

雷珠单抗单次玻璃体腔注射对糖尿病黄斑水肿的治疗作用

付浴东, 孟旭霞, 王大博, 杜兆东, 王海韬

作者单位: (266000) 中国山东省青岛市, 青岛大学附属医院眼科
作者简介: 付浴东, 男, 在读博士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病、眼科病理。

通讯作者: 王大博, 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 中华医学会眼科分会青光眼学组委员, 研究方向: 青光眼的基础和临床。
dabowang@163.com

收稿日期: 2016-11-04 修回日期: 2017-02-14

Efficacy of single intravitreal injection of Ranibizumab for diabetic macular edema

Yu-Dong Fu, Xu-Xia Meng, Da-Bo Wang, Zhao-Dong Du, Hai-Tao Wang

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Da-Bo Wang, Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China. dabowang@163.com

Received: 2016-11-04 Accepted: 2017-02-14

Abstract

• AIM: To observe the efficacy of single time intravitreal injection of ranibizumab (IVR) in patients with diabetic macular edema (DME).

• METHODS: Twenty-nine cases of DME patients who complied with diagnostic criteria for clinically significant macular edema were enrolled in this retrospective study. All the patients receive single dose IVR (0.05mL, 10mg/mL), and no other eye treatments were performed before this operation. All data were recorded before and after injection of 4, 8, and 16wk. Best corrected visual acuity (BCVA), central foveal thickness (CFT), the integrity of the foveal photoreceptor layer on optical coherence tomography were analyzed. The data of photoreceptor integrity and photoreceptor defect group also were recorded and analyzed.

• RESULTS: BCVA was significantly improved at 4 and 8wk after IVR ($P=0.009, 0.003$), macular edema was relieved, and CFT was significantly lower in the same time ($P<0.01, P=0.001$). But the drug action was weakened in 16wk, BCVA was poorer than that in 4 and 8wk ($P=0.043, 0.019$), macular edema recurred CFT increased ($P<0.01, P=0.005$). BCVA and CFT value were not statistically significant different between 4 and 8wk ($P=0.074, 0.420$). There was no significant change in BCVA before and after surgery in photoreceptor complete group ($P=0.076$), but CFT was lower obviously ($P=0.001$). BCVA

and CFT value were better in photoreceptor defect group after IVR in 4wk ($P<0.01, P<0.01$). There was significant correlation between visual acuity and photoreceptor integrity before and after treatment in 4wk ($P=0.015, 0.024$).

• CONCLUSION: Patients with DME treated with ranibizumab obtained great improvements in vision and macular edema in the short term. Macular photoreceptor integrity was closely related to the vision. IVR may also repair the macular photoreceptor damage.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; ranibizumab; optical coherence tomography; photoreceptor

Citation: Fu YD, Meng XX, Wang DB, et al. Efficacy of single intravitreal injection of ranibizumab for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(3):504-507

摘要

目的: 观察玻璃体腔单次注射雷珠单抗 (intravitreal injection ranibizumab, IVR) 对糖尿病黄斑水肿的短期治疗作用。

方法: 回顾性研究行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的有临床意义的糖尿病黄斑水肿患者 29 例 29 眼, 术前均未行其他任何眼部治疗。所有患眼均行单次雷珠单抗 (0.05mL, 10mg/mL) 玻璃体腔注射。分别记录注射前及注射后 4、8、16wk 所有患眼的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度 (central foveal thickness, CFT) 及光感受器内外节交界 (IS/OS) 完整性。根据光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查光感受器带内外节交界完整性与否则分为光感受器完整及光感受器缺损组, 分别比较两组术前、术后 BCVA 及 CFT, 并分析光感受器内外节交界完整性与 BCVA 的相关性。

结果: IVR 后 4、8wk, 患者 BCVA 明显提高, 较术前有统计学差异 ($P=0.009, 0.003$), 黄斑水肿缓解, CFT 明显降低, 差异较术前有统计学意义 ($P<0.01, P=0.001$)。16wk 后 IVR 药物作用降低, BCVA 较 4、8wk 明显下降 ($P=0.043, 0.019$), CFT 值增加, 黄斑水肿复发 ($P<0.01, P=0.005$)。IVR 后 4wk 和 8wk 比较, BCVA 和 CFT 均无明显统计学差异 ($P=0.074, 0.420$)。OCT 光感受器内外节交界完整组术前和术后 4wk 比较, BCVA 无明显变化, 差异无明显统计学意义 ($P=0.076$), 而 CFT 较术前明显降低 ($P=0.001$), 黄斑水肿减轻。OCT 光感受器内外节交界缺损组术后 4wk 时 BCVA 较术前明显提高 ($P<0.01$), 黄斑水肿减轻 ($P<0.01$)。治疗前及治疗后 4wk 患者的视力情况与光感受器内外节交界完整性存在明显的相关性 ($P=0.015, 0.024$)。结论: 一次 IVR 后短期内视力及黄斑水肿程度均有改善, 中心凹部光感受器内外节交界完整性与视力密切相关,

