

玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合 25G+微创玻璃体视网膜手术治疗严重 PDR

任 辉

作者单位:(610041)中国四川省成都市,成都爱尔眼科医院眼底病科

作者简介:任辉,毕业于郑州大学,大学本科,主治医师,眼底病科主任,研究方向:孔源性视网膜脱离、糖尿病性视网膜病变。

通讯作者:任辉.rh0037@163.com

收稿日期:2017-01-21 修回日期:2017-07-13

Clinical efficacy and safety of intravitreal injection Ranibizumab assisted 25G+ minimally invasive VRS in the treatment of severe PDR

Hui Ren

Aier Eye Hospital (Chengdu), Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Hui Ren. Aier Eye Hospital (Chengdu), Chengdu 610041, Sichuan Province, China. rh0037@163.com

Received:2017-01-21 Accepted:2017-07-13

Abstract

• AIM: To study the efficacy and safety of intravitreal injection ranibizumab (IVR) assisted 25G + minimally invasive vitreoretinal surgery (VRS) in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• METHODS: Totally 61 patients and 74 eyes were selected with severe PDR from March 2015 to June 2016 in our hospital. According to the principle of voluntary, 37 eyes of 31 cases in the VRS before the IVR treatment was set to the joint group, 37 eyes of 30 cases line pure VRS was set to the VRS group. We compared the vitreous volume, logMAR, mean IOP, macular central retinal thickness and complications between the 2 groups.

• RESULTS: The blood rate of glass in the combination group was 8% after 1wk of postoperative which was significantly lower than that of the VRS group 27% ($\chi^2 = 4.573, P = 0.032$). The glass volume blood rate of the combined group was 0 after 1mo of postoperative while the VRS was 16% ($P = 0.033$). The blood rate of glass in the combination group was 0 at 3mo of postoperative, and 8% in the VRS group ($P = 0.238$). The LogMAR in the combined group was significantly lower than that in the VRS group ($t = 2.320, P = 0.023$). There was no significant difference in the mean IOP between the two groups ($t = 0.516, P = 0.608$). The mean macular retinal thickness of the combined group was $298.8 \pm 78.3 \mu\text{m}$ which significantly lower than the VRS group $357.1 \pm 86.2 \mu\text{m}$ ($t = 3.045, P = 0.003$). The combined high intraocular pressure

rate of the combined group was 14% which was significantly lower than 32% of the control group ($\chi^2 = 10.385, P = 0.001$). The rate of anterior membrane of the retina of the combined group, the rate of recurrent traction and the rate of retinal detachment of the newborn were lower than that of the VRS group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

• CONCLUSION: IVR assisted VRS, although there is a certain controversy, but in the appropriate dose, frequency and time to achieve significant efficacy, safety is also high.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; vitrectomy; monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor; vitreous hemorrhage; macular thickness

Citation: Ren H. Clinical efficacy and safety of intravitreal injection Ranibizumab assisted 25G+ minimally invasive VRS in the treatment of severe PDR. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(8):1508-1511

摘要

目的:研究玻璃体腔注射 ranibizumab 辅助 25G+微创玻璃体视网膜手术(vitreous retinal surgery, VRS)治疗严重增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的疗效及安全性。

方法:选取我院 2015-03/2016-06 确诊为严重 PDR 患者 61 例 74 眼,根据自愿原则,31 例 37 眼在 VRS 前行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗,设为联合组,30 例 37 眼行纯 VRS,设为对照组。对比两组术后的玻璃体积血率、BCVA (LogMAR)、平均眼压、黄斑中心凹视网膜厚度及并发症。结果:联合组术后 1wk 玻璃体积血率为 8%,显著低于对照组的 27%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.573, P = 0.032$);联合组术后 >1 ~ 4wk 玻璃体积血率为 0,而对照组为 16%,差异有统计学意义($P = 0.033$);联合组术后 >1 ~ 3mo 玻璃体积血率为 0,低于对照组的 8%,差异无统计学意义($P = 0.238$);术后 3mo 联合组的 BCVA 明显好于对照组,差异有统计学意义($t = 2.320, P = 0.023$);术后 3mo 两组平均眼压差异无统计学意义($t = 0.516, P = 0.608$);术后 3mo 联合组平均黄斑中心凹视网膜厚度为 $298.8 \pm 78.3 \mu\text{m}$,显著低于对照组的 $357.1 \pm 86.2 \mu\text{m}$,差异有统计学意义($t = 3.045, P = 0.003$);联合组一过性高眼压率为 14%,显著低于对照组的 32%,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.385, P = 0.001$);联合组的视网膜前膜率、复发性牵拉性视网膜脱落率及新生血管性青光眼率均低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:玻璃体腔注射 ranibizumab 辅助 VRS 虽存在一定争议,但在合适的剂量、频率和时间下能取得显著的疗效,安全性也较高。

