

康柏西普联合激光治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿

刘慧峰, 贾俊, 姬明利, 杨维佳, 万鹏飞, 韩双羽, 何媛, 王霞

作者单位: (710038) 中国陕西省西安市, 西安医学院第二附属医院眼科

作者简介: 刘慧峰, 毕业于山西医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病、免疫眼病、角膜病。

通讯作者: 贾俊, 毕业于西安交通大学医学院, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、免疫眼病、角膜病。jia971029@163.com

收稿日期: 2017-05-10 修回日期: 2017-09-22

Clinical observation of Conbercept intravitreal injection combined with retinal laser photocoagulation therapy on macular edema secondary to retinal vein occlusion

Hui-Feng Liu, Jun Jia, Ming-Li Ji, Wei-Jia Yang, Peng-Fei Wan, Shuang-Yu Han, Yuan He, Xia Wang

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jun Jia. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. jia971029@163.com.

Received: 2017-05-10 Accepted: 2017-09-22

Abstract

• AIM: To study the efficacy of conbercept intravitreal injection combined with retinal laser photocoagulation therapy and simple laser photocoagulation therapy on macular edema (ME) secondary to retinal vein occlusion (RVO).

• METHODS: Forty-eight patients (53 eyes) with macular edema secondary to retinal vein occlusion diagnosed by clinical examination from October 2014 to March 2015 were retrospectively analyzed. Among them, 28 patients (31 eyes) were treated with conbercept intravitreal injection combined with retinal laser photocoagulation, which was defined as Group A. And simple laser group contained 20 patients (22 eyes), which was defined as Group B. The clinical data including the patients' best-corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CMT) before treatment and 1wk and 3mo after treatment were observed.

• RESULTS: Followed up for 3mo, the average BCVA values of A and B were 0.44 ± 0.25 , 0.56 ± 0.24 , respectively and the average CMT were 330.50 ± 121.71 , $354.67 \pm 102.79 \mu\text{m}$ at first week of treatment. There was no significant difference in BCVA and CMT of Group A

compared with Group B. There was statistically significant in BCVA and CMT of Group A and Group B compared with before treatment ($P < 0.05$). The average BCVA values of A and B were 0.24 ± 0.18 , 0.39 ± 0.20 , respectively and the average CMT were 252.62 ± 83.01 , $332.67 \pm 102.33 \mu\text{m}$ at third month of treatment. There were statistically significant differences between the two groups and compared with before treatment ($P < 0.05$), and Group A was superior to Group B.

• CONCLUSION: Conbercept intravitreal injection combined with retinal laser photocoagulation therapy and simple laser photocoagulation treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion are both effective that macular edema is significantly reduced, and vision is stable and improved. But for serious cases, conbercept intravitreal injection can reduce retinal edema at first, then combine with retinal laser photocoagulation which has obvious therapeutic effect and it is better than simple laser photocoagulation treatment.

• KEYWORDS: retinal vein occlusion; macular edema; conbercept ophthalmic injection; retinal photocoagulation

Citation: Liu HF, Jia J, Ji ML, et al. Clinical observation of Conbercept intravitreal injection combined with retinal laser photocoagulation therapy on macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17 (11): 2140-2143

摘要

目的: 对比研究玻璃体腔注射康柏西普联合激光治疗与单纯激光治疗对视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 继发黄斑水肿 (macular edema, ME) 的临床疗效。

方法: 选取 2014-10/2015-03 我院临床检查确诊的 RVO 继发 ME 的患者 48 例 53 眼进行回顾性分析。其中玻璃体腔内注射康柏西普+激光治疗者 28 例 31 眼, 为 A 组; 单纯激光治疗者 20 例 22 眼, 为 B 组。观察治疗前和治疗后 1wk, 3mo 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 及黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 的变化。

结果: 随诊 3mo, 治疗后 1wk 时, A 组和 B 组的平均 BCVA 分别是 0.44 ± 0.25 、 0.56 ± 0.24 ; 平均 CMT 分别是 330.50 ± 121.71 、 $354.67 \pm 102.79 \mu\text{m}$, 两组患者 BCVA 和 CMT 较治疗前差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而术后两组组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在治疗后 3mo 时, A 组和 B 组的平均 BCVA 分别是 0.24 ± 0.18 、 0.39 ± 0.20 ; 平均 CMT 分别是 252.62 ± 83.01 、 $332.67 \pm 102.33 \mu\text{m}$, 两组患者与治疗前比较、两组组间比较, 差异均有统计学意义 ($P <$

