

玻璃体腔注射康柏西普治疗 BRVO 继发黄斑水肿的临床疗效观察

贾洪亮¹, 熊剑旭², 袁灵梅¹, 薛静静¹

引用:贾洪亮,熊剑旭,袁灵梅,等.玻璃体腔注射康柏西普治疗 BRVO 继发黄斑水肿的临床疗效观察.国际眼科杂志 2020;20(7):1202-1205

基金项目:江西省卫计委中医药科技课题(No.2015A099)
作者单位:¹(330006)中国江西省南昌市,江西中医药大学附属医院眼科;²(331100)中国江西省丰城市中医院眼科
作者简介:贾洪亮,本科,副主任中医师,眼科主任,研究方向:青光眼及眼底病。
通讯作者:熊剑旭,本科,副主任医师,眼科主任,研究方向:眼底病。2608185807@qq.com
收稿日期:2019-11-02 修回日期:2020-06-08

摘要

目的:研究玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞(BRVO)继发黄斑水肿(ME)的临床疗效。

方法:回顾性分析。选取2016-03/2018-05经本院诊治的BRVO继发ME患者86例86眼,根据治疗方式不同分对照组患者43例43眼给予玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,研究组患者43例43眼给予玻璃体腔注射康柏西普治疗。随访6mo,比较两组患者治疗前、治疗后1、3、6mo的黄斑中心区厚度(CMT)和最佳矫正视力(BCVA),记录随访期间两组患者的注射次数及并发症发生情况。

结果:治疗后1、3、6mo时,研究组患者LogMAR BCVA(0.57±0.29、0.42±0.21、0.38±0.12)和CMT(343.56±46.23、316.68±38.25、283.56±29.47μm)与对照组(LogMAR BCVA:0.58±0.30、0.43±0.23、0.40±0.13;CMT:345.47±46.53、317.83±38.46、284.34±29.56μm)比较无差异($P>0.05$);研究组患者平均注射次数(2.25±1.16次)明显低于对照组[(4.37±1.58)次, $P<0.05$];治疗期间两组患者均未出现持续性高血压、眼内炎、视网膜脱落、玻璃体出血等并发症。

结论:玻璃体腔注射康柏西普治疗BRVO继发ME的疗效显著,安全性好,可明显减少注射次数。

关键词:视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;康柏西普
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.19

Clinical efficacy of intravitreal injection of Conbercept in the treatment of macular edema secondary to retinal branch vein occlusion

Hong-Liang Jia¹, Jian-Xu Xiong², Ling-Mei Yuan¹, Jing-Jing Xue¹

Foundation item: Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project of Jiangxi Provincial Commission of Health and Family Planning (No.2015A099)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; ²Fengcheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jian - Xu Xiong. Fengcheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China. 2608185807@qq.com

Received:2019-11-02 Accepted:2020-06-08

Abstract

• AIM: To investigate the clinical efficacy of intravitreal injection of Conbercept in the treatment of macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

• METHODS: From March 2016 to May 2018, 86 patients (86 eyes) with BRVO secondary macular edema were selected. 43 patients (43 eyes) were divided into the study group and the control group. Patients in the control group were treated with intravitreal injection of razumab, while patients in the study group were treated with intravitreal injection of conbercept. The patients were followed up for 6mo. The central macular thickness (CMT) and best corrected visual acuity (BCVA) were compared before treatment (T0), 1mo after treatment (T1), 3mo after treatment (T2), 6mo after treatment (T3). The number of injections and complications were recorded during the follow-up period.

• RESULTS: At 1mo, 3mo and 6mo after treatment, the levels of LogMAR BCVA (0.57±0.29, 0.42±0.21, 0.38±0.12) and CMT (343.56±46.23, 316.68±38.25, 283.56±29.47μm) in the study group were compared with those in the control group (BCVA: 0.58±0.30, 0.43±0.23, 0.40±0.13). The comparison of CMT: 345.47±46.53, 317.83±38.46, 284.34±29.56μm showed no statistical difference ($P>0.05$); the average number of injections in the study group was (2.25±1.16) times, which was significantly lower than that in the control group [(4.37±1.58) times, $P<0.05$]; There was no persistent ocular hypertension, endophthalmitis, retinal detachment, vitreous hemorrhage and other complications in both groups.

