

康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿

蔡 骐,周 跃,黄黎黎,黄晓波,朱 妍,宋 愈

基金项目:南通市科技项目(No. MS22015085)

作者单位:(226000)中国江苏省南通市第一人民医院眼科

作者简介:蔡骐,毕业于南通大学医学院,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:宋愈,毕业于南通大学医学院,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、白内障。China. songyu5538185@sina.cn

收稿日期:2017-09-29 修回日期:2018-04-03

Intravitreal injection of Conbercept for macular edema due to branch retinal vein occlusion

Qi Cai, Yue Zhou, Li-Li Huang, Xiao-Bo Huang, Yan Zhu, Yu Song

Foundation item: Nantong Science and Technology Project (No. MS22015085)

Department of Ophthalmology, Nantong First People's Hospital, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yu Song. Department of Ophthalmology, Nantong First People's Hospital, Nantong 226000, Jiangsu Province, China. songyu5538185@sina.cn

Received:2017-09-29 Accepted:2018-04-03

Abstract

• **AIM:** To compare the efficacy of one initial intravitreal Conbercept injection (IVR) followed by pro re nata (PRN) dosing with that of three initial monthly IVR followed by PRN dosing in patients with macular edema (ME) after branch retinal vein occlusion (BRVO).

• **METHODS:** The clinical data of 35 cases were retrospectively analyzed; 20 received one initial IVR injection (1+PRN group) and 15 cases received 3-monthly IVRs (3+PRN). Both groups were followed monthly for 12mo. The best-corrected visual acuity (BCVA) and the macular central retinal thickness (CMT) on optical coherence tomography were evaluated before and after treatment, and the BCVA results were converted to the LogMAR visual acuity.

• **RESULTS:** The mean LogMAR BCVA and CMT, respectively, improved from 0.58 ± 0.21 to 0.34 ± 0.18 and from $561 \pm 65 \mu\text{m}$ to $252 \pm 69 \mu\text{m}$ in the "1+PRN" group ($P < 0.05$) and from 0.64 ± 0.21 to 0.29 ± 0.13 and from $585 \pm 87 \mu\text{m}$ to $242 \pm 56 \mu\text{m}$ in the "3+PRN" group ($P > 0.05$). During the study period, the mean total number of injections was significantly smaller in the "1+PRN" group than in the "3+PRN" group (2.3 ± 1.2 and 4.1 ± 1.1 , respectively, $P < 0.05$). No serious complications related

to the IVB injections developed in either group.

• **CONCLUSION:** The two methods are both safe and effective for the treatment of BRVO combined with ME.

• **KEYWORDS:** branch retinal vein occlusion; Conbercept; therapeutic regimen

Citation: Cai Q, Zhou Y, Huang LL, et al. Intravitreal injection of Conbercept for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(5):922-925

摘要

目的:比较“1+PRN”和“3+PRN”方案行玻璃体腔内注射康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞(BRVO)合并黄斑水肿(ME)的临床疗效。

方法:回顾性分析20例接受“1+PRN”方案及15例接受“3+PRN”方案行玻璃体腔内注射康柏西普治疗BRVO合并ME患者为期1a的临床资料。比较治疗前后两组患者的黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)以及国际标准视力表检测最佳矫正视力(BCVA),其中BCVA转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力记录。

结果:经治疗12mo后,“1+PRN”组的BCVA由 0.58 ± 0.21 提高到 0.34 ± 0.18 ,CMT由 $561 \pm 65 \mu\text{m}$ 降低到 $252 \pm 69 \mu\text{m}$;在“3+PRN”组中,BRVO患者的BCVA由 0.64 ± 0.21 提高到 0.29 ± 0.13 ,CMT由 $585 \pm 87 \mu\text{m}$ 降低到 $242 \pm 56 \mu\text{m}$ 。组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。“1+PRN”组的平均总计注射次数为 2.3 ± 1.2 次,低于“3+PRN”组的 4.1 ± 1.1 次,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:在BRVO合并ME行玻璃体腔注射康柏西普的治疗中,“1+PRN”和“3+PRN”方案都是安全、有效的。

关键词:视网膜分支静脉阻塞;康柏西普;治疗方案

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.5.39

引用:蔡骐,周跃,黄黎黎,等.康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿.国际眼科杂志2018;18(5):922-925

