

雷珠单抗辅助微创玻璃体切割术治疗严重 PDR 的临床研究

黄玲, 徐金华, 林琳

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京中医药大学附属江苏省中医院眼科

作者简介: 黄玲, 女, 毕业于第四军医大学, 硕士, 主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 徐金华, 女, 毕业于白求恩医科大学, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼底病. njxujinhua@163.com

收稿日期: 2018-04-11 修回日期: 2018-07-02

Clinical observation of minimally invasive vitrectomy assisted by Ranibizumab on severe proliferative diabetic retinopathy

Ling Huang, Jin-Hua Xu, Lin Lin

Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine; Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jin-Hua Xu. Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine; Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. njxujinhua@163.com

Received: 2018-04-11 Accepted: 2018-07-02

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical efficacy of 23G/25G minimally invasive vitrectomy assisted by intravitreal injection of Ranibizumab (IVR) in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** The respective analysis of 56 eyes of 56 patients with severe PDR treated by minimally invasive vitrectomy from June 2014 to July 2016 was performed. Thirty eyes treated by IVR-assisted minimally invasive vitrectomy as Group A and 26 eyes treated by minimally invasive vitrectomy only as Group B. IVR (0.5mg/0.05mL) was performed on the eyes 5-7d before PPV in Group A. Operative duration, hemorrhage during the operation, endodiathermy times, incidence of iatrogenic retinal holes and best corrected visual acuity (BCVA) between the two groups were observed. The follow-up period was 6mo.

• **RESULTS:** The average operation time in Group A was 98.10 ± 14.23 min, Group B was 113.89 ± 17.66 min, the difference was statistically significant ($t = 3.703$, $P = 0.0005$). Hemorrhage during the operation was observed in 6 eyes in Group A (20%) and 14 eyes in Group B (54%), the difference was statistically significant ($\chi^2 =$

6.95 , $P = 0.0084$). Endodiathermy time in Group A was significantly less than in Group B (1.30 ± 1.15 vs 2.73 ± 1.71 ; $t = 3.72$, $P = 0.001$). The incidence of iatrogenic retinal holes was observed in 2 eyes in Group A (7%) and 7 eyes in Group B (27%). The difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.24$, $P = 0.0396$) in the two groups. The BCVA at post-operation 1mo was significantly improved in comparison with pre-operation, but no significant difference in the post-operative BCVA between the two groups (87% vs 73%; $\chi^2 = 1.630$, $P = 0.202$).

• **CONCLUSION:** Minimally invasive vitrectomy assisted with the preoperative intravitreal injection of ranibizumab in the treatment of severe PDR can effectively shorten the operation time, lessen the incidence of hemorrhage, endodiathermy time and iatrogenic retinal holes. No significant difference in the post-operative BCVA between the two groups.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; proliferative diabetic retinopathy; vitrectomy

Citation: Huang L, Xu JH, Lin L. Clinical observation of minimally invasive vitrectomy assisted by Ranibizumab on severe proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1511-1514

摘要

目的: 观察雷珠单抗(Ranibizumab)辅助微创玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)治疗严重增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的临床疗效。

方法: 选取2014-06/2016-07在我院就诊且行23G/25G微创玻璃体切割治疗的严重PDR患者56例56眼的临床资料进行回顾性分析,将术前5~7d行玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal injection of ranibizumab, IVR, 0.5mg/0.05mL)且联合微创PPV者30眼分为A组,将接受单纯微创PPV者26眼分为B组。统计分析两组患者术眼手术操作持续时间、术中出血情况、术中使用电凝次数、医源性视网膜裂孔发生率和术后最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)的差异。术后随访6mo。

结果: A组患者手术时间明显短于B组,两组比较差异有统计学意义(98.10 ± 14.23 min vs 113.89 ± 17.66 min, $t = 3.703$, $P = 0.0005$)。术中A组患者出血眼数明显少于B组,两组比较差异有统计学意义(20% vs 54%, $\chi^2 = 6.95$, $P = 0.0084$)。A组患者术中平均使用电凝次数明显少于B组,两组比较差异有统计学意义(1.30 ± 1.15 次 vs 2.73 ± 1.71 次, $t = 3.72$, $P = 0.001$)。术中A组患者医源性视网膜裂孔发生率明显少于B组,两组比较差异有统计学意

