

康柏西普联合激光治疗缺血型视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿

吴素兰,毛剑波,沈丽君,林丽,陈亦棋,张赞,陶继伟,张彩云,邵伊润

引用:吴素兰,毛剑波,沈丽君,等. 康柏西普联合激光治疗缺血型视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. 国际眼科杂志 2020;20(2):350-353

基金项目:温州市科技计划项目(No.Y20190649)

作者单位:(310000)中国浙江省杭州市,温州医科大学附属眼视光医院杭州院区眼底病中心

作者简介:吴素兰,毕业于温州医科大学,硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:沈丽君,毕业于西安交通大学,博士研究生,主任医师,研究方向:眼底病. slj@mail.eye.ac.cn

收稿日期:2019-06-10 修回日期:2020-01-07

摘要

目的:观察玻璃体腔注射康柏西普联合周边视网膜激光治疗缺血型视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)的疗效。

方法:回顾性病例研究。收集2014-10/2018-11在温州医科大学附属眼视光医院诊断为缺血型RVO-ME的患者39例39眼,其中CRVO患者14例14眼,BRVO患者25例25眼。所有患者均予玻璃体腔注射康柏西普联合周边视网膜激光光凝治疗。分别于治疗前后检测最佳矫正视力(BCVA)和黄斑中心凹厚度(CMT)。

结果:治疗后1、2、3、6mo,本组患者BCVA(0.67±0.49、0.56±0.41、0.62±0.52、0.47±0.40)均较治疗前(0.99±0.57)显著改善($P<0.05$),CMT(299.5±188.1、254.8±127.6、294.1±174.9、228.8±64.45 μm)均较治疗前(608.4±214.7 μm)显著下降($P<0.05$)。治疗后6mo BCVA与治疗前基线BCVA呈正相关($r=0.78, P<0.05$),而与治疗前CMT无明显相关性($r=0.25, P=0.13$)。

结论:玻璃体腔注射康柏西普联合周边视网膜激光光凝治疗缺血型RVO-ME疗效确切,可有效改善视力,降低CMT。

关键词:视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;康柏西普;周边视网膜激光;最佳矫正视力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.38

Efficacy of intravitreal Conbercept combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to ischemic retinal vein occlusion

Su-Lan Wu, Jian-Bo Mao, Li-Jun Shen, Li Lin, Yi-Qi Chen, Yun Zhang, Ji-Wei Tao, Cai-Yun Zhang, Yi-Run Shao

Foundation item: Science and Technology Project of Wenzhou (No. Y20190649)

Eye Fundus Center, the Affiliated Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Jun Shen. Eye Fundus Center, the Affiliated Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. slj@mail.eye.ac.cn

Received:2019-06-10 Accepted:2020-01-07

Abstract

• **AIM:** To investigate the effects of intravitreal conbercept combined with peripheral laser photocoagulation for ischemic RVO-ME.

• **METHODS:** A retrospective clinical study. Totally 39 patients (39 eyes) were included in this study since 2014-10 to 2018-11, who were diagnosed ischemic RVO-ME in Eye Hospital of Wenzhou Medical University. There were 14 CRVO and 25 BRVO. All patients were given intravitreal conbercept combined with peripheral laser photocoagulation. BCVA, OCT were examined before and after treatment.

• **RESULTS:** BCVA of 1, 2, 3, 6mo (0.67±0.49, 0.56±0.41, 0.62±0.52, 0.47±0.40) after treatment was significantly improved compared to base line (0.99±0.57) ($P<0.05$). CMT of 1, 2, 3, 6mo (299.5±188.1, 254.8±127.6, 294.1±174.9, 228.8±64.45 μm) after treatment was significantly decreased compared to base line (608.4±214.7 μm) ($P<0.05$). BCVA of 6mo was positively correlated with base line BCVA ($r=0.78, P<0.05$), while there was no correlation with base line CMT ($r=0.25, P=0.13$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal conbercept combined with peripheral laser photocoagulation is an effective approach for ischemic RVO-ME, which can significantly improve BCVA and decrease CMT.

