

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2019.12.06

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2019.12.06>

# 光学相干断层扫描血管成像观察玻璃体腔注射抗VEGF治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效

金创, 夏红和, 陆雪辉, 陈浩宇

(汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心, 广东 汕头 515041)

**[摘要]** 目的: 以光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)观察视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗前后的变化。方法: 回顾性收集从2017年1月至2018年12月在汕头国际眼科中心的确诊为BRVO合并黄斑水肿的患者共31例32眼。患眼行玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗, 记录治疗前和治疗后1个月的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA), OCTA检查视网膜黄斑中心凹厚度(foveal macular thickness, FMT)、黄斑区血流密度。比较治疗前后各指标的变化。结果: 治疗后BCVA较治疗前显著提高, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ); FMT[(242.13±86.02) μm]较治疗前[(521.44±190.27) μm]明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ); 中心凹浅层血流密度[(18.44±4.98)%]及中心凹旁浅层血流密度[(44.83±3.19)%]均较治疗前[(25.46±9.21)%, (46.06±5.25)%]相比明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。结论: 玻璃体腔注射抗VEGF治疗BRVO合并黄斑水肿效果显著; OCTA能有效评价抗VEGF治疗BRVO合并黄斑水肿的临床疗效。

**[关键词]** 光学相干断层扫描血管成像; 视网膜分支静脉阻塞; 黄斑水肿; 抗血管内皮生长因子

## Optical coherence tomography angiography used to observe intravitreal injection of anti-VEGF on branch retina vein occlusion combined with macular edema

JIN Chuang, XIA Honghe, LU Xuehui, CHEN Haoyu

(Shantou International Eye Center of Shantou University and Chinese University of Hong Kong, Shantou Guangdong 515041, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate the efficacy in patients with macular edema due to branch retinal vein occlusion (BRVO) treated with intravitreal anti-VEGF drug. **Methods:** In this retrospective study, 32 eyes of 31 patients with BRVO combined with macular edema at Joint Shantou international eye center of Shantou University and The

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-18

通信作者 (Corresponding author): 陈浩宇, Email: chy@jsiec.org

基金项目 (Foundation item): 广东省医学科学技术研究基金 (B2018142)。This work was supported by Guangdong Medical Science and Technology Research Fund (B2018142), China.

Chinese University of Hong Kong during January 2017 to December 2018 were enrolled in this study. All the affected eyes received intravitreal anti-VEGF drug injections. BCVA (best corrective visual acuity) and optical coherence tomography angiography (OCTA) were performed before and one month after intravitreal anti-VEGF drug injections. Foveal macular thickness (FMT), macular blood flow density was measured in all eyes and compared. **Results:** The BCVA before therapy was  $(0.77\pm 0.46)$  LogMAR and increased to  $(0.46\pm 0.30)$  LogMAR in one month after therapy, which showed a statistical difference ( $P<0.001$ ). The FMT, foveal superficial vascular plexus flow density and para foveal superficial vascular plexus flow density before therapy were  $(521.44\pm 190.27)$   $\mu\text{m}$ ,  $(21.85\pm 6.17)\%$  and  $(46.29\pm 2.70)\%$ , respectively. The FMT, foveal superficial vascular plexus flow density and para foveal superficial vascular plexus flow density decreased to  $(242.13\pm 86.02)$   $\mu\text{m}$ ,  $(18.40\pm 5.18)\%$  and  $(44.75\pm 3.40)\%$ , respectively. There was significant statistical difference for them ( $P<0.001$ ). **Conclusion:** Intravitreal injection of anti-VEGF is effective in the treatment of BRVO combined with macular edema. OCTA can effectively evaluate the clinical efficacy of anti-VEGF in the treatment of BRVO combined with macular edema.

**Keywords** optical coherence tomography angiography; branch retinal vein occlusion; macular edema; anti-vascular endothelial growth factor drug injections

视网膜静脉阻塞是除糖尿病性视网膜病变外,最主要的致盲性视网膜血管疾病,而其中80%的静脉阻塞类型为视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)<sup>[1]</sup>。近年来,应用玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物已成为治疗BRVO合并黄斑水肿的主要手段<sup>[2]</sup>。BRVO是血管性疾病,因而观察眼底血管对其诊断与治疗都至关重要。而光学相干断层扫描血管成像(angiography OCT, OCTA)是具有高分辨率的、在不使用造影剂的情况下观察视网膜和脉络膜循环的新技术<sup>[3]</sup>。尽管OCTA为目前研究的热点,但关于OCTA观察BRVO患眼视网膜血流的文献仍少见。因此,本研究旨在探讨OCTA在玻璃体腔注射抗VEGF治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿疗效判断中的作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2017年1月至2018年12月在汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心收治的确诊为视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿需行玻璃体腔内注射抗VEGF治疗的31例患者(32眼)的临床病理资料。其中男15例(15眼),女16例(17眼),年龄43~82( $61.34\pm 11.37$ )岁;16眼注射雷珠单抗,16眼注射康柏西普。排除标准:1)曾接受光动力

