

雷珠单抗治疗 BRVO-ME 的临床疗效及视力预后相关因素分析

杨静¹, 张月玲², 杨娜², 顾朝辉², 王丽英², 王冬艳²

引用: 杨静, 张月玲, 杨娜, 等. 雷珠单抗治疗 BRVO-ME 的临床疗效及视力预后相关因素分析. 国际眼科杂志. 2020; 20(4): 673-679

作者单位:¹(067000) 中国河北省承德市, 承德医学院研究生学院;²(067000) 中国河北省保定市第一中心医院眼二科
作者简介: 杨静, 在读硕士研究生, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 张月玲, 毕业于河北医科大学, 硕士, 主任医师, 教授, 主任, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病. bdjqlz@163.com

收稿日期: 2019-10-20 修回日期: 2020-03-16

摘要

目的: 分析雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿 (BRVO-ME) 患者黄斑区视网膜结构和功能的改善情况, 并探讨影响视力预后的相关因素。

方法: 前瞻性临床研究。选取 2018-06/2019-05 于我院眼科确诊的 BRVO-ME 患者 25 例 25 眼, 均接受每月 1 次, 连续 3 次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。分别于治疗前和第 3 次玻璃体腔注射 1mo 后检测最佳矫正视力 (BCVA), 并利用相干光断层扫描成像 (OCT 和 OCTA) 技术检测黄斑中心凹厚度 (CMT), 评估浅层视网膜毛细血管网的血管长度密度 (VLD)、血管灌注密度 (VPD)、中心凹无血管区面积 (FAZ), 通过多焦视网膜电流图 (mf-ERG) 分析一环和二环 (中央凹) 的 N1、P1 波潜伏期及 P1 波振幅密度。

结果: 治疗后, 本组患者 BCVA (LogMAR) 较治疗前显著改善 (0.323 ± 0.086 vs 0.773 ± 0.304 , $P < 0.05$); CMT 显著降低 ($239.385 \pm 33.175 \mu\text{m}$ vs $489.346 \pm 137.453 \mu\text{m}$, $P < 0.05$), 而 VLD、VPD、FAZ 均无明显变化 ($P > 0.05$); 一环和二环 N1 波潜伏期、P1 波潜伏期显著降低, 且 P1 波振幅密度值显著提高 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 年龄、治疗前 BCVA、VLD、VPD、FAZ 与治疗前后视力变化值具有显著相关性 (均 $P < 0.05$)。

结论: 玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗 BRVO-ME 可显著降低黄斑水肿, 改善视力及黄斑区结构和功能, 年龄、基线 BCVA、黄斑区微结构参数可作为评估视力改善的预测指标。

关键词: 视网膜分支静脉阻塞; 抗 VEGF 治疗; 相干光断层扫描血管成像; 多焦视网膜电图

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.21

Analysis on the clinical effect and visual acuity prognostic factors of BRVO - ME treated with Ranibizumab

Jing Yang¹, Yue-Ling Zhang², Na Yang², Zhao-Hui Gu², Li-Ying Wang², Dong-Yan Wang²

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China; ²Second Department of Ophthalmology, Baoding No. 1 Central Hospital, Baoding 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yue - Ling Zhang. Second Department of Ophthalmology, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding 067000, Hebei Province, China. bdjqlz@163.com

Received: 2019-10-20 Accepted: 2020-03-16

Abstract

• **AIM:** To evaluate the functional and structural changes of foveal macula after intravitreal ranibizumab injection in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO - ME) and screen the factors that can predict the final visual acuity of the patients.

• **METHODS:** Prospective, clinical study. In this prospective single - arm study, we observed 25 patients (25 eyes) diagnosed with BRVO - ME who were enrolled from 2018.6 - 2019.5 in the first central hospital of Baoding. All patients received monthly ranibizumab 0.5mg injections for 3 consecutive months. The best - corrected visual acuity (BCVA), the central macular thickness (CMT) and the vessel perfusion density (VPD), vessel length density (VLD) and fovea avascular zone (FAZ) of superficial capillary plexus (SCP) were evaluated detected by optical coherence tomography (OCT and OCTA) before and 1mo after the third injection. Mf - ERG was used to analyze the amplitude density of P1 wave and latency of P1, N1 wave from ring 1 and ring 2.

• **RESULTS:** After treatment, BCVA (LogMAR) was improved significantly compared with that before (0.323 ± 0.086 vs 0.773 ± 0.304 , $P < 0.05$). CMT was lower than before ($239.385 \pm 33.175 \mu\text{m}$ vs $489.346 \pm 137.453 \mu\text{m}$, $P < 0.05$), but there was no significant change in FAZ, VPD and VLD of SCP within 6mm x 6mm of macular area before and after treatment ($P > 0.05$). The latency of P1, N1 wave of ring 1 and ring 2 were significantly decreased from baseline, while the amplitude density of P1 wave was increased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis shows that age, baseline BCVA, VLD, VPD, FAZ were significantly correlated with changes in visual acuity before and after

treatment ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** In patients with BRVO-ME, ranibizumab therapy can reduce CMT, improve BCVA and improve the structure and function of macular area. Age, BCVA before treatment and microstructure parameters of macular area can be used as predictors of vision improvement.

