

# 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗非 AMD 脉络膜新生血管

李雨心<sup>1,2</sup>, 南新帅<sup>2,3</sup>, 聂 闯<sup>2</sup>, 胡莲娜<sup>2</sup>, 罗 灵<sup>2</sup>

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81271016)

作者单位:<sup>1</sup>(400038)中国重庆市,解放军第三军医大学;  
<sup>2</sup>(100101)中国北京市,解放军第306医院眼科;<sup>3</sup>(230032)中国安徽省合肥市,安徽医科大学

作者简介:李雨心,在读本科生。

通讯作者:罗灵,博士,副教授,副主任医师,研究方向:脉络膜新生血管疾病的临床与基础研究. ling.luo@hotmail.com

收稿日期:2016-01-26 修回日期:2016-04-13

## Clinical observation of intravitreal injection of Ranibizumab for choroidal neovascularization in patients with non-age-related macular degeneration

Yu-Xin Li<sup>1,2</sup>, Xin-Shuai Nan<sup>2,3</sup>, Chuang Nie<sup>2</sup>, Lian-Na Hu<sup>2</sup>, Ling Luo<sup>2</sup>

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81271016)

<sup>1</sup>Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the 306<sup>th</sup> Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100101, China; <sup>3</sup>Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Correspondence to: Ling Luo. Department of Ophthalmology, the 306<sup>th</sup> Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100101, China. ling.luo@hotmail.com

Received: 2016-01-26 Accepted: 2016-04-13

## Abstract

• AIM: To observe the clinical therapeutic efficacy and safety of intravitreal injection of Ranibizumab for choroidal neovascularization (CNV) in patients with non age-related macular degeneration (non-AMD).

• METHODS: Continuous cases that had been diagnosed as CNV in non-AMD patients from July 2011 to October 2015 and accepted intravitreal injection of ranibizumab were retrospective analyzed for the efficacy and systemic adverse reactions. The slit lamp examination, best-correct visual acuity (BCVA), fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) were conducted before and after treatment. The injection number, BCVA and the central macular thickness (CMT) within diameter of 1mm at macula before and after treatment were observed.

• RESULTS: The follow-up duration was 6mo to 3a in total 22 patients with 24 eyes. The BCVA was 4.50±0.34 at baseline and was improved significantly to 4.77±0.24 after treatment ( $P < 0.01$ ). Mean CMT decreased from 421.63±139.37μm at baseline to 317.62±55.05μm at the

final follow-up ( $P < 0.01$ ). The average injection number was 2.6±1.3. None ocular complications and systematic side effects were observed in all cases, such as endophthalmitis, glaucoma, retinal detachment or uveitis.

• CONCLUSION: The intravitreal injection of ranibizumab for CNV in non-AMD patients is effective with few side effects.

• KEYWORDS: non age-related macular degeneration; choroidal neovascularization; anti-vascular endothelial growth factor; treatment; best-correct visual acuity; central macular thickness

Citation: Li YX, Nan XS, Nie C, et al. Clinical observation of intravitreal injection of Ranibizumab for choroidal neovascularization in patients with non-age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(5):942-944

## 摘要

目的: 临床观察雷珠单抗(ranibizumab)治疗非年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)脉络膜新生血管患者的疗效。

方法: 回顾性分析2011-07/2015-04间在我院玻璃体腔注射ranibizumab治疗非AMD脉络膜新生血管的疗效及眼部与全身不良反应。治疗前后均进行裂隙灯的检查、最佳矫正视力的测定、荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)、光学相干性断层扫描(optical coherence tomography, OCT), 治疗后分别观察注射次数及术前和术后(末次随访时)患者的最佳矫正视力、黄斑区1mm直径视网膜最大厚度。

结果: 随访6mo~3a, 治疗后平均视力(4.77±0.24)与治疗前(4.50±0.34)相比差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ), 黄斑区1mm直径最大厚度(317.62±55.05μm)较术前(421.63±139.37μm)相比差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。平均治疗次数为2.6±1.3次。患眼治疗后均未发生眼内炎、青光眼、视网膜脱离、葡萄膜炎等并发症及全身不良反应。

结论: Ranibizumab治疗非AMD脉络膜新生血管有效、不良反应低。

关键词: 非年龄相关性黄斑变性; 脉络膜新生血管; 抗血管内皮生长因子; 治疗; 最佳矫正视力; 黄斑厚度

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.38

引用: 李雨心, 南新帅, 聂闯, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗非AMD脉络膜新生血管. 国际眼科杂志 2016;16(5):942-944

