

· 临床研究 ·

玻璃体腔注射康柏西普对视网膜分支静脉阻塞引发的不同类型黄斑水肿的疗效

徐娜 高荣玉 徐鑫彦 张杰 孙先勇

261053 潍坊医学院(徐娜);261041 潍坊眼科医院 国家临床重点专科建设项目单位(高荣玉、徐鑫彦、张杰、孙先勇)

通信作者:孙先勇,Email:xianyongs1968@aliyun.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.08.010

【摘要】 目的 研究玻璃体腔注射康柏西普(conbercept)治疗视网膜分支静脉阻塞(BRVO)继发的不同类型黄斑水肿(ME)患者的临床疗效。方法 前瞻性病例对照研究设计。选取2016年5月至2017年5月在潍坊眼科医院确诊的BRVO继发ME患者共56例56眼,根据初诊时光相干断层扫描(OCT)的ME形态分为浆液性神经上皮层脱离型水肿(SRD)型ME患者15例15眼、黄斑囊样水肿(CME)型ME患者19例19眼和混合型ME22例22眼,所有患者采用1+PRN的方案进行玻璃体腔注射conbercept 0.5 mg/0.05 ml,随访6个月,黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)增加超过100 μm时重复注射,比较3个组组内及组间治疗前,治疗后1周、1个月、6个月最佳矫正视力(BCVA, LogMAR 视力)、CMT及每种水肿类型6个月内平均注射次数。结果 3个组患者治疗前后不同时间点BCVA(LogMAR 视力)比较,差异均有统计学意义($F_{\text{分组}}=105.834, P=0.000$; $F_{\text{时间}}=68.070, P=0.000$)。治疗后1个月,SRD型ME组BCVA最好,CME型ME组次之,混合型ME组BCVA最差,其中SRD型ME组与混合型ME组差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后6个月,SRD型ME组BCVA最好,CME型ME组次之,混合型ME组BCVA最差,两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后各组BCVA均较治疗前明显提高,治疗后6个月各组BCVA均较治疗后1周和治疗后1个月明显提高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。3个组患者治疗前后不同时间点CMT比较,差异均有统计学意义($F_{\text{分组}}=68.640, P=0.000$; $F_{\text{时间}}=29.783, P=0.000$)。治疗前混合型ME组CMT较SRD型ME组和CME型ME组明显增厚,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后各组CMT均较治疗前明显变薄,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。随着治疗时间的延长,各组CMT均逐渐变薄,治疗后1周、1个月、6个月各组CMT两两比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。3个组患者治疗6个月需注射次数比较,差异有统计学意义($F=12.479, P=0.000$),其中SRD型ME组注射次数均较CME型ME组和混合型ME组明显减少,差异均有统计学意义($P=0.001, 0.000$)。治疗后6个月仍需继续治疗或需接受激光治疗的患者中,SRD型ME患者1例,占6.7%,CME型ME患者3例,占15.8%,混合型ME患者5例,占22.7%。结论 玻璃体腔注射conbercept对于治疗BRVO引起的不同类型ME患者疗效确切,能够有效提高患者的BCVA,减轻ME,其中,SRD型ME患者平均需注射次数最少,疗效最佳;其次为CME型ME患者;混合型ME患者平均需注射次数最多,疗效最差。

【关键词】 康柏西普; 黄斑水肿; 视网膜分支静脉阻塞; 疗效研究

基金项目:潍坊市科技局项目(2016YX085)

The efficacy of intravitreal injection of conbercept on different types of macular edema induced by branch retinal vein occlusion Xu Na, Gao Rongyu, Xu Xinyan, Zhang Jie, Sun Xianyong

Weifang Medical University, Weifang 261053, China (Xu N); Weifang Eye Hospital, National Key Clinical Specialty Construction Project Unit, Weifang 261041, China (Gao RY, Xu XY, Zhang J, Sun XY)

