

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

张 扬,戴荣平,卞爱玲

作者单位:(100730)中国北京市,北京协和医科大学北京协和医院眼科

作者简介:张扬,北京协和医科大学眼科学博士,主治医师,研究方向:青光眼、白内障。

通讯作者:戴荣平,北京协和医科大学博士,副主任医师,副教授,研究方向:眼底病、眼肿瘤. derricka@sina.com

收稿日期:2015-04-13 修回日期:2015-07-13

Effect of Ranibizumab intravitreal injection as an adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy

Yang Zhang, Rong-Ping Dai, Ai-Ling Bian

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Correspondence to: Rong-Ping Dai. Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China. derricka@sina.com

Received:2015-04-13 Accepted:2015-07-13

Abstract

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

• METHODS: In this retrospective research, 52 patients (52 eyes) with PDR in Peking Union Medical College Hospital from April 2013 to August 2014 were recruited. The experimental group included 23 eyes treated with ranibizumab intravitreal injection, 0.5mg, 6~14d before vitrectomy, and 29 eyes underwent direct vitrectomy were analyzed as control group. Main outcome measures were surgical time, intraoperative hemorrhage, incidence of iatrogenic retinal breaks, types of tamponade, and percentage of reoperation were recorded. Visual acuity at pre-operative, post-operative and last follow-up were observed.

• RESULTS: Mean surgical time was 70.52±26.18min in experimental group vs 99.45±27.75min in control group ($t=-3.827, P=0.000$); intraoperative bleeding 5 eyes (21.7%) vs 19 eyes (65.5%), ($\chi^2=9.892, P=0.002$); iatrogenic retinal breaks 3 eyes (13.0%) vs 15 eyes (51.7%), ($\chi^2=8.479, P=0.004$); silicone oil tampanade 8 eyes (34.8%) vs 19 eyes (65.5%), ($\chi^2=4.854, P=0.028$). No complications were recorded after intravitreal ranibizumab. Post-operative visual acuity and visual

acuity at last follow-up elevated to some extent contrast to pre-operative visual acuity, there were 20 eyes (86.9%) in experimental group which visual acuity at last follow-up ≥ 0.1 vs 16 eyes (55.2%) in control group. Mean pre-operative visual acuity, post-operative visual acuity were not significantly different separately ($t=-1.659, -0.084; P=0.103, 0.933$); visual acuity at last follow-up was significantly different between two groups ($t=-2.662, P=0.010$).

• CONCLUSION: Ranibizumab intravitreal injection as an adjunct before vitrectomy in the treatment of patients with PDR can facilitate vitrectomy procedures, reduce active neovascularization, minimize the incidence of intraoperative haemorrhage and iatrogenic retinal breaks and shorten the operation time significantly, finally, benefits in improving visual outcome.

• KEYWORDS: ranibizumab; intravitreal injection; proliferative diabetic retinopathy; pars plana vitrectomy; neovascularization; tractional retinal detachment

Citation: Zhang Y, Dai RP, Bian AL. Effect of Ranibizumab intravitreal injection as an adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(8):1450-1454

摘要

目的:评价增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者行玻璃体切除术前玻璃体腔内注射雷珠单抗对手术的影响。

方法:回顾性病例分析。共计纳入2013-04/2014-08在北京协和医院眼科诊治的PDR患者52例52眼。试验组23眼在玻璃体切除术前6~14d行雷珠单抗玻璃体腔注射药0.5mg,对照组29眼单纯行玻璃体切除手术。对比两组患者手术时间、术中出血、医源性破孔、手术填充物类型、再次手术率,以及术前、术后、末次随访时的视力情况等。

结果:手术时间:试验组70.52±26.18min,对照组99.45±27.75min,两组比较差异有显著统计学意义($t=-3.827, P=0.000$);手术中出血:试验组5眼(21.7%),对照组19眼(65.5%),两组比较差异有显著统计学意义($\chi^2=9.892, P=0.002$);术中医源性破孔:试验组3眼(13.0%),对照组15眼(51.7%),两组比较差异有显著统计学意义($\chi^2=8.479, P=0.004$)。术中硅油填充:试验组8眼(34.8%),对照组19眼(65.5%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.854, P=0.028$)。玻璃体腔注射后未发生相关并发症。两组术前视力、术后视力比较差异无统计学意义($t=-1.659, -0.084; P=0.103, 0.933$);两组末次随访视力比较差异有统计学意义($t=-2.662, P=0.010$)。末次随访视力 \geq