义(7% vs 27%, $\chi^2=4.24, P=0.0396$)。术后1mo时A组BCVA提高率较B组高,但两组比较差异无统计学意义(87% vs 73%, $\chi^2=1.630, P=0.202$)。

结论:雷珠单抗辅助微创玻璃体切割术治疗严重PDR可降低术中出血,减少术中电凝使用次数,明显缩短手术时间,减少医源性视网膜裂孔的发生率,而术后最佳矫正视力提高率与单纯微创玻璃体切割术组比较无明显差异。

关键词:雷珠单抗;增生性糖尿病视网膜病变;玻璃体切割术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.38

引用:黄玲,徐金华,林琳.雷珠单抗辅助微创玻璃体切割术治疗严重PDR的临床研究.国际眼科杂志2018;18(8):1511-1514

0 引言

增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是糖尿病患者致盲的主要原因。微创玻璃体切割术是目前治疗严重PDR的主要方法,但手术难度大,且仍存在着术中术后再出血及其它手术并发症的风险,严重影响手术疗效。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是主要的新生血管形成因子,研究发现PDR患者的玻璃体腔内含高浓度的VEGF,其在PDR的发病机制中起着主要作用,抗VEGF治疗PDR目前已成为研究的热点。雷珠单抗是一种人源抗VEGF Fab段单克隆抗体,具有相对分子质量小,易穿透视网膜和生物利用率高等特点,可抑制活化的VEGF-A亚型,阻止血管内皮的增生,减轻血管渗漏,抑制新生血管生成,目前已成为较为积极的有效治疗方法,应用于眼内新生血管性疾病的治疗^[1-3]。本研究主要探讨术前注射雷珠单抗辅助微创玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)治疗严重PDR的临床效果和预后,现将临床结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2014-06/2016-07在我院眼科确诊并行23G/25G微创玻璃体切割治疗的严重PDR患者56例56眼的临床资料进行回顾性分析,所有患者经内分泌科确诊为2型糖尿病,年龄39~73(平均62.84±5.81)岁,其中男33例33眼(59%);女23例23眼(41%)。糖尿病史7~28(平均13.78±2.95)a。本研究经患者知情同意,并签署知情同意书。按照治疗方法不同分为两组,将玻璃体腔注射雷珠单抗辅助联合微创PPV者分入A组,将接受单纯微创PPV者分入B组,A组、B组分别纳入30例30眼和26例26眼。两组患者年龄、性别、糖尿病病程和术前眼压等一般资料比较,其差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 所有患者术前均常规行BCVA、眼压、裂隙灯显微镜、前置镜眼底检查、B型超声、荧光素眼底血管造影检查(FFA),符合PDR的诊断标准。根据DR的诊断标准进行分期^[4],以PDR V~VI期为严重PDR。V期为眼底见新生血管和纤维增殖膜,VI期为新生血管,纤维增殖并发视网膜脱离。所有入选患者既往无眼部手术史(包括玻璃体腔注药、白内障手术)、无外伤史,排除玻璃

体稠厚积血影响眼底检查的PDR患者。排除有严重全身疾病,如心肌梗塞、脑梗塞、严重心肝肾功能不全、凝血功能异常。手术前所有患者的空腹血糖经内科治疗控制在8mmol/L以下,一般在6~7.8mmol/L。对血糖控制差或合并心脏病、高血压及肾功能损害的患者,经内科系统治疗,病情稳定后,必要时在心电监护下进行手术。

