

引文格式:舒娜,姜波,史春生.视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者黄斑中心凹下脉络膜厚度变化研究[J].

眼科新进展,2021,41(2):154-157. doi:10.13389/j.cnki.rao.2021.0032

【应用研究】

视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者黄斑中心凹下脉络膜厚度变化研究[△]

舒娜 姜波 史春生

作者简介:舒娜(ORCID:0000-0003-0746-6316),女,1985年3月出生,安徽合肥人,硕士研究生。主要研究方向:白内障及眼底病的基础与临床研究。E-mail:284683598@qq.com

作者简介:姜波(ORCID:0000-0002-8296-3622),男,1988年1月出生,安徽亳州人,硕士研究生。主要研究方向:眼底病、白内障及眼屈光的基础与临床研究。E-mail:625505145@qq.com

注:舒娜和姜波为共同第一作者。

通信作者:史春生(ORCID:0000-0002-9884-8637),男,1979年2月出生,安徽合肥人,副主任医师。主要研究方向:眼底病及白内障。E-mail:65362308@qq.com

收稿日期:2020-07-19

修回日期:2020-10-11

本文编辑:盛丽娜

△基金项目:安徽省教育厅自然科学研究重点项目(编号:KJ2019A1097);安徽省卫生厅科研计划项目(编号:2018SEYL025);安徽省教育厅自然科学研究一般项目(编号:12925KJ2018B11)

作者单位:230041 安徽省合肥市,安徽省第二人民医院中古友谊眼科中心

【摘要】 目的 研究视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)继发黄斑水肿(ME)患者黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)的变化情况,并探讨单次玻璃体内注射康柏西普后的短期反应。

方法 回顾性病例对照研究。选取2019年6月至2020年6月在我院接受治疗的31例视网膜静脉阻塞继发ME的初治患者,根据发病类型分为CRVO组(16例16眼)和BRVO组(15例15眼)。所有患者在确诊后均接受玻璃体内注射康柏西普治疗。分别在康柏西普注射前和注射后2周测量两组SFCT并比较。**结果** CRVO组注射前患眼的SFCT为(319.73 ± 19.28) μm ,较对侧健眼[(255.13 ± 16.15) μm]明显增厚,差异有统计学意义($P = 0.000$);注射后2周患眼的SFCT迅速降为(283.33 ± 21.61) μm ,与注射前相比差异具有统计学意义($P = 0.000$)。BRVO组注射前患眼SFCT为(310.31 ± 19.41) μm ,较对侧健眼[(255.31 ± 21.69) μm]明显增厚;注射后2周患眼的SFCT迅速下降为(266.56 ± 16.30) μm ,与注射前相比差异具有统计学意义($P = 0.000$)。康柏西普注射前后CRVO组患眼和BRVO组患眼之间的SFCT变化值差异无统计学意义($P = 0.210$)。**结论** CRVO和BRVO继发ME患眼的SFCT均明显比对侧健眼增厚,并在玻璃体内注射康柏西普后短时间内明显变薄。

【关键词】 黄斑中心凹下脉络膜厚度;视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;康柏西普
【中图分类号】 R774

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)主要包括视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)和视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)。有研究显示, RVO的10年累积发生率约为1.6%,15年累积发生率约为2.3%,其中BRVO为1.8%, CVRO为0.5%,并且患病率与年龄密切相关^[1]。RVO在我国有着极高发病率,与其相关的发病因素众多,主要包括高血压、心血管疾病、体质质量指数增加、高黏滞综合征及自身免疫性疾病等^[2]。尽管RVO的血管损伤类型多样,但视力丧失是最常见的并发症,主要是由黄斑水肿(ME)、黄斑区缺血、黄斑区出血和新生血管性青光眼等引起^[3-4]。

由于静水压力和血管内皮生长因子(VEGF)水平变化, RVO患眼可能有脉络膜血管异常。有一些研究对CRVO和BRVO患眼的黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)进行了探讨,但结果却是矛盾的。Du等^[5]研究发现, RVO患眼的SFCT与未患RVO眼的SFCT无显著差异; Coban-Karatat等^[6]研究表明, RVO患眼的SFCT明显比对侧健眼增厚。此外,抗VEGF治疗后SFCT的变化也存在矛盾结论。Yumusak等^[7]研究认为,抗

