

玻璃体腔注射雷珠单抗治疗严重增生型糖尿病视网膜膜病变的临床观察

马云成, 骆晓琴, 丁汝新

作者单位: (844000) 中国新疆维吾尔自治区喀什市, 喀什地区第一人民医院眼科

作者简介: 马云成, 本科, 主治医师, 研究方向: 白内障、青光眼。

通讯作者: 马云成. mayuncheng2009@yeah.net

收稿日期: 2015-06-08 修回日期: 2015-12-16

Clinical effect of intravitreal injection of Ranibizumab for severe proliferative diabetic retinopathy

Yun-Cheng Ma, Xiao-Qin Luo, Ru-Xin Ding

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Kashi, Kashi 844000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yun - Cheng Ma. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Kashi, Kashi 844000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. mayuncheng2009@yeah.net

Received: 2015-06-08 Accepted: 2015-12-16

Abstract

• **AIM:** To analyze and discuss the clinical effects of intravitreal ranibizumab for severe proliferative diabetic retinopathy.

• **METHODS:** The selected 120 patients (120 eyes) with severe proliferative diabetic retinopathy from May 2012 to May 2015 in our hospital were divided into observation group and control group, according to the condition of the disease and the patients' will, 60 cases (60 eyes) in each group. The patients in two groups underwent preoperative ultrasound examination, ultrasound biomicroscopy, fundus photography, tonometry examination and some other ophthalmologic examination. All patients underwent vitrectomy. On this basis, patients in the observation group accepted injection of ranibizumab. The control group only accepted vitrectomy.

• **RESULTS:** The effective rate of observation group was 80.0%, that of the control group was 61.7%. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). IOP of the observation group was 14.96 ± 3.53 mmHg, LogMAR BCVA was 0.82 ± 0.21 after treatments. IOP of the control group was 15.04 ± 3.84 mmHg, LogMAR BCVA was 1.05 ± 0.22 . There was no significant difference on IOP between the two groups ($P > 0.05$). LogMAR BCVA of the two groups were different compared with those before the treatment and the difference of observation group was more significant ($P <$

0.05). There were significant differences in the two groups after the treatment on concentration of inflammatory cytokines, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The effect of intravitreal injection of ranibizumab for severe proliferative diabetic retinopathy is significant, worthy of promotion.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; severe proliferative diabetic retinopathy; clinical effect

Citation: Ma YC, Luo XQ, Ding RX. Clinical effect of intravitreal injection of Ranibizumab for severe proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(1):111-113

摘要

目的: 分析并探讨玻璃体腔注射雷珠单抗治疗严重增生型糖尿病视网膜膜病变的临床效果。

方法: 选取 2012-05/2015-05 在我院接受治疗的严重增生型糖尿病视网膜膜疾病患者 120 例 120 眼, 根据病情及患者意愿分为观察组与对照组, 每组 60 例 60 眼。两组患者在术前均进行超声检查、超声生物显微镜检查、眼底照相、眼压检查等一系列眼部检查。两组患者均行玻璃体切割手术, 在此基础上, 观察组联合注射雷珠单抗, 对照组仅行玻璃体切割手术。

结果: 观察组治疗有效率为 80.0%, 对照组治疗有效率为 61.7%。观察组治疗有效率明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组术后眼压为 14.96 ± 3.53 mmHg, LogMAR BCVA 为 0.82 ± 0.21 。对照组术后眼压为 15.04 ± 3.84 mmHg, LogMAR BCVA 为 1.05 ± 0.22 。两组患者治疗后眼压无统计学意义 ($P > 0.05$), LogMAR BCVA 与治疗前相比有明显差异, 观察组更加明显, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后炎症因子浓度存在显著差异, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗严重增生型糖尿病视网膜膜病变的临床效果显著, 值得推广。

