

# 玻璃体腔注药治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿研究进展

邓 焱<sup>1,2</sup>, 于 兰<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>吉首大学医学院, 湖南 吉首

<sup>2</sup>吉首大学第四临床学院, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年10月25日; 录用日期: 2024年11月19日; 发布日期: 2024年11月25日

## 摘 要

视网膜静脉阻塞(RVO)是临床常见的视网膜血管病, 而RVO发生后常继发黄斑水肿(ME)。玻璃体腔注射是治疗RVO-ME的有效且安全的一种给药方式。目前随着医学的进展, 用于玻璃体腔注射治疗该种疾病的药物越来越多, 主要为糖皮质激素类药物和抗VEGF药物, 糖皮质激素包括有曲安奈德、地塞米松、醋酸氟轻松, 抗VEGF药物主要有雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普等。本文将对这些药物在RVO-ME中的治疗进展作综述, 以供医疗实践中作参考。

## 关键词

视网膜静脉阻塞, 黄斑水肿, 糖皮质激素, 抗VEGF药

# Research Progress on Intravitreal Injection Therapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion

Yao Deng<sup>1,2</sup>, Lan Yu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

<sup>2</sup>The Fourth Clinical College of Jishou University, Huaihua Hunan

Received: Oct. 25<sup>th</sup>, 2024; accepted: Nov. 19<sup>th</sup>, 2024; published: Nov. 25<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Retinal vein occlusion (RVO) is a prevalent retinal vascular disease, which often leads to secondary

\*通讯作者。

文章引用: 邓焱, 于兰. 玻璃体腔注药治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 1263-1271. DOI: 10.12677/acm.2024.14113010

macular edema (ME). Intravitreal injection has proven to be an effective and safe method of drug delivery for the treatment of RVO-associated ME. With the advancement of medical science, an increasing number of medications are being utilized for intravitreal injections to address this condition, primarily glucocorticoids and anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) agents. Glucocorticoids include triamcinolone acetonide, dexamethasone, and fluocinolone acetonide, while anti-VEGF drugs comprise ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, and conbercept, among others. This article will provide a comprehensive review of the therapeutic progress of these medications in RVO-ME for reference in medical practice.

## Keywords

Retinal Vein Occlusion, Macular Edema, Glucocorticoids, Anti-VEGF Agents

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一种常见的视网膜血管疾病,是仅次于糖尿病视网膜病变导致视力下降的第二大视网膜原因[1]。根据阻塞部位的不同,RVO可以大致分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)。BRVO的患病率为0.5%~2.0%,CRVO的患病率为0.1%~0.2% [2]。RVO导致视力下降的主要原因及其并发症,如黄斑水肿、玻璃体出血、新生血管形成等,其中又以黄斑水肿(macular edema, ME)最为常见,5%~15%的BRVO患者和大多数CRVO患者均发生ME [3],因此临床上大量药物均是针对ME的治疗来达到RVO的治疗。

## 2. RVO 病因学

RVO的发病通常与血管壁、血液流变学、血流动力学的改变,以及眼的局部因素如眼压、局部压迫等因素相关,这些因素共同作用导致了RVO的发生。在上述这些因素中,高血压和动脉硬化通常被认为是RVO发病的重要原因。高血压和动脉硬化会导致血管内皮细胞慢性损伤和血栓形成导致静脉闭塞。压力增高的动脉和硬化的动脉在视网膜动静脉交叉处压迫下方的静脉壁,从而导致静脉血液回流障碍,压迫部位血液由层流变为湍流,压迫近端静脉迂曲扩张,使得视网膜血管内皮细胞慢性损伤和血栓形成,从而导致RVO的发生。在眼的局部因素中,眼压升高会增加RVO发生的风险,其中的相关机制目前尚不明确,这可能与眼压升高改变了筛板的形态学结构有关。Dan Călugăru等[4]的研究表明,视网膜中央/半中央静脉闭塞患者高眼压累积患病率的增加,提示高眼压是静脉阻塞出现的危险因素。此外,细胞因子以及生化指标与RVO间的关系也是当下的研究热点,如同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、低密度脂蛋白(Low-Density Lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1 (Active Monocyte Chemotactic Protein 1, MCP-1)、碱性成纤维生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)等,肖婷婷等[5]的研究也证实LDL及Hcy水平升高是RVO发病的危险因素。

## 3. RVO 继发 ME

ME是由于多种因素影响视网膜后极部毛细血管,导致管壁损害渗漏,使液体堆积于黄斑区视网膜内

或视网膜下而形成的。健康人的视网膜通常保持在一个相对脱水, 透明的状态, 而当视网膜内屏障与外屏障被破坏时, 由 *starling* 机制驱动的液体的流入和流出过程之间的平衡被打破, 会导致液体的积聚。当 RVO 发生时, 局部缺氧会诱导血管内皮生长因子(VEGF)等多种细胞因子及炎症因子产生, 对血管壁造成损伤, 使得视网膜屏障的通透性异常, 以及视网膜毛细血管静水压的升高, 让视网膜的液体平衡被打破。所以, 任何治疗视网膜水肿的策略都需要解决血 - 视网膜屏障的破坏, 以阻止液体和蛋白质渗漏入视网膜, 并且要考虑视网膜结构的变化[6]。