Corresponding author: Sun Xianyong, Email: xianyongs1968@aliyun.com

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of intravitreal injection of conbercept on different types of macular edema (ME) induced by branch retinal vein occlusion (BRVO). **Methods** A prospective case-control study was designed. Fifty-six eyes of 56 patients diagnosed with ME secondary to BRVO in Weifang Eye Hospital between May 2016 and May 2017 were chosen for this study. According to the morphologies of ME through

optical coherence tomography (OCT), patients were divided into 3 groups: 15 cases 15 eyes with serous retinal detachment (SRD), 19 cases 19 eyes with cystoid macular edema (CME), and 22 cases 22 eyes with mixed edema. All of the patients received intravitreal injection of conbercept using "1+PRN" method and followed up for 6 months. When the change of central macular thickness (CMT) exceed 100 μm , repeat the injection. The best corrected visual acuity (BCVA) and CMT before and after treatment for 1 week, 1 month and 6 months and the average injection times were compared among different groups and time points. This study was approved by the Ethic Committee of Weifang Ophthalmic Hospital. Informed consent was signed from each patient before any treatments were proceeded. **Results** The differences of BCVA (LogMAR vision) at different time points before and after treatment among the 3 groups were statistically significant ($F_{\text{group}} = 105.834, P = 0.000; F_{\text{time}} = 68.070, P = 0.000$). One month after treatment, BCVA in SRD group was the best, the next was CME group, and BCVA in mixed edema group was the poorest, and the difference between SRD group and mixed edema group was statistically significant ($P < 0.05$). Six months after treatment, BCVA in SRD group was the best, the next was CME group, and BCVA in mixed edema group was the poorest, the differences compared with each other were statistically significant (all at $P < 0.05$). The BCVA after treatment were improved than those before treatment in all the three groups, BCVA in 6 months after treatment was improved than that in 1 week and 1 month after treatment in each group, the differences were statistically significant (all at $P < 0.05$). The differences of CMT at different time points among the 3 groups were statistically significant ($F_{\text{group}} = 68.640, P = 0.000; F_{\text{time}} = 29.783, P = 0.000$). CMT in mixed edema group before treatment was thicker than that in the SRD group and CME group, with significant differences between them (all at $P < 0.05$). The CMT after treatment were thinner than those before treatment in 3 groups, with significant differences between them (all at $P < 0.05$). With the extension of time, CMT was thinner gradually in each group, the differences of CMT in 1 week, 1 month, 6 months after treatment were statistically significant (all at $P < 0.05$). The number of injections in 6 months was statistically different among the three groups ($F = 12.479, P = 0.000$). The number of injections in SRD group was less than that in the CME group and mixed edema group, and the differences were statistically significant ($P = 0.001, 0.000$). Among the patients who still need to be injected or laser treatment after 6 months of treatment, 1 patient was SRD type ME (6.7%), 3 patients were CME type ME (15.8%), and 5 patients were mixed type ME (22.7%). **Conclusions** The efficacy of intravitreal injection with conbercept on different types of ME induced by BRVO was definitive, which can effectively improve BCVA and reduce ME; of which, the number of average injection times in SRD group is the least and its prognosis is best, just followed by CME group, while the number of injection times in mixed edema group is the largest and its prognosis is the poorest.

[Key words] Conbercept; Macular edema; Branch retinal vein occlusion; Efficacy study

Fund program: Weifang Science and Technology Bureau Project (2016YX085)

视网膜分支静脉阻塞 (branch retina vein occlusion, BRVO) 是一种常见的视网膜血管性疾病, 以颞上象限多见^[1], 发病率约占视网膜静脉阻塞的 80%^[2]。视网膜出血、黄斑水肿 (macular edema, ME)、视网膜及视盘新生血管形成、玻璃体出血为其常见并发症, 其中 ME 是导致患者视力下降的主要原因^[3-4]。通常认为玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物及格栅样视网膜激光光凝术是治疗 BRVO 继发 ME 的主要方式。视网膜静脉阻塞病因复杂, 发病机制不明确, 患者间个体差异大, 人们往往只注重 ME 的消退治疗, 而忽略了对不同类型 ME 的发病机制和治疗标准的研究, 目前国内外相关报道甚少。作为新一代抗 VEGF 药物, 康柏西普 (conbercept) 具有作用多靶点、亲和力强、持续时间长、治疗费用低等优点^[5], 被广泛应用于视网膜血管性疾病的治疗。因此, 本研究中观察玻璃体

腔注射康柏西普对 BRVO 引发的不同类型 ME 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 前瞻性病例对照研究。选取 2016 年 5 月至 2017 年 5 月在潍坊眼科医院确诊为 BRVO 并发 ME 的患者共 56 例 56 眼, 其中男 29 例, 女 27 例; 年龄 45 ~ 70 岁, 平均 (57.44 ± 8.71) 岁; 病程均小于 3 个月。所有患者均经裂隙灯显微镜、非接触眼压计、最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、扩瞳眼底检查、荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 及光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT, 德国海德堡 Spectral 型) 检查确诊为 ME。排除标准: (1) 曾行玻璃体腔注射或激光光凝治疗者; (2) 合并其他视网膜病变者;

