

· 临床研究 ·

抗血管内皮生长因子治疗湿性年龄相关性黄斑变性的效果及复发因素分析

程子芳 王雨生 王海燕 孙董洁 朱锦婷 李曼红

空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所, 西安 710032

程子芳现在解放军总医院京北医疗区, 北京 100094

王海燕现在西安市人民医院(西安市第四医院) 陕西省眼科医院, 西安 710004

通信作者: 王海燕, Email: whyeye@126.com

【摘要】 目的 评价玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)的复发情况及其影响因素。**方法** 采用病例对照研究, 纳入2015年10月至2017年4月于空军军医大学西京医院眼科门诊行抗VEGF治疗的临床检查确诊为wAMD患者38例40眼。所有患眼均采用3+按需治疗(PRN)的康柏西普或雷珠单抗注射液治疗方案, 至少随访12个月。采用国际标准对数视力表检测患眼最佳矫正视力(BCVA), 同时行光相干断层扫描(OCT)检查视网膜形态学特征并测量黄斑中心凹视网膜厚度(CRT)。根据治疗后12个月随访期内是否出现复发分为复发组和非复发组, 并采用多元Logistic回归分析影响复发的相关因素; 观察完成负荷期治疗后1个月以及随访期末时术眼形态学和视力应答效果。**结果** 所有术眼在治疗后12个月的随访过程中均至少出现1次视网膜积液完全吸收, 其中21眼wAMD复发, 占52.5%; 初次积液吸收时BCVA(LogMAR)值越低, wAMD复发风险越高[OR=16.70, 95%CI=1.22~100.00, $P<0.05$]。复发组平均接受治疗(5.8 ± 2.3)次, 明显多于未复发组的(3.5 ± 1.4)次, 差异有统计学意义($t=3.64, P<0.05$); 复发组和未复发组间治疗前后BCVA变化值比较差异无统计学意义($t=-1.52, P>0.05$); 复发组终末随访时平均BCVA(LogMAR)为 0.73 ± 0.34 , 较复发时的 0.81 ± 0.37 明显改善, 终末随访时CRT为(187.2 ± 81.7) μm , 较复发时的(234.2 ± 74.5) μm 明显降低, 差异均有统计学意义($t=2.14, 2.62$, 均 $P<0.05$)。所有术眼中形态学应答良好者35眼, 占87.5%; 形态学应答不良者5眼, 占12.5%, 继续治疗(3.2 ± 2.2)次后积液吸收。形态学应答良好眼在负荷期治疗后1个月时平均BCVA(LogMAR)较初次积液吸收时明显改善, 差异有统计学意义($t=-2.23, P<0.05$)。术眼终末随访期CRT较治疗前明显变薄, 差异有统计学意义($Z=-4.62, P<0.01$)。**结论** 规范的抗VEGF药物治疗wAMD在短期内安全、有效, 但仍具有较高的复发率。初次积液吸收时更好的BCVA是wAMD复发的危险因素。患者在治疗后需要长期随访以防复发。形态学应答良好患者视网膜初次积液吸收后仍需完成负荷期治疗以提高视力。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性/药物治疗; 血管内皮生长因子; 血管生成抑制剂/治疗应用; 单克隆抗体/治疗应用; 复发

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770936); 陕西省科技攻关重点研发项目(2020SF-267)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201104-00743

Effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on wet age-related macular degeneration and its recurrence factors

Cheng Zifang, Wang Yusheng, Wang Haiyan, Sun Dongjie, Zhu Jintong, Li Manhong

Department of Ophthalmology, Eye Institute of Chinese PLA, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Cheng Zifang is working at the Northern Medical District of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100094, China

Wang Haiyan is working at Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Shaanxi Eye Hospital, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Wang Haiyan, Email: whyeye@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with wet age-related macular degeneration (wAMD) and investigate the recurrence factors. **Methods** In this case-control study, 40 eyes of 38 patients with wAMD treated by anti-VEGF therapy in Xijing Hospital from October 2015 to April 2017 were included. Ranibizumab or conbercept was consecutively intravitreally injected monthly under 3+ pro re nata (PRN) regimen. All included patients were followed-up at least 12 months. The best corrected visual

