

23G 玻璃体切割术前玻璃体腔注射雷珠单抗的临床观察

李 琴¹, 王建宏¹, 张明媚¹, 王 颖²

作者单位:¹(843054)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第一附属医院眼科;²(843000)中国新疆维吾尔自治区阿克苏市,阿克苏地区第一人民医院眼科

作者简介:李琴,硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病、青光眼。

通讯作者:王颖,副主任医师,眼科副主任,研究方向:白内障、眼底病.982491110@qq.com

收稿日期:2016-04-22 修回日期:2016-09-06

Effect of Ranibizumab intravitreal injection before 23G - vitrectomy surgery in the treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy

Qin Li¹, Jian-Hong Wang¹, Ming-Mei Zhang¹, Ying Wang²

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 843054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;²Department of Ophthalmology, the First Hospital of Aksu Prefecture, Aksu 843000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Ying Wang. Department of Ophthalmology, the First Hospital of Aksu Prefecture, Aksu 843000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 982491110@qq.com

Received:2016-04-22 Accepted:2016-09-06

Abstract

• **AIM:** To analyze the effect of preoperative intravitreal injection of Ranibizumab (IVR) in patients undergoing pars plana vitrectomy (PPV) for proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** In this retrospective research, 62 patients (67 eyes) with PDR in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from Jun. 2014 to Jun. 2015 were recruited. They were assigned to an experimental group ($n=37$ eyes) and a control group ($n=30$ eyes). The patients in experimental group were given 1 injection of IVR (Lucentis 1.0mg/0.1mL) 1wk before surgery, whereas those in control group went down to surgery directly. The average operation time, iatrogenic breaks, the use of tamponade, electric coagulation, and vision increase rate were comparatively analyzed between two groups.

• **RESULTS:** The average operation time was (91.7±20.8) min in the experimental group vs (117.6±18.6) min in the PPV group ($t=-5.314, P<0.05$). The rate of electric coagulation (11%) vs (47%), ($\chi^2=8.963, P=0.006$); iatrogenic breaks (5%) vs (33%), ($\chi^2=8.789, P=0.004$) and silicone oil or inert gas tamponade (27.0%) vs (53.3%), ($\chi^2=4.828, P=0.043$). The rate of visual improvement (75.7%) vs (46.7%), ($\chi^2=5.960, P=$

0.022). There was no severe complication associated with surgery, such as choroidal detachment, retinal detachment and endophthalmitis.

• **CONCLUSION:** IVR before microincision vitrectomy can effectively shorten the operation time, reduce the use of electric coagulation and intraocular tamponade, and improve the rate of visual improvement for PDR patients.

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

Citation: Li Q, Wang JH, Zhang MM, *et al*. Effect of Ranibizumab intravitreal injection before 23G-vitrectomy surgery in the treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2016;16(10):1959-1961

摘要

目的:观察增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR)患者玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal injection of ranibizumab,IVR)对23G玻璃体切割手术疗效的影响。

方法:回顾性病例对照研究。临床确诊为PDR需行23G玻璃体切割手术治疗的62例67眼纳入研究。术前7~10d行IVR治疗者37眼作为注药玻璃体切割组;未行IVR治疗者30眼作为单纯玻璃体切割组。两组患眼均由同一医生完成23G玻璃体切割手术(pars plana vitrectomy,PPV)。通过手术记录及手术中三方核查表获得术中操作及手术时间,计算并比较分析两组患眼手术中手术时间、电凝、眼内填充物(硅油或惰性气体)使用率以及医源性裂孔发生率。对比分析两组患眼手术后视力提高率。

结果:注药玻璃体切割组、单纯玻璃体切割组手术时间分别为91.7±20.8、117.6±18.6min。注药玻璃体切割组手术时间较单纯玻璃体切割组明显缩短,差异有统计学意义($t=-5.314, P<0.05$)。电凝使用率:注药玻璃体切割组为11%,单纯玻璃体切割组为47%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=8.963, P=0.006$);医源性裂孔发生率:注药玻璃体切割组为5%,单纯玻璃体切割组为33%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=8.789, P=0.004$);硅油或气体填充率:注药玻璃体切割组为27%,单纯玻璃体切割组为53%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.828, P=0.043$);术后视力提高率:注药玻璃体切割组为75.7%,单纯玻璃体切割组为46.7%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=5.960, P=0.022$)。所有患眼均未发生脉络膜脱离、视网膜脱离、眼内炎等严重术后并发症。

结论:PDR患眼23G玻璃体切割手术前IVR可缩短手术时间,减少术中电凝、眼内填充物的使用率及医源性裂孔发生率,并在一定程度上更好地提高患眼视力。

关键词:雷珠单抗;增生型糖尿病视网膜病变;玻璃体切割术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.10.46

