

· 临床研究 ·

康柏西普玻璃体腔注射联合曲安奈德后 Tenon 囊下注射对非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿的疗效评估

解瑞¹ 原丽²¹长治医学院附属和平医院眼科, 长治 046000; ²长治医学院生理学教研室, 长治 046000

通信作者: 原丽, Email: zhengjiao. 2004@163. com

【摘要】 目的 评估康柏西普玻璃体腔注射(IVC)联合曲安奈德后 Tenon 囊下注射(PSTA)治疗非缺血型视网膜分支静脉阻塞(BRVO)继发黄斑水肿的临床疗效。方法 采用非随机对照临床研究,纳入 2016 年 10 月至 2019 年 11 月于长治医学院附属和平医院眼科就诊的单眼非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿患者 59 例 59 眼,根据注射药物不同分为 IVC 组 28 眼和 IVC+PSTA 组 31 眼。IVC 组采用 1+按需(PRN)方案给予 IVC 治疗,IVC+PSTA 组首次治疗给予 IVC 联合 PSTA 治疗,之后按 PRN 方案仅予以 IVC 治疗。比较 2 个组注射前和注射后 1、3、6 个月最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹厚度(CMT)、眼压变化及重复注射次数,观察 2 个组眼部并发症。结果 2 个组 BCVA 组间总体比较差异无统计学意义,不同时间点 BCVA 总体比较差异有统计学意义($F_{\text{分组}}=0.464, P=0.498; F_{\text{时间}}=25.454, P<0.001$), 2 个组注射后不同时间点 BCVA 均较注射前明显提高,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。2 个组注射前后不同时间点 CMT 总体比较差异均有统计学意义($F_{\text{分组}}=6.208, P=0.016; F_{\text{时间}}=155.505, P<0.001$), 2 个组注射后不同时间点 CMT 均较注射前明显降低,注射后 1 个月和 3 个月 IVC+PSTA 组 CMT 值小于 IVC 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。2 个组眼压总体比较差异有统计学意义,不同时间点眼压比较差异无统计学意义($F_{\text{分组}}=9.994, P=0.006; F_{\text{时间}}=2.679, P=0.056$),其中注射后 1 个月和 3 个月 IVC+PSTA 组眼压高于 IVC 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$); IVC+PSTA 组有 4 眼眼压 >21 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。6 个月随访期内,IVC 组平均重复注射 (1.25 ± 0.93)次,多于 IVC+PSTA 组的 (0.61 ± 0.72)次,差异有统计学意义($P=0.039$)。2 个组患者均未见其他眼部并发症。结论 IVC 联合 PSTA 可明显改善非缺血型 BRVO 患者的视力和黄斑水肿程度,单次 PSTA 早期可强化康柏西普缓解黄斑水肿的作用,短期内减少康柏西普重复注射次数。

【关键词】 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 康柏西普; 曲安奈德; 后 Tenon 囊下注射

基金项目: 山西省自然科学基金项目 (20210302124324); 山西省卫生健康委员会科研课题项目 (2019136、2020135); 山西省高等学校科技创新项目 (2017166); 长治医学院博士启动基金项目 (BS17001)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200229-00124

Evaluation of efficacy of combination therapy of intravitreal conbercept with posterior sub-Tenon triamcinolone acetone for treatment of macular edema secondary to non-ischemic branch retinal vein occlusion

Xie Rui¹, Yuan Li²¹Department of Ophthalmology, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China; ²Department of Physiology, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China

Corresponding author: Yuan Li, Email: zhengjiao. 2004@163. com

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of combination therapy of intravitreal conbercept (IVC) with posterior sub-Tenon injection of triamcinolone acetone (PSTA) in treating macular edema secondary to non-ischemic branch retinal vein occlusion (BRVO). **Methods** A nonrandomized controlled study was conducted. Fifty-nine patients (59 eyes) diagnosed with macular edema secondary to non-ischemic BRVO were enrolled in Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College from October 2016 to November 2019. The subjects were divided into IVC group (28 eyes) and combination therapy of IVC with PSTA group (IVC+PSTA group for short)

(31 eyes). IVC group received IVC 0.5 mg and IVC+PSTA group received IVC 0.5 mg combined with PSTA 40 mg as the initial therapy, then a pro re nata (PRN) IVC administration was adopted for the two groups. The mean best corrected visual acuity (BCVA) converted to the logarithm of the minimum angle of resolution unit, central macular thickness (CMT) and intraocular pressure (IOP) before and 1, 3, 6 months after injection were measured and compared. The number of repeated IVC injections and relevant complications were recorded. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College (No. 20160R9). Written informed consent was obtained from each subject prior to any medical examination. **Results** There was a statistically significant difference in BCVA between the two groups among different time points ($F_{\text{group}} = 0.464, P = 0.498; F_{\text{time}} = 25.454, P < 0.001$). Compared with before injection, the BCVA of both groups was significantly improved at each time point after injection (all at $P < 0.001$). There was a statistically significant difference in CMT between the two groups among different time points ($F_{\text{group}} = 6.208, P = 0.016; F_{\text{time}} = 155.505, P < 0.001$). The CMT of both groups at each time point after injection was significantly smaller than that before injection, and the CMT in IVC+PSTA group at 1 and 3 months after injection was smaller than that in IVC group (all at $P < 0.05$). There was a statistically significant overall difference in IOP between the two groups ($F_{\text{group}} = 9.994, P = 0.006; F_{\text{time}} = 2.679, P = 0.056$). At 1 and 3 months after injection, the IOP in IVC+PSTA group was higher than that in IVC group, showing statistically significant differences (both at $P < 0.01$). There were 4 eyes with an IOP higher than 21 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) in IVC+PSTA group. Within the 6-month follow-up, the mean number of repeated IVC injections of IVC group was 1.25 ± 0.93 , which was higher than 0.61 ± 0.72 of IVC+PSTA group, and the difference was statistically significant ($P = 0.039$). No other ocular complication was observed in both groups. **Conclusions** Combination therapy of IVC with PSTA is effective in improving the BCVA and macular edema of patients with macular edema secondary to non-ischemic BRVO. A single PSTA injection can enhance the effect of conbercept in relieving macular edema in early months and reduce the number of repeated conbercept injections in the short term.

