

康博西普玻璃体腔注射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效果观察

龚珂, 杨新光, 孙文涛, 吕伯昌, 陈涛, 王欣荣

西安市第四医院 西安交通大学医学院附属广仁医院眼科 (陕西省眼科中心), 陕西 西安 710004

摘要: **目的** 探讨康博西普眼部注射液玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝术治疗视网膜分支静脉阻塞(BRVO)继发黄斑水肿的临床应用及其疗效。**方法** 选择 2013 年 8 月至 2014 年 12 月西安市第四医院眼科收治的 58 例(58 眼)BRVO 继发黄斑水肿患者,采用随机数字表法将患者分为研究组和对照组各 29 例(29 眼),研究组给予玻璃体腔注射康博西普眼部注射液[在无菌层流手术室以 0.05 ml(10 mg/ml)进行玻璃体腔注射,每月 1 次,连续 3 个月]+激光光凝治疗,对照组单用激光光凝治疗。于治疗后 1、4、12、24 周分别测定并对比两组患者的最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心视网膜厚度(CMT)和眼内压(IOP)。**结果** 术前研究组和对照组的 BCVA、CMT 值相近(P 均 >0.05);术后 4、12、24 周两组患者的 BCVA 较术前显著增高、CMT 值较术前显著降低(P 均 <0.05),术第 12、24 周研究组患者的 BCVA 值显著高于对照组、CMT 值显著低于对照组患者(P 均 <0.05)。术前、术后 12、24 周两组患者的 IOP 测定值组间、组内比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。两组患者均无感染、无菌性眼内炎、玻璃体积血、视网膜脱离等并发症以及黄斑水肿复发发生。**结论** 康博西普眼部注射液玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝术治疗 BRVO 继发黄斑水肿较单纯激光光凝术具有更显著的临床疗效。

关键词: 康博西普; 激光光凝术; 视网膜分支静脉阻塞; 黄斑水肿, 继发; 最佳矫正视力; 黄斑中心视网膜厚度; 眼内压

中图分类号: R 774 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)04-0448-04

Efficacy of combination therapy with conbercept and retinal laser photocoagulation for treating macular edema secondary to branch retinal vein occlusion

GONG Ke, YANG Xin-guang, SUN Wen-tao, LV Bo-chang, CHEN Tao, WANG Xin-rong

Department of Ophthalmology, the Fourth Hospital of Xi'an, Affiliated Guangren Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710004, China

Corresponding author: YANG Xin-guang, E-mail: yangxinguang62@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the clinical application and efficacy of combination therapy with intravitreal injection of conbercept and retinal laser photocoagulation for treating macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO). **Method** A total of 58 patients (58 eyes) with macular edema secondary to BRVO treated in Department of Ophthalmology of the Fourth Hospital of Xi'an from August 2013 to December 2014 were divided into research group and control group by digital random grouping method ($n = 29$ each). The intravitreal injection with conbercept eye injection [0.05 ml(10 mg/ml), once a month for three months] in the sterile laminar flow operation room plus laser photocoagulation therapy were performed in research group, and the laser photocoagulation therapy was performed alone in control group. At 1-, 4-, 12-, 24-week after treatment, the best corrected visual acuity (BCVA), central macular retinal thickness (CMT), intraocular pressure (IOP) were measured and compared between two groups. **Results** There were no significant differences in preoperative BCVA and CMT values in two groups (all $P > 0.05$). At 4-, 12-, 24-week after treatment, BCVA value significantly increased and CMT value significantly decreased compared with pretreatment in two groups (all $P < 0.05$). At 12-, 24-week after treatment, BCVA value of research group were statistically higher than that of control group, while CMT value in research group were statistically lower than that in control group (all $P < 0.05$). There were no significant differ-

ences in IOP before operation and 12 weeks and 24 weeks after operation between two groups (all $P > 0.05$). The complications such as infection, aseptic endophthalmitis, vitreous hemorrhage, retinal detachment and edema relapse were not found in two groups. **Conclusion** The clinical effect of combination therapy with intravitreal injection of conbercept and retinal laser photocoagulation is superior to retinal laser photocoagulation therapy alone for treating macular edema secondary to BRVO.

