

雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿不同OCT分型的临床观察[△]

陈颖^{1*},薛超¹,陈甲兴²(1.天津市眼科医院眼外伤科,天津 300020;2.新疆生产建设兵团医院眼科,乌鲁木齐 830002)

中图分类号 R988.1;R969.4

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)21-2699-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.21.14



摘要 目的 探索雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿(ME)不同光学相干断层扫描(OCT)分型的疗效及影响因素。方法 回顾性选取2021年1月1日至2024年1月1日天津市眼科医院眼外伤科收治的RVO继发ME患者150例为研究对象。按照患者在OCT下呈现的结果分为弥漫性视网膜增厚型(DRT)组(48例)、囊样黄斑水肿型(CME)组(83例)及浆液性视网膜脱离型(SRD)组(19例)。比较3组患者治疗前及治疗后1、3、6个月的最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹处视网膜厚度(CMT),并通过CMT及治疗前后的荧光素眼底血管造影(FFA)数据等比较3组患者的临床疗效;比较3组患者治疗期间的不良反应发生情况以及追加注射雷珠单抗的次数。以治疗后6个月的临床疗效“无效”为因变量,以患者的基线资料为自变量,采用多因素Logistic回归分析影响雷珠单抗临床疗效的危险因素。结果 CME组和SRD组患者的视网膜静脉分支阻塞比例明显高于DRT组($P<0.05$),DRT组患者的视网膜中央静脉阻塞(CRVO)比例明显高于CME组和SRD组($P<0.05$);SRD组患者出现缺血的比例明显高于CME组和DRT组($P<0.05$),而CME组出现缺血的比例明显高于DRT组($P<0.05$)。治疗前,3组患者BCVA和CMT的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3组患者的BCVA和CMT均较治疗前显著降低($P<0.05$),不同治疗时间点上均表现为CME组和SRD组患者在BCVA和CMT上明显高于DRT组患者($P<0.05$)。治疗后6个月,3组患者的临床疗效差异具有统计学意义($P<0.05$),表现为SRD组患者的无应答比例明显高于DRT组和CME组($P<0.05$)。CME组和SRD组患者的雷珠单抗追加注射次数明显多于DRT组($P<0.05$)。3组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,CRVO和缺血型是影响3组患者雷珠单抗临床疗效的共同危险因素;病程较长是影响DRT组患者雷珠单抗临床疗效的独立危险因素。**结论** 雷珠单抗治疗RVO继发ME不同OCT分型的疗效存在差异,其中DRT患者的视力改善最佳,SRD患者的无应答比例最高,CME与SRD患者需要更频繁地追加雷珠单抗注射次数。CRVO和缺血型是RVO继发ME各分型预后不良的共同危险因素,临幊上应结合OCT分型及危险因素制定个体化治疗及随访策略。

关键词 雷珠单抗;视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;光学相干断层扫描;弥漫性视网膜增厚型;囊样黄斑水肿型;浆液性视网膜脱离型;影响因素

Clinical observation of intravitreal injection of ranibizumab in the treatment of macular edema with different OCT subtypes of retinal vein obstruction

CHEN Ying¹, XUE Chao¹, CHEN Jiaxing²(1. Dept. of Ocular Trauma, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300020, China; 2. Dept. of Ophthalmology, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the efficacy and influencing factors of intravitreal injection of ranibizumab in the treatment of macular edema (ME) secondary to retinal vein obstruction (RVO) with different optical coherence tomography (OCT) subtypes. **METHODS** A retrospective study was conducted on 150 patients with ME secondary to RVO treated at Dept. of Ocular Trauma of Tianjin Eye Hospital between January 1, 2021 and January 1, 2024. According to OCT findings, patients were classified into the diffuse retinal thickening (DRT) group (48 cases), cystoid macular edema (CME) group (83 cases), and serous retinal detachment (SRD) group (19 cases). The best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) were compared before and at 1, 3 and 6 months after treatment. Clinical efficacies of 3 groups were compared based on CMT and fluorescein fundus angiography (FFA) findings before and after treatment. Adverse events and the number of additional injections of ranibizumab during treatment were compared among 3 groups. Using “ineffectiveness” in clinical outcomes at 6 months post-treatment as the dependent variable and patients’ baseline data as the independent variables, a multivariate Logistic regression analysis was conducted to identify risk factors influencing the

