

# OCTA 在地塞米松玻璃体内植入剂治疗 RVO-ME 短期疗效观察中的应用

李 婵, 陆慧琴, 索 琰

引用: 李婵, 陆慧琴, 索琰. OCTA 在地塞米松玻璃体内植入剂治疗 RVO-ME 短期疗效观察中的应用. 国际眼科杂志 2020; 20(8): 1468-1472

作者单位: (710002) 中国陕西省西安市第一医院 西北大学附属第一医院

作者简介: 李婵, 女, 毕业于陕西中医药大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 陆慧琴, 毕业于西安交通大学, 硕士研究生, 主任医师, 西安市第一医院眼科门诊主任, 研究方向: 眼底病. luhuiqinxian@163.com

收稿日期: 2020-01-01 修回日期: 2020-07-08

## 摘要

**目的:** 以地塞米松玻璃体内植入剂(IDI)玻璃体腔注射治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME), 利用光相断层扫描血管成像技术(OCTA)等检查评价其短期疗效及安全性。

**方法:** 对确诊为 RVO-ME 患者 17 例 17 眼进行玻璃体腔注射 IDI 治疗, 分别于治疗前, 治疗后 1d, 1, 2, 3, 4, 6mo 等时间点测定患者最佳矫正视力(BCVA)、眼内压(IOP)、黄斑中心凹厚度(CMT), 观察浅、深层视网膜血管网变化。

**结果:** 患者 17 眼经 IDI 治疗后 24h 患者 CMT 明显下降, 且随着时间的推移, CMT 整体亦呈下降趋势, 在 3mo 随访时, CMT 改善较为明显; 视力改善与 CMT 变化一致; OCTA 显示视网膜血管网较基线期恢复。IDI 注射治疗后共有 2 眼出现轻度眼压增高, 用药后均可恢复至正常。随访期间未见与注射及药物治疗相关不适及副作用。

**结论:** 玻璃体腔注射 IDI 治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的短期疗效确切, 对患者视力提升明显, 且安全性较高, 未见明显不良反应发生。OCTA 可以观察到黄斑水肿明显减轻, 浅、深层视网膜血管网血管迂曲和扩张显著改善。

**关键词:** 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 黄斑中心凹厚度; 光相断层扫描血管成像技术; 地塞米松玻璃体内植入剂

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.8.38

## OCTA as evaluation methods for the efficacy and safety of Dexamethasone intravitreal implants for retinal vein occlusion-related macular edema

Chan Li, Hui-Qin Lu, Yan Suo

Xi'an No. 1 Hospital; First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Hui-Qin Lu. Xi'an No. 1 Hospital; First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. luhuiqinxian@163.com

Received: 2020-01-01 Accepted: 2020-07-08

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the short-term efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant (IDI) for patients with retinal vein occlusion-related macular edema (RVO-ME) by using optical coherence tomography (OCTA).

• **METHODS:** Seventeen eyes in 17 patients with RVO-ME were treated with intravitreal injection of sustained-release IDI. The best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and superficial retinal vascular network were observed at baseline, 1d, 1mo, 2mo, 3mo, 4mo and 6mo.

• **RESULTS:** CMT was significantly reduced from baseline by 24h after injection and improved further during the 3mo follow-up, and the improvement of visual acuity was consistent with that of CMT. OCTA showed improvement from baseline in terms of decreased number and size of cysts and restoration of the retinal vascular network. A slight increase in intraocular pressure was observed in 2 eyes after injection. There were no systemic side effects associated with injection or medication during follow-up.

