中国药业
China Pharmaceuticals
2021年10月5日 第30卷第19期
Vol. 30, No. 19, October 5, 2021

doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.19.026

视网膜激光光凝术前雷珠单抗联合曲安奈德治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿临床研究*

韩莎莎,张 兰△,张贺鹏

(河北省衡水市人民医院眼科,河北 衡水 053000)

摘要:目的 探讨视网膜激光光凝术前予血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂联合曲安奈德对视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿(BRVO－ME)患者视网膜形态学的影响。**方法** 选取医院2019年2月至2020年2月收治的BRVO－ME患者142例,按双盲法分为曲安奈德组和联合治疗组,各71例。术前两组患者均予曲安奈德注射液,联合治疗患者加用雷珠单抗注射液。**结果** 与曲安奈德组比较,治疗后,联合治疗组患者sVEGFR－1 mRNA及sVEGFR－2 mRNA水平均显著降低($P<0.05$);血清纤维蛋白原(Fib)、血浆黏度水平和红细胞聚集指数均显著降低($P<0.05$);黄斑中心凹水肿厚度(CMT)显著降低,最佳矫正视力(BCVA)显著升高($P<0.05$);黄斑中心凹1 mm直径范围内外界膜层、椭圆体带层视网膜形态学指标均显著降低($P<0.05$)。联合治疗组治疗总有效率为95.77%,显著高于曲安奈德组的83.10%($P<0.05$);曲安奈德组和联合治疗组患者不良反应发生率相当(7.04%比4.23%,$P>0.05$)。**结论** BRVO－ME患者视网膜激光光凝术前予VEGF抑制剂联合曲安奈德疗效较好,可改善患者的CMT及BCVA,降低Fib水平、血浆黏度和红细胞聚集指数,且不良反应较少。

关键词:血管内皮生长因子抑制剂;曲安奈德;视网膜激光光凝术;视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿;外层视网膜形态学

中图分类号:R969.4;R988.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)19－0098－05

Clinical Study of Ranibizumab Injection Combined with Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion Before Undergoing Retinal Laser Photocoagulation

HAN Shasha, ZHANG Lan, ZHANG Hepeng

(*Department of Ophthalmology, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China 053000*)

Abstract: Objective To investigate the effect of vascular endothelial growth factor inhibitor(VEGF) combined with triamcinolone acetonide on retinal morphology in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion(BRVO－ME) before undergoing retinal laser photocoagulation. **Methods** A total of 142 patients with BRVO－ME admitted to our hospital from February 2019 to February 2020 were selected and divided into triamcinolone acetonide group and combined group according to the double－blind method, 71 cases in each group. Before the operation, the patients in the two groups were treated with Triamcinolone Acetonide Injection, on this basis, the patients in the combined group were treated with Ranibizumab Injection. **Results** After treatment, compared with those in the triamcinolone acetonide group, the sVEGFR－1 mRNA level and sVEGFR－2 mRNA level in the combined group significantly decreased($P<0.05$), and the serum fibrinogen(Fib) level, plasma viscosity level and erythrocyte aggregation index in the combined group significantly decreased($P<0.05$), the centre macular thickness(CMT) significantly decreased while the best－corrected visual acuity(BCVA) significantly increased in the combined group($P<0.05$), the retinal morphological indexes of external limiting membrane(ELM) and elliptical zone(EZ) layer within 1 mm diameter of macular fovea in the combined group significantly decreased($P<0.05$). The effective rate of the combined group was 95.77%, which was significantly higher than 83.10% of the triamcinolone acetonide group($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the triamcinolone acetonide group was similar to that in the combined group(7.04% *vs.* 4.23%, $P>0.05$). **Conclusion** Before undergoing retinal laser photocoagulation, VEGF combined with triamcinolone acetonide is effective in the treatment of patients with BRVO－ME, which can improve the CMT and BCVA, reduce the Fib level, plasma viscosity level and erythrocyte aggregation indexes with less adverse reactions.