△基金项目 天津市自然科学基金项目(No.2022YJSB045)

*第一作者 副主任医师,硕士。研究方向:眼外伤、各种晶状体/玻璃体/视网膜相关疾病。E-mail:LWZS2025@163.com

clinical efficacy of ranibizumab. **RESULTS** The proportion of branch RVO was significantly higher in the CME and SRD groups than in the DRT group ($P<0.05$), while central RVO (CRVO) was more frequent in the DRT group than in the CME and SRD groups ($P<0.05$). The proportion of patients with ischemia was highest in the SRD group, followed by the CME and DRT groups ($P<0.05$), while the proportion of patients with ischemia in the CME group was significantly higher than that in the DRT group ($P<0.05$). Before treatment, the BCVA and CMT showed no significant differences among the 3 groups ($P>0.05$). After treatment, BCVA and CMT in all 3 groups were significantly reduced compared to those before treatment ($P<0.05$). At different treatment time points, patients in the CME group and SRD group consistently showed significantly higher BCVA and CMT values compared to those in the DRT group ($P<0.05$). Six months after treatment, the differences in clinical efficacy among the 3 groups were statistically significant ($P<0.05$), with the proportion of non-responders in the SRD group being significantly higher than that in the DRT group and the CME group ($P<0.05$). The number of additional injections of ranibizumab in patients from the CME group and the SRD group was significantly more than that in the DRT group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions did not differ significantly among 3 groups ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression revealed that CRVO and ischemic type were common risk factors affecting the clinical efficacy of ranibizumab in all 3 groups, while longer disease duration was an independent risk factor for the clinical efficacy of ranibizumab in patients from the DRT group. **CONCLUSIONS** The therapeutic efficacy of ranibizumab varies among different OCT phenotypes of ME secondary to RVO. DRT patients achieve the best visual improvement, SRD patients have the highest non-response rate, and CME/SRD patients require more additional injections of ranibizumab. CRVO and ischemia are shared adverse prognostic factors for poor prognosis in various subtypes of ME secondary to RVO. Individualized treatment and follow-up strategies should be developed based on OCT patterns and risk factors.

KEYWORDS ranibizumab; retinal vein obstruction; macular edema; optical coherence tomography; diffuse retinal thickening; cystoid macular edema; serous retinal detachment; influencing factor

视网膜静脉阻塞(retinal vein obstruction, RVO)是一种常见的视网膜血管性眼科疾病,是当前仅次于糖尿病视网膜病变导致视力丧失的第二大视网膜血管性疾病,其中RVO所继发的黄斑水肿(macular edema, ME)是引起视功能障碍的主要原因^[1]。临幊上根据阻塞位置的不同将RVO分为视网膜中央静脉阻塞(central RVO, CRVO)和视网膜静脉分支阻塞(branch RVO, BRVO),前者发病率约为0.13%,后者约为0.64%,以前者对视力的威胁大、预后差^[2]。目前对于RVO继发ME的机制尚未完全明确,最主要的原因是血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)被破坏,引起液体进出视网膜的稳态失衡,导致视网膜内和视网膜下出现过多的液体聚集,最终出现ME^[3]。另有研究认为血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族直接参与到RVO继发ME的发生发展过程,其中VEGF-A是参与RVO继发ME病理过程最主要、最关键的VEGF亚型,是导致视网膜局部炎症反应的重要原因^[4]。目前,通过玻璃体内注射抗VEGF药物是治疗RVO继发ME的重要手段之一。雷珠单抗作为一种被批准用于治疗ME的重组人源化单克隆抗体片段,可以结合并抑制所有的VEGF-A亚型,其长期玻璃体内注射可以显著提高RVO继发ME患者的视网膜功能^[5]。虽然大量研究均肯定了雷珠单抗等抗VEGF药物治疗对RVO继发ME的临床效果,但仍有部分患者存在治疗效果不佳的情况^[6],其原因值得探索。

