



基于 OCTA 观察视网膜形态学特征对康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性的影响

戴青 范宇晨 赵思婕 高白清 (蚌埠医学院第一附属医院眼科 233004)

摘要:目的 观察玻璃体腔内连续注射康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性(wAMD)的效果,分析视网膜特征中影响患者视力预后的相关因素。方法 选取wAMD的患者47例,予以玻璃体腔内每月注射0.05mL康柏西普,连续注射3次。于注射前及注射后1月、3月,检查术眼最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、经光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography,OCTA)检查黄斑中心凹视网膜厚度(central foveal thickness,CFT)、黄斑容积(cube volume,CV)、椭圆体带(Ellipsoid Zone,EZ)、外界膜(external limiting membrane,ELM)的完整性,是否存在视网膜内液(intraretinal fluid,IRF)或视网膜下液(subretinal fluid,SRF)及视网膜内套管样结构(outer retinal tubulation,ORT)、高反射点(hyper reflective dots,HRD)、视网膜浅层毛细血管密度(superficial retinal capillary plexus,SCP)、深层毛细血管密度(deep retinal capillary plexus,DCP)。采用SPSS20.0软件统计分析患者治疗前后视力等评估指标的变化有无统计学意义,并以此作为评估指标分析出影响患者视力预后的相关因素。结果 1.患者治疗后3月BCVA(logMAR)、HRD较术前均明显改善。2.患者年龄、病程与最终视力恢复值(FVG值)呈负相关($r=-0.436, P=0.002$; $r=-0.411, P=0.004$),性别与FVG值之间未见明显相关性($P=0.08$)。基线BCVA(logMAR)、CFT与FVG值呈负相关($r=-0.446, P=0.002$; $r=-0.220, P=0.014$),基线CV与FVG值之间未见明显相关性($P=0.380$)。所有患者中EZ、ELM不完整的分别有29眼(61.7%)、31眼(66.0%),与FVG值呈负相关($r=-0.473, P=0.001$; $r=-0.525, P=0.000$)。存在IRF、ORT的分别有30眼(63.8%)、9眼(19.1%),与FVG值呈负相关($r=-0.377, P=0.009$; $r=-0.479, P=0.001$),存在SRF的有23眼(48.9%),与FVG值未见明显相关性($P=0.332$)。结论 玻璃体腔内连续注射康柏西普可显著提高患者视力,降低HRD数量,并可提高视网膜深层及浅层血流;玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗湿性AMD的疗效存在个体差异,年龄、病程、术前BCVA、CFT、EZ及ELM的完整性、有无IRF、ORT存在等对治疗效果有一定影响,可作为评估视力预后的有效指标。

关键词:湿性老年性黄斑变性;最终视力恢复值;高反射点;视网膜血流密度;预后

中图分类号:R774.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-5187(2021)04-011-03

老年性黄斑变性(Age-related macular degeneration, AMD)是以黄斑区视网膜结构缓慢衰老为特征,患者中心视力呈无痛性、渐进性下降,可致失明。目前世界上AMD致盲率已达15.8%^[1]。临床上AMD可分为湿性AMD(wet Age-related macular degeneration, wAMD),即渗出性AMD,和干性AMD,即非渗出性AMD两种类型。虽然wAMD发病率仅占AMD的10~20%,但约90%的视力损害由wAMD所致。黄斑区脉络膜由于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的作用出现新生血管,引起黄斑区的血管破裂,发生出血,渗出,进而造成机化,形成瘢痕等为特征,最终导致失明。康柏西普作为一种融合蛋白类抗VEGF药物,目前在临床工作中常被用来抑制眼内VEGF活性,安全快速,可延缓疾病发展并提高视力^[2],已逐渐取代传统的光动力疗法、激光光凝等。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种非侵入式三维成像模式,具有非接触性、无创性,影像结果分辨率高等特点。OCTA无需造影剂便可获得局部毛细血管血流信息,可迅速准确地拍摄视网膜、视乳头的血流图片,目前已成为常见眼底疾病的常规检查方法。本研究对wAMD患者每月1次玻璃体腔内连续注射3次康柏西普,观察临床疗效及术前病灶基本特征与术后视力恢复之间的变化,找到两者的关联,寻找可能影响wAMD患者预后的相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过选取于2019年6月—2020年6月期间就诊于蚌埠医学院第一附属医院眼科的wAMD患者47例,回顾性分析其OCT

