

23G 微创玻璃体切割术联合雷珠单抗玻璃体腔注射治疗 PDR

韩蔚,李超鹏,黄大蕊,王婷

引用:韩蔚,李超鹏,黄大蕊,等. 23G 微创玻璃体切割术联合雷珠单抗玻璃体腔注射治疗 PDR. 国际眼科杂志 2021; 21(3): 426-430

基金项目:江苏省卫计委青年课题(No.QNRC2016430)

作者单位:(223300)中国江苏省淮安市,南京医科大学附属淮安第一医院眼科

作者简介:韩蔚,毕业于苏州大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:韩蔚. 258335491@qq.com

收稿日期:2020-06-15 修回日期:2021-02-03

摘要

目的:观察 23G 微创玻璃体切割术联合雷珠单抗玻璃体腔注射治疗增生性糖尿病视网膜病变(PDR)的临床效果。

方法:回顾性研究。采集 2016-01/2020-01 医院收治的 PDR 患者 78 例 89 眼,按术前是否给予雷珠单抗玻璃体腔注射治疗分为手术组(仅行 23G 微创玻璃体切割术,35 例 41 眼)与联合组(23G 微创玻璃体切割术联合术前玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,43 例 48 眼),比较两组手术时间、术中出血、术中电凝止血次数、眼内填充及视网膜裂孔发生情况;治疗前,术后 1d,3mo 最佳矫正视力(BCVA)、眼压、黄斑中心凹厚度(CMT)、视网膜新生血管荧光素渗漏面积的变化;治疗前、术后 1wk 均抽取房水测定血管内皮生长因子(VEGF)-A、人基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、色素上皮衍生因子(PEDF)含量的变化;统计两组随访 3mo 手术并发症发生率。

结果:联合组手术时间短于手术组,电凝止血次数、硅胶填充眼数少于手术组($P<0.05$),术中总出血眼数少于手术组($P<0.05$);术后 1d,3mo 联合组 BCVA 改善优于手术组($P<0.05$),CMT、视网膜新生血管渗漏面积低于手术组($P<0.05$);两组眼压比较无差异($P>0.05$);术后 1wk,两组 VEGF-A、SDF-1、PEDF 均降低($P<0.001$),联合组房水内 VEGF-A、SDF-1、PEDF 均低于手术组($P<0.001$);联合组医源性裂孔及玻璃体再积血发生率低于手术组($P<0.05$),其余各并发症均无差异($P>0.05$)。

结论:23G 微创玻璃体切割术联合雷珠单抗玻璃体腔注射治疗 PDR 整体价值优于单独应用 23G 微创玻璃体切割术,可降低手术难度,缩短手术时间,减少术中出血及器械操作,促进术后视力恢复,抑制视网膜新生血管生成,降低医源性损伤发生风险,并发症少,更安全有效。

关键词:增生性糖尿病视网膜病变;23G 微创玻璃体切割术;雷珠单抗;视力;血管内皮生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.09

Curative effect of 23G micro - invasive vitrectomy combined with intravitreal injection of Ranibizumab in the treatment of proliferative diabetic retinopathy

Wei Han, Chao - Peng Li, Da - Rui Huang, Ting Wang

Foundation item: Jiangsu Provincial Health and Family Planning Commission Youth Project (No.QNRC2016430)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Huai'an Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei Han. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Huai'an Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China. 258335491@qq.com

Received:2020-06-15 Accepted:2021-02-03

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical effects of 23G micro - invasive vitrectomy combined with intravitreal injection of ranibizumab in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** A retrospective review was performed on 78 patients with PDR who were seen between January 2016 and January 2020. Those treated with 23G micro - invasive vitrectomy alone were included in the surgery group ($n=35, 41$ eyes), while those treated with 23G micro - invasive vitrectomy and preoperative intravitreal injection of ranibizumab were included in the combined group ($n=43, 48$ eyes). The operation time, intraoperative blood loss, frequency of electric coagulation hemostasis during surgery, intraocular tamponade, occurrence of retinal tear, changes in the best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, central macular thickness (CMT) and fluorescein leakage area of retinal neovascularization before treatment, at 1d and 3mo were compared between the 2 groups. Aqueous humor samples were collected before treatment and at 1wk to determine changes in vascular endothelial growth factor (VEGF) - A, human stromal cell - derived factor - 1 (SDF - 1) and pigment epithelial - derived factor (PEDF) levels. The incidence of surgical complications within 3mo of follow - up was counted.

