

抗 VEGF 联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿

欧玉仑,周小平,谢丽莲,田 涛,刘 茹,彭婧丽,邝国平

引用:欧玉仑,周小平,谢丽莲,等. 抗 VEGF 联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿. 国际眼科杂志 2019;19(7):1162-1165

基金项目:郴州市第一人民医院院内课题项目(No.N2015-018)

作者单位:(423000) 中国湖南省郴州市第一人民医院眼科

作者简介:欧玉仑,眼科学硕士,副主任医师,研究方向:眼外伤、眼底病。

通讯作者:邝国平,博士,主任医师.KGP@163.com

收稿日期:2019-01-12 修回日期:2019-05-31

摘要

目的:观察抗 VEGF 联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的临床疗效。

方法:选取 2017-03/09 在我院眼科确诊的视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者 62 例 62 眼,随机进行分组,A 组行单纯视网膜激光治疗,B 组和 C 组先分别行玻璃体腔注射康柏西普和雷珠单抗,再进行视网膜激光治疗。随访 6mo,观察三组患者的临床疗效。

结果:治疗后三组患者黄斑中心视网膜厚度(CMT)均较治疗前显著降低,且 B 组和 C 组患者 CMT 均低于 A 组($P < 0.05$),但两组之间无差异($P > 0.05$)。治疗后 6mo,三组患者治疗总有效率分别为 44%、86%、86% ($P < 0.05$),B 组和 C 组患者治疗总有效率均高于 A 组($P < 0.0167$)。

结论:玻璃体腔注射康柏西普或雷珠单抗联合视网膜激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿可有效减轻黄斑水肿,改善视力,疗效相似。

关键词:雷珠单抗;康柏西普;视网膜激光治疗;视网膜静脉阻塞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.7.18

Anti-VEGF combined with retinal laser in treatment of retinal vein occlusion with macular edema

Yu-Lun Ou, Xiao-Ping Zhou, Li-Lian Xie, Tao Tian, Ru Liu, Jing-Li Peng, Guo-Ping Kuang

Foundation item: Project of Chenzhou First People's Hospital (No. N2015-018)

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Correspondence to: Guo - Ping Kuang, Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, Hunan Province, China. KGP@163.com

Received:2019-01-12 Accepted:2019-05-31

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical efficacy of anti-VEGF combined with laser in treatment of retinal vein occlusion with macular edema.

• **METHODS:** Totally 62 patients with retinal vein occlusion complicated with macular edema were diagnosed in the Ophthalmology Department of our hospital during 2017-03/09 were randomly divided into three groups. Group A was treated by retinal laser alone, and groups B and C were treated with intravitreal injection of conbercept and rezuzumab respectively before retinal laser a follow-up of 6mo was conducted to observe the clinical efficacy of three groups.

• **RESULTS:** After treatment, the retinal thickness (CMT) in macular center of the three groups was significantly lower than that before treatment, and the CMT of groups B and C were lower than that of group A ($P < 0.05$), but there was no difference between the two groups ($P > 0.05$). At 6mo after treatment, the total effective rate of the three groups was 44%, 86% and 86%, respectively ($P < 0.05$), and the total effective rate of groups B and C was higher than that of group A ($P < 0.0167$).

• **CONCLUSION:** Vitreous injection of conbercept or ranibizumab combined with retinal laser in treatment of retinal vein occlusion with macular edema can effectively reduce macular edema and improve vision. Conbercept or ranibizumab has similar effects.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; conbercept; retinal laser therapy; retinal; vein occlusion

Citation: Ou YL, Zhou XP, Xie LL, et al. Anti-VEGF combined with retinal laser in treatment of retinal vein occlusion with macular edema. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(7):1162-1165

