

# 玻璃体腔注射雷珠单抗联合物理治疗和手术治疗 Coats 病的效果

黄琰霞, 聂新钢, 樊冬生, 侯 敏

作者单位: (471009) 中国河南省洛阳市中心医院眼科  
作者简介: 黄琰霞, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病的诊断及治疗。

通讯作者: 黄琰霞. xiuzhong\_peng@sina.com

收稿日期: 2017-04-18 修回日期: 2017-08-02

## Efficacy of intravitreal injection of anti-VEGF drugs combination with other methods for Coats disease

Yan-Xia Huang, Xin-Gang Nie, Dong-Sheng Fan, Min Hou

Department of Ophthalmology, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471009, Henan Province, China

**Correspondence to:** Yan - Xia Huang. Department of Ophthalmology, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471009, Henan Province, China. xiuzhong\_peng@sina.com

Received: 2017-04-18 Accepted: 2017-08-02

### Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs combined with other methods in the treatment of Coats disease.

• **METHODS:** Selected 13 patients 13 eyes with Coats disease in our hospital from May 2013 to May 2016. All eyes were treated with intravitreal injection of ranibizumab and combined with scleral drainage, laser photocoagulation and so on. We observed visual acuity and retinal reattachment.

• **RESULTS:** In 13 eyes, the treatment of 4 eyes with intravitreal injection of ranibizumab and combined with scleral drainage, 3 eyes combined laser photocoagulation, 6 eyes combined vitrectomy, membrane peeling, freezing, silicone oil filling or other treatments. Eyeball retention rate was 100%. Visual acuity at 6mo after treatment significantly improved compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). The visual acuity was  $\geq 0.05-0.1$ ,  $0.01 < 0.05$ , counting finger, light perception and hand moving before treatment in 0, 0, 38%, 38% and 23%, after treatment were 23%, 23%, 38%, 15% and 0. Complete retinal reattachment was achieved in 5 eyes, accounting for 38%; basic reset in 3 eyes, accounting for 23%; 5 eyes were not reset, accounting for 38%.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of anti-VEGF drugs combined with other methods for the treatment of Coats disease have a certain effect, can improve or maintain the

limited visual function, avoid enucleation of eyeball due to disease progression.

• **KEYWORDS:** anti-vascular endothelial growth factor; Coats disease; intravitreal; retina; vision

**Citation:** Huang YX, Nie XG, Fan DS, *et al.* Efficacy of intravitreal injection of anti-VEGF drugs combination with other methods for Coats disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(9):1783-1785

### 摘要

**目的:** 探讨玻璃体注射雷珠单抗联合物理治疗和手术治疗 Coats 病的效果。

**方法:** 选取 2013-05/2016-05 在我院治疗的 Coats 病患者 13 例 13 眼, 所有患眼给予玻璃体腔注射雷珠单抗治疗, 同时联合巩膜外放液、激光光凝等治疗, 观察患眼视力及视网膜复位情况。

**结果:** 选取的 13 眼中, 玻璃体腔注射雷珠单抗联合巩膜外放液治疗 4 眼, 联合激光光凝治疗 3 眼, 联合玻璃体切除、剥膜、冷冻、硅油填充等治疗 6 眼, 眼球保留率 100%; 患者治疗后 6mo 视力明显较治疗前改善, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 视力比较:  $0.05 \sim 0.1$ 、 $0.01 < 0.05$ 、指数、光感和手动眼数比例术前为 0、0、38%、38% 和 23%, 术后 6mo 为 23%、23%、38%、15% 和 0; 视网膜完全复位 5 眼 (38%); 基本复位 3 眼 (23%); 未复位 5 眼 (38%)。

**结论:** 玻璃体腔注射雷珠单抗联合物理治疗和手术治疗 Coats 病有一定效果, 能提高或保持患者有限的视功能, 避免因病变进展摘除眼球。

**关键词:** 雷珠单抗; Coats 病; 玻璃体腔; 视网膜; 视力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.9.48

**引用:** 黄琰霞, 聂新钢, 樊冬生, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合物理治疗和手术治疗 Coats 病的效果. *国际眼科杂志* 2017;17(9):1783-1785

