

玻璃体腔注射康柏西普治疗不同类型视网膜静脉阻塞伴黄斑水肿的疗效

林鹏耀, 施彦, 李波, 阮慧朦, 华闪闪

引用: 林鹏耀, 施彦, 李波, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗不同类型视网膜静脉阻塞伴黄斑水肿的疗效. 国际眼科杂志 2021; 21(12): 2145-2149

基金项目: 宁波市自然科学基金项目 (No.2018A610362)

作者单位: (315010) 中国浙江省宁波市第一医院眼科

作者简介: 林鹏耀, 男, 毕业于首都医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 施彦, 男, 毕业于南京大学, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. shixyan@foxmail.com

收稿日期: 2021-07-23 修回日期: 2021-11-04

摘要

目的: 观察玻璃体腔内注射康柏西普治疗不同类型视网膜静脉阻塞 (RVO) 伴黄斑水肿的临床疗效。

方法: 回顾性研究。纳入 79 例 79 眼不同类型视网膜静脉阻塞伴黄斑水肿患者 [视网膜分支静脉阻塞 (BRVO) 54 眼, 非缺血型视网膜中央静脉阻塞 (non-iCRVO) 16 眼, 缺血型视网膜中央静脉阻塞 (iCRVO) 9 眼], 采用 3+PRN 方案治疗, 随访 6mo, 记录基线、治疗后 1d, 1, 2, 3, 4, 5, 6mo 的最佳矫正视力 (BCVA, LogMAR)、黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT) 等变化。

结果: 三种不同类型 RVO 治疗后 6mo BCVA 均较基线提高 (0.22 ± 0.23 vs 0.70 ± 0.32 ; 0.24 ± 0.19 vs 0.73 ± 0.27 ; 1.20 ± 0.37 vs 1.92 ± 0.23 ; 均 $P < 0.05$), OCT 显示黄斑 CMT 明显降低 (199 ± 27 vs $422 \pm 162 \mu\text{m}$; 195 ± 16 vs $550 \pm 158 \mu\text{m}$; 231 ± 55 vs $583 \pm 152 \mu\text{m}$; 均 $P < 0.05$)。三种不同类型 RVO 在不同就诊时间组内治疗后各时间 CMT 均较基线下降 ($P < 0.05$), 不同就诊时间组间 CMT 均无差异 ($P > 0.05$)。BRVO、non-iCRVO 患者在不同就诊时间组内治疗后 BCVA 均较基线改善 ($P < 0.05$), iCRVO 患者 >90d 组视力几乎无提升。

结论: 玻璃体腔内注射康柏西普可以有效治疗 RVO 引起的黄斑水肿。对于 RVO 患者, 早期及时的进行抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗, 有助于其远期视力的提高并维持稳定; 延迟抗 VEGF 药物治疗可能会降低其视力提升的空间。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 康柏西普; 抗 VEGF

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.12.24

Clinical therapeutic effects of intravitreal injection of Conbercept for macular edema in different types of retinal vein occlusion

Peng - Yao Lin, Yan Shi, Bo Li, Yi - Meng Ruan, Shan - Shan Hua

Foundation item: Natural Science Foundation Project of Ningbo

(No.2018A610362)

Department of Ophthalmology, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan Shi. Department of Ophthalmology, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. shixyan@foxmail.com

Received: 2021-07-23 Accepted: 2021-11-04

Abstract

• AIM: To observe the therapeutic efficacy of intravitreal injection of conbercept for macular edema in different types of retinal vein occlusion (RVO).

• METHODS: Retrospective cohort study of 79 patients 79 eyes in different types of RVO (BRVO : 54; non-ischemic CRVO : 16; ischemic CRVO : 9) received intravitreal injection of conbercept. After 3mo injection of conbercept (IVIC), a pro re nata (PRN) strategy was adopted. The best-corrected visual acuity (BCVA, LogMAR) and central macular thickness (CMT) were recorded at baseline and at 1d, 1, 2, 3, 4, 5, 6mo post-treatment.

