

康柏西普玻璃体腔注射联合选择性激光光凝对 CRVO 的疗效及安全性观察

黄菊, 张纯辉

引用: 黄菊, 张纯辉. 康柏西普玻璃体腔注射联合选择性激光光凝对 CRVO 的疗效及安全性观察. 国际眼科杂志 2019; 19(5): 849-852

作者单位: (541002) 中国广西壮族自治区桂林市人民医院眼科

作者简介: 黄菊, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 黄菊. 46729899@qq.com

收稿日期: 2018-09-19 修回日期: 2019-04-04

摘要

目的: 探究康柏西普玻璃体腔注射联合选择性激光光凝对中央视网膜静脉阻塞 (CRVO) 的疗效及安全性。

方法: 采用回顾性研究方法对我院眼科 66 例 66 眼 CRVO 患者进行研究, 其中 30 例患者仅接受康柏西普玻璃体腔注射 (对照组), 另外 36 例在此基础上联合选择性激光光凝治疗 (观察组)。比较两组患者治疗后黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT)、BCVA 和并发症发生率等差异。

结果: 两组患者治疗后患眼 CMT、BCVA 较治疗前均得到显著改善 ($P < 0.05$), 治疗后 6mo 观察组患者 CMT、BCVA 优于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者康柏西普玻璃体腔注射次数少于对照组 ($P < 0.05$), 并发症发生率组间无差异 ($P > 0.05$)。

结论: 联合治疗方案对 CRVO 疗效更加显著, 且安全性良好。

关键词: 中央视网膜静脉阻塞; 黄斑中心凹视网膜厚度; 最佳矫正视力; 康柏西普; 激光光凝术

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.34

Therapeutic effect and safety of conbercept intravitreal injection combined with selective laser photocoagulation on CRVO

Ju Huang, Chun-Hui Zhang

Department of Ophthalmology, Guilin People's Hospital, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Ju Huang. Department of Ophthalmology, Guilin People's Hospital, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 46729899@qq.com

Received: 2018-09-19 Accepted: 2019-04-04

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy and safety of conbercept intravitreal injection combined with selective laser photocoagulation for central retinal vein occlusion

(CRVO).

• **METHODS:** A retrospective study was performed on 66 patients with CRVO in our department of ophthalmology. Among them, 30 patients received only conbercept's intravitreal injection and served as a control group. On this basis, another 36 patients were combined with selective laser photocoagulation and as an observation group. The differences of central macular thickness (CMT), BCVA (LogMAR) and complication rate after treatment were compared between the two groups.

• **RESULTS:** The CMT and BCVA of the two groups were significantly improved after treatment ($P < 0.05$). The CMT and BCVA of the observation group were significantly better than the control group at 6th month after treatment ($P < 0.05$). The number of intravitreal injections in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the complications ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The combination therapy has a more significant effect on CRVO and is safe.

• **KEYWORDS:** central retinal vein occlusion; central macular thickness; best corrected visual acuity; conbercept; laser coagulation

Citation: Huang J, Zhang CH. Therapeutic effect and safety of conbercept intravitreal injection combined with selective laser photocoagulation on CRVO. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(5): 849-852

0 引言

视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 是一种常见的视网膜血管性疾病, 其主要表现为静脉回流导致的视网膜广泛出血、黄斑水肿^[1]。CRVO 患者由于视网膜血流灌注减少、视网膜缺氧等可导致黄斑水肿 (macular edema, ME), 进而导致视力下降, 影响患者的生活质量^[2-3]。目前临床治疗 CRVO 多采用玻璃体腔注射血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抗体, 有研究表明^[4-6], 以康柏西普为代表的 VEGF 抗体在眼部新生血管性疾病治疗中应用广泛, 其能有效提高 CRVO 继发 ME 患者的患眼视力, 并有效减轻 ME 的程度, 但以康柏西普为代表的 VEGF 抗体的临床疗效仍不够理想, 新的治疗方式亟待提出。选择性光凝治疗是一种新型的激光治疗手段, 其能有效减少视网膜血管的渗漏, 进而减轻继发 ME, 但选择性激光光凝治疗视力提高有限, 且具有损伤视力的风险, 如何有效且较长时间保持 CRVO 治疗效果成为 CRVO 临床治疗关注的焦点。有文献报道^[7], VEGF 抗体玻璃体腔注射联合选择性激光光凝治疗

表1 两组患者一般资料比较

指标	对照组(n=30)	观察组(n=36)	χ^2/t	P
性别(眼,%)				
男	17(57)	21(58)	0.02	0.89
女	13(43)	15(42)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	60.14±7.54	59.87±8.19	0.14	0.89
BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMRA)	0.83±0.49	0.95±0.41	1.07	0.29
CMT($\bar{x}\pm s$, μm)	517.49±108.26	520.63±102.62	0.12	0.90
眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	15.34±3.27	14.87±3.35	0.58	0.57