• **RESULTS:** Operation time for the combined group was shorter than that for the surgery group, the frequency of electric coagulation hemostasis, the number of eyes filled

with silica-gel and the total number of intraoperative bleeding eyes were lower and smaller than those in the surgery group ($P < 0.05$). At 1d and 3mo, the improvement of BCVA was better in the combined group than in the surgery group ($P < 0.05$), CMT and retinal neovascularization leakage area were smaller than the surgery group ($P < 0.05$), but no significant difference was found in intraocular pressure between the 2 groups ($P > 0.05$). At 1wk, VEGF-A, SDF-1 and PEDF decreased in both groups ($P < 0.001$), lower in the combined group than in the surgery group ($P < 0.001$). The incidences of iatrogenic tear and vitreous re-hemorrhage were lower in the combined group than in the surgery group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of the other complications between the 2 groups ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** 23G micro-invasive vitrectomy combined with intravitreal injection of ranibizumab is superior to 23G micro-invasive vitrectomy alone in the treatment of PDR since the combined treatment can reduce surgical difficulty, shorten the operation time, reduce intraoperative blood loss and instrument operation, promote postoperative recovery of visual acuity, inhibit retinal neovascularization, and reduce the risks of iatrogenic injury, with fewer complications. Also, it is safer and more effective.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; 23G micro-invasive vitrectomy; ranibizumab; visual acuity; vascular endothelial growth factor

Citation: Han W, Li CP, Huang DR, *et al.* Curative effect of 23G micro-invasive vitrectomy combined with intravitreal injection of Ranibizumab in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(3):426-430

0 引言

增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 属糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 进展终末阶段, 是导致糖尿病致盲的重要原因^[1]。目前尚未完全阐明 DR 发病机制, 近年来越来越多报道认为 PDR 发病与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 增殖密切相关^[2-3]。以往对 PDR 主张采用玻璃体切割术联合全视网膜激光光凝术治疗, 可控制 DR 进展, 保存视功能, 降低超过 90% 的 DR 患者 5a 致盲风险^[4]。但在手术过程中, 剥离视网膜前新生血管增殖膜时出血或渗血影响手术视野, 尤其晚期 PDR 患者剥离难度大, 手术难度高, 增加手术并发症, 直接影响手术效果^[5]。最新研究提出, 通过抗 VEGF 药物改善视网膜微环境, 可减少血管渗漏, 提高手术可操作性, 降低手术出血风险^[6]。雷珠单抗为人源性抗 VEGF 单克隆抗体片段, 分子质量小, 与 VEGF-A 结合度高, 易穿透视网膜, 通过与 VEGF-A 异构体及降解产物靶向结合, 降低 VEGF 活性, 抑制 VEGF 增生, 减轻血管渗透, 抑制新生血管形成^[7]。已证实可控制眼内新生血管性疾病进展, 抑制新生血管生成^[8]。故本研究将其与 23G 玻璃体切割手术联合用于 PDR 治疗中, 旨在探究加用雷珠单抗玻璃体腔注射是否有助于降低 PDR 患者 23G 玻璃体切割术难度、