• RESULTS: At 6mo, in different types of RVO, the BCVA were improved significantly than baseline (0.22 ± 0.23 vs 0.70 ± 0.32 ; 0.24 ± 0.19 vs 0.73 ± 0.27 ; 1.20 ± 0.37 vs 1.92 ± 0.23 ; all $P < 0.05$). CMT were decreased significantly than baseline (199 ± 27 vs $422 \pm 162 \mu\text{m}$; 195 ± 16 vs $550 \pm 158 \mu\text{m}$; 231 ± 55 vs $583 \pm 152 \mu\text{m}$; all $P < 0.05$). In three different treatment time groups, CMT in different types of RVO were decreased than the baseline at different time points after treatment ($P < 0.05$), and there was no difference between groups ($P > 0.05$). In three different treatment time groups, BCVA in BRVO and non-iCRVO were improved than the baseline in three groups ($P < 0.05$), but in iCRVO there were little improved in >90d group.

• CONCLUSION: Intravitreal injection of conbercept can effectively treat macular edema caused by RVO. Early and timely treatment of anti-VEGF may help improve and maintain the stability of long-term vision, and delayed anti-VEGF treatment may reduce the space for the improving vision.

• KEYWORDS: retinal vein occlusion; macular edema; Conbercept; anti-VEGF

Citation: Lin PY, Shi Y, Li B, et al. Clinical therapeutic effects of intravitreal injection of Conbercept for macular edema in different types of retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(12):2145-2149

0 引言

视网膜静脉阻塞(RVO)是常见的视网膜血管疾病,而黄斑水肿(ME)是其最常见的并发症,也是RVO造成视力损害的最主要原因^[1]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种强有力的、可扩散的、内皮细胞特异性的有丝分裂原,在缺氧时释放。VEGF通过刺激视网膜毛细血管的血管生成和血管通透性增高而导致ME^[2]。RVO患者VEGF水平升高,这为抗VEGF药物治疗RVO提供了有力的理论基础。近年来,抗VEGF疗法在治疗ME所致视力丧失方面越来越受到重视。康柏西普是一种VEGF与受体-抗体重组融合蛋白,能竞争性抑制VEGF与受体结合并阻止VEGF家族受体的激活,从而抑制内皮细胞增殖和新生血管的生长^[3]。我们采用玻璃体腔注射康柏西普治疗RVO继发的ME,现将患者临床资料进行统计分析,对临床效果进行评估。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾分析2018-01/2020-12就诊于宁波市第一医院眼科,经检查确诊RVO伴ME,并接受玻璃体腔注射康柏西普治疗的患者。所有患者均行最佳矫正视力(BCVA)、眼压、裂隙灯显微镜、OCT(Heidelberg光学相干断层扫描仪)及眼底照相、眼底荧光血管造影(FFA)检查。BCVA检查为标准对数视力表,统计时换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力。纳入标准:(1)主诉视力下降;(2)经裂隙灯眼底检查及FFA检查符合RVO诊断标准;(3)OCT检查提示ME;(4)治疗开始后能每月随访至少6次。排除标准:(1)既往接受过玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗或曲安奈德注射液者;(2)既往有眼底激光治疗或眼部手术者;(3)确诊或怀疑浅前房、高眼压、青光眼者;(4)有可能影响视力的其他严重眼部疾病者;(5)治疗前排除严重心脑血管等全身疾病和局部手术禁忌证。经单位伦理委员会同意,遵循《赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 明确诊断后,与患者及其家属充分沟通交流,并签署知情同意书。手术按照内眼手术进行准备,术前3d开始局部左氧氟沙星滴眼液4次/日滴眼,术前冲洗结膜囊,行眼球表面麻醉,常规消毒铺巾,以1mL注射器抽取0.05mL(0.5mg)康柏西普眼用注射液(成都康弘生物科技有限公司),距角膜缘3.5mm经睫状体平坦部垂直眼球进针,将药物注射于玻璃体腔,注射后用无菌干棉签按压30s,术闭涂妥布霉素地塞米松眼膏后无菌纱布包眼至次日。