• **CONCLUSION:** CMT reduced as early as 24h after the injection of IDI, with further reduction during follow-up, and OCTA could visually observe the changes of retinal vascular network in macular area.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; central retinal thickness; OCT angiography; intravitreal dexamethasone implant

**Citation:** Li C, Lu HQ, Suo Y. OCTA as evaluation methods for the efficacy and safety of Dexamethasone intravitreal implants for retinal vein occlusion-related macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(8): 1468-1472

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusions, RVO)是全球范围内第二大常见的视网膜血管病变,仅次于糖尿病视网膜病变<sup>[1]</sup>,而在 RVO 中,最常见的类型是视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO),约占 RVO 患者总数的 80%,其次是视网膜中央静脉阻塞(CRVO)<sup>[2]</sup>。在 RVO 相关继发并发症中,黄斑水肿(ME)最为常见,发

表1 治疗前及治疗后不同时间点 CMT、IOP 及 BCVA 变化

时间	CMT( $\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$ )	<i>P</i>	IOP( $\bar{x}\pm s, \text{mmHg}$ )	BCVA( $\bar{x}\pm s, \text{LogMAR}$ )	<i>P</i>
基线期	577.8±230.1		14.4±2.8	0.72±0.30	
治疗 1d	464.1±156.2	0.062	15.9±3.4	0.64±0.27	0.546
治疗 1mo	356.0±140.0	0.004	15.4±3.0	0.53±0.31	0.022
治疗 2mo	296.4±99.7	0.001	16.0±4.3	0.53±0.33	0.005
治疗 3mo	316.5±124.1	0.001	15.4±2.7	0.53±0.34	0.053
治疗 4mo	368.8±254.9	0.008	14.9±3.4	0.61±0.40	1.0
治疗 6mo	394.9±154.8	0.003	14.2±4.6	0.60±0.40	1.0

病率高,严重损害视力,甚至致盲。近年来,玻璃体腔注射药物治疗的出现改变了视网膜代谢及血管病变继发 ME 的治疗现状,尤其是视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)<sup>[3]</sup>及糖尿病性黄斑水肿<sup>[4]</sup>。由于视网膜静脉血管突然梗阻导致视力丧失。BRVO 和 CRVO 都经常伴随 ME,这会导致视力下降。患有 RVO 的眼睛中 ME 的致病机制是多因素且复杂的。它包括静脉压增高、内皮细胞失调、黄斑区血流量减少以及许多炎症细胞因子的参与。RVO 患者中 ME 的发病机制尚未完全了解,但可以确定炎症扮演着重要角色<sup>[5-6]</sup>。目前针对 ME 有多种治疗方案,包括激光治疗,近几年发展起来的玻璃体腔注射药物,例如抗血管内皮生长因子(VEGF)<sup>[7]</sup>和类固醇<sup>[8]</sup>。玻璃体腔注射地塞米松玻璃体内植入剂(intravitreal dexamethasone implant,IDI)0.7mg(Ozurdex™)治疗已被用于减轻 RVO 患者的 ME<sup>[8]</sup>。该药品的长期疗效已经在许多不同的研究中得到证明<sup>[9-10]</sup>。光相干断层扫描血管成像(OCTA)是一种基于检测血管内红细胞和其他颗粒流动引起的信号波动原理的新的检测工具<sup>[11]</sup>。为视网膜微血管结构可视化提供了一种新技术。这项技术不需要使用静脉染料,减少了过敏反应和其他副作用的风险<sup>[12]</sup>,本研究的目的是使用 OCTA 评估地塞米松玻璃体内植入剂对 RVO 继发的 ME 的短期疗效及安全性,并利用 OCTA 探索视网膜血管网。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择 2018-02/2019-02 就诊于西安市第一医院的 RVO-ME 患者 17 例 17 眼进行回顾性分析。其中 BRVO 7 例、CRVO 10 例,平均年龄 56.5±16.3 岁,男 7 例,女 10 例。其中有 3 例患者既往曾接受过抗 VEGF 治疗,末次治疗时间均超过 6mo。所有患者均为有晶状体眼,治疗前平均黄斑中心凹厚度为 577.8±230.1 $\mu\text{m}$ ,平均最佳矫正视力(LogMAR)为 0.72±0.30,平均眼压 14.4±2.8mmHg。