acuity (BCVA) was expressed in logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR) units. Optical coherence tomography (OCT) was used to observe the morphologic characteristics of macula and measure the central retina thickness (CRT). Patients were divided into recurrence and recurrence-free group based on whether recurrence occurred during follow-up. Potential associated factors with recurrence after treatment were analyzed by multivariate logistic regression analysis. Meanwhile, the morphological and functional response were identified at 1 month after loading phase as well as at last follow-up visit. This study protocol was approved by the Ethics Committee of Shanghai General Hospital (No. 2016KY243) and written informed consent was obtained from each patient prior to receiving injection. **Results** All the operative eyes showed retinal effusion absorption at least once, and 21 (52.5%) eyes had relapse during follow-up. The patients with lower BCVA (LogMAR) value at the first absorption time had higher risk of recurrence ($OR = 16.7, 95\% CI = 1.22-100, P < 0.05$). The eyes in the recurrence group received more times of treatment than eyes in the recurrence-free group (5.8 ± 2.3 vs $3.5 \pm 1.4, t = 3.64, P < 0.05$). However, there was no significance between the two groups in BCVA change before and after treatment ($t = -1.52, P > 0.05$). In the recurrence group, the BCVA (LogMAR) and CRT at last visit were 0.73 ± 0.34 and $(187.2 \pm 81.7) \mu m$ respectively, while were significantly improved in comparison with 0.81 ± 0.37 and $(234.2 \pm 74.5) \mu m$ at the relapse time ($t = 2.14, 2.62$; both at $P < 0.05$). There were 87.5% (35/40) eyes showed good morphological responses at 1 month after the loading phase while 12.5% (5/40) eyes presented poor morphological responses, the retinal effusion was absorbed after additional (3.2 ± 2.2) times of injections. The BCVA of eyes with a good morphological response at 1 month following loading phase was better than that at the first retinal effusion absorption time ($t = -2.23, P < 0.05$). Average CRT at last visit was significantly decreased in comparison with the baseline CRT ($Z = -4.62, P < 0.01$).

Conclusions For wet AMD patients, the anti-VEGF treatment is safe and effective in the short term, while there is still a high rate of recurrence. More attention should be paid to eyes with better vision at the first time of retinal effusion absorption which may have more chance to experience recurrence. Patients need long-term follow-up after treatment to prevent recurrence. In addition, the complete loading treatment is needed for patients who have a good morphological response after the first retinal effusion absorbed.

[Key words] Age-related macular degeneration/drug therapy; Vascular endothelial growth factor; Angiogenesis inhibitors/therapeutic use; Antibodies, monoclonal/therapeutic use; Recurrence

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770936); Key Science and Technology Research and Development Program of Shaanxi Province (2020SF-26)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201104-00743

抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)疗法已成为目前湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)的一线治疗方法^[1]。中国 wAMD 临床诊断治疗路径中指出, 负荷期 3 次抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗后按需给药^[2]。大部分患者在负荷期治疗后黄斑区积液吸收^[3]。然而, 积液吸收后易复发, 若不及时治疗容易造成视功能不可逆性损伤^[4]。目前尚缺乏关于 wAMD 治疗后复发问题及其影响因素的系统性研究。为充分了解不同特征 wAMD 患者接受抗 VEGF 负荷期治疗后的复发情况, 本研究观察负荷期治疗后 wAMD 患者视网膜形态学和视力应答效果, 并探讨可能影响 wAMD 复发的相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究, 纳入 2015 年 10 月至 2017 年 4 月于空军军医大学西京医院眼科行抗 VEGF 治疗的初诊 wAMD 患者 38 例 40 眼的病历资料, 该资料来源

于上海交通大学附属第一人民医院眼科中心牵头的多中心研究, 其中男 23 例 24 眼, 女 15 例 16 眼。入组患者年龄 54~90 岁, 平均 (71.6 ± 9.7) 岁。治疗后随访为 11.8~15.4 个月, 平均 (13.3 ± 1.1) 个月。参照文献 [2] 确定 wAMD 的诊断标准: 脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成并引起的出血和炎性细胞以及富含脂质液体外渗至视网膜间隙下, 眼底表现为视网膜水肿、出血, 视网膜硬性渗出, 视网膜神经上皮或视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)浆液性和/或出血性脱离和视网膜下或 RPE 下纤维血管性增生等。患眼行视力、眼压、裂隙灯显微镜、扩瞳后检眼镜检查、光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)检查后均确诊为 wAMD。根据 FFA 结果可将 CNV 病灶分为典型性为主型、轻微典型性和隐匿性 3 类^[5], 并测量病灶最大线性距离(greatest linear dimension, GLD)。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 50 岁; (2) 经 FFA 和 OCT 检查确诊的初发渗出型 AMD 患者; (3) 接受连续 3 次玻璃体腔

