

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.09.025

❖ 临床研究 ❖

地塞米松玻璃体内植入剂联合雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床效果

卜荔, 司长峰, 李雪芬

(安徽医科大学附属滁州医院·滁州市第一人民医院眼科, 安徽 滁州 239000)

【摘要】目的:探讨地塞米松玻璃体内植入剂(Ozurdex)联合雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)疗效及对房水炎症因子的影响。**方法:**选择87例RVO-ME患者为研究对象,按不同治疗手段分为对照组($n=43$,雷珠单抗治疗)与观察组($n=44$,雷珠单抗+Ozurdex治疗)。比较两组最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中央厚度(CMT)、眼压、房水炎症因子[单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、白细胞介素 1β (IL- 1β)及白细胞介素6(IL-6)]、视觉相关生活质量(CVRQoL-25评分)、药物注射次数、复发率及不良反应发生情况。**结果:**治疗后6个月,两组患者BCVA、CMT及眼压均较治疗前降低,且观察组更低($P<0.05$);IL- 1β 、IL-6及MCP-1水平均较治疗前降低,且观察组更低($P<0.05$);CVRQoL-25评分均较治疗前降低,且观察组CVRQoL-25评分及药物注射次数更低($P<0.05$)。观察组不良反应总发生率、复发率分别为9.09%、40.91%;对照组分别为4.65%、51.16%,两组无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**Ozurdex联合雷珠单抗治疗RVO-ME可提高患者视力,缓解黄斑水肿,有助于减轻患者炎症反应、药物注射次数,提高患者视觉相关生活质量,且安全可靠。

【关键词】视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;地塞米松玻璃体内植入剂;炎症因子;雷珠单抗

【中图分类号】R988.1

【文献标志码】A

Clinical efficacy of dexamethasone intravitreal implant combined with ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion

BU Li, SI Chang-feng, LI Xue-fen

(Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Chuzhou, the Affiliated Chuzhou Hospital of Anhui Medical University, Chuzhou 239000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) combined with ranibizumab in the treatment of retinal vein occlusion secondary to macular edema (RVO-ME) and its effect on atrial fluid inflammatory factors. **Methods:** The clinical data of 87 patients with RVO-ME were retrospectively analyzed. They were divided into a control group ($n=43$, treatment with ranibizumab) and an observation group ($n=44$, treatment with ranibizumab + Ozurdex) according to different treatments. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), intraocular pressure (IOP), aqueous inflammatory factors [monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), interleukin- 1β (IL- 1β), and interleukin-6 (IL-6)], vision-related quality of life (CVRQoL-25 Score), number of medication injections, recurrence rate, and adverse effects were compared between the two groups. **Results:** BCVA, CMT and IOP were lower in both groups at 6 months after treatment compared with before treatment, and the observation group was even lower ($P<0.05$). The levels of IL- 1β , IL-6 and MCP-1 decreased compared to before treatment, and the observation group had even lower levels ($P<0.05$). The CVRQoL-25 scores of both groups were lower than before treatment at 6 months after treatment, and the observation group's CVRQoL-25 score and the number of drug injections was lower than those of the control group ($P<0.05$). The total incidence rate and recurrence rate of adverse reactions in the observation group were 9.09% and 40.91%, they were 4.65% and 51.16% in the control group, and there was no difference in the comparison between the groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Ozurdex combined with ranibizumab treatment of RVO-ME can improve patients' visual acuity, alleviate macular edema, and more help to reduce the patients' inflammatory response, the number of drug injections, and improve the patients' visual-related quality of life, and it is safe and reliable.

【Key words】 Retinal vein occlusion; Macular edema; Dexamethasone intravitreal implant; Inflammatory factors; Ranibizumab

基金项目: 安徽医科大学科研项目(2022xkj081)