关键词:糖尿病视网膜病变;玻璃体切除术;抗血管内皮生长因子单克隆抗体;玻璃体积血;黄斑中心凹视网膜厚度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.27

引用:任辉.玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合 25G+微创玻璃体视网膜手术治疗严重 PDR. 国际眼科杂志 2017;17(8):1508-1511

0 引言

目前临床治疗增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的主要方案是采取玻璃体视网膜手术 (vitreous retinal surgery, VRS), 部分患者行 VRS 后仍可能发生玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离和新生型青光眼等并发症^[1]。向玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab, 能有效治疗 PDR, 不仅减少视网膜新生血管渗漏和回退, 同时能降低黄斑中心凹视网膜厚度。而单纯采取玻璃体腔注射 ranibizumab 将导致纤维血管膜增生, 引发玻璃体积血和牵拉性视网膜脱落。研究采用玻璃体腔注射 ranibizumab 辅助 25G+微创 VRS 治疗严重 PDR 患者的疗效, 现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院 2015-03/2016-06 确诊为严重 PDR 患者 61 例 74 眼。其中男 43 例 50 眼, 女 18 例 24 眼, 平均年龄 44.2 ± 8.9 岁, 所有患者均行最佳矫正视力、间接检眼镜、裂隙灯显微镜、B 型超声及超声生物显微镜等检查, 其中最佳矫正视力 (BVCA) 采用国际标准视力表, 记录时将其单位转为最小分辨角对数 (LogMAR)。根据糖尿病视网膜病变诊断标准进行分期, 将纤维血管膜超过上下血管弓分为 PDR V、VI 期, 即为严重 PDR, 所有患者均诊断为严重 PDR。其中 VI 期 51 眼, V 期 23 眼。根据自愿原则, 31 例 37 眼在 VRS 前行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗为联合组, 而其余 30 例 37 眼行单纯 VRS 为对照组。其中, 对照组男 21 例 24 眼, 女 9 例 13 眼, 年龄 23~58 (43.85 ± 6.85) 岁, 糖尿病病程 7~12 (9.47 ± 1.63) a。联合组男 22 例 26 眼, 女 9 例 11 眼, 年龄 26~59 (45.98 ± 6.36) 岁, 糖尿病病程 8~14 (10.53 ± 1.95) a。两组的性别比例、平均年龄及病程等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验经院伦理委员会批准, 患者均自愿签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 确诊为 2 型糖尿病, 患者符合严重 PDR 的诊断; 并且糖尿病史 ≥ 5 a; 同时通过眼部 B 超检查显示其玻璃体未见积血; 并且患者未出现脉络膜上腔出血等不良事件。

1.1.2 排除标准 空腹血糖 > 7 mmol/L 或餐后血糖 > 9 mmol/L; 收缩压 ≥ 150 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg; 伴严重心肺肾功能不全; 伴凝血功能障碍; 有视网膜激光史; 高度近视; 伴有黄斑裂孔、青光眼、角膜病变者; 伴有眼外伤、视网膜血管炎症与交感性眼炎者; 既往行角膜、结膜、白内障、斜视及玻璃体切除术的患者; 伴有全身性疾病, 患者耐受性较差; 伴有药物滥用病史的患者; 伴有精神性疾病, 患者治疗依从性较差。

1.2 方法 由同一名医师完成所有 25G+微创 VRS 联合硅油填充手术。联合组术前 3d 给予 5g/L 左氧氟沙星滴眼液, 4 次/d。常规消毒手术台, 铺好消毒巾, 给予表面麻醉后冲洗结膜囊, 在距角膜缘 3.5mm 处睫状体扁平部使用 30 号注射针头进针, 向玻璃体注射 0.05mL 10g/L

表 1 两组术后玻璃体积血率比较 眼 (%)

组别	眼数	1wk	>1~4wk	>1~3mo
联合组	37	3(8)	0	0
对照组	37	10(27)	6(16)	3(8)

