

# 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗 DME 对黄斑区微循环的短期影响

邱煦<sup>1</sup>, 窦宏亮<sup>2</sup>, 陈风华<sup>1</sup>

引用: 邱煦, 窦宏亮, 陈风华. 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗 DME 对黄斑区微循环的短期影响. 国际眼科杂志 2021; 21(8):1473-1478

作者单位:<sup>1</sup>(550001) 中国贵州省贵阳市第一人民医院眼科;  
<sup>2</sup>(100083) 中国北京市, 北京大学第三医院眼科

作者简介: 邱煦, 毕业于四川大学华西医学院, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 窦宏亮, 博士, 主任医师, 眼底内科负责人, 研究方向: 眼底病. douhl@aliyun.com

收稿日期: 2021-01-28 修回日期: 2021-07-01

## 摘要

**目的:** 应用光学相干断层血管成像 (OCTA) 观察康柏西普和阿柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿 (DME) 时, 黄斑无血管区面积 (FAZ)、形态以及血流密度的短期变化。

**方法:** 选择 26 例 DME 患者进行玻璃体腔注射康柏西普或阿柏西普, 利用 OCTA 观察注药前、注药后 1、7、30d 的 FAZ、黄斑无血管弓周长 (PERIM)、非圆指数 (AI), 及中心凹 300 $\mu$ m 宽度内的血管密度 (FD-300) 的变化, 分析抗 VEGF 药物对黄斑区微循环的影响。同时观察患者最佳矫正视力 (BCVA) 和黄斑区中心厚度 (CFT), BCVA 记录时转换为最小分辨角对数 (LogMAR) 视力。使用重复测量资料方差分析方法, 比较注药前、注药后 1、7、30d FAZ、PERIM、AI、FD-300、BCVA、CFT 的情况; 采用 Bonferroni 分析不同时间点差异的两两比较。通过 Pearson 相关分析用来评估 BCVA (LogMAR) 的变化与 FAZ、CFT 相关性。

**结果:** 注射抗 VEGF 药前 FAZ 为  $0.296 \pm 0.022 \text{mm}^2$ , 注药后 1d 检测到 FAZ 增大到  $0.339 \pm 0.024 \text{mm}^2$  ( $P = 0.015$ ), 术后 7、30d FAZ 与术前无差异 ( $P = 0.084, 0.224$ )。与治疗前比较, 术后 BCVA 有明显变化, CFT 下降, 抗 VEGF 治疗有效。PERIM、AI 及 FD-300 在注药前后不同时间差异均不显著 ( $F = 2.598, P = 0.059; F = 0.438, P = 0.726; F = 0.594, P = 0.621$ )。BCVA (LogMAR) 与 FAZ、CFT 正相关 ( $r = 0.273, P = 0.005; r = 0.200, P = 0.042$ ), 二者均影响 BCVA。

**结论:** 糖尿病性黄斑水肿患者玻璃体腔注射抗 VEGF 药后 1d 内 FAZ 可能短暂变大。注药 1wk 后 FAZ 减少, 并伴有视力提高。选择适当的 OCTA 参数能提供可靠的客观测定方法。

**关键词:** 康柏西普; 阿柏西普; 光学相干断层血管成像; 糖尿病性黄斑水肿; 黄斑微循环

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.33

## Short-term effects of anti-VEGF drugs on macular perfusion in patients with diabetic macular edema

Xu Qiu<sup>1</sup>, Hong-Liang Dou<sup>2</sup>, Feng-Hua Chen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Guiyang First People's Hospital, Guiyang 550001, Guizhou Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

**Correspondence to:** Hong - Liang Dou. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China. douhl@aliyun.com

Received: 2021-01-28 Accepted: 2021-07-01

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the effect of Conbercept or Aflibercept on macular perfusion status in patients with diabetic macular edema (DME), and the changes in foveal avascular zone (FAZ) areas and capillary density in macular regions were measured quantitatively by optical coherence tomography angiography (OCTA).

• **METHODS:** Twenty - six patients with DME received intravitreal injections of Conbercept or Aflibercept. The changes of FAZ areas, PERIM, AI, and macular vessel density in fovea of 300 $\mu$ m width (FD-300) were measured by OCTA in baseline 1, 7, and 30d after injection, and the effect of anti-VEGF drugs on blood circulation in macular area was analyzed. The best - corrected visual acuity (BCVA), central foveal thickness (CFT) were observed, the BCVA was converted to LogMAR. The changes of BCVA, CFT, FAZ, FD-300, PERIM, AI treated with anti-VEGF by methods repetitive measure analysis of variance on 1, 7, 30d after treatment were compared. Bonferroni was used to analyze the differences at different time points in pairwise comparison. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation between changes in BCVA (LogMAR) and FAZ, CFT.

