

Observation of the Timing and Efficacy of Ranibizumab in the Treatment of Retinal Vein Occlusion Combined with Macular Edema

Bing Gao Chang Su* Ruifeng Su

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Objective: To investigate the timing and efficacy of rizzumab in the treatment of retinal vein occlusion (RVO) with macular edema (ME). **Methods:** Retrospective clinical study. 60 patients (60 eyes) with ME secondary to RVO admitted to 2022-03-2023-06 were divided into three groups according to the time of RVO onset to the first vitreous cavity injection, 1 month in group A, 1-2 months in group B, and 2 months in group C. Follow up for at least 6 months, observe BCVA, CMT, number of injections within 6 months. **Results:** There was no difference in BCVA between groups A and B, and group B was better than group C. In CMT groups, the three groups decreased after treatment; there was no difference between groups A and B at 3mo and 6mo; group C was thinner at 6mo than 3mo. For comparison between groups, at 1 mo and 3 mo, the difference between group A and group B was meaningless, and group B was thinner than group C. Comparing the number of injections, there was no difference between group A and group B, and group B was less than group C. **Conclusion:** For patients with ME secondary to RVO, early anti-VEGF drug injection ME showed faster regression, better recovery and less frequency.

Keywords

retinal vein occlusion; macular edema; ranibizumab

雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的时机及疗效观察

高冰 苏畅* 苏锐锋

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

目的: 探讨雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞(RVO)合并黄斑水肿(ME)的时机及疗效。**方法:** 回顾性临床研究。选取我院2022-03至2023-06收治的RVO继发ME患者60例(60眼),按RVO发病至第一次玻璃体腔注药时间平均分为三组,A组≤1个月,B组1~2个月,C组≥2个月。随访至少6个月,观察BCVA、CMT、6个月内注射次数。**结果:** 最终A组与B组BCVA比较无差异,B组优于C组。CMT组内比较,治疗后三组较前均下降;A组、B组在3mo和6mo时比较无差异;C组6mo时较3mo时薄。组间比较,1mo和3mo时,A组与B组比较差异无意义,B组较C组薄。注射次数比较,A组与B组比较无差异,B组少于C组。**结论:** 对于RVO继发ME患者,早期进行抗VEGF药物注射ME消退更快、恢复更好、次数更少。

关键词

视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 雷珠单抗

1 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一种临床上常见的视网膜血管疾病,造成RVO视力损害的主要原因是黄斑水肿(macular edema, ME)^[1-3]。现认为血管

内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在ME中起关键作用,VEGF增加了血管通透性,进一步引起视网膜水肿、渗出^[4]。抗VEGF药物治疗现已成为RVO继发ME的一线疗法^[5-6],及早降低眼内VEGF浓度可有效缓解ME^[7],但用药时机对疗效的影响在国内外文献中鲜见报道。本研究对比了雷珠单抗不同治疗时机治疗RVO继发ME的短期临床疗效,报告如下。

【作者简介】高冰(1996-),女,中国河北邢台人,在读硕士,从事眼科研究。

【通讯作者】苏畅(1975-),男,中国河北承德人,本科,主任医师,从事眼科研究。

2 资料与方法

2.1 临床资料与分组

本研究为回顾性研究。本研究获得承德医学院伦理委员会通过，所有患者均知情同意并签署知情同意书。选取我院2022年3月—2023年6月收治的RVO继发ME患者60例（60眼），男24例（24眼），女36例（36眼），年龄

32~68岁，其中视网膜分支静脉阻塞（BRVO）48例，视网膜中央静脉阻塞（CRVO）12例。按RVO发病（患者出现症状为起始时间）至第一次玻璃体腔药物注射时间分为三组，每组20例（20眼），A组≤1个月，B组1~2个月，C组≥2个月。三组患者一般资料无统计学差异（ $P > 0.05$ ）（表1）。

表1 三组患者基本情况比较

组别	例数	年龄	性别		RVO		BCVA (logMAR)	CMT (μm)
			男	女	中央	分支		
A组	20	45.2±5.16	8	12	5	15	0.65±0.13	572.18±95.7
B组	20	48.1±6.31	10	10	3	17	0.58±0.11	555.31±114.3
C组	20	50.2±4.87	6	14	4	16	0.68±0.15	581.74±108.5
F/X ²		1.72	1.68		0.63		0.57	0.45
P		0.41	0.43		0.73		0.65	0.71