减少手术并发症、促进视力改善, 以期 PDR 临床治疗提供证据。

1 对象和方法

1.1 **对象** 回顾性研究。采集我院 2016-01/2020-01 收治的 PDR 患者 78 例 89 眼的临床资料。纳入标准: 年龄 > 18 岁; PDR 诊断满足中华医学会眼科学会眼底病学组糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年) PDR 标准, 分期为 IV ~ VI 期^[9], 经眼底血管造影、眼底照相等检查证实; 有明确 2 型糖尿病病史, 病程 10 ~ 20a; 玻璃体积血 \geq 1 级^[10]; 无视网膜脱离; 眼压正常; 入组前未接受视网膜光凝或其他相关治疗; 治疗前、术后均自愿采集房水标本; 均为本市常住居民, 有固定联系方式, 依从性好, 经评估可完成随访及复查; 临床资料完善。排除标准: 近 12mo 内有玻璃体腔抗 VEGF 药物治疗史; 眼部手术史; 无法控制高血压; 严重心肝肾肺功能不全; 合并青光眼、葡萄膜炎; 视网膜动静脉阻塞; 息肉样脉络膜新生血管病变; 已接受激光光凝或玻璃体手术治疗; 经期; 服用抗凝药物; 血液系统疾病; 凝血功能障碍; 恶性肿瘤; 孕期或哺乳期女性; 临床资料不全。按术前是否给予雷珠单抗玻璃体腔注射治疗分为手术组 (仅行 23G 微创玻璃体切割术, 35 例 41 眼) 与联合组 (23G 微创玻璃体切割术联合术前玻璃体腔注射雷珠单抗治疗, 43 例 48 眼)。

1.2 方法

1.2.1 **治疗方法** 术前均完善常规眼科检查, 包括眼压、BCVA、眼科 B 型超声、荧光素眼底血管造影、同裂隙灯显微镜检查等, 满足 PDR 诊断及分期。术前均控制空腹血糖 $< 8.0 \text{ mmol/L}$, 合并其他内科疾病者病情稳定后进行手术治疗。两组手术均由同一手术团队完成。手术组仅接受 23G 微创玻璃体切割术治疗。无菌铺巾, 0.75% 布比卡因 3.0mL + 2% 利多卡因 3.0mL 球后局部麻醉, 高速玻璃体切割仪进行标准 23G 巩膜三通道玻璃体切割术, 一步法固定套管至巩膜, 高速玻璃体切割设备 (切割频率: 每分钟 3 000 ~ 5 000 次, 吸力: 200 ~ 500mmHg) 切除机化或积血玻璃体, 剥离视网膜纤维血管增殖膜, 解除视网膜牵拉, 复位视网膜, 电凝止血, 眼内全视网膜激光光凝, 出现视网膜裂孔或水肿无法光凝者, 依据患眼视网膜情况, 玻璃体腔内填充硅油 (视网膜较大或裂孔较大者)、灌注液 (视网膜彻底松解、无裂孔者) 或 C_3F_8 气体 (视网膜彻底松解, 有较小裂孔者) 等。伴明显切口渗漏者, 可吸收线关闭切口, 术后患眼氧氟沙星滴眼液点眼预防感染。联合组采用雷珠单抗玻璃体腔内注射联合 23G 微创玻璃体切割术治疗。23G 微创玻璃体切割术前 3 ~ 5d 托吡卡胺滴眼液点眼, 消毒铺巾, 散瞳, 盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉, 开睑器开眼睑, 齿镊固定眼球, 镊下角巩膜缘下侧 4mm 处采用 4.5 号针自眼球壁垂直进入玻璃体腔中心, 缓慢注射雷珠单抗 (10mg/mL, 批准文号: S20170003) 0.05mL, 完毕后退针头, 无菌纱布覆盖, 氧氟沙星滴眼液点眼, 持续至玻璃体切割术术前。

1.2.2 **观察指标** 治疗前、术后 1d, 3mo 均应用 KR-8900 型电脑角膜验光仪检测患者术眼最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA, LogMAR), 同时间点采用 CT-80A 型电脑非接触眼压仪测定眼压; 采用 Cirrus HD 光学相干断层扫描仪测定黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT)^[11]; 采用 Spectralis HRA 型眼底血管造影

表1 两组患者一般资料对比

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$,a)	PDR分期(眼)			眼压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	玻璃体积血分级(眼)	
		男	女			IV期	V期	VI期		1~2级	3~4级
联合组	43	23	20	59.98±10.22	12.67±4.01	18	21	9	15.76±3.36	21	27
手术组	35	20	15	60.14±9.98	12.73±3.97	16	18	7	15.65±4.01	19	22
$\chi^2/t/U$		0.104		-0.069	-0.066	0.201			0.141	0.060	
P		0.747		0.945	0.948	0.845			0.888	0.806	