治疗及玻璃体腔注射曲安奈德,其他内眼手术、外伤史或治疗随访期间行眼底激光光凝者;2)合并黄斑裂孔、黄斑前膜、老年性黄斑变性等其他眼底疾病者;3)屈光介质明显混浊,影响眼底成像者;4)孕期或哺乳期妇女;5)失访或资料不完整者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 检查项目

一般检查:术前及术后1个月最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯检查、OCTA及眼底照相检查。OCTA检查:由熟练操作者使用DRI OCT-1型(日本Topcon)光学相干断层扫描仪进行检查。TOPCON DRI triton OCT单次扫描速度达100 000 A-scan/s,扫描波长1 050 nm,扫描方式为单次追踪扫描,扫描范围有3 mm×3 mm, 6 mm×6 mm, 9 mm×9 mm, 12 mm×12 mm四种选择。本次研究获取影像时,均设定以黄斑中心凹为追踪扫描的中心,扫描范围为6 mm×6 mm,图像分辨率为320×320 pixel,即单次A扫描进行320个采样,共320条水平扫描线,最后通过6 mm方格生成三维数据。

应用机器OCT图像定位手动测量黄斑中心凹视网膜厚度(foveal macular thickness, FMT),在Angio模块,从左至右有“浅层视网膜”“深层视网膜”“外层视网膜”“脉络膜毛细血管”4个展

示窗口。选择“浅层视网膜”窗口，确保开始位置为“ILM下2.6  $\mu\text{m}$ (对应RNFL内界位置)”，终末位置为“IPL/INL下15.6  $\mu\text{m}$ (对应IPL/INL分界线)”，则该窗口显示的是以黄斑中心凹为中心，扫描范围为6 mm $\times$ 6 mm的浅层毛细血管丛，以此研究浅层视网膜毛细血管灌注情况。用于确定不同层面的Angio影像所对应的分层线可以叠加在B扫描上。在重设始末位置得到视网膜浅层血管丛的Angio影像后，先在水平B扫描图像展示窗口将320个水平B-扫描图像逐一检查，确认系统自动分层将上界线定位在RNFL内界，下界线定位在IPL/INL分界线。若系统分层存在偏移和误差，则选“Modify”，选择相应分界线、相应-scan区域进行手动调整，设置保存后返回Angio界面，得到分层正确的浅层视网膜Angio影像。

应用机器自带软件定量分析，自动测出中心凹浅层血管血流密度及中心凹旁上下侧及鼻侧颞侧浅层血管血流密度。

### 1.2.2 治疗方法

所有患者均按玻璃体腔内药物注射常规进行治疗，采用“1+PRN”的治疗方案。术前应用盐酸丙美卡因进行表面麻醉，以30号注射针头在角膜缘后3.5 mm处睫状体平坦部进针，玻璃体腔内注入雷珠单抗注射液0.5 mg(0.05 mL)或康柏西普注射液0.05 mL(10 g/L)，棉棒轻压注射部位。术后氧氟沙星眼膏涂眼后无菌纱布遮盖。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。取

治疗前和初次治疗后1个月的BCVA及OCTA检查结果进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示，治疗前后比较采用配对样本 $t$ 检验，两种药物间的比较应用独立样本 $t$ 检验。治疗前后的BCVA以最小分辨角对数(LogMAR)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者治疗前后视力变化

术前BCVA为(0.77 $\pm$ 0.46) LogMAR，术后BCVA为(0.46 $\pm$ 0.30) LogMAR。与术前相比，术后视力有显著提高，差异有统计学意义( $t=5.633$ ,  $P<0.001$ )。

### 2.2 治疗前后 OCTA 检查结果

术后FMT、中心凹浅层血管血流密度明显较治疗前减少，差异有统计学意义( $t=7.548$ , 4.590,  $P<0.001$ )；术后中心凹旁浅层血管血流密度较术前减少，差异有统计学意义( $t=3.369$ ,  $P=0.002$ )。术后视力LogMAR与术后FMT呈正相关( $r=0.468$ ；表1，图1)。

### 2.3 两种药物间比较

术前各组间比较BCVA，FMT，中心凹浅层血流密度，中心凹旁浅层血流密度均无明显差异，术后1个月，BCVA，FMT，中心凹浅层血流密度，中心凹旁浅层血流密度均无统计学差异(表2)。

表1 患者治疗前后FMT、中心凹血流密度及中心凹旁血流密度对比

Table 1 Comparison of FMT, foveal blood flow density and para-foveal blood flow density before and after treatment

