

# 玻璃体腔内注射康柏西普治疗黄斑部小分支视网膜静脉阻塞导致的黄斑水肿

朱平利, 徐玲, 安良宝, 孙兴家, 王卓实, 何伟

作者单位: (110034) 中国辽宁省沈阳市, 沈阳何氏眼科医院有限公司

作者简介: 朱平利, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 徐玲, 硕士, 副主任医师, 医疗院长, 研究方向: 晶状体、眼底病. hecs-xl@sina.com

收稿日期: 2017-04-21 修回日期: 2017-11-28

• KEYWORDS: macular branch retinal vein occlusion; macular edema; conbercept; intravitreal injection

**Citation:** Zhu PL, Xu L, An LB, et al. Efficacy of intravitreal Conbercept injection for macular edema secondary to macular branch retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi* 2018;18(1):159-162

## Efficacy of intravitreal Conbercept injection for macular edema secondary to macular branch retinal vein occlusion

Ping-Li Zhu, Ling Xu, Liang-Bao An, Xing-Jia Sun, Zhuo-Shi Wang, Wei He

Shenyang He Eye Hospital Limited Company, Shenyang 110034, Liaoning Province, China

**Correspondence to:** Ling Xu. Shenyang He Eye Hospital Limited Company, Shenyang 110034, Liaoning Province, China. hecs-xl@sina.com

Received: 2017-04-21 Accepted: 2017-11-28

### Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy and safety of intravitreal injection of Conbercept for macular edema secondary to macular branch retinal vein occlusion (MBRVO).

• METHODS: Clinical records of 19 patients (19 eyes) who were diagnosed MBRVO with macular edema (ME) in our hospital, from July 2015 to September 2016 were retrospectively analysed. All patients were treated with an intravitreal dose of 0.5mg or 0.05mL conbercept ophthalmic injection by the 3+ pro re nata (PRN) project. All patients were evaluated by best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), the number of the injection, and the complications.

• RESULTS: During the 1, 2, 3 and 6mo after treatment the mean BCVA all improved significantly ( $P < 0.01$ ), and the mean CRT reduced statistical significantly ( $P < 0.01$ ); 3 eyes had refractory ME, and micro-aneurysm leakage were identified by FFA, and the ME was suppressed effectively after local laser photocoagulation. No complications, such as secondary vitreous haemorrhage, retinal detachment, persistent high intraocular pressure and endophthalmitis were observed during subsequent follow-up.

• CONCLUSION: Intravitreal injection of conbercept for macular edema secondary to MBRVO may reduce macular edema and improve visual acuity effectively and safely in the short term.

### 摘要

目的: 评价玻璃体腔内注射康柏西普治疗黄斑部小分支视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的有效性及安全性。

方法: 回顾性分析 2015-07/2016-09 在我院确诊为黄斑小分支视网膜静脉阻塞继发黄斑囊样水肿的患者资料 19 例 19 眼, 所有患者均按 3+ 按需注射 (pro re nata, PRN) 的方法行玻璃体腔内注射康柏西普 0.05mL (0.5mg), 每月随诊观察最佳矫正视力、中央视网膜厚度、注射次数及眼部相关并发症等。

结果: 治疗后 1、2、3、6mo 的最佳矫正视力与治疗前相比均有改善, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 治疗后 1、2、3、6mo 的黄斑中心凹厚度与治疗前相比均下降, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 其中有 3 眼出现反复发作的黄斑水肿, FFA 检查显示微血管瘤渗漏, 给予局部光凝封闭血管瘤后水肿吸收; 治疗及随诊期间所有患者均未出现玻璃体出血、视网膜脱离、持续高眼压和眼内炎等并发症。

结论: 玻璃体腔注射康柏西普治疗黄斑小分支静脉阻塞继发的黄斑水肿安全有效, 可以明显改善视力, 减轻黄斑水肿; 顽固的黄斑水肿建议行 FFA 检查, 如水肿为微血管瘤渗漏造成建议联合局部光凝治疗。

关键词: 黄斑小分支静脉阻塞; 黄斑水肿; 康柏西普; 玻璃体腔内注射

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.40

引用: 朱平利, 徐玲, 安良宝, 等. 玻璃体腔内注射康柏西普治疗黄斑部小分支视网膜静脉阻塞导致的黄斑水肿. 国际眼科杂志 2018;18(1):159-162