• **KEYWORDS:** RVO; macular edema; conbercept; peripheral laser photocoagulation; BCVA

Citation: Wu SL, Mao JB, Shen LJ, et al. Efficacy of intravitreal Conbercept combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to ischemic retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(2):350-353

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是静脉回流受阻引起的血管阻塞性疾病,是继糖尿病视网膜病变后的第二大常见的致盲性视网膜血管性疾病,亚洲国家的发病率约为0.57%^[1]。RVO可分为缺血型和非缺血型,缺血型RVO约占20%,且30%非缺血型视网膜中央静脉阻塞也可发展成缺血型RVO。缺血型RVO的发生机制目前尚未明确。视网膜缺血会导致血管内皮生长因子

(VEGF) 以及其它炎症因子水平升高,引起黄斑水肿 (macular edema, ME); ME 也会加重视网膜缺血^[2]。因此,缺血型 RVO 患者往往 ME 程度较重,视力预后也较差^[3]。ME 和视网膜缺血是导致 RVO 患者视力下降的最重要原因。缺血型 RVO-ME 治疗的关键在于改善 ME 和视网膜缺血缺氧状态。除治疗 ME 外,周边部缺血区的激光光凝也对预防进一步形成新生血管及 ME 的加重具有积极意义。

目前,抗 VEGF 药物已成为治疗 RVO-ME 的一线用药,其效果优于单纯黄斑区格栅样激光或局部激素治疗^[4-6]。临床应用的抗 VEGF 药物包括雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等,其中康柏西普是我国自主研发的抗 VEGF 药物,目前已广泛应用于各类视网膜脉络膜血管病变,玻璃体腔注射康柏西普 (IVC) 在 RVO-ME 治疗中的疗效也得到了肯定^[7-9]。然而,目前关于 RVO 治疗的研究多集中于非缺血型 RVO 的治疗或未进行分类研究^[10-12],关于 IVC 治疗缺血型 RVO-ME 的临床报道尚不多见,也缺乏统一的治疗方案和标准。康柏西普治疗缺血型 RVO-ME 是否有效尚未可知,其联合周边部视网膜激光治疗的有效性尚待研究。此外,RVO 根据血管阻塞位置不同又可分为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),两者采用上述方法治疗的预后是否存在差异,仍有待进一步研究。本研究对缺血型 RVO-ME 患者行康柏西普联合周边部视网膜激光治疗,观察治疗前后最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑中心凹厚度 (central macular edema, CMT) 的变化,同时对照分析 CRVO 和 BRVO 患者的预后情况,探讨其治疗后解剖和功能恢复是否存在差异,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性病例研究。选取 2014-10/2018-11 在我院确诊为缺血型 RVO-ME 的患者 39 例 39 眼,其中女 25 例,男 14 例;年龄 46~79 (平均 61.44±8.04) 岁;CRVO 14 眼,BRVO 25 眼;基线 BCVA (LogMAR) 为 0.99±0.57, CMT 为 608.4±214.7 μm。纳入标准:(1)眼底和荧光素血管造影 (FFA) 检查确诊为缺血型 RVO,CRVO 无灌注区大于 10 个视盘面积定义为缺血型,BRVO 无灌注区大于 5 个视盘面积定义为缺血型;(2)光相干断层扫描 (OCT) 检查显示 CMT>250 μm 或存在囊样水肿;(3)接受玻璃体腔注射康柏西普联合周边激光治疗;(4)随访时间 6mo 及以上。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)合并年龄相关性黄斑变性、严重的糖尿病视网膜病变、视网膜血管炎、葡萄膜炎、高度近视黄斑病变等眼底血管性疾病者;(3)既往接受过眼内药物注射或眼部手术者;(4)有严重眼外伤病史者;(5)过敏体质或全身情况不允许或不配合检查和治疗者。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,经医院伦理委员会审核批准,并获得患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者治疗前均行 BCVA、眼压、裂隙灯显微镜、眼底镜、眼底照相、FFA、OCT 等检查。首先予以玻璃体腔注射 10mg/mL 康柏西普 0.05mL (0.5mg) 治疗,采取 1+PRN 的治疗方案,即初始进行 1 次抗 VEGF 治疗,随访中根据黄斑水肿等情况,按需进行同剂量重复治疗。注射后 1wk,对周边视网膜无灌注区予以激光光凝治