及OCTA影像学资料,其中男性27例,女性20例,年龄53~89岁,平均年龄 70.32 ± 9.81 岁。

按照以下标准筛选病例作为研究对象。

入组标准:(1)年龄大于或等于50岁者,(2)经OCTA或者眼底荧光血管造影等相关检查,确诊为wAMD者,(3)既往未接受过其他治疗者,(4)同意治疗方案并愿意参与本研究者,(5)术后可以定期随访者。

排除标准:(1)合并全身疾病严重者,如糖尿病,高血压等控制不佳者,(2)既往存在其他类型的黄斑病变者,(3)既往接受过与本疾病相关其他治疗方案者,(4)合并青光眼,重度白内障等眼病疾病者,(5)存在康柏西普使用明显禁忌症者,(6)随访依赖性差者,(7)退出本研究者。

1.2 治疗方法

所有纳入本试验的研究对象,于手术前3天开始,均予以眼部使用左氧氟沙星(可乐必妥)4次/天,手术当天予以患者术眼冲洗泪道及结膜囊。在百万级层流手术室中,患者取仰卧位,碘伏进行消毒,铺巾,奥布卡因行表面麻醉,结膜囊内以聚维酮碘冲泡1分钟后以生理盐水冲洗干净。取患眼颞上方角巩膜缘外3.5mm处由睫状体扁平部,垂直于眼球进针,注入康柏西普(成都康弘生物科技有限公司,批号S20130012,规格2mg、0.2mL)0.05mL于玻璃体腔内。所有患者均完成连续注射3个月,每次0.05mL康柏西普。此试验由同一位具有丰富经验的医师完成所有手术。

1.3 观察、评估及随访指标

患者于术前,术后第1、3月进行随访。治疗前后均进行(1)最佳矫正视力BCVA:采用国际标准视力表检查,以最小分辨



角对数 (logMAR) 进行记录; (2) 眼压; (3) OCTA 测量黄斑中心凹视网膜厚度 (central foveal thickness, CFT)、黄斑容积 (cube volume, CV), 高反射点 (hyper reflective dots, HRD), 椭圆体带 (Ellipsoid Zone, EZ)、外界膜 (external limiting membrane, ELM) 的完整性, 是否存在视网膜内套管样结构 (outer retinal tubulation, ORT), 视网膜内液 (intraretinal fluid, IRF) 或视网膜下液 (subretinal fluid, SRF), 视网膜深层毛细血管密度 (deep retinal capillary plexus, DCP), 浅层毛细血管密度 (superficial retinal capillary plexus, SCP), (4) 最终视力恢复值 (Final Visual Gain, FVG): 患者末次随访时的 BCVA 和基线 BCVA 差值 LogMAR 值, (5) 并详细观察眼内是否感染、是否有严重的葡萄膜炎反应, 及白内障、视网膜脱离等不良事件的发生。阅片和操作人员采用双盲的方式选取两名医师独立完成

1.4 统计学方法

所有统计数据使用 SPSS 20.0 软件行统计学分析, 受试者基本资料采用独立样本 t 检验分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 评估指标通过重复测量方差分析比较; 相关性分析采用 Pearson 相关性进行检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

本研究共有受试者 47 名, 其中男性占 27 例, 女性占 20 例, 年龄 53 ~ 89 岁, 平均年龄 70.32 ± 9.81 岁, 平均病程在 8.65 ± 6.89 月。患者接受治疗及随访过程中, 无一例患者出现严重不良反应。

2.2 玻璃体腔内注药前后 BCVA 以及 HRD 的变化

受试者在接受玻璃体腔内注药后第 3 月后, 患者均主诉视力有所提高, 且 BCVA 均高于术前, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。HRD 总数量在治疗后也明显改善, 治疗前 13.42 ± 5.34 个, 经过 3 个月的玻璃体腔注药, 治疗后减少为 6.89 ± 4.56 个。见表 1