## 0 引言

抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物已经证实治疗非年龄相关性黄斑变性

(age-related macular degeneration, AMD)患者具有良好的安全性和低复发率,目前也有多项临床试验表明其在其他类型新生血管性疾病治疗的有效性<sup>[1-2]</sup>,如对于病理性近视继发脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV),多数研究表明视力预后优于正光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)<sup>[3-4]</sup>;对于脉络膜骨瘤继发CNV可明显提高患眼视力,促使CNV病灶明显萎缩<sup>[5]</sup>;玻璃体腔内注射雷珠单抗(ranibizumab)耐受性良好,眼内与全身不良反应的风险低。其主要眼内不良事件为眼部炎症及一过性眼压升高,但发生率较低<sup>[6-8]</sup>。这为非AMD的脉络膜新生血管的治疗提供了新思路。本文对我院行ranibizumab治疗的非AMD伴有脉络膜新生血管的眼底病患者进行临床观察并对疗效进行分析。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取2011-07/2015-04在我院就诊非AMD患者22例24眼,包括特发性CNV(中心性渗出性CNV)12例12眼、病理性近视继发CNV6例6眼、多灶性脉络膜炎继发CNV1例2眼、外伤性黄斑病变继发CNV1例1眼、脉络膜骨瘤继发CNV1例2眼、多发性点状内层脉络膜病变(PIC)继发CNV1例1眼。其中男3例3眼,女19例21眼,右眼12眼,左眼12眼。患者年龄18~69(平均 $39.5 \pm 15.5$ )岁。初诊时视力为3.8~5.0(平均 $4.50 \pm 0.34$ );平均黄斑区1mm直径最大厚度为 $421.63 \pm 139.37 \mu\text{m}$ ;均为主诉视力下降、视物变形,散瞳后经眼底检查、FFA、OCT检查发现眼底病中伴有脉络膜新生血管的患者。排除中心性浆液性视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、视网膜静脉阻塞、糖尿病黄斑水肿等不伴有新生血管性的眼底病,排除不能控制的高眼压、典型青光眼视野缺损以及眼表炎症、玻璃体积血、晶状体严重混浊等疾病,避免干扰本研究的结果。所有患者治疗前均未接受任何药物、激光光凝术等其他眼科治疗。本研究得到医院伦理委员会的批准,全部患者均自愿同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 治疗前使用眼前节检查角膜及前房,晶状体有混浊等情况,OCT测量黄斑区1mm直径最大厚度、最佳矫正视力、眼压。患者取平卧位,按照内眼手术标准常规消毒铺巾,术前应用复方托吡卡胺滴眼液0.2mL散大术眼瞳孔,盐酸奥布卡因滴眼液0.2mL表面麻醉,1g/L安尔碘溶液冲洗结膜囊。术眼颞下方角膜缘后4mm处睫状体扁平部垂直于巩膜进针,确认针头位于玻璃体腔后,缓慢推注10mg/mL ranibizumab 0.5mg,术毕妥布霉素地塞米松眼膏涂于术眼,无菌纱布包眼。患者治疗后随访6mo~3a观察患者眼压、角膜、房水、晶状体、玻璃体和眼底,以及并发症情况,包括前房炎症反应、角膜水肿、高眼压等。

疗效标准:最佳矫正视力检查依据验光仪测得的屈光度,给以相应的度数并配合国际标准E视力表得出最佳矫正视力;OCT检查以黄斑中心凹为中心进行水平和垂直扫描,随访中OCT检查确保治疗前和随访过程中每次扫描于相同位置。自动获取厚度值,对自动标记不正确者,则采用手动方式重新标定来获得黄斑区1mm直径最大厚度(视网膜内界膜到视网膜色素上皮层水肿最高点的连线的厚度)。在治疗过程中,根据OCT判断CNV是否活动(参考中国专家2013年AMD治疗共识,制定

CNV活动性病变标准:FFA检查有新的CNV病灶、新的黄斑出血、OCT显示视网膜内或下有积液、视网膜增厚或与病灶相关的视力下降。再次治疗标准:(1)活动性病变有改善但仍持续存在;(2)病变改善,但又重新出现活动性病变<sup>[9]</sup>,采用按需给药(pro re nata, PRN)的方式。

统计学分析:采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,配对 $t$ 检验进行分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