### 0 引言

视网膜黄斑小分支静脉阻塞 (macular branch retinal vein occlusion, MBRVO) 是视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 的一种特殊类型, MBRVO 往往导致严重的黄斑水肿 (macular edema, ME), 近年来大量文献报道抗血管内皮生长因子 (anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 在治疗因糖尿病和视网膜静脉阻塞导致的 ME 有较好的治疗效果, 但目前尚无对 MBRVO 导致的 ME 的研究报道, 因此本研究回顾性分析了于我院单纯行玻璃体腔内注射康柏西普 (intravitreal conbercept, IVC) 治疗此类患者的临床资料, 现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集 2015-07/2016-09 于沈阳何氏眼科医院确诊为 MBRVO 继发 ME 的患者 19 例 19 眼,其中男 11 例 11 眼,女 8 例 8 眼,年龄 54~78(平均 57.3±18.9)岁。入选标准:(1)经眼科常规裂隙灯、眼底镜、FFA 及 OCT 等检查明确诊断为 MBRVO 的患者;MBRVO 诊断标准:引流黄斑上或黄斑下一半或 1/4 血液循环的小静脉的阻塞,视网膜出血水肿范围局限在上下血管弓内<sup>[1]</sup>。(2)OCT 显示黄斑中心凹消失或变浅,视网膜神经纤维层间液性暗区,CRT≥250μm,且屈光间质透明的患者。排除标准:(1)既往有糖尿病视网膜病变、青光眼、黄斑裂孔、黄斑前膜、视网膜脱离等眼部疾病的患者;(2)研究眼近 3mo 内有内眼手术史,或任意一眼曾接受过抗 VEGF、糖皮质激素、PDT 或黄斑部激光治疗的患者;(3)屈光间质混浊影响眼底观察的患者;(4)合并有严重心脑血管等全身性疾病的患者。

**1.2 方法** 所有患者术前 3d 行 5g/L 左氧氟沙星滴眼液 6 次/d 点眼。术前行复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳,盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉 3 次。术眼均按内眼手术要求常规消毒铺巾,10g/L 的医用碘伏溶液结膜囊保留约 1min,然后用 9g/L 生理盐水冲洗干净,用无菌棉签头向角膜缘按压注射部位球结膜使其与下巩膜错开,然后用 30G 无菌注射针头在距离角膜缘 3.5~4.0mm 处垂直进针,缓慢注入康柏西普眼用注射液 0.05mL(0.5mg)后拔出针头,并迅速用无菌棉签按压注射部位 30s。术毕行妥布霉素 2 万 U+地塞米松 2.5mg,于远离注射口的部位行结膜囊下注射,术后次日给予 5g/L 左氧氟沙星滴眼液 6 次/d 点眼,左氧氟沙星眼药膏晚 1 次涂眼,共 1wk。所有患者每 4wk 注射 1 次,连续注射 3 次后再按需注射(3+PRN)的方案进行治疗。重复注射的指征:(1)OCT 显示视网膜层间或视网膜下积液;(2)黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)较最低值增加 100μm;(3)视力下降 2 行及以上。所有患眼注射次数为 3~5(平均 3±1.2)次。

**观察指标:**(1)最后一次注射治疗后随访 3mo,观察治疗前后最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)的变化情况,为便于统计,将 BCVA 检测结果转化为对数视力(LogMAR)。(2)观察患者治疗前后 CMT 变化情况及并发症发生情况。(3)记录注射治疗后 1h,1d,1wk,3mo 时的眼压情况。(4)记录玻璃体腔内药物注射次数。(5)记录眼内炎症、视网膜脱离、青光眼、白内障及脑血管意外等并发症的发生情况。

**疗效标准:**视力提高≥2 行为为视力明显改善,视力波动在 1 行以内者为视力稳定,视力下降≥2 行为为视力下降<sup>[2]</sup>。

**统计学分析:**采用 SPSS19.0 统计学软件进行统计分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )来表示,不同时间点 BCVA 及 CMT 的总体差异比较均采用单因素重复测量数据的方差分析,多重比较采用 SNK-*q* 检验,采用双尾检验法, $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后最佳矫正视力比较** 治疗前、治疗后 1、2、3、6mo 平均 BCVA 分别为 0.89±0.62、0.67±0.49、0.43±0.35、0.33±0.30、0.29±0.25( $F_{\text{时间}}=3.12, P_{\text{时间}}<0.001$ ),且每次注射后 1mo 较本次注射前的 BCVA 均有明显改善,差异具有统计学意义( $q=3.23, 8.12, 11.21, 12.11$ , 均  $P<0.01$ ),见图 1。治疗后 6mo 视力提高者 15 眼(79%),稳定者 4 眼(21%)。