注射抗 VEGF 药物治疗,治疗后至少随访 12 个月;(4)随访期内视网膜积液至少 1 次完全吸收。排除标准:(1)有病理性近视、血管样条纹、眼外伤、脉络膜破裂、脉络膜炎症等其他原因引起的黄斑区 CNV 病灶者;(2)伴有视网膜积液的单纯色素上皮脱离(pigment epithelium detachment, PED)或纤维化瘢痕病灶者;(3)有视网膜激光光凝、光动力疗法、抗 VEGF 药物治疗及其他内眼手术史者;(4)有青光眼、糖尿病视网膜病变、视网膜脱离、视网膜中央静脉阻塞等其他影响视力的视网膜疾病者;(5)有全身抗 VEGF 药物治疗史者;(6)伴有严重高血压、心肺功能不全等全身疾病者。每次行玻璃体腔注射前均向患者及其家属告知手术风险及术后可能出现的并发症,所有患者均自愿签署手术知情同意书。本研究经上海市第一人民医院伦理委员会批准(批文号:2016KY243)。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔注射 采用玻璃体腔注射抗 VEGF 药物 3+按需治疗(pro re nata, PRN)的治疗方案进行,即起始 3 个月负荷期内每月玻璃体腔注射 0.5 mg/0.05 ml 雷珠单抗(瑞士诺华制药有限公司)或 0.5 mg/0.05 ml 康柏西普(成都康弘生物有限公司)1 次,随访期按需进行注射。术前及术后 3 d 内术眼点用左氧氟沙星滴眼液,每日 4 次,预防感染。注射前 1 h 内复方托吡卡胺滴眼液点眼,每 10 分钟 1 次,共 6 次。手术室内按照内眼手术要求常规消毒铺巾。术前聚维酮碘冲洗术眼结膜囊,盐酸奥布卡因滴眼液行表面麻醉,以 1 ml 注射器于术眼鼻下方或颞下方距角巩膜缘 3.5 mm 处睫状体扁平部进针,向玻璃体腔缓慢注入抗 VEGF 药物。术毕无菌棉签压迫注射点 10 s 后,指测术眼眼压并观察术眼光感,妥布霉素地塞米松眼膏涂眼后无菌纱布覆盖。治疗次日复查术眼眼底和眼压。

1.2.2 注射后形态学应答效果判定 根据视网膜状态将形态学应答效果分为应答良好和应答不良:负荷期后 1 个月时,黄斑中心凹视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)较基线值减少 $\geq 25\%$,且无持续或新发的视网膜积液和出血,定义为形态学应答良好;CRT 较基线值减少 $< 25\%$ 或增加,伴有持续或新发的视网膜积液或出血,定义为形态学应答不良^[6]。

1.2.3 再治疗适应证 随访复查的患眼中,出现以下情况时再次治疗^[2]:(1)活动性病变有改善但仍持续存在;(2)病变改善但又重新出现活动性病灶。其中活动性病灶是指 FFA 检查有新发 CNV 病灶或黄斑出血, OCT 显示视网膜积液、视网膜增厚、与病灶相关的视力下降及 PED 范围增大。随访中,对于浆液性 PED

治疗前后无变化者,可考虑暂时终止治疗。

1.2.4 观察指标 (1)最佳矫正视力 采用国际标准对数视力表检查最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)。(2)OCT 表现 根据 3D OCT-2000(日本拓普康公司)结果测量 CRT;根据基线视网膜积液位置分为视网膜内积液(intraretinal fluid, IRF)和视网膜下积液(subretinal fluid, SRF);观察患眼经中心水平扫描线上、中心 500 μm 范围内的外界膜(external limiting membrane, ELM)反射光带的连续性,反射光带未断裂记为连续,反射光带部分或全部缺失记为断裂^[7]。(3)复发情况判断 临床上将复发定义为患者经规范化治疗后,黄斑区不再有视网膜积液,无新发出血或新发 CNV 等,且视力等观察指标稳定;但在治疗停止后,在随访过程又出现新的视网膜积液或者积液有所增加,有新发出血或者新发 CNV,伴或不伴视力的改变或其他临床表现^[8]。参照上述标准,根据治疗后 12 个月随访期内是否出现复发将术眼分为复发组和非复发组,分析可能影响复发的相关因素。

1.3 统计学方法

采用 SAS 9.1 统计学软件进行统计分析。本研究定量数据经 Shapiro-Wilk 检验,满足正态分布的数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,不满足正态分布的数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。患者治疗始末 BCVA 差异比较采用配对样本 t 检验;治疗始末 CRT 差异比较采用 Wilcoxon 符号秩检验;复发组与未复发组治疗前后视力变化的差异比较采用独立样本 t 检验;复发组终末随访与复发时视力和 CRT 差异比较采用配对样本 t 检验;不同病灶类型间、负荷期不同用药间、基线有无 IRF 间、基线有无 SRF 间以及基线 ELM 有无连续间复发情况差异比较采用 Fisher 精确概率法;基线视力、GLD、初次积液吸收视力及负荷期治疗后 1 个月的视力等因素对复发的影响分析采用单因素 Logistic 分析法,筛选出 $P < 0.15$ 的差异影响因素进行多元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患眼一般情况