表 1: 治疗前后 BCVA, HRD 比较分析

	治疗前	治疗后	t	P
BCVA (logMAR)	1.07 ± 0.51	0.84 ± 0.53	5.582	< 0.01
HRD 总数 (个)	13.42 ± 5.34	6.89 ± 4.56	6.352	< 0.01

2.3 玻璃体腔内注药前后视网膜深浅层血管密度变化

经 OCTA 测量受试者 SCP, 治疗前 SCP 为 (44.26 ± 4.62)%、治疗后 3 个月的 SCP 为 (45.70 ± 4.76)%。与治疗前相比具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与此同时, DCP 治疗前为 (44.18 ± 4.19)%、治疗后 3 个月为 (45.24 ± 3.18)%, 与治疗前相比, 治疗后 3 个月 DCP 具有统计学意义。见表 2。

表 2: 治疗前后 SCP, DCP 比较分析

	治疗前	治疗后	t	P
SCP (44.26 ± 4.62)%	(45.70 ± 4.76)%	3.121	< 0.01	
DCP (44.18 ± 4.19)%	(45.24 ± 3.18)%	4.215	< 0.01	

2.4 患者各项指标与 FVG 值之间的相关性分析, 见表 3

患者平均年龄为 (70.32 ± 9.81) 岁, 与 FVG 值呈负相关 ($r = -0.436, P = 0.002$)。平均病程为 (8.65 ± 6.89) 月, 与 FVG 值呈负相关 ($r = -0.411, P = 0.004$)。性别与 FVG 值之间未见明显相关性 ($P = 0.08 > 0.05$)。术前 BCVA (logMAR 视力) 为 1.07 ± 0.51 , 与 FVG 值呈负相关 ($r = -0.446, P = 0.002$); 术前 CFT 为 (298.15 ± 53.76) μm , 与 FVG 值呈负相关 ($r = -0.220, P = 0.014$); 术前 CV 为 (8.43 ± 1.51) mm^3 , 与 FVG 值之间未见

明显相关性 ($P = 0.380 > 0.05$)。所有患者中 EZ 不完整的有 29 眼 (61.7%), 与 FVG 值呈负相关 ($r = -0.473, P = 0.001$); ELM 不完整的有 31 眼 (66.0%), 与 FVG 值呈负相关 ($r = -0.525, P = 0.000$); 存在 IRF 的有 30 眼 (63.8%), 与 FVG 值呈负相关 ($r = -0.377, P = 0.009$); 存在 SRF 的有 23 眼 (48.9%), 与 FVG 值未见明显相关性 ($P = 0.332 > 0.05$); 存在 ORT 的有 9 眼 (19.1%), 与 FVG 值呈负相关 ($r = -0.479, P = 0.001$)。

表 3: wAMD 患者 FVG 相关性分析

		r	P
年龄 (岁)	70.32 ± 9.81	-0.436	0.002
病程 (月)	8.65 ± 6.89	-0.411	0.004
男 / 女	27 / 20	0.570	0.080
基线 BCVA (logMAR)	1.07 ± 0.51	-0.446	0.002
基线 CFT (μm)	298.15 ± 53.76	-0.220	0.014
基线 CV (mm^3)	8.43 ± 1.51	-0.131	0.380
EZ (不完整 / 完整)	29 / 18	-0.473	0.001
ELM (不完整 / 完整)	31 / 16	-0.525	0.000
IRF (有 / 无)	30 / 17	-0.377	0.009
SRF (有 / 无)	23 / 24	-0.145	0.332
ORT (有 / 无)	9 / 38	-0.479	0.001

3 讨论

wAMD 是一种与年龄密切相关的眼底病变, 据 WHO 报道, 全球罹患 wAMD 大约有 50 万名患者, 致盲率约为 8.7%^[3]。wAMD 患者眼内含有高水平的 VEGF 会加大视网膜微血管管壁的通透性, 导致大量蛋白类、脂质等大分子物质从毛细血管向外渗出, 使得正常血-视网膜屏障受到破坏, 造成其功能受损及脉络膜新生血管的发生发展, 进而引起黄斑区反复出血、水肿以及渗出等, 最终导致黄斑区瘢痕形成, 造成不可逆的视力损害^[4]。

