

引文格式: 万文萃, 刘宇莹, 尹向可, 杨果果, 荣军博, 金学民. 玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物治疗急进性后部型早产儿视网膜病变[J]. 眼科新进展, 2015, 35(6): 554-557. doi: 10.13389/j.cnki.rao.2015.0150

【应用研究】

玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物治疗急进性后部型早产儿视网膜病变[△]

万文萃 刘宇莹 尹向可 杨果果 荣军博 金学民

作者简介: 万文萃, 女, 1982年9月出生, 河南信阳人, 在读博士研究生。联系电话: 0371-66862242(O); E-mail: wanwencui82@126.com

About WAN Wen-Cui: Female, born in September, 1982. PhD candidate. Tel: + 86-371-66862242 (O); E-mail: wanwencui82@126.com

收稿日期: 2014-12-14

修回日期: 2015-02-06

本文编辑: 盛丽娜

△基金项目: 河南省科技攻关项目资助(编号: 122102310227)

作者单位: 450052 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院眼科
通讯作者: 金学民, E-mail: jinxuemin@yahoo.com.cn

Received date: Dec 14, 2014

Accepted date: Feb 6, 2015

Foundation item: Foundation of Science and Technology Research Project of Henan Province (No: 122102310227)

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Responsible author: JIN Xue-Min, E-mail: jinxuemin@yahoo.com.cn

Intravitreal injection of ranibizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity

WAN Wen-Cui, LIU Yu-Ying, YIN Xiang-Ke, YANG Guo-Guo, RONG Jun-Bo, JIN Xue-Min

【Key words】 aggressive posterior retinopathy of prematurity; ranibizumab; intravitreal injection

【Abstract】 **Objective** To observe the efficacy of intravitreal injection of ranibizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP). **Methods** Medical records of 36 eyes of 26 premature infants with a primary diagnosis of AP-ROP in our clinic were reviewed and analyzed retrospectively. All affected eyes were treated with intravitreal injection of ranibizumab (0.05 mL). Follow-up averaged 6 months. The anatomical results and complications were evaluated after treatment. **Results** All the lesions of 36 eyes were located in posterior zone, with 20 eyes in zone 1 and 16 eyes in zone 2. Two eyes had iris neovascularization, while 10 eyes combined with vitreous hemorrhage. No major systemic or ocular complications after injection appeared. All lens remained transparent and no iatrogenic retinal hole was occurred during the follow-up. 32 eyes were cured for only one time, the cured rate was 88.89% (32/36). After the injection, the regression of iris neovascularization was observed in 2 eyes within 1 week. However, 2 eyes had retinal detachment, and the vitrectomy was given. **Conclusion** Intravitreal injection of ranibizumab is safe and effective in the treatment of AP-ROP.

【关键词】 急进性后部型早产儿视网膜病变; 雷珠单抗; 玻璃体内注射

【摘要】 **目的** 观察玻璃体内注射雷珠单抗(商品名 Lucentis)治疗急进性后部型早产儿视网膜病变(aggressive posterior retinopathy of prematurity, AP-ROP)的疗效。**方法** 将自2014年3月至12月我院经广角照相系统(retcam III)行ROP筛查后诊断为AP-ROP的26例36眼纳入研究。所有患眼均行玻璃体内注射雷珠单抗(0.05 mL)治疗, 治疗后随访6个月, 观察视网膜病变转归情况。**结果** 36眼中病变位于1区者20眼, 病变位于2区者16眼; 合并虹膜新生血管者2眼, 合并玻璃体积血者10眼。玻璃体内注射雷珠单抗后, 未见角膜水肿、晶状体混浊、眼内炎等眼部并发症及全身不良反应发生。行一次玻璃体内注射治愈者32眼, 治愈率为88.89%。玻璃体内注射雷珠单抗后1周内, 合并虹膜新生血管的2眼新生血管均消退。2眼发生牵引性视网膜脱离, 行玻璃体切割术治疗。**结论** 玻璃体内注射雷珠单抗治疗AP-ROP安全、有效。

