

雷珠单抗联合长春胺治疗缺血性视网膜静脉阻塞的临床研究

曹嵘¹, 郭龙¹, 赵朝霞², 解传奇¹

1. 商丘第一人民医院 眼科, 河南 商丘 476100

2. 河南省人民医院 眼科, 河南 郑州 476000

摘要: **目的** 探讨雷珠单抗与长春胺联合治疗缺血性视网膜静脉阻塞的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 5 月—2022 年 5 月商丘第一人民医院收治的 80 例缺血性视网膜静脉阻塞患者, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者口服长春胺缓释胶囊, 1 粒/次, 2 次/d。在对照组的基础上, 治疗组经玻璃体内注射雷珠单抗注射液, 0.5 mg/次, 1 次/月。两组用药 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 视力与视野相关指标, 视盘周围神经厚度和视网膜神经节细胞复合体厚度, 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子 (VEGF)、C 反应蛋白 (CRP) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 及不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 97.50%, 明显高于对照组 (77.50%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者症状缓解时间均明显早于低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组平均视力、平均光敏感度指标均升高, 而视野平均偏差、视野校正形态标准差指标均降低 ($P < 0.05$); 且治疗组视力与视野相关指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组视盘周围神经厚度、视网膜神经节细胞复合体厚度指标均下降 ($P < 0.05$); 且治疗组的视盘周围神经厚度、视网膜神经节细胞复合体厚度指标均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清因子白细胞介素-6 (IL-6)、血管内皮生长因子 (VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 水平均降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 IL-6、VEGF、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 长春胺缓释胶囊与雷珠单抗注射液联合治疗效果确切, 症状得到有效缓解, 视力及光敏感程度有效改善, 并能降低炎症反应, 且安全性良好。

关键词: 雷珠单抗注射液; 长春胺缓释胶囊; 缺血性视网膜静脉阻塞; 肿瘤坏死因子- α ; 血管内皮生长因子; C 反应蛋白
中图分类号: R988.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2812-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.025

Clinical study on ranibizumab combined with vincamine in treatment of ischemic retinal vein occlusion

CAO Rong¹, GUO Long¹, ZHAO Zhao-xia², XIE Chuan-qi¹

1. Department of Ophthalmology, First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, China

2. Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 476000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of ranibizumab combined with vincamine in treatment of ischemic retinal vein occlusion. **Methods** Patients (80 cases) with ischemic retinal vein occlusion in First People's Hospital of Shangqiu from May 2020 to May 2022 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 40 cases. Patients in the control group were administered with Vincamine Sustained Release Capsules, 1 grain/time, twice daily. Patients in the treatment group received intravitreal injection of Ranibizumab Injections on the basis of the control group, 0.5 mg/time, once monthly. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of symptom, visual acuity and visual field related indicators, thickness of peripheral optic nerve and retinal ganglion cell complex, levels of serum IL-6, VEGF, TNF- α and CRP, adverse incidence in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 97.50%, which was significantly higher than that of the control group (77.50%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom relief in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the average visual acuity and average light sensitivity indexes were increased, but the average deviation of visual field and the standard deviation of visual field correction were decreased in both groups ($P < 0.05$). The improvement of visual acuity and visual

收稿日期: 2022-07-18

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020945)

作者简介: 曹嵘, 女, 本科, 研究方向为眼科。E-mail: caorong202207@163.com

field related indexes in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the thickness indexes of peripapillary nerve and retinal ganglion cell complex decreased in both groups ($P < 0.05$). The thickness of peripapillary nerve and retinal ganglion cell complex in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of interleukin-6 (IL-6), vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) were decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, VEGF, TNF- α and CRP in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ranibizumab combined with vincamine in treatment of ischemic retinal vein occlusion have definite therapeutic effects, the symptoms can be effectively relieved, vision and light sensitivity can be effectively improved, and inflammatory reaction can be reduced, and the safety is good.