临幊根据光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)下的视网膜病变情况将ME分为弥漫性视网膜增厚型(diffuse retinal thickening, DRT)、囊样黄斑水肿型(cystoid macular edema, CME)以及浆液性视网膜脱离型(serous retinal detachment, SRD)等主要类型,且各类型之间可同时存在^[7]。这3种分型并非简单的形态差异,其可能代表了ME发展的不同病理机制或阶段——DRT可能主要与血-视网膜内屏障的广泛渗漏有关;CME的形成则暗示着更显著的Müller细胞功能障碍和组织结构破坏;而SRD的出现则可能与血-视网膜外屏障,尤其是视网膜色素上皮细胞的功能受损密切相关^[4]。病理生理基础不同,预示着这3种分型对主要作用于VEGF通路的单一靶点药物(雷珠单抗)的反应性可能存在差异。因此,本研究通过回顾性分析,比较了雷珠单抗玻璃体内注射在DRT、CME和SRD 3种分型中的治疗效果,并探究影响其疗效的关键因素,以期为临幊根据ROV继发ME的OCT分型制定更具针对性的个体化治疗策略提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳排标准

本研究的纳入标准为:(1)符合2019年欧洲视网膜专家协会RVO诊疗指南相关标准^[8],首次明确诊断为RVO继发ME;(2)单眼患病;(3)年龄45~75岁;(4)自愿接受雷珠单抗玻璃体内注射治疗;(5)经测量眼内压(intraocular pressure, IOP)处于正常范围(10~21

mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa); (6)既往未接受任何类型的抗VEGF治疗; (7)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)≥0.1, 屈光间质足够清晰; (8)临床资料完善。

本研究的排除标准为:(1)对治疗、评估病情所需局麻药、散瞳药物及造影剂等过敏者;(2)合并有严重的心、脑、肾等重要脏器功能障碍者;(3)既往有内眼手术或眼部外伤者;(4)合并有青光眼或其他导致IOP升高的眼病者;(5)合并有糖尿病视网膜病变、年龄相关黄斑病变、黄斑裂孔、自身免疫性葡萄膜炎等眼底疾病者;(6)合并有活动性眼部感染(结膜炎、角膜炎等)者;(7)在治疗过程中出现疾病恶化而需要进一步治疗者,如出现视网膜脱落、玻璃体积血等;(8)合并有神经或精神类疾病者;(9)妊娠或哺乳期女性。

1.2 研究对象

本研究采用回顾性设计,通过病历资料筛选,初步纳入2021年1月1日至2024年1月1日天津市眼科医院眼外伤科收治的RVO继发ME患者167例为研究对象,按照上述纳入和排除标准进一步筛选,最终纳入150例患者。根据OCT下图像分为DRT组、CME组和SRD组,其中DRT组仅包括单纯DRT,CME组包括单纯CME和CME+DRT,SRD组包括单纯SRD、SRD+DRT、SRD+CME、SRD+DRT+CME^[7]。本研究获得天津市眼科医院医学伦理委员会审查通过(审查编号:2024-000142)。

1.3 治疗方法

所有患者均根据2019年欧洲视网膜专家协会RVO诊疗指南相关标准^[8]进行治疗,雷珠单抗玻璃体内注射手术均由资深医师在无菌层流手术室完成。术前使用复方托吡卡胺滴眼液和盐酸丙美卡因滴眼液对结膜囊表面进行麻醉,在常规消毒铺巾后置入开睑器,以聚维酮碘溶液冲洗消毒;于患者颞下方角巩膜缘后4 mm处垂直进针,深度6~8 mm达睫状肌平坦部,于玻璃体腔内注射雷珠单抗注射液(瑞士Novartis Pharma Stein AG公司,国药准字SJ20170003,规格10 mg/mL,每瓶装量0.2 mL)0.05 mL,后拔出针头,按压30~60 s;注射完毕后使用妥布霉素地塞米松眼膏包盖患者术眼,术后用左氧氟沙星滴眼液滴眼以防止感染,每天4次,持续1周。按照上述治疗方案连续治疗3个月,每个月进行1次玻璃体内注射雷珠单抗,共3次,计为1个疗程。1个疗程结束后进行评估,若患者出现BCVA下降≥2行[采用早期治疗糖尿病视网膜病变研究(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)视力表]或ME复发或出现新的视网膜出血或渗漏,则按需追加注射雷珠单抗^[9]。

1.4 观察指标

1.4.1 基线资料

收集所有患者的基线资料,包括性别、年龄、病程、

IOP、RVO类型及合并疾病等。

1.4.2 BCVA

收集所有患者治疗前及治疗后1、3、6个月的BCVA数据,以最小分辨角对数(logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR)表示。