在本研究中, 受试者术后 BCVA 有明显提高, 且无一例发生严重不良事件。但仍有部分患者 BCVA 未得到明显改善, 为了探究影响玻璃体腔内注射康柏西普治疗 wAMD 的视网膜结构因素, 本研究利用 OCTA 对患者进行随访观察, 通过分析试图找出影响视力预后的相关因素, 为预测患者疗效以及更加精准的治疗提供临床依据。

本研究中受试者平均年龄为 (70.32 ± 9.81) 岁, 与 FVG 值呈负相关, 提示患者随着年龄增长, 视力恢复可能会随之变差, 年龄可作为术前预测视力恢复的一项指标。Lim 等^[5]的研究发现自发现症状至首次接受抗 VEGF 药物治疗时间越久, 术后患者视力下降的风险就越大。本研究中受试者平均病程为 (8.65 ± 6.89) 月, 与 FVG 值呈负相关, 提示病程越短, 术后视力恢复更佳。患者确诊后应及时接受治疗, 视力才能得到及时的收益。患者术后的视力提高, 是医生和患者的最主要的关注点。本试验中患者基线 BCVA (logMAR 视力) 为 1.07 ± 0.51 , 与 FVG 值呈负相关, 说明基线视力越好的患者预后越好。与 Boyer 等^[6]的研究结果相似。基线视力值越高, 表明视功能所受病灶的影响越小, 视力预后也越好, 这与我们所说的天花板效应并不矛盾。本研究中患者基线 CFT 为 (298.15 ± 53.76) μm , 与 FVG 值呈负相关, 提示术前 CFT 高者术后疗效较差。若长时间缺乏治疗, 不能及时改善视网膜水肿情况, 一旦视网膜光感受器细胞的功能发生不可逆的损害甚至丧失后, 即使经抗 VEGF 治疗后 CFT 水平有所降低, 视力恢复也难以达到预期效果。

wAMD 反复发作活动, 血管的通透性不断增加, 正常的血



- 视网膜屏障被破坏, 脂类及蛋白质物质不断向外渗出, 导致了SRF以及HRD的形成。有相关研究表明, HRD的存在与wAMD视力预后较差有关^[7]。在本研究中, 治疗后HRD的总数与术前相比大幅度下降。同时, 我们也发现无论是浅层还是深层视网膜毛细血管, 注射抗VEGF药物后, 均可改善。但本试验尚未对HRD、SCP、DCP进行进一步位置区域的划分, 我们将在以后的试验中调查, 更加深入研究抗VEGF药物对视网膜毛细血管血流的影响。

EZ是视网膜光感受器的内外节连接处, 当患者的感光细胞受到损伤时, EZ可出现断裂甚至缺失。大量研究表明^[8]术前EZ的状态可作为预估术后视力恢复的预测因素。本试验中所有患者中EZ不完整的有29眼(61.7%), 与FVG值呈负相关, 提示EZ完整者最终视力恢复更好。ELM位于光感受器的内节与Müller细胞的基底膜之间, 分隔感光细胞内节, 使其功能完整性得以保证。Kuroda等^[9]的研究结果发现当正常视网膜组织结构紊乱后, 尤其当ELM的完整性发生破坏或者缺损时, 抗VEGF药物治疗的预后较差。本试验所有患者中ELM不完整的有31眼(66.0%), 与FVG值呈负相关, 提示ELM完整者FVG值相对较好, 可将患者ELM的完整性用于预测术后视力恢复。我们调查了所有患者中存在IRF的有30眼(63.8%), 与FVG值呈负相关, 表明存在IRF患者的视力预后相对较差。这可能与外层视网膜或视网膜色素上皮细胞结构受到IRF不可逆的损伤破坏有关。ORT是指位于黄斑区外层视网膜内的管状结构, 可能与受损伤的感光细胞形成重构有关。Lee等^[10]研究发现, 399名经连续抗VEGF治疗的患者在2年后复诊时, 存在ORT患者与无ORT者相比视力较差。本研究发现ORT与FVG呈负相关, 提示存在ORT患者视力预后差。ORT被发现于各种退行性视网膜疾病中, 其存在往往提示患者发病时间较长, 光感受器受损程度严重, 此时患者对抗VEGF治疗的敏感性较差, 术后恢复欠佳。试验也对患者性别、术前CV、SRF与预后进行了分析, 但未见明显相关性, 这可能与本试验样本量小、随诊观察时间短有关, 仍需加大样本量进一步研究。

