

# 雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜分支静脉阻塞相关黄斑水肿的临床疗效分析

文美丹, 何小娟, 杨帆

作者单位: 541002 桂林, 广西壮族自治区南溪山医院眼科

作者简介: 文美丹(1985-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病的诊治。E-mail: 269652424@qq.com

通讯作者: 杨帆(1961-), 男, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 白内障、眼外伤及眼底病的诊治。E-mail: youngfine666@sohu.com

**[摘要]** **目的** 分析雷珠单抗玻璃体内注射(intravitreal ranibizumab, IVR)治疗视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)相关黄斑水肿(macular edema, ME)的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2017-05 ~ 2019-05 该院因 BRVO 继发 ME 并接受 IVR 治疗的 66 例患者资料。根据荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查结果将研究对象分为缺血性 BRVO 组(无灌注面积  $\geq 5$  个视盘面积, 20 例)和非缺血性 BRVO 组(无灌注面积  $< 5$  个视盘面积, 46 例)。两组均采用 3 + prone nata(PRN) IVR 方案进行治疗。比较两组治疗后 1、3、6 个月的最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT), 以及两组 IVR 注射次数和并发症发生情况。**结果** 治疗后两组 BCVA 均得到改善, 与同组治疗前比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。但两组治疗后 1、3、6 个月的 BCVA 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组 CMT 均呈下降趋势, 与同组治疗前比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。但两组治疗后 1、3、6 个月的 CMT 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。非缺血性 BRVO 组和缺血性 BRVO 组分别行 IVR 注射(4.17  $\pm$  0.93)次和(4.45  $\pm$  0.69)次, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组均未发生 IVR 相关的眼部或非眼部并发症。**结论** 采用 3 + PRN IVR 方案治疗 BRVO 相关 ME 安全有效。

**[关键词]** 视网膜分支静脉阻塞; 黄斑水肿; 雷珠单抗

**[中图分类号]** R 774.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)06-0610-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.06.17

**Analysis of the clinical efficacy of intravitreal ranibizumab in treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion** WEN Mei-dan, HE Xiao-juan, YANG Fan. Department of Ophthalmology, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541002, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab(IVR) in treatment of macular edema(ME) associated with branch retinal vein occlusion(BRVO). **Methods** The data of 66 patients with ME associated with BRVO who received IVR treatment in our hospital from May 2017 to May 2019 were retrospectively analyzed. According to the results of fundus fluorescein angiography(FFA), the patients were divided into ischemic BRVO(20 cases) group and nonischemic BRVO(46 cases) group. Ischemic BRVO diagnosis was made when the nonperfused area was greater than 5-disk area. When the nonperfused area was smaller than 5-disk area, the patients were diagnosed with nonischemic BRVO. Both groups were treated with 3 + prone nata(PRN) IVR. The best-corrected visual acuity(BCVA), the central macular thickness(CMT), the number of IVR injection and complications were compared between the two groups 1 month, 3 months and 6 months after treatment. **Results** The BCVA was improved in both groups after treatment, and the BCVA after treatment was significantly different compared with that before treatment in the same group( $P < 0.05$ ). However, there were no significant differences in the levels of BCVA between the two groups 1 month, 3 months and 6 months after treatment( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of CMT in both groups showed a downward trend, and the level of CMT was significantly different compared with that in the same group before treatment( $P < 0.05$ ). However, there were no significant differences in the levels of CMT be-

tween the two groups 1 month, 3 months and 6 months after treatment( $P>0.05$ ). The number of IVR injection was ( $4.17\pm0.93$ )times in the eyes with nonischemic BRVO group and ( $4.45\pm0.69$ )times in the ischemic BRVO, respectively, showing insignificant difference between the two groups( $P>0.05$ ). There were no IVR-related ocular or non-ocular complications in both groups. **Conclusion** The 3 + PRN IVR regimen is safe and effective in treatment of ME associated with BRVO.

