

玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗复发性糖尿病黄斑水肿疗效观察

张姗姗

作者单位:(215000)中国江苏省苏州市眼科医院
作者简介:张姗姗,毕业于武汉大学,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。
通讯作者:张姗姗. doctorzss@163.com
收稿日期:2015-06-17 修回日期:2015-08-05

Clinical efficacy of Ranibizumab intravitreal injection in the treatment of recurrent diabetic macular edema

Shan-Shan Zhang

Suzhou Eye Hospital, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Shan - Shan Zhang. Suzhou Eye Hospital, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China. doctorzss@163.com

Received:2015-06-17 Accepted:2015-08-05

Abstract

• AIM: To observe the clinical efficacy after Ranibizumab intravitreal injection in the treatment of recurrent diabetic macular edema.

• METHODS: The study was a retrospective analysis of 30 cases of recurrent diabetic macular edema (39 eyes), including 18 males (23 eyes) and 12 females (16 eyes), aged 54. 20 ± 11. 50 years. The patients, who were diagnosed to be with recurrent diabetic macular edema, were further treated with intravitreal injection of 0. 05mL (0. 5mg) ranibizumab. All the treated patients performed best corrected visual acuity, intraocular pressure, slit lamp microscope examination, fundus pre - set lens, fundus fluorescein angiography, and optical coherence tomography (OCT) examinations. The best corrected visual acuity, intraocular pressure and macular central retinal thickness (CRT) were recorded before and after the surgery. The results obtained from the last follow-up visit were used as the index for the evaluation of curative effects.

• RESULTS: The follow-up periods ranged 6 ~ 12mo with the mean ± standard deviation of 8. 69 ± 2. 26mo. The injection numbers for each eye ranged 1 ~ 4 times with the mean±standard deviation of 1. 82 ± 0. 82 times. The visual acuity before the treatment was 0. 14 ± 0. 09, while significantly increased to 0. 33±0. 21 after the treatment ($t = 8. 11, P < 0. 01$). The macular OCT examination showed that macular edema was significantly alleviated after the treatment. The CRT was 495. 74 ± 147. 84 μ m before the treatment, while significantly decreased to 219. 33 ± 62. 17 μ m after the treatment ($t = 10. 68, P < 0. 01$). Further

specifically, CRT in 2 patients decreased without improvement of vision after the treatment, and no case of vision decrease after the treatment was observed.

• CONCLUSION: Ranibizumab intravitreal injection is effective and safe in the treatment of recurrent diabetic macular edema.

• KEYWORDS: diabetic; recurrent macular edema; intravitreal; ranibizumab

Citation: Zhang SS. Clinical efficacy of Ranibizumab intravitreal injection in the treatment of recurrent diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(9):1600-1602

摘要

目的:观察玻璃体腔内注射雷珠单抗(ranibizumab)治疗复发性糖尿病黄斑水肿的疗效。

方法:回顾性分析复发性糖尿病黄斑水肿病例30例39眼,其中男18例23眼,女12例16眼,年龄54. 20±11. 50岁。对于确诊为复发性黄斑水肿患者行玻璃体腔内注射雷珠单抗0. 05mL(0. 5mg),所有患者均行最佳矫正视力、眼压、裂隙灯显微镜检查、眼底前置镜、荧光素眼底血管造影、光学相干断层扫描(OCT)等检查。记录术前、术后最佳矫正视力、眼压、黄斑中心凹视网膜厚度(CRT)。以末次随访时检查结果作为疗效评价指标。

结果:随访6~12(平均8. 69±2. 26)mo,39眼注射次数为1~4(平均1. 82±0. 82)次。治疗前视力0. 14±0. 09,治疗后视力提高为0. 33±0. 21,差异具有统计学意义($t = 8. 11, P < 0. 01$)。OCT检查显示治疗后黄斑中心凹视网膜水肿明显减轻,治疗前CRT 495. 74±147. 84 μ m,治疗后CRT 219. 33±62. 17 μ m,差异具有统计学意义($t = 10. 68, P < 0. 01$)。2眼术后黄斑中心凹视网膜厚度有下降,但是视力无提高。无术后视力下降病例。

结论:玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗复发性糖尿病黄斑水肿是安全有效的。

关键词:糖尿病;复发性黄斑水肿;玻璃体腔内注射;雷珠单抗

DOI:10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2015. 9. 29

引用:张姗姗. 玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗复发性糖尿病黄斑水肿疗效观察. 国际眼科杂志 2015;15(9):1600-1602

0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)是导致糖尿病患者视力下降的主要原因。其发生、发展是多种因素参与的复杂过程。目前对于DME的治疗主要包括药物治疗(如球内注射或Tenon囊下注射长效激素)、激光

