

# 玻璃体腔内注射康柏西普联合 532 激光治疗视网膜静脉阻塞

李 琴, 张少维, 张蝶念

作者单位: (441021) 中国湖北省襄阳市, 湖北文理学院附属襄阳市中心医院眼科

作者简介: 李琴, 毕业于武汉大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病、白内障。

通讯作者: 张少维, 毕业于武汉大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病、屈光。17713182@qq.com

收稿日期: 2016-09-06 修回日期: 2017-01-04

## Intravitreal injection of Conbercept combined with 532 - laser retinal photocoagulation for retinal vein occlusion

Qin Li, Shao-Wei Zhang, Die-Nian Zhang

Department of Ophthalmology, Xiangyang Central Hospital Affiliated to Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Shao-Wei Zhang. Department of Ophthalmology, Xiangyang Central Hospital Affiliated to Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, Hubei Province, China. 17713182@qq.com

Received: 2016-09-06 Accepted: 2016-01-04

### Abstract

• **AIM:** To estimate the efficacy and safety of intravitreal injections of 0.5mg conbercept combined with 532-laser retinal photocoagulation for retinal vein occlusion (RVO).

• **METHODS:** Totally 122 cases (122 eyes) checked in hospital for RVO were randomly divided into two groups by using the random number list during May 2015 to March 2016. The research group with 58 cases (58 eyes) comprised of 24 cases (24 eyes) diagnosed as central retinal vein occlusion and 34 cases (34 eyes) diagnosed as branch retinal vein occlusion. The control group with 64 cases (64 eyes) comprised of 26 cases (26 eyes) diagnosed as central retinal vein occlusion and 38 cases (38 eyes) diagnosed as branch retinal vein occlusion. All the cases were treated with intravitreal conbercept injections while the research group combined with treatment of received 532-laser retinal photocoagulation pre-injection. Optical coherence tomography (OCT) was adapted pre and 1, 3 and 6mo after intravitreal injection. The best corrected visual acuity (BCVA), thickness of macular central concave and retinal pigment epithelium uplift area were compared between the two groups.

• **RESULTS:** BCVA of all cases were increased 1, 3 and 6mo after treatment, and the difference had statistical significance ( $P < 0.05$ ). The research group had a better

improvement of BCVA than control group, and there were significant differences between the two groups 3, 6mo after treatment but 1mo. Thickness of macular central concave and retinal pigment epithelium uplift area of two groups were decreased 1, 3 and 6mo after treatment, the difference had statistical significance ( $P < 0.05$ ). The research group had a bigger decrease value than the control group as for thickness of macular central concave and retinal pigment epithelium uplift area, there were significant differences between two groups 3, 6mo after treatment but 1mo. No adverse events occurred during the treatment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal conbercept injection can increase the visual acuity and decrease both the thickness of macular central concave and retinal pigment epithelium uplift area of patients with retinal vein occlusion. Combined with 532-laser retinal photocoagulation will achieve better outcome than intravitreal injection only.

• **KEYWORDS:** conbercept; retinal vein occlusion; optical coherence tomography

**Citation:** Li Q, Zhang SW, Zhang DN. Intravitreal injection of Conbercept combined with 532-laser retinal photocoagulation for retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17(2): 284-287

### 摘要

**目的:** 评价 0.5mg 的康柏西普注射联合 532 激光对视网膜静脉阻塞 (RVO) 的效果及安全性。

**方法:** 2015-05/2016-03 住院治疗的 RVO 病例 122 例 122 眼, 按照随机数字表法随机分为研究组 58 例 58 眼 (其中中央静脉阻塞患者 24 例 24 眼, 分支静脉阻塞患者 34 例 34 眼) 和对照组 64 例 64 眼 (其中中央静脉阻塞患者 26 例 26 眼, 分支静脉阻塞患者 38 例 38 眼)。两组患者行康柏西普玻璃体腔内注射术。研究组注射药物前行 532 激光治疗。治疗前及治疗后 1、3、6mo 复查行光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查, 比较两组最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA), 黄斑中心凹厚度及视网膜色素上皮 (RPE) 隆起的面积。