注:对照组:给予康柏西普眼用注射液玻璃体注射;观察组:在对照组治疗基础上联合选择性激光光凝治疗。

表2 两组患者治疗前后 CMT 变化

组别	例数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	36	520.63±102.62	326.37±87.23 ^a	283.57±67.26 ^a	265.91±70.53 ^a	278.54±80.57 ^a
对照组	30	517.49±108.26	330.52±82.58 ^a	279.23±71.74 ^a	276.38±73.59 ^a	331.89±76.37 ^a
t		0.12	0.20	0.25	0.59	2.76
P		0.90	0.84	0.80	0.56	0.01

注:对照组:给予康柏西普眼用注射液玻璃体注射;观察组:在对照组治疗基础上联合选择性激光光凝治疗。^aP<0.05 vs 同组治疗前。

能有效提高 CRVO 的临床效果。但关于二者联合治疗 CRVO 的临床研究报道较少,其有效性和安全性仍需进一步证实。本研究基于既往研究成果,通过设立对照试验比较了康柏西普玻璃体腔注射联合选择性激光光凝治疗和单一康柏西普玻璃体腔注射治疗差异,旨在探讨康柏西普玻璃体腔注射联合选择性激光光凝治疗的有效性和安全性,为临床 CRVO 治疗提供参考,现将研究情况报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取我院眼科 2015-08/2017-10 收治的 CRVO 患者 66 例 66 眼,纳入标准^[8]:(1)病程均<3mo;(2)治疗前和随访期内均未行视网膜激光和注射药物治疗;(3)均经荧光素眼底血管造影(FFA)和光学相干断层扫描(OCT)等检查确诊;(4)均自愿参与并签署知情同意书。排除标准:(1)既往接受过玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗;(2)既往接受过选择性光凝治疗;(3)由细菌或病毒等引起的炎症性视网膜中央静脉阻塞;(4)除 CRVO 外其他眼部疾病。按接受治疗方式的不同分为对照组(30 例)和观察组(36 例),两组患者的性别、年龄、最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness,CMT)、眼压等一般资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性(表1)。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组患者给予康柏西普眼用注射液玻璃体腔注射,以 1mL 注射器抽取康柏西普 0.05mL(含康柏西普 0.5mg),于角膜缘后 3.50mm 处垂直进针,缓慢推进。第一次注射治疗后,根据复诊情况决定是否重复治疗:若 BCVA 下降 2 行及以上或 CMT 增加 $\geq 100\mu\text{m}$,则予以康柏西普玻璃体腔注射重复治疗,但两次治疗时间间隔不低于 4wk。观察组在对照组康柏西普玻璃体注射的基础上,在康柏西普治疗后 3d 采用激光光凝仪进行选择性激光光凝治疗。采用眼底血管造影仪对患者行荧光素眼底血管造影,并于检查显示的无灌注区行象限性光凝,激光参数:光斑直径 200~450 μm ,曝光时间 0.15~0.20s,光斑间距约 1 个光斑直径。治疗后普拉洛芬眼液(5mL:5mg)滴眼,连续 3d,4 次/d。1 次光凝范围 $\leq 1/4$

个象限,2 次光凝时间间隔 1wk。出血浓密遮蔽而无法光凝治疗者,出血吸收后择期补充光凝。统计记录患眼注药次数和相关并发症发病率情况,包括眼内炎、虹膜红变和视网膜脱离等与药物和治疗方式有关的眼部并发症。

1.2.2 观察指标

(1)两组患者在治疗后 1wk 和 1、3、6mo 平均 CMT 变化情况^[9]:采用 OCT 仪检测,以黄斑中心凹为中心,水平线性扫描,深度 1.9mm,扫描面积 6mm \times 6mm,横、轴向分辨率分别为 14、7 μm ,扫描模式 512 \times 496,测量视网膜神经上皮层内界膜至视网膜色素上皮层强反光带外侧的距离,测量 3 次取平均值为 CMT;(2)两组患者在治疗后 1wk 和 1、3、6mo 平均 BCVA 变化情况^[10]:采用标准对数视力表,统计时换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力,数值越低代表视力越好;(3)两组患者在治疗后 1wk 和 1、3、6mo 眼压变化情况:采用非接触式眼压仪测量;(4)两组患者注药次数、相关并发症发病率情况。

统计学分析:采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计数资料以“眼(%)”表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,患者不同时期的 CMT、BCVA 水平比较采用重复测量方差分析,组间比较行独立样本 t 检验,组内时间差异行 LSD-t 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 CMT 的变化

