

### 【应用研究】

赵露 洪慧 谢国丽 王艳玲

生是由于脉络膜血流不正常引起的色素上皮-脉络膜低氧所致。早期研究已证实 AMD 眼脉络膜血流下降,灌注不足,尤其以湿性 AMD 眼更显著<sup>[1]</sup>。脉络膜厚度能反映组织代谢状态及循环血流灌注情

况,已有研究发现 AMD 患者的脉络膜厚度较正常对照组变薄<sup>[2-3]</sup>。玻璃体内注射雷珠单抗(Ranibizumab)是目前应用最广、循证医学证据较为完善的治疗湿性 AMD 的方法,治疗后患者脉络膜厚度及睫状后动脉血流是否发生改变国内外少有报道。我们对玻璃体内注射雷珠单抗治疗后的湿性 AMD 患者进行了脉络膜厚度及睫状后动脉血流的测量,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2015年2月至7月期间在首都医科大学附属北京友谊医院眼科接受玻璃体内注射雷珠单抗治疗的 AMD 患者20例(20眼),年龄( $69.52 \pm 8.47$ )岁,其中男11例(11眼),女9例(9眼)。

**1.1.1 入选标准** (1)年龄 $\geq 60$ 岁;(2)患者在本医院经裂隙灯、眼底照相、OCT、FFA 和吲哚青绿血管造影检查并结合临床表现诊断为湿性 AMD 的患者(包括经典型和隐匿型);(3)患者以早期糖尿病研究(ETDRS)视力表测量初始最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)大于5个字母(20/800);(4)患者治疗前 OCT 检查视网膜中心厚度(central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ ;(5)患者双眼从未接受玻璃体内注射抗新生血管药物。

**1.1.2 排除标准** (1)任意一眼曾接受光动力疗法治疗;(2)合并有近视性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜前膜等其他视网膜疾病;(3)既往任一眼曾接受过激光光凝术或其他任何眼科手术;(4)双眼均需玻璃体内注射抗新生血管药物者;(5)屈光间质不清影响眼底检查者;(6)合并严重心脑血管疾病者。

**1.2 方法** 采用前瞻性队列研究,所有入选患者告知手术风险及并发症,患者知情同意后首次接受玻璃体内注射雷珠单抗治疗。治疗前3~5 d、治疗后1周、治疗后4周行常规眼科检查,包括 BCVA、眼压、裂隙灯及散瞳间接检眼镜检查,同时行 OCT 及彩色超声多普勒检查。

**1.2.1 OCT 检测** 采用 Spectralis OCT(德国 Heidelberg 公司)EDI 技术,以长度为 8.8 mm 的扫描线段对后极部黄斑中心凹 0° 和 90° 方位进行扫描,每张 OCT 像均由 100 张图片叠加成像而成,测量 CRT 和中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)值。脉络膜厚度为视网膜色素上皮外界和巩膜层内界之间的垂直距离。测量均由两位有经验的医师独立完成,每位医师对每个样本测量3次,取平均值,再取两位医师测得数据的平均值作为最终数据。

**1.2.2 睫状后动脉血流动力学测量** 应用 GE Logiq7 型彩色超声诊断仪(德国,GE 彩超),探头频

率 4~12 MHz,取样容积 2~3 mm,调节声束和血管夹角 $< 20^\circ$ 。受检者平卧位,轻闭双眼,将探头轻触上睑(不对眼球施加压力)进行水平扫查。清楚地显示视神经暗区,于视神经颞侧球后 3~5 mm 测量睫状后动脉血流频谱,记录收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV)和平均血流速度(mV),计算阻力指数(resistance index, RI)及搏动指数(pulsatility index, PI),即  $RI = PSV - EDV/PSV$ ,  $PI = PSV - EDV/mV$ 。所有测量均由同一名医师完成。

**1.2.3 玻璃体内注射雷珠单抗** 无菌层流手术室内,常规消毒铺巾,奥布卡因表面麻醉3次,  $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  聚维酮碘结膜囊内停留 90 s 消毒,生理盐水冲洗结膜囊,距角膜缘 3.5 mm 处睫状体平坦部垂直进针,玻璃体内注入雷珠单抗 0.5 mg(0.05 mL),棉棒轻压针口。治疗后左氧氟沙星眼膏包眼,抗生素眼液每天4次滴术眼,共3 d。

**1.3 主要观察指标** 治疗前3~5 d、治疗后1周、治疗后4周采用高频多普勒超声测量注射眼的睫状后动脉血流动力学,应用 Spectralis OCT 的 EDI 技术测量脉络膜厚度。主要血流动力学指标为 PSV、EDV 及 RI、PI。脉络膜厚度主要观察 SFCT。