视网膜中央静脉阻塞(CRVO)患者FFA提示无灌注区面积超过10PD定义为缺血型视网膜中央静脉阻塞(iCRVO)^[4]。iCRVO及视网膜分支静脉阻塞(BRVO)患者,如FFA提示周边视网膜有大范围毛细血管无灌注区或已经出现视网膜新生血管,均在抗VEGF治疗后3~5d行视网膜激光光凝。若无灌注区面积较大,须多次治疗者,每次间隔7d。如视网膜表面出血较多,则待出血部分吸收后行光凝治疗。

视网膜光凝:充分散大瞳孔,表面麻醉后置全视网膜镜,以多波长激光Vision One治疗仪进行光凝,波长532nm,光斑大小200 μ m,能量100~150mW,曝光时间0.2s,光斑反应Ⅲ级。

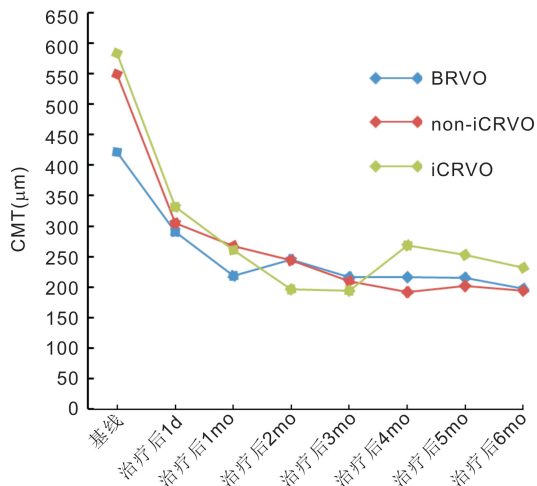


图1 不同类型RVO抗VEGF治疗前后CMT变化。

1.2.2 随访时间和结果判定标准 采用3+PRN治疗方案,分别记录患者治疗前、治疗后1d、1、2、3、4、5、6mo的BCVA和中心凹视网膜厚度(CMT)变化,同时观察与药物和治疗方式相关的眼部和全身不良反应发生情况。

重复治疗标准:(1)ME的恶化导致BCVA较之前访视时下降1行或CMT较之前访视时上升 $\geq 10\%$;(2)持续或新发视网膜内液或视网膜下液且CMT $\geq 250\mu$ m。

统计学分析:采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,对注药前后的平均BCVA、CMT计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用多因素重复测量方差分析、LSD-t检验比较治疗前后BCVA、CMT变化, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 患者79例79眼,男32例,女47例,平均年龄 60.7 ± 12 岁,平均发病时间 36.1 ± 30.3 d,随访时间6mo。初诊时BRVO组54眼,非缺血性CRVO(non-iCRVO)组16眼,iCRVO组9眼。三组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 BCVA 治疗前后不同时间三组BCVA比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 32.242, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{组间}} = 29.950, P_{\text{组间}} < 0.01; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 27.897, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.01$)。BRVO组、non-iCRVO组、iCRVO组注药后1d、1、2、3、4、5、6mo BCVA与注药前相比,BCVA明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。BRVO组及non-iCRVO组在各时间点BCVA差异均无统计学意义($P > 0.05$),BRVO组在各时间点BCVA均明显优于iCRVO组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 CMT 三组各时间点CMT比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 26.960, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{组间}} = 2.300, P_{\text{组间}} = 0.113; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 7.332, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.01$)。三组患者治疗后1d、1、2、3、4、5、6mo的CMT较治疗前均有显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图1。抗VEGF术后黄斑水肿厚度变化在各类型RVO中差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.4 不同就诊时间在不同类型RVO中对视力提升和ME消退的影响 按就诊时间分为 < 30 d、 $30 \sim 90$ d、 > 90 d 3组,发现3种类型RVO患者在不同就诊时间组内治疗后各时间CMT均较基线下降。在BRVO患者中,治疗后6mo视力提升在 < 30 d及 $30 \sim 90$ d组明显优于 > 90 d组;在non-iCRVO

