

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2016.03.05

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2016.03.05>

· 论著 ·

## 雷珠单抗和曲安奈德治疗视网膜中央静脉阻塞的黄斑水肿的配对病例研究

方晓珊, 杨鸿昌, 余杰克, 黄伯健

(普宁市人民医院眼科, 广东 普宁 515300)

**[摘要]** 目的: 研究玻璃体腔注射曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)和雷珠单抗(Lucentis)治疗视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)的黄斑水肿的疗效。方法: 配对病例对照研究。将2013年1月至2015年6月, 在我院因CRVO并发黄斑水肿而接受玻璃体腔注射TA或Lucentis的患者, 根据患者基线水平的最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)(logMAR视力)和黄斑中心厚度(central macular thickness, CMT)将两组患者进行配对, 选出12对患者, 主要的观察指标为随访1年时两组患者的BCVA和CMT。结果: TA组患者的BCVA由基线时的 $0.78 \pm 0.12$ 提高到 $0.55 \pm 0.24$  ( $P=0.005$ ), CMT由基线时的( $598.92 \pm 192.67$ )  $\mu\text{m}$ 减少到( $258.28 \pm 75.38$ )  $\mu\text{m}$  ( $P=0.002$ )。Lucentis组患者的BCVA由基线时的 $0.78 \pm 0.11$ 提高到 $0.48 \pm 0.21$  ( $P=0.002$ ), CMT由基线时的( $591.75 \pm 181.68$ )  $\mu\text{m}$ 减少到( $281.17 \pm 63.08$ )  $\mu\text{m}$  ( $P=0.002$ )。TA组和Lucentis组患者基线及最终的BCVA和CMT直接均无显著差异。TA组的平均注药次数为( $2.4 \pm 0.9$ )次, Lucentis组为( $4.0 \pm 1.6$ )次, 两组有统计学差异( $P=0.012$ )。结论: 玻璃体腔注射TA或Lucentis均能减轻CRVO所致的黄斑水肿并提高视力, 两者的疗效并无显著差异。TA的平均注射次数比Lucentis组少, 但是TA更容易引起眼压升高。应该根据患者的综合情况制定个性化的治疗方案。

**[关键词]** 视网膜中央静脉阻塞; 黄斑水肿; 曲安奈德; 雷珠单抗

## Comparison of ranibizumab and triamcinolone for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion

FANG Xiaoshan, YANG Hongchang, YU Jieke, HUANG Bojian

(Department of Ophthalmology, Puning People's Hospital, Puning Guangdong 515300, China)

**Abstract** **Objective:** To compare the efficacy of intravitreal injections of triamcinolone acetonide (TA) and that of ranibizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO). **Methods:** In a retrospective assessment 12 TA-treated patients and 12 ranibizumab-treated ones with macular edema after CRVO were pair-

收稿日期 (Date of reception): 2016-03-17

通信作者 (Corresponding author): 方晓珊, Email: fangxs\_pn@163.com

matched according to initial best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT). BCVA and CMT were the main endpoints. **Results:** The initial BCVA of  $0.78 \pm 0.12$  increased significantly to  $0.55 \pm 0.24$  in the TA-treated patients ( $P=0.005$ ). And the initial CMT of ( $598.92 \pm 192.67$ )  $\mu\text{m}$  decreased significantly to ( $258.28 \pm 75.38$ )  $\mu\text{m}$  ( $P=0.002$ ). In the ranibizumab-treated patients, the initial BCVA of  $0.78 \pm 0.11$  increased significantly to  $0.48 \pm 0.21$  ( $P=0.002$ ) and the initial CMT of ( $591.75 \pm 181.68$ )  $\mu\text{m}$  decreased significantly to ( $281.17 \pm 63.08$ )  $\mu\text{m}$  ( $P=0.002$ ). There was no significance between the initial and final BCVA and CMT of TA-treated patients and ranibizumab-treated patients. **Conclusion:** Both treatments decreased the CMT and induced an improvement in BCVA from baseline.