VEGF治疗后SFCT明显下降;而Park等^[8]研究认为,抗VEGF治疗后SFCT没有下降。可见,相关研究结论尚未统一,还需进一步探讨。

VEGF水平是影响SFCT变化的主要因素, VEGF表达升高可导致视网膜和脉络膜毛细血管通透性和渗漏增加,在RVO继发ME的发病机制中起重要作用^[9]。Inova等^[10]研究发现, CRVO患眼的缺血性指数远高于BRVO患眼; Tsui等^[11]研究发现, CRVO患眼玻璃体内VEGF浓度显著高于BRVO患眼;可见,视网膜和脉络膜缺血在CRVO患眼中可能更严重。为了进一步探讨CRVO和BRVO患眼的SFCT,并比较单次康柏西普注射后SFCT的变化情况,我们进行了本研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性病例对照研究。选取2019年6月至2020年6月在我院接受治疗的31例RVO继发ME的初治患者,均为单眼发病,根据发病类型分为CRVO组(16例16眼)和BRVO组(15例15眼)。所有患眼均依据眼底检查和荧光素眼底血管造影(FFA)检查结果确诊。纳入标准:(1)年龄50~70岁;(2)病程不足1.5个月,就诊前未接受过

其他治疗;(3)为缺血亚型,确诊后至少接受一次玻璃体内注射康柏西普治疗;(4)随访2周以上;(5)治疗前后进行全面眼科检查。排除标准:(1)任一眼有黄斑病变史,如年龄相关性黄斑变性(AMD)或中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSC)等;(2)眼轴长度>26.00 mm或<22.00 mm;(3)既往半年内行玻璃体切割术或其他内眼手术。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,并得到安徽省第二人民医院伦理委员会批准。所有患者及家属均知情并签署知情同意书。

1.2 方法 记录患者年龄、性别、全身性疾病等一般资料。所有患者均接受了常规眼科检查,包括最佳矫正视力(BCVA)、眼压、眼轴长度、裂隙灯、眼底检查,并行FFA(Heidelberg Retina Angiograph, Heidelberg,德国)和光学相干断层扫描血管成像(OC-TA)(Optovue Corporation Rtvue-100,Optovue,美国)检查。所有患眼均接受玻璃体内注射康柏西普(成都康弘生物科技有限公司,批准文号:国药准字S20130012)一次治疗后,根据临床治疗效果和风险、患者随访依从性、是否能负担相关费用等因素,制定不同的治疗策略。随访期间,部分患者每个月接受一次康柏西普注射治疗,其余患者接受激光光凝或其他治疗。于康柏西普注射前1 d和注射后2周由2名观察者独立测量所有患者双眼SFCT,范围为视网膜色素上皮层外界至巩膜脉络膜边界,每眼测量3次,取平均值记录。

1.3 统计学分析 本研究数据采用统计软件SPSS 22.0进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示,组间差异采用独立样本t检验分析;计数资料以百分比表示,采用Fisher确切概率法检验。检验水准: $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者一般情况 两组患者基本情况见表1。由表1可以看出,CRVO组与BRVO组患者性别构成、年龄、病程、BCVA、眼压及高血压、糖尿病、

凝血异常等全身性疾病合并情况比较,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$),说明两组具有可比性。

表1 两组患者基本情况

项目	CRVO组(n=16)	BRVO组(n=15)	t值/ χ^2 值	P值
年龄/岁	56.71±8.03	57.24±9.33	-0.866	0.398
性别/女(例,%)	7(43.75)	7(46.67)	0.027	0.578
病程/d	10.90±2.60	11.20±3.22	-0.229	0.821
全身性疾病/例,%				
高血压	9(56.25)	8(53.33)	0.027	0.578
糖尿病	5(31.25)	4(26.67)	0.079	0.546
凝血异常	4(25.00)	4(26.67)	0.011	0.618
BCVA/EDTRS字母数	44.23±18.54	47.34±12.33	-0.430	0.672
眼压/mmHg	13.25±2.46	14.01±3.18	-0.183	0.857