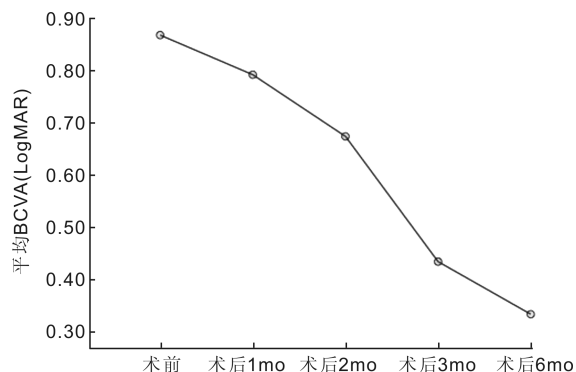


图 1 治疗前后不同时间点平均 BCVA (LogMAR) 的变化趋势图。

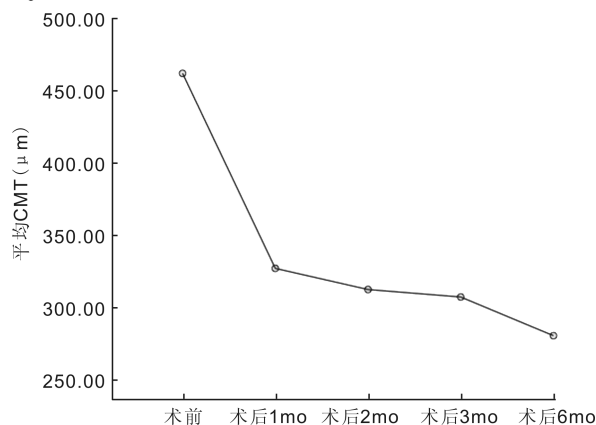


图 2 治疗前后不同时间点平均 CMT 的变化趋势图。

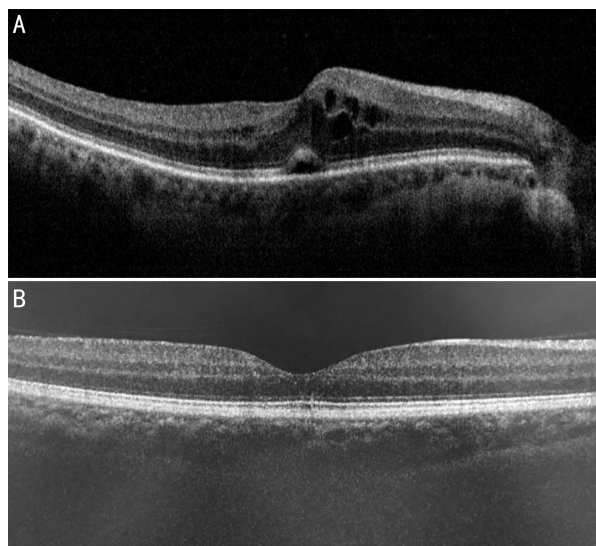


图 3 患者许某,56 岁,右眼黄斑部视网膜小分支静脉阻塞 1mo  
A:治疗前 OCT 检查可见外丛状层内液性暗腔;B:患者在行康柏西普玻璃体腔内注射 3 次 4mo 时黄斑水肿完全消退。

**2.2 治疗前后中央视网膜厚度比较** 治疗前、治疗后 1、2、3、6mo 平均 CMT 分别为 459.24±56.82、323.83±41.38、310.36±32.36、305.05±22.23、278±21.89μm,治疗后 CMT 均较术前明显降低,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}}=3.12, P_{\text{时间}}<0.001$ ),见图 2。且每次注射后 1mo 较本次注射前 CMT 厚度均明显降低,差异均有统计学意义( $q=14.21, 16.24, 15.39, 16.31, P$  均  $<0.01$ )。末次随访时显示 19 眼(100%)黄斑水肿均有所吸收,16 眼(84%)黄斑水肿消退,3 眼(16%)出现反复的水肿,FFA 检查可见渗漏的微血管瘤及小片无灌注区,给予局部光凝后水肿很快吸收,见图 3、4。