患眼基线平均 BCVA(LogMAR)为 0.87 ± 0.45 ; CRT 为 $107 \sim 668 \mu\text{m}$, 平均 $(320.9 \pm 155.6) \mu\text{m}$ 。OCT 检查显示所有患眼基线均出现视网膜积液。其中,伴 IRF 者 21 眼,占 52.5%;伴 SRF 者 31 眼,占 77.5%;发生 ELM 断裂者 28 眼,占 70%。根据 FFA 对 CNV 病灶分类,典型性为主型 21 眼,占 52.5%;轻微典型性 8 眼,占 20%;隐匿性 11 眼,占 27.5%。负荷期康柏西普治疗 19 眼,占

47.5%, 雷珠单抗治疗 21 眼, 占 52.5%。

2.2 患眼视力及形态学应答效果

负荷期治疗后 1 个月随访 OCT 检查发现, 形态学应答良好者 35 眼, 占 87.5%; 视网膜积液吸收平均时间为治疗后 (1.8 ± 1.2) 个月, 其中单次注射后视网膜积液完全吸收 22 眼, 占 51%; 形态学应答不良者 5 眼, 占 12.5%, 继续注射平均 (3.2 ± 2.2) 次后视网膜积液吸收。终末随访时, 有 6 眼复发视网膜积液, 34 眼视网膜积液完全吸收。终末随访时术眼 CRT 较治疗前改善, 差异有统计学意义 ($Z = -4.62, P < 0.01$); 终末随访时术眼平均 BCVA (LogMAR) 与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。形态学应答良好眼在负荷期治疗后 1 个月时平均 BCVA (LogMAR) 为 0.66 ± 0.40 , 明显优于积液吸收时的 0.77 ± 0.54 , 差异有统计学意义 ($t = -2.23, P < 0.05$)。

表 1 术眼治疗前与终末随访时 BCVA 及 CRT 比较
Table 1 Comparison of BCVA and CRT of operative eyes before treatment and at final follow-up

时间	眼数	BCVA (LogMAR, mean $\pm$ SD) ^a	CRT [$M(Q_1, Q_3), \mu\text{m}$] ^b
治疗前	40	0.87 ± 0.45	$278.0 (202.0, 413.0)$
终末随访	40	0.76 ± 0.37	$159.0 (113.0, 190.0)$
t/Z 值		-1.77	-4.62
P 值		>0.05	<0.01

注: (a: 配对样本 t 检验; b: Wilcoxon 符号秩检验) BCVA: 最佳矫正视力; CRT: 黄斑中心凹视网膜厚度
Note: (a: Paired sample t test; b: Wilcoxon signed rank test) BCVA: best corrected visual acuity; CRT: central retina thickness

2.3 wAMD 复发情况分析

2.3.1 复发组与未复发组间终末随访 BCVA 和 CRT 比较 所有术眼均至少出现 1 次视网膜积液完全吸收, 积液吸收平均时间为治疗后 (2.6 ± 3.0) 个月。其中, 随访期间 19 眼未见复发, 占 47.5%; 21 眼出现复发, 占 52.5%, 复发的平均时间为积液吸收后 (6.6 ± 4.6) 个月。复发组和未复发组间治疗前后 BCVA 变化值比较, 差异无统计学意义 ($t = -1.52, P > 0.05$)。复发组终末随访时平均 BCVA (LogMAR) 为 0.73 ± 0.34 , 明显优于复发时的 0.81 ± 0.37 , 终末随访 CRT 为 $(187.2 \pm 81.7) \mu\text{m}$, 明显低于复发时的 $(234.2 \pm 74.5) \mu\text{m}$, 差异均有统计学意义 ($t = 2.14, 2.62$, 均 $P < 0.05$) (表 2)。

2.3.2 wAMD 复发影响因素分析 不同病灶类型、负荷期不同用药、基线有无 IRF、基线有无 SRF 以及基线 ELM 有无连续亚组复发眼数比较, 差异均无统计学意

义 (均 $P > 0.05$) (表 3)。Logistic 回归分析结果显示, 初次积液吸收时 BCVA 和负荷期治疗后 1 个月时 BCVA 是 wAMD 复发的影响因素 ($OR = 0.05, 95\% CI = 0.01 \sim 0.66; OR = 0.10, 95\% CI = 0.01 \sim 0.77$, 均 $P < 0.05$) (表 4)。

表 2 复发组复发时与终末随访时 BCVA 及 CRT 比较
Table 2 Comparison of BCVA and CRT at recurrence and final follow-up in the recurrence group