• **RESULTS:** The FAZ area was  $0.296 \pm 0.022 \text{mm}^2$  in baseline. After 1d drug injection, the FAZ increased to  $0.339 \pm 0.024 \text{mm}^2$  ( $P = 0.015$ ). There was no significant difference in FAZ on the 7 and 30d after surgery ( $P = 0.084, P = 0.224$ ). Compared with before treatment, BCVA and CFT decreased significantly, the anti-VEGF therapy was effective. The changes in PERIM, AI, and FD-300 did not reach significant level ( $F = 2.598, P = 0.059; F = 0.438, P = 0.726; F = 0.594, P = 0.621$ ). The results of correlation analysis showed that BCVA (LogMAR) was positively

correlated with FAZ and CFT ( $r=0.273$ ,  $P=0.005$ ;  $r=0.200$ ,  $P=0.042$ ) which had influence on BCVA.

• **CONCLUSION:** With an increase in the avascular area of macular fovea was detected within 1d after intravitreal injection of anti-VEGF drug in patients with DME, and decrease in the area of avascular area in macular fovea after 1wk, accompanied by improved visual acuity. The selected appropriate index of OCTA can provide a reliable means to measure retinal circulation.

• **KEYWORDS:** Conbercept; Aflibercept; optical coherence tomography angiography; diabetic macular edema; macular microvasculature

**Citation:** Qiu X, Dou HL, Chen FH. Short-term effects of anti-VEGF drugs on macular perfusion in patients with diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(8):1473-1478

## 0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)损害视力的主要原因,近年广泛采用的玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)方法,已成为治疗 DME 等视网膜血管病变的一线治疗<sup>[1-2]</sup>,并能明显改善视力及促进黄斑结构的恢复<sup>[3]</sup>,但效果也受到一些因素的影响,如治疗时机、黄斑结构损害程度等,其中黄斑区微循环是一个重要因素。黄斑区缺血越重,视力及结构损害就越重,预后及治疗效果也越差,而抗 VEGF 治疗是否能影响黄斑区的微循环,研究结果不一,有研究观察到抗 VEGF 药物可引起视网膜动脉血管收缩,血管直径变小,甚至出现视网膜动脉阻塞,也有研究显示治疗后黄斑无血管区面积(foveal avascular zone, FAZ)扩大<sup>[4-7]</sup>,另外一些则未观察到抗 VEGF 治疗对黄斑区微循环的影响。多种因素可能导致结果的差异,其中就包括选择的观察指标和研究方法。目前在临床上多采用黄斑区血管拱环的完整性及周长、FAZ 面积的大小、有无非灌注等指标来反映黄斑区的微循环状况,虽然用荧光素眼底血管造影(FFA)能做一些指标的定量分析,但受到的干扰因素比较多,并且不能反映黄斑区深浅层的血流变化<sup>[8]</sup>。本研究旨在运用 OCTA 定量分析抗 VEGF 治疗 DME 时,FAZ、血管密度及形态的短期变化,探讨 OCTA 在其治疗随访中的临床应用价值。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 前瞻性分析 2018-06/11 于北京大学第三医院眼科首次进行玻璃体腔注射融合蛋白类抗 VEGF 药物治疗的 DME 患者,共 30 例,其中男 15 例,女 15 例,仅单眼注药的患者纳入研究。入选标准:(1) 2 型糖尿病;(2) OCT 测试出的黄斑区中心厚度(central foveal thickness, CFT) $>250\mu\text{m}$ ;(3) 能获得比较清楚的 OCTA 图像。排除标准:(1) DME 外其他任何引起视力下降的眼部疾病者,如脉络膜新生血管、葡萄膜炎、眼内炎、未经控制的青光眼等;(2) 在过去 6mo 内,接受视网膜激光或者其他眼科手术治疗者;(3) 眼压 $>21\text{mmHg}$ 者;(4) 近视 $>-6.00\text{D}$ 或远视 $>3.00\text{D}$ ;(5) 其他需要住院治疗的全身疾病者;(6) 不能合作者。