• **KEYWORDS:** branch retinal vein occlusion; anti-VEGF therapy; optical coherence tomography angiography; multifocal electroretinogram

Citation: Yang J, Zhang YL, Yang N, *et al.* Analysis on the clinical effect and visual acuity prognostic factors of BRVO-ME treated with Ranibizumab. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(4):673-679

0 引言

视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是仅次于糖尿病视网膜病变的第二大常见视网膜血管病变^[1],而黄斑水肿(macular edema, ME)是导致BRVO患者中心视力丧失的最重要原因^[2]。研究认为,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是导致血-视网膜屏障破坏,引起黄斑水肿的重要血管渗透性因子之一^[3]。自抗VEGF药物问世以来,彻底改变了BRVO-ME的治疗,抗VEGF药物可有效降低眼内VEGF水平,降低血管通透性^[4],使BRVO患者视力预后明显改善^[5-6]。近年来研究发现部分患者行抗VEGF治疗后,ME完全消退,视力仅部分恢复^[7]。在这种情况下,传统的相干光断层扫描(optical coherence tomography, OCT)无法识别造成持续性视力损害的原因。故仅靠视力与OCT评价治疗效果是不全面的。本研究使用相干光断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)和多焦视网膜电流图(multifocal electroretinography, mf-ERG)评估BRVO-ME患者连续3次行玻璃体腔注射雷珠单抗后黄斑区6mm×6mm范围内的视网膜结构和功能变化。OCTA是一种将OCT的高分辨率成像与血管成像功能相结合的新型成像方式。利用OCTA可以无创、定量地测量黄斑区微血管灌注变化,评估治疗前后黄斑结构和功能的恢复情况。mf-ERG作为一种客观的电生理学检查方法,可以记录视网膜后极部的电位活动,对后极部尤其是黄斑区视网膜功能做出分区域的、定量的分析,可更好地观察病情的进展和治疗效果。研究发现,中心凹无血管区面积(fovea avascular zone, FAZ)扩大与视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)患者视力下降之间可能存在关联^[8-9],然而抗VEGF治疗后BRVO患者视网膜黄斑区微血管灌注状态及电生理改变尚无统一论。本文就这一问题进行探讨,并分析BRVO-ME患者治疗前各指标基线情况与视力恢复的关系,探寻患者的哪些基线形态学指标可作为视力改善的预测因素。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性临床研究。选取2018-06/2019-05于保定市第一中心医院眼科门诊确诊的BRVO-ME患者25例25眼,其中男11例,女14例;年龄 58.62 ± 10.97 岁。纳入标准:(1)经荧光素血管造影(fluorescein angiography, FA)和OCT检查确诊为BRVO-ME,且为发病1mo内的初发病例;(2)OCT检查示黄斑中心凹厚度(central

macular thickness, CMT) $>250\mu\text{m}$;(3)接受每月1次,连续3次玻璃体注射雷珠单抗注射液治疗,相邻2次治疗最长间隔时间不超过6wk;(4)眼压正常。排除标准:(1)既往接受过口服药物治疗、玻璃体腔注射药物及内眼手术、视网膜激光等治疗者;(2)有抗VEGF注射药物禁忌证者;(3)合并视网膜新生血管、视盘新生血管、虹膜新生血管或新生血管性青光眼;(4)合并糖尿病视网膜病变或其他严重影响视力的眼部疾病;(5)固视差、屈光介质不清影响相关检查者;(6)临床资料不完整。本研究符合《赫尔辛基宣言》并获得保定市第一中心医院伦理委员会批准,入组患者均被告知注药目的和玻璃体腔注药后可能发生的并发症,均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔注射药物 本研究采用3+PRN(按需注射)的治疗方案,即每月1次,连续3mo行玻璃体腔注射雷珠单抗,3mo后根据复诊情况决定是否再治疗。若3mo后复查OCT显示黄斑区仍然存在或新出现视网膜内/下积液,伴 $\text{CMT}\geq 250\mu\text{m}$ 或最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)下降,伴CMT增加,则需再次行玻璃体腔注射雷珠单抗注射液治疗^[10]。本研究仅研究前3次注射治疗效果。术中患眼玻璃体腔注入雷珠单抗注射液0.05mL/0.5mg。术前、术后行抗生素滴眼液点眼预防感染。手术由同一医生于手术室内进行。

1.2.2 观察指标 治疗前和治疗(第3次玻璃体腔注射雷珠单抗)1mo后所有患者均行BCVA、OCT和OCTA、mf-ERG检查。所有检查均由同一位操作熟练的检查者完成。