注:联合组:接受雷珠单抗玻璃体腔注射联合23G微创玻璃体切割术治疗;手术组:仅接受23G微创玻璃体切割术治疗。

表2 两组手术情况对比

组别	眼数	手术时间 ($\bar{x}\pm s$,min)	术中出血(眼,%)				电凝止血次数 ($\bar{x}\pm s$,次)	硅油填充 (眼,%)
			1级	2级	3级	合计		
联合组	48	61.75±10.79	5(10)	2(4)	0	7(15)	0.51±0.16	2(4)
手术组	41	79.52±12.65	4(10)	7(17)	3(7)	14(34)	1.37±0.41	9(22)
$t/U/\chi^2$		-7.153	1.911			4.694	-13.397	6.457
P		<0.001	0.056			0.030	<0.001	0.011

注:联合组:接受雷珠单抗玻璃体腔注射联合23G微创玻璃体切割术治疗;手术组:仅接受23G微创玻璃体切割术治疗。

表3 两组治疗前后不同时间 BCVA、眼压、CMT、视网膜新生血管渗漏面积变化比较

组别	眼数	BCVA			眼压(mmHg)		
		治疗前	术后1d	术后3mo	治疗前	术后1d	术后3mo
联合组	48	1.32±0.26	0.95±0.11 ^a	0.89±0.17 ^a	15.76±3.36	16.75±2.25	15.96±2.52
手术组	41	1.31±0.32	1.11±0.15 ^a	1.05±0.15 ^a	15.65±4.01	17.71±3.14	15.85±3.31
$F_{\text{组间/时间/交互}}$		71.912/55.658/33.473			16.050/12.676/1.674		
$P_{\text{组间/时间/交互}}$		均<0.001			>0.05/>0.05/0.098		
组别	眼数	CMT(μm)			视网膜新生血管渗漏面积(mm^2)		
		治疗前	术后1d	术后3mo	治疗前	术后1d	术后3mo
联合组	48	365.41±50.78	311.15±30.26 ^a	285.25±26.78 ^a	7.75±1.52	3.15±0.51 ^a	2.78±0.45 ^a
手术组	41	370.15±56.36	320.14±16.52 ^a	306.52±20.02 ^a	7.69±1.78	3.98±0.45 ^a	3.26±0.51 ^a
$F_{\text{组间/时间/交互}}$		37.601/31.124/20.033			148.761/128.609/85.942		
$P_{\text{组间/时间/交互}}$		均<0.001			均<0.001		

注:联合组:接受雷珠单抗玻璃体腔注射联合23G微创玻璃体切割术治疗;手术组:仅接受23G微创玻璃体切割术治疗。^a $P<0.05$ vs 同组治疗前。

仪拍摄眼底荧光照片,测定视网膜新生血管荧光素渗漏面积的变化,以上各参数均重复测定3次取均值。治疗前,术后1wk均采用注射器(1mL)自角巩膜缘进入前房,抽取房水0.2mL,低温高速离心,取上清液,采用酶联免疫吸附试验^[12]测定房水内 VEGF-A、人基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived factor, PEDF)含量的变化,试剂盒购自美国 R&D 公司。

均记录两组手术时间、术中出血(0级:无出血或小出血点无需止血操作;1级:可自行停止小出血或调高灌注压、按压玻璃体切割头即可停止;2级:出血量大需电凝止血;3级:血块形成,超过后极部,影响手术视野^[13])眼数、术中电凝止血次数及眼内填充物情况,统计视网膜裂孔发生率;并统计两组手术期间及术后3mo内并发症(医源性裂孔、玻璃体积血、前房积血等)发生情况。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS 24.0 进行分析,手术时间、电凝止血次数、BCVA、眼压、CMT、视网膜新生血管荧光素渗漏面积、VEGF、SDF-1、PEDF 等计量数据经统计学检验满足正态分布及方差齐性要求,采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,重复测量数据采用重复测量数据的方差分析,组内两

两比较采用 LSD- t 检验,组间差异比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后差异对比采用配对样本 t 检验;术中出血眼数及出血分级、手术并发症等计数数据采用构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料的组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料对比 两组患者性别、年龄、糖尿病病程、PDR 分期、眼压、玻璃体积血分级比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表1),具有可比性。

