

# 阿柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的短期疗效

颜智鹏, 王成虎

引用: 颜智鹏, 王成虎. 阿柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的短期疗效. 国际眼科杂志 2020;20(7):1253-1256

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 颜智鹏, 毕业于南京医科大学, 本科, 眼视光医师, 研究方向: 眼底病、眼视光。

通讯作者: 王成虎, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、斜视弱视. wangchenghu1226@163.com

收稿日期: 2019-12-15 修回日期: 2020-06-05

## 摘要

**目的:**探讨玻璃体腔注射阿柏西普治疗视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿的短期临床疗效。

**方法:**收集 2019-05/10 在我院门诊确诊为 RVO 继发黄斑水肿的患者 24 例 24 眼, 均接受玻璃体腔注射阿柏西普治疗, 分别于治疗前、治疗后 1wk, 1mo 行视力和光学相干断层扫描血管成像(OCTA)黄斑区 3mm×3mm 范围检查, 获得 BCVA(LogMAR)、黄斑中心凹厚度(CMT)、黄斑区浅层毛细血管丛(SCP)血管密度、深层毛细血管丛(DCP)血管密度及中心凹无血管区(FAZ)面积、周长及非圆指数(AI)、拱环周围 300μm(FD-300)范围血管密度。

**结果:**本组患者患眼治疗后 1wk, 1mo BCVA(0.44±0.29、0.34±0.27)均较治疗前(0.70±0.35)明显改善(均  $P < 0.01$ ), 但治疗后 1wk 与 1mo BCVA 无差异( $P = 0.260$ ); 治疗后 1wk, 1mo CMT(305.71±78.65、255.33±60.23μm)均较治疗前(542.42±189.02μm)明显下降(均  $P < 0.001$ ), 但治疗后 1wk 与 1mo CMT 无差异( $P = 0.161$ ); 治疗前后 SCP、DCP 及 FD-300 血管密度无明显差异(均  $P > 0.05$ ), 提示治疗前后浅层、深层视网膜毛细血管丛及 FAZ 周围血管密度均无明显改变; 治疗后 1wk, 1mo FAZ 面积、周长均较治疗前增加, 非圆指数较治疗前降低(均  $P < 0.05$ )。

**结论:**玻璃体腔内注射阿柏西普治疗 RVO 继发黄斑水肿能够减轻黄斑水肿, 改善视力, 同时使 FAZ 形态更趋于规整, 且未加重黄斑缺血。

**关键词:**视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 阿柏西普; 光学相干断层扫描血管成像; 血管密度; 中心凹无血管区

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.30

## Short-term efficacy of intravitreal Aflibercept injection on macular edema secondary to retinal vein occlusion

Zhi-Peng Yan, Cheng-Hu Wang

Nanjing Medical University Affiliated Eye Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Cheng-Hu Wang. Nanjing Medical University

Affiliated Eye Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. wangchenghu1226@163.com

Received:2019-12-15 Accepted:2020-06-05

## Abstract

• **AIM:** To observe the short-term efficacy of intravitreal injection of aflibercept on macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO).

• **METHODS:** Totally 24 patients (24 eyes) with macular edema secondary to RVO confirmed by ophthalmic clinical examination received intravitreal injection of aflibercept from May to October in 2019 in hospital. Before and after the 1wk, 1mo treatment, all the eyes of the sick were examined with best corrected visual acuity (BCVA), optical coherence tomography angiography (3x3mm scanning range model) BCVA, central macular thickness (CMT), vascular density of superficial capillary plexus (SCP), vascular density of deep capillary plexus (DCP), and the area, perimeter and the roundness index in foveal avascular zone (FAZ) were observed.

