

雷珠单抗联合光动力疗法治疗 wAMD 的效果

闫磐石,董一,钱诚,万光明,梁申芝

基金项目:2016年度河南省医学科技攻关计划普通项目(No. 201602077)

作者单位:(450052)中国河南省郑州市,郑州大学第一附属医院眼科

作者简介:闫磐石,女,博士,主任医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:万光明,博士,主任医师,教授,研究方向:眼底病、眼外伤。z1718182818@163.com

收稿日期:2017-10-09 修回日期:2018-05-11

Ranibizumab with photodynamic therapy in the treatment of wAMD

Pan-Shi Yan, Yi Dong, Cheng Qian, Guang-Ming Wan, Shen-Zhi Liang

Foundation item: Medical Science and Technology Breakthrough Plan Project of Henan 2016 (No. 201602077)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Guang - Ming Wan. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. z1718182818@163.com

Received:2017-10-09 Accepted:2018-05-11

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effect of Ranibizumab combined with photodynamic therapy (PDT) for wet type age-related macular degeneration (wAMD) and the effect on the serum neovascularization factors.

• **METHODS:** Totally 68 cases (68 eyes) of wAMD patients treated with PDT in our hospital from January 2014 to June 2016 were analyzed retrospectively. Among them, 34 patients were treated by photodynamic therapy (control group) and 34 patients were treated by combination of photodynamic therapy and ranibizumab (treatment group). Comparison of BCVA, mean retinal thickness and central macular thickness (CMT) and serum neovascularization regulatory factors before and after treatment were taken between the two groups.

• **RESULTS:** Before treatment, there was no significant difference on the BCVA, the average retinal thickness and the CMT value between the two groups ($P>0.05$). At 3, 6 and 12mo after treatment, the BCVA, average retinal

thickness and CMT in both groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). At 3, 6 and 12mo after treatment, the BCVA, the average retinal thickness and the CMT value of the patients in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference of vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived growth factor (PDGF), matrix metallo - proteinase inhibitor (TIMP) -1 and endostatin (ES) between the two groups before treatment ($P>0.05$). Three months after treatment, VEGF, PDGF and ES in both groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). Three months after treatment, the levels of VEGF, PDGF and ES in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** The wAMD patients treated with ranibizumab combined with photodynamic therapy can achieve a more significant clinical effect, and more effectively reduce the level of serum neovascularization regulators.

• **KEYWORDS:** wet type age - related macular degeneration; ranibizumab; neovascularization regulatory factor

Citation: Yan PS, Dong Y, Qian C, *et al.* Ranibizumab with photodynamic therapy in the treatment of wAMD. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(6):1124-1127

摘要

目的:探讨湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)患者采用雷珠单抗联合光动力疗法的临床效果及对患者血清新生血管调控因子的影响。

方法:回顾性分析。选取2014-01/2016-06我院治疗的wAMD患者68例68眼进行分析,其中采取光动力疗法治疗(对照组)34眼、采用雷珠单抗联合光动力疗法治疗(治疗组)34眼,对比两组患者治疗前后BCVA、视网膜平均厚度、黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)值及血清新生血管调控因子情况。

结果:治疗前,两组患者的BCVA、视网膜平均厚度、CMT值比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后3、6、12mo,两组患者的BCVA值、视网膜平均厚度、CMT值较本组治疗前均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者的BCVA值、视网膜平均厚度、CMT值均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者血清

中 VEGF、PDGF、TIMP-1、ES 值差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 3mo, 两组患者血清中的 VEGF、PDGF、ES 值较本组治疗前均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组患者的 VEGF、PDGF、ES 值均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 雷珠单抗联合光动力疗法治疗 wAMD 患者能取得更加显著的临床效果, 更有效地降低血清中新生血管调控因子水平。

关键词: 湿性年龄相关性黄斑变性; 雷珠单抗; 新生血管调控因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.34