Key words: vascular endothelial growth factor inhibitor; triamcinolone acetonide; retinal laser photocoagulation; macular edema secondary to branch retinal vein occlusion; outer retinal morphology

视网膜分支静脉阻塞是临床较常见的视网膜静脉阻塞类疾病,属视网膜出血性疾病[1],有高血压、动脉硬化的老年患者为主要发病群体,且其发病率逐年上升。大多数患者阻塞点位于动静脉交叉处,阻塞点远端血管区视网膜静脉迂曲、扩张,视网膜呈火焰状出血及水肿,可见棉绒斑[2－3]。黄斑损伤是导致视力受影响的重要机

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20191762]。

第一作者:韩莎莎,女,大学本科,主治医师,研究方向为眼科学,(电子信箱)hanshasha2020@163.com。

△通信作者:张兰,女,大学本科,主任医师,研究方向为眼科学,(电子信箱)halixunyanke@163.com。

制。若发病时累及黄斑区，会造成黄斑水肿、继发性水肿及中心视力下降。目前，临床治疗以药物治疗为主，但单一药物治疗效果不一[4-5]。曲安奈德可抑制前列腺素生成，降低血管通透性；雷珠单抗可有效阻止血管渗透，对黄斑水肿具有抑制效果。本研究中探讨了视网膜激光光凝于术前予血管内皮生长因子（VEGF）抑制剂雷珠单抗联合曲安奈德治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿（BRVO－ME）的疗效，以及对患者视网膜外层形态学的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：经光学相干断层扫描（OCT）、裂隙灯、眼压等检测确诊为 BRVO－ME[6]；均有视网膜激光光凝术指征。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，伦理委员会批准文号为（2020）伦审第（58）号，患者及家属知情同意。

排除标准：病历资料不全；合并心脑血管疾病；合并糖尿病视网膜病变、青光眼等对视力有影响的疾病；合并严重白内障、玻璃体积血等屈光间质不清的眼部疾病；有视网膜激光光凝、玻璃体切割术聚集玻璃体腔内注射药物等既往治疗史。

病例选择与分组：选取我院 2019 年 2 月至 2020 年 2 月收治的 BRVO－ME 患者 142 例，按双盲法分为曲安奈德组和联合治疗组，各 71 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较（$n=71$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=71$）

项目		曲安奈德组	联合治疗组	χ^2/t 值	P 值
性别（例）	男	37	39	0.33	0.57
	女	34	32		
年龄（例）	35～45 岁	10	10		
	46～60 岁	37	35	0.10	0.76
	61～70 岁	24	26		
病程（例）	1～2 个月	34	36	0.11	0.74
	3～4 个月	37	35		
体质量指数（$\bar{X}\pm s$，kg/m²）		25.7±3.5	26.1±3.3	0.70	0.48
膳食钙摄入量（$\bar{X}\pm s$，mg/d）		377.35±11.23	375.95±13.67	0.67	0.51

1.2 方法

严格按无菌手术进行术前操作。术前 3 d 使用可乐必妥眼液局部滴注，4 次/日；术前 30 min 使用 0.5% 托吡卡胺充分扩瞳，分别采用 1% 奥布卡因眼液、5% 聚维酮碘对患眼眼周、眼睑、眼缘进行消毒，冲洗结膜囊，上开睑器。采用 29G 针于患者眼角膜缘后 4 mm 处垂直进针，注入玻璃体腔内。

曲安奈德组患者予曲安奈德注射液（昆明积大制药股份有限公司，国药准字 H53021604，规格为每支 1 mL∶40 mg）0.05 mL，注入玻璃体腔。联合治疗组患者在曲安奈德组治疗基础上加用雷珠单抗注射液（Novartis Pharma Stein AG，国药准字 S20170003，规格为每支 10 mg/mL，每瓶装量 0.20 mL）0.5 mg/0.05 mL。所有患者注入药物后抽取针头压迫针眼 5 min，手动检查患者视力，包扎术眼。嘱患者保持平躺正头位 2 h，避免药物与黄斑区对视力造成影响。所有患者注射 1 周后行视网膜激光光凝术治疗，采用科医人 532 激光仪（科医人医疗激光设备贸易＜北京＞有限公司）治疗，黄斑区采用波长为 532 nm 的氩绿激光，避开黄斑中心凹 500 μm 无血管区，功率从 100 mW 开始，光斑直径为 100 μm，曝光时间为 0.2 s，光斑反应Ⅰ～Ⅱ级；视网膜静脉阻塞区采用波长为 532 nm 的氩绿激光，功率为 150～350 mW，调节至光斑反应Ⅲ级激光斑出现，曝光时间为 0.3 s，光斑直径为 200 μm，光斑距离为 1.0～1.5 个光斑直径。