0.1, 试验组 20 眼(86.9%), 对照组 16 眼(55.2%)。

结论:玻璃体腔注射雷珠单抗辅助 PDR 玻璃体手术可以易化手术操作, 退化新生血管, 减少术中出血和医源性破孔的发生率, 并且大大缩短手术时间, 最终达到提高患者视力的目的。

关键词:雷珠单抗; 玻璃体腔注射; 增殖性糖尿病视网膜病变; 玻璃体切除手术; 新生血管; 牵拉性视网膜脱离

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.8.40

引用: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

0 引言

增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 是导致糖尿病患者视力损害的重要原因, 当患者出现无法吸收的玻璃体积血和牵拉性视网膜脱离 (tractional retinal detachment, TRD) 时就需要通过全视网膜光凝 (panretinal photocoagulation, PRP) 和玻璃体切除术 (pars plana vitrectomy, PPV) 等措施来控制患者视网膜无灌注区范围, 清除玻璃体腔积血, 复位视网膜及抑制新生血管的形成, 以最终达到长期眼部解剖结构的稳定, 但是 PDR 患者 PPV 治疗常常伴随出现术中和术后的并发症, 最终往往不能提高视功能。研究发现血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是导致 PDR 患者视网膜新生血管发生和血-视网膜屏障破坏的重要细胞因子, 如果其生物活性被阻断, 可以达到抑制新生血管生成的效果。近年来, 抗 VEGF 药物越来越被广泛接受应用于 PDR 的新生血管并发症的治疗以及对抗 PDR 患者 PPV 手术时术中和术后的并发症^[1,2], 认为 VEGF 抑制剂能快速改善糖尿病性视网膜病变所致反复发生的新生血管渗漏^[3], 短期内可以减轻 PDR 玻璃体腔积血的程度, 迅速消退虹膜和视网膜新生血管, 使增殖膜变薄等^[4]。本文中我们将已经被美国食品药品监督管理局批准上市的抗 VEGF 药物雷珠单抗 (Ranibizumab) 应用于 PDR 患者 PPV 手术前, 通过回顾性病例分析, 探讨其对 PDR 患者 PPV 手术的难易程度、手术并发症及疗效的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2013-04/12 在北京协和医院眼科单纯行 PPV 手术的 PDR 患者 29 例 29 眼为对照组, 选取 2014-01/08 在 PPV 术前联合玻璃体腔注射雷珠单抗的 PDR 患者 23 例 23 眼为试验组。入选条件: 所有 PDR 患者经间接检眼镜和 B 超检查存在视网膜前增殖膜形成, 玻璃体积血和(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), 排除其他疾病引起的单纯玻璃体积血及视网膜脱离, 如视网膜静脉阻塞、视网膜血管炎等, 排除有严重高血压、心肌梗死、脑梗塞病史及其他手术禁忌患者。所有患者均签署雷珠单抗玻璃体腔注药及玻璃体类手术知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法

1.2.1.1 雷珠单抗玻璃体腔注药 试验组患者均由同一位手术医师进行玻璃体腔注药。术前应用抗生素滴眼液 3d, 冲洗结膜囊后, 在手术室严格按照无菌操作进行, 患者

平卧于手术台上, 常规消毒铺巾, 再次冲洗结膜囊, 表面麻醉后利用 27G 注射器在距离角巩膜缘 4mm 处穿刺进入玻璃体腔, 缓注入雷珠单抗 0.5mg, 拔针后用棉签轻压进针点, 观察无渗漏, 抗生素眼膏涂眼, 术眼包扎, 次日复诊测量眼压及前后节反应情况, 术后常规抗生素点眼至行 PPV 治疗。

1.2.1.2 玻璃体切除术 两组患者均由我院同一位手术医师完成标准的三通道经睫状体扁平部闭合式 20G 玻璃体切除手术。患者球后麻醉后于手术台上常规内眼术前消毒铺巾, 结膜剪开, 距角巩膜缘 4mm 睫状体平坦部做 20G 玻璃体切割显微切口, 固定灌注维持眼内压, 切割中央玻璃体及玻璃体后脱离, 切除周边部玻璃体以防前部玻璃体的牵拉, 术中应用视网膜镊、剥膜钩、眼内剪剥除新生血管膜, 解除其对视网膜的牵拉, 根据眼内情况进行视网膜激光光凝或 PRP。对于那些由于手术医源性破孔或术前即存在的牵拉性破孔和 TRD 的患者, 需要长期顶压以避免和降低视网膜再次脱离的风险, 以及预计术后可能出现玻璃体积血患者行玻璃体腔硅油填充, 术后根据病情采取头低位或侧卧位。