引用:李琴,王建宏,张明媚,等.23G玻璃体切割术前玻璃体腔注射雷珠单抗的临床观察.国际眼科杂志 2016;16(10):1959-1961

0 引言

球内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物问世之初主要用于老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的治疗,目前该治疗手段越来越多被运用于两大致盲性眼病:糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)和增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)^[1-2]。视网膜新生血管形成是诊断PDR的重要特征性改变,也是导致玻璃体出血、增殖膜形成、牵引性视网膜脱离(tractional retinal detachment, TRD)等^[3]致盲的原因,越来越多的研究证实,VEGF在眼内新生血管的形成中起到了重要作用^[4-5],雷珠单抗是VEGF抑制剂,因其能非特异性抑制活化的VEGF-A,近年来被辅助用于增生性糖尿病视网膜病变的围手术期治疗的报道也越来越多。本研究旨在探讨玻璃体腔注射抗VEGF药物雷珠单抗后再行23G玻璃体切割手术(pars planavitreotomy, PPV)治疗与单纯玻璃体切割术治疗PDR的疗效差异,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2014-06/2015-06在新疆医科大学第一附属医院眼科单纯行23G PPV手术的PDR患者30例30眼为单纯玻璃体切割组,选取同时间段在23G PPV术前联合玻璃体腔注射雷珠单抗的PDR患者32例37眼为药物联合治疗组进行回顾性病例对照研究。两组患者年龄、性别、糖尿病病程及术前眼压比较差异均无统计学意义(表1)。入选条件:所有PDR患者经间接检眼镜和眼科A/B超检查存在视网膜前增殖膜,视网膜新生血管和(或)TRD形成。所有入选患者术眼既往无眼部手术史(包括玻璃体腔注射雷珠单抗或其他抗VEGF药物)、无视网膜激光光凝治疗史、无外伤史,排除玻璃体体积血稠厚影响眼底检查的PDR患者,排除视网膜静脉阻塞、视网膜血管炎等其他疾病引起的单纯玻璃体体积血,排除有严重全身疾病,如心肌梗死、脑梗塞病史,且入组所有患者空腹血糖 ≤ 8.0 mmol/L或非空腹血糖 ≤ 10 mmol/L,围手术期血糖控制较平稳;伴高血压患者经药物降压血压在130/80mmHg以下;全身情况良好能够耐受眼部手术。所有患者均签署玻璃体腔注药(雷珠单抗)及玻璃体切割手术知情同意书。

1.2 方法 药物联合治疗组患眼于23G玻璃体切割手术前7~10d行玻璃体腔注射10mg/mL的雷珠单抗注射液0.1mL(含雷珠单抗1mg)。雷珠单抗玻璃体腔注射具体步骤如下:术前1h常规托吡卡胺滴眼剂滴眼4次,散瞳至6~8mm,盐酸奥布卡因眼液行表面麻醉。常规消毒铺巾,开睑器开睑后以50g/L聚维酮碘溶液行结膜囊消毒,再以生理盐水冲洗结膜囊。齿镊固定眼球后以4.5号针头距角膜缘3.5mm经睫状体平坦部进针,针尖垂直于眼球壁进入约1cm,注入雷珠单抗1mg。拔针后压迫进针口片刻,再次以50g/L聚维酮碘溶液点眼并以生理盐水冲洗干净后金霉素眼膏涂眼包扎。

两组患者均在球后阻滞麻醉下行23G玻璃体切割手术,均由同一位医生完成。穿刺刀呈30°~40°斜行穿透结膜和巩膜再改变方向以垂直眼球方向进入玻璃体腔。术中根据情况清除玻璃体纤维增殖膜,如发生较明显出血需电凝止血。两组患者均行术中视网膜激光光凝。如

发生医源性裂孔则孔周激光封闭,对于有牵拉孔或已形成TRD患者根据具体情况给予重水填充、气液交换、惰性气体(C₃F₈)填充或硅油填充。术后闭后拔除巩膜套管,多数穿刺口能够自行闭合,渗液明显者以8-0可吸收缝线关闭切口。结膜囊内涂金霉素眼膏包眼。术后局部使用复方硫酸新霉素滴眼液及普拉洛芬滴眼液1mo。眼内注气或填充硅油患者需保持面向下体位3~4wk。观察记录两组患眼手术用时、术中电凝及惰性气体、硅油使用率、医源性裂孔发生率、及术后视力提高率。

