

# 雷珠单抗治疗息肉状脉络膜血管病变的疗效观察

王达良, 罗曼, 缪茶英, 罗素荣

作者单位: (312000) 中国浙江省绍兴市人民医院眼科

作者简介: 王达良, 主治医师, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 罗曼, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、白内障、青光眼。153874014@qq.com

收稿日期: 2016-06-08 修回日期: 2016-09-28

## Effect of intravitreal Ranibizumab treatment in polypoidal choroidal vasculopathy with different types

Da-Liang Wang, Man Luo, Cha-Ying Miao, Su-Rong Luo

Department of Ophthalmology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Man Luo. Department of Ophthalmology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. 153874014@qq.com

Received: 2016-06-08 Accepted: 2016-09-28

### Abstract

• AIM: To investigate the efficiency of intravitreal ranibizumab therapy (IVR) for polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) in single or multiple polyps.

• METHODS: A total 63 patients diagnosed with PCV in Shaoxing City People's Hospital from May 2013 to May 2015 were enrolled and divided into single polyp group and multiple polyps group. All patients received intravitreal ranibizumab 3 monthly and were followed up for 12mo. Observe the changes of best corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) at different time points.

• RESULTS: The single polyps group exhibited a better BCVA, shorter greatest linear dimension, and lower prevalence of fibro-vascular pigment epithelial detachment compared with the multiple polyp group before treatment ( $P < 0.05$ ). Significant difference of BCVA were observed at 3, 6 and 12mo between the two groups ( $P < 0.05$ ). BCVA at 3, 6, 12mo was significantly better than that at baseline in single polyps group. The single polyp group exhibited a significantly thinner CRT at 6 and 12mo compared with multiple polyps group ( $P < 0.05$ ). The single polyp group showed improvement in CRT over the followed up period ( $P < 0.05$ ). The CRT in multiple polyps group at 3 and 6mo significantly decreased compared with preoperative ( $P < 0.05$ ).

• CONCLUSION: IVR meet better result in PCV patients with multiple polyp and polyp numbers may be valuable to prognosis.

• KEYWORDS: ranibizumab; polypoidal choroidal vasculopathy; best corrected visual acuity; central retinal thickness

Citation: Wang DL, Luo M, Miao CY, et al. Effect of intravitreal Ranibizumab treatment in polypoidal choroidal vasculopathy with different types. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(11):2079-2081

### 摘要

目的: 比较玻璃体腔内注射雷珠单抗在不同类型的息肉状脉络膜血管病变治疗中的临床疗效。

方法: 选取 2013-05/2015-05 在绍兴市人民医院治疗的 63 例 63 眼息肉状脉络膜血管病变患者作为研究对象, 根据息肉数的差异分为单息肉组 (38 例 38 眼) 和多息肉组 (25 例 25 眼), 两组患者均接受玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗, 每月 1 次, 连续注射 3mo。注射后随访 1a, 比较两组患者治疗后最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 和中心视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 的变化。

结果: 与多息肉组比较, 单息肉组治疗前最大线性直径更大、纤维血管性视网膜色素上皮脱离发生率更低、BCVA 更低 ( $P < 0.05$ )。治疗后 3、6mo, 1a 单息肉组 BCVA 明显低于多息肉组 ( $P < 0.05$ ); 单息肉组治疗后 3、6mo, 1a 时 BCVA 较治疗前均显著下降 ( $P < 0.05$ )。单息肉组和多息肉组患者的 CRT 在治疗后 6、12mo 有统计学差异 ( $P < 0.05$ ); 单息肉组治疗后 3、6mo, 1a 时 CRT 均较治疗前低 ( $P < 0.05$ ), 多息肉组治疗后 3、6mo 的 CRT 较治疗前低 ( $P < 0.05$ )。

结论: 玻璃体腔内注射雷珠单抗在多息肉型息肉状脉络膜血管病变中治疗效果更好, 息肉数量对于评估预后具有重要意义。

关键词: 雷珠单抗; 息肉状脉络膜血管病变; 最佳矫正视力; 中心视网膜厚度

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.11.23

引用: 王达良, 罗曼, 缪茶英, 等. 雷珠单抗治疗息肉状脉络膜血管病变的疗效观察. *国际眼科杂志* 2016;16(11):2079-2081

### 0 引言

息肉状脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 是以异常扩张的分支状脉络膜血管网及其末端的息肉状脉络膜血管扩张为特征的一种疾病。PCV 主要的治疗方法有光动力疗法、视网膜激光光凝、经瞳孔温热疗法、玻璃体腔注射抗血管生成药物等<sup>[1-2]</sup>。目前关于光动力疗法和玻璃体腔注射抗血管生成药物两种方法孰优孰劣尚无定论, 可能是个体的差异性使其对不同治疗方法的响应差异导致<sup>[3]</sup>。本研究比较了不同息肉数量的 PCV 患者对于玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后, 其最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 和中央视

