DOI:10.16016/j.1000-5404.201412141

论著

玻璃体腔注射雷珠单抗或联合曲安奈德对反复或持续的CRVO-ME的疗效分析

袁诗曼,刘丹宁,周希瑗 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院眼科)

[摘要] **目的** 探讨玻璃体腔注射雷珠单抗(ranibizumab,R)或联合曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)治疗反复或持续的视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿(central retinal vein obstructive macular e-dema,CRVO-ME)的有效性及安全性。**方法** 采用临床对照研究,收集首次行玻璃体腔注射雷珠单抗0.5 mg后反复或持续的CRVO-ME患者38例(40眼),在患者知情同意的情况下完全随机分为:R组20例(22只眼),均行玻璃体腔注射雷珠单抗0.5 mg;R+TA组18例(18只眼),均先行玻璃体腔注射雷珠单抗0.5 mg后注射曲安奈德1 mg。随后根据光学相干断层扫描(OCT)结果对患眼行按需治疗[黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)>250 μm患者行玻璃体腔重复注射],测量2组患者治疗后1、2、3、4、5、6个月最佳矫正视力(BCVA)、CMT、眼压,每次随访行裂隙灯、间接眼底镜检查,比较治疗前和治疗后1、2、3、4、5、6个月2组CMT与BCVA的改变情况。**结果** 与治疗前比较,2组治疗后1、2、3、4、5、6个月CMT及视力均有明显改善($P<0.05$),2组间各项指标均无统计学差异($P>0.05$)。R+TA组注射次数为(2.61±0.92)次,R组注射次数为(4.05±0.65)次,2组间有统计学差异($P<0.01$)。R组未见并发症,R+TA组2例出现眼压升高,1例出现皮质型白内障。**结论** 玻璃体腔单独注射雷珠单抗或联合曲安奈德治疗反复或持续的CRVO-ME均可减轻黄斑水肿和改善视力,但两者治疗效果无明显差异。联合治疗虽能减少注药次数,但增加了白内障、青光眼的发生风险。

[关键词] 雷珠单抗;曲安奈德;视网膜中央静脉阻塞;黄斑水肿
[中图法分类号] R774.1; R774.505; R988.1 [文献标志码] A

Vitreous cavity injection of ranibizumab *vs* its combination with triamcinolone acetonide in treatment of repeated or continuous CRVO-ME

Yuan Shiman, Liu Danning, Zhou Xiyuan (Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the efficacy and safety of intravitreal injection of ranibizumab (R) alone and its combination with triamcinolone acetonide (TA) in the treatment of repeated or continuous central retinal vein occlusion accompanied by macular edema (CRVO-ME). **Methods** In the controlled clinical study, 38 patients (40 eyes) with repeated or continuous CRVO-ME were injected with R 0.5 mg in the vitreous cavity for the first time. They were randomly divided into an R group and an R+TA group under the condition of patients' informed consent. In the R group, 20 patients (22 eyes) performed injection of R 0.5 mg, and in R+TA group, 18 patients (18 eyes) performed vitreous injection of R 0.5 mg and TA 1 mg. Based on the result of optical coherence tomography, the patients received repeated vitreous injection when the macular center concave retinal thickness was larger than 250 μm. The best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and intraocular pressure of each group in 1, 2, 3, 4, 5, and 6 month after corresponding treatment were detected, and the slit lamp and indirect ophthalmoscopic examinations were performed to compare the changes of CMT and BCVA. **Results** Both CMT and BCVA of each group were

[通信作者] 周希瑗, E-mail:zhouxiyuan2002@aliyun.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150327.1414.018.html(2015-03-27)

improved significantly after treatment, with statistically significant difference ($P<0.05$), but all the indicators had no statistically significant difference between the 2 groups ($P>0.05$). Besides, the frequency for injection was 2.61 ±0.92 times in the R + TA group and 4.05 ±0.65 times in the R group, and the difference between the 2 groups was statistically significant ($P<0.01$). No complications were found in the R group, but 2 cases of elevated intraocular pressure and 1 case of cortical cataract were observed in the R + TA group. **Conclusion** The intravitreal injection of R alone and R + TA in the treatment of repeated or continuous CRVO-ME can reduce ME and improve eye sight, but the therapeutic effect has no significant difference between the 2 methods. R + TA therapy can reduce the frequency of injection, but it may increase the risks of cataract and glaucoma.

