康柏西普联合激光光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的短期疗效分析

赵东升，蔡克波*
（上海交通大学医学院附属新华医院眼科，上海 200092）

摘要：目的 观察玻璃体腔内注射康柏西普联合激光光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的短期疗效。**方法** 纳入 2015 年 1 月至 2017 年 7 月期间在我院接受治疗的缺血型视网膜中央静脉阻塞单眼患者 50 例 /50 眼。将患者随机分为对照组（25 眼）和观察组（25 眼）。对照组给予全视网膜激光光凝治疗，观察组接受玻璃体腔内注射康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗。观察和比较两组治疗前及治疗后 3 个月的患眼视力、黄斑水肿消退和新生血管渗漏面积的变化情况。评估两组患者不良反应情况和重复治疗情况。**结果** 治疗后 3 个月，观察组中，18 例（72.0%）患者视力提高，3 例（12.0%）患者视力下降，4 例（16.0%）患者视力稳定；对照组中，6 例（24.0%）患者视力提高，12 例（48.0%）患者视力下降，7 例（28.0%）患者视力稳定，观察组视力提高的患者比例明显高于对照组（$P < 0.05$）。治疗后 3 个月，观察组黄斑中心凹厚度和新生血管渗漏面积均明显低于对照组（$P < 0.05$）。随访期间，观察组中有 1 例患者 1 只眼（4.0%）接受重复治疗，明显低于对照组（6 只眼，24.0%，$P < 0.05$）。观察组中，有 1 例患者出现眼压增高，给予局部降眼压治疗后恢复正常。其他患者均未见与药物相关的眼部和全身不良反应发生。**结论** 玻璃体腔内注射康柏西普联合激光光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞安全有效，可促进视网膜黄斑水肿的吸收，减少新生血管生成，提高患眼视力。

关键词： 缺血型视网膜中央静脉阻塞；黄斑水肿；激光光凝；康柏西普
中图分类号： R774.5；R988.1　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1672-9188(2018)06-0393-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.06.008

Short-term efficacy of conbercept combined with laser photocoagulation in the treatment of ischemic central retinal vein occlusion

ZHAO Dong-sheng, CAI Ke-bo*
(*Department of Ophthalmology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the short-term clinical efficacy of intravitreal injection of conbercept combined with laser photocoagulation in the treatment of ischemic central retinal vein occlusion. ***Methods*** A total of 50 patients（50 eyes）with ischemic central retinal vein occlusion, who were treated at our hospital from January 2015 to July 2017, were enrolled in this study. All the patients were randomly divided into the control group（25 eyes）and the observation group（25 eyes）. The patients in control group were treated with laser photocoagulation alone, and the patients in observation group received the intravitreal injection of conbercept combined with laser photocoagulation. The visual acuity, macular edema and the neovascularization leakage area in two groups were observed. And those before treatment and 3 months after treatment were compared. The adverse drug reactions and repeated treatment were evaluated in two groups. ***Results*** After treatment in observation group, the visual acuity was improved in 18 patients（72.0%）and decreased in 3 patients（12.0%）, and another 4 patients（16.0%）had stable vision. In control group, there were 6 patients（24.0%）improved visual acuity, 12 patients（48.0%）decreased visual acuity, and 7 patients（28.0%）had stable vision. The statistical results showed that the patient proportion with improved visual acuity in observation group was significantly higher than that in control group（$P<0.05$）.

收稿日期： 2018-01-18；**修回日期：** 2018-02-12
作者简介： 赵东升，副主任医师，研究方向：眼底疾病的诊治。
通信作者： 蔡克波，副主任医师，研究方向：眼底疾病的诊治。
基金项目： 上海交通大学医工交叉研究项目(编号：YG2014MS72)。

After treatment, the central macular thickness and neovascularization leakage area were lower than those in control group ($P<0.05$). Moreover, during the follow-up period, 1 eye (4.0%) in observation group received repeated treatment, which was significantly lower than that in control group (6/24.0%) ($P<0.05$). In addition, 1 patient in observation group was increased intraocular pressure in the 3 d after injection, and returned to normal after local intraocular treatment. No ocular or systemic adverse drug reactions were observed in other patients. ***Conclusion*** The intravitreal injection of conbercept combined with laser photocoagulation is effective and safe in the treatment of ischemic central retinal vein occlusion, which can promote the absorption of retinal macalar edema, repress neovascularization and improve the vision.