表 1 不同类型 RVO 抗 VEGF 治疗前后 BCVA 变化

($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

| 组别 | 基线 | 治疗后 1d | 治疗后 1mo | 治疗后 2mo | 治疗后 3mo | 治疗后 4mo | 治疗后 5mo | 治疗后 6mo |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| BRVO 组 | 0.70±0.32 | 0.46±0.32 | 0.44±0.29 | 0.37±0.22 | 0.48±0.36 | 0.37±0.22 | 0.32±0.17 | 0.22±0.23 |
| non-iCRVO 组 | 0.73±0.27 | 0.41±0.21 | 0.40±0.19 | 0.46±0.19 | 0.58±0.25 | 0.46±0.22 | 0.38±0.22 | 0.24±0.19 |
| iCRVO 组 | 1.92±0.23 | 1.13±0.45 | 0.93±0.39 | 0.91±0.33 | 1.00±0.34 | 0.82±0.31 | 1.10±0.39 | 1.20±0.37 |

表 2 不同类型 RVO 抗 VEGF 治疗前后 CMT 变化

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

| 组别 | 基线 | 治疗后 1d | 治疗后 1mo | 治疗后 2mo | 治疗后 3mo | 治疗后 4mo | 治疗后 5mo | 治疗后 6mo |
|-------------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| BRVO 组 | 422±162 | 294±79 | 219±42 | 245±55 | 216±36 | 217±36 | 215±37 | 199±27 |
| non-iCRVO 组 | 550±158 | 305±80 | 267±78 | 245±76 | 210±43 | 192±23 | 202±29 | 195±16 |
| iCRVO 组 | 583±152 | 331±43 | 261±41 | 196±43 | 195±35 | 268±57 | 252±58 | 231±55 |

表 3 BRVO 患者在不同就诊时间组治疗前后 CMT 的变化

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

| 就诊时间 | 基线 | 治疗后 1d | 治疗后 1mo | 治疗后 2mo | 治疗后 3mo | 治疗后 4mo | 治疗后 5mo | 治疗后 6mo |
|--------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <30d | 451.11±157.81 | 313.67±94.36 | 190.78±76.85 | 245.56±55.41 | 215.33±28.14 | 215.89±29.62 | 216.56±31.49 | 202.67±34.76 |
| 30~90d | 426.13±145.24 | 257.5±47.58 | 204±23.34 | 251.38±50.7 | 210.25±29.28 | 207.13±31.15 | 207.5±40.06 | 195.75±29.49 |
| >90d | 401.13±179.52 | 218.38±47.98 | 218.38±47.98 | 235.63±59.06 | 207.5±39.27 | 227.25±46.05 | 221.75±43.9 | 203.88±18.78 |

表 4 non-iCRVO 患者在不同就诊时间组 CMT 的变化

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

| 就诊时间 | 基线 | 治疗后 1d | 治疗后 1mo | 治疗后 2mo | 治疗后 3mo | 治疗后 4mo | 治疗后 5mo | 治疗后 6mo |
|--------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <30d | 617.13±133.58 | 537.67±157.85 | 255.13±61.64 | 224.13±67.48 | 209.5±57.44 | 191±30.66 | 205±40.2 | 193.88±21.14 |
| 30~90d | 490.75±164.87 | 283.13±72.37 | 251.63±61.55 | 244.88±72.01 | 212.75±43.65 | 199.38±26.41 | 199.5±32.49 | 195.75±16.78 |
| >90d | 505.13±160.95 | 292.75±76.69 | 289.25±85.42 | 256.25±82.36 | 218.75±27.88 | 193±12.11 | 199.13±14.49 | 196.38±10.29 |

表 5 iCRVO 患者在不同就诊时间组 CMT 的变化

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

| 就诊时间 | 基线 | 治疗后 1d | 治疗后 1mo | 治疗后 2mo | 治疗后 3mo | 治疗后 4mo | 治疗后 5mo | 治疗后 6mo |
|--------|---------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| <30d | 483.2±287.22 | 337.6±30.54 | 266.6±30.55 | 182.6±45.65 | 185.2±40.01 | 280.8±74.47 | 265.4±53.6 | 230.4±56.89 |
| 30~90d | 547.2±169.4 | 315.8±46.24 | 244.8±41.43 | 183.6±40.3 | 193±36.04 | 254.2±21.65 | 246.2±53.34 | 231.2±55.12 |
| >90d | 565.75±218.22 | 323±60.04 | 254±56.23 | 213.25±38.09 | 208±26.87 | 252±23.37 | 235.25±66.36 | 232.5±60.63 |