2.2 两组手术情况对比 联合组手术时间短于手术组,电凝止血次数、硅胶填充眼数少于手术组($P<0.05$),术中总出血眼数少于手术组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组治疗前后不同时间 BCVA、眼压、CMT、视网膜新生血管渗漏面积变化比较 治疗前,两组 BCVA、眼压、CMT、视网膜新生血管渗漏面积比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后1d,3mo 联合组 BCVA 改善优于手术组($P<0.05$),CMT、视网膜新生血管渗漏面积低于手术组($P<0.05$)。术后1d 两组眼压均一过性上升,但比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后3mo 均恢复至术前水平($P>0.05$,表3)。

表 4 两组治疗前后房水细胞因子水平对比

组别	眼数	VEGF-A (pg/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>	SDF-1 (mg/L)		<i>t</i>	<i>P</i>	PEDF (pg/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	术后 1wk			治疗前	术后 1wk			治疗前	术后 1wk		
联合组	48	413.65±59.85	101.14±30.26	48.055	<0.001	977.52±150.65	451.52±126.37	26.310	<0.001	1458.63±416.52	765.25±200.14	15.580	<0.001
手术组	41	415.96±60.02	156.52±29.63	37.060	<0.001	998.79±131.63	589.75±130.07	20.016	<0.001	1467.76±427.96	987.41±159.63	10.469	<0.001
<i>t</i>		-0.181	-8.689			-0.703	5.075			-0.102	-5.720		
<i>P</i>		0.857	<0.001			0.484	<0.001			0.919	<0.001		

注:联合组:接受雷珠单抗玻璃体腔注射联合 23G 微创玻璃体切割术治疗;手术组:仅接受 23G 微创玻璃体切割术治疗。

表 5 两组手术相关并发症发生率比较

组别	眼数	医源性裂孔	玻璃体再积血	前房再出血	一过性高眼压	前房渗出
联合组	48	4(8)	2(4)	2(4)	9(19)	4(8)
手术组	41	12(29)	9(22)	6(15)	13(32)	4(10)
χ^2		6.572	6.457	1.820	1.995	0.019
<i>P</i>		0.010	0.011	0.177*	0.158	0.890*

注:联合组:接受雷珠单抗玻璃体腔注射联合 23G 微创玻璃体切割术治疗;手术组:仅接受 23G 微创玻璃体切割术治疗。*:为校正 χ^2 检验结果。

2.4 两组治疗前后房水细胞因子水平对比 术后 1wk, 两组 VEGF-A、SDF-1、PEDF 均降低 ($P < 0.001$), 联合组房水内 VEGF-A、SDF-1、PEDF 均低于手术组 ($P < 0.001$), 见表 4。

2.5 两组手术相关并发症发生率比较 联合组医源性裂孔及玻璃体再积血发生率低于手术组 ($P < 0.05$), 其余各并发症比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 5)。两组医源性裂孔较大者均予硅油填充; 联合组玻璃体再积血、前房再出血各 2 眼, 出血少予活血化瘀药物后自行吸收, 手术组 3 眼吸收不理想, 玻璃体切割术配合硅油填充术后改善; 一过性高眼压均出现在术后 1~2d, 未经特殊处理后术后 1wk 内恢复正常; 两组前房渗出均为少量炎性渗出, 予抗炎药物点眼后吸收。

3 讨论

PDR 主要由糖尿病持续高血糖环境损伤视网膜微循环, 造成血-视网膜屏障受损引起, 以视网膜基底膜增厚、微血管瘤形成为特征, 是造成视力丢失的重要原因^[14]。玻璃体切割术是目前治疗 PDR 的常用手段, 可清除玻璃体积血, 解除视网膜牵拉、复位脱离视网膜, 有助于视力恢复。但 PDR、尤其晚期 PDR 患者视网膜、增殖血管膜及新生血管黏连致密, 手术剥离难度大, 易损伤正常视网膜, 造成医源性裂孔, 并发症多, 影响术后视功能恢复^[15]。近期越来越多研究发现, 高糖环境诱导小血管阻塞及畸形, 微循环受阻, 微血管瘤形成, 引起视网膜缺血、缺氧损伤, VEGF 大量释放, 形成新生血管, 是造成 PDR 新生血管增殖、增殖性纤维膜形成的关键机制^[16-17]; 突出表现为视网膜新生血管形成、黄斑水肿及渗出, 是造成玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离的重要原因^[18]。已证实 VEGF 介导 PDR 发病及进展过程, 是诱导 PDR 新生血管形成的原因^[19]。故以抗 VEGF 治疗为靶向, 有望控制视网膜脉络膜新生血管生成, 消退视网膜新生血管, 改善视网膜组织微循环。