1.3 观察指标与疗效判定标准

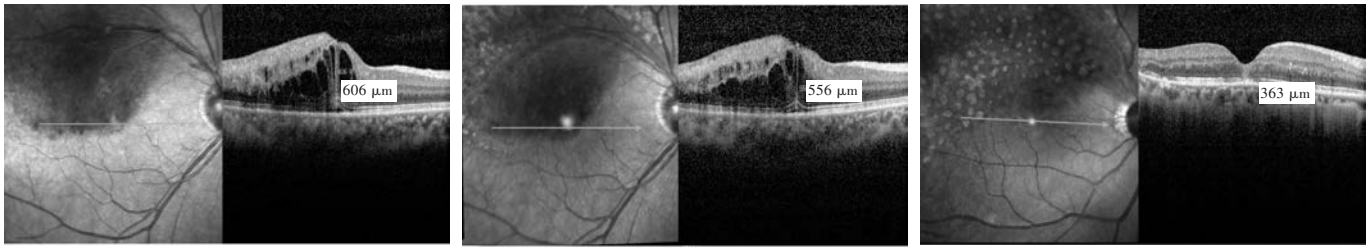
观察指标：采用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测 sVEGFR－1 mRNA 和 sVEGFR－2 mRNA 表达量。分别抽取患者治疗前后空腹静脉血各 6 mL，要求血液标本无脂血和溶血，置无抗凝剂管中；室温条件下凝固，以 2 500 r/min 的速率离心 20 min，静置，分离上层血清，－20 ℃下保存待检；提取细胞总 RNA，检测 RNA 纯度、含量，逆转录处理后获得 cDNA，使用 Primer 5.0 软件设计引物，采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 方法计算内参 U6。设置反转录反应条件：25 ℃ 10 min，40 ℃ 60 min，85 ℃ 5 min；设置扩增条件：94 ℃ 20 s，72 ℃ 30 s，60 ℃ 30 s，共 35 个循环。采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 方法计算 sVEGFR－1 mRNA 和 sVEGFR－2 mRNA 表达量。采用散射比浊法检测血清样本中纤维蛋白原（Fib）、血浆黏度水平和红细胞聚集指数。观察外层视网膜形态变化，分别采用 OCT、国际标准对数视力表检测患者治疗前后黄斑中心凹水肿厚度（CMT）及最佳矫正视力（BCVA）。限行扫描黄斑区，分别从扫描水平、垂直方向对黄斑中心凹 1 mm 直径范围内外界膜（ELM）层、椭圆体带（EZ）层形态完整性进行分析。水平及垂直方向均完整，表示该层结构完整；任意方向信号减弱或断层，表示结构不完整。

疗效判定：参考国际标准视力表检查 BCVA，结果转换为 LogMAR 视力[7]。显效，OCT 检查结果显示 CMT 正常，视力水平提高 4 行或恢复至患病前水平；有效，CMT 降低≥50%，视力水平提高 3 行；无效，临床体征无明显改善或加重。总有效＝显效＋有效。

不良反应：统计患者治疗过程中出现的真菌感染、胃肠道不适、代谢紊乱等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X}\pm s$



A B C

A. 治疗前 B. 曲安奈德组治疗1个月后 C. 联合治疗组治疗1个月后

图1 两组患者外层视网膜形态变化(×200)

A. Before the treatment B. One month after the treatment in the triamcinolone acetonide group C. One month after the treatment in the combined group

Fig. 1 Changes of outer retinal morphology in the two groups(×200)

表示,行重复测量数据方差分析,组间两两比较行独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

外层视网膜形态变化观察结果见图1。治疗前,两组患者基线中线凹视网膜厚度较厚,视网膜内积液伴色素上皮层脱离;治疗1个月后,曲安奈德组患者黄斑水肿减轻,联合治疗组患者黄斑水肿消失。其他观察指标见表2至表7。

表2 两组患者 sVEGFR-1 mRNA 和 sVEGFR-2 mRNA 水平比较($\overline{X}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of sVEGFR-1 mRNA and sVEGFR-2 mRNA levels between the two groups($\overline{X}\pm s$)

组别	sVEGFR-1 mRNA		sVEGFR-2 mRNA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
曲安奈德组	1.31±0.14	1.03±0.12*	1.36±0.19	1.00±0.21*
联合治疗组	1.32±0.15	0.76±0.08*	1.37±0.18	0.81±0.16*
t 值	0.410	15.770	0.321	6.064
P 值	0.681	0.001	0.747	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$。表3至表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab. 3 to Tab. 5.

