

雷珠单抗治疗伴或不伴视网膜前出血的 ROP 的疗效观察

彭 琴¹, 李晶明², 邹 琼¹, 张凤俊¹, 刘秋平¹

引用: 彭琴, 李晶明, 邹琼, 等. 雷珠单抗治疗伴或不伴视网膜前出血的 ROP 的疗效观察. 国际眼科杂志 2021; 21(2): 335-338

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81960177); 江西省自然科学基金资助项目 (No. 20192BAB205049)

作者单位: ¹(330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院; ²(710061) 中国陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院眼科

作者简介: 彭琴, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 小儿眼病。

通讯作者: 刘秋平, 男, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向: 早产儿视网膜病变. 76655086@qq.com

收稿日期: 2020-04-30 修回日期: 2021-01-07

摘要

目的: 对比研究玻璃体腔注射雷珠单抗治疗伴或不伴视网膜前出血 (PRH) 的早产儿视网膜病变 (ROP) 的疗效。

方法: 收集 2017-04/2018-01 在本院行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的 ROP 患儿 34 例 66 眼进行回顾性分析研究。将所有患儿按照有无 PRH 分成两组: ROP 伴 PRH 组 26 眼与 ROP 不伴 PRH 组 40 眼。所有患儿均在表面麻醉下行玻璃体腔注射雷珠单抗, 对患儿术后情况进行观察, 分析两组患儿的一次治愈及需要二次治疗情况。

结果: 经过首次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后随访至 12mo, ROP 伴 PRH 组和 ROP 不伴 PRH 组患儿一次治愈构成比分别为 65% (17 眼) 和 98% (39 眼), 需要二次治疗的构成比分别为 35% (9 眼) 和 2% (1 眼)。需要二次治疗病例经过二次玻璃体腔注射雷珠单抗药物治疗, 均全部治愈。两组间的一次治愈构成比有差异 ($P < 0.05$)。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗伴 PRH 的 ROP 的一次治愈效果明显低于不伴 PRH 的 ROP 的患儿, 需要二次治疗病例经过再次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗可以得到治愈。

关键词: 早产儿视网膜病变; 视网膜前出血; 雷珠单抗; 玻璃体腔注射

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.29

Clinical observation of Ranibizumab on retinopathy of prematurity with or without preretinal hemorrhage

Qin Peng¹, Jing-Ming Li², Qiong Zou¹, Feng-Jun Zhang¹, Qiu-Ping Liu¹

Foundation items: National Natural Sciences Foundation of China

(No. 81960177); Jiangxi Science and Technology Department (No. 20192BAB205049)

¹Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Qiu-Ping Liu. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. 76655086@qq.com

Received: 2020-04-30 Accepted: 2021-01-07

Abstract

• AIM: To compare the therapeutic effect of Ranibizumab on retinopathy of prematurity (ROP) with or without preretinal hemorrhage (PRH).

• METHODS: From April 2017 to January 2018, a retrospective study was carried out on the diagnosed and treated ROP cases 66 eyes of 34 in the Affiliated Eye Hospital of Nanchang University. All the infants were divided into two groups according to PRH or not. All patients were treated with intravitreal Ranibizumab under topical anesthesia. The infants were followed up, and the cure and retreatment rate between the two groups after initial treatment were compared.

• RESULTS: After the initial treatment of intravitreal Ranibizumab, the cure rate was 65% (17) and 98% (39), and the retreatment rate was 35% (9) and 2% (1) in bleeding and non-bleeding group, respectively. 9 eyes with PRH needed retreatment; however, only 1 eye retreatment in the non-bleeding group. Notably, all the retreatment cases were cured by once more intravitreal Ranibizumab. The cure rate between two groups was statistically significant.

• CONCLUSION: The curative effect with initial treatment of ROP with PRH was significantly lower than that without PRH. The retreatment cases were attenuated by repeated intravitreal Ranibizumab treatment.

