

本文引文格式:张琴,赵芃芃,秦梅,等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者房水中细胞因子的检测及相关治疗的疗效评价[J]. 右江民族医学院学报, 2024, 46(4): 553-557.

【论著与临床报道】

视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者房水中 细胞因子的检测及相关治疗的疗效评价

张琴, 赵芃芃, 秦梅, 张信哲, 张严心

(蚌埠医科大学第一附属医院眼科, 安徽 蚌埠 236000)

摘要:目的 通过采集视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)患者的房水,检测并分析眼内液中炎症因子及血管内皮生长因子的浓度,进而选择眼内注射药物的类型,比较并分析通过眼内液指导精准治疗与单纯雷珠单抗治疗的疗效差异。**方法** 选取2021年11月至2023年3月就诊于蚌埠医科大学第一附属医院眼科,并确诊为RVO-ME的患者共40例(40眼),分为两组:精准治疗组(根据房水中炎症因子或血管内皮生长因子较正常值的浓度差异,选择注射地塞米松玻璃体内植入剂或雷珠单抗或联合治疗)和雷珠单抗组(不进行房水的抽取检测,选择单纯雷珠单抗治疗),随访并记录两组患者治疗前后1个月、2个月、3个月、6个月时的黄斑中心凹厚度(CMT)、最佳矫正视力(BCVA);记录随访期间内注药次数、眼压及其他不良事件。**结果** 精准治疗组平均注药次数为(2.55±0.83)次,雷珠单抗组平均注药次数为(3.45±1.05)次,两组平均注药次数相比差异有统计学意义($P < 0.05$);同时,与治疗前相比,精准治疗组和雷珠单抗组治疗后1个月、2个月、3个月、6个月患者CMT、BCVA均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);术后1个月、2个月、3个月、6个月精准治疗组CMT、BCVA(Log MAR)与雷珠单抗组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在治疗期间,两组患者均未发生高血压、眼内感染、视网膜出血等并发症。**结论** 眼内液细胞因子浓度精准治疗RVO-ME和玻璃体内注射雷珠单抗治疗RVO-ME在改善视力,减轻黄斑水肿方面是安全有效,但精准治疗能减少患者注药次数,减轻经济负担。

关键词: 视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;雷珠单抗;地塞米松玻璃体内植入剂

中图分类号:R774.1

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)04-0553-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.04.016

Detection of cytokines in aqueous humor of patients with secondary macular edema caused by retinal vein occlusion and evaluation of related treatment efficacy

ZHANG Qin, ZHAO Pengpeng, QIN Mei, ZHANG Xinzhe, ZHANG Yanxin

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 236000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To collect aqueous humor from patients with retinal vein occlusion secondary macular edema (RVO-ME), detect and analyze the concentration of inflammatory factors and vascular endothelial growth factor in the intraocular fluid, and then select the type of intraocular injection drugs, and compare and analyze the therapeutic effect difference between the precision treatment guided by intraocular fluid and the ranibizumab monotherapy. **Methods** A total of 40 patients (40 eyes) diagnosed with RVO-ME from November 2021 to March 2023 were selected from the Ophthalmology Department of the First Affiliated Hospital of

基金项目:蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byycx22134)

第一作者:张琴,硕士,研究方向:玻璃体视网膜疾病,E-mail:1913693150@qq.com

通讯作者:秦梅,副教授,硕士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜疾病,E-mail:bbmcmqm@163.com