**入选标准:**(1)结合眼底照相、眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA)与光学相干断层扫描检查,明确诊断为 RVO-ME(包括 BRVO 和 CRVO);(2)使用 OCT 测量中央黄斑视网膜厚度(CMT)>250 $\mu\text{m}$ 。排除标准:(1)有青光眼病史、高眼压(IOP)或者高危房角的患者;(2)在我院就诊前 6mo 内接受过地塞米松或抗 VEGF 制剂治疗的患者;(3)既往眼部行手术治疗的。本研究已经我院伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 所有患者均签署《知情同意书》;术前 3d 以 5g/L 左氧氟沙星滴眼液局部滴眼,每天 4 次;术前以 10%聚维酮碘溶液 1mL 浸泡消毒结膜囊,生理盐水 20mL

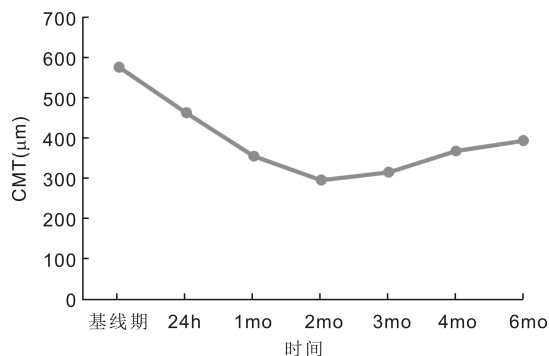


图1 治疗前及治疗后 CMT 随时间的变化趋势。

冲洗结膜囊,5g/L 盐酸丙美卡因滴眼液行表面麻醉;采用地塞米松植入剂 0.70mg(Ozurdex®)自带的 22G 无菌专用给药器,在距离角膜缘 3.5~4.0mm 的巩膜处穿刺后注入;按压穿刺口,以妥布霉素地塞米松眼膏包眼。

**1.2.2 观察指标** 所有患者治疗前后均需接受视力、眼压、裂隙灯与 OCT 等检查。在使用 IDI 后分别于 24h,1、2、3、4、6mo 等几个时间点检查并记录患者平均眼压、黄斑中心凹厚度(CMT)及平均视力等参数;OCTA 观察患者黄斑形态;通过水平及垂直位 B-scan 人工测定患者 CMT;OCTA(CIRRUS HD-OCT 5000)检查时获取 3mm×3mm、6mm×6mm、512 扫描,并保留最佳图像以进一步进行定量分析。

**统计学分析:**采用统计学软件 SPSS 22.0 对数据进行分析。计量资料用均数±标准差表示,重复测量数据的比较采用重复测量数据方差分析,CMT 从基线期到随访结束的变化采用 LSD-t 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同时间点测得患者 BCVA、IOP、CMT 变化** 不同时间点测得患者 BCVA、IOP、CMT 变化见表 1,图 1、2。17 例患者均为有晶状体眼,在随访期间没有显示白内障进展。IDI 治疗前后不同时间黄斑中心凹厚度比较,差异具有统计学意义(*F*=16.716,*P*<0.05)。由表 1 及图 1 中可以看到,IDI 治疗后 24h,CMT 呈进行性下降,给药后 2mo CMT 下降明显,治疗后 1、2、3、4mo 与基线期比较,差异有统计学意义(*t*<sub>1mo</sub>=4.878,*P*<sub>1mo</sub><0.05;*t*<sub>2mo</sub>=5.531,*P*<sub>2mo</sub><0.01;*t*<sub>3mo</sub>=5.607,*P*<sub>3mo</sub><0.01;*t*<sub>4mo</sub>=4.495,*P*<sub>4mo</sub><0.01)。IDI 治疗前后不同时间最佳矫正视力比较,差异具有统计学意义(*F*=2.949,*P*<0.05)。由表 1 及图 2 中可以看到,IDI 治疗前患者平均视力(LogMAR)为 0.72±0.30。治疗 24h 后,所有患者的视力提高至 0.64±0.27。视力呈进行性提高,给药 3mo 后平均视力为 0.53±0.34。治疗 4mo 后,视力再次降低(图 2)。治疗后 1、2mo 与治疗前比较差