[**Key words**] ranibizumab; triamcinolone acetonide; central retinal vein occlusion; macular edema

Corresponding author: Zhou Xiyuan, E-mail: zhouxiyuan2002@aliyun.com

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)伴随的黄斑水肿(macular edema, ME)是造成中心视力下降的最主要原因[1]。目前认为炎症因子及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)介导着CRVO-ME的发生及发展[2]。曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)是由人工合成的含氟长效糖皮质激素,有显著且持久的抗炎作用。已有大量的研究表明玻璃体腔多次注射TA对治疗反复或持续的CRVO-ME有良好的临床疗效[3-4]。虽然曲安奈德有明确的疗效及价格低廉等优势,但术后出现并发症(如白内障、眼压升高等)的概率较高[5],而且该治疗为标签外使用,故在临床上使用较棘手。雷珠单抗(ranibizumab, R)因高效地和所有VEGF-A异构体结合,从而迅速达到减轻黄斑水肿的目的[6]。自2010年被美国FDA批准用于治疗CRVO-ME以来,已有研究表明玻璃体腔重复注射雷珠单抗对治疗反复或持续的CRVO-ME有效、安全[7-8],但治疗费用昂贵,且该治疗方式只缓解其症状,不能从病因上根治,故CRVO-ME反复及持续水肿较频繁,因此需要有确定疗效的替代治疗方案出现。故本研究采用临床随机对照研究,观察玻璃体腔单独注射雷珠单抗或联合曲安奈德治疗反复或持续的CRVO-ME的疗效、安全性及注射次数,并评估联合治疗是否是一种更经济的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例纳入标准:经裂隙灯、眼底镜、荧光素眼底血管造影(FFA)和光学相干断层扫描(OCT)检查确诊为CRVO-ME患者。患者经首次行玻璃体腔注射雷珠单抗0.5 mg治疗后,反复或持续的CRVO-ME患者将其纳入本研究。反复的CRVO-ME患者是指首次注射后1个月内行OCT检查至少1次黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)<250 μm然后增加到250 μm以上;持续的CRVO-ME患者是指首次注射后1个月内行OCT测量CMT厚度无变化并>250 μm。

病例排除标准:晶状体Ⅱ级及以上的混浊、青光眼、屈光间质明显混浊、其他疾病引起的黄斑水肿及影响OCT检查的其他眼部疾病;就诊我院之前经过口服、静脉用药及眼底激光等治疗。

根据上述患者纳入标准及排除标准,选择本院2013年3月至2014年4月间首次注射雷珠单抗治疗后反复或持续性CRVO-ME患者38例(40眼),在患者知情同意的情况下完全随机分为2组:R组20例(22只眼),其中反复CRVO-ME患者10例(10只眼),持续CRVO-ME患者10例(12只眼);R + TA组18例(18只眼),其中反复CRVO-ME患者10例(10只眼),持续CRVO-ME患者8例(8只眼)。两组患者年龄、性别及CMT差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 R组和R + TA组基线资料比较

组别	眼数	年龄(岁)	性别(男/女)	CMT(μm)	
				持续的CRVO-ME	反复的CRVO-ME
R组	22	29~75(63.37±7.89)	11/9	390.00±54.12	404.80±81.50
R+TA组	18	50~79(63.40±17.32)	9/9	396.25±82.67	420.40±82.42
*P*值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

1.2.1 术前检查及治疗 所有入院患者经检查排除肝肾功能异常,无全身和局部禁忌证,且眼压正常,无眼部手术史,患者治疗前均被告之治疗后可能发生的并发症(如眼压升高、眼内炎症及视网膜脱离等),并签署知情同意书后进行治疗。治疗前所有患者常规行视力、眼压、裂隙灯、眼底镜及OCT检查,术前所有患者裂隙灯检查眼前节未见炎症反应。术前3 d患眼点左氧氟沙星眼水,4次/d。