• **RESULTS:** Intravitreal injection of aflibercept for 1wk and 1mo, BCVA improved with the difference were statistically significant ( $P < 0.05$ ); The treatment for 1wk and 1mo, CMT decreased with the difference were statistically significant ( $P < 0.001$ ); There were no statistical difference for the vascular density of SCP, DCP and FD-300 before and after treatment 1wk, 1mo ( $P > 0.05$ ), and it revealed there was no obvious change for vascular density of SCP, DCP and FD-300 (All  $P > 0.05$ ); The area and perimeter of FAZ after treatment increased obviously, and the roundness index of FAZ decreased than before with the difference were statistically significant ( $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** For macular edema secondary to RVO, eyesight improved and edema absorbed obviously with the intravitreal injection of aflibercept in short-term clinical observation. At the same time, FAZ become regular and macular ischemia wasn't aggravated after treatment.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; aflibercept; OCTA; vascular density; FAZ

**Citation:** Yan ZP, Wang CH. Short-term efficacy of intravitreal Aflibercept injection on macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(7):1253-1256

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是由于视网膜静脉回流受阻, 导致静脉迂曲, 视网膜内渗出、出血、水肿的一类常见的眼底血管性疾病, 常继发黄斑水肿,

表1 各观察指标治疗前后的比较

指标	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	<i>F, P</i>	<i>t<sub>1</sub>, P<sub>1</sub></i>	<i>t<sub>2</sub>, P<sub>2</sub></i>	<i>t<sub>3</sub>, P<sub>3</sub></i>	$\bar{x} \pm s$
BCVA (LogMAR)	0.70±0.35	0.44±0.29	0.34±0.27	49.463, <0.001	2.951, 0.004	4.086, <0.001	1.135, 0.260	
CMT (μm)	542.42±189.02	305.71±78.65	255.33±60.23	58.034, <0.001	6.655, <0.001	8.072, <0.001	1.417, 0.161	
SCP 血管密度 (%)	41.37±4.05	40.70±3.71	40.82±3.82	1.194, 0.312	0.601, 0.550	0.493, 0.623	0.108, 0.915	
DCP 血管密度 (%)	43.25±6.24	41.11±5.79	41.58±4.80	2.198, 0.123	1.314, 0.193	1.025, 0.309	0.289, 0.774	
FAZ 面积 (mm <sup>2</sup> )	0.32±0.19	0.40±0.22	0.43±0.24	22.986, <0.001	4.037, 0.001	5.378, <0.001	5.475, <0.001	
FAZ 周长 (mm)	2.31±0.74	2.53±0.86	2.66±0.84	10.995, 0.002	2.466, 0.022	3.899, 0.001	4.101, <0.001	
AI	1.22±0.11	1.15±0.07	1.13±0.05	14.276, 0.001	3.008, 0.004	3.867, <0.001	0.859, 0.393	
FD-300 血管密度 (%)	46.32±4.25	45.03±4.44	45.04±4.66	2.578, 0.108	1.004, 0.319	0.996, 0.323	0.008, 0.994	

注:*t<sub>1</sub>, P<sub>1</sub>*:治疗后 1wk 与治疗前比较;*t<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>*:治疗后 1mo 与治疗前比较;*t<sub>3</sub>, P<sub>3</sub>*:治疗后 1mo 与治疗前 1wk 比较。

大多严重影响视力,甚至致盲<sup>[1]</sup>。目前公认的 RVO 继发黄斑水肿治疗的治疗方法主要为玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物,但对其疗效评价不一<sup>[2-3]</sup>。本研究主要探讨新型抗 VEGF 药物阿柏西普<sup>[4]</sup>(aflibercept)治疗 RVO 继发黄斑水肿的短期疗效。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集 2019-05/10 在我院门诊确诊为 RVO 继发黄斑水肿的患者 24 例 24 眼,其中男 11 例 11 眼,女 13 例 13 眼,年龄 45~70(平均 58.27±9.24)岁。纳入标准:(1)门诊行裂隙灯显微镜、前置镜眼底检查、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及荧光素眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查确诊为 RVO 继发黄斑水肿,包括视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO),且伴有黄斑水肿;(2)患眼视力下降明显,眼压 10~21mmHg;(3)纳入患者均同意参加本次研究,签署知情同意书,并能够坚持配合治疗。排除糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、先天性黄斑营养不良、特发性黄斑前膜、黄斑裂孔、眼前节炎症、青光眼、眼外伤、严重屈光介质混浊、光学相干断层扫描血管成像(OCTA)扫描结果信号质量 Q 值低于 6 的患者及既往有眼内手术史者。本研究经医院伦理委员会审批通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者均行单次玻璃体腔内注射阿柏西普治疗。按常规内眼手术要求操作,20g/L 盐酸丙美卡因滴眼液行 3 次表面麻醉后,分别用 50g/L 聚维酮碘和生理盐水冲洗结膜囊,30G 注射针头于患眼角膜缘后 4mm 处睫状体平坦部进针,玻璃体腔内注射阿柏西普注射液 0.05mL/2mg,抗生素眼膏点眼,术后左氧氟沙星滴眼液点眼,3 次/d,连续点眼 1wk。

