,以紧密相连光斑覆盖整个水肿区(中心凹外500 μm)。该操作均由同一专业眼底病专科医师进行。

1.3 观察指标

①两组BCVA。采用5 m国际标准对数视力表检测BCVA,并将结果换算成最小分辨角对数值进行统计分析。②两组CMT。采用spectralis HRA OCT仪对患眼进行测量。③两组6个月内的总注药次数和按需治疗次数。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间点 BCVA

治疗前,两组BCVA比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后3个月、6个月,观察组的BCVA优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表1所示。

表1 两组不同时间点 BCVA 比较

组别	n/例	BCVA 的最小分辨角对数值			
		治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月
对照组	17	170.87 $\pm$ 0.36	0.63 $\pm$ 0.39*	0.72 $\pm$ 0.6	0.61 $\pm$ 0.51
观察组	17	170.92 $\pm$ 0.54	0.48 $\pm$ 0.27*	0.30 $\pm$ 0.19*	0.29 $\pm$ 0.16*
t		0.332	1.289	2.766	2.542
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 不同时间点 CMT

治疗前,两组CMT比较,差异无统计学意义($P>$

0.05);治疗后的3个月、6个月,观察组CMT均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表2所示。

表 2 两组不同时间点 CMT 比较

组别	n/例	CMT/ μm			
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	17	873.12 $\pm$ 273.04	389.47 $\pm$ 215.43 *	395.76 $\pm$ 257.64 *	328.24 $\pm$ 172.42 *
观察组	17	714.47 $\pm$ 254.83	337.41 $\pm$ 83.93 *	231.59 $\pm$ 52.98 *	230.94 $\pm$ 68.69 *
<i>t</i>		1.751	0.928	2.574	2.161
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 总注药次数、按需治疗次数

观察组总注药次数少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组按需治疗次数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),结果如表 3 所示。

表 3 两组总注药次数、按需治疗次数比较

组别	n/例	总注药次数	按需治疗次数
对照组	17	4.06 $\pm$ 1.03	1.06 $\pm$ 1.03
观察组	17	3.12 $\pm$ 1.32	0.53 $\pm$ 0.94
<i>t</i>		2.322	1.564
<i>P</i>		<0.05	>0.05

3 讨论

CRVO 发病率逐年上升,成为继糖尿病性视网膜病变后第二位视网膜血管疾病,受到越来越多的关注^[2]。心血管疾病、高血糖、高血脂、炎症等均是 CRVO 的危险因素^[9]。CRVO 的视力丧失通常由黄斑缺血、视网膜水肿、视网膜内出血、新生血管性青光眼等并发症引起。ME 是非缺血性 CRVO 视力损害的主要原因,前 6 个月的管理,对缓解患者病情、提高视力、控制其病程发展有着重要意义。

CRVO 发生后,缺血、缺氧的视网膜释放出多种细胞因子,引起视网膜组织及结构的损伤,液体的进出平衡失调,进而导致 ME。VEGF 是导致 ME 中最重要的影响因子^[10]。雷珠单抗属于单抗类抗 VEGF 药物,它能与 VEGF-A 的活性异构体结合,从而抑制 VEGF 的表达。相关研究^[11]结果表明,雷珠单抗能够显著降低玻璃体腔内 VEGF 水平,抑制眼内新生血管,降低血管通透性,进而减少血管渗漏,有效治疗 ME。雷珠单抗治疗 CRVO 继发 ME 已成为国内

外公认的有效方法之一,其能迅速抑制 VEGF-A 活性,促进血视网膜屏障恢复,减轻黄斑水肿^[12-13]。目前,推荐 3+PRN 治疗方案,能有效维持患者的视力水平,恢复视网膜的解剖结构,减少并发症发生^[8]。但临床工作中发现,3 针基础治疗后仍需多次按需治疗才能达到治疗效果,这给患者增加经济负担,也对患者心理造成极大影响。

