

# 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性 ARMD 的疗效及对患眼血流动力学的影响

魏凌君, 郑海涛

作者单位: (466000) 中国河南省周口市中心医院眼科  
作者简介: 魏凌君, 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 临床眼科。  
通讯作者: 魏凌君. weininer@163.com  
收稿日期: 2017-06-05 修回日期: 2017-10-31

## Clinical efficacy of Ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration

Ling-Jun Wei, Hai-Tao Zheng

Department of Ophthalmology, Central Hospital of Zhoukou, Zhoukou 466000, Henan Province, China

Correspondence to: Ling-Jun Wei. Department of Ophthalmology, Central Hospital of Zhoukou, Zhoukou 466000, Henan Province, China. weininer@163.com

Received: 2017-06-05 Accepted: 2017-10-31

### Abstract

• AIM: To analyze the clinical efficacy of Ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration (ARMD).

• METHODS: Clinical data of patients with wet age-related macular degeneration received treatment of ranibizumab at our hospital from 2015 to 2017 were analyzed. At 1mo after treatment, the clinical efficacy, ocular hemodynamics and ocular inflammation were evaluated.

• RESULTS: A total of 41 patients were analyzed. After treatment, patients got significantly increased in LogMAR ( $0.651 \pm 0.067$  vs  $0.321 \pm 0.049$ ;  $t = 25.460$ ,  $P < 0.01$ ) and decreased in central foveal thickness ( $239.1 \pm 51.9 \mu\text{m}$  vs  $452.9 \pm 69.8 \mu\text{m}$ ;  $t = 15.740$ ,  $P < 0.01$ ). There was no serious complication during treatment period. After treatment, the levels of TNF- $\alpha$  ( $13.1 \pm 4.1 \text{ ng/L}$  vs  $16.1 \pm 3.5 \text{ ng/L}$ ;  $t = 3.563$ ,  $P < 0.01$ ) and IL-6 ( $12.1 \pm 1.9 \text{ ng/L}$  vs  $13.8 \pm 2.5 \text{ ng/L}$ ;  $t = 3.467$ ,  $P < 0.01$ ) in aqueous fluid decreased significantly. There was no significantly changes of blood flow volume of central retinal artery and ophthalmic artery at peak systolic velocity and end diastolic velocity before and after treatment ( $P > 0.05$ ).

• CONCLUSION: In the treatment of wet age-related macular degeneration, the ranibizumab shows a good therapeutic effect without serious adverse drug reactions.

• KEYWORDS: age-related macular degeneration; ranibizumab; haemodynamics; eyesight; inflammation

Citation: Wei LJ, Zheng HT. Clinical efficacy of Ranibizumab in

the treatment of wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(12):2328-2330

### 摘要

目的: 观察玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 的疗效和对患眼血流动力学的影响, 以期为临床诊疗提供参考。

方法: 分析 2015-01/2017-01 在我院接受治疗的湿性 ARMD 患者 41 例 41 眼的临床资料。所有患者均在同一组医师指导下接受玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。治疗后 1mo 评估疗效和眼部血流动力学及炎症指标。

结果: 治疗前后患者视力比较差异有统计学意义 ( $t = 25.460$ ,  $P < 0.01$ ), 同时黄斑中心凹厚度显著降低, 差异有统计学意义 ( $239.1 \pm 51.9$  vs  $452.9 \pm 69.8 \mu\text{m}$ ;  $t = 15.740$ ,  $P < 0.01$ )。治疗期间未出现严重并发症。治疗后, 患者房水 TNF- $\alpha$  ( $13.1 \pm 4.1$  vs  $16.1 \pm 3.5 \text{ ng/L}$ ;  $t = 3.563$ ,  $P < 0.01$ ) 及 IL-6 ( $12.1 \pm 1.9$  vs  $13.8 \pm 2.5 \text{ ng/L}$ ;  $t = 3.467$ ,  $P < 0.01$ ) 水平显著降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗后患者眼动脉和视网膜中央动脉的收缩期峰值流速及舒张末期血流速度均未见明显改变, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性 ARMD 患者效果显著, 且可同时改善眼部炎症反应, 未发现其对眼部血流动力学造成明显影响。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 雷珠单抗; 血流动力学; 视力; 炎症