## 4. 玻璃体腔注射

玻璃体腔注射是眼科常用的给药方式之一, 其适用范围广、操作简单、疗效好、创伤小、不良反应少, 是通过注射器直接将药物注射到玻璃体内的一种给药方法。目前人们也研制出了可以用于辅助玻璃体腔注射的新型装置, 如 Kei Watanabe 等[7]研制的玻璃体内注射导管、美国 FCI 公司研制的 InVitra 等, 该操作最大的优点在于只需很低的浓度和很小的剂量, 即可在局部发挥较大的疗效。玻璃体腔注射常用于视网膜黄斑病变、脉络膜新生血管、眼内炎等。玻璃体腔注射常用的药物包括抗 VEGF 类、肾上腺皮质激素类、抗生素类、抗肿瘤类, 而其中的抗 VEGF 类与肾上腺皮质激素类药物常被用于治疗 RVO-ME。玻璃体腔注射的安全性较高, 但仍会出现并发症与不良反应, 如球结膜下出血、短期眼压升高、眼内炎、全身过敏反应等。虽然玻璃体腔注射疗效收益高, 但并不是所有人都能进行, 对于有外眼的炎症的患者, 如角膜炎、结膜炎、睑缘炎等, 应在炎症控制后进行, 以免在注射过程中将细菌带入眼内, 导致眼内炎, 再者对于妊娠和哺乳的患者应暂缓玻璃体腔注射, 现在暂无明确的研究表明对于妊娠及哺乳期的患者进行玻璃体腔注射是安全的, 除非注射药物的预计获益超过对胎儿及孕妇的影响风险时, 才酌情考虑使用。

## 5. 治疗 RVO-ME 的具体药物

### 5.1. 糖皮质激素类药物

糖皮质激素类药物具有强大的抗炎和抗 VEGF 作用, 能维持并有助于降低患者的血视网膜屏障破坏[8]。玻璃体内注射的肾上腺皮质激素类药物根据药物释放的速度可分为速释制剂和缓释制剂, 速释制剂常用药物有曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA), 缓释制剂药物常用的有地塞米松(dexamethasone, DEX)植入剂与醋酸氟轻松(fluocinolone acetonide, FA)植入剂。相较于速释制剂药物注射, 长效释放的缓释系统植入剂能持续较长时间在局部释放治疗药物, 以保持眼内药物的浓度较长时间维持在治疗浓度以上, 达到稳定且持久的疗效。而且相对于反复的玻璃体内注药, 激素缓释系统的注射仅需一次内眼操作, 减少了多次玻璃体内注射导致的不良反应的发生, 以及减少了病人频繁注药带来的经济与时间压力, 但由于缓释系统植入后导致并发性白内障、高血压症、植入物移位等风险增高, 通常缓释系统植入不作为一线用药。

#### 5.1.1. TA

TA 是一种有机化合物, 是人工合成的长效肾上腺皮质激素。TA 在治疗 RVO-ME 中, 能维持和改善视网膜屏障功能, 减少液体的渗漏, 减少炎症因子的生成, 调节 VEGF 的生成及抑制 VEGF 的表达, 减少新生血管的生成, 以达到消除水肿与改善视力的目的[9]。喻晓兵[10]等的研究分析了 BRVO-ME 患者单次玻璃体腔注射 TA 的疗效, BRVO-ME 的患者治疗后一周、一个月、三个月, 视力分别增高为: 0.18、0.37、0.46, ME 下降 286、403、438  $\mu\text{m}$ 。TA 玻璃体腔注射后, 在局部能保持较高的浓度, 疗效持久。单次玻璃体内注射 TA 后, 在非玻璃体切除患者的平均消除半衰期为 18.6 天, 接受玻璃体切除术的患者的半衰期较短, 为 3.2 天[11]。在注射剂量方面, 曹婷婷等[12]对玻璃体腔内注射 2 mg 与 4 mg 剂量进行疗效与安全性对比, 结果表示 2 mg 与 4 mg 的 TA 注射在治疗效果方面未观察到明显差异, 但 2 mg 的 TA 药物较 4 mg 吸收更快, 能够明显降低并发症, 如一过性高血压、继发青光眼及并发白内障等的发生。

在 SCORE [13]的研究中, 1 mg 与 4 mg TA 玻璃体腔注射在 12 个月时的视力没有差异, 但是不良事件发生率(特别是眼压升高和白内障)在 4 mg 组更高。TA 玻璃体腔注射后, 可能导致的并发症有高眼压症、白内障、眼内感染等, 其中最常见的是高眼压症。根据 Jonas 等[14]的研究表明, 在玻璃体腔注射 TA 25 mg 后, 约 1~2 个月开始, 在约 50% 的眼睛中可出现眼压升高, 但可以通过局部药物治疗恢复正常, 并且在注射后约 6 个月无需进一步药物治疗即可恢复正常值。所以在疗效无明显差异时, 应选用更小剂量的 TA, 既能降低不良事件的发生率, 也能取得疗效经济双重获益。