网膜厚度改善效果,从而为临床治疗方法的选择提供参考。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择2013-05/2015-05在绍兴市人民医院眼科确诊为PCV的63例眼患者为研究对象,其中男44例,女19例,年龄47~82(平均65.1)岁。病程1mo~2a,平均10.5mo。所有患者均行视力检查、眼底彩色照相、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚青绿血管造影(Indocyanine green angiography, ICGA)、光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)。根据患者患息肉肉数将其分为单息肉肉组和多息肉肉组。单息肉肉组38例,其中男28例,女10例,平均年龄64.1±9.4岁;多息肉肉组25例,其中男16例,女9例,平均年龄66.7±7.5岁。

**1.1.1 纳入标准** (1)眼底检查可见视网膜下橘黄色或红色结节样病灶;(2)FFA检查早期黄斑区及视乳头旁有簇状斑点样强荧光,造影过程中荧光渗漏,晚期呈强度不均的片状强荧光或轻度渗漏;(3)ICGA检查显示黄斑区可见典型息肉样病灶,伴有或不伴有分支的脉络膜血管网;(4)OCT显示视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)层呈圆顶或锯齿状隆起,其下或RPE光带可见结节状改变。

**1.1.2 排除标准** (1)渗出性老年黄斑变性、病理性近视、血管样条纹等脉络膜新生血管性疾病;(2)青光眼、角膜病变、视网膜脱离、白内障;(3)接受过其他治疗手段的,如手术、光动力疗法、抗VEGF药物治疗;(4)严重心脑血管病史、高血压、中风、肝肾损伤。

**1.2 方法** 所有患者行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,1次/mo,连续3mo。注射前3d使用5g/L左氧氟沙星滴眼液滴眼,3~4次/d;注射前1h使用5g/L托吡卡胺滴眼液滴眼,1次/5min,直至瞳孔放大;注射前5min使用9g/L生理盐水冲洗结膜囊,碘伏消毒包头,铺无菌洞巾,开睑;注射前使用40g/L盐酸奥布卡因滴眼液行表面麻醉;30号针头于距角膜缘约3.5mm处进针,注射10mg/mL雷珠单抗0.05mL;注射结束后用棉棒轻压针口10s防止药液回流,结膜囊内涂复方妥布霉素地塞米松眼药膏,术眼使用无菌眼贴覆盖。注射后次日拆除无菌眼贴,使用妥布霉素地塞米松滴眼液滴术眼4次/d,连续3d。治疗后第3、6、12mo要求患者随诊1次,每次随诊采用治疗前相同设备及方法进行视力相关指标检查。分析比较治疗后与治疗前最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、中心视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)的变化情况。

统计学分析:采用SPSS19.0统计软件进行统计学分析,计数资料用百分数表示,组间比较采用卡方检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,重复测量的数据采用重复测量的方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前一般资料比较** 两组患者的性别比例、年龄、中央脉络膜厚度(central choroidal thickness, CCT)无统计学差异( $P > 0.05$ );单息肉肉组最大线性直径(maximum linear diameter, GLD)较多息肉肉组大,纤维血管性视网膜色素上皮脱离(retinal detachment of retinal pigment epithelium, FPED)发生率较多息肉肉组更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表1)。

**2.2 两组患者治疗前后BCVA的变化** 治疗前、治疗后3、6mo,1a单息肉肉组BCVA均明显低于多息肉肉组( $F = 14.339$ ,  $P < 0.05$ );单息肉肉组BCVA下降主要发生在治疗后3mo内,治疗后3、6mo,1a时BCVA较治疗前均显著下降( $P < 0.05$ );多息肉肉组治疗后3、6mo,1a时BCVA较治疗前则略有上升,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。

**2.3 两组患者治疗前后CRT的变化** 单息肉肉组和多息肉肉组在不同时间点的CRT值比较,差异有统计学意义( $F = 8.853$ ,  $P = 0.002$ ,表3)。在治疗前、治疗后3、6mo的CRT无统计学差异( $P > 0.05$ ),治疗后1a单息肉肉组CRT显著低于多息肉肉组( $P < 0.05$ );单息肉肉组治疗后3、6mo,1a时CRT均较治疗前低( $P < 0.05$ );多息肉肉组治疗后3、6mo的CRT较治疗前低( $P < 0.05$ ),两组变化趋势均呈现为先下降再上升。