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.35

引用: 魏凌君, 郑海涛. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性 ARMD 的疗效及对患眼血流动力学的影响. 国际眼科杂志 2017; 17(12):2328-2330

### 0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是临床常见的致盲性眼科疾病, 又称为老年性黄斑病。随着我国人口老龄化的发展, ARMD 的发病率呈现逐步上升的趋势。虽然发病机制并不十分明确, 但目前认为与高龄、高血压、吸烟及慢性损伤等因素密切相关<sup>[1-2]</sup>。依据主要病变特点, ARMD 分为干性 ARMD 和湿性 ARMD。干性 ARMD 又称为萎缩性 ARMD, 其疾病进展相对缓慢, 预后较好。而湿性 ARMD 又称为新生血管性 ARMD, 疾病进展较为迅速, 导致失明的概率较高<sup>[3]</sup>。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是调节血管新生的关键细胞因子。因而临床上采用抗 VEGF 治疗湿性 ARMD, 雷珠单抗是其中一种。但有学者认为玻璃体内注射抗 VEGF 具有诱发眼内血流动力

学异常等问题<sup>[4]</sup>。此外,雷珠单抗局部注射除抑制血管新生外,是否对患者眼部慢性炎症有影响尚不明确。基于以上问题,本研究尝试以湿性 ARMD 患者为研究对象,分析雷珠单抗的治疗效果及对眼血流动力学及炎症介质水平的影响,以期为此类患者的诊疗提供参考。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 分析 2015-01/2017-01 在我院接受治疗的湿性 ARMD 患者的临床资料。所有患者均经病史及临床检查明确诊断为湿性 ARMD,且同意接受雷珠单抗治疗。排除标准:既往接受过抗 VEGF 治疗;合并眼部其它器质性病变;合并活动性感染;合并严重肝肾功能障碍;合并恶性肿瘤等终末期疾病。共纳入患者 41 例 41 眼,其中男 19 例,女 22 例,平均年龄  $68.5 \pm 7.6$  岁,平均病程  $49.6 \pm 14.3$  mo。

**1.2 方法** 所有患者均在同一组医师指导下接受单次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,常规消毒铺巾后行眼表面麻醉,使用开睑器开睑,采用 1mL 注射器自颞下方角膜缘后 4mm 垂直刺入玻璃体腔内,缓慢推入雷珠单抗 0.1mL,注射完毕后拔出注射器,采用无菌棉球压迫针孔 5~10min,眼部外用金霉素眼膏预防感染。治疗后 1mo 评估视力、黄斑中心凹厚度及治疗期间药物并发症;房水内炎症介质水平改变,包括:白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),房水采集使用前房穿刺法,取 300 $\mu$ L 房水,检测采用酶联免疫吸附法,试剂盒购置于 R&D 公司(USA);观察治疗前后眼血流动力学改变,包括:眼动脉(ophthalmic artery, OA)和视网膜中央动脉(central retinal artery, CRA)的收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)及舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV),测量采用彩色超声诊断仪。

统计学分析:采用 SPSS22.0 软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,治疗前后比较采用配对  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗效果评估** 治疗前后患者 BCVA(LogMAR)比较差异有统计学意义( $t = 25.460, P < 0.01$ ),同时黄斑中心凹厚度显著降低,差异有统计学意义( $t = 15.740, P < 0.01$ ),见表 1。治疗期间未出现严重并发症;有 2 例 2 眼患者出现一过性高眼压,自行好转;有 3 例 3 眼患者出现结膜下出血,休息后症状消失。

**2.2 治疗前后房水中炎症介质水平的改变** 治疗后 1mo,患者房水 TNF- $\alpha$ ( $13.1 \pm 4.1$  vs  $16.1 \pm 3.5$  ng/L)及 IL-6( $12.1 \pm 1.9$  vs  $13.8 \pm 2.5$  ng/L)水平显著降低,差异均有统计学意义( $t = 3.563, 3.467, P < 0.01$ )。治疗后 1mo,患者房水 IL-10 水平未见显著改变( $12.5 \pm 2.6$  vs  $11.9 \pm 3.2$  ng/L),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.3 治疗前后眼血流动力学改变** 治疗后 1mo,患者 OA 及 CRA 在 PSV 及 EDV 时项血流均未见明显改变,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

