

玻璃体腔注射抗 VEGF 对 ARMD 脉络膜厚度和睫状后动脉血流影响

金 益, 卢珊珊, 陈 杨, 林 优

作者单位: (318020) 中国浙江省台州市第一人民医院眼科
作者简介: 金益, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼科临床。
通讯作者: 卢珊珊, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼科临床。
shanshanlaichi1984@163.com
收稿日期: 2018-07-24 修回日期: 2018-11-06

Effect of intravitreal injection of anti-VEGF on choroidal thickness and blood flow in posterior ciliary artery in patients with wet ARMD

Yi Jin, Shan-Shan Lu, Yang Chen, You Lin

Department of Ophthalmology, Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318020, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Shan-Shan Lu. Department of Ophthalmology, Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318020, Zhejiang Province, China. shanshanlaichi1984@163.com

Received: 2018-07-24 Accepted: 2018-11-06

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) on choroidal thickness and posterior ciliary artery blood flow in patients with wet age-related macular degeneration (ARMD).

• **METHODS:** A total of 93 wet ARMD patients enrolled into the ophthalmology department in our hospital from September 2014 to December 2016 were selected into our study. The patients were treated with anti-VEGF vitreous injection for 3mo. The central retinal thickness (CRT), subfoveal choroidal thickness (SFCT), best corrected visual acuity (BCVA, LogMAR), choroidal neovascularization (CNV) and parameters of ciliary arterial blood flow [systolic peak flow velocity (PSV), end-diastolic blood flow velocity (EDV) and mean blood velocity (mV), resistance index (RI)/pulse index (PI)] before treatment (T0), 1mo after treated (T1), 2mo after treated (T2), 3mo after treated (T3) were recorded and compared. All patients had been followed for 18mo, and side-effect were recorded.

• **RESULTS:** All wet ARMD patients had successfully completed intravitreal anti-VEGF injection. Compared with before treatment, BCVA, CRT, SFCT, and CNV had gradually decreased ($F = 72.738, 32.333, 7.305$ and $957.450, P < 0.05$) after treatment. BCVA, CRT, SFCT and CNV: $T3 < T2 < T1 < T0$ ($P < 0.05$). There had no significant

difference in PSV, EDV and mV before and after treatment ($F = 2.619, 1.942, 0.820, P > 0.05$). Compared with before treatment, RI index had gradually decreased ($F = 25.451, P < 0.05$) and PI index had gradually increased ($F = 8.660, P < 0.05$) after treatment. PI: $T3 > T2 \approx T1 > T0$; RI: $T3 \approx T2 < T1 \approx T0$ (\approx means approximately equal to). All patients were followed up for a period of 18 to 29mo. The BCVA of 93 patients was 0.26-0.42 (mean 0.32 ± 0.06). There were no serious complications such as cataract and retinal detachment. Three cases had subconjunctival hemorrhage, 1 eye intraocular pressure increased, 1 eye corneal edema, 2 eyes appearance of foreign body sensation, all given symptomatic treatment or self-improvement.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of anti-VEGF can effectively reduce choroidal thickness and increase ciliary posterior arterial perfusion, with a good long-term effect and less risk.

• **KEYWORDS:** anti-vascular endothelial growth factor; wet age-related macular degeneration; choroidal thickness; posterior ciliary arterial blood flow

Citation: Jin Y, Lu SS, Chen Y, *et al.* Effect of intravitreal injection of anti-VEGF on choroidal thickness and blood flow in posterior ciliary artery in patients with wet ARMD. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(12):2244-2247

摘要

目的: 探讨玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 对湿性年龄相关性黄斑变性 (age related macular degeneration, ARMD) 患者脉络膜厚度和睫状后动脉血流的影响。

方法: 选择 2014-09/2016-12 于我院眼科治疗的 93 例 93 眼湿性 ARMD 患者为研究对象, 采用抗 VEGF 玻璃体注射 3mo。对比治疗前 (T0)、治疗 1mo (T1)、治疗 2mo (T2) 和治疗 3mo (T3) 时视网膜中心厚度 (central retinal thickness, CRT)、中心凹下脉络膜厚度 (subfoveal choroidal thickness, SFCT)、最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、新生血管基底部宽度 (choroidal neovascularization, CNV)、以及睫状后动脉血流参数 [收缩期峰值流速 (peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度 (end diastolic velocity, EDV) 和平均血流速度 (mV), 以及阻力指数 (resistance index, RI)/搏动指数 (pulsatility index, PI)] 的变化。记录随访期间的不良反应。