疗效评价:术后1wk验光后得到最佳矫正视力与术前最佳矫正视力对比,视力提高大于1行视为提高,与术前一致或有所下降视为未提高。

统计学分析:采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。数据用($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用 t 检验和 χ^2 检验。两组患眼手术用时采用两样本 t 检验进行统计学分析,术中电凝及惰性气体、硅油使用率、医源性裂孔发生率、术后1wk最佳矫正视力提高率均采用卡方检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体征观察 注药玻璃体切割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,术中未发生操作不当所致的晶状体损伤、视网膜裂孔及眼内新鲜出血,围手术期未发生眼压增高、眼内感染等。已经存在虹膜新生血管的患者在注药后2~3d内新生血管明显减退,玻璃体积血、视盘前新生血管膜也在注药后的7~10d(即玻璃体切割手术前)有明显减少及消退。23G玻璃体切割手术过程中剥膜时出血量注药玻璃体切割组较单纯玻璃体切割组明显减少,且出血多能自行停止。

2.2 两组患者术中电凝使用率和医源性裂孔发生率及眼内填充物使用率比较 注药玻璃体切割组、单纯玻璃体切割组手术时间分别为 91.7 ± 20.8 、 117.6 ± 18.6 min,注药玻璃体切割组手术时间较单纯玻璃体切割组明显缩短,差异有统计学意义($t = -5.314, P < 0.05$)。术中电凝使用率两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 8.963, P = 0.006$)。医源性裂孔发生率两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 8.789, P = 0.004$)。硅油或气体填充率两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.828, P = 0.043$),见表2。

2.3 术后视力提高率 注药玻璃体切割组28眼(76%),单纯玻璃体切割组14眼(47%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.960, P = 0.022$)。

3 讨论

在相当长的一段时间里,由糖尿病所致的糖尿病性黄斑水肿(DME)及糖尿病性视网膜病变(DR)的标准疗法是视网膜激光光凝治疗^[6],激光治疗的主要目标是保护患者的视功能,防止或延缓PDR的发生发展,值得注意的是,对于已经形成的视网膜增殖改变比较严重的PDR激光治疗往往是不够的,必须进行玻璃体切割手术通过解除视网膜前增殖、封闭牵拉裂孔等手段从而保护残存的视功能^[7],但PDR患者视网膜正常血管白线样闭锁取而代之的是新生血管形成,新生血管反复出血吸收并进一步机化形成新生血管膜,是导致玻璃体切割手术中、手术后出血的重要原因,给手术增加了不少难度。VEGF在多种血管性疾病的发病机制中扮演十分重要的角色,眼科常见的疾病有DR和其他缺血性视网膜病变,如视网膜血管阻塞类疾病、视网膜血管炎、早产儿视网膜病变等,玻璃体腔注射抗VEGF药物对于DR的治疗目前主要有DME以及PDR,这两种糖尿病患者常见的眼底疾病使用抗VEGF治疗尚处于超说明书用药阶段^[8],PDR

表1 两组患者基线资料

分组	例数/眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/女)	糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)	术前眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)
注药玻璃体切割组	32/37	51.32±9.02	19/18	11.11±3.73	14.03±2.78
单纯玻璃体切割组	30/30	50.13±10.90	16/14	10.20±3.28	14.87±2.84
χ^2		-0.49	0.026	-1.04	1.217
P		0.62	1.00	0.30	0.228

表2 两组患者术中电凝使用率、医源性裂孔发生率及眼内填充物使用率比较 眼(%)

组别	眼数	电凝使用率	裂孔发生率	硅油气体填充率	视力提高率
注药玻璃体切割组	37	4(11)	2(5)	10(27)	28(76)
单纯玻璃体切割组	30	14(47)	10(33)	16(53)	14(47)
χ^2		8.963	8.789	4.828	5.960
P		0.006	0.004	0.043	0.022

患者眼内 VEGF 水平明显增高,且与新生血管形成及视网膜渗出的程度成一定比例,这些与糖尿病视网膜病变严重程度相关^[9]。雷珠单抗是可以结合所有 VEGF 的活化型的重组的人源化单克隆抗体片段,玻璃体腔注射作为其最佳给药方式,并能达到高球内药物浓度而低血清药物浓度的精准治疗目的^[10]。关于该疗法在 PDR 手术治疗的辅助治疗已经有许多研究中被证实其能够在一定程度上降低手术难度,例如减轻玻璃体切割手术术中术后的出血,缩短手术时间,提升手术效果^[10-13]。