(3)合并屈光间质不清、高度近视、葡萄膜炎等明显影响视力者;(4)确诊或怀疑青光眼或无法控制的高血压者;(5)患有糖尿病、心肺功能不全等全身疾病者。本研究经潍坊眼科医院医学伦理委员会批准(批文号:ECWFE-2016-002),所有患者治疗前均签署知情同意书。

1.1.2 分组方法 参照文献[6]的方法,根据患者初诊时 OCT 所示的黄斑区视网膜形态分为 3 个组:浆液性神经上皮层脱离型水肿 (serous retinal detachment, SRD)型 15 例 15 眼、黄斑囊样水肿 (cystoid macular edema, CME)型 19 例 19 眼和同时合并 SRD 型和 CME 型的混合型 ME 22 例 22 眼(图 1)。原则上排除单纯 SRD 和单纯 CME,其余均考虑为混合型 ME。3 个组患者年龄、性别构成比、病程长短、治疗前 BCVA 比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 1)。

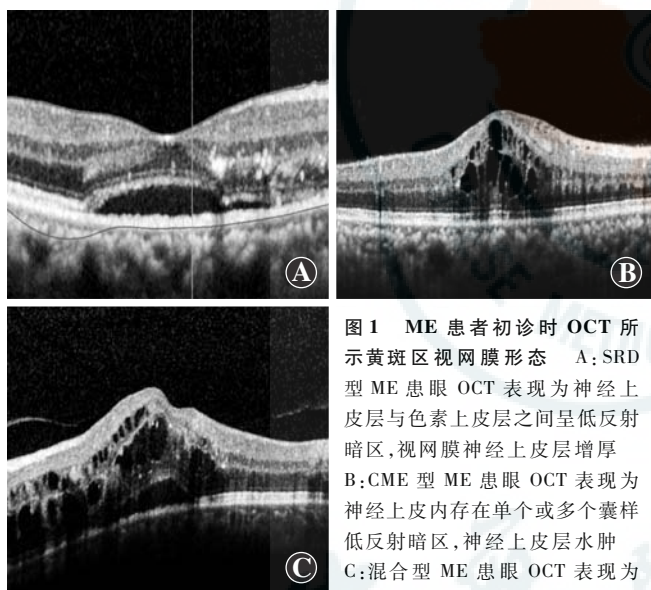


图 1 ME 患者初诊时 OCT 所示黄斑区视网膜形态 A:SRD 型 ME 患眼 OCT 表现为神经上皮层与色素上皮层之间呈低反射暗区,视网膜神经上皮层增厚 B:CME 型 ME 患眼 OCT 表现为神经上皮层内存在单个或多个囊样低反射暗区,神经上皮层水肿 C:混合型 ME 患眼 OCT 表现为神经上皮层与色素上皮层之间存在液性暗区,神经上皮层内存在单个或多个囊性暗区

注:SRD:浆液性神经上皮层脱离型水肿;ME:黄斑水肿;CME:黄斑囊样水肿;BCVA:最佳矫正视力(#:单因素方差分析;*: χ^2 检验)

表 1 3 个组患者基线资料的比较

组别	例数/眼数	年龄* ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别构成比* (男/女,n/n)	病程* ($\bar{x}\pm s$,d)	治疗前 BCVA*($\bar{x}\pm s$, LogMAR 视力)
SRD 型 ME 组	15/15	52.3 \pm 8.3	9/6	33.4 \pm 18.2	0.620 \pm 0.179
CME 型 ME 组	19/19	57.3 \pm 8.1	9/10	34.1 \pm 14.5	0.664 \pm 0.206
混合型 ME 组	22/22	60.3 \pm 9.3	11/11	38.0 \pm 14.3	0.767 \pm 0.235
F 值/ χ^2 值		1.185	0.582	0.508	0.941
P 值		0.326	0.748	0.605	0.406