[ **Key words** ] Branch retinal vein occlusion(BRVO); Macular edema(ME); Ranibizumab

视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是仅次于糖尿病视网膜病变的常见视网膜血管疾病,患病率约为 0.52%<sup>[1]</sup>。与其相关的黄斑水肿(macular edema, ME)是导致视力下降的最常见原因,其他原因还包括黄斑缺血和新生血管后遗症,如玻璃体出血、新生血管性青光眼和牵拉性视网膜脱离等。然而 ME 的发病机制尚不完全清楚,可能是由多种因素引起的,包括静脉压升高引起的静水效应、内皮紧密连接的失调、炎性细胞因子及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的增加<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>发现 BRVO 相关 ME 的严重程度与 VEGF 表达水平呈正相关。近年来,玻璃体内注射抗 VEGF 药物被广泛用作 BRVO 相关 ME 的一线治疗<sup>[4]</sup>。雷珠单抗(ranibizumab)是目前应用于临床的抗 VEGF 药物中的一种,它由一个 49 kD 的 Fab 片段组成,分子量小,穿透力强,可选择性地结合并抑制所有 VEGF-A 的活性异构体。雷珠单抗也是目前我国唯一被批准用于治疗视网膜静脉阻塞继发 ME 的抗 VEGF 药物。多项前瞻性随机对照研究<sup>[5~7]</sup>表明雷珠单抗玻璃体内注射(intravitreal ranibizumab, IVR)可快速有效地治疗大多数的视网膜静脉阻塞后 ME。然而由于雷珠单抗的半衰期短,常需重复注射,且其应用方案也未在学科领域达成共识。鉴此,本研究将采用初始每月注射雷珠单抗 1 次,连续 3 次,然后再按需治疗(pro re nata, PRN)方案(即 3 + PRN)对缺血性或非缺血性 BRVO 患者进行治疗,探讨其临床疗效,现报告如下。

### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析 2017-05 ~ 2019-05 于广西壮族自治区南溪山医院眼科因 BRVO 继发 ME 并接受 IVR 治疗的 66 例患者资料。其中男 40 例,女 26 例,年龄 43 ~ 83( $60.17\pm11.64$ )岁。根据荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查结果将研究对象分为缺血性 BRVO 组(无灌注面积 $\geq 5$ 个视盘面积,20 例)和非缺血性 BRVO 组(无灌注面积 $< 5$ 个视盘面积,46 例)。两组在年龄、性别、最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)和黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)

方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。

| 表 1 两组基线资料比较[ $n, (\bar{x}\pm s)$ ] |    |       |    |                 |                  |                          |
|-------------------------------------|----|-------|----|-----------------|------------------|--------------------------|
| 组 别                                 | 例数 | 性别    |    | 年龄<br>(岁)       | BCVA<br>(logMAR) | CMT<br>( $\mu\text{m}$ ) |
|                                     |    | 男     | 女  |                 |                  |                          |
| 非缺血性<br>BRVO 组                      | 46 | 28    | 18 | $59.07\pm11.65$ | $0.56\pm0.17$    | $553.35\pm182.05$        |
| 缺血性<br>BRVO 组                       | 20 | 12    | 8  | $62.70\pm11.51$ | $0.61\pm0.23$    | $608.80\pm211.29$        |
| $t/\chi^2$                          | -  | 0.004 |    | 1.168           | 0.984            | 1.083                    |
| $P$                                 | -  | 0.947 |    | 0.247           | 0.329            | 0.283                    |

**1.2 纳入标准和排除标准** 纳入标准:(1)眼底检查确诊为 BRVO;(2)光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查示 CMT $>250\mu\text{m}$ 或存在囊样水肿;(3)接受 IVR(3 + PRN)方案治疗;(4)随访时间 $\geq 6$ 个月;(5)病例资料保存完整。排除标准:(1)治疗前已行抗凝治疗,或既往玻璃体腔内应用类固醇或抗 VEGF 药物;(2)治疗前 3 个月内有玻璃体手术或眼内手术病史,包括白内障摘除术;(3)研究眼有全视网膜激光光凝或黄斑激光光凝史;(4)存在玻璃体黄斑牵引或视网膜前膜,以及除 BRVO 以外的任何原因引起的 ME 的黄斑病变。本研究获医院伦理委员会批准并取得患者及其家属知情同意,同时根据“赫尔辛基宣言”原则进行。

**1.3 治疗方法** IVR 在手术室无菌条件下进行。首先给予表面麻醉剂滴眼,用 5% 聚维酮碘清洗后,用 30 号针经平坦部注入雷珠单抗(Novartis Pharma SteinAG, 瑞士)0.5 mg(0.05 ml)。待小心地取出针头后使用无菌棉签轻压注射部位,以防止反流。手术后进行间接眼底镜检查 and 眼压测量,以检测任何与注射相关的并发症。注射结束后,每 6 h 滴一次左氧氟沙星滴眼液,连续 1 周。IVR 方案为在最初的 3 个月内每月接受 IVR,随后接受 PRN 注射。除雷珠单抗外,研究眼不予其他治疗。