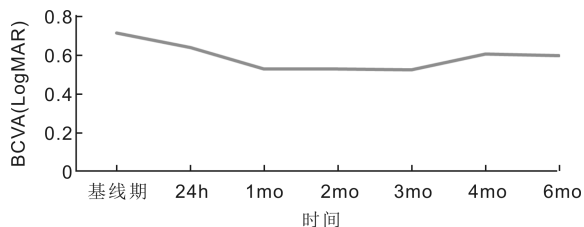


图2 治疗前及治疗后 BCVA 随时间的变化趋势。

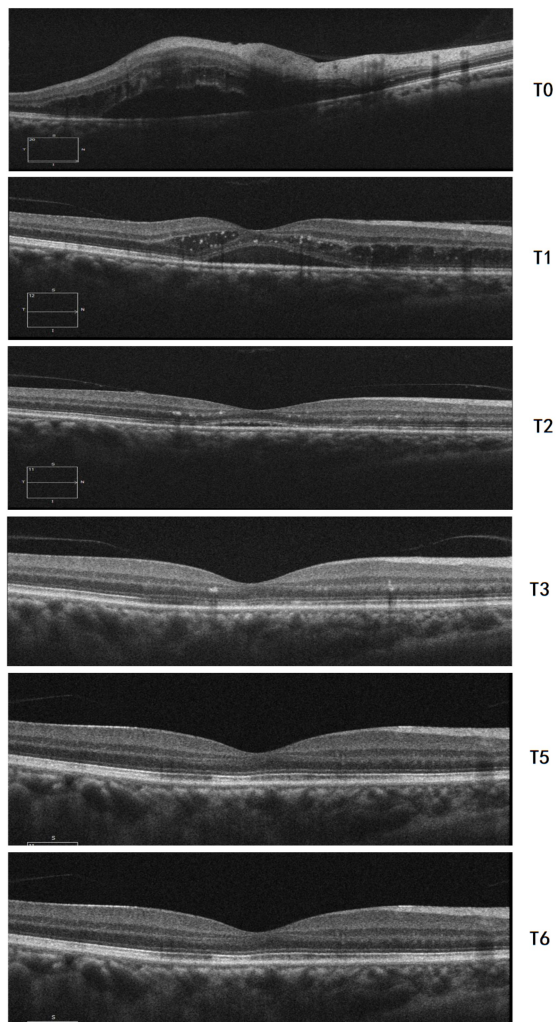


图3 1例视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者注射 IDI, 在深度增强(EDI)模式下使用 OCTA, 随访基线期(T0) CMT 421 $\mu$ m, 后续图像显示随访期间黄斑水肿的变化(T1=24h, T2=1mo, T3=2mo, T5=4mo, T6=6mo)。

异均有统计学意义( $P<0.05$ )。视力变化与 CMT 的改变呈正相关。在 6mo 时视力略有提高趋势, 考虑与患者接受再次治疗相关。研究结束时眼内压无显著差异。有患者 2 例 2 眼分别在治疗后第 2d, 2mo 出现眼压暂时性升高(最高 $<30\text{mmHg}$ ), 使用一种降眼压滴眼液滴眼后眼压 1wk 内均恢复至正常。

## 2.2 OCTA 观察患者眼底 CMT 及血管密度等形态学变化

OCTA 观察到这些患有静脉阻塞的患者中, 浅层和深层毛细血管网都发生了不同程度的病理改变。在浅层毛细血管网中观察到中心凹周围缺血区域和中心凹拱环形态的破坏, 而在对深层毛细血管网的扫描中可见囊腔样结构。在浅层及深层毛细血管网中都可观察到血管的迂曲和扩张, 以浅层为主。注射 IDI 1d 后我们即可观察到囊腔

大小和数量的减少, 在 1mo 后获取的 OCTA 图像中更明显显示血管迂曲和扩张程度的减轻(图 3、4)。

## 3 讨论

RVO 是全球范围内最常见的视网膜血管疾病之一, 合并 ME 是视力损害的主要原因。多因素及多种炎性介质在 ME 中发挥了关键作用<sup>[13]</sup>。多项研究分析了黄斑水肿患者的房水, 证实 ME 患者房水中细胞因子及炎性介质增多<sup>[14-15]</sup>。因此, 类固醇激素有助于对抗 ME 患者炎性介质, 改善病情<sup>[16]</sup>。