时间	FMT/ $\mu\text{m}$	中心凹血流密度/%	中心凹旁血流密度/%
治疗前	521.44 $\pm$ 190.27	21.85 $\pm$ 6.17	46.29 $\pm$ 2.70
治疗后	242.13 $\pm$ 86.02	18.40 $\pm$ 5.18	44.75 $\pm$ 3.40
$t$	7.548	4.590	3.369
$P$	0.001	0.001	0.002

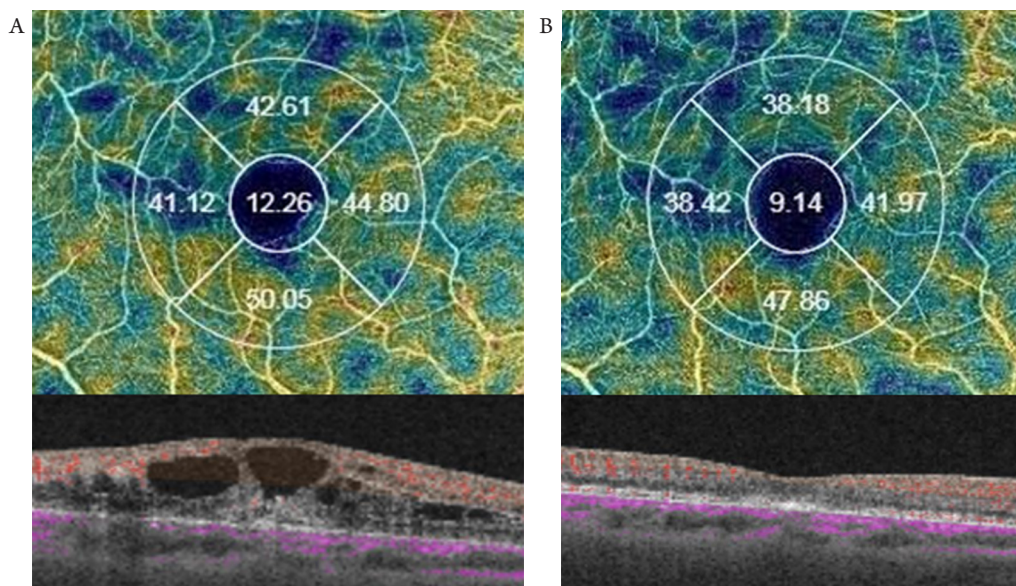


图1 BRVO患眼抗VEGF治疗前后OCTA图像

Figure 1 OCTA images before and after BRVO eye anti-VEGF treatment

(A)治疗前的视网膜厚度与视网膜密度；(B)治疗后视网膜厚度与视网膜密度。

(A) Retinal thickness and retinal density before treatment; (B) Retinal thickness and retinal density after treatment.

表2 雷珠单抗及康柏西普治疗结果对比

Table 2 Comparison of the treatment results between Ranibizumab and Conbercept

参数	雷珠单抗	康柏西普	P
治疗前			
BCVA(LogMAR)	0.874 ± 0.426	0.672 ± 0.466	0.716
FMT/μm	544.188 ± 155.122	498.688 ± 222.827	0.127
中心凹血流密度/%	21.984 ± 6.524	21.722 ± 6.008	0.927
中心凹旁血流密度/%	46.053 ± 2.567	46.528 ± 2.896	0.870
治疗后			
BCVA(LogMAR)	0.498 ± 0.294	0.419 ± 0.305	0.777
FMT/μm	259 ± 89.57	225.250 ± 81.614	0.622
中心凹血流密度/%	20.004 ± 5.327	16.801 ± 4.647	0.959
中心凹旁血流密度/%	44.853 ± 3.645	44.638 ± 3.245	0.919

### 3 讨论

近年来抗VEGF药物广泛应用于视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿疾病并取得显著治疗效果<sup>[3-4]</sup>。抗VEGF药物可通过抑制新生血管生成、调控视网膜屏障通透性从而达到促进视网膜内渗出液吸收从而改善黄斑水肿<sup>[5]</sup>。本研究同样发现应

用抗VEGF治疗后1个月后，患者黄斑区中央视网膜厚度较治疗前明显下降，视力有提高。

视网膜血流密度是衡量视网膜循环状态的指标。在临床诊疗中，对血流密度的监测可以评估视网膜阻塞性疾病的病情变化、治疗效果及预后<sup>[6]</sup>。本研究结果显示：经抗VEGF治疗后，BRVO患眼的视力有提高，中心凹视网膜厚度及中心凹视网