### 5.1.2. DEX

目前眼科中常用于治疗 RVO-ME 的 DEX 为爱尔兰艾尔建制药公司生产的缓释型地塞米松植入物(dexamethasone implant, DI), 呈棒状, 大小 6.5 mm × 0.45 mm, 剂量为 0.7 mg。DI 由微粉化 DEX 组成, 是一种生物可降解的聚乳酸-羟基乙酸共聚物, 可以缓慢释放 DEX 长达 6 个月[15]。在治疗 RVO-ME 疗效方面, 刘玉平等[16]的研究表明, DI 能明显降低 RVO-ME 患者房水中的 VEGF、IL-6、MCP-1 水平, 能明显改善患者的最佳矫正视力(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)及中央视网膜厚度(Central Retinal Thickness, CRT)。DEX 属于糖皮质激素类药物, 在使用 DI 治疗时, 需监测眼部并发症的发生, 如眼内压升高、继发性白内障、眼内炎等, 其中最常见的是眼内压升高与继发性白内障, 最严重的是眼内炎。在 Michael 等[17]的研究中, 大约 22.8% 的患者通过药物能降至正常, 无需进行青光眼手术治疗, 而眼内植入 DI, 眼压高于 25 mmHg 及更高的发生率为 12.2%。对于为晶体眼进行 DI 治疗相关白内障的发生, 在 Dugel 等[18]的研究中有报道, 该研究在治疗的第二年和第三年白内障相关的不良反应发生率增加, 在治疗期间共有 66% 的患者出现了白内障相关的不良反应(白内障、皮质性白内障、核性白内障、囊下白内障或晶状体混浊), 有 55.8% 的患者需要进行白内障手术。使用 DI 治疗 RVO-ME, 通常每 4~6 月注射一次就能达到每月注射抗 VEGF 药物类似的效果, 但由于其导致并发症风险较高, 所以通常不作为一线用药选择, 但当有以下情况时 DI 可被作为一线用药使用: 1) 植入眼为无晶体眼, 2) 玻璃体切除术后, 3) 多次注射抗 VEGF 药物无效或 ME 复发, 4) 拒绝反复玻璃体腔注射, 5) 计划行白内障手术患者, 6) 重大心血管或脑血管病史, 7) 基线时无高眼压风险患者。

### 5.1.3. FA

FA 是一种中等效力的人工合成氟化糖皮质激素受体激动剂, 无盐皮质激素的活性。通常用于治疗糖尿病性 ME, 以及用于 RVO-ME 的超说明书治疗。Takeru 等[19]的研究表示, RVO 患者玻璃体液中 IL-6、IL-8、MCP-1 以及 VEGF 显著增高, 而糖皮质激素类药物具有抗炎与抗血管内皮生长因子作用, 这可能就是 FA 能用于治疗 RVO-ME 的原因。常用的 FA 植入剂有 Retisert 和 Iluvien。Retisert 是一种不可生物降解的植入物, 含有 0.59 mg FA。通过扁平切口植入后缝合到巩膜上, 最初以 0.6 μg/d 在第一个月逐渐减少并稳定在 0.3~0.4 μg/d, 可连续释放药物长达 30 个月。Iluvien 含有 0.19 毫克 FA, 以 0.2 μg/d 的速率释放, 其体积 3.5 mm × 0.37 mm, 使用 25 号注射器通过扁平部注射到玻璃体腔中, 由于缓释装置不可生物降解, 所以在药物释放完成后需要将装置取出。Iluvien 在玻璃体切除和非玻璃体切除的眼睛中, 治疗效果长达 36 个月[20]。一项为期 12 个月的研究[21], 评估了 Retisert 治疗慢性 CRVO 的有效性与安全性, 研究将 Retisert 植入 14 例非缺血性 CRVO 患者眼中, 在疗效方面, 植入 2 个月后中位基线矫正视力由 20/126 显著改善至 20/60, 黄斑中心凹视网膜厚度在治疗 2 个月时由基线的 622 ± 111 μm 下降至 294 ± 162 μm, 随访 12 个月改善约 400 μm。在并发症方面, 几乎所有患眼均出现眼压升高, 到 12 月时 92% 的患眼需要降眼液、滤过手术或两者同时降眼压, 而白内障相关并发症在有晶体眼中均有白内障进展, 在一年后 80% 的晶体眼进行了白内障手术。同属于皮质类固醇激素, FA 玻璃体内植入后, 相关并发症发生的风险增高与 DEX 植入剂类似, 最常见的为眼压升高与继发性白内障, 植入 36 个月后白内障手术、