**1.4 随访** 研究对象在第 1 次注药后每月进行 1 次门诊随访,若在随访过程中发现 CMT $>250\mu\text{m}$ 或存在明显的 ME 或浆液性视网膜脱离时,则行 PRN 注射。

**1.5 观察指标** (1)BCVA:于患者第 1 次 IVR 后第 1、3、6 个月通过标准对数视力表进行检查,并转

换为最小分辨角的对数视力 (logarithm of minimal acuity resolution, logMAR), 以便于进行统计分析。(2) CMT: 于患者在第 1 次 IVR 后第 1、3、6 个月通过海德堡 HRA-OCT 分析仪 (型号 Spectralis HRA + OCT, 德国) 分析检测。(3) IVR 注射频率与治疗相关不良反应 (如眼内出血、高眼压、晶状体损伤等) 的发生情况。

**1.6 统计学方法** 应用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用成组 *t* 检验, 重复测量资料的组间比较采用重复测量方差分析; 计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时点 BCVA 比较 治疗后两组 BCVA

表 3 两组不同时点 CMT 比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $\mu\text{m}$ ]

| 组 别         | 例数 | 治疗前             | 治疗后 1 个月         | 治疗后 3 个月         | 治疗后 6 个月         |
|-------------|----|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| 非缺血性 BRVO 组 | 46 | 553.35 ± 182.05 | 275.87 ± 68.33 * | 250.17 ± 35.77 * | 246.35 ± 23.38 * |
| 缺血性 BRVO 组  | 20 | 608.80 ± 211.29 | 310.10 ± 93.64 * | 263.45 ± 56.29 * | 269.40 ± 90.26 * |

注: *F*<sub>组间</sub> = 3.083, *P*<sub>组间</sub> = 0.084; *F*<sub>时间</sub> = 141.180, *P*<sub>时间</sub> = 0.000; *F*<sub>组间 × 时间</sub> = 0.471, *P*<sub>组间 × 时间</sub> = 0.538; 与同组治疗前比较, \* *P* < 0.05

**2.3 两组 IVR 注射频率比较** 在研究期间, 非缺血性 BRVO 组和缺血性 BRVO 组分别行 IVR 注射 (4.17 ± 0.93) 次和 (4.45 ± 0.69) 次, 差异无统计学意义 (*t* = -1.208, *P* = 0.232)。

**2.4 两组并发症发生情况** 在研究期间, 两组均未发生 IVR 相关的眼部或非眼部并发症。

3 讨论

**3.1 BRVO 的患病率** 随着年龄的增长而增加, 并与种族的差异性具有关联。VEGF 是 BRVO 中一个关键的上调蛋白, 其与免疫系统有复杂的相互作用, 可诱导局部炎症, 导致血管通透性增加、内皮细胞增殖, 从而导致 ME<sup>[8]</sup>。长期的 ME 会使光感受器损伤, 即使水肿逐渐减轻, 视力也会因此下降, 治疗的主要目的是通过缩短水肿的持续时间来减少光感受器受损<sup>[9]</sup>。Koss 等<sup>[10]</sup>发现玻璃体内 VEGF 水平与 BRVO 的症状表现有关联, 且缺血性 BRVO 可导致玻璃体内更高水平的 VEGF。因 BRVO 相关 ME 导致的视力下降会随着 ME 的减轻而得到明显改善<sup>[6]</sup>。目前, 雷珠单抗被广泛应用于治疗 BRVO 相关 ME。在一项临床 III 期多中心随机对照试验研究<sup>[11]</sup>中, 假手术治疗的患者中视网膜中央静脉阻塞较少发生视网膜的再灌注, 而在 IVR 治疗的视网膜中央静脉阻塞患者中, 再灌注的发生率高出 6 ~ 8 倍, 提示高水