## 3 讨论

息肉肉状脉络膜血管病变是以异常扩张的分支状脉络膜血管网及其末端的息肉状脉络膜血管扩张为特征的眼底病变。PCV的发病率具有一定的种族和性别倾向,黑种人和黄种人发病率高于白种人,男性高于女性,高发年龄60~70岁<sup>[4]</sup>。PCV临床表现与渗出型老年性黄斑变性(age related macular degeneration, AMD)较为相似,通过ICGA可与AMD有效区分,也有部分学者将PCV划归为AMD的一种亚型,中国PCV占AMD的比例约25%。PCV引起视网膜下出血和视网膜周围组织的水肿,含铁血黄素对光感受器的毒性刺激造成光感受器损伤,视网膜局限性脱离,最终导致视力下降。我国PCV的致盲率高达30%,诊断率仅约10%<sup>[5]</sup>。

PCV的治疗方法有多种,其中应用最多的是光动力疗法和玻璃体腔注射抗血管生成药物法。抗新生血管生成药物是一类抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)制剂,如雷珠单抗、贝伐单抗。抗VEGF药物在AMD治疗领域已有广泛应用。抗VEGF药物系通过阻止新生血管生成和渗漏,从而抑制脉络膜新生血管,故在提高PCV患者视力方面优势较明显。有学者的研究已证实了这一作用<sup>[6]</sup>。其研究中,经对PCV患者行抗VEGF药物联合PDT治疗后1mo,再行FFA(荧光素眼底血管造影)、ICGA(吲哚青绿眼底血管造影)检查,结果发现,75.0%以上病变眼黄斑区出血、渗出、水肿等均可得到明显的改善,渗漏停止或减轻,患者的视力也有良好的改善并趋于稳定。有学者的研究<sup>[7]</sup>分别经玻璃体腔注射雷珠单抗(单药组)或同时联合PDT(联合组)治疗PCV患者。治疗3mo,持续随访至少12mo。该结果发现,单药组患者的雷珠单抗用药次数更多。随访6、12mo时,患者BCVA均较其之前改善显著。视力方面,单药组患者中16.7%视力提高,11.1%视力下降,而联合组为22.2%、5.6%,表明后者经玻璃体腔注射雷珠单抗并联合PDT治疗对于PCV患者视力预后的改善更佳。而另有研究表明,无论是否联合使用PDT治疗方法,使用抗VEGF药物治疗均有助于PCV患者的视力预后;而单纯的PDT治疗对患者视力无改善效果。例如梁燕华等<sup>[8]</sup>的研究,该研究中分别对PCV患者施行PDT、IVR、PDT+IVR三种不同的治疗方案。治疗前患者的BCVA均 $\geq 0.05$ (无视网膜纤维化、瘢痕增生)。其结果发现,经PDT+IVR治疗的患者,其治疗后各时间点BCVA均值均较其治疗前显著提高( $P < 0.05$ );而IVR组除外治疗后1mo,其余各时间点

表1 两组患者的一般资料对比

组别	眼数	男/女(眼)	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	CCT( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )	GLD( $\bar{x}\pm s$ ,mm)	FPED(眼,%)
单息肉组	38	28/10	64.1 $\pm$ 9.9	213.4 $\pm$ 61.5	2.96 $\pm$ 3.14	11(29.8)
多息肉组	25	16/9	66.7 $\pm$ 7.4	250.2 $\pm$ 85.0	4.12 $\pm$ 1.90	14(56.0)
$t/\chi^2$		1.241	0.856	1.546	4.007	4.213
$P$		0.517	0.72	0.117	0.008	0.004

表2 两组患者治疗前后 LogMAR BCVA 的变化

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 1a	$F$	$P$
单息肉组	38	0.21 $\pm$ 0.18	0.14 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	0.12 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	0.12 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	24.179	0.000
多息肉组	25	0.40 $\pm$ 0.29	0.38 $\pm$ 0.25	0.40 $\pm$ 0.25	0.42 $\pm$ 0.25	7.461	0.000
$t$		3.309	4.808	5.928	6.372		
$P$		0.002	0.000	0.000	0.000		

注:<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 治疗前。

表3 两组患者治疗前后 CRT 的变化

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 1a	$F$	$P$
单息肉组	38	382.0 $\pm$ 155.5	196.2 $\pm$ 111.8 <sup>a</sup>	152.2 $\pm$ 99.8 <sup>a</sup>	221.5 $\pm$ 101.2 <sup>a</sup>	638.748	0.000
多息肉组	25	368.2 $\pm$ 154.6	230.3 $\pm$ 124.5	182.7 $\pm$ 124.6	279.5 $\pm$ 121.6	18.304	0.000
$t/\chi^2$		0.345	11.130	1.073	2.052		
$P$		0.731	0.263	0.287	0.044		

