

•眼科专题

# 雷珠单抗联合格栅样光凝在视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿中的应用效果

刘明钊<sup>1</sup>, 姜海潮<sup>1</sup>, 朱淑琴<sup>2</sup>

(1. 黑龙江省牡丹江林业中心医院眼科; 2. 黑龙江省牡丹江林业中心医院眼科中心, 黑龙江 牡丹江 157011)

**摘要:** **目的** 分析雷珠单抗联合格栅样光凝手术对视网膜分支静脉阻塞 (BRVO) 引起的黄斑水肿患者最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑中心厚度 (CMT)、黄斑中心凹视网膜厚度 (CRT) 的影响。**方法** 按照随机数字表法将 2018 年 1 月至 2021 年 1 月期间于黑龙江省牡丹江林业中心医院治疗的 44 例 BRVO 引起的黄斑水肿患者分为对照组 (22 例, 采用单纯黄斑区格栅样光凝治疗) 和观察组 (22 例, 采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝治疗), 两组患者均于治疗后定期随访 6 个月。对比两组患者治疗效果, 治疗前及治疗后 1、3、6 个月 BCVA、CMT、CRT 及血清血管内皮生长因子 (VEGF)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平。**结果** 观察组患者治疗总有效率高于对照组; 与治疗前比, 治疗后 1、3、6 个月两组患者最小分辨角对数视力 (LogMAR) 值、CMT、CRT 及血清 VEGF、IL-6 水平均呈降低趋势, 且各时间点观察组均低于对照组 (均  $P < 0.05$ )。**结论** 雷珠单抗联合格栅样光凝治疗可有效降低 BRVO 引起的黄斑水肿患者血清 VEGF、IL-6 水平, 降低 CMT、CRT, 改善患者视力, 缓解临床症状, 促进患者病情恢复。

**关键词:** 视网膜分支静脉阻塞; 黄斑水肿; 雷珠单抗; 格栅样光凝; 最佳矫正视力; 黄斑中心凹厚度

**中图分类号:** R774.5

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2022.11.0011.03

视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 是眼科比较常见的一种以视力明显减退、视物模糊、视野缺损等为临床表现的疾病, 易引发黄斑水肿、新生血管性青光眼等并发症, 其中黄斑水肿是最常见的一种, 其易导致患者视力严重下降, 甚至完全丧失。格栅样光凝虽然能使 BRVO 患者黄斑水肿消退, 有效阻止病情进一步恶化, 但对于严重的弥漫性水肿或伴有视网膜前膜的水肿却疗效甚微, 且可能会引起脉络膜循环障碍、视野缺损、黄斑光敏感度下降等情况<sup>[1]</sup>。雷珠单抗通过阻碍血管内皮细胞增殖, 减少视网膜内液外渗, 从而有效抑制黄斑区新生血管的形成, 最大程度地降低视网膜厚度, 提高视力, 属于一种抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨雷珠单抗联合格栅样光凝对 BRVO 引起的黄斑水肿患者最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑中心厚度 (CMT)、黄斑中心凹视网膜厚度 (CRT) 的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按照随机数字表法将 2018 年 1 月至 2021 年 1 月期间于黑龙江省牡丹江林业中心医院收治的 44 例 BRVO 引起的黄斑水肿患者分为对照组 (22 例) 和观察组 (22 例)。对照组中男、女患者各 11 例; 年龄 29~74 岁, 平均 (56.64±5.27) 岁; 眼压 (IOP) 13~18 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 平均 (15.31±0.25) mmHg。观

察组中男、女患者分别为 12、10 例; 年龄 28~76 岁, 平均 (57.71±5.11) 岁; IOP 13~17 mmHg, 平均 (15.34±0.22) mmHg。两组患者一般资料对比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 组间可比。纳入标准: 符合《眼科疾病临床诊疗技术》<sup>[3]</sup> 中的相关诊断标准者; 均为单眼发病者; 眼球屈光介质透明, 可接受格栅样光凝、雷珠单抗治疗者等。排除标准: 存在其他眼部疾病、眼部外伤、眼部手术史者; 合并其他影响视力的眼部疾病者; 合并心脑血管疾病或其他血液系统疾病者等。患者已签署知情同意书, 且院内医学伦理委员会已批准本研究。

