

贝伐单抗辅助手术治疗严重增殖性糖尿病视网膜病变

刘岩¹, 张潇², 谢新军³

基金项目:河北省卫计委基金(No. 20170198)

作者单位:¹(063000)中国河北省唐山市,华北理工大学附属医院眼科;²(063000)中国河北省唐山市,华北理工大学科技处;
³(061300)中国河北省盐山县人民医院康复科

作者简介:刘岩,女,毕业于华北理工大学,硕士,主治医师,研究方向:眼科学。

通讯作者:刘岩. Dr. liuyan@163.com

收稿日期:2017-10-02 修回日期:2018-01-04

Bevacizumab-assisted surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy

Yan Liu¹, Xiao Zhang², Xin-Jun Xie³

Foundation item: National Health and Family Planning Commission Project of Hebei (No. 20170198)

¹Department of Ophthalmology, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China;

²Office of Science and Technology Administration, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China; ³Department of Rehabilitation, Yanshan People's Hospital, Yanshan 061300, Hebei Province, China

Correspondence to: Yan Liu. Department of Ophthalmology, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China. Dr. Liuyan@163.com

Received:2017-10-02 Accepted:2018-01-04

Abstract

• **AIM:** To explore the effect of preoperative bevacizumab assisted 23G vitrectomy combined with endolaser photocoagulation in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy.

• **METHODS:** A retrospective analysis of 90 cases with severe proliferative diabetic retinopathy in our hospital from January 2014 to June 2015, which were all monocular lesion, and all patients received 23G vitrectomy combined with endolaser photocoagulation, 40 cases without preoperative injection of bevacizumab were set as the control group, 50 cases with preoperative injection of bevacizumab were set as the study group. All patients were followed up for 6 to 12mo, the operative time, postoperative intraocular pressure, visual acuity, the change of macular thickness were compared between the two groups, and we observed postoperative complications.

• **RESULTS:** There were significant differences in overall

BCVA between the two groups ($P < 0.01$). However, there was no significant difference in BCVA between the two groups after operation ($P > 0.05$). There was no significant difference on postoperative IOP in both groups ($P > 0.05$). There was significant difference between the two groups on macular thickness ($P < 0.05$). The thickness of the macula significantly decreased in both groups at 1d after operation, and the thickness of the macula was stable at 3mo after operation. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The operation time of the study group was shorter than that of the control group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). And the incidence of iatrogenic retinal tears and retinal detachment in study group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Compared with single vitrectomy, preoperative bevacizumab assisted 23G vitrectomy combined with endolaser photocoagulation in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy has certain effect and short operation time, and can reduce intraoperative and postoperative complications.

• **KEYWORDS:** severe proliferative diabetic retinopathy; vitrectomy; bevacizumab; intravitreal injection

Citation: Liu Y, Zhang X, Xie XJ. Bevacizumab-assisted surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(2):298-301

摘要

目的:探讨术前应用贝伐单抗辅助23G玻璃体切除术治疗严重增殖性糖尿病视网膜病变的疗效。

方法:回顾性分析本院2014-01/2015-06收治的严重增殖性糖尿病视网膜病变患者90例的病例资料,均为单眼病变。所有患者均行23G玻璃体切除术联合眼内激光光凝,根据术前是否玻璃体腔注射贝伐单抗分为两组,术前未予以贝伐单抗注射者为对照组(40例),术前注射贝伐单抗者为研究组(50例)。术后均随访6~12mo,比较两组患者手术时间、术后眼压、视力、黄斑厚度变化,并观察术后并发症情况。

结果:两组患者术后整体最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)变化,差异均存在统计学意义($P < 0.01$);但组间术后不同时间点BCVA比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后眼压变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后黄斑厚度变化,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后1d两组患者黄斑厚度均显著下降,黄斑厚度均在术后3mo开始稳定,组间比较差异

无统计学意义($P>0.05$)。研究组手术时间较对照组短,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。且研究组医源性视网膜裂孔和牵拉性视网膜脱离发生率均显著较对照组低,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论:术前玻璃体腔注射贝伐单抗辅助 23G 玻璃体切除术联合眼内光凝术治疗严重增殖性糖尿病视网膜病变术中时间短,并且可以减少术中和术后并发症。