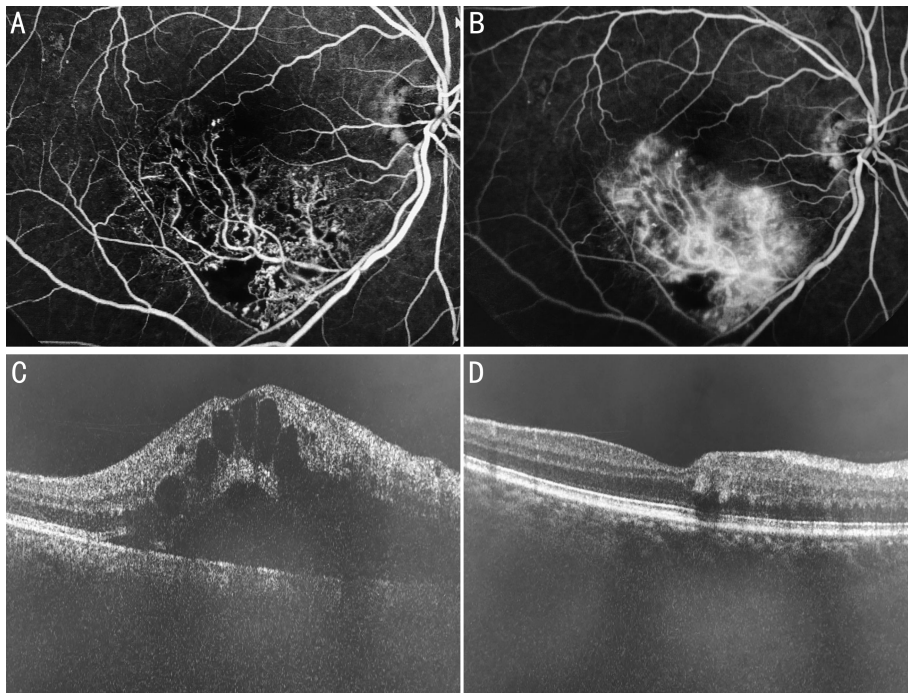


图4 患者安某,女,54岁,右眼颞下方黄斑部小分支静脉栓塞8mo,康柏西普玻璃体内注射5次,水肿反复发作 A:治疗前行FFA检查动静脉期可见颞下方栓塞的静脉迂曲扩张,可见小片无灌注区及微血管瘤;B:可见造影晚期荧光素大量渗漏,黄斑水肿,隐约可见微血管瘤;C:患者玻璃体内连续注药3次后黄斑水肿仍反复发作,OCT可见视网膜神经纤维层间积液,视网膜神经纤维层下也可见液性暗区;D:行局部激光光凝后1.5mo时患者的OCT检查可见水肿明显吸收。

**2.3 并发症情况** 本组患者治疗后1h有2眼(11%)出现了一过性眼压升高(29~30mmHg),给予醋甲唑胺50mg口服,第2d眼压恢复正常;结膜下出血4眼(21%),1mo后所有出血吸收。无患者出现玻璃体积血、视网膜脱离及眼内炎等并发症。

### 3 讨论

BRVO是眼科常见的视网膜血管性疾病,其占有RVO患者的60%以上<sup>[3]</sup>,慢性黄斑水肿和视网膜新生血管形成是导致BRVO患者视力损伤的主要原因。MBRVO是BRVO的特殊类型,约占BRVO的19%<sup>[4]</sup>,MBRVO虽然很少会产生大片无灌注区或出现新生血管,但其黄斑水肿的发生率在所有RVO患者中最高(94.7%~96.8%)<sup>[1]</sup>,因此其对视力的危害并不亚于大分支的BRVO。BRVO可导致局部炎症因子的释放及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的上调,增加血管的渗透性<sup>[5-7]</sup>,从而导致液体及血浆成分漏出,并积聚在视网膜的外丛状层,形成囊样黄斑水肿。

以往临床上多采用玻璃体内注射曲安奈德(intravitreal TA, IVTA)、黄斑部格栅样光凝等方法对MBRVO导致的黄斑水肿进行治疗。IVTA的确能使CMT变薄,并提高患者的视力<sup>[8-9]</sup>,但由TA引起的一系列并发症如:高眼压、青光眼、白内障、眼内炎、视网膜脱离、玻璃体积血等逐渐限制了其在临床中的应用<sup>[9-10]</sup>,有研究显示IVTA的患者中约有1/4发生青光眼,1/6的患者发生了白内障<sup>[9,11-12]</sup>,然而抗VEGF药物导致的眼部并发症远远低于TA<sup>[13]</sup>。VEGF是新生血管及黄斑水肿形成的主要原因,康柏西普是我国自主研发的一种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)与内源性VEGF受体结合<sup>[14]</sup>,比单抗和内源性VEGF对VEGF-A

的亲合力更强<sup>[15]</sup>;因此康柏西普能有效地降低血管通透性及减少血管内皮细胞的增殖,从而消除黄斑水肿。本组结果显示,本组患者在采用玻璃体内注射康柏西普治疗后,其平均BCVA及CMT明显优于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且本组患者均未出现眼部或全身并发症。

