

玻璃体腔注射不同药物联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效比较

杨杰, 彭南祥, 陈季生

作者单位: (416000) 中国湖南省湘西自治州人民医院眼科
作者简介: 杨杰, 毕业于南华大学, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病、眼表疾病。
通讯作者: 杨杰. yangj406@sina.com
收稿日期: 2017-04-19 修回日期: 2017-08-28

Effects of intravitreal injection of different drugs combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to retinal vein occlusion

Jie Yang, Nan-Xiang Peng, Ji-Sheng Chen

Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Xiangxi Autonomous Prefecture, Jishou 416000, Hunan Province, China

Correspondence to: Jie Yang. Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Xiangxi Autonomous Prefecture, Jishou 416000, Hunan Province, China. yangj406@sina.com

Received: 2017-04-19 Accepted: 2017-08-28

Abstract

• **AIM:** To evaluate the effects and safety of intravitreal injection of triamcinolone acetonide (TA) or conbercept combined with macular laser grid photocoagulation in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO).

• **METHODS:** Fifty cases (50 eyes) with macular edema secondary to retinal vein occlusion were selected and assigned to 2 groups: intravitreal injection of TA or conbercept, and laser photocoagulation after 7d. Best corrected visual acuity (BCVA), fundus examination, optical coherence tomography (OCT) and intraocular pressure (IOP) were examined before intravitreal injection and 14d, 1 and 3mo after laser, fundus fluorescein angiography (FFA) were examined 3mo after treatment. The postoperative results at each time point were compared with preoperative values.

• **RESULTS:** Two kinds of treatment compared with preoperative, the BCVA all increased in various degrees. At 14d after intravitreal injection, 1 and 3mo after laser, the ratio of vision improved in TA group was 76%, 80%, 68%, conbercept group was 88%, 92%, 88%, BCVA of two groups in each period all had varying degrees of increase than preoperative. The best BCVA acquired at 1mo after treatment. The macular thickness after treatment was significantly lower than preoperative in two groups. At preoperative, 14d, 1 and 3mo after treatment, the macular thickness in TA group was 557.5 ± 150.9 ,

301.7 ± 120.1 , 262.7 ± 131.2 , $338.1 \pm 146.5 \mu\text{m}$; the macular thickness in conbercept group was 569.4 ± 135.9 , 282.3 ± 133.5 , 259.5 ± 116.4 , $307.8 \pm 122.6 \mu\text{m}$. The macular thickness of the two groups were significantly different between preoperative and postoperative.

• **CONCLUSION:** The combination of intravitreal injection of TA or conbercept with macular laser grid photocoagulation can be an effective method in the treatment of macular edema secondary to RVO, conbercept treatment is more effective and security.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; macular edema; laser; triamcinolone acetonide; conbercept

Citation: Yang J, Peng NX, Chen JS. Effects of intravitreal injection of different drugs combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(10):1912-1914

摘要

目的: 观察和分析玻璃体腔注射曲安奈德或康柏西普联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效。

方法: 视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者 50 例 50 眼, 分为两组, 分别注射曲安奈德和康柏西普, 术后 7d 眼底激光对黄斑区进行局部光凝或格栅样光凝, 分别在注药术后 14d, 1, 3mo 行最佳矫正视力、眼压、眼底检查、光学相干断层扫描检查, 术后 3mo 行荧光素眼底血管造影检查, 将各组各时间点术后检测结果与术前值进行比较, 做出客观评价。

结果: 两种治疗方式与治疗前相比, 在注药术后 14d, 激光治疗后 1, 3mo 视力均有不同程度的提高, 其中曲安奈德组视力提高者分别为 76%、80%、68%, 康柏西普组视力提高者分别为 88%、92%、88%; 两组治疗方式在各个时间段最佳矫正视力均有不同程度的提高, 治疗后 1mo 最佳矫正视力最好; 与术前相比, 两组治疗方式黄斑区厚度均有不同程度地降低, 术前、术后 14d, 1, 3mo 黄斑区平均视网膜厚度曲安奈德组分别为 557.5 ± 150.9 、 301.7 ± 120.1 、 262.7 ± 131.2 、 $338.1 \pm 146.5 \mu\text{m}$, 术前黄斑区厚度与术后有显著差异性, 康柏西普组分别为 569.4 ± 135.9 、 282.3 ± 133.5 、 259.5 ± 116.4 、 $307.8 \pm 122.6 \mu\text{m}$, 术前黄斑区厚度与术后有统计学差异。

结论: 曲安奈德或康柏西普玻璃体腔注射联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿疗效好, 但康柏西普治疗效果更优、更安全、更有效。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 激光; 曲安奈德; 康柏西普

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.28

引用:杨杰,彭南祥,陈季生. 玻璃体腔注射不同药物联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效比较. 国际眼科杂志 2017;17(10):1912-1914