本研究旨在评价玻璃体腔内注射 IDI 后 24h, 1、2、3、4、6mo 时间点黄斑中心凹厚度减少情况, 以评价 IDI 的短期及长期疗效。我们的研究发现, 地塞米松植入后 24h, 黄斑中心凹厚度显著降低, 这个试验结果印证了我们的假设, 即玻璃体腔内类固醇在注射后就开始起效, 可降低黄斑中心凹厚度。新进也有学者研究了视网膜静脉阻塞黄斑水肿患者进行地塞米松植入治疗后对黄斑形态及视功能的影响, 发现给药后第 1d, 黄斑厚度减少。Lo Giudice 等<sup>[17]</sup>的研究观察发现糖尿病性黄斑水肿在注射后 3h 即开始消退, 证实了 IDI 的早期疗效, 我们的试验数据与这些报道基本相似。此外, 在我们的研究中发现, IDI 的疗效持续时间为 4mo 左右, 6mo 后多数患者水肿复发及加重并有 71% 患者接受再次糖皮质激素或者抗 VEGF 治疗。治疗后 3~6mo, CMT 再度升高, 考虑药物在眼内浓度降低, 药效下降所致, 与既往文献中报道的 IDI 治疗 RVO-ME 情况基本一致<sup>[9-10]</sup>, 但此阶段 CMT 依然低于基线期 CMT。Haller 等<sup>[18]</sup>的 GENEVA III 期临床研究结果表明, 单次注射地塞米松玻璃体内植入剂其药效可维持 6mo, 这与本研究的结果不一致。

最近 OCTA 技术的产生与发展为研究视网膜血流的结构和功能特性提供了一种非侵入性的选择。为我们展示了视网膜血管系统的详细视图, 并给予机会单独观察每个毛细血管丛, 从而使临床医生检测到任何微血管异常。上述特征解释了 OCTA 作为一种有效的工具在视网膜血管疾病患者随访中逐渐走向关键作用。

由 Glacet-Bernard 进行的一项研究已经观察了 RVO 患者视网膜浅层、深层毛细血管以及脉络膜层毛细血管的变化<sup>[19]</sup>。这项研究回顾性审阅了 OCTA 图像。就浅层和深层毛细血管丛的性质改善方面, 我们的观察结果与上述研究相当。此外, 在我们的研究中, 通过分析治疗后 1d 获取的 OCTA 扫描图评估了 IDI 对毛细血管丛的作用。注药 1d 后 RVO 患者黄斑水肿的程度以及囊腔大小和数量在深层毛细血管均可见减小。尽管患者发病时间较早, 但这些变化在 IDI 给药后随后的随访中更加明显。RVO 患者视网膜血管功能的恢复与黄斑水肿的缓解同时发生, 主要考虑与视网膜浅层及深层毛细血管网相关。

由于 RVO 属于视网膜血管疾病, 我们认为使用 OCTA 来探讨地塞米松玻璃体内植入剂对视网膜浅层及深层血管网的影响是很重要的。从这角度而言, OCTA 能够为显示地塞米松开始发挥作用的时间提供更多的证据。植入剂在快速重建黄斑区形态方面的疗效可能是阻止视网膜中央静脉阻塞黄斑囊样水肿持续现象的关键。研究中无明显的局部(白内障或眼压增高)或全身副作用, 从而证