所有患者首次并仅 1 次注射融合蛋白类抗 VEGF 药物,在 30d 期间内准时完成 4 次 OCTA 检查。眼内注射

前,所有患者均行 FFA、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)和 OCTA 检查。同时排除了 OCTA 图像质量较差,包括 Q-Score 评分低于 7,存在显著的残余运动伪影;黄斑区严重破坏的解剖特征(如严重黄斑囊样水肿)导致分割错误的患眼 4 眼。最终 26 眼符合分析要求。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,经伦理委员会审批通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 注药前获得患者及家属知情同意并签字确认。注药前 3d 滴 5g/L 左氧氟沙星眼液,4 次/天。注药方法:常规消毒铺巾,4g/L 盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉 10min 后,结膜囊内滴 5g/L 聚维酮碘浸泡 90s 后生理盐水冲洗,于距角膜缘 4mm 睫状体平坦部垂直进针注射抗 VEGF 融合蛋白,其中 20 眼注入康柏西普 0.5mg/0.05mL,6 眼注入阿柏西普 2mg/0.05mL。以棉签压迫进针处,15min 后测量眼压,如无不良反应,结膜囊涂左氧氟沙星眼用凝胶并盖无菌纱布,术后滴左氧氟沙星及醋酸泼尼松龙眼液 3d。

**1.2.2 随访观察** 常规检查视力、眼压、眼前节及眼底。并对患者进行最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)测试和 CFT 测量,BCVA 检查采用国际标准视力表测量,并转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力以便于统计分析。CFT 以 OCT(ZEISS Cirrus HD-OCT)测量的中心凹直径为 1mm 的圆形区域内的 CFT 计算为平均值。

于注药前、注药后 1、7d,1mo 用 AngioVue OCT 扫描黄斑区,扫描前复方托吡卡胺散瞳。以黄斑小凹为中心扫描 3mm $\times$ 3mm 区域,用机器自动软件测量黄斑区浅层(从 ILM 到 IPL 以上 10 $\mu\text{m}$ )和深层(从 IPL 以上 10 $\mu\text{m}$  到 OPL 以下 10 $\mu\text{m}$ )毛细血管密度、FAZ 及周长(ILM-OPL 以下 10 $\mu\text{m}$ )、AI 值。如自动分界不准确,可以通过人工进行调整和修正,测量中心凹 300 $\mu\text{m}$  宽度内的血管密度(FD-300),见图 1、2。

统计学分析:采用软件 SPSS26.0 进行数据分析。经 Kolmogorov-Smirnov test 分析,计量资料均符合正态分布,采用  $\bar{x}\pm s$  表示。采用重复测量资料的方差分析方法比较注药前、注药后 1、7、30d FAZ、PERIM、AI、FD-300、BCVA、CFT;以 Bonferroni 分析不同时间点测量参数间的值。通过 Pearson 相关分析评估 BCVA(LogMAR)与 FAZ、CFT 相关性。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 入选 30 例 DME 患者,男、女各 15 例,有 4 眼因图形质量不符合要求而剔除,其余 26 眼纳入统计分析,年龄 69.0 $\pm$ 13.408 岁,右眼 12 眼,左眼 14 眼。14 例伴随高血压,无脑梗、肝、肾功能损害等合并症。中度 NPDR 2 眼,重度 NPDR 17 眼,PDR 7 眼。平均糖化血红蛋白(9.2 $\pm$ 3.6)%。

**2.2 注药前后 FAZ、FD-300、PERIM、AI、BCVA、CFT 的变化情况** 注药前后不同时间 BCVA、CFT、FAZ 比较,差异均有统计学意义( $F=22.126$ ,  $P<0.001$ ;  $F=41.293$ ,  $P<0.001$ ;  $F=3.653$ ,  $P=0.016$ )。而注药前后不同时间 FD-300、PERIM 及 AI 比较,差异均无统计学意义( $F=0.594$ ,  $P=0.621$ ;  $F=2.598$ ,  $P=0.059$ ;  $F=0.438$ ,  $P=0.726$ )。与基