引用: 闫磐石, 董一, 钱诚, 等. 雷珠单抗联合光动力疗法治疗 wAMD 的效果. 国际眼科杂志 2018;18(6):1124-1127

0 引言

湿性年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, wAMD) 是临床常见的致盲性眼病, 其发生机制比较复杂, 目前尚不明确, 已有的研究认为吸烟、氧化应激反应与本病的发生、发展密切相关^[1]。分子生物学研究发现, 促血管生长因子与抑制血管生长因子之间的作用失衡是引起 wAMD 的主要原因, 血管内皮生长因子 (VEGF) 高表达, 形成脉络膜新生血管, 进而导致患者的视觉丧失^[2]。雷珠单抗是一种单克隆片段, 属于血管生成抑制剂, 通过阻止血管渗漏、封闭脉络膜血管以达到治疗目的。雷珠单抗对视网膜的穿透力强, 生物利用度好, 是被美国 FDA 批准应用于眼病治疗的抗 VEGF 药物^[3]。本研究探讨了 wAMD 患者采用雷珠单抗联合光动力疗法的临床效果及对患者血清新生血管调控因子的影响, 现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析。选取 2014-01/2016-06 我院治疗的 wAMD 患者 68 例 68 眼进行分析, 其中采取光动力疗法治疗 (对照组) 34 眼、采用雷珠单抗联合光动力疗法治疗 (治疗组) 34 眼。纳入标准: (1) wAMD 患者的诊断参考 2013-03 中华医学会眼科学会制定的《中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径》^[4]; (2) 患者年龄 55~79 岁; (3) 患者视力下降, 经荧光素眼底造影检查 (FFA) 确诊; (4) 光学相干断层扫描 (OCT) 检查显示患者黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT) 增加; (5) 本研究获得医学伦理委员会的同意。排除标准: (1) 眼部肿瘤、外伤、青光眼、眼部感染; (2) 高度近视; (3) 伴有其他类型的视网膜疾病 (息肉状脉络膜血管病变、干性 AMD); (4) 对本研究治疗应用药物具有严重的过敏反应。治疗组中男 20 例, 女 14 例, 年龄 57~79 (平均 68.6±9.7) 岁, 病程 6~21 (平均 13.7±5.2) mo, 治疗前最佳矫正视力 (BCVA, LogMAR) 0.85±0.20。对照组中男 17 例, 女 17 例, 年龄 59~79 (平均 68.3±8.0) 岁, 病程 6~18 (平均 13.4±3.7) mo, 治疗前 BCVA (LogMAR) 0.82±0.18。两组患者的年龄、性别、病程、基

线视力比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法 对照组采取光动力疗法治疗, 在暗室内静脉注射光敏剂维替泊芬 6mg/m², 15min 后进行光动力疗法治疗。设置波长为 689nm、光照强度为 600mW/cm², 照射时间 83s, 5d 内避光。治疗组采用雷珠单抗联合光动力疗法治疗, 治疗前 3d 给予氧氟沙星滴眼液滴眼, 4 次/d。表面麻醉后冲洗结膜囊下, 在距角膜缘后 3.5mm 睫状体平坦部进针至玻璃体腔, 注入雷珠单抗 0.05mL。治疗后 3d 给予氧氟沙星滴眼液滴眼, 4 次/d。治疗 1wk 后接受光动力疗法, 治疗同对照组。

分别于治疗前、治疗后 3、6、12mo 使用国际标准视力表进行远视力检测并由验光师进行视力矫正获得 BCVA。采用光学相干断层扫描仪进行黄斑区光学相干断层扫描, 记录视网膜平均厚度、CMT。分别于治疗前、治疗后 3mo 抽取患者空腹静脉血, 3000r/min 离心 10min, 分离血清保存于 -80℃ 冰箱待测, 采用酶联免疫吸附法检测血清 VEGF、血小板衍生生长因子 (PDGF)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1)、内皮抑素 (ES) 水平。

统计学分析: 采用 SPSS16.0 统计学软件处理数据, 采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 组间比较采用重复测量数据的方差分析法, 组内治疗前与治疗后比较采用配对样本 *t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BCVA、视网膜平均厚度、CMT 值比较 不同时间两组患者 BCVA、视网膜平均厚度、CMT 值比较差异均有统计学意义 (BCVA: $F_{\text{组间}} = 23.084, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 41.196, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 27.075, P_{\text{交互}} < 0.001$; 视网膜平均厚度: $F_{\text{组间}} = 35.210, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 62.967, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 38.194, P_{\text{交互}} < 0.001$; CMT 值: $F_{\text{组间}} = 37.198, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 67.409, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 39.116, P_{\text{交互}} < 0.001$)。治疗前, 两组患者的 BCVA、视网膜平均厚度、CMT 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 3、6、12mo, 两组患者的 BCVA、视网膜平均厚度、CMT 值较本组治疗前均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组患者的 BCVA、视网膜平均厚度、CMT 值均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后的血清新生血管调控因子比较 治疗前, 两组患者血清中 VEGF、PDGF、TIMP-1、ES 值差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 3mo, 两组患者的 VEGF、PDGF、ES 值较本组治疗前均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组患者的 VEGF、PDGF、ES 值均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 2。

3 讨论

wAMD 是一种慢性、进展性眼病, 是引起中老年人失明的常见病因, 多发生于 50 岁以上的中老年人, 双眼先后或同时发病^[5]。wAMD 具有发病率高、进展迅速、严重损伤中心视力的特点, 其病因复杂, 发病机制尚未得到阐