**1.2 治疗方法** 对照组患者采用单纯黄斑区格栅样光凝治疗, 步骤如下: 使用半导体激光治疗仪 (郑州中星医疗设备有限公司, 型号: ZX-901) 进行治疗, 起始点确定为距中心凹 500  $\mu\text{m}$  处, 直径为 100  $\mu\text{m}$ , 曝光时间为 0.1~0.3 s, 光斑间隔为 100  $\mu\text{m}$ , 光斑的等级控制为 1~2 级, 进行 2~3 排环形光凝, 随后对后极部进行光凝, 直径为 200  $\mu\text{m}$ , 光凝范围为受到静脉阻塞的黄斑区。在进行光凝治疗后需注意眼部卫生, 禁止使用眼药水, 防止发生感染。观察组患者采用玻璃体腔注射雷珠单抗联合格栅样光凝治疗, 治疗前 3 d 使用盐酸左氧氟沙星滴眼液 (长春迪瑞制药有限公司, 国药准字 H20103347, 规格: 0.3%) 治疗, 1~2 滴 / 次, 6 次 / d。治疗前将泪道冲洗干净后, 使用复方托吡卡胺滴眼液 (沈阳兴齐眼药有限公司, 国药准

字 H20055546, 规格: 5 mL: 托吡卡胺 25 mg, 盐酸去氧肾上腺素 25 mg) 对患者进行散瞳, 1 滴/次, 每 5 min 进行滴药 1 次, 连续 5 次; 使用 1~2 滴盐酸丙美卡因滴眼液 (南京瑞年百思特制药有限公司, 国药准字 H20103352, 规格: 0.5%) 对患者进行麻醉。治疗开始后首先在颞下角膜缘后 3.5 mm 处穿刺, 穿刺成功后注射 0.05 mL 雷珠单抗注射液 (Vetter Pharma-Fertigung GmbH&Co.KG, 注册证号 S20181010, 规格: 10 mg/mL, 每瓶装量 0.165 mL), 治疗结束后在术眼结膜囊内涂氧氟沙星眼膏, 包扎。在雷珠单抗注射后 2 周进行黄斑区格栅样光凝治疗, 具体方法同对照组。两组患者均于术后定期随访 6 个月。

**1.3 观察指标** ①治疗后临床效果, 显效: 患者黄斑区渗漏消失, 水肿完全吸收或大部分消退, 视力提高 0.3 以上 (提高 2 行以上); 有效: 患者黄斑区渗漏减少, 水肿部分消退, 视力提高 0.1 以上 (提高 2 行); 无效: 患者黄斑区渗漏未见减少, 水肿未见减轻, 视力提高 0.1 或不变 (提高在 1 行或未见提高), 甚至降低<sup>[3]</sup>。治疗总有效率 = 显效率 + 有效率。②治疗前及治疗后 1、3、6 个月的 BCVA、CMT、CRT 水平。其中 BCVA 水平: 使用国际标准视力表检查, 并转换为最小分辨角对数视力 (LogMAR); CMT 水平: 使用光学相干断层扫描仪 (OCT) 测量视网膜内界膜至视网膜色素上皮脉络膜血管层之间的距离; CRT 水平: 使用 OCT 测量视网膜最低点内表面与色素上皮光带间的距离。均连续测定 3 次, 取平均值。③治疗前及治疗后 1、3、6 个月的血清 VEGF、白细胞介素-6 (IL-6) 水平。采集两组患者空腹静脉血 3 mL, 离心 (转速: 3 500 r/min, 时间: 10 min) 取血清, 采用酶

联免疫吸附实验法检测血清 VEGF、IL-6 水平。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据, 计数资料、计量资料分别以 [例 (%)]、( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较分别采用  $\chi^2$ 、 $t$  检验, 多组间计量资料比较采用重复测量方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗效果** 观察组患者治疗总有效率高干对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	22	8(36.36)	8(36.36)	6(27.27)	16(72.73)
观察组	22	15(68.18)	7(31.82)	0(0.00)	22(100.00)
$\chi^2$ 值					4.825
$P$ 值					<0.05