Key words: Ranibizumab Injections; Vincamine Sustained Release Capsules; ischemic retinal vein occlusion; TNF- α ; VEGF; CRP

缺血性视网膜静脉阻塞是常见的威胁视力的视网膜血管疾病,其病因复杂,病程冗长,发病率仅次于糖尿病视网膜病变^[1]。静脉阻塞后引起的视网膜缺血缺氧,可导致严重的黄斑水肿,造成严重的视功能损害^[2]。长期黄斑水肿后得不到缓解,可造成视网膜组织不可逆性损伤,从而引起患者视力下降甚至丧失,给患者身心造成影响^[3]。雷珠单抗是完全人源化的单克隆抗体,可阻止血管内皮增生,减少血管渗漏,抑制视网膜新血管生成^[4]。长春胺是从长春花中分离出来的一种生物碱,具有提升神经元对循环氧和葡萄糖的利用率、扩张脑部血管以及毛细血管的药理作用^[5]。为此,本研究旨在探讨雷珠单抗联合长春胺治疗缺血性视网膜静脉阻塞的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 5 月—2022 年 5 月商丘第一人民医院眼科收治的 80 例缺血性视网膜静脉阻塞患者为研究对象,其中男 49 例,女 31 例;年龄 18~65 岁,平均年龄(41.50 ± 1.36)岁;病程 0.5~3 个月,平均病程(1.75 ± 0.52)个月。

纳入标准:(1)符合《视网膜静脉阻塞的诊断与治疗研究进展》诊断标准^[6];(2)单眼患病者;(3)经眼部常规检查确诊者;(4)患者同意签订知情书。排除标准:(1)患有心、肝、肾严重疾病者;(2)药物过敏史;(3)妊娠及哺乳妇女;(4)患有免疫性疾病者;(5)精神性疾病。

1.2 药物

长春胺缓释胶囊由烟台鲁银药业有限公司生产,规格 30 mg/粒,产品批号 202010406、202203011。雷珠单抗注射液由 Novartis Pharma Stein AG 生产,规格 2 mg/瓶,产品批号 202003023、202201017。

1.3 分组及治疗方法

将患者随机分为对照组(40 例,40 眼)和治疗

组(40 例,40 眼)。其中对照组男 25 例,女 15 例;年龄 18~61 岁,平均年龄(39.50 ± 1.29)岁;病程为 0.5~2 个月,平均病程(1.25 ± 0.64)个月。治疗组男 24 例,女 16 例;年龄 20~65 岁,平均年龄(42.50 ± 1.34)岁;病程 1~3 个月,平均病程(2.06 ± 0.71)个月。两组资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服长春胺缓释胶囊,1 粒/次,2 次/d。在对照组的基础上,治疗组经玻璃体内注射雷珠单抗注射液,0.5 mg/次,1 次/月。两组用药 12 周。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:患者症状基本消失,治疗后视力和视野缺损基本恢复;有效:患者症状有所好转,治疗后视力和视野缺损部分恢复;无效:上述症状及视力等情况未见改变,较治疗前无改善甚至加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 两组患者在治疗期间,对比出现的头晕、视力下降、视物发暗、视物变形等症状情况,并统计分析 12 周内的症状缓解时间。

1.5.2 视力相关水平 治疗前后,受试者均采用国际标准视力表、奥林巴斯视野分析仪检测患者的平均视力、平均光敏感度、视野平均偏差、视野校正形态标准差水平,严格操作标准执行。

1.5.3 视网膜神经厚度相关指标 所有患者均采用光相干断层扫描成像仪检测患者的视盘周围神经厚度、视网膜神经节细胞复合体厚度指标进行测定。

1.5.4 血清因子水平 所有患者均于早晨空腹抽取外周静脉血 4 mL,使用促凝剂促凝后,室温下静置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液至 2 mL EP 管中存放于-70 °C 冰箱备用。采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子(VEGF)、C 反应蛋白(CRP)、

白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 执行试剂盒标准操作。

1.6 不良反应

治疗期间, 比较两组患者用药发生的恶心、口干、嗜睡、皮疹等不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; IL-6、VEGF、TNF- α 、CRP 水平等计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 97.50%, 显著高于对照组 (77.50%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组出现头晕、视力下降、视物发暗、视物变形等缓解时间均早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组视力与视野相关指标比较

治疗后, 两组患者平均视力、平均光敏感度指

标均升高, 而视野平均偏差、视野校正形态标准差指标均降低 ($P < 0.05$); 且治疗组视力与视野相关指标改善优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组视盘周围神经厚度、视网膜神经节细胞复合体厚度比较