表1 两组患者治疗前后 BCVA、视网膜平均厚度、CMT 值比较

指标	分组	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
BCVA(LogMAR)	治疗组	0.85±0.20	0.72±0.17 ^{a,c}	0.61±0.14 ^{a,c}	0.57±0.11 ^{a,c}
	对照组	0.82±0.18	0.80±0.15 ^a	0.70±0.12 ^a	0.65±0.10 ^a
视网膜平均厚度(μm)	治疗组	311.4±38.2	271.0±29.5 ^{a,c}	252.0±30.4 ^{a,c}	243.9±28.5 ^{a,c}
	对照组	317.0±40.1	292.5±32.6 ^a	277.1±25.2 ^a	260.3±24.7 ^a
CMT(μm)	治疗组	387.3±67.9	331.4±59.0 ^{a,c}	289.4±39.5 ^{a,c}	257.8±33.0 ^{a,c}
	对照组	381.6±72.8	359.1±55.8 ^a	321.4±43.4 ^a	280.1±43.6 ^a

注:对照组:采取光动力疗法治疗;治疗组:采用雷珠单抗联合光动力疗法治疗;^a*P*<0.05 vs 本组治疗前,^c*P*<0.05 vs 同一时间点对照组。

表2 治疗前后两组患者的血清新生血管调控因子比较

时间	分组	VEGF(ng/L)	PDGF(μg/L)	TIMP-1(μg/L)	ES(ng/L)
治疗前	治疗组	152.9±21.4	72.5±14.9	77.8±10.2	114.9±17.6
	对照组	155.4±23.0	74.0±16.7	78.2±12.1	112.0±19.0
	<i>t</i>	0.464	0.391	0.147	0.653
	<i>P</i>	0.644	0.697	0.883	0.516
治疗后 3mo	治疗组	76.3±14.2 ^a	45.4±11.0 ^a	75.4±9.5	155.2±23.0 ^a
	对照组	121.8±21.6 ^a	57.8±12.9 ^a	77.2±10.9	130.1±21.5 ^a
	<i>t</i>	5.623	4.265	0.726	4.649
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.470	<0.001

注:对照组:采取光动力疗法治疗;治疗组:采用雷珠单抗联合光动力疗法治疗;^a*P*<0.05 vs 本组治疗前。

明,因此治疗也比较棘手^[6]。光动力疗法是最早被批准用于治疗本病的方法,通过静脉输注光敏剂,被高表达低密度脂蛋白受体的靶细胞新生血管内皮细胞摄取,注射后进行激光照射^[7]。被光激活的光敏剂产生高度活性的、短时维持的单氧、氧自由基,可选择性地损害新生血管内皮细胞,引起病灶周围血栓形成和新生血管闭塞,从而阻断病程进展^[8]。

近年来有研究发现,光动力治疗在引起病灶周围血栓形成和新生血管闭塞的同时也可能会影响生理性脉络膜毛细血管床,引起视网膜缺血、缺氧,导致 VEGF 间接上调、新生血管再次形成,进而导致本病复发,需要重复多次进行光动力治疗。而多次光动力治疗可能增加黄斑区纤维化风险,影响视力水平^[9]。

近年来抗 VEGF 药物在 wAMD 治疗中的作用已逐步得到临床重视,抗 VEGF 药物通过拮抗 VEGF 高表达,抑制新生血管的形成,并影响已形成的新生血管通透性,阻止 wAMD 的病程进展^[10]。雷珠单抗是具有高亲和性重组的人源化单克隆抗体抗原结合片段,有研究发现雷珠单抗可与 VEGF-A 的所有同种型结合,阻断 VEGF 与受体结合,进而抑制新生血管形成,同时不会对脉络膜和神经视网膜造成损伤,避免暗点的形成^[11]。本研究中治疗后 3、6、12mo,采用雷珠单抗结合光动力疗法治疗者的 BCVA、视网膜平均厚度、CMT 值均显著低于单用光动力疗法治疗者,这一结果提示,采用雷珠单抗结合光动力疗法治疗 wAMD 可起到协同增效的作用,充分证实了雷珠单抗对 wAMD 的治疗效果,其通过阻止血管渗漏、封闭脉络膜血管达到治疗目的,可更好地控制 wAMD 患者的色素上皮

层新生血管过度活跃、脉络膜血管生成、局部渗出和瘢痕生成。徐奕爽等^[12]研究发现,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安全有效,可提高患者视力,减轻视网膜水肿,停止或减少息肉样脉络膜血管病变病灶渗漏。而本研究证实,光动力疗法联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 wAMD 可同样获益。