[Key words] Retinal vein occlusion; Macular edema; Conbercept; Triamcinolone acetonide; Posterior sub-Tenon injection

Fund program: Natural Science Foundation of Shanxi Province (20210302124324); Scientific Research Project of Health Commission in Shanxi Province (2019136, 2020135); Scientific and Technological Innovation Projects of Colleges and Universities in Shanxi Province (2017166); Doctoral Startup Fund of Changzhi Medical College (BS17001)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200229-00124

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是临床上常见的视网膜血管性疾病, 其中视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 约占 80%^[1]。黄斑水肿是 BRVO 的主要并发症之一。目前, 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物已逐渐成为 RVO 继发黄斑水肿的主要治疗方式, 但临床工作中发现, 眼内反复多次注射和较大的经济负担仍然是患者对治疗依从性差的主要原因^[2]。长效糖皮质激素曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 玻璃体腔注射 (intravitreal triamcinolone acetonide, IVTA) 治疗 RVO 继发黄斑水肿被证实有效, 且 TA 与抗 VEGF 药物联合玻璃体腔注射, 作用相当或优于抗 VEGF 单药, 并可减少抗 VEGF 药物的重复注射次数^[3-4], 但 IVTA 治疗可引起青光眼、白内障、感染性眼内炎及视网膜脱离等并发症, 限制了其临床应用^[5-6]。研究表明, TA 后 Tenon 囊下注射 (posterior

sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide, PSTA) 对黄斑水肿的疗效接近于 IVTA, 同时并发症少于 IVTA^[7], 但 PSTA 联合抗 VEGF 药物治疗 RVO 的相关研究少见。本研究拟评估康柏西普玻璃体腔注射 (intravitreal conbercept, IVC) 联合 PSTA 治疗非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用非随机对照临床研究, 选择 2016 年 10 月至 2019 年 11 月在长治医学院附属和平医院眼科就诊的单眼非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿患者。纳入标准: (1) 经 +90 D 前置镜、荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 及光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查确诊为非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿; (2) 最佳矫正视力 (best corrected

visual acuity, BCVA) ≤ 0.5 (小数视力); (3) OCT 检查显示黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT) $\geq 250 \mu\text{m}$; (4) 完成治疗和复查方案, 随访至少 6 个月, 资料完备。排除标准: (1) 年龄 < 18 岁或炎症性 BRVO; (2) 病程 > 6 个月或复发病例; (3) 眼压 $> 21 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$); (4) 有浅前房、青光眼及高度近视病史或明显屈光介质混浊者; (5) 合并糖尿病视网膜病变、黄斑前膜及玻璃体黄斑牵引等可引起黄斑水肿的其他眼病; (6) 接受过抗 VEGF 药物、眼底激光或 TA 等治疗或有内眼手术史; (7) 开始治疗后的 6 个月内进展为缺血型 BRVO。最终纳入患者 59 例 59 眼, 根据治疗方案不同分为 IVC 组 28 眼和 IVC+PSTA 组 31 眼。2 个组患者性别构成比、年龄、病程、注射前 BCVA、CMT 及眼压比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。注射前向患者说明不同治疗方案可能的获益及风险, 根据患者意愿选择治疗方案, 并签署知情同意书。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 经长治医学院附属和平医院伦理委员会批准 (批文号: 20160R9)。

1.2 方法

1.2.1 IVC 患眼注射前 3 d 采用质量分数 0.5% 左氧氟沙星滴眼液每天点眼 4 次, 注射当日生理盐水冲洗结膜囊及泪道, 复方托吡卡胺滴眼液点眼扩瞳, 盐酸丙美卡因滴眼液点眼行表面麻醉。参照文献[8]的方法, 术眼常规消毒铺巾, 置开睑器, 质量分数 5% 聚维酮碘结膜囊消毒 30 s, 生理盐水冲洗, 抽取康柏西普 (成都康弘生物科技有限公司, $2 \text{ mg}/0.2 \text{ ml}$) 0.05 ml , 换 30 G 针头由颞下角膜缘后 $3.5 \sim 4.0 \text{ mm}$ 处垂直进针, 注入全部药液, 缓慢拔针, 无菌棉签轻压数秒。指测眼压及手动视力, 若眼压高, 前房穿刺放液 0.05 ml 。注射完毕结膜囊内涂氧氟沙星眼膏, 无菌纱布遮盖患眼。术后左氧氟沙星滴眼液每天 4 次点眼 1 周。

1.2.2 IVC 联合 PSTA 参照文献[9]的方法, 术中先

行 IVC (注射位置选择鼻下方或颞上方, 康柏西普 0.05 ml) 后即于角膜缘后 4 mm 平行角膜缘做长约 1 mm 的球结膜及 Tenon 囊切口, 抽取 TA (昆明积大制药股份有限公司, $40 \text{ mg}/1 \text{ ml}$) 1 ml , 用钝弯针头贴巩膜伸入后 Tenon 囊, 缓慢推入药液, 拔针后轻压平结膜切口。注射完毕处置及注射后用药同前。