注:1 kPa=7.5 mmHg。

2.2 CRVO组和BRVO组患者SFCT变化 康柏西普注射前1 d,CRVO组患眼的SFCT为(319.73 ± 19.28) μm ,较对侧健眼[(255.13 ± 16.15) μm]明显增厚,差异有统计学意义($t=-11.988,P=0.000$)。康柏西普注射后2周,CRVO组患眼的SFCT降至(283.33 ± 21.61) μm ,与治疗前相比明显变薄,差异有统计学意义($t=-7.809,P=0.000$);与对侧健眼[(254.22 ± 15.97) μm]相比,差异无统计学意义($t=-1.659,P=0.108$)。康柏西普注射前1 d,BRVO组患眼的SFCT为(310.31 ± 19.41) μm ,较对侧健眼[(255.31 ± 21.69) μm]明显增厚,差异有统计学意义($t=-10.063,P=0.000$)。康柏西普注射后2周,BRVO组患眼的SFCT降至(266.56 ± 16.30) μm ,与治疗前相比明显变薄,差异有统计学意义($t=-13.280,P=0.000$);与对侧健眼[(255.35 ± 19.89) μm]相比,差异有统计学意义($t=-3.655,P=0.001$)。康柏西普注射前1 d,CRVO组和BRVO组患眼的SFCT相比,差异无统计学意义($t=0.026,P=0.979$)。康柏西普注射后2周,CRVO组和BRVO组患眼的SFCT下降值分别为(44.25 ± 21.34) μm 和(36.40 ± 10.62) μm ,差异无统计学意义($t=1.283,P=0.210$)(见图1)。

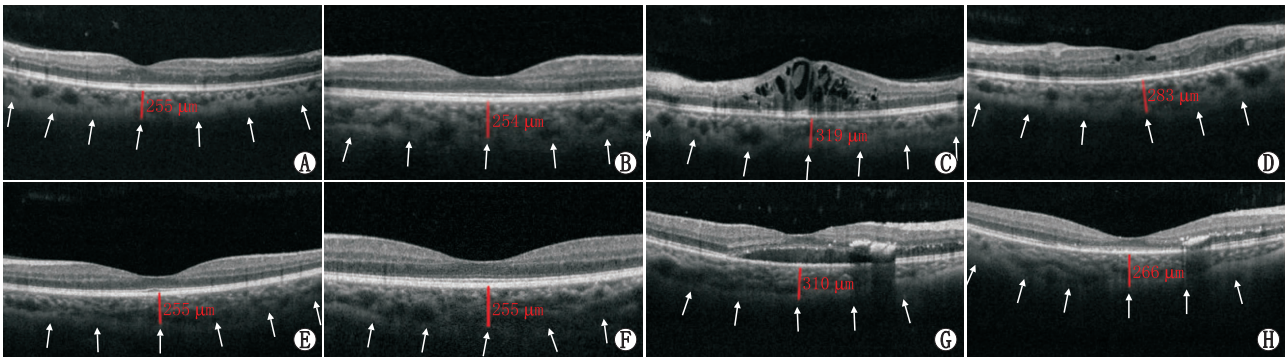


图1 康柏西普注射前后两组患者典型OCTA图像 A:注射前1 d,CRVO组对侧健眼的典型OCTA图像;B:注射后2周,CRVO组对侧健眼的典型OCTA图像;C:注射前1 d,CRVO组患眼的典型OCTA图像;D:注射后2周,CRVO组患眼的典型OCTA图像;E:注射前1 d,BRVO组对侧健眼的典型OCTA图像;F:注射后2周,BRVO组对侧健眼的典型OCTA图像;G:注射前1 d,BRVO组患眼的典型OCTA图像;H:注射后2周,BRVO组患眼的典型OCTA图像。白色箭头指向脉络膜-巩膜连接处。