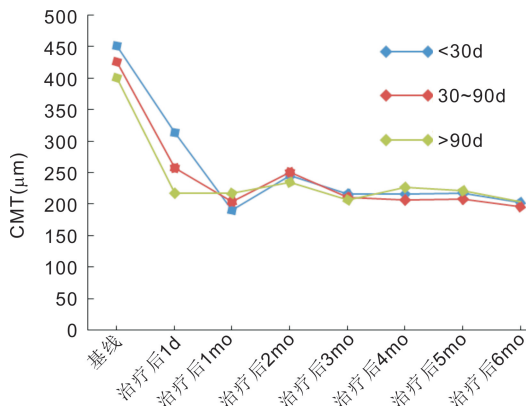


图 2 BRVO 患者在不同就诊时间下 CMT 变化。

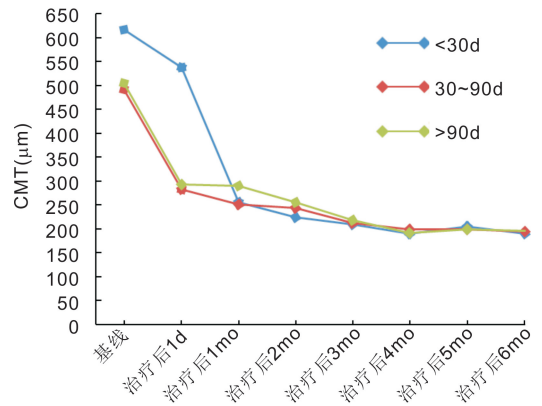


图 3 non-iCRVO 患者在不同就诊时间下 CMT 变化。

患者中,不同就诊时间组 BCVA 均无明显差异;在 iCRVO 患者中,>90d 组视力几乎无提升。

不同类型 RVO 患者在不同就诊时间组治疗前后 CMT 厚度比较,差异均有统计学意义(BRVO 组: $F_{\text{时间}} = 7.640, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{分组}} = 0.273, P_{\text{分组}} = 0.764; F_{\text{分组} \times \text{时间}} = 3.519, P_{\text{分组} \times \text{时间}} = 0.016$;non-iCRVO 组: $F_{\text{时间}} = 29.4970, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{分组}} = 0.657, P_{\text{分组}} = 0.614; F_{\text{分组} \times \text{时间}} = 0.716, P_{\text{分组} \times \text{时间}} = 0.660$;iCRVO 组: $F_{\text{时间}} = 20.264, P_{\text{时间}} = 0.002; F_{\text{分组}} = 0.033, P_{\text{分组}} = 0.967; F_{\text{分组} \times \text{时间}} = 1.617, P_{\text{分组} \times \text{时间}} = 0.287$)。不同就诊时间组

内治疗后各时间 CMT 均较基线下降($P < 0.05$),不同就诊时间组间 CMT 均无明显差异($P > 0.05$),见表 3~5,图 2~4。

BRVO 患者在不同就诊时间组治疗前后 BCVA 比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 7.758, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{分组}} = 0.607, P_{\text{分组}} = 0.002; F_{\text{分组} \times \text{时间}} = 2.001, P_{\text{分组} \times \text{时间}} = 0.023$)。<30d 及 30~90d 组在治疗后不同时间点视力均较基线改善($P < 0.05$),>90d 组中除术后 1、3mo 外,其余各时间点均较基线改善($P < 0.05$);治疗后 6mo 时,<30d 组、30~90d 组较