1.2.3 重复注射标准及方法 参照文献[10-11]重复注射标准, 在随访期间, 与前次复查结果相比, 若 BCVA 下降 ≥ 2 行和/或 CMT 增加 $\geq 100 \mu\text{m}$, 则进行重复注射, 即 1+按需 (pro re nata, PRN) 治疗方案。2 个组患眼重复注射时均仅予以 IVC, 注射方法、剂量及注射前后处理均同 1.2.1。

1.2.4 疗效评价

1.2.4.1 评价方案 所有患者注射前, 注射后 1 d、1 周及每月随访, 行 BCVA、眼压、裂隙灯显微镜、+90 D 前置镜及 OCT 检查, 注射前和注射后每 3 个月或根据病情变化行 FFA 检查, 至少随访 6 个月。对 2 个组注射前及注射后 1、3 和 6 个月的 BCVA、CMT 及眼压进行比较, 观察随访期内手术和药物相关的眼部并发症, 比较 2 个组重复注射次数。

1.2.4.2 评价指标及方法 (1) BCVA 检查 采用国际标准对数视力表检查 BCVA, 统计时换算为最小分辨角对数 (logarithm of minimal angle of resolution, LogMAR) 视力。(2) 眼压测量 采用 TX-F 型全自动非接触眼压计 (日本 Canon 株式会社), 由同一眼科专业技师操作, 连续测量 3 次, 2 次差值不超过 3 mmHg , 取平均值。(3) CMT 测定 采用 4000 型 Cirrus HD-OCT (德国 Carl Zeiss 公司), 由同一经验丰富的眼科医师操作, 应用 Macular Cube 512×128 扫描模式, 选择清晰图像及水平径线, 用设备自带软件手动测量中心凹处由内界膜至视网膜色素上皮层下缘的厚度, 即为 CMT 值。测量 3 次, 且最大差值不超过 $10 \mu\text{m}$, 取平均值。

表 1 2 个组患者基线特征比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics of patients between two groups

组别	例数/眼数	性别构成比 (男/女, n/n) ^a	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) ^b	病程 ($\bar{x} \pm s$, 周) ^b	注射前 BCVA ($\bar{x} \pm s$, LogMAR 视力) ^b	注射前 CMT ($\bar{x} \pm s$, μm) ^b	注射前眼压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg) ^b
IVC 组	28/28	16/12	61.0 \pm 8.4	13.5 \pm 2.9	0.59 \pm 0.21	522.21 \pm 111.60	14.36 \pm 2.61
IVC+PSTA 组	31/31	13/18	58.3 \pm 9.4	14.4 \pm 3.0	0.55 \pm 0.24	513.39 \pm 114.32	15.03 \pm 2.66
χ^2/t 值		1.361	-1.042	1.189	0.556	-0.266	-1.001
P 值		0.243	0.297	0.239	0.580	0.790	0.317

注: (a: χ^2 检验; b: 独立样本 t 检验) IVC: 康柏西普玻璃体腔注射; PSTA: 曲安奈德后 Tenon 囊下注射; BCVA: 最佳矫正视力; CMT: 黄斑中心凹厚度 $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$

Note: (a: χ^2 test; b: Independent samples t -test) IVC: intravitreal conbercept; PSTA: posterior sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide; BCVA: best corrected visual acuity; CMT: central macular thickness $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$



1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 Levene 检验证实组间方差齐;定性资料以频数和百分数表示。2 个组患者年龄、病程和注射前 BCVA、CMT 及眼压比较采用独立样本 *t* 检验。2 个组患眼注射前及注射后 1、3、6 个月 BCVA、CMT 和眼压总体差异比较采用重复测量两因素方差分析,多重比较采用 LSD-*t* 检验。2 个组患者性别构成比、重复注射患眼比例以及术后 6 个月时 BCVA 提高 ≥ 3 行、下降 ≥ 0 行和 CMT $< 250 \mu\text{m}$ 患眼比例比较采用 χ^2 检验。2 个组重复注射次数比较采用 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组注射前后不同时间点 BCVA 比较

2 个组注射前后不同时间点 BCVA 组间总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 0.464, P = 0.498$),不同时间点总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 25.454, P < 0.001$),其中 2 个组术后 1、3、6 个月 BCVA 均较注射前明显提高,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$) (表 2)。与注射前相比,注射后 6 个月 BCVA 提高 ≥ 3 行者 IVC 组 15 眼,占 53.6%,IVC+PSTA 组 19 眼,占 61.3%,组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.359, P = 0.549$);BCVA 下降 ≥ 0 行者 IVC 组 4 眼,占 14.3%,IVC+PSTA 组 4 眼,占 12.9%,组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.024, P = 0.877$);所有患眼

中,仅 IVC+PSTA 组 1 眼 BCVA 下降 ≥ 3 行,占 3.2%。

2.2 2 个组注射前后不同时间点 CMT 比较

2 个组注射前后不同时间点 CMT 总体比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 6.208, P = 0.016; F_{\text{时间}} = 155.505, P < 0.001$),其中 2 个组术后 1、3 和 6 个月 CMT 均较注射前降低,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$),注射后 1 个月和 3 个月 IVC+PSTA 组 CMT 小于 IVC 组,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 3,图 1)。注射后 6 个月,CMT $< 250 \mu\text{m}$ 者 IVC 组 14 眼,占 50.0%,IVC+PSTA 组 17 眼,占 54.8%,组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.138, P = 0.710$)。