Key words: Conbercept; Laser photocoagulation; Branch retinal vein occlusion; Macular edema, secondary; Best corrected visual acuity; Macular central retinal thickness; Intraocular pressure

黄斑水肿为黄斑区域相应毛细血管内皮细胞屏障或者视网膜内皮细胞屏障发生障碍时导致的一组细胞间液体积聚,相关液体性质为漏出液。视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)为中老年人群较为常见的视网膜血管病变,其临床发病率仅次于糖尿病视网膜病变,BRVO 导致的视网膜黄斑水肿作为视网膜静脉阻塞的主要并发症,严重者可导致患者失明^[1-2]。对于其临床治疗,既往多以激光治疗联合内皮细胞生长因子拮抗剂如雷珠单抗腔内注射,疗效较单独激光治疗更为可靠^[3],然而雷珠单抗等血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)拮抗剂作用靶点单一、时间短、需反复注射,在一定程度上限制了其临床应用^[4]。本研究重在分析新型 VEGF 拮抗剂康博西普眼部注射液玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝术治疗 BRVO 继发黄斑水肿的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 8 月至 2014 年 12 月西安市第四医院眼科中心收治的 58 例(58 眼)BRVO 继发黄斑水肿患者,随机分为研究组和对照组,每组 29 例(29 眼)。诊断标准:所有患者均具有明确的发病史,同时经裂隙灯、眼底及荧光素眼底血管造影(FFA)检查符合 BRVO 继发黄斑水肿的诊断标准,眼底检查可见受累静脉区内视网膜表层出血,视网膜水肿,静脉扩张、迂曲、狭窄及白鞘;出现明显的视力下降、光学相干断层扫描(OCT)检查黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT) $\geq 250 \mu\text{m}$ 。同时所有纳入患者均为单侧病变,患眼屈光介质清楚,瞳孔能充分散大。排除标准:非继发于 BRVO 的黄斑水肿患者,既往具有青光眼或高血压病史的患者;近 12 周内出现脑缺血、心肌梗死等严重疾病患者;合并眼部感染性疾病患者;合并黄斑前膜或存在浆液性视网膜脱离患者。本研究方案获得西安市第四医院医学伦理委员会的批准,研究实施前与患者家属签订知情同意书。研究组 29 例患者(29 眼),男 13 例,女 16 例;年龄 51 ~ 77 (64.3 \pm 7.6) 岁。对照组 29 例患者

(29 眼),男 11 例,女 18 例;年龄 48 ~ 79 (65.1 \pm 7.2) 岁。两组患者的上述基线资料构成差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 研究组治疗方法 初始治疗:治疗开始每月玻璃体腔注射康博西普眼部注射液 1 次,连续 3 个月,后续治疗根据患者视力及影像学检查等检查决定是否继续注射。注射方法:玻璃体腔注射在无菌层流手术室进行,以 1 ml 无菌注射器吸取 10 mg/ml 的康博西普眼部注射液(成都康宏制药生物科技公司) 0.05 ml,避开阻塞区域和结膜血管于角膜缘后睫状体平坦部位注射,注射完毕后需棉签按压,然后涂抹抗生素软膏。激光光凝治疗:采用美国 Iredex 公司 532 nm 激光机,通过 Goldmann 三面镜,距离光斑中心外 500 μm 行光斑交错环形电凝,参数设置:光斑直径 50 ~ 100 μm ,功率 200 mW,曝光时间 0.1 s。

1.3 对照组治疗方法 单用激光光凝治疗,具体方法同研究组激光光凝治疗。

1.4 观察指标 观察两组患者治疗前、治疗后 1、4、12、24 周的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、CMT 的变化;BCVA 采用国际标准视力表进行检查,将结果换算为最小分辨角对数视力(logMAR)记录。比较两组患者治疗前、治疗后第 24 周的眼内压(intraocular pressure, IOP)值变化情况,并观察两组患者治疗过程中的并发症发生情况。

1.5 指标测定方法 所有患者治疗前以及治疗后相应时间段分别行 BCVA、OCT 检查,CMT 测量采用手动测量从内界膜表面至视网膜色素上皮(RPE)层表面之间的距离。仪器采用视网膜光学相干断层扫描仪(德国 ZEISS 蔡司公司)。