表6 BRVO 患者在不同就诊时间组治疗前后 BCVA 的变化

($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

| 就诊时间 | 基线 | 治疗后 1d | 治疗后 1mo | 治疗后 2mo | 治疗后 3mo | 治疗后 4mo | 治疗后 5mo | 治疗后 6mo |
|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <30d | 0.87±0.46 | 0.32±0.08 | 0.19±0.19 | 0.35±0.18 | 0.21±0.25 | 0.36±0.31 | 0.28±0.21 | 0.13±0.08 |
| 30~90d | 0.80±0.22 | 0.50±0.28 | 0.30±0.09 | 0.32±0.29 | 0.40±0.26 | 0.30±0.25 | 0.30±0.09 | 0.13±0.08 |
| >90d | 0.50±0.00 | 0.45±0.42 | 0.53±0.57 | 0.40±0.26 | 0.62±0.53 | 0.37±0.08 | 0.34±0.23 | 0.34±0.32 |

表7 non-iCRVO 患者在不同就诊时间组 BCVA 的变化

($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

| 就诊时间 | 基线 | 术后 1d | 术后 1mo | 术后 2mo | 术后 3mo | 术后 4mo | 术后 5mo | 术后 6mo |
|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <30d | 0.73±0.30 | 0.40±0.19 | 0.31±0.21 | 0.31±0.25 | 0.31±0.25 | 0.34±0.20 | 0.21±0.11 | 0.29±0.12 |
| 30~90d | 0.79±0.27 | 0.37±0.31 | 0.33±0.29 | 0.40±0.31 | 0.57±0.37 | 0.41±0.30 | 0.17±0.13 | 0.23±0.26 |
| >90d | 0.70±0.21 | 0.36±0.11 | 0.34±0.20 | 0.40±0.22 | 0.43±0.21 | 0.41±0.28 | 0.50±0.23 | 0.23±0.26 |

表8 iCRVO 患者在不同就诊时间组 BCVA 的变化

($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

| 就诊时间 | 基线 | 术后 1d | 术后 1mo | 术后 2mo | 术后 3mo | 术后 4mo | 术后 5mo | 术后 6mo |
|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <30d | 1.46±0.87 | 1.22±0.69 | 1.58±0.39 | 1.04±0.32 | 1.12±0.36 | 1.12±0.11 | 0.98±0.29 | 1.12±0.36 |
| 30~90d | 1.60±0.89 | 0.74±0.48 | 1.18±0.33 | 1.14±0.22 | 0.92±0.30 | 1.58±0.39 | 1.38±0.33 | 1.26±0.38 |
| >90d | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 | 2.00±0.00 |