1.2.2 观察指标 记录术前、术后视力、眼压、裂隙灯和间接眼底镜行眼部检查结果 (眼底观察不清者行 B 超检查), 术中操作和并发症及术后随访情况。随访中检查视力、眼压及眼底情况。根据病情, 术后 1mo 内补充完成 PRP 治疗。根据眼底及白内障情况择期行硅油取出及白内障摘除联合 IOL 植入术。

统计学分析: 使用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据分析, 两组患者年龄、糖尿病病程资料、术后随访时间, 手术时间以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 将术前、术后视力转换成 LogMAR 视力进行统计学分析, 组间计量资料差异比较采用独立样本 t 检验; 计数资料差异比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前基本情况 本研究共计纳入试验组 23 眼, 对照组 29 眼。两组患者术前基本情况见表 1。

2.2 患者玻璃体腔注射雷珠单抗情况 试验组患者 23 眼玻璃体腔注射雷珠单抗后眼压均在正常范围内, 且术中均未发生操作不当导致的晶状体损伤、医源性视网膜裂孔及眼内新鲜出血, 围手术期无高眼压、眼内炎、虹膜炎、视网膜脱离及心脑血管意外等。我们观察到虹膜新生血管在注药术后的 1~2d 迅速消退, 玻璃体积血、眼底视网膜、视盘前新生血管膜也在其后的数天消退明显, 没有观察到玻璃体腔注射雷珠单抗后出现 TRD 加重的情况 (图 1, 2)。

2.3 试验组与对照组手术情况 试验组在玻璃体腔注射雷珠单抗后 6~14 (平均 9.00 ± 2.86) d 完成 PPV 手术。两组手术情况见表 2。手术中的少量出血和小出血点通常无需处理, 未纳入统计, 手术中出现持续或严重出血, 需要电凝或升高灌注压来止血者试验组 5 眼 (21.7%), 对照组 19 眼 (65.5%), 两组比较差异有显著统计学意义 ($\chi^2 = 9.892, P = 0.002$)。手术中出现医源性破孔的试验组 3 眼 (13.0%), 对照组 15 眼 (51.7%), 两组比较差异有显著统计学意义 ($\chi^2 = 8.479, P = 0.004$)。手术中联合硅油填充的试验组 8 眼 (34.8%), 对照组 19 眼 (65.5%), 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.854, P = 0.028$)。试验组手术时间明显缩短, 为 70.52 ± 26.18 min, 对照组为 99.45 ± 27.75 min,

表1 患者术前基本情况

参数	试验组	对照组	t/χ^2	P
例数	23	29		
眼数	23	29		
男性人数(例)	14(60.9%)	16(55.2%)	0.171 [#]	0.680
平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	48.04±11.45	51.52±11.49	-1.084 [*]	0.283
年龄范围(岁)	24~70	24~69		
糖尿病类型	2型(100%)	2型(100%)		
病程(a)	9.17±6.68	11.57±6.30	-1.334 [*]	0.188
使用胰岛素例数	16(69.6%)	26(89.8%)	2.165 [#]	0.141
术前眼底激光眼数	9(39.1%)	14(48.3%)	0.435 [#]	0.510
合并虹膜新生血管眼数	2	1		

注: *为 t 值;#为 χ^2 值。

表2 患者手术情况

参数	试验组	对照组	t/χ^2	P
手术时间(min)	70.52±26.18	99.45±27.75	-3.827 [*]	0.000
医源性破孔眼数	3(13.0%)	15(51.7%)	8.479 [#]	0.004
术中出血眼数	5(21.7%)	19(65.5%)	9.892 [#]	0.002
术中电凝眼数	4(17.4%)	13(44.8%)	4.388 [#]	0.036
术中打油眼数	8(34.8%)	19(65.5%)	4.854 [#]	0.028
术中打气眼数	1	0		
术后随诊时间(mo)	5.86±2.40	7.21±3.35	-1.612 [*]	0.113
术后再次手术眼数	3(13.0%)	3(10.3%)	0.000 [#]	1.000