光凝治疗(黄斑区格栅样光凝)及手术治疗。这些治疗有一定疗效,但仍有一部分患者出现复发。近年来,研究发现,糖尿病患者的视网膜缺血缺氧,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)释放增多,致使血管通透性增加。这一系列事件在黄斑水肿的形成中起到重要作用^[1]。所以抗 VEGF 药物的应用成为治疗眼部血管性疾病的研究热点。但目前市场上获批准的抗 VEGF 药物价格较为昂贵,临床上一部分糖尿病患者由于经济负担及本身疾病的原因,首次治疗并非玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗。当出现黄斑水肿复发时,再进行单次或多次玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗。本研究针对此类病例,回顾性分析,接受其它治疗后复发的 DME 患者,再次及多次玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物的疗效及安全性,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析 2014-01/2014-09 在我院行多次玻璃体腔内注射雷珠单抗(ranibizumab)治疗复发性 DME 病例 30 例 39 眼,其中男 18 例 23 眼,女 12 例 16 眼,年龄 31~70(平均 54.20±11.50)岁。所有患者均行最佳矫正视力、眼压、裂隙灯显微镜检查、眼底前置镜、荧光素眼底血管造影、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)等检查,确诊为 DME 者纳入研究范围。所有患者眼底可窥清,符合有临床意义的 DME 诊断标准^[2]:视网膜水肿增厚以及硬性渗出波及距黄斑中心凹 500 μm 以内和在中心凹周围 1PD 出现超过 1PD 范围的视网膜水肿区,OCT 测量黄斑中心凹厚度>300 μm。排除可能影响治疗结果的眼部疾病,包括白内障混浊程度明显影响视力、青光眼、玻璃体积血、高度近视等。其中 5 眼行全视网膜光凝,6 眼行玻璃体切除术联合全视网膜光凝,7 眼行单纯 Tenon 囊下注射曲安奈德,4 眼行 Tenon 囊下注射曲安奈德联合全视网膜光凝,2 眼行单纯黄斑格栅,7 眼行黄斑格栅联合全视网膜光凝,2 眼行单纯玻璃体腔内注射曲安奈德,6 眼行玻璃体腔内注射曲安奈德联合全视网膜光凝。矫正视力检查以国际标准视力表测定。所有患者治疗前均被详细告知其所患疾病的性质及治疗的必要性,签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔内注射雷珠单抗

治疗前 3d 患眼点左氧氟沙星滴眼液,每日 3 次。玻璃体腔内注射 ranibizumab 均在手术室由同一医生完成。按内眼手术要求进行消毒和无菌操作,5g/L 盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉,于距角膜缘 3.5~4mm 处睫状体平坦部垂直巩膜面进针。用 30 号注射针头向玻璃体腔内注射雷珠单抗 0.05mL(0.5mg),以无菌棉签压迫注射点防止药物反流及玻璃体嵌顿。术毕结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏并遮盖术眼。术后患眼点左氧氟沙星滴眼液,每日 4 次,1wk 后停药。注射后 1、7d,1mo 及以后每隔 1mo 进行随访,采用与注射前相同的方法和设备进行观察,连续观察 6~12mo。黄斑 OCT 检查发现黄斑中心凹视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)>300 μm 的患者,行玻璃体腔重复注射。

1.2.2 观察指标的检测

患者术后 1d 行普通视力、眼压、裂隙灯显微镜检查,眼底检查。术后 7d,1mo 以及每隔 1mo 复查的行最佳矫正视力检查、裂隙灯显微镜检查、眼压检查、眼底检查、黄斑 OCT 检查。记录最佳矫正视力、眼压、CRT。

表 1 治疗前后视力及 CRT 值比较 $\bar{x} \pm s$

时间	眼数	视力	CRT(μm)
治疗前	39	0.14±0.09	495.74±147.84
末次随访	39	0.33±0.21	219.33±62.17
<i>t</i>		8.11	10.68
<i>P</i>		<0.01	<0.01

以末次随访时检查结果作为疗效评价指标。

统计学方法:研究采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学处理,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用配对 *t* 检验进行统计学分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访时间及注射次数的情况

随访时间为 6~12(8.69±2.26)mo。39 眼注射次数为 1~4(平均 1.82±0.82)次。

2.2 视力的变化

治疗后视力较治疗前提高,差异具有统计学意义(表 1)。有 2 眼(5%)术后视力无明显提高。无患者出现术后视力下降。

2.3 CRT 的变化

黄斑 OCT 显示术后黄斑中心凹形态趋于正常,厚度降低。治疗前后的差异具有统计学意义(表 1)。2 眼 CRT 有下降,但是视力无提高。

2.4 手术并发症的情况

有 10 眼(26%)出现球结膜下出血,2 眼(5%)出现术后 1d 眼压增高,经观察治疗后眼压恢复正常,1 眼(3%)出现前房轻度闪辉。余未发现其它眼部及全身严重并发症。

3 讨论

DME 是糖尿病患者视力丧失的主要原因,其发病机制与高血糖密切相关^[3],主要病理特征是高血糖使位于毛细血管内皮细胞水平的血-视网膜屏障破坏,导致视网膜血管渗漏增加,液体和血浆等有形成分进入黄斑区视网膜组织内使其增厚形成黄斑水肿。

