

康柏西普联合激光光凝治疗非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿

朱江, 孙红艳, 史亚波, 秦兵

作者单位: (223800) 中国江苏省宿迁市第一人民医院眼科
作者简介: 朱江, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 白内障、角膜病、眼底病。

通讯作者: 秦兵, 男, 毕业于南京医科大学, 博士, 主任医师, 研究方向: 白内障、玻璃体视网膜疾病、角膜病、眼外伤。qinbing80821@sina.com

收稿日期: 2017-12-20 修回日期: 2018-05-09

Effect of Conbercept injection and macular grid pattern photocoagulation in treating macular edema after non-ischemic branch retinal vein occlusion

Jiang Zhu, Hong-Yan Sun, Ya-Bo Shi, Bing Qin

Department of Ophthalmology, Suqian First Hospital, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Bing Qin. Department of Ophthalmology, Suqian First Hospital, Suqian 223800, Jiangsu Province, China. qinbing80821@sina.com

Received: 2017-12-20 Accepted: 2018-05-09

Abstract

• **AIM:** To investigate the effects and safety of intravitreal injection of Conbercept combined with macular grid pattern photocoagulation for macular edema secondary to non-ischemic branch retinal vein occlusion (BRVO).

• **METHODS:** A total of 38 patients (38 eyes) with macular edema following non-ischemic BRVO were retrospectively analyzed. All patients were given best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, slit lamp with preset lens, optic coherent tomography (OCT) and fluorescence fundus angiography (FFA) examination. The BCVA and central macular thickness (CMT) were observed before and 1wk, 1, 2, 3, 6, 9 and 12mo after treatment. The change in pre-treatment and post-treatment were compared, and the related complications were recorded.

• **RESULTS:** BCVA before treatment and 1wk, 1, 2, 3, 6, 9 and 12mo after treatment were 0.89 ± 0.62 , 0.64 ± 0.59 , 0.55 ± 0.62 , 0.46 ± 0.43 , 0.53 ± 0.67 , 0.43 ± 0.38 , 0.42 ± 0.29 , 0.40 ± 0.30 , the difference was statistically significant between that before and after treatment ($P < 0.001$), while the BCVA after treatment showed no significant difference with each other ($P > 0.05$). CMT were 683.25 ± 236.47 , 298.65 ± 116.12 , 276.89 ± 107.28 , 281.55 ± 99.62 , 251.41 ± 119.47 , 240.58 ± 88.62 , 231.74 ± 75.36 , $209.51 \pm 84.68 \mu\text{m}$, the difference was statistically significant between that before

and after treatment ($P < 0.001$), while the those after treatment showed no significant difference with each other ($P > 0.05$). There were 11 eyes received one injection, 18 eyes with two injections, 2 eyes with 3, 3 eyes with 4, and 4 eyes more than 4, the average injection was 2.01 ± 1.42 . The CMT decreased after every injection. The intraocular hypertension and other complications were not seen after treatment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of conbercept combined with macular grid pattern photocoagulation for macular edema to non-ischemic BRVO can reduce the macular edema and improve BCVA, which is effective and safety.

• **KEYWORDS:** conbercept; intravitreal injection; macular edema; grid pattern photocoagulation

Citation: Zhu J, Sun HY, Shi YB, *et al.* Effect of Conbercept injection and macular grid pattern photocoagulation in treating macular edema after non-ischemic branch retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(6):1117-1120

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜黄斑格栅样激光光凝治疗非缺血型视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 继发黄斑水肿的疗效及安全性。

方法: 采用回顾性病例研究, 将临床检查确诊的非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿患者 38 例纳入研究。所有患者均行玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜黄斑格栅样激光光凝治疗, 所有患者在治疗前及治疗后均行最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯显微镜联合 78D 前置镜、眼压、光相干断层扫描、荧光素眼底血管造影检查, 对比观察患者治疗前与治疗 1wk, 1、2、3、6、9、12mo 患眼 BCVA 和黄斑中心视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 的变化, 记录患者与注药相关的不良反应和并发症情况。