### 0 引言

Coats 病是临床上较为少见的眼科疾病, 但其危害较大, 导致患者的远期视力丧失的风险较高, 流行病学研究显示 Coats 病的发病率可达 134/100 000 左右<sup>[1]</sup>。Coats 病的发生发展, 可以导致患者视网膜病变的持续性进展、视力的丧失, 并最终增加眼球摘除率<sup>[2]</sup>。

血管内皮生长因子在促进 Coats 病的发病过程中发挥了重要的作用, 通过拮抗血管内皮生长因子受体, 可以抑制内皮细胞功能障碍导致的血浆渗出性病变的进展, 改善视力, 提高眼球的保留率。但研究显示单纯血管内皮受体拮抗剂的临床治疗总体有效率不足 36%, 治疗后患者

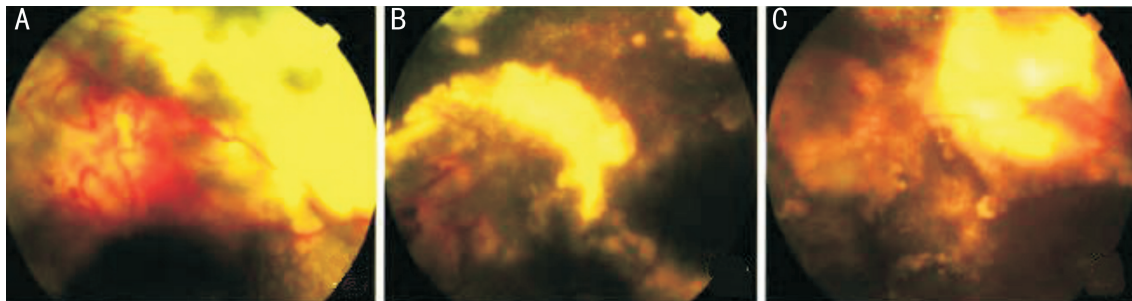


图1 典型病例治疗后彩色眼底图像 A: 给予2次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后;B: 7次玻璃体腔注射雷珠单抗联合4次激光光凝治疗后; C: 6次激光光凝后。

的视力持续性下降等临床症状仍较为明显<sup>[3]</sup>。在药物治疗的同时,联合巩膜外放液、激光光凝等治疗,可以促进药物到达病变部位,并改善视网膜临近部位的引流,提高药物治疗的临床效果<sup>[4-6]</sup>。为了进一步指导 Coats 病的临床诊疗,本研究选取 2013-05/2016-05 在我院治疗的 Coats 病患者 13 例 13 眼,探讨了雷珠单抗联合物理治疗和手术治疗的临床效果。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2013-05/2016-05 在我院治疗的 Coats 病患者 13 例 13 眼,其中男 7 例 7 眼,女 6 例 6 眼;年龄 10 ~ 20(平均 10.5±2.0)岁;依据 Shields 所述分期标准,其中 3B 期 8 眼,4 期 5 眼。纳入标准:(1)均经眼底荧光血管造影确诊;(2)单眼发病;(3)患者及监护人知情同意并签署同意书。排除标准:(1)患有视网膜母细胞瘤等其他眼部疾病;(2)曾有眼部治疗史。

**1.2 方法** 所有患眼均常规行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,注射次数为 1~7 次,对于视网膜脱离较为明显或者严重的患者,联合进行巩膜外放液术;视网膜下液体吸收较为明显的患者,在重复注射雷珠单抗的同时补充激光光凝治疗;对于伴有严重的 PVR 的患者,均联合玻璃体切除手术。

统计学分析:采用 SPSS19.0 软件,等级资料采用 Mann-Whitney U 检验,以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 治疗情况** 选取 13 眼中,玻璃体腔注射雷珠单抗联合巩膜外放液治疗 4 眼,联合激光光凝治疗 3 眼,联合玻璃体切除、剥膜、冷冻、硅油填充等治疗 6 眼。至随访截止 2017-01,无失访患者,无患者病情进展行眼球摘除术,眼球保留率 100%。