0 引言

自从1994年以来,玻璃体内血管内皮生长因子(VEGF)已被公认为治疗视网膜疾病的重要靶点^[1]。VEGF在视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)合并黄斑水肿(macular edema, ME)的病理生理过程中起着关键作用^[2-3],而RVO合并ME是导致RVO患者视力下降的重要原因^[4-5]。因此,抗VEGF药物成为治疗RVO合并ME的重要手段。目前,具有我国自主知识产权的新型抗VEGF药物康柏西普在临床广泛应用,其治疗效果得到了高度肯定^[6-7],但关于其治疗方案和标准尚未统一。本文对视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)合并ME的治疗方案进行了探讨,希望能优化康柏西普在BRVO合并ME的应用,现报告如下。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	眼数	性别(男:女)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	CMT($\bar{x}\pm s$, μm)
“1+PRN”组	20	9:11	56.2 \pm 5.5	0.58 \pm 0.21	561 \pm 65
“3+PRN”组	15	3:2	54.3 \pm 5.9	0.64 \pm 0.21	585 \pm 87
<i>P</i>		0.31	0.34	0.41	0.35

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2015-09/2016-08 南通市第一人民医院眼科确诊为 BRVO 合并 ME 的 35 例 35 眼患者。其中男 14 例 14 眼,女 21 例 21 眼。年龄 47~68(平均 55.3 \pm 5.7)岁。所有患者均为单眼发病。所有患者经过眼科常规检查、眼底照相、光学相干断层扫描(OCT)及眼底荧光素血管造影(FFA)检查确诊为非缺血型 BRVO 合并 ME。参考文献^[8-9]设定纳入标准:(1)出现视力下降或视物变形;(2)OCT 见黄斑中心凹消失或视网膜隆起呈弥漫性增厚,黄斑中心区厚度(central macular thickness, CMT)>250 μm ;(3)症状持续时间小于 6mo。排除标准:(1)缺血型 BRVO,存在虹膜或视网膜新生血管;(2)存在其他视网膜脉络膜疾病(如糖尿病视网膜病变、高血压视网膜病变、视网膜大动脉瘤、年龄相关性黄斑变性、病理性近视脉络膜新生血管、葡萄膜炎等);(3)严重的年龄相关性白内障影响观察者、青光眼患者;(4)已行针对黄斑水肿的其他治疗者。FFA 图像中无灌注区达到或超过 5PD 诊断为缺血型 BRVO^[9]。根据不同治疗方案分为“1+PRN”组(先注射 1 次,之后按需用药)和“3+PRN”组(每 4 周 1 次,注射 3 次,之后按需用药)。其中“1+PRN”组 20 例,“3+PRN”组 15 例。两组患者的年龄、性别和基线眼部特征比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体内注射康柏西普治疗 为控制玻璃体腔注射术后早期眼压升高使用了术中前房穿刺的方法^[10]:所有的手术操作由同一医师在无菌手术室内进行。患者签署知情同意书后进行治疗。手术前 3d 使用左氧氟沙星滴眼液点眼,每日 4 次。取仰卧位,奥布卡因滴眼液行表面麻醉,术区常规皮肤消毒,铺无菌洞巾,开睑器开睑,5g/L 碘伏溶液加生理盐水冲洗结膜囊,抽取 0.05mL(0.5mg)康柏西普,于距角巩膜缘 3.5~4.0mm 进针,经睫状体平坦部 30°斜行再垂直巩膜面进针,玻璃体腔进针后由助手用 1mL 注射器穿刺入前房,术者再将康柏西普注射于玻璃体腔内,此时见 1mL 注射器中取到约 0.05mL 房水。注射完毕,无菌干棉签按压注射部位 30s,妥布霉素地塞米松眼膏点眼。术后局部使用左氧氟沙星眼液 1wk,每日 4 次。

1.2.2 术后随访 治疗后逐月随访,若主观视力下降则及时随访,随访时间 12mo。随访内容包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、OCT 检查、裂隙灯检查、眼压检查、眼底检查等,必要时复查血管造影。在各个随访时间点采用 OCT 对黄斑中心的 6mm 直径范围内进行扫描,取中央 1mm 直径范围的 CMT 进行记录。将患者的视力转化为最小分辨角的对数视力(LogMAR)。参照文献^[11]设置两组重复治疗的标准:(1)与末次随访时比较出现黄斑水肿增加>100 μm 。(2)与末次随访时比较,视力下降>1 行,并且出现黄斑水肿的增加。

