

引用本文: 乔灵飞, 姜波, 史春生. 单次康柏西普注射对视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿病人黄斑区视网膜血流参数的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(4): 818-820. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.04.045.

◇ 药物与临床 ◇



单次康柏西普注射对视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿病人黄斑区视网膜血流参数的影响

乔灵飞, 姜波, 史春生

作者单位: 安徽省第二人民医院眼科, 安徽 合肥 230041

通信作者: 史春生, 男, 副主任医师, 研究方向为眼底病、白内障等, Email: 65362308@qq.com

基金项目: 安徽省卫生计生委科研计划项目(2018SEYL025); 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019A1097);

安徽省高校自然科学研究一般项目(12925KJ2018B11)

摘要: **目的** 探讨视网膜分支静脉阻塞(BRVO)继发黄斑水肿(ME)病人单次康柏西普注射后黄斑区视网膜血流参数的变化。**方法** 选取2019年6—11月安徽省第二人民医院收治的BRVO继发ME的病人31例31眼, 所有病眼均接受抗VEGF治疗, 药物为康柏西普。注射前和注射后1月, 所有病眼均接受最佳矫正视力(BCVA)和OCTA检查。其中, 软件自动测量治疗前后中心凹视网膜厚度(CMT)、黄斑中心凹无血管面积(FAZ)、浅层视网膜毛细血管网血管长度密度(VLT)和灌注密度(PD)的变化。采用配对t检验法分析治疗前后病眼各项资料差异。**结果** 与康柏西普注射1月后比较, CMT由治疗前(474.2 ± 95.1) μm 降低至(320.3 ± 131.2) μm , 差异有统计学意义($t=10.725, P=0.000$); BCVA由治疗前(54.94 ± 16.87)个提升至(66.78 ± 19.21)个, 差异有统计学意义($t=-11.591, P=0.015$); 黄斑区FAZ较治疗前差异无统计学意义($t=0.967, P>0.05$); 黄斑区不同区域浅层视网膜毛细血管网血管长度密度(VLT)及灌注密度(PD)较治疗前均差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 单次玻璃体腔注射康柏西普后, BRVO继发ME病眼短期内CMT明显下降, BCVA显著提高, 且对黄斑区FAZ及视网膜浅层毛细血管的视网膜血管密度无明显影响。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 康柏西普; 体层摄影术, 光学相干; 血管内皮生长因子类; 血管密度

Effect of single injection of conbercept on retinal blood flow parameters in macular area of patients with BRVO secondary macular edema

QIAO Lingfei, JIANG Bo, SHI Chunsheng

Author Affiliation: Department of Ophthalmology, Anhui NO.2 Provincial People's Hospital, Hefei, Anhui 230041, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of retinal blood flow parameters in macular area after single injection of Conbercept in patients with macular edema (ME) secondary to BRVO. **Methods** Thirty-one patients with ME secondary to BRVO in Anhui NO.2 Provincial People's Hospital from June 2019 to November 2019 were selected. All the patients received anti-VEGF treatment, and the drug was Conbercept. The best corrected visual acuity (BCVA) and OCTA were performed before the injection and one month after the injection. Among them, the software automatically measured changes in foveal retinal thickness (CMT), foveal avascular area (FAZ), superficial retinal capillary network vessel length density (VLT) and perfusion density (PD) before and after treatment. Paired t-test was used to analyze the differences in various data before and after treatment. **Results** After treatment for 1 month, CMT decreased from (474.2 ± 95.1) μm before treatment to (320.3 ± 131.2) μm , and the difference was statistically significant ($t=10.725, P=0.000$). BCVA increased from (54.94 ± 16.87) before treatment to (66.78 ± 19.21), and the difference was statistically significant ($t=-11.591, P=0.015$). FAZ in the macular area was not significantly different from that before treatment ($t=0.967, P>0.05$). Shallow retinal capillary network vascular length density (VLT) and perfusion density (PD) in different regions of the macular area, there was no significant change compared with before treatment ($P>0.05$). **Conclusion** After a single intravitreal injection of Conbercept, the CMT in BRVO secondary ME patients is significantly decreased, and the BCVA is significantly improved in a short period of time, and the retinal vascular density in macular FAZ and superficial capillary of retina is not significantly affected.