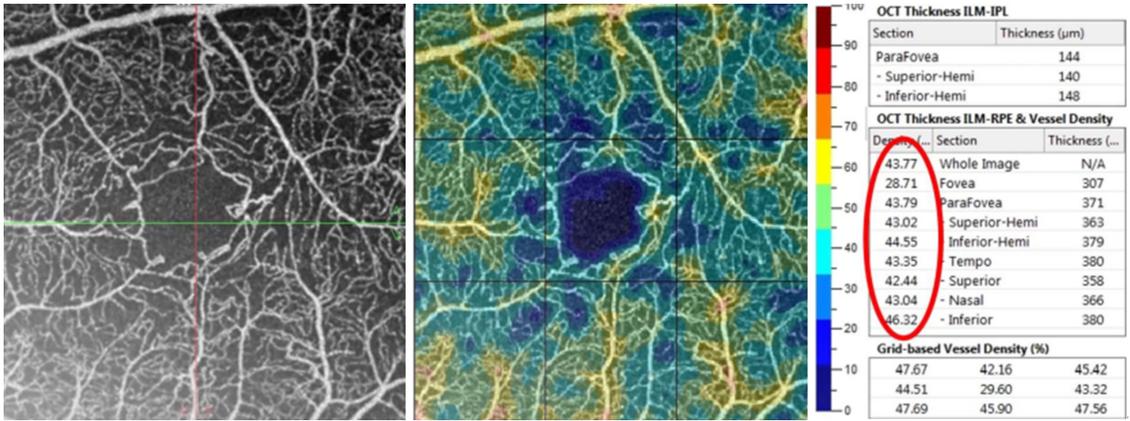


图1 黄斑区分层血管密度测量。

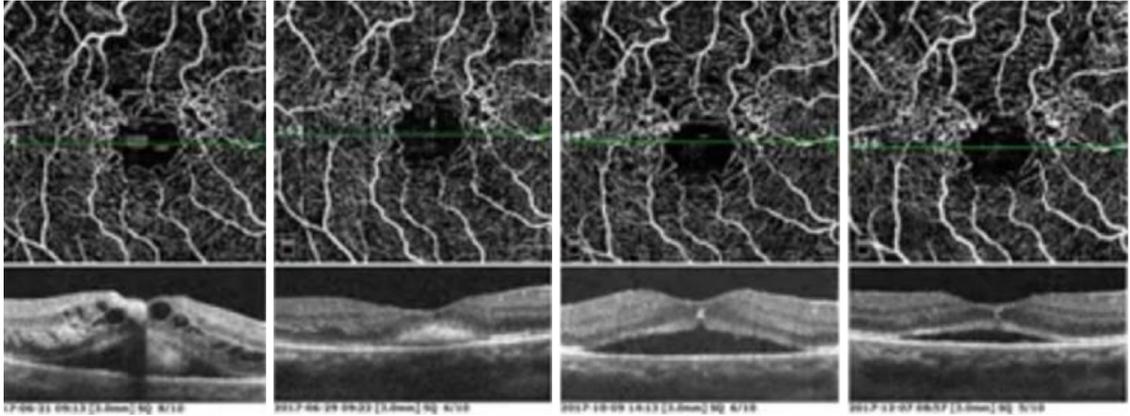


图2 糖尿病黄斑水肿 FAZ 面积、周长及 FD-300 测量(以随访模式对比)。

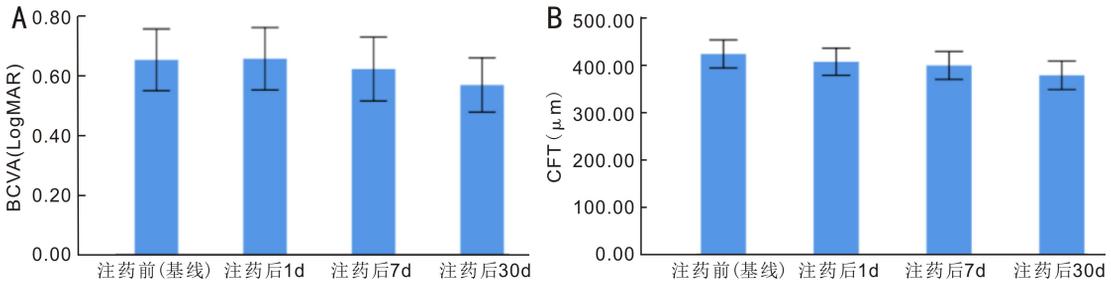


图3 注药前后 BCVA 及 CFT 的变化 A:BCVA;B:CFT。

表1 注药前后不同时间 BCVA、CFT 和 OCTA 测量值的变化

指标	术前	术后 1d	术后 7d	术后 30d	$\bar{x} \pm s$
FAZ (mm <sup>2</sup> )	0.296±0.022	0.339±0.024	0.338±0.025	0.329±0.022	
FD-300 (%)	46.57±5.13	45.31±6.54	44.99±5.97	45.32±4.95	
PERIM (mm)	2.17±0.41	2.34±0.46	2.36±0.52	2.30±0.38	
AI	1.14±0.07	1.15±0.05	1.16±0.08	1.14±0.05	
BCVA (LogMAR)	0.654±0.050	0.658±0.051	0.623±0.052	0.569±0.044	
CFT (μm)	423.15±73.40	406.88±70.64	399.08±72.87	378.27±74.43	