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病视网膜病变的第二位最常见的视网膜血管病,它的发病机制是多因素的,临床上根据静脉阻塞发生的部位分为视网膜中央静脉阻塞、半侧中央静脉阻塞和分支静脉阻塞,患眼视力易于受损,甚至因为并发症而致盲。传统上认为血管内皮受损、血液流变学和血流动力学改变是导致发病的三种理论,同时其发病与心脑血管疾病、动脉硬化、高血压及糖尿病等危险因素紧密相关,局部因素与开角型青光眼相关。黄斑水肿(macular edema, ME)是 RVO 重要眼底表现,也是造成患者视力下降的重要原因, RVO 继发黄斑水肿,其病因多为视网膜循环障碍,静脉迂曲扩张,由于局部缺血、缺氧导致视网膜血管屏障破坏及视网膜色素上皮细胞功能损害,眼底微血管病变导致渗漏,进而引起视网膜组织水肿,累及黄斑时,即引起黄斑水肿。本文回顾性分析了本院近 5a RVO 继发 ME 患者 50 例,给予曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)或康柏西普(conbercept)进行玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝治疗,通过观察术后相关指标来综合评价其疗效和安全性,为临床应用提供指导,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2011-07/2016-07 来我科就诊并确诊具有临床意义的 RVO 继发黄斑水肿的患者 50 例 50 眼,排除严重心脏病、糖尿病、肾功能不全、恶性高血压及合并有其它眼底病、青光眼,排除玻璃体手术及之前接受过玻璃体注药术及接受过眼底激光光凝患者,其中男 19 例,女 31 例,年龄 47~73(平均 56.7±8.6)岁,FFA 及 OCT 检查证实 RVO 且合并黄斑水肿,其中视网膜中央静脉阻塞 21 例 21 眼,视网膜分支静脉阻塞 29 例 29 眼,根据患者的经济条件及个人要求分别注射曲安奈德及康柏西普后再行眼底激光治疗,其中一组为眼内注射曲安奈德后行眼底激光治疗组 25 例 25 眼,一组为眼内注射康柏西普后行眼底激光治疗组 25 例 25 眼,组间平均 BCVA 及黄斑区厚度比较,两者并无统计学差异($t=1.359, 1.733, P>0.05$)。仪器:瑞士 BM-900 型裂隙灯,日本 kowa 眼底照影机,Zeiss532nm 眼底激光机及裂隙灯适配器, TOPCON 3D-OCT 2000 检测仪,美国 Volk 90D 前置镜,美国 Volk Tram Equator 激光治疗镜。

1.2 方法 患者就诊后,先行视力(BCVA),IOP,眼底检查,OCT,FFA,诊断明确后,所有患者均知情同意并签字后进行治疗。在手术室行玻璃体腔注射曲安奈德或康柏西普,曲安奈德注射液(40mg/mL)摇匀,静置,去上清后,抽取 0.1mL(4mg TA)备用,康柏西普注射液(0.2mg/0.2mL),抽取 0.1mL 备用,常规消毒铺巾,表面麻醉后,前房穿刺抽出房水约 0.1mL,于角膜缘后 3.5~4mm 穿刺入玻璃体腔,注射曲安奈德 0.1mL 或康柏西普 0.1mL,棉签加压伤口 15s,检查眼压适中,涂妥布霉素地塞米松眼膏,盖无菌纱布,嘱患者休息 30min 后离院。在术后的第 1、7d 分别行视力、眼压、裂隙灯显微镜、间接检眼镜检查,第 7d 行眼底激光治疗,采用 Zeiss 532nm 眼底激光机进行局部光凝或黄斑格栅样光凝,光斑大小:50~200 μ m,曝光时

表 1 治疗前后两组 BCVA(LogMAR)变化情况比较 $\bar{x}\pm s$

时间	曲安奈德组	康柏西普组
治疗前	1.10±0.49	1.02±0.43
术后 14d	0.68±0.33	0.50±0.19
术后 1mo	0.64±0.32	0.45±0.17
术后 3mo	0.74±0.33	0.59±0.20

间:0.1s,能量:80~350mV,黄斑格栅样光凝每两个光凝斑间隔一个光斑距离,以仅见淡灰色光斑为宜,鼻侧保留缺口,呈“C”型光凝。激光治疗后 14d,1、3mo 分别行视力、眼压、裂隙灯显微镜、间接检眼镜检查及 OCT 检查,3mo 行 FFA 检查,观察临床疗效及不良反应,随访 3~6mo。

