

# 玻璃体腔注射雷珠单抗联合超全视网膜光凝治疗视盘新生血管型糖尿病视网膜病变

杨乐, 薛雨顺, 石蕊

基金项目:陕西省社发项目(No. 2017SF-249)

作者单位:(710068)中国陕西省西安市,陕西省人民医院眼科  
作者简介:杨乐,毕业于山东大学,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:杨乐. leleyang2007@126.com

收稿日期:2018-05-25 修回日期:2018-07-31

## Intravitreal injection with Ranibizumab combined with extra panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy with disc neovascularization

Le Yang, Yu-Shun Xue, Rui Shi

**Foundation item:** Social Development Project of Shaanxi (No. 2017SF-249)

Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Le Yang. Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China. leleyang2007@126.com

Received:2018-05-25 Accepted:2018-07-31

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the therapeutic effect of intravitreal injection of ranibizumab (IVR) combined with extra panretinal photocoagulation (E-PRP) for diabetic neovascularization on the disc (DNVD).

• **METHODS:** A total of 36 eyes of 32 patients with DNVD underwent IVR combined with E-PRP. The examinations of visual acuity, fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) were performed on all of the patients before and 6mo after the treatment; the result of the examinations before and after the treatment were compared and analyzed.

• **RESULTS:** Before the treatment, best corrected visual acuity (BCVA, LogMAR) was  $0.89 \pm 0.35$ , 6mo after treatment was  $0.42 \pm 0.13$ ; the difference was significant ( $P < 0.01$ ). After the treatment, BCVA was improved in 19 eyes (53%), unchanged in 14 eyes (39%) and decreased in 3 eyes (8%). Retinal nerve fiber layer (RNFL) was  $110.64 \pm 12.06 \mu\text{m}$  at 6mo after IVR + E-PRP, which was significantly different to those before treatment and 7d after treatment ( $t = 5.612, 3.304; P < 0.05$ ). Neovascularization regressed in 32 eyes (89%), and unchanged or aggravated in 4 eyes (11%). The results of FFA after E-PRP showed that the one-off efficiency of E-PRP was 69% (25 eyes), 7 eyes (19%) need an additional

laser, in which 4 eyes (11%) underwent vitreous surgery.

• **CONCLUSION:** IVR combined with E-PRP as a treatment for DNVD may improve the regression of retinal neovascularization and the reduction of vascular permeability, and improve the therapeutic effect and safety.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; extra panretinal photocoagulation; diabetic retinopathy; disc neovascularization

**Citation:** Yang L, Xue YS, Shi R. Intravitreal injection with Ranibizumab combined with extra panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy with disc neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(9):1710-1712

### 摘要

**目的:** 观察玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal ranibizumab,IVR)联合超全视网膜光凝术(extra-panretinal photocoagulation,E-PRP)治疗视盘新生血管型糖尿病视网膜病变(diabetic neovascularization on the disc,DNVD)的临床疗效。

**方法:** 对临床确诊的DNVD患者32例36眼进行IVR联合E-PRP治疗。对比观察治疗前后视力、视网膜神经纤维层厚度(retinal nerve fiber layer,RNFL)、视网膜新生血管消退等情况。

**结果:** 治疗前BCVA经LogMAR转换为 $0.89 \pm 0.35$ ,治疗后6mo为 $0.42 \pm 0.13$ ,与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。19眼(53%)BCVA提高2行及以上,14眼(39%)无变化,3眼(8%)视力下降 $>1$ 行。IVR+E-PRP治疗后6mo时RNFL厚度为 $110.64 \pm 12.06 \mu\text{m}$ ,与治疗前及IVR治疗后7d时RNFL厚度值相比,差异均有统计学意义( $t = 5.612, 3.304, P < 0.05$ )。IVR+E-PRP治疗后6mo时FFA检查32眼(89%)视盘新生血管消退,4眼(11%)新生血管无变化或加重。其中25眼(69%)经过一次E-PRP有效,7眼(19%)需追加1次激光,4眼(11%)最终未能控制病情行玻璃体手术。

**结论:** IVR联合E-PRP治疗可促使视盘新生血管消退,减轻血管渗漏和出血,提高了DNVD治疗的有效性和安全性。

**关键词:** 雷珠单抗;超全视网膜光凝;糖尿病视网膜病变;视盘新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.36

**引用:** 杨乐,薛雨顺,石蕊. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合超全视网膜光凝治疗视盘新生血管型糖尿病视网膜病变. 国际眼科杂志 2018;18(9):1710-1712