• CONCLUSION: Vitreous injection of conbercept is effective and safe in the treatment of ME secondary to BRVO, and can significantly reduce the number of injections.

• KEYWORDS: branch retinal vein occlusion; macular edema; conbercept

Citation: Jia HL, Xiong JX, Yuan LM, et al. Clinical efficacy of intravitreal injection of Conbercept in the treatment of macular edema secondary to retinal branch vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1202-1205

0 引言

视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是一种常见的视网膜血管性疾病,多数阻塞部位于动静脉交叉处,使静脉内血流形成湍流而损伤血管内皮细胞,形成血栓,导致血管阻塞^[1]。黄斑水肿(macular edema, ME)和新生血管形成是其主要并发症,其中ME是视功能损害的首要原因^[2]。长时间的持续ME可导致视网膜色素上皮细胞紊乱,从而影响视网膜光感受器的正常运转,且ME持续时间越长,该伤害越严重。临床对于BRVO继发ME的治疗主要通过减轻水肿、局部缺氧和减少细胞损伤达到改善及维持视功能。近年来,随着学者对BRVO继发ME机制的探究,发现玻璃体液中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的浓度水平与视网膜血管的通透性和ME严重程度密切相关^[3]。目前,多项研究表明,玻璃体腔内注射抗VEGF药物,可有效治疗BRVO继发ME^[4-6]。康柏西普作为新一代抗VEGF药物,具有多靶点作用、亲和力强和持续时间长等特点,广泛用于视网膜血管性疾病的治疗^[7]。本研究选取我院治疗的86例BRVO继发ME患者,观察玻璃体腔注射康柏西普治疗BRVO继发ME的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析。选取2016-03/2018-05经本院诊治的BRVO继发ME患者86例86眼,根据治疗方式不同分对照组患者43例43眼给予玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,研究组患者43例43眼给予玻璃体腔注射康柏西普治疗。所有患者均经眼底检查、光学干光断层扫描和荧光素眼底血管造影诊断为ME。纳入标准:(1)均为单眼发病;(2)视力下降或视物变形;(3)荧光素眼底血管造影结果显示造影晚期黄斑区呈弥漫性渗漏;黄斑中心区厚度(central macular thickness, CMT) $>250\mu\text{m}$;(4)光学干光断层扫描结果显示黄斑隆起,视网膜呈弥漫性增厚。排除标准:(1)荧光素眼底血管造影结果显示图像中无灌注区达到或超过5PD;(2)既往行玻璃体腔注药或视网膜激光治疗;(3)角膜瘢痕、白内障、玻璃体混浊等严重屈光间质混浊;(4)既往有青光眼病史;(5)不能按时接受治疗及复查者。研究组中男23例23眼,女20例20眼,年龄28~72(平均 56.35 ± 8.43)岁,病程23~340(平均 86.72 ± 37.94)d,高血压21例,糖尿病8例;对照组中男22例22眼,女21例21眼,年龄29~72(平均 56.38 ± 8.47)岁,病程31~350(平均 86.70 ± 37.91)d,高血压20例,糖尿病8例。两组患者性别、年龄、病程和基础疾病等一般资料的比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者及家属均熟知手术方案,并签署知情同意书以及康柏西普和雷珠单抗使用同意书,本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法

所有手术均由同一医师于无菌手术室内按内眼手术常规操作进行。术前3d给予左氧氟沙星滴眼液滴眼,4次/d。两组患者取平卧位,行眼球表面麻醉,0.25g/L碘伏溶液冲洗结膜囊。研究组患眼使用1mL注射器抽取10.0mg/mL康柏西普0.05mL,对照组患眼使用1mL注射器抽取10.0mg/mL雷珠单抗0.05mL。于术眼颞下方距角巩缘后3.75mm处垂直进针,缓慢推注至玻璃体腔内。注射完毕后,涂氧氟沙星眼膏,包眼。