1.2.2.1 BCVA检查 采用国际标准对数视力表检查患眼治疗前后BCVA,结果转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力进行统计学分析。

1.2.2.2 OCT和OCTA检查 采用Cirrus HD-OCT 5000型OCTA对入组患者进行检查。扫描模式包括:Angiography 6mm×6mm和HD Radical。扫描时开启FastTrac图像跟踪软件,OCTA相关数据自动导入FORUM系统,使用Angio-Plex™软件行血流定量自动分析。HD Radical模式下,采用OCTA追踪法,自动识别及测量治疗前后同一部位黄斑中心凹处视网膜厚度,并记录CMT值。Angiography 6mm×6mm模式下自动分离生成浅层视网膜毛细血管网(superficial capillary plexus, SCP)的OCTA图像并测量SCP 6mm×6mm范围内两种血管密度,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 mm^{-1} 为单位;血管灌注密度(vessel perfusion density, VPD),即血流信号覆盖面积与扫描区域面积的比值,同时测量FAZ。FAZ为软件自动识别并测量,如仪器无法识别或测量误差较大则由3位有经验的医师手动测量FAZ面积,并取3次测量FAZ面积的平均值作为最终FAZ面积。既往研究表明,深层毛细血管因为囊样改变等原因,血管会有一些的移位,FAZ存在一定误差,浅层毛细血管血流密度及FAZ更可靠^[11],故本研究仅测量SCP相关数据进行分析。

1.2.2.3 mf-ERG检查 采用UTAS-SUNBURST-MFERG多焦视觉电生理检查系统,以61个六边形组成刺激源,对视网膜后极部约30°测试范围内进行检测,记录一阶反应。检查前患眼充分散瞳,角膜表面麻醉后置入

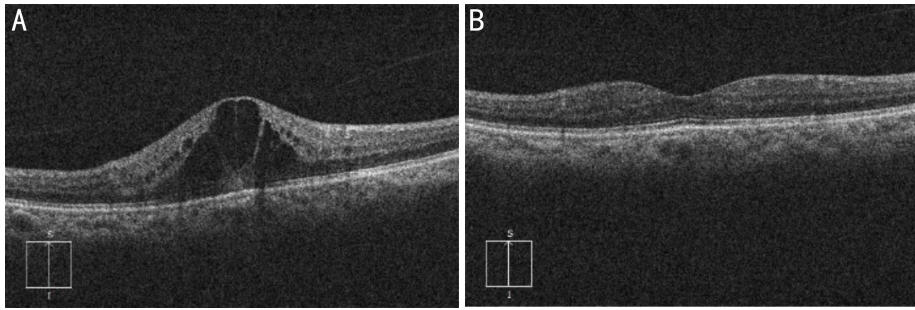


图1 患者,男,58岁,右眼视力下降6d,诊断为右眼BRVO-ME,治疗前后OCT对比图 A:治疗前CMT的OCT B-scan图像;B:治疗1mo后CMT的OCT B-scan图像。