**1.4 统计学方法** 全部数据采用 SPSS 17.0 统计软件处理,测量指标数据资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。治疗前后 BCVA、CRT、SFCT 以及睫状后动脉血流动力学各参数的比较采用配对  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 玻璃体内注射雷珠单抗并发症** 所有治疗患者均未出现眼部及全身系统不良反应。

**2.2 BCVA 及 CRT** 治疗前、治疗后1周及治疗后4周 BCVA 分别为( $0.80 \pm 0.46$ )LogMAR、( $0.56 \pm 0.27$ )LogMAR、( $0.47 \pm 0.21$ )LogMAR。治疗前与治疗后1周、4周 BCVA 相比差异均有统计学意义( $t = 4.294, P = 0.001$ ;  $t = 4.759, P = 0.000$ )。治疗前、治疗后1周及治疗后4周 CRT 分别为( $396.47 \pm 95.20$ ) $\mu\text{m}$ 、( $364.33 \pm 87.21$ ) $\mu\text{m}$ 、( $327.93 \pm 62.86$ ) $\mu\text{m}$ ,治疗前和治疗后1周、4周 CRT 相比差异均有统计学意义( $t = 5.696, P = 0.000$ ;  $t = 5.405, P = 0.000$ )。

**2.3 SFCT** 治疗前、治疗后1周及治疗后4周 SFCT 分别为( $256.64 \pm 57.11$ ) $\mu\text{m}$ 、( $251.37 \pm 56.76$ ) $\mu\text{m}$ 、( $248.27 \pm 56.22$ ) $\mu\text{m}$ 。治疗前和治疗后1周、4周 SFCT 相比差异均有统计学意义( $t = 7.180, P = 0.000$ ;  $t = 11.459, P = 0.000$ )。

**2.4 睫状后动脉血流动力学** 睫状后动脉的 PSV、EDV、RI、PI 治疗后1周、4周与治疗前比较差异均无统计学意义(表1)。

表1 玻璃体内注射雷珠单抗前后睫状后动脉血流参数比较

( $\bar{x} \pm s$ )

时间	PSV	与治疗前比较		EDV	与治疗前比较		PI	与治疗前比较		RI	与治疗前比较	
	( $v/cm \cdot s^{-1}$ )	<i>t</i>	<i>P</i>	( $v/cm \cdot s^{-1}$ )	<i>t</i>	<i>P</i>	( $v/cm \cdot s^{-1}$ )	<i>t</i>	<i>P</i>	( $v/cm \cdot s^{-1}$ )	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗前	4.85±0.78	—	—	2.12±0.83	—	—	1.58±0.45	—	—	0.77±0.11	—	—
治疗后1周	4.84±0.90	0.028	0.978	2.26±0.71	-1.590	0.156	1.64±0.45	-0.270	0.795	0.76±0.08	0.240	0.817
治疗后4周	4.61±0.71	0.714	0.498	2.09±0.73	0.105	0.902	1.68±0.52	-0.051	0.625	0.78±0.09	-0.170	0.870

3 讨论

血管模式学说认为,AMD 是一种血管性疾病,以原发性脉络膜血管灌注异常为主要特征,继发视网膜色素上皮细胞损害,从而导致 AMD<sup>[4]</sup>。黄斑区的营养主要由脉络膜血管供给,脉络膜的解剖及生理功能提示其在黄斑部疾病发生发展中具有重要作用。脉络膜自身的血管阻力、血管通透性、血流量和渗透压的改变及神经体液调节都可能影响脉络膜厚度<sup>[5]</sup>。即往人们对脉络膜厚度的认识主要来源于组织学研究结果,并不能反映活体组织的实际情况。近年来出现的频域光相干断层深度增强成像(EDI SD-OCT)可以清楚地观察脉络膜组织形态的变化并对脉络膜厚度进行测量。

雷珠单抗是一种人工合成的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A Fab 片段的抗体,其可以阻止血管渗漏和新生血管的形成,2006 年美国食品药品监督管理局批准其用于治疗湿性 AMD。在动物模型研究中,玻璃体内注射的雷珠单抗可以渗透视网膜全层,达到脉络膜并聚集,从而阻断 VEGF 的作用。本文测量玻璃体内注射雷珠单抗的 AMD 患者 SFCT 变化,观察注射后是否影响脉络膜厚度。结果显示治疗后 1 周、4 周 SFCT 较治疗前均降低,差异均有统计学意义(均为  $P = 0.000$ )。这与前期研究结果相似<sup>[6-9]</sup>。我们推测雷珠单抗通过抗 VEGF 的作用,减轻脉络膜血管的扩张以及降低脉络膜血管通透性,从而降低治疗后 AMD 患者的 SFCT。

