

# 康柏西普对 RVO 继发黄斑水肿患者黄斑区视网膜血管密度的影响

李瑾<sup>1</sup>, 张胜娟<sup>2</sup>, 闫配<sup>3</sup>, 赵伟<sup>4</sup>, 岳雯<sup>1</sup>, 王改欣<sup>1</sup>, 左玉霞<sup>1</sup>

引用:李瑾,张胜娟,闫配,等. 康柏西普对 RVO 继发黄斑水肿患者黄斑区视网膜血管密度的影响.国际眼科杂志 2019;19(9):1605-1608

作者单位:<sup>1</sup>(050000) 中国河北省石家庄市第二医院眼科;  
<sup>2</sup>(054000) 中国河北省邢台市,河北省眼科医院 河北省眼科重点实验室 河北省眼科研究所;<sup>3</sup>(050011) 中国河北省石家庄市,河北省老年病医院眼科;<sup>4</sup>(062552) 中国河北省沧州市,华北石油管理局总医院眼科

作者简介:李瑾,硕士,主治医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:李瑾.15532107261@163.com

收稿日期:2019-04-24 修回日期:2019-07-31

## 摘要

**目的:**评价视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗前后黄斑区视网膜血管密度的变化。

**方法:**回顾性病例对照研究。选取2018-04/06临床确诊为RVO继发黄斑水肿患者23例,给予玻璃体腔注射0.5mg/0.05mL康柏西普。对比治疗前后BCVA以及行OCTA检查,软件自动识别及测量治疗前后CMT和浅层视网膜毛细血管网血管长度密度和灌注密度的变化。

**结果:**随访时间为1mo,治疗后BCVA较治疗前提高( $P < 0.05$ ),CMT较治疗前降低( $P < 0.05$ ),治疗后浅层视网膜毛细血管网中位于中心凹、旁中心凹及总区域的血管长度密度和灌注密度与治疗前均无差异( $P > 0.05$ )。

**结论:**单次抗VEGF治疗RVO继发黄斑水肿在短期内BCVA和CMT明显好转,并且未加重黄斑缺血。

**关键词:**抗血管内皮生长因子;血管密度;光相干断层扫描血管成像;视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;黄斑中心凹厚度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.38

## Effect of Conbercept on retinal vascular density in patients with RVO secondary macular edema

Jin Li<sup>1</sup>, Sheng-Juan Zhang<sup>2</sup>, Pei Yan<sup>3</sup>, Wei Zhao<sup>4</sup>, Wen Yue<sup>1</sup>, Gai-Xin Wang<sup>1</sup>, Yu-Xia Zuo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Hebei Eye Hospital, Hebei Key Laboratory of Ophthalmology, Hebei Eye Institute, Xingtai 054000, Hebei Province, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Hebei Provincial Geriatric Hospital, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China; <sup>4</sup>Department of Ophthalmology, North China

Petroleum Administration Bureau General Hospital, Cangzhou 062552, Hebei Province, China

**Correspondence to:** Jin Li. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. 15532107261@163.com

Received:2019-04-24 Accepted:2019-07-31

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the changes of macular retinal vessel density after the first intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection for macular edema secondary to retinal vein occlusion.

• **METHODS:** A retrospective case control series, 23 cases with RVO secondary macular edema were included from April 2018 to July 2018. They were treated with 0.5mg/0.05mL intravitreal injection of conbercept. To compare the best corrected visual acuity (BCVA) before and after treatment. Optical coherence tomography angiography (OCTA) images was obtained, central macular thickness (CMT) and vessel length density and perfusion density in the superficial retinal capillary plexus were measured before and after intravitreal injection.

• **RESULTS:** The mean interval between baseline and follow up was 1mo. The improvement of BCVA, the decreased value of average central macular thickness after treatment were better than before ( $P < 0.05$ ). The vessel length density and perfusion density at the central, inner and full region in the superficial retinal capillary plexus was not significantly different after intravitreal injection ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The average BCVA and the mean CMT of patients with RVO secondary macular edema after treatment was significantly better, and it is not progressive macular ischemia in the short-term after a single intravitreal injection of an anti-VEGF agent.