均得到改善, 与同组治疗前比较差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。但两组治疗后 1、3、6 个月的 BCVA 水平比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 两组不同时点 BCVA 比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , logMAR]

| 组 别         | 例数 | 治疗前         | 治疗后 1 个月      | 治疗后 3 个月      | 治疗后 6 个月      |
|-------------|----|-------------|---------------|---------------|---------------|
| 非缺血性 BRVO 组 | 46 | 0.56 ± 0.17 | 0.21 ± 0.13 * | 0.21 ± 0.07 * | 0.20 ± 0.08 * |
| 缺血性 BRVO 组  | 20 | 0.61 ± 0.23 | 0.27 ± 0.18 * | 0.26 ± 0.18 * | 0.23 ± 0.09 * |

注: *F*<sub>组间</sub> = 2.433, *P*<sub>组间</sub> = 0.124; *F*<sub>时间</sub> = 156.133, *P*<sub>时间</sub> = 0.000; *F*<sub>组间 × 时间</sub> = 0.223, *P*<sub>组间 × 时间</sub> = 0.761; 与同组治疗前比较, \* *P* < 0.05

**2.2 两组不同时点 CMT 比较** 治疗后两组 CMT 均呈下降趋势, 与同组治疗前比较差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。但两组治疗后 1、3、6 个月的 CMT 水平比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 3。

平的 VEGF 可促进视网膜血管关闭, 雷珠单抗通过中和 VEGF 从而防止额外的血管关闭, 甚至可使得近期关闭的血管重新开放。Cehofski 等<sup>[12]</sup>研究发现, 雷珠单抗可致整合素  $\beta$ -1 下调, 从而逆转与 BRVO 相关的细胞外基质重塑和局部粘连, 并促进视网膜静脉阻塞视网膜出血的吸收。本研究结果显示, 无论是非缺血性或缺血性 BRVO 患者, 其在水肿消退后 1、3、6 个月的 CMT 均较治疗前显著下降, 视力得到显著提高, 且在随访期间未发现严重眼部或非眼部并发症, 提示 IVR 可以有效治疗 BRVO 相关 ME, 安全性较好。这与其他相关报道<sup>[13,14]</sup>结果相似。

**3.2 本研究** 发现非缺血性 BRVO 组和缺血性 BRVO 组在治疗后第 1、3、6 个月的 BCVA 和 CMT 比较差异均无统计学意义, 这与 Çakmak 等<sup>[2]</sup>采用 1 + PRN IVR 治疗方案所获得的疗效相似。视网膜小动脉从表层流向深层, 而视网膜小静脉流向则相反<sup>[15]</sup>, 当发生 BRVO 时, 位于深层的血管更易更早受累, 从而导致缺血。Kim 等<sup>[16]</sup>也发现缺血性损伤对深毛细血管丛的影响是浅毛细血管丛的 1.77 ~ 1.84 倍。而本研究仅通过 FFA 结果, 依据视网膜表层血管情况进行分组, 未能考虑到视网膜深层血管的缺血情况, 这可能是导致 BCVA 和 CMT 在本研究两组治疗后未见显著差异的原因。然而, 对于视网膜缺血是否确

实会影响 IVR 的治疗效果仍需多中心、大样本量的前瞻性研究加以证实。

**3.3** 本研究中,非缺血性 BCVA 组和缺血性 BCVA 组予 IVR 注射的次数分别为  $(4.17 \pm 0.93)$  次和  $(4.45 \pm 0.69)$  次,两组差异无统计学意义。Kaldirim 和 Yazgan<sup>[3]</sup>、Son 等<sup>[17]</sup>的研究方案与本研究类似,但其 6 个月平均 IVR 注射次数分别为  $(3.64 \pm 0.49)$  次和  $(3.25 \pm 0.53)$  次,均明显少于本研究。这可能是 Kaldirim 和 Yazgan<sup>[3]</sup>的研究排除了存在黄斑缺血的患者,而 Son 等<sup>[17]</sup>的研究中行 PRN 注射的标准是 CMT 增加至少 100  $\mu\text{m}$ ,或 logMAR 评分下降至少 0.2。有研究<sup>[18]</sup>提示,PRN 注射治疗的标准越严格,视力预后越好。Tilgner 等<sup>[19]</sup>研究发现,黄斑视网膜内囊性改变的 OCT 结果是黄斑变性复发的早期征兆,视网膜内液体积聚是血液-视网膜屏障破裂和米勒细胞功能受损的结果。因此,本研究 IVR 注射较高也与本研究设定的 PRN IVR 的标准有关。此外,我们发现在 6 个月内仅非缺血性 BRVO 组中的 14 例患者只行了最初的 3 次基础 IVR,未再进行 PRN 治疗,然而缺血组和非缺血组的大多数患者都进行了,该结果提示对于采用 IVR 治疗 BRVO 相关 ME 患者,因 ME 复发率高,我们需进行严格的随访管理,尤其是缺血性 BRVO 患者。