表 2 2 个组患者注射前后不同时间点 BCVA 比较 ($\bar{x} \pm s$, LogMAR 视力)
Table 2 Comparison of BCVA between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s$, LogMAR)

组别	眼数	注射前后不同时间点 BCVA			
		注射前	注射后 1 个月	注射后 3 个月	注射后 6 个月
IVC 组	28	0.59 ± 0.21	0.36 ± 0.23 ^a	0.40 ± 0.24 ^a	0.32 ± 0.32 ^a
IVC+PSTA 组	31	0.55 ± 0.24	0.35 ± 0.19 ^a	0.33 ± 0.20 ^a	0.28 ± 0.25 ^a

注: $F_{\text{分组}} = 0.464, P = 0.498; F_{\text{时间}} = 25.454, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 0.794, P = 0.502$ 。与各自组内注射前比较, ^a $P < 0.001$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) BCVA: 最佳矫正视力; IVC: 康柏西普玻璃体腔注射; PSTA: 曲安奈德后 Tenon 囊下注射

Note: $F_{\text{group}} = 0.464, P = 0.498; F_{\text{time}} = 25.454, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 0.794, P = 0.502$. Compared with the same group before injection, ^a $P < 0.001$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) BCVA: best corrected visual acuity; IVC: intravitreal conbercept; PSTA: posterior sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide

表 3 2 个组患者注射前后不同时间点 CMT 比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)
Table 3 Comparison of CMT between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	注射前后不同时间点 CMT			
		注射前	注射后 1 个月	注射后 3 个月	注射后 6 个月
IVC 组	28	522.21 ± 111.60	304.14 ± 72.67 ^a	330.79 ± 110.19 ^a	274.93 ± 70.53 ^a
IVC+PSTA 组	31	513.39 ± 114.32	269.23 ± 51.62 ^{ab}	250.59 ± 59.23 ^{ab}	245.71 ± 43.33 ^a

注: $F_{\text{分组}} = 6.208, P = 0.016; F_{\text{时间}} = 155.505, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 1.804, P = 0.157$ 。与各自组内注射前比较, ^a $P < 0.001$; 与同时间点 IVC 组比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) CMT: 黄斑中心凹厚度; IVC: 康柏西普玻璃体腔注射; PSTA: 曲安奈德后 Tenon 囊下注射

Note: $F_{\text{group}} = 6.208, P = 0.016; F_{\text{time}} = 155.505, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 1.804, P = 0.157$. Compared with the same group before injection, ^a $P < 0.001$; compared with IVC group at corresponding time points, ^b $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) CMT: central macular thickness; IVC: intravitreal conbercept; PSTA: posterior sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide

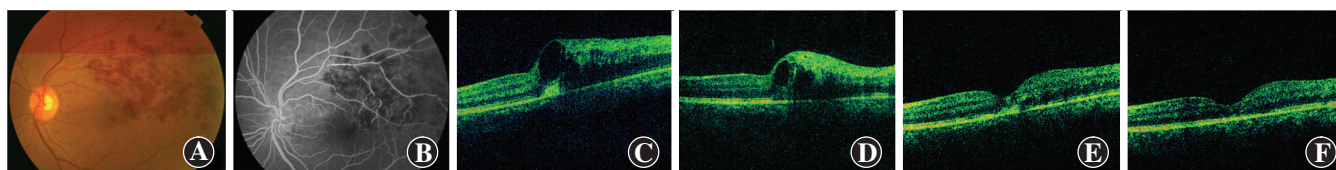


图 1 IVC+PSTA 治疗前后黄斑水肿变化 A: 注射前眼底彩照 B: 注射前 FFA C: 注射前 OCT D: 注射后 1 个月 OCT E: 注射后 3 个月 OCT F: 注射后 6 个月 OCT

Figure 1 Changes of macular edema in a patient after injection in IVC+PSTA group A: Fundus image before injection B: FFA image before injection C: OCT image before injection D: OCT image at 1 month after injection E: OCT image at 3 months after injection F: OCT image at 6 months after injection

2.3 2 个组注射前后不同时间点眼压比较及并发症情况

2 个组注射前后不同时间点眼压比较,不同时间点总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 2.679, P = 0.056$), 组间总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 9.994, P = 0.006$), 其中注射后 1 个月和 3 个月 IVC+PSTA 组眼压高于 IVC 组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$) (表 4)。6 个月随访期内, IVC 组无患眼眼压 > 21 mmHg 者, IVC+PSTA 组 4 眼眼压 > 21 mmHg, 占 12.9%, 其中 1 眼眼压 > 30 mmHg, 均予以 1 种降眼压药物治疗后眼压得到控制。2 个组均未出现眼内炎、眶蜂窝织炎、视网膜脱离、眼球穿破、明显白内障进展、玻璃体积血及球后血肿等并发症。

表 4 2 个组患者注射前后不同时间点眼压比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Table 4 Comparison of intraocular pressure between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	眼数	注射前后不同时间点眼压			
		注射前	注射后 1 个月	注射后 3 个月	注射后 6 个月
IVC 组	28	14.36±2.61	13.86±2.01	14.54±2.00	14.75±2.01
IVC+PSTA 组	31	15.03±2.66	16.35±3.18 ^a	16.84±3.93 ^a	15.74±2.49

注: $F_{\text{分组}} = 9.994, P = 0.006; F_{\text{时间}} = 2.679, P = 0.056; F_{\text{交互作用}} = 3.884, P = 0.014$ 。与同时间点 IVC 组比较, ^a $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) IVC: 康柏西普玻璃体腔注射; PSTA: 曲安奈德后 Tenon 囊下注射 1 mmHg = 0.133 kPa