IVR 消除黄斑水肿的同时,也可能对中心凹部光感受器内外节交界损伤具有修复作用。

关键词:糖尿病黄斑水肿;雷珠单抗;光学相干断层扫描;光感受器带

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.3.29

引用:付浴东,孟旭霞,王大博,等.雷珠单抗单次玻璃体腔注射对糖尿病黄斑水肿的治疗作用.国际眼科杂志 2017;17(3):504-507

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病严重的眼部微血管并发症。在很多发达国家,DR 是致盲的主要原因^[1]。糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是引起糖尿病患者视力受损的最常见原因之一。DME 在 DR 的任何阶段均可发生,研究发现,血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)破坏引起液体在黄斑区内层视网膜的积聚是 DME 发生最主要的原因^[2]。雷珠单抗作为一种新型的血管内皮生长因子抑制药可通过拮抗作用抑制新生血管生成、降低血管通透性、调控血-视网膜屏障通透性,从而达到促进视网膜内液快速吸收和改善 DME 的目的。随着频域 OCT 技术的广泛应用,黄斑中心凹视网膜内外光感受器的连接部光感受器内外节交界(inner and outer segments of the photo receptors, IS/OS)层成为目前研究的热点,被证明与多种疾病的视力和预后相关^[3-4]。本研究回顾性分析玻璃体腔单次注射雷珠单抗后,术前及术后最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(central foveal thickness, CFT),光感受器内外节交界完整性及其与视力相关性,研究雷珠单抗一次注射短期对糖尿病黄斑水肿的治疗作用。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2015-08-01/2016-05-31 于我院眼科行 IVR 治疗 DME 患者 29 例 29 眼,其中男 14 例 14 眼,女 15 例 15 眼,DME 诊断标准按照美国早期治疗糖尿病视网膜病变研究组推荐的“临床有意义的黄斑水肿的诊断标准(CSME)”^[5],具备以下情况一项或一项以上:视网膜增厚位于距黄斑中心凹 500 μm 或以内区域;眼底见硬性渗出及邻近视网膜水肿增厚区距黄斑中心 500 μm 范围以内的区域;至少有 1 个视盘直径范围的视网膜水肿增厚,并且有部分病变发生于距黄斑中心 1 个视盘直径的范围内。入选标准^[6]为:(1)糖尿病视网膜病变 II~IV 期;(2)黄斑中心 500 μm 范围内有视网膜增厚;(3)光学相干断层成像术示黄斑厚度>250 μm ;(4)眼底荧光血管造影显示黄斑区荧光素渗漏;(5)排除原发性青光眼;(6)餐前血糖 \leq 9mmol/L。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔注射雷珠单抗 玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal injection ranibizumab, IVR):患者平卧位,复方托品酰胺散大术眼瞳孔,盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉,0.25g/L 碘伏溶液冲洗结膜囊。1mL 注射器抽取雷珠单抗 0.05mL(10mg/mL),于术眼颞下方距角巩缘后 3.75mm 处垂直进针,缓慢推注至玻璃体腔内。泰利必妥眼膏包眼。本研究遵循赫尔辛基宣言,所有患者及家属知情同意并签定治疗同意书后进行雷珠单抗玻璃体腔注射。

1.2.2 BCVA 检查 采用 EDTRS 视力表检查。初始的视力检查在 4m 处进行,让患者从视力表的上端开始缓慢阅读(每秒念一个字母),检测人员在记录表上用圆圈标记阅读正确的字母,用 X 标记念错的字母,如果患者对某字母无反应,则不进行标记。如果患者在一行中出现两次或两次以上的错误,则结束检测。如果在 4m 处患者阅读的字母少于 4 个,则移至 1m 处检查,增加+0.75 的球镜以补偿距离的缩短,告诉患者再次阅读并只阅读前 6 行,记录对应的 Snellen 分数。所有视力结果转换成最小分辨角的常用对数 LogMAR。