黄斑部格栅样光凝虽然能对患者黄斑水肿程度进行改善,但其在视力提升上有一定的局限性;据美国BRVO研究小组报告对非缺血性RVO的长期黄斑囊样水肿应用黄斑部格栅样光凝对保存或改善中央视力方面并无帮助<sup>[16]</sup>,Tan在抗VEGF药物和黄斑部格栅样光凝治疗RVO导致的黄斑水肿为期1a的研究中显示,抗VEGF药物在保存患者视力及黄斑部视网膜结构的功能上明显好于光凝治疗<sup>[17]</sup>。患眼注射次数为3~5(平均 $3\pm 1.2$ )次。说明多数患眼注射3次后,视力得到稳定提高,总体疗效较好。

Tomiyasu等<sup>[18]</sup>报告分支视网膜静脉阻塞导致的难治的ME往往继发于局部渗漏的微血管瘤,抗VEGF药物可显著抑制微血管瘤的形成,从而减少渗漏,防止ME反复发作,但是一旦微血管瘤形成后会导致持续渗漏,进而导致顽固的ME,对此类患者的治疗Tomiyasu等<sup>[18]</sup>建议联合局部激光光凝封闭渗漏的微血管瘤,ME可较好吸收并减少抗VEGF药物的注射次数。本组有3例患者出现顽固的ME,给予局部激光光凝后,水肿在激光治疗后2~3wk后吸收。

本研究初步表明玻璃体内注射康柏西普治疗MBRVO导致的ME可明显提高患者视力,减轻ME,未见全身及局部副作用,但其远期疗效及安全性仍需进一步观察,对于顽固的ME建议行FFA检查,如有渗漏的微血管瘤可联合局部激光光凝。由于本研究样本量较少,随访时间偏短,今后需扩大样本量,延长随访时间,对复发情况、

注射次数等进行深入研究。此外,本研究为单一治疗方案的无对照研究,今后可进行抗 VEGF 药物与 TA 的随机对照临床研究及抗 VEGF 药物与单纯视网膜激光的对照研究,以比较各种治疗方式的优劣,同时进一步观察探讨康柏西普用于治疗 MBRVO 导致的 ME 的临床疗效及安全性。

#### 参考文献

- 1 陈惠惠. 荧光素眼底血管造影下视网膜分支静脉阻塞分型及临床分析. 温州医学院硕士学位论文 2013
- 2 张美霞, 严密, 唐健, 等. 光动力疗法治疗中心性渗出性脉络膜视网膜病变疗效观察. 中华眼底病杂志 2007;23:17-20
- 3 单志明. 无早期症状的视网膜分支静脉阻塞临床特点. 临床眼科杂志 2011;19(5):418-420
- 4 张承芬. 眼底病学(第2版). 北京:人民卫生出版社 2010:228-259
- 5 Glacet-Bernard A, Coscas G, Zourdani A, et al. Steroids and macular edema from retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(Suppl 6):37-44
- 6 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Increase of aqueous inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion: a case control study. *J Inflammation* 2010;26:44
- 7 Kaneda S, Miyazaki D, Sasaki S, et al. Multivariate analyses of inflammatory cytokines in eyes with branch retinal vein occlusion: relationships to bevacizumab treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):2982-2988
- 8 Higashiyama T, Sawada O, Kakinoki M, et al. Prospective comparisons of intravitreal injections of triamcinolone acetonide and bevacizumab for macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2013;91(4):318-324
- 9 Ramezani A, Esfandiari H, Entezari M, et al. Three intravitreal bevacizumab versus two intravitreal triamcinolone injections in recent-onset branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*

- 2012;250(8):1149-1160
- 10 Fung AE, Bhisitkul RB. Safety monitoring with ocular anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Br J Ophthalmol* 2008;92(12):1573-1574
- 11 Ding X, Li J, Hu X, et al. Prospective study of intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31(5):838-845
- 12 Ramezani A, Esfandiari H, Entezari M, et al. Three intravitreal bevacizumab versus two intravitreal triamcinolone injections in recent onset central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2014;92(7):530-539
- 13 Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1344-1349
- 14 Yu DC, Lee JS, Yoo JY, et al. Soluble vascular endothelial growth factor decoy receptor fp3 exerts potent antiangiogenic effects. *Mol Ther* 2012;20(5):938-947
- 15 Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: Results from a 12-month randomized phase 2 study: Aurora study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
- 16 The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102(10):1433-1444
- 17 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
- 18 Tomiyasu T, Hirano Y, Yoshida M, et al. Microaneurysms cause refractory macular edema in branch retinal vein occlusion. *Sci Rep* 2016;6:29445