• **KEYWORDS:** anti-VEGF; vessel density; optical coherence tomography angiography; retinal vein occlusion; macular edema; central macular thickness

**Citation:** Li J, Zhang SJ, Yan P, *et al.* Effect of Conbercept on retinal vascular density in patients with RVO secondary macular edema. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(9):1605-1608

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是常见的致盲眼病之一,RVO使视力丧失的主要原因为黄斑水肿、黄斑区缺血、视网膜无灌注区形成引起视网膜新生血管产生导致的眼底出血、玻璃体出血和新生血管性青光眼

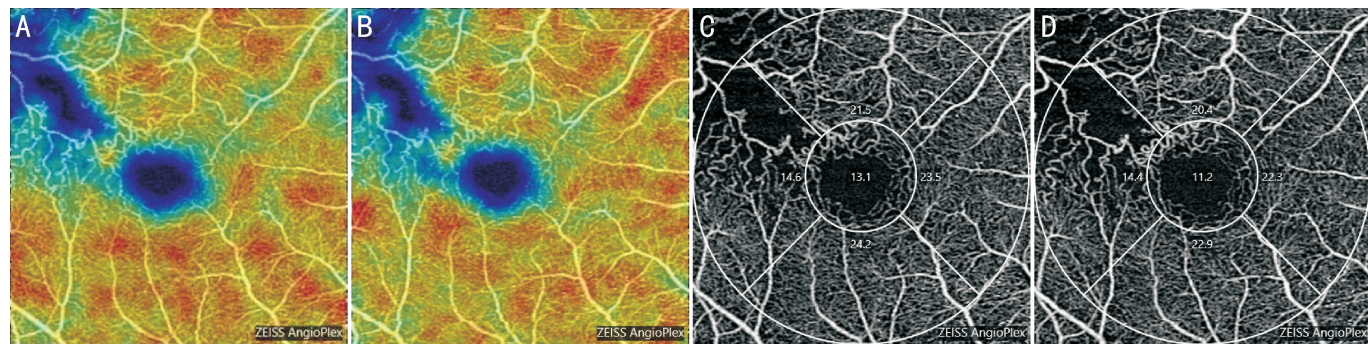


图1 RVO继发黄斑水肿患者抗VEGF治疗前后OCTA对比图  
A:治疗前黄斑区视网膜彩色编码图;B:治疗后黄斑区视网膜彩色编码图;C:治疗前黄斑区浅层视网膜毛细血管网血管长度密度;D:治疗后黄斑区浅层视网膜毛细血管网血管长度密度。

等。玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物成为近年来治疗RVO黄斑水肿的公认重要治疗手段,它能够明显抑制新生血管和减轻水肿,很好地提高患者视力。但VEGF是血管内皮细胞的存活因子,那抗VEGF药物是否会导致视网膜缺血的进展?它除了能抑制视网膜新生血管和减轻血管渗漏外,对正常的视网膜毛细血管还会产生什么影响呢?玻璃体腔内注射抗VEGF药物后会延缓视网膜毛细血管的闭塞还是加速它的发展?本文就抗VEGF治疗RVO继发黄斑水肿后,应用光学相干断层扫描血流成像技术(OCTA)观察黄斑区浅层视网膜毛细血管网的视网膜血管密度的变化来评价抗VEGF药物是否会加速黄斑区缺血的进展。以往我们对RVO患者视网膜血管的研究主要依靠眼底血管造影,但它会受荧光渗漏、出血等影响,无法准确测量黄斑区视网膜血管密度、视网膜无灌注区面积等指标,并且其为有创检查,部分患者可能出现过敏等不良反应。OCTA为我们提供了高分辨率的、分层的三维图像,它是一种快速的、非侵入性的新型血流成像技术,具有分辨率高、扫描速度快、可量化血流等优点,不仅能够精确地定性分析眼部血管形态,更重要的是能够无创性定量测量眼部血管及血流灌注<sup>[1-4]</sup>。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性病例对照研究。将2018-04/06河北省眼科医院临床确诊为RVO继发黄斑水肿的患者23例纳入研究。其中,男12例,女11例。年龄42~78(平均62.78±8.25)岁。视网膜分支静脉阻塞(BRVO)16例,视网膜中央静脉阻塞(CRVO)7例。病程2~92(平均24.70±23.20)d。纳入标准:临床确诊为RVO,包括CRVO和BRVO患者,且继发黄斑水肿。排除标准:(1)严重白内障或玻璃体积血等屈光间质混浊影响眼底成像者;(2)合并糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、视网膜血管炎、葡萄膜炎等眼底血管性疾病者;(3)既往接受过眼内药物注射、视网膜激光光凝术或眼科手术者;(4)有眼外伤及高度近视病史。患者及家属对本研究知情同意,且本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 研究方法