关键词:严重增殖性糖尿病视网膜病变;玻璃体切除术;贝伐单抗;玻璃体腔注射

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.2.23

引用:刘岩,张潇,谢新军. 贝伐单抗辅助手术治疗严重增殖性糖尿病视网膜病变. 国际眼科杂志 2018;18(2):298-301

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是临床中常见的一种由糖尿病引起的毛细血管损伤,为严重的眼部并发症,其主要发病于中老年人。增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是目前世界上重要的致盲性眼病之一,已经严重威胁患者健康和生命。当 PDR 患者眼底检查出现玻璃体积血、纤维膜增生等情况时,手术行玻璃体切除治疗是 PDR 目前首要方案,但是手术中出血和血管纤维化均可以造成剥离困难,并且术后玻璃体积血现象明显,还极易并发视网膜脱离^[1]。贝伐单抗是抗血管内皮生长因子的单克隆抗体,其可抑制新生血管形成,并且目前已经广泛应用于眼部血管性疾病的治疗中,且取得较好的反响^[2]。23G 玻璃体切割技术较传统的 20G 玻璃体切割技术具有很大的优势。本次研究探讨了术前应用贝伐单抗辅助 23G 玻璃体切除术联合眼内激光治疗严重 PDR 的疗效和安全性,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析本院 2014-01/2015-06 收治的严重 PDR 患者 90 例病例资料,均为单眼病变,根据 DR 诊断标准分期:V 期和 VI 期为严重 PDR。纳入标准:由专业的眼科医师进行眼底检查、眼血管荧光造影确诊 PDR, B 超检查提示玻璃体积血、形成机化膜,合并或者不合并局限性牵拉性视网膜脱离;患者血糖、血压、血脂控制稳定;术后可完成随访;病例资料完整者;自愿参与研究,家属知情同意,签署知情同意书。排除标准:伴严重心、肾、肝等重要脏器功能不全者;存在严重精神疾病者;伴有眼部的其他器质性病变和感染性疾病者;既往有眼科手术史和外伤史者。所有患者均行 23G 玻璃体切除术联合眼内光凝,根据术前是否注射贝伐单抗分为两组,术前未予以贝伐单抗注射者 40 眼为对照组,术前注射贝伐单抗者 50 眼为研究组。对照组:男/女=18/22,年龄 48~70(平均 61.25±6.59)岁,术前血糖水平 6.35±0.65mmol/L,糖尿病病程 5~20(平均 11.05±5.29)a,术前视力 1.19±0.98;研究组:男/女=22/28,年龄 45~71(平均 62.59±7.12)岁,术前血糖水平 6.14±0.75mmol/L,糖尿病病程 5~22(平均 12.45±6.39)a,术前视力 1.25±1.02。两组

患者术前性别、年龄和病情等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者入院后均完成常规术前检查。研究组:术前 3d 左氧氟沙星滴眼液滴眼,4 次/d,3d 后行玻璃体腔贝伐单抗注射,所有操作均由同一名手术者完成,按内眼手术标准消毒铺巾。患者仰卧位于手术床上,予以盐酸奥布卡因行表面麻醉,结膜囊冲洗采用妥布霉素滴眼液。在 8:00 位角膜缘后 3.5mm 处进行球内注射 0.05mL 贝伐单抗,穿刺完成后棉签压 10s,注射完成后妥布霉素地塞米松滴眼液点眼,观察眼部情况。注射后 3~7d 根据患者情况行标准巩膜三通道 23G 玻璃体切除术,常规麻醉、消毒、铺巾和开睑后,冲洗结膜囊。在距离角膜缘后 3.5mm 处做一标准三通道巩膜切口,随后行玻璃体切除术。先切除中央、后极部玻璃体,在剥膜钩子辅助下剥离、清除增生膜和新生血管膜解除牵拉,并行眼内激光光凝,对于合并裂孔、视网膜脱离情况患者,根据患眼情况予以硅油或惰性气体填充。对照组:术前不予以贝伐单抗玻璃体腔注射,玻璃体切除术同研究组。术后均随访 6~12mo。