1.2 方法

1.2.1 手术方法 手术均在无菌层流手术室进行。术

前 1 d 给予左氧氟沙星滴眼液点术眼,7 次/日。术眼扩瞳,表面麻醉后冲洗结膜囊,于角膜缘后 3.5 mm(无晶状体眼或人工晶状体眼)或 4.0 mm(有晶状体眼)睫状体平坦部穿刺注射,注入 conbercept 0.5 mg/0.05 ml(成都康弘生物科技有限公司,10 mg/ml),拔针后以棉签压迫穿刺点,妥布霉素地塞米松眼膏涂术眼并包扎。术后给予左氧氟沙星滴眼液点术眼,每天 4 次,避免感染。

1.2.2 随访 入组患者均于第 1 次注射后 1 周、1 个月来诊,此后每月至少随访 1 次,进行裂隙灯显微镜检查、非接触眼压测量、扩瞳查眼底、BCVA(LogMAR 视力)检查、黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 测量,如出现 CMT 增加超过 100 μ m,则再次注射治疗^[7],随访 6 个月,记录治疗前,治疗后 1 周、1 个月、6 个月的 BCVA、CMT 数值以及 6 个月内平均注射次数。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析。患眼 BCVA(LogMAR 视力)、CMT 和术后 6 个月平均注射次数的数据资料经 W 检验证实均呈正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 种 ME 类型在不同时间点 BCVA、CMT 的比较采用析因设计的两因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验;术后 6 个月,3 种 ME 类型患眼平均注射次数的比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 个组患者治疗前后 BCVA 的比较

3 个组患者治疗前后不同时间点 BCVA(LogMAR 视力)比较,差异均有统计学意义($F_{\text{分组}}=105.834, P=0.000; F_{\text{时间}}=68.070, P=0.000$),但二者之间无交互作用($F_{\text{交互作用}}=0.250, P=0.781$)。治疗前及治疗后 1 周,各组 BCVA 两两比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后 1 个月,SRD 型 ME 组 BCVA 最好,CME 型 ME 组次之,混合型 ME 组 BCVA 最差,SRD 型 ME 组与混合型 ME 组 BCVA 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 6 个月,SRD 型 ME 组 BCVA 最好,CME 型 ME 组次之,混合型 ME 组 BCVA 最差,各组 BCVA 两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后不同时间点各组 BCVA 均较治疗前明显提高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗后 1 个月各组 BCVA 与治疗前 1 周比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后 6 个月各组 BCVA 均较治疗后 1 周和 1 个月明显提高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)(表 2)。

表 2 3 个组患者治疗前后不同时间点 BCVA 变化比较 ($\bar{x}\pm s$, LogMAR 视力)

组别	眼数	治疗前后不同时间点 BCVA			
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 1 个月	治疗后 6 个月
SRD 型 ME 组	15	0.620±0.179	0.240±0.055 ^c	0.160±0.114 ^c	0.040±0.055 ^{bcd}
CME 型 ME 组	19	0.664±0.206	0.255±0.144 ^c	0.273±0.156 ^c	0.127±0.079 ^{acde}
混合型 ME 组	22	0.767±0.235	0.367±0.176 ^c	0.367±0.100 ^{ac}	0.211±0.078 ^{abcde}

注: $F_{\text{分组}} = 105.834, P = 0.000; F_{\text{时间}} = 68.070, P = 0.000; F_{\text{交互作用}} = 0.250, P = 0.781$. 与同一时间点 SRD 型 ME 组比较, ^a $P < 0.05$; 与同一时间点 CME 型 ME 组比较, ^b $P < 0.05$; 与同一组内治疗前比较, ^c $P < 0.05$; 与同一组内治疗后 1 周比较, ^d $P < 0.05$; 与同一组内治疗后 1 个月比较, ^e $P < 0.05$ (析因设计的两因素方差分析, LSD-*t* 检验) BCVA: 最佳矫正视力; SRD: 浆液性神经上皮层脱离; CME: 黄斑囊样水肿; ME: 黄斑水肿

2.2 3 个组患者治疗前后 CMT 比较

3 个组患者治疗前后不同时间点 CMT 比较, 差异均有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 68.640, P = 0.000; F_{\text{时间}} = 29.783, P = 0.000$), 但二者之间无交互作用 ($F_{\text{交互作用}} = 0.250, P = 0.781$)。治疗前混合型 ME 组 CMT 明显大于 SRD 型 ME 组和 CME 型 ME 组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 治疗后 1 周、1 个月、6 个月,