0.05),且A组优于B组。

结论:玻璃体腔注射康柏西普联合激光和单纯激光治疗RVO继发性ME均有效,ME明显减轻,视力稳定并提高。但对于水肿严重的患者,玻璃体腔注射康柏西普先减轻视网膜水肿,再联合激光治疗疗效肯定,优于单纯激光治疗。

关键词:视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;康柏西普注射液;视网膜光凝

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.37

引用:刘慧峰,贾俊,姬明利,等.康柏西普联合激光治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿.国际眼科杂志2017;17(11):2140-2143

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是最常见的视网膜血管疾病之一。而黄斑水肿(macular edema, ME)是其常见的并发症,也是RVO造成视力损害最常见的原因^[1]。本病治疗的目的在于减轻黄斑部的水肿,进而提高视力,但目前尚无特效方法。目前最常用的方法有玻璃体内注射曲安奈德(IVTA)和抗VEGF药物治疗、视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP)等^[2];抗VEGF药物是目前最热门的治疗方法,为ME的治疗带来了新的观念。但每种治疗方法各有优缺点,而联合治疗能获得较好的治疗效果,因而成为目前研究的热点。鉴于此,我们回顾性分析玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝和单纯视网膜激光光凝治疗对RVO继发ME患者视力变化、ME的影响,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院2014-10/2015-03临床检查确诊的RVO继发ME的患者48例53眼,患者均知情同意,并经医院伦理委员会批准。其中男27例31眼,女21例22眼;年龄36~76岁;病程1~12mo。纳入标准:(1)主诉视力下降或视物变形;(2)眼底检查可见受累静脉区内视网膜表层出血、视网膜水肿及棉绒斑,阻塞的静脉扩张、迂曲,可伴随动脉变窄、白鞘;(3)FFA检查见视网膜静脉充盈时间延长,血管壁渗漏,毛细血管扩张迂曲,或出现大片毛细血管无灌注,黄斑区弥漫性荧光渗漏;(4)OCT检查可见黄斑凹陷消失或隆起,视网膜呈弥漫性增厚。排除标准:(1)曾玻璃体腔注射抗VEGF药物或曲安奈德(triamcinolone acetate, TA)者;(2)既往黄斑有格栅样激光光凝治疗史;(3)曾行玻璃体切除术;(4)确诊或怀疑浅前房,青光眼或高眼压者;(5)患有其他可能影响视力的其他眼部疾病。根据治疗方式将48例53眼患者分为A组和B组。A组:玻璃体腔内注射康柏西普+视网膜激光光凝治疗者28例31眼;B组:视网膜激光光凝治疗者20例22眼。两组的基本资料间差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 A组:术前3d局部用左氧氟沙星滴眼液点术眼,4次/d。玻璃体腔注射均在无菌层流手术室按常规操作进行。常规消毒铺巾,用爱尔凯因滴眼液进行表面麻醉后,用加妥布霉素注射液的生理盐水冲洗结膜囊,然后以专用29G 1mL注射器抽取10mg/mL康柏西普

0.05mL(含康柏西普0.5mg),避开结膜血管和阻塞区域于角膜缘后3.5mm(无晶状体眼)或4mm(有晶状体眼)睫状体平坦部注射,对准眼球中心,向玻璃体内进针,避免水平进针,缓慢推送0.05mL注射液,注射完毕后,湿棉签按压局部无出血,涂妥布霉素地塞米松眼膏,包眼。尽量保持阻塞区高位卧床休息。注射后监测患者的眼内压和眼内炎情况。于上午8:00~9:00位行玻璃体腔注射药物,3d后行视网膜激光光凝术。采用532nm激光,在Goldmann三面镜下,于距黄斑中心凹500 μ m外行交错的3排环形光斑。激光参数:光斑直径200 μ m,功率100~200mW,曝光时间0.15s, I级光斑,光凝斑间距约1个光斑直径。对周边视网膜有较大范围毛细血管无灌注区或已经出现视网膜新生血管者,同时行象限性视网膜激光光凝。B组:未进行玻璃体腔内注射药物,直接行视网膜激光光凝术,方法同上。对于水肿严重者,先对水肿相对较轻的区域进行视网膜激光治疗,1wk后待水肿严重的区域水肿减轻再次进行激光治疗。

1.2.2 随诊情况 患者随访3mo,每月复诊。所有患者治疗前和治疗后1wk、3mo均行最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、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。测量由同一位经验丰富的技师完成,测量部位位于黄斑中心凹。BCVA检查为国际标准视力表,统计时换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力。分别对治疗前后患者BCVA及黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)进行组内和组间对比分析。根据OCT检查结果判断患者黄斑中心凹变化,将每组水肿变化量做比较。