## 3 讨论

虽然目前 ARMD 发病机制尚未完全明确,但可以肯定的是 ARMD 为一种黄斑退行性病变,高龄是导致该病发生的主要因素之一<sup>[4]</sup>。我国是个老年人口大国,因而 ARMD 的发病率在不断攀升。由于该病具有致盲性,提高

表 1 治疗前后 BCVA 和 CFT 的比较

项目	治疗前	治疗后 1mo	$t$	$P$
BCVA	0.651 $\pm$ 0.067	0.321 $\pm$ 0.049	25.460	<0.01
CFT( $\mu$ m)	452.9 $\pm$ 69.8	239.1 $\pm$ 51.9	15.740	<0.01

表 2 治疗前后眼血流动力学改变

项目	时期	治疗前	治疗后 1mo	$t$	$P$
OA	PSV	15.18 $\pm$ 4.96	16.21 $\pm$ 5.26	0.912	0.364
	EDV	8.31 $\pm$ 2.87	8.91 $\pm$ 3.01	0.924	0.358
CRA	PSV	4.12 $\pm$ 0.79	4.32 $\pm$ 0.96	1.030	0.306
	EDV	1.65 $\pm$ 0.29	1.69 $\pm$ 0.32	0.593	0.555

其诊疗水平十分迫切。在 ARMD 的疾病亚型中分为湿性 ARMD 和干性 ARMD。湿性 ARMD 常发生于干性 ARMD 后,其主要病理特点为脉络膜出现新生血管,并因此而导致黄斑区域的血管渗出、出血,可直接影响视力,甚至是失明<sup>[5-6]</sup>。在 ARMD 的疾病进展过程中 VEGF 扮演重要角色,这是导致患者眼底血管新生的主要细胞因子。新近研发的 VEGF 的单克隆抗体,通过局部注射可有效抑制眼底血管新生<sup>[7]</sup>。雷珠单抗是第二代人源化的抗 VEGF 单克隆抗体,由于分子量较小可高效穿透视网膜,从而提高药物的生物利用度,同时具有较高的安全性<sup>[8]</sup>。但即便如此学术界仍然对雷珠单抗是否可导致眼部血流动力学异常等问题存在争议<sup>[9]</sup>。此外,在 ARMD 的发病机制中,眼部或系统性慢性炎症的作用也日渐获得重视。有研究显示,ARMD 患者眼分泌物或外周血中促炎介质水平升高,这些炎症介质可能参与了黄斑损伤及修复等病理生理过程<sup>[10-11]</sup>。基于以上研究背景,本研究以年龄相关性黄斑变性患者为研究对象,观察玻璃体腔内注射雷珠单抗的疗效,并分析治疗对患者眼部血流动力学及眼内炎症反应的影响,以期为此病的诊疗提供参考。

我们的数据显示,治疗后 1mo,BCVA 显著升高,而 CFT 显著降低,差异均具有统计学意义。这一结果再次肯定了雷珠单抗的显著临床疗效。同时,本组患者并未在治疗期间出现严重并发症。但值得注意的是玻璃体腔注射是一种有创治疗,应当严格遵循无菌术原则,有必要局部使用抗菌药物预防感染。数据还显示,治疗后,患者房水 TNF- $\alpha$ 及 IL-6 水平显著降低,差异具有统计学意义。TNF- $\alpha$ 及 IL-6 均为促炎介质,在慢性炎症的维持及组织损伤过程中发挥重要作用,具有明显的细胞毒性作用,并有研究证实其参与了年龄相关性黄斑变性的病理生理过程<sup>[12-13]</sup>。Singh 等<sup>[14]</sup>国外学者文献综述并认为局部慢性炎症在年龄相关性黄斑病变的发生发展中发挥重要促进作用,降低局部炎症反应程度有利于提高治疗效果。此外,Shaw 等<sup>[15]</sup>也同样持有类似观点。但将房水内炎症指标纳入治疗效果评估的研究甚少,我们的这一组数据证实了雷珠单抗在取得疗效的同时,尚可对抑制眼内炎症反应有一定作用,但其中的具体机制尚需进一步研究以明确。玻璃体腔注射雷珠单抗有引发眼血流动力学异常的可能。在对患者治疗前后眼血流动力学改变的分析中我们发现患者 OA 及 CRA 在 PSV 及 EDV 时项血流在治疗前后均未见明显改变。赵露等<sup>[16]</sup>新近发表的研究纳入 20 例患者,单独采用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗也未发现对患者眼血流动力学造成明显影响。而我们的研究样本量达 41