1.2.3 CFT 检查^[7] 所采用的 SD-OCT 系统为 Cirrus HD-OCT。扫描区域 6mm \times 6mm,模式 512 \times 128,轴向分辨率 5 μm ,探测深度 2mm。CFT 值由仪器自动测得。该系统自动确定中心凹位置,也可手动调整准确定位,并同时显示重新测定的 CFT 值。所有 OCT 检查由同一位有资质的医师完成,重复 2 次取平均值,在分析 OCT 图像时该医师未了解患者的视力情况。

1.2.4 光感受器内外节交界完整性检查^[8] 采用同上 SD-OCT,通过 OCT 灰度图来观察。观察经中心水平扫描线上、中心 500 μm 范围内光感受器层反射光带完整性。将所有眼光感受器内外节交界完整性均分为存在或完全缺失两类。存在表示其反射光带完整无缺,以(+)表示;否则为完全缺失或部分缺失,以(-)表示。

1.2.5 术后随访 分别记录玻璃体腔内注射术前及术后 4、8、16wk 所有患眼的 BCVA、CFT 和光感受器内外节交界完整性相关指标。

统计学分析:采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,数据资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用各组患者治疗前后不同时间重复测量的研究设计,IVR 患眼玻璃体腔注射前及注射后不同时间点 BCVA 和 CMT 总体差异比较均采用重复测量两因素方差分析,多重比较采用 SNK-*q* 检验。Fisher 精确概率检验分析视力与光感受完整性之间非随机相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BCVA 结果 所有患者术后 1d、1、4wk 及以后每间隔 4wk 复查,无高眼压、玻璃体积血、眼内炎及全身并发症出现。IVR 术后 4wk,BCVA 明显改善,27 眼视力较术前提高(93%),2 眼视力下降(7%)。所有患眼 IVR 前后不同时间点 BCVA 总体比较,差异有统计学意义($F=4.419, P=0.006$)。IVR 术后 4、8wk 时 BCVA 值均优于术前,差异有统计学意义($P=0.009, 0.003$)。随着时间延长,药物代谢,至术后 16wk 时 BCVA 值下降,与 4、8wk 时相比,差异有统计学意义($P=0.043, 0.019$)。而手术后 4wk 与 8wk,术前与术后 16wk 时 BCVA 值两两比较,差异无统计学意义($P=0.074, 0.533$,表 1,图 1)。

2.2 CFT 结果 所有患眼 CFT 均较术前减少。IVR 前后不同时间点 CFT 总体比较,差异有统计学意义($F=13.453, P<0.01$)。IVR 术后 4、8wk 时黄斑区渗漏减少,水肿减轻,CFT 值均优于术前,差异有统计学意义($P<0.01, P=0.001$)。随着药物代谢,至术后 16wk 时黄斑水肿复发,CFT 值上升,与 4、8wk 时相比,差异有统计学意义($P<0.01, P=0.005$),与术前比较差异无统计学意义($P=0.061$),而手术后 4wk 与 8wk 的 CFT 值两两比较,差异无统计学意义($P=0.420$,表 1,图 2)。

2.3 光感受器内外节交界完整性检查 IVR 术前,OCT 示

表1 术前及术后 BCVA 和 CFT 值

指标	术前	术后 4wk	术后 8wk	术后 16wk
BCVA(LogMAR)	0.7067±0.2938	0.5109±0.1907	0.5249±0.2481	0.6829±0.2607
CFT(μm)	405.66±74.70	302.97±63.55	317.79±67.71	370.93±72.76

$\bar{x} \pm s$

表2 治疗前后患者视力与光感受器内外节交界完整性相关性分析

BCVA	术前		术后 4wk	
	光感受器(+)	光感受器(-)	光感受器(+)	光感受器(-)
<0.2	0	9	0	1
0.2~0.5	9	10	12	9
>0.5	1	0	7	0