Key words: ischemic central retinal vein occlusion; macular edema; laser photocoagulation; conbercept

视网膜中央静脉阻塞可导致患眼视力下降，黄斑水肿。激光光凝治疗和玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子（VEGF）药物是目前治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的主要方法[1-2]。然而，激光光凝治疗对患眼视力的提高和黄斑水肿的消退作用非常有限，而且可导致旁中心暗点的出现[3]。另外，玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物如贝伐单抗、雷珠单抗等药物作用靶点单一、作用时间短，需多次重复治疗，且易复发[4]。因此，需要进一步优化现有的治疗方案，以提高缺血型视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的临床疗效。

康柏西普是我国自主研发的抗 VEGF 药物，具有多个作用靶点，亲和力强，作用时间长，但用于治疗视网膜中央静脉阻塞的研究报道较少，值得进一步深入探讨。有研究显示，激光光凝联合玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗视网膜中央静脉阻塞的疗效较单一激光光凝治疗更好[5]。本研究观察和比较了玻璃体腔内注射康柏西普联合激光光凝和单一激光光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的临床疗效和安全性，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本研究共纳入 2015 年 1 月至 2017 年 7 月期间在我院治疗的缺血型视网膜中央静脉阻塞单眼患者 50 例 /50 眼。所有患者治疗前均行最佳矫正视力（国际标准视力表）、眼压、裂隙灯显微镜联合 90D 前置镜、荧光素眼底血管造影以及光相干断层扫描检查。纳入标准：符合缺血型视网膜中央静脉阻塞的诊断标准；无青光眼和高眼压；首次接受激光光凝治疗和玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗；治疗前最佳矫正视力为 -0.4。排除标准：伴黄斑缺血患者；有玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗史的患者；有激光光凝治疗史的患者；有玻璃体切割术史的患者；浅前房患者；患有影响视力的其他疾病。本研究经我院伦理委员会批准同意，所有入组者受试前均知情并签署同意书。

1.2 药品和仪器

康柏西普眼用注射液，商品名：朗沐，规格：0.2 ml/ 支，生产批号：201511b17 等，生产厂家：成都康弘药业集团股份有限公司。

532 nm 激光机，科医人医疗激光公司生产。

1.3 治疗方法

采用随机数字表法将患者分为单纯激光治疗组（对照组，25 眼）和激光联合康柏西普治疗组（观察组，25 眼）。对照组给予单一激光光凝治疗：采用 532 nm 激光机行全视网膜光凝术，参数：光斑直径 100 ～ 200 μm，功率 150 ～ 300 mw，分 4 次完成，每次曝光时间 15 s；观察组接受玻璃体腔内注射康柏西普联合激光光凝治疗：首先，在无菌条件下进行玻璃体腔内注射康柏西普，之后分 4 次行全视网膜光凝术，参数同上。玻璃体腔内注射药物操作如下：抽取 50 μl 康柏西普，睫状体平坦部穿刺注射，完毕后涂妥布霉素地塞米松眼膏（典必殊），包眼，卧床休息，并于 1 周后行激光光凝治疗。两组患者均治疗一个疗程。

重复治疗：治疗后每周观察视网膜出血和黄斑

水肿的消退情况，若 1 个月后，视网膜出血和黄斑水肿未消退，观察组患者再次行玻璃体腔内注药 1 次。对照组患者根据眼底荧光血管造影结果，行局部激光光凝治疗[6]。

1.4 观察指标

治疗后随访 3 个月，评估两组患者的视力变化，黄斑水肿消退情况，重复治疗情况以及不良反应发生情况。

视力变化：最佳矫正视力增加 2 行或以上为视力提高；最佳矫正视力减少 2 行或以上为视力下降；两者之间为视力稳定。

黄斑水肿消退情况：通过测定治疗前后黄斑中心凹厚度（CMT）来评估黄斑水肿消退情况。

新生血管渗漏面积：通过眼底血管荧光造影（FFA）评估治疗前后新生血管渗漏面积。

不良反应：观察治疗期间有无药物过敏、眼压升高、头痛、眩晕、恶心呕吐等不良反应。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 21.0 统计软件行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验。治疗前后视力的变化行 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