表3 两组患者血清 Fib 水平、血浆黏度和红细胞聚集指数比较($\overline{X}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum Fib level, plasma viscosity level and erythrocyte aggregation indexes between the two groups($\overline{X}\pm s$)

组别	Fib(g/L)		血浆黏度(mPa·s)		红细胞聚集指数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
曲安奈德组	3.47±0.55	3.33±0.40*	1.89±0.41	1.74±0.27*	1.81±0.33	1.79±0.25*
联合治疗组	3.45±0.54	2.82±0.36*	1.90±0.41	1.55±0.15*	1.82±0.31	1.46±0.20*
t 值	0.218	7.985	0.145	5.183	0.186	8.685
P 值	0.827	0.001	0.884	0.001	0.852	0.001

3 讨论

视网膜分支静脉阻塞发病率高,病程长,主要以单眼发病[8],多伴有继发性黄斑水肿。眼底视网膜对光线具有敏感性的黄斑区出现的炎性反应为黄斑水肿,其主

表4 两组患者 CMT 和 BCVA 比较($\overline{X}\pm s$)

Tab. 4 Comparison of the CMT and BCVA between the two groups($\overline{X}\pm s$)

组别	CMT(μm)		BCVA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
曲安奈德组	551.06±135.61	322.64±122.45*	0.15±0.04	0.40±0.06*
联合治疗组	551.10±135.58	317.42±102.57*	0.14±0.05	0.48±0.07*
t 值	0.001	0.275	1.316	7.312
P 值	0.998	0.783	0.190	0.001

表5 两组患者 ELM 和 EZ 层视网膜形态学指标比较($\overline{X}\pm s$)

Tab. 5 Comparison of retinal morphological indexes of ELM and EE layers between the two groups($\overline{X}\pm s$)

组别	ELM		EZ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
曲安奈德组	0.64±0.17	0.42±0.12*	0.54±0.26	0.39±0.17
联合治疗组	0.67±0.15	0.24±0.06*	0.57±0.25	0.15±0.06
t 值	1.115	11.300	0.701	11.220
P 值	0.266	0.001	0.484	0.001

表6 两组患者临床疗效比较[例(%),$n=71$]

Tab. 6 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n=71$]

组别	显效	有效	无效	总有效
曲安奈德组	35(49.30)	24(33.80)	12(16.90)	59(83.10)
联合治疗组	36(50.70)	32(45.07)	3(4.23)	68(95.77)
χ^2 值				6.04
P 值				0.01

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n=71$]

Tab. 7 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n=71$]

组别	真菌感染	胃肠道不适	代谢紊乱	合计
曲安奈德组	1(1.41)	2(2.82)	2(2.82)	5(7.04)
联合治疗组	1(1.41)	1(1.41)	1(1.41)	3(4.23)
χ^2 值				0.53
P 值				0.47

要发病原因为液体渗入形成水肿，导致视力下降[9]。糖尿病、视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎等因素均是诱发黄斑水肿的重要因素，同时也是造成患者视力下降的主要原因。黄斑水肿是 BRVO－ME 的主要致病原因，仅次于糖尿病视网膜病变[10]。激光光凝治疗是既往治疗 BRVO－ME 的主要方法，对视网膜静脉阻塞新生血管生成具有阻断效果，但对黄斑水肿严重者效果较差，视力水平提高程度受限[11]。

相关研究显示，VEGF 抑制剂临床治疗 BRVO－ME 疗效较好，主要通过对新生血管产生抑制作用，降低血管通透性，调控视网膜屏障的通透性，促进视网膜内渗液吸收，有效改善黄斑水肿[12－13]。临床常见 VEGF 抑制剂包括雷珠单抗、贝伐单抗、康博西普等，其中雷珠单抗为第 2 代人源化抗 VEGF 药物，相对分子质量较小，穿透性较好，玻璃体内生物利用度高，可有效阻止血管渗透，对黄斑水肿具有抑制效果。雷珠单抗对 BRVO－ME 患者视力恢复作用明显[14]。曲安奈德属糖皮质激素，通过玻璃体注入对黄斑水肿进行治疗，抑制前列腺素生成和细胞外液渗出，降低血管通透性；同时，阻断 VEGF 表达，降低 VEGF 水平[15]，通过对细胞吞噬、修复作用产生抑制，减少炎性因子的传递，从而减轻视网膜损害程度。