Bengbu Medical University and divided into two groups; Precision treatment group: Based on the difference in the concentration of inflammatory factors or vascular endothelial growth factor in aqueous fluid compared with normal values, the patients were selected for injection of dexamethasone intravitreal implant, ranibizumab, or combination treatment. Ranibizumab group: No aqueous humor sampling was performed, and ranibizumab monotherapy was selected. The central macular foveal thickness (CMT) and best-corrected visual acuity (BCVA) were followed up and recorded at 1, 2, 3 and 6 months before and after treatment in both groups. We then recorded the number of injections, intraocular pressure and other adverse events during follow-up. **Results** The average number of injections in the precision treatment group was 2.55 ± 0.83 , and that of the Ranibizumab group was 3.45 ± 1.05 . There was a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Compared with before treatment, CMT decreased and BCVA increased in both groups at all follow-up time points, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in CMT and BCVA (LogMAR) between the two groups at any follow-up time point ($P > 0.05$). During the treatment period, no complications such as intraocular hypertension, intraocular infection, or retinal hemorrhage occurred in either group. **Conclusion** Both accurate treatment for RVO-ME precision therapy guided by intraocular fluid cytokine concentrations and intravitreal injection of ranibizumab are safe and effective in improving visual acuity and alleviating macular edema. The precision treatment approach can reduce the number of injections required for patients, potentially reducing the economic burden compared to ranibizumab monotherapy.

Key words: retinal vein occlusion; macular edema; Ranibizumab; dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) thoracoscopy

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病视网膜病变导致视力丧失的第二大常见视网膜血管疾病^[1]。RVO继发的黄斑水肿(macular edema, ME)是引起视力下降的主要原因^[2]。在ME的发生和发展过程中,炎症因子和多种细胞因子起到关键作用^[3-4]。现今,对于RVO继发ME(RVO-ME)患者主要采取抗炎或抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗^[5-6]。在2019年欧洲视网膜协会关于RVO治疗的方针中亦指出^[7]:抗血管内皮生长因子及抗炎治疗均可在一定程度上降低ME,改善患者视力。既往一项研究发现^[8],部分RVO-ME患者在抗VEGF治疗后出现黄斑水肿复发,可能与血管生成及炎性细胞因子之间的平衡破坏伴随过量的炎性细胞因子表达相关,此类患者可根据眼内液细胞因子检测考虑抗炎治疗。因此,为了制定个性化诊疗计划,检测RVO-ME患者房水中VEGF及炎症因子具有重要意义。本研究通过采集并检测RVO-ME患者房水中VEGF及炎症因子,进一步评价细胞因子检测及其相关治疗的疗效关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料 本研究分析2021年11月至2023年3月就诊于本院眼科的RVO-ME患者临床资料。纳入标准:①经眼底照相、眼底荧光素、眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查确诊为RVO-ME的患者;②OCT检查示黄斑水肿,

CMT $\geq 250 \mu\text{m}$ 。排除标准:①曾行抗青光眼手术、玻璃体腔注药术等;②由RVO以外的视网膜疾病如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变等引起的黄斑水肿;③伴有其他眼部疾病,如视网膜脱离、视网膜出血、青光眼以及眼部炎性疾病等;④患有未得到控制的高血压、糖尿病等全身性疾病者;⑤过去3个月内有全身及局部抗炎药物使用者;⑥经FFA检查视网膜无灌注区面积超过5个视盘直径者;⑦依从性差、未能定期随访及不同意取样进行房水检测者。根据以上纳入和排除标准,共40例(40眼)患者纳入本研究,将其分为两组:精准治疗组(根据房水中炎症因子或VEGF较正常值的浓度差异,选择注射地塞米松玻璃体内植入剂或雷珠单抗或联合治疗):20例(20眼),其中男11眼,女9眼,平均年龄(63.70 ± 12.87)岁;雷珠单抗组(不进行房水的抽取检测,选择雷珠单抗治疗):20例(20眼),其中男10眼,女10眼,平均年龄(64.65 ± 12.18)岁。所有患者随访过程中均行眼压、最佳矫正视力、OCT检查。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,已获得本院伦理委员会的批准(批准号:[2023]第363号),所有患者均知情同意并签署同意书。

