

引文格式:王琛,李东豪,闻毅颐. 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[J]. 眼科新进展,2016,36(5):471-473. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0126

【应用研究】

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

王琛 李东豪 闻毅颐

作者简介:王琛,女,1990年11月出生,湖南益阳人,硕士。E-mail:chenoculist@qq.com

About WANG Chen:Female,born in November,1990. Master degree. E-mail:chenoculist@qq.com

收稿日期:2015-09-13
修回日期:2016-02-23
本文编辑:董建军
作者单位:510150 广东省广州市,广州医科大学附属第三医院眼科
通讯作者:李东豪,E-mail:ldh71@163.com

Received date:Sep 13,2015
Accepted date:Feb 23,2016
From the Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China

Responsible author:LI Dong-Hao,E-mail:ldh71@163.com

Intravitreal injection of conbercept combined with selective peripheral retinal photocoagulation for macular edema secondary to retinal vein occlusion

WANG Chen,LI Dong-Hao,WEN Yi-Yi

【Key words】 conbercept;retinal vein occlusion;macular edema;retinal photocoagulation

【Abstract】 Objective To observe the clinical effects and safety of intravitreal injection of conbercept combined with selective peripheral retinal photocoagulation for macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO-ME). Methods Twenty-six patients (26 eyes) with RVO-ME from March 2014 to March 2015 in our hospital were retrospectively analyzed. All patients received intravitreal injection of 0.5 mg conbercept at first visit. One week later,according to the FFA's results,patients with non-perfusion area in peripheral retina received selective laser photocoagulation. The best-corrected visual acuity (BCVA),central macular thickness (CMT) were observed before and 1 month,2 months,3 months after treatment. Then,the changes in pre-treatment and post-treatment were compared,and the related complications were recorded. Results BCVA before treatment and 1 week,1 month,2 months,3 months after treatment were 0.09 ± 0.05,0.16 ± 0.06,0.25 ± 0.07,0.21 ± 0.07,0.20 ± 0.08,respectively,the post-treatment were higher than pre-treatment ($t_{1\text{ week}} = 9.392, t_{1\text{ month}} = 14.440, t_{2\text{ months}} = 9.295, t_{3\text{ months}} = 6.709$,all $P < 0.05$). The central macular thickness before treatment and 1 week,1 month,2 months,3 months after treatment were $(608.50 \pm 119.45) \mu\text{m}$, $(364.35 \pm 84.33) \mu\text{m}$, $(279.12 \pm 79.73) \mu\text{m}$, $(308.00 \pm 77.90) \mu\text{m}$, $(326.77 \pm 91.78) \mu\text{m}$,respectively,the post-treatment were lower than pre-treatment($t_{1\text{ week}} = 9.392, t_{1\text{ month}} = 14.440, t_{2\text{ months}} = 9.295, t_{3\text{ months}} = 6.709$,all $P < 0.05$). After treatment,no serious complication was seen. Conclusion The efficacy and safety of intravitreal conbercept combined with selective peripheral retinal photocoagulation for macular edema secondary to retinal vein occlusion are assured,can reduce the macular edema and improve the visual acuity.

【关键词】 康柏西普;视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;视网膜激光光凝

【摘要】 目的 观察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。方法 选择2014年3月至2015年3月于我院眼科就诊的视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者26例26眼,予以玻璃体内注射康柏西普0.5 mg。1周后,根据FFA结果,对于周边视网膜存在无灌注区的患者,联合周边视网膜选择性光凝;分别于术后1个月、2个月、3个月进行复查,若黄斑水肿无明显减轻或复发[黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness,CMT) > 225 μm或CMT增厚 > 100 μm],行重复注射;对比分析患眼治疗前后最佳矫正视力(best-corrected visual acuity,BCVA)、CMT的变化并观察有无眼部或全身并发症。结果 治疗前患眼BCVA为0.09 ± 0.05,治疗后1周、1个月、2个月、3个月时BCVA分别为0.16 ± 0.06、0.25 ± 0.07、0.21 ± 0.07、0.20 ± 0.08,各时间点与治疗前相比,差异均有统计学意义($t_{1\text{周}} = 9.392, t_{1\text{个月}} = 14.440, t_{2\text{个月}} = 9.295, t_{3\text{个月}} = 6.709$,均为 $P < 0.05$);治疗前患眼CMT为 $(608.50 \pm 119.45) \mu\text{m}$,治疗后1周、1个月、2个月、3个月CMT分别为 $(364.35 \pm 84.33) \mu\text{m}$ 、 $(279.12 \pm 79.73) \mu\text{m}$ 、 $(308.00 \pm 77.90) \mu\text{m}$ 、 $(326.77 \pm 91.78) \mu\text{m}$ 。复查各时间点与术前相比,差异均有统计学意义($t_{1\text{周}} = 11.124, t_{1\text{个月}} = 14.667, t_{2\text{个月}} = 14.176, t_{3\text{个月}} = 13.434$,均为 $P < 0.05$);随访期间,26眼均未发生与药物、玻璃体内注射相关的局部及全身的严重不良反应。结论 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具有较好的疗效及安全性,可以减轻黄斑水肿,提高患者的视力。