采用Cirrus HD-OCT 5000型OCTA对所有患眼进行检查。光源波长840nm,频宽90nm,A扫描为68000次/s。扫描模式包括:Angiography 3mm×3mm和HD Radical。所有扫描均开启FastTrac图像跟踪功能。OCTA数据自动导入FORUM系统(版本4.0),使用基于OMAG技术的Angio-Plex™软件(版本10.0)进行血流定量自动分析。在此OCTA图像中,以黄斑中心凹为中

心,分别划定直径1mm(内环)和3mm(外环)圆环。中心凹区域定义为内环以内区域,旁中心凹区域定义为内、外环之间区域,总区域定义为外环以内所有区域(图1)。玻璃体腔注射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注射针头于患者颞下方角膜缘后3.5mm处睫状体平坦部进针,玻璃体腔注射康柏西普注射液0.05mL/0.5mg,抗生素眼膏点眼、包扎。术后左氧氟沙星滴眼液点眼,3次/d,连续1wk。

#### 1.2.2 观察指标

治疗组玻璃体腔注射康柏西普后1mo随访,所有患者均行最佳矫正视力(BCVA)、眼压、裂隙灯、前置镜眼底检查、OCTA检查。所有检查均由同一位操作熟练的检查者完成。采用国际标准对数视力表检查患者最佳矫正视力(BCVA),转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力进行统计学分析;采用OCTA仪扫描自动识别及测量黄斑中心凹厚度(CMT)和中心凹、旁中心凹及总区域的两种血管密度,包括血管长度密度(vessel length density, VLD),即血流信号长度与检测区域面积的比值,以 $\text{mm}^{-1}$ 为单位;血管灌注密度(perfusion density, PD),即血流信号覆盖面积与扫描区域面积的比值;记录患者眼内炎、眼压高、玻璃体积血等并发症发生率。

统计学分析:采用统计学软件SPSS23.0进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对样本 $t$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后BCVA的比较

治疗前BCVA为 $1.51\pm 0.12$ ,治疗后1mo BCVA为 $0.71\pm 0.10$ ,较治疗前显著改善,差异有统计学意义( $t=23.82, P<0.05$ )。

### 2.2 治疗前后CMT的比较

治疗前CMT为 $531.30\pm 47.36\mu\text{m}$ ,治疗后1mo CMT为 $334.09\pm 48.81\mu\text{m}$ ,较治疗前显著降低,差异有统计学意义( $t=12.70, P<0.05$ )。

### 2.3 治疗前后浅层视网膜毛细血管网血管密度的比较

治疗后1mo,位于中心凹、旁中心凹及总区域的血管长度密度和灌注密度均较治疗前无明显变化,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见图1,表1、2。

### 2.4 并发症情况

在随访过程中,仅有1眼(4%)眼压升高,未出现眼内炎、视网膜脱离、玻璃体积血等眼部不良反应,且未发现其他与药物相关的全身不良反应。

## 3 讨论

RVO会出现缺血区,组织缺血会产生VEGF,导致视网膜屏障破坏,引起黄斑水肿。抗VEGF治疗可通过拮抗作用抑制新生血管的生成、降低血管通透性、调控血-

表1 RVO继发黄斑水肿患者不同区域治疗前后VLD的比较

区域	$(\bar{x} \pm s, \text{mm}^{-1})$			
	治疗前	治疗后1mo	t	P
中心凹	8.89±1.60	8.51±0.82	1.01	>0.05
旁中心凹	18.76±1.10	18.73±0.81	0.09	>0.05
总区域	17.66±1.07	17.60±0.81	0.24	>0.05

表2 RVO继发黄斑水肿患者不同区域治疗前后PD的比较

区域	$\bar{x} \pm s$			
	治疗前	治疗后	t	P
中心凹	0.17±0.02	0.17±0.01	-0.09	>0.05
旁中心凹	0.37±0.01	0.37±0.01	0.23	>0.05
总区域	0.35±0.01	0.34±0.01	0.21	>0.05