注: *为 t 值;#为 χ^2 值。

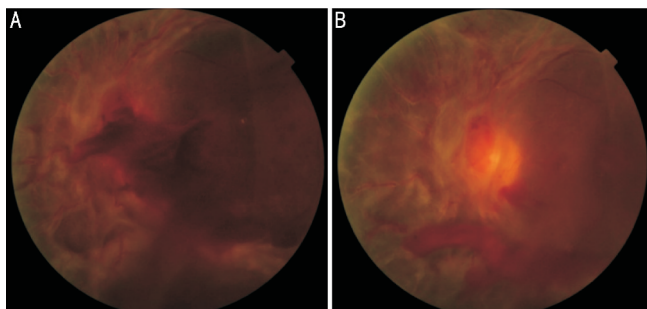


图1 试验组患者A玻璃体腔注药前后彩照 A:试验组患者A玻璃体腔注药前眼底彩照:玻璃体积血明显,视盘、视网膜前新生血管膜牵拉视网膜脱离;B:试验组患者A玻璃体腔注药术后10d眼底彩照:玻璃体积血明显吸收,视盘、视网膜前新生血管膜上血管退缩、闭锁,颜色较前灰白。

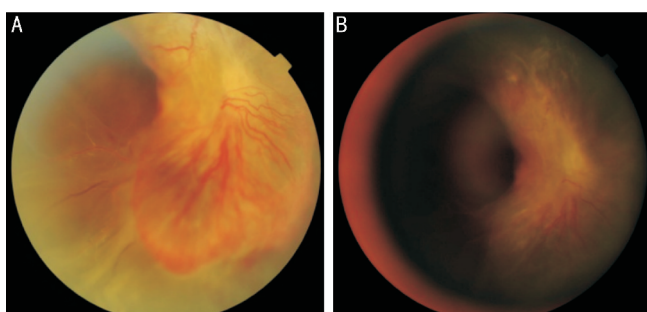


图2 试验组患者B玻璃体腔注药前后彩照 A:试验组患者B玻璃体腔注药前眼底彩照:视盘、视网膜前大量新生血管形成,增殖膜牵拉视网膜脱离;B:试验组患者B玻璃体腔注药术后5d眼底彩照:视盘、视网膜前新生血管膜上血管明显消退。

表3 患者手术前后视力情况

分组	眼数	$\bar{x}\pm s$		
		术前	术后1wk	末次
试验组	23	1.71±1.03	1.51±0.99	0.86±0.83
对照组	29	2.12±0.76	1.49±0.72	1.53±0.96

两组比较差异有显著统计学意义($t=-3.827, P=0.000$)。试验组术后随诊5.86±2.40mo,对照组术后随诊7.21±3.35mo,随诊期间因玻璃体出血或视网膜脱离等再次手术的试验组3眼(13.0%),对照组3眼(10.3%),随诊期间,本研究中共有8眼完成白内障摘除联合IOL植入手术,12眼完成硅油取出联合白内障摘除及IOL植入手术,6眼完成硅油取出手术。

2.4 试验组与对照组视力情况 患者术前、术后视力情况见表3,4。末次随诊视力与术前视力比较,试验组19眼(82.6%)视力提高,2眼(8.7%)视力不变,2眼(8.7%)视力下降;对照组18眼(62.1%)视力提高;4眼(13.8%)视力不变,7眼(24.1%)视力下降。两组术前视力、术后视力比较差异均无统计学意义($t=-1.659, -0.084; P=0.103, 0.933$),两组末次随诊视力比较差异具有统计学意义($t=-2.662, P=0.010$)。末次随诊视力 ≥ 0.1 ,试验组20眼(86.9%),对照组16眼(55.2%)。

3 讨论

糖尿病性视网膜病变是糖尿病常见的微血管并发症之一,已成为大多数发达国家20~64岁工作人群致盲的首要原因^[5],并且大约有1.5%患者合并PDR^[6]。PDR患者的主要特征包括视网膜新生血管形成、血管渗漏、玻璃体积血、玻璃体视网膜交界面的纤维血管膜增生、黄斑水肿、TRD以及新生血管性青光眼等。时至今日,PRP仍然是PDR治疗的首选治疗方法。DRS(the diabetic retinopathy