1.2.2 观察指标 比较两组患者手术时间、术后眼压、视力和黄斑厚度变化,并观察术中术后并发症情况。

统计学分析:用 SPSS18.0 软件包处理数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,重复测量数据采用方差分析,组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料用($n, \%$)表示,并发症采用 Fisher 确切概率法检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BCVA 变化 两组患者术后整体 BCVA 变化比较,差异有统计学意义($P<0.01$);但组间术后不同时间点 BCVA 比较,差异无统计学意义($P>0.05$, 表 1)。

2.2 两组患者手术前后眼压变化 两组患者术后眼压整体变化,差异均无统计学意义($P>0.05$)。且不同时间点组间眼压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。轻度眼压升高者无需治疗自行缓解,针对眼压升高严重者可予以甘露醇(按体质量 0.25~2g/kg,配制为 15%~25%浓度于 30~60min 内静脉滴注)治疗,眼压均在术后 1wk 恢复至正常范围内(表 2)。

2.3 两组患者治疗前后黄斑厚度变化分析 两组患者术后黄斑厚度变化,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 1d 两组患者黄斑厚度均显著下降,黄斑厚度均在术后 3mo 开始稳定,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表 3)。

2.4 两组患者玻璃体切除手术时间比较 研究组玻璃体切除手术时间为 80.26±20.15min,对照组为 115.26±35.21min,两组手术时间比较,差异有统计学意义($t=5.925, P<0.01$)。

2.5 两组患者并发症比较 结果显示,研究组医源性视网膜裂孔和牵拉性视网膜脱离发生率均显著较对照组低,组间差异有统计学意义($P=0.005$, 表 4)。

表1 两组患者手术前后 BCVA 比较

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 1a	F	P
研究组	50	1.25±1.02	1.09±0.79	0.71±0.45	0.58±0.32	0.35±0.32	72.215	<0.01
对照组	40	1.19±0.98	1.04±0.87	0.72±0.52	0.59±0.24	0.34±0.21	69.986	<0.01
t		0.282	0.285	1.075	1.477	0.170		
P		0.779	0.776	0.285	0.143	0.865		

注:研究组:术前玻璃体腔注射贝伐单抗+玻璃体切除术联合眼内激光光凝;对照组:玻璃体切除术联合眼内激光光凝。

表2 两组患者手术前后眼压变化

组别	眼数	术前	术后即刻	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 1a	F	P
研究组	50	15.86±2.16	16.32±4.57	16.35±2.65	16.96±3.02	16.32±2.68	15.13±2.18	15.36±3.02	0.889	0.105
对照组	40	16.30±3.04	16.35±4.26	16.68±3.48	16.02±3.12	16.98±3.12	15.51±2.68	15.96±4.02	1.024	0.065
t		0.802	0.032	0.511	0.092	1.079	0.742	0.808		
P		0.425	0.975	0.611	0.927	0.283	0.460	0.421		

注:研究组:术前玻璃体腔注射贝伐单抗+玻璃体切除术联合眼内激光光凝;对照组:玻璃体切除术联合眼内激光光凝。

表3 两组患者治疗前后黄斑厚度变化

组别	眼数	术前	术后 1d	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 1a	F	P
研究组	50	499.25±80.02	356.45±24.05	328.12±20.13	296.12±18.69	270.32±19.84	271.02±20.36	269.12±19.68	152.023	<0.01
对照组	40	498.32±79.45	352.05±23.21	324.15±19.98	302.25±19.65	269.05±20.52	270.65±21.85	271.45±20.56	130.521	<0.01
t		0.055	0.876	0.933	1.511	0.299	0.083	0.546		
P		0.956	0.384	0.354	0.134	0.766	0.934	0.586		

注:研究组:术前玻璃体腔注射贝伐单抗+玻璃体切除术联合眼内激光光凝;对照组:玻璃体切除术联合眼内激光光凝。

表4 两组患者术后并发症情况分析

组别	眼数	术中明显出血	医源性视网膜裂孔	术中电凝止血	牵拉性视网膜脱离
研究组	50	2(4)	1(2)	1(2)	0
对照组	40	7(17.5)	7(17.5)	3(7.5)	6(15)