Note: $F_{\text{group}} = 9.994, P = 0.006; F_{\text{time}} = 2.679, P = 0.056; F_{\text{interaction}} = 3.884, P = 0.014$. Compared with IVC group at corresponding time points, ^a $P < 0.01$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) IVC: intravitreal conbercept; PSTA: posterior sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide 1 mmHg = 0.133 kPa

2.4 2 个组重复注射次数比较

IVC 组平均重复注射 (1.25 ± 0.93) 次, 多于 IVC+PSTA 组的 (0.61 ± 0.72) 次, 差异有统计学意义 ($P = 0.039$)。6 个月随访期内, 重复注射患眼数 IVC 组占 78.6% (22/28), 多于 IVC+PSTA 组的 48.4% (15/31), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.732, P = 0.017$)。IVC 组 3 眼进行了 3 次重复注射, 7 眼进行了 2 次重复注射, 12 眼进行了 1 次重复注射, 分别占 10.7%、25.0% 和 42.9%; IVC+PSTA 组 4 眼进行了 2 次重复注射, 11 眼进行了 1 次重复注射, 分别占 12.9% 和 35.5%。

3 讨论

非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿通常被认为可自愈, 研究表明, 即使未经治疗, 50%~60% 的患者最终视力不低于 0.5, 但 3 年视力也仅较基线提高 0.23 行, 而对于基线视力低于 20/200 的患者, 若不及时干预, 预后较差^[12]。

VEGF 水平升高是黄斑水肿发生的重要因素, 且其浓度与黄斑水肿程度密切相关^[13-14]。因此, 抗 VEGF 药物被广泛用于各种病因黄斑水肿的治疗。众多研究已证实抗 VEGF 药物对 RVO 的有效性和安全性^[15-17]。本研究结果显示, IVC 治疗后 BCVA 和 CMT 均明显好转, 第 1 个月改善最为显著, 随后呈现缓慢而持续的获益, 这与既往研究结果基本一致^[10], 表明康柏西普对非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿起效迅速、疗效确切。IVC 组 3 个月时 BCVA 和 CMT 略有回退, 与 Li 等^[11] IVC 治疗 BRVO 的研究结果相同。推测与药物代谢过程有关, 随着药物作用的衰减, VEGF 表达量回升。

关于康柏西普对 RVO 治疗方案的选择, 尚无确定的循证医学证据, 基于效价比的个性化方案仍是治疗导向。虽有研究者支持 3+PRN 或 6+PRN 治疗模式, 但 1+PRN 方案同样被证明有效。有研究表明, 用雷珠单抗治疗 BRVO, 1+PRN 和 3+PRN 方案疗效相当, 前者注射次数更少^[18]。结合研究所在地临床实际, 本研究采用 1+PRN 方案, 结果显示随访 6 个月时 BCVA 和 CMT 明显改善患眼的比例与既往 3+PRN 的研究结果大致相当^[10], 说明了 IVC 1+PRN 治疗方案的有效性。

抗 VEGF 药物对 RVO 继发黄斑水肿有较好的治疗作用, 但其重复注射带来的经济考量和潜在的内眼操作风险却难以回避。一直以来, 糖皮质激素被证实可通过抑制前列腺素的产生、下调 VEGF 表达、降低血管通透性和稳定血-视网膜屏障来改善黄斑水肿及视功能^[19]。其中, TA 因具有抗炎作用强、维持时间长和价格低廉的特点而被广泛应用^[20-21]。有研究表明, IVTA 联合抗 VEGF 药物治疗 RVO 继发黄斑水肿, 疗效确切, 并可减少抗 VEGF 药物和 IVTA 重复注射次数^[4], 但应用 IVTA 可带来各种并发症。PSTA 药物可以渗透巩膜到达玻璃体腔, 并在一段时间内保持足够的治疗浓度, 在对 RVO 继发黄斑水肿的治疗中显示一定疗效的同时减少了玻璃体腔注射引起的并发症^[19, 22]。

本研究显示, IVC+PSTA 组治疗后 BCVA 和 CMT 的总体变化趋势与 IVC 相似, 且 6 个月随访时 2 组疗效相当。但治疗后 1 个月和 3 个月, IVC+PSTA 组

视力改善程度与 IVC 组相当,减轻黄斑水肿作用优于 IVC 组。Moon 等^[9]采用贝伐单抗联合 PSTA 治疗 BRVO 继发黄斑水肿,与本研究结果相似,在 6 个月的随访期内,联合治疗组在术后 1 个月时表现出比贝伐单抗单药更强的黄斑水肿改善优势。不同于抗 VEGF 药物直接阻断 VEGF 来发挥作用,TA 是通过下调 VEGF 和白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-17 等炎性因子表达而起效^[23],二者作用途径不同,可能存在协同增效。有研究者认为,TA 能将 BCVA 和 CMT 稳定维持在一定水平,而康柏西普能改善 BCVA 和 CMT 的空间更大,但其效用存在回退现象^[24]。PSTA 的作用时间可达 113 d^[25],我们推测治疗早期单次 PSTA 在增强 IVC 减轻黄斑水肿作用的同时也消除了 IVC 3 个月时疗效轻度回退的现象,但在 6 个月时随着 TA 的代谢,这种协同作用逐渐消失,2 个组对黄斑水肿的改善趋于一致。值得注意的是,联合 PSTA 对 IVC 疗法改善患者的 BCVA 并无增益。黄斑水肿是造成视力下降重要但不是唯一的因素,RVO 黄斑区毛细血管的损伤程度、血流循环状况以及氧供均可影响视力,长时间黄斑水肿可造成光感受器不可逆损害,初始视力差的患者即使黄斑水肿消退良好,最终视力改善程度有限;此外,黄斑水肿减轻程度不足以引起有统计学意义的视力变化,这些可能都是其发生原因。但另一项研究表明,与贝伐单抗单药相比,贝伐单抗联合 IVTA 对视力和黄斑水肿的改善均无明显优势^[26],我们推测该结果不同可能与不同种类的抗 VEGF 药物和 TA 给药方式、非缺血型和缺血型病例混合、未对不同黄斑水肿结构分型及样本量小等因素有关。无论如何,视力仅是视功能评价指标之一,联合治疗与抗 VEGF 单药相比,对 BCVA 改善无论有无额外增益,其更强的缓解黄斑水肿作用是否会对其他视功能评价指标产生有利影响还有待进一步研究。