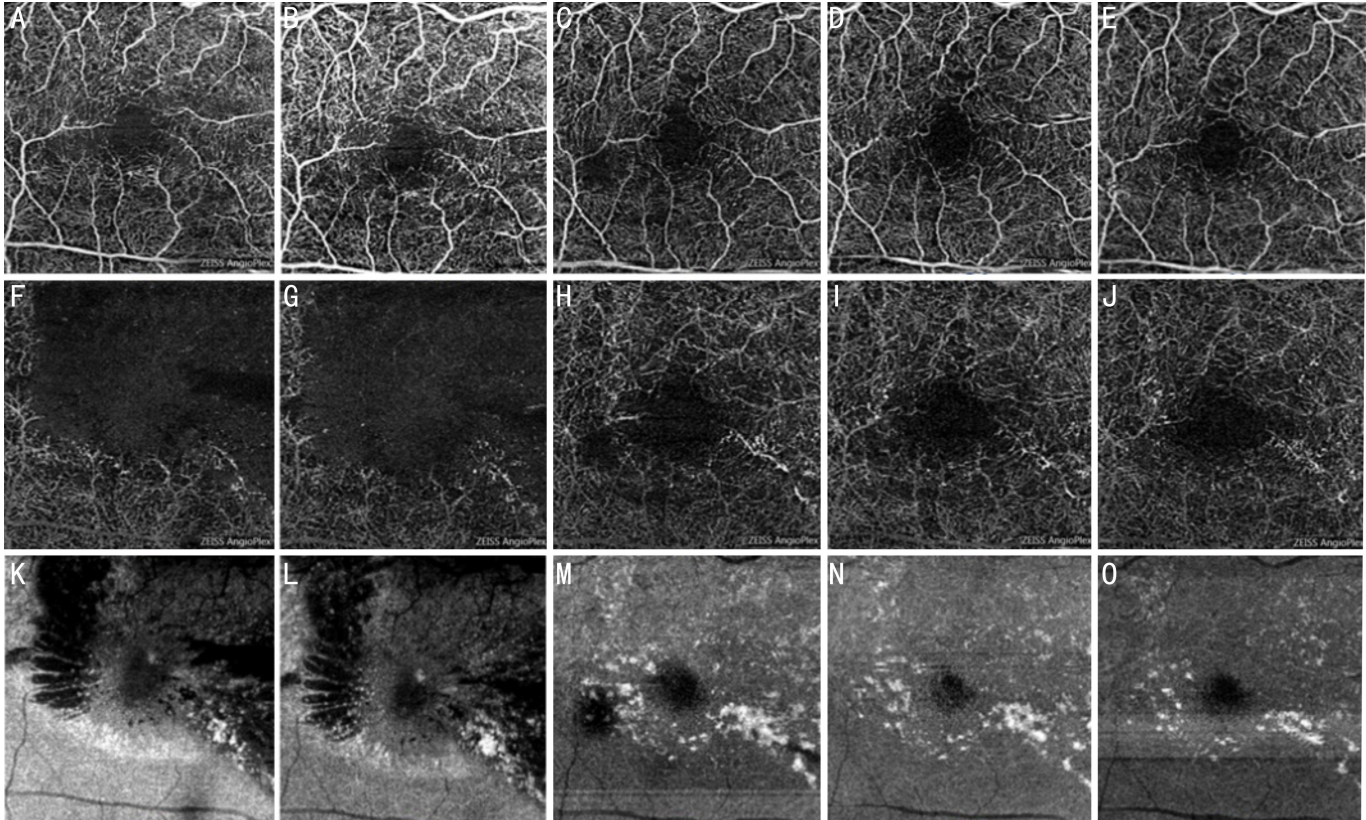


图4 OCTA显示注射地塞米松玻璃体内植入剂后对某一视网膜分支静脉阻塞患者视网膜血管的影响 A、F、K:基线期明显可见黄斑拱环形态破坏、局部血管密度减低、黄斑囊样水肿;B、G、L:注射1d后囊腔大小和数量开始减少,视网膜深层及浅层血管网开始修复;这种变化在注射后1mo(C、H、M)和2mo(D、I、N)更为明显;E、J、O:在4mo的时候这种修复仍在持续。

实了IDI的短期安全性。同时,本研究强调了多模式成像技术,如OCT和OCTA在研究视网膜修复中的关键作用。这些工具有助于观察地塞米松玻璃体内植入剂植入之后的早期视网膜结构变化,以及视网膜浅层及深层血管的重塑过程。