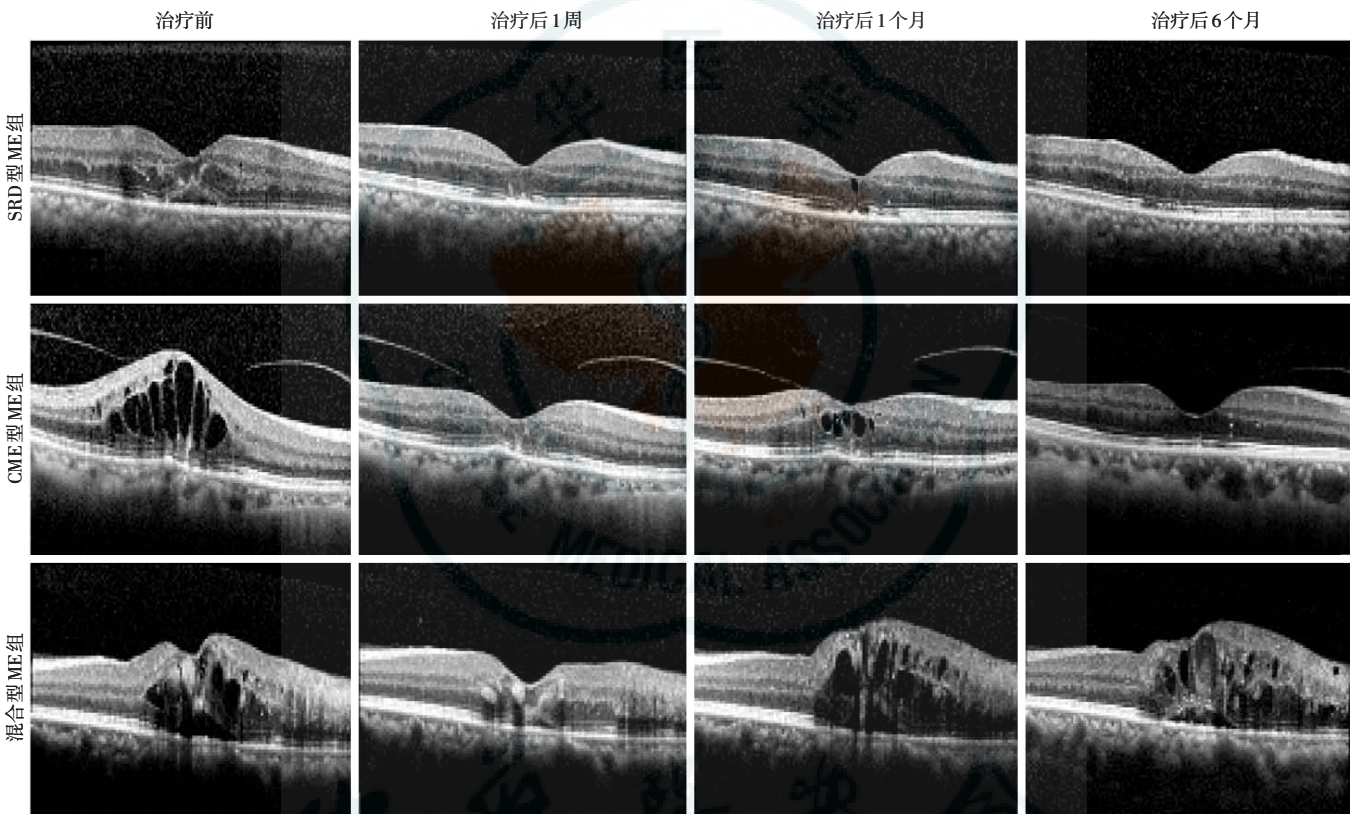


图 2 各种 ME 类型治疗前后形态学变化 SRD 型 ME 患者第 1 次注射后 1 周 CMT 明显变薄, 治疗后 1 个月时 CMT 较前略增厚, 治疗后 6 个月时 ME 完全消失; 该 CME 型 ME 患者第 1 次注射后 1 周 CMT 明显变薄, 治疗后 1 个月时 CMT 较前明显增厚, 再次注射 2 次, 治疗后 6 个月时 ME 完全消失; 该混合型 ME 患者第 1 次注射后 1 周 CMT 明显变薄, 治疗后 1 个月时 CMT 较前明显增厚, 再次注射 4 次, 治疗后 6 个月时 ME 仍然存在
注: SRD: 浆液性神经上皮层脱离; ME: 黄斑水肿; CME: 黄斑囊样水肿