眼压升高和青光眼是 TA 应用的主要并发症。本研究中,在治疗 1 个月和 3 个月时,IVC+PSTA 组眼压高于 IVC 组,且前者注射后眼压较注射前有短暂升高的趋势。此外,IVC+PSTA 组中 12.9% 的患眼眼压超过 21 mmHg,但在短期内得以控制和恢复。既往类似研究表明,单次 PSTA 和 IVTA 眼压升高比例分别为 8.6% 和 25.3%,重复注射眼压升高更为明显,在治疗后 3 个月时平均眼压升高最为显著,6 个月时眼压恢复正常,这与 TA 在眼内代谢进程时间相符^[2,9]。药物颗粒阻塞、小梁网结构功能改变及细胞外基质异常导致房水外流受阻是 TA 引起眼压升高的主要原因,PSTA 药物进入玻璃体腔和前房的速度更慢,可能对

小梁网的影响较小,而单次 PSTA 可降低重复注射药物积累带来的高眼压风险^[27-28]。

除高眼压外,2 个组在 6 个月随访期内均未出现与操作及药物相关的其他并发症,提示 IVC 联合单次 PSTA 是相对安全的治疗方式。感染性眼内炎和视网膜脱离是玻璃体腔注射的严重并发症,有报道 IVTA 治疗后感染性眼内炎的发生率为 0.26%,抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后眼内炎和视网膜脱离的发生率分别为 0.24% 和 0.18%^[29]。而 PSTA 不穿透巩膜,其与 IVC 联合理论上不会增加眼内炎及视网膜脱离的发生率,文献检索也未见 PSTA 引起视网膜脱离或眼内炎的相关报道。但本研究观察时间短、样本量较小,也可能是未见白内障明显进展等其他并发症的原因。

在 6 个月的短期随访中,IVC+PSTA 组重复注射次数及行重复注射患眼比例均少于 IVC 组,这与既往研究结果大致相同^[9,11]。如前所述,2 种药物作用途径和机制不同,抗 VEGF 药物作用强而快、持续时间较短,PSTA 作用弱,但持续时间长。本研究也提示,单次 PSTA 在 6 个月内可与康柏西普互补协同,稳定疗效的同时减少黄斑水肿的复发,进而降低康柏西普重复注射频率。

最近一项 Meta 分析对 BRVO 继发黄斑水肿在真实世界中的治疗进行了评估,结果显示,真实世界中的抗 VEGF 药物对患者视力及黄斑解剖的疗效低于随机对照试验,这可能与真实世界中抗 VEGF 药物注射频率较低有关^[3]。我们在临床实践中也发现,很多患者抗 VEGF 治疗预定方案难以严格完成与患者自身依从性较差、恐惧治疗及对疾病认识不足等因素有关,抗 VEGF 药物重复注射带来的经济负担重也是重要的影响因素,因此基于效价比考量的治疗方式具有重要的实际意义。本研究证实,短期内联合单次 PSTA 与康柏西普单药疗效基本相当,且在治疗早期 PSTA 强化了康柏西普缓解黄斑水肿的作用。从经济角度看,TA 价格远低于康柏西普,单次 PSTA 一定程度上降低了康柏西普的重复注射次数及患者和社会的经济压力,也减少了抗 VEGF 药物反复眼内注射可能带来的更为严重的潜在风险。PSTA 与 IVC 同时完成,亦未增加额外的手术次数。联合治疗可引起眼压升高的不良反应,而康柏西普罕见药物引起的高眼压,单次 PSTA 眼压升高比例较低、程度较轻、持续时间短且容易控制,但青光眼、高度近视患者需尽量避免使用。总体而言,对于非缺血型 BRVO 继发黄斑水肿患者,康柏西普玻璃体腔注射联合 PSTA 是一种效价比高、相对安全的治疗方案。

综上所述,本研究结果表明 IVC 联合 PSTA 可明显改善非缺血型 BRVO 患者的视力和黄斑水肿程度,单次 PSTA 早期可强化康柏西普缓解黄斑水肿的作用,短期内减少康柏西普重复注射次数。本研究为回顾性短期观察,样本量较小,针对 PSTA 最佳治疗剂量、长期重复 PSTA 需求和时间间隔、联合治疗远期疗效和并发症频度与强度、疗效评价指标的优化、治疗终点的确定以及基于不同病因 BRVO、不同基线视力和黄斑水肿类型亚组分析的个性化治疗模式选择等众多问题仍需长期大样本、多中心、前瞻性、随机对照试验进一步明确,并以此为依据为临床实践提供更为科学规范的指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 解瑞:设计试验、实施研究、采集/分析数据、文章撰写;