视网膜静脉阻塞(retina vein occlusion,RVO)后继发黄斑水肿及视网膜大面积缺血是导致RVO患者视力下降的主要原因^[1]。当前的治疗主要围绕如何减轻黄斑水肿及预防因缺血缺氧导致新生血管性并发症出现,包括局部应用糖皮质激素、激光光凝及放射状神经切开手术等^[2]。整体的治疗效果都有限,且并发症较多。近年来研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)在

RVO 继发黄斑水肿的发展中起关键调控作用^[3]。玻璃体内注射抗 VEGF 药物,已成为目前治疗 RVO 继发黄斑水肿的一个重要手段。康柏西普是我国自主研发的一种抗 VEGF 重组融合蛋白,可阻断多个 VEGF 家族成员结合内源性 VEGF 受体,比单抗和内源性 VEGF 受体对 VEGF-A 的亲和力更强。本研究对在我院眼科接受玻璃体内注射康柏西普联合周边视网膜选择性光凝治疗的 RVO 继发黄斑水肿患者的临床疗效及安全性进行回顾性分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性研究 2014 年 3 月至 2015 年 3 月就诊于我院眼科的 RVO 继发黄斑水肿患者 26 例 26 眼,其中男 14 例、女 12 例,年龄(58.3 ± 8.58)岁。视网膜中央静脉阻塞 16 例 16 眼(缺血型 10 眼、非缺血型 6 眼),视网膜分支静脉阻塞 10 例 10 眼(缺血型 6 眼、非缺血型 4 眼)。参考文献^[1,4]制定纳入标准:(1)主诉视力下降;(2)病程 2~10 个月;(3)无青光眼病及家族史,非接触式眼压 <21 mm-Hg($1 \text{ kPa} = 7.5 \text{ mmHg}$);(4)OCT 提示黄斑区不同程度水肿[黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT) $>225 \mu\text{m}$],中心凹曲线消失。排除标准:(1)曾行玻璃体内注射及激光光凝治疗;(2)其他致病因素导致的黄斑水肿及影响 OCT 检查的其他眼部疾病;(3)严重的全身系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 术前检查 所有患者均行最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)、非接触式眼压(non-contact tonometer, NCT)、裂隙灯、间接检眼镜、荧光素眼底血管造影(FFA)和 OCT 检查。治疗前患眼 BCVA 为 0.09 ± 0.05 、NCT 为(14.48 ± 1.60) mm-Hg、CMT 为(608.50 ± 119.45) μm 。

1.2.2 手术方法 常规术前准备,患者均自愿签署手术同意书。治疗前 3 d 均用左氧氟沙星滴眼液滴患眼,每天 4 次。术前复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳,爱尔卡因滴眼液表面麻醉 3 次。玻璃体内注射均在无菌层流手术室按常规操作进行。以专用抽吸针头抽取 $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 康柏西普(成都康弘生物科技股份有限公司)0.5 mg,再用 30 G 无菌针头替换滤过针头,避开血管于角膜缘后 3.5~4.0 mm 睫状体平坦部穿刺注射。注射后无菌湿棉签压迫注射点 3 min,抗生素眼膏包眼。术后予以左氧氟沙星滴眼液滴术眼 1 周。

1.2.3 光凝方法 首次注射后 1 周,根据 FFA 结果,对于视网膜存在无灌注区者,联合周边选择性视网膜光凝。应用 Novus Spectra 高功率 532 激光机(美国 Lumenis 科医人公司)。激光参数:光凝范围应覆盖无灌注区,光斑直径为 200~500 μm ,能量 200~400 mW,曝光时间 0.10~0.15 s,间隔 1 个光斑直径,以视网膜出现灰白色的Ⅲ级轻中度光斑为