结果: 治疗前及治疗后 1wk, 1、2、3、6、9、12mo 时患眼 BCVA 分别为 0.89 ± 0.62 , 0.64 ± 0.59 , 0.55 ± 0.62 , 0.46 ± 0.43 , 0.53 ± 0.67 , 0.43 ± 0.38 , 0.42 ± 0.29 , 0.40 ± 0.30 ; 与治疗前相比, 治疗后各时间点患眼 BCVA 明显提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 联合治疗后各时间点两两比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前及治疗后 1wk, 1、2、3、6、9、12mo 时患眼 CMT 分别为 683.25 ± 236.47 , 298.65 ± 116.12 , 276.89 ± 107.28 , 281.55 ± 99.62 , 251.41 ± 119.47 , 240.58 ± 88.62 , 231.74 ± 75.36 , $209.51 \pm 84.68 \mu\text{m}$; 与治疗前相比, 治疗后各时间点患眼 CMT 明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 治疗后各时间点相

互比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。注射1次者11眼,注射2次者18眼,注射3次者2眼,注射4次者3眼, >4 次者4眼,平均玻璃体腔注药次数为 2.01 ± 1.42 次,再次注射后CMT厚度较注射前降低。随访期间未发生与药物及玻璃体注射相关的眼部和全身并发症。

结论:玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜黄斑格栅样激光光凝可以用于治疗非缺血型BRVO,其可促进黄斑水肿吸收,有效地提高患眼视力,疗效显著,安全性高。

关键词:康柏西普;玻璃体注射;黄斑水肿;格栅样激光
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.32

引用: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

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是临床上常见的视网膜出血性疾病之一,发病率仅次于糖尿病视网膜病变,根据静脉阻塞的部位不同分为视网膜中央静脉主干阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)、半侧或者某分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)。近年来,玻璃体腔注射抗VEGF药物由于疗效显著,引起了人们的广泛关注^[1]。我国自主研发的抗VEGF药物康柏西普(conbercept)具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点,但由于样本量不大,观察时间不长,目前用于治疗BRVO继发黄斑水肿治疗的临床观察报道尚不多。本研究观察玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜黄斑格栅样激光光凝治疗对非缺血型BRVO继发黄斑水肿患者视力变化、黄斑水肿的影响,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 采用回顾性病例研究,收集2015-01/2016-06在我院眼科确诊为非缺血型BRVO继发黄斑水肿患者38例38眼。年龄36~76(平均 58.2 ± 12.6)岁,男20例20眼,女18例18眼,病程1d~6mo。所有患者均行最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯显微镜下眼底检查、眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查,并确诊为非缺血型BRVO继发黄斑水肿。所有患者均知情同意,自愿接受玻璃体腔注射康柏西普治疗,签署手术知情同意书,且本研究经医院伦理委员会同意。

1.1.1 入选标准 (1)患者主诉矫正视力下降;(2)眼底检查可见阻塞的静脉迂曲、扩张,可伴血管变窄、白鞘,病变区视网膜表层出血、视网膜水肿及棉绒斑(图1);(3)FFA检查见阻塞支视网膜静脉充盈时间延迟,出血遮蔽荧光,血管壁荧光素渗漏,管壁着色,毛细血管迂曲扩张,未见明显无灌注区,晚期见黄斑区荧光素积存(图2);(4)OCT检查可见黄斑凹陷消失或隆起,视网膜呈弥漫性增厚。

1.1.2 排除标准 (1)患有严重的心脑血管疾病,不能耐受检查治疗者;(2)曾接受过玻璃体腔注药治疗、视网膜激光光凝治疗、做过玻璃体切割手术者;(3)患有糖尿病视网膜病变、青光眼及其他影响视功能疾病的患者;(4)排除严重白内障、玻璃体积血等眼部病变。