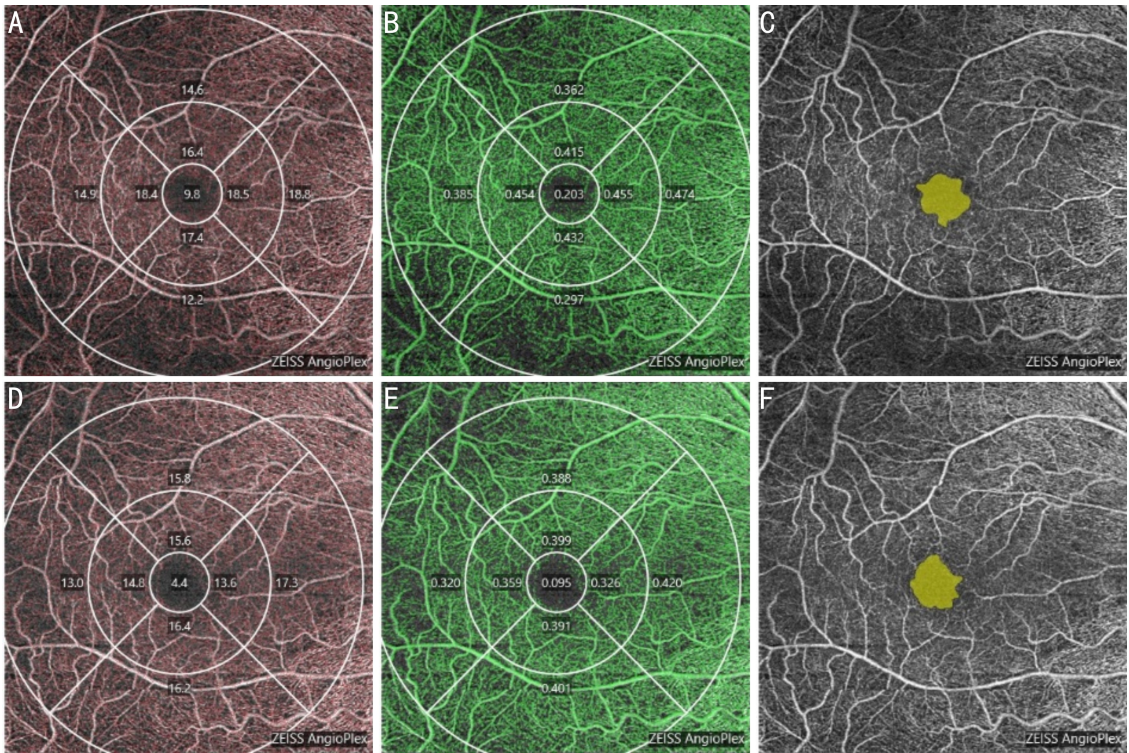


图2 患者,男,62岁,右眼视力下降10d,诊断为右眼BRVO-ME,治疗前后OCTA对比图 A、D:治疗前和治疗1mo后黄斑区浅层视网膜毛细血管网VLD检测;B、E:治疗前和治疗1mo后黄斑区浅层视网膜毛细血管网VPD检测;C、F:治疗前和治疗1mo后黄斑区浅层视网膜毛细血管网FAZ检测。

表1 治疗前后黄斑区微结构参数比较

时间	CMT(μm)	VLD(mm^{-1})	VPD	FAZ(mm^2)	$\bar{x} \pm s$
治疗前	489.346 \pm 137.453	13.073 \pm 2.858	0.320 \pm 0.083	0.315 \pm 0.118	
治疗后	239.385 \pm 33.175	14.069 \pm 2.796	0.376 \pm 0.130	0.358 \pm 0.135	
<i>t</i>	9.053	-1.421	-1.985	-1.518	
<i>P</i>	<0.001	0.168	0.058	0.142	

Jet 角膜接触镜电极,记录mf-ERG反应波形。以黄斑中心凹为中心,测量第一环及其4环刺激部位,记录第一个负波为N1波,第一个正波为P1波。根据本研究的需要,自内至外分别分析一环和二环(中央凹)的N1、P1波的潜伏期及P1波的振幅密度。记录遵循国际临床视觉电生理学会的指导方针^[12]。

统计学分析:应用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计量资料均满足正态分布,用均数 \pm 标准差表示,采用配对样本*t*检验比较患眼治疗前后各检查指标的变化情况。采用Pearson相关分析法分析视力变化与各检验指标基线数值之间的相关性,相关系数*r*的绝对值 $|r|=0$ 表示无相关, $0.0 < |r| \leq 0.2$ 表示极弱相关, $0.2 < |r| \leq 0.4$ 表

示弱相关, $0.4 < |r| \leq 0.6$ 表示中等程度相关, $0.6 < |r| \leq 0.8$ 表示强相关, $|r| > 0.8$ 表示极强相关,本研究中强相关及以上的检验指标定义为视力预后的评估指标)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后BCVA比较 本组患者治疗前BCVA为0.773 \pm 0.304,治疗后BCVA为0.323 \pm 0.086,较治疗前显著改善,差异有统计学意义($t=6.778, P < 0.05$)。

2.2 治疗前后黄斑区微结构参数比较 与治疗前相比,治疗后本组患者仅CMT显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$,图1),而VLD、VPD、FAZ无明显变化,差异均无统计学意义($P > 0.05$,图2),见表1。