表4 患者手术前后视力分布情况

分组	眼数	时间点	LP≤BCVA<0.02	0.02≤BCVA<0.05	0.05≤BCVA<0.1	0.1≤BCVA<0.3	BCVA≥0.3	眼
试验组	23	术前	10	2	2	8	1	
		术后 1wk	6	5	3	5	4	
		末次	3	0	0	9	11	
对照组	29	术前	18	6	2	3	0	
		术后 1wk	10	5	4	7	3	
		末次	11	1	1	14	2	

study) 研究显示,经 PRP 治疗的 PDR 患者视力严重丧失率大幅下降超过 50%^[7]。成功的 PRP 在一定程度上可以控制 PDR 病情的发展,减少严重视力下降的风险,但不能解决玻璃体内纤维增生的问题,亦不能排除严重玻璃体出血复发或视网膜脱离范围扩大的可能。若出现玻璃体视网膜膜化膜和 TRD 等情况,则需借助玻璃体视网膜手术处理。已完成 PRP 的 PDR 患者中,仍有 4.5% 患者需要进行 PPV 手术治疗^[8]。

经典的 PPV 联合 PRP 治疗是挽救晚期 PDR 患者视力的最有效手段,手术的目的是清除玻璃体腔积血,去除玻璃体腔内增生性病理因子,剥离新生血管膜,解除视网膜纤维血管膜所致的牵拉,并且术中通过 PRP 改善视网膜缺血从而稳定新生血管的形成过程,最终恢复视功能。但是在手术剥膜过程中会遇到视网膜前增殖膜、新生血管膜等与视网膜粘连紧密,很难将其剥除干净,视网膜广泛水肿,剥膜时难免发生术中出血及出现医源性裂孔等并发症^[9-11]。因此,如何消退 PDR 患者视网膜新生血管膜,改善视网膜条件成为 PDR 患者 PPV 及 PRP 治疗的关键。

以往研究显示,PRP 治疗后的 3mo 内,可使约 60% PDR 患者视网膜新生血管有所消退^[12]。近年来,随着细胞生物学和分子生物学技术在 DR 发病机制方面的深入研究,细胞因子在其发生、发展中的作用越来越被重视。其中 VEGF 被认为在新生血管形成过程中起关键性刺激作用^[13-15],在临床及动物试验均已证实,PDR 患者视网膜缺氧导致玻璃体腔 VEGF 水平的上调,它作为一种内皮细胞特异的血管生成与渗漏因子,同时上调了视网膜局部细胞间黏附分子-1 的基因表达,参与了糖尿病性视网膜病变中视网膜微血管渗透性的改变,造成视网膜白细胞的淤滞及血-视网膜屏障的破坏,引起视网膜渗出、出血及水肿^[16]。其次,VEGF 作为血管内皮细胞特异的促有丝分裂素,与细胞表面相应受体结合后,激活细胞内的一系列信号转导途径,造成内皮细胞增殖、迁移,最终形成新生血管腔。研究表明,VEGF 的生物活性可以被抑制剂阻断,从而达到抑制新生血管生成的效果。VEGF 抑制剂在糖尿病性视网膜病变血管渗漏及新生血管形成的治疗中已经取得了相当的成绩。有报道证实,PDR 患者应用 VEGF 药物可以逆转消退视网膜和虹膜的新生血管^[17,18];使血管内皮细胞凋亡,新生血管闭塞或消失,同时致周细胞增多,视网膜新生血管转化为成熟型血管,因此眼底渗出、出血减少^[19];同时通过阻断 VEGF 以维持血-视网膜屏障的稳定,减少视网膜血管渗漏,减轻视网膜水肿。

雷珠单抗是重组的人源化抗 VEGF 单克隆抗体片段,可阻断 VEGF-A 所有活性亚型,从而抑制新生血管的生成^[20]。雷珠单抗已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,通过玻璃体腔注药应用于年龄相关性黄斑变性导致的脉络膜新生血管^[21]和糖尿病黄斑水肿等^[22,23]治疗方面,并取得了相当积极有效的作用。