3 讨论

本研究结果显示, RVO (CRVO 和 BRVO) 继发 ME 患眼的 SFCT 比对侧健眼明显增厚, 且在单次康柏西普注射后可在短期内迅速下降。康柏西普注射后 SFCT 迅速变薄的主要原因是康柏西普能透过视网膜并向脉络膜渗透, 改善视网膜屏障功能, 降低毛细血管通透性, 促进视网膜下积液吸收^[12]。另外, 比较 CRVO 组与 BRVO 组注射前的 SFCT 及注射后 SFCT 的变化, 差异均无统计学意义 (均为 $P > 0.05$), 说明 SFCT 与 RVO 亚型无相关性。

黄斑脉络膜厚度与疾病严重程度及预后相关, OCTA 提供了一种可在活体中进行无创检查脉络膜厚度的方法^[13]。在过去的几年中, 许多研究对 SFCT 在黄斑相关疾病中的作用进行了研究。据报道, 特发性黄斑裂孔和干性 AMD 患眼中 SFCT 降低, 而 CSC 和 Vogt-小柳原田综合征等患眼中 SFCT 升高^[14-16]。ME 主要由糖尿病视网膜病变和 RVO 引起。既往研究表明, 糖尿病继发 ME 患者的 SFCT 较正常眼变薄, 且与病情严重程度相关^[17]。Lee 等^[18]和 Rayess 等^[19]发现, RVO 患眼的 SFCT 比健眼明显增厚^[15-16]; 然而, Du 等^[5]的研究显示, RVO 患眼和对侧健眼无明显差别; 这些研究结果相互矛盾的主要原因之一可能是 RVO 的发病阶段不同, Lee 等^[18]和 Rayess 等^[19]的研究对象处于急性发病期, Du 等^[5]的研究则主要针对病程较长的患者。本研究收集了发病初期的 RVO 患者, 本研究结果与 Lee 等^[18]和 Rayess 等^[19]的研究结果相似。此外, 有研究表明^[18, 20], 抗 VEGF 治疗后 RVO 患眼脉络膜厚度明显下降, 而 Park 等^[8]研究显示, 抗 VEGF 治疗后 12 个月 BRVO 患眼的 SFCT 未见明显变化。造成这一矛盾结果的可能原因是随访时间不同。本研究中我们评估了康柏西普注射后 2 周 SFCT 的变化, 这是一个短期随访研究, 本研究结果与短期内评估 SFCT 的研究结果相似^[18, 20]。因此我们认为, 抗 VEGF 治疗后 SFCT 在短期内可能下降, 但在长期内可能恢复。然而, 这需要进一步的研究来验证。

脉络膜初始厚度可作为疾病严重程度的生物标志和预后指标^[17-19]。研究表明, CRVO 患眼缺血指数和 VEGF 水平高于 BRVO 患眼^[10-11]。此外, VEGF 表达上调会导致脉络膜层的血管通透性增加和血管扩张, 是脉络膜厚度增加的主要原因^[21]。由此我们认为, VEGF 水平越高脉络膜厚度越厚。因此, 我们推测 CRVO 患眼的 SFCT 可能比 BRVO 患眼厚。然而, 我们的研究结果显示, CRVO 和 BRVO 患眼的 SFCT 在统计学上差异无统计学意义。可能的原因为: (1) 本研究所收集的患者均为缺血亚型; (2) 各组样本量太小, 无法检测到显著性差异; (3) 除 VEGF 外, 脉络膜厚度的改变可能与其他未知因素有关。可见, 脉络膜厚度与 RVO 严重程度的确切关系