图1 视网膜分支静脉阻塞眼底照。



图2 视网膜分支静脉阻塞 FFA 表现。

1.2 方法

1.2.1 注药方法 注药前3d术眼点左氧氟沙星滴眼液,玻璃体腔注射康柏西普均在无菌层流手术室按常规操作进行,注射前以聚维酮碘冲洗结膜囊,以自带的注射器抽取康柏西普注射液0.05mL,选择非阻塞象限区域角巩膜缘后3.5mm睫状体平坦部,先斜形约30°进针,再垂直巩膜面进针,将药物注射于玻璃体腔内,注射完毕后,用无菌棉签按压30s,结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏,包眼。术后1h检查眼压、视力,排除并发症。术后根据随诊情况决定是否重复注药治疗。重复注药标准:(1)视力下降2行以上;(2)OCT检查见黄斑中心凹视网膜厚度增加100 μ m以上;(3)OCT检查见黄斑区出现新的水肿积液。

1.2.2 激光方法 采用美国Iridex公司生产的532nm激光机,通过Goldmann镜,距黄斑中心凹500 μ m外行光凝斑交错的3排环形光凝。激光参数:光斑直径50~100 μ m,功率100~200mW,曝光时间0.1s, I级光斑,光凝斑间距约1个光斑直径。

1.2.3 术后随访 以相同设备检查患者,观察记录患者治疗前及治疗后1wk,1、2、3、6、9、12mo时的最佳矫正视力、眼压、黄斑中心视网膜厚度和并发症情况。治疗1mo后复查OCT,根据检查结果决定是否重复治疗。治疗6mo后复查FFA,如果出现新的无灌注区,则补充激光光凝。BCVA检查为国际标准视力表,统计时换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力;眼压测量采用非接触眼压计。并记录患者与注药相关的不良反应和并发症情况。

统计学分析:应用SPSS17.0统计软件行统计学分析处理,统计数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,重复测量的计量资料采用重复测量方差分析,组内不同时间点两两比较采用LSD- t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前后BCVA的变化 治疗前患者BCVA为 0.89 ± 0.62 ,治疗后1wk,1、2、3、6、9、12mo时患眼BCVA分

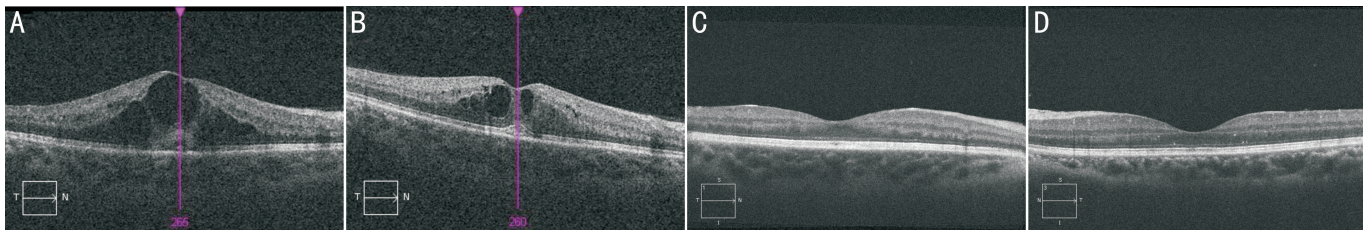


图3 患者治疗前后黄斑中心视网膜厚度变化 A:注药前;B:注药后1wk;C:注药后1mo;D:注药后2mo。

别为 0.64 ± 0.59 、 0.55 ± 0.62 、 0.46 ± 0.43 、 0.53 ± 0.67 、 0.43 ± 0.38 、 0.42 ± 0.29 、 0.40 ± 0.30 ;与治疗前相比,患者治疗后各时间点 BCVA 明显提高,差异有统计学意义($t = 31.94$ 、 28.25 、 16.85 、 26.44 、 14.61 、 13.00 、 11.72 , $P < 0.001$);治疗后各时间点 BCVA 差异无统计学意义($F = 37.64$, $P > 0.05$)。