结果: 所有患者均顺利完成玻璃体腔抗 VEGF 注射。治疗后患者 BCVA、CRT、SFCT、CNV 逐渐降低, 差异有统计学意义 ($F = 72.738, 32.333, 7.305, 957.450$, 均 $P < 0.05$)。

不同基线处对比 BCVA、CRT、SFCT、CNV: $T_3 < T_2 < T_1 < T_0$ 。PSV、EDV 和 mV 在治疗后变化平稳, 差异无统计学意义 ($F = 2.619, 1.942, 0.820$, 均 $P > 0.05$); RI 指数出现下降, 差异有统计学意义 ($F = 25.451, P < 0.05$); PI 指数逐渐上升, 差异有统计学意义 ($F = 8.660, P < 0.05$)。PI 各基线处对比, $T_3 > T_2 \approx T_1 > T_0$ (“ \approx ”为相当), RI 各基线处对比 $T_3 \approx T_2 < T_1 \approx T_0$ 。所有患者均获得随访, 随访时间为 18 ~ 29mo。93 例患者的 LogMAR 为 0.26 ~ 0.42 (平均 0.32 ± 0.06), 均未出现白内障、视网膜脱离等严重并发症, 3 眼出现球结膜下出血, 1 眼眼压升高, 1 眼角膜水肿, 2 眼出现眼内异物感, 均经对症治疗后或自行好转。

结论: 玻璃体腔注射抗 VEGF 可有效降低脉络膜厚度, 增加睫状后动脉血流灌注, 远期效果较好, 且不增加治疗风险。

关键词: 抗血管内皮生长因子; 湿性年龄相关性黄斑变性; 脉络膜厚度; 睫状后动脉血流

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.12.30

引用: 金益, 卢珊珊, 陈杨, 等. 玻璃体腔注射抗 VEGF 对 ARMD 脉络膜厚度和睫状后动脉血流影响. 国际眼科杂志 2018; 18 (12): 2244-2247

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是临床常见的致盲性眼病, 好发于老年人, 随着我国老龄化社会进程的加快, ARMD 发病率越来越高, 对老年人视力健康的威胁越来越受关注^[1]。ARMD 发病机制尚不十分清楚, 脉络膜血液灌注不足, 导致色素上皮-脉络膜缺氧是 ARMD 的主要病因^[2], 而湿性 ARMD 患者表现更为突出。湿性 ARMD 治疗有药物治疗、经瞳孔温热疗法和光动力疗法等^[3], 近几年玻璃体腔注射抗 VEGF 药物成为主流治疗方式和研究热点, 被证实可显著改善患者症状, 疗效肯定^[4]。雷珠单抗是临床治疗湿性 ARMD 应用最广、循证医学证据较为完善的药物^[5], 但是其对术后脉络膜厚度和睫状后动脉血流的影响尚存争议。鉴于此, 本研究分析了 93 例接受雷珠单抗玻璃体腔注射的湿性 ARMD 患者治疗前后脉络膜厚度和睫状后动脉血流参数的变化, 现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2015-09/2016-12 在我院眼科诊治的湿性 ARMD 患者 93 例, 均为单侧眼患 ARMD, 其中男 53 例, 女 40 例, 年龄 62 ~ 77 (平均 65.52 ± 7.13) 岁, 左眼 42 例, 右眼 51 例。纳入标准: 65 岁以上; 经专科影像检查 (裂隙灯、眼底照相、OCT、荧光素眼底血管造影和吲哚菁绿血管造影), 结合临床表现确诊为湿性 ARMD 的患者; BCVA (LogMAR) ≥ 1.0 ; 治疗前 CRT $\geq 300 \mu\text{m}$; 未接受玻璃体内注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物。排除标准: 既往光动力治疗史, 既往激光光凝术, 合并近视性黄斑变性、糖尿病视网膜病变和视网膜前膜等视网膜疾病, 屈光间质不清, 眼部肿瘤, 合并严重肝、肾功能不全, 合并严重心、脑血管疾病, 既往精神病史, 治疗依从性差, 不同意本研究。所有患者均知情同意治疗风险并签署治疗同意书, 本研究经院伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者治疗前 3d 预防性使用左氧氟沙星滴眼液 (规格 5mL/24.4mg), 4 次/d, 治疗时患者取平卧位, 常规消毒眼部, 铺洞巾, 盐酸丙美卡因滴眼液 (规格 15mL/75mg) 眼球表面麻醉, 5% 聚维酮碘滴眼液停留 90s, 生理盐水冲洗结膜囊, 选择鼻下方距角膜缘外 3.5mm 处平坦部位 90° 穿刺至玻璃体腔, 缓慢注入 0.5mg 雷珠单抗注射液 (规格 10mg/mL) 后拔出, 观察眼底视盘动脉搏动和眼压情况, 无异常用无菌棉签轻微按压针眼。左氧氟沙星滴眼液滴眼, 术后连续用药 7d, 预防术后感染。