**1.2.2 观察指标** 患眼玻璃体腔内阿柏西普治疗前、治疗后 1wk, 1mo, 均行视力和 OCTA 检查。采用国际标准对数视力表检查最佳矫正视力(best corrected vision acuity, BCVA),结果转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力进行统计学分析。采用 OCTA 仪(Avanti RTVue XR 系统)选择 angio retina 3mm×3mm 范围模式进行扫描,开启“Follow up”及“Tracking”功能,以黄斑中心凹为中心,测量黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT),并根据系统自动分层结果,获得视网膜浅层毛细血管丛(superficial capillary plexuses, SCP)血管密度、深层毛细血管丛(deep capillary plexuses, DCP)血管密度(SCP 即内界膜至内丛

状层外界,DCP 为内丛状层外界至外丛状层后外界),同时获得中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)面积、周长、非圆指数 AI(测得周长/等面积标准圆周长)及 FD-300(环拱环 300μm 范围)血管密度。随访至治疗后 1mo,记录患者高眼压、眼内炎、玻璃体积血等并发症发生情况。

**统计学分析:**所有数据均采用 SPSS 19.0 进行统计分析。计量资料均采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用重复测量方差分析对不同时间点指标变化进行分析,各时间点差异的两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

本组患者患眼治疗后 1wk, 1mo BCVA 均较治疗前明显改善,差异有统计学意义(均 *P*<0.01),但治疗后 1wk 与 1mo BCVA 比较,差异无统计学意义(*P*=0.260),见表 1;治疗后 1wk, 1mo CMT 均较治疗前明显下降,差异有统计学意义(均 *P*<0.001),表明治疗后黄斑水肿明显减轻,但治疗后 1wk 与 1mo CMT 比较,差异无统计学意义(*P*=0.161),见表 1、图 1;治疗前、治疗后 1wk, 1mo SCP、DCP 及 FD-300 血管密度差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1、图 2,提示治疗前后视网膜浅层、深层毛细血管丛血管密度及 FAZ 周围血管密度均无明显改变;治疗后 1wk, 1mo FAZ 面积、周长均较治疗前增加,非圆指数较治疗前降低,差异有统计学差异(均 *P*<0.05),见表 1、图 3,提示治疗后黄斑中心凹形态趋于规整。随访期间,本组患者均未发生高眼压、眼内炎及玻璃体积血等并发症。

## 3 讨论

当视网膜发生静脉阻塞后,视网膜静脉回流受阻导致血管内压力升高,同时,毛细血管灌注不足和组织缺血引起 VEGF 的释放增加,其与不同的受体结合,产生相应的生物学效应,导致血管通透性增加,且加速了内皮细胞增殖等,造成了黄斑水肿的发生,从而引起视力下降<sup>[5]</sup>。目前抗 VEGF 药物主要包括单克隆抗体、抗体片段和融合蛋白<sup>[6]</sup>。阿柏西普是人 VEGF 受体 1 和受体 2 胞外区结合域与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组形成的融合蛋白,通过与 VEGF 紧密结合,降低血管通透性,进一步抑制新生血管的生成<sup>[7]</sup>。Boyer 等<sup>[8]</sup>研究发现 CRVO 患者给予阿柏西普治疗后 BCVA 提高明显。Ogura 等<sup>[9]</sup>研究发现 CRVO 患者经阿柏西普治疗后 BCVA 提高,且 CMT 明显降低。Campochiaro 等<sup>[10]</sup>研究发现 BRVO 患者经阿柏西普治疗 BCVA 提高比例及 CMT 降低量均明显优于黄斑格栅样光凝治疗。本研究发现, RVO 继发黄斑水肿患者经阿柏西普注射治疗后 1mo 内,患眼 CMT 较治疗前明显降低, BCVA 明显改善,且与治疗后 1wk 相比,治疗后 1mo BCVA