1.2.2 玻璃体腔注射 所有操作由同一医师于无菌手术室完成,按照内眼手术要求进行消毒和无菌操作,于距角膜缘3.5~4 mm处的睫状体平坦部垂直巩膜面进针,有晶状体4 mm,无晶状体及人工晶体眼3.5 mm,重复注射需变化位置,向玻璃体腔内注射雷珠单抗0.5 mg或先注射雷珠单抗0.5 mg后再注射曲安奈德1 mg,以无菌棉签压迫注射点10 s,防止药物返流、玻璃体嵌顿及结膜出血,并予结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏,包扎术眼,每瓶注射液仅限用一眼单次注射。

术后继续行妥布霉素地塞米松滴眼液点术眼,4次/d,妥布霉素地塞米松眼膏点术眼,1次/晚,用药1周。严密跟踪随访。

1.2.3 随访时间及检查指标 随访6个月,随访时间为纳入患者首次治疗后1、2、3、4、5、6个月,每个月随访检查患者最佳矫正视力(BCVA,采用ETDRS标准对数视力表,患者能读出的全部字母数)、眼压(正常眼压范围为9~21 mmHg,<9 mmHg或>21 mmHg的眼压均为异常)、裂隙灯(注意检查晶状体皮质混浊情况)、间接眼底镜查眼底及OCT检查[测量黄斑中心凹视网膜神经上皮层厚度(内界膜表面至视网膜色素上皮层表面之间的距离)]。

1.3 统计学分析

应用SPSS 19.0统计软件,采用配对t检验对比分析患者治疗前后BCVA和CMT的改变;采用独立样本t检验比较2组患者在治疗同一阶段BCVA和CMT的差异及2组注射次数的差异,采用Pearson相关性分析检验BCVA与CMT的相关性,2组患者的并发症行Fisher's精确概率法。

2 结果

2.1 最佳矫正视力的分析

2组在治疗后各时间点视力较治疗前均有明显提高,经行配对t检验,差异具有统计学意义($P<0.05$);但2组组间数据进行独立样本t检验,差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.2 黄斑中心凹视网膜厚度的分析

2组在治疗后各时间点黄斑水肿较治疗前明显减轻,经行配对t检验,差异具有统计学意义($P<0.05$)。但2组组间数据进行独立样本t检验,差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.3 注射次数及其分析

短期R+TA组注射次数为(2.61±0.92)次,R组注射次数为(4.05±0.65)次,2组数据进行独立样本t检验,差异具有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 2组并发症及其分析

R+TA组在随访6个月中发现2例患者出现眼压升高,其中1例患者在行玻璃体腔连续注射R+TA 2次后出现高眼压,数值为25.3 mmHg,另1例在行玻璃体腔连续注射3次后出现高眼压,数值为23.4 mmHg,但均给予局部降眼压治疗后1 d眼压恢复正常。1例患者在治疗后4个月出现皮质型白内障(周边皮质楔形混浊),未发现眼内炎等其他并发症。随访6个月期间R组未发现眼压升高、白内障、眼内炎等并发症。2组并发白内障的数据进行统计,差异无统计学意义($P=0.45$),并发眼压升高的数据进行统计,差异无统计学意义($P=0.20$)。随访6个月期间2组均未发现眼内炎、玻璃体出血、视网膜脱离等并发症。

2.5 2组CMT与BCVA数据行Pearson相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,R组和CR+TA组CMT与BCVA呈负相关,差异有统计学意义($r=-0.55$,$P<0.01$;$r=-0.94$,$P<0.01$)。

表2 2组治疗前后BCVA的变化($\bar{x}\pm s$)

时间	眼数	治疗前	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗后3个月	治疗后4个月	治疗后5个月	治疗后6个月
R组	22	4.95±2.90	7.59±3.69[a]	10.64±2.32[a]	8.45±7.16[a]	8.59±5.01[a]	8.14±5.76[a]	8.36±5.43[a]
R+TA组	18	4.22±2.18	9.78±3.41[a]	13.17±7.13[a]	8.94±5.65[a]	9.83±7.02[a]	9.72±6.57[a]	10.22±4.22[a]

a:$P<0.05$,与治疗前比较

表3 2组治疗前后CMT的变化(μm,$\bar{x}\pm s$)