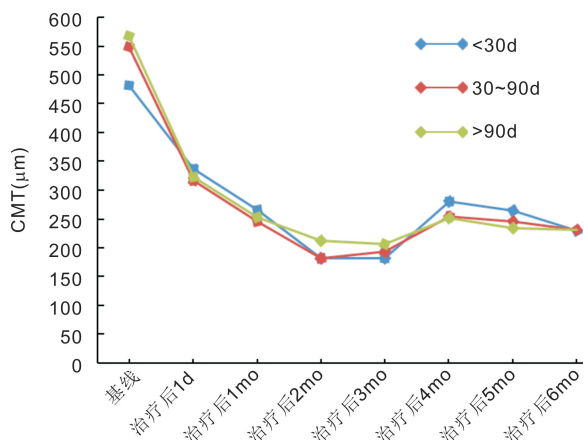


图4 iCRVO 患者在不同就诊时间下 CMT 变化

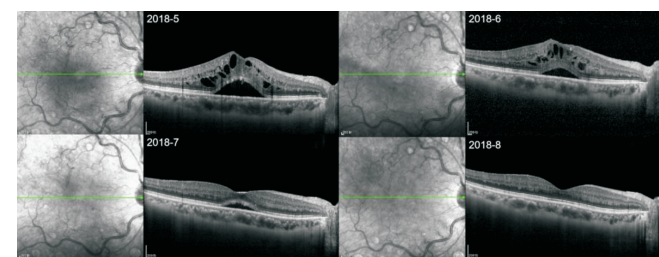


图5 非缺血型 CRVO 患者经过 3 次抗 VEGF 治疗后,黄斑水肿消退,视力提高。

>90d 组视力改善明显 ($P < 0.05$), 见表 6。non-iCRVO 患者在不同就诊时间组治疗前后 BCVA 比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 13.650, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{分组}} = 0.501, P_{\text{分组}} = 0.614; F_{\text{分组} \times \text{时间}} = 1.154, P_{\text{分组} \times \text{时间}} = 0.319$)。不同就诊时间组内不同时间点视力均较基线改善 ($P < 0.05$), 各组间无明显差异 ($P > 0.05$), 见表 7。iCRVO 患者在不同就诊时间组治疗前后 BCVA 比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 2.344, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{分组}} = 21.126, P_{\text{分组}} < 0.01; F_{\text{分组} \times \text{时间}} = 6.520, P_{\text{分组} \times \text{时间}} = 0.018$)。<30d 及 30~90d 组随访末期视力较基线明显提升 ($P < 0.05$), 且好于 >90d 组 ($P < 0.05$), 见表 8。

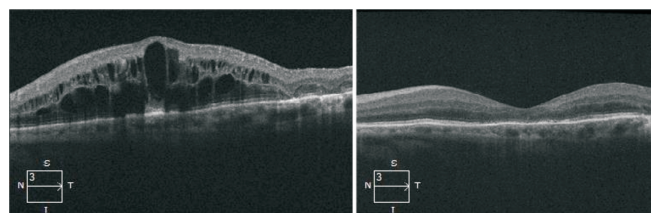


图6 缺血型 CRVO 患者经过多次抗 VEGF 治疗后黄斑水肿消退,但视网膜外层结构破坏,视力无明显提高。

2.5 不同类型 RVO 注射次数比较 随访期内, 所有患者按 3+PRN 方案治疗, 注射次数为 4.88 ± 0.88 次。BRVO 组、non-iCRVO 组、iCRVO 组注射次数分别为 4.60 ± 0.75 、 4.88 ± 1.02 、 5.22 ± 0.83 次, 不同类型 RVO 组间注射次数差异无统计学意义 ($F = 1.167, P = 0.211$)。

2.6 并发症 在手术及随访过程中, 所有患者未发现眼内炎、视网膜脱离、脉络膜脱离、高眼压、白内障等并发症。

3 讨论

研究发现^[5-6], RVO 后患眼玻璃体腔 VEGF 水平明显升高; VEGF 及其受体的过度表达与血清蛋白渗出、视网膜增厚、ME 密切相关。因此拮抗 VEGF 的过度表达可以作为治疗 RVO 继发 ME 的一个重要手段。

本研究中, 在接受康柏西普注射后, 大部分病例 (69/79), 尤其 BRVO 及 non-iCRVO 患者都有明显的视力提高, 并且随着时间延长或注射次数增加, 视力提高越明显 (图 5), 与 BERVOLT 研究结果一致^[7]。3 种类型 RVO 患者在随访末期都显示 CMT 较注射前明显减少, 且注射前水肿越明显, 随访结束时 ME 消退程度越大。

本研究病例中 iCRVO 患者虽早期因 ME 减轻有短暂的视力改善, 但后期即使黄斑中心凹厚度明显降低, 但视力较基线并无显著提高, 其中部分 iCRVO 患者经过抗 VEGF 治疗后 CMT 明显变薄, 并有内外层结构的破坏, 呈现黄斑区萎缩的征象 (图 6)。Kim 等^[8]指出持续的 ME 已经对视细胞造成不可逆的损害, 因此视功能的恢复与解

剖恢复无必然相关性,这也验证解释了我们的结论。认为可能与长时间的黄斑区缺血造成光感受器的破坏有关。而 RAVE 研究提示对于 iCRVO 经抗 VEGF 治疗也可以有较好的视力提高,与本研究结果相反,可能原因为本研究中 iCRVO 均存在明显的黄斑区无灌注,且病程长、就医依从性不高,这些因素均可导致长时间的黄斑区缺血从而造成不可逆的光感受器破坏^[9]。这些都提示我们对于黄斑区缺血的患者进行抗 VEGF 治疗的预后要有提前的判断。