1.2.2 手术方法 经患者知情同意,手术由同一经验丰富的术者完成。(1)雷珠单抗玻璃体腔内注射:注射前3d以5g/L左氧氟沙星滴眼液点眼,每日3~4次,术前散瞳,注射在手术室内进行。按照内眼手术标准操作,表面麻醉后,在皮肤和结膜用5%~10%碘伏消毒并擦洗睫毛根部,抽取雷珠单抗0.05mL(0.5mg),30号注射针从颞下方距角膜缘后4mm进针结膜下,平行移行后垂直进入玻璃体腔,缓慢注入后,拔出针头,用棉签轻压注射针口,避免药物从针眼溢出,结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏,无菌纱布遮盖术眼。术后继续给予5g/L左氧氟沙星滴眼液点眼,每日3~4次,5~7d后行23G/25G玻璃体切割手术。(2)微创玻璃体切割术:手术采用常规的球后阻滞麻醉。灌注液内加1:1000肾上腺素0.5mL,保持术中瞳孔散大。23G/25G经睫状体平坦部三通道玻璃体切割术。晶状体混浊影响手术视野者同时行白内障超声乳化手术,切除前后段及周边部玻璃体积血和玻璃体后皮质,用剥膜勾针、眼内弯剪和切割头分解切除新生血管增殖膜,充分分离松解纤维血管机化膜,解除牵拉。同时对活动性出血点及切断的新生血管根部做眼内电凝以止血。所有术眼行局部或全视网膜光凝,特别是周边部视网膜。有视网膜裂孔或视网膜脱离者,用重水压平视网膜后,光凝封闭裂孔,极周边部视网膜裂孔冷凝封闭。气-液交换后眼内气体或硅油填充。术闭拔出巩膜套管,根据情况缝合关闭切口,结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏。术后常规术眼局部抗炎治疗,每日局部点用散瞳药活动瞳孔防止虹膜后粘连。玻璃体腔气体或硅油填充的患者术后根据情况采用面朝下或侧卧位体位。术后常规检查视力、眼压、裂隙灯观察眼前节情况、裂隙灯前置镜行眼底检查,术后复查眼底荧光造影,必要时补充视网膜光凝,术后3~6mo取出硅油。

1.2.3 观察指标 观察并记录两组患者术眼手术操作持续时间、术中出血情况、术中使用电凝次数、医源性视网膜裂孔发生率、术后1mo视力恢复情况。术后随访6mo。

统计学分析:采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组资料对比采用独立样本 t 检验;计数资料用百分比进行表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中和术后情况 A组患者经过玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后眼压均在正常范围内,术中均未发生晶状体损伤、医源性视网膜裂孔、眼内出血、术后眼内感染等并发症。A组患者玻璃体切割术中见视网膜新生血管较B组明显减退,部分新生血管膜纤维化、萎缩。术中剥膜时B组视网膜新生血管增殖膜与视网膜粘连较紧密,且术中剥膜时较易出血;而A组剥膜时出血明显减少,且出血多能自行停止。

2.2 两组患者各观察指标的比较 (1)手术时间:A组手术时间为98.10±14.23min, B组为113.89±17.66min,两

表1 两组患者术前一般情况比较

组别	眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/女,例)	糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)	眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)
A组	30	60.1 \pm 8.9	19/11	14.1 \pm 5.5	15.8 \pm 3.4
B组	26	59.9 \pm 7.9	14/12	13.5 \pm 3.9	16.8 \pm 2.4
t/χ^2		0.061	0.518	0.427	1.339
P		0.952	0.472	0.671	0.186

注:A组:术前IVR辅助联合微创PPV组;B组:接受单纯微创PPV组。

组比较差异有统计学意义($t=3.703, P=0.0005$)。(2)术中出血情况:术中A组出血6眼(20%),B组出血14眼(54%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.95, P=0.0084$)。(3)术中使用电凝次数:A组术中平均使用电凝次数1.30 \pm 1.15次;B组术中平均使用电凝次数2.73 \pm 1.71次,两组比较差异有统计学意义($t=3.72, P=0.001$)。(4)医源性视网膜裂孔发生率:术中A组医源性视网膜裂孔发生2眼(7%);B组术中医源性视网膜裂孔发生7眼(27%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.24, P=0.0396$)。

2.3 两组患者术后视力提高率的比较 术后1mo最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)以视力提高大于1行或眼前/手动上升为数指为视力提高。A组有26眼(87%)较术前视力提高,B组有19眼(73%)视力提高,但两组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.630, P=0.202$)。