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是主要见于早产儿和低出生体重儿的以血管增生为特点的致盲性眼底疾病。ROP是世界范围内造成儿童盲的主要原因^[1-3], 20世纪80年代主要采用周边视网膜冷凝术治疗^[4], 20世纪90年代发展为激光光凝术治疗^[5-6]。但是无论是周边视网膜冷凝术还是光凝术, 均为破坏性手术, 均会造成严重的眼部并发症, 并且不能阻止所有的视力丧失。一旦病变发展到4期或5期必须行手术治疗, 术后大多数患儿视功能预后不良。近年来有研究发现, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达上调在

ROP的发生发展中起重要的调控作用^[7], 而抗VEGF单克隆抗体雷珠单抗(ranibizumab, 商品名 Lucentis)可以通过抑制VEGF过量表达而控制视网膜新生血管的增生, 从而为ROP的治疗提供了新的方法^[8]。抗VEGF药物在治疗1区病变及急进性后部型ROP(aggressive posterior retinopathy of prematurity, AP-ROP)患儿中有其独特优势。据报道, 传统冷冻及激光光凝在治疗1区病变时其不良结果发生率分别高达77.8%及55.2%, 随着BEAT-ROP(Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity)^[8]研究的深入, 已有一系列研究报道了玻璃体内注射抗

VEGF 制剂治疗 ROP 可取得明确疗效,但国内的相关研究还不多见。为此,我们对一组 AP-ROP 患儿进行了玻璃体内注射雷珠单抗治疗,观察了其疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集自 2014 年 3 月至 12 月在郑州大学第一附属医院眼科接受 ROP 筛查的患儿。所有患儿均采用 5 g · L⁻¹复方托吡卡胺眼液充分散瞳,4 g · L⁻¹盐酸奥布卡因表面麻醉后放置小儿开睑器,运用三代广角数码视网膜成像系统(RetCam III)进行检查并记录病变情况。依据国际 ROP 分类的修订标准^[9],确立本组患儿的纳入标准:(1)病变位于后极部,1 区或者 2 区;(2)附加病变明显,全部 4 个象限的后极部动脉血管明显迂曲、静脉血管扩张;(3)视网膜的周边区域无血管发育且边界欠清楚;(4)有虹膜新生血管。排除有危及生命的全身并发症者,同时排除病变从 1 期进展至 3 期的典型病变者及视网膜脱离者。共筛查 387 例,确诊为 AP-ROP 者共 26 例 36 眼(其中 10 例患者为双眼 AP-ROP)。

1.2 治疗方法 经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准和患儿监护人的知情同意后,所有患儿在确诊后 24 h 内于手术室内接受玻璃体内注射雷珠单抗(诺华制药,瑞士)治疗。患眼滴妥布霉素眼液,15 min 1 次,共 6 次。常规消毒铺巾,表面麻醉下于角膜缘后 1.0 mm 处使用 30 G 注射针头经睫状体冠状部垂直于球面进针,经晶状体赤道部后针头角度轻微转向球心,注入雷珠单抗 0.05 mL(0.25 mg),以避免损伤晶状体及视网膜。注药结束后结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏。

1.3 疗效判断 经一次注射雷珠单抗后,患眼病变嵴消退、附加病变消退且视网膜平复,视网膜血管继续向周边部发育,没有出现复发的异常视网膜血管网为治愈。

1.4 治疗后处理及随访 于注药后 1 d、2 d、7 d 进行常规检查,检查患眼有无玻璃体积血、眼内炎以及眼压增高等不良反应。同时在新儿重症监护室检测生命体征。注药 1 周后,采用间接检眼镜和 Ret-Cam III 观察并记录患眼的眼底情况,比较玻璃体内注射雷珠单抗前后视网膜血管的迂曲和扩张程度的变化。术后 1 周、2 周、4 周及 2 个月、3 个月、6 个月复查直至 3 区视网膜完全血管化,复查如发现遗漏或嵴不消退者及时行激光治疗,如病变进展至 4 期或 5 期,则根据实际情况实施玻璃体手术。

2 结果

2.1 一般情况 26 例 36 眼中,男 16 例 22 眼,女 10 例 14 眼。胎龄 27 ~ 34 (30.30 ± 4.27) 周;出生体质量 950 ~ 3600 (1467.00 ± 771.78) g。试管婴儿多胎 3 例(11.54%;其中双胞胎 2 例,三胞胎 1 例)。所有