降眼压药物和青光眼手术的汇总比例分别为 39%、27% 和 3% [22]。FA 植入剂的使用可以明显减少患者的就诊频率与反复注射抗 VEGF 药的经济负担, 但由于是超说明书使用, 所以说通常不推荐用于治疗 RVO-ME, 仅在无其他药物选择或其他药物治疗无效时使用。

## 5.2. 抗 VEGF 药物

在 RVO-ME 的发生中, 已经证实 VEGF 起着至关重要的作用, VEGF 可以使视网膜毛细血管通透性增加, 继而液体渗漏, 最终导致 ME。目前常用于 RVO 治疗的抗 VEGF 药物包括雷珠单抗(ranibizumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、阿柏西普(aflibercept)、康柏西普(conbercept)。

### 5.2.1. 雷珠单抗

雷珠单抗是高亲和的重组人源化抗 VEGF 的抗原结合片段, 是目前临床常用的抗 VEGF 类药物之一。除了令人满意的 Fab 的特性外, 雷珠单抗还具有非常高水平的生物活性, 包括中和所有生物活性形式的 VEGF-a 的能力[23], 在大鼠玻璃体腔注射雷珠单抗后, 玻璃体 VEGF 浓度维持在正常水平, 下调视网膜组织 VEGF mRNA、IL-6 mRNA、CD18 mRNA、ICAM mRNA 和 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达, 上调 STAT3 mRNA 的表达水平, 抑制 STAT3 蛋白的表达, 促进 GFAP 蛋白和 pSTAT3 蛋白的表达上调[24], 雷珠单抗通过对炎症因子与细胞因子的作用, 从而抑制视网膜新生血管的形成, 降低血管的通透性, 减少血管渗漏, 减轻 ME。雷珠单抗用于治疗 RVO-ME, 治疗 1 d 后即可见效果, 同时治疗 1 周后黄斑中心凹视网膜厚度开始明显减小, 与治疗前相比有显著差异[25], 治疗 1 月后矫正视力达到最佳水平。在长期疗效方面, 雷珠单抗对于视力也有较大的改善, Toshinori Murata [26]等的研究表明, 在 BRVO 患者玻璃体腔内注射雷珠单抗, 12 个月时 BCVA 为 74.8 个字母, 较基线平均增加 22 个, 最小分辨角(logMAR)的平均 log 为 0.1 较基线的平均改善 0.5。雷珠单抗常用的治疗剂量有 0.3 mg 与 0.5 mg, 也可使用 1 mg 的剂量。眼内注射 0.3 mg 或 0.5 mg 雷珠单抗均可快速有效治疗 BRVO-ME, 且眼部和非眼部并发症发生率较低[27]。玻璃体腔注射雷珠单抗治疗方案的选择通常选用 1 + PRN 或者 3 + PRN, 根据 YUKO MIWA [28]等的研究, 雷珠单抗 1 + PRN 和 3 + PRN 方案在 12 个月疗效无明显差异, 1 + PRN 组的平均 IVR 次数为  $3.8 \pm 1.8$ , 3 + PRN 组为  $4.6 \pm 1.4$ , 注射次数两组之间没有显著差异。雷珠单抗玻璃体腔注射常见的并发症有高眼压、眼内炎、视网膜脱离等, 国内学者的研究[29]显示, 雷珠单抗注射的并发症发生率为 4.35%, 不良反应较少, 用于临床安全可靠。

### 5.2.2. 贝伐单抗

贝伐单抗是一种全长人源化单克隆抗体(149 kDa), 专为癌症治疗而开发。其通过与 VEGF-a 结合, 阻止 VEGF-a 与 VEGFR 的相互作用, 从而抑制促进新生血管形成的 VEGF 信号通路的激活[30]。贝伐单抗用于玻璃体腔注射治疗 RVO-ME 通常使用 1.25 mg/0.05mL, 少数使用 2.5 mg/0.1mL, 一项国外的研究 [30]对 1.25 mg/0.05mL 与 2.5 mg/0.1mL 进行了疗效对比, 结果表明两组在 3、6、12、24 个月时的 BCVA、CMT 以及注射次数的差异无统计学意义。很多研究证明了玻璃体腔注射贝伐单抗能明显提高 RVO-ME 患者的视力并且减轻 ME, 国外一项研究[31]观察了贝伐单抗玻璃体腔注射治疗 BRVO 两年的疗效, 结果表明基线最小分辨率视力(VA)的对数  $0.64 \pm 0.24$  在第一次注射后 1 个月改善至  $0.39 \pm 0.22$ , 1 年改善至  $0.33 \pm 0.21$ , 并在 2 年保持在  $0.34 \pm 0.21$ , 基线 CMT  $572 \pm 134 \mu\text{m}$  在注射 1 月后下降至  $212 \pm 77 \mu\text{m}$ , 1 年后保持在  $211 \pm 45 \mu\text{m}$ , 并在 2 年保持在  $220 \pm 82 \mu\text{m}$ , 国内也有学者研究[32]表示, 玻璃体内注射贝伐单抗治疗 CRVO-ME 能有效提高 BCVA 并降低 CRT。对于贝伐单抗治疗 RVO-ME 的治疗方案与雷珠单抗相同, 通常使用 1 + PRN 或 3 + PRN。外国学者 Ito 等[33]研究对比贝伐单抗 1 + PRN 与 3 + PRN 方案治疗 RVO-ME, 可以得出两种治疗方案对于视力的改善与黄斑水肿减轻没有显著差异, 但 1 + PRN 的平均总注射次数少于 3 + PRN。泛美合作视网膜研究组(PACORES) [34]研究了贝伐单抗眼内注射后 12 个月