1.6 统计学方法 数据分析及统计采用 SAS 9.0 软件包处理。计量指标 BCVA、CMT、IOP 测定值采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用重复测量的方差分析和两两比较的 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后不同时间的 BCVA 测定值比

较术前研究组和对照组的 BCVA 值相近 ($P > 0.05$); 术后 4、12、24 周两组患者的 BCVA 值较术前均显著升高 (P 均 < 0.05), 术后 12、24 周研究组患者的 BCVA 值显著高于对照组患者 (P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后不同时间的 CMT 测定值比较 术前研究组和对照组的 CMT 值相当 ($P > 0.05$); 术后 1、4、12、24 周两组患者的 CMT 值较术前均显著降低 (P 均 < 0.05), 术后 12、24 周研究组患者

表 1 两组患者治疗前后不同时间的 BCVA 测定值比较 (LogMAR, $\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	术前	术后 1 周	术后 4 周	术后 12 周	术后 24 周
研究组	29	0.38 ± 0.10	0.40 ± 0.12	0.47 ± 0.14 *	0.58 ± 0.17 *	0.66 ± 0.20 *
对照组	29	0.35 ± 0.09	0.37 ± 0.09	0.43 ± 0.12 *	0.50 ± 0.18 *	0.60 ± 0.19 *
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与术前比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后不同时间的 CMT 测定值比较 (μm , $\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	术前	术后 1 周	术后 4 周	术后 12 周	术后 24 周
研究组	29	411.62 ± 88.37	365.64 ± 44.87 *	316.27 ± 49.69 *	234.29 ± 39.61 *	218.59 ± 28.72 *
对照组	29	409.81 ± 90.65	376.55 ± 45.76 *	330.62 ± 51.73 *	258.83 ± 38.57 *	240.66 ± 31.84 *
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与术前比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后不同时间的 IOP 测定值比较 ($n = 29$, mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 12 周	术后 24 周
研究组	14.02 ± 2.11	13.97 ± 2.08	14.00 ± 2.01
对照组	13.96 ± 2.08	13.87 ± 2.12	13.76 ± 1.95
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

黄斑水肿为相应区域血管内皮或者视网膜内皮细胞功能丧失,进而导致其对于液体的屏障作用减弱,出现漏出液性水肿。对于其病因学的研究目前尚不清楚,仅有部分学者考虑到炎症趋化因子的慢性损伤以及肿瘤坏死因子的局部聚集可能与内皮细胞功能的损伤具有一定的关联^[5],但迄今为止无明确研究证实。临床治疗方面虽然都较为一致地使用 VEGF 拮抗剂玻璃体腔内注射治疗,但不同 VEGF 拮抗剂如贝伐单抗、雷珠单抗等其临床疗效不一,同时研究也证实,在此基础上联合使用激光治疗能进一步巩固水肿治疗效果。但贝伐单抗、雷珠单抗等 VEGF 拮抗剂作用靶点过于单一,玻璃体腔内注射作用时间短,需多次反复注射,进而在一定程度上限制了其临床推广^[6-7]。同样长效糖皮质激素曲安奈德治疗视网膜黄斑水肿的效果难以持久,故治疗药物能否达到长效作用成为临床黄斑水肿治疗的主要课题^[8-9]。我国自主研发的 VEGF 拮抗剂药物康博西普眼部注

的 CMT 值均显著低于对照组患者 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后不同时间的 IOP 测定值比较 术前、术后 12、24 周两组患者的 IOP 测定值组间、组内比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 3。

2.4 并发症观察 两组患者均未出现感染、无菌性眼内炎、玻璃体积血、视网膜脱离等并发症情况,以及黄斑水肿复发病例。

射液经过相关临床药物验证,具有靶点多样、亲和力强、作用时间更为持久等特点,但其在临床上能否安全而持久地治疗黄斑水肿仍缺少明确研究,本研究重在探讨康博西普眼部注射液玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝术治疗 BRVO 继发黄斑水肿的临床疗效。