**结果:** 治疗后 1、3、6mo 两组的 BCVA 均较术前提高, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后 3、6mo 研究组 BCVA 提高均大于对照组, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 1mo 两组间差别无统计学意义。黄斑中心凹厚度及直径  $3\text{mm}^2$  圆内 RPE 隆起的厚度均较术前减小, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对于黄斑中心凹厚度及直径  $3\text{mm}^2$  圆内 RPE 隆起的厚度, 研究组下降水平均大于对照组, 治疗后 3、6mo 均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但治疗后 1mo 两组间的差别无统计学意义。所有患者均未出现不良反应。

**结论:**康柏西普注射可提高患者视力,降低黄斑中心凹厚度及 RPE 隆起的面积,与 532 激光合用对 RVO 效果较单纯药物注射更好。

**关键词:**康柏西普;视网膜静脉阻塞;光学相干断层扫描

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.23

**引用:**李琴,张少维,张蝶念.玻璃体腔内注射康柏西普联合 532 激光治疗视网膜静脉阻塞.国际眼科杂志 2017;17(2):284-287

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)病理基础是视网膜缺血缺氧继发黄斑水肿,甚至新生血管生长,严重损害视功能。目前治疗主要是激光治疗和口服活血化瘀药物,但是恢复时间较长,患者视力提高有限。抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)经玻璃体腔内注射用于治疗多种眼底新生血管疾病。本研究评价康柏西普注射联合 532 激光对 RVO 临床疗效,现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 随机选取 2015-05/2016-03 住院治疗的 RVO 继发黄斑水肿病例 122 例 122 眼,按照随机数字表法随机分为研究组和对照组,研究组 58 例 58 眼,其中中央静脉阻塞患者有 24 例 24 眼,分支静脉阻塞患者 34 例 34 眼;对照组 64 例 64 眼,其中中央静脉阻塞患者有 26 例 26 眼,分支静脉阻塞患者 38 例 38 眼。男 56 例 56 眼,女 66 例 66 眼。平均年龄  $58.5 \pm 12.3$  岁。视网膜中央静脉阻塞 50 例 50 眼,视网膜分支静脉阻塞 72 例 72 眼均为缺血型。纳入标准<sup>[1-2]</sup>:(1)视力下降;(2)病程 1mo 以上;(3)眼压正常,无青光眼病史;(4)OCT 示黄斑区不同程度水肿。所有患者均为首次就诊单眼患病,均未进行过其他药物治疗,此次研究仅限一次注药患者,剔除重复注射药物病例,均无严重的全身系统疾病。两组患者的性别、年龄、BCVA、黄斑中心凹厚度及中央静脉阻塞与分支静脉阻塞占比相比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 患者检查最佳矫正视力(BCVA)、眼压、FFA、OCT。研究组注药前行光凝术。由同一术者完成光凝术。所有患者均在手术室无菌条件下同一手术者注射康柏西普 0.5mg。具体方法<sup>[3]</sup>:抽取康柏西普 0.1mL,表面麻醉,常规消毒铺巾,开睑器开睑,距角膜缘 3.5mm 处 7:00 或 5:00 位进针,确保针已进入玻璃体腔后推入 0.05mL,退针后立即用棉棒压迫针眼 30s,包盖患眼。术后 1、3、6mo 检查 BCVA、眼压及 OCT,必要时复查 FFA,根据情况如有需要补充光凝,对患者进行 BCVA 检查;OCT 测量  $3\text{mm}^2$  视网膜色素上皮(RPE)面积、中心凹厚度,观察各种可能出现的并发症。

**统计学分析:**采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。重复测量的计量资料采用重复测量方差分析,组内不同时间点两两比较采用 LSD- $t$  检验;采用独立样本  $t$  检验比较两组同一时间点各检测指标的差异性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后两组 BCVA 比较** 两组间治疗前 BCVA (LogMAR)比较无统计学差异( $t = 2.730, P > 0.05$ ),两组间治疗后 BCVA 均有统计学差异( $F = 8.86, P < 0.05$ ),两