1.4.3 黄斑中心凹视网膜厚度

收集所有患者治疗前及治疗后1、3、6个月的黄斑区图像,记录黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)。

1.4.4 疗效评估

收集所有患者治疗前及治疗后6个月的荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)结果,记录患者是否存在缺血以及是否有新的视网膜出血或渗漏。根据患者OCT和FFA的影像学资料,以治疗后6个月的检查结果为依据,参照欧洲玻璃体视网膜协会的标准^[10]将临床疗效分为完全应答、部分应答和无应答:完全应答——FFA检查提示眼底无渗血,视网膜出血及水肿完全消退,视力提升>15个ETDRS字母,CMT恢复至正常水平;部分应答——FFA检查提示眼底存在部分渗漏,视网膜出血、水肿及CMT有所改善,视力提升5~15个ETDRS字母;无应答——FFA检查提示存在眼底渗漏,视网膜出血、水肿及CMT等无明显变化,视力提升<5个ETDRS字母。有效=完全应答+部分应答,无效=无应答。ME消退的定义是经玻璃体内注射雷珠单抗治疗后CMT<50 μm且无残留视网膜内囊腔或视网膜下积液^[11]。

1.4.5 追加注射次数

收集并统计所有患者在治疗后6个月内追加注射雷珠单抗的次数。

1.4.6 不良反应

收集所有患者在治疗过程中出现的所有眼部及全身不良反应,重点关注与玻璃体内注射相关的并发症,包括注射后高IOP(>25 mmHg)、结膜出血、前房闪辉、眼内炎症及感染等。

1.5 统计学分析

本研究采用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组间比较采用单因素方差分析,并采用Tukey's HSD检验进行两两对比,同一组别不同时间点的数据比较采用重复测量的方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,3组间比较采用Kruskal-Wallis H检验并采用Bonferroni校正进行两两对比。计数资料以例数或率(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。采用多因素Logistic回归分析影响雷珠单抗临床疗效的危险因素,以治疗后6个月的临床疗效“无效”为因变量,以患者的基线资料为自变量;对于连续型

自变量,分析其数值每增加1个单位对结局风险的影响;结果以比值比(odds ratio,OR)及其95%置信区间(confidence interval,CI)表示。组间基线比较除采用上述单因素检验方法外,同时报告主要连续变量的标准化均值差(SMD),并以 $|SMD|<0.1$ 作为均衡性评估的敏感性阈值。对于组间分布存在不平衡的RVO类型与缺血类型,在多因素Logistic回归中予以调整。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 3组患者的基线资料比较

将纳入研究的150例患者按照OCT检查结果分为DRT组48例(32.00%)、CME组83例(55.33%)、SRD组19例(12.67%)。3组患者在性别、年龄、病程、IOP、基线BCVA及CMT方面的差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。3组患者在RVO类型及缺血类型上的差异有统计学意义($P<0.05$),表现为CME组和SRD组患者的BRVO比例明显高于DRT组($P<0.05$),DRT组患者的CRVO比例明显高于CME组和SRD组($P<0.05$),而CME组和SRD组患者在CRVO、BRVO比例上的差异无统计学意义($P>0.05$);SRD组患者出现缺血的比例明显高于CME组和DRT组($P<0.05$),而CME组出现缺血的比例明显高于DRT组($P<0.05$)。结果如表1所示。