关键词: 雷珠单抗; 严重增生型糖尿病视网膜膜病变; 临床效果

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.1.30

引用: 马云成, 骆晓琴, 丁汝新. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗严重增生型糖尿病视网膜膜病变的临床观察. *国际眼科杂志* 2016;16(1):111-113

0 引言

糖尿病视网膜膜病变为糖尿病的主要并发症之一, 其中以糖尿病增生型视网膜膜病变为主, 晚期则因继发形成的纤维血管膜牵拉视网膜引起患者失明^[1]。临床中针对增生

形成的纤维血管膜主要治疗方式为玻璃体切割术,通过膜切除或剥除可在一定程度上有效降低失明发生率^[2]。但该治疗方式亦伴有较多术中及术后并发症,影响治疗效果,目前研究显示,玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子可能对抑制新生血管有明显作用^[3]。因此,在本次研究中,选取在我院接受治疗的严重增生型糖尿病视网膜膜疾病患者,分析并探讨玻璃体腔注射雷珠单抗治疗严重增生型糖尿病视网膜膜病变的临床效果。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2012-05/2015-05在我院接受治疗的严重增生型糖尿病视网膜膜疾病患者120例120眼,男60例60眼,女60例60眼。年龄23~75(平均53.24±7.12)岁。严重增生型糖尿病视网膜膜疾病定义标准:伴有活动性纤维增生和新生血管,并符合以下条件之一:存在视盘或范围≥1个视盘直径的视网膜、虹膜和前房角,同时伴或不伴有视网膜脱离的纤维增生。纳入标准^[4]:(1)所有患者均为单眼患病。(2)符合手术治疗指征者。(3)自愿配合研究并签署知情同意书。排除标准:(1)有角膜疾病、葡萄膜炎等疾病。(2)晶状体混浊≥IV级。(3)有视网膜手术史。(4)有凝血障碍者。(5)肝肾不全者。(6)有其他系统严重疾病者。现将120例患者根据病情及患者意愿分为观察组与对照组,每组60例。两组患者在性别、年龄、病情等方面经统计学检验无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患者在术前均进行超声检查、超声生物显微镜检查、眼底照相、眼压检查等一系列眼部检查。两组患者均行玻璃体切割术,术前3h使用滴眼液充分散瞳,手术室内常规消毒后,使用7.5g/L利多卡因进行球后、球周以及结膜下局部麻醉,做标准的经睫状体平坦部三通道23G玻璃体切割套管,以2500r/min的速度进行玻璃体切割;术中将视网膜前增生纤维切除,并行全视网膜光凝,玻璃体内常规注入硅油填充,并于结膜下注射0.3mL地塞米松,注射药物和玻璃体切割术均为同一医师完成。在此基础上,观察组在术前3~5d玻璃体腔注射雷珠单抗(10mg/mL):用30号注射针头向患者玻璃体腔内注射雷珠单抗0.05mL(0.5mg),共计注射1次;使用无菌棉签压迫注射位置防止药物反流和玻璃体嵌顿^[5]。观察治疗效果及术后眼压、LogMAR BCVA(最小分辨角对数最佳矫正视力)、玻璃体炎症因子浓度包括VEGF(血管内皮生长因子)、ICAM-1(细胞间黏附分子-1)、IL-6(白介素-6)、IL-8(白介素-8)。两组患者手术后2wk进行疗效评价。

评价标准^[6]:显效:视力增加2行以上,眼底出血、玻璃体混浊等症状明显改善;有效:视力增加1~2行,眼底出血、玻璃体混浊等症状有所减轻;无效:未达到上述标准;有效率=(显效+有效)/总数×100%。

统计学分析:使用统计学软件SPSS 19.0分析,计量资料组内采用配对 t 检验,组间采用独立样本 t 检验。率的比较采取卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果对比 观察组治疗显效18例,有效30例,无效12例,治疗有效率为80.0%。对照组治疗显效14例,有效23例,无效23例,治疗有效率为61.7%。观察组治疗有效率明显高于对照组,经统计学检验,差异具有统计学意义($\chi^2=4.88, P<0.05$)。