准。每次光凝最多不超过 500 点,若存在大面积无灌注区需多次治疗者,每次间隔 7 d。

1.2.4 随访观察 首次注射后 1 个月、2 个月、3 个月采用治疗前相同设备和方法进行检查。复查时,若黄斑水肿无明显减轻或复发(CMT $>225 \mu\text{m}$ 或 CMT 增厚 $>100 \mu\text{m}$),行重复注射,避开上次注射点,药物及剂量同首次注射;FFA 复查发现视网膜出现新的无灌注区,补充激光光凝。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示。治疗前后 BCVA 及 CMT 比较采用配对样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重复注射及激光光凝情况 首次注药后随访 3 个月,14 眼均行重复注射。其中 1 个月后重复注射 3 眼,2 个月后重复注射 11 眼,病程(6.8 ± 1.9)个月,均大于 3 个月,10 眼均为首诊视力小于 0.1;15 眼联合周边视网膜激光光凝。

2.2 视力 治疗后 1 周、1 个月、2 个月、3 个月时 BCVA 分别为 0.16 ± 0.06 、 0.25 ± 0.07 、 0.21 ± 0.07 、 0.20 ± 0.08 ,各时间点与治疗前相比,差异均有统计学意义($t_{1\text{周}} = 9.392$, $t_{1\text{个月}} = 14.440$, $t_{2\text{个月}} = 9.295$, $t_{3\text{个月}} = 6.709$,均为 $P < 0.05$);末次随访时,视力提高大于 3 行者 21 眼。视力无变化者 1 眼。

2.3 CMT 治疗后 1 周、1 个月、2 个月、3 个月 CMT 分别为(364.35 ± 84.33) μm 、(279.12 ± 79.73) μm 、(308.00 ± 77.90) μm 、(326.77 ± 91.78) μm 。各时间点与术前相比,差异均有统计学意义($t_{1\text{周}} = 11.124$, $t_{1\text{个月}} = 14.667$, $t_{2\text{个月}} = 14.176$, $t_{3\text{个月}} = 13.434$,均为 $P < 0.05$);末次随访时,3 个月后患眼的 CMT 较治疗前降低了(281.73 ± 106.93) μm ;其中,17 眼 CMT 明显降低($\geq 200 \mu\text{m}$),治疗前后 CMT 无明显变化者 1 眼。

2.4 并发症 随访期间,26 眼均未发生与药物、玻璃体内注射相关的全身不良反应。注射后出现局部球结膜下出血 7 眼,一过性眼压升高 1 眼,予以局部卡替洛尔眼液降眼压后恢复正常。

3 讨论

RVO 是临床常见的视网膜血管性疾病之一,根据阻塞位置可分为视网膜中央静脉阻塞和分支静脉阻塞。无论何种 RVO,均可导致黄斑水肿,继而损害视力^[5-6]。既往研究表明,黄斑格栅样光凝治疗 RVO 继发黄斑水肿有一定疗效,但不能明确提高患者的视力^[5],特别是对于一部分水肿较重、基线视力较差的 RVO 继发黄斑水肿患者。由于发病 3 个月内黄斑出血水肿的情况易发生改变,视网膜分支静脉阻塞患者发病早期也应谨慎使用激光治疗^[7]。另外, RVO 继发黄斑水肿急性期广泛性视网膜出血,常常

也会影响临床激光操作。近年来的研究发现,RVO继发黄斑水肿后患眼玻璃体内 VEGF 浓度明显升高^[3]。玻璃体内注射抗 VEGF 药物,能拮抗并抑制新生血管生成、调控血管通透性,从而减轻黄斑水肿、提高视力。雷珠单抗作为2010年美国FDA批准用于RVO继发黄斑水肿治疗的药物,其疗效及安全性已由多项临床试验^[8-9]证实,但由于作用靶点单一、价格昂贵、需多次重复治疗^[10]等问题,目前在治疗RVO继发黄斑水肿的应用仍处于探索阶段。康柏西普作为我国自主新研发一种100%人源化抗VEGF重组融合蛋白,与国外阿柏西普结构类似,可阻断多个VEGF家族成员(VEGF-A、VEGF-B、PLGF)结合内源性VEGF受体^[11],比单抗和内源性VEGF受体对VEGF-A的亲合力更强,具有更长的作用时间^[12]。ZHANG等^[13]给恒河猴玻璃体内注射康柏西普,实验证实0.5 mg一次玻璃体内给药后,超过15 d药物仍能在眼内各组织检测到。