雷珠单抗为临床常用抗 VEGF 药物, 已证实可阻止 DR 患者血管内皮细胞增殖, 减轻微血管渗漏^[20]。前期已有大量报道将其用于眼内新生血管性疾病治疗中, 证实对活动性 PDR、进展性 PDR 血管生成均有较好的控制效果^[21-22]。但对其与 23G 微创玻璃体切割术联合应用的增益效应尚未完全明确。本研究中, 联合组行玻璃体切割术前加用雷珠单抗玻璃体腔内注射治疗, 而手术组单独应用

23G 微创玻璃体切割术治疗, 结果发现, 联合组手术时间较手术组缩短, 术中出血比例及出血程度分级较手术组低, 电凝止血次数较手术组少, 硅油填充眼数较手术组少, 支撑马列等^[23]研究结论, 表明术前加用雷珠单抗玻璃体腔内注射可缩短手术时间, 降低手术难度, 减少医源性裂孔及出血。考虑原因为: 术前经玻璃体腔内注射雷珠单抗可促进视网膜新生血管消退, 促进增殖内膜组织收缩, 封闭视网膜新生血管, 促进血管膜萎缩及纤维化, 减轻新生血管增殖膜与视网膜黏连程度, 降低手术剥离难度, 降低新生血管剥离过程视网膜误伤风险, 进而降低视网膜裂孔发生率, 减少出血, 改善手术视野, 减少电凝止血次数, 减少手术器械进出次数, 降低手术难度, 缩短手术时间。而手术组在解除视网膜牵拉时需辅助应用锐性器械, 剥离难度大, 易误伤正常视网膜组织, 增加再出血风险。

高智勇等^[24]表示, 术前配合抗 VEGF 药物治疗 PDR 更利于促进患者术后视功能恢复。本研究结果显示, 联合组术后 1d, 3mo BCVA 改善情况均优于手术组, 同时 CMT、视网膜新生血管渗漏面积降低, 支撑上述报道结果, 提示加用雷珠单抗玻璃体腔内注射有可改善视力, 减轻黄斑水肿及视网膜新生血管渗漏。分析机制为: 术前加用雷珠单抗抗 VEGF 治疗可抑制眼底新生血管形成, 降低视网膜毛细血管通透性, 减轻黄斑水肿程度, 稳定血-视网膜屏障, 助于术后视力改善, 更有利于减少视网膜血管渗漏, 避免玻璃体反复出血, 改善局部代谢, 促进黄斑水肿消退。目前雷珠单抗拮抗 VEGF 生成作用已得到临床证实^[25]。本研究结果同样支撑上述结论, 研究结果显示, 术后 1wk 联合组房水内血管生成相关细胞因子 VEGF-A、SDF-1、PEDF 均低于手术组, 提示加用雷珠单抗对抑制视网膜新生血管形成, 促进增殖血管退化有积极的作用。其中 VEGF-A 属 VEGF 家族成员, 参与病理性新生血管生成过程, 可通过增加内皮细胞数量、基质细胞数量等, 改善血管形态。前期报道发现, PDR 患者 VEGF-A 表达明显增高, 且与 PDR 病情严重程度呈正相关^[26]。SDF-1 属趋化因子蛋白家族成员, 存在典型趋化细胞生长因子聚集及增殖等作用, VEGF-A 可与 SDF-1 协同参与 PDR 新生血管增殖过程, 加速血-视网膜屏障破坏^[27]。PEDF 属细胞外丝氨酸蛋白酶抑制剂, 主要分布于神经系统及视网膜内, 与 VEGF 诱导血管通透性增加作用相反, PEDF 可拮抗血管