对照组中，男 10 例，女 15 例，年龄 47 ～ 76 岁，最佳矫正视力为 -0.4；观察组中，男 12 例，女 13 例，年龄 46 ～ 75 岁，最佳矫正视力为 -0.4。两组患者性别、年龄、病程、CMT 和新生血管渗漏面积差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 视力变化情况

治疗后 3 个月，观察组中，18 例（72.0%）患者视力提高，3 例（12.0%）患者视力下降，4 例（16.0%）患者视力稳定；对照组中，6 例（24.0%）患者视力提高，12 例（48.0%）患者视力下降，7 例（28.0%）患者视力稳定。观察组视力提高的患者比例明显高于对照组，视力下降的患者比例明显低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 1 两组患者基线资料比较（$n = 25$）

Table 1 Comparison of baseline characteristics between two groups（$n=25$）

项目	对照组	治疗组
年龄/岁	56.8±10.6	56.3±10.1
男/例	10	12
女/例	15	13
病程/月	6.8±5.1	6.9±5.0
CMT/ μm	571.61±159.31	569.26±161.70
新生血管渗漏面积/ μm^2	35.08±1.26	33.61±1.93

表 2 两组患者治疗后 3 个月的视力变化情况（$n = 25$，n/%）

Table 3 Visual changes of patients after 3 months of treatment between the two groups（$n=25$，n/%）

	观察组	对照组
视力提高	18/72.0*	6/24.0
视力平稳	4/16.0	7/28.0
视力下降	3/12.0*	12/48.0

与对照组比较，*$P<0.05$

vs control group, *$P<0.05$

2.3 黄斑水肿消退和新生血管渗漏面积变化情况

治疗后 3 个月，观察组和对照组患者的 CMT 分别下降，均较治疗前明显减少，其差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。另外，观察组患者治疗后的 CMT 明显小于对照组患者，其差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

治疗后 3 个月，观察组和对照组患者的新生血管渗漏面积较治疗前明显减少，其差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。另外，观察组患者治疗后的新生血管渗漏面积明显小于对照组患者，其差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 重复治疗和不良反应发生情况

随访期间，观察组共有 1 只眼（4.0%）接受了一次重复治疗，对照组有 6 只眼（24.0%）接受一次重复治疗，观察组中重复治疗比例明显低于对照组，其差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。治疗期间，观察组中，有 1 例患者注射后 3 d 出现眼压增高，给予

表 3 两组患者治疗后 3 个月 CMT 和新生血管渗漏面积变化情况（$\bar{x}\pm s$，$n=25$）

Table 3 Changes of central macular thickness and neovascularization leakage areas of patients after 3 months of treatment between the two groups（$\bar{x}\pm s$，$n=25$）

	CMT/μm		新生血管渗漏面积/μm^2	
	观察组	对照组	观察组	对照组
治疗前	569.26±161.70	571.61±159.31	33.61±1.93	35.08±1.26
治疗后 3 个月	269.26±39.71#*	371.61±63.22#	20.10±0.66#*	26.08±0.81#

与治疗前比较，#$P<0.05$；与对照组治疗后比较，*$P<0.05$

vs before treatment, #$P<0.05$；*vs* control group, *$P<0.05$

局部降眼压治疗后恢复正常。其他患者均未见与药物相关的眼部和全身不良反应发生。

3 讨论

缺血型视网膜中央静脉阻塞是常见的眼科疾病之一。目前临床上常用的治疗方法效果不甚理想，进一步优化现有治疗方案，提高缺血型视网膜中央静脉阻塞的临床疗效和安全具有重要的临床意义。