原丽:数据统计、文章修改及定稿

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 [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(6): 1094-1101. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058.
- [2] Ghoraba HH, Leila M, Elgouhary SM, et al. Safety of high-dose intravitreal triamcinolone acetonide as low-cost alternative to anti-vascular endothelial growth factor agents in lower-middle-income countries [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 2383-2391. DOI: 10.2147/OPHT.S185274.
- [3] Ang JL, Ah-Moye S, Kim LN, et al. A systematic review of real-world evidence of the management of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(10): 1770-1796. DOI: 10.1038/s41433-020-0861-9.
- [4] Osaka R, Muraoka Y, Nakano Y, et al. One-year results of anti-vascular endothelial growth factor therapy combined with triamcinolone acetonide for macular edema associated with branch retinal vein occlusion [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2020, 64(6): 605-612. DOI: 10.1007/s10384-020-00765-w.
- [5] Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, et al. Periocular triamcinolone *vs.* intravitreal triamcinolone *vs.* intravitreal dexamethasone implant for the treatment of uveitic macular edema: the periocular *vs.* intravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) trial [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(2): 283-295. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.08.021.
- [6] Yumusak E, Buyuktortop N, Ornek K. Early results of dexamethasone implant, ranibizumab, and triamcinolone in macular edema due to branch retinal vein occlusion [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2016, 26(1): 54-59. DOI: 10.5301/ejo.5000637.
- [7] Tatsumi T, Oshitari T, Ando T, et al. Comparison of the efficacy of sub-Tenon versus intravitreal triamcinolone acetonide injection during cataract surgery for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmologica*, 2019, 241(1): 17-23. DOI: 10.1159/000489716.
- [8] 王玲. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物的标准操作规范及眼部并发症 [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2015, 15(4): 267-269. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2015.04.011.
Wang L. Standard operation procedure and severe adverse effects of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents [J]. *Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngol*, 2015, 15(4): 267-269. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2015.04.011.
- [9] Moon J, Kim M, Sagong M. Combination therapy of intravitreal bevacizumab with single simultaneous posterior subtenon triamcinolone acetonide for macular edema due to branch retinal vein occlusion [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(8): 1084-1090. DOI: 10.1038/eye.2016.96.
- [10] Sun Z, Zhou H, Lin B, et al. Efficacy and safety of intravitreal conbercept injections in macular edema secondary to retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2017, 37(9): 1723-1730. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001404.
- [11] Li F, Sun M, Guo J, et al. Comparison of conbercept with ranibizumab for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(8): 1174-1178. DOI: 10.1080/02713683.2017.1285943.
- [12] Gutman FA. Macular edema in branch retinal vein occlusion: prognosis and management [J]. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1977, 83(3 Pt 1): 488-495.
- [13] Nicolò M, Ferro Desideri L, Vagge A, et al. Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(3): 193-200. DOI: 10.1080/13543784.2021.1879791.
- [14] Feltgen N, Pielen A. Retinal vein occlusion: epidemiology, classification and clinical findings [J]. *Ophthalmologie*, 2015, 112(7): 607-618; quiz 619-620. DOI: 10.1007/s00347-015-0105-8.
- [15] Wang B, Fang S, Chen L. Intravitreal injection of conbercept combined with retinal photocoagulation on macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6): 3537-3542. DOI: 10.3892/etm.2020.8660.
- [16] Tang F, Qin X, Lu J, et al. Optical coherence tomography predictors of short-term visual acuity in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion treated with intravitreal conbercept [J]. *Retina*, 2020, 40(4): 773-785. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002444.
- [17] Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Effect of bevacizumab *vs* aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 317(20): 2072-2087. DOI: 10.1001/jama.2017.4568.
- [18] Miwa Y, Muraoka Y, Osaka R, et al. Ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion: one initial injection versus three monthly injections [J]. *Retina*, 2017, 37(4): 702-709. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001224.
- [19] Kola M, Hacıoglu D, Turk A, et al. The effectiveness and reliability of posterior sub-Tenon triamcinolone acetonide injection in branch retinal vein occlusion-related macular edema [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016, 35(3): 185-189. DOI: 10.3109/15569527.2015.1074586.
- [20] Watanabe A, Tsuzuki A, Arai K, et al. Efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema after vitrectomy [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32(1): 38-43. DOI: 10.1089/jop.2015.0045.
- [21] Kim MW, Moon H, Yang SJ, et al. Effect of posterior subtenon triamcinolone acetonide injection on diabetic macular edema refractory to intravitreal bevacizumab injection [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2016, 30(1): 25-31. DOI: 10.3341/kjo.2016.30.1.25.
- [22] Shen L, Mao J, Chen Y, et al. Transscleral permeation of subtenon triamcinolone in different vitreoretinal diseases [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(3): 649-651. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.027.
- [23] Sohn HJ, Han DH, Lee DY, et al. Changes in aqueous cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for macular oedema in branch retinal vein occlusion [J/O]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(3): e217-e224 [2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889803/>. DOI: 10.1111/aos.12219.
- [24] 马锋伟, 杜翠云, 程美红, 等. 康柏西普与曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿临床疗效的比较 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(9): 837-841. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.09.013.
Ma FW, Du CY, Cheng MH, et al. A comparative study on conbercept and triamcinolone acetonide intravitreal injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*,