例,与既往研究相吻合,这提示雷珠单抗并不影响患者眼部血流动力学的稳定。

虽然本文有一定发现,但由于样本量有限,所得结果尚需更大样本量研究验证。此外,由于本研究未寻及合适的治疗对照组以及随访时间较短,因而在今后的研究中需要在本研究的基础之上延长随访时间并设置合理的对照组,以此完善该方向的研究,为临床诊疗提供更为丰富的参考数据。

综上,玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性 ARMD 效果显著,且可同时改善眼部炎症反应,未发现其对眼部血流动力学造成明显影响。

#### 参考文献

- 1 Gregg E. Nurse-led ranibizumab intravitreal injections in wet age-related macular degeneration; a literature review. *Nurs Stand* 2017; 31(33): 44-52
- 2 Oishi A, Thiele S, Nadal J, et al. Prevalence, natural course, and prognostic role of refractile drusen in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(4): 2198-2206
- 3 Tepelus TC, Hariri AH, Al-Sheikh M, et al. Correlation between mesopic retinal sensitivity and optical coherence tomographic metrics of the outer retina in patients with non-atrophic dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017; 48(4): 312-318
- 4 Zandi S, Weisskopf F, Garweg JG, et al. Pre-existing RPE atrophy and defects in the external limiting membrane predict early poor visual response to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017; 48(4): 326-332
- 5 Venhuizen FG, van Ginneken B, van Asten F, et al. Automated staging of age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(4): 2318-2328
- 6 Parameswaran S, Krishnakumar S. Pluripotent stem cells: A therapeutic source for age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65(3): 177-183

- 7 Reis GM, Grigg J, Chua B, et al. Incidence of intraocular pressure elevation following intravitreal ranibizumab (lucentis) for age-related macular degeneration. *J Curr Glaucoma Pract* 2017; 11(1): 3-7
- 8 Johnston RL, Carius HJ, Skelly A, et al. A retrospective study of ranibizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration (nARMD) in Australia and the United Kingdom. *Adv Ther* 2017; 34(3): 703-712
- 9 Qi HJ, Li XX, Zhang JY, et al. Efficacy and safety of ranibizumab for wet age-related macular degeneration in Chinese patients. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(1): 91-97
- 10 Lim RH, Gupta B, Simcock P. Intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration previously treated with ranibizumab. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(3): 423-426
- 11 Reinsberg M, Hilgers RD, Lüdeke I, et al. Testing the clinical value of multifocal electroretinography and microperimetry and the effects of intravitreal therapy with ranibizumab on macular function in the course of wet age-related macular degeneration: a 1-year prospective study. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 621-629
- 12 Haas P, Kubista KE, Krugluger W, et al. Impact of visceral fat and pro-inflammatory factors on the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(6): 533-538
- 13 Torres RJ, Luchini A, Barberini LY, et al. Expression of TNF- $\alpha$  and IL-6 cytokines in the choroid and sclera of hypercholesterolemic rabbits. *Arq Bras Oftalmol* 2014; 77(3): 168-172
- 14 Singh M, Tyagi SC. Hyperhomocysteinemia and age-related macular degeneration: role of inflammatory mediators and pyroptosis; a proposal. *Med Hypotheses* 2017; 105: 17-21
- 15 Shaw PX, Stiles T, Douglas C, et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *Aims Mol Sci* 2016; 3(2): 196-221
- 16 赵露, 洪慧, 谢国丽, 等. 玻璃体内注射雷珠单抗对湿性年龄相关性黄斑变性患者脉络膜厚度及睫状后动脉血流的影响. *眼科新进展* 2016; 36(8): 745-747