本研究中,我们对注药玻璃体切割组患眼于手术前 7~10d 进行 IVR 治疗,结果显示,在注药玻璃体切割组注药后 2~3d 内能够明显观察到玻璃体腔的积血以及视网膜前的新生血管膜有减少甚至消退;两组患眼手术中分离切割视网膜前增殖膜的过程中尽管仍然有出血发生,但注药玻璃体切割组患眼出血量明显减少;也正是由于新生血管的有效减退,阻止血管的进一步出血及渗出,注药玻璃体切割组在玻璃体切割手术中出现的出血大多无需电凝止血即能自行停止,比起单纯玻璃体切割组术中使用电凝止血的概率大大降低;手术中出血的减少直接影响因处理术中出血所用的时间,加上雷珠单抗可抑制血管渗漏,减轻组织水肿,导致纤维血管膜与视网膜之间的粘连相对松散^[14-16]。这一药理作用使术者在术中剥除新生血管膜或视网膜前增殖膜的难度大大降低,减少剥膜过程中医源性视网膜裂孔的发生率;同时,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物使视网膜新生血管退化并帮助新生血管膜退化、变薄,术中剥除视网膜前膜难度降低,剥膜后视网膜多能保持在位状态,故手术结束前眼内填充气体及硅油的概率也发生了相应变化;出血的减少、剥膜难度的降低、医源性裂孔发生率的降低以及眼内填充物使用率的降低这些综合因素共同促使玻璃体切割手术过程由繁变简,进而使玻璃体切割手术的用时大大降低,本研究结果当中注药玻璃体切割组较单纯玻璃体切割组手术时间明显缩短恰恰说明了这一点^[17]。与此同时,我们的研究还显示,注药玻璃体切割组患眼手术后视力提高率明显高于单纯玻璃体切割组,分析其原因,可能由于手术中电凝所致物理损伤减少、术前雷珠单抗可使黄斑水肿减轻密切相关,另外,手术各环节用时缩短,手术器械反复进出眼内的频率降低能够减轻因手术操作带来的术后炎症反应,也在一定程度上有利于术后视力的恢复。

综上所述,本研究认为对严重 PDR 患者玻璃体切割术围手术期行眼内注射雷珠单抗是一种有效的辅助手段,不仅能提高手术效率,减少术中出血,降低术中眼内填充物使用率从而达到降低患者二次手术率的目的。

参考文献

- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735):124-136
- Lamoureux EL, Wong TY. Diabetic retinopathy in 2011: further insights from new epidemiological studies and clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34(4):1066-1067
- Deissler HL, Lang GE. Effect of VEGF 165 and the VEGF aptamer pegaptanib (Macugen) on the protein composition of tight junctions in microvascular endothelial cells of the retina. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225(10):863-867
- Murakami T, Frey T, Lin C, et al. Protein kinase C phosphorylates occludin regulating tight junction trafficking in vascular endothelial growth factor-induced permeability *in vivo*. *Diabetes* 2012;61(6):1573-1583
- Titchenell PM, Lin CM, Keil JM, et al. Novel atypical PKC inhibitors prevent vascular endothelial growth factor-induced blood-retinal barrier dysfunction. *Biochem J* 2012;446(3):455-467
- Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366(13):1227-1239
- Titchenell PM, Antonetti DA. Using the past to inform the future: anti-VEGF therapy as a road map to develop novel therapies for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2013;62(6):1808-1815
- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379(9827):1728-1738
- Jardeleza MS, Miller JW. Review of anti-VEGF therapy in proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2009;24(2):87-92
- 张扬,戴荣平,卞爱玲.玻璃体腔注射雷珠单抗对增殖性糖尿病视网膜病变手术的影响. *国际眼科杂志* 2015;15(8):1450-1454
- 章晖,叶波,邱新文,等.雷珠单抗辅助 23G 玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变. *眼科新进展* 2014;34(10):975-977
- 赵抒羽,梁先军,林英杰,等.增生期糖尿病视网膜病变围手术期注射雷珠单抗的临床观察. *临床眼科杂志* 2014;3:237-240
- 马宝宝,金学民.玻璃体内注射雷珠单抗在糖尿病视网膜病变玻璃体腔注射治疗中效果的观察. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2015;7:492-496
- 魏雁涛,蒋欣桐,张钊填,等.玻璃体腔注射雷珠单抗对增生性糖尿病视网膜病变患眼微创玻璃体切割手术及手术后视力的影响. *中华眼底病杂志* 2015;31(4):337-340
- Lu Q, Zou C, Cao H, et al. Preoperative intravitreal injection of ranibizumab for patients with severe proliferative diabetic retinopathy contributes to a decreased risk of postoperative neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2016;94(4):414-415
- Holm K, Schroeder M, Lövestam Adrian M. Peripheral retinal function assessed with 30-Hz flicker seems to improve after treatment with Lucentis in patients with diabetic macular oedema. *Doc Ophthalmol* 2015;131(1):43-51
- Ferrone PJ, Jonisch J. Comparison of ranibizumab 0.5 mg versus 1.0 mg for the treatment of patients with clinically significant diabetic macular edema: a randomized, clinical trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(6):536-543