疗,根据需要行 1 次或多次激光治疗,激光参数:能量 100~200mW;光斑直径 200~300 μm;曝光时间 0.3s;光斑间距:1 个光斑直径。

1.2.2 观察指标 所有患者分别于治疗前、治疗后 (初次 IVC 后) 1、2、3、6mo 检测 BCVA 和 CMT。(1)BCVA:采用国际标准视力表进行检查,并将结果转换为最小分辨角对数 (LogMAR) 视力记录。(2)CMT:采用 OCT 自带软件测量 CMT,手动测量中心凹内界膜至视网膜色素上皮下缘的视网膜厚度,由同一医师测量 3 次,取平均值,如测量值最大值和最小值差异超过 10 μm,则重新测量。随访 6mo,记录 IVC 次数及视网膜激光光凝次数。

统计学分析:采用 Graphpad Prism 7 软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,患者治疗前后 BCVA 和 CMT 采用重复测量数据的方差分析进行比较,治疗前后各时间点的进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组之间的比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用 *n* 表示,两组之间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的治疗情况 至末次随访,本研究纳入患者共行 IVC 92 (平均 2.36±0.99) 次,视网膜激光光凝 84 (平均 2.15±1.2) 次。治疗前、治疗后 1、2、3、6mo,本组患者患眼 BCVA 分别为 0.99±0.57、0.67±0.49、0.56±0.41、0.62±0.52、0.47±0.40,差异有统计学意义 ($F = 6.62, P < 0.05$),治疗后 1、2、3、6mo BCVA 均较治疗前显著改善 ($P < 0.05$); CMT 分别为 608.4±214.7、299.5±188.1、254.8±127.6、294.1±174.9、228.8±64.45 μm,差异有统计学意义 ($F = 35.08, P < 0.05$),治疗后 1、2、3、6mo CMT 均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$)。本组患者治疗后 6mo BCVA 与治疗前 BCVA 呈正相关 ($r = 0.78, P < 0.05$),与治疗后 6mo CMT 呈正相关 ($r = 0.33, P = 0.04$),而与治疗前 CMT 无明显相关性 ($r = 0.25, P = 0.13$)。

2.2 不同类型 RVO 患者治疗情况 根据血管阻塞位置将纳入患者分为 CRVO 组和 BRVO 组,其中 CRVO 组患者 14 例 14 眼,BRVO 组患者 25 例 25 眼。与 BRVO 组比较,CRVO 组患者基线 BCVA 较差,黄斑水肿程度较重,视网膜激光光凝次数较多,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。治疗后 1、2、3、6mo,CRVO 组患者 BCVA 均较治疗前明显改善 ($P = 0.006、0.005、0.024、0.006$)。治疗后 2、3、6mo, BRVO 组患者 BCVA 较治疗前明显改善 ($P = 0.002、0.003、<0.001$)。治疗后 1、2、3、6mo,两组患者 CMT 较治疗前均明显下降 ($P < 0.001$),见表 2。两组患者治疗前后典型 OCT 检查结果见图 1、2。

3 讨论

缺血型 RVO 是较重的 RVO 类型,常伴有严重的黄斑水肿和较差的预后视力。治疗相对复杂,治疗标准尚不统一,多数学者对 RVO 进行研究时,常将缺血型排除在外,仅有少数研究进行探讨^[6]。

本研究采用玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜周边激光光凝对缺血型 RVO-ME 进行治疗,纳入缺血型 RVO-ME 患者 39 例 39 眼,年龄 46~79 (平均 61.44±8.04) 岁,排除年轻的或由视网膜血管炎等因素引起的 RVO 患者。有研究对 RVO-ME 患者进行为期 1a 的观察发现,1+PRN 与 3+PRN 相比,在视力恢复和 OCT 解剖学的修复方