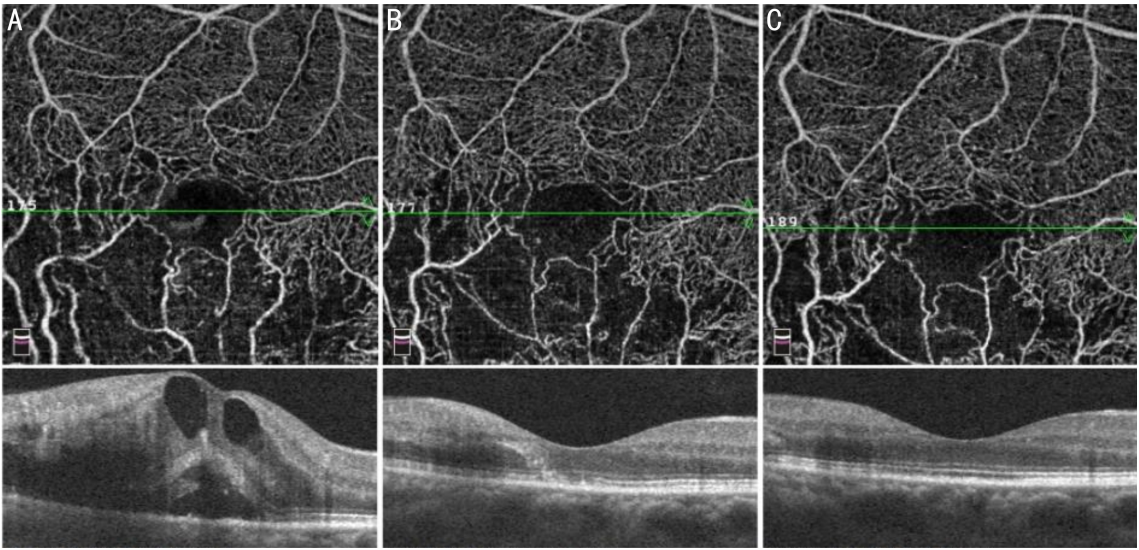


图1 RVO 患眼玻璃体腔阿柏西普注射治疗前后黄斑区结构 A:治疗前黄斑水肿明显;B:治疗后 1wk 黄斑水肿消退;C:治疗后 1mo 黄斑各层结构基本正常。

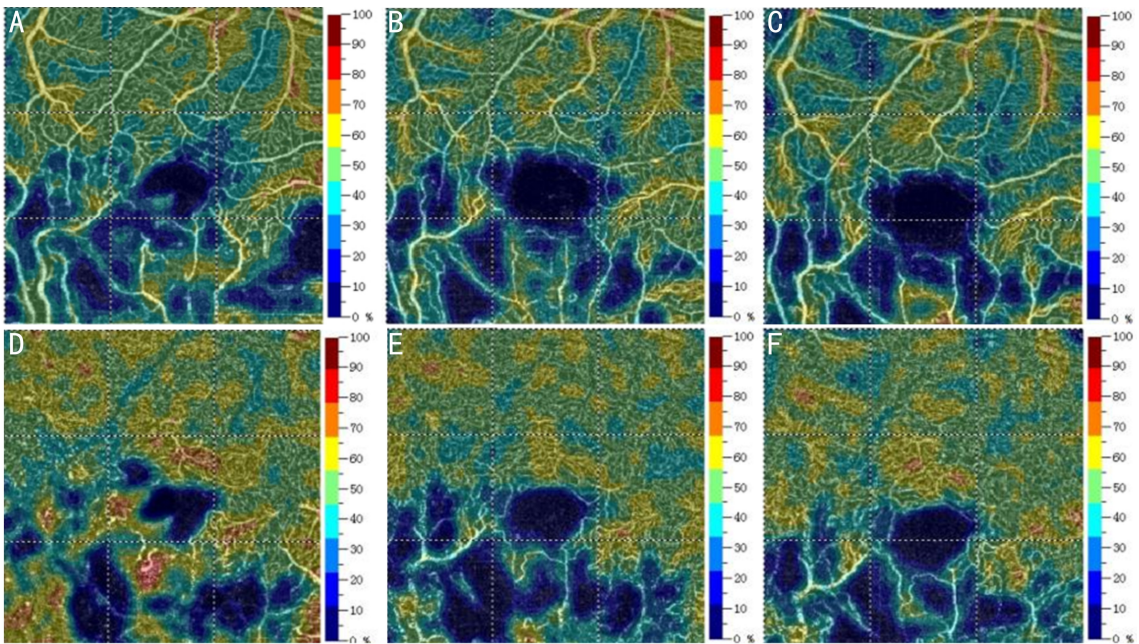


图2 RVO 患眼玻璃体腔阿柏西普注射治疗前后 OCTA 血管密度图 A:治疗前 SCP 层血管密度图;B:治疗后 1wk SCP 层血管密度图;C:治疗后 1mo SCP 层血管密度图;D:治疗前 DCP 层血管密度图;E:治疗后 1wk DCP 层血管密度图;F:治疗后 1mo DCP 层血管密度图。

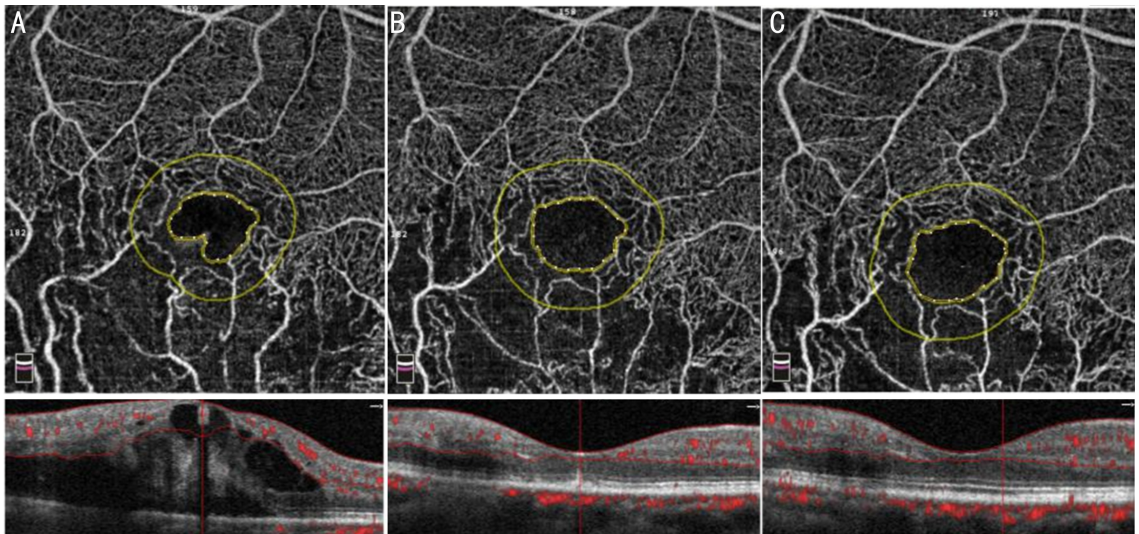


图3 RVO 患眼玻璃体腔阿柏西普注射治疗前后 FAZ 形态分析图 A:治疗前 FAZ 形态不规则;B:治疗后 1wk FAZ 变大、变圆;C:治疗后 1mo FAZ 趋于规整。

和 CMT 均改善,尽管差异无明显统计学意义,但仍提示阿柏西普治疗 RVO 继发黄斑水肿的疗效可能持续 1mo 或更长,且 1mo 内疗效可能逐渐增强。

