

◇ 药物与临床 ◇

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

许畅, 黎智

(襄阳市中心医院眼科, 湖北 襄阳 441021)

摘要: **目的** 观察视网膜中央静脉阻塞(CRVO)继发黄斑水肿患者黄斑区视网膜血流参数以及观察雷珠单抗治疗前后黄斑区视网膜血流参数的变化。**方法** 前瞻性对照研究。纳入2015年11月至2017年1月在襄阳市中心医院眼科就诊的CRVO继发黄斑水肿的患者33例为CRVO组,同时纳入健康人30例为对照组。所有CRVO继发黄斑水肿患者接受玻璃体内雷珠单抗注射治疗。用RTVue-100光学相干断层扫描血流成像技术 $3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ 扫描模式测量研究对象黄斑区视网膜血管密度以及中央凹无血管区域(FAZ)面积。**结果** CRVO组的黄斑区视网膜浅层血管密度与深层血管密度分别为 $43.03\% \pm 5.11\%$ 以及 $47.00\% \pm 7.54\%$,对照组浅层以及深层视网膜血管密度分别为 $63.23\% \pm 5.50\%$ 以及 $61.43\% \pm 7.90\%$,两组之间均差异有统计学意义($P < 0.001$)。CRVO组FAZ面积为 $(0.49 \pm 0.08)\text{ mm}^2$,对照组为 $(0.28 \pm 0.07)\text{ mm}^2$,CRVO组FAZ面积明显小于对照组,均差异有统计学意义($P < 0.001$)。球内注射雷珠单抗后,CRVO组视网膜浅层与深层血管密度以及FAZ面积均未发生明显变化。**结论** 相对于健康人,CRVO继发黄斑水肿的视网膜血管密度较低,FAZ面积偏大。CRVO继发黄斑水肿患者接受球内雷珠单抗治疗后,视网膜血管密度以及FAZ面积未见明显变化。

关键词: 视网膜中央静脉阻塞;黄斑水肿;血管密度;黄斑中央凹无血管区

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.036

Effect of ranibizumab intravitreal injection on blood flow in eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion

XU Chang, LI Zhi

(Department of Ophthalmology, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei 441021, China)

Abstract: **Objective** To measure the foveal avascular zone (FAZ) and macular vessel density in eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO) and to evaluate the changes in FAZ area and the macular vessel density after intravitreal ranibizumab injection for macular edema secondary to retinal vein occlusion. **Methods** The prospective comparative study involved 33 eyes of 33 patients with macular edema secondary to CRVO and 30 control subjects from November 2015 to January 2017. All patients with macular edema secondary to CRVO received ranibizumab intravitreal injection therapy. The FAZ areas and macular vessel density were evaluated with RTVue-100 optical coherence tomography angiography (OCT-A) by using $3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ images of the macula. **Results** The mean superficial vessel density and deep vessel density in patients with macular edema secondary to CRVO were $43.03\% \pm 5.11\%$ and $47.00\% \pm 7.54\%$, respectively. The mean superficial vessel density and deep vessel density in normal eyes were $63.23\% \pm 5.50\%$ and $61.43\% \pm 7.90\%$, respectively. There was a statistically significant difference between the two groups. The mean FAZ area in patients with macular edema secondary to CRVO and control subjects were $(0.49 \pm 0.08)\text{ mm}^2$ and $(0.28 \pm 0.07)\text{ mm}^2$, respectively and showed the significant difference ($P < 0.001$). FAZ and vessel density in the superficial and deep were not significantly different before and after intravitreal injection (all $P > 0.05$). **Conclusion** Compared with normal subjects, patients with macular edema secondary to CRVO had smaller vessel density and larger FAZ area. Macular vessel density and FAZ area remained statistically unchanged after the intravitreal injection of ranibizumab in patients with macular edema secondary to CRVO.