2.2 纳入与排除标准

纳入标准：①眼底检查和FFA检查确诊为RVO^[8]；②OCT检查显示黄斑中心视网膜厚度（CMT）>250 μm 或视网膜弥漫增厚；③随访6mo及以上。

排除标准：①血管炎或其他炎症因素导致的RVO；②严重屈光介质混浊影响检查的患者；③合并糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、青光眼、眼外伤等其他影响黄斑区和影响视力的疾病；④既往有眼部手术史、眼底激光光凝史的患者；⑤合并全身严重疾病的患者。

2.3 方法

2.3.1 治疗方法

术前三天抗生素滴眼液点眼。无菌层流手术室内患者平卧位，盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉，50g/L聚维酮碘点术眼留置1分钟，生理盐水冲洗结膜囊。于角膜缘后（3.5~4.0）mm睫状体平坦部进针，玻璃体内注射雷珠单抗注射液0.5mg（诺华公司，0.05mL）。采取1+PRN的治疗方案，即初始进行1次抗VEGF治疗，根据首次注射后1mo的复诊情况决定是否重复注射，随访发现CMT比1个月前观察结果增加超过100 μm ，或前一次注射雷珠单抗后持续黄斑积液至少1个月则再次注射治疗^[9]，方法和剂量与首次注射相同。

2.3.2 观察指标

治疗前、治疗后1周、1个月、3个月、6个月随访患者的最佳矫正视力（best corrected vision acuity, BCVA）、CMT、眼前节及眼底情况。记录6个月内的注射次数。

2.4 统计学方法

采用SPSS19.0统计学软件进行统计分析。计量资料经Shapiro-Wilk检验符合正态分布，以均数±标准差（ \bar{x}

±s）表示。多个时间点整体比较采用方差分析；组内不同时间点比较采用SNK-q检验；组间某个时间点比较采用独立样本t检验。两组患者性别、CRVO与BRVO构成比较、三组患者继续治疗情况比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 三组患者视力变化

三组患者治疗前BCVA比较无统计学差异（ $P > 0.05$ ，表1），以末次随访结果为判定标准，A组BCVA为（0.31±0.12）logMAR，B组BCVA为（0.37±0.13）logMAR，C组BCVA为（0.53±0.17）logMAR。三组患者末次随访视力比较有统计学差异（ $F=4.21$ ， $P=0.02$ ），A组与B组比较BCVA无统计学差异（ $t=0.72$ ， $P=0.45$ ），B组BCVA优于C组（ $t=2.34$ ， $P=0.03$ ）。

3.2 CMT比较

经重复测量数据的方差分析，三组患者治疗前后不同时间点比较，差异有统计学意义（ $F_{\text{时间}}=34.1$ ， $P_{\text{时间}} < 0.001$ ； $F_{\text{组间}}=53.1$ ， $P_{\text{组间}} < 0.001$ ； $F_{\text{组间} \times \text{时间}}=12.5$ ， $P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.001$ ）。三组组内比较，治疗后1个月三组CMT较同组治疗前均下降（ $q=4.13$ ， $P < 0.01$ ； $q=3.75$ ， $P < 0.05$ ； $q=3.31$ ， $P < 0.05$ ）；A组、B组CMT在3mo和6mo两个时间点比较无统计学差异（ $q=2.15$ ， $P > 0.05$ ； $q=1.81$ ， $P > 0.05$ ）；C组6mo时CMT较3mo时薄，两个时间点比较差异有统计学差异（ $q=5.03$ ， $P < 0.01$ ）。组间比较，1mo和3mo时，A组与B组CMT比较差异无统计学意义（ $t=1.57$ ， $P > 0.05$ ），B组CMT较C组薄，差异具有统计学意义（ $t=4.24$ ， $P=0.00$ ； $t=2.29$ ， $P=0.03$ ）（表2）。

表2 三组患者治疗前后 CMT 变化

分组	CMT (μm)			
	治疗前	治疗后		
		1个月	3个月	6个月
A组	575.2 ± 96.4	288.4 ± 135.4	215.4 ± 110.4	213.5 ± 97.5
B组	565.3 ± 112.3	296.4 ± 125.2	224.2 ± 108.9	207.3 ± 104.3
C组	583.6 ± 108.3	316.4 ± 168.3	248.4 ± 136.5	224.1 ± 113.1
F	23.4			
P	0.00			