• KEYWORDS: retinopathy of prematurity; preretinal hemorrhage; Ranibizumab; intravitreal injection

Citation: Peng Q, Li JM, Zou Q, et al. Clinical observation of Ranibizumab on retinopathy of prematurity with or without preretinal hemorrhage. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(2): 335-338

0 引言

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是发生在早产儿或低体质量儿的一种视网膜血管增殖性

表1 两组患儿一般资料比较

分组	眼数	阈值病变 (眼,%)	1型阈值前病变 (眼,%)	AP-ROP (眼,%)	平均出生 胎龄(周)	平均初治矫正 胎龄(周)	平均出生 体质量(g)
ROP伴PRH组	26	19(73)	3(12)	4(15)	28.67±1.65	35.57±2.20	1294.17±264.64
ROP不伴PRH组	40	18(45)	20(50)	2(5)	28.4±1.53	36.59±2.30	1181.67±217.19
t/χ^2		5.04	10.27	0.99	0.54	-1.45	1.51
P		0.03	0.01	0.32	0.59	0.16	0.14

疾病,是导致儿童盲的首要原因。流行病学调查结果显示,在全球每年1300万的早产儿中,ROP患儿的数量可达到每年5万人^[1]。而我国随着二孩政策的开放,生育高峰和高龄生产的重叠,使得ROP发病率呈现出逐渐升高的趋势。ROP的发病过程主要有两个阶段:第一阶段的特点是视网膜内血管生长停滞,视网膜和脉络膜血管丛的微血管变性,这是由于早产儿出生后相对较高的氧气浓度造成的;第二阶段在缺血无血管视网膜中开始,进行性代谢需求触发了生长因子的表达,这些生长因子参与病理性血管的生成和发展,进而导致严重的视力损害和(或)失明^[2-3]。如果不给予及时干预,ROP可以从血管增殖进展到牵引性视网膜脱离,严重危害患儿视力。近年来,研究发现血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是ROP血管异常和纤维血管增生的主要细胞因子^[4],而以往ROP的经典治疗方法视网膜激光光凝术由于其可以引起永久性周边视网膜破坏,造成周边视野损害,使得玻璃体腔注射抗VEGF药物逐渐成为治疗ROP的主要手段。临床工作中,我们发现许多重型ROP伴有视网膜前出血(preretinal hemorrhage, PRH),而以往的研究提示PRH是ROP发生发展早期的一个危险因素,而且与早期的严重性有关,不给予及时处理,往往造成很严重的后果^[5-6]。本研究回顾性对比分析玻璃体腔注射雷珠单抗治疗伴或不伴PRH的ROP患儿的疗效情况。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析2017-04/2018-01在南昌大学附属眼科医院行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的ROP患儿34例66眼,其中男21例41眼,女13例25眼。本研究中8例患儿存在一只眼为ROP伴PRH,另外一只眼为ROP不伴PRH,分别按单眼病情计入不同组别。根据我国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年)^[7]建议将阈值期ROP、1型阈值前ROP及急进性后部型ROP(AP-ROP)作为治疗指征。按ROP患儿中伴或者不伴PRH将患儿分为ROP伴PRH组26眼与ROP不伴PRH组40眼,两组患儿一般资料比较见表1。本研究通过本院伦理委员会审批,所有患儿监护人知情并签署了知情同意书。

1.2 方法 所有患儿的玻璃体腔注射雷珠单抗治疗均在我院无菌层流手术室表面麻醉下进行,术前结膜囊常规5%聚维酮碘溶液冲洗2次,棉签沾干注射部位,显微有齿镊固定眼球,于角膜缘后1.0mm处平行于视轴进针至玻璃体腔^[8],注入雷珠单抗注射液0.025mL(0.25mg),术后妥布霉素地塞米松眼膏包眼,术后3d常规使用左氧氟沙星滴眼液滴眼(4次/日)。术后3d检查患眼前房及屈光介质,双目间接眼底镜检查眼底情况。术后1、2wk,1、2、3、6、9、12mo,采用Retcam III收集眼底彩照检查患眼的眼底情况,常规拍摄6张图片,包括:后极部1张(以视盘为中心)、颞侧图像2张(以视盘鼻侧缘为界1张、以黄斑鼻