有待于进一步研究。

本研究存在一定局限性。第一, 样本量小, 随访时间短, 回顾性设计研究存在不足。未来需要进行大量受试者和长期随访的前瞻性研究。第二, 我们只收集了缺血亚型的 RVO 继发 ME 患者, 纳入的患者并不代表 CRVO 和 BRVO 人群, 他们只代表了有 ME 并发症的 RVO 人群中的一部分, 有选择偏倚。为了进一步明确 SFCT 与病情严重程度的确切关系, 未来的研究应包括非缺血亚型的 RVO 患者、无 ME 患者以及合并其他并发症 (如新生血管形成、青光眼) 的患者。第三, 脉络膜厚度可以不断变化, SFCT 在一天内的不同时间点有一定差异, 但在本研究中, 所有受试者的 SFCT 测量并没有在同一时间内进行, 这可能造成结果有一定的偏差。第四, 少数糖尿病受试者被纳入, 尽管根据综合眼科检查他们没有任何糖尿病视网膜病变的迹象, 但可能存在潜在的偏倚。

综上所述, 在发病初期的 RVO 继发 ME 患者中, 患眼的 SFCT 在统计学上比对侧健眼明显增厚, 且可在单次玻璃体内注射康柏西普后 2 周迅速恢复。此外, 本研究结果还显示, CRVO 患眼与 BRVO 患眼在玻璃体内注射康柏西普后 SFCT 变化方面无显著差异, 说明 SFCT 变化与 RVO 亚型无相关性。

参考文献

- [1] KLEIN R, MOSS S E, MEUER S M, KLEIN B E. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study[J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(4): 513-518.
- [2] HAYREH S S, ZIMMERMAN B, MCCARTHY M J, PODHAJSKY P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion[J]. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131(1): 61-77.
- [3] SCOTT I U, VANVELDHUISEN P C, ODEN N L, IP M S, BLODI B A, HARTNETT M E, et al. Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with retinal vein occlusion: Standard care versus corticosteroid for retinal vein occlusion study report 10[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(2): 345-352.
- [4] EKI O, CHANG S, TSENG J J, BARILE G R, DELPRIORE L V, WEISSMAN H, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion[J]. *Retina*, 2005, 25(7): 851-855.
- [5] DU K F, XU L, SHAO L, CHEN C X, ZHOU J Q, WANG Y X, et al. Subfoveal choroidal thickness in retinal vein occlusion[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(12): 2749-2750.
- [6] COBAN-KARATAS M, ALTANYAYCIOGLU R, ULAS B, SIZMAZ S, CANAN H, SARITURK C. Choroidal thickness measurements with optical coherence tomography in branch retinal vein occlusion[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(5): 725-729.
- [7] YUMUSAK E, ORNEK K, DIKEL N H. Comparison of choroidal thickness changes following intravitreal dexamethasone, ranibizumab, and triamcinolone in eyes with retinal vein occlusion[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2016, 26(6): 627-632.
- [8] PARK J, LEE S, SON Y. Effects of two different doses of intravitreal bevacizumab on subfoveal choroidal thickness and retinal vessel diameter in branch retinal vein occlusion[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(7): 999-1005.
- [9] NISHINAKA A, INOUE Y, FUMA S, HIDA Y, NAKAMURA S, SHIMAZAWA M, et al. Pathophysiological role of VEGF on retinal edema and nonperfused areas in mouse eyes with retinal vein occlusion[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(11): 4701-4713.
- [10] INOVA I, EHAJ J, NEKOLOVA J, JIRASKOVA N, HALUZOVA P, EHAKOVA T, et al. Correlation between ischemic index of