Key words: Central retinal vein occlusion; Macular edema; Vessel density; Foveal avascular zone

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是一种常见的眼底病,视网膜常出现大量的非灌注区,可引起黄斑水肿。而CRVO影响视力的主要原因便是发生了黄斑水肿^[1-2]。黄斑水肿

的治疗方式发展迅速,由格栅样激光光凝治疗^[3],到玻璃体腔内注射曲安奈德^[3]。近年来,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗在临床上应用广泛,抗VEGF药物治疗各种原因引起的黄斑水肿取得显著的疗效,因而抗VEGF药物治疗黄斑水肿成为一种有效的常规手段^[4-5]。然而有报道称抗VEGF药物球内注射有可

基金项目:湖北省自然科学基金(2014CFB214)

通信作者:黎智,男,副主任医师,研究方向为视网膜疾病, E-mail:

1103945483@qq.com

能引起视网膜小血管收缩,更加加重缺血^[6-7]。然而,该结论仍然存在争议,也有研究认为抗 VEGF 治疗后,视网膜小血管未见明显收缩或减少,也未见毛细血管网闭塞^[8]。值得一提的是,以前的相关研究都是采用眼底荧光造影(fundus fluorescence angiography, FFA)分析,然而 FFA 存在有创操作以及缺乏定量分析等缺点。新问世的光学相干断层扫描(Optical coherence tomography, OCT)血流成像技术可定量测量视网膜血流面积,血管密度以及黄斑中央凹无血管区域(foveal avascular zone, FAZ)面积^[9-10]。因此,本研究旨在利用 OCT 血流成像技术测量 CRVO 继发黄斑水肿患者黄斑区视网膜血流参数以及观察抗 VEGF 药物治疗前后黄斑区视网膜血流参数的变化,以间接观察抗 VEGF 药物对视网膜毛细血管的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2015 年 11 月至 2017 年 1 月在襄阳市中心医院连续就诊拟行玻璃体腔注射雷珠单抗的 33 例 CRVO 继发黄斑水肿的患者(CRVO 组),玻璃体腔内注射雷珠单抗术前术后行 OCT 血流成像技术测量患者视网膜血管密度以及 FAZ 面积。同时选取 30 例无眼部(轻微白内障不影响 OCT 图片质量除外)及全身疾病(除外高血压患者)的健康人作为对照(对照组)。该研究所有患者均签署知情同意书,遵循赫尔辛基宣言的原则。

CRVO 继发黄斑水肿患者入选标准:(1) FFA 及眼底照相检查明确的弥漫性或者囊样黄斑水肿的 CRVO 患者;(2)符合抗 VEGF 治疗指针;(3)最佳矫正视力 <0.5 ;(4)未接受其他治疗;(5)可以获得清晰的图像。CRVO 继发黄斑水肿排除标准:(1)不能耐受球内注射抗 VEGF 药物治疗;(2)眼部有手术史;(3)伴有其它眼病(轻度白内障患者除外);(4)孕妇或者哺乳期患者;(5)拒绝签署知情同意书;(6)无法配合进行相关眼科检查。

1.2 方法

1.2.1 一般检查 所有研究对象均接受全面眼科检查。CRVO 患者接受 OCT(RTVue-XR; Optovue, Inc), FFA, 眼底照相以及间接检眼镜等检查确诊。其它检查包括:最佳矫正视力,裂隙灯检查,验光,眼内压(intraocular pressure, IOP)测量以及眼部 B 超检查等。

1.2.2 黄斑区视网膜血管密度以及 FAZ 面积测量 由同一个熟练操作者采用 RTVue-100 OCT 血流成像系统测量血流密度等相关参数。简言之:所有受检者采取坐位,调整 OCT 仪器适当高度使得眼位可

注视镜头内的视标。本研究采用 $3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ 的扫描模式(图 1),使得最终的 OCT 血流图为 304×304 像素^[11]。同时采用分频幅去相关血流成像(SSADA)算法计算相关参数(视网膜血管密度,血流面积以及视网膜非灌注区面积)。所有的检测参数:视网膜血管密度以及 FAZ 面积计算均采用 OCT 系统自带的软件自动进行测量。黄斑区视网膜血管密度定义为一个环形的面积,其中内环直径为 0.6 mm ,外环直径 2.5 mm 。视网膜血管密度分为浅层血管密度以及深层血管密度,其中浅层血管密度测量的是内界膜下 $3\text{ }\mu\text{m}$ 到内丛状层下 $15\text{ }\mu\text{m}$ 的浅层毛细血管网,深层血管密度测量的是内丛状层下 $15 \sim 70\text{ }\mu\text{m}$ 的深层毛细血管网。而 FAZ 面积(本研究仅测量浅层 FAZ 面积)的计算则通过鼠标双击 FAZ 区域,每次双击 FAZ 区域,系统自动在 FAZ 区域边缘勾画出 FAZ 轮廓并计算 FAZ 面积,计算 6 次取 FAZ 面积平均值^[10]。排除图像质量差的图片(FAZ 区域有很明显的运动伪迹影响 FAZ 面积测量)。