膜血流密度亦明显减少;而且中心凹旁血流密度也有较前下降,差异有统计学意义,此结果与既往报道<sup>[7]</sup>相类似。BRVO继发黄斑水肿经抗VEGF治疗后,视网膜厚度下降,BCVA提高,说明抗VEGF治疗有效。而浅层血流密度下降,既往有报道认为抗VEGF治疗可能会加重视网膜缺血<sup>[8-9]</sup>。国内学者李可嘉等<sup>[10]</sup>应用美国Optovue公司的RTVue XR型OCTA仪观察发现:BRVO合并黄斑水肿眼浅层、深层血流密度降低,且深层血流密度与BCVA呈正相关,与黄斑中心凹无血管区(Foveal Avascular Zone, FAZ)面积呈负相关;抗VEGF药物治疗后,浅层血流密度下降,深层血流密度增加,FAZ面积逐渐扩大。这个结果与本研究较为符合,但本研究未能进行深层血流密度测量及分析,目前机器深层自动分层不准确,目前无法对深层手动分层。因此,我们认为OCTA的这种技术优势可用于评估抗VEGF治疗中BRVO患者视网膜血流量的动态变化,可作为临床医师进行临床诊断和随访观察评估治疗效果的有效工具。

本研究存在以下局限性:1)观察时间短,只对比了第1次治疗后1个月的情况,因研究时间较短,无法评估随着时间的延长视网膜血管发生的变化;2)样本量少;3)未将对侧眼作为对照组作对比研究,尚需要增加样本量及长期随访作进一步研究;4)未能测量深层血流密度并作出前后变化分析。综上,玻璃体腔注射抗VEGF治疗BRVO合并黄斑水肿效果显著;而OCTA能够精确地定性分析视网膜结构形态改变,有效评价抗VEGF治疗BRVO合并黄斑水肿的临床疗效

## 参考文献

- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(2): 313-319.e1.
- Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1): 209-219.
- 夏松, 陈有信. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的抗VEGF药物治疗进展[J]. *眼科新进展*, 2016, 36(11): 1093-1096. XIA Song, CHEN Youxin. Research progress on anti-VEGF drugs for macular edema secondary to retinal vein occlusion[J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2016, 36(11): 1093-1096.
- Chatziralli I, Theodosiadis G, Chatzirallis A, et al. Ranibizumab for retinal vein occlusion: predictive factors and long-term outcomes in real-life data[J]. *Retina*, 2018, 38(3): 559-568.
- 李瑾, 张胜娟, 闫配, 等. 康柏西普对RVO继发黄斑水肿患者黄斑区视网膜血管密度的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(9): 1605-1608. LI Jin, ZHANG Shengjuan, YAN Pei, et al. Effect of Conbercept on retinal vascular density in patients with RVO secondary macular edema[J]. *International Eye Science*, 2019, 19(9): 1605-1608.
- 王丽雯, 崔林, 邹吉新, 等. OCTA在视网膜静脉阻塞诊疗中的应用价值[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(8): 1361-1364. WANG Liwen, CUI Lin, ZOU Jixin, et al. Application value of OCTA examination in diagnosis and treatment of retinal vein occlusion[J]. *International Eye Science*, 2019, 19(8): 1361-1364.
- 李燕, 汪亮, 徐晓晨. OCTA评价康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(7): 1305-1309. LI Yan, WANG Liang, XU Xiaochen. Optical coherence tomography angiography on evaluation of Conbercept for wet age-related macular degeneration[J]. *International Eye Science*, 2018, 18(7): 1305-1309.
- Shimura M, Yasuda K. Macular ischaemia after intravitreal bevacizumab injection in patients with central retinal vein occlusion and a history of diabetes and vascular disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(3): 381-383.
- Huang ZL, Lin KH, Lee YC, et al. Acute vision loss after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) associated with ocular ischemic syndrome[J]. *Ophthalmologica*, 2010, 224(2): 86-89.
- 李可嘉, 喻晓兵, 戴虹. 视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿抗血管内皮生长因子药物治疗前后黄斑区微血管结构改变[J]. *中华眼底病杂志*, 2019, 35(1): 25-30. LI Kejia, YU Xiaobing, DAI Hong. The alterations of microvascular structure in branch retinal vein occlusion eyes before and after anti-vascular endothelial growth factor drug therapy[J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2019, 35(1): 25-30.

本文引用: 金创, 夏红和, 陆雪辉, 陈浩宇. 光学相干断层扫描血管成像观察玻璃体腔注射抗VEGF治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效[J]. *眼科学报*, 2020, 35(1): 28-32. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2019.12.06

Cite this article as: JIN Chuang, XIA Honghe, LU Xuehui, CHEN Haoyu. Optical coherence tomography angiography used to observe intravitreal injection of anti-VEGF on branch retina vein occlusion combined with macular edema[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2020, 35(1): 28-32. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2019.12.06