黄斑区脉络膜毛细血管由睫状后动脉支配,它垂直穿入脉络膜,呈树枝状分支,在中心区毛细血管比周边区细而密。有关玻璃体内注射雷珠单抗后睫状后动脉血流改变的报道不一。BONNIN 等<sup>[10]</sup>研究发现注药后睫状后动脉的收缩期和舒张期峰值流速减低。METE 等<sup>[11]</sup>则报道了注药后睫状后动脉的舒张期峰值流速增加。本研究我们应用 GE Logiq7 型彩色超声诊断仪,采用高频探头获得了眼球后血流动力学的各项指标,结果显示治疗后 1 周、4 周注射眼睫状后动脉的 PSV、EDV、RI、PI 各项血流动力学参数与治疗前比较差异均无统计学意义。因此初步推测雷珠单抗治疗后未影响湿性 AMD 患者睫状后动脉的血流,这与 YUKSEL 等<sup>[12]</sup>和 SAKALAR 等<sup>[13]</sup>的报道结果一致。

综上所述,本研究将 EDI-OCT 测定的脉络膜厚度和彩色多普勒超声测量睫状后动脉血流动力学参

数相结合,评价了玻璃体内注射雷珠单抗对湿性 AMD 患者脉络膜厚度和睫状后动脉血流的影响。结果显示湿性 AMD 患者单独玻璃体内注射雷珠单抗后可使 SFCT 降低,但不会导致睫状后动脉血流的改变。同时本研究也存在一定的局限性,如注射后当时以及反复玻璃体内注射对脉络膜厚度及睫状后动脉血流的影响等,均有待进一步研究。

参考文献

[1] 李文博,陈松. 老年性黄斑变性发病机制的研究进展[J]. 中华眼底病杂志,2006,22(4):283-285.

[2] CHUNG SE, KANG SW, LEE JH, KIM YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(5):840-845.

[3] KIM SW, OH J, KWON SS, YOO J, HUH K. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Retina*, 2011, 31(9):1904-1911.

[4] 李娟,胡永华. 年龄相关性黄斑变性的病因研究[J]. 国际眼科杂志,2008,8(10):2102-2105.

[5] 臧晶,王文娟,陈立伦,孙丽,鲍炯琳,周斌兵,等. 非增生型糖尿病视网膜病变患者黄斑中心凹下脉络膜厚度变化[J]. 中华眼底病杂志,2014,30(2):128-131.

[6] YAMAZAKI T, KOIZUMI H, YAMAGISHI T, KINOSHITA S. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(8):1621-1627.

[7] SUZUMA TE, UEKI R, MAEKAWA Y, KITAOKA T. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central retinal vein occlusion[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(3):543-547.

[8] LAINS I, FIGUEIRA J, SANTOS AR, BALTAR A, COSTA M, NUNES S, et al. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy[J]. *Retina*, 2014, 34(6):1199-1207.

[9] MARUKO I, IIDA T, OYAMADA H, SUGANO Y, OJIMA A, SEKIRYU T. Choroidal thickness changes after intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy in recurrent polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(3):548-556.

[10] BONNIN P, POURNARAS JA, MAKOWIECKA K, KRIVOSIC V, KEDRA AW, GARGASSON JF, et al. Ultrasound assessment of ocular vascular effects of repeated intravitreal injections of ranibizumab for wet age-related macular degeneration[J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(5):e382-387.

[11] METE A, SAYGILI O, METE A, GUNGOR K, BAYRAM M, BEKIR N. Does ranibizumab (lucentis) change retrobulbar blood flow in patients with neovascular age-related macular degeneration[J]? *Ophthalmic Res*, 2012, 47(2):141-145.

[12] YUKSEL K, ALTINKAYNAK H, KINA A, KARA N, YAZICI AT, DEMIROK A. Can intravitreal ranibizumab alter retrobulbar circulation in eyes with age-related macular degeneration[J]? *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(8):723-727.

[13] SAKALAR YB, SENTURK S, YILDIRIM M, KEKLIKCI U, ALAKUS MF, UNLU K. Evaluation of retrobulbar blood flow by color doppler ultrasonography after intravitreal ranibizumab injection in patients with neovascular age-related macular degeneration[J]. *J Clin Ultrasound*, 2013, 41(1):32-37.