表1 3组患者的基线资料比较

组别	性别(男女)/例(%)	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	患眼(左/右)/例(%)	病程 [$M(P_{25},P_{75})$]/月	IOP ($\bar{x}\pm s$)/mmHg
DRT组($n=48$)	29(60.42)/19(39.58)	58.39 ± 6.34	25(52.08)/23(47.91)	3.0(2.0,5.5)	14.29±3.22
CME组($n=83$)	52(62.65)/31(37.35)	60.28 ± 7.82	40(48.19)/43(51.81)	3.5(2.0,5.0)	14.20±3.18
SRD组($n=19$)	13(68.42)/6(31.58)	59.77 ± 7.21	10(52.63)/9(47.37)	3.0(2.5,5.5)	14.57±3.04
χ^2/Z	0.373	0.201	0.244	0.119	0.403
P	0.830	0.743	0.885	0.952	0.667
组别	RVO类型(BRVO/CRVO)/例(%)	缺血类型(是/否)/例(%)	合并高血压(是/否)/例(%)	合并糖尿病(是/否)/例(%)	
DRT组($n=48$)	26(54.17)/22(45.83)	9(18.75)/39(81.25)	32(66.67)/16(33.33)	9(18.75)/39(81.25)	
CME组($n=83$)	68(81.93)/15(18.07) ^a	35(42.17)/48(57.83) ^a	62(74.70)/21(25.30)	16(19.28)/67(80.72)	
SRD组($n=19$)	15(78.95)/4(21.05) ^a	14(73.68)/5(26.31) ^{ab}	14(73.68)/5(26.31)	3(15.79)/16(84.21)	
χ^2/Z	12.232	7.982	1.004	0.124	
P	0.002	0.018	0.605	0.940	

^a:与DRT组相比, $P<0.05$;^b:与CME组相比, $P<0.05$ 。

2.2 3组患者不同治疗时间点的LogMAR和CMT比较

治疗前,3组患者的LogMAR和CMT差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者的LogMAR和CMT均较治疗前显著降低($P<0.05$),在不同治疗时间点上均表现为CME组和SRD组患者的LogMAR和CMT明显高于DRT组($P<0.05$)。结果如表2、表3所示。

2.3 3组患者治疗后6个月的临床疗效比较

治疗后6个月,完全应答的患者共计46例(30.67%),部分应答的患者共计69例(46.00%),无应答的患者共计35例(23.33%)。3组患者治疗后6个月的临

表2 3组患者在不同治疗时间点的LogMAR比较($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月	F	P
DRT组($n=48$)	0.82 ± 0.19	0.54 ± 0.14	0.46 ± 0.13	0.40 ± 0.10	18.002	<0.001
CME组($n=83$)	0.79 ± 0.20	0.69 ± 0.17^a	0.62 ± 0.11^a	0.57 ± 0.13^a	10.923	<0.001
SRD组($n=19$)	0.80 ± 0.24	0.71 ± 0.19^a	0.66 ± 0.14^a	0.58 ± 0.14^a	11.882	<0.001
F	0.553	14.023	9.023	9.823		
P	0.605	<0.001	<0.001	<0.001		

^a:与DRT组相比, $P<0.05$ 。

表3 3组患者在不同治疗时间点的CMT比较($\bar{x}\pm s$, μm)

组别	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月	F	P
DRT组($n=48$)	432.28 ± 23.12	384.20 ± 16.34	353.20 ± 15.43	316.29 ± 10.23	38.425	<0.001
CME组($n=83$)	439.23 ± 19.34	421.29 ± 19.32^a	409.10 ± 18.92^a	374.29 ± 12.23^a	19.924	<0.001
SRD组($n=19$)	430.88 ± 24.83	420.82 ± 20.39^a	417.29 ± 23.02^a	366.28 ± 13.42^a	18.662	<0.001
F	0.293	28.023	34.923	32.745		
P	0.892	<0.001	<0.001	<0.001		

^a:与DRT组相比, $P<0.05$ 。

床疗效差异具有统计学意义($P<0.05$),表现为SRD组患者的无应答比例明显高于DRT组和CME组($P<0.05$),而DRT组和CME组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。结果如表4所示。

表4 3组患者治疗后6个月的临床效果及追加注射次数比较

组别	治疗效果/例(%)			追加注射次数[$M(P_{25},P_{75})$]次
	完全应答	部分应答	无应答	
DRT组($n=48$)	15(31.25)	20(41.67)	13(27.08)	2.00(1.00,3.00)
CME组($n=83$)	27(32.53)	42(50.60)	14(16.87)	3.00(2.00,4.00) ^a
SRD组($n=19$)	4(21.05)	7(36.84)	8(42.11) ^{ab}	3.00(2.00,5.00) ^a
χ^2/Z		16.088		15.342
P		0.003		<0.001