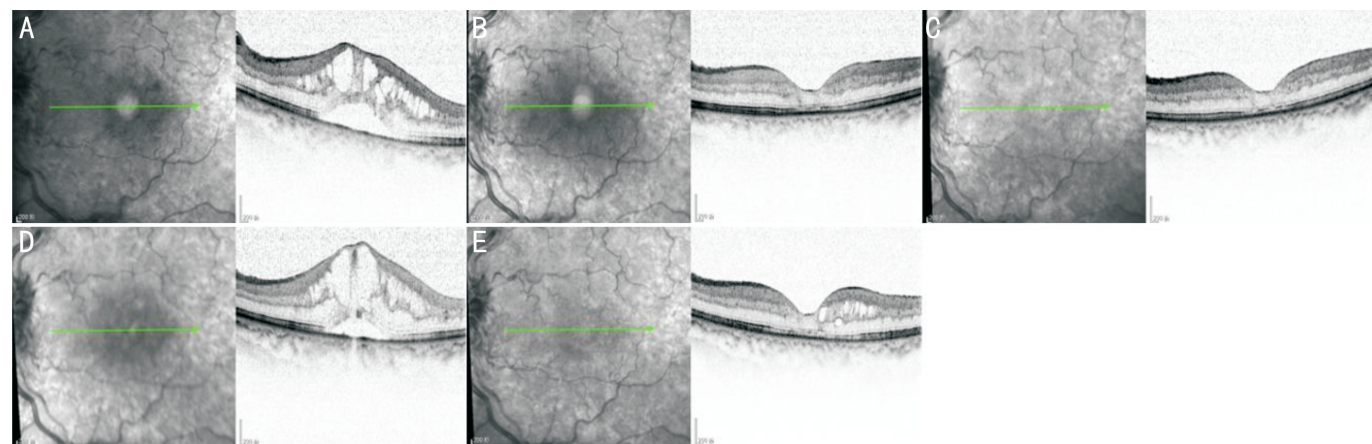


图1 患者,女,63岁,左眼视力下降3mo,诊断为左视网膜中央静脉阻塞 A:初诊时,右眼黄斑水肿伴神经上皮层脱离,予以抗 VEGF 治疗后 1wk 行周边无灌注区激光光凝;B:抗 VEGF 治疗后 1mo,黄斑区中心凹形态可,水肿消退;C:抗 VEGF 治疗后 2mo,黄斑中心凹形态可,无水肿;D:抗 VEGF 治疗后 3mo,黄斑水肿复发,再次予以抗 VEGF 治疗,并于 1wk 后行周边无灌注区激光光凝;E:初次抗 VEGF 治疗后 6mo,黄斑中心凹颞侧有黄斑水肿。

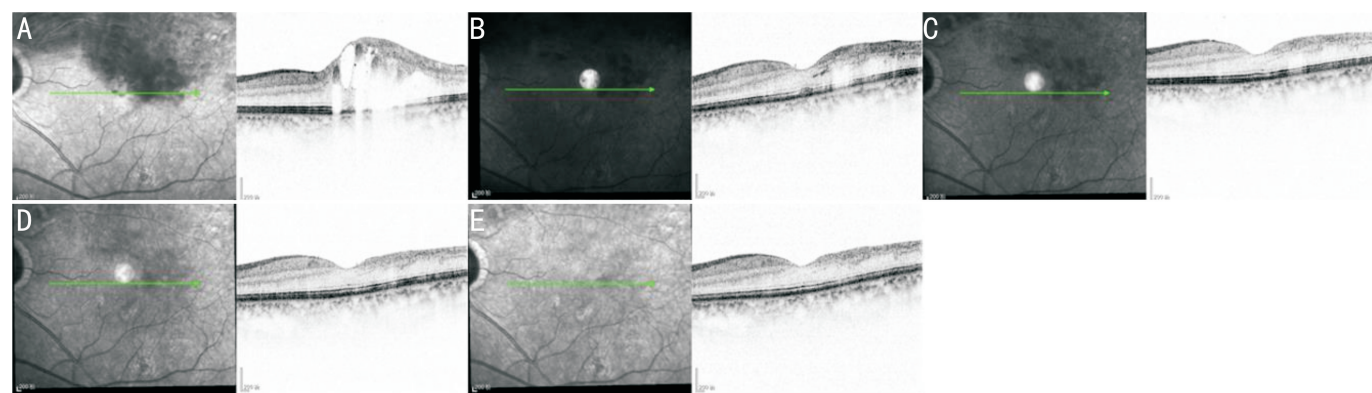


图2 患者,男,61岁,左眼视力下降2mo,诊断为左视网膜分支静脉阻塞 A:初诊时,右眼黄斑水肿,予以抗 VEGF 治疗后 1wk 行周边无灌注区激光光凝;B~E:治疗后随访均无黄斑水肿,予以观察。