综上所述,本研究证实了RVO患者注射IDI 24h后可显著改善黄斑水肿、提高患者视力,并在随访期间持续存在,尤其是在早期作用明显,未见明显并发症或副作用,安全性高,具有一定的临床应用价值。但由于目前IDI进入我国临床应用的时间较短,我们所获取到的合适病例数较少,条件有限,因此未能开展该药品长期治疗效果与安全性临床研究,进一步研究IDI与OCTA联合应用效果评价,更好地指导临床治疗。

#### 参考文献

- 1 Hu Q, Li H, Xu W, et al. Comparison between Ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(11):1800-1809
- 2 Ji K, Zhang Q, Tian M, et al. Comparison of dexamethasone intravitreal implant with intravitreal anti-VEGF injections for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(22):e15798
- 3 Laouri M, Chen E, Looman M, et al. The burden of disease of retinal vein occlusion; review of the literature. *Eye (Lond)* 2011; 25(8):981-988
- 4 Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735):124-136

- 5 Kaneda S, Miyazaki D, Sasaki S, et al. Multivariate analyses of inflammatory cytokines in eyes with branch retinal vein occlusion: relationships to bevacizumab treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6):2982-2988
- 6 Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *Diabetes Res* 2016;2016:2156273
- 7 Stefanini FR, Emmerson B, Falabella P, et al. Anti-VEGF for the Management of Diabetic Macular Edema. *J Immunol Res* 2014;2014:1-8
- 8 Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2011;118(12):2453-2460
- 9 Querques L, Querques G, Lattanzio R, et al. Repeated Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex®) for Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica* 2013;229(1):21-25
- 10 Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Sustained-Release Dexamethasone Intravitreal Implant. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):80-86
- 11 Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2196-2203
- 12 Ha SO, Kim DY, Sohn CH, et al. Anaphylaxis caused by intravenous fluorescein; Clinical characteristics and review of literature. *Int Emerg Med* 2013;9(3):325-330
- 13 Stela V, Tommaso T, Silvia B, et al. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol* 2017;95(5):464-471
- 14 Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M, et al. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. *Retina* 2012; 32(10):2150-2157



15 Noma H, Funatsu H, Yamashita, *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  
16 Caceres-del-Carpio J, Costa RD, Haider A, *et al.* Corticosteroids: triamcinolone, Dexamethasone and Fluocinolone. *Dev Ophthalmol* 2016; 55:221-231  
17 Lo Giudice G, Avarello A, Campana G, *et al.* Rapid response to dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular edema. *Eur J*

*Ophthalmol* 2018;28(1):74-79  
18 Haller JA, Bandello F, Belfort R, *et al.* Randomized, Sham - Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2010;117 (6):1134-1146  
19 Glacet-Bernard A, Sellam A, Coscas F, *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Implant; A New Test for Follow-Up Evaluation. *Europ J Ophthalmol* 2016;26(5):460-468

---

## 国际眼科理事会主席 Peter Wiedemann 教授 为本刊英文版 IJO 投稿并获得多位审稿专家高度评价

本刊总顾问/国际眼科理事会(ICO)主席 Peter Wiedemann 教授研究团队于 2019-11-08 为国际眼科杂志英文版 International Journal of Ophthalmology (IJO) 提交了一篇高水平的研究论文——Different modes of foveal regeneration after closure of full-thickness macular holes by (re) vitrectomy and autologous platelet concentrate. 本文受到三位审稿专家的高度评价,一致认为这是一篇优秀的(Excellent)研究论文,具有世界领先(World-leading)水平,并具有很强的实用性。Peter Wiedemann 教授发表 SCI 论文 500 余篇,并是国际权威眼底病专著《Ryan's Retina》副主编,具有很高的学术水平。ICO 主席为 IJO 提交高水平高质量研究论文是对 IJO 的高度信任和宝贵支持,也是 IJO 国际影响力不断提升的表现。本文已发表在 IJO 2020 年第 1 期,特别向广大读者推荐,欢迎查阅、欢迎引用。

IJO 编辑部