组内治疗前和治疗后不同时间点的视力差异有统计学意义( $F_{\text{对照组}} = 12.84, P = 0.024; F_{\text{研究组}} = 16.13, P = 0.020$ ),两组内不同时间点两两比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 1mo 时,两组之间无统计学差别( $t = 2.562, P > 0.05$ ),而 3、6mo 时研究组 BCVA 高于对照组,差异有统计学意义( $t = 5.102, 5.698, P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 治疗前后两组黄斑中心凹厚度比较** 两组间治疗前黄斑中心凹厚度比较无统计学差别( $t = 11.121, P > 0.05$ ),两组间治疗后黄斑中心凹厚度均有统计学差异( $F = 13.61, P < 0.05$ ),两组内治疗前和治疗后不同时间点的黄斑中心凹厚度差异有统计学意义( $F_{\text{对照组}} = 8.989, P = 0.013; F_{\text{研究组}} = 10.342, P = 0.012$ ),两组内不同时间点两两比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 1mo 时,两组之间无统计学差异( $t = 11.326, P > 0.05$ ),而 3、6mo 时研究组黄斑中心凹厚度低于对照组,差异有统计学意义( $t = 19.328, 19.981, P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 治疗前后两组以黄斑为中心 3mm 圆内 RPE 隆起面积比较** 两组间治疗前以黄斑为中心 3mm 圆内 RPE 隆起面积比较无统计学差异( $t = 2.431, P > 0.05$ ),两组间治疗后以黄斑为中心 3mm 圆内 RPE 隆起面积均有统计学差异( $F = 12.90, P < 0.05$ ),两组内治疗前和治疗后不同时间点的面积差异有统计学意义( $F_{\text{对照组}} = 4.906, P = 0.025; F_{\text{研究组}} = 5.875, P = 0.016$ ),两组内不同时间点两两比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 1mo 时,两组之间无统计学差异( $t = 2.763, P > 0.05$ ),而 3、6mo 时研究组面积低于对照组,差异有统计学意义( $t = 7.468, 8.295, P < 0.05$ ),见表 3。

**2.4 随访** 治疗及随访期间患者未见眼内炎、葡萄膜炎、白内障进展、长期高眼压等明显眼部及全身不良反应发生。

## 3 讨论

有研究发现,RVO 对患者视力的危害主要是引起了继发性黄斑水肿,甚至视网膜新生血管形成,继而损害视力<sup>[4-5]</sup>。近年来的研究发现,RVO 患者玻璃体内 VEGF 水平较高<sup>[6]</sup>,可能与视网膜组织局部的缺血缺氧促进 VEGF 高表达有关<sup>[7]</sup>,VEGF 的高表达导致血清蛋白渗出<sup>[8-9]</sup>,促使新生血管生成。而抗 VEGF 药物对治疗黄斑水肿,提高视力有确切的效果。康柏西普作为 100% 人源化抗 VEGF 重组融合蛋白,可阻断多个 VEGF 家族成员,结合内源性 VEGF 受体<sup>[10]</sup>,具有靶点多、亲和力强等优点<sup>[11-12]</sup>,并且有更长的作用时间<sup>[13]</sup>,Zhang 等<sup>[14]</sup>给恒河猴玻璃体内注射康柏西普超过 15d 药物仍能在眼内各组织检测到。玻璃体腔内注射康柏西普能够起到抑制新生血管生成、降低毛细血管通透性,从而减轻黄斑水肿、提高视力<sup>[10]</sup>。康柏西普玻璃体腔注射将药物直接达到眼后节,眼内药物浓度达到较高水平<sup>[15-17]</sup>。邢凯等<sup>[18]</sup>研究发现玻璃体腔内注射康柏西普能改善患者的视网膜功能,促进视力提高,安全性好。张菁等<sup>[2]</sup>研究发现康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜光凝治疗对 BRVO 继发的黄斑水肿吸收作用明显,疗效优于单纯激光治疗。

本研究发现两组治疗后各时间点 BCVA 均较治疗前提高,黄斑中心凹厚度均较治疗前降低(图 1A),而以黄斑为中心 3mm 圆内 RPE 隆起面积均比治疗前缩小,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 1mo 时,各项指标两组之间比较差异无显著性(图 1B,C),但是治疗 3、6mo 时联

表1 两组 BCVA 比较

组别	眼数					$\bar{x} \pm s$	
		治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	F	P
对照组	58	1.02±0.25	0.72±0.42	0.68±0.11	0.60±0.30	12.84	0.024
研究组	64	1.09±0.23	0.76±0.32	0.59±0.03	0.50±0.12	16.13	0.020