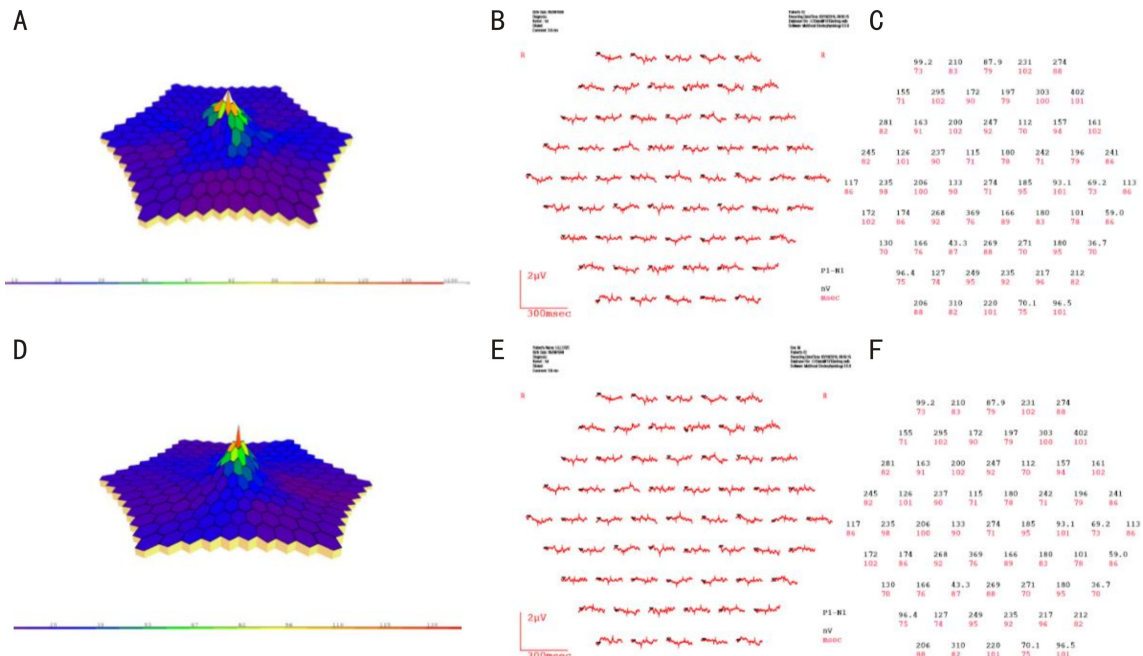


图3 患者,女,55岁,右眼视力下降11d,诊断为右眼BRVO-ME,治疗前后mf-ERG检查图像 A、D:治疗前和治疗1mo后mf-ERG图像三维图像;B、E:治疗前和治疗1mo后mf-ERG曲线图(Plot);C、F:治疗前和治疗1mo后mf-ERG潜伏期数值图。

表2 治疗前后mf-ERG参数的比较

时间	一环			二环		
	N1潜伏期(ms)	P1潜伏期(ms)	P1振幅密度(nV)	N1潜伏期(ms)	P1潜伏期(ms)	P1振幅密度(nV)
治疗前	30.096±4.781	48.968±4.768	14.892±8.353	29.692±4.537	48.349±5.771	4.034±2.438
治疗后	27.766±5.769	46.913±5.216	20.635±8.767	26.997±5.304	44.576±5.923	6.242±3.091
<i>t</i>	2.398	2.365	-4.199	3.184	3.624	-5.092
<i>P</i>	0.024	0.026	<0.001	0.004	0.01	<0.001

2.3 治疗前后mf-ERG参数的比较 与治疗前相比,治疗后本组患者一环和二环N1波潜伏期、P1波潜伏期显著降低,而P1波振幅密度值显著提高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。治疗前后mf-ERG检查典型图片见图3。

2.4 视力变化的相关因素分析 Pearson相关性分析结果显示,年龄、治疗前BCVA、VLD、VPD、FAZ与视力变化值(治疗后视力-治疗前视力)之间存在相关性(均 $P<0.05$),其中年龄、治疗前FAZ与视力变化值之间存在负相关关系,治疗前BCVA、VLD、VPD与视力变化值之间存在正相关关系,见表3。治疗前一环与二环P1潜伏期与视力提高回归分析存在相关性($P<0.05$),但相关系数 r 绝对值 $|r|\leq 0.6$,呈弱相关与中等程度相关,暂不考虑作为视力预后的评估指标。

3 讨论

黄斑水肿是BRVO常见的并发症,也是影响视力的主要原因。研究发现,BRVO-ME由多种因素共同形成,主要是动脉供血不足,静脉管壁受损,血流动力学异常,使毛细血管内皮细胞紧密连接受损,血管通透性增加,致使黄斑水肿。血流灌注减少,组织缺血缺氧,VEGF释放增加,血管通透性进一步增加,加重黄斑水肿^[13]。长期的黄斑水肿及视网膜血管低灌注将造成视功能不可逆性损害^[14]。VEGF是BRVO-ME的主要致病因子。抗VEGF

表3 治疗前后视力变化的相关因素分析

因素	视力变化值	
	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.843	<0.001
治疗前BCVA	0.777	<0.001
治疗前黄斑微结构参数		
CMT	-0.316	0.116
VLD	0.742	<0.001
VPD	0.683	<0.001
FAZ	-0.712	<0.001
治疗前mf-ERG参数		
一环		
N1潜伏期	-0.067	0.744
P1潜伏期	0.492	0.011
P1振幅密度	-0.057	0.782
二环		
N1潜伏期	0.023	0.911
P1潜伏期	-0.398	0.044
P1振幅密度	-0.053	0.796

药物可抑制新生血管的生成,调控血-视网膜屏障通透性,促进视网膜内渗出液吸收从而改善黄斑水肿。在评价抗VEGF药物治疗效果时,以往报道多集中于黄斑水肿的消退和中心视力的恢复,本研究不仅观察BRVO-ME患

