

引文格式:冯希敏,祁颖,张凤妍,赵庆新,秦云凤.玻璃体内注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察[J].眼科新进展,2016,36(11):1079-1081. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0288

【应用研究】

玻璃体内注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察

冯希敏 祁颖 张凤妍 赵庆新 秦云凤

作者简介:冯希敏,女,1982年1月出生,河南新乡人,硕士,主治医师。E-mail: fengximn00@163.com; ORCID:0000-0001-9257-9387

About FENG Xi-Min: Female, born in January, 1982. Master degree. E-mail: fengximn00@163.com; ORCID:0000-0001-9257-9387

收稿日期:2016-06-26
修回日期:2016-08-10
本文编辑:董建军
作者单位:453000 河南省新乡市,新乡市中心医院眼科(冯希敏,赵庆新,秦云凤);450052 河南省郑州市,郑州大学第一附属医院眼科(祁颖,张凤妍)
通讯作者:张凤妍, E-mail: zhangfengyanx@aliyun.com; ORCID:0000-0002-4138-689X
Received date: Jun 26, 2016
Accepted date: Aug 10, 2016
From the Department of Ophthalmology, Xinxiang Central Hospital (FENG Xi-Min, ZHAO Qing-Xin, QIN Yun-Feng), Xinxiang 453000, Henan Province, China; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University (QI Ying, ZHANG Feng-Yan), Zhengzhou 450052, Henan Province, China
Responsible author: ZHANG Feng-Yan, E-mail: zhangfengyanx@aliyun.com; ORCID:0000-0002-4138-689X

Intravitreal injection of ranibizumab combined with vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy

FENG Xi-Min, QI Ying, ZHANG Feng-Yan, ZHAO Qing-Xin, QIN Yun-Feng

[Key words] diabetic retinopathy; ranibizumab; intravitreal injection; vitrectomy

[Abstract] Objective To evaluate the clinical efficacy of intravitreal ranibizumab injection combined with vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** 45 cases (57 eyes) with PDR in our hospital from July 2015 to January 2016 were chosen. The patients were randomly divided into two groups according to the different treatments: the patients in research group (Male: 10 case, 13 eyes; Female: 11 cases, 13 eyes) were treated with 0.5 mg ranibizumab intravitreal injection 3-5 days before vitrectomy while the patients in control group (Male: 11 case, 14 eyes; Female: 13 cases, 17 eyes) were treated only by vitrectomy. The best corrected visual acuity (BCVA), macular thickness, operation time and complications were observed. **Results** There was no statistical difference in preoperative BCVA between two groups ($\chi^2 = 2.511, P > 0.05$). Compared with control group, the postoperative BCVA of research group was significantly better ($\chi^2 = 11.834, P < 0.05$). There were statistical differences in BCVA before and after operation ($\chi^2 = 10.927, 18.970$; all $P < 0.05$). At postoperative 7 days, the macular thickness in the research group was thinner than that in the control group ($t = 7.034, P < 0.05$), but there was no statistical difference at postoperative 3 months ($t = 0.371, P > 0.05$). The macular thickness in two group at postoperative 3 months were thinner than that at postoperative 7 days ($t = 8.706, 5.473$; all $P < 0.05$). The operation time in the research group was (42.75 ± 8.90) minutes, which was significantly shorter than (71.58 ± 14.78) minutes in the control group ($t = 9.075, P < 0.05$). There was no statistical difference in the incidence of iatrogenic retinal breaks between two groups ($\chi^2 = 0.934, P > 0.05$). The electric coagulation times in the control group was more than that in the research group ($\chi^2 = 24.097, P < 0.05$). The filler of silicon oil decreased obviously in research group ($\chi^2 = 19.616, P < 0.05$). There was no statistical difference in the postoperative hemorrhage eyes between two groups ($\chi^2 = 2.357, P > 0.05$). **Conclusion** Intravitreal ranibizumab injection before vitrectomy is helpful to improve the postoperative BCVA, reduce the operation time, decrease the macular thickness and complications, and increase the safety.