统计学分析:应用SPSS11.5统计软件行数据分析处理。资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。治疗前和治疗后1wk、3mo时BCVA及CMT变化比较行重复测量资料的方差分析;组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后最佳矫正视力的变化 组间比较:治疗前和治疗后1wk时,A组和B组BCVA比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后3mo时,A组和B组BCVA间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),A组视力优于B组。两组患者BCVA组内比较:A组和B组治疗前与治疗后1wk、3mo比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后1wk和治疗后3mo比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。组内比较表明:A组在治疗后1wk时视力明显提高,治疗后3mo视力达到最佳;B组在治疗后1wk和治疗后3mo视力有提高。A组视力在治疗后1wk、3mo时均较B组提高明显(表1)。

2.2 两组患者治疗前后CMT的变化 组间比较:两组患者CMT在治疗前及治疗后1wk比较,差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗后3mo时组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。组内比较:两组患者治疗前与治疗后1wk、3mo比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后1wk与治疗后3mo比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。两组患者CMT在组间和组内比较表明:A组(康柏西普+激

表1 两组患者治疗前后的最佳矫正视力比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 3mo	F	P
A组	31	0.85±0.46	0.44±0.25	0.24±0.18	62.904	<0.001
B组	22	0.95±0.52	0.56±0.24	0.39±0.20	21.565	<0.001
t		0.559	1.441	2.345		
P		0.580	0.159	0.025		

注:A组:玻璃体腔内注射康柏西普+视网膜激光光凝治疗组;B组:视网膜激光光凝治疗组。

表2 两组患者治疗前后 CMT 的变化

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 3mo	F	P
A组	31	571.39±274.62	330.50±121.71	252.62±83.01	20.715	<0.001
B组	22	470.53±142.37	354.67±102.79	332.67±102.33	31.984	<0.001
t		1.284	0.547	2.483		
P		0.209	0.539	0.019		

注:A组:玻璃体腔内注射康柏西普+视网膜激光光凝治疗组;B组:视网膜激光光凝治疗组。

光组)治疗后 1wk 时 ME 明显消退,在治疗后 3mo 黄斑中心凹厚度接近正常;B组(激光组)在治疗后 1wk 时 ME 有消退,但不如 A 组消退明显;治疗 3mo 后比治疗后 1wk 消退明显,但仍不如 A 组消退明显。根据首次注射后 1mo CMT 的复查情况决定是否重复治疗:与前次复诊比较,患者主诉视力下降,OCT 检查发现 CMT 增厚超过 100 μ m 者行重复玻璃体腔注射(A组 28 眼进行了重复注射)。注射药物及剂量同首次注射。3mo 随访中未见眼压异常改变和白内障的进展,未见与药物有关的眼部和全身不良反应。

3 讨论

RVO 是仅次于糖尿病视网膜病变的第二大视网膜血管病变,以视网膜出血水肿、渗出、静脉迂曲扩张为主要改变,常导致视网膜局部无灌注,从而继发视网膜新生血管、ME 和新生血管性青光眼等。当出血或缺血区累及黄斑或发生 ME,会严重影响患者视力,导致视力下降甚至丧失。治疗 ME 的方法有激光、手术、药物等,目前常用药物有曲安奈德和抗 VEGF 玻璃体腔注射,但曲安奈德患者玻璃体腔注射治疗 ME,疗效难以持久^[3],需重复注射,且往往会并发白内障,继发眼压升高。而康柏西普并发白内障等风险极低,更为安全。Stellmach 等研究发现,在 RVO 模型中玻璃体内 VEGF 水平明显提高^[4-5],抗 VEGF 药物成为目前治疗 ME 的最重要手段。从贝伐单抗到康柏西普,有了质的飞跃。Moschos^[6]发现玻璃体腔注射贝伐单抗视力改善不明显,本研究结果显示,康柏西普可明显改善 RVO 患者视力。王晓波等报道,抗 VEGF 药物雷珠单抗可有效治疗 RVO^[7-9]。但这些药物作用靶点单一、作用时间短,价格昂贵,需多次重复治疗,容易反复,增加了患者的负担,在一定程度上限制了它的应用。近年来国外大量文献报道,阿柏西普被广泛应用于眼内注射。阿柏西普是一种重组的人融合蛋白,比贝伐单抗和雷珠单抗亲和力更强,可以有效减少新生血管形成,降低血管通透性。Yang 等报道阿柏西普治疗 ME 效果很好,注射次数较雷珠单抗明显减少,费用也较其低廉^[10-12]。而中国自己研发的康柏西普,类似于阿柏西普,为应用生物工程自主研发生产的重组融合蛋白,核心区域由人 VEGF 受体 1 中的免