RVO 发生发展过程中,由于视网膜缺血缺氧,累及黄斑区导致 FAZ 形态发生改变。以往对于 FAZ 的观察主要依靠 FFA 检查,但由于在 FFA 检查时会出现血管荧光着染、渗漏,从而影响观察,而 OCTA 定位准确、成像清晰,且能数据量化,因此近年来成为观察评估黄斑结构、血管形态的首选工具。以往有研究发现,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 RVO 引起的黄斑水肿,FAZ 无明显改变,Ghasemi 等<sup>[11]</sup>研究随访 1mo 后发现 RVO 继发黄斑水肿患眼 FAZ 面积较治疗前未见明显差异,但其病例数仅 5 例,研究结果有待进一步证实。另有研究结果与此不同,Suzuki 等<sup>[12]</sup>应用 OCTA 观察 8 例 BRVO 和 4 例 CRVO 患者发现,抗 VEGF 治疗后 6mo 与术前比较,视网膜毛细血管网 FAZ 面积均增加,这与本研究中 FAZ 面积的观察结果一致。本研究结果显示,RVO 继发黄斑水肿患者经阿柏西普治疗后不仅 FAZ 面积变大,且 FAZ 周长变长,FAZ 非圆指数降低,提示治疗后黄斑中心凹形态趋于规整。分析可能是由于 RVO 继发黄斑水肿后视网膜层间囊样改变的存在“挤压”了中心凹旁的视网膜血管走形,而治疗后 VEGF 水平降低,CMT 下降,水肿减退,从而使血管走形趋于正常形态。