【中图分类号】 R774.1

【关键词】 糖尿病视网膜病变;雷珠单抗;玻璃体内注射;玻璃体切割术

【摘要】 目的 评价玻璃体内注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的临床疗效。方法 回顾性分析郑州大学第一附属医院2015年7月至2016年1月就诊的PDR患者共45例(57眼)。根据手术方式不同分为对照组和观察组,单纯行玻璃体切割术者为对照组,共24例31眼,年龄 (51.27 ± 17.15) 岁;玻璃体切割术前3~5 d行玻璃体内注射雷珠单抗者为观察组,共21例26眼,年龄 (50.34 ± 13.94) 岁。随访时间为3~6个月。主要比较两组的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹厚度、手术时间和并发症。结果 两组术前BCVA比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.511, P > 0.05$),两组术后BCVA比较,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.834, P < 0.05$)。两组术后BCVA与术前比较,均有不同程度提升, χ^2 值分别为10.927、18.970,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。术后7 d观察组黄斑中心凹厚度明显较对照组薄,差异有统计学意义($t = 7.034, P < 0.05$),术后3个月两组黄斑中心凹厚度比较,差异无统计学意义($t = 0.371, P > 0.05$)。两组术后3个月黄斑中心凹厚度与7 d时比较均明显变薄(t 值分别为8.706、5.473),差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。两组手术时间比较,观察组手术时间为 (42.75 ± 8.90) min,明显短于对照组的 (71.58 ± 14.78) min,差异有统计学意义($t = 9.075, P < 0.05$)。两组术中发生医源性裂孔的眼数比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.934, P > 0.05$)。对照组术中应用电凝止血次数明显多于观察组,差异有统计学意义($\chi^2 = 24.097, P < 0.05$);对照组术中填充硅油的眼数明显高于观察组,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.148, P < 0.05$);两组术后出血的眼数比较,差异无统计学意义($\chi^2 =$

2.357, $P>0.05$)。结论 玻璃体切割术术前玻璃体内注射雷珠单抗可以提升术后 BCVA、加快黄斑水肿消退、缩短手术时间、减少术中及术后并发症,提高手术安全性。

随着我国人民生活水平的不断提升,糖尿病患者与日俱增,增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)已成为常见的致盲眼病之一。对于 PDR 来说,新生血管引起的玻璃体视网膜纤维化是其主要特征^[1]。玻璃体切割术是治疗 PDR 的主要方法,雷珠单抗能有效诱导 PDR 患者新生血管回退和减少视网膜新生血管渗漏^[2-5]。现将我们采用玻璃体内注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗 PDR 的临床效果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析郑州大学第一附属医院 2015 年 7 月至 2016 年 1 月就诊的 PDR 患者共 45 例(57 眼)。其中男 21 例(27 眼),女 24 例(30 眼),年龄(49.81 ± 15.42)岁,根据手术方式不同分为对照组和观察组,单纯行玻璃体切割术者为对照组,其中男 11 例 14 眼,女 13 例 17 眼,年龄(51.27 ± 17.15)岁;玻璃体切割术术前 3 ~ 5 d 行玻璃体内注射雷珠单抗者为观察组,其中男 10 例 13 眼,女 11 例 13 眼,年龄(50.34 ± 13.94)岁。随访时间为 3 ~ 6 个月。

1.2 纳入标准 确诊为 PDR 患者并均为增生期,排除其他不能耐受手术的全身性疾病,糖尿病病程均在 5 a 以上,术前空腹血糖控制在 3.9 ~ 8.3 mmol · L⁻¹,血压 < 150/80 mmHg(1 kPa = 7.5 mmHg)。经我院医院伦理委员会批准,所有患者均被告知药物的疗效及副作用,并签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 雷珠单抗玻璃体内注射 术前常规抗生

表 1 两组手术前后 BCVA 比较

组别	眼数	术前					术后					χ^2	P
		手动	数指	0.02 ~ 0.10	0.12 ~ 0.25	≥0.30	手动	数指	0.02 ~ 0.10	0.12 ~ 0.25	≥0.30		
对照组	31	13	12	4	2	0	5	8	10	6	2	10.927	0.027
观察组	26	8	9	5	3	1	1	2	5	11	7	18.970	0.001
χ^2				2.511					11.834				
P				0.643					0.019				