线比较,治疗后视力明显提高,CFT 下降,而 FAZ 也有增大,见表1。

**2.3 注药前后 BCVA 及 CFT 的变化** 以 Bonferroni 法分析 BCVA、CFT 在各时间点的差异,治疗后第 1、7、30d 的 BCVA 与基线相比均有改善,但 1、7d 差异无统计学意义 ( $P=1.000, 0.051$ ),而 30d 时的 BCVA 较治疗前及治疗后第 1d 有显著改善 (均  $P<0.001$ );治疗后 7d 与治疗后 1、30d 比较,差异有统计学意义 ( $P=0.026, 0.004$ )。治疗后 1、7、30d CFT 明显下降,与基线相比持续降低 (均  $P<0.001$ ),治疗后 1、7、30d CFT 两两比较,差异均有统计意

义 ( $P=0.026, <0.001, <0.001$ )。治疗后 30d 视力改善最明显,而黄斑水肿在治疗后 1d 即开始明显减轻 (图 3)。

**2.4 注药前后 FAZ 面积的变化** 治疗前后不同时间的 FAZ 比较,差异有统计学意义 ( $F=3.653, P=0.016$ )。治疗后 1d FAZ 明显大于治疗前,差异有统计学意义 ( $P=0.015$ ),治疗后 7、30d FAZ 与治疗前差异均无统计学意义 ( $P=0.084, 0.224$ );治疗后 1、7、30d FAZ 两两比较,差异无统计学意义 (均  $P=1.000$ ),见图 4。

**2.5 BCVA (LogMAR) 与 CFT 及 FAZ 的相关性** 经 Pearson 相关分析发现,BCVA (LogMAR) 与 CFT、FAZ 均呈

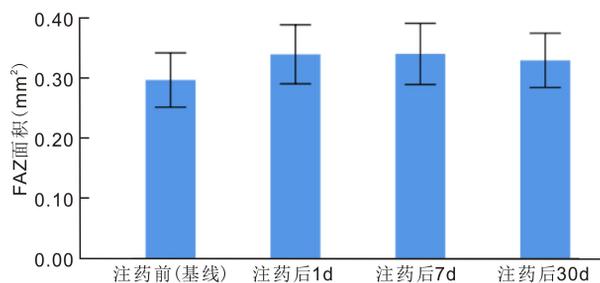


图4 注药前后不同时间FAZ的变化。

正相关( $r=0.200, P=0.042; r=0.273, P=0.005$ ),表明FAZ越大,CFT值越大,视力越差。

### 3 讨论

DME是DR引起视力损害的重要原因之一<sup>[9]</sup>。DME眼内液VEGF水平可高出无视网膜病变的糖尿病患者10倍之多<sup>[10-11]</sup>,VEGF是一种多功能细胞因子,可导致视网膜血管通透性改变,是黄斑水肿的关键因子。相应的抗VEGF治疗在临床上获得了良好的效果,已成为治疗DME的首选方法。阿柏西普和康柏西普均是重组融合蛋白类抗VEGF药物,作用机制是竞争性地抑制VEGF与其同源受体VEGFR-1和VEGFR-2的结合,可抑制VEGF-A、VEGF-B和胎盘生长因子(PlGF)的促进血管通透性和新生血管生成等功能,具有多靶点功效<sup>[12]</sup>。而单克隆类抗VEGF药物雷珠单抗和贝伐单抗,仅与VEGF-A结合,发挥单靶点作用<sup>[13]</sup>。

随着抗VEGF药物的广泛应用,除关注主要的治疗作用外,对视网膜其他方面的影响不能忽视。一些研究观察到抗VEGF药物可使视网膜动脉血管管径变小,血管密度减少<sup>[4-7]</sup>。作为VEGF抑制剂,有可能影响了VEGF本身的一些其他生理功能,如血管舒张作用或增加纤溶酶原激活物的表达,进而导致动脉栓塞的形成。FFA一直是观察DR视网膜血管及微循环的主要方式,但因有创检查,荧光素的过敏反应,不能清楚显示微血管和深浅层毛细血管的变化,难以进行定量分析,具有一定局限性。所以临床研究也采用视网膜激光散斑法、视网膜血流分析仪、OCTA等多种方法观察视网膜微循环变化<sup>[14-16]</sup>。