RVO 常导致视网膜毛细血管出现闭塞,目前研究均认为 RVO 伴有黄斑区血管密度降低,而对于经抗 VEGF 治疗后血管密度的变化情况,本研究与既往研究结果一致。Sellam 等<sup>[13]</sup>观察 28 例 RVO 患者抗 VEGF 治疗后发现,视网膜浅层及深层毛细血管丛囊肿数量明显减少,而浅层毛细血管丛血管密度从治疗前的 46.4% 稍降低到治疗后的 45%,浅层和深层毛细血管丛血管密度较术前均无显著差异。Suzuki 等<sup>[12]</sup>研究发现,RVO 继发黄斑水肿抗 VEGF 治疗 6mo 后,视网膜毛细血管血流改善,尤其在深层视网膜毛细血管层,其血管密度远大于浅层视网膜毛细血管层。分析是由于 VEGF 是血管内皮细胞的存活因子,抗 VEGF 治疗后短期内,在减轻黄斑水肿的同时,由于抑制了血管内皮 VEGF 水平,可能在一定程度上降低了视网膜毛细血管灌注水平,因此出现血管密度轻度下降,但并未观察到由此导致的明显缺血等改变。

综上所述,本研究结果表明,经玻璃体腔注射阿柏西普治疗 RVO 继发黄斑水肿能够明显降低黄斑水肿程度,改善患者视功能,同时使黄斑中心凹 FAZ 形态更趋于规整,且未加重黄斑缺血。但本研究仍具有一定的局限性,随访时间较短,且样本量小,对 RVO 患眼未进行分型或分

期等,在后续研究中将会加大样本量,延长随访时间,设置对照组,进一步验证本研究结果。

#### 参考文献

- 1 Pierru A, Girmens JF, Héron E, et al. Retinal vein occlusions. *J Fr Ophthalmol* 2017; 40(8): 696-705
- 2 陈蓓, 陈凡. 非缺血型视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿抗 VEGF 治疗的疗效研究. *国际眼科杂志* 2019;19(3):426-429
- 3 刘姝林, 陈有信. 抗 VEGF 药物治疗视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的 Meta 分析. *中华实验眼科杂志* 2014;32(1):56-61
- 4 Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF bloker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(17):11393-11398
- 5 雍红芳, 戚卉, 吴瑛洁, 等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制及黄斑水肿影响视功能的研究进展. *国际眼科杂志* 2019;19(11): 1888-1891
- 6 Sarwar S, Bakbak B, Sadiq MA, et al. Fusion proteins; aflibercept (VEGFTrap-Eye). *Dev Ophthalmol* 2016; 55:282-294
- 7 Müller AS, Artner M, Janjić K, et al. Synthetic Clay-based Hypoxia Mimetic Hydrogel for Pulp Regeneration: The Impact on Cell Activity and Release Kinetics Based on Dental Pulp-derived Cells *In Vitro*. *J Endod* 2018; 44(8):1263-1269
- 8 Boyer D, Heier J, Brown Dm, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion; six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012; 119(5):1024-1032
- 9 Ogura Y, Roider J, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion; 18-month results of the phase 3 CALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(5): 1032-1038
- 10 Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion; the 24 week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015; 122(3):538-544
- 11 Ghasemi FK, Afe NA, Hubschman JP, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(1):30-34
- 12 Suzuki N, Hirano Y, Tomiyasu T, et al. Retinal hemodynamics seen on optical coherence tomography angiography before and after treatment of retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(13): 5681-5687
- 13 Sellam A, Glacet-Bernard A, Coscas F, et al. Qualitative and quantitative follow-up using optical coherence tomography angiography of retinal vein occlusion treated with anti-VEGF: Optical Coherence Tomography Angiography follow-up of retinal vein occlusion. *Retina* 2017;37(6):1176-1184