3.3 注射次数比较

A组患者平均注射次数为(2.16 ± 0.26)次, B组患者平均注射次数为(2.58 ± 0.41)次, C组患者平均注射次数为(3.35 ± 0.74)次。三组患者注射次数比较有统计学差异(F=3.41, P=0.04), A组与B组比较注射次数无统计学差异(t=0.57, P=0.51), B组注射次数少于C组(t=2.33, P=0.03)。

3.4 继续治疗情况

治疗6个月后, A组和B组各有1例患者、C组患者有5例患者仍需要继续玻璃体腔药物注射治疗, 三组患者比较差异有统计学意义($\chi^2=7.21$, P=0.027)。

4 讨论

黄斑水肿是RVO常见的并发症, 可严重影响患者的中心视力。有研究证实, RVO会增加血管压力、减少视网膜动脉血流, 造成视网膜组织缺血缺氧, 增加VEGF释放, 而VEGF会使血管通透性增加, 进而增加体液渗透性, 出现黄斑水肿及出血情况^[10]。并且, RVO患者视网膜毛细血管后小静脉回流受阻, 导致血管内压力增加, 内皮细胞受损而出现渗漏, 进而造成黄斑区液体堆积、视网膜屏障损害^[11]。抗VEGF药物能够降低病变血管的通透性, 使血-视网膜屏障得到一定修复, 在改善缺血情况、防止新生血管形成的同时, 促进视网膜内渗液吸收和改善黄斑水肿^[12,13]。玻璃体腔注射抗VEGF药物可缩短RVO病程、减轻黄斑水肿, 现已成为目前国内外最常用的治疗RVO的方法^[14,15]。但我们在临床中发现, 部分RVO患者未应用抗VEGF药物, 在随访过程中视力仍恢复良好。那么抗VEGF药物是在RVO初始应用, 还是根据RVO恢复情况应用, 用药时机选择现有国内外文献报道。本研究主要探讨抗VEGF药物不同用药时机对RVO预后的影响。

本研究发现, 三组患者应用雷珠单抗注射液后, BCVA均有不同程度的提高, 这与以往研究相符^[9,6]。但A组、B组患者BCVA提高较C组患者显著(P < 0.05), A组与B组BCVA无统计学意义(P > 0.05)。三组患者治疗后1mo CMT均较治疗前明显下降(P < 0.05), 但A组B组较C组CMT下降更明显(P < 0.05)。虽然在6mo时, 三组患

者CMT相当, 但我们在随访中发现, A组和B组CMT在3mo、6mo时比较差异无统计学意义(P > 0.05), 说明A组、B组患者黄斑水肿在3mo时就已经消退并稳定; 而C组6mo时CMT较3mo时薄(P < 0.05), C组在3mo时黄斑水肿未完全稳定。A组B组比C组黄斑水肿消退得更快, 并且更快维持稳定状态。三组患者注射次数比较, A组B组注射次数比较无统计学差异(P > 0.05), 但少于C组(P < 0.05)。治疗6个月后, A组和B组各有1例患者、C组患者有5例患者仍需要继续玻璃体腔药物注射治疗, 三组患者比较差异有统计学意义(P < 0.05)。说明在病情严重程度相同下, 早期治疗视网膜光感受器的损伤修复更快、损害程度轻、视功能恢复更好。但A组和B组患者预后视力、黄斑水肿消退情况、雷珠单抗平均注射次数比较无统计学差异, 说明虽然RVO患者由于视网膜血管阻塞, 导致视网膜水肿、渗出、缺血缺氧, 视细胞代谢障碍或坏死, 但早期治疗RVO对视功能的损害是可控在一定范围内的。而长期的视网膜缺血、缺氧、黄斑水肿, 可导致视功能严重的不可逆损害。RVO发病后6个月是ME的高发阶段, 如果此期间抗VEGF药物治疗失败或应答不足时, 应当适当考虑其他治疗方案, 如格栅样光凝或糖皮质激素治疗。