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一种临床上常见的视网膜血管疾病,常导致视网膜局部无灌注,继发黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CME)^[1-2]、视网膜新生血管形成、新生血管性青光眼等,其中 CME 是造成视力损害的最主要原因^[3]。目前,临床上治疗 RVO 继发 CME 的主要方法有视网膜激光光凝和玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物,两种治疗方法均能有效促进黄斑水肿消退,但激光治疗后患者视力改善不佳,而抗 VEGF 药物治疗能有效改善患者视力,却易复发,需多次反复用药,既增加了患者的经济负担又增加了注药的风险。有研究认为视网膜激光光凝与抗 VEGF 药物的联合使用比单一治疗具有

表 1 三组患者治疗前一般资料的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	CMT($\bar{x}\pm s$, μm)
A组	18	9/9	55.7 \pm 7.9	0.97 \pm 0.41	572.12 \pm 163.46
B组	22	12/10	57.3 \pm 7.2	0.96 \pm 0.42	568.36 \pm 173.69
C组	22	11/11	58.1 \pm 6.5	0.96 \pm 0.40	569.48 \pm 156.25
χ^2/F		0.117	0.565	0.004	0.003
P		0.943	0.572	0.996	0.997

注:A组:单纯视网膜激光治疗;B组:玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光治疗;C组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光治疗。

更好的效果^[4],但不同抗 VEGF 药物的联合治疗及时机的选择仍需进一步研究^[5]。本研究旨在比较单纯视网膜激光光凝和玻璃体腔注射抗 VEGF 药物联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效,以期为临床治疗提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2017-03/09 在我院眼科确诊的视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的患者 62 例 62 眼,其中男 32 例,女 30 例;年龄 34~78(平均 56.0 \pm 9.2)岁;病程 5d~6mo;治疗前 1d 最佳矫正视力(BCVA)为指数~0.4,黄斑中心视网膜厚度(CMT)为 331.04~742.72(平均 570.07 \pm 160.54) μm 。依据就诊顺序按照随机数字表法进行分组,A组患者行单纯视网膜激光治疗,B组患者行玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光治疗,C组患者行玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光治疗。纳入标准:(1)经荧光素眼底血管造影(FFA)检查确诊为视网膜静脉阻塞;(2)光相干断层扫描(OCT)检查示黄斑囊样水肿,视网膜呈弥漫性增厚;(3)均为单眼发病。排除标准:(1)既往有视网膜激光光凝、玻璃体视网膜手术史或玻璃体腔注射史者;(2)确诊或疑似青光眼等影响视力的眼部疾病者。三组患者性别构成比、年龄、治疗前 BCVA 和 CMT 等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批通过,患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗前,所有患者均行 FFA、OCT、裂隙灯显微镜、眼压等检查,排除禁忌证。(1)视网膜激光光凝:所有患者均由同一位医生采用 532nm 激光机距黄斑中心凹 500 μm 外行光凝斑交错的 3 排环形光凝,如周边视网膜有较大范围毛细血管无灌注区或已经出现视网膜新生血管,则同时行象限性视网膜激光光凝。(2)玻璃体腔注射抗 VEGF 药物:B 组和 C 组患者于视网膜激光光凝前 7d 均由同一手术医生在无菌层流手术室进行玻璃体腔注射。注射前均行结膜囊冲洗、泪道冲洗。B 组患者适当行前房穿刺放液,于角膜缘后 3.5mm 睫状体平坦部穿刺注射 10mg/mL 的康柏西普(成都康弘生物科技有限公司) 0.05mL(0.5mg),术毕涂抗生素眼膏,包眼。C 组患者注射雷珠单抗 0.05mL(0.5mg),其余操作同 B 组。B 组和 C 组患者根据首次注射后 1mo 的复诊情况决定是否重复注射抗 VEGF 药物,若患者主诉视力下降,OCT 检查示 CMT 增厚超过 100 μm 则重复玻璃体腔注射,注射药物及剂量同首次注射。