注:对照组:行康柏西普玻璃体腔内注射术;研究组:康柏西普玻璃体腔内注射联合 532 激光治疗。

表2 两组黄斑中心凹厚度 OCT 结果比较

组别	眼数					$(\bar{x} \pm s, \mu\text{m})$	
		治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	F	P
对照组	58	502.56±24.33	410.59±31.21	356.55±21.34	298.90±24.26	8.989	0.013
研究组	64	496.22±24.26	388.32±28.29	304.64±17.37	273.87±13.48	10.342	0.012

注:对照组:行康柏西普玻璃体腔内注射术;研究组:康柏西普玻璃体腔内注射联合 532 激光治疗。

表3 两组以黄斑为中心 3mm 圆内 RPE 隆起面积比较

组别	眼数					$(\bar{x} \pm s, \text{mm}^2)$	
		治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	F	P
对照组	58	5.02±1.13	4.26±1.14	3.43±1.41	2.94±1.35	4.906	0.025
研究组	64	5.16±1.21	4.51±1.02	3.20±1.22	2.32±1.20	5.875	0.016

注:对照组:行康柏西普玻璃体腔内注射术;研究组:康柏西普玻璃体腔内注射联合 532 激光治疗。

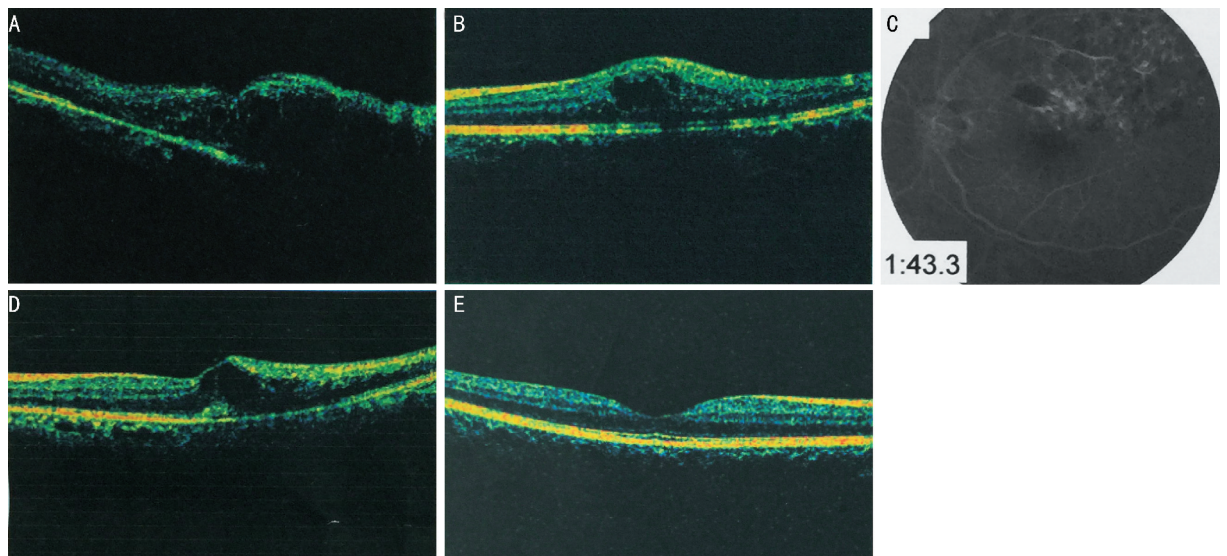


图1 联合治疗组典型病例治疗前后的黄斑 OCT 及 FFA 表现 A:治疗前黄斑 OCT 表现;B:治疗后 1mo 时黄斑 OCT 表现;C:治疗后 1mo 时 FFA 表现;D:治疗后 3mo 时黄斑 OCT 表现;E:治疗后 6mo 时黄斑 OCT 表现。

合激光治疗较单纯玻璃体腔内注射康柏西普效果好, BCVA 较对照组提高明显, 治疗后 3、6mo 时, 黄斑中心凹厚度较对照组更接近正常(图 1D、E), 而以黄斑为中心 3mm 圆内 RPE 隆起面积研究组也较对照组缩小。联合康柏西普治疗不仅可以抑制新生血管生成, 而且可以减轻因光凝产生的组织水肿和炎症反应, 因此治疗效果令人满意。当然激光光凝治疗在 RVO 的治疗中也是不可缺少。光凝主要破坏视网膜色素上皮层, 减少组织的高耗氧需求, 从根本上解决脉络膜向视网膜血供的问题。同时也减少了重复注射的次数, 稳定疗效。