随访6mo~3a,治疗后平均视力( $4.77 \pm 0.24$ )与治疗前( $4.50 \pm 0.34$ )相比差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),黄斑区1mm直径最大厚度( $317.62 \pm 55.05 \mu\text{m}$ )较术前( $421.63 \pm 139.37 \mu\text{m}$ )相比差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。平均治疗次数为 $2.6 \pm 1.3$ 次。所有患者患眼眼压始终低于21mmHg或不高于术前患眼眼压,均未发生眼内炎、青光眼、视网膜脱离、葡萄膜炎等并发症及全身不良反应。

选取PIC继发CNV1例患者ranibizumab治疗前后眼底照相、眼底造影图片及黄斑区OCT图片进行对比显示:治疗后患眼黄斑区CNV病灶较治疗前病灶显著减小;治疗5mo后黄斑区最大厚度( $326 \mu\text{m}$ )较第一次注射前黄斑区最大厚度( $480 \mu\text{m}$ )及第二次注射前黄斑区最大厚度( $338 \mu\text{m}$ )显著降低(降低 $154 \mu\text{m}$ 及 $12 \mu\text{m}$ );第二次注射前黄斑区最大厚度( $338 \mu\text{m}$ )较第一次注射前黄斑区最大厚度( $480 \mu\text{m}$ )显著降低(降低 $142 \mu\text{m}$ ),见图1,2。

## 3 讨论

CNV具有复发的特点,所以需要重复进行抗VEGF治疗。孙月明等<sup>[10]</sup>对随访12mo的31例特发性CNV患者治疗,平均注射次数为 $1.42 \pm 0.55$ 次;范传峰等<sup>[11]</sup>对随访12mo特发性CNV患者中期治疗组(发病3~6mo就诊)的ranibizumab注射次数为 $2.53 \pm 1.76$ 次,早期组(发病3mo内就诊)的注射次数为 $1.22 \pm 1.01$ 次;Zhang等<sup>[12]</sup>发现随访20mo内病理性近视继发CNV注射ranibizumab平均次数是3.2次;Ji等<sup>[13]</sup>发现随访6mo61例病理性近视继发CNV注射ranibizumab平均次数是1.9次。Chin-Yee等<sup>[14]</sup>回顾1046篇ranibizumab或贝伐单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)的临床观察文献,同样采用按需注射PRN的方法,第1a平均注射次数为5.6次,均较本研究平均治疗次数( $2.6 \pm 1.3$ 次)多。与非AMD脉络膜新生血管治疗相比效果好及次数少可能原因为非AMD继发CNV病灶渗漏、水肿比wAMD少,病灶面积比wAMD小<sup>[15]</sup>,以及与房水中VEGF浓度差异有关<sup>[16]</sup>,并且后者多与基因有关、病程长、病情反复、老年发病等<sup>[17-19]</sup>。

CNV不仅是wAMD的基本病理基础<sup>[17]</sup>,也发生于多种眼底病,如特发性脉络膜新生血管(中心性渗出性脉络膜视网膜病)、多灶性脉络膜炎、外伤性脉络膜破裂、脉络膜骨瘤、眼组织胞浆菌病,以及眼底血管样条纹、病理性近视等。黄斑部CNV,引起反复出血、渗出直至瘢痕形成,是引发视力障碍的重要原因之一<sup>[18]</sup>。CNV生成的机制尚未完全阐明,Bruch膜的变化、基质金属蛋白酶的活化、VEGF表达的变化是CNV发生早期的重要原因<sup>[19-20]</sup>。Ranibizumab是第二代人源化抗VEGF重组鼠单克隆抗体片段,能与所有活性形式的VEGF-A结合,