时间	眼数	BCVA (LogMAR)	CRT (μm)
复发时	21	0.81 ± 0.37	234.2 ± 74.5
终末随访	21	0.73 ± 0.34	187.2 ± 81.7
t 值		2.14	2.62
P 值		<0.05	<0.05

注: (配对样本 t 检验) BCVA: 最佳矫正视力; CRT: 黄斑中心凹视网膜厚度

Note: (Paired sample t test) BCVA: best corrected visual acuity; CRT: central retina thickness

表 3 各相关因素不同分类间复发情况比较
Table 3 Comparison of recurrence among different subgroups

相关因素	眼数	复发	未复发	P 值
病灶类型				
典型性为主	21	9	12	0.33
轻微典型性	8	6	2	
隐匿型	11	6	5	
负荷期治疗药物				
康柏西普	19	7	12	0.11
雷珠单抗	21	14	7	
基线 IRF				
无	19	12	7	0.19
有	21	9	12	
基线 SRF				
无	9	4	5	0.71
有	31	17	14	
基线 ELM				
断裂	28	14	14	0.74
连续	12	7	5	

注: (Fisher 精确概率法) IRF: 视网膜内积液; SRF: 视网膜下积液; ELM: 外界膜

Note: (Fisher exact probabilities test) IRF: intraretinal fluid; SRF: subretinal fluid; ELM: external limiting membrane

分别纳入基线 BCVA、负荷期治疗后 1 个月 BCVA 和初次积液吸收 BCVA 进行多元 Logistic 回归分析, 结果显示视网膜积液初次吸收时 BCVA 值与 wAMD 复发相关。初次积液吸收时 BCVA 值越低, wAMD 复发风险越高 ($OR = 16.7, 95\% CI = 1.22 \sim 100, P < 0.05$) (表 5)。

表 4 wAMD 复发影响因素单因素分析
Table 4 Univariate analysis of risk factors for wAMD recurrence

相关因素	估计	标准 误差	Wald 卡方	OR 值	95% CI	P 值
基线 BCVA	1.37	0.77	3.15	0.23	0.04-1.14	0.07
GLD	0.04	0.08	0.02	1.04	0.87-1.24	0.63
负荷期治疗后 1 个月 BCVA	-2.29	1.03	4.86	0.10	0.01-0.77	0.02
初次积液吸收 BCVA	-2.83	1.23	5.23	0.05	0.01-0.66	0.02

注: (Logistic 回归分析, $n=40$) wAMD: 湿性年龄相关性黄斑变性; BCVA: 最佳矫正视力; GLD: 病灶最大线性距; OR: 比值比; CI: 可信区间

Note: (Logistic regression analysis, $n=40$) wAMD: wet age-related macular degeneration; BCVA: best corrected visual acuity; GLD: greatest linear dimension; OR: odds ratio; CI: confidence interval

表 5 复发影响因素的多因素分析
Table 5 Multivariate analysis of the influencing factors of recurrence

因素	估计	标准	卡方	OR 值	95% CI	P 值
负荷期治疗药物	-0.47	0.36	1.70	0.38	(0.09, 1.60)	0.19
初次积液吸收时 BCVA	2.70	1.28	4.45	16.70	(1.22, 100.00)	0.03

注: 负荷期治疗药物赋值: 1 为康柏西普, 2 为雷珠单抗 (Logistic 回归分析, $n=40$) BCVA: 最佳矫正视力; OR: 比值比; CI: 可信区间

Note: therapeutic drugs in the loading period: 1 was assigned to conbercept and 0 to ranibizumab (Logistic regression analysis, $n=40$) BCVA: best corrected visual acuity; OR: odds ratio; CI: confidence interval

2.4 治疗次数分析

随访期内每眼平均接受治疗 (4.7 ± 2.2) 次。其中复发组平均接受治疗 (5.8 ± 2.3) 次, 明显多于未复发组的 (3.5 ± 1.4) 次, 差异有统计学意义 ($t=3.64, P<0.05$)。

2.5 不良反应事件

40 眼中, 治疗后眼前节可见轻度细胞反应 2 眼, 占 5%, 眼压 >21 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 1 眼, 占 2.5%, 均于术后 5 d 恢复正常; 发生轻度结膜下出血 5 眼, 占 12.5%, 于术后 2 周内吸收。随访期间未见视网膜脱离、视网膜色素上皮撕裂、眼压持续增高、眼内炎等与治疗相关的严重并发症。

3 讨论

目前临床用于治疗 wAMD 的抗 VEGF 药物安全、有效, 但仍有较高的复发率^[9-11]。Kuroda 等^[4]研究发现, 治疗后 1 年内出现复发的比例约占 65.7%, 2 年内复发比例占 74.8%, 说明 wAMD 在抗 VEGF 治疗后存在高复发风险。然而, 关于中国 AMD 患者抗 VEGF 治疗后复发的研究较少。本研究结果显示, 治疗后 1 年随访期间 52.5% 患眼出现复发, 说明 wAMD 患者负荷期治疗后复发的可能性较大。