注:研究组:术前玻璃体腔注射贝伐单抗+玻璃体切除术联合眼内激光光凝;对照组:玻璃体切除术联合眼内激光光凝。

3 讨论

血管内皮生长因子在 DR 中有着重要的作用,其可通过使细胞间紧密联结蛋白磷酸化,从而促使视网膜血管通透性增强^[3]。既往有研究^[4]发现,在灵长类动物的玻璃体腔内注射 VEGF,可引起和人类视网膜病变近似的情况。PDR 由于长时间处于缺血缺氧状态,导致视网膜细胞过度分泌 VEGF,继而引起新生血管大量增殖^[5]。通常认为,术前玻璃体腔贝伐单抗注射可降低手术风险,贝伐单抗作为抗 VEGF 的一种单克隆抗体,部分可抑制 VEGF 的活动,从而减少视网膜渗出,促使新生血管消退^[6-8],同时还可降低玻璃体切除术中出血和医源性裂孔等发生风险^[9-10]。而有关贝伐单抗的治疗时间目前并无统一标准,绝大多数研究表示在玻璃体切除手术前 1~10d 均可达到较好的手术效果。但也有研究认为术前 4d 内注射可增加牵拉性视网膜脱离风险^[11]。本次研究中,患者在玻璃体腔注射贝伐单抗后 3~7d 行玻璃体切除手术,未见患者出现严重积血情况。术后未见严重出血也可能和术中注射硅油有关。既往有大量研究表示^[12-13],玻璃体腔注射辅助玻璃体切除术治疗 DR 有显著疗效。

本次研究显示,术前玻璃体腔注射贝伐单抗可有效降低玻璃体腔 VEGF 水平,抑制炎症因子活动,从而减少视网膜血管渗出,还可起到一定促使新生血管消退的作用,继而降低术中剥膜过程中出血的发生。术前予以玻璃体腔贝伐单抗注射组患者,在行玻璃体切除手术时的时间明显比术前未行贝伐单抗注射组短,由此可见,玻璃体切除

术前予以贝伐单抗玻璃体注射可节约手术时间。从结果可见,术前是否予以玻璃体腔贝伐单抗注射治疗,对于术后黄斑厚度和视力的影响未见明显差异,术后 3mo 黄斑厚度基本稳定。该研究和丁国龙等^[14]研究结果一致。但术前未予以贝伐单抗治疗的患者在术后即可出现眼压显著增高,可能由于术中易出血,所以增加了硅油的使用,因此硅油填充后早期可引起轻中度高血压。硅油的填充可出现瞳孔阻滞情况,或硅油进入前房后阻塞前房角,继而导致眼压升高。本次研究显示,两组患者术后眼压未见明显变化,可见贝伐单抗用于辅助玻璃体切除术并不影响患者眼压。林朝斌等^[15]发现,采用贝伐单抗玻璃体腔注射的患者术后眼压未见显著变化,和本次结果相符。此外,术前行玻璃体腔贝伐单抗注射治疗组可降低术中明显出血和医源性视网膜裂孔现象,并且术后牵拉性视网膜脱离发生率也显著降低,由此可见,术前玻璃体腔贝伐单抗注射治疗不仅可为后期玻璃体切除手术节省时间,改善黄斑厚度和视力,同时还能避免术中、术后并发症^[16]。回顾李涛等^[17]一项类似研究,也证实了玻璃体切除术前贝伐单抗玻璃体腔注射的确切效果和安全性。

综上所述,术前应用贝伐单抗辅助玻璃体切除术治疗 PDR 较单一玻璃体切除术治疗效果好,并且可以减少术中和术后并发症。

参考文献

1 计岩,赵敏.贝伐单抗辅助玻璃体切除术治疗增生性糖尿病视网膜

病变疗效的系统评价. 重庆医科大学学报 2013;38(12):1476-1481

2 赵燕, 张少斌, 王剑峰. 贝伐单抗应用在眼部新生血管性疾病中的研究进展. 临床合理用药杂志 2010;3(10):848-852

3 Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, *et al.* Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Retinopathy: The 2010 GLADAOF Lecture. *J Ophthalmol* 2011;2011:584238