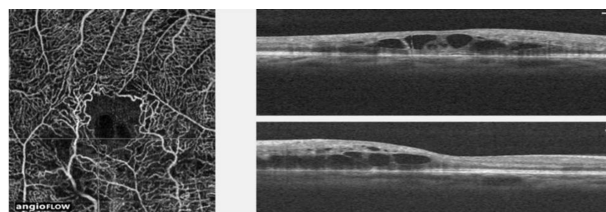


图 1 采用 $3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ 尺寸大小的扫描模式,定量测量黄斑区视网膜血管密度以及 FAZ 面积

1.2.3 手术方法 雷珠单抗治疗的操作流程如下:所有患者予 0.4% 盐酸奥布卡因表面麻醉后,结膜囊内清洁消毒,开睑器开睑,采用 30 号注射器针头,于颞下方距离角巩膜缘 $3.5 \sim 4\text{ mm}$ 处进针,注射雷珠单抗(瑞士诺华制药公司,生产批号 SE598) $0.05\text{ mL}/0.5\text{ mg}$ 。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据统计分析。两组之间计量资料比较用两独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;CRVO 继发黄斑水肿患者术前术后参数比较用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料 共有 33 例 33 眼 CRVO 继发黄斑水肿患者符合纳入标准,同时纳入年龄、性别匹配, OCT 扫描又能获得清晰成像的正常对照 30 例 30 眼。对照组中,纳入男性 12 例 12 眼,女性 18 例 18 眼;CRVO 组纳入了男性 15 例 15 眼,女性 18 例 18 眼。CRVO 组年龄(69.66 ± 12.16)岁,对照组年龄(66.83 ± 7.87)岁。CRVO 继发黄斑水肿患者

表 1 两组基本临床资料

变量	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例		黄斑中央凹厚度/($\mu\text{m}, \bar{x} \pm s$)	高血压/例(%)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)
			男	女			
对照组	30	66.83 $\pm$ 7.87	12	18	253.37 $\pm$ 17.24	13(43.3)	0
CRVO 组	33	69.66 $\pm$ 12.16	15	18	416.64 $\pm$ 129.70	21(63.6)	2.73 $\pm$ 1.04
$t(\chi^2)$ 值		1.085	(0.191)		6.835	(2.607)	—
P 值		0.282	0.662		<0.001	0.106	—

的黄斑中央凹厚度明显高于对照组。两组患者基本临床资料见表 1。

2.2 两组血流参数比较 CRVO 组视网膜浅层血管密度对照组明显高于 CRVO 组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。深层视网膜毛细血管密度 CRVO 组也明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。FAZ 面积 CRVO 组明显大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

表 2 两组患者视网膜血流参数比较/ $\bar{x} \pm s$

变量	例数	浅层视网膜血管密度/%	深层视网膜血管密度/%	FAZ 面积/ mm^2
对照组	30	63.23 $\pm$ 5.50	61.43 $\pm$ 7.90	0.28 $\pm$ 0.07
CRVO 组	33	43.03 $\pm$ 5.11	47.00 $\pm$ 7.54	0.49 $\pm$ 0.08
t 值		-15.11	-7.42	10.02
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 CRVO 组雷珠单抗治疗前后视网膜血流参数变化 CRVO 继发黄斑水肿患者玻璃体内注射雷珠单抗术前及治疗 1 周后,浅层血管密度、深层血管密度、FAZ 面积比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 CRVO 组雷珠单抗治疗前后视网膜血流参数比较/ $\bar{x} \pm s$

变量	例数	浅层视网膜血管密度/%	深层视网膜血管密度/%	FAZ 面积/ mm^2
术前	33	43.03 $\pm$ 5.11	47.00 $\pm$ 7.54	0.49 $\pm$ 0.08
术后	33	41.82 $\pm$ 5.01	49.27 $\pm$ 9.60	0.50 $\pm$ 0.08
t 值		0.958	-0.922	-0.652
P 值		0.345	0.363	0.519