**Keywords** central retinal vein occlusion; macular edema; triamcinolone acetonide; ranibizumab

视网膜静脉阻塞是中老年人群中一种常见的导致视力下降的疾病,其发病率随着年龄的增加,约为2%~8%<sup>[1-2]</sup>。视网膜静脉阻塞的导致视力下降的最常见的并发症是黄斑水肿。激光<sup>[3]</sup>以及视乳头放射状切开术等<sup>[4]</sup>均曾被用于治疗视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)所导致的黄斑水肿,由于疗效颇具争议,已鲜有应用者。近年来,长效激素曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)和抗VEGF药物如雷珠单抗(Lucentis)等眼内注射也被应用于治疗CRVO所导致的黄斑水肿,并取得不错的效果。然而关于两者疗效的优劣,却仍缺乏有效的循证医学证据。为此,我们设计了此项配对病例对照研究,以观察雷珠单抗和曲安奈德在CRVO阻塞合并黄斑水肿患者中的疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

自2013年1月到2015年6月在我院经视网膜荧光血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)和光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)确诊为非缺血型CRVO合并黄斑水肿的患者。排除就诊于我院前曾进行药物、激光手术等治疗的患者,排除眼部活动性炎症、青光眼,严重白内障和屈光介质浑浊影响进行FFA和OCT检查的患者。其中33例接受了玻璃体腔注射TA治疗(2 mg/0.05 mL),19例接受了玻璃体腔注射Lucentis(0.5 mg/0.05 mL)治疗。根据患者基线水平的最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)(为了统计需要,均以logMAR视力表示)和黄斑中心厚度(central macular thickness, CMT)将两组患者进行配对,每组选取了12例患

者。主要的观察指标是随访1年时患者的BCVA和CMT。所有患者进行玻璃体腔注药术前均签署了知情同意书。

### 1.2 方法

两组患者均采用1+PRN(Pro Re Nata按需给药)的治疗策略,第一个月注射一次后,每月进行随访,重复注射的标准为黄斑水肿复发,具体判断的指标为:复诊时的BCVA比上次随访增加0.3及以上logMAR视力,或CMT比上次随访时增加100  $\mu\text{m}$ 以上。每3个月复查荧光造影,如果发生缺血性的改变,无灌注区面积超过10 PD,则给予全视网膜激光光凝。随访过程如眼压>30 mmHg则给予降眼压药物治疗。

### 1.3 注射方法

术前72 h,注射眼使用左氧氟沙星眼水滴眼4次/d。术前按照内眼手术要求进行结膜囊冲洗,复方托吡卡胺滴眼液散瞳。所有操作均在手术室内严格按照无菌操作进行。注射前使用0.5%的聚维酮碘冲洗结膜囊,在距离角巩缘后3.5 mm处垂直巩膜壁进针,在瞳孔区观察到针头位于玻璃体腔时缓慢注射药液后拔出针头,用棉签压迫注射部位1 min,并检查患者的光感。术毕腔结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏,眼罩包眼。术后常规使用左氧氟沙星滴眼液滴眼4次/d共3 d。

### 1.4 统计学处理

同组间基线水平和最终结果的比较使用Wilcoxon(W)检验,两组间差异的比较使用Mann-Whitney U检验,检验水准以 $P<0.05$ 为有显著统计学差异。

## 2 结果

患者的一般资料 and 主要结果详见表1和表2。

两组患者的病程、年龄均无统计学差异,  $P$ 分别为0.755和0.977。

### 2.1 BCVA 的变化

TA组和Lucentis组患者基线水平的BCVA无显著差异, 分别为 $0.78 \pm 0.12$ 和 $0.78 \pm 0.11$  ( $P=0.932$ )。随访12个月时, 与基线相比两组视力均显著提高, 两组的BCVA分别为 $0.55 \pm 0.24$  ( $P=0.005$ )和 $0.48 \pm 0.21$  ( $P=0.002$ )。但两组患者观察终点的BCVA之间均无差异 ( $P=0.514$ )。

### 2.2 CMT 的变化

TA组和Lucentis组基线水平的CMT分别为( $598.92 \pm 192.67$ )  $\mu\text{m}$ 和( $591.75 \pm 181.68$ )  $\mu\text{m}$ , 两组间没有统计学差异 ( $P=0.977$ )。最终CMT与基线相比均显著下降, 分别为( $258.28 \pm 75.48$ )  $\mu\text{m}$  ( $P=0.002$ )和( $281.17 \pm 63.08$ )  $\mu\text{m}$  ( $P=0.002$ ), 两组终点CMT之间没有统计学差异 ( $P=0.410$ )。