既往已有定期使用抗 VEGF 药物改善视网膜无灌注区(RNP)的报道,但在本研究中没有发现黄斑区 RNP 减少或再灌注的例子。本研究也观察到 RNP 和视力相关,虽然经过抗 VEGF 治疗联合视网膜光凝治疗后 ME 消退,但由于黄斑区视网膜组织萎缩及结构的破坏,视力较基线并无明显提高(图 6)。William 等^[10]也指出如有黄斑区存在 RNP,即使行视网膜光凝治疗,这些黄斑部的 RNP 仍能够继续产生足够的 VEGF,而导致 ME 复发,因此视网膜光凝治疗不能显著增加疗效或减少抗 VEGF 注射的治疗负担,也不能显著改善视力预后。Chung 等^[11]发现对于缺血性 ME 的视力预后差。这些研究结果都与本研究结果相同。因此在 RVO 治疗时,要强调 FFA 或 OCTA 在疗效评估中的作用,以便及时调整治疗方案。

我们的研究发现,3 种类型 RVO 患者在不同就诊时间组 CMT 均较基线明显降低,但是在 BRVO 患者中,治疗后 6mo 视力提升在 <30d 及 30~90d 组明显优于 >90d 组;在 non-iCRVO 患者中,不同就诊时间组 BCVA 均无明显差异;在 iCRVO 患者中,>90d 组视力几乎无提升。特别对于 iCRVO 患者,延迟的就诊时间虽然也可以显著降低 CMT,但不能带来视力的提升。Hsueh 等^[12]研究也提示早期及时的抗 VEGF 治疗,有助于其远期视力的提高并维持稳定;延迟抗 VEGF 治疗可能会降低其视力提升的空间。这些研究都提示我们对于 RVO 的治疗要及时,特别是对缺血型 RVO 患者一定要加强健康教育,及早进行抗 VEGF 治疗。

我们的研究显示 RVO 患者接受抗 VEGF 治疗总平均注射次数为 4.88 次,明显高于曾婧等^[13]报告的 1.3 次。当然注射次数的多少并不能说明绝对的疗效,受患者就医依从性、经济条件、医保等多方面因素影响,临床医生要多方位考虑,为患者争取最大的获益。

通过本次研究说明康柏西普可以有效地治疗各类型 RVO 继发的 ME,并提高视力。早期及时的抗 VEGF 治疗可以带来更多的视力获益。本次研究中我们采用 3+PRN 的治疗方案,与目前主流的 6+PRN 方案有所不同;为单

中心研究,各亚组病例数较少,可能存在偏差,我们将在以后的研究中继续这方面的改进,得出更具说服力的结果。

参考文献

- 1 Ho M, Liu DT, Lam DS, *et al.* Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina* 2016;36(3):432-448
- 2 Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl* 2000;77:S113-S119
- 3 Su L, Ren X, Wei H, *et al.* Intravitreal conbercept (kh902) for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2016;36(5):938-943
- 4 The Central Vein Occlusion Study Group N Report. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102:1434-1444
- 5 Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:160-165
- 6 Noma H, Mimura T, Yasuda K, *et al.* Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):1122-1128
- 7 Kornhauser T, Schwartz R, Goldstein M, *et al.* Bevacizumab treatment of macular edema in CRVO and BRVO: long-term follow-up. (BERVOLT study: Bevacizumab for RVO long-term follow-up). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015[Epub ahead of print]
- 8 Kim SJ, Yoon YH, Kim HK, *et al.* Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness in patients with retinal vein occlusion. *J Korean Med Sci* 2015;30(4):475-482
- 9 Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, *et al.* Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina* 2014;34(9):1728-1735
- 10 William C Ou, Shaun I R Lampen, Charles C Wykoff. Longitudinal quantification of retinal nonperfusion in the macula of eyes with retinal vein occlusion receiving anti-VEGF therapy: secondary analysis of the WAVE randomized trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018;49:258-264
- 11 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;246:1241-1247
- 12 Hsueh J, Wai KM, Conti FF, *et al.* Impact of time to anti-vascular endothelial growth factor intervention on visual outcomes for patients diagnosed with retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018;49:832-837
- 13 曾婧,刘笑,刘志平,等. 真实世界中玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物在新生血管性眼病中的应用疗效. *实用医学杂志* 2020;36(3):369-374