1.2.2 观察指标 分别于治疗前 (T_0) 和治疗 1mo (T_1)、治疗 2mo (T_2) 和治疗 3mo (T_3) 观察指标: (1) 高频多普勒超声测量注射眼的睫状后动脉血流动力学参数: 收缩期峰值流速 (peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度 (end diastolic velocity, EDV) 和平均血流速度 (mV), 计算阻力指数 (resistance index, RI) 及搏动指数 (pulsatility index, PI), 即 $RI = (PSV - EDV) / PSV$, $PI = (V_{\text{max}} - V_{\text{min}}) / V_{\text{max}}$; (2) 应用 NIDEK rs-3000 OCT 的 EDI 技术测量视网膜中心厚度 (central retinal thickness, CRT) 和中心凹下脉络膜厚度 (subfoveal choroidal thickness, SFCT) 值; (3) 早期糖尿病研究 (ETDRS) 视力表测量最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA), 以 LogMAR 视力表示; (4) FFA 及吲哚菁绿血管造影 (ICGA) 测量视网膜黄斑中心凹下/黄斑中心凹旁新生血管基底宽度 (choroidal neovascularization, CNV); (5) 随访方式为复诊、电话、微信和电邮等, 记录所有患者视力恢复情况和治疗后出现的不良反应。

统计学分析: 采用统计学软件 SPSS22.0 进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用重复测量方差分析, 不同时间两两对比采用 LSD- t 检验。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后 BCVA、CRT、SFCT、CNV 的变化 经抗 VEGF 治疗后湿性 ARMD 患者 BCVA、CRT、SFCT、CNV 逐渐降低, 差异有统计学意义 ($F = 72.738, 32.333, 7.305, 957.450$, 均 $P < 0.01$)。不同基线处对比, BCVA、CRT、SFCT、CNV: $T_3 < T_2 < T_1 < T_0$, 各基点两两比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

2.2 手术前后睫状后动脉血流参数的变化 PSV、EDV 和 mV 在治疗后变化平稳, 差异无统计学意义 ($F = 2.619, 1.942, 0.820$, 均 $P > 0.05$); RI 指数出现下降, 差异有统计学意义 ($F = 25.451, P < 0.05$); PI 指数逐渐上升, 差异有统计学意义 ($F = 8.660, P < 0.05$)。基线处对比, PI 指数在 T_3 最大, 高于 T_0 、 T_1 和 T_2 , 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), T_2 高于 T_0 , 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), T_2 与 T_1 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); RI 指数 T_2 、 T_3 均低于 T_0 , 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 T_2 与 T_3 、 T_0 与 T_1 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

2.3 随访和不良反应情况 本组所有患者均获得随访。所有患者随访时间为 18 ~ 29mo。93 例患者的 BCVA (LogMAR) 为 0.26 ~ 0.42 (平均 0.32 ± 0.06)。均未出现白内障、视网膜脱离等严重并发症, 3 眼出现球结膜下出