2.2 黄斑中心凹厚度 玻璃体切割术后 7 d 观察组黄斑中心凹厚度明显较对照组薄,差异有统计学意义($t=7.034, P<0.05$),术后 3 个月两组黄斑中心凹厚度比较,差异无统计学意义($t=0.371, P>0.05$)。两组术后 3 个月黄斑中心凹厚度与 7 d 时比较均明显变薄,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$;见表 2)。

2.3 手术时间 两组手术时间比较,观察组手术时间为(42.75 ± 8.90)min,明显短于对照组的(71.58 ± 14.78)min,差异有统计学意义($t=9.075, P<0.05$)。

2.4 术中及术后并发症 两组术中发生医源性裂

滴眼液 3 d,严格无菌操作,在颞下方距角膜缘 4 mm 平坦部垂直进针,注入 10 g · L⁻¹的雷珠单抗 0.05 mL(含雷珠单抗 0.5 mg)。次日观察眼压、前房及眼内情况。

1.3.2 23 G 玻璃体切割手术 所有患者均接受标准的 23 G 玻璃体切割术治疗。必要时电凝止血、剥除纤维血管膜,如发现视网膜裂孔者及时给予眼内激光光凝或巩膜外冷冻封闭裂孔,并酌情给予硅油填充。该手术均由同一手术者熟练操作完成。

1.4 术后随访 术后随访 3 ~ 6 个月。记录两组眼手术后 3 个月最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),术后 7 d、3 个月黄斑中心凹厚度、玻璃体切割手术时间、手术中医源性裂孔、电凝止血、硅油填充及手术后出血眼数。应用裂隙灯观察角膜、结膜和前房,使用直接及间接检眼镜观察眼底,定期监测眼压。

1.5 统计学分析 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 视力 两组术前 BCVA 比较差异无统计学意义($\chi^2=2.511, P>0.05$),两组术后 BCVA 比较,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=11.834, P<0.05$)。两组术后 BCVA 与术前比较,均有不同程度提升,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$,见表 1)。

表 2 两组患者玻璃体切割术后黄斑中心凹厚度

组别	眼数	术后 7 d		术后 3 个月		t	P
		(μm)		(μm)			
对照组	31	294.42 ± 27.29	241.88 ± 35.11	8.706	0.000		
观察组	26	246.67 ± 23.23	238.93 ± 22.47	5.473	0.000		
t		7.034	0.371				
P		0.000	0.713				

孔的眼数比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.934, P>0.05$)。对照组术中应用电凝止血次数明显多于观察组,差异有统计学意义($\chi^2=24.097, P<0.05$);对照组术中填充硅油的眼数明显高于观察组,差异有统计学意义($\chi^2=8.148, P<0.05$);两组术后出血的眼数比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.357, P>0.05$;

见表3)。

表3 两组患者术中及术后并发症比较 (眼)

组别	眼数	医源性裂孔	电凝止血	填充硅油	手术后出血
对照组	31	5	25	16	7
观察组	26	2	4	4	2
χ^2		0.934	24.097	8.148	2.357
P		0.334	0.000	0.004	0.125

3 讨论

PDR 是糖尿病的主要并发症之一,也是导致糖尿病患者失明的主要原因之一。PDR 的发展过程极其复杂,主要因为缺血、缺氧导致各种生长因子释放,生长因子进一步刺激视网膜血管内皮细胞迁移、增生,最终导致新生血管形成^[6]。其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是主要的促新生血管生长因子,VEGF 使视网膜微血管内皮细胞在适应缺氧微环境的同时形成视网膜新生血管并促进其增殖^[7],而雷珠单抗是重组的人源化单克隆抗体片段,可以结合所有 VEGF 的活化型^[8]。雷珠单抗能改善视网膜的缺血、缺氧状态,减少 VEGF 产生,阻止了病变进一步发展^[9]。

本研究发现无论观察组还是对照组,术后3个月BCVA均高于术前,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$)。观察组患眼术后3个月BCVA提高比例高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这可能与手术中电凝所致凝固性损伤减少、手术后炎症反应减轻以及黄斑水肿减轻有关。