本研究中多因素分析结果显示, 初次积液吸收时

视力更好的患眼更易复发, 并未发现病灶类型对复发有显著影响。有研究显示, 治疗后 CNV 复发组房水中 VEGF 含量显著高于 CNV 消退组, 推测 VEGF 为 CNV 复发的主要原因^[12]。RPE 细胞是 CNV 发生中 VEGF 的主要来源, 而抗 VEGF 治疗后视力差的患眼内多伴有 RPE 细胞凋亡和视网膜萎缩^[13-14]。因此, 推测在 wAMD 的微环境中, 初次积液吸收时视力较好眼中活性 RPE 细胞较多, 可能释放更多的 VEGF, 从而提高 CNV 的复发率。Wakazono 等^[15]研究发现, 病灶类型为脉络膜息肉样病变的患眼更易复发。本研究中未发现基线视力及解剖因素与复发相关, 可能需要更大样本的研究进一步探讨。此外, Wang 等^[16]研究发现, wAMD 复发患者在接受积极治疗后积液吸收且视力与复发前相比未见明显下降。在本研究中, 虽然复发的 wAMD 患者抗 VEGF 治疗次数较多, 但复发患者在接受积极治疗后, 终末随访视力及视网膜水肿均较复发时有效改善。这表明对于复发的患者, 及时积极的治疗能够有效预防视力的进一步损害。

在临床应用中, 3 + PRN 的治疗方案已被接受^[17-18], 但医师对于初始治疗不足 3 针而积液已完全吸收的患者是否应继续并完成负荷期治疗仍有疑虑。本研究中, 形态学应答良好的患者接受治疗后平均 1.8 个月时积液完全吸收, 单次注射后即有一半患眼积液完全吸收, 而这些患者坚持完成负荷期治疗后视力仍有提高, 这说明在治疗过程中即使视网膜积液已完全吸收, 也应该坚持完成初始 3 针的负荷期治疗。Gupta 等^[19]对 AMD 患者行雷珠单抗 1 + PRN 和 3 + PRN 方案的对比观察治疗, 随访 12 个月时 3 + PRN 组较 1 + PRN 组视力更好, 这也表明初始 3 针负荷治疗对视力提高起着重要作用。

本研究结果显示, 纳入研究的患眼治疗后 12 个月 CRT 较治疗前显著降低, 但在完成负荷期治疗后 1 个月有 12.5% 患眼形态学应答不良。这可能与其病变性质及形态学因素等有关^[20-21]。另有研究发现, 接受抗 VEGF 药物治疗的 AMD 患者负荷期治疗后约 28% 患眼形态学无应答, 随着后续的随访治疗, 无应答比例逐渐降低^[22]。本研究结果也显示, 应答不良患者在继续治疗后积液吸收, 这说明部分早期形态学无应答患者在继续接受治疗后积液可得到改善。因此患者负荷期治疗后出现形态学应答不良或无应答时, 继续坚持

治疗可能会使积液吸收。

本研究结果显示,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 wAMD 患者安全、有效,但仍具有较高的复发率,需要警惕治疗后视力较好患眼的复发。wAMD 患者在负荷期治疗后需要长期随访治疗,以预防复发引发的视功能下降。患者视网膜积液初次吸收时,仍需完成负荷期治疗以期继续提高视力;形态学应答不良的患者继续治疗有可能改善应答状况。由于本研究是回顾性研究,纳入样本量较小且随访时间较短,未来仍需更大样本量、更长随访时间的前瞻性研究加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢国家重点研发计划项目(项目编号:2016YFC0904800)牵头承担单位上海交通大学附属第一人民医院眼科中心提供的帮助