注:联合组:玻璃体视网膜术前行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗;对照组:行单纯玻璃体视网膜术。

ranibizumab^[2-3]。拔针后使用棉签按压针口, 并使用抗生素滴眼液, 无菌纱布覆盖手术眼 1d。治疗后继续使用 5g/L 左氧氟沙星滴眼液滴眼, 4 次/d。3d 后行 VRS。行标准 3 通道 25G+玻璃体切割套管, 颞下方灌注, 以 2 500 r/min 的速度行玻璃体切割^[4]。去除中央区玻璃体和血性玻璃体液, 注射曲安奈德 0.1mL 后干净切除玻璃体后皮质^[5], 视网膜前纤维增生膜给予分割并切除, 较硬处酌情切开, 新生血管处给予电凝止血, 气液交换, 必要时可运用重水行视网膜复位, 并进行全视网膜激光光凝^[6]。所有手术眼均给予注入 5 700cs 的硅油, 根据视网膜恢复情况择时取出硅油, 伴有晶状体混浊者行超声乳化联合人工晶状体植入手术^[7]。评价指标: 术后通过门诊随访, 行光学相干断层扫描 (OCT) 检查, 检查眼压、视网膜复位、玻璃体积血情况及黄斑中心凹视网膜厚度等, 并记录视力、术后并发症^[7]。

统计学分析: 将本组研究数据录入 SPSS19.0 软件行数据分析。计数资料行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后玻璃体积血率对比 联合组术后 1wk 玻璃体积血率为 8%, 显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.573, P = 0.032$); 联合组术后 >1~4wk 玻璃体积血率为 0, 而对照组为 16%, 差异有统计学意义 ($P = 0.033$); 联合组术后 >1~3mo 玻璃体积血率为 0, 低于对照组, 差异无统计学意义 ($P = 0.238$), 见表 1。

2.2 两组术后 BVCA、眼压、黄斑中心凹视网膜厚度情况

术后 3mo 两组的 BVCA 较术前均明显提高, 差异有统计学意义 ($t = 11.745, 13.667, P < 0.001$)。而术后联合组的 BVCA 明显好于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 2.320, P = 0.023$)。术前两组眼压差异无统计学意义 ($t = 1.297, P = 0.199$), 治疗后两组平均眼压对比也无统计学意义 ($t = 0.516, P = 0.608$)。术后联合组平均黄斑中心凹视网膜厚度为 $298.8 \pm 78.3 \mu\text{m}$, 显著低于 VRS 组, 差异有统计学意义 ($t = 3.045, P = 0.003$), 见表 2。两组黄斑区均有水肿, 如图 1。两组术前、术后彩色眼底像见图 2~3。

2.3 两组术后并发症情况 联合组术后视网膜复位率为 95%, VRS 组术后视网膜复位率为 89%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.446, P = 0.118$); 联合组一过性高血压率为 14%, 显著低于对照组的 32%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.385, P = 0.001$); 联合组的视网膜前膜率、复发性牵拉性视网膜脱落率及新生血管性青光眼率均低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

3 讨论

随着医学技术的不断发展, VRS 的医疗器械也有大幅度改善及技术的提高, 但对于严重渗血的患者术中仍出现因出血而影响手术的视野。术中采取额外的止血措施造成手术时间的延长, 并增加术中器械进出玻璃体腔的次

表2 两组术前术后临床指征比较

组别	眼数	BCVA		平均眼压(mmHg)		黄斑中心凹视网膜厚度(μm)	
		术前	术后3mo	术前	术后3mo	术前	术后3mo
联合组	37	0.83±0.44	0.04±0.08	15.9±5.5	16.2±4.8	361.5±68.37	298.8±78.3
对照组	37	1.07±0.45	0.05±0.06	17.7±6.4	16.8±5.2	358.3±71.2	357.1±86.2

注:联合组:玻璃体视网膜术前行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗;对照组:行单纯玻璃体视网膜术。

表3 两组术后并发症比较

组别	眼数	视网膜前膜	一过性高眼压	复发性牵拉性视网膜脱离	新生血管性青光眼
联合组	37	4(11)	5(14)	1(3)	0
对照组	37	7(19)	12(32)	2(5)	2(5)
χ^2		0.961	10.385	0.347	2.056
<i>P</i>		0.327	0.001	0.556	0.153

注:联合组:玻璃体视网膜术前行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗;对照组:行单纯玻璃体视网膜术。