- retinal vein occlusion and oxygen saturation in retinal vessels[J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 188(1): 74-80.
- [11] TSUI I, WILLIAMS B K J, KOK Y O, HEILWEIL G, SCHWARTZ S D. Reliability of ischemic index grading in common retinal vascular diseases[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015, 46(6): 618-625.
- [12] PENG Y, ZHANG X, MI L, LIU B, ZUO C, LI M, *et al*. Efficacy and safety of conbercept as a primary treatment for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy[J]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1): 87.
- [13] ZHENG F, GREGORI G, SCHAAL K B, LEGARRETA A D, MILLER A R, ROISMAN L, *et al*. Choroidal thickness and choroidal vessel density in nonexudative age-related macular degeneration using swept-source optical coherence tomography imaging[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(14): 6256-6264.
- [14] BARDAK H, GUNAY M, BARDAK Y, ERCALIK Y. Retinal and choroidal thicknesses measured with swept-source optical coherence tomography after surgery for idiopathic macular hole[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27(3): 312-318.
- [15] BAEK J, LEE J H, JUNG B J, KOOK L, LEE W K. Morphologic features of large choroidal vessel layer: age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and central serous chorioretinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(12): 2309-2317.
- [16] JAP A, CHEE S P. The role of enhanced depth imaging optical coherence tomography in chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(2): 186-189.
- [17] GUPTA C, TAN R, MISHRA C, KHANDELWAL N, RAMAN R, KIM R, *et al*. Choroidal structural analysis in eyes with diabetic retinopathy and diabetic macular edema – A novel OCT based imaging biomarker[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0207435.
- [18] LEE E K, HAN J M, HYON J Y, YU H G. Changes in choroidal thickness after intravitreal dexamethasone implant injection in retinal vein occlusion[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(11): 1543-1549.
- [19] RAYESS N, RAHIMY E, YING G S, PEFKIANAKI M, FRANKLIN J, REGILLO C D, *et al*. Baseline choroidal thickness as a short-term predictor of visual acuity improvement following antivascul endothelial growth factor therapy in branch retinal vein occlusion[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(1): 55-59.
- [20] TANG F, XU F, ZHONG H, ZHAO X, LV M, YANG K, *et al*. Comparison of subfoveal choroidal thickness in eyes with CRVO and BRVO[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 133.
- [21] REHAK J, REHAK M. Branch retinal vein occlusion: Pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities[J]. *Curr Eye Res*, 2008, 33: 111-131.

Changes in subfoveal choroidal thickness in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion

SHU Na, JIANG Bo, SHI Chunsheng

Department of Ophthalmology, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230041, Anhui Province, China

Corresponding author: SHI Chunsheng, E-mail: 65362308@qq.com

[Abstract] Objective To investigate the changes in subfoveal choroidal thickness (SFCT) in patients with macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO) and central retinal vein occlusion (CRVO), and to investigate the short-term response to a single intravitreal injection of conbercept. **Methods** The retrospective case-control studies were performed. A total of 31 patients with RVO secondary to ME who were initially treated in our hospital from June 2019 to June 2020 were randomly selected and divided into the CRVO group (16 patients 16 eyes) and the BRVO group (15 patients 15 eyes) according to the incidence type. All patients received conbercept intravitreal injection. SFCT was measured before and 2 weeks after conbercept injection. Paired t test was performed to compare the SFCT of RVO eyes and fellow eyes, as well as the SFCT of pre-injection and post-injection. Independent t test was performed to compare the SFCT of BRVO eyes and CRVO eyes. **Results** In the CRVO patients, the SFCT of the eye before injection was $(319.73 \pm 19.28) \mu\text{m}$, which was significantly thickened compared with that of the contralateral eye $[(255.13 \pm 16.15) \mu\text{m}]$, with statistically significant difference ($P = 0.000$). Two weeks after injection, the SFCT of the affected eye rapidly decreased to $(288.33 \pm 21.61) \mu\text{m}$, and the difference was statistically significant ($P = 0.000$). In BRVO patients, the SFCT of the affected eye before injection was $(310.31 \pm 19.41) \mu\text{m}$, which was significantly thickened compared with that of the contralateral eye $[(255.31 \pm 21.69) \mu\text{m}]$. Two weeks after injection, the SFCT of the affected eyes decreased rapidly to $(266.56 \pm 16.30) \mu\text{m}$, and the difference was statistically significant ($P = 0.000$). There was no significant difference in SFCT changes between the CRVO group and the BRVO group before and after the conbercept injection ($P = 0.210$). **Conclusion** The SFCT of CRVO and BRVO secondary ME patients is significantly thicker than that of contralateral healthy eyes, and is significantly reduced in a short time after conbercept injection.

[Key words] subfoveal choroidal thickness; retinal vein occlusion; macular edema; conbercept