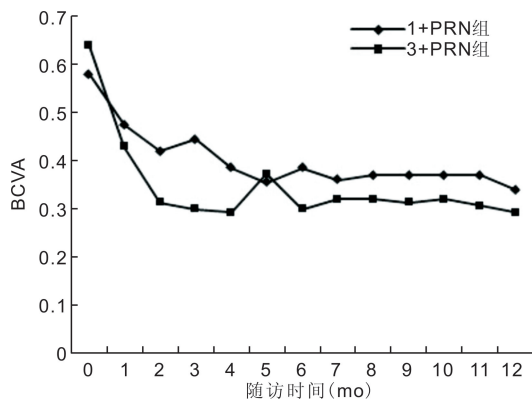


图 1 两组治疗前后各时间点平均 BCVA。

统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。采用重复测量数据的方差分析对玻璃体腔注射康柏西普治疗前后 BCVA 及 CMT 的变化进行统计分析;各时间点的组间差异比较,采用独立样本 *t* 检验;各组的时间差异比较,采用 LSD-*t* 检验。两组治疗前后注射次数的比较采用独立样本 *t* 检验。术后并发症发生率的比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 BCVA 情况 两组治疗前后各时间点平均 BCVA 见图 1。主体间效应检验显示,两种治疗方案在 BCVA 上差异有统计学意义($P<0.05$),而时间因素差异有统计学意义($F=7.77, P<0.05$)。各随访时间点比较,治疗前“1+PRN”组的 BCVA 为 0.58 \pm 0.21,“3+PRN”组的 BCVA 为 0.64 \pm 0.21,差异无统计学意义($t=0.84, P=0.41$)。在治疗后的 1、3、6、12mo 中,“1+PRN”组的 BCVA 为 0.48 \pm 0.23、0.45 \pm 0.16、0.39 \pm 0.17、0.34 \pm 0.18,与治疗前相比,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在治疗后的 1、3、6、12mo 中,“3+PRN”组的 BCVA 为 0.43 \pm 0.14、0.30 \pm 0.11、0.30 \pm 0.13、0.29 \pm 0.13,与治疗前相比,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 2、3、4mo 时两组 BCVA 比较,差异有统计学意义($t=2.3、3.0、2.3, P=0.028、0.01、0.03$),治疗后 1、6、12mo 及其他随访时间点两组 BCVA 差异无统计学意义($t=0.71、1.61、0.86, P=0.48、0.12、0.40$);其余月份比较均 $P>0.05$)。

2.2 两组治疗前后 CMT 情况 两组治疗前后各时间点平均 CMT 见图 2。主体间效应检验显示,两种治疗方案在 CMT 上差异无统计学意义($F=0.047, P=0.831$),而时间因素差异有统计学意义($F=38.90, P<0.05$)。各随访时间点比较,治疗前“1+PRN”组的 CMT 为 561 \pm 65 μm ,”3+PRN”组的 CMT 为 585 \pm 87 μm ,差异无统计学意义($t=0.96, P=0.35$)。在治疗后的 1、3、6、12mo 中,“1+PRN”组的 CMT 为 251 \pm 79、324 \pm 130、270 \pm 64、252 \pm 69 μm ,与治疗前相比,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在治疗后的

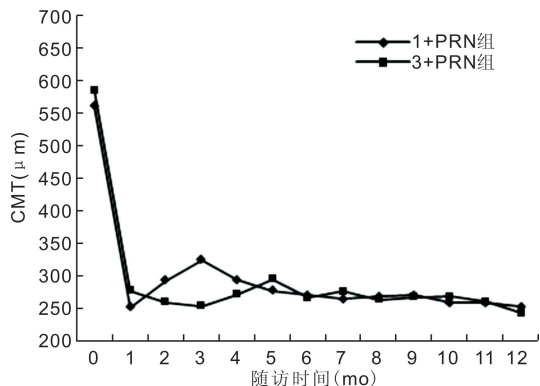


图2 两组治疗前后各时间点平均CMT。

1、3、6、12mo中,“3+PRN”组的CMT为 277 ± 81 、 252 ± 58 、 265 ± 70 、 $242 \pm 56 \mu\text{m}$,与治疗前相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较,治疗后1、3、6、12mo及其他随访时间点两组CMT差异均无统计学意义($t = 0.95$ 、 1.98 、 0.18 、 0.47 , $P = 0.35$ 、 0.06 、 0.86 、 0.64 ;其余月份均 $P > 0.05$)。