参考文献

- [1] Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC, et al. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration: A Report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(1): 55-63. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.07.028.
- [2] 中华医学会眼科学分会眼底病学组中国老年性黄斑变性临床指南与临床路径制订委员会. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径 [J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29(4): 343-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2013.04.002.
- [3] The Clinical Guideline and Clinical Pathway Development Committee of Age-Related Macular Degeneration, Ocular Fundus Diseases Society, Chinese Ophthalmological Society, Chinese Medical Association. Clinical pathway of age-related macular degeneration in China [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2013, 29(4): 343-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2013.04.002.
- [4] Ozkaya A, Alagoz C, Garip R, et al. The role of indocyanine green angiography imaging in further differential diagnosis of patients with nAMD who are morphologically poor responders to ranibizumab in a real-life setting [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(7): 958-965. DOI: 10.1038/eye.2016.71.
- [5] Kuroda Y, Yamashiro K, Miyake M, et al. Factors associated with recurrence of age-related macular degeneration after anti-vascular endothelial growth factor treatment: a retrospective cohort study [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(11): 2303-2310. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.06.053.
- [6] Olsen TW, Feng X, Kasper TJ, et al. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(2): 250-255. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.05.030.
- [7] Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD [J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(6): 721-731. DOI: 10.1038/eye.2015.48.
- [8] Kim YM, Kim JH, Koh HJ. Improvement of photoreceptor integrity and associated visual outcome in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 154(1): 164-173. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.01.030.
- [9] Arciniegas CA, Ma F, Bartselli G, et al. One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 159(3): 426-436. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.11.022.
- [10] Lee A, Garg PG, Lyon AT, et al. Long-term outcomes of treat and extend regimen of anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration [J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2020, 15(3): 331-340. DOI: 10.18502/jovr.v15i3.7452.
- [11] Haddad WM, Minous FL, Legeai J, et al. Long-term outcomes and incidence of recurrence of neovascularization in treated exudative age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2017, 37(5): 951-961. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001282.
- [12] Hwang RY, Santos D, Oliver S. Rates of exudative recurrence for eyes with inactivated wet age-related macular degeneration on 12-week interval dosing with bevacizumab therapy [J]. *Retina*, 2020, 40(4): 679-685. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002446.
- [13] Roh MI, Kim HS, Song JH, et al. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with naïve, recurrent and regressed CNV associated with AMD after bevacizumab treatment [J]. *Retina*, 2009, 29(4): 523-529. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318195cb15.
- [14] Martin G, Schlunck G, Hansen LL, et al. Differential expression of angioregulatory factors in normal and CNV-derived human retinal pigment epithelium [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 42(4): 321-326. DOI: 10.1007/s00417-003-0838-y.
- [15] 郭译依, 孙晓东. 炎症凋亡与视网膜细胞死亡相关机制的研究进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2018, 34(2): 201-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.02.027.
- [16] Guo YN, Sun XD. Pyroptosis and retinal cell death [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2018, 34(2): 201-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.02.027.
- [17] Wakazono T, Yamashiro K, Oishi A, et al. Recurrence of choroidal neovascularization lesion activity after aflibercept treatment for age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2017, 37(11): 2062-2068. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001451.
- [18] Wang H, Bartselli G, Freeman WR, et al. Temporal pattern of resolution/recurrence of choroidal neovascularization during bevacizumab therapy for wet age-related macular degeneration [J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6(5): 600-605. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.05.09.
- [19] 刘舒, 徐晓芳. 抗血管内皮细胞生长因子药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性研究现状 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(12): 962-966. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.013.
- [20] Liu S, Xu XF. Research progress of anti-VEGF for the therapy in wet age-related macular degeneration [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(12): 962-966. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095.0160.2018.12.013.
- [21] López Gálvez MI, Arias Barquet L, S Figueroa M, et al. Bimonthly, treat-and-extend and as-needed ranibizumab in naïve neovascular age-related macular degeneration patients: 12-month outcomes of a randomized study [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(7): e820-e829 [2020-08-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32190990>. DOI: 10.1111/aos.14399.
- [22] Gupta B, Adewoyin T, Patel SK, et al. Comparison of two intravitreal ranibizumab treatment schedules for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(3): 386-390. DOI: 10.1136/bjo.2010.179499.
- [23] 程子芳, 王海燕, 王雨生. 抗血管内皮生长因子药物治疗新生血管性老年性黄斑变性应答不良及无应答现象机制研究的进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(2): 199-202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2017.02.024.
- [24] Cheng ZF, Wang HY, Wang YS. Progress in the study of anti-vascular endothelial growth factor application for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and the mechanism of poor and non-response [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2017, 33(2): 199-202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2017.02.024.
- [25] 戴虹, 卢颖毅. 影响抗 VEGF 药物治疗湿性 AMD 疗效的因素和对策 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(1): 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.001.
- [26] Dai H, Lu YY. Influence factors and strategies of anti-VEGF therapy for wet AMD [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(1): 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.001.

[22] Iacono P, Battaglia PM, Bandello F. Non-responders to intravitreal ranibizumab in subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration [J]. Ophthalmic Res, 2017, 57 (1): 42-47. DOI:10.1159/000448955.