的并发症, 其中最常见的是结膜下出血为 71.44% (838/1173), 余 7 例(0.16%)短暂的眼压升高, 4 例(0.09%)严重葡萄膜炎报告, 7 例细菌性眼内炎(0.16%)以及 18 例(1.5%)全身不良事件, 不良事件包括 5 例(0.4%)死亡, 可以得出玻璃体内注射 1.25 mg 或 2.5 mg 贝伐单抗后第 1 年是安全且耐受性良好的。根据以上研究, 我们在选用贝伐单抗用于治疗 RVO-ME 时, 可以使用 1.25 mg/0.05mL 剂量 1+PRN 注射, 这样不仅减少了注射次数, 也为患者减少了经济压力及就诊频次, 并能达到较好的治疗效果。

### 5.2.3. 阿柏西普

阿柏西普是一种全人源化重组融合蛋白, 包括人 VEGF 受体 1 的第二结构域和人 VEGF 受体 2 的第三结构域。这些重组 VEGFR 结构域对 VEGF 异构体有更大的结合亲和力, 阿柏西普结合的生长因子比雷珠单抗和贝伐单抗更广泛, 阿柏西普的效价也被证明比雷珠单抗或贝伐单抗的效价高几个数量级[35]。GALILEO 第三阶段的研究[36], 对比了阿柏西普与假手术在治疗 CRVO-ME 的疗效, 治疗后 52 周时, 阿柏西普注射患者与假手术患者相比 BCVA 的平均改善显著更高, CRT 下降也比假手术组高 204.2um。在 VEGF 药物间的疗效对比显示, 贝伐单抗、雷珠单抗和阿柏西普在 BCVA 改善和 CMT 减少方面均明显优于假注射, 且具有良好的安全性, 但抗 VEGF 药物之间的任何结果均无统计学差异[37]。但在另外一项对比贝伐单抗、雷珠单抗和阿柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿的研究中, 结果显示当初始视力损失较轻时, 阿柏西普、贝伐单抗和雷珠单抗疗效平均没有明显差异, 但当视力丧失中度或更严重时, 阿柏西普对视力的改善优于贝伐单抗或雷珠单抗[38]。在最近国外的一项研究中, 对比了 CRVO-ME 患者在接受治疗和延长治疗方案时玻璃体内注射雷珠单抗与阿柏西普的频次, 与玻璃体内注射雷珠单抗相比, 玻璃体内注射阿柏西普需要的次数明显减少[39]。这可能与阿柏西普穿透性强以及对 VEGF 的亲和力更高有关[40]。在并发症方面, 最新的国外研究表明[41]阿柏西普注射的安全性较高, 全身不良反应或严重不良反应发生率较低, 其中最常见的是 VA 降低 24 例(14.8%), 眼压增高 20 例(12.3%), 结膜出血 15 例(9.3%), 视网膜缺血 15 例(9.3%)。

### 5.2.4. 康柏西普

康柏西普是一种新的国产抗 VEGF 药物, 是由 VEGFR1、VEGFR2 和部分 Fc IgG 细胞外结构域组成的重组人融合蛋白 1, 康柏西普与阿柏西普不同, 增加了 VEGFR2 结构域 4, 能与 VEGFA, VEGFB 和 PGF 更紧密地结合[42]。康柏西普对于不同类型的 RVO-ME 均有较好的疗效, 根据国内学者的研究[43], 康柏西普可以有效治疗 RVO-ME, 玻璃体腔注射康柏西普后 BRVO、非缺血型 CRVO 及缺血型 CRVO 患者的 BCVA 均较基线均提高, OCT 显示黄斑 CMT 均明显降低。根据国外的最新研究表明[44], 康柏西普对 RVO-ME 患者视网膜微血管结构的改善均有显著的作用, 治疗 6 个月后, 非缺血型 RVO 患者眼部黄斑中心凹无血管区(Foveal Avascular Zone, FAZ)面积减少, 而缺血型 RVO 患者的 FAZ 面积无明显差异, 这可能是由于视网膜缺血引起了其视网膜毛细血管的不可逆损伤。有一项荟萃分析[45]认为, 在 RVO-ME 治疗中, 康柏西普在 CMT 改善和注射次数方面均优于雷珠单抗, 而对于 BCVA 的改善两种药物并无明显差异。国内最新的研究[46]也表明, 与雷珠单抗相比, 康柏西普在治疗 RVO-ME 时对 CMT 的降低作用更为明显, 且能减少患者的注射次数。对于康柏西普治疗的安全性, 国内的临床试验数据[47]-[49]表明, 玻璃体腔内注射康柏西普治疗 RVO-ME 并发症发生率较低, 安全性高。但是, 康柏西普被批准用于治疗 RVO-ME 的时间较短, 且仅在国内广泛使用, 暂未进入其他国家, 为了进一步验证玻璃体腔注射康柏西普治疗 RVO-ME 的安全性、有效性以及相较于其他抗 VEGF 药物所存在的优势, 应进行前瞻性的大样本、多国、多中心、双盲的随机临床试验。