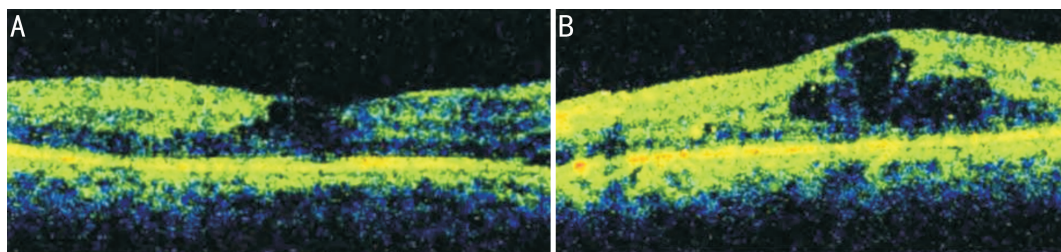


图1 两组术后3mo OCT 图像 A:对照组;B:联合组。

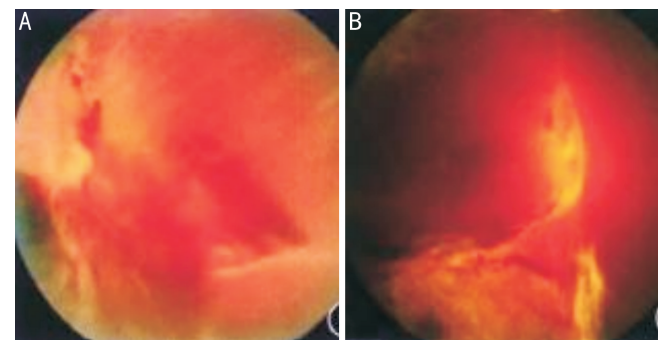


图2 两组术前彩色眼底图像 A:对照组,V期患者患眼前彩色眼底像,片状纤维增生膜,发生玻璃体出血;B:联合组,VI期患者患眼出现后极部大范围纤维增生膜,且其上走形新生血管,同时纤维增生膜已牵拉至视网膜。

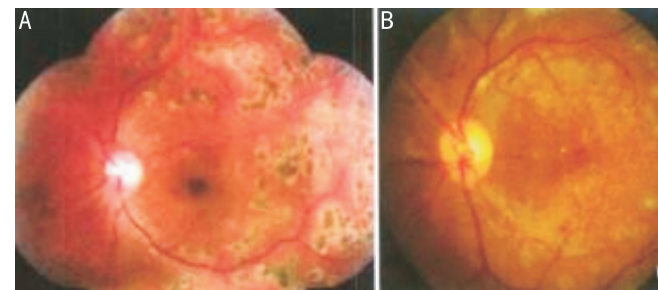


图3 两组术后3mo 彩色眼底图像 A:对照组,V期患者患眼可见视盘颜色正常,边界清晰,未出现新生血管与严重出血,且周围出现光凝斑;B:联合组,VI期患者患眼可见视盘颜色正常,边界清晰,未出现新生血管与严重出血。

数,即增加手术风险。血管内皮生长因子在PDR发病机制中起重要作用,因其能够促使新生血管增生,进而可增加血管通透性,故对血管内皮生长因子进行及时抑制,有效降低其水平,有助于预防视力丧失^[8]。Ranibizumab为重组的人源抗血管内皮生长因子单克隆抗体片段,可结合

血管内皮生长因子所有亚型。玻璃体腔注射 ranibizumab 可阻止新生血管的发展,减少PDR患者视网膜渗出性的并发症^[9]。相关研究表明,向玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子后1wk行VRS,发现患者纤维化严重,视网膜和纤维血管膜粘连严重,极易引起手术并发症^[10]。所以本研究选择在术前3d行玻璃体腔注射 ranibizumab,以求取得更好的疗效。

根据本文研究结果表明,术后1wk,1mo联合组玻璃体积血率均显著低于VRS组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而在术后3mo差异则无统计学意义,猜测其原因为玻璃体腔注射 ranibizumab 使得新生血管回退并减少纤维血管增生,缩短了手术时间,减少术中医源性的损伤,使得手术进行更成功^[11]。VRS是治疗PDR的主要途径,严重PDR患者治疗后仍可能存在玻璃体出血、牵拉性视网膜脱离及新生血管性青光眼等一系列并发症,VEGF单克隆抗体治疗可减少视网膜新生血管渗漏和新生血管回退,从而减低黄斑中心凹视网膜厚度并提高最佳矫正视力。VRS后剩余 ranibizumab 对视网膜的新生血管发挥作用,可抑制玻璃体基底部纤维血管的增生。两方面因素均导致术后玻璃体积血率降低。术后第3mo差异无统计学意义则可能与 ranibizumab 作用时间较短有关。试验数据还表明联合组一过性高眼压发生率显著低于VRS组,同样与玻璃体积血率相关。相关研究发现,玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗糖尿病黄斑水肿可降低黄斑体积、黄斑中心凹视网膜厚度,有利于提高最佳矫正视力^[12]。而本文结果联合组术后平均黄斑中心凹视网膜厚度也低于VRS组,与文献结果一致^[13]。研究中发现联合组的手术成功率均高于对照组的成功率,表明25G+VRS联合玻璃体腔注射 ranibizumab 对严重PDR的视力恢复有较大帮助。联合组优于VRS组,不仅与手术时间缩短,降低术中医源性风险相关,同时也与术后玻璃体积血率降低、黄斑中心凹