1.2.2 观察指标 治疗后(B组和C组患者首次玻璃体腔注射后)随访 6mo,所有患者分别于治疗后 1wk,1、3、6mo 采用 OCT 检测 CMT,采用国际标准视力表检测 BCVA,根据治疗后 BCVA 情况评定临床疗效,记录 B 组和 C 组患者药物注射情况,并观察与药物或治疗方式相关的眼部和全身不良反应发生情况。

视力及临床疗效评定标准:视力提高以 BCVA 增加 ≥ 2 行,视力 <0.1 者增加 ≥ 0.02 ,视力由数指提高到 0.02 及以上为准;视力下降以 BCVA 减少 ≥ 2 行,视力 <0.1 者下降 ≥ 0.02 ,视力为 0.02 降低到数指为准;视力在两者之间为稳定。BCVA 提高和稳定视为治疗有效,总有效率=(提高眼数+稳定眼数)/总眼数 $\times 100\%$ 。

统计学分析:应用 SPSS 19.0 统计软件行统计学分析处理。计量资料均符合正态分布,采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析;多组间不同时间点的差异性比较采用重复测量数据的方差分析,进一步组间和组内两两比较均采用 LSD- t 检验。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,多组间比较采用卡方检验,进一步两两比较采用连续校正卡方检验(检验水准为 $\alpha = 0.0167$)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后三组患者 CMT 的比较 治疗前后,三组患者 CMT 差异有统计学意义($F_{\text{组间}} = 10.38$, $F_{\text{时间}} = 101.1$, $F_{\text{组间}\times\text{时间}} = 149.4$,均 $P<0.01$)。A 组:治疗后 1wk,1mo CMT 低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗后 3、6mo 与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),且治疗后 3、6mo 较治疗后 1mo 显著增厚,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B 组:治疗后 1wk,1、3、6mo CMT 均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),但治疗后各时间点 CMT 差异均无统计学意义($P>0.05$)。C 组:治疗后 1wk,1、3、6mo CMT 均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),且治疗后 3、6mo 分别与治疗后 1wk 比较,治疗后 6mo 与治疗后 1mo 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 1wk,1、3、6mo, B 组和 C 组患者 CMT 均低于 A 组,差异均有统计学意义($t_{\text{B组}} = 10.95$ 、 9.52 、 14.02 、 13.56 , $t_{\text{C组}} = 11.66$ 、 9.56 、 13.24 、 12.45 ,均 $P<0.01$),但 B 组和 C 组患者 CMT 差异均无统计学意义($t = 0.083$ 、 0.034 、 0.085 、 1.523 ,均 $P>0.05$),见表 2。

2.2 三组患者临床疗效的比较 三组患者治疗后 1wk,1、3、6mo BCVA 情况见表 3。治疗后 1wk,三组患者治疗总有效率分别为 44%(8/18)、95%(21/22)、95%(21/22),差异有统计学意义($\chi^2 = 21.30$, $P<0.001$),B 组和 C 组患

表2 三组患者治疗前后 CMT 的比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
A 组	18	572.12±163.46	456.52±87.21 ^a	420.31±79.34 ^a	506.41±68.56	516.41±65.56
B 组	22	568.36±173.69	222.43±45.12 ^{a,c}	235.78±40.34 ^{a,c}	242.26±50.56 ^{a,c}	252.46±57.56 ^{a,c}
C 组	22	569.48±156.25	210.56±42.55 ^{a,c}	232.57±47.45 ^{a,c}	254.79±51.66 ^{a,c}	274.19±43.46 ^{a,c}

注:A组:单纯视网膜激光治疗;B组:玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光治疗;C组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光治疗。^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前;^c $P < 0.05$ vs 同时间A组。

表3 三组患者治疗后 BCVA 情况

眼(%)