两组患者分别于治疗前,治疗后1、3、6mo测量患眼BCVA和CMT。BCVA测量:采用国际标准视力表,由本院专业验光师先后进行电脑验光和插片验光检查,小数记录法,将视力换算为最小分辨角的对数视力(LogMAR);CMT测量:采用光学相干断层扫描仪进行检查,以黄斑中心凹为中心,采用水平线性扫描,横向光学分辨率为 $14\mu\text{m}$,纵向光学分辨率为 $7\mu\text{m}$,扫描深度为1.9mm,扫描面积为 $6\text{mm}\times 6\text{mm}$,测量视网膜黄斑中心凹内界膜至色素上皮层高反光带外侧的距离。记录随访期间两组患者并发症发生情况。ME的复发标准:(1)最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)较治疗前下降2行及以上;(2)CMT增加 $\geq 100\mu\text{m}$ 。ME的复发治疗:给予相同抗VEGF药物治疗。两次玻璃体腔注射时间至少间隔4wk。

统计学分析:采用SPSS20.0统计学软件处理数据,计数资料使用例(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。重复测量数据比较采用重复测量方差分析,两两比较采用LSD- t 检验;两组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时间点BCVA(LogMAR)比较

两组患者不同时间点BCVA(LogMAR)比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=1.330, P_{\text{组间}}=0.268; F_{\text{时间}}=14.617, P_{\text{时间}}<0.01; F_{\text{交互}}=7.612, P_{\text{交互}}<0.01$)。各组间治疗前后两两时间点比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者不同时间点CMT比较

两组患者不同时间点CMT比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=1.294, P_{\text{组间}}=0.278; F_{\text{时间}}=25.417, P_{\text{时间}}<0.01; F_{\text{交互}}=11.252, P_{\text{交互}}<0.01$)。各组间治疗前后两两时间点比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者注射次数的比较

随访6mo研究组43眼中,24眼行追加注射,其中追加注射1次11眼,追加注射2次10眼,追加注射3次3眼;对照组43眼中,28眼行追加注射,其中追加注射1次12眼,追加注射2次9眼,追加注射3次7眼。研究组平均注射次数(2.25 ± 1.16 次)明显低于对照组(4.37 ± 1.58 次),差异有统计学意义($t=4.598, P<0.05$)。

2.4 两组患者并发症发生率的比较

随访期间,两组患者均未出现持续性高血压、眼内炎、视网膜脱落、玻璃体出血等并发症。

3 讨论

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是临床上常见的视网膜血管通透性改变的疾病,其发病率仅次于糖尿病性视网膜病变^[8]。根据病变部位的不同,分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)、半侧视网膜静脉阻塞(hemi-central retinal vein occlusion, HCRVO)和BRVO,其中以BRVO最常见^[9]。BRVO的病变区呈三角形分布,尖端指向阻塞点,阻塞点远端血管分布区视网膜静脉迂曲扩张,视网膜出血、水肿、渗出,可导致视网膜局部缺血、视网膜新生血管形成,继发ME等,其中ME是导致视力下降的主要原因^[10-12]。目前,对于BRVO继发ME的发病机制可以从两个方面进行表述:

表1 两组患者不同时间点 BCVA(LogMAR)比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
研究组	43	0.79±0.38	0.57±0.29	0.42±0.21	0.38±0.12
对照组	43	0.77±0.34	0.58±0.30	0.43±0.23	0.40±0.13

注:对照组:给予玻璃体腔注射雷珠单抗治疗;研究组:给予玻璃体腔注射康柏西普治疗。

表2 两组患者不同时间点 CMT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 3mo
研究组	43	486.35±53.06	343.56±46.23	316.68±38.25	283.56±29.47
对照组	43	486.73±53.12	345.47±46.53	317.83±38.46	284.34±29.56