视网膜屏障通透性,从而达到促进视网膜内渗液吸收和改善黄斑水肿的目的。我们研究发现RVO继发黄斑水肿患者抗VEGF治疗后1mo,患者中央视网膜厚度较治疗前明显降低,BCVA显著提升。这些结论与以往的一些研究结果一致。Campochiaro等<sup>[5]</sup>观察20例BRVO和20例CRVO患者每月一次连续3次玻璃体腔注射抗VEGF(雷珠单抗)0.3mg或0.5mg治疗后,所有患者的黄斑水肿明显消退,BCVA平均提高15个字母,所有患者的VEGF水平都高于正常,但CRVO患者明显高于BRVO患者,在每组中VEGF水平与视力呈负相关。CRUISE研究(雷珠单抗治疗CRVO黄斑水肿)<sup>[6]</sup>和BRVO研究(雷珠单抗治疗BRVO黄斑水肿)<sup>[7]</sup>也证实了抗VEGF治疗对黄斑水肿的作用。另外在随访过程中,仅有1例(4%)眼压升高,未出现其他眼部和全身不良反应,这说明玻璃体腔注药术安全性高。

当发生RVO等缺血性改变时,视网膜缺血缺氧,眼内VEGF因子增多,会加重视网膜缺血、视网膜毛细血管闭塞,黄斑周围毛细血管灌注不足,导致黄斑区周围视网膜血管密度下降。OCTA作为一种对眼底血管无创、无侵入的检查,避免造影剂渗漏对视网膜微血管观察的干扰,而对异常血管分布及观察较传统血管造影更为清晰,且由于其分辨率高,对于黄斑区的拱环结构显像比传统造影更加细致,使我们得以对毛细血管丢失的区域及范围做到定量分析<sup>[8]</sup>。

Sellam等<sup>[9]</sup>应用OCTA观察28例RVO患者,包括13例CRVO、11例BRVO和4例半侧主干静脉阻塞,各组均较健康对照组黄斑血管密度明显降低。颜智鹏等<sup>[10]</sup>研究结果显示即使是非缺血型CRVO黄斑水肿患眼黄斑区血管密度也较健眼明显降低,并且他发现血管密度下降越多,黄斑区水肿程度越明显。虽然抗VEGF治疗可以明显地减轻黄斑水肿,但VEGF是血管内皮细胞的存活因子,抗VEGF治疗后随着黄斑水肿减轻的同时,是否会加重视网膜毛细血管的闭塞,促进黄斑缺血的发生?我们通过黄斑区视网膜血管密度的观察,得到的结论是否定的。我们应用OCTA定量测量RVO继发黄斑水肿患者抗VEGF治疗后1mo,通过观察浅层视网膜毛细血管网中位于黄斑中心凹、旁中心凹及总区域的血管长度密度和灌注密度,发现治疗前后两种血管密度均无明显变化,说明单次抗VEGF治疗RVO继发黄斑水肿在短期未引起黄斑缺血加

重。我们推测玻璃体腔注射抗VEGF药物能够明显降低RVO继发黄斑水肿患者眼内VEGF水平,但由于RVO病因未曾解除,视网膜仍处于缺血缺氧状态,VEGF仍在不断释放,所以单次抗VEGF治疗后不足以使VEGF水平下降至难以维持我们正常视网膜生理功能和结构完整的程度。因此我们通过抗VEGF治疗降低了VEGF水平后,要么眼内促血管生成因子与抑制血管生成因子之间这个庞大的体系达到了一种自我调节的平衡,黄斑水肿不再进展,要么平衡仍未建立,VEGF持续释放,黄斑水肿再次复发。这一结论为RVO继发黄斑水肿患者抗VEGF治疗提供了另一理论支持。

我们的研究与以往文献报道一致。Sellam等<sup>[9]</sup>观察28例RVO患者抗VEGF治疗后,平均随访期为19wk,他发现形态上视网膜毛细血管丛和黄斑拱环均有显著恢复,视网膜浅层及深层毛细血管丛囊泡数量明显减少,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。但其抗VEGF治疗药物和治疗次数不尽相同,基线时一半以上患者有过激光治疗。Ghasemi等<sup>[11]</sup>的研究结果与其类似,他观察CRVO继发黄斑水肿和糖尿病黄斑水肿患者,在眼内单次注射抗VEGF 32.5±9.4(21~50)d后,应用OCTA观察分别在浅层和深层视网膜毛细血管网,发现位于中心凹和旁中心凹视网膜毛细血管密度较注射前均无显著差异。但其CRVO样本量只有5例。这些结论也与Campochiaro等认为RVO患者抗VEGF治疗后不加重视网膜无灌注一致<sup>[8,12]</sup>。Suzuki等<sup>[13]</sup>的研究结果更为积极,23只RVO眼抗VEGF治疗后6mo,他发现抗VEGF治疗能改善视网膜血流,尤其在视网膜深层毛细血管网。以前对视网膜血管分析显示,视网膜深层毛细血管层的血管密度远远大于视网膜浅层毛细血管层<sup>[14]</sup>。因此推测,视网膜深层毛细血管层对于血流的观察可能更敏感。此结论同样也与Suzuki等<sup>[13]</sup>认为抗VEGF治疗能够减少视网膜无灌注区的结论相一致。Winegarner等<sup>[15]</sup>观察RVO患者抗VEGF治疗后12mo内视网膜血管密度没有明显变化,然而,6眼(13%)浅层视网膜毛细血管网和10眼(21%)深层视网膜毛细血管网的无灌注区有进展,黄斑水肿的复发次数与治疗后视网膜血管密度的降低显著相关。