组别	眼数	治疗后 1wk			治疗后 1mo			治疗后 3mo			治疗后 6mo		
		提高	稳定	下降	提高	稳定	下降	提高	稳定	下降	提高	稳定	下降
A 组	18	2(11)	6(33)	10(56)	2(11)	8(44)	8(44)	1(6)	9(50)	8(44)	1(6)	7(38)	10(56)
B 组	22	19(86)	2(9)	1(4)	20(91)	1(4)	1(4)	19(86)	2(9)	1(4)	17(77)	2(9)	3(14)
C 组	22	20(91)	1(4)	1(4)	20(91)	1(4)	1(4)	18(82)	1(4)	3(13)	16(72)	3(14)	3(14)

注:A组:单纯视网膜激光治疗;B组:玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光治疗;C组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光治疗。

者治疗总有效率均高于A组,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.92, 12.92, \text{均 } P < 0.0167$)。治疗后1mo,三组患者治疗总有效率分别为56%(10/18)、95%(21/22)、95%(21/22),差异有统计学意义($\chi^2 = 15.033, P < 0.001$),B组和C组患者治疗总有效率均高于A组,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.038, 9.038, P = 0.003, 0.003$)。治疗后3mo,三组患者治疗总有效率分别为56%(10/18)、95%(21/22)、86%(19/22),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.395, P = 0.015$),B组和C组患者治疗总有效率均高于A组,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.038, 6.134, P = 0.003, 0.013$)。治疗后6mo,三组患者治疗总有效率分别为44%(8/18)、86%(19/22)、86%(19/22),差异有统计学意义($\chi^2 = 6.935, P = 0.031$),B组和C组患者治疗总有效率均高于A组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.134, 6.134, P = 0.013, 0.013$)。

2.3 药物注射及并发症情况 首次玻璃体腔注射后3mo, B组患者重复注射6眼,其中病程3~6mo者4眼,病程>6mo者2眼;C组患者重复注射8眼,其中病程3~6mo者6眼,病程>6mo者2眼;再次注射抗VEGF药物后,CMT均显著降低。随访期间,所有患者均未发生眼部或全身不良反应。

3 讨论

视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿是导致视力损害的原因之一。目前针对黄斑水肿的治疗方法主要有视网膜激光光凝和玻璃体腔注射抗VEGF药物。视网膜激光光凝能够封闭病变视网膜,降低视网膜氧耗,使VEGF的分泌下降,减少玻璃体腔VEGF浓度,在一定程度上和时间内缓解视网膜部分水肿,仅部分患者视力稍有提高,多数患者的中心视力难以提高,同时可对视功能及视野造成一定程度损害。研究证实,视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿与玻璃体腔内高水平的VEGF密切相关^[6]。因此,应用抗VEGF药物治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿成为国内外研究的热点,拮抗VEGF的表达可以作为视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿治疗的一个重要手段。抗VEGF药物能够降低病变血管的通透性,使血-视网膜屏障得到一定修复,改善缺血情况并防止新生血管的形成,从而达到促进视网膜

内渗液吸收和改善黄斑水肿的目的^[7]。本研究发现,A组患者治疗后1wk,1mo时CMT均较治疗前显著降低,但治疗后3mo时CMT较治疗后1mo明显增加,基本恢复到治疗前水平,表明单纯视网膜激光光凝虽然能够延缓病情进展,但远期疗效不明显。本研究中B组和C组患者均在视网膜激光光凝治疗前进行玻璃体腔注射,首次注药后1wk,1mo,两组患者视力及黄斑区水肿改善明显,两组间无明显差异,且治疗后各时间点两组疗效均优于A组,这与既往关于雷珠单抗^[8-9]和康柏西普^[10-11]的研究结果基本一致。本研究中,治疗后三组患者CMT随着时间的延长呈逐渐增厚趋势,视力明显改善,视力提高、稳定眼数呈相对稳定状态,且B组和C组治疗总有效率均明显高于A组,与CMT变化基本一致。