本研究针对首次玻璃体内注射抗VEGF药物治疗DME进行早期多次观察分析。采用BCVA和CFT两个值来检测治疗黄斑水肿的效果,以OCTA定量分析黄斑血管密度、形态及无血管区面积的短期改变,选用的指标是FAZ、PERIM、AI、FD-300。结果显示,经过首次抗VEGF药物治疗后,患眼的CFT明显下降,视力改善,证明抗VEGF治疗有效。

黄斑中心凹只有视网膜色素上皮细胞和视锥细胞两层细胞,当DR发生早期,视网膜初缺血时,黄斑区FAZ便更易发生变化<sup>[17]</sup>。本研究检测到注射抗VEGF药后第1d FAZ值增大,而术后第7、30d与术前基线相比无统计学差异,提示抗VEGF药物在短期(术后1d)内可能引起黄斑区FAZ的明显改变。这可能是抗VEGF药物在短期内抑制了一氧化氮(NO)的产生。由于VEGF能增强一氧化氮合酶(eNOS)的活性,促进NO的表达,抑制NO的扩张血管作用,所以,抗VEGF药物可能通过降低NO合成的途径,使得FAZ短暂增大。曾有部分研究在动物实验研究中观察到了类似的结果<sup>[18]</sup>;Liu等<sup>[18]</sup>把1 $\mu$ g VEGF注射到成年小鼠玻璃体腔后,发现视网膜血管明显扩张,在

24h后达到高峰,与NO的高表达密切相关。而48~96h后视网膜血管扩张出现波动,认为与这期间的血管内白细胞淤滞有关。与术前基线的FAZ相比,本研究中第7、30d的FAZ无统计学意义,考虑理由有两个:(1)抗VEGF药物的不同作用因素相关<sup>[19-20]</sup>。抗VEGF药物注射后视网膜灌注改善的可能因素包括:1)减轻VEGF诱导的白细胞淤积,降低了毛细血管的阻塞程度<sup>[21]</sup>;2)视网膜结构的恢复<sup>[22]</sup>;3)抑制因VEGF-A引起的毛细血管内皮细胞肥大,缓解了进行性毛细血管腔狭窄<sup>[23-24]</sup>。这些因素都有可能缓解视网膜的缺血状况,使得FAZ变化。尤其是视网膜结构的恢复可能影响黄斑中心凹无血管区体积变化,可能引起毛细血管移位。我们的研究中发现,在术后第1d,CFT即明显降低,黄斑无血管区的体积改变与FAZ面积的关联尚待进一步研究。(2)药物半衰期的变化:康柏西普和阿柏西普两种药物在人眼玻璃体内半衰期尚不清楚,兔眼中康柏西普半衰期为4.2d,阿柏西普为4.8d,雷珠单抗为2.8d<sup>[25]</sup>,在我们的研究中,术后第7、30d FAZ与术前基线无明显统计学差异,药物半衰期是否影响了视网膜血流变化也有待进一步研究。所以,我们虽检测到抗VEGF药物短期内FAZ的扩大,但这种扩大的原因尚不能确定,需要进行进一步研究。

黄斑区是视觉最敏锐的区域。黄斑FAZ对维持精细视力至关重要。本研究中,FAZ对BCVA(LogMAR)关系为正相关,FAZ值越大,视力越差;而CFT与BCVA(LogMAR)同样表现为正相关关系,这与既往研究结果相符。评估糖尿病患者视网膜缺血的一个敏感指标是FAZ面积的扩大,在DR早期就开始有FAZ的变化<sup>[17]</sup>。本研究发现在FAZ值增大有统计学意义的术后第1d,视力的改善也并不明显( $P=1$ )。而在注药后30d BCVA较基线及术后第1d BCVA才有统计学意义的提高,考虑术后第1d视力不佳与第1d FAZ面积短暂性扩大有关。

升级后的OCTA系统可应用更多参数定量描述黄斑微循环结构。除了FAZ,FD-300是衡量血管密度的另一个相关参数。因其测量不受FAZ直径影响,有学者认为当黄斑灌注已出现损害时FD-300能比较准确地测量黄斑灌注状况<sup>[23,26]</sup>,这是由于神经丛合并的测量方法,既能提高FAZ的清晰度,又能最大限度地减少图像采集本身的影响<sup>[26]</sup>。Ghasami Falavarjani等<sup>[27]</sup>分析了DME和正常眼黄斑区OCTA图像,发现所有DME和30%的正常眼存在视网膜分层识别错误。基于此我们选择了测量全层血管密度的FD-300以获得相对准确的数据,而非经手动分层的视网膜浅层毛细血管网(SCP)、视网膜深层毛细血管网(DCP)等指标。