## 0 引言

视盘新生血管型糖尿病视网膜病变 (diabetic neovascularization on the disc, DNVD) 常发生于增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR), 如不能及时妥当地治疗, 可引起玻璃体出血和牵拉性视网膜脱离, 并最终导致视力严重丧失。因此, 采取及时有效的治疗方式对此类糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 患者尤为重要。全视网膜激光光凝术 (panretinal photocoagulation, PRP) 一直是有效控制 DR 进展的重要方法, 但对 DNVD 患者有效率较低。近年来有报道<sup>[1]</sup> 雷珠单抗能够有效阻止并消退视网膜新生血管的生长, 减轻黄斑水肿。为此我们采用玻璃体腔注射雷珠单抗 (intravitreal ranibizumab, IVR) 联合超全视网膜激光光凝 (extra-panretinal photocoagulation, E-PRP) 对 DNVD 患者进行治疗并探讨其疗效, 现将结果报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究为回顾性病例研究, 将 2013-01/2015-06 在我院眼科就诊的 DNVD 患者 32 例 36 眼纳入本研究。DNVD 诊断标准<sup>[2-3]</sup>: (1) 眼底新生血管可见于视盘某一象限或整个视盘或视盘周围 1 个视盘直径范围内, 并可延伸至邻近视网膜或玻璃体内。形态上可呈线状、网状、团状或扇形。(2) FFA 检查显示新生血管的形态呈点状、斑状、线状、网状、车轮状或海团扇状, 并彼此融合成簇, 造影早期即见视盘新生血管显影, 荧光充盈迅速, 常与脉络膜荧光同时出现, 中、晚期荧光渗漏明显, 形成局部强荧光, 常伴有严重的视网膜毛细血管无灌注区。其中男 14 例 16 眼, 女 18 例 20 眼; 年龄 35~72 (平均 61.3±3.8) 岁; 均为 2 型糖尿病, 平均糖尿病病程 11.3±3.4a。所有患者均经症状、体征、最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯、间接眼底镜、眼底彩色照相、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)、眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查确诊。患者 36 眼中, 视力 <0.1 者 12 眼, 0.1~0.3 者 20 眼, >0.3 者 4 眼, 平均视力 0.146±0.052。排除标准: (1) 全身状况有手术禁忌证者; (2) 曾接受过玻璃体内药物注射或玻璃体切割手术者; (3) 既往有视网膜激光光凝治疗史者; (4) 合并其它眼内疾病者。本临床研究方案获陕西省人民医院伦理委员会审核通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者均诊断明确, 与患者及家属充分沟通后, 获得其同意并签署知情同意书。玻璃体腔注射前 3d 用左氧氟沙星滴眼液滴眼, 4 次/d。注射前 5min 用盐酸丙美卡因滴眼液充分表面麻醉后, 在手术室按眼科常规手术要求行眼睑皮肤消毒铺巾, 50g/L 聚维酮碘消毒结膜囊, 生理盐水冲洗结膜囊, 30G 注射针头在颞上方距离角膜缘后 3.5mm 处经睫状体扁平部垂直进针, 玻璃体腔缓慢注射 10mg/mL 雷珠单抗 0.05mL (含雷珠单抗 0.5mg), 注射完毕后无菌棉棒轻压针孔, 涂妥布霉素地塞米松眼膏, 无菌纱布遮盖术眼。注射后 7d, 应用 532nm 激光机治疗, 方法参照糖尿病早期治疗组 (ETDRS)<sup>[4]</sup> 制定的治疗技术规定行 E-PRP, 激光光凝范围: 后极部激光至视盘上下及鼻侧缘, 黄斑区只剩下上下血管弓之间的黄斑区范围 (约 5~6mm 直径), 向前超越赤道达到远周边部。靠近后极部光斑略小, 周边部略大, 激光光斑直径 200~500 $\mu$ m。接近视盘边缘, 两个相邻光斑之间距离 1/2 光斑

直径, 甚至更近, 其余相隔 1 个光斑直径, 功率 100~500mW, 持续时间 0.2~0.3s。激光光斑强度灰白色 III 级光斑反应。初次激光光凝总量 1800~2200 激光点, 分 3~4 次完成, 一般间隔 1wk 治疗 1 次。激光光凝后 1mo 复查 FFA, 若新生血管未退者追加激光光凝治疗。

**1.2.2 观察指标** 所有患眼 IVR 治疗前 1d 均行 BCVA 检查、散瞳后眼底检查、荧光素眼底血管造影、光学相干断层扫描。BCVA 检查采用标准对数视力表, 统计时转换为最小分辨角对数 (LogMAR) 视力; FFA 检查采用海德堡血管造影仪; OCT 检查仪为 Cirrus HD-OCT; 以视盘为中心, 以 1.73mm 为半径测量视盘周边视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度。于 IVR 治疗后 7d 及 IVR+E-PRP 治疗后 1、3、6mo 进行随访, 随访期间采用与治疗前相同的设备与方法进行观察, 以末次随访为疗效判定时间点, 对比分析患者 BCVA、RNFL 厚度和视网膜新生血管消退等情况。