- 2016, 34(9): 837-841. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 09. 013.
- [25] Shen L, You Y, Sun S, et al. Intraocular and systemic pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single 40-mg posterior subtenon application [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(12): 2365-2371. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2010. 03. 033.
- [26] Ehrlich R, Ciulla TA, Moss AM, et al. Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion: 6 months of follow-up [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(3): 375-380. DOI: 10. 1007/s00417-009-1211-6.
- [27] Iwao K, Inatani M, Kawaji T, et al. Frequency and risk factors for intraocular pressure elevation after posterior sub-Tenon capsule triamcinolone acetonide injection [J]. *J Glaucoma*, 2007, 16(2): 251-256. DOI: 10. 1097/IJG. 0b013e31802d696f.
- [28] Xu X, Han Y, Kong L, et al. Clinical implication of triamcinolone in aqueous humor after depository sub-Tenon application [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2017, 43(11): 1383-1390. DOI: 10. 1016/j. jcrs. 2017. 08. 010.
- [29] Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G, et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injections: risk factors, microbiology profile, and clinical outcomes [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018, 26(4): 559-568. DOI: 10. 1080/09273948. 2018. 1430238.

(收稿日期: 2022-04-15 修回日期: 2022-11-01)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

Alport 综合征诊疗 1 例

程志兴 曹丹 谢洁

广东省人民医院 & 广东省医学科学院眼科, 广州 510080

通信作者: 程志兴, Email: chengdragon2004@126. com

Diagnosis and treatment of Alport syndrome: a case report

Cheng Zhixing, Cao Dan, Xie Jie

Department of Ophthalmology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Cheng Zhixing, Email: chengdragon2004@126. com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220808-00365

患者,男,23岁,2018年10月14日因双眼视物模糊3年于外院就诊,双眼裸眼视力0.5,最佳矫正视力右眼-0.25 DS/-0.50 DC×5=0.6,左眼矫正无助;眼压右眼13 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左眼12 mmHg;考虑诊断为“双眼视神经病变”。图视视觉诱发电位(pattern visual evoked potential, P-VEP)检查示右眼正常,左眼异常。头颅MRI检查示左侧额叶少许脑缺血灶,双眼眼眶未见异常。未检测到线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)3个原发突变位点 mtDNA11778、mtDNA14484 和 mtDNA3460,初步排除 Leber 遗传性视神经病变及压迫性视神经病变。2019年6月29日患者于广东省人民医院眼科就诊,眼前节照相示双眼晶状体前圆锥样改变(图1A,B);眼前节光相干涉层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查证实双眼晶状体前圆锥(图1C,D)。角膜地形图检查示双眼角膜偏薄,右眼瞳孔中心、顶点和最薄点厚度分别为471、470和466 μm,左眼分别为471、471和466 μm,最薄点均在颞下方,角膜前表面和后表面较规则,两子午线曲率差异在正常范围(图1E,F)。右眼角膜内皮细胞计数和六边形细胞比例分别为2683.7个/mm²和61%,左眼分别为2552.7个/mm²和70%。彩色眼底照相可见双眼黄斑周围点状色素改变(图2A,B);OCT血流成像(OCT angiography, OCTA)示双眼黄斑无血管区(foveal avascular zone, FAZ)不规则;右眼黄斑旁鼻侧、颞侧、上方和下方视网膜浅层毛细血管密度分别为51.5%、46.3%、46.0%和44.1%,左眼分别为53.9%、51.3%、51.2%和50.6%;右眼鼻侧、颞侧、上方和下方黄斑旁视网膜厚度分别为321、242、275和253 μm,左眼分别为291、238、268和247 μm。双眼

黄斑颞侧视网膜明显变薄,主要累及内层(图2C,D)。听力检测:右耳音平均听阈54 dB,骨导纯音平均听阈52 dB,左耳音平均听阈56 dB,骨导纯音平均听阈54 dB,提示双侧感音神经性耳聋。结合患者病史经查阅文献后初步考虑为 Alport 综合征。2019年7月11日尿常规检测显示红细胞148个/μl、血尿(++)、蛋白尿(+);尿渗透压+尿位相结果示尿红细胞总数明显升高,为49500个/ml;尿蛋白定量为0.8 g/24 h。2019年7月25日于肾内科行右侧肾脏穿刺活检术,苏木精-伊红染色和特殊染色三项(PAS、PASM 和 Masson 染色)显示部分肾小球球性硬化,肾小球系膜细胞和基质轻度增生伴局灶内皮细胞增生,基底膜略增厚,毛细血管襻基底膜染色不均一,少数肾小球囊周纤维化,其内毛细血管襻缺血皱缩,肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性,多灶状及片状萎缩,肾间质可见较多泡沫样细胞,多灶状及片状炎症细胞浸润伴纤维化,小动脉管壁增厚,管腔狭窄;刚果红、氧化刚果红、油红O染色均呈阴性(图3A~D);免疫荧光未见免疫复合物沉积;α1阳性对照正常;α3肾小球基底膜、肾小管基底膜表达缺失;α5肾小球包曼氏囊表达节段性缺失,肾小球基底膜、肾小管基底膜表达缺失(图3E~G);电子显微镜检查结果示,肾小球基底膜厚薄不一,基底膜致密层增厚,部分呈撕裂状和蛛网状,足突弥漫融合,未见电子致密物沉积(图3H~J)。明确诊断:Alport 综合征。患者尿蛋白/肌酐比明显上升,尿白蛋白增加,经过控制血压(苯磺酸氨氯地平片10 mg,每天1片)和护肾治疗(复方α-酮酸片,每次4片和尿毒清颗粒,每次5 g,均为每天3次)后尿蛋白/肌酐比和尿白蛋白均有下降。目前继续控制血压和护肾治疗,定期门诊复诊。