渗漏及炎症反应,存在抗纤维化作用^[28]。动物试验发现, PEDF、VEGF 高表达于血管内皮细胞内,两者协同参与血管纤维膜形成过程^[29]。本研究发现,治疗前,两组房水内 VEGF-A、SDF-1、PEDF 均处于较高水平,考虑三者共同参与 PDR 新生血管增殖过程,促进内皮细胞增殖,导致血管通透性提升,加速血-视网膜屏障破坏,导致 PDR 进展有关。而术后 1wk,两组上述因子均降低,但联合组较手术组更低,考虑可能与加用雷珠单抗可促进视网膜新生血管消退,抑制血管纤维化,降低血管通透性,改善视网膜增殖性病变有关。

前期有学者认为,玻璃体腔内注射雷珠单抗可能引起眼压上升、眼部疼痛的不良反^[30]。后续也有药代动力学研究发现,雷珠单抗注药后血药浓度较低,可快速清除,耐受性好,不会引起全身并发症,安全性较高^[31]。本研究发现,联合组医源性裂孔、玻璃体积血等并发症发生率较手术组低,其余各并发症相似,两组术后早期均有一过性眼压上升,但均自行改善,表明加用雷珠单抗耐受性较好,且通过术前注药可降低医源性裂孔及术后玻璃体再次积血风险,这与路俊霞等^[32]结论相似。

因此,本研究建议对 IV~VI 期 PDR 患者更推荐术前雷珠单抗玻璃体腔注射联合 23G 微创玻璃体切割术治疗,较单纯 23G 玻璃体切割术更能降低手术难度,减少医源性裂孔,降低术中出血风险,促进术后视功能恢复,减轻黄斑水肿,抑制视网膜新生血管增殖,且安全有效,耐受性更高。但本研究为小样本研究,且属回顾性分析,尚存在局限,上述结论尚需进一步扩充样本量、展开多中心随机对照研究证实。

参考文献

- 1 张晗, 路强, 崔巍. 脯氨酸羟化酶 2 在增生性糖尿病视网膜病变增生膜中的表达. 中华实验眼科杂志 2019;37(10):779-784
- 2 Akihiro I, Taiji N, Harumasa Y, et al. Characteristics of Retinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy Imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(14):6247-6255
- 3 Khuu LA, Tayyari F, Sivak JM, et al. Aqueous humor endothelin-1 and total retinal blood flow in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2017;31(10):1443-1450
- 4 薛蓉, 万光明. 玻璃体切除术及睫状体光凝治疗新生血管性青光眼. 中华眼外伤职业眼病杂志 2019;41(12):887-891
- 5 赵明贵, 张士红, 孙玉波, 等. 玻璃体切除手术联合雷珠单抗不同给药方案治疗增生性糖尿病视网膜病变. 眼科 2019;28(2):115-119
- 6 Ye H, Yu M, Lu L, et al. Electroretinogram evaluation for the treatment of proliferative diabetic retinopathy by short-pulse pattern scanning laser panretinal photocoagulation. *Lasers Med Sci* 2018;33(5):1103
- 7 Savastano MC, Federici M, Falsini B, et al. Detecting papillary neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 2018;96(3):321-323
- 8 罗文, 明媚. 雷珠单抗联合玻璃体切割术对 PDR 患者血清 VEGF-A 和 SDF-1 表达的影响. 国际眼科杂志 2019;19(3):438-441
- 9 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). 中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
- 10 王默, 廖欣, 谢春蕾, 等. 不同时间玻璃体腔注射雷珠单抗辅助玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变的疗效观察. 中华眼底病杂志 2016;32(3):300-305
- 11 杜兆东, 胡丽婷, 刘鹏辉, 等. 光学相干断层扫描仪深度增强成像测量糖尿病视网膜病变患者黄斑脉络膜厚度的变化. 中国老年学