表2 两组患儿玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后疗效比较 眼(%)

分组	眼数	一次治愈	需要二次治疗
ROP伴PRH组	26	17(65)	9(35)
ROP不伴PRH组	40	39(98)	1(2)

侧缘为界1张)、鼻侧图像1张(以近视盘鼻侧缘为界)、上方图像1张(以视盘下方边缘为界)、下方图像1张(以视盘上方边缘为界),其中鼻侧、颞侧图片均以视盘与黄斑连线为水平标准,观察和记录病变消退及视网膜血管发育情况。

疗效判断标准: 附加病变及嵴完全消退,无新生血管和新的嵴形成,且病情稳定判断为治愈;随访期间内再次出现新生血管或嵴或纤维膜持续增生牵拉视网膜,甚至发展为ROP 4期者为需要二次治疗标准,结合具体情况选择具体治疗方案,并重新开始观察项目。

统计学分析: 采用SPSS19.0软件对数据进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本t检验;两组患儿间阈值病变及1型阈值前病变眼数占比的比较均采用Pearson χ^2 检验,两组间AP-ROP眼数占比和一次治愈构成比比较采用连续性校正的 χ^2 检验, $P<0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

两组患儿经过玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后疗效比较差异有统计学意义($\chi^2=10.267, P=0.01$),见表2。随访12mo间ROP伴PRH组有9眼和ROP不伴PRH组有1眼经过二次玻璃体腔注射雷珠单抗药物治疗,均全部治愈。两组患儿典型病例治疗前后眼底彩照见图1、2。

3 讨论

以往的研究发现与ROP预后相关的危险因素主要包括:(1)治疗前视网膜或玻璃体出血;(2)血管或血管交界处上方玻璃体呈白色、纤维状混浊;(3)I区ROP;(4)第1次检查时出现连续5个时钟位以上的3期病变者;(5)AP-ROP的存在;(6)激光光凝治疗失败等^[9-12]。这些危险因素的存在,往往提示ROP预后不佳,因此在治疗过程中需要密切观察病情变化,及时采取应对措施。本研究主要针对PRH这个危险因素,我们的研究发现雷珠单抗治疗伴PRH的ROP,1次治愈构成比明显低于不伴PRH的ROP组,两组间差异有统计学意义($P<0.05$),所有需要二次治疗病例经过再次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗可以得到治愈。

本研究中不伴PRH的ROP患儿玻璃体腔首次注射雷珠单抗治疗1wk后,40眼视网膜血管迂曲扩张明显减轻,视网膜嵴宽度以及高度降低,2wk后视网膜血管迂曲扩张进一步降低,视网膜嵴宽度以及高度继续回退,治疗