### 2.3 平均注射次数

TA组的平均注射次数为2.4次, 而Lucentis组的平均注射次数为4.0次。两组间有统计学差异  $P=0.012$ 。

表1 入组病例的详细信息

Table 1 Relevant patient characteristics

病例	年龄/岁	性别	病程/月	治疗	注射次数	BCVA		CMT		有无PRP	有无眼压升高
						基线	12个月	基线	12个月		
1	59	男	15.0	TA	4	1.0	1.0	603	310	有	无
1	63	男	5.0	Lucentis	3	0.9	0.8	625	298	无	无
2	55	女	11.0	TA	2	0.9	0.8	576	278	无	无
2	47	男	8.0	Lucentis	5	0.9	0.7	550	401	无	无
3	62	女	4.0	TA	3	0.8	0.4	681	212	无	无
3	50	女	3.0	Lucentis	4	0.8	0.6	602	352	无	无
4	58	女	5.0	TA	2	0.7	0.4	476	232	无	无
4	67	女	4.0	Lucentis	5	0.7	0.3	499	221	无	无
5	60	男	7.0	TA	3	0.8	0.7	533	171	无	无
5	54	女	9.0	Lucentis	4	0.8	0.5	568	204	无	无
6	49	女	2.0	TA	1	0.6	0.3	367	187	无	无
6	50	男	4.0	Lucentis	2	0.6	0.2	400	233	无	无
7	67	女	10.0	TA	3	0.9	0.7	702	360	无	无
7	68	男	13.0	Lucentis	2	0.9	0.8	687	278	有	无
8	56	女	7.0	TA	2	0.7	0.4	465	256	无	无
8	50	男	9.0	Lucentis	4	0.7	0.4	411	278	无	无
9	61	女	6.0	TA	3	0.8	0.4	497	204	无	无
9	68	女	9.0	Lucentis	6	0.8	0.3	503	321	无	无
10	50	男	1.0	TA	2	0.7	0.7	987	379	无	有
10	62	男	3.0	Lucentis	7	0.7	0.4	899	308	无	无
11	64	男	0.5	TA	1	0.6	0.2	376	167	无	无
11	54	女	2.0	Lucentis	2	0.6	0.2	400	183	无	无
12	66	男	12.0	TA	3	0.9	0.6	924	347	无	无
12	58	男	10.0	Lucentis	4	0.9	0.6	957	297	无	无

BCVA: 最佳矫正视力; CMT: 黄斑中心厚度; TA: 曲安奈德。

表2 两组患者的基本资料

参数	TA组	Lucentis组
年龄/岁	58.92 ± 5.71	57.58 ± 7.78
性别(男/女)	5/7	7/5
眼别(右/左)	3/9	6/6
病程/月	6.70 ± 4.57	6.58 ± 3.50
注射次数/次	2.42 ± 0.90	4.00 ± 1.60
基线BCVA/logMAR	0.78 ± 0.12	0.78 ± 0.11
最终BCVA/logMAR	0.55 ± 0.24	0.48 ± 0.21
BCVA的改变/logMAR	0.23 ± 0.15	0.29 ± 0.12
基线CMT/ $\mu\text{m}$	598.92 ± 192.67	591.75 ± 181.68
最终CMT/ $\mu\text{m}$	258.28 ± 75.48	281.17 ± 63.08
CMT的改变/ $\mu\text{m}$	340.33 ± 141.56	310.58 ± 171.04

TA: 曲安奈德; BCVA: 最佳矫正视力; CMT: 黄斑中心厚度。

## 2.4 并发症

两组患者分别有1例患者在随访过程中发展为缺血型CRVO, 进行了全视网膜激光光凝治疗。

TA组有1例患者发生眼压升高 $>30$  mmHg。经降眼压药物治疗后眼压可恢复至正常。两组患者均未发现明显的急性进展的白内障。

## 3 讨论

视网膜中央静脉阻塞是由于视网膜中央静脉穿过筛板时或筛板后发生栓塞。黄斑水肿和由于缺血导致的虹膜和视网膜新生血管是CRVO最主要的并发症。CRVO引起的黄斑水肿是导致患者视力下降的最重要的原因<sup>[5]</sup>。视网膜静脉阻塞导致视网膜毛细血管压力的增高, 进而增加了毛细血管的通透性, 使液体渗漏, 导致黄斑水肿。与此同时, 视网膜的缺血通过产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)进一步加重了黄斑水肿<sup>[6]</sup>。近年来针对CRVO所导致的黄斑水肿的治疗的研究一直方兴未艾。

曲安奈德是一种长效糖皮质激素。糖皮质激素可以通过直接的抗炎作用和间接的抑制血管生成作用减轻黄斑水肿<sup>[7]</sup>。目前已有大量的非随机研究<sup>[8]</sup>表明TA治疗CRVO所导致的黄斑水肿有效。多中心的临床研究SCORE试验<sup>[9-10]</sup>证实了玻璃体腔注射TA在治疗非缺血性CRVO所致的黄斑水肿的有效性<sup>[11]</sup>。在这项研究中, 玻璃体腔注射1 mg和4 mg