本研究还发现观察组术后黄斑水肿消除更快,玻璃体切割术术后7d观察组黄斑区厚度明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组术后3个月黄斑中心凹厚度与7d时相比均变薄,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$)。这与雷珠单抗促进新生血管萎缩密不可分^[2-5]。同时,观察组手术时间明显短于对照组,术中电凝止血次数也少,硅油填充率低。手术中显微镜直视下观察组患者视网膜新生血管较注药前已明显萎缩、减少,部分患眼甚至发生了后脱离,手术难度减小,这与以往文献^[10-12]的观察结果相同。

本研究观察的两组患眼3个月内视网膜再出血发生率无明显差异($P>0.05$),这与 AHMADIEH 等^[13]研究有所不同,可能与雷珠单抗的半衰期较短

有关,也可能与对照组患眼硅油填充率高,硅油填充可有效抑制视网膜再出血有关^[14]。总之,对于 PDR 患者玻璃体内注射雷珠单抗是一项积极有效的治疗措施。

参考文献

[1] YAU JW, ROGERS SL, KAWASAKI R, LAMOUREUX EL, KOWALSKI JW, BEK T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3):556-564.

[2] YAN P, QIAN C, WANG W, DONG Y, WAN G, CHEN Y. Clinical effects and safety of treating diabetic macular edema with intravitreal injection of ranibizumab combined with retinal photocoagulation[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 5(12):527-533.

[3] CAMPOCHIARO PA, SOPHIE R, PEARLMAN J, BROWN DM, BOYER DS, HEIER JS, et al. Long-term outcomes inpatients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab; the RE-TAIN study[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1):209-219.

[4] BERKER B, BANU TO, SABAN G, SANSAL G. The effect of intravitreal bevacizumab and ranibizumab on macular edema of the contralateral eye: A comparative study of two anti-VEGFs[J]. *Oman J Ophthalmol*, 2016, 9(1):44-48.

[5] TU Y, FAY C, GUO S, ZARBIN MA, MARCUS E, BHAGAT N. Ranibizumab in patients with dense cataract and proliferative diabetic retinopathy with rubeosis[J]. *Oman J Ophthalmol*, 2012, 5(3):161-165.

[6] ALDEBASI YH, RAHMANI AH, KHAN AA. The effect of vascular endothelial growth factor in the progression of bladder cancer and diabetic retinopathy[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(4):239-251.

[7] VALIATTI FB, CRISPIM D, BENFICA C, VALIATTI BB, KRAMER CK, CANANI LH. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and diabetic retinopathy[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2011, 55(2):106-113.

[8] RANJBAR M, BRINKMANN MP, TURA A, RUDOLF M, MIURA Y, GRISANTI S. Ranibizumab interacts with the VEGF-A/VEGFR-2 signaling pathway in human RPE cells at different levels[J]. *Cytokine*, 2016, 83:210-216.

[9] 周琼, 肖昂. 雷珠单抗对糖尿病大鼠早期视网膜组织结构的影响[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(9):827-831.

[10] 刘建伟, 李聪伶, 于海群. 雷珠单抗玻璃体腔注射对增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割术效果的影响[J]. *眼科新进展*, 2016, 36(3):265-267.

[11] 赵新荣, 杨炜, 邱明磊, 张奕霞, 蔡新雨, 罗远湘. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗严重增生型糖尿病视网膜病变[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(11):1064-1066.

[12] 傅维娜, 陈梅珠, 王云鹏. 手术前玻璃体腔注射雷珠单抗对增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割术操作时间及手术视力的影响[J]. *中华眼底病杂志*, 2016, 32(1):26-30.

[13] AHMADIEH H, SHOEIBI N, ENTEZARI M, MONSHIZADEH R. Intravitreal bevaeizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients; a randomized elinical trial[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(10):1943-1948.

[14] 刘红, 秦平. 玻璃体腔内注射 Avastin 联合睫状体光凝治疗新生血管性青光眼[J]. *新乡医学院学报*, 2013, 30(3):216-217, 220.