注:<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 治疗前。

BCVA 均值均较其治疗前显著提高( $P<0.05$ )。3 组患者治疗后 6mo 时 CRT 均值均较其治疗前显著下降( $P<0.05$ );其中 PDT+IVR 病灶完全消退率更高( $P<0.05$ )。该研究结果表明, PDT+IVR 治疗可有效降低 PCV 患眼 CRT,有助于改善 PCV 患者视力;而单纯 PDT 治疗对于 PCV 患者视力的改善不佳,单纯 IVR 治疗对于患眼息肉样病灶的消退效果不很理想。

本研究中,经对患者行玻璃体注射雷珠单抗 3mo 后,观察 BCVA 和 CRT 指标的改善情况。结果发现,单息肉组治疗后 1a 时 BCVA 逐渐下降,下降过程主要发生在治疗后 3mo 内,治疗后 3、6mo,1a 时 BCVA 较治疗前均显著下降。多息肉组 BCVA 的变化则与单息肉组不同,在治疗后 3、6mo,1a 时 BCVA 较治疗前则略有上升,呈现出逐渐上升趋势。通过对治疗前后的 CRT 指标进行考察后发现,在单息肉组和多息肉组其变化规律一致,均表现为先下降再上升。治疗前、治疗后 3、6mo 两组患者的 CRT 差异无统计学意义,在治疗后 1a 时,单息肉组的 CRT 厚度小于多息肉组。单息肉患者的 BCVA 和 CRT 变化趋势与徐奕爽等<sup>[9]</sup>的研究结果较为一致。该研究结果表明,经 PDT 联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 PCV 可提高患者的视力,减轻视网膜水肿,停止或减少 PCV 病灶渗漏。本研究如上研究结果提示,多息肉 PCV 患者使用雷珠单抗治疗,对于视力提高、病灶的消除、减少渗漏、消除水肿效果较单息肉患者更好。我们推测,可能单息肉组由于局部缺血进一步促进 VEGF 分泌从而导致视力减退。Kokame 等<sup>[10]</sup>报道了对 PVC 患者使用玻璃体内注射雷珠单抗治疗可有效减少渗漏,但是异常分支血管依然存在,息肉状复发率达 38%。本研究结果与该文献报道结果基本一致,说明了雷珠单抗在息肉状病灶的治疗效果不明显,在视力改善方面更有优势。

综上所述,玻璃体腔内注射雷珠单抗用于 PCV 患者治疗,在短期内可获得较好的视力改善作用,多息肉患者治疗效果优于单息肉患者,为临床治疗提供了参考。但本研究缺乏与其他治疗方法的对照研究,且随访时间不够长,后期研究可通过更明确 PCV 患者的息肉指征,延长患者随访时间,以证实该治疗方法的疗效。

#### 参考文献

- 陆秉文,吴星伟. 息肉样脉络膜血管病变的治疗研究进展. 中华眼底病杂志 2014;30(3):322-325
- 王小琴,生侠,谢青. 息肉状脉络膜血管病变的研究进展. 国际眼科纵览 2013;37(3):172-176
- Kokame GT, Yeung L, Lai JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. *Br J Ophthalmol* 2010;94(3):297-301
- 陈曦,蒋沁,姚进. 息肉状脉络膜血管病变的现状和进展. 国际眼科杂志 2013;13(3):481-484
- 刘雪霞. 息肉样脉络膜血管病变的诊断与治疗进展. 中华眼科医学杂志 2013;3(3):173-176
- 赵秀娟,樊映川. 抗 VEGF 制剂及其联合应用治疗脉络膜新生血管研究进展. 眼科新进展 2011;31(3):297-300
- 李筱荣,刘巨平. 从 VEGF 在湿性年龄相关性黄斑变性发病过程中的作用机制看抗 VEGF 药物治疗. 中华实验眼科杂志 2012;30(4):289-292
- 梁燕华,宋艳萍,丁琴,等. 单纯光动力疗法与玻璃体腔注射雷珠单抗以及两者联合治疗息肉样脉络膜血管病变疗效比较. 中华眼底病杂志 2016;32(1):31-35
- 徐奕爽,戚沉,易佐慧子,等. 光动力联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗息肉样脉络膜血管病变疗效观察. 中国实用眼科杂志 2015;33(9):1054-1058
- Kokame GT, Yeung L, Teramoto K, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy exudation and hemorrhage: results of monthly ranibizumab therapy at one year. *Ophthalmologica* 2014;231(2):94-102