表1 两组患者的一般资料比较

组别	眼数	基线视力(LogMAR)	基线 CMT(μm)	IVC 次数(次)	激光次数(次)	$\bar{x} \pm s$
CRVO 组	14	1.35 \pm 0.57	732.1 \pm 162.7	2.27 \pm 0.96	3.27 \pm 0.96	
BRVO 组	25	0.70 \pm 0.47	539.2 \pm 211.4	2.36 \pm 1.00	1.48 \pm 0.71	
t/χ^2		3.23	2.95	0.44	7.06	
P		<0.05	<0.05	0.66	<0.05	

表2 治疗前后两组患者 BCVA 和 CMT 情况

时间	CRVO 组		BRVO 组		$\bar{x} \pm s$
	BCVA(LogMAR)	CMT(μm)	BCVA(LogMAR)	CMT(μm)	
治疗前	1.35 \pm 0.57	732.1 \pm 162.7	0.70 \pm 0.47	539.2 \pm 211.4	
治疗后 1mo	0.81 \pm 0.44	287.2 \pm 177.7	0.60 \pm 0.51	306.4 \pm 197.0	
治疗后 2mo	0.80 \pm 0.45	240.1 \pm 153.0	0.43 \pm 0.33	263.1 \pm 133.6	
治疗后 3mo	0.91 \pm 0.56	289.4 \pm 166.5	0.45 \pm 0.42	296.8 \pm 182.8	
治疗后 6mo	0.81 \pm 0.43	251.8 \pm 76.66	0.28 \pm 0.22	215.9 \pm 54.00	
F	3.119	26.594	5.821	14.768	
P	0.021	<0.001	<0.001	<0.001	

面无明显差异,且总注射次数较少^[13]。本研究采用 1+PRN 的抗 VEGF 治疗策略,随访 6mo 中,患者平均玻璃体腔注射抗 VEGF 次数为 2.36 \pm 0.99 次。本研究中,部分患者需要抗 VEGF 次数较多,黄斑水肿反复发作。既往研究发现,病程长、黄斑区无灌注区大、基线黄斑水肿严重的患者更容易复发^[14-15]。

既往研究表明,缺血型 RVO-ME 患者治疗后疗效较差,治疗难度大。Tam 等^[16]对 16 眼缺血型 CRVO-ME 患者的研究发现,50%患者经抗 VEGF 治疗后视力提高或保持,其余 50%患者视力下降,说明抗 VEGF 治疗对部分缺血型 RVO 患者有效。褚梦琪等^[17]对 RVO-ME 患者行后 Tenon 囊下注射曲安奈德发现,治疗后缺血型患者视力改

变无统计学意义。本研究发现,康柏西普联合周边视网膜激光光凝治疗 RVO-ME 短期疗效佳。考虑可能是视网膜激光通过对无灌注区的封闭,可以降低视网膜耗氧量,改善供血,降低 VEGF 水平,有利于 RVO-ME 的恢复^[18];抗 VEGF 药物也能在一定程度上改善视网膜的缺血状态,增加视网膜灌注量^[19]。因此,对于缺血型 RVO-ME 患者,抗 VEGF 治疗联合周边视网膜激光光凝可起到改善视力、促进黄斑水肿消退的疗效。

此外,我们发现,本组患者治疗后 BCVA 与治疗前 BCVA 呈正相关,与治疗前 CMT 无明显相关性,这与文献报道结果一致^[7,20],表明治疗前的基线视力是影响治疗后视力恢复的关键因素,治疗前视力好者其预后视力也好,反之预后视力则差;而治疗前黄斑水肿程度与视力预后无明显相关性,提示单纯采用 OCT 检查发现的黄斑水肿程度无法很准确地评价 RVO-ME 患眼的病变程度以及治疗效果。刘鹏辉等^[21]研究认为,黄斑水肿并非影响视功能的唯一因素,黄斑区光感受器、外界膜等损害可能对视力影响更大。