注:对照组:给予玻璃体腔注射雷珠单抗治疗;研究组:给予玻璃体腔注射康柏西普治疗。

(1) 视网膜静脉阻塞后,视网膜毛细血管及毛细血管后小静脉压力升高,毛细血管通透性的增加,使血管内液体及大分子物质渗入视网膜,导致视网膜水肿,一旦累及黄斑,则形成 ME;(2) 视网膜静脉阻塞后,毛细血管灌注及组织供血不足引起血管内皮生长的释放量增加,使血管通透性增加导致视网膜水肿形成、促进血管内皮细胞分裂导致虹膜及视网膜新生血管形成、诱发炎症反应等^[13-14]。

目前,临床对于 BRVO 继发 ME 的治疗,主要有以下几种方法:(1) 视网膜激光光凝治疗,主要通过破坏感光细胞和视网膜色素上皮细胞,增加内层视网膜的含氧量,小动脉血管的收缩可相对减小毛细血管网和静脉血管压力,达到减少血管渗漏的目的,但黄斑格栅激光虽然能够消退 ME,但对视力提升帮助有限,并存在加重视网膜循环障碍,引发相关区域视野缺损的风险;(2) 玻璃体腔注射药物(糖皮质激素和抗 VEGF 药物)治疗,其中糖皮质激素可明显降低 VEGF 和炎症因子的表达,但可出现眼压升高和白内障等并发症,抗 VEGF 药物治疗 BRVO 继发 ME 的疗效显著且副作用少见;(3) 手术治疗^[15-16]。目前,国内外学者对上述方法研究结果不一,尚无统一治疗指南。

VEGF 可增加血管通透性,引发炎症,诱导新生血管的形成,VEGF 水平的上调是形成 ME 的最主要病理基础之一。雷珠单抗是单克隆抗体片段,可抑制 VEGF-A 的所有异构体,抑制眼内新生血管形成,减少视网膜内渗液释放,达到消肿的作用^[17]。康柏西普作为新一代抗 VEGF 融合蛋白,对所有类型 VEGF 和胎盘生长因子均表现出较高的亲和力,可迅速长期封闭 VEGF-A,使血-视网膜屏障得到恢复,降低黄斑厚度,抑制血管内皮细胞的增生和新生血管的形成,达到改善视功能的目的。有研究表明,康柏西普对 VEGF 的亲和力明显大于雷珠单抗、阿柏西普和贝伐单抗等抗 VEGF 药物^[18]。在 Cruz 等^[19] 研究中,其对 392 例 BRVO 继发 ME 患者进行随机对照实验,结果发现雷珠单抗可明显改善患者的 LogMAR BCVA 和 CMT,并认为玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 BRVO 继发 ME 是安全有效的。并有研究表明,雷珠单抗与康柏西普在治疗后各随访期的 BCVA(LogMAR) 和 CMT 水平基本相同^[20]。本研究结果也有类似显示,治疗后 1、3、6mo 时,两组患者 BCVA(LogMAR) 和 CMT 均较治前得到明显改善,且两组间患者 BCVA(LogMAR) 和 CMT 比较差异无统计学意义。本研究中,研究组 43 眼中,24 眼行追加注射,其中追加注

射 1 次 11 眼,追加注射 2 次 10 眼,追加注射 3 次 3 眼;对照组 43 眼中,28 眼行追加注射,其中追加注射 1 次 12 眼,追加注射 2 次 9 眼,追加注射 3 次 7 眼。与严欢等^[20]、赵旭丽等^[21] 研究结果相似,本研究发现雷珠单抗与康柏西普治疗 BRVO 继发 ME 具有相似疗效,但康柏西普可有效减少注射次数,可能与康柏西普对 VEGF 亲和力较高,结合后其复合物结构更稳定有关。

综上所述,玻璃体腔注射康柏西普治疗 BRVO 继发 ME 具有较好的疗效,可明显改善患者视功能,降低注射次数。本研究存在样本量小,随访时间短等不足,该研究结果有待多中心、大样本和长期随访证实。