2.2 两组患者眼压及LogMAR BCVA对比 观察组术后眼压为14.96±3.53mmHg, LogMAR BCVA为0.82±0.21。

对照组术后眼压为15.04±3.84mmHg, LogMAR BCVA为1.05±0.22。两组患者治疗后眼压无统计学差异($t=1.76, P>0.05$), LogMAR BCVA与治疗前相比有明显差异,观察组更加明显,差异具有统计学意义($t=3.53, P<0.05$)。

2.3 两组患者玻璃体炎症因子对比 治疗后,观察组VEGF为10.71±3.42pg/L, ICAM-1为224.24±90.32pg/L, IL-6为211.46±80.32pg/L, IL-8为154.51±52.54pg/L。对照组VEGF为72.42±23.42pg/L, ICAM-1为662.41±203.24pg/L, IL-6为45.74±21.42pg/L, IL-8为41.63±13.64pg/L。两组患者治疗后炎症因子浓度存在显著差异,具有统计学意义($t=16.35, P<0.05$)。

2.4 两组患者术后并发症 对照组术后2wk视网膜平复,可见大片视网膜前出血,观察组视网膜平复,可见点状视网膜前出血;两组患者均未出现眼内炎症等并发症,观察组术中可见眼内新生血管明显萎缩,术中出血量明显减少。

3 讨论

增生型糖尿病视网膜膜病变在视网膜中有新生血管及纤维化的出现,玻璃体反复充血出血易导致视网膜脱离,若不及时对玻璃体进行修复则易引发患者失明^[7]。临床中保守治疗效果较差,玻璃体切割术为常见的手术方式,通过去除玻璃体中积血,减轻玻璃体及其增殖部分对视网膜的张力,缓解视网膜偏移的症状^[8]。临床中该术式的应用可在一定程度上缓解患者症状^[9],但据统计发现,因手术难度较大、操作精细等原因,术中及术后并发症相对较多,如术中出血多、新生血管难以剥离、牵拉性视网膜脱离等,严重影响患者预后^[10]。

增生型糖尿病视网膜膜病变在疾病进展过程中伴随着血管源性因子的逐渐分泌,其中主要包括胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子(VEGF)及碱性成纤维细胞生长因子,上述因子在新生血管中不断聚集促进糖尿病视网膜膜病变的不断进展,据此有学者提出根据上述因子可研发抑制新生血管形成的药物,目前主要以VEGF为靶点的研究最多。研究发现,通过对VEGF进行视网膜定位,发现其主要分布于视网膜神经胶质细胞、前部视神经及星形细胞等部位。并在近年来的研究中发现,通过玻璃体腔药物抑制VEGF可能在降低新生血管、抑制疾病进展中起到一定作用^[11]。目前研究显示,给予抗VEGF玻璃体腔注射,可在一定程度上降低患者新生血管的形成,同时应用于术后玻璃体积血患者治疗中,可起到减少局部积血的作用^[12]。为了降低玻璃体切割术的手术难度,增强其治疗效果,在进行玻璃体切割术同时予以玻璃体腔雷珠单抗注射,观察此时临床效果。对于玻璃体腔注射来说,选择何种时机注射对治疗效果影响较大。研究显示,当术前注射超过7d时,可能造成患者出现剧烈的纤维增殖膜收缩,从而引起患者牵拉性视网膜脱离更加严重,术后视力难以恢复^[13]。而当选择术前3~4d进行注射时,患者术后此类并发症发生几率则相对较小,视力恢复相对更快。

本次研究结果显示,观察组治疗有效率为80.0%,与对照组相比,观察组治疗有效率明显高于对照组($P<0.05$)。该结果证实,在进行玻璃体切割术同时辅以玻璃体腔注射雷珠单抗,可在一定程度上改善患者视力水平,有效治疗眼底出血及玻璃体混浊等原有临床症状,与国内同领域研究结果相符^[14]。观察组术后眼压为14.96±3.53mmHg, LogMAR BCVA为0.82±0.21,与对照组相比,