表 3 3 个组患者治疗前后不同时间点 CMT 变化比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	治疗前后不同时间点 CMT			
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 1 个月	治疗后 6 个月
SRD 型 ME 组	15	497.8±138.6	343.6±75.2 ^c	294.6±35.4 ^{cd}	265.2±26.2 ^{cde}
CME 型 ME 组	19	504.9±137.4	331.8±49.7 ^c	319.4±45.4 ^{cd}	301.0±39.8 ^{cde}
混合型 ME 组	22	708.1±155.7 ^{ab}	401.9±110.5 ^c	361.1±54.7 ^{cd}	287.9±34.2 ^{cde}

注: $F_{\text{分组}} = 68.640, P = 0.000; F_{\text{时间}} = 29.783, P = 0.000; F_{\text{交互作用}} = 1.805, P = 0.121$. 与同一时间点 SRD 型 ME 组比较, ^a $P < 0.05$; 与同一时间点 CME 型 ME 组比较, ^b $P < 0.05$; 与同一组内治疗前比较, ^c $P < 0.05$; 与同一组内治疗后 1 周比较, ^d $P < 0.05$; 与同一组内治疗后 1 个月比较, ^e $P < 0.05$ (析因设计的两因素方差分析, LSD-*t* 检验) CMT: 黄斑中心凹视网膜厚度; SRD: 浆液性神经上皮层脱离; CME: 黄斑囊样水肿; ME: 黄斑水肿

各组 CMT 两两比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后各时间点各组 CMT 均较治疗前明显变薄, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 随着治疗时间的延长, 各组 CMT 均逐渐变薄, 治疗后 1 周、1 个月、6 个月各组 CMT 两两比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (图 2, 表 3)。

2.3 3 个组患者治疗 6 个月时注射次数比较

SRD 型 ME 组、CME 型 ME 组和混合型 ME 组患者治疗 6 个月需注射次数分别为 2.1 ± 0.6 、 3.0 ± 0.6 和 3.3 ± 0.8 , 差异有统计学意义 ($F = 12.479$, $P = 0.000$), 其中 SRD 型 ME 组注射次数均较 CME 型 ME 组和混合型 ME 组明显较少, 差异均有统计学意义 ($P = 0.001, 0.000$); CME 型 ME 组与混合型 ME 组注射次数比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.146$)。

2.4 3 个组患者水肿消退、复发情况及结局

所有 56 例患者中, 治疗 1 个月时需重复注射的 SRD 型 ME 患者 2 例, 占 13.3%, CME 型 ME 患者 5 例, 占 26.3%, 混合型水肿型 ME 患者 7 例, 占 31.8%; 治疗 2 个月时需重复注射的 SRD 型 ME 患者 10 例, 占 66.7%, CME 型 ME 患者 17 例, 占 89.4%, 混合型 ME 患者 21 例, 占 95.5%; 治疗 3 个月时, 除 2 例 SRD 型 ME 患者外, 所有患者均已重复注射, 表明治疗第 2 个月是水肿复发的高峰期。随访 6~9 个月, 治疗 6 个月后仍需继续治疗或需接受激光治疗的患者中, SRD 型 ME 患者 1 例, 占 6.7%, CME 型 ME 患者 3 例, 占 15.8%, 混合型 ME 患者 5 例, 占 22.7%。

3 讨论

BRVO 发病机制尚不明确, 患者间个体差异大。BRVO 的发病常与高血压、动脉血管硬化、糖尿病、高血脂、免疫相关疾病等全身因素有关, 还与眼轴长度、浅前房、青光眼等局部因素有关^[8]。目前认为 BRVO 引起 ME 的发病机制为: 在炎症刺激或动脉硬化等因素影响下, 视网膜静脉管腔狭窄, 内皮细胞水肿、增生, 引起血液流变学及血流动力学的改变, 导致局部血栓形成和静脉阻塞形成, 加重缺血缺氧, 继而 VEGF 过度表达, 血管管壁通透性增加, 引起 ME。多项研究证实, 缺血缺氧所致的 VEGF 高表达与视网膜血管的通透性和 RVO 患者 ME 严重程度密切相关^[9-12]。具体地说, VEGF 不仅能够增加血管通透性、破坏血-视网膜屏障, 还能促使血管内皮细胞有丝分裂及增生, 促进新生血管的生成^[13]。BRVO 引起 ME 的预后是多因素作用的结果, 有研究表明, 预后与治疗时发病时间的长短及第 1 次注射后视力恢复程度显著相关^[14]。