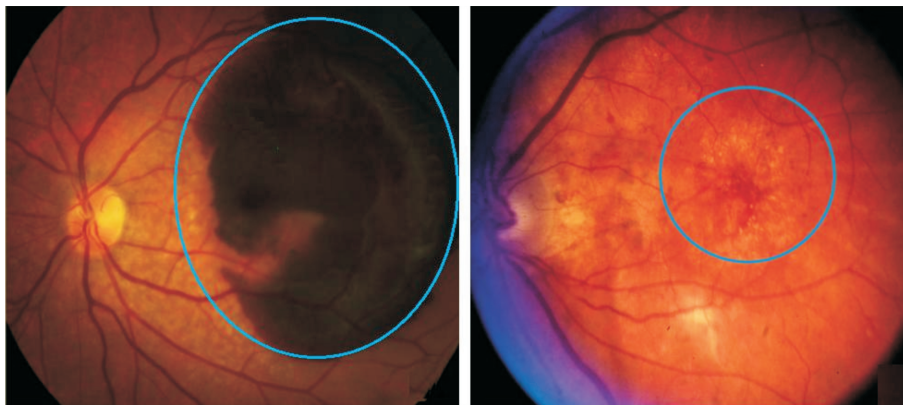


图1 ARMD患者(66岁)治疗前后眼底照片(左眼,圈内为黄斑) A:治疗前;B:治疗后19mo。

表1 手术前后BCVA、CRT、SFCT、CNV变化

时间	BCVA	CRT(μm)	SFCT(μm)	CNV(μm)	$\bar{x} \pm s$
T0	0.62 \pm 0.16	392.60 \pm 63.41	246.37 \pm 53.28	2284.35 \pm 91.77	
T1	0.51 \pm 0.13	371.9 \pm 50.52 ^a	241.8 \pm 39.12 ^a	2093.41 \pm 74.56 ^a	
T2	0.46 \pm 0.12	352.0 \pm 28.36 ^{a,c}	232.6 \pm 28.54 ^{a,c}	1955.65 \pm 65.92 ^{a,c}	
T3	0.34 \pm 0.11	332.2 \pm 19.45 ^{a,c,e}	223.09 \pm 15.43 ^{a,c,e}	1743.92 \pm 42.77 ^{a,c,e}	
F	72.738	32.333	7.305	957.450	
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

注:T0:治疗前;T1:治疗1mo;T2:治疗2mo;T3:治疗3mo;^a P <0.05 vs T0;^c P <0.05 vs T1;^e P <0.05 vs T2。

表2 手术前后睫状后动脉PSV、EDV、mV、RI、PI的变化

时间	PSV (cm/s)	EDV (cm/s)	mV (cm/s)	RI	PI	$\bar{x} \pm s$
T0	4.90 \pm 0.25	2.10 \pm 0.41	3.23 \pm 0.38	0.73 \pm 0.14	1.35 \pm 0.77	
T1	4.81 \pm 0.33	2.23 \pm 0.52	3.24 \pm 0.41	0.66 \pm 0.19	1.51 \pm 0.56 ^a	
T2	4.90 \pm 0.27	2.19 \pm 0.36	3.18 \pm 0.30	0.57 \pm 0.20 ^{a,c}	1.65 \pm 0.92 ^a	
T3	4.85 \pm 0.16	2.21 \pm 0.25	3.25 \pm 0.19	0.50 \pm 0.23 ^{a,c}	1.92 \pm 0.87 ^{a,c,e}	
F	2.619	1.942	0.820	25.451	8.660	
P	0.051	0.122	0.484	<0.01	<0.01	

注:T0:治疗前;T1:治疗1mo;T2:治疗2mo;T3:治疗3mo;^a P <0.05 vs T0;^c P <0.05 vs T1;^e P <0.05 vs T2。

血,1眼眼压升高,1眼角膜水肿,2眼出现眼内异物感,均经对症治疗后或自行好转。典型案例治疗前后的眼底照片见图1。

3 讨论

ARMD是一种具有遗传背景、严重影响患者生活质量、以视力功能减退为主要表现的退行性病变,发病原因有高龄、眼部疾病、光暴露、个体因素和肥胖等各方面^[6-7]。ARMD是一种以原发性脉络膜血管灌注异常为主要特征的血管性疾病,最终导致视网膜色素上皮细胞损害发生ARMD^[8]。视网膜黄斑区营养供应主要依靠脉络膜血管供给,脉络膜血管阻力、通透性、血流量和渗透压等一系列的改变均可导致脉络膜厚度的变化,同时也受神经体液调节影响。随着频域光相干断层深度增强成像的应用,人们对脉络膜组织形态的认识逐渐加深,并且该技术为测量脉络膜厚度、量化分析脉络膜病变程度提供了可能。CNV出血、渗漏等是导致视网膜脱离黄斑水肿、中心视力下降、视物变形或形成盲点的主要原因。随着湿性ARMD的病情进展,CNV瘢痕形成,脉络膜组织和视网膜结构受到破坏^[9]。本研究显示湿性ARMD患者脉络膜CRT、SFCT和CNV值均出现明显增加,提示ARMD患者

脉络膜血流动力学发生明显改变,导致脉络膜新生血管增加,脉络膜厚度反应性增厚以满足黄斑区血氧供应,进一步提示脉络膜循环障碍机制可能是ARMD的主要致病机制。

湿性ARMD治疗无特效药物,VEGF参与新生血管的形成,抑制VEGF可有效抑制脉络膜新生血管形成^[10-11],降低脉络膜增厚,抑制CRT、SFCT和CNV的进一步扩大。雷珠单抗主要成分为抗VEGF,通过阻止VEGF信号通路,引起内源性的VEGF失活,抑制VEGF效应,进而抑制血管新生和血管渗漏,减轻黄斑水肿。2006年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗湿性ARMD,动物研究^[12]显示玻璃体内注射雷珠单抗可以将抗VEGF有效成分渗透至视网膜全层并到达脉络膜,阻断VEGF效应。本研究显示,经抗VEGF治疗后湿性ARMD患者CRT、SFCT、CNV逐渐降低,随着治疗疗程的增加,改善更加明显,BCVA(LogMAR)也逐渐降低,提示抗VEGF治疗对抑制VEGF效应有效,可有效逆转脉络膜病理改变,显著改善了ARMD患者临床症状,与脉络膜血管通透性降低和脉络膜血管的扩张减轻、水肿减轻有关。