2.2 患者治疗前后黄斑中心视网膜厚度变化 治疗前及治疗后1wk、1、2、3、6、9、12mo 患眼 CMT 分别为 683.25 ± 236.47 、 298.65 ± 116.12 、 276.89 ± 107.28 、 281.55 ± 99.62 、 251.41 ± 119.47 、 240.58 ± 88.62 、 231.74 ± 75.36 、 $209.51 \pm 84.68 \mu\text{m}$;与治疗前相比,治疗后各时间点患眼 CMT 明显降低,差异有统计学意义($t = 178.42$ 、 143.11 、 168.06 、 141.97 、 134.19 、 128.00 、 104.71 , $P < 0.001$);治疗后各时间点比较,差异无统计学意义($F = 187.41$, $P > 0.05$),见图3。

2.3 患者注药次数情况 注射1次者11眼,注射2次者18眼,注射3次者2眼,注射4次者3眼,>4次者4眼,平均玻璃体腔注药次数为 2.01 ± 1.42 次。再次注射后 CMT 厚度较注射前降低。

2.4 患者并发症情况 随访中及末次随访时,各时间点患者平均眼压较治疗前无明显升高,差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访过程中未见与药物、玻璃体腔注射相关的眼部和全身不良反应发生。

3 讨论

视网膜静脉阻塞是常见的眼底血管病变,其病因复杂,为多因素致病,既有血管异常,也有血液成分的改变或者血流动力学异常的因素,引起患者视力下降的主要因素有黄斑部的并发症及视网膜新生血管形成。近20a来研究发现,血管内皮生长因子广泛分布于眼部视网膜色素上皮细胞、星形胶质细胞、Müller细胞、血管内皮细胞和神经节细胞,可以维持眼部血管的完整性,然而过度的表达将会促进血管的增殖^[2]。抗 VEGF 药物可以抑制眼部 VEGF 的表达,进而抑制眼部新生血管的形成,降低血管的通透性,减少血管渗漏,减轻黄斑水肿,为临床治疗黄斑水肿开辟了一条崭新的途径^[3]。

临床上抗 VEGF 药物已广泛应用于治疗 BRVO 患者,可以促进 ME 吸收,提高患者视力^[4]。康柏西普为应用生物工程技术生产的重组融合蛋白,核心区域是由人 VEGF 受体(VEGFR)1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGFR2 中的免疫球蛋白样区域 3、4 与人免疫球蛋白 Fc 片段经融合而成,是全人源化氨基酸序列,可阻断 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 及胎盘生长因子,可完全穿透视网膜,具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点。周颖等^[5]研究发现玻璃体腔注射康柏西普可以减轻黄斑水肿,提高视力。本研究结果显示,非缺血型视网膜分支静脉阻塞患者在注射康柏西普治疗1wk后矫正视力明显提高,不同时间点的平均 CMT 较治疗前显著降低,说明康柏西普玻璃体腔注射

联合视网膜黄斑格栅样激光光凝治疗对 BRVO 继发的黄斑水肿吸收作用明显。

黄斑部格栅样激光光凝可以直接封闭病灶部位的毛细血管及微动脉瘤,使小动脉收缩变窄,降低黄斑区视网膜的灌注压,提高视网膜的氧压,从而达到治疗黄斑水肿的目的。但是,研究发现黄斑部格栅样激光光凝是一种有创治疗,可以引起中心视野的受损,对比敏感度的下降,甚至导致视力下降,影响患者的视功能。研究表明,单纯使用视网膜黄斑格栅样激光光凝治疗黄斑水肿的效果不如玻璃体腔注射抗 VEGF^[6]。玻璃体注射康柏西普后药物完全吸收需要一定时间,玻璃体混浊影响患者激光光凝效果,激光治疗时需要增加激光能量,不利于操作,为了避免玻璃体混浊对激光的影响,一般在注射药物3d后再行激光治疗。黄斑区的水肿会影响视网膜格栅样激光光凝效果,有时需要加大激光能量才能形成有效的激光斑,但是能量的提高会增加视网膜的损伤,影响患者视功能。我们之所以选择在注药3d后再行激光治疗,是因为玻璃体腔注射康柏西普已经发挥作用,黄斑水肿明显减轻,可以降低激光能量,减少激光对黄斑区的破坏,康柏西普联合视网膜格栅样激光光凝可以做到优势互补,增强效果,减少并发症。

