

视网膜静脉阻塞的治疗方法的研究

金悦¹, 杜红艳²

¹内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头

²内蒙古自治区人民医院眼科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年8月29日

摘要

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)为视网膜血管疾病,是导致视力减退的次要起因。RVO可以根据阻塞的位置分为两种类型:一是(branch retinal vein occlusion, BRVO),即视网膜分支静脉阻塞;二是(central retinal vein occlusion, CRVO),即视网膜中央静脉阻塞。分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是常见情况,而CRVO则发生在中央静脉位置。如果血流系统存在区域缺血,会被视为缺血性CRVO。黄斑区水肿是CRVO发展中一个重要且严重影响患者视力的并发症,甚至影响日常生活自理能力。目前,现代医学对RVO的治疗多基于发病机制,治疗方法的具体作用靶点明确且迅速见效。然而,目前并无一致的RVO治疗规范,主要西医疗法包括激光光凝、手术和药物治疗。本综述旨在综合RVO治疗方法,为RVO患者诊疗提供更多实用建议。主要探讨RVO的治疗手段,包括激光光凝术、抗VEGF药物及玻璃体切除术。

关键词

视网膜静脉阻塞, 激光光凝术, 抗血管内皮生长因子药物, 玻璃体切除术

Study on the Treatment of Retinal Vein Occlusion

Yue Jin¹, Hongyan Du²

¹Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Aug. 21st, 2024; published: Aug. 29th, 2024

Abstract

Retinal vein occlusion (RVO) is a retinal vascular disease, which is a secondary cause of visual impairment. RVO can be divided into two types according to the location of obstruction: branch reti-

文章引用: 金悦, 杜红艳. 视网膜静脉阻塞的治疗方法的研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1771-1775.

DOI: 10.12677/acm.2024.1482419

nal vein occlusion (BRVO), which is branch retinal vein occlusion; the second is central retinal vein occlusion (CRVO), that is, central retinal vein occlusion. Branch retinal vein occlusion (BRVO) is a common condition, while CRVO occurs in the central vein. If there is regional ischemia in the blood flow system, it will be regarded as ischemic CRVO. Macular edema is an important complication in the development of CRVO, which seriously affects the patient's vision and even affects the ability of daily living. At present, the treatment of RVO in modern medicine is mostly based on the pathogenesis, and the specific targets of treatment are clear and effective. However, there is currently no consistent treatment standard for RVO. The main western medicine therapies include laser photocoagulation, surgery and drug therapy. This review aims to synthesize RVO treatment methods and provide more practical suggestions for the diagnosis and treatment of RVO patients. This article mainly discusses the treatment of RVO, including laser photocoagulation, anti-VEGF drugs and vitrectomy.

Keywords

Retinal Vein Occlusion, Laser Photocoagulation, Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs, Vitrectomy

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

RVO 由静脉血栓导致视网膜静脉系统阻塞而产生, 可包括中心静脉、半中心静脉或分支静脉, 原因主要是近邻动脉压迫、静脉壁异常或外部挤压。视网膜静脉阻塞(RVO)常见表现为视盘水肿、视网膜静脉扩张、多处深层和浅层视网膜出血、棉絮斑、视网膜水肿和部分或全视网膜缺血。潜在并发症涵盖黄斑水肿和虹膜或视网膜新生血管的形成。当前 RVO 疗法主要涵盖激光、手术和药物等方式。本文将深入综合分析 RVO 的治疗途径, 旨在为临床治疗提供有效建议。

2. 激光治疗

激光治疗[1]视网膜静脉阻塞(RVO)的机制可能在于利用激光光凝技术破坏网膜微血管无灌注区, 提高残留视网膜的血液供应, 减轻阻塞区域的缺血和缺氧, 从而改善缺血性视网膜的情况。RVO 与视网膜缺血有关。在视网膜注射出药物之前, 视网膜激光光凝术[2]是主要的治疗方法。对视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)患者采用聚焦激光或栅格激光的黄斑激光光凝治疗黄斑水肿[3]。对于缺血性 RVO 患者建议采用全视网膜激光光凝术[4]治疗继发性新生血管。张兰兰[5]等研究显示, 雷珠单抗联合激光治疗 RVO 继发黄斑水肿显著优于单纯激光治疗的表现体现在多个方面。首先, 联合治疗能显著降低黄斑中心凹厚度, 有助于减轻黄斑水肿, 改善视力恢复。