眼黄斑水肿消退情况,还定量分析黄斑区 6mm×6mm 范围内 VLD、VPD 和 FAZ,同时记录黄斑区电活动的变化,并探寻患者视力改善的预测因素。

Miwa 等^[15]研究纳入 81 例 BRVO-ME 患者比较 1+PRN 与 3+PRN 治疗方案的临床疗效,观察期间虽然对于高视力组(VA>20/40)3+PRN 方案与 1+PRN 方案视力提高无统计学差异,但 3+PRN 组视力获益有更明显的趋势;对于低视力组(VA<20/40),3+PRN 治疗方案较 1+PRN 方案而言,视力和解剖学改善均有更明显的趋势。本研究采用 3+PRN 的治疗方案,每月 1 次,连续 3mo 玻璃体腔注射雷珠单抗,治疗后视力较治疗前改善,CMT 下降,差异均有统计学意义。Singer 等^[16]对抗 VEGF 药物注射频次进行 Meta 分析,结果表明,玻璃体腔内连续注射雷珠单抗可以较好地降低黄斑区视网膜厚度。既往研究报道,BRVO 患者行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物后,BCVA 及黄斑水肿程度均得到改善^[17-18]。就抗 VEGF 药物降低黄斑厚度和提高视力方面的疗效而言,本研究结果与上述研究相似。

以往血管密度的量化方法基本上都是 OCTA 基于血管灌注测量方法评估的,本研究创新性地应用了基于振幅和相位数据计算的三维光学微血管造影技术(optical microangiography,OMAG),其可提供更多的量化参数来分析血流信息,本研究中分析了 VLD 和 VPD 两项量化指标。VLD 是将血管骨骼化,把每一根血管当作线条进行描绘,不受血管管径变化的影响,是计算血流信号长度与检测区域面积的比值,以 mm^{-1} 为单位。VPD 即通过描绘血管直径的宽度,计算血管直径在区域内的覆盖面积与区域面积的比值,能更好地反映血管内血流的灌注量。二者结合能更好地反映 SCP 6mm×6mm 范围内血流状态。在本研究中,BRVO-ME 患者在抗 VEGF 治疗 3mo 前后,6mm×6mm 区域内 VLD、VPD 和 FAZ 变化均无显著差异。提示每月 1 次,连续 3 次抗 VEGF 治疗不会改善多数 BRVO 患者的黄斑区血流状态,黄斑区扩大的 FAZ 也难以恢复,但视网膜黄斑区 SCP 的灌注情况也未继续恶化,黄斑区 FAZ 也未继续扩大。这与 Campochiaro 等^[19]研究表明抗 VEGF 治疗并没有恶化毛细血管无灌注的结果一致。李瑾等^[20]研究观察抗 VEGF 后 1mo,SCP 中位于黄斑中心凹、旁中心凹及总区域的 VLD 和 VPD,发现治疗前后两种血管密度均无明显变化,说明抗 VEGF 治疗 BRVO-ME 在短期未引起黄斑缺血加重。虽然部分研究表明抗 VEGF 治疗对视网膜血管灌注有积极作用,可减缓视网膜血管低灌注的恶化^[21],但目前关于抗 VEGF 治疗对视网膜后极部血流状态的影响尚无统一定论。BRVO 会造成视网膜缺血,诱发 VEGF 因子释放增加,这又会加重视网膜的缺血缺氧,这也是 BRVO 病理过程中的正反馈环。抗 VEGF 治疗可以阻断正反馈环,减缓无灌注的进展,稳定黄斑区血流状态,但并不会明显改善多数 BRVO 患者的黄斑区血流状态。Mané 等^[22]研究结果表明,虽然存在于囊状间隙上方的毛细血管在水肿消退后可呈像于 OCTA 中,但抗 VEGF 治疗后黄斑区毛细血管的再灌注不太可能发生。Winegarner 等^[23]研究也表明,视网膜静脉阻塞患者即

使黄斑水肿恢复,视网膜毛细血管灌注状态也不会恢复。由此可知,黄斑缺血进程的减缓或改善可能是一种间接影响,其原因可能是组织营养的改善,而不一定是微血管结构的直接改善。

Sutter 等^[24]于 1992 年研究了 mf-ERG 并将其运用于临床,其可了解黄斑区局部电生理反应,评价黄斑形态和功能。本研究中,BRVO 患者在接受 3 次抗 VEGF 治疗后,mf-ERG 检查显示一环和二环 P1 波平均振幅密度增加,P1、N1 波平均潜伏期降低,提示治疗后黄斑区的电活动有所改善。Maturi 等^[25]首次报道了贝伐单抗治疗渗出性年龄相关性黄斑变性后 mf-ERG 反应有所改善,提示黄斑水肿的成功消退可改善 mf-ERG 的反应,改善黄斑区电活动。Loukianou 等^[26]研究中,视网膜静脉阻塞患者 3 次抗 VEGF 治疗后,一环和二环 P1 波的平均反应密度增加,平均潜伏期降低。另有研究对继发于静脉阻塞和糖尿病视网膜病变的黄斑水肿患者给予眼内注射贝伐单抗治疗,发现后极部黄斑区振幅密度平均值显著提高^[27]。mf-ERG 的 N1 波由外层视网膜产生,主要来源于光感受器,而 P1 波由内层视网膜产生,主要来源于 Müller 细胞和双极细胞^[28]。P1、N1 波潜伏期延长及振幅密度降低与光感受器和双极细胞的损伤有关^[29-30]。本研究结果也表明,BRVO-ME 行抗 VEGF 治疗后 mf-ERG 反应恢复,提示黄斑区功能较前改善,视网膜内层光感受器和双极细胞的损伤逐渐恢复。