1.2 治疗方法 所有患者均行手术治疗,均由同一位有经验的高年资医师操作。精准治疗组:患者首次行玻璃体腔内雷珠单抗注射术前采集房水。房水采集操作过程:用1 mL注射器在角巩膜缘处进入前房,抽取房水0.05~0.2 mL,迅速注入到EP管中,保存在-80℃冰箱中以待检测。采用细胞因子微球检测技术

(cytometric bead array, CBA)测定房水中 VEGF 及炎症因子的含量,并在 2 周后根据检测结果选择下一次玻璃体腔内注射药物的类型(检测结果提示 VEGF 高于正常值水平选择雷珠单抗治疗;IL-6、IL-8 高于正常值水平选择傲迪适治疗),以此为 1 个治疗周期。雷珠单抗组患者行玻璃体腔内雷珠单抗注射术,不进行房水采集。解剖学成功定义为 CMT $<250\ \mu\text{m}$,复查时若 CMT $>250\ \mu\text{m}$,精准治疗组再次行该组第二次治疗时同种药物玻璃体内注射,雷珠单抗组行雷珠单抗玻璃体内注射。

1.3 观察指标 比较两组患者治疗前和治疗后 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月患者黄斑中心凹厚度(CMT)、最佳矫正视力(BCVA)、注药次数、术后眼压及并发症情况。视力检查采用国际标准视力表,以最小分辨角对数(Log MAR)表示。行 OCT 检查,软件自动计算 CMT 并记录。OCT 记录治疗前和治疗后 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月 ME 情况。观察高眼压、晶状体混浊、眼内感染、玻璃体积血、视网膜脱离等并发症的发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。计数资料用频数(n)和百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间与组内比较采用 t 检验和重复测量方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者年龄、性别、术前 CMT、术前 BCVA(Log MAR)的差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基本资料及术前观察参数值比较

特征	精准治疗组 ($n=20$)	雷珠单抗组 ($n=20$)	χ^2/t	P
性别			0.100	0.752
男	11(55.00)	10(50.00)		
女	9(45.00)	10(50.00)		
年龄/岁	63.70 \pm 12.87	64.65 \pm 12.18	-0.240	0.812
CMT/ μm	570.25 \pm 172.58	566.95 \pm 117.50	0.071	0.944
BCVA(Log MAR)	0.93 \pm 0.39	0.91 \pm 0.36	0.169	0.866

注:表内计数资料数据用[n (%)]表示,计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。

2.2 两组患者治疗后 CMT 比较 精准治疗组与雷珠单抗组术后 CMT 与基线 CMT 相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$);术后 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月精准治疗组 CMT 与雷珠单抗组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据主体间效应分析可知两组 CMT 变化差异无统计学意义($F = 0.001, P > 0.05$);根据主体内效应分析可知两组 CMT 均随时间

推移出现显著变化($F_{\text{组内}} = 52.055, P < 0.001$),但时间与组别之间不存在交互作用,两组 CMT 变化趋势无明显差异($F_{\text{组间}\times\text{组内}} = 0.938, P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者随访期间内 CMT 比较 单位: μm

时间	精准治疗组 ($n=20$)	雷珠单抗组 ($n=20$)	t	P
术前	570.25 \pm 172.58	566.95 \pm 117.50	0.071	0.944
术后				
1 个月	252.20 \pm 44.79	252.50 \pm 35.73	-0.023	0.981
2 个月	251.90 \pm 47.48	241.45 \pm 30.00	0.832	0.411
3 个月	248.55 \pm 38.81	244.45 \pm 29.23	0.377	0.708
6 个月	257.60 \pm 39.28	273.20 \pm 45.12	-1.166	0.251
F	20.463	48.358		
P	<0.001	<0.001		
时间效应		$F = 52.055, P < 0.001$		
组间效应		$F = 0.001, P = 0.977$		
交互效应		$F = 0.938, P = 0.453$		