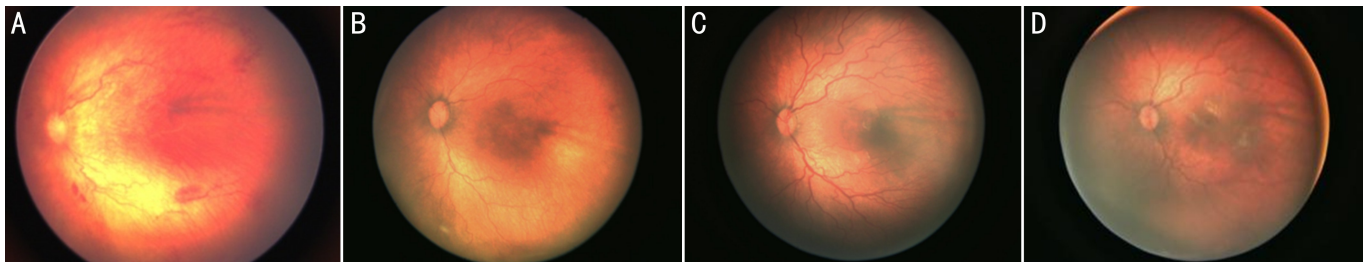


图1 ROP伴PRH组患儿治疗前后眼底彩照 A:第1次玻璃体腔注射雷珠单抗术前1d;B:第1次玻璃体腔注射雷珠单抗术后1mo;C:第1次玻璃体腔注射雷珠单抗术后2mo,即第2次玻璃体腔注射雷珠单抗术前1d;D:第2次玻璃体腔注射雷珠单抗术后3.5mo。

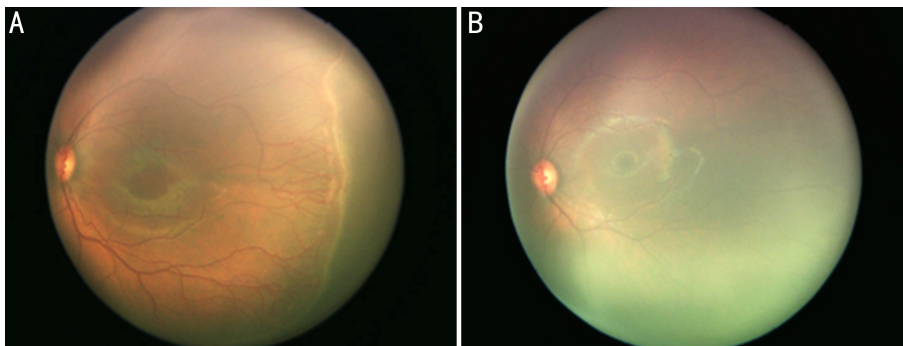


图2 ROP不伴PRH组患儿治疗前后眼底彩照 A:第1次玻璃体腔注射雷珠单抗术前1d;B:第1次玻璃体腔注射雷珠单抗术后3mo。

1mo后与2wk后表现基本相似,治疗2mo后6眼出现视网膜血管弓终末血管迂曲度增加,但视网膜嵴无明显变化,治疗6mo视网膜嵴消退,视网膜血管迂曲度降低,仅1眼在首次治疗2mo后出现视网膜血管迂曲度加重,视网膜嵴增粗增宽,给予二次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后治愈。伴PRH的ROP患儿玻璃体腔首次注射雷珠单抗治疗1wk后,26眼视网膜血管迂曲明显减轻,视网膜嵴回退,治疗1mo后表现与治疗2wk后基本相似,视网膜嵴回退,视网膜血管迂曲减轻,但是在治疗2mo后,17眼视网膜血管迂曲度继续减低,视网膜嵴进一步回退,9眼视网膜血管迂曲度不降反增,视网膜嵴增粗增宽,判断为需要二次治疗,对需要二次治疗的9眼给予了再次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,经过随访12mo,9眼均治愈。

此外,我们的研究还发现阈值病变眼数的占比在ROP伴PRH组73%(19眼)高于ROP不伴PRH组45%(18眼),而1型阈值前病变眼数占比在ROP伴PRH组12%(3眼)低于ROP不伴PRH组50%(20眼),差异均有统计学意义($P<0.05$);两组间AP-ROP眼数占比、平均出生胎龄、平均出生体质量及平均初治矫正胎龄的差异均无统计学意义($P>0.05$)。因此我们推测,阈值期ROP发生PRH的可能性更大,1型阈值前ROP发生PRH的可能性更小,这也符合ROP的发病特点,阈值病变要重于1型阈值前病变。至于AP-ROP眼数占比在两组间无差异,可能与其样本量太小有关,因此需要更大的样本量来进一步证实。