## 6. 总结与展望

RVO 是常见的视网膜血管病变, ME 常继发于 RVO 且会导致视力下降, 而玻璃体腔注药已成为治

疗 RVO-ME 的主流方法, 目前玻璃体腔注射首选的药物为抗 VEGF 药。国内外的研究均表明, 抗 VEGF 治疗能明显改善 RVO-ME 患者的视力以及改善 ME, 但抗 VEGF 治疗也存在着一些问题, 如反复的玻璃体腔注射可能导致与操作相关并发症的发生; 长期随访需要患者花费较多时间与经济加重患者负担, 从而导致依从性较差等。对于这些问题可以通过研发长效抗 VEGF 药物、降低药物费用和简化随访流程来解决。抗 VEGF 的治疗方案, 通常选用 1 + PRN 与 3 + PRN 方案, 但何种方案更好目前尚存争议, 基于患者的病情不同, 定制个性化的方案与随访才能让治疗效果达到最佳。而糖皮质激素类药物的选择, 仅在抗 VEGF 药效果不佳或有其他相关禁忌症不能使用抗 VEGF 药时, 作为二线用药选择。糖皮质激素的玻璃体腔注射或者缓释系统的玻璃体内植入, 相较于抗 VEGF 药物来说能减少玻璃体腔注射的次数, 从而减轻患者的经济与心理负担, 而且能在玻璃体内保持稳定有效的药物浓度, 达到持久的治疗效果, 但糖皮质激素类药物导致的并发性白内障、眼压升高等并发症往往是不可避免的。单一药物的玻璃体腔注射治疗 RVO-ME 可能存在着不足, 针对于不同患者病情的需要, 我们可以使用多种抗 VEGF 药物联合、抗 VEGF 药物联合糖皮质激素类药物或者玻璃体内注药联合视网膜激光凝治疗等, 这可能在改善患者预后以及预防 ME 复发方面有着更好的效果。

## 参考文献

- [1] 李洋, 解颖, 董志军. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿中 OCT 生物标志物的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 912-916.
- [2] Laouri, M., Chen, E., Looman, M. and Gallagher, M. (2011) The Burden of Disease of Retinal Vein Occlusion: Review of the Literature. *Eye*, **25**, 981-988. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.92>
- [3] Yiu, G., Welch, R.J., Wang, Y., Wang, Z., Wang, P. and Haskova, Z. (2020) Spectral-Domain OCT Predictors of Visual Outcomes after Ranibizumab Treatment for Macular Edema Resulting from Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology Retina*, **4**, 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.08.009>
- [4] Călugăru, D., Călugăru, M. and Țălu, Ș. (2018) Ocular Hypertension in Patients with Central/Hemicentral Retinal Vein Occlusions: Cumulative Prevalence and Management. *International Journal of Ophthalmology*, **11**, 1173-1178. [http://www.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view\\_abstract.aspx?file\\_no=20180716&flag=1](http://www.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20180716&flag=1)
- [5] 肖婷婷, 汪彬, 屈晓勇, 等. 视网膜静脉阻塞与血液中血小板相关参数及高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平之间的关系[J]. 眼科新进展, 2020, 40(7): 674-676.
- [6] Cunha-Vaz, J. (2017) The Blood-Retinal Barrier in the Management of Retinal Disease: EURETINA Award Lecture. *Ophthalmologica*, **237**, 1-10. <https://doi.org/10.1159/000455809>
- [7] Watanabe, K., Masafumi, U., Mohamed, Y.H., Watanabe, T., Doi, Y., Azusa, F., et al. (2017) Safety of Intravitreal Injection Guide. *Journal of VitreoRetinal Diseases*, **2**, 26-31. <https://doi.org/10.1177/2474126417728622>
- [8] 郝晓璐, 侯豹可, 郭晓会, 等. 曲安奈德玻璃体腔注射治疗黄斑水肿的疗效及并发症分析[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(11): 1230-1234, 1240.
- [9] McAllister, I.L., Vijayasekaran, S., Chen, S.D. and Yu, D. (2009) Effect of Triamcinolone Acetonide on Vascular Endothelial Growth Factor and Occludin Levels in Branch Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, **147**, 838-846.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.12.006>
- [10] 喻晓兵, 师自安, 戴虹, 等. 曲安奈德玻璃体注射治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿[J]. 中国实用眼科杂志, 2006(10): 1043-1045.
- [11] Beer, P.M., Bakri, S.J., Singh, R.J., Liu, W., Peters, G.B. and Miller, M. (2003) Intraocular Concentration and Pharmacokinetics of Triamcinolone Acetonide after a Single Intravitreal Injection. *Ophthalmology*, **110**, 681-686. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01969-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01969-3)
- [12] 曹婷婷, 刘逾, 高瑞新, 等. 不同剂量的曲安奈德玻璃体腔注射联合光凝治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效观察[J]. 实用老年医学, 2016, 30(4): 299-301.
- [13] Vander, J.F. (2010) 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. *Yearbook of Ophthalmology*, **2010**, 141-142. [https://doi.org/10.1016/s0084-392x\(10\)79214-5](https://doi.org/10.1016/s0084-392x(10)79214-5)
- [14] Jonas, J.B. (2003) Intraocular Pressure after Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide. *British Journal of*