临床现阶段对黄斑水肿采用的激光治疗主要通过高能量损伤局部光感受器细胞,减少其耗氧量,进而改善毛细血管灌注区域缺血缺氧状态,改善毛细血管内皮细胞屏障作用,减轻黄斑水肿^[10-11]。一般认为局部腔内注射 VEGF 拮抗剂同时联合激光治疗具有较为显著的临床疗效,而 VEGF 作为视网膜静脉阻塞后玻璃体腔内升高的因子,普遍被认为参与到了血清蛋白渗出、视网膜增厚水肿以及黄斑水肿的发生机制中^[12],并最终证实了拮抗 VEGF 对于黄斑水肿的治疗效果。康博西普眼部注射液作为全人源化氨基酸序列,可以阻断 VEGF 所有亚型以及胎盘生长因子,且作用靶点多、亲和力强、作用时间长^[13]。本研究发现,治疗后两组病例随访半年其 BCVA 均得到了明显的改善,而研究组经康博西普眼部注射液联合激光治疗后,其 3 个月及半年随访时的 BCVA 改善更为明显,提示了康博西普眼部注射液远期临床疗效的确切性。同样对于 CMT 的研究体现了较为相似的变化趋势,经激光治疗联合康博西普眼部注射液给予玻璃体腔内注射后,其 CMT 明显变薄,随访半年时更为明

显,明显优于对照组,考虑康博西普眼部注射液的多靶点作用在一定程度上加强了其对于黄斑水肿部位视网膜厚度的改善^[14-16]。对于 IOP 的研究,本研究并未发现两组病例存在明显差异,提示联合康博西普眼部注射液治疗并不影响房水循环,并不增加 IOP。康博西普眼部注射液的应用并未见无菌性眼内炎、玻璃体积血、视网膜脱离的发生,提示了其临床应用的安全性。

综上所述,本研究结果显示,康博西普眼部注射液玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝对 BRVO 继发黄斑水肿的治疗安全、有效,且作用时间更长,无明显并发症发生,值得临床进一步研究。

参考文献

[1] 张菁,蔡小军,陈晓敏,等. 玻璃体腔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.

[2] 张聪,许贺,徐丽. 玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合激光治疗 BRVO 继发黄斑水肿的观察[J]. 国际眼科杂志,2014,32(8):1399-1402.

[3] 杨海燕. 玻璃体内注射曲安奈德联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效[J]. 中国医学创新,2012,9(22):32-33.

[4] 宋爽,喻晓兵,戴虹. 玻璃体腔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.

[5] 钱彤,黎晓新,尹虹,等. 玻璃体腔注射 avastin 治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察[J]. 眼科研究,2010,28(1):79-82.

[6] 李红鸣. 玻璃体内注射曲安奈德联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效分析[J]. 实用心脑血管病杂志,2013,21(9):121.

[7] 韩姬,王玲,刘伟仙,等. 康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病变患者视力的影响[J]. 中国全科医学,2015,18(5):502

-506.

[8] 毕燃,贾彩华,于越,等. 康柏西普治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿的临床观察[J]. 赤峰学院学报(自然科学版),2014,30(12上):71-73.

[9] 喻晓兵,戴虹,龙力. 玻璃体腔曲安奈德注射联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病弥漫性黄斑水肿[J]. 中国实用眼科杂志,2007,25(10):1088-1089.

[10] 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[J]. 中华眼底病杂志,2012,28(5):472-476.

[11] Yang CS, Liu JH, Chung YC, et al. Combination therapy with intravitreal bevacizumab and macular grid and scatter laser photocoagulation in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2015, 31(3):179-185.

[12] Lima Gómez V, Razo Blanco-Hernández DM, García Rubio YZ, et al. Retinal thickness after focal photocoagulation for diabetic macular edema with and without temporal perifoveal thickening[J]. Rev Invest Clin, 2015, 67(1):25-32.

[13] Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Scatter Photocoagulation Does Not Reduce Macular Edema or Treatment Burden in Patients with Retinal Vein Occlusion; The RELATE Trial[J]. Ophthalmology, 2015, 122(7):1426-1437.

[14] Bonnin S, Sandali O, Bonnel S, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling for tractional and nontractional diabetic macular edema; Long-term Results of a Comparative Study[J]. Retina, 2015, 35(5):921-928.

[15] 贡亦清,凌芳,吴登雷. 曲安奈德兔眼玻璃体内注射的药物代谢动力学研究[J]. 中国实用眼科杂志,2008,26(4):405-406.

[16] 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[J]. Ophthalmology, 2014, 121(9):1740-1747.

收稿日期:2015-11-20 修回日期:2015-12-01 编辑:石嘉莹