TA均优于观察组, 1 mg组和4 mg组疗效相当, 然而1 mg组并发症的发生率更低。因此, 我们在临床中多采用玻璃体腔注射2 mg的剂量。

雷珠单抗是一种重组的人源化抗VEGF分子, 研究<sup>[12-14]</sup>表明, Lucentis可以提高BCVA以及减少CMT。然而目前仍缺乏玻璃体腔注射TA与Lucentis的疗效对比的有效证据。因此我们设计了此项配对病例对照研究。在我们的结果里, 尽管两组最终的BCVA与CMT均无显著性的差异。然而, Lucentis组在提高视力方面似乎有优于TA组的趋势。这有待增加样本量以进一步证实。

非缺血型CRVO在随访期间可能会进展为缺血型CRVO, 据报导其转化率由0~27%不等<sup>[15-17]</sup>。由于Lucentis减少了玻璃体腔内VEGF的浓度, 有学者担心会加重视网膜缺血, 从而导致非缺血型CRVO进展为非缺血型CRVO。在我们的病例中, 两组患者各有1例因进展为缺血型CRVO而需要进行全视网膜激光光凝。因此我们并不认为Lucentis会加重视网膜的缺血。

由于药物半衰期的影响, 所以这两种药物治疗黄斑水肿时经常需要进行重复注射。玻璃体腔注射TA 4 mg的半衰期为18.6 d<sup>[4]</sup>, 而注射1.5 mg雷珠单抗的半衰期为9.82 d<sup>[18]</sup>。因此, 毫不意外地, 在我们的病例中, TA组的平均注射次数显著低于Lucentis组。这与Byun等<sup>[19]</sup>进行的一项比较TA和贝伐单抗的研究的结果类似, 注射TA和贝伐单抗在提高视力方面并没有区别, 但是TA组的有效持续时间较贝伐单

抗组更长, 复发率更低, 注射次数更少。

从我们的研究结果来看, 玻璃体腔注射TA和Lucentis均可以减轻视网膜中央静脉阻塞所导致的黄斑水肿, 提高患者的视力。在疗效上两者并无显著差别, 但是TA注射次数显著少于Lucentis。众所周知, TA和Lucentis的价格相差甚远, 结合我国的具体国情, 在临床工作中, 根据患者具体情况选择适合患者的治疗方案尤为重要, 选择何种药物, 或者如何联合使用两种药物, 使投入效益比最大, 是下一步的研究方向。

## 参考文献

1. David R, Zangwill L, Badarna M, et al. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure[J]. *Ophthalmologica*, 1988, 197(2): 69-74.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study[J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2000, 98: 133-141; discussion 141-143.
3. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report[J]. *Ophthalmology*, 1995, 102(10): 1425-1433.
4. Opremcek EM, Bruce RA, Lomeo MD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases[J]. *Retina*, 2001, 21(5): 408-415.
5. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(22): 2135-2144.
6. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document[J]. *Ophthalmologica*, 2011, 226(1): 4-28.
7. Noma H, Mimura T. Macular sensitivity and morphology after intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema secondary to central retinal vein occlusion[J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6: 1901-1906.
8. Jonas J, Paques M, Monés J, et al. Retinal vein occlusions[J]. *Dev Ophthalmol*, 2010, 47: 111-135.
9. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, et al. SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(3): 504-512.
10. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6[J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(9): 1115-1128.
11. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, 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.
12. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(10): 2041-2049.
13. Varma R, Bressler NM, Suñer I, et al. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: results from the BRAVO and CRUISE trials[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(10): 2108-2118.
14. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4): 802-809.
15. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics[J]. *Am J Ophthalmol*, 1994, 117(4): 429-441.
16. Giuffrè G, Randazzo-Papa G, Palumbo C. Central retinal vein occlusion in young people[J]. *Doc Ophthalmol*, 1992, 80(2): 127-132.
17. Hansen LL, Wiek J, Schade M, et al. Effect and compatibility of isovolaemic haemodilution in the treatment of ischaemic and non-ischaemic central retinal vein occlusion[J]. *Ophthalmologica*, 1989, 199(2-3): 90-99.
18. Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins[J]. *EPMA J*, 2010, 1(2): 253-261.
19. Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Functional-morphological changes after intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema with branch retinal vein occlusion[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(3): 231-236.

本文引用: 方晓珊, 杨鸿昌, 余杰克, 黄伯健. 雷珠单抗和曲安奈德治疗视网膜中央静脉阻塞的黄斑水肿的配对病例研究[J]. *眼科学报*, 2016, 31(1): 35-39. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2016.03.05  
Cite this article as: FANG Xiaoshan, YANG Hongchang, YU Jiehe, HUANG Bojian. Comparison of ranibizumab and triamcinolone for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion[J]. *Eye Science*, 2016, 31(1): 35-39. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2016.03.05