3 讨论

CRVO 在临床上十分常见,发病率仅次于糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)而位居第二。它常常可引起严重的视力损伤。随着年龄的增加,其患病率也逐渐增加。报道称:全世界范围内大约有 250 万人患病。CRVO 引起视力不可逆性损害的重要原因就是黄斑水肿^[12]。黄斑水肿主要是因为血视网膜屏障遭受破坏后一些内源性细胞

因子如 VEGF、前列腺素等的释放有关^[13]。临床上,雷珠单抗在 CRVO 继发黄斑水肿的治疗中获得了令人满意的效果。作为抗 VEGF 药物,雷珠单抗主要通过阻止血管渗漏和新生血管的形成,从而达到治疗黄斑水肿的效果。由于 CRVO 患者大多会出现无灌注区,因而理论上来说,CRVO 继发黄斑水肿的患者视网膜血流面积可能会比健康人少。而且玻璃体腔内注射雷珠单抗后,药物患者视网膜血流参数是否存在影响均不得而知。OCT 视网膜血流成像,运用通过流动的红细胞产生的内在运动对比来探测有血流的血管的原理,可清晰地显示视网膜血管形态(包括浅层以及深层),并可定量计算出视网膜血流面积,血管密度以及非灌注区的面积^[14-15]。因此本研究利用视网膜血流成像技术观察雷珠单抗对视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者血流参数的影响。

本研究主要应用 3 mm $\times$ 3 mm 的扫描模式,观察黄斑区视网膜血流密度以及 FAZ 面积,以判断 CRVO 继发黄斑水肿患者血供状态。结果发现:相对于年龄、性别匹配的正常对照眼,CRVO 继发黄斑水肿的患者视网膜浅层,深层血管密度均明显降低,FAZ 面积明显增加。FAZ 是黄斑区中特殊的一个区域,视锥细胞在此区域密度很高,因而有着很高的视敏度^[16]。此处代谢极为旺盛,相对于身体其他部位,该处的氧耗以及所需要的营养量最高,而且也是视觉最敏感的区域,它的重要性不言而喻了。更有研究发现 FAZ 面积是 DR 等视网膜缺血性疾病的重要指标^[17]。Balaratnasingam 等^[18]发现 CRVO 以及 DR 的患者 FAZ 面积明显高于正常对照,与我们的结论一致,而且他们还发现 FAZ 面积与视力呈负相关,即 FAZ 面积越大,视力越差。而 Samara 等测量了 17 眼视网膜分枝静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)患者的 FAZ 面积,发现 FAZ 面积并没有比健康人大。推测存在此差异的原因在于:首先 Samara 等选择的对象是 BRVO 患者,BRVO 对视网膜缺血的影响小于 CRVO 患者,影响 FAZ 面积小。其次,他们仅仅纳入了 17 例患者,

样本量较小,统计效能低,难以检测到差异。在视网膜血管密度参数上,不同的研究得出的结论比较一致;Rispoli 等^[19]发现 BRVO 患者浅层和深层视网膜血管密度均较健康人明显低,并认为 OCT 视网膜血流成像技术可作为 BRVO 诊断,随访以及判断预后的重要手段。

本研究所纳入的所有 CRVO 继发黄斑水肿患者需要行球内注射雷珠单抗治疗。球内注射雷珠单抗一周后,我们再次测量所有患者的浅层、深层视网膜血管密度以及 FAZ 面积。结果发现雷珠单抗注射前后,视网膜血流参数未见明显改变。Campochiaro 等^[20]用 FFA 测量了 CRVO 继发黄斑水肿患者球内注射雷珠单抗后视网膜非灌注区面积,发现术前术后视网膜非灌注区面积未见明显改变,与本研究结论相似。Spaide 等也观察了 CRVO 继发性黄斑水肿患者视网膜血流情况,在球内注射抗 VEGF 药物后,他们发现抗 VEGF 可有效控制黄斑水肿,但是并未改变视网膜浅层以及深层视网膜血流状态。然而受制于他们的检查手段,他们只是定性观察,尚未做到定量测量视网膜血管密度。而关于球内注药前后 FAZ 面积的变化,争议比较大。比如 Feucht 等^[21]以及 Erol 等^[22]运用 FFA 测量 CRVO 或者 DR 继发的黄斑水肿的 FAZ 面积,他们发现球内注射抗 VEGF 药物后 FAZ 面积持续性增加。而另外一些研究比如 Comyn 等^[11]发现治疗前后 FAZ 面积无明显改变,与我们的结论相一致。在采用 RTVue-100 OCT 视网膜血流成像测量 FAZ 面积时,同样也可以测量浅层与深层 FAZ 面积,由于黄斑水肿患者大多是囊样水肿,深层 FAZ 面积可受囊性腔隙影响,可能会影响结果准确性,因而本研究未把深层 FAZ 面积参数纳入本研究。