康柏西普是一种重组融合蛋白，具有全人源的氨基酸序列，具有多靶点，高亲和力和作用持久的优点[7-8]。本次研究中，将康柏西普联合激光光凝治疗治疗，评估其在治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的临床疗效和安全性。结果显示，治疗后 3 个月，观察组中，72.0% 的患者视力提高，12.0% 的患者视力下降，16.0% 的患者视力稳定；而对照组中， 24.0% 的患者视力提高， 48.0% 的患者视力下降，28.0% 的患者视力稳定。由此可见，观察组患者视力提高的患者比例均明显高于对照组，其差异具有统计学意义（$P<0.05$）。另外，本研究还显示，治疗后 3 个月，观察组和对照组患者的 CMT 分别下降，且治疗后观察组患者 CMT 明显小于对照组患者，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。提示，康柏西普联合激光光凝治疗治疗对患眼视力及黄斑水肿的改善作用明显优于单一激光光凝治疗。既往研究显示，单纯视网膜激光光凝治疗虽然能够延缓视网膜中央静脉阻塞病情的进展，但对患眼视力的提高及对黄斑水肿消退的远期疗效远不及视网膜激光光凝联合抗 VEGF 药物治疗[7]。这是因为视网膜中央静脉阻塞可导致患眼玻璃体腔内 VEGF 及其受体的水平升高，进而导致黄斑水肿，视网膜增厚，视力下降，因此，与抗 VEGF 药物的联合应用能够有效抑制 VEGF 受体和 VEGF 过度分泌[8-10]。

本研究还显示，治疗后 3 个月，观察组和对照组患者的新生血管渗漏面积均较治疗前明显减少，而且，治疗后观察组患者的新生血管渗漏面积明显小于对照组患者，提示，激光联合注药在抑制新生血管生成方面明显优于单一激光治疗。随访期间，观察组中有 1 只眼（4.0%）接受重复治疗，对照组有 6 只眼（24.0%）接受重复治疗，观察组重复治疗比例明显低于对照组，提示，玻璃体腔内注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗视网膜中央静脉阻塞不仅疗效显著，而且疗效持久，避免了重复多次治疗，既节省了医疗资源也减轻了患者的经济负担。另外，治疗期间，观察组中有 1 例患者注射后出现眼压增高，给予局部降眼压治疗后恢复正常。其余患者均未见与药物、玻璃体腔内注射相关的眼部和全身不良反应发生。提示，玻璃体腔内注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞具有很高的安全性。

本研究尚有某些不足之处，如纳入病例数较少，为单中心研究。另外，缺血型视网膜中央静脉阻塞治疗是一个病情反复，十分漫长的过程，本研究的观察时间较短，并不能反映治疗的长期疗效。在今后研究中，还需要扩大样本量，增加随访时间，完善实验设计，开展多中心临床研究，以进一步优化

视网膜中央静脉阻塞的临床治疗方案。

4 结论

综上所述，玻璃体腔内注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞安全有效，能够有效促进视网膜黄斑水肿的吸收，减少新生血管生成，提高患眼视力。

参考文献：

[1] Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, *et al*. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1990, 228 (4): 281-296.

[2] Spaide RF. Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion[J]. Retina, 2013, 33(1): 56-62.

[3] Rehak M, Franke A, Wiedemann P, *et al*. Selective laser photocoagulation of peripheral non-perfused retinal areas may improve the vision in patients with central retinal vein occlusion treated with ranibizumab[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(6): 10-16.

[4] Singer M, Tan CS, Bell D, *et al*. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion[J]. Retina, 2014, 34 (9): 1736-1736.

[5] 李立, 韩梅, 丛春霞, 等. 雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(5): 447-450.

[6] 严明. 玻璃体腔内注射康柏西康联合激光光凝治疗视网膜中央静脉阻塞的临床观察[J]. 中国激光医学杂志, 2014, 23(5): 308-309.

[7] 方石峰, 王业玮, 何伟. 玻璃体腔内注射雷珠单抗或联合激光治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿的临床观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(33): 108-109.

[8] 李婷婷, 牛彤彤, 王海林. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Tenon 囊注射曲安奈德治疗 CRVO 继发黄斑水肿[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(1): 98-100.

[9] Feng J, Zhao T, Zhang Y, *et al*. Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion[J]. PLoS One, 2013, 8(7): E68149.

[10] 林春堤, 吴国基, 吴爱玉, 等. 曲安奈德与雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿比较[J]. 国际眼科杂志, 2014, 1(1): 37-40.

（责任编辑：雷　玲）