时间	眼数	治疗前	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗后3个月	治疗后4个月	治疗后5个月	治疗后6个月
R组	22	396.73±66.62	293.74±69.12[a]	233.18±58.76[a]	283.77±64.77[a]	293.73±110.28[a]	270.86±109.34[a]	217.01±26.85[a]
R+TA组	18	409.67±81.01	270.22±65.99[a]	218.61±71.88[a]	263.39±77.30[a]	262.00±116.87[a]	270.83±154.92[a]	211.11±39.35[a]

a:$P<0.05$,与治疗前比较

3 讨论

近年来,玻璃体腔重复注射抗 VEGF 药物或曲安奈德治疗 CRVO-ME 的研究表明,玻璃体腔多次注射曲安奈德发生白内障、青光眼等风险较高,并在标签外使用,故需谨慎使用。玻璃体腔注射雷珠单抗尽管并发症少[9],但仅短期疗效明确,大多数患者初次注射后黄斑水肿反复或持续存在,需要重复注射,因而治疗费用昂贵。已有报道显示联合治疗方案可能起到互补或协同作用,且联合治疗可能减少注射次数并取得较好的临床疗效[10]。因此,本研究采用临床随机对照试验,观察玻璃体腔单独注射雷珠单抗或联合曲安奈德治疗反复或持续的 CRVO-ME 的疗效、安全性及注射次数,评估联合治疗是否为一种更经济的治疗方案,是否能为反复或持续的 CRVO-ME 患者提供一种新的治疗方案。

为了研究雷珠单抗联合曲安奈德治疗反复或持续的 CRVO-ME 的临床疗效,我们设计了玻璃体腔单独注射雷珠单抗或联合曲安奈德治疗反复或持续的 CRVO-ME 的临床试验,结果显示玻璃体腔内注射 R 或 R + TA 治疗反复或持续的 CRVO-ME 均能减轻黄斑水肿和改善视力,将 2 组各个时间段数据进行统计学分析显示两组治疗疗效无显著差异。雷珠单抗是一种重组的人源化抗 VEGF 单克隆抗体片段,可以高效地和所有 VEGF-A 异构体结合,降低血管通透性,消除黄斑水肿,达到改善患者视力的目的;曲安奈德通过减轻细胞的免疫反应、降低炎性血管的通透性、减少 VEGF 介导的血管通透性治疗 CRVO-ME。结合两种药物的作用机制,可能是因为不同机制的两种药物联合治疗起了协同作用。已有研究显示 CMT 与视力呈负相关[13],因此我们将两组 CMT 分别与 BCVA 进行 Pearson 相关回归分析,结果显示 BCVA 与 CMT 呈较强的负相关,CMT 越厚,BCVA 越差。本试验发现 2 组患者都在术后 2 个月视力改善最佳,对应黄斑中心凹视网膜厚度最薄,此时大多数患者的黄斑中心凹视网膜厚度恢复正常,可能短期内黄斑中心凹感光细胞层功能得以恢复,视力得以提高,其后视力改善幅度降低,可能与治疗后病情复发及长时间黄斑水肿导致感光细胞层破坏有关。Fan 等[11]及 Maturi 等[12]采用激素类药物和抗 VEGF 药物联合治疗的结果与本研究结果一致。

短期 R + TA 组注射次数为(2.61 ± 0.92)次,R 组注射次数为(4.05 ± 0.65)次,R + TA 组注射次数小于 R 组($P < 0.01$)。在短期内联合治疗能减少玻璃体腔注射次数,并能达到同样的疗效,意味着它不仅降低玻璃体腔多次注射的风险,同时减轻患者的经济负担(单次单独注射雷珠单抗费用约为 10 000 元,单次联合注射雷珠单抗 + 曲安奈德的费用约 10 000 元)。