统计学分析:采用 SPSS19.0 软件进行处理。各组实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,视力换算成 LogMAR 视力进行统计学分析,组间差异比较采用配对样本 t 检验;两组各时间点差异比较,采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果显示,两种治疗方式与治疗前相比,术后 14d,1、3mo,视力均有不同程度的提高,其中曲安奈德组视力提高者比例分别为 76%、80%、68%,康柏西普组视力提高者比例分别为 88%、92%、88%,两组治疗方式在各个时间段 BCVA 均有不同程度的提高,术后 1mo BCVA 最佳(表 1)。与术前相比,曲安奈德组术后各个监测时间点 BCVA 与术前差异均有统计学意义($t=6.962, 7.528, 5.238, P<0.01$),术后 3mo 视力提高 3 行及以上者有 7 眼(28%),视力提高 1~2 行者 10 眼(40%),视力无提高有 7 眼,视力继续下降有 1 眼,总有效率为 68%。OCT 测量黄斑区视网膜厚度显示,曲安奈德组术前,术后 14d,1、3mo 黄斑区平均视网膜厚度分别为 557.5±150.9、301.7±120.1、262.7±131.2、338.1±146.5 μ m,术前黄斑区厚度与术后 14d,1、3mo 差异均有统计学意义($t=3.264, 4.526, 4.322, P<0.01$)。

康柏西普组术后 3mo 视力提高 3 行及以上者有 16 眼(64%),视力提高 1~2 行者 6 眼(24%),视力无提高有 3 眼,视力继续下降有 0 眼,总有效率为 88%。OCT 测量黄斑区视网膜厚度显示,术前,术后 14d,1、3mo 黄斑区平均视网膜厚度分别为 569.4±135.9、282.3±133.5、259.5±116.4、307.8±122.6 μ m,术前黄斑区厚度与术后 14d,1、3mo 差异均有统计学意义($t=3.716, 4.696, 4.522, P<0.01$)。

从黄斑区 OCT 形态学改变来看,术后黄斑囊样水肿的患者采取两种方式均有效减少了黄斑区厚度,并能有效提高视力,而对于黄斑区一致性增厚伴弥漫性黄斑水肿的患者,术后黄斑区厚度减少均不明显,而康柏西普组 BCVA 提高程度要明显好于曲安奈德组。我们做了两组之间不同时间段的黄斑厚度比较,术后 14d 两组差异有统计学意义($t=2.413, P<0.05$),康柏西普组要优于曲安奈德组,而术后 1mo($t=1.988, P>0.05$)及 3mo($t=1.796, P>0.05$)两组差异并无显著统计学意义,结果显示在早期康柏西普在减轻黄斑水肿效果要优于曲安奈德。同时我们对比了两组各时间点的 BCVA,注药后康柏西普组 BCVA 在监测的各个时间点均优于曲安奈德组,差异均有统计学意义($t=2.435, 3.277, 2.126, P<0.05$)。

两组患者治疗前 FFA 均显示早期呈囊腔内的暗区,静脉区可见毛细血管扩张,黄斑区呈强荧光,中后期荧光素积存形成花瓣状高荧光;弥漫性黄斑水肿则表现为不规则渗漏,无固定囊腔出现。治疗后 3mo FFA 显示黄斑区及相关血管的荧光素渗漏较术前减少,但弥漫性黄斑水肿治疗后减轻不明显。

3 讨论

RVO 是临床上常见的视网膜血管类疾病,RVO 患者发生黄斑水肿是其视力下降的重要原因之一,ME 发生时间、严重程度及持续长短与阻塞的部位及轻重有关。视网膜分支静脉阻塞发病后,黄斑水肿发生率约为 30%~66%,中央静脉阻塞发病后,非缺血型继发黄斑水肿发生率约为 30%,缺血型继发黄斑水肿发生率约为 75%^[1-2]。目前针对视网膜静脉阻塞的主要治疗方式包括纤溶剂和抗凝药物治疗、眼底激光治疗、玻璃体注药及一些中成药物的辅助治疗,而针对 RVO 所致的黄斑水肿,目前认为最有效的治疗方式为局部及黄斑格栅样光凝和玻璃体注药术,球内注射药物包括皮质类固醇类药物和抗 VEGF 类药物^[3],局部及黄斑格栅样光凝能有效减少组织的高耗氧量,改善毛细血管无灌注区缺血缺氧状态,稳定视网膜屏障,达到治疗目的,但光凝本身损伤视网膜外层,可能伤及玻璃膜,造成中心暗点,光斑能量过高的部位可能会导致脉络膜新生血管膜,而且黄斑水肿后视网膜增厚,影响光凝效果。