统计学分析: 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, BCVA、RNFL 厚度以均数±标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗前 BCVA 经 LogMAR 转换后为 0.89±0.35, 治疗后 6mo 为 0.42±0.13, 与治疗前相比差异有统计学意义 ( $t=4.317, P<0.01$ )。其中, 19 眼 (53%) BCVA 提高 2 行及以上, 14 眼 (39%) 维持于就诊时水平, 3 眼 (8%) 视力下降 >1 行。治疗前平均 RNFL 厚度为 198.30±13.18 $\mu$ m, IVR 治疗后 7d 时 RNFL 厚度降为 127.64±15.72 $\mu$ m, 与治疗前相比差异有统计学意义 ( $t=7.586, P<0.01$ ); IVR+E-PRP 治疗后 6mo 时 RNFL 厚度为 110.64±12.06 $\mu$ m, 与治疗前及 IVR 治疗后 7d 时 RNFL 厚度值相比, 差异均有统计学意义 ( $t=5.612, 3.304, P<0.05$ )。

IVR 治疗后 7d, FFA 检查 36 眼视盘新生血管部分消退, 血管渗漏明显减轻。IVR+E-PRP 治疗后 6mo FFA 检查 32 眼 (89%) 视盘新生血管消退, 4 眼 (11%) 新生血管无变化或加重。其中 25 眼 (69%) 经过一次 E-PRP 有效, 7 眼 (19%) 需追加 1 次激光, 4 眼 (11%) 最终未能控制病情行玻璃体手术。

治疗和随访过程中, 所有治疗眼均未发生白内障加重、眼内炎和眼压升高等严重并发症。2 眼玻璃体腔内注射后 1d 即出现结膜下出血, 未予治疗, 4~10d 后出血自行吸收。

## 3 讨论

DNVD 为新生血管生长于视盘的 PDR, 视盘新生血管 (neovascularization on disc, NVD) 常可引起玻璃体积血和牵拉性视网膜脱离, 导致视力严重丧失, 且较视网膜新生血管型 (neovascularization elsewhere, NVE) 进展快, 预后差<sup>[2]</sup>。目前对 DR 的主要治疗方式是激光治疗。激光通过光凝封闭无灌注区使视网膜缺血得以改善, 减少了因缺血而诱导的新生血管生长因子的分泌, 从而减少新生血管形成并使之消退, 阻止 DR 病情进展。根据不同类型和不同分期, 采取适宜的激光方式, 才是有效治疗的关键<sup>[5]</sup>。DR 增生前期 (preproliferative diabetic retinopathy, PPDR) 以及 PDR 是 PRP 的适应证; 对高危 PDR 则要及时给予 E-PRP。DNVD 即属于高危 PDR 中的一型, 在临床中准

确地判断识别 DNVD 的出现,及时采取充分有效的激光光凝,才能有效遏制病情进展。分析既往 DNVD 激光疗效差的可能原因有:(1)激光光斑太小以及强度不够,不能形成有效的光斑强度;(2)激光范围过小,没有达到足够有效的激光治疗范围,遗漏区域及激光斑稀疏;(3)NVD 新生血管消退率低是由于 NVD 是整个视网膜严重缺血所致,而视网膜新生血管是局部视网膜缺血诱发产生。本研究参照糖尿病早期治疗组<sup>[4]</sup>制定的治疗技术规定行 E-PRP 治疗,将激光范围向前超越赤道打到远周边部,在接近视盘边缘,两个相邻光斑之间距离 1/2 光斑直径,甚至更近。形成激光光斑强度为灰白色 III 级的有效光斑反应。激光光凝总量达 1800~2200 激光点。