本研究中,PDR 患者 PPV 术前在玻璃体腔注射雷珠

单抗后,也观察到了富有戏剧性的虹膜新生血管及眼底变化,虹膜新生血管在注药术后的 1~2d 内迅速消退,玻璃体腔注药至 PPV 手术前的时间里也观察到玻璃体腔积血吸收,眼底视网膜、视盘前新生血管膜也消退明显,同时,并没有出现增殖膜的增厚和 TRD 的加重,这就为接下来的玻璃体手术创造了极为有利的条件,甚至使以往认为无法完成的手术成为可能,并取得较好的疗效。首先,玻璃体腔注射雷珠单抗对于玻璃体腔积血吸收具有非常确切的治疗效果,但是其作用机制尚不明确,目前分析认为,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物通过使新生血管退化,阻止了血管的进一步出血、渗出,与此同时玻璃体腔积血重吸收,这就大大加速了玻璃体腔积血的吸收^[24,25]。其次,玻璃体腔注射雷珠单抗减少了玻璃体手术中的大量出血,手术中的出血使视网膜的可视性降低,妨碍医生的手术操作,同时也增加了医源性破孔的风险。剥离视网膜前增殖膜过程中少量出血,小出血点通常无需处理,也会迅速自凝,仅新生血管膜中较粗大的血管出血时需要电凝止血或通过升高灌注压止血,因此简便了手术操作,减少了器械更换次数,节省了手术时间。最后,合并有 TRD 的 PDR 患者在行 PPV 手术时,由于视网膜通常菲薄、萎缩、脆性等原因,容易出现医源性破孔。而玻璃体腔注射雷珠单抗后可以使血管通透性降低,视网膜厚度和充血情况得到改善,这就使视网膜组织的抗牵拉性有所增强,而与此同时增殖膜变薄,膜组织变得疏松,降低了增生膜的剥离难度,减少了医源性裂孔的产生。试验组雷珠单抗辅助玻璃体手术治疗 PDR 与对照组单纯玻璃体切除术相比,更能有效控制术中出血、增生膜剥离不彻底、医源性裂孔等并发症的发生,大大缩短手术时间,也降低了手术操作对视网膜的损伤风险,减少术后玻璃体再出血及增生,提高手术效果。试验组末次随诊有 82.6% 的术眼视力得到提高,86.9% 术眼的末次随诊视力≥0.1。

当然玻璃体腔单次注射抗 VEGF 药物,其对视网膜、视盘新生血管的作用并非是持续、长效的,而是暂时性的^[26],并且有研究观察到玻璃体腔注射抗 VEGF 术后有加重纤维组织增殖和 TRD 的情况^[27],考虑其原因是新生血管闭锁后,纤维组织取而代之,而纤维组织的收缩则可能继发 TRD 和玻璃体腔积血^[28]。因此玻璃体腔注药后的手术时机也非常重要,我们应该选择在其充分发挥抗新生血管的作用后,并且纤维增殖还没有加重时进行手术。Arevalo 等^[29]报道玻璃体腔注射 VEGF 抑制剂 13d 后,出现 TRD 的进一步恶化进展。Ishikawa 等^[30]报道玻璃体腔注射抗 VEGF 药物后 7d 即出现纤维的增多和纤维血管膜的增殖黏连。另有科学家研究发现,在玻璃体腔注射 VEGF 抑制剂后 1~3d,并没有观察到纤维血管增殖膜的明显抑制效果,10d 后纤维血管增殖膜明显退缩,14d 后的手术效果较其前的手术效果差^[31,32]。

本研究试验组患者在玻璃体腔注射雷珠单抗 6~14 (平均 9.00±2.86)d 完成 PPV 手术治疗,手术中均未发现

出现纤维增殖和 TRD 加重的情况。我们明确观察到注药到手术前这段时间,患者虹膜新生血管、视盘及视网膜前的新生血管确实明显退缩或闭锁,手术中出血更少,新生血管导致的视网膜水肿及渗出减轻,增生膜剥离更容易,也有利于术中进行视网膜光凝。但这段时间雷珠单抗是否已将其抗新生血管的作用发挥到极致我们尚无法确定,因此需在玻璃体腔注药后密切监测患眼新生血管及纤维增殖膜的变化以决定手术的时机。

本研究中,两组患者中联合硅油使用率分别为 34.8% 和 65.5%,我院为三级甲等医院,就诊患者多数是经下级医院治疗无效、加重或不能治疗转诊至我院,病情相对较重,术前即多存在的牵拉性破孔和 TRD,因此硅油填充比例相对较高,但两组硅油填充率比较差异具有统计学意义,我们认为玻璃体腔注射 VEGF 在一定程度上降低了 PPV 手术中硅油填充率。两组患者术后因复发性玻璃体积血和视网膜脱离再次手术率均很低,差异无统计学意义,考虑这与本研究中两组患者在 PPV 手术中硅油填充率较高有关,以往研究已经证实,玻璃体腔填充硅油可以降低术后玻璃体出血的发病率^[33]。