VEGF 是强大的促血管生成因子,其浓度与黄斑水肿的发生呈正相关^[13]。PDGF 是 VEGF 的同源性因子,可直接参与胶原的合成,促进组织纤维化、加速瘢痕的形成,对视网膜细胞、内皮细胞的活性产生重要的影响^[14]。TIMP-1 属于基质金属蛋白酶抑制剂家族,具有抗血管增生的作用^[15]。洪勇等^[16]发现,玻璃体腔注射雷珠单抗辅助用于小梁切除术和全视网膜光凝治疗,可显著降低 NVG 患者 VEGF 和 PDGF 水平,降低眼压、提高视力,安全有效。但关于雷珠单抗对 wAMD 患者 VEGF 和 PDGF 水平的影响相关研究报道较少。本研究创新性在于对治疗前后 wAMD 患者血清新生血管调控因子水平进行检测发现,治疗后 3mo,采用雷珠单抗联合光动力疗法治疗者的血清 VEGF、PDGF 值的下降幅度均显著大于单用光动力疗法治疗者。这一结果证实,雷珠单抗对 wAMD 的治疗效果与其抑制 VEGF-A 异构体片段和 PDGF、拮抗其促视网膜血管新生的作用有关。

ES 为内皮抑素,可通过抑制 VEGF 表达以控制视网膜新生血管形成。陈焯等^[17]研究认为,wAMD 的发生与眼局部细胞因子失衡密切相关。ES 低表达可促进视网膜血管新生,而 wAMD 病情缓解后 ES 水平升高^[17],但本研究中采用雷珠单抗结合光动力疗法治疗者的血清 ES 值

的下降幅度均显著大于单用光动力疗法治疗者,这一结果与陈焯等^[17]的临床研究结论并不一致,有待于进一步研究探讨。

综上所述,wAMD患者采用雷珠单抗联合光动力疗法治疗能取得更加显著的临床效果,更有效地降低血清新生血管调控因子水平。

参考文献

- 1 葛坚,何明光,赵家良,等.我国九省眼病调查中广东省阳西县50岁及以上人群盲和中、重度视力损伤患病率及致病原因调查.中华眼科杂志 2014;50(3):167-172
- 2 王翠,赵博军.年龄相关性黄斑变性的治疗进展.眼科新进展 2016;36(5):489-493
- 3 Thompson RB, Reffatto V, Bundy JQ, et al. Identification of hydroxyapatite spherules provides new insight into subretinal pigment epithelial deposit formation in the aging eye. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(5):1565-1570
- 4 中华医学会眼科学分会眼底病学组中国老年性黄斑变性临床指南与临床路径制订委员会.中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径.中华眼底病杂志 2013;29(4):343-355
- 5 Schmid MK, Bachmann LM, Fas L, et al. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration; a trade-off analysis. *Br J Ophthalmol* 2015;99(2):141-146
- 6 李娜,孙先勇.年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状.中国全科医学 2016;16(9):724-728
- 7 Knickelbein JE, Chew EY, Sen HV. Intraocular inflammation following intravitreal injection of anti-VEGF Medications for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2016;23(2):69-70

- 8 毕延峰.雷珠单抗眼内注射治疗湿性老年黄斑变性的视力变化对比分析.中国实用医药 2015;10(1):117-119
- 9 余斌,陈长征,易佐慧子.玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效观察.中华眼底病杂志 2015;31(3):256-259
- 10 Owsley C, Clark ME, Huisinigh CE, et al. Visual function in older eyes in normal macular health; association with incident early age-related macular degeneration 3 years later. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(4):1782-1789
- 11 胡军平,杨华,李国栋,等.光动力疗法联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性后黄斑区中心视野的改变.眼科新进展 2015;35(11):1039-1043
- 12 徐奕爽,戚沅,易佐慧子,等.光动力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.中国实用眼科杂志 2015;33(9):1054-1058
- 13 龚斌,范传峰,王玉.抗VEGF药物(雷珠单抗)治疗不同病程湿性年龄相关性黄斑变性62例.山东大学耳鼻喉眼学报 2014;28(5):58-61
- 14 何苗,曹奎.雷珠单抗联合光动力疗法对湿性年龄相关性黄斑变性患者视觉功能、敏感度及血清VEGF含量的影响.海南医学院学报 2016;22(17):2066-2068,2072
- 15 Holz FG, Dugel PUL, Weissgerber G, et al. Single chain anti body fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age related macular degeneration; A Randomized controlled study. *Ophthalmology* 2016;123(5):1080-1089
- 16 洪勇,袁苓,罗娜,等.雷珠单抗玻璃体腔注射辅助显微手术治疗对新生血管性青光眼患者血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子含量的影响.血栓与止血学 2017;23(6):975-977
- 17 陈焯,李薇薇,于小蕊,等.渗出型年龄相关性黄斑变性患者血清新生血管调控细胞因子水平变化及意义.中华实用诊断与治疗杂志 2015;29(6):568-570