本研究中,测量FAZ结构更细化的参数FD-300、PERIM、AI在注药后各时间点均无明显变化。可能的原因有:(1)样本量太小;(2)观察时间点的选择不同:在注射抗VEGF药物之后,黄斑水肿和分割错误引起的毛细血管移位,在治疗后可能恢复,但不知DME消退后移位的血管何时恢复到原有的位置<sup>[17]</sup>,亦不清楚治疗后微血管再开放的时间点;(3)抗VEGF治疗本身不影响血管密度<sup>[18]</sup>,以往部分研究与我们的研究结果相符<sup>[18,28-29]</sup>。

抗VEGF药物治疗DME,以OCTA测量视网膜黄斑血流变化的作用与作用时间在以往的研究中尚无定论<sup>[30-34]</sup>;其研究结果间的差异,除了与所用的药物、入选的患者、治疗方案、测量时间点、测量方法、观察指标等不

同有关外,也可能与抗 VEGF 药物作用的不同因素有关。与既往研究相比,本研究特点在于早期多次观察首剂抗 VEGF 治疗后视网膜黄斑微循环的变化,在注药后短期内多次观察,避免了病程延长糖尿病进展对 FAZ 变化的干扰<sup>[17,32]</sup>。本研究不足之处:(1)样本量小,难以分组。康柏西普和阿柏西普虽同为融合蛋白,但结构域上仍有区别。阿柏西普是竞争性地抑制 VEGF 与其同源受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的结合,而康柏西普将 VEGFR-2 的第四个细胞外区域合并到 Fab 中。这个区域虽不直接参与配体结合,但可以促进受体二聚化。二聚化受体与 VEGF 的结合力是单体受体的 100 倍。由于康柏西普独特的第 4 结构域,使其对 VEGF 的亲合力是贝伐单抗的 50 倍,是雷珠单抗的 30 倍,除此之外,二者在玻璃体内的半衰期尚不清楚,半衰期不同是否对视网膜黄斑区血流影响不同有待进一步研究<sup>[32]</sup>。(2)观察时间短,难以分析抗 VEGF 药物对黄斑区微循环状况的长期影响。(3)OCTA 本身的缺陷,如黄斑水肿影响视网膜分层,浅层投影干扰等<sup>[23,26]</sup>。(4)为避免分层错误,选用了 FD-300 这一指标,而对视网膜黄斑毛细血管深、浅层血液循环灌注情况没有进行分别探讨。(5)仅分析了黄斑区 3mm×3mm 范围的微循环变化,未能反映全视网膜血流状态。其研究结果尚需要长期、大规模的临床研究加以证实。OCTA 所具有的定量、分层、无创等特点,加之不断的技术和算法的改进,可为临床定量分析视网膜血流提供更准确、可靠的方法。

OCTA 能比较准确定量测定 DME 的黄斑微循环变化。抗 VEGF 药物治疗 DME 有效,1d 内可能影响 FAZ,但这种影响较为短暂,1wk 后 FAZ 减少,并伴有视力提高。抗 VEGF 药物对视网膜血流长期影响及机制有待进一步探索。

#### 参考文献

- 1 Yalçın NG, Özdek Ş. The relationship between macular cyst formation and ischemia in diabetic macular edema. *Turk J Ophthalmol* 2019;49(4):194-200
- 2 Lavia C, Couturier A, Erginay A, et al. Reduced vessel density in the superficial and deep plexuses in diabetic retinopathy is associated with structural changes in corresponding retinal layers. *PLoS One* 2019;14(7):e0219164
- 3 Li F, Zhang L, Wang Y, et al. One-year outcome of conbercept therapy for diabetic macular edema. *Curr Eye Res* 2018;43(2):218-223
- 4 Papadopoulou DN, Mendrinis E, Mangioris G, et al. Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(9):1755-1761
- 5 Bonini-Filho M, Costa RA, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema associated with severe capillary loss: one-year results of a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2009;147(6):1022-1030
- 6 Maloney MH, Payne SR, Herrin J, et al. Risk of systemic adverse events after intravitreal bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept in routine clinical practice. *Ophthalmology* 2021;128(3):417-424
- 7 Shimura M, Yasuda K. Macular ischaemia after intravitreal bevacizumab injection in patients with central retinal vein occlusion and a history of diabetes and vascular disease. *Br J Ophthalmol* 2010;94(3):381-383
- 8 邱煦, 窦宏亮, 陈凤华, 等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物对视网膜微循环的影响研究现状与进展. *中华眼底病杂志* 2020;36(7):565-570
- 9 Li JQ, Welchowski T, Schmid M, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review