本研究采用高频彩色多普勒超声测量了治疗前后脉

络膜 PSV、EDV、MV、RI 和 PI,显示经抗 VEGF 治疗后患者 RI 和 PI 指数出现明显变化,PSV、EDV 和 MV 变化不显著,前同类研究关于抗 VEGF 对睫状后动脉血流动力学参数的影响结果报道不一,国外研究结果显示玻璃体腔内注射抗 VEGF 后 PSV 和 EDV 减低或增加^[13]。国内报道也有较大出入,赵露等^[1]研究结果认为,玻璃体腔内注射抗 VEGF 对 PSV、EDV、RI 和 PI 均无较大影响,喻晓兵等^[14]人给予抗 VEGF 连续治疗黄斑水肿 6mo 后 mV 在治疗前后组间差异无统计学意义,陈圣文^[15]研究则显示玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物后 PSV 和 EDV 显著增加,RI 指数显著降低,与抗 VEGF 治疗使脉络膜血管通透性、血管阻力、渗透压和血流量改善有关。陈洁等^[16]认为玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物可增加 PSV 和 EDV。既然业内探讨存在差异,因而仍有必要增加样本量考察 ARMD 患者接受抗 VEGF 治疗后睫状后动脉血流动力学特征。

综上,玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗湿性 ARMD 可显著改善患者视力,降低脉络膜厚度和血流阻力,增加脉络膜血流灌注。但是由于本研究纳入样本量过少,目前关于抗 VEGF 治疗对脉络膜血流参数的影响尚未定论,因此仍需多中心、大样本和横断面研究来证实。

参考文献

- 1 赵露,洪慧,谢国丽,等. 玻璃体内注射雷珠单抗对湿性年龄相关性黄斑变性患者脉络膜厚度及睫状后动脉血流的影响. 眼科新进展 2016;36(8):745-747
- 2 吴宪巍. 玻璃体与湿性年龄相关性黄斑变性间关系研究进展. 临床眼科杂志 2016; 24(1):83-86
- 3 李娜,孙先勇. 年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状. 中国全科医学 2016; 19(6):724-728,732
- 4 Berg K,Hadzalic E,Gjertsen I,et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis

- compared to avastin study treat-and-extend protocol: two-year results. *Ophthalmology* 2016;123(1):5159
- 5 张燕,郑瑞莲,王瑞夫,等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床效果. 中国医药导报 2016;13(9):140-143
 - 6 Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379(9827):1728-1738
 - 7 余岚,陈长征,易佐慧子,等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效观察. 中华眼底病杂志 2015;31(3):256-259
 - 8 臧晶,王文娟,陈立伦,等. 非增生型糖尿病视网膜病变患者黄斑中心凹下脉络膜厚度变化. 中华眼底病杂志 2014;30(2):128-131
 - 9 陈有信,张古沐阳. 提高对年龄相关性黄斑变性危险因素的认识. 中华实验眼科杂志 2012;30(3):193-198
 - 10 王春明,冯宇梁,李佳,等. 年龄相关性黄斑变性治疗药物研究进展及未来研发方向. 眼科新进展 2015;35(6):597-600
 - 11 王翠,赵博军. 年龄相关性黄斑变性的治疗进展. 眼科新进展 2016;36(5):489-493
 - 12 Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, et al. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Ophthalmology* 2012; 119(8):1621-1627
 - 13 Bonnin P,Pournaras JA,Makowiecka K,et al. Ultrasound assessment of ocular vascular effects of repeated intravitreal injections of ranibizumab for wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(5):e382387
 - 14 喻晓兵,褚煜. 微脉冲激光联合抗 VEGF 药物注射治疗黄斑水肿的疗效观察. 中国激光医学杂志,2018;27(2):135
 - 15 陈圣文. 康柏西普对湿性年龄相关性黄斑变性患者脉络膜厚度及睫状后动脉血流的影响. 中国老年学杂志 2017;37(17):4366-4367
 - 16 陈洁,周丽琴,章峥嵘. 玻璃体腔注射抗 VEGF 联合七叶洋地黄双苷滴眼液治疗渗出型老年黄斑变性的疗效观察. 现代实用医学 2018;25(9):1216-1218