研究发现,应用抗VEGF药物能有效改善视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者的视力,促进黄斑区水肿吸收^[12-13],但存在用药频次多、治疗费用昂贵等问题。本研究中,B组和C组患者均行玻璃体腔注射抗VEGF联合视网膜激光光凝治疗,治疗后患者视力改善明显,黄斑水肿基本消退,这与国内外相关研究结果^[14-15]一致。在我们的研究中,重复行玻璃体腔注射抗VEGF药物者14眼,其中病程3~6mo者10眼,病程>6mo者4眼,多数患者未进行重复注射,表明抗VEGF联合视网膜激光治疗能有效控制黄斑水肿,改善视力,而进行重复注射的主要原因可能为病程进展过程中因长期得不到有效治疗出现血-视网膜屏障受损严重,发生不可逆性改变,影响水肿吸收。此外,玻璃体腔注射后注射部位结膜充血、球结膜下出血是最常见的并发症,本研究中联合治疗组患者均未见相关并发症发生。

综上所述,玻璃体腔注射康柏西普或雷珠单抗联合视网膜激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿安全、有效,能有效改善患者视力,抑制黄斑水肿,且并发症少。因本研究纳入样本量有限,观察指标较少,故研究结果适用范围有限,仍需多中心、大样本量、多指标的长期随访研究观察玻璃体腔注射抗VEGF药物联合视网膜激光光凝治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的远期疗效。

参考文献

- 1 Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, *et al.* Anti - Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema; Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(12):3698
- 2 Kwon SI, Baek SU, Park IW. Comparison of natural course, intravitreal triamcinolone and macular laser photocoagulation for treatment of mild diabetic macular edema. *Int J Med Sci* 2013;10(3):243-249
- 3 Thapa R, Bajimaya S, Paudyal G, *et al.* Prevalence, pattern and risk factors of retinal vein occlusion in an elderly population in Nepal: the Bhaktapur retina study. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):162
- 4 郑红梅, 邢怡桥, 陈长征, 等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 联合格栅样激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿疗效观察. *中华眼底病杂志* 2012;28(5):472-476
- 5 翟改霞, 姜涛, 赵善瑶, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 CRVO 继发黄斑水肿的有效性和安全性. *国际眼科杂志* 2015;15(10):1778-1781
- 6 Feng J, Zhao T, Zhang Y, *et al.* Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion. *PLoS One* 2013;8(7):e68149
- 7 Fraser HM, Wilson H, Morris KD, *et al.* Vascular endothelial growth factor trap suppresses ovarian function at all stages of the luteal phase in the macaque. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5811-5818
- 8 Pieramioi DJ, Avery RL. Ranibizumab; treatment in patients with neovascular age - related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(11):1237-1245
- 9 Mete A, Sangili O, Gungor K, *et al.* Does ranibizumab (Lucentis®) change retrobulbar blood flow in patients with neovascular age - related macular degeneration? *Ophthalmic Res* 2012;47(3):141-145
- 10 Zhang Z, Yang X, Jin H, *et al.* Changes in Retinal Nerve Fiber Layer Thickness after Multiple Injections of Novel VEGF Decoy Receptor Conbercept for Various Retinal Diseases. *Sci Rep* 2016;6:38326
- 11 Platania CB, Di Paola L, Leggio GM, *et al.* Molecular features of interaction between VEGFA and anti - angiogenic drugs used in retinal diseases: a computational approach. *Front Pharmacol* 2015;6:248
- 12 Tsagkatakis M, Papatomas T, Lythgoe D, *et al.* Twenty - Four - Month Results of Intravitreal Bevacizumab in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Semin Ophthalmol* 2015;30(5-6):352-359
- 13 Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, *et al.* Correlation between short - and long - term effects of intravitreal ranibizumab therapy on macular edema after branch retinal vein occlusion: a prospective observational study. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):90
- 14 Cui J, Sun D, Lu H, *et al.* Comparison of effectiveness and safety between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age - related macular degeneration. A retrospective case - controlled non - inferiority multiple center study. *Eye (Lond)* 2018;32(2):391-399
- 15 Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, *et al.* Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014;157(1):237-247