2.3 两组注射次数的比较 在“1+PRN”组的20眼中,共有15眼(75%)进行了追加注射,其中追加注射1次7眼,追加注射2次6眼,追加注射3次2眼;在“3+PRN”组的15眼中,共有9眼(60%)进行了追加注射,其中追加注射1次4眼,追加注射2次3眼,追加注射3次2眼。“1+PRN”组的平均注射次数为 2.3 ± 1.0 次,“3+PRN”组的平均注射次数为 4.1 ± 1.1 次,两组组间比较,差异有统计学意义($t = 5.14$, $P < 0.05$)。

2.4 并发症 随访期间术后早期“1+PRN”组出现明显结膜下出血10次(22.2%),“3+PRN”组出现明显结膜下出血15次(24.6%),均自行好转,两组组间比较,差异无统计学意义($P = 0.82$)。无持续性高眼压、白内障、眼内炎、玻璃体出血、视网膜脱离等并发症出现。

3 讨论

BRVO是较为常见的视网膜血管病,既往的研究证实了抗VEGF药物治疗BRVO合并ME的安全性和有效性^[7-9,12],但在不同研究中,抗VEGF药物的治疗方案并不相同^[13-15]。在Sakanishi等^[13]使用“1+PRN”方案治疗RVO的研究中,经治疗12mo后BRVO患者的LogMAR BCVA由0.51提高到0.3, CMT由 $524.1 \mu\text{m}$ 降低到 $250.1 \mu\text{m}$, BRVO患者平均注射次数为 2.1 ± 1.0 次;而Yang等^[14]使用了“3+PRN”的治疗方案,12mo后BRVO患者的LogMAR BCVA由0.68提高到0.26, CMT由 $442 \mu\text{m}$ 降低到 $294 \mu\text{m}$,平均注射次数为4次。在他们的研究中,分别使用了雷珠单抗和贝伐单抗。

康柏西普是一种新型抗新生血管药物,其针对BRVO合并ME的治疗效果得到了肯定^[7,12,16],考虑到既往不同研究的纳入和排除标准、重复注射的标准都不尽相同,不同治疗方案难以比较,本研究比较了使用康柏西普行“1+PRN”和“3+PRN”两种治疗方案的疗效及安全性,经治疗12mo后,在“1+PRN”组, BRVO患者的BCVA由 0.58 ± 0.21 提高到 0.34 ± 0.18 , CMT由 $561 \pm 65 \mu\text{m}$ 降低到 $252 \pm 69 \mu\text{m}$;在“3+PRN”组, BRVO患者的BCVA由 0.64 ± 0.21 提高到 0.29 ± 0.13 , CMT由 $585 \pm 87 \mu\text{m}$ 降低到 $242 \pm 56 \mu\text{m}$ 。两组经治疗12mo后BCVA及CMT组间比较,其差异并无统计学意义($P > 0.05$),这提示在BRVO行玻璃体腔注射

抗VEGF药物的治疗中,“1+PRN”方案似乎能取得与“3+PRN”方案类似的远期疗效。

Niral^[17]发现, RVO患者的视网膜结构和功能出现了变化,引起视网膜缺氧,继而导致VEGF因子上调, VEGF破坏血-视网膜屏障,从而使血管通透性增加,引起视网膜水肿、缺血和ME的发生。ME的严重程度与患者玻璃体内VEGF的表达水平呈正相关^[18]。因此,抗VEGF药物成为RVO合并ME患者治疗的重要手段。但既往的研究发现,抗VEGF药物治疗似乎并不能影响已经阻塞的视网膜静脉^[8],同时,抗VEGF药物持续时间往往不超过3mo^[19-20],因此,在BRVO患者行玻璃体腔注射抗VEGF药物的治疗中,重复治疗往往是必要的。在本研究中,经治疗6mo后“1+PRN”组仍有10例(50%)接受了重复治疗,“3+PRN”组中有7例(47%)接受了重复治疗。在Campochiaro等^[21]进行的长期研究中, BRVO患者在第4a仍然需要接受玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗。考虑到频繁的玻璃体内注射抗VEGF药物治疗可能增加黄斑区地图样萎缩、视网膜色素上皮萎缩及脉络膜毛细血管萎缩的风险^[22-23],并且可能出现眼内炎、视网膜脱离、视网膜色素上皮撕裂及视网膜色素上皮脱离、短期或持续性眼压升高、视网膜下出血与玻璃体出血等并发症^[24],甚至有血栓事件发生的风险^[25],选择何种治疗方案能够以最少注射次数得到有效的治疗至关重要。对此,国内外相关研究结果存在争议。