**2.2 视力改善情况** 患者治疗后视力明显较治疗前改善,差异有统计学意义( $Z = -3.047, P < 0.05$ ),见表 1。

**2.3 视网膜复位情况及并发症** 截止随访结束,13 眼中视网膜完全复位 5 眼(38%),基本复位 3 眼(23%),未复位 5 眼(38%)。未复位眼中,视网膜脱离程度较治疗前缓解 2 眼(其中 1 眼治疗后脱离范围 < 3 个象限,1 眼脱离范围 < 2 个象限),较治疗前无变化 3 眼。治疗期间,术后第 1d 伴有前房少量积血 1 眼,4d 后积血完全吸收;术后一过性高血压 4 眼,给予相应处理后,眼压均能控制在正常范围。

**2.4 典型病例** 某男性患者,13 岁,Coats 病 3B 期,给予 2 次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后,视网膜下液明显减少,但仍有异常血管扩张(图 1A),7 次玻璃体腔注射雷珠单

表 1 患者治疗前后视力比较

时间	眼数	手动	光感	指数	0.01 ~ <0.05	0.05 ~ 0.1
治疗前	13	3(23)	5(38)	5(38)	0	0
治疗后	13	0	2(15)	5(38)	3(23)	3(23)

抗联合 4 次激光光凝治疗后,视网膜下液基本吸收,异常血管扩张变细(图 1B),6 次激光光凝后,视网膜下液进一步吸收,异常血管完全萎缩(图 1C)。

### 3 讨论

在自身免疫复合物沉积或者局部氧化应激障碍形成的过程中,视网膜血管内皮细胞层的功能障碍,特别是分泌、吸收等功能的异常,可以引起血浆液体的持续性渗出,导致继发性视网膜脱离、机化、出血等病理改变,最终导致视力的下降或者视力的丧失。现阶段临床上 Coats 病患者的临床治愈率较低,部分患者在 3a 左右即可进展至终末期而需要摘除眼球<sup>[7]</sup>。基础研究显示,血管内皮生长因子的激活,在诱导内皮功能障碍、内皮层通透性变化等方面均具有一定的作用,而通过雷珠单抗拮抗相关受体,可以提高新生血管内皮的形成,促进内皮细胞的功能修复,改善渗透功能。一项汇集了 119 例前瞻性分析报告显示,雷珠单抗治疗 Coats 病的病情缓解率不足,治疗后的远期视网膜下积液、血管扩张及失明的几率仍然较高<sup>[8-9]</sup>。

巩膜外放液、激光光凝治疗等物理性的方式,可以促进视网膜下积液的排出,为视网膜功能的恢复提供有利的环境,同时相关物理性治疗措施的实施,可以促进病变血管内皮组织细胞的凋亡,诱导新生血管的形成,并促进局部机化的病变组织的吸收<sup>[10-11]</sup>。已有的研究证实了巩膜外放液、激光光凝等联合雷珠单抗治疗的临床效果,认为联合治疗可以提高眼球保留率,改善远期视力情况<sup>[12-13]</sup>。

在本次研究中,在雷珠单抗治疗的同时,联合玻璃体切除、剥膜、冷冻、硅油等治疗后,患者的眼球保留率达 100%,无 1 例患者最终因为持续性病变而摘除眼球,同时治疗后的视力情况明显较前有所改善,指数和光感眼数等相关指标均有所提高,高于治疗前,差异具有统计学意义,表明在单纯雷珠单抗治疗的基础上联合相关物理性治疗,可以促进患者视力的恢复,提高眼球的保留率。从机制上考虑,物理性治疗措施可以为药物治疗提供有效的时间窗,并可以进一步破坏缺血机化的血管或者病变的视网膜结构。Xu 等<sup>[14]</sup>在探讨切割、冷冻等治疗措施的临床效果中发现,雷珠单抗联合物理治疗和手术治疗后患者的光感