**2.2 LogMAR 值、CMT、CRT 水平** 与治疗前比, 治疗后 1、3、6 个月两组患者 LogMAR 值及 CMT、CRT 水平均呈降低趋势, 且各时间点观察组均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 血清 VEGF、IL-6 水平** 与治疗前比, 治疗后 1、3、6 个月两组患者血清 VEGF、IL-6 水平均呈降低趋势, 且各时间点观察组均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 见表 3。

## 3 讨论

当 BRVO 患者血管阻塞时, 靠近中心凹附近区域的小血管血液回流出现障碍, 血-视网膜屏障遭受损伤, 从而导致该区域的微血管通透性发生变化, 渗出液增多, 引起黄斑水肿, 而黄斑水肿是 BRVO 患者视力下降的主要原因。

表 2 两组患者 LogMAR 值、CMT、CRT 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LogMAR 值				CMT( $\mu$ m)			
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	22	0.89 $\pm$ 0.12	0.67 $\pm$ 0.13*	0.49 $\pm$ 0.14**	0.39 $\pm$ 0.15** $\Delta$	564.09 $\pm$ 57.05	400.24 $\pm$ 66.34*	330.27 $\pm$ 49.37**	300.27 $\pm$ 33.34** $\Delta$
观察组	22	0.88 $\pm$ 0.12	0.58 $\pm$ 0.12*	0.34 $\pm$ 0.13**	0.25 $\pm$ 0.11** $\Delta$	563.54 $\pm$ 56.34	319.57 $\pm$ 54.38*	267.25 $\pm$ 35.91**	210.94 $\pm$ 25.37** $\Delta$
$t$ 值		0.276	2.386	3.683	3.530	0.032	4.411	4.842	10.001
$P$ 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

  

组别	例数	CRT( $\mu$ m)			
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	22	429.47 $\pm$ 38.22	366.58 $\pm$ 32.66*	336.87 $\pm$ 31.98**	283.12 $\pm$ 24.12** $\Delta$
观察组	22	428.12 $\pm$ 37.59	337.14 $\pm$ 32.45*	301.02 $\pm$ 30.14**	246.45 $\pm$ 23.05** $\Delta$
$t$ 值		0.118	3.000	3.826	5.155
$P$ 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与治疗前比, \* $P < 0.05$ ; 与治疗 1 个月比, \*\* $P < 0.05$ ; 与治疗 3 个月比,  $\Delta P < 0.05$ 。CMT: 黄斑中心厚度; CRT: 黄斑中心凹视网膜厚度; LogMAR: 最小分辨角对数视力。

表 3 两组患者血清 VEGF、IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	例数	VEGF				IL-6			
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	22	236.74±15.96	228.45±9.06*	217.54±10.47 <sup>#</sup>	203.78±9.06 <sup>#△</sup>	34.61±2.23	30.06±2.48*	27.64±1.96 <sup>#</sup>	22.06±1.24 <sup>#△</sup>
观察组	22	238.59±16.78	181.12±14.05	149.74±10.12 <sup>#</sup>	96.24±8.41 <sup>#△</sup>	34.45±2.14	26.27±2.51*	19.12±1.28 <sup>#</sup>	16.14±1.39 <sup>#△</sup>
<i>t</i> 值		0.375	13.279	21.839	40.804	0.243	5.038	17.031	14.907
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：与治疗前比，\**P*<0.05；与治疗 1 个月比，<sup>#</sup>*P*<0.05；与治疗 3 个月比，<sup>△</sup>*P*<0.05。VEGF：血管内皮生长因子；IL-6：白细胞介素-6。

格栅样光凝主要通过热效应对病变组织进行破坏性治疗，从而降低病变区域视网膜耗氧量，改善视网膜缺血状态，快速减轻周围组织的水肿；同时，其可以通过减少血液回流，缓解水肿，但可能产生视物时出现中心旁暗点、视网膜瘢痕造成视网膜下纤维化病变等并发症<sup>[4-5]</sup>。