- Ophthalmology*, **87**, 24-27. <https://doi.org/10.1136/bio.87.1.24>
- [15] Lo Giudice, G., Avarello, A., Campana, G. and Galan, A. (2017) Rapid Response to Dexamethasone Intravitreal Implant in Diabetic Macular Edema. *European Journal of Ophthalmology*, **28**, 74-79. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000989>
- [16] 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, 22(4): 414-417.
- [17] Singer, M.A., Dugel, P.U., Fine, H.F., Capone, A. and Maltman, J. (2018) Real-World Assessment of Dexamethasone Intravitreal Implant in DME: Findings of the Prospective, Multicenter REINFORCE Study. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, **49**, 425-435. <https://doi.org/10.3928/23258160-20180601-07>
- [18] Dugel, P.U., Bandello, F. and Loewenstein, A. (2015) Dexamethasone Intravitreal Implant in the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Clinical Ophthalmology*, **9**, 1321-1335. <https://doi.org/10.2147/opth.s79948>
- [19] Yoshimura, T., Sonoda, K., Sugahara, M., Mochizuki, Y., Enaida, H., Oshima, Y., et al. (2009) Comprehensive Analysis of Inflammatory Immune Mediators in Vitreoretinal Diseases. *PLOS ONE*, **4**, e8158. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008158>
- [20] Fusi-Rubiano, W., Blow, R.R., Lane, M., Morjaria, R. and Denniston, A.K. (2018) Iluvien™ (Fluocinolone Acetonide 0.19 mg Intravitreal Implant) in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review. *Ophthalmology and Therapy*, **7**, 293-305. <https://doi.org/10.1007/s40123-018-0145-7>
- [21] Ramchandran, R.S., Fekrat, S., Stinnett, S.S. and Jaffe, G.J. (2008) Fluocinolone Acetonide Sustained Drug Delivery Device for Chronic Central Retinal Vein Occlusion: 12-Month Results. *American Journal of Ophthalmology*, **146**, 285-291.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.03.025>
- [22] Fallico, M., Maueri, A., Lotery, A., Longo, A., Bonfiglio, V., Russo, A., et al. (2021) Fluocinolone Acetonide Vitreous Insert for Chronic Diabetic Macular Oedema: A Systematic Review with Meta-Analysis of Real-World Experience. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 4800. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84362-y>
- [23] 袁思佳, 张相冉, 王延武. 雷珠单抗对新生血管性青光眼患者眼动脉血流动力学、房水管活性物质和炎症因子表达水平的影响[J]. 四川生理科学杂志, 2024, 46(2): 299-301, 390.
- [24] 肖昂. 雷珠单抗经 VEGF/STAT3/GFAP 信号通路调控早期 DR 视网膜组织损伤修复的作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学医学部, 2022.
- [25] 宋华, 李景波. 雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效及影响视力恢复的因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(3): 509-512.
- [26] Murata, T., Kondo, M., Inoue, M., Nakao, S., Osaka, R., Shiragami, C., et al. (2021) The Randomized ZIPANGU Trial of Ranibizumab and Adjunct Laser for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion in Treatment-Naïve Patients. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 551. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79051-1>
- [27] Campochiaro, P.A., Heier, J.S., Feiner, L., Gray, S., Saroj, N., Rundle, A.C., et al. (2010) Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*, **117**, 1102-1112.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.021>
- [28] Miwa, Y., Muraoka, Y., Osaka, R., Ooto, S., Murakami, T., Suzuma, K., et al. (2017) Ranibizumab for Macular Edema after Branch Retinal Vein Occlusion: One Initial Injection versus Three Monthly Injections. *Retina*, **37**, 702-709. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001224>
- [29] 邓月, 牛童童, 李霞, 等. 雷珠单抗用于糖尿病性白内障术后患者药品不良事件的系统性分析[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(4): 494-498.
- [30] Garcia, J., Hurwitz, H.I., Sandler, A.B., Miles, D., Coleman, R.L., Deurloo, R., et al. (2020) Bevacizumab (Avastin®) in Cancer Treatment: A Review of 15 Years of Clinical Experience and Future Outlook. *Cancer Treatment Reviews*, **86**, Article ID: 102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>
- [31] Hikichi, T., Higuchi, M., Matsushita, T., Kosaka, S., Matsushita, R., Takami, K., et al. (2013) Two-Year Outcomes of Intravitreal Bevacizumab Therapy for Macular Oedema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *British Journal of Ophthalmology*, **98**, 195-199. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303121>
- [32] 王梅子, 封康, 陆遥, 等. 贝伐单抗治疗视网膜中央静脉阻塞(CRVO)继发黄斑水肿的短期疗效及影响因素分析[J]. 眼科新进展, 2018, 38(12): 1176-1179.
- [33] Ito, Y., Saishin, Y., Sawada, O., Kakinoki, M., Miyake, T., Sawada, T., et al. (2015) Comparison of Single Injection and Three Monthly Injections of Intravitreal Bevacizumab for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Clinical Ophthalmology*, **9**, 175-180. <https://doi.org/10.2147/opth.s76261>
- [34] Wu, L., Martínez-Castellanos, M.A., Quiroz-Mercado, H., Arevalo, J.F., Berrocal, M.H., Farah, M.E., et al. (2007) Twelve-Month Safety of Intravitreal Injections of Bevacizumab (Avastin®): Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (Pacores). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **246**, 81-87.