- 杂志 2016;36(2):319-320
- 12 谢静, 王辉, 袁思奇, 等. 新生血管性青光眼患者血清及房水血管内皮生长因子与促红细胞生成素的表达研究. 中国全科医学 2016;19(33):4073-4078
- 13 刘建伟, 李聪伶, 于海群. 雷珠单抗玻璃体内注射对增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术效果的影响. 眼科新进展 2016;36(3):265-267
- 14 Gomaa AR, Elsayed ET, Mofteh RF. MicroRNA-200b Expression in the Vitreous Humor of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res* 2017;58(3):168-175
- 15 Bressler SB, Beaulieu WT, Glassman AR, et al. Factors Associated with Worsening Proliferative Diabetic Retinopathy in Eyes Treated with Panretinal Photocoagulation or Ranibizumab. *Ophthalmology* 2017;124(4):431-439
- 16 Wei QL, Zhang T, Jiang R, et al. Vitreous Fibronectin and Fibrinogen Expression Increased in Eyes With Proliferative Diabetic Retinopathy After Intravitreal Anti-VEGF Therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(13):5783-5791
- 17 郭翠玲, 赵仲平, 何琼敏, 等. 雷珠单抗玻璃体腔注射对增生性糖尿病视网膜病变患者血清血管内皮生长因子的影响. 医学综述 2016;22(10):1984-1987
- 18 黄玲, 徐金华, 林琳. 雷珠单抗辅助微创玻璃体切割术治疗严重 PDR 的临床研究. 国际眼科杂志 2018;18(8):1511-1514
- 19 范思均, 蔡春梅, 黄厚斌, 等. 抗 VEGF 辅助 PPV 治疗增生性糖尿病视网膜病变的效果及作用机制分析. 国际眼科杂志 2017;17(10):1908-1911
- 20 胡明祥, 沈勇, 王军. 雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变合并 I、II 期青光眼的临床观察. 解放军医药杂志 2016;28(7):55-58, 73
- 21 Lu Q, Zou C, Cao H, et al. Preoperative intravitreal injection of ranibizumab for patients with severe proliferative diabetic retinopathy contributes to a decreased risk of postoperative neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2016;94(4):414-415
- 22 李松涛, 霍永军. VI 期 PDR 患者术前应用雷珠单抗对玻璃体切割术效果的影响. 中国实用眼科杂志 2016;34(4):337-341
- 23 马列, 黎晓新. 玻璃体腔注射雷珠单抗对增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后出血的防治作用. 中华实验眼科杂志 2017;35(1):69-72
- 24 高智勇, 李秀春. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合退翳明目汤治疗增生性糖尿病视网膜病变临床研究. 现代中西医结合杂志 2018;27(21):2375-2377
- 25 刘爱琴, 宋子宣, 吴娟, 等. 雷珠单抗辅助玻璃体视网膜手术治疗增生性糖尿病视网膜病变. 眼科新进展 2019;39(6):574-578
- 26 黄玥, 沈碧波, 赵东升. 糖尿病黄斑水肿对抗 VEGF 药物治疗的不同反应与糖尿病视网膜病变程度的相关性. 国际眼科杂志 2017;17(2):348-350
- 27 刘朝辉, 高晓虹, 栗改云, 等. 雷珠单抗对增生性糖尿病视网膜病变眼部 VEGF-A、VEGF-B、PIGF 及玻璃体切除术的影响. 眼科 2018;27(4):258-263
- 28 顾学瑶, 王君, 肖艳新, 等. 2 型糖尿病视网膜病变与 FGF19、PEDF 相关性的研究. 中国医师杂志 2020;22(2):220-223
- 29 于洋, 刘学政. CDK 抑制剂对糖尿病大鼠视网膜 Müller 细胞胶质增殖及新生血管形成的抑制作用. 眼科新进展 2019;39(9):809-813
- 30 Ren XJ, Bu SC, Zhang XM, et al. Safety and efficacy of intravitreal conbercept injection after vitrectomy for the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2019;33(7):1177-1183
- 31 Lin J, Chang JS, Yannuzzi NA, et al. Cost Evaluation of Early Vitrectomy versus Panretinal Photocoagulation and Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2018;125(9):1393-1400
- 32 路俊霞, 李素华, 田华. 术前玻璃体腔注射雷珠单抗对 PDR 患者 VRS 围手术期指标的影响. 国际眼科杂志 2017;17(8):1569-1571