(收稿日期:2020-11-04 修回日期:2020-12-07)

(本文编辑:张宇)

· 临床经验 ·

黄斑前膜剥除术联合视网膜下注液对黄斑皱褶并发中心凹内层视网膜增厚的疗效评估

刘勇 李朝辉 冯超 徐昶中 康雪琴 李艳子 吴建华

武汉大学附属爱尔眼科医院 430064

通信作者:吴建华, Email:jhwuwh@vip.163.com

【关键词】 特发性黄斑前膜; 黄斑皱褶; 玻璃体切除术; 视网膜下注射; 黄斑形态

基金项目: 爱尔眼科医院集团科研基金 (AM1901D4、AR1901D1); 武汉市卫健委医学科研项目 (WX18B09)

Clinical efficacy of macular epiretinal membrane peeling combined with subretinal injection for macular pucker with thickening of inner foveal layer

Liu Yong, Li Zhaohui, Feng Chao, Xu Changzhong, Kang Xueqin, Li Yanzi, Wu Jianhua

Aier Eye Hospital of Wuhan University, Wuhan 430064, China

Corresponding author: Wu Jianhua, Email:jhwuwh@vip.163.com

【Key words】 Idiopathic macular epiretinal membrane; Macular pucker; Vitrectomy; Subretinal injection; Macular morphology

Fund program: Science Research Foundation of Aier Eye Hospital Group (AM1901D4, AR1901D1);

Medical Research Fund of Wuhan Municipal Health Commission (WX18B09)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200924-00665



扫码观看
手术视频

黄斑皱褶是黄斑区视网膜前膜增厚和收缩引起的一种黄斑疾病,以前膜形成、黄斑内层视网膜增厚、视力下降为特点,其引起视力下降的主要原因是黄斑前膜遮挡中心凹、黄斑区视网膜变形和黄斑水肿^[1]。因此,剥除黄斑前膜以恢复黄斑区解剖结构是临床治疗的主要目标,黄斑前膜剥除术或联合内界膜剥除术是目前治疗黄斑皱褶的主要手术方式^[2]。然而,研究发现中心凹内层厚度超过 190 μm 的黄斑皱褶术后黄斑内层形态较难恢复^[3],糖皮质激素类药物的应用和玻璃体腔空气填充并不能有效促进黄斑形态的恢复^[4-5]。Witkin 等^[6]发现采用视网膜下平衡盐溶液注射联合玻璃体腔空气填充术对孔源性视网膜脱离复位术后黄斑皱褶进行治疗有利于黄斑形态的恢复,但这种术式是否对中心凹内层视网膜严重增厚的黄斑皱褶眼有效鲜见报道。本研究评估玻璃体切割术联合黄斑前膜剥除、视网膜下平衡盐溶液注射、玻璃体腔空气填充术对中心凹内层厚度超过 190 μm 的黄斑皱褶的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用系列病例观察研究方法,选取 2017 年 12 月至 2018 年 5 月在武汉大学附属爱尔眼科医院就诊的中心凹内层厚度超过 190 μm 的黄斑皱褶患者 11 例 11 眼。患者年龄 56~76 岁,平均 (65.6 $\pm$ 5.0) 岁。纳入标准:光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 影像显示黄斑区视网膜表面存在高反射条带

且中心凹内层厚度超过 190 μm 的黄斑皱褶。排除标准:(1) 因角膜或晶状体严重混浊不能窥清眼底者;(2) 患有视网膜血管病变、葡萄膜炎、眼外伤史、视网膜裂孔等眼部疾病者;(3) 玻璃体视网膜手术史者。

本研究经武汉爱尔眼科医院伦理委员会审核批准 (批文号:2017IRB08),研究过程符合赫尔辛基宣言。所有患者了解治疗方法和目的并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 手术操作均由同一位有经验的医师实施。术眼均行 25G 经睫状体平坦部三切口闭合式玻璃体切割术,术中剥除黄斑前膜,参照文献^[7]的方法,用连接玻璃体切割机 (美国爱尔康公司) 的 38G 针头以黏性液体注入模式 (硅油注入模式) 在黄斑中心凹上、下方和颞侧 2~4 mm 处向视网膜下注射适量平衡盐溶液形成局部泡状视网膜脱离。行气液交换,以滤过空气填充玻璃体腔 (图 1,视频)。术后患者均保持俯卧位 1 周。

1.2.2 眼科检查及评估指标 所有术眼随访 3 个月,分别于术前及术后 1、3 个月采用国际标准视力表检查最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 并换算为 LogMAR 视力;采用 MAIA 黄斑功能评估仪 (意大利 CenterVue 公司) 测定术眼黄斑 10°区域的平均视网膜光敏感度 (mean retinal sensitivity, MRS);采用三维 OCT (DRI OCT Triton 型,日本 Topcon 公司) 测量黄斑中心 7.0 mm $\times$ 7.0 mm 视网膜断层结构,黄斑中心凹厚度 (central foveal thickness, CFT) 以及黄斑中心凹处内界膜