疫球蛋白样区域 2 和 VEGFR2 中的免疫球蛋白样区域 34 与人免疫球蛋白 Fc 片段经融合而成,是全人源化氨基酸序列,可阻断 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 和胎盘生长因子,可完全穿透视网膜,具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点。激光治疗常规有黄斑部格栅样光凝,但如果后极部视网膜水肿比较明显时,实行格栅样光凝较困难。Noma 等^[13]在 2011 年通过测量 CRVO 和黄斑水肿或特发性黄斑裂孔患者玻璃体液中 sVEGFR-2,结果表明 CRVO 患者的黄斑水肿与 sVEGFR-2 更密切相关。同时有研究发现,康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝治疗对消除 ME 有很好的疗效,因此我院对 53 眼进行了回顾性研究,将康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝与单纯视网膜激光光凝进行了对比研究,研究结果显示,治疗后 3mo 康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝组视力改善明显优于单纯视网膜激光光凝组。在康柏西普第 1 次注射后视力就有明显提高;治疗后 3mo 视力达到最佳,明显优于单纯激光治疗组。康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝组治疗后 1wk 时 ME 明显消退,使得激光治疗所需能量降低,更容易施行,减少激光能量的伤害,能迅速提高视力。在治疗后 3mo 黄斑中心凹厚度接近正常。单纯视网膜激光光凝组在治疗后 1wk 时 ME 有消退,但不如康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝组消退明显。治疗 3mo 后比治疗后 1wk 消退明显,但仍不如康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝组消退明显。两组患者治疗对消除 ME、改善视力均有效果,但康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝治疗 ME 效果明显优于单纯视网膜激光光凝,单纯视网膜激光光凝治疗 RVO 继发 ME 及视力改善有限,尤其对于 ME 较严重的患者,因为对于 ME 严重者,单纯视网膜激光治疗不易实行,需等待 ME 消退,可能就会丧失挽救患者视力的最佳时机,而给予康柏西普玻璃体腔注射后视网膜水肿明显消退,为视网膜激光的进行提供了最佳时机,越早进行康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝对视网膜分支静脉闭塞(BRVO)继发 ME 的治疗,也就能更早地消退 ME,保护视网膜神经细胞,使患者视力快速恢复,且安全有效、并发症更少。本研究患者中未出现 1 例感染、眼压增高和

白内障者,这与张菁等^[14]研究结果类似。本研究是回顾性研究,但能证明在3mo随访期内,康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝组优于单纯激光治疗组,望进行大型前瞻性随机研究,可以进一步证实在较长的随访期内康柏西普联合视网膜激光凝对于治疗RVO并发ME的长期疗效。

参考文献

- 1 Klein R, Klein BE, Moss SE, *et al.* The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye study. *Trans Am ophthalmol Soc* 2000; 98(1):133-141
- 2 Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(2):160-165
- 3 梁婧,李芙蓉,袁容娣.玻璃体腔内注射曲安奈德治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察. *临床眼科杂志* 2015; 23(2): 138-140
- 4 Stellmach V, Crawford SE, Zhou W, *et al.* Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(5): 2593-2597
- 5 Aiello LP, Avery RL, Arring PG, *et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 33(22): 1480-1487

- 6 Moschos M. Intraocular bevacizumab for macular edema due to CRVO. A multifocal-ERG and OCT study. *Doc Ophthalmol* 2008; 116(2): 147-152
- 7 王晓波,吴国基,张雪岩,等.玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗视网膜分支静脉阻塞. *国际眼科杂志* 2013; 13(12):2452-2455
- 8 万珊珊,杨燕宁,邢怡桥,等.雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的效果及安全性的系统评估. *中国医药导报* 2013; 10(27): 62-64
- 9 王璞,邢怡桥,陈震.视网膜激光联合雷珠单抗玻璃体腔内注射治疗视网膜中央静脉阻塞. *国际眼科杂志* 2014; 14(2):290-292
- 10 王尔茜,陈有信.新一代抗血管内皮生长因子药物阿伯西普基础及临床研究现状. *中华眼底病杂志* 2013; 29(2):222-226
- 11 Heier JS, Cark WL, boyer DS, *et al.* Intravitreal fiberccept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion; Two-year results from the copernicus study. *Ophthalmogy* 2014; 26(3):255-259
- 12 Yang LP, Mckeage K. Intravitreal Aflibercept (Eylea): A review of its use in patients with macular oedema secondary to central vein occlusion. *Drugs Aging* 2014; 31(5):395-404
- 13 Noma H, Funatsu H, Mimura T, *et al.* Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(6):788-792
- 14 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