本研究中27眼进行了重复注射,8眼病程均为3mo及以上,推测病程长可能是影响疗效持久的原因之一。病程进展过程中可能因长期得不到有效治疗出现血-视网膜屏障受损严重,发生不可逆性改变,而促进水肿吸收。视网膜黄斑格栅样激光光凝治疗后需要一定的时间才能形成激光瘢痕,随着瘢痕的形成,病变部位视网膜耗氧量降低,视网膜渗漏减少,眼内 VEGF 逐渐减少。由于康柏西普价格昂贵,目前大部分学者采用按需治疗,目前还未制定治疗规范^[7]。我们在随访过程中根据患者 BCVA 和 CMT 的变化制定个体化的治疗方案。

研究发现,静脉注射抗 VEGF 药物治疗癌症患者时,可以引起正常的毛细血管退化,如高血压、动脉血栓形成(心肌梗死、脑血管意外)、蛋白尿、出血、伤口愈合不良和胃肠穿孔等^[8]。视网膜静脉阻塞多合并血管壁的改变、血液流变学的改变和血流动力学异常,更容易发生心脑血管意外。理论上,玻璃体腔内注入抗 VEGF 药物可能会引起上述不良反应。眼部不良反应有结膜出血、角膜损伤、视网膜脱离、葡萄膜炎、眼压升高、晶状体损伤、眼内炎、白内障进展、视网膜动脉阻塞、视网膜下出血、急性视力下降、视网膜色素上皮脱离,严重并发症为眼内炎^[9-10]。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未发生心脑血管意外、高眼压、视网膜脱落眼内炎等全身和眼部并发症。本研究随访过程中未见与药物、玻璃体腔注射相关的眼部和全身不良反应发生,与已有研究结果一致,说明玻璃体腔注射康柏西普安全性高。但是由于

部分患者需要多次玻璃体腔注药,我们还要重视注药所引起的眼部并发症,坚持无菌操作,避免同一部位多次注射,监测眼压波动情况。

本研究结果显示,康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜黄斑格栅样激光光凝对 BRVO 继发黄斑水肿的治疗安全、有效,更有利于后续激光光凝治疗。注射抗 VEGF 药物可以提高视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿患者的视力,减轻后极部视网膜水肿。但是,其有效性和远期并发症还有待研究,药物的治疗规范还有待进一步的完善。

参考文献

- 1 陈晓凯,李湧,王卫平,等. 康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. 中华眼外伤职业眼病杂志 2017;39(2):140-142
- 2 Hirashima T, Chihara T, Bun T, *et al.* Intravitreal bevacizumab alone or combined with macular laser photocoagulation for recurrent or persistent macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol* 2014;2014:173084
- 3 Pielon A, Mirshahi A, Feltgen N, *et al.* Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol* 2015;93(1):e29-e37

- 4 Sun Y, Qu Y. Comparison of intravitreal bevacizumab with intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2015;8(6):1234-1239
- 5 周颖,周明,刘豪杰,等. 康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿临床观察. 中国实用眼科杂志 2016;34(6):597-600
- 6 Clark WL, Boyer DS, Heier JS, *et al.* Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2016;123(2):330-336
- 7 Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, *et al.* Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2432-2442
- 8 Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(8):465-477
- 9 Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, *et al.* Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol* 2011;89(1):70-75
- 10 Meyer CH, Rodrigues EB, Michels S, *et al.* Incidence of damage to the crystalline lens during intravitreal injections. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(5):491-495