眼

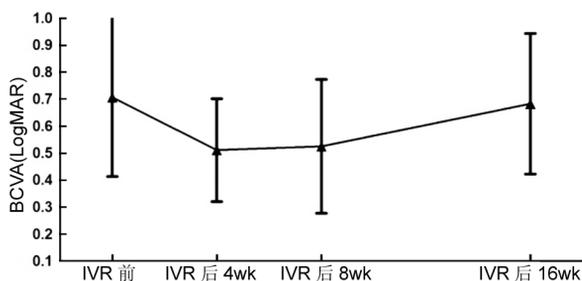


图1 术前及术后 BCVA 变化趋势。

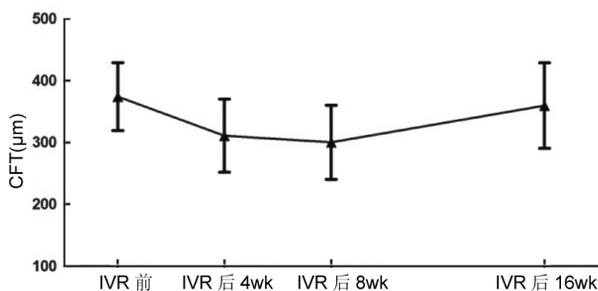


图2 术前和术后 CFT 变化趋势。

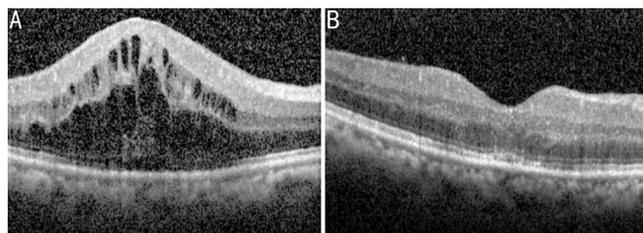


图3 术前及术后 8wk 时 OCT 图像对比 A: 术前; B: 术后 8wk, 黄斑水肿明显消除, ELM 和 IS/OS 损伤修复。

10 眼光感受器内外节交界 IS/OS 完整 (+), 19 眼光感受器内外节交界部分或完全缺失 (-)。IVR 术后 4wk, 随着黄斑水肿的缓解或消除, 部分患眼光感受器修复, 光感受器内外节交界 (+) 者为 19 眼, 至 8wk 时为 18 眼。16wk 时光感受器内外节交界 (+) 下降为 11 眼, 与 8wk 时相比, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.966, P = 0.030$, 图 3)。光感受器内外节交界 (+) 组中术前 BCVA (0.4097 ± 0.0587) 与术后 4wk (0.3418 ± 0.0974) 比较差异无统计学意义 ($t = 3.554, P = 0.076$); 而 CFT 术后 4wk (271.30 ± 45.95) 较术前 (335.50 ± 27.83) 明显降低 ($t = 14.282, P < 0.01$),

黄斑水肿减轻。光感受器内外节交界 (-) 组, 术前 BCVA (0.8631 ± 0.2403) 与术后 4wk (0.5998 ± 0.1661) 比较差异有统计学意义 ($t = 15.423, P < 0.01$); 而 CFT 术后 4wk (342.26 ± 65.13) 较术前 (442.58 ± 64.18) 明显降低 ($t = 22.864, P < 0.01$), 黄斑水肿减轻。治疗前及治疗后 4wk 患者的视力情况与光感受器内外节交界完整性存在明显的相关性 ($P = 0.015, 0.024$, 表 2)。

3 讨论

DME 是 DR 患者视力损害的常见原因。研究证实, 视网膜缺氧在 DME 中起一定的作用^[9]。因缺氧而产生的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 通过增加紧密连接蛋白的磷酸化, 使血管通透性增加, 视网膜血管渗漏增强, 最终导致黄斑水肿增厚。DR 所致的黄斑水肿, 以往多采用激光局部或格栅样光凝等损伤性治疗, 但都存在不同程度的并发症, 如患者视力提高不明显或手术后眼压升高^[10]。抗 VEGF 药物 ranibizumab 与 VEGF 具有较高的亲和力, 抑制了 VEGF 与受体的结合, 抑制血管渗漏。美国 FDA 于 2012 年批准 ranibizumab 用于治疗 DME。目前未发现与该药有关的视网膜毒性作用相关报道, 治疗安全有效^[11]。

本研究显示, IVR 术后 4wk, 93% 的患眼视力明显提高, 7% 的患眼视力轻微下降。所有患眼视网膜血管渗漏停止或减少, 黄斑中心视网膜厚度较术前明显降低。这与国外研究结果类似^[12]。术后 8wk 观察, 药物治疗效果持续, 患者 BCVA 及 CFT 改善程度较 4wk 未见明显改变。术后 16wk, 部分患眼的视力下降, OCT 显示黄斑中心视网膜厚度明显增加, 糖尿病黄斑水肿复发。有研究显示^[13], 重复玻璃体内给药仍能取得较好的效果。由于本回顾性研究所有患者均接受一次性注射, 多次给药患者未纳入, 后续将做进一步报道。