作者简介: 卜荔(1988-),女,硕士,主治医师。E-mail: bl19880910@163.com

视网膜静脉阻塞(retinal vein obstruction,RVO)主要指视网膜中央静脉和分支静脉内的急性血流梗阻。据相关数据调查^[1]显示,RVO的患病率为0.6%~1.6%,多好发于伴有心血管疾病的中老年人,常为单眼发病。RVO会导致视网膜缺血、缺氧,损伤血-视网膜屏障、色素上皮,最终使得视网膜厚度增加,累及黄斑时,会导致患者出现黄斑水肿(macular edema,ME)^[2]。研究^[3]证实,RVO-ME会对患者视力造成严重影响。临床目前治疗RVO-ME主要包括注射皮质类固醇激素、玻璃体腔内注射抗VEGF药物(雷珠单抗)等,虽有一定疗效,但整体效果不佳。地塞米松玻璃体内植入剂(Ozurdex)属于一种水溶性眼内制剂,在玻璃体腔内可完全降解成二氧化碳与水。研究^[4]证实,新型制剂Ozurdex在治疗RVO-ME中效果良好,但有关Ozurdex治疗在改善RVO-ME患者炎症反应的报道较为少见。为此,本研究拟探讨Ozurdex联合雷珠单抗治疗RVO-ME疗效及对房水炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月至2023年7月安徽医科大学附属滁州医院收治的87例RVO-ME患者为研究对象。纳入标准:(1)经眼底照相、CT等检查确诊为RVO-ME;(2)年龄>18岁,患者黄斑中央厚度(central macular thickness,CMT)>250 μm;(3)患者均为首次单眼发病,且未接受其他治疗者;(4)知情同意且自愿配合相关检查。排除标准:(1)伴其他脏器恶性疾病者或自身免疫性疾病者;(2)近期有眼内药物注射或眼部手术史;(3)存在视网膜血管炎、葡萄膜炎等眼底血管疾病者;(4)对本研究使用药物有过敏史者;(5)有血液系统疾病或凝血功能障碍;(6)中途退出或参与临床其他实验者。按治疗方法不同分为对照组($n=43$)和观察组($n=44$)。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床资料比较[$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	病程(d)	疾病部位	
	男	女			左眼	右眼
观察组($n=44$)	16(36.36)	28(63.64)	51.63±3.98	18.01±2.14	24(54.55)	20(45.45)
对照组($n=43$)	18(41.86)	25(58.14)	52.50±4.12	17.33±2.03	26(60.47)	17(39.53)
t/χ^2 值	0.276		1.002	1.520	0.312	
P 值	0.599		0.319	0.132	0.577	

1.2 方法

对照组采用雷珠单抗治疗:于玻璃体腔内注射0.05 mL雷珠单抗,1次/月,连续治疗3次。观察组给予玻璃体内单次注射0.05 mL雷珠单抗,15 d后玻璃体腔内单次注射Ozurdex 0.7 mg。两组均经常规治疗3个月后,观察患者黄斑水肿消失情况,若消失不全或复发则再次进行雷珠单抗治疗。黄斑水肿消退不全或复发标准:CMT>300 μm或增加≥50 μm。两组均观察6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床指标 分别于治疗前、治疗后6个月进行最佳矫正视力(best-corrected visual acuity,BCVA)、CMT及眼压测量;CMT取通过黄斑区水平位、垂直位的CMT平均值;眼压采用非接触式眼压计测量,反复测量3次,取平均值。

1.3.2 炎性因子 分别于治疗前、治疗后6个月前房穿刺抽取患者角膜缘内1 mm处的房水1 mL,常规3 000 r/min,离心8~12 min,分离房水上清液。采用ELISA检测单核细胞趋化蛋白1(monocyte

chemotactic protein 1,MCP-1)、白细胞介素1β(interleukin-1β,IL-1β)及白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)水平。

1.3.3 视觉相关生活质量、药物注射次数 治疗前、治疗后6个月,采用CVRQoL-25量表评估患者视觉相关生存质量。CVRQoL-25量表包括眼球疼痛感、总体视力、近距离活动、社会功能及精神心理健康等12个维度,共26个条目,以100、75、50、25及0分、无应答6级计分,总分取各项平均分。分数与患者生活质量呈正比。并记录比较两组药物注射次数。

1.3.4 不良反应、复发 比较两组眼压升高、白内障等发生及复发情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料用[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 BCVA、CMT 及眼压比较

治疗前,两组患者 BCVA、CMT 及眼压比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 6 个月,两组患者 BCVA、CMT 及眼压均下降,且观察组更低