3. 手术治疗

RVO 的手术疗法涵盖激光疗法和玻璃体摘除术。激光疗法广泛适用于处理 BRVO 导致的黄斑水肿, 通过局部光凝术减少抗血管内皮生长因子(anti-vegf drugs, VEGF)生成。相较之下, 玻璃体摘除术更侵入性, 适用于严重 RVO 病例, 尤其是伴有视网膜新生血管或视网膜脱离的状况。这种手术有助于改善视网膜区域的氧气供应, 促进液体交换, 还可清除玻璃体腔内的 VEGF 和其他细胞因子。不过, 玻璃体切除手术风险较高, 有可能引发白内障、眼压升高等并发症, 通常被视为备选或辅助治疗方法。

4. 药物治疗

VEGF 是一种具有肝素结合性质的同源二聚体糖蛋白, 作为关键介质参与视网膜和脉络膜新生血管生成以及血管渗漏的调控[6]。在多种视网膜细胞类型中, VEGF 得以产生和分泌, 包括血管内皮细胞、视网膜色素上皮细胞、穆勒细胞、神经节细胞和星形胶质细胞。同时, VEGFR-1 和 VEGFR-2 在视网膜内得以表达, 对视网膜血管和神经胶质细胞的功能具有重要影响, 可能导致视力损害的发生[7]。

当前治疗 RVO 最新且安全有效的西医手段是在玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物。这些药物可通过阻断细胞外 VEGF 二聚体形成来产生效果。它们具有抑制新生血管生成、减少血管通透性、调节血-视网膜屏障通透性的作用, 促进视网膜内渗液吸收、改善黄斑水肿。目前, VEGF 治疗被视为 RVO 相关性黄斑水肿的常规治疗方式, 对许多患者来说, 这种治疗能够快速减轻黄斑水肿症状。

4.1. 贝伐珠单抗

这种人源化 VEGF 抗体旨在抑制特定 VEGF 亚型。1997 年, Genentech 发起了第一阶段试验, 验证贝伐珠单抗在癌症治疗中的最低毒性。一项第二阶段研究对比了贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶和亚叶酸与独立使用氟尿嘧啶和亚叶酸的对照组, 结果显示联合方案的中位生存时间更长(21.5 个月, 而对照组为 13.8 个月)。通过一项 3 期试验显示, 在使用伊立替康、氟尿嘧啶和亚叶酸治疗的对照组中, 加入贝伐珠单抗可以延长中位生存时间。总的来说, 这些数据促使美国食品药品监督管理局在 2004 年 2 月 26 日批准贝伐珠单抗联合化疗治疗结肠癌。

随着 VEGF 癌症治疗技术的进步, 人们发现 VEGF 在新生血管型年龄相关性黄斑变性中起着重要作用[8] [9]。在贝伐珠单抗获批用于癌症治疗后, 考虑到 VEGF 在新生血管型年龄相关性黄斑变性中的潜在作用, 开始使用全身静脉注射贝伐珠单抗治疗新生血管型年龄相关性黄斑变性, 以超出标准使用范围。一项小规模开放标签、单中心非对照研究表明, 光学相干断层扫描的视力、视网膜厚度和血管造影结果均得到显著改善。治疗 12 周后, 中位视力和平均视力各提升了 8 个和 12 个字母。随后, 眼科医生开始直接将贝伐珠单抗注射至玻璃体腔, 作为治疗湿性年龄相关性黄斑变性的常规做法。注射贝伐珠单抗进玻璃体显示出有效治疗湿性年龄相关性黄斑变性的结果, 全身不良反应极低, 这为首次研究结果证实了湿性年龄相关性黄斑变性患者视觉功能的改善。