一般认为, 在黄斑水肿消退后患者视力会得到提高。但实际情况是, 单纯的视网膜厚度降低不一定伴随着视力的改善和提高。这一现象的具体原因尚不明确, 黄斑中心凹部光感受器层的状态很可能是造成患者在接受相同治疗后视力恢复存在差异的一个重要因素。有研究结果显示, 黄斑水肿可以导致液化性坏死, 使得光感受器细胞丢失和功能下降^[14]。如果光感受器细胞受损严重, 视力的恢复也往往不理想。也有研究发现^[15], 中心小凹范围内 IS/OS 反射光带的完整性与视力均明显相关, IS/OS 损伤严重者视力明显差, 水肿程度重。本研究对比术前及术后 4wk 光感受器内外节交界完整与缺损组 BCVA, 依据

EDTRS 视力表转化为小数视力分段比较,光感受器内外节交界完整组 BCVA 明显好于缺损组。

上述结果说明,经过治疗后,如果光感受器带完整性保持良好,还可以维持相对较好的视力。光感受器带缺失的确切原因目前尚不明确,可能与黄斑水肿急性期光感受器细胞层的严重水肿有关。严重的黄斑水肿,细胞外层结构破坏、排列紊乱、细胞丢失,因此即使水肿消退后光感受器细胞 IS/OS 层仍不能完全恢复或重建^[16]。而本研究术前光感受器内外节交界缺损者 19 眼,经过治疗 4wk 后降低至 10 眼,差异有统计学意义;光感受器内外节交界缺损组术前 BCVA 和 CFT 较术后 4wk 比较均有明显改善,而光感受器内外节交界完整组 CFT 较术前明显缓解,但 BCVA 较术前未见明显提高,说明药物注射对光感受器内外节交界缺损具有修复作用,而光感受器内外节交界的完整性对视力的恢复意义重大。该结果可能与本试验纳入患者黄斑水肿程度相对较轻、纳入患者数较少有关。总之,研究 IS/OS 损伤对视力的影响有助于加强对 DME 视力水平的认识。

本研究结果提示,IVR 一次性注射能在短期内有效缓解糖尿病黄斑水肿,提高视力;在消除黄斑水肿达到黄斑中心凹部视网膜组织结构复位的同时,还可以修复中心凹部光感受器带,恢复功能,这对患者视力的恢复和提高是非常重要的。随着时间延长,部分患者黄斑水肿复发,可能需要再次 IVR 或进行其它相关治疗。由于我们的研究属于回顾性,而且样本量不够大,时间较短,结果有一定局限性。

参考文献

- 1 Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(1):8-13
- 2 Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004;36(5):241-249
- 3 Eandi CM, Chung JE, Cardillo-Piccolino F, et al. Optical coherence tomography in Ultilateral resolved central sorous chorioretinopathy. *Retina* 2005;25:417-421
- 4 Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, et al. Ultra-high resolution optical

coherence tomography aassessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:945-952

- 5 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRs report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796-1806
- 6 Erol N, Gursoy H, Kimyon S, et al. Vision, retinal thickness, and foveal avascular zone size after intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Adv Ther* 2012;29(4):359-369
- 7 Inoue M, Watanabe Y, Arakawa A, et al. Spectral-domain optical coherence tomography images of inner/outer segment junctions and macular hole surgery outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(3):325-330
- 8 Sakamoto A, Nishijima K, Kita M. Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(10):1325-1330
- 9 Nguyen QD, Shah SM, van Anden E, et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:617-624
- 10 Fong AH, Hi TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging* 2013;8:467-483
- 11 Nguyen QD, Shah SM, Khwaja A, et al. Two-year outcomes of the Ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117(11):2146-2151
- 12 Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:139-145
- 13 李秀娟. 重复玻璃体内注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2013;35(12):887-889
- 14 Tso MOM. Pathology of cystoids macular edema. *Ophthalmology* 1982;89:902-915
- 15 戎芳,莫宾,刘武. 神经上皮层脱离与否 DME 眼光感受器层完整性与视力的关系. *国际眼科杂志* 2012;12(8):2361-2365
- 16 Stefanini FR, Arevalo JF, Maia M. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;4:19-26