Key words: Retinal vein occlusion; Macular edema; Conbercept; Tomography, optical coherence; Vascular endothelial growth factors; Vascular density

视网膜分支静脉阻塞(Branch retinal vein occlusions, BRVO)是视网膜静脉阻塞(Retinal vein occlusions, RVOs)中发病率最高的类型之一。有研究显示BRVO15年累积发生率约为1.8%。并且,患病率

与病人年龄密切相关^[1]。在我国, BRVO的发病率有逐年升高的趋势, 造成其发病的因素众多, 主要包括系统性高血压、心血管疾病、体重指数增加、高粘滞综合征及自身免疫疾病等^[2]。尽管BRVO的血

管损伤类型多样,但如未得到有效控制,均可致视力永久丧失,主要是由黄斑区的水肿、缺血和出血,甚至新生血管性青光眼等引起^[3-4]。

近年来,血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂被广泛应用到眼底疾病的治疗中,其也逐渐成为治疗视网膜分支静脉阻塞的主要手段之一^[5]。但仍有研究认为,抗VEGF制剂眼球内注射可能会影响黄斑区视网膜血流情况,加重黄斑区视网膜缺血^[6]。另外,也有研究显示抗VEGF治疗不会对视网膜小血管造成明显影响^[7]。由于以往的研究多是采用眼底荧光造影(FFA)进行分析,存在有创性及缺乏定量分析^[8]。因此,本研究采用光学相干断层扫描血流成像技术(OCTA)观察治疗前后中心凹视网膜厚度(CMT)、黄斑中心凹无血管(FAZ)面积、浅层视网膜毛细血管网血管长度密度(VLT)和灌注密度(PD)的变化,以评价抗VEGF治疗对视网膜黄斑区视网膜血流参数的影响情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用临床前瞻性观察研究。选取2019年6—11月安徽省第二人民医院收治的BRVO病人31例31眼,所有病眼均接受康柏西普玻璃体腔注射治疗。其中,男性16例,女性15例。年龄(57.87±11.74)岁。纳入标准:BRVO确诊病人,且继发黄斑水肿,首次接受治疗;无严重眼部疾病史及手术史;排除高血压、糖尿病及血液病等其他全身疾病;本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术及测量方法 手术均有两名有经验的临床医生来完成。参照前期手术操作方法^[9],所有患眼均常规接受玻璃体腔康柏西普(成都康弘生物科技股份有限公司,批准文号S20130012,批次201901b02)0.05 mL注射。所有病眼均采用OCTA(OPTOVUEX公司,RTVue傅立叶光学相干断层扫描仪,美国)进行检查。扫描波长840 nm, A超扫描速度70 000次/秒,追踪扫描频率30 帧/秒。使用Angiography 3mm×3mm和HD Radical扫描模式,以黄斑中心凹为中心,划定内环和外环(直径分别是1 mm和3 mm),内环以内区域作为中心凹区域,内环与外环直径区域作为旁中心凹区域,外环以内作为中

区域(图1,2)。

1.2.2 观察指标 所有病人术前术后均行常规眼科检查。最佳矫正视(BCVA)采用国际标准对数视力表检查;黄斑区视网膜参数均由OCTA自带软件自动测量,包括中心凹视网膜厚度(CMT)、黄斑中心凹无血管面积(FAZ)、浅层视网膜毛细血管网血管长度密度(VLT)和灌注密度(PD)(本研究仅测量浅层视网膜的VLT和PD)。血管长度密度(VLT),即血流信号长度与检测区域面积的比值,以“mm”为单位,血管灌注密度(PD),即血流信号覆盖面积与扫描区域面积的比值(图1,2)。

1.3 统计学方法 使用SPSS 22.0软件进行统计分析。所有值均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。通过配对 t 检验进行术前、术后比较, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果 所有病人在治疗期间均未发生严重眼内炎症或感染,玻璃体出血或进行性视网膜出血,视网膜撕裂或脱离或黄斑裂孔等严重并发症。

2.2 治疗前后CMT及BCVA比较 CMT治疗前为(474.2±95.1) μm,术后下降为(320.3±131.2) μm($t = 10.725, P = 0.000$);BCVA治疗前为(54.94±16.87)个,术后提高到(66.78±19.21)个($t = -11.591, P = 0.015$)。

2.3 治疗前后FAZ、VLT及PD比较 治疗前与玻璃体腔注射抗VEGF制剂1月后,两组间FAZ、中心凹、旁中心凹及总区域的VLT和PD的比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