Conbercept 眼用注射液是中国自主研发的新型抗 VEGF 药物, 最早被用于湿性年龄相关性黄斑变性患者的治疗, 结果表明绝大部分患者的视力得到明显提高^[4]。它是一种新型可溶性重组 VEGF 受体蛋白, 能够有效作用于多靶点 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子, 竞争性地抑制 VEGF 与受体结合并阻止 VEGF 家

族受体的激活, 从而抑制内皮细胞增生和血管新生^[15], 达到治疗眼部新生血管性疾病的目的。通过拮抗新生血管的生成、降低血管的通透性、改善血-视网膜屏障功能, 达到促进 ME 吸收的效果^[16]。本研究结果表明, conbercept 能够有效提高 BRVO 引起的不同类型 ME 患者的 BCVA, 改善 ME。

研究表明, 黄斑区椭圆体带及外界膜的完整性与多种视网膜疾病的视力预后有关^[17-19]。外界膜能阻止内层视网膜血管中的脂蛋白和其他蛋白质类大分子物质迁移, 而椭圆体带则位于外界膜与视网膜色素上皮层之间, 是感光细胞最密集、视敏度最强的区域。本研究中发现, 不同水肿类型患者治疗后 BCVA 及注射次数有差异, 分析原因可能为 SRD 型 ME 发生时, 大量血管内渗液流向视网膜外层并聚集, 此时黄斑区外界膜及椭圆体带结构可保留完整, 水肿消退后, 视力能够恢复, 且不易复发。CME 型 ME 发生时, 细胞外液易积存于结构疏松的内核层及外丛状层, 被 Henle 纤维分隔形成囊腔, 并向缺乏纤维的中央部扩展, 此时黄斑区外界膜以内结构遭到破坏, 累及或不累及外界膜和椭圆体带, 水肿消退后, 视力大部分能够恢复, 但相对容易复发, 长期反复水肿又进一步加重外界膜及椭圆体带的损伤, 因此恢复最终视力需要多次治疗。混合型 ME 发生时, 黄斑区外界膜及椭圆体带大部分遭到破坏, 即使水肿消退, 外界膜及椭圆体完整性很难恢复, 视力相对较差且易复发, 提示 BRVO 所致 ME 患者的预后及治疗的难易程度与 ME 的类型、外界膜及椭圆体带的完整性有关。

本研究随访中还发现, 除混合型 ME 外的任何一种水肿类型均有发展为难治的混合型水肿的可能, 往往与发病时间长短、局部有无微血管瘤渗漏、是否合并视网膜层间出血等因素有关, 但仍需进一步考证。美国眼科学会制订的 RVO 治疗指南中, 对 BRVO 继发 ME 优先推荐抗 VEGF 药物作为初始治疗, 当治疗失败或应答不足时可考虑糖皮质激素治疗及黄斑格栅样激光光凝治疗^[22]。其中, 黄斑格栅样激光光凝被推荐在发病后 3~6 个月进行为宜, 并且仅用于观察 3 个月 ME 仍持续存在者^[20]。BRVO 发病前 6 个月是 ME 的高发阶段, 这期间如果抗 VEGF 药物治疗 ME 仍难以控制, 应当考虑联合糖皮质激素或者激光治疗, 这也是本研究选择随访时间为 6 个月的重要原因。

综上所述, 玻璃体腔注射 conbercept 能够有效提高由 BRVO 引起的不同类型 ME 患者的 BCVA, 减轻 ME, 其中 SRD 型 ME 患者平均需注射次数最少, 疗效最佳; 其次为 CME 型 ME 患者; 混合型水肿患者平均

需注射次数最多,疗效较差。因此,可以通过观察 ME 的类型来评估患者的预后和治疗的难易程度。本研究中还存在一些不足,后期还需就每种水肿类型椭圆带的完整性进行细化分组,扩大样本量,延长随访时间,以便研究结果更具指导意义。