4 李志强, 钟敬雯, 蔡展谋, 等. 玻璃体手术联合玻璃体腔注射贝伐单抗治疗增殖性糖尿病视网膜病变观察. 中国实用眼科杂志 2014;32(7):861-863

5 Alkharashi A, Galbinur T, Mandelcorn ED, *et al.* The adjunctive use of preoperative intravitreal bevacizumab in the setting of proliferative diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol* 2016;30(4):217

6 姜红, 李蕾, 邱红, 等. 贝伐单抗玻璃体腔内注射治疗糖尿病性黄斑水肿 38 例. 中国药业 2012;21(7):59

7 张友义, 吴晋晖. VEGF 抑制剂治疗糖尿病性视网膜病变的研究进展. 国际眼科杂志 2010;10(9):1724-1727

8 Ma YC, Luo XQ, Ding RX. Clinical effect of intravitreal injection of Ranibizumab for severe proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2016;16(1):111-113

9 Kwon JW, Jee D, La TY. Neovascular glaucoma after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Medicine* 2017; 96(10):e6263

10 李志强, 钟敬雯, 蔡展谋, 等. 玻璃体腔注射贝伐单抗在增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体手术中的应用. 贵阳医学院学报 2015;40

(9):959-961,965

11 李才锐, 孙曙光, 洪卫, 等. 玻璃体腔内注射贝伐单抗对增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体手术的影响. 国际眼科杂志 2010;10(9):1654-1656

12 Di Lauro R, De Ruggiero P, di Lauro MT, *et al.* Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(6):785-791

13 El-Sabagh HA, Abdelghaffar W, Labib AM, *et al.* Preoperative intravitreal bevacizumab use as an adjuvant to diabetic vitrectomy: histopathologic findings and clinical implications. *Ophthalmology* 2011;118(4):636-641

14 丁国龙, 谢安明, 雷剑琴, 等. 增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体内注射贝伐单抗后房水中细胞因子的变化及其相关性分析. 眼科新进展 2017;37(4):358-361

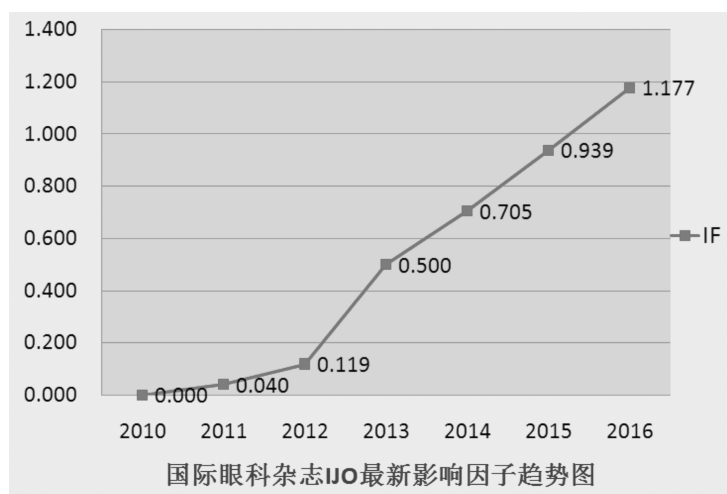
15 林朝斌, 吴晓民, 朱梅红, 等. 玻璃体腔注射贝伐单抗联合小梁切除手术治疗新生血管性青光眼疗效研究. 中国实用眼科杂志 2013;31(10):1291-1294

16 Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, *et al.* Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2009; 23(1):108-111

17 李涛, 郑志, 郑冰清, 等. 贝伐单抗辅助的 23G 玻璃体切割术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变的疗效观察. 现代生物医学进展 2013;13(23):4488-4491

热烈祝贺 IJO 最新影响因子达到 1.177

2016 年 SCI JCR 影响因子正式出炉,《国际眼科杂志》英文刊 IJO 最新影响因子为 1.177,趋势图如下:



源自:汤森路透官网