3 讨论

BRVO继发的黄斑水肿、视网膜缺血和新生血管形成可造成以视力损害为主要表现的许多并发症^[9]。目前,对RVO的发病机制仍存在争论,其可能是由血流动力学改变(静脉停滞)、血管壁退变和血液高凝状态三种系统(被称为Virchow三位一体)改变共同作用所致^[10]。BRVO具有一定的特点,主要包括局部视网膜的增厚及沿视网膜静脉血管的出血,并且在出血处会伴随有充血或口径发生明显变化的静脉^[11]。BRVO会出现缺血区,致VEGF含量增加,从而破坏血-视网膜屏障,引发黄斑水肿,还会进一步加重视网膜缺血及视网膜毛细血管闭塞,而黄斑区毛细血管出现灌注不足,会导致黄斑区视网膜血管密度下降^[12]。如病情得不到有效控制,会导致VEGF含量进一步增加,黄斑水肿和毛细血管灌注不足

表1 BRVO病人31例31眼治疗前与治疗1月FAZ、VLT及PD的比较($n=31$)/ $\bar{x} \pm s$

分组	FAZ面积/mm ²	VLT/mm			PD		
		中心凹	旁中心凹	总区域	中心凹	旁中心凹	总区域
治疗前	0.41±0.19	8.78±1.62	17.84±1.36	16.92±1.27	0.18±0.03	0.38±0.02	0.35±0.01
治疗后1月	0.39±0.21	8.35±0.81	17.80±1.43	16.84±1.26	0.18±0.01	0.37±0.02	0.35±0.03
t 值	0.967	1.251	0.896	0.748	-0.121	0.453	0.422
P 值	0.367	0.315	0.328	0.402	0.713	0.634	0.644

注:BRVO为视网膜分支静脉阻塞,FAZ为黄斑中心凹无血管面积,VLT为浅层视网膜毛细血管网血管长度密度,PD为浅层视网膜毛细血管网血管灌注密度。

进一步加重,由此造成恶性循环。抗 VEGF 制剂可有效抑制 VEGF 含量增加,并有效减轻黄斑水肿,但其是否会加重视网膜缺血及毛细血管闭塞,需要进一步研究验证。

黄斑中心凹主要包含 RPE 及视锥细胞,当出现缺血缺氧情况时,黄斑区毛细血管及 FAZ 会发生变化。黄斑中心凹无血管(FAZ)面积对维持精细视力至关重要,当发生 RVO 等缺血性改变时,视网膜毛细血管网出现闭塞、无灌注区,波及黄斑区导致 FAZ 形态和大小发生改变,进而可能对视力造成威胁^[13-14]。研究结果显示,经过抗 VEGF 治疗 1 月, CMT 明显下降, BCVA 得到显著提高,说明抗 VEGF 治疗可有效减轻黄斑水肿和提高病人视力。研究采用 OCTA 自带软件测量分析全层视网膜 FAZ 面积,结果显示治疗前后的 FAZ 面积未有显著变化。与既往研究具有一定相似性^[15]。由于 FAZ 面积是随病程进展逐渐增大的,因此,本研究结果可能与病程短及我们的测量标准有关。

由于 OCTA 对检查者的配合度要求较高,并且浅层的血流投射伪影可影响深层反射信号,影响判读结果。因此,本研究主要对视网膜浅层毛细血管网中血管密度进行了观察。浅层视网膜毛细血管网 VLT 不受血管管径变化的影响,更敏感地发现血管数量的变化,尤其对于视网膜微血管的观察更为准确;浅层视网膜毛细血管网 PD 更好地反映血管内血流的灌注量,对影响血管管径疾病的观察更为准确^[16-17]。研究结果显示,注药前与注药后 1 月两组间中心凹、旁中心凹及总区域的 VLT 和 PD 比较,未见明显变化。与既往文献报道相一致。李瑾等^[18]观察 23 例 RVO 继发黄斑水肿病人,给予玻璃体腔抗 VEGF 治疗,随访 1 月时间,发现治疗后位于黄斑区的浅层视网膜血管长度密度和灌注密度与治疗前无明显差异。Sellam 等^[19]观察 28 例 RVO 继发黄斑水肿病人,平均随访 15 周,结果发现视网膜毛细血管丛及黄斑拱环的形态得到了显著恢复,浅层及深层毛细血管丛密度均未有明显改变。