黄斑水肿作为视网膜分支静脉阻塞的主要并发症，对患者的视力造成严重影响。通过 VEGF 抑制剂、激光光凝等治疗手段对 BRVO－ME 患者进行治疗，可通过形态学指标及视力变化对远期治疗效果进行评估[16]。ELM 及 EZ 和视网膜黄斑区视锥细胞感光功能具有密切联系，能直观、准确地评估 BRVO－ME 的后期治疗效果[17]。本研究结果显示，联合治疗组患者术后的 ELM 和 EZ 层视网膜形态学明显改善，视功能恢复明显。

当 BRVO－ME 发生时，患者视网膜毛细血管功能发生变化，导致积液渗出聚集黄斑区，发生黄斑水肿；同时，视网膜受缺血缺氧刺激，VEGF 表达异常增强，导致血管通透性增加，黄斑水肿加重。因此，增强机体耐缺氧能力，改变血液流变学状态，降低血液黏度，维持血液渗透压，可促进侧支循环建立，改变视网膜血流状态，减轻视网膜水肿程度[18]。本研究结果显示，联合治疗组患者的血管通透性降低，视网膜水肿程度改善，视力水平提高。

VEGF 对微静脉和小静脉的通透性具有增强作用，通过与其受体结合调控 VEGF 活性，通过诱导受体自身磷化过程，可激活相关信号通路，并发挥生物学活性，sVEGFR－1 具有可分泌性，与 VEGF 具有极高亲和力，与 sVEGFR－2 同为 VEGF 跨膜受体可溶形式；sVEGFR－2 在血管形成中发挥重要信号传递作用，对有丝分裂具有促进作用，导致血管内皮细胞发生分裂、增殖、迁移[19]。本研究结果显示，联合治疗组患者的机体炎性反应减轻，血管通透性降低，疗效显著。

综上所述，BRVO－ME 视网膜激光光凝术前予 VEGF 抑制剂联合曲安奈德疗效较好，可改善患者的 CMT 及 BCVA，降低 Fib 水平、血浆黏度和红细胞聚集指数，且不良反应较少。

参考文献

[1] GALE R, PIKOULA M, LEE AY, et al. Real world evidence on 5 661 patients treated for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion with intravitreal anti－vascular endothelial growth factor, intravitreal dexamethasone or macular laser[J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(4): 549－554.

[2] 明 静，谢立科，秦 睿. 视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展[J]. 眼科新进展，2020，40(9)：879－884.

[3] LASHAY A, RIAZI－ESFAHANI H, MIRGHORBANI M, et al. Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta－Analysis[J]. J Ophthalmic Vis Res, 2019, 14(3)：336－366.

[4] 佘雪飞. 雷珠单抗球内注射联合眼底激光治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察[J]. 中国药物与临床，2020，20(5)：741－743.

[5] SATIRTAV G, MIRZA E, OLTULU R, et al. Assessment of Monocyte/HDL Ratio in Branch Retinal Vein Occlusion[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2020, 28(3)：463－467.

[6] 李四化，陈 胜. 视网膜分支静脉阻塞性黄斑水肿的诊疗进展[J]. 基层医学论坛，2016，20(31)：4442－4444.

[7] 褚梦琪，沈丽君. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的最新治疗进展[J]. 中华实验眼科杂志，2018，36(1)：65－69.

[8] STENNER AM, FREDERIKSEN KH, GRAUSLUND J. Is there still a role of macular laser treatment in branch retinal vein occlusion in the era of intravitreal injections? [J]. Acta Ophthalmol, 2020, 98(1)：9－21.

[9] 毛 永，吴 娟. 康柏西普联合 532 nm 激光光凝治疗缺血型视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察[J]. 中国实用医刊，2020，47(7)：83－86.

[10] 曾 凤，卢亚梅，周元清，等. 雷珠单抗联合微脉冲激光治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察[J]. 医学临床研究，2020，37(8)：1154－1157.

[11] 宋文琦，赵博军. 玻璃体腔注射康柏西普治疗 BRVO 继发不同类型黄斑水肿的疗效比较[J]. 国际眼科杂志，2020，20(7)：1148－1152.

[12] 段淯平，赵晓丽. 玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子对渗出性老年性黄斑变性患者视力恢复的影响[J]. 中国药业，2019，28(21)：44－46.

[13] 林 红，曾继红，骆洪梅. 康柏西普或雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效分析[J]. 局解手术学杂志，2019，28(11)：882－885.

[14] 乔建治，梁 莉，孙洪周. 玻璃体腔注射康柏西普治疗 BRVO－ME 的疗效及治疗后 BCVA 的影响因素分析[J]. 国际眼科杂志，2019，19(8)：1365－1369.