治疗后, 两组视盘周围神经厚度、视网膜神经节细胞复合体厚度指标均下降 ($P < 0.05$); 且治疗组的视盘周围神经厚度、视网膜神经节细胞复合体厚度指标均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组血清因子 IL-6、VEGF、TNF- α 、CRP 水平均降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 IL-6、VEGF、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组不良反应发生率 7.50% 明显低于对照组 17.50% ($P < 0.05$), 见表 6。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	19	12	9	77.50
治疗	40	32	7	1	97.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	头晕缓解时间/周	视力下降缓解时间/周	视物发暗缓解时间/周	视物变形缓解时间/周
对照	40	9.61 $\pm$ 0.83	10.61 $\pm$ 0.74	9.84 $\pm$ 0.46	10.71 $\pm$ 0.53
治疗	40	6.87 $\pm$ 0.71*	8.52 $\pm$ 0.36*	7.43 $\pm$ 0.32*	8.14 $\pm$ 0.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组视力和视野相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on visual acuity and visual field related indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	平均视力	平均光敏感度/dB	视野平均偏差	视野校正形态标准差
对照	40	治疗前	0.24 $\pm$ 0.16	12.41 $\pm$ 1.67	9.69 $\pm$ 2.10	6.10 $\pm$ 1.24
		治疗后	0.51 $\pm$ 0.24*	15.66 $\pm$ 2.03*	7.25 $\pm$ 1.78*	5.14 $\pm$ 0.89*
治疗	40	治疗前	0.23 $\pm$ 0.18	12.32 $\pm$ 1.73	9.77 $\pm$ 2.09	6.02 $\pm$ 1.31
		治疗后	0.79 $\pm$ 0.30* $\blacktriangle$	17.85 $\pm$ 2.51* $\blacktriangle$	5.01 $\pm$ 1.46* $\blacktriangle$	3.29 $\pm$ 0.18* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组视盘周围神经厚度、视网膜神经节细胞复合体厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on thickness of peripheral optic nerve and retinal ganglion cell complex between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	视盘周围神经厚度/ μm		视网膜神经节细胞复合体厚度/ μm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	195.61 $\pm$ 23.75	87.76 $\pm$ 10.36*	96.24 $\pm$ 8.77	81.37 $\pm$ 6.25*
治疗	40	194.43 $\pm$ 23.68	67.58 $\pm$ 9.27* Δ	96.32 $\pm$ 8.69	60.74 $\pm$ 4.33* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment表 5 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	46.75 $\pm$ 7.67	276.38 $\pm$ 25.43	39.64 $\pm$ 6.23	13.21 $\pm$ 4.38
		治疗后	37.48 $\pm$ 4.50*	168.71 $\pm$ 19.25*	28.73 $\pm$ 5.42*	8.76 $\pm$ 3.06*
治疗	40	治疗前	46.80 $\pm$ 7.69	276.41 $\pm$ 25.26	39.58 $\pm$ 6.14	13.15 $\pm$ 4.19
		治疗后	23.74 $\pm$ 3.29* Δ	143.15 $\pm$ 17.54* Δ	21.47 $\pm$ 3.22* Δ	6.15 $\pm$ 2.02* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 6 两组不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on adverse incidence ratio between two groups

组别	n/例	恶心/例	口干/例	嗜睡/例	皮疹/例	发生率/%
对照	40	2	2	1	2	17.50
治疗	40	1	1	0	1	7.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

缺血性视网膜静脉阻塞是血栓阻塞视网膜静脉系统,引发的视网膜血管性疾病,临床上多见于年龄较大的患者^[8]。其中视网膜分支静脉阻塞发病率占比较大,各种原因所致视网膜静脉阻塞均存在血管壁内皮受损^[9]。与心、脑血管疾患、动脉硬化、高血压、糖尿病等危险因素关系密切,局部因素与开角型青光眼有关;该病发生是多因子、多途径共同参与的复杂过程^[10]。目前主要认为是由于视网膜循环障碍,沿静脉分布区域视网膜组织缺血缺氧,造成血-视网膜屏障破坏^[11]。VEGF、TNF- α 、CRP、IL-6等多种细胞因子释放,视网膜血管通透性增加,管壁受损发生渗漏,在黄斑区渗漏的液体积聚于视网膜外丛状层,形成黄斑水肿而发病^[12]。雷珠单抗是抗血管内皮生长因子的抗体,可降低血管通透性,从而减少血管内成分的渗出,减轻组织水肿,使病情减轻的目的^[13]。长春胺可增加缺血区的正常血流量,促进眼底的血液循环,从而促进神经细胞功能