两组患者治疗前后 CMT 差异有统计学意义($F_{\text{组别}} = 11.27, F_{\text{时间}} = 16.18, F_{\text{时间}\times\text{组别}} = 21.64$,均 P<0.01)。两组患者治疗后 1wk 和 1、3、6mo 时 CMT 与治疗前相比均下降,两组患者间治疗后 1wk、1、3mo 时 CMT 差异均无统计学意义(P>0.05),治疗后 6mo 两组间 CMT 差异有统计学意义(P=0.01,表2)。

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 变化

两组患者治疗前后 BCVA 变化有统计学意义($F_{\text{组别}} = 13.49, F_{\text{时间}} = 9.76, F_{\text{时间}\times\text{组别}} = 11.88$,均 P<0.01)。两组患者治疗后 1wk 和 1mo 时 BCVA 均优于治疗前,但组间差异无统计学意义(P>0.05);两组患者治疗后 3、6mo,观察组患者 BCVA 均优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05,表3)。

2.3 两组患者注药次数和相关并发症发病率情况

观察

表3 两组患者治疗前后 BCVA 变化

组别	例数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	36	0.95±0.41	0.76±0.38 ^a	0.55±0.33 ^a	0.33±0.16 ^a	0.26±0.09 ^a
对照组	30	0.83±0.49	0.68±0.34 ^a	0.56±0.31 ^a	0.43±0.18 ^a	0.30±0.04 ^a
<i>t</i>		1.07	0.90	0.13	2.36	3.54
<i>P</i>		0.29	0.37	0.90	0.02	<0.01

注:对照组:给予康柏西普眼用注射液玻璃体注射;观察组:在对照组治疗基础上联合选择性激光光凝治疗。^a*P*<0.05 vs 同组治疗前。

组患者平均康柏西普玻璃体腔注射次数 1.37±0.65 次,其中 7 眼接受 2 次康柏西普玻璃体腔注射;对照组患者患眼平均玻璃体腔注射次数 2.71±0.96 次,其中 21 眼接受 2~4 次玻璃体腔注射。两组患者平均康柏西普玻璃体腔注射次数组间比较,差异有统计学意义(*t*=6.73, *P*<0.01)。只有对照组 1 眼患者发生轻微眼内炎,及时治疗痊愈,其余患眼均未发生与药物和治疗方式有关的并发症。

3 讨论

视力下降是 CRVO 患者的主要并发症之一,严重影响患者生活质量,且近年来 CRVO 的发病率逐年提高,如何有效恢复患者视力并根治 CRVO 成为临床关注的焦点^[11-12]。CRVO 患者视力下降的主要发病机制是继发 ME:患者黄斑中心凹出现隆起甚至增厚,内核、外丛状层中可见囊样性间隙,且病情发展严重后囊腔内出现一个或多个较大囊腔,进而导致患者患眼视力明显下降,严重影响患者生活质量^[13]。针对患者继发 ME 导致的视力下降以及患者原发的 CRVO,临床主要的治疗手段为药物治疗和激光光凝。康柏西普是目前应用最为广泛的药物之一,其成分为 VEGF 重组融合蛋白抗体,抗体中包含 VEGFR (KDR) 中的 Ig 样区域 4,能有效改善三维结构和增加二聚作用,同时在配体介导的受体单体二聚作用、稳定受体配体复合物发挥作用,阻断 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 和胎盘因子生长,从而减少血管渗漏,解决血管内皮细胞增生和新血管生长的问题,达到临床治疗 CRVO 继发 ME 的效果;具有同时作用多靶点、持续时间长、费用低等优点。选择性激光光凝治疗的机制是通过激光使感光细胞和 PRE 细胞破坏,达到内层视网膜的含氧量相对增加,引起小动脉血管收缩而减少血管渗漏,达到减轻 CRVO 继发 ME 的目的^[14-16]。

VEGF 在 CRVO 的病理生理变化中发挥重要作用,以康柏西普为代表的抗 VEGF 类药物对 CRVO 患者视力改善作用已得到证实,且治疗后并发症发病率也较低,但其药效时间短,药效维持往往需要多次重复注射^[17-18]。因此,在 CRVO 临床治疗中,如何在改善患者视力的同时控制药物注射的次数对患者治疗效果具有重要意义。选择性激光光凝治疗作为一种物理治疗方式,具有一定的创伤性,对 CRVO 继发 ME 患者的治疗速度较慢,常用于 CRVO 的辅助治疗^[19]。但目前关于选择性激光光凝辅助康柏西普玻璃体腔注射药物治疗效果的研究报道较少,且尚需临床数据加以验证。本研究创新性地采用对照试验,比较了康柏西普玻璃体腔注射联合选择性激光光凝治疗与康柏西普玻璃体腔注射单一治疗的临床有效性和安全性,结果显示两组患者治疗后 1wk 和 1、3、6mo 的 CMT 与