RVO恢复程度与阻塞类型、基线视力、基线CMT、年龄等因素具有一定的相关性^[15-16]。一般来说, BRVO预后比CRVO好, 非缺血型RVO患者视力预后好于缺血型RVO患者^[17]。原因可能是非缺血型RVO视功能损害的主要原因是ME, 而缺血型RVO视力下降主要由于神经节细胞损害造成, 若细胞损害不可逆, 即使ME消退, 视功能也难以恢复^[18]。患者基线视力好, 视力预后一般也较好; 基线视力差, 即使治疗后视力有所改善, 但大多数患者最终视力仍不理想^[19]。年龄与预后也存在一定的相关性, 年龄越大视力下降越明显、恢复越差。OCT检查发现, RVO合并ME不仅是黄斑区视网膜增厚, 黄斑区各层结构也相应发生了不同程度的损害, 不仅与视功能损害程度相关, 也与病变的自然恢复和治疗预后密切相关^[19]。但BRVO患者的视功能和ME具有部分自然恢复趋势。本研究发现, 部分BRVO患者未进行玻璃体腔抗VEGF药物注射, 视力及ME仍恢复良好, 考虑

与患者年轻,基线视力较好,黄斑区结构完整,并且为非缺血型 RVO 有关。

综上所述,对于 RVO 继发 ME 患者,早期进行抗 VEGF 药物注射视功能恢复较好。如果考虑经济原因,患者基线视力好、黄斑区结构完整,可适当放宽观察时间,但建议不要超过 2 个月。对于病程大于 2 个月首次行抗 VEGF 药物注射的 RVO 继发 ME 患者,预后较早期治疗的患者差。但本研究样本数量有限,随访时间短,有待扩大样本量进一步观察。

参考文献

- [1] Moon BG, Cho AR, Kim YN, et al. Predictors of refractory macular edema after branch retinal vein occlusion following intravitreal bevacizumab. *Retina*, 2018,38(6):1166-1174.
- [2] Thapa R, Bajimaya S, Paudyal G, et al. Prevalence, pattern and risk factors of retinal vein occlusion in an elderly population in Nepal: the Bhaktapur retina study. *BMC Ophthalmol*, 2017,17(1):162.
- [3] 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[J].*国际眼科杂志*,2016,16(12):2329-2331.
- [4] 赵明亮,陈翀,张超,等.基于脑血管重建的血管内皮生长因子缓释微球制备及性质研究[J].*新乡医学院学报*,2015,32(3):205-208.
- [5] 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[J].*国际眼科杂志*,2017(12):147-149.
- [6] 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[J].*国际眼科杂志*,2017,17(10):1912-1914.
- [7] Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular edema and central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*, 2010;88(6):646-651.
- [8] 葛坚.眼科学[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [9] 徐娜,高荣玉,徐鑫彦,等.玻璃体腔注射康柏西普对视网膜分支静脉阻塞引发的不同类型黄斑水肿的疗效[J].*中华实验眼科杂志*,2018,36(8):619-624.
- [10] 张楠,吴烈,桑子瑾.RVO伴发新生血管性眼病的发病机制及治疗进展[J].*中国中医眼科杂志*,2012,22(6):450-455.
- [11] Singh D, Roche N, Halpin D, et al. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016,194(5):541-549.
- [12] Tsagkatakis M, Papatthomas T, Lythgoe D, et al. Twenty-Four-Month Results of Intravitreal Bevacizumab in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Semin Ophthalmol*, 2015,30(5-6):352-359.
- [13] Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, et al. Correlation between short and long term effects of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion: a prospective observational study. *BMC Ophthalmol*, 2017,17(1):90.
- [14] Rezar S, Eibenberger K, Bühl, Wolf, et al. Anti-VEGF treatment in branch retinal vein occlusion: a real-world experience over 4 years[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2015, 93(8):719-725.
- [15] JOSEPH P, OTZEM C, YUMNA B, et al. Bevacizumab for CRVO Associated CME: Effect of Timing and Frequency of Injections on Final Visual Outcome[J]. *Journal of Ophthalmology*, 2013, 2013:974670.
- [16] WAI KM, KHAN M, SRIVASTAVA S, et al. Impact of initial visual acuity on anti-VEGF treatment outcomes in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusions in routine clinical practice[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017,101(5):574-579.
- [17] 许冬,周利晓,关丽珂.视网膜静脉阻塞伴黄斑水肿抗VEGF治疗预后影响因素研究[J].*中国现代医药杂志*,2019,21(11):1-3.
- [18] BROGAN K, PRECUP M, RODER A, et al. Pre-treatment clinical features in central retinal vein occlusion that predict visual outcome following intravitreal ranibizumab[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018,18(1):37.
- [19] 薛灿灿,窦宏亮.影响视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿视力预后的主要因素[J].*中华眼底病杂志*,2018,v.34(03):291-295.