- <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0660-z>
- [35] Papadopoulos, N., Martin, J., Ruan, Q., Rafique, A., Rosconi, M.P., Shi, E., *et al.* (2012) Binding and Neutralization of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Related Ligands by VEGF Trap, Ranibizumab and Bevacizumab. *Angiogenesis*, **15**, 171-185. <https://doi.org/10.1007/s10456-011-9249-6>
- [36] Korobelnik, J., Holz, F.G., Roider, J., Ogura, Y., Simader, C., Schmidt-Erfurth, U., *et al.* (2014) Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*, **121**, 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.012>
- [37] Sangroongruangsri, S., Ratanapakorn, T., Wu, O., Anothaisintawee, T. and Chaikledkaew, U. (2018) Comparative Efficacy of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept for Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **11**, 903-916. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1507735>
- [38] Cai, S. and Bressler, N.M. (2017) Aflibercept, Bevacizumab or Ranibizumab for Diabetic Macular Oedema: Recent Clinically Relevant Findings from DRCR.net Protocol T. *Current Opinion in Ophthalmology*, **28**, 636-643. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000424>
- [39] Casselholm de Salles, M., Amrén, U., Kvanta, A. and Epstein, D.L. (2019) Injection Frequency of Aflibercept versus Ranibizumab in a Treat-and-Extend Regimen for Central Retinal Vein Occlusion: A Randomized Clinical Trial. *Retina*, **39**, 1370-1376. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002171>
- [40] Avery, R.L., Castellarin, A.A., Steinle, N.C., Dhoot, D.S., Pieramici, D.J., See, R., *et al.* (2014) Systemic Pharmacokinetics Following Intravitreal Injections of Ranibizumab, Bevacizumab or Aflibercept in Patients with Neovascular AMD. *British Journal of Ophthalmology*, **98**, 1636-1641. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305252>
- [41] Korobelnik, J., Larsen, M., Eter, N., Bailey, C., Wolf, S., Schmelter, T., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: The CENTERA Study. *American Journal of Ophthalmology*, **227**, 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.01.027>
- [42] Kaiser, S.M., Arepalli, S. and Ehlers, J.P. (2021) Current and Future Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Experimental Pharmacology*, **13**, 905-912. <https://doi.org/10.2147/jep.s259298>
- [43] 林鹏耀, 施彦, 李波, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗不同类型视网膜静脉阻塞伴黄斑水肿的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(12): 2145-2149.
- [44] Song, W., Jiao, W., Li, F., Ma, A. and Zhao, B. (2020) Evaluation of Microvascular Structure Changes after Conbercept Treatment on Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 9046781. <https://doi.org/10.1155/2020/9046781>
- [45] Liu, W., Li, Y., Cao, R., Bai, Z. and Liu, W. (2020) A Systematic Review and Meta-Analysis to Compare the Efficacy of Conbercept with Ranibizumab in Patients with Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Medicine*, **99**, e20222. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000020222>
- [46] 刘杨, 欧阳先明, 李莉, 等. 康柏西普玻璃体腔注射不同次数治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效比较[J]. 临床合理用药, 2024, 17(12): 71-73.
- [47] 严然, 高新晓, 朱思泉. 康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(12): 43-47.
- [48] 刘腾, 段直光. 地塞米松植入剂联合康柏西普治疗视网膜静脉分枝阻塞继发黄斑水肿的临床研究[J]. 大理大学学报, 2024, 9(4): 46-51.
- [49] 马惠玲, 马丽, 魏丽娜. 玻璃体腔注射康柏西普治疗黄斑水肿的临床疗效[J]. 现代养生, 2024, 24(17): 1285-1288.