- and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020;35(1):11-23
- 10 Haritoglou C, Maier M, Neubauer AS, et al. Current concepts of pharmacotherapy of diabetic macular edema. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21(4):467-475
- 11 Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res* 2016;2016:2156273
- 12 Lee SH, Jeong D, Han YS, et al. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis. *Ann Surg Treat Res* 2015;89(1):1-8
- 13 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
- 14 Yao X, Alam MN, Le D, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography: a review. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020;245(4):301-312
- 15 Lavia C, Bonnin S, Maule M, et al. Vessel density of superficial, intermediate, and deep capillary plexuses using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2019;39(2):247-258
- 16 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
- 17 Zhang B, Chou Y, Zhao X, et al. Early detection of microvascular impairments with optical coherence tomography angiography in diabetic patients without clinical retinopathy: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2021;2:222
- 18 Liu Y, Shen J, Fortmann SD, et al. Reversible retinal vessel closure from VEGF-induced leukocyte plugging. *JCI Insight* 2017;2(18):e95530
- 19 Elnahry AG, Abdel-Kader AA, Habib AE, et al. Review on recent trials evaluating the effect of intravitreal injections of anti-VEGF agents on the macular perfusion of diabetic patients with diabetic macular edema. *Rev Recent Clin Trials* 2020;15(3):188-198
- 20 Rosen R, Romo JSA, Toral MVC, et al. Reference-Based OCT angiography perfusion density mapping for identifying acute and chronic changes in eyes with retinopathy over time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(11):3
- 21 Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996;103(11):1820-1828
- 22 Dastiridou A, Karathanou K, Riga P, et al. OCT angiography study of the macula in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal aflibercept. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;1-6
- 23 Di G, Weihong Y, Xiao Z, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(5):873-879
- 24 Inanc M, Tekin K, Kiziltoprak H, et al. Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 2019;207:37-44
- 25 Li B, Ye JJ. Pathophysiology and therapeutic progress of diabetic macular edema. *Zhonghua yan ke za zhi* 2018;54(8):625-630
- 26 Gill A, Cole ED, Novais EA, et al. Visualization of changes in the foveal avascular zone in both observed and treated diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography. *Int J Retina Vitreous* 2017;3:19
- 27 Ghasemi Falavarjani K, Habibi A, Anvari P, et al. Effect of segmentation error correction on optical coherence tomography

angiography measurements in healthy subjects and diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2020;104(2):162-166

28 Busch C, Wakabayashi T, Sato T, *et al.* Retinal microvasculature and visual acuity after intravitreal aflibercept in diabetic macular edema: an optical coherence tomography angiography study. *Sci Rep* 2019;9:1561

29 Sorour OA, Mehta N, Bauman CR, *et al.* Morphological changes in intraretinal microvascular abnormalities after anti-VEGF therapy visualized on optical coherence tomography angiography. *Eye Vis Lond Engl* 2020;7:29

30 Zhu ZY, Liang YL, Yan B, *et al.* Clinical effect of conbercept on improving diabetic macular ischemia by OCT angiography. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):1-9

31 Elnahry AG, Abdel-Kader AA. Review on Recent Trials Evaluating the Effect of Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents on the Macular Perfusion of Diabetic Patients with Diabetic Macular Edema. *Rev Recent*

*Clin Trials* 2020;15(3):188-198

32 Elnahry AG, Abdel-Kader AA, Raafat KA, *et al.* Evaluation of changes in macular perfusion detected by optical coherence tomography angiography following 3 intravitreal monthly bevacizumab injections for diabetic macular edema in the IMPACT study. *J Ophthalmol* 2020;2020:5814165

33 Ghasemi Falavarjani K, Iafe NA, Hubschman JP, *et al.* Optical coherence tomography angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):30

34 Statler B, Conti TF, Conti FF, *et al.* Twenty-four-month OCTA assessment in diabetic patients undergoing fixed-interval intravitreal aflibercept therapy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2020;51(8):448-455