研究表明,在 RVO 的发展过程中,炎症反应一直扮演着重要的角色。TA 是一种非水溶性的甾体类激素,在玻璃体腔内的存留时间可达 2~5mo,但不会对眼内组织产生毒性作用^[4],它可以减轻血-视网膜屏障的破坏,并且可以通过抑制花生四烯酸减少前列腺素的产生,抑制炎症、减轻血管渗漏,同时还可以抑制血管内皮生长因子的基因表达,在治疗黄斑水肿显示出良好的效果^[5]。RVO 患者玻璃体腔内 VEGF 一直处于高表达水平,VEGF 的过度表达导致视网膜增厚,视网膜新生血管形成及黄斑水肿^[6],康柏西普是我国自主研发的抗 VEGF 融合蛋白,核心区域由人血管内皮生长因子 VEGF 受体 1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGF 受体 2 中的免疫球蛋白样区域 3 和 4,与人免疫球蛋白 Fc 片段经过融合而成,可阻断 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 及胎盘生长因子,可完全穿透视网膜,能有效抑制视网膜新生血管的形成和减轻黄斑水肿^[7]。

在本研究中,我们比较了两种药物眼内注射的疗效,发现康柏西普组在治疗后各个时段视力提高程度均高于曲安奈德组,而对于黄斑厚度的影响,两者均能不同程度地减轻黄斑水肿,在术后 14d,康柏西普组要优于曲安奈德组,治疗后 1、3mo 后两组患者黄斑厚度均未出现明显的差异性,从黄斑水肿的形态学分析,两组药物对黄斑囊样水肿治疗效果要优于弥漫性黄斑水肿,我们分析弥漫性黄斑水肿一般伴有黄斑缺血,因此治疗效果欠佳,但对于弥漫性黄斑水肿的患者,康柏西普组视力提高程度要优于曲安奈德组。对比了国内相关文献报道^[8],相对于单纯注药术,本研究中的注药联合激光治疗的两组患者视力更为稳定,远期效果更优。两组患者中,康柏西普组有 4 例患

者在 3mo 后又接受了重复注药治疗,3 例患者视力提高,1 例患者视力仍未见明显提高,曲安奈德组有 1 例患者因视力下降,黄斑水肿加重 6mo 后再次注药治疗,术后视力提高,其余患者因各种原因未再接受相关治疗。从患者的主观感觉比较,康柏西普组要明显优于曲安奈德组,康柏西普组注药术后 1wk 内几乎无任何主观感觉,而曲安奈德组注药后,几乎所有患者自觉眼前黑影飘动,尽管我们在注射药物时尽可能选择鼻下方位注射,但在注药术后 7d 仍有少部分患者因絮状曲安奈德沉淀影响激光治疗。对比其安全性,康柏西普组发生术后并发症要更少,曲安奈德玻璃体腔注射的主要并发症有感染性眼内炎、原发性白内障、继发性青光眼,在曲安奈德组病例中,发生眼压升高 2 例,药物治疗控制,眼内感染发生 1 例,经玻璃体注射去甲万古霉素 0.8mg+头孢他啶 2.25mg 2 次后症状基本控制,未行玻璃体切除手术,随访 3mo 视力无提高,而曲安奈德的长期并发症原发性白内障目前尚无有效统计,但有文献报道,曲安奈德玻璃体腔注药术后白内障的发生率明显提高;而注射部位出血、结膜充血和眼内压增高是康柏西普眼内注射常见的并发症,在本组注射病例中未见以上并发症,但 1 例患者注射后出现前房闪辉,予以妥布霉素地塞米松眼液点眼 1wk 后房水闪辉消失,比较其并发症的发生率,康柏西普组要优于曲安奈德组。

本研究结果显示,相比曲安奈德,康柏西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝对 RVO 继发黄斑水肿的治疗有效性、安全性及患者主观感觉要优于曲安奈德组,更有利预后,但康柏西普价格昂贵,并非所有患者均能接受,对于贫困地区老百姓和基层医院医师而言,曲安奈德也是一种不错的选择。

参考文献

- 1 Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1094-1101
- 2 McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1113-1123
- 3 Rezar S, Eibenberger K, Bühl W, et al. Anti-VEGF treatment in branch retinal vein occlusion: a real-world experience over 4 years. *Acta Ophthalmol* 2015;93(8):719-725
- 4 Lee HY, Lee SY, Park JS. Comparison of photocoagulation with combined intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(3):153-158
- 5 Chung EJ, Freeman WR, Azen SP, et al. Comparison of combination posterior sub-tenon triamcinolone and modified grid laser treatment with intravitreal triamcinolone treatment in patients with diffuse diabetic macular edema. *Yonsei Med J* 2008;49(6):955-964
- 6 Pfister M, Rothweiler F, Michaelis M, et al. Correlation of inflammatory and proangiogenic cytokines from undiluted vitreous samples with spectral domain OCT scans, in untreated branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2013;7(4):1061-1067
- 7 Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):e70544
- 8 周颖,周明,刘豪杰,等.康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿临床观察. *中国实用眼科杂志* 2016;34(6):597-599