参考文献

- 1 Coca M, Tecele N, Amde W, et al. Combined central retinal vein and branch retinal artery occlusion post intense physical activity. *Cureus* 2017; 9(8): e1600
- 2 Konidaris VE, Tsaousis KT, Anzidei R, et al. Real-World Results of Switching Treatment from Ranibizumab to Aflibercept in Macular Oedema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Therapy* 2018; 7(2): 387-395
- 3 Khan MA, Mallika V, Joshi D. Comparison of immediate versus deferred intravitreal Bevacizumab in macular oedema due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Int Ophthalmol* 2018; 38(3): 943-949
- 4 Eleftheriadou M, Vazquez-Alfageme C, Citu CM, et al. Long-Term outcomes of aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2017; 174(38): 160-168
- 5 Feltgen N, Hattenbach LO, Bertelmann T, et al. Comparison of ranibizumab versus dexamethasone for macular oedema following retinal vein occlusion: 1-year results of the COMRADE extension study. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(8): e933-e941
- 6 Ozkaya A, Tarakcioglu HN, Tanir I. Ranibizumab versus dexamethasone implant in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: two-year outcomes. *Optometry Vis* 2018; 95(12): 1149-1154
- 7 陈露, 李明新. 玻璃体内注射雷珠单抗与康柏西普对视网膜静脉阻塞继发黄斑囊样水肿的疗效比较. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2019; 19(1): 26-30
- 8 Cehofski LJ, Kruse A, Magnusdottir SO, et al. Dexamethasone intravitreal implant downregulates PDGFR- α and upregulates caveolin-1 in experimental branch retinal vein occlusion. *Exp Eye Res* 2018; 171(29): 174-182
- 9 Yasuda Y, Hirano Y, Esaki Y, et al. Peripheral microvascular abnormalities detected by wide-field fluorescein angiography in eyes with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2018; 61(2): 107-114

- 10 Chan EW, Eldeeb M, Govindhari V, *et al.* Treatment outcomes of ziv-aflibercept for treatment-naïve polypoidal choroidal vasculopathy. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(2): e258-e259
- 11 Simsek M, Citirik M, Ozates S, *et al.* The efficacy of intravitreal dexamethasone implant as the first-line treatment for retinal vein occlusion-related macular edema in a real-life scenario. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66(6): 831-836
- 12 Moon SY, Cho KH, Woo SJ, *et al.* Bevacizumab versus dexamethasone implant followed by bevacizumab for the treatment of macula edema associated with branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2018; 32(1): 29-37
- 13 Hosogi M, Morizane Y, Shiode Y, *et al.* Results of a treat-and-extend regimen of intravitreal ranibizumab injection for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Med Okayama* 2018; 72(1): 39-45
- 14 Noh D, Ryu G, Lee J, *et al.* Impact of early anatomical and functional responses to bevacizumab in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2018; 239(4): 194-204
- 15 Brar M, Grewal DS, Sharma M, *et al.* Rapid regression of retinal neovascularization following intravitreal bevacizumab in branch retinal vein occlusion imaged by optical coherence tomography angiography. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66(4): 572
- 16 Okamoto M, Yamashita M, Sakamoto T, *et al.* Choroidal blood flow and thickness as predictors for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2018; 38(3): 550-558
- 17 Yuksel B, Karti O, Celik O, *et al.* Low frequency ranibizumab versus dexamethasone implant for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Exp Optom* 2018, 101(1): 116-122
- 18 Wang Q, Li T, Wu Z, *et al.* Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8): e70544
- 19 Cruz N. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1124
- 20 严欢, 龚立艳, 李立. 对比康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效. *临床眼科杂志* 2018; 26(1): 5-9
- 21 赵旭丽, 阳光, 张娣, 等. 康柏西普与雷珠单抗治疗非缺血型视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的对比观察. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2019;19(1): 39-42