患眼均符合 AP-ROP 诊断。其中,病变位于 1 区者 20 眼(占 55.56%,图 1);病变位于 2 区者 16 眼(占 44.44%)。合并虹膜新生血管者 2 眼(占 5.56%),合并玻璃体积血者 10 眼(占 27.78%)。所有患儿均有出生后不同程度吸氧史。

Figure 1 AP-ROP posterior lesions in zone 1. A: Posterior artery circuted, vein dilated; B: Lesion in stage 3 病变位于 1 区的 AP-ROP。A:后极部血管动脉迂曲、静脉扩张;B:1 区 3 期病变

2.2 疗效 26 例 36 眼患者均行玻璃体内注射雷珠单抗治疗。行一次玻璃体内注射者治愈 32 眼,治愈率为 88.89%。2 例(2 眼)首次雷珠单抗注射 1 周后复查发现玻璃体出血,拟行二次治疗,但患儿家属放弃治疗;2 例(2 眼)分别于注射后 2 周和 3 周发现牵拉性视网膜脱离,因患儿同时合并呼吸窘迫综合征,患儿家属放弃治疗。其余患儿在术后复查中均未发现病变进展,直至复查至完全血管化。

全部患儿在玻璃体内注射雷珠单抗后,未见角膜水肿、晶状体混浊、眼内炎、眼压增高等局部并发症发生,未见全身不良反应。随访期间,所有患眼的晶状体均透明,无医源性视网膜裂孔。玻璃体内注射雷珠单抗后 1 周内,合并虹膜新生血管的 2 眼新生血管均消退;其中 1 眼注射后第 2 天虹膜新生血管全部消失(图 2),1 眼在注射后第 4 天虹膜新生血管消失。合并玻璃体积血的 10 眼中,玻璃体积血明显吸收者 8 眼,未见吸收者 2 眼。至随访期末,仍有部分血管迂曲或扩张未消退者 4 眼。1 区病变 20 眼中,血管发育至 2 区者 18 眼;2 区病变 16 眼中,血管发育至 2 ~ 3 区交界处者 14 眼(图 3)。2 例(2 眼)发生牵引性视网膜脱离的患眼在接受玻璃体内注射雷珠单抗前病变均位于 1 区,且伴有明显的玻璃体积血和虹膜新生血管。

Figure 2 Changes of iris before and after intravitreal injection. A: Before treatment, the iris neovascularization was seen; B: At 2 days after intravitreal injection of ranibizumab, complete iris neovascularization were regressed 玻璃体内注射雷珠单抗前后虹膜变化。A:治疗前可见虹膜新生血管;B:玻璃体内注射雷珠单抗后第 2 天,虹膜新生血管全部消退

Figure 3 Ocular fundus before and after treatment in 28-week-old infants with 700 g body mass. A: Ocular fundus screened at 34 weeks; B: Ocular fundus examination at 6 months of the same patient
出生体质量700 g患儿治疗前后眼底情况。A:患儿34周时筛查眼底情况;B:治疗后随访6个月眼底检查情况

3 讨论

已有的治疗 ROP 的手术是冷凝或光凝术,目的是破坏视网膜无血管区,减少视网膜代谢耗氧,进而减少因缺血缺氧诱导的新生血管生长因子产生,抑制新生血管的发生与发展,以控制 ROP 的进展。随着研究的深入开展,激光光凝逐渐取代冷凝术,成为主要的治疗方法。AP-ROP 是少见的进展迅速的严重 ROP 病变,多见于胎龄、出生体质量较低的极不成熟儿,预后较差;如治疗不及时,可以很快进入 5 期^[10-11]。而一旦进入 5 期,必须行手术治疗,术后疗效不佳。因此,寻找安全有效的治疗方法对 AP-ROP 有着重要的临床意义。

玻璃体内注射抗 VEGF 制剂可有效抑制 ROP 患儿的新生血管形成^[12],使已经生成的新生血管退化从而减轻患眼的血管活动性。本研究结果显示,玻璃体内注射雷珠单抗后 1 周的患眼附加病变和虹膜新生血管消退,并且 88.89% 的患眼玻璃体积血自行吸收。提示玻璃体内注射雷珠单抗可有效降低 ROP 患眼的血管活动性。研究发现,与激光光凝或冷冻治疗比较,玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗 ROP 可获得更好的视功能预后^[8]。