指数可平均上升 26% ~ 30% 左右,且物理性措施治疗越早、与雷珠单抗治疗配合越及时,其治疗后患者的指感或者光感指数改善的越为明显。本研究同时发现:联合治疗后,患者的视网膜基本复位,少部分未复位的患者,其视网膜脱离程度也有所缓解,但仍然存在少部分患者在治疗后视网膜脱离程度无明显改善,视网膜下液仍然较为明显,主要考虑与其对于雷珠单抗的敏感性不佳,同时考虑与物理性治疗措施的选择不合理等有关<sup>[15]</sup>。典型病例分析也可以发现,雷珠单抗联合 4 次激光光凝治疗后,视网膜下液基本吸收,异常血管扩张变细,多数病变血管逐渐萎缩吸收,病理改变逐渐恢复正常。但在部分国内外相关临床研究过程中,并未发现物理治疗联合玻璃腔内注射血管内皮生长因子拮抗剂对于新生血管的改善效果,认为其治疗后的血管形态或者数量的改善效果并不明显,这可能与血管内皮生长因子拮抗药物的类型或者对于受体的结合能力的差异等原因有关。

综上所述,玻璃体腔注射雷珠单抗联合物理和手术治疗 Coats 病有一定效果,能提高或保持患者有限的视功能,避免因病变进展摘除眼球。但本研究对于治疗后远期患者 Coats 病的复发率研究不足,物理性治疗措施能够降低 Coats 病复发率仍然需要后续深入探讨。

#### 参考文献

- 1 Ross EL, Hutton DW, Stein JD, *et al.* Cost - effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134 ( 8 ): 888-896
- 2 Alyama Sukgen E, Mez A, Ko Luk Y, *et al.* The process of retinal vascularization after anti-VEGF treatment in retinopathy of prematurity: a comparison study between ranibizumab and bevacizumab. *Ophthalmologica* 2016;236(3):139-147
- 3 邓伟力,林玉华,杨烈莹,等. 抗 VEGF 药物 lucentis 治疗 coats 病的临床研究. *世界中医药* 2015;10(1):555-556

- 4 蒋伟鹏,卢珊珊,金益. 视网膜光凝术联合雷珠单抗治疗新生血管青光眼的临床研究. *国际眼科杂志* 2015;15(10):1763-1765
- 5 孔令普,赵宏,陈梦平,等. 视网膜光凝联合雷珠单抗治疗新生血管性青光眼 35 例的临床疗效观察. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2016; 6(2):87-92
- 6 李洋,李秋明,王梦华,等. 增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术前注射雷珠单抗与曲安奈德疗效对比研究. *中国实用眼科杂志* 2016;34(6):559-563
- 7 刘建伟,李聪伶,于海群. 雷珠单抗玻璃体内注射对增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切除术效果的影响. *眼科新进展* 2016;36(3):265-267
- 8 路璐,黄健,李晓琼,等. 雷珠单抗联合激光治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效. *中国实用眼科杂志* 2016;34(8):793-797
- 9 阮露,黄欣,江睿,等. 间接检眼镜下激光光凝治疗青少年型 Coats 病. *中华眼底病杂志* 2014;30(1):42-45
- 10 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; 24 ( 6 ):89-92
- 11 Kabatas EU, Kurtul BE, Altıaylık OP, *et al.* Comparison of intravitreal bevacizumab, intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for treatment of type 1 retinopathy of prematurity in turkish preterm children. *Curr Eye Res* 2017;22(04):1-5
- 12 唐文建,王瑞峰,高雪霞,等. 玻璃体注射雷珠单抗辅助微创玻璃体切除术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2015;37(12):894-897
- 13 王爽,宋子宣. 雷珠单抗联合玻璃体切除及光凝治疗 Coats 病所致玻璃体积血并视网膜脱离. *河南医学高等专科学校学报* 2015;27(2):122-124
- 14 Xu Y, Kang X, Zhang Q, *et al.* Combination of intravitreal injection of ranibizumab and photocoagulation for the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity with vitreous hemorrhage. *J Ophthalmol* 2016;26(6):278-282
- 15 杨琼,魏文斌. Coats 病的发病机制及治疗. *国际眼科纵览* 2015; 39(1):39-43