Ito等^[11]进行了“1+PRN”和“3+PRN”方案行玻璃体腔内注射贝伐单抗治疗BRVO合并ME的比较,经治疗12mo后两组取得了类似的治疗效果,而“1+PRN”组平均注射次数为2.1次,“3+PRN”组平均注射次数为4.3次,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Miwa等^[8]使用雷珠单抗进行了类似的研究,在他们的研究中,“1+PRN”组和“3+PRN”组经治疗12mo后同样取得了类似的治疗效果,同时,两组的平均注射次数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在国内治疗BRVO合并ME的研究中,周祁等^[15]则使用雷珠单抗比较了“1+PRN”和“2+PRN”方案,在他们的研究中,经治疗12mo后的平均注射次数相似,“2+PRN”方案取得了更好的视功能恢复。本研究使用了康柏西普进行了“1+PRN”和“3+PRN”方案治疗BRVO合并ME的比较,经治疗12mo后,“1+PRN”组的平均总计注射次数为 2.3 ± 1.2 次,低于“3+PRN”组的 4.1 ± 1.1 次,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示在经治疗12mo后疗效相似的情况下,“1+PRN”治疗方案在降低支出费用和减少潜在不良事件发生率中有着更多的优势。

本研究尚存在以下不足:(1)抗VEGF药物费用仍较为昂贵,使得两种方案的分配在临床上难以做到真正的随机化分组,可能会造成潜在的偏倚。(2)本研究样本量小,仍需要大样本的前瞻性随机对照研究及更长期的研究进一步证实。

参考文献

- 1 Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118(4):445
- 2 Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, et al. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(3):284-330

- 3 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
- 4 Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders; natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res* 2014;41(1):1-25
- 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 畅立斌,袁梦克,魏航,等.玻璃体腔注射 Conbercept 联合视网膜光凝治疗糖尿病黄斑水肿的疗效研究. *中国实用眼科杂志* 2016;34(7):712-715
- 7 秦书艳,沈磊,力强.玻璃体腔内注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2016;16(12):2329-2331
- 8 Miwa Y, Muraoka Y, Osaka R, *et al.* Ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion; one initial injection versus three monthly injections. *Retina* 2017;37(4):702-709
- 9 Unsal E, Eltutar K, Sultan P, *et al.* Efficacy and safety of Pro Re Nata regimen without loading dose ranibizumab injections in retinal vein occlusion. *Pak J Med Sci* 2015;31(3):510-515
- 10 周跃,宋愈,朱妍,等.玻璃体腔内注射术中行前房穿刺对术后早期眼压的影响. *国际眼科杂志* 2017;17(5):961-963
- 11 Ito Y, Saishin Y, Sawada O, *et al.* Comparison of single injection and three monthly injections of intravitreal bevacizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2015;9:175-180
- 12 毛剑波,褚梦琪,陈亦棋,等.玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿短期疗效观察. *中华眼底病杂志* 2016;32(4):372-376
- 13 Sakanishi Y, Lee A, Usui-Ouchi A, *et al.* Twelve-month outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with low-frequency intravitreal ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1161-1165
- 14 Yang CS, Liu JH, Chung YC, *et al.* Combination therapy with intravitreal bevacizumab and macular grid and scatter laser photocoagulation in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(3):179-185
- 15 周祁,毕燕龙,范斌,等.雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞所致黄斑水肿. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2016;38(2):91-95
- 16 陆慧琴,武炳慧,吴惠琴.玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞并黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2016;16(12):2264-2267
- 17 Niral K. Retinal vein occlusion; pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2010;4(1):809-816
- 18 Noma H, Funatsu H, Mimura T, *et al.* Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2011;152(4):669-677
- 19 Hung KH, Lee SM, Lee SY, *et al.* Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of macular edema associated with perfused retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(1):85-90
- 20 Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27(4):419-425
- 21 Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, *et al.* Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab; the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014;121(1):209-219
- 22 Schütze C, Wedl M, Baumann B, *et al.* Progression of Retinal Pigment Epithelial Atrophy in Antiangiogenic Therapy of Neovascular Age - Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;159(6):1100
- 23 Han JC, Yoo SG, Kim HS, *et al.* Risk factors for geographic atrophy after intravitreal ranibizumab injections for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2015;159(2):285-292
- 24 Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, *et al.* Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan - American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(1):81-87
- 25 Schmid MK, Bachmann LM, Fäs L, *et al.* Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age - related macular degeneration; a trade - off analysis. *Br J Ophthalmol* 2015;99(2):141-146