由于 ROP 患儿多项器官尚未发育完全,血液中 VEGF 浓度的降低可影响神经系统、心、肺等重要组织的生长发育,因此对正处于发育阶段的婴幼儿视网膜使用抗 VEGF 药物时,把握抗 VEGF 药物使用的时间窗和浓度十分重要。目前应用较多的抗 VEGF 药物是贝伐单抗。但有研究表明,单次玻璃体内注射后,血清中的雷珠单抗浓度显著低于贝伐单抗;动物实验结果表明,玻璃体内注射雷珠单抗治疗 ROP 后发生全身不良反应和药物毒性的风险要比贝伐单抗低^[13-14]。故本研究采用的抗 VEGF 药物是雷珠单抗。

我们研究发现,玻璃体内注射雷珠单抗后,88.89% 的患眼视网膜血管继续向视网膜周边无血管区发育。国外有对玻璃体内注射雷珠单抗的 ROP 患儿进行了 3 a 的随访研究,结果发现一次性注药后所有患眼病变均消退,且视网膜血管继续向周边部发育,没有出现病变的复发。提示通过玻璃体内注

药的方法,可以有效减少激光治疗的范围,从而减轻远期视野受损的程度。这也就充分证明,玻璃体内注射抗 VEGF 药物最重要的优势在于能促进患眼的视网膜血管向视网膜周边发育,这是冷凝术和光凝术所不能达到的治疗效果。而且最新的 BEAT-ROP 的研究表明^[15],ROP 患儿在行激光治疗后,极易发展成超高度近视,而玻璃体内注射抗 VEGF 药物,可能会阻止患儿发展为超高度近视。

本组患眼中,2 眼治疗后玻璃体出血仍继续存在,发生牵拉性视网膜脱离。可能与治疗前患眼病变位于 1 区且有玻璃体积血有关。有研究表明,治疗前合并有玻璃体积血者,其发生视网膜脱离的风险将增加 10 倍^[16]。有个案报道 1 例 1 区 3 期以上 ROP 患儿^[17],经玻璃体内注射雷珠单抗后病变完全消退,但在 3 个月后随访时却发现出现牵引性视网膜脱离。这提示我们对于抗 VEGF 治疗的患者要密切随访较长的时间,至少 0.5 a 以上,且随访间隔时间不可过长,以防迟发性的并发症发生,且一旦出现并发症,要及早干预。

本研究结果表明,玻璃体内注射雷珠单抗治疗 AP-ROP 可有效提高远期预后并尽可能保留患眼的视野,特别是对合并有玻璃体积血无法施行激光光凝治疗的 AP-ROP 患眼。开展大样本、前瞻性、多中心、随机对照临床研究可以更深入地了解抗 VEGF 药物在 ROP 中的作用。

参考文献

- 1 Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control[J]. *Early Hum Dev*, 2008, 84(1): 77-82.
- 2 中国医师协会新生儿科医师分会. 早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南(修订版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(23): 1835-1836.
- 3 罗黎力, 陈大鹏, 屈艺, 母得志. 早产儿 218 例视网膜病变筛查分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(14): 1058-1060.
- 4 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for ROP results[J]. *Arch Ophthalmol*, 1988, 106(1): 76-79.
- 5 Houston SK, Shah NV, Decatur C, Lonngi M, Feuer W, Markoe AM, et al. Laser treatment for retinopathy of prematurity[J]. *Lasers Med Sci*, 2013, 28(2): 683-692.
- 6 Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial[J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(12): 1684-1694.
- 7 Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies[J]. *Early Hum Dev*, 2008, 84(1): 83-88.
- 8 Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3 + retinopathy of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(7): 603-615.
- 9 黎晓新. 我国早产儿视网膜病变特点和筛查指南[J]. *中华眼底病杂志*, 2004, 20(6): 384-386.
- 10 International Committee For The Classification. The international classification of retinopathy of prematurity revisited[J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(7): 991-999.
- 11 李松鹤, 高玉先, 董宇. 急性后部型早产儿视网膜病变激光光凝治疗疗效观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2012, 28(1): 37-40.

【应用研究】

林杜生 张贵华 陈浩宇 岑令平 陈伟奇

- Packwood EA, *et al.* Refractive outcomes following Bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(11):1327-1333.
- 16 Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity; risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(1):159-164.
- 17 Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-offset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity [J]. *J AAPOS*. 2010. 14(5):457-459.