既往在黄斑区行格栅样视网膜激光光凝(laser photocoagulation,LPC)来作为 CRVO 继发 ME 的标准疗法,但传统 LPC 对黄斑区视网膜及脉络膜造成不可逆损伤。近年来,有多项研究^[14-16]对其安全性提出质疑,因此,阈值下微脉冲激光应运而生。现有多项研究^[6]结果表明,MPL 治疗 CRVO 继发 ME,可以取得类似 LPC 的疗效且不对视网膜造成损伤。MPL 的作用机制是将 LPC 拆分成多个微脉冲光,每个脉冲时间包括作用在视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium,RPE)细胞上,将光能转化为热能的作用期,以及使 RPE 细胞在达到蛋白质变性温度前开始冷却的间歇期。阈值下 MPL 避免对 RPE 细胞造成不可逆性伤害,在重复短促的微脉冲激光的刺激下,部分 RPE 细胞被激活,进而促进血视网膜屏障的修复,使眼内 VEGF 及色素上皮衍生因子表达趋向正常化^[17]。但 MPL 仅作为抗 VEGF 玻璃体腔注药治疗 ME 的辅助治疗方式。

为找到一条更安全的治疗方案,近年来抗 VEGF 联合 MPL 治疗 ME 被越来越多的人重视。TERASHIMA 等^[13]研究结果表明,雷珠单抗联合 MPL 与单纯雷珠单抗治疗的效果相似,但可减少视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的注药次数。同时,MPL 治疗在抗 VEGF 早期进行,黄斑水肿的改善及视力提高的效果

较显著。本研究结果表明,两组治疗非缺血型 CRVO 继发 ME,均能提高视力,改善黄斑水肿,治疗后3个月、6个月,观察组 BCVA 优于对照组,CMT 低于对照组,同时观察组总注药次数少于对照组。因此,雷珠单抗联合 577 nm 微脉冲激光治疗,较单一抗 VEGF 治疗,有更明显的疗效并能减少注药次数,使患者视力受益的同时减少经济负担。

4 结论

雷珠单抗联合 577 nm 微脉冲激光治疗非缺血型 CRVO 继发 ME,短期疗效显著,可降低黄斑厚度,提高视力,减少注药次数,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陈露璐,陈有信.2019 年《EURETINA 视网膜静脉阻塞诊疗指南》解读[J].中华实验眼科杂志,2020,38(1):60-63.
- [2] SONG P G, XU Y H, ZHA M 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):010427.
- [3] 董照阳,胡欣欣,胡天明,等.阿柏西普和雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿患者的临床疗效对比[J].临床眼科杂志,2022,30(2):115-118.
- [4] 邵毅,张雨晴,周琼.视网膜静脉阻塞诊疗规范:2019 年欧洲视网膜专家协会指南解读[J].眼科新进展,2020,40(6):501-504.
- [5] 黄孔乾,刘路宏,李敏,等.雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光治疗重度糖尿病性黄斑水肿[J].国际眼科杂志,2022,22(8):1377-1380.
- [6] BUYRU ÖZKURT Y, AKKAYA S, AKSOY S, et al. Comparison of ranibizumab and subthreshold micropulse laser in treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion[J]. Eur J Ophthalmol, 2018,28(6):690-696.
- [7] YOO J H, AHN J, OH J, et al. Risk factors of recurrence of macular oedema associated with branch retinal vein occlusion after intravitreal bevacizumab injection[J]. Br J Ophthalmol, 2017,101(10):1334-1339.
- [8] GERDING H, MONÉS J, TADAYONI R, et al. Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel[J]. Br J Ophthalmol, 2015,99(3):297-304.
- [9] 惠延年.视网膜静脉阻塞的治疗趋势[J].眼科,2010,19(4):221-223.
- [10] 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[J].国际眼科杂志,2019,19(11):1888-1891.
- [11] 景娇娜,刘肖艺,陈曦,等.雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿的多焦视网膜电图改变[J].中国实用眼科杂志,2016;34(9):941-944.
- [12] 李立,韩梅,丛春霞,等.雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察[J].中国实用眼科杂志,2016,34(5):447-450.
- [13] TERASHIMA H, HASEBE H, OKAMOTO F, et al. Combination therapy of intravitreal ranibizumab and subthreshold micropulse photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 6-month result[J]. Retina, 2019,39(7):1377-1384.
- [14] 赵倩,金学民.Avastin 联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿的临床研究[J].眼科新进展,2013,33(2):172-175.
- [15] 许立帅,杨小丽,兰长骏.曲安奈德联合格栅样光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的临床观察[J].激光杂志,2014,35(6):81-83.
- [16] 李素华,高永峰.比较单独黄斑局灶/格栅样光凝术和联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效[J].眼科新进展,2015,35(6):566-568.
- [17] 颜智鹏,王成虎.阿柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的短期疗效[J].国际眼科杂志,2020,20(7):1253-1256.

[收稿日期:2023-10-10]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:周寿红]