雷珠单抗是一种重组的人源化抗 VEGF 单克隆抗体片段，依靠其小分子量的特点，可轻易通过视网膜屏障到达病变区域，迅速地多个具有生物学活性的 VEGF-A 异构体结合并使之失去活性，抑制黄斑水肿患者血管渗漏，从而缓解水肿情况，提高视力；同时雷珠单抗还能对 VEGF 受体进行长期封闭，进而降低黄斑水肿程度<sup>[6-7]</sup>。本研究中，观察组患者治疗总有效率高于对照组；治疗后 1、3、6 个月观察组患者 LogMAR 值、CMT、CRT 水平均低于对照组，提示雷珠单抗联合格栅样光凝治疗 BRVO 引起的黄斑水肿患者，可有效改善其视力，降低 CMT、CRT 水平，促进患者病情恢复。

VEGF 能够与内皮细胞生长因子受体特异性结合，引起血管通透性增加，促使视网膜新生血管生长；IL-6 属于多功能炎症因子，其诱导的炎症反应能够刺激内皮细胞增生，同时既能够促进内皮细胞血管生成，还会直接损伤内皮细胞，导致血-眼屏障和血视网膜屏障破坏。相关研究表明，由迁移的白细胞、神经胶质细胞及血管内皮细胞表达的炎症因子水平与 BRVO 患者黄斑水肿的严重程度显著相关<sup>[8]</sup>。本研究中，治疗后 1、3、6 个月观察组患者血清 VEGF、IL-6 水平均低于对照组，提示雷珠单抗联合格栅样光凝治疗 BRVO 引起的黄斑水肿患者，可有效降低 VEGF、IL-6 水平，缓解临床症状。分析其原因可能为，雷珠单抗通过促进新生血管消退和增生膜收缩，减少血管渗出和渗血，抑制炎症反应，且玻璃体腔内注射雷珠单抗的半衰期长，能有效抑制 VEGF 表达，减少新生血管形成，从而能更好地减轻黄斑水肿，促进视网膜功能的恢复，提高患者视力<sup>[9-10]</sup>。

综上，雷珠单抗联合格栅样光凝治疗 BRVO 引起的黄斑水肿患者，可有效降低 VEGF、IL-6 水平，改善视力，

降低 CMT、CRT，缓解临床症状，促进患者病情恢复，值得临床进一步推广应用。

## 参考文献

- [1] 徐晓芳, 何芳邻, 姜婧, 等. 雷珠单抗联合格栅样光凝治疗视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿疗效观察 [J]. 临床眼科杂志, 2015, 23(2): 130-134.
- [2] 李仕永, 高瑞莹, 陈晖. 雷珠单抗联合氩激光视网膜光凝治疗不同时期的视网膜分支静脉阻塞所致黄斑水肿的疗效 [J]. 眼科新进展, 2016, 36(12): 1161-1164.
- [3] 白玉星, 张娟, 刘扬. 眼科疾病临床诊疗技术 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2010: 254-266.
- [4] BLINDBAEK S L, PETO T, GRAUSLUND J. How do we evaluate the role of focal/grid photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema?[J]. Acta ophthalmol, 2018, 97(4): 339-346.
- [5] 杨雪艳, 何锦贤, 梁先军, 等. Lucentis 联合黄斑区格栅样光凝治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿的临床观察 [J]. 临床眼科杂志, 2015, 23(1): 39-42.
- [6] 杨乐, 薛雨顺, 石蕊. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗视网膜黄斑分支静脉阻塞继发黄斑水肿 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(11): 2085-2087.
- [7] 许畅, 黎智. 雷珠单抗对视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者黄斑区视网膜血流参数的影响 [J]. 安徽医药, 2018, 22(12): 2410-2414.
- [8] 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): 105-108.
- [9] EHRlich R, DAN I, DEITCH I, et al. The effectiveness of intravitreal ranibizumab in patients with diabetic macular edema who have failed to respond to intravitreal bevacizumab[J]. Ophthalmologica, 2016, 235(3): 133-136.
- [10] 张翀, 牛彤彤. 雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(4): 702-705.