对于具有临床意义的 DME,其标准治疗方法为黄斑区或局部格栅样光凝^[4]。光凝后追踪 3~4mo 后若仍有渗漏,可重复治疗,但一般最多重复 1 次。同时,长效激素如曲安奈德^[5-6]也被用于 DME 的治疗,其中包括 Tenon 囊下曲安奈德注射、玻璃体腔内注射长效激素等。这些方法对 DME 患者视网膜水肿的改善都起到了很好的作用,而且经济成本低,大部分患者能够接受。而对于部分需要行玻璃体切除手术的患者^[7],术中剥除内界膜治疗黄斑水肿也是目前较为常见的治疗方法。但临床上仍有一部分患者在应用上述方法后出现复发性 DME,但又由于相关并发症而无法重复应用上述方法再次进行治疗。这种情况下,一般强烈建议玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物来施行治疗。抗 VEGF 药物主要通过拮抗作用抑制新生血管生成、降低血管通透性、调控血-视网膜屏障通透性,从而达到促进视网膜内渗液吸收和改善黄斑水肿的目的。READ-2 和 RESOLVE 研究结果表明^[8-10],多次玻璃体腔注射雷珠单抗(IVR)可改善 DME 患者的视力和 CRT,效果维持 2a 以上。当 IVR 和激光联合应用时能更有效的消除水肿,并减少重复注射的次数。

本研究对首次治疗选择非抗 VEGF 药物的复发性 DME 患者,再行玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗后的疗效进行了回顾性分析,结果显示该治疗具有良好的疗效。在视力方面,治疗前视力 0.14±0.09,治疗后视力

0.33±0.21,差异具有统计学意义。在CRT方面,治疗前CRT为495.74±147.84,治疗后CRT为219.33±62.17,差异亦具有统计学意义。2眼术后视力无提高,但术后CRT有下降。无术后视力下降病例。目前国内对于抗VEGF药物治疗DME的研究主要集中在单一药物随机对照研究、联合治疗对比研究等^[10-11]。但结合临床实际工作,由于药物成本较高、治疗可能重复、治疗中可能存在的风险以及疾病本身的特点等问题,部分DME患者在接受玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗之前,选择接受一次或多次其他方法治疗,出现复发后,应用了抗VEGF药物继续进行治疗。本研究正是基于此类复发性DME患者,回顾性观察其应用抗VEGF药物的有效性。结果显示,对于这类患者,抗VEGF药物的应用仍然可以获得较好的疗效。这与李秀娟等^[12]研究结果相似,发现先前接收其他治疗无效的DME患者,再次或多次接受抗VEGF治疗后,有85.53%视力明显提高。

本组病例观察10眼出现球结膜下出血、2眼出现术后1d眼压增高观察治疗后眼压正常、1眼出现前房轻度闪辉。余未发现其它眼部及全身严重并发症。因此,总的来说,玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗复发性DME是有效的和安全的。本研究随访时间为6~12(平均8.69±2.26)mo,后续疗效及病程发展尚不确定,我们将继续对这组患者进行长期观察随访,以评价该治疗方法的长期疗效。由于复发性DME的影响因素较多,在后续的研究中,可扩大样本量,依据各种因素进行亚组分析,有助于进一步观察玻璃体腔内注射抗VEGF药物在复发性DME病例中所起的作用。

参考文献

1 Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J* 2013;7:4-10

2 Shahin MM, El-Lakkany RS. A prospective, randomized comparison of intravitreal triamcinolone acetonide versus intravitreal Bevacizumab (Avastin) in diffuse diabetic macular edema. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010;17(3):250-253

3 Ehrlich R, Harris A, Ciulla TA, et al. Diabetic macular edema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological. *Acta Ophthalmologica* 2010;88(3):279-291

4 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reserch Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early teratment of diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796-1806

5 孟(王乐),刘雪芳,韩晓冬,等.玻璃体腔注射曲安奈德联合激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿疗效观察. *中华眼底病杂志* 2012;28(5):517-519

6 许立帅,杨小丽,兰长骏.不同方法注射曲安奈德联合光凝治疗糖尿病性黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2014;14(3):435-437

7 Yamamoto T, Hitani K, Sato Y, et al. Vitrectomy for diabetic macular edema with and without intenal limiting membrane removal. *Ophthalmologica* 2005;219(4):206-213

8 Hufendiek K, Hufendiek K, Panagakis G, et al. Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin[®]) versus ranibizumab (Lueentis[®]) treatment for retinal angiomatous proliferation. *Int Ophthalmol* 2012;32(3):259-268

9 Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcome of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ. 2) study. *Ophthalmology* 2010;117(11):2146-2151

10 Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-2405

11 陈静,赖铭莹,罗恒,等.抗VEGF药物联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿观察研究. *中国实用眼科杂志* 2014;32(6):693-697

12 李秀娟.重复玻璃体内注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2013;35(12):887-889