与既往研究相比较,本研究定量测量了 CMT、FAZ、浅层视网膜毛细血管网的 VLT 和 PD 的变化,证明单次抗 VEGF 制剂治疗 BRVO 继发黄斑水肿病人可有效抑制 VEGF 释放,减轻黄斑水肿,且不会加重视网膜缺血及毛细血管闭塞。而本研究也存在以下局限性:(1)横断面研究,样本量小。(2)随访时间短,仅进行了首次抗 VEGF 治疗的研究,未有长期随访观察。(3)观察范围局限,仅观察了黄斑区 3 mm×3 mm 范围的结构变化。

(本文图 1,2 见插图 4-2)

参考文献

- [1] KLEIN R, MOSS SE, MEUER SM, et al. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study [J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(4):513-518.
- [2] 项晓丽,黄正如,顾正.玻璃体注射康柏西普治疗黄斑水肿的疗效观

察[J].中华眼外伤职业眼病杂志,2019 41(9):689-693.

- [3] 李瑾,张胜娟,赵伟,等.视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿抗 VEGF 治疗后黄斑中心凹无血管区的变化[J].临床眼科杂志,2019,27(1):16-19.
- [4] YIN X, LI J, ZHANG B, et al. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: A meta analysis [J]. Acta Ophthalmol, 2019, 97(7): 652 - 659.
- [5] 许畅,黎智.雷珠单抗对视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者黄斑区视网膜血流参数的影响[J].安徽医药,2018,22(12):2410-2414.
- [6] SABET-PEYMAN EJ, HEUSSEN FMA, THORNE JE, et al. Progression of macular ischemia following intravitreal bevacizumab b [J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2009, 40(3):316-318.
- [7] MANOUSARIDIS K, TALKS J. Ma7cular ischaemia: a contraindication for anti-VEGF treatment in retinal vascular disease?[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(2):179-184.
- [8] 李可嘉,喻晓兵,陈沁.视网膜分支静脉阻塞患眼黄斑区血流密度及黄斑中心凹无血管区面积测量结果观察[J].中华眼底病杂志,2018,34(1):17-20.
- [9] 史春生,姜波.康柏西普玻璃体腔注射联合黄斑格栅样激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞性黄斑水肿 22 例[J].安徽医药,2020,24(2):296-300.
- [10] JEFFERIES P, CLEMETT R, DAY T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions[J]. Aust N Z J Ophthalmol, 1993, 21(4):213-217.
- [11] 唐同心,杜允宏.视网膜分支静脉阻塞研究进展[J].泰山医学院学报,2018,39(11):1317-1320.
- [12] NOMA H, FUNATSU H, HARINO S, et al. [Pathogenesis of macular edema associated with branch retinal vein occlusion and strategy for treatment] [J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2010, 114(7):577-591.
- [13] MEHREEN A, BONINI FMA, LOUZADA RN, et al. Retinal Capillary Network and Foveal Avascular Zone in Eyes with Vein Occlusion and Fellow Eyes Analyzed With Optical Coherence Tomography Angiography [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(9):OCT486-OCT494.
- [14] Wakabayashi T, Sato T, Hara-Ueno C, et al. Retinal Microvasculature and Visual Acuity in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion: Imaging Analysis by Optical Coherence Tomography Angiography[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(4):2087-2094.
- [15] 李可嘉,喻晓兵,戴虹.视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿抗血管内皮生长因子药物治疗前后黄斑区微血管结构改变[J].中华眼底病杂志,2019,35(1):25-30.
- [16] 王丽雯,崔林,邹吉新,等. OCTA 在视网膜静脉阻塞诊疗中的应用价值[J].国际眼科杂志,2019,19(8):1361-1364.
- [17] 赵琦,王霄娜,杨文利,等.基于光学微血流成像技术的相干光断层扫描血流成像对视网膜血流量分析的可重复性评价[J].眼科,2018,27(2):107-110.
- [18] 李瑾,张胜娟,闫配,等.康柏西普对 RVO 继发黄斑水肿患者黄斑区视网膜血管密度的影响[J].国际眼科杂志,2019,19(9):1605-1608.
- [19] SELLAM A, GLACET-BERNARD A, COSCAS F, 等. Qualitative and quantitative follow-up using optical coherence tomography angiography of retinal vein occlusion treated with anti-vegf: optical coherence tomography angiography follow-up of retinal vein occlusion [J]. Retina, 2017,37(6):1176-1184.

(收稿日期:2020-01-10,修回日期:2020-02-20)