OCT 广泛用于多种眼底疾病的随访检查, 可定量测量视网膜黄斑中心凹厚度, 直观了解黄斑部形态和黄斑中心凹厚度的改变, 因此每次注药后应常规复查 OCT, 以明确指导是否行重复注射。FFA 检查可以观察视网膜血管渗漏情况, 二者结合可以分析是否需要重复注射康柏西普或者是补充光凝治疗。有部分患者经过治疗后出现黄斑水肿复发的情况, 我们依据 OCT 结果和患者意愿可行重复注射, 也取得了较好效果, 但是此次研究将此类患者给予剔除。

Zhang 等<sup>[19]</sup>研究表明康柏西普注射可以显著提高视

力, 未见不良反应。本研究发现术后 6mo 内, 均未出现与玻璃体内注射相关的眼部及全身不良事件, 有 3 眼首次注射的患者出现一过性眼压升高, 局部给予卡替洛尔滴眼液后眼压恢复正常, 随访期内未再发现眼压异常升高。由此可见, 康柏西普有较好的安全性, 但还应监控眼压的波动情况。

本研究通过对 RVO 患者 BCVA 和黄斑区中心凹厚度和以黄斑为中心 3mm<sup>2</sup> 圆内 RPE 隆起面积观察, 康柏西普联合激光治疗能够提高患者视力, 视网膜黄斑区结构恢复趋于正常, 安全有效。但本研究也存在一定不足: 随访时间较短, 病例数量较少。因此, 我们将延长随访时间, 扩大病例数, 下一步将两种静脉阻塞类型患者分别进行研究。

参考文献

- 1 Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study. *Retina* 2010;30(6):893-902
- 2 张菁, 蔡小军, 陈晓敏, 等. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察. *中华眼底病杂志* 2015;31(1):22-26
- 3 张雷鸣, 邢立臣, 丰亚丽, 等. 玻璃体腔注射抗 VEGF 康柏西普联合激光治疗糖尿病黄斑水肿疗效观察. *齐齐哈尔医学院学报* 2016;37

- (8):994-996
- 4 McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, *et al.* Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1113-1123
- 5 Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, *et al.* Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1094-1101
- 6 Noma H, Funatsu H, Mimura T, *et al.* Vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2012;48(1):56-58
- 7 Deschler EK, Sun JK, Silva PS. Side-effects and complications of laser treatment in diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol* 2014;29(5/6):290-300
- 8 Chen CH, Chen YH, Wu PC, *et al.* Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naïve cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection. *Chang Gung Med J* 2010;33(4):424-435
- 9 Feng J, Zhao T, Zhang Y, *et al.* Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion. *PLoS One* 2013;8(7):e68149
- 10 Yu DC, Lee JS, Yoo JY, *et al.* Soluble vascular endothelial growth factor decoy receptor FP3 exerts potent antiangiogenic effects. *Mol Ther* 2012;20(5):938-947
- 11 Wang Q, Li T, Wu Z, *et al.* Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):e70544
- 12 Wu Z, Zhou P, Li X, *et al.* Structural characterization of a recombinant fusion protein by instrumental analysis and molecular modeling. *PLoS One* 2013;8(3):e57642
- 13 Li X, Xu G, Wang Y, *et al.* Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
- 14 Zhang M, Yu D, Yang C, *et al.* The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor-fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization. *Pharm Res* 2009;26(1):204-210
- 15 Inoue Y, Shimazawa M, Nakamura S, *et al.* Protective effects of placental growth factor on retinal neuronal cell damage. *J Neurosci Res* 2014;92(3):329-337
- 16 Sayman Muslubas IB, Kandemir B, Aydin Oral AY, *et al.* Long-term vision-threatening complications of phakic intraocular lens implantation for high myopia. *Int J Ophthalmol* 2014;7(2):376-380
- 17 Roy R, Das MK, Pal BP, *et al.* Authors'reply: Comment to course of diabetic retinopathy before and after renal transplantation. *Indian J Ophthalmol* 2014;62(8):897-898
- 18 邢凯, 亢泽峰. 玻璃体腔内注射康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效分析. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2016;30(1):80-82
- 19 Zhang M, Zhang J, Yan M, *et al.* A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118(4):672-678