综上所述,3 + PRN IVR 方案治疗 BRVO 相关 ME 是一种安全有效的方法,视网膜的缺血情况可能不会对疗效造成影响,但仍需严格研究方案,通过大样本量的前瞻性研究加以证实。

## 参考文献

- 1 Spooner K, Hong T, Fraser-Bell S, et al. Current Outcomes of Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Macular Oedema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusions: A Meta-Analysis[J]. *Ophthalmologica*, 2019,242(3):163-177.
- 2 Çakmak HB, Arıkan Yorgun M, Toklu Y, et al. Intravitreal PRN ranibizumab treatment for macular edema due to branch retinal vein occlusion[J]. *Turk J Med Sci*,2017,47(1):40-46.
- 3 Kaldirim HE, Yazgan S. A comparison of three different intravitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion[J]. *Int Ophthalmol*, 2018,38(4):1549-1558.
- 4 Manabe S, Osaka R, Nakano Y, et al. Association between parafoveal capillary nonperfusion and macular function in eyes with branch retinal vein occlusion[J]. *Retina*, 2017,37(9):1731-1737.
- 5 Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013,(1):CD009510.
- 6 Wei W, Weisberger A, Zhu L, et al. Efficacy and Safety of Ranibizumab in Asian Patients with Branch Retinal Vein Occlusion: Results from the Randomized BLOSSOM Study [J]. *Ophthalmol Retina*, 2020,4(1):57-66.
- 7 Mir TA, Kherani S, Hafiz G, et al. Changes in Retinal Nonperfusion Associated with Suppression of Vascular Endothelial Growth Factor in Retinal Vein Occlusion[J]. *Ophthalmology*, 2016,123(3):625-634. e1.
- 8 Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, et al. Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion: A Report by the American Academy of Ophthalmology[J]. *Ophthalmology*, 2017,124(9):1412-1423.
- 9 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.
- 10 Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion[J]. *Acta Ophthalmol*, 2012,90(2):e98-e103.
- 11 Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, et al. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmology*, 2013,120(4):795-802.
- 12 Cehofski LJ, Kruse A, Bøgsted M, et al. Retinal proteome changes following experimental branch retinal vein occlusion and intervention with ranibizumab[J]. *Exp Eye Res*, 2016,152:49-56.
- 13 陈蓓,陈凡.非缺血型视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿抗 VEGF 治疗的疗效研究[J]. *国际眼科杂志*,2019,19(3):426-429.
- 14 Nishimura T, Machida S, Tada A, et al. Macular function following intravitreal ranibizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion[J]. *Doc Ophthalmol*,2019,139(1):67-74.
- 15 Suzuki N, Hirano Y, Tomiyasu T, et al. Collateral vessels on optical coherence tomography angiography in eyes with branch retinal vein occlusion[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019,103(10):1373-1379.
- 16 Kim JT, Chun YS, Lee JK, et al. Comparison of Vessel Density Reduction in the Deep and Superficial Capillary Plexuses in Branch Retinal Vein Occlusion[J]. *Ophthalmologica*, 2020,243(1):66-74.
- 17 Son BK, Kwak HW, Kim ES, et al. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2017,31(3):209-216.
- 18 Kawamura M, Hirano Y, Yoshida M, et al. Six-month results of intravitreal ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion in a single-center prospective study: visual outcomes and microaneurysm formation[J]. *Clin Ophthalmol*, 2018,12:1487-1494.
- 19 Tilgner E, Dalcegio Favretto M, Tuisl M, et al. Macular cystic changes as predictive factor for the recurrence of macular oedema in branch retinal vein occlusion[J]. *Acta Ophthalmol*, 2017,95(7):e592-e596.

[收稿日期 2020-04-15][本文编辑 韦所苏 刘京虹]

## 本文引用格式

文美丹,何小娟,杨帆.雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜分支静脉阻塞相关黄斑水肿的临床疗效分析[J]. *中国临床新医学*,2020,13(6):610-613.