本研究根据血管阻塞位置将纳入患者分为 CRVO 组和 BRVO 组,结果表明,两组患者经抗 VEGF 联合周边视网膜激光光凝治疗后,视力和黄斑水肿均有改善。治疗前,与 CRVO 组相比,BRVO 组患者视力较好,黄斑水肿程度较轻,分析可能与血管阻塞的程度有关,CRVO 患者阻塞程度较重,血液引流程度更差,黄斑水肿往往更重,视力更差^[22]。治疗后,两组患者黄斑水肿程度均明显改善,但 BRVO 组患者的视力改善程度更明显,间接说明仅采用黄斑水肿程度这一指标不足以评价 RVO 的病变程度,黄斑水肿消退并不代表视功能的完全恢复。Luo 等^[23]研究发现,仅有少量患者在黄斑水肿消退后视力完全恢复。

综上所述,玻璃体腔注射康柏西普联合周边视网膜激光光凝治疗缺血型 RVO-ME 可有效改善患者视力,降低黄斑水肿程度,且 BRVO 患者往往预后视力更好。但由于本研究样本量少、随访时间短,对于缺血型 RVO 的治疗仍需要大样本、多种抗 VEGF 药物的长期前瞻性研究加以验证。

参考文献

- Rogers S, Mcintosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-319
- Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011; 118(1): 119-133
- Calugaru D, Calugaru M. Ischemic retinal vein occlusion: Characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 2019; 64(3): 440-441
- 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
- Qian T, Zhao M, Xu X. Comparison between anti-VEGF therapy and corticosteroid or laser therapy for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42(5): 519-529

- Gao L, Zhou L, Tian C, et al. Intravitreal dexamethasone implants versus intravitreal anti-VEGF treatment in treating patients with retinal vein occlusion: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1): 8
- 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
- Li F, Sun M, Guo J, et al. Comparison of Conbercept with Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Curr Eye Res* 2017; 42(8): 1174-1178
- Sun Z, Zhou H, Lin B, et al. Efficacy and safety of intravitreal conbercept injections in macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Retina* 2017; 37(9): 1723-1730
- 朱江, 孙红艳, 史亚波, 等. 康柏西普联合激光光凝治疗非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2018; 18(6): 1117-1120
- 陈婷, 朱登峰, 杨玲. 视网膜激光联合雷珠单抗或康柏西普对 RVO 继发 ME 的疗效. *国际眼科杂志* 2018; 18(9): 1594-1598
- Sangroongruangsri S, Ratanapakorn T, Wu O, et al. Comparative efficacy of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(9): 903-916
- Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, et al. Short-term effect of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion. *Retina* 2016; 36(9): 1726-1732
- Yoo JH, Ahn J, Oh J, et al. Risk factors of recurrence of macular oedema associated with branch retinal vein occlusion after intravitreal bevacizumab injection. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(10): 1334-1339
- Chung EJ, Hong YT, Lee SC, et al. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(9): 1241-1247
- Tam EK, Golchet P, Yung M, et al. Ischemic central retinal vein occlusion in the anti-vascular endothelial growth factor era. *Retina* 2018; 38(2): 292-298
- 褚梦琪, 毛剑波, 朱莎, 等. 后 Tenon 囊下注射曲安奈德治疗缺血型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(5): 522-526
- Shah NJ, Shah UN. Long-term effect of early intervention with single intravitreal injection of bevacizumab followed by panretinal and macular grid photocoagulation in central retinal vein occlusion (CRVO) with macular edema: a pilot study. *Eye (Lond)* 2011; 25(2): 239-244
- 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
- Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, et al. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 2007; 27(4): 426-431
- 刘鹏辉, 孟旭霞, 周慧慧. 视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗后中心凹视网膜厚度对远期视力预后的影响. *中华眼底病杂志* 2018; 34(3): 242-246
- Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 2018; 63(6): 816-850
- Luo W, Jia F, Liu M, et al. The Analysis of Correlative Factors of Visual Acuity with Intravitreal Conbercept Injection in Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 7348153