已有研究显示玻璃体腔注射曲安奈德发生的并发症率与眼内高剂量曲安奈德的持续释放有关[14],2009 年一项多中心临床对照试验:比较玻璃体注射 1 mg 或 4 mg 曲安奈德治疗 CRVO-ME 的疗效及安全性,结果显示 2 种剂量的疗效无差异,1 mg 剂量比4 mg剂量具有更好的安全性[15],故本试验采用 1 mg 剂量的曲安奈德行玻璃体腔注射,但本研究结果显示 R + TA 组在短期内发现 2 例患者出现眼压升高,1 例患者出现皮质型白内障,未发现眼内炎等其他并发症。R 组未发现眼压升高、白内障、眼内炎等并发症。这说明雷珠单抗联合曲安奈德治疗反复或持续的 CRVO-ME 增加了白内障、青光眼的发生风险。

综上所述,玻璃体腔单独注射雷珠单抗或联合曲安奈德治疗反复或持续的 CRVO-ME 短期内都能减轻黄斑水肿和改善视力,但两组疗效无显著差异,联合治疗虽能减少注药次数,但增加了白内障、青光眼的发生风险。从短期的本研究结果来看,联合治疗有效,是一种更经济的治疗方案,能为临床医师治疗反复或持续的 CRVO-ME 提供思路,但联合治疗远期的疗效、注射的次数及并发症等尚需进一步观察。本研究观察时间较短,病例数较少,仍需进行多中心、随机及双盲试验,以及更长时间的随访来观察其疗效。

参考文献:

[1] Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options[J]. Clin Ophthalmol, 2010, 4: 809 - 816.

[2] Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, *et al*. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6[J]. Am J Ophthalmol, 2005, 140(2): 256 - 261.

[3] Demir M, Oba E, Guven D, *et al*. Results of intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion[J]. Int J Clin Pharm, 2014, 36(2): 438 - 442.

[4] Wei Y, Wang H, Chen F, *et al*. Different dosages of intravitreal triamcinolone acetonide injections for macular edema secondary to central retinal vein occlusion[J]. Eye Sci, 2012,

27(3): 152 – 157.

[5] Shahsuvaryan M L. Therapeutic potential of intravitreal pharmacotherapy in retinal vein occlusion[J]. Int J Ophthalmol, 2012, 5(6): 759 – 770.

[6] Mete A, Saygili O, Mete A, *et al*. Does ranibizumab (Lucentis®) change retrobulbar blood flow in patients with neovascular age-related macular degeneration? [J]. Ophthalmic Res, 2012, 47(3): 141 – 145.

[7] Campochiaro P A, Wykoff C C, Singer M, *et al*. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study[J]. Ophthalmology, 2014, 121(12): 2432 – 2442.

[8] Thach A B, Yau L, Hoang C, *et al*. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials[J]. Ophthalmology, 2014, 121(5): 1059 – 1066.

[9] Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, *et al*. Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78538.

[10] Pichi F, Specchia C, Vitale L, *et al*. Combination therapy with dexamethasone intravitreal implant and macular grid laser in patients with branch retinal vein occlusion[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(3): 607 – 615. e1.

[11] Fan C, Wang Y Ji Q, *et al*. Comparison of clinical efficacy of intravitreal ranibizumab with and without triamcinolone acetonide in macular edema secondary to central retinal vein occlusion[J]. Curr Eye Res, 2014, 39(9): 938 – 943.

[12] Maturi R K, Chen V, Raghinaru D, *et al*. A 6-month, subject-masked, randomized controlled study to assess efficacy of dexamethasone as an adjunct to bevacizumab compared with bevacizumab alone in the treatment of patients with macular edema due to central or branch retinal vein occlusion[J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8: 1057 – 1064.

[13] 刘杏. 眼科临床光学相干断层成像学[M]. 广州: 广东科技出版社, 2006: 177.

[14] Holekamp N M, Thomas M A, Pearson A. The safety profile of long-term, high-dose intraocular corticosteroid delivery [J]. Am J Ophthalmol, 2005, 139(3): 421 – 428.

[15] Ip M S, Scott I U, VanVeldhuisen P C, *et al*. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care *vs* Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5[J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(9): 1101 – 1114.

(**收稿**:2014-12-11;**修回**:2015-02-08)

(编辑 张 维)