以往的许多研究显示PRH或者玻璃体出血是视网膜脱离的重要预测因素,并且在实验研究中证实与视网膜脱离密切相关^[11-13],在Capone等^[14]的研究中,2例伴有浓密PRH的I区ROP患儿,进展成为5期视网膜脱离。在Kim等^[6]的研究中,在8眼血管化视网膜内有局限性PRH,其中7眼(87.5%)发生视网膜脱离。因此推测,

PRH在血管化视网膜内的存在是预测视网膜脱离进展的重要危险因素。而在我们的研究中并未发生视网膜脱离的情况,这可能与使用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗密切相关。众所周知,VEGF在ROP的发病过程中起着非常重要的作用,而PRH很可能与ROP的视网膜血管异常有关^[15-16],玻璃体腔注射雷珠单抗后可以迅速降低玻璃体腔内的VEGF水平^[17-18],其效果远比视网膜激光凝降低玻璃体腔VEGF水平快。我们的研究发现玻璃体腔注射雷珠单抗治疗伴PRH的ROP组的1次治愈构成比明显低于不伴PRH的ROP组,而需要二次治疗构成比则明显高于不伴PRH的ROP组,这说明PRH对ROP有着一定的影响,而至于这种影响的具体机制可能需要进一步的深入研究,不过我们的研究中所有需要二次治疗病例经过再次玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后,均达到治愈。

综上所述,玻璃体腔注射雷珠单抗可以有效治疗ROP伴或不伴PRH患儿,对于部分需要二次治疗病例需要进行再次注射治疗。我们的研究中ROP伴PRH的患儿未出现视网膜脱离的情况还可能与我们的病例数量有限有关,随着抗VEGF药物的出现,是否可以扭转伴PRH的ROP患儿发生视网膜脱离,还需要进一步更深入、更大的样本量的研究。

参考文献

- Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, *et al.* Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013;74 (Suppl 1):35-49
- Rivera JC, Madaan A, Zhou TE, *et al.* Review of the mechanisms and therapeutic avenues for retinal and choroidal vascular dysfunctions in retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2016;105(12):1421-1433
- Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, *et al.* Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res* 2018;62:77-119
- Sonmez K, Drenser KA, Capone AJ, *et al.* Vitreous levels of stromal

cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2008; 115 (6): 1065-1070

5 Garza-Cantu D, Sanchez-Alvarez S, Palacios-Barragan DR, *et al.* Asociacion de la hemorragia prerretiniana con la presenciay la gravedad de la retinopatia del prematuro en pacientes de alto riesgo. *Gac Med Mex* 2017;153(7):818-823

6 Kim MJ, Kim SJ, Yu YS. The risk for retinal detachment associated with hemorrhages pre- and postlaser treatment in retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28(10):1451-1457

7 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年). *中华眼科杂志* 2014;50(12):933-935

8 Kang HG, Choi EY, Byeon SH, *et al.* Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Retinopathy of Prematurity: Efficacy, Safety, and Anatomical Outcomes. *Korean J Ophthalmol* 2018;32(6):451-458

9 Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-1694

10 Coats DK, Miller AM, Hussein MA, *et al.* Involution of retinopathy of prematurity after laser treatment: factors associated with development of retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):214-222

11 Coats DK. Retinopathy of prematurity: involution, factors predisposing

to retinal detachment, and expected utility of preemptive surgical reintervention. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:281-312

12 Azami M, Jaafari Z, Rahmati S, *et al.* Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):83

13 Penn JS, Tolman BL, Lowery LA, *et al.* Oxygen-induced retinopathy in the rat: hemorrhages and dysplasias may lead to retinal detachment. *Curr Eye Res* 1992;11(10):939-953

14 Capone AJ, Diaz-Rohena R, Sternberg PJ, *et al.* Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1993;116(4):444-450

15 VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, *et al.* Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Primary Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017;124(5):619-633

16 Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2015;122(1):200-210

17 Zhou Y, Jiang Y, Bai Y, *et al.* Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(1):31-36

18 Wu WC, Shih CP, Lien R, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor after bevacizumab or ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Retina* 2017;37(4):694-701