注:表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。

2.3 两组患者治疗后 BCVA(Log MAR)比较 精准治疗组与雷珠单抗组术后 BCVA(Log MAR)与基线 BCVA(Log MAR)相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$);术后 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月精准治疗组 BCVA(Log MAR)与雷珠单抗组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据主体间效应分析可知两组 BCVA(Log MAR)变化差异无统计学意义($F = 0.029, P > 0.05$);根据主体内效应分析可知两组 BCVA(Log MAR)随时间推移出现显著变化($F_{\text{组内}} = 38.271, P < 0.001$),但时间与组别之间不存在交互作用,两组 BCVA(Log MAR)变化趋势差异无统计学意义($F_{\text{组间}\times\text{组内}} = 0.117, P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者随访期间内 BCVA(Log MAR)比较

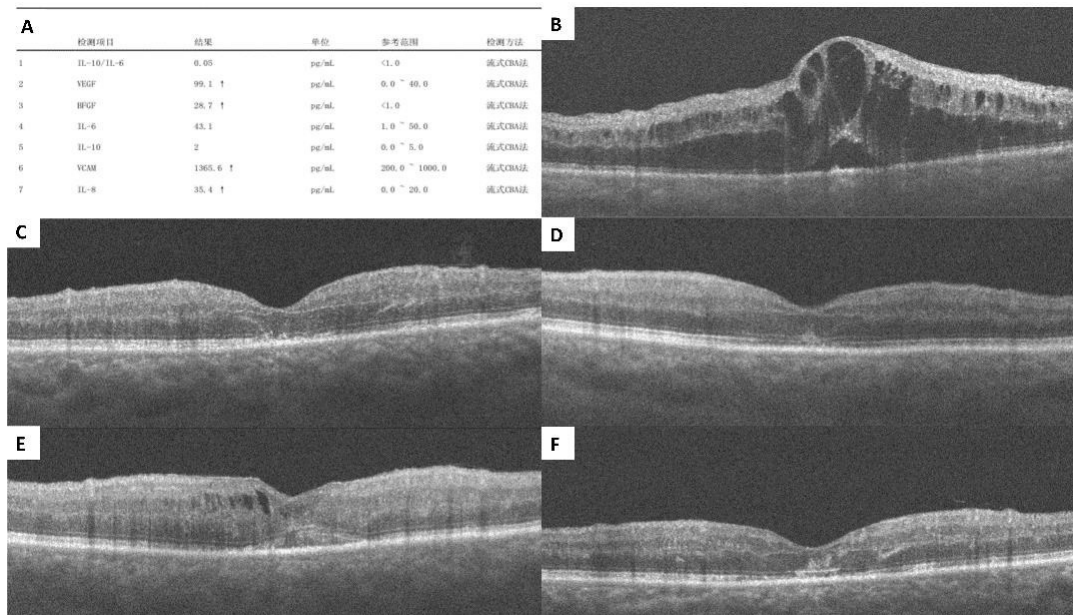
时间	精准治疗组 ($n=20$)	雷珠单抗组 ($n=20$)	t	P
术前	0.93 \pm 0.39	0.91 \pm 0.36	0.169	0.866
术后				
1 个月	0.49 \pm 0.21	0.51 \pm 0.29	-0.310	0.758
2 个月	0.41 \pm 0.21	0.43 \pm 0.19	-0.236	0.815
3 个月	0.37 \pm 0.20	0.39 \pm 0.16	-0.437	0.665
6 个月	0.41 \pm 0.23	0.42 \pm 0.21	-0.144	0.886
F	19.740	20.467		
P	<0.001	<0.001		
时间效应		$F = 38.271, P < 0.001$		
组间效应		$F = 0.029, P = 0.865$		
交互效应		$F = 0.117, P = 0.975$		

注:表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。

2.4 两组患者注药次数和不良反应比较 精准治疗组与雷珠单抗组平均注药次数分别为(2.55 \pm 0.83)次、(3.45 \pm 1.05)次,差异有统计学意义($P =$