作者声明 本研究与文中所涉及药品生产商及销售商无经济利益关系

参考文献

- [1] 张承芬,董方田,陈有信,等.眼底病学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:228,237-243.
- [2] Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion; beyond the acute event[J]. Surv Ophthalmol, 2011, 56(4): 281-299. DOI: 10.1016/j.survophthal.2010.11.006.
- [3] Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion; an evidence-based systematic review [J]. Ophthalmology, 2010, 117(6): 1094-1101. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058.
- [4] Manabe K, Tsujikawa A, Osaka R, et al. Metamorphopsia associated with branch retinal vein occlusion [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153817 [2018-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849670/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0153817.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.03.026.
- [6] Shin YU, Lee MJ, Lee BR. Choroidal maps in different types of macular edema in branch retinal vein occlusion using swept-source optical coherence tomography [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 160(2): 328-334. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.05.003.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2015.01.007.
Zhang J, Cai XJ, Chen XM, et al. A prospective randomized clinical trial on intravitreal injection of Conbercept combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. Chin J Ocul Fund Dis, 2015, 31(1): 22-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2015.01.007.
- [8] 段毅琴,朱小华,王启常.视网膜静脉阻塞致病机制浅析[J].国际眼科杂志,2011,11(8): 1382-1384. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.08.022.
Duan YQ, Zhu XH, Wang QC. Basic analysis of the pathogenesis of retinal vein occlusion [J]. Int J Ophthalmol, 2011, 11(8): 1382-1384. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.08.022.
- [9] Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion [J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147(2): 298-306. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.08.016.
- [10] Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion [J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131(2): 160-165. DOI: 10.1001/2013.jamaophthalmol.228.
- [11] Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with central retinal vein occlusion [J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(6): 788-792. DOI: 10.1136/bjo.2010.192468.
- [12] 雷春燕,雷博.眼科新一代抗血管内皮生长因子药物的基础研究及临床试验进展[J].中华实验眼科杂志,2014,32(10): 938-942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.10.016.
Lei CY, Lei B. Curative effect and safety of the new generation of anti-vascular endothelial growth factor drugs in neovascular eye diseases [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(10): 938-942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.10.016.
- [13] Campochiaro PA, Aiello LP, Rosenfeld PJ. Anti-vascular endothelial growth factor agents in the treatment of retinal disease; from bench to bedside [J]. Ophthalmology, 2016, 123(10S): S78-S88. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.04.056.
- [14] Hirose M, Matsumiya W, Honda S, et al. Efficacy and visual prognostic factors of intravitreal bevacizumab as needed for macular edema secondary to central retinal vein occlusion [J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8: 2301-2305. DOI: 10.2147/OPH.S74888.
- [15] 路航,崔琳琳,董辉,等.康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床疗效观察[J].中华眼科杂志,2015,51(11): 818-821. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.11.005.
Lu H, Cui JL, Dong H, et al. Clinical observation of a new anti-VEGF drugs conbercept for wet age-related macular degeneration [J]. Chin J Ophthalmol, 2015, 51(11): 818-821. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.11.005.
- [16] Zhang Y, Yao Z, Kaila N, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab after intravitreal administration in patients with retinal vein occlusion or diabetic macular edema [J]. Ophthalmology, 2014, 121(11): 2237-2246. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.012.
- [17] Litts KM, Ach T, Hammack KM, et al. Quantitative analysis of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration from spectral-domain optical coherence tomography and histology [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(6): 2647-2656. DOI: 10.1167/iovs.16-19262.
- [18] Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema [J]. Retina, 2010, 30(5): 774-780. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181c2e0d6.
- [19] Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2011, 89(1): e35-40 [2018-01-16]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1755-3768.2010.02063.x>. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.02063.x.
- [20] Pulido JS, Flaxel CJ, Adelman RA, et al. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern (®) Guidelines [J]. Ophthalmology, 2016, 123(1): 182-208. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.045.

(收稿日期:2018-02-22 修回日期:2018-06-24)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

本刊对论文发表过程中利益冲突问题的处理和要求

本刊严格遵守《国际医学期刊编辑委员会》关于“生物医学期刊投稿的统一要求”,恪守公正、客观、科学性对待作者研究论文的原则。最大限度规避在稿件发表的各个环节中存在的潜在利益关系或冲突,尽量减少发表偏倚。作者投稿过程中应注明存在利益关系或冲突的审稿人姓名或机构,同时提供该研究获得的资助机构并提供相应的证明或文件的复印件。稿件在同行评审过程中实行三级审理制,同行评审专家至少要在不同医疗机构的3人中进行,审稿过程严格遵守保密原则,编辑部在综合评价多位同行评审专家的意见后确定稿件的录用与否。作者还应在文后致谢对该研究提供资助和帮助的人员并申明理由,或就该研究与文中涉及的医疗机构、生产厂家和药商之间有无利益关系进行声明。

(本刊编辑部)