我们在临床操作中发现, DNVD 患者视盘常伴密集型新生血管,并伴不同程度的视盘水肿和视盘旁视网膜出血,若直接击射该区域,难以形成有效激光斑,更甚之造成血管收缩出血等严重后果。如此便增加了 DNVD 患者的激光操作难度,同时造成激光有效性大大降低,病情难以遏制。近期有研究显示抗 VEGF 药物联合激光治疗糖尿病视网膜病变可减轻血管渗漏,消退新生血管,减轻黄斑水肿<sup>[6-7]</sup>。故在本研究中,我们先行 IVR。雷珠单抗作为第二代人源化的抗 VEGF 抗体衍生的单克隆抗体片段,靶向抑制人类 VEGF,分子量较小,能较好地穿透视网膜,玻璃体内的生物利用度高,与 VEGF 具有较高的亲和力,从而抑制 VEGF 与受体结合,抑制新生血管生成。多项研究结果显示,雷珠单抗能够有效消退 DR 中新生血管<sup>[8-9]</sup>。本研究中,IVR 治疗后 7d,FFA 检查 36 眼视盘新生血管部分消退,血管渗漏明显减轻。后节 OCT 示视盘旁平均 RNFL 厚度从治疗前  $198.30 \pm 13.18 \mu\text{m}$  降为  $127.64 \pm 15.72 \mu\text{m}$ 。在雷珠单抗有效的抗 VEGF 作用下,视盘新生血管部分消退,血管渗漏减轻,视盘旁视网膜水肿出血减轻,为后面的 E-PRP 创造良好的机会,使之形成足够有效的激光斑和激光范围,提高治疗有效率,并大大降低出血风险。

单纯 IVR 治疗需反复多次注射,增加患者经济负担,同时增加眼内感染和玻璃体增殖牵拉等手术风险。联合 E-PRP 治疗可从根本上起到消退新生血管、减轻血管渗漏、减轻视网膜水肿等更持久稳固的疗效,并进而提高患者视力。本研究中 IVR+E-PRP 联合治疗后 6mo 时 FFA 检查示 32 眼(89%)视盘新生血管消退,其中 25 眼(69%)经过一次 E-PRP 有效,7 眼(19%)需追加 1 次激光,仅 4 眼(11%)最终未能控制病情行玻璃体手术,疗效远高于单纯行 E-PRP 治疗术。于东珍等<sup>[10]</sup>单纯以倍频

532 激光行 E-PRP 治疗 DNVD,最终新生血管消退率为 65.14%。刘丽斌等<sup>[11]</sup>以氩激光行 E-PRP 治疗 DNVD,最终新生血管消退率为 76.0%。同时,研究中治疗前 BCVA 经 LogMAR 转换后为  $0.89 \pm 0.35$ ,治疗后 6mo 为  $0.42 \pm 0.13$ ,与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。其中,19 眼(53%)BCVA 提高 2 行及以上者,14 眼(39%)维持于就诊时水平,3 眼(8%)视力下降 >1 行。视力的改善效果远高于单纯激光治疗 DNVD<sup>[10-11]</sup>。

综上所述,IVR 联合 E-PRP 治疗可有效地抑制新生血管的生成,并促进消退,减轻血管渗漏,大大提高了 DNVD 治疗的有效性和安全性,起到了有效遏制病情发展、提高患者视力的作用。由于本研究属于回顾性研究,缺乏对照组,并且样本量较小,需针对疗效和优越性进行下一步研究并加以证实。

#### 参考文献

- 1 Chell E, Nehme J, El Rami H, et al. Efficacy of intravitreal Ranibizumab injections in the treatment of vitreous hemorrhage related to proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2018;38(6):1127-1133
- 2 Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(1):8-13
- 3 Han JR, Ju WK, Park IW. Spontaneous regression of neovascularization at the disc in diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmic* 2004;18(1):41-46
- 4 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Early treatment diabetic retinopathy study design and dateline patient characteristics ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991;98(5):741-756
- 5 王玉,范传峰,夏信昌,等.不同分期糖尿病视网膜病变激光光凝疗效观察. *中华眼底病杂志* 2009;25(4):275-278
- 6 陈静,赖铭莹,罗恒,等.抗 VEGF 药物联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿观察研究. *中国实用眼科杂志* 2014;32(6):693-697
- 7 何沁,韩伟.抗血管内皮生长因子治疗糖尿病黄斑水肿研究进展. *中国实用眼科杂志* 2017;35(2):97-101
- 8 Bressler SB, Liu D, Glassman AR, et al. Change in diabetic retinopathy through 2 years: secondary analysis of a randomized clinical trial comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(6):558-568
- 9 冯超,徐冲,阎静,等.玻璃体内注射雷珠单抗治疗重度非增生型糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿后患者脉络膜厚度的变化. *眼科新进展* 2017;37(4):335-337
- 10 于东珍,刘真,赵梅,等.倍频 532 激光治疗视盘新生血管型糖尿病视网膜病变观察. *临床眼科杂志* 2010;18(4):323-325
- 11 刘丽斌,李芳,赵菊莲.氩激光治疗视盘新生血管型糖尿病视网膜病变的疗效观察. *临床眼科杂志* 2013;21(1):23-25