0.005)。精准治疗组和雷珠单抗组分别有 3 例 3 眼、2 例 2 眼发生晶状体混浊,需要进行白内障手术。两组

患者随访期间内均未发生高血压、眼内感染、视网膜出血等严重眼部并发症及全身不良反应,见图 1。



注:A. 房水细胞因子检测结果;B. 治疗前;C. 治疗后 1 个月;
D. 治疗后 2 个月;E. 治疗后 3 个月;F. 治疗后 6 个月。

图 1 典型病例 OCT 及房水检测结果图

3 讨论

RVO 是一种可造成严重视力损伤的常见视网膜血管性疾病,发病部位不同,可分为:视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)、视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)、半侧视网膜静脉阻塞(hemi-central retinal vein occlusion, HRVO)^[9]。RVO 可升高毛细血管和静脉血管内压力,引发血管屏障崩溃,随后血液或血浆成分渗透到组织中(水肿)。ME 是 RVO 的主要并发症,可导致严重视力损害^[10]。最新研究认为,眼内高水平的 VEGF 会导致视网膜新生血管的形成和血管通透性的增加,血管中液体渗漏至视网膜内或视网膜下过度积聚,被认为导致 RVO-ME 发病机制的主要参与者^[11]。多项研究表明^[12-13],抗 VEGF 治疗 RVO-ME 患者视力明显提高。但据临床观察,仍有 1/3 患者视力未得到明显改善^[14]。既往研究亦表明,房水中的炎症因子也参与了 RVO-ME 的发病^[15]。MODI A 等^[16]研究中确诊为 RVO-ME 的 1 例患者连续接受 3 次抗 VEGF 治疗后,中心凹厚度下降程度<30%,在第 3 次抗 VEGF 治疗注射 1 个月后抽取房水检测示 VEGF 低于正常水平,而 IL-8 浓度有所升高,遂更换治疗方案,给予玻璃体内注射类固醇治疗。术后随访 1 个月,左眼矫正视力显著改善到 0.5。随访 3 个月,CMT、BCVA 和 VEGF、IL-6、IL-8 浓度等指标显示患者左眼

解剖、功能和生化方面的显著改善。该研究为 RVO-ME 的治疗提供了一种新的治疗思路。因此,本研究通过检测患者房水中 VEGF、IL-6 及 IL-8 含量,为患者提供个性化的玻璃体内注射治疗,对比分析对照组与精准治疗组术前、术后 1 个月、术后 2 个月、术后 3 个月、术后 6 个月的相关结果,以此探讨 RVO-ME 患者房水检测及相关治疗疗效的关系。

本研究结果显示,精准治疗组及雷珠单抗组术后各时间点与术前平均 CMT 及 BCVA(Log MAR)相比差异均有统计学意义。表明不论是精准治疗组还是雷珠单抗组,对于 RVO-ME 的治疗及改善 ME 及 BCVA 均是有效的。本研究结果还显示,两组患者术后均未发生高血压、眼内感染、视网膜出血等严重眼部并发症及全身不良反应,表明两种治疗方法的安全性均较高。

既往研究表明^[17],单纯抗 VEGF 药物注射治疗需要频繁玻璃体注射才能维持患者解剖学和功能学改善,长期患者依从性较差,同时,反复注射增加眼内炎的风险,增加患者经济负担。大部分黄斑水肿患者对治疗方案最期望的改进是减少注射次数和预约次数,以达到相同的视觉效果^[18]。本研究结果显示精准治疗组和雷珠单抗组的平均注药次数相比差异有统计学意义。精准治疗组治疗减少了患者注药次数,在患者持续改善视力的前提下,有效减少了患者注射频次,显