两组患者治疗后眼压无统计学差异 ($P>0.05$), LogMAR BCVA 与治疗前相比有统计学差异, 观察组更加明显 ($P<0.05$)。该结果说明注射雷珠单抗有助于患者视力的恢复, 这可能与剥离难度降低、手术时间短有关, 也与术中电凝及器械使用次数有关^[15]。VEGF 是引起增生型糖尿病视网膜病变内新生血管形成及血管通透性增加的主要原因, 结果显示, 观察组治疗后 VEGF 水平明显低于对照组 ($P<0.05$), 降低玻璃体切割术中的剥除困难, 提高手术成功率。ICAM-1 及 IL-6/8 均为 VEGF 损伤血管内皮及促新生血管形成中的关键因子, 结果中显示 ICAM-1 在治疗后观察组中亦明显降低, IL-6/8 明显升高, 与国内其他研究结果相一致^[16]。这可能与视网膜缺血缺氧引起的代偿性增加继而恢复部分局部供血有关, 具体调节机制仍需进一步研究。

综上所述, 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗严重增生型糖尿病视网膜病变的临床效果显著, 值得推广。

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 王友, 邓铂林, 黄健, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗严重增生型糖尿病视网膜病变后玻璃体细胞因子的变化. 中华眼底病杂志 2014;30(5):484-487
- 3 董蒙, 陈松. 雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿研究进展. 中国实用眼科杂志 2014;32(6):686-689
- 4 章晖, 叶波, 邱新文, 等. 雷珠单抗辅助 23 G 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
- 5 齐黔方, 史要武. 雷珠单抗对糖尿病增殖性视网膜病变患者玻璃体切割术的影响. 中国糖尿病杂志 2014;22(12):1088-1090
- 6 Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, *et al.* Predicted impact of

extending the screening interval for diabetic retinopathy: the Scottish Diabetic Retinopathy Screening programme. *Diabetologia* 2013; 56(8):1716-1725

7 付浴东, 王萍, 江莉, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗、全视网膜激光光凝对增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割手术及治疗效果的影响. 中华眼底病杂志 2015;31(2):143-146

8 Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, *et al.* Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012; 32(3):563

9 王琴慧, 喻晓兵, 戴虹, 等. 光动力疗法联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗息肉样脉络膜血管病变疗效观察. 中华眼底病杂志 2014;30(3):245-248

10 蒋磊. 抗 VEGF 药物在视网膜血管性疾病围手术期的应用. 中华实验眼科杂志 2014;32(3):274-277

11 张静琳, 吕林, 李永浩, 等. 玻璃体腔注射 Avastin 在晚期增生性糖尿病视网膜病变术中应用分析. 中国实用眼科杂志 2010;28(3):223-225

12 王德功, 陈松, 王昀, 等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 辅助微创玻璃体视网膜手术治疗严重增生型糖尿病视网膜病变的临床观察. 中华眼底病杂志 2014;30(2):136-140

13 邹刚, 张少弛, 容维宁, 等. 黄斑区格栅样光凝在雷珠单抗治疗糖尿病黄斑囊样水肿过程中的应用时机. 宁夏医学杂志 2015;37(5):416-419

14 胡博杰, 曾勃, 刘新玲, 等. Avastin 玻璃体腔注射后糖尿病视网膜病变增生膜中细胞因子的变化. 中华实验眼科杂志 2013;31(1):55-59

15 韩妮, 王玲, 刘伟仙, 等. 康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病变患者视力的影响. 中国全科医学 2015;18(5):502-506

16 李志强, 钟敬雯, 蔡展谋, 等. 玻璃体手术联合玻璃体腔注射贝伐单抗治疗增殖性糖尿病视网膜病变观察. 中国实用眼科杂志 2014;32(7):861-863