3 讨论

PDR由于微血管异常导致视网膜缺血、缺氧,诱导一系列生长因子的产生,其中高表达的VEGF在糖尿病视网膜病变的发展中起重要作用。VEGF是主要的新生血管形成因子,高浓度的VEGF刺激视网膜新生血管生成,增加毛细血管渗漏,糖尿病性黄斑水肿,纤维血管膜增生,导致晚期玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离等严重并发症,使糖尿病患者视力严重障碍。玻璃体切割手术是目前唯一可行的治疗手段,手术的关键是清除玻璃体积血,剥除视网膜前新生血管增殖膜,解除对视网膜的牵拉,同时避免对视网膜的机械损伤,造成视网膜裂孔、较大量的出血遮挡手术视野和其他严重手术并发症,从而增加手术难度,延长手术时间,导致手术失败。随着玻璃体手术技术的提高和设备仪器的改进,严重的PDR患者手术治疗的预后得到显著改善。微创玻璃体切割术是目前治疗严重PDR的主要方法,无需剪开球结膜,巩膜切口微创更小,缩短了手术时间,术后炎症反应轻,大大减少了手术并发症,提高了手术成功率^[5]。但仍存在着术中术后再出血的风险和其它手术并发症,影响手术效果。

抗VEGF治疗PDR目前已成为研究的热点。雷珠单抗是一种人源抗VEGF Fab段单克隆抗体,具有相对分子质量小,易穿透血-视网膜屏障和生物利用率高等特点,可抑制活化的VEGF-A亚型,阻止血管内皮的增生,减轻血管渗漏,抑制新生血管生成,是我国目前应用最广、循证医学证据较为完善的抗VEGF药物,已成为较为积极有效的治疗方法应用于眼内新生血管性疾病的治疗^[1-3]。雷珠单抗玻璃体腔注射作为最佳的给药方式专门用于治疗新生血管性眼病,玻璃体腔注射能达到眼内高药物浓度而低血清药物浓度的精准治疗目的,对进展中的、活动性的PDR有显著疗效^[6-8]。目前术前玻璃体腔注射雷珠单抗

辅助PDR玻璃体手术因可减少手术并发症而备受关注,且逐渐应用于PDR围手术期^[9-10]。但玻璃体腔注射后最佳的手术时机仍有争论,若注药与手术间隔时间过短,可能会出现抗VEGF的作用不够充分,新生血管难以消退;若间隔时间过长可能造成纤维增殖膜机化过度收缩,从而引起牵拉性视网膜脱离^[11]。El-Sabagh等^[12]研究发现,PDR患者玻璃体腔注药后10d增殖膜中造成纤维收缩因子的表达量明显增高,而注药后5d,视网膜新生血管成分明显较少,因而提出注药后5~7d行PPV手术比较合理,既可抑制视网膜新生血管,术中出血较少,又不会加重纤维增生和视网膜脱离。Shen等^[13]认为注药后5~7d为最佳手术时机。因此,本研究选择注药时机为术前5~7d。