本研究尚存在一定不足,比如研究样本量不够大、系统自带的软件测量 FAZ 面积可能会存在误差等。但本研究设计严谨合理,可以认为,OCT 血流成像技术是一种新颖的血管成像技术,可准确定量测量视网膜血流参数(视网膜血管密度,FAZ 面积等)。相对于健康人,CRVO 继发黄斑水肿的视网膜血管密度较低,FAZ 面积偏大。CRVO 继发黄斑水肿患者雷珠单抗治疗后,视网膜血管密度以及 FAZ 面积未见明显变化。由于本研究尚存在一定不足,期待一项设计更加严谨,大样本量的前瞻性研究进一步证实本研所得结论。

参考文献

[1] ZEGARRA H,GUTMAN FA,CONFORTO J. The natural course of

central retinal vein occlusion[J]. Ophthalmology,1979,86(11): 1931-1942.

[2] GUTMAN FA,ZEGARRA H. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins[J]. Surv Ophthalmol,1984,28(Suppl): 462-470.

[3] 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[J]. Ophthalmology,2015,122(4): 769-778.

[4] AGARWAL A,SARWAR S,SEPAH YJ,et al. What have we learnt about the management of diabetic macular edema in the antivascular endothelial growth factor and corticosteroid era? [J]. Curr Opin Ophthalmol,2015,26(3):177-183.

[5] BRAITHWAITE T,NANJI AA,LINDSLEY K,et al. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion[J]. Cochrane Database Syst Rev,2014(5):D7325.

[6] VANCE SK,CHANG LK,IMAMURA Y,et al. Effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment on retinal vasculature in retinal vein occlusion as determined by ultra wide-field fluorescein angiography[J]. Retin Cases Brief Rep,2011,5(4):343-347.

[7] MENDRINOS E,MANGIORIS G,PAPADOPOULOU DN,et al. Long-term results of the effect of intravitreal ranibizumab on the retinal arteriolar diameter in patients with neovascular age-related macular degeneration[J]. Acta Ophthalmol,2013,91(3):184-190.

[8] MANOUSARIDIS K,TALKS J. Macular ischaemia;a contraindication for anti-VEGF treatment in retinal vascular disease? [J]. Br J Ophthalmol,2012,96(2):179-184.

[9] JIA Y,BAILEY ST,HWANG TS,et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2015,112(18): E2395-E2402. DOI:10.1073/pnas.1500185112.

[10] YU J,JIANG C,WANG X,et al. Macular perfusion in healthy Chinese;an optical coherence tomography angiogram study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2015,56(5):3212-3217.

[11] COMYN O,SIVAPRASAD S,PETO T,et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study) [J]. Am J Ophthalmol,2014,157(5):960-970.

[12] SPAIDE RF,KLANCNIK JJ,GROSS NE. Retinal choroidal collateral circulation after radial optic neurotomy correlated with the lessening of macular edema[J]. Retina,2004,24(3):356-359.

[13] DVORAK HF,BROWN LF,DETMAR M,et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor,microvascular hyperpermeability,and angiogenesis [J]. Am J Pathol,1995,146(5):1029-1039.

[14] JIA Y,TAN O,TOKAYER J,et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography[J]. Opt Express,2012,20(4):4710-4725.

[15] LUMBROSO B,RISPOLI M,SAVASTANO MC,et al. Optical Coherence Tomography Angiography Study of Choroidal Neovascularization Early Response after Treatment [J]. Dev Ophthalmol,2016,56:77-85.