($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者房水炎性因子比较

治疗前,两组患者房水炎性因子比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 6 个月,两组患者房水 IL-1 β 、IL-6 及 MCP-1 水平均较治疗前降低,且观察组更低($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者 BCVA、CMT 及眼压比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BCVA (logMAB)		CMT (μm)		眼压 (mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=44$)	0.91 $\pm$ 0.08	0.47 $\pm$ 0.04 *	673.74 $\pm$ 144.21	277.53 $\pm$ 45.41 *	18.34 $\pm$ 3.25	13.51 $\pm$ 1.23 *
对照组($n=43$)	0.92 $\pm$ 0.09	0.57 $\pm$ 0.06 *	675.35 $\pm$ 151.36	362.48 $\pm$ 56.77 *	18.64 $\pm$ 3.66	15.22 $\pm$ 1.96 *
t 值	0.548	9.166	0.051	7.717	0.391	4.886
P 值	0.585	<0.001	0.960	<0.001	0.697	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 3 两组患者房水炎性因子比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	IL-1 β		IL-6		MCP-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=44$)	21.67 $\pm$ 3.82	10.41 $\pm$ 1.25 *	150.62 $\pm$ 15.85	84.62 $\pm$ 8.52 *	240.31 $\pm$ 18.51	144.45 $\pm$ 12.65 *
对照组($n=43$)	20.99 $\pm$ 3.31	12.68 $\pm$ 2.51 *	149.67 $\pm$ 14.22	90.74 $\pm$ 10.33 *	242.84 $\pm$ 20.33	153.11 $\pm$ 14.85 *
t 值	0.887	5.358	0.294	3.018	0.607	2.930
P 值	0.378	<0.001	0.769	0.003	0.545	0.004

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者 CVRQoL-25 评分、药物注射次数比较

治疗前,两组患者 CVRQoL-25 评分、药物注射次数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 6 个月,两组患者 CVRQoL-25 评分均降低,且观察组 CVRQoL-25 评分及药物注射次数均低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者 CVRQoL-25 评分、药物注射次数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CVRQoL-25 评分 (分)		药物注射次数 (次)
	治疗前	治疗后	
观察组($n=43$)	50.14 $\pm$ 4.61	74.59 $\pm$ 8.31 *	2.94 $\pm$ 0.63
对照组($n=43$)	51.33 $\pm$ 5.63	69.11 $\pm$ 7.24 *	5.63 $\pm$ 0.84
t 值	1.080	3.276	16.924
P 值	0.283	0.002	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组患者不良反应发生率、复发率比较

观察组不良反应总发生率、复发率分别为 9.09%、40.91%;对照组分别为 4.65%、51.16%,两组间无统计学差异($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生率、复发率比较[$n(\%)$]

组别	不良反应			复发
	眼压升高	白内障	合计	
观察组($n=43$)	3(6.82)	1(2.27)	4(9.09)	18(40.91)
对照组($n=43$)	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	22(51.16)
χ^2 值			0.668	0.921
P 值			0.414	0.337

3 讨论

RVO 是继糖尿病视网膜病变之后第二常见的视网膜血管疾病,RVO-ME 是严重的并发症之一,会严重危害患者视功能。目前关于 RVO-ME 的病因尚未十分明确,但有学者^[5]指出,RVO-ME 与视网膜静脉炎症、肾功能异常等因素有关。有研究^[6]显示,VEGF 水平在 RVO 患者中会异常增高,导致视网膜血管出现渗漏,诱发黄斑水肿。故临床常采用雷珠单抗治疗 RVO-ME 患者,且该药物在治疗 RVO-ME 中的效果已被证实;但该药物在玻璃体腔内的半衰期不超过 9 d,无法长时间维持疗效^[7]。

近年来,研究^[8]发现,在 RVO 病情进展中除 VEGF 外,还有更多的炎性细胞因子参与,导致血管渗漏,诱发黄斑水肿。因此,抑制炎症反应在治疗 RVO-ME 也具有一定作用。皮质类固醇激素具有较强的抗炎作用。Ozurdex 是 2017 年被批准用于治疗 RVO 的一种药物,具有较强的抗炎作用,同时还能降低 VEGF 水平,保护血-视网膜屏障,防止它被破坏,阻止黄斑水肿发展^[9-10]。刘玉平等^[11]发现,RVO 患者经注射 Ozurdex 后,视力、BCVA、CMT 及眼压均明显改善。本研究显示,与对照组相比,观察组治疗后 BCVA、CMT 及眼压降低均更明显,与上述结果相符。提示,与单独雷珠单抗治疗相比,Ozur-

dex 结合雷珠单抗治疗效果更显著。究其原因可能与 Ozurdex 在玻璃体内的药代动力学有关。Ozurdex 属于缓释剂,其在玻璃体内有效持续时间可达 4~6 个月^[12]。