本研究中IVR辅助微创PPV组玻璃体腔注射雷珠单抗后行玻璃体手术,术中见视网膜新生血管明显闭塞,部分新生血管膜纤维化、萎缩,未发现诱发和加重牵拉性视网膜脱离,术中增殖膜收缩与视网膜之间形成间隙容易剥离切除。两组患者在玻璃体切割手术剥膜时均会发生出血,但IVR辅助微创PPV组术中出血仅6眼(20%);单纯微创PPV组出血14眼(54%),与单纯微创PPV组对比IVR辅助微创PPV组出血明显减少($\chi^2=6.95, P=0.0084$),且出血多能自行停止,术中IVR辅助微创PPV组电凝使用次数较单纯微创PPV组术中平均使用电凝次数明显减少($t=3.72, P=0.001$)。而且IVR辅助微创PPV组医源性视网膜裂孔的发生率较单纯微创PPV组明显降低($\chi^2=4.24, P=0.0396$),主要是由于新生血管的消退、增殖膜的收缩,使新生血管增殖膜与视网膜粘连紧密度下降,剥离的难度降低,可减少剥膜过程中医源性视网膜裂孔的发生率^[14-15]。由于手术视野可视性改善,术中眼内器械进出次数明显减少,这些综合因素使得玻璃体手术过程中某种程度上由繁变简,大大缩短了手术时间,本结果IVR辅助微创PPV组可明显缩短手术时间,两组比较差异有统计学意义($t=3.703, P=0.0005$),也证明了这一点。国内外的研究认为^[7,10,14],玻璃体切割手术前应用玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗PDR,可有效缩短手术时间,减低术中出血,减少手术并发症的发生,与本研究上述结果一致。另外,两组患者术后视力的比较显示,两组患者手术后BCVA均较术前明显改善,说明PPV能够明显改善严重PDR患眼的视力。IVR辅助微创PPV组术后BCVA的改善率虽高于单纯微创PPV组,但两组比较无显著差异。分析原因认为PDR手术后的视力改善虽然与雷珠单抗可抑制眼底新生血管形成,降低血管通透性,改善黄斑水肿,减少手术并发症及糖尿病视网膜病变等多种因素有关,但玻璃体手术中灌注液不断的冲刷,术中清除了玻璃体腔中的雷珠单抗,使雷珠单抗快速代谢,降低了抗VEGF的作用,使残存少量部分的雷珠单抗在手术后1mo

的作用也是微乎其微的,同时也可能与本研究纳入的样本量较少有关。

综上所述,本研究结果表明,严重PDR患者微创玻璃体切割围手术期行玻璃体腔注射雷珠单抗可简化手术操作,降低术中出血,明显缩短手术时间,减少手术并发症的发生,因而明显改善手术愈后,是一种有效的辅助手段,但其注射后最佳的手术时机还需要进行大样本、多中心临床随机对照试验的进一步研究。

参考文献

- 1 Martin DF, Maguire MG, Fine SL, *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119 (7): 1388-1398
- 2 Nowacka B, Kirkiewicz M, Mozolewska-Piotrowska K, *et al.* The macular function and structure in patients with diabetic macular edema before and after ranibizumab treatment. *Doc Ophthalmol* 2016; 132 (2): 111-122
- 3 Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, *et al.* Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120 (10): 2013-2022
- 4 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 糖尿病视网膜病变分期标准. *眼底病* 1985; 1 (1): 42
- 5 Yokota R, Inoue M, Itoh Y, *et al.* Comparison of microincision vitrectomy and conventional 20-gauge vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59 (5): 288-294
- 6 Gaudreault J, Fei D, Rusit J, *et al.* Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFab V2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46 (2): 726-733
- 7 禹海,李鹤一,王颖,等. 雷珠单抗玻璃体注射与玻璃体切除术治疗

增殖性糖尿病视网膜病变. *中国实用眼科杂志* 2014; 32 (11): 1301-1305

- 8 董蒙,陈松. 雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿研究进展. *中国实用眼科杂志* 2014; 32 (6): 686-689
- 9 Ribeiro JA, Messias A, Almeida FP. The effect of intravitreal ranibizumab on intraoperative bleeding during pars plana vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (4): 1337-1339
- 10 冯萧萧,肖丽波,胡竹林,等. 单纯23G玻璃体切割手术与玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 联合23G玻璃体切割手术治疗增生性糖尿病视网膜病变的对比. *中华眼底病杂志* 2014; 30 (2): 193-194
- 11 Van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, *et al.* A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012; 96 (4): 587-590
- 12 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
- 13 Shen LQ, Child A, Weber GM, *et al.* Rosiglitazone and delayed onset of proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2008; 126 (6): 793-799
- 14 Pakzad-Vaezi K, Albani DA, Kirker AW, *et al.* A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45 (6): 521-524
- 15 Farahvash MS, Majidi AR, Roohipoor R, *et al.* Preoperative injection of intravitreal bevacizumab in dense diabetic vitreous hemorrhage. *Retina* 2011; 31 (7): 1254-1260