^a:与DRT组相比, $P<0.05$;^b:与CME组相比, $P<0.05$ 。

2.4 3组患者治疗后6个月的追加注射次数比较

CME组和SRD组患者的追加注射雷珠单抗的次数明显多于DRT组($P<0.05$)。结果如表4所示。

2.5 3组患者的不良反应比较

治疗期间,DRT组共有2例患者发生注射后高IOP,1例患者出现结膜出血;CME组共有2例患者出现高IOP,1例患者出现前房闪辉;SRD组共有1例患者出现注射后高IOP,1例患者出现结膜出血。经对症处理后,上述症状均在短期内得到控制。3组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 影响雷珠单抗临床疗效的危险因素分析结果

以治疗后6个月的临床疗效“无效”为因变量,以患者的基线资料为自变量,采用多因素Logistic回归分析影响雷珠单抗临床疗效的危险因素。结果显示,CRVO和缺血型是影响3组患者雷珠单抗临床疗效的危险因素($P<0.05$);在DRT组患者中,病程较长也是影响雷珠单抗临床疗效的危险因素($P<0.05$)。结果如表5所示。

表5 雷珠单抗临床疗效的危险因素分析结果

组别	统计值	性别 (女性为对照)	年龄 (每增加1岁)	患眼 (左侧为对照)	病程 (每增加1个月)	IOP (每增加1 mmHg)	RVO类型 (BRVO为对照)	缺血类型 (非缺血型为对照)	合并高血压 (否为对照)	合并糖尿病 (否为对照)
DRT组 (n=48)	OR(95%CI) P	1.103(0.852~2.991) 0.342	1.117(0.820~2.734) 0.295	1.011(0.732~4.823) 0.668	1.231(1.004~5.934) 0.008	1.052(0.834~2.782) 0.417	2.834(1.239~6.342) <0.001	3.725(1.534~9.025) <0.001	1.102(0.743~2.932) 0.342	1.283(0.853~3.023) 0.289
CME组 (n=83)	OR(95%CI) P	1.107(0.794~3.242) 0.434	1.110(0.842~2.839) 0.406	0.943(0.728~3.423) 0.335	1.110(0.893~3.823) 0.184	1.085(0.901~3.004) 0.503	2.234(1.114~5.934) <0.001	3.228(1.323~8.297) <0.001	1.110(0.853~3.004) 0.474	0.995(0.782~3.223) 0.534
SRD组 (n=19)	OR(95%CI) P	1.008(0.895~3.054) 0.564	1.201(0.923~3.882) 0.394	1.032(0.892~3.023) 0.449	1.119(0.932~3.005) 0.529	1.072(0.914~3.224) 0.612	3.334(1.423~8.923) <0.001	3.219(1.523~9.981) <0.001	0.992(0.823~3.123) 0.425	0.979(0.872~2.145) 0.529

3 讨论

OCT技术的广泛应用使临床医师能够更精确地识别不同类型的ME。当前少有研究分析不同类型RVO继发ME在抗VEGF治疗效果上的差异。本研究通过对150例RVO继发ME患者进行回顾性研究,揭示了3种主要的ME的OCT分型(DRT、CME和SRD)在临床特征和治疗反应方面的显著差异,为临床个体化治疗提供了重要依据。

本研究结果显示,3种ME的OCT分型在RVO类型和缺血状态上存在显著差异——CME组和SRD组的BRVO比例明显高于DRT组,而DRT组的CRVO比例明显高于其余2组。BRVO因为局限于分支静脉,侧支循环较易建立,可部分代偿黄斑区的缺血损伤,导致渗漏性水肿;但是,由于黄斑区的特殊结构,液体更容易在Henle纤维层聚集,形成多个小囊样的腔隙,因此RVO继发ME表现为CME型;同时,由于黄斑区对液体的滞留较为敏感,因此也常表现为SRD型^[12]。与BRVO相比,CRVO累及中央静脉,导致全视网膜血流受阻,故会引发更广泛的缺血和炎症因子(如VEGF、白细胞介素6)的持续释放,更易引起广泛缺血和弥漫性水肿,破坏BRB,使得血液中的液体和大分子物质渗透到视网膜组织中,引起视网膜弥漫性增厚,因此CRVO继发的ME更常表现为DRT型^[13]。本研究还发现,SRD组患者的缺血比例高达73.68%,显著高于其余2组,提示SRD的形成与严重的视网膜缺血密切相关。缺血状态下,VEGF和胎盘生长因子等促血管生成因子的水平显著升高,导致BRB被严重破坏,液体突破外界膜积聚于视网膜下间隙,导致SRD,这提示缺血状态是SRD进展的核心驱动因素^[14]。