图1 PIC继发CNV患者治疗前眼底造影及治疗前后眼底照相图片 A:第一次注射前眼底造影;B:第一次注射前眼底照相;C:第一次注射后1mo眼底照相;↘示CNV。

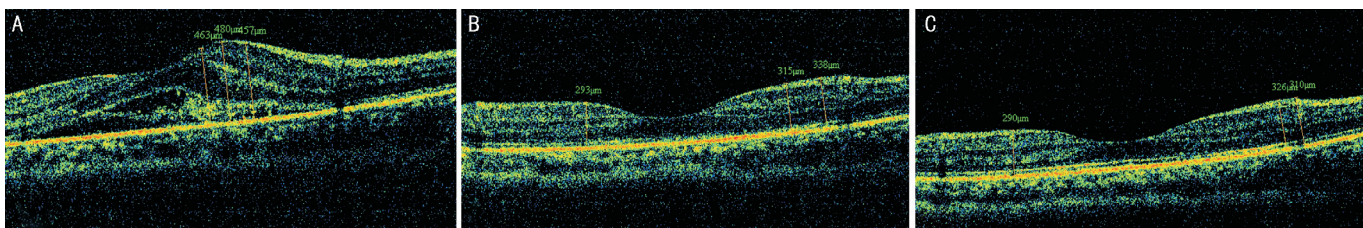


图2 PIC并发CNV患者治疗前后黄斑区OCT变化 A:第一次注射前;B:第二次注射前;C:治疗5mo。

防止它们与 VEGFR-1 及 VEGFR-2 结合,减少血管内皮细胞增殖和降低血管通透性,达到抑制脉络膜新生血管的目的<sup>[21]</sup>。

总之,ranibizumab 治疗非 AMD 脉络膜新生血管具有较好的疗效、副作用少。对比文献报道 ranibizumab 治疗 AMD 的注射次数,具有注射次数少、复发少。本研究为回顾性分析,入组的病例数较少,未进一步按疾病的种类分类观察,因此结果可能存在一定的偏倚,尚需大样本的临床对照研究,以便更加客观地评价玻璃体腔注射抗 VEGF 药物对于非 AMD 脉络膜新生血管治疗及预后效果。

#### 参考文献

- 1 Jeffrey SH, Brown D, Ciulla T, et al. Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to causes other than age-related macular degeneration: a phase I clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118(1):111-118
- 2 Ouhadj O, Degheb N, Idir S, et al. Intravitreal ranibizumab injection for the treatment of idiopathic choroidal neovascularisation in young patients. *J Fr Ophthalmol* 2012;35(7):514-522
- 3 Vadala M, Pece A, Cipolla S, et al. Is ranibizumab effective in stopping the loss of vision for choroidal neovascularisation in pathologic myopia? A long-term follow-up study. *Br J Ophthalmol* 2011;95(5):657-661
- 4 Wu TT, Kung YH. The 12-month outcome of three consecutive monthly intravitreal injections of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(2):129-133
- 5 Morris RJ, Prabhu VV, Shah PK, et al. Combination therapy of lowfluence photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab for choroidal neovascular membrane in choroidal osteoma. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(5):394-396
- 6 廖燕红,易全勇,毛静海,等.抗血管内皮生长因子球内注射治疗特发性脉络膜新生血管的疗效观察. *现代实用医学* 2014;26(10):1250-1251
- 7 韩菲. Ranibizumab 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的安全性分析. *中华实验眼科杂志* 2011;29(11):1036-1041
- 8 章余兰. 中心性渗出性脉络膜视网膜病变的治疗. *中华实验眼科杂志* 2011;29(11):1046-1050

9 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径. *中华眼底病杂志* 2013;29(4):343-355

10 孙月明,程育宏,张林,等. 雷珠单抗治疗 I 型和 II 型特发性脉络膜新生血管变异的疗效. *国际眼科杂志* 2015;15(7):1210-1213

11 范传峰. 雷珠单抗眼内注射治疗视网膜中央静脉阻塞和特发性脉络膜新生血管. 山东大学 2014

12 Zhang Y, Liu ZL, Zhang H. Observation of intravitreal injections of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization in Chinese patient. *Int Eye Sci* 2015;15(3):381-385

13 Ji L, Lv W, Xiao Y. Therapeutic effect of intravitreal injections of ranibizumab for the treatment of macular choroidal neovascularization caused by pathological myopia. *Exp Ther Med* 2015;10(3):1121-1126

14 Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, et al. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015[Epub ahead of print]

15 Keane PA, Liakopoulos S, Chang KT, et al. Comparison of the optical coherence tomographic features of choroidal neovascular membranes in pathological myopia versus age-related macular degeneration, using quantitative subanalysis. *Br J Ophthalmol* 2008;92(8):1081-1085

16 Tong JP, Chan WM, Liu DT, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):456-462

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

18 朱洁,王雨生,惠延年,等. 脉络膜新生血管的生成和抑制. *眼科新进展* 2004;24(1):57-60

19 Hartnett ME, Lapps A, Darland D, et al. Retinal pigment epithelium and endothelial cell interaction causes retinal pigment epithelial barrier dysfunction via a soluble VEGF-dependent mechanism. *Exp Eye Res* 2003;77(5):593-599

20 史亚波,罗灵,胡莲娜,等. 玻璃体腔注射 Ranibizumab 治疗黄斑水肿的近期疗效观察. *中国中医眼科杂志* 2013;23(3):185-188

21 姚燕鸿,张琼,王玲. 抗眼底新生血管药物的研究进展. *国际眼科杂志* 2010;10(5):901-903