本研究结果显示,治疗后1周26只患眼的BCVA提高至 0.16 ± 0.06 ,CMT下降至 $(364.35 \pm 84.33) \mu\text{m}$,均较治疗前明显改善,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$),说明玻璃体内注射康柏西普起效快,短期内疗效显著。1个月后BCVA提高至 0.25 ± 0.07 、CMT下降至 $(279.12 \pm 79.73) \mu\text{m}$,达最佳治疗效果。此后进入平台期,14只患眼于治疗后2~3个月进行了重复注射,病程 (6.8 ± 1.9) 个月,均大于3个月,其中10眼为首诊视力小于0.1的患者,我们分析这可能与发病时间较长、黄斑中心凹脱离高度及范围较大有关。患者的病程越短,治疗前视力越好,治疗后的效果越好。对于首诊视力小于0.1的患者,单次注射效果不能持久,需连续多次治疗,以稳定疗效。有学者也建议,对于视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的患者,可采取连续3次抗VEGF药物注射治疗后再采取按需治疗^[8,14]。

虽然抗VEGF药物单次用量很小,但疗效的维持往往都需多次重复注射。因此,在临床应用中,我们也应当重视多次注药所继发的眼部并发症和药物进入全身血液循环后引发血管栓塞性疾病。RVO继发黄斑水肿患者术后眼内炎的发生率为1.6%,孔源性视网膜脱离的发生率为0.13%~0.20%^[15]。本研究发现随访3个月内,26眼均未发生与药物、玻璃体内注射相关的全身不良反应,仅1眼连续3次重复注射的患者出现一过性眼压升高,局部给予卡替洛尔眼液后眼压恢复正常,随访期内未再发现眼压异常升高。由此可见,短期内应用康柏西普有较好的安全性。但对于多次重复注药患者,我们还应监控眼压的波动情况。

综上所述,玻璃体内注射康柏西普联合周边视网膜选择性光凝可作为临床上治疗RVO继发黄斑

水肿的一种安全有效的治疗方法,短期内可明显减轻黄斑水肿,提高患者视力。在随访期间,我们也须对视网膜缺血和眼压的变化情况进行动态观察,及时对视网膜无灌注区进行光凝。

参考文献

- [1] ROUVAS A, PETROU P, NTOURAKI A, DOUVALI M, LADAS I, VERGADOS I. Intravitreal ranibizumab (lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: Nine-month results of a prospective study [J]. *Retina*, 2010, 30 (6): 893-902.
- [2] 陆秉文, 吴星伟. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29 (6): 640-644.
- [3] NOMA H, FUNATSU H, MIMURA T, EGUCHI S. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 48 (1): 56-58.
- [4] 张菁, 蔡小军, 陈晓敏, 郑恬, 郭别川, 韩芳芳, 等. 玻璃体内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 [J]. *中华眼底病杂志*, 2015, 31 (1): 22-26.
- [5] MCINTOSH RL, ROGERS SL, LIM L, CHEUNG N, WANG JJ, MITCHELL P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (6): 1113-1123.
- [6] ROGERS SL, MCINTOSH RL, LIM L, MITCHELL P, CHEUNG N, KOWALSKI JW, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (6): 1094-1101.
- [7] PATZ A. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion [J]. *Am J Ophthalmol*, 1984, 98 (3): 374-375.
- [8] PECE A, ISOLA V, PIERMAROCCHI S, CALORI G. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (vegf) therapy with intravitreal ranibizumab (lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95 (1): 56-68.
- [9] BROWN DM, CAMPOCHIARO PA, BHISITKUL RB, HO AC, GRAY S, SAROJ N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase iii study [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118 (8): 1594-1602.
- [10] CAMPOCHIARO PA, HAFIZ G, CHANNA R, SHAH SM, NGUYEN QD, YING H, et al. Antagonism of vascular endothelial growth factor for macular edema caused by retinal vein occlusions: Two-year outcomes [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (12): 2387-2394.
- [11] YU DC, LEE JS, YOO JY, SHIN H, DENG H, WEI Y, et al. Soluble vascular endothelial growth factor decoy receptor fp3 exerts potent antiangiogenic effects [J]. *Mol Ther*, 2012, 20 (5): 938-947.
- [12] LI X, XU G, WANG Y, XU X, LIU X, TANG S, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: Results from a 12-month randomized phase 2 study: Aurora study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (9): 1740-1747.
- [13] ZHANG M, YU D, YANG C, XIA Q, LI W, LIU B, et al. The pharmacology study of a new recombinant human vegf receptor-fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization [J]. *Pharm Res*, 2009, 26 (1): 204-210.
- [14] 宋爽, 喻晓兵, 戴虹. 玻璃体内注射雷珠单抗联合曲安奈德或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 [J]. *中华眼底病杂志*, 2015, 31 (1): 18-21.
- [15] MEYER CH, MICHELS S, RODRIGUES EB, HAGER A, MENNEL S, SCHMIDT JC, et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89 (1): 70-75.