本研究表明,不同ME的OCT分型对抗VEGF治疗的反应存在显著差异。DRT组患者在视力改善(BCVA)和视网膜厚度减少(CMT)方面均表现出最佳的治疗效果——治疗后6个月,DRT组的LogMAR降到 0.40 ± 0.10 LogMAR,显著低于CME组的(0.57 ± 0.13) LogMAR和SRD组的(0.58 ± 0.14) LogMAR。这是因为DRT的病理特点以细胞内水肿为主,VEGF介导的血管渗漏是其核心机制,抗VEGF药物能快速抑制血管渗漏并恢复BRB功能;CME的囊样间隙液体蓄积涉及

Müller细胞水肿、紧密连接蛋白(如闭锁小带蛋白1、闭合蛋白)表达下调及炎症因子(如肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β)的协同作用,单一抗VEGF治疗难以全面调控;而SRD的浆液性脱离与视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)泵功能障碍密切相关,抗VEGF药物无法直接作用于神经上皮层下积液,且RPE萎缩可能进一步削弱药物疗效^[15]。同时,DRT患者的缺血程度较轻(缺血型仅占18.75%),视网膜结构保存相对完好。值得注意的是,尽管SRD在解剖学上表现出良好的积液吸收能力,但该类型患者最终视力改善情况却不理想。这可能是因为SRD患者普遍存在严重的缺血性损伤,导致其视网膜外层结构(如光感受器细胞)发生了不可逆损害^[16]。这提示单纯依靠抗VEGF治疗可能不足以获得理想的视力预后,需要考虑联合改善视网膜微循环的治疗策略^[17]。

多因素Logistic回归分析结果显示,CRVO和缺血型是影响雷珠单抗临床疗效的独立危险因素。这与BRAVO和CRUISE研究的结果一致^[18],进一步证实了缺血状态对预后的负面影响。CRVO患者因视网膜普遍存在缺血,往往需要接受更频繁的抗VEGF治疗并加强随访,才能实现稳定的ME控制和视功能改善;而缺血型患者可能需缩短随访间隔时间,并被密切监测新生血管并发症(如虹膜红变)的发生情况。此外,SRD组的高无应答比例(42.11%)结果提示,针对该类患者,应早期评估其RPE功能(如通过微视野检查),若存在严重RPE损伤,需考虑手术干预(如视网膜下液引流)^[19]。本研究还发现,仅在DRT组中,病程较长是治疗无效的独立危险因素。这可能与DRT型ME的病理特征有关。DRT型主要表现为细胞内水肿,早期对抗VEGF治疗反应较好;但若缺血与炎症持续存在,细胞内水肿可逐渐转变为慢性水肿状态,导致光感受器胞外膜脱落和Müller细胞胶质化,形成不可逆的视力损伤。因此,临床需建立快速转诊通道,确保DRT患者在发病3个月内接受抗VEGF治疗^[20]。此外,本研究中各组患者在治疗期间的不良反应均较轻微,主要表现为短暂IOP升高及结膜充血,未见严重全身性并发症,提示雷珠单抗治疗的安全性较高。

综上所述,本研究系统揭示了DRT、CME和SRD 3

种RVO继发ME亚型针对雷珠单抗在临床特征与治疗反应上的显著异质性。结果显示,DRT患者对抗VEGF治疗的反应最佳,视力改善和ME消退最明显;CME与SRD患者的治疗反应相对较差,需要追加注射雷珠单抗的次数,其中SRD患者的无应答率最高。本研究进一步明确了CRVO和缺血型是影响各分型患者临床疗效的共同危险因素,而病程较长是导致DRT患者治疗效果不佳的独立危险因素。这些发现提示临床应根据ME的OCT分型采取个体化治疗策略:对DRT患者,应强调尽早干预以避免慢性病程带来的不可逆损伤;对SRD患者,应警惕其高无应答风险,并考虑评估RPE功能;而所有伴有CRVO或缺血的患者,则可能需要更密集的治疗与随访。本研究也存在不足之处,如SRD组仅纳入19例患者,可能限制了亚组分析的统计效力;6个月的观察期无法评估长期疗效(如黄斑萎缩或复发风险);缺乏VEGF水平、炎症因子或OCT血管成像血流密度的定量数据,难以全面解析治疗反应差异的分子基础等。这些不足之处均有待后续研究进一步完善。