治疗前相比均下降,且 BCVA 均明显改善,说明康柏西普玻璃体腔注射联合选择性激光光凝与康柏西普玻璃体腔注射单一治疗 CRVO 均具有一定临床疗效,但观察组患者治疗后 1wk 和 1mo 的 CMT 和 BCVA 与对照组相比无明显差别,治疗 1mo 后对照组疗效达到平台期,BCVA 变化不大,而治疗后 3、6mo 观察组患者 BCVA 优于对照组。与刘鹏辉等^[20]报道相比,患者经过康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝治疗后 6mo,BCVA 的改善情况相似,但 CMT 稍微偏高。总体而言,相比于康柏西普玻璃体腔注射单一治疗,康柏西普玻璃体腔注射联合选择性激光光凝治疗 CRVO 临床效果更优,发挥出药物治疗和物理治疗的优势。同时,观察组患者患眼平均康柏西普玻璃体腔注射次数低于对照组,康柏西普玻璃体腔注射联合选择性激光光凝治疗 CRVO 避免了使用以康柏西普为代表的抗 VEGF 类药物药效时间短、药效维持往往需要多次重复注射的问题。两组患者患眼均未出现与药物和治疗方式相关的严重并发症,与刘鹏辉等^[20]报道结果相似。

综上所述,康柏西普玻璃体腔注射联合选择性激光光凝治疗能有效降低患者 CMT,提高患者视力,并能减少注药次数,且未提高不良反应。

参考文献

- 1 常鲁,许丽,李聪玲. 玻璃体内注射康柏西普联合激光治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿临床观察. 青岛医药卫生 2017;49(2):81-83
- 2 Yeh S, Kim SJ, Ho AC, et al. Therapies for macular edema associated with central retinal vein occlusion: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015;122(4):769-778
- 3 张灵波,谢振松,李湧. 康柏西普联合视网膜激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿. 实用防盲技术 2016;11(4):151-153
- 4 Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, et al. Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion: Twelve - Month Results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmology* 2016;123(5):1101-1111
- 5 刘军,沈志华,秦波,等. 玻璃体腔联合注射康柏西普及曲安奈德治疗中青年视网膜中央静脉阻塞初步临床观察. 临床眼科杂志 2016;24(3):215-218
- 6 Clark WL, Brown D, Stemper B. Intravitreal aflibercept for macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2015;92(s253):538-544
- 7 王琛,李东豪,闻毅颀. 玻璃体内注射康柏西普联合周边视网膜选择性光凝治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及安全性. 眼科新进展 2016;36(5):471-473
- 8 张菁,蔡小军,陈晓敏,等. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察. 中华眼底病杂志 2015;31(1):22-26

9 宫俊芳,肖华基,周玉婷,等. 周边视网膜选择性光凝联合玻璃体内注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床疗效与安全性. 当代医学 2017;23(32):124-126

10 Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, *et al.* Scatter Photocoagulation Does Not Reduce Macular Edema or Treatment Burden in Patients with Retinal Vein Occlusion: The RELATE Trial. *Ophthalmology* 2015;122(7):1426-1437

11 Vannozzi L, Bacherini D, Sodi A, *et al.* Cytomegalovirus retinitis following intravitreal dexamethasone implant in a patient with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2016;94(2):e158-e160

12 朱平利,徐玲,安良宝,等. 玻璃体腔内注射康柏西普治疗黄斑部小分支视网膜静脉阻塞导致的黄斑水肿. 国际眼科杂志 2018;18(1):159-162

13 Noma H, Mimura T, Yasuda K, *et al.* Cytokines and Recurrence of Macular Edema after Intravitreal Ranibizumab in Patients with Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica* 2017;236(4):228-234

14 Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, *et al.* Individualized Stabilization Criteria-Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal

Vein Occlusion: Six - Month Results of BRIGHTER. *Ophthalmology* 2016;123(6):1332-1344

15 马锋伟,杜翠云,程美红,等. 康柏西普与曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿临床疗效的比较. 中华实验眼科杂志 2016;34(9):837-841

16 刘慧峰,贾俊,姬明利,等. 康柏西普联合激光治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. 国际眼科杂志 2017;17(11):2140-2143

17 刘登艳. 康柏西普眼内注射联合格栅样光凝治疗视网膜静脉阻塞黄斑囊样水肿短期疗效评价. 海峡药学 2016;28(10):133-134

18 毛剑波,褚梦琪,陈亦棋,等. 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. 中华眼底病杂志 2016;32(4):372-376

19 刘广峰,洪婷婷,苗森,等. 玻璃体内注射康柏西普与黄斑区光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发非缺血性黄斑水肿的临床对照研究. 眼科新进展 2017;37(7):658-661

20 刘鹏辉,孟旭霞,周贤慧. 视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光凝治疗后中心凹视网膜厚度对远期视力预后的影响. 中华眼底病杂志 2018;34(3):242-246