视网膜厚度降低相关^[14]。另有学者提出不同看法,认为术前注射抗血管内皮生长因子不仅不能预防早期复发性出血,反而可能提高玻璃体视网膜牵拉力^[15]。综合不同的看法可得出患者病情差异、样本大小、偏移情况等均导致试验结果的差异。

所以,目前玻璃体腔注射 ranibizumab 辅助 VRS 的实际疗效仍存在分歧,但大量试验已经明确 ranibizumab 有利于新生血管的回退及玻璃体积血率的降低,有助于术后视力的恢复,而玻璃体腔注射 ranibizumab 在合适的注射剂量、频次及时间下仍有利于 VRS,在治疗严重 PDR 中可作为一种有效选择。但因研究病例尚不能足以完成证明此结论的可靠性,所以应结合更多病例进行长期大量的试验探究。

参考文献

- 1 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
- 2 Altıntaş AG, Arifoğlu HB, Köklü ŞG, et al. Early surgical results of a 23-gauge trocar combined with a one-directional valve system in primary and secondary pars plana vitrectomy. *Turk J Med Sci* 2014; 44(5): 896-900
- 3 Taggart MG, Morshedi RG, Ambati BK. Trimanual Anterior Vitrectomy: A Novel Technique to Manage Vitreous Loss during Phacoemulsification. *Case Rep Ophthalmol* 2014; 5(3): 373-379
- 4 王颖,江枫,韩金栋,等. 玻璃体腔硅油或 C3F8 填充对增生型糖尿病视网膜病变并发单纯玻璃体积血玻璃体切割手术疗效的影响. 中华眼底病杂志 2014; 30(2): 148-151
- 5 张凌,刘勇,陈少军,等. 开放性眼外伤不同时机玻璃体手术的对比观察. 中华眼科杂志 2014; 50(2): 121-125
- 6 Stamenković M, Stefanović I, Senčanić I, et al. Morphological and functional outcome of scleral buckling surgery compared to primary

vitrectomy in patients with retinal detachment. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(10): 920-924

- 7 Rush R, Simunovic MP, Sheth S, et al. 23 - Gauge Pars Plana Vitrectomy Versus Scleral Buckling Versus Combined Pars Plana Vitrectomy - Scleral Buckling for Medium - Complexity Retinal Detachment Repair. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2014; 3(4): 215-219
- 8 陈乔,聂尚武,王晓琴,等. 玻璃体切除术联合不同晶状体摘除术在增殖性糖尿病视网膜病变中的疗效比较. 实用医学杂志 2016; 32(8): 1311-1314
- 9 李杰,刘三梅,李芳,等. 27G 微创玻璃体切除手术的发展及应用. 国际眼科杂志 2016; 16(8): 1483-1486
- 10 Nagpal M, Paranjpe G, Mehrotra N. Evaluation of Wound Morphology of Sclerotomy Sites of Sutureless Vitrectomy Using Spectralis Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2014; 3(3): 198-199
- 11 Ratra D. Letter to the Editor Regarding the " Evaluation of Wound Morphology of Sclerotomy Sites of Sutureless Vitrectomy Using Spectralis Anterior Segment Optical Coherence Tomography ". *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2014; 3(3): 198
- 12 Farrahi F, Feghhi M, Ostadian F, et al. Pars plana vitrectomy and silicone oil injection in phakic and pseudophakic eyes; corneal endothelial changes. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9(3): 310-313
- 13 Chew FLM, Alagaratnam J, Ramasamy S, et al. Lens - sparing vitrectomy for shaken baby syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016; 16(2): 213-217
- 14 Shah MA, Shah SM, Patel KD, et al. Maximizing the visual outcome in traumatic cataract cases: The value of a primary posterior capsulotomy and anterior vitrectomy. *Indian J Ophthalmol* 2014; 62(11): 1077-1081
- 15 Kobayashi W, Kunikata H, Abe T, et al. Retrospective Comparison of 25 - and 23 - Gauge Microincision Vitrectomy Surgery and 20 - Gauge Vitrectomy for the Repair of Macular Hole Retinal Detachment. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2014; 3(6): 331-336