以往OCTA量化血管密度基本上都是基于血管灌注测量方法评估的,我们的研究中应用了基于振幅和相位数据计算的蔡司三维光学微血管造影技术(optical microangiography, OMAG),它为我们提供了更多的量化参数来分析血流信息。研究中我们采用了血管长度密度和灌注密度两种量化指标:血管长度密度不受血管管径变化的影响,更敏感地发现血管数量的变化,尤其对于视网膜微血管的观察更为准确;灌注密度更好地反映血管内血流的灌注量,对影响血管管径疾病的观察更为准确,我们将两种指标相结合观察,为研究视网膜血管量化提供了一个新方法和途径。OCTA中由于存在投射伪像,这种真假血流信号在这些投射位置的混合重叠,易造成图像识别判读干扰,因此视网膜深层毛细血管网的观察受因素影响比较大。目前投射伪像去除方法技术尚未完善,由于软件不同,结果就会出现很大的偏差,影响结果的判读,所以本研究未观察视网膜深层毛细血管网中血管密度的变化。

本研究仍存在一些不足之处:(1)样本量较小。(2)

观察时间较短,且为玻璃体腔首次注药术后的变化,没有长期、反复治疗的观察。(3)仅分析了黄斑区视网膜血管密度这一反映黄斑区缺血的有限区域,但是并没有观察黄斑中心凹无血管区面积以及视网膜无灌注区的变化等反映视网膜微血管的其他指标。(4)由于OCTA获得清晰的图像数据依赖于患者良好的固视和红细胞运动,因此当患者扫描瞬间眨眼及过慢或过快的血流速度都会导致血流信号丢失而影响血流成像,可能会影响血管密度的测量而造成误差。目前这方面文献有限,而且大多数研究样本偏少,观察时间较短,治疗次数较少,缺乏对照研究。今后随着OCTA逐渐普及,抗VEGF治疗次数和时间的延长,我们会有更多的样本、更长的时间去进一步观察和发现RVO黄斑水肿患者抗VEGF治疗后的长远疗效,评估抗VEGF治疗RVO继发黄斑水肿患者视网膜微血管的变化。

#### 参考文献

- 1 Lupidi M, Coscas F, Cagini C, et al. Automated quantitative analysis of retinal microvasculature in normal eyes on optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol* 2016;169:9-23
- 2 Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split - spectrum amplitude - decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012;20(4):4710-4725
- 3 Carpineto P, Mastropasqua R, Marchini G, et al. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 2016;100(5):671-676
- 4 Chalam KV, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res* 2016;11(1):84-92
- 5 Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions; implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16(4):791-799
- 6 Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: 6-month primary

- end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1124-1133
- 7 Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 6-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1102-1112
- 8 Zhang M, Wang J, Pechauer AD, et al. Advanced image processing for optical coherence tomographic angiography of macular diseases. *Biomed Opt Express* 2015;6(12):4661-4675
- 9 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 veinocclusion. *Retina* 2017;37(6):1176-1184
- 10 颜智鹏,姚进. 非缺血型视网膜中央静脉阻塞患者黄斑区血管密度. *眼科新进展* 2016;36(12):1165-1167
- 11 Ghasemi FK, Iafe NA, Hubschman JP, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the 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 Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, et al. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120(4):795-802
- 13 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
- 14 Tan PE, Yu PK, Balaratnasingam C, et al. Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5728-5736
- 15 Winegarner A, Wakabayashi T, Fukushima Y, et al. Changes in Retinal Microvasculature and Visual Acuity After Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy in Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(7):2708-2716