的恢复和神经纤维的再生,提高视觉敏锐度,对视网膜中央动脉阻塞改善作用非常显著^[14]。

本研究结果显示,治疗后,治疗组出现头晕、视力下降、视物发暗、视物变形等症状缓解时间均低于对照组。说明雷珠单抗注射液与长春胺缓释胶囊一同治疗,可对眼部缺血性病变引起的症状有效改善,并能极大的改善预后视力程度。本研究结果显示,治疗组治疗后的平均视力、平均光敏感度指标均高于对照组;治疗组治疗后的视野平均偏差、视野校正形态标准差指标均低于对照组;治疗组治疗后的 IL-6、VEGF、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组。说明长春胺缓释胶囊与雷珠单抗注射液两种药物联合使用,能够促进眼底血液循环,眼部炎症反应减弱,使神经细胞获得恢复,提高了对患者视觉敏锐度,进而改善了患者视力的能力^[15]。其中 IL-6是具有多种功能的炎症细胞因子,水平增高可作用于内皮细胞,使得肌丝排列进行重构,原有内皮细胞形态结构改变,管壁通透性增加,促进蛋白质外

漏。VEGF 水平升高是视网膜阻止缺氧引发,可促使微血管内皮细胞增生形成新生血管加重病情^[6]。TNF- α 水平增加可直接损伤视网膜屏障,刺激视网膜血管内皮细胞聚集,从而增强视网膜局部炎症反应。CRP 可反映局部的炎症损伤程度,其水平升高与视网膜炎症加重呈正比^[17]。

综上所述,长春胺缓释胶囊与雷珠单抗注射液治疗效果确切,患者症状得到有效缓解,视力及光敏感程度有效改善,并能降低炎症反应,且安全性良好,值得推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨学真. 缺血性视网膜中央静脉阻塞联合疗法治疗效果观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 561-562.
- [2] 孙超. 中西医结合治疗早期缺血性视网膜中央静脉阻塞的临床观察 [J]. 环球中医药, 2015, 8(S1): 40-41.
- [3] 潘东艳, 赵世红, 洪波, 等. 视网膜静脉阻塞患者就诊时机分析 [J]. 眼科学, 2015(4): 83-87.
- [4] 马丽琴. 雷珠单抗在眼部新生血管性疾病中的应用 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(9): 1479-1481.
- [5] 刘艳, 张倩, 黄丹琳, 等. 长春胺对原发性缺血性视神经视网膜脉络膜病变疗效观察 [J]. 临床军医杂志, 2008, 36(2): 231-232.
- [6] 王彬, 贾淑琴, 霍建新. 视网膜静脉阻塞的诊断与治疗研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(7): 1227-1230.
- [7] 刘家琦, 李凤鸣. 实用眼科学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [8] 梁静. 探究视网膜静脉阻塞患者视力预后的影响因素 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(10): 27-29.
- [9] 陈甲兴, 唐宁. 视网膜静脉阻塞相关因素的临床观察 [J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(2): 354-357.
- [10] 刘卫. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2015, 15(4): 236-239.
- [11] 刘丽娅, 马景学, 李素芬, 等. 联合疗法治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的临床疗效评价 [J]. 中国实用眼科杂志, 2009(3): 260-265.
- [12] 杨瑞芳, 杜红艳. 细胞因子与视网膜静脉阻塞的研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(1): 72-75.
- [13] 杨瑞芳, 杜红艳. 雷珠单抗联合激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(1): 103-106.
- [14] 潘毅溢, 王京, 唐丽丽, 等. 长春胺缓释胶囊治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的效果与安全性 [J]. 中国当代医药, 2022, 29(11): 81-84.
- [15] 刘明月, 陈佳玉, 常晨, 等. 炎症及动脉硬化相关因子与视网膜静脉阻塞的相关性 [J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(7): 1264-1268.
- [16] 艾华, 杨新光. 视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿时 VEGF 和 IL-6 在前房和玻璃体腔的表达 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(10): 1124-1126.
- [17] 刘秀翠. 血清中 VEGF TNF- α 和 CRP 水平与 2 型糖尿病视网膜病变关系的临床研究 [J]. 基层医学论坛, 2010, 14(19): 588-590.

[责任编辑 金玉洁]