尽管我们的试验为回顾性研究,样本量相对较少、随诊时间短等因素会造成试验结果的偏倚较大或者分析中存在误差。但我们的试验结果仍然提示玻璃体腔注射雷珠单抗对 PDR 患者 PPV 手术具有积极的作用。PPV 术前玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 PDR 安全、有效,可以辅助 PPV,减少术中出血、医源性破孔等并发症,缩短手术时间,提高 PPV 治疗的有效性,改善患者预后视力,最终达到改善 PDR 患者视网膜情况及提高生活质量的目的。

参考文献

- 1 El-Batarny AM. Intravitreal bevacizumab as an adjunctive therapy before diabetic vitrectomy. *Clin Ophthalmology* 2008;2(4):709-716
- 2 Farahvash MS, Majidi AR, Roohipoor R, et al. Preoperative injection of intravitreal bevacizumab in dense diabetic vitreous hemorrhage. *Retina* 2011;31(7):1254-1260
- 3 Jorge R, Costas RA, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina* 2006;26(9):1006-1013
- 4 Bakri SJ, Donaldson MJ, Link TP. Rapid regression of disc neovascularization in a patient with proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab. *Eye* 2006; 20(12):1474-1475
- 5 Varma R, Torres M, Pena F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos; the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004; 111(7):1298-1306
- 6 Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010;304(6):649-656
- 7 The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy; Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27(4):239-253
- 8 Flynn HW Jr, Chew EY, Simons BD, et al. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1992;99(9):1351-1357
- 9 Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735):124-136
- 10 Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(1):8-13
- 11 Ajvazi H. Proliferative diabetic retinopathy—results of the microsurgical and laser treatment. *Med Arh* 2010;64(3):165-167
- 12 Vander JF, Duker JS, Benson WE, et al. Long-term stability and visual outcome after favorable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology* 1991; 98(10):1575-1579
- 13 Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, et al. Angiogenic and

- vasculogenic factors in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2013;2013:539658
- 14 Kalka C, Masuda H, Takahashi T, et al. Vascular endothelial growth factor (165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. *Circ Res* 2000;86(12):1198-1202
- 15 Li B, Sharpe EE, Maupin AB, et al. VEGF and PlGF promote adult vasculogenesis by enhancing EPC recruitment and vessel formation at the site of tumor neovascularization. *FASEB J* 2006;20(9):1495-1497
- 16 Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113(2):294-301
- 17 di Lanro R, De Ruggiero P, di Lauro R, et al. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(6):785-791
- 18 Ahmadieh H, Shoebi N, Entezari M, et al. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients; a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2009; 116(10):1943-1948
- 19 Kohno R, Hata Y, Moehizuki Y, et al. Histopathology of neovascular tissue from eyes with proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol* 2010; 150(2):223-229
- 20 Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(2):726-733
- 21 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-1431
- 22 Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):609-614
- 23 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064-1077
- 24 Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal IVB (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26(3):275-278
- 25 Huang YH, Yeh PT, Chen MS, et al. Intravitreal IVB and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina* 2009;29(8):1134-1140
- 26 Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012;130(9):1145-1152
- 27 Moradian S, Ahmadieh H, Malihi M, et al. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(12):1699-1705
- 28 Yeh PT, Yang CM, Lin YC, et al. IVB pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina* 2009;29(6):768-774
- 29 Arevalo JF, Maia M, Flynn Jr HW, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92(2):213-216
- 30 Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, et al. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2009; 23(1):108-111
- 31 El-Sabagh HA, Abdelghaffar W, Labib AM, et al. Preoperative intravitreal bevacizumab use as an adjuvant to diabetic vitrectomy: histopathologic findings and clinical implication. *Ophthalmology* 2011; 118(4):636-641
- 32 Gupta A, Bansal R, Gupta V, et al. Six-month visual outcome after pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy with or without a single preoperative injection of intravitreal bevacizumab. *Int Ophthalmol* 2012;32(2):135-144
- 33 Bodanowitz S, Kir N, Hesse L. Silicone oil for recurrent vitreous hemorrhage in previously vitrectomized diabetic eyes. *Ophthalmologica* 1997;211(4):219-222