综上所述, 玻璃体内注射康柏西普, 可改善wAMD患者的症状, 可将年龄, 病程等患者基本资料, 以及视网膜OCTA特征作为其预后好坏的指标, 但仍有进一步研究的空间, 需要更进一步分析更丰富更深层次的指标去评估预后, 为wAMD患者提供个性化治疗提供临床依据。

参考文献

[1] Ferrosideri L, Barra F, Ferrero S, et al. Clinical

efficacy and safety of ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019,19(8):735-751.

[2] 戴青, 高自清. 玻璃体内连续注射康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性短期疗效观察[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2018,23(2):166-168.

[3] Hosday Y, Miyata M, Uji A, et al. Novel predictors of visual outcome in anti-VEGF therapy for myopic choroidal neovascularization derived using OCT angiography[J]. *Ophthalmol Retina*, 2018,2(11):1118-1124.

[4] Roberts PK, Zotter S, Montuoro A, et al. Identification and quantification of the angiofibrotic switch in neovascular AMD[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(1):304-311.

[5] Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, et al. Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration[J]. *Am J Ophthalmol*, 2012,153(4):678-686.

[6] Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmol*, 2007,114(2):246-252.

[7] Mo B, ZHOU H Y, JIAO X, et al. Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic of visual outcome in vein occlusion[J]. *Int J Ophthalmol-Chi*, 2017,10(04):605-612.

[8] Oishi A, Shimozono M, Mandai M, et al. Recovery of photoreceptor outer segments after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013,251(2):435-440.

[9] Kurada Y, Yamashiro K, Tsujikawa A, et al. Retinal pigment epithelial atrophy in neovascular age-related macular degeneration after ranibizumab treatment[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016,161:94-103.

[10] Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, et al. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT)[J]. *Ophthalmol*, 2014,121:2423-2431.

相对较高, 患者在治疗过程中选择治疗方式需要和自身的实际情况结合在一起, 从而促使自身能够得到有效治疗^[5]。

参考文献

[1] 李志旺, 吴祖光, 李恩, 张灼新, 唐小波, 张日雄. 腹腔镜完全腹腔镜修补术与开放无张力疝修补术治疗腹股沟疝的疗效对比[J]. *罕少疾病杂志*, 2019,26(05):44-46.

[2] 李承良, 李青, 刘庆国. 腹腔镜疝修补术和无张力疝修补术治疗成人腹股沟疝的临床效果观察[J]. *当代医学*, 2019,25(26):23-25.

[3] 马伯恒, 沙德胜, 袁小兵. 腹腔镜疝修补术治疗腹股沟疝的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2019,26(24):83-85.

[4] 陈永. 腹腔镜疝修补术在女性腹股沟疝中的应用评价[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019,19(67):110-111.

[5] 刘勇. 腹腔镜疝修补术与开放式无张力疝修补术临床疗效对比分析[J]. *系统医学*, 2019,4(10):78-80.

(上接第10页)

其效果更加明显。腹腔镜疝修补术的治疗方式, 属于微创手术, 这一治疗方式对患者的手术创伤是比较小的, 并发症的发生率也比较低, 但是其医疗费用相对较高, 使得患者的治疗具有一定负担^[4]。本研究选取我院2018年4月-2019年4月收治治疗的腹股沟疝患者共150例, 作为本次研究的主要对象, 对三种手术方法的具体治疗效果加以对比分析和有效研究, 能够得出, 无张力疝修补术治疗的方式下, 患者手术时间和住院时间明显少于传统的疝修补术短($p < 0.05$), 同时无张力组和腹腔镜组患者在治疗的时候, 所花费的费用明显要比传统组患者多, 三组对比差异明显($P < 0.05$)。无张力疝修补术的治疗方式和腹腔镜疝修补术在进行腹股沟疝疾病治疗的时候, 其治疗效果更加显著, 明显要比传统的疝修补术的治疗效果更好, 但是也能够发现, 腹腔镜治疗方法的住院花费