4.2. 雷珠单抗

雷珠单抗是一种高亲和力的重组单克隆抗体片段, 可以抑制新生血管的生成, 降低血液渗出, 促进水肿的吸收。它在治疗 RVO 黄斑水肿方面表现出良好的疗效, 但患者需接受至少 3 次规范化治疗。而地塞米松玻璃体内植入剂是一种眼内缓释糖皮质激素药物, 其主要功能是抑制炎症因子和炎症细胞的迁移, 进而减轻组织水肿, 保护眼底光感受器细胞, 提高视力。阮蕙蒙[10]等研究显示, 雷珠单抗注射液结合地塞米松玻璃体内植入剂以及单独雷珠单抗治疗黄斑水肿 RVO 患者均具有显著疗效。然而, 与单一雷珠单抗治疗相比, 该联合应用在治疗后有助于更快地恢复视网膜 DVC 层的血流密度, 并且能够实现更持久的临床疗效, 同时不增加药物不良反应的发生率。马炯叶[11]等人证实复方血栓通胶囊的作用, 可提升药物浓度、促进血管扩张、降低血黏度、促进机体血液循环, 增强抗缺氧能力。同时, 该药能减轻黄斑水肿, 显著降低黄斑中心凹厚度, 进而促进黄斑区功能的恢复, 提升视力水平。采用复方血栓通胶囊结合雷珠单抗治疗 RVO 伴隆起变性, 安全性较为可靠。其他研究及文献指出, 雷珠单抗可在临床实践中一定程度上缓解由 RVO 引起的黄斑水肿。研究证实, 治疗前视力水平对疗效产生显著影响, 初期视力较差的患者可能获益更多。

4.3. 阿柏西普

该蛋白是一种全人源的重组蛋白, 主要用作可溶性受体来结合 VEGF [12]。该蛋白包含了人 VEGF 受体 1 的第二结构域和人 VEGF 受体 2 的第三结构域, 可结合并抑制 VEGF-A、VEGF-B 以及胎盘生长因子与它们的受体结合和激活。这种机制作用令 Aflibercept 有效地抑制了视网膜病变过程中的血管生成和水肿, 因而改善了患眼部疾病患者的视力和解剖状况。Anguita 等人综述了 Aflibercept 在治疗不同眼底疾病中的有效性和安全性的证据。经过综合分析随机对照试验和临床数据, 研究指出 Aflibercept 对治疗年龄相关黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、近视性脉络膜新生血管等方面显示出效果显著, 具备良好的功能和解剖学效果。相较于其他 VEGF 治疗方法, Aflibercept 显示出在降低视网膜水肿、提高视力和减少治疗次数方面具有显著优势。总体来看, 这项研究支持阿柏西普作为治疗这些眼底疾病的有效选择, 为其在临床实践中的应用提供了科学依据。

4.4. 康柏西普

康柏西普为一重组融合蛋白, 重量为 143 KDa。它能与血管内皮生长因子受体 1 和受体 2 结合, 同时结合人免疫球蛋白 G1 的 Fc 段。康柏西普可连接 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子的受体, 阻止这些血管生成因子与它们的同源受体结合, 从而抑制新血管生成和降低血管通透性。宛等研究者指出, 应用康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗缺血型 CRVO 患者, 有效促进患者视力的恢复。治疗后 3 个月, 研究组 BCVA 明显高于对照组, 治疗组黄斑中心凹厚度显著低于对照组($P < 0.05$)。研究指出, 康柏西普联合光凝治疗可在提高视功能、减少黄斑水肿方面取得显著效果。据 Salman Sarwar [13] 等研究指出, 阿柏西普和雷珠单抗治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性时, 发现两种药物对视力改善均有显著效果。研究结果表明, 接受阿柏西普和雷珠单抗治疗的病人在保持视力和视网膜厚度方面都有显著进展, 两种药物在 BCVA 变化、视网膜厚度和黄斑新生血管面积减少方面差异微乎其微。在视力改善方面, 阿非利普汀和拉尼珠单抗疗法在一年内都有类似的 BCVA 增益, 研究结果表明二者之间无明显差异(MD: -0.15 ETDRS letters, 95% CI: $-1.47 \sim 1.17$)。因此, 对于新生血管性 AMD 的治疗而言, 阿非利普汀和拉尼珠单抗在一年内均呈现出类似的视力改善效果。治疗 CRVO 患者时, 康柏西普与全视网膜激光光凝联合应用 [14] 能有效改善视力。研究显示, 康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗组患者 BCVA 在治疗后 3 个月明显优于对照组($P < 0.05$), 即视力恢复效果更显著。研究团队发现, 与对照组相比, 黄斑中心凹厚度明显降低, 暗示黄斑水肿有显著改善趋势。研究结果揭示, 康柏西普结合全视网膜激光光凝治疗不仅增进视觉, 还优化了视网膜结构。董雯佳 [15] 及其同事发现, 相较于仅使用玻璃体注射雷珠单抗进行治疗, 联合疗法有助于提高患花注射液单独或结合抗 VEGF 药物治疗视网膜静脉阻塞的安全性和有效性相符。者视力、促进视网膜出血吸收并减少抗 VEGF 治疗频率。