著延长注射间隔,能快速改善视力,有效缓解 ME。同时在减少患者经济负担,节约医疗资源和患者治疗费用及增加患者的依从性等方面得到更多的受益。

综上所述,精准治疗组和雷珠单抗组治疗 RVO-ME 均能显著地减低患者 CMT 及改善视力,且精准治疗能减少患者注药次数,减轻负担,提高患者依从性。精准治疗组通过检测并分析眼内液中细胞因子浓度,从分子生物学水平上对患者采取精准治疗,降低细胞因子浓度,减轻 ME。本研究为临床上精准治疗 RVO-ME 提供一定的指导意义。但由于本研究样本量较小,随访时间短,通过检测患者房水细胞因子并为患者提供精准治疗等的疗效仍是具有争议的,但治疗思路仍值得进一步通过更大样本量的研究,为 RVO-ME 患者探索精准、经济的治疗方案。

参考文献:

- [1] MODI Y S, KLUFAS M A, SRIDHAR J, et al. Current best clinical practices-management of retinal vein occlusion[J]. *J Vitreoretin Dis*, 2020, 4(3): 214-219.
- [2] LANG G E, LANG S J. Retinal Vein Occlusions[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2018, 235(11): 1297-1315.
- [3] NOMA H, FUNATSU H, MIMURA T, et al. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular oedema and central retinal vein occlusion[J]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88(6): 646-651.
- [4] MINAKER S A, MASON R H, BAMAKRID M, et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in retinal vein occlusion; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Vitreoretin Dis*, 2020, 4(1): 36-64.
- [5] BUSCH C, ZUR D, FRASER-BELL S, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(8): 789-796.
- [6] HATTENBACH L O, CHRONOPOULOS A, FELTGEN N. Retinal vein occlusion: intravitreal pharmacotherapies and treatment strategies for the management of macular edema[J]. *Ophthalmologie*, 2022, 119(11): 1100-1110.
- [7] SCHMIDT-ERFURTH U, GARCIA-ARUMI J, GERENDAS B S, et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the european society of retina specialists (EURETINA)[J]. *Ophthalmologica*, 2019, 242(3): 123-162.
- [8] YANG K B, SUN X Y, SUN L P, et al. Aqueous humor cytokine levels and rebound macular edema after conbercept treatment in patients with central retinal vein occlusion[J]. *Retina*, 2021, 41(4): 834-483.
- [9] PIERRU A, GIRMENS J F, HÉRON E, et al. Retinal vein occlusions[J]. *J Fr Ophtalmol*, 2017, 40(8): 696-705.
- [10] YIN S, CUI Y Y, JIAO W Z, et al. Potential prognostic indicators for patients with retinal vein occlusion[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 839082.
- [11] YONG H F, QI H, YAN H T, et al. The correlation between cytokine levels in the aqueous humor and the prognostic value of anti-vascular endothelial growth factor therapy for treating macular edema resulting from retinal vein occlusion[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(11): 3243-3250.
- [12] ZHANG W Y, LIU Y, SANG A. Efficacy and effectiveness of anti-VEGF or steroids monotherapy versus combination treatment for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1): 472.
- [13] DROZDOVA E A. Long-term outcomes of anti-VEGF therapy for macular edema in retinal vein occlusion[J]. *Vestn Oftalmol*, 2022, 138(3): 140-148.
- [14] NOMA H, YASUDA K, SHIMURA M. Cytokines and pathogenesis of central retinal vein occlusion[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3457.
- [15] LI X C, CAO X G, ZHAO M W, et al. The changes of irisin and inflammatory cytokines in the age-related macular degeneration and retinal vein occlusion[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 861757.
- [16] MODI A, SHARMA K, SUDHAKAR N P, et al. Aqueous humor cytokines and therapeutic customization in nonresponding macular edema secondary to retinal vein occlusion[J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2021, 15(2): 127-130.
- [17] SIVAPRASAD S, AMOAKU W M, HYKIN P, et al. The royal college of ophthalmologists guidelines on retinal vein occlusions: executive summary[J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(4): 642.
- [18] SIVAPRASAD S, OYETUNDE S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 939-946.

收稿日期: 2024-01-27; 修回日期: 2024-03-16