RVO 引起的炎症反应会让单核细胞释放出一些物质,如 IL-6、MCP-1 和 IL-1 β 等。IL-6 通过诱导肌丝排列重构会使细胞间的缝隙变大,从而增加了内皮细胞通透性^[13]。加上 MCP-1 的作用,大量炎症因子聚集在损伤部位,破坏血-视网膜屏障,从而参与 RVO-ME 的进展。本研究显示,治疗后,两组患者房水上述炎症因子水平均有所降低,观察组降低更为明显,说明 Ozurdex 联合雷珠单抗治疗 RVO-ME 更有助于减少患者炎症反应。这可能是由于雷珠单抗阻断 VEGF 家族受体信号通路的能力较强;Ozurdex 则可抑制多种促炎因子产生,可通过减少炎症因子分泌使视网膜血管内皮细胞间的连接增强,抑制 VEGF 表达,二者联合治疗抗炎效果更佳^[14-15]。进一步通过对比两组患者生活质量及随访情况发现,观察组患者 CVRQoL-25 评分及药物注射次数更低,但两组患者不良反应发生率、复发率比较无差异。这说明 Ozurdex 联合雷珠单抗可提高患者视觉相关生活质量、减少药物注射次数,且具有一定安全性。这可能是因为联合治疗更有助于缓解患者视力、黄斑水肿,有利于患者更好的适应社会环境;与雷珠单抗相比,Ozurdex 释放缓慢,维持时间更长,从而可减少注射次数。

综上,Ozurdex 联合雷珠单抗治疗 RVO-ME 可提高患者视力,缓解黄斑水肿,更有助于减轻患者炎症反应、药物注射次数,提高患者视觉相关生活质量,且安全可靠。

参考文献

- [1] 冼志林,梁琦晨,袁洋行,等.地塞米松玻璃体内植入剂 Ozurdex 治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的研究进展[J].眼科新进展,2020,40(3):296-300.
- [2] 朱琴,戴虹.房水中细胞因子与玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿预后的相关性分析[J].临床眼科杂志,2023,31(5):409-413.
- [3] Gulyesil FF,Dogan M,Sabaner MC,*et al.* How traumatic is intravitreal ozurdex injection? [J]. Ocular Immunology and Inflammation,2023,31(8):1569-1571.
- [4] 白小芳,赵芃芃,秦梅,等.雷珠单抗联合 Ozurdex 治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察[J].眼科新进展,2022,42(5):394-398.
- [5] 刘肖.地塞米松玻璃体内植入剂治疗视网膜中央静脉阻塞患者视力水平的疗效观察[J].海军医学杂志,2020,41(2):165-168.
- [6] Costa JV,Moura-Coelho N,Abreu AC,*et al.* Macular edema secondary to retinal vein occlusion in a real-life setting:a multicenter, nationwide,3-year follow-up study[J]. Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie,2021,259(2):343-350.
- [7] 阮慧蒙,姚东伟,施彦.雷珠单抗联合地塞米松玻璃体内植入剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(23):3397-3400.
- [8] Patil NS,Mihalache A,Dhoot AS,*et al.* The impact of residual retinal fluid following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema and macular edema secondary to retinal vein occlusion:a systematic review[J]. Ophthalmic Surgery,Lasers & Imaging Retina,2023,54(1):50-58.
- [9] 李梅,白雪,钟文金.地塞米松玻璃体腔植入剂初始治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察[J].贵州医药,2023,47(10):1609-1610.
- [10] Martini K,Fevrier E,Nahon S,*et al.* Bilateral swinging Ozurdex in a patient with bilateral anterior uveitis after cataract surgery[J]. Journal Francais D'ophtalmologie,2020,43(9):944-946.
- [11] 刘玉平,孙晶晶,孙建标,等. Ozurdex 对视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者房水内 VEGF、IL-6 及 MCP-1 水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2023,9(4):414-417.
- [12] 宋清露,颜雯,陈雪娟,等.地塞米松缓释剂治疗原发性青光眼合并视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,7(12):1816-1820,1836.
- [13] 梁佳,黄宝宇,黄敏丽. Ozurdex 治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及视觉相关生存质量分析[J].国际眼科杂志,2021,21(4):689-693.
- [14] Hostovsky A,Muni RH,Eng KT,*et al.* Intraoperative dexamethasone intravitreal implant (ozurdex) in vitrectomy surgery for epiretinal membrane[J]. Current Eye Research,2020,45(6):737-741.
- [15] 李静,谷威.地塞米松玻璃体腔植入剂对难治性视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效[J].中华实验眼科杂志,2021,39(5):444-449.

(收稿日期:2024-03-17

修回日期:2024-05-04)