参考文献

- [1] CORNISH E E, ZAGORA S L, SPOONER K, et al. Management of macular edema due to retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review and meta-analysis [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2023, 51(4):313-338.
- [2] SONG P G, XU Y H, ZHA M M, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors[J]. J Glob Health, 2019, 9(1):010427.
- [3] TADAYONI R, PARIS L P, DANZIG C J, et al. Efficacy and safety of faricimab for macular edema due to retinal vein occlusion: 24-week results from the BALATON and COMINO trials[J]. Ophthalmology, 2024, 131 (8) : 950-960.
- [4] LENDZIOSZEK M, BRYL A, POPPE E, et al. Retinal vein occlusion-background knowledge and foreground knowledge prospects: a review[J]. J Clin Med, 2024, 13 (13):3950.
- [5] PRANATA R, VANIA A, VANIA R, et al. Intravitreal ranibizumab versus dexamethasone implant in macular edema due to branch retinal vein occlusion: systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 31 (4):1907-1914.
- [6] 王超凡,丁术梁,杨军兴,等.雷珠单抗早期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[J].国际眼科杂志,2025,25(4):644-649.
- [7] 蒋菲菲,周利晓,齐若,等.不同OCT分型的视网膜静脉阻塞性黄斑水肿与血小板参数的关系[J].国际眼科杂志,2021,21(10):1816-1819.
- [8] 邵毅,张雨晴,周琼.视网膜静脉阻塞诊疗规范:2019年欧洲视网膜专家协会指南解读[J].眼科新进展,2020,40 (6):501-504.
- [9] BAI Y C, NIE H J, WEI S Y, et al. Efficacy of intravitreal conbercept injection in the treatment of retinopathy of prematurity[J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(4):494-498.
- [10] ADELMAN R A, PARNES A J, BOPP S, et al. Strategy for the management of macular edema in retinal vein occlusion: the European VitreoRetinal Society macular edema study[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:870987.
- [11] SAKANISHI Y, TAMAKI K, MASHIMO K, et al. Relationship between recurrence of macular edema due to branch retinal vein occlusion and changes in choroidal thickness[J]. Ophthalmic Res, 2021, 64(3):363-368.
- [12] 何桂琴,李和平,廖丹,等.中心性浆液性脉络膜视网膜病变的治疗新进展[J].西南医科大学学报,2020,43(5): 538-542.
- [13] HATTENBACH L O, ABREU F, ARRISI P, et al. BALATON and COMINO: phase III randomized clinical trials of faricimab for retinal vein occlusion: study design and rationale[J]. Ophthalmol Sci, 2023, 3(3):100302.
- [14] LIN J B, NARAYANAN R, PHILIPPAKIS E, et al. Retinal detachment[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10:18.
- [15] 田涛,姚晓喜,彭婧利,等.不同抗VEGF药物治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效及其与OCT分型的关系[J].国际眼科杂志,2023,23(6):991-995.
- [16] XU Y, YIN Y C, SONG Z Y, et al. Comparison of the effect of ranibizumab in retinal vein occlusion and macular edema with different optical coherence tomographic patterns[J]. Int J Ophthalmol, 2025, 18(2):275-282.
- [17] HOGG H D J, TALKS S J, PEARCE M, et al. Real-world visual and neovascularisation outcomes from anti-VEGF in central retinal vein occlusion[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2021, 28(1):70-76.
- [18] THACH A B, YAU L, HOANG C, et al. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials[J]. Ophthalmology, 2014, 121(5):1059-1066.
- [19] XING Q, DAI Y N, HUANG X B, et al. Comparison of efficacy of conbercept, aflibercept, and ranibizumab ophthalmic injection in the treatment of macular edema caused by retinal vein occlusion: a meta-analysis[J]. Int J Ophthalmol, 2023, 16(7):1145-1154.
- [20] SPOONER K L, FRASER-BELL S, HONG T, et al. Long-term outcomes of anti-VEGF treatment of retinal vein occlusion[J]. Eye (Lond), 2022, 36(6):1194-1201.

(收稿日期:2025-07-07 修回日期:2025-09-26)

(编辑:胡晓霖)