BRVO-ME 患者玻璃体腔注射雷珠单抗后 CMT 明显降低,黄斑水肿明显改善,视力也得到了一定程度的改善,但是我们发现视力的改善情况具有个体差异。我们将治疗前后视力的变化值与基线状态各指标检测结果进行相关性分析,结果显示 BRVO-ME 患者年龄、基线 FAZ 与治疗前后视力的变化值呈负相关,基线视力、SCP 6mm×6mm 范围内 VLD、VPD 与视力的变化值呈正相关,而基线 CMT、P1、N1 波振幅密度与治疗前后视力的变化值无相关性,我们的结果表明基线 CMT 和 mf-ERG 指标并不能很好地预测患者的预后视力,年轻、治疗前视力较好及黄斑区微结构较好的患者治疗后可能会获得更好的视力恢复。上述研究结果提示,基线 VLD、VPD 及 FAZ 可作为预测 BRVO-ME 患者视力预后的评估指标。血管灌注不足及黄斑中心凹 FAZ 扩大是造成不可逆视力丧失的重要原因。SCP 毛细血管灌注情况对视力具有十分重要的意义,原因有以下几点:(1) 双极细胞、无长突细胞和神经节细胞在 SCP 层形成突触,光感受器轴突末端在深层毛细血管丛与双极细胞和水平细胞形成带状突触^[31]。而毛细血管可给负责将视觉信息从感光细胞传递到神经节细胞的突触提供营养支持。当毛细血管低灌注发生时,突触连接的营养不足可导致视力下降。Chung 等^[32]研究发现,合并黄斑缺血的 BRVO-ME 患者眼内注射贝伐单抗后虽然黄斑水肿消退但视力并未改善。Samara 等^[33]使用 OCTA 的观察性研究报道 RVO 患者的视力与总体血管密度呈负相关。Casselholm Salles 等^[8]在无黄斑水肿的 CRVO 患者中发现 FAZ 扩大与较差的视觉预后具有显著相关性。(2) BRVO-ME 对视功能的影响主要是由于光感受器损伤,视

网膜内层神经元损伤,以及黄斑水肿本身导致光信号的传导障碍三方面的原因。黄斑水肿本身导致光信号的传导障碍通过抗 VEGF 治疗后视力可以改善,当造成光感受器的神经元损伤时预后视力就会很差^[34]。黄斑区无灌注的状态与视力有关,光感受器的状态也参与视力损害过程^[35]。严重的 BRVO-ME 会导致视网膜血液屏障破坏,液体渗漏增加,造成不可逆的光感受器损伤。因此抗 VEGF 治疗后即使黄斑水肿改善也不会改善视力。Winegarner 等^[36]发现视网膜静脉阻塞患者行抗 VEGF 治疗后 SCP 的低灌注程度与治疗后的光感受器损伤程度呈正相关。

本研究的局限性在于入组的患者数量较少、血流密度和 FAZ 分析的面积有限(6mm×6mm)。此外,视网膜表面出血引起的信号阻断、固视不良引起的运动伪影、投影伪影以及无法完全消除分割错误可能影响观察指标的测量结果。此外,我们仅评估了 SCP 相关参数,而未评估深层毛细血管丛和中间毛细血管丛。因此,需要使用不同的设备和算法及更大样本量的研究进一步验证本研究结果,使我们对 BRVO 患者微血管变化的理解更全面。

综上所述,采用 3+PRN 的治疗方案进行抗 VEGF 治疗能显著改善 BRVO-ME 患者中心视力及黄斑区结构和功能,减轻黄斑水肿,稳定黄斑区血流状态。且本研究结果显示,BRVO-ME 患者年龄、基线 FAZ 面积与治疗前后视力的变化值呈负相关,基线视力、VLD、VPD 与治疗前后视力的变化值呈正相关,基线 CMT、P1、N1 波振幅密度及潜伏期与治疗前后视力的变化值无相关性。