4.5. 糖皮质激素

糖皮质激素可以抑制炎性介质如前列腺素和白三烯的合成与释放, 缓解炎症反应的同时可以阻止炎症细胞分泌 VEGF、阻止其迁移和激活, 减少 VEGF 的产生, 因而减轻黄斑水肿。目前常用的激素类药物主要有曲安奈德和地塞米松缓释植入物。

4.5.1. 曲安奈德

曲安奈德是一种长效类固醇激素, 主要通过阻断花生四烯酸合成途径来抑制 VEGF 的表达。局部使用有助于减轻组织炎症反应, 降低毛细血管通透性, 从而促进黄斑水肿和渗出的吸收。然而, 曲安奈德疗效持续性有限, 需要多次注射, 容易引发白内障和青光眼等并发症, 因此目前临床上基本不使用。

4.5.2. 地塞米松玻璃体内植入剂

尽管地塞米松玻璃体内植入剂对 RVO 黄斑水肿疗效确切, 药效维持时间也较长, 但其存在一系列相关不良反应, 包括高眼压症、继发性白内障和感染等, 其中最常见、且被大规模临床试验证实的是高眼压症和继发性白内障。

5. 小结

RVO 是一种复杂的疾病, 近些年来, RVO 治疗策略及理念不断更新, 治疗方法也层出不穷, 现在国内以药物治疗为主, 其中以抗 VEGF 药应用居多。大多数患者使用抗 VEGF 治疗 RVO 时, 效果是比较明显的。目前, 药物治疗联合激光治疗及中药西药的联合应用也在慢慢投入到临床当中, 进一步提高 RVO 的治疗全面性, 这对未来 RVO 患者的治疗理念和方式至关重要。

参考文献

- [1] 顾冉冉, 赵博军. 视网膜静脉阻塞中西医结合治疗进展[J]. 中西医结合研究, 2021, 13(3): 196-199+202.
- [2] 彭涛. 口服与药物注射联合眼底激光治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿疗效及对患者血清 VEGF 的影响[J]. 饮食保健, 2018, 5(31): 25-26.
- [3] 郑瑜, 沙翔垠, 宋莉. 577nm 阈下微脉冲激光治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(5): 439-442.
- [4] 周龙芳, 杨红. 同型半胱氨酸与视网膜静脉阻塞关系的临床研究[C]//江苏省第十五次眼科学学术会议暨 2014 中国眼底病论坛——眼底血管疾病诊断治疗进展专题研讨会论文集. 2014: 11.
- [5] 张兰兰. 雷珠单抗联合激光治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者的效果[J]. 中国民康医学, 2024, 36(10): 53-56.
- [6] 四川大学华西医院, 成都华西海圻医药科技有限公司, 国家成都中药安全性评价中心. 一种恒河猴脉络膜血管新生模型的制备方法[P]. CN201010149753.0, 2011-10-19.
- [7] 丁振强, 何守志. Ranibizumab 治疗湿性 AMD 的相关研究[J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(5): 1396-1399.
- [8] 王庆华. 阿瓦斯汀抑制兔眼碱烧伤角膜新生血管的研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [9] 王军花, 高桂平. Avastin 不同给药途径对兔角膜新生血管及超微结构的影响[J]. 眼科新进展, 2012, 32(5): 427-431.
- [10] 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.
- [11] Bashshur, Z.F. (2004) Intravitreal Triamcinolone for the Management of Macular Edema Dueto Nonischemic Central Retinal Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology*, **122**, Article 1137. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.8.1137>
- [12] Anguita, R., Tasiopoulou, A., Shahid, S., Roth, J., Sim, S.Y. and Patel, P.J. (2021) A Review of Aflibercept Treatment for Macular Disease. *Ophthalmology and Therapy*, **10**, 413-428. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00354-1>
- [13] Sarwar, S., Clearfield, E., Soliman, M.K., Sadiq, M.A., Baldwin, A.J., Hanout, M., et al. (2016) Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD011346. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011346.pub2>
- [14] 向宛, 王世娟, 唐慧. 康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞患者的临床研究[J]. 临床医学工程, 2024, 31(3): 257-258.
- [15] 董雯佳, 游志鹏, 余晓, 等. 红花黄色素注射液联合抗 VEGF 药物治疗非缺血性视网膜中央静脉阻塞[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(12): 1954-1960.