参考文献

- 1 Terashima H, Hasebe H, Okamoto F. Comparing microperimetric and structural findings in patients with branch retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Retina* 2019; 39(7): 1377-1384
- 2 Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, et al. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013; 33(5): 901-910
- 3 Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(2): 256-261
- 4 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
- 5 Patrick O, Dilraj S, Grewal S. Role of aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: comparison of clinical trials. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 411-418
- 6 Pichi F, Elbarky AM, Elhamaky TR. Outcome of "treat and monitor" regimen of aflibercept and ranibizumab in macular edema secondary to non-ischemic branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 2019; 39: 145-153
- 7 Wolf-Schnurrbusch UE, Ghanem R, Rothenbuehler SP, et al. Predictors of short-term visual outcome after anti-VEGF therapy of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6): 3334-3337
- 8 Casselholmde Salles M, Kvantá A, Amrén U, et al. Optical coherence

- tomography angiography in central retinal vein occlusion: correlation between the foveal avascular zone and visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(9): OCT242-246
- 9 Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, et al. Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2016; 123(11): 2352-2367
- 10 Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 2020; 127(2): P288-P320
- 11 Baba T, Kakisu M, Nizawa T, et al. Superficial foveal avascular zone determined by optical coherence tomography angiography before and after macular hole surgery. *Retina* 2017; 37(3): 444-450
- 12 Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (2012) ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012; 124(1): 1-13
- 13 Singh D, Roche N, Halpin D, et al. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5): 541-549
- 14 Garweg JG, Wenzel A. Diabetic maculopathy and retinopathy. *Ophthalmologe* 2010; 107(7): 628-635
- 15 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
- 16 Singer MA, Cohen SR, Groth SL, et al. Comparing bevacizumab and ranibizumab for initial reduction of central macular thickness in patients with retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 1377-1383
- 17 Narayanan R, Panchal B, Das T, et al. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL report no.1. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(7): 954-959
- 18 Preti RC, Ramirez LM, Pimentel SL, et al. Single intravitreal bevacizumab injection effects on contrast sensitivity in macular edema from branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol* 2012; 75(1): 29-32
- 19 Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(9): 1783-1789
- 20 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
- 21 Mir TA, Kherani S, Hafiz G, et al. Changes in retinal nonperfusion associated with suppression of vascular endothelial growth factor in retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2016; 123(3): 625-634
- 22 Mané V, Dupas B, Gaudric A, et al. Correlation between cystoid spaces in chronic diabetic macular edema and capillary nonperfusion detected by optical coherence tomography angiography. *Retina* 2016; 36 (Suppl 1): S102-S110
- 23 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
- 24 Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992; 32(3): 433-446
- 25 Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26(3): 270-274
- 26 Loukianou E, Brouzas D, Chatzistefanou K. Clinical, anatomical, and electrophysiological assessments of the central retina following intravitreal

bevacizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 2016; 36(1): 21-36

27 Shetty R, Pai SA, Vincent A, et al. Electrophysiological and structural assessment of the central retina following intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular edema. *Doc Ophthalmol* 2008; 116(2): 129-135

28 Hood DC, Frishman LJ, Saszik S, et al. Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(5): 1673-1685

29 Torres-Soriano ME, Cubas-Lorenzo V, García-Aguirre G, et al. Multifocal electrophysiological findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2012; 32(5): 972-976

30 Pedersen KB, Møller F, Sjølie AK, et al. Electrophysiological assessment of retinal function during 6 months of bevacizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30(7): 1025-1033

31 Heidelberger R, Thoreson WB, Witkovsky P. Synaptic transmission at retinal ribbon synapses. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24(6): 682-720

32 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

33 Samara WA, Shahlaee A, Sridhar J, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography features and visual function in eyes with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2016; 166: 76-83

34 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

35 Ghashut R, Muraoka Y, Ooto S, et al. Evaluation of macular ischemia in eyes with Central Retinal Vein Occlusion: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Retina* 2018; 38(8): 1571-1580

36 Winegarner A, Wakabayashi T, Hara-Ueno C, et al. Retinal microvasculature and visual acuity after intravitreal aflibercept in eyes with central retinal vein occlusion: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Retina* 2018; 38(10): 2067-2072

中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

刊名	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	1891(3036)	2(2)	0.954(1.191)	1(4)	71.5	1
眼科新进展	1428(2775)	3(3)	0.902(1.656)	2(1)	65.3	2
中华实验眼科杂志	1021(1721)	4(4)	0.775(1.292)	3(3)	49.9	3
国际眼科杂志	2257(5484)	1(1)	0.628(1.628)	5(2)	49.3	4
中华眼科医学杂志电子版	108	10	0.340	10	48.0	5
中华眼底病杂志	843	5	0.668	4	45.4	6
临床眼科杂志	467	7	0.470	6	33.9	7
中华眼视光学与视觉科学杂志	579	6	0.448	7	24.8	8
眼科	404	8	0.412	9	23.5	9
中国斜视与小儿眼科杂志	253	9	0.448	7	18.0	10

摘编自 2019 版《中国科技期刊引证报告》核心版和扩展版(括号里面为扩展版的统计指标)