

PDT 联合雷珠单抗对 PCV 合并玻璃体体积血患者视力和术后并发症的影响

阎 静, 吴建华

基金项目:湖北省卫计委科研立项项目(No. WJ2015MB258)

作者单位:(430060)中国湖北省武汉市,武汉爱尔眼科医院

作者简介:阎静,毕业于武汉大学医学院,副主任医师,主任助理,研究方向:眼底病。

通讯作者:吴建华,毕业于武汉大学医学院,硕士,主任医师,中南大学硕士研究生导师,美国 Doheny Eye Institute 访问学者,武汉爱尔眼科医院院长,眼底病科主任,研究方向:眼底病。

yanjing. eye@ qq. com

收稿日期:2018-07-10 修回日期:2018-11-06

Effects of photodynamic therapy with Ranibizumab on visual acuity and postoperative complications in patients with PCV complicated with vitreous hemorrhage

Jing Yan, Jian-Hua Wu

Foundation item: Scientific Research Project by Health and Family Planning Commission of Hubei (No. WJ2015MB258)

Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Wu. Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China. yanjing. eye@ qq. com

Received:2018-07-10 Accepted:2018-11-06

Abstract

• **AIM:** To explore the photodynamic therapy (PDT) combined with intravitreal injection of Ranibizumab (IVR) on visual acuity, central macular thickness (CMT) and postoperative complications in the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) complicated with vitreous hemorrhage (VH).

• **METHODS:** Totally 71 cases of patients (71 eyes) with PCV complicated with VH were divided into two groups according to the treatment methods. And observation group ($n=43$) was given PDT with IVR after vitrectomy, and control group ($n=28$) was only given IVR adjuvant treatment. The best corrected visual acuity (BCVA), CMT and postoperative complications were followed up at the 1st, 3rd and 6th month after treatment.

• **RESULTS:** After treatment, the BCVA in the two groups was gradually improved while the CMT was gradually decreased with time, and the difference within-groups at different times was statistically significant ($P<0.05$), and there were statistically significant differences in BCVA and CMT between the two groups at the same time after treatment ($P<0.05$). After treatment, the closure of CNV

lesion in observation group was significantly better than that in control group ($P<0.05$), and the complete closure rate was higher than that in control group ($\chi^2=4.508$, $P<0.05$). There was 6 cases (14%) of related complications in observation group after treatment and 5 cases (18%) in control group, and there was no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$).

• **CONCLUSION:** PDT combined with IVR for patients with PCV and VH after vitrectomy is beneficial to promote the absorption of vascular exudate and the elimination of polypoid lesions, thus reducing macular edema, improving the visual acuity and reducing postoperative complications. And its clinical efficacy and safety are worthy of recognition.

• **KEYWORDS:** polypoidal choroidal vasculopathy; vitreous hemorrhage; photodynamic therapy; ranibizumab; visual acuity; central macular thickness; complications

Citation: Yan J, Wu JH. Effects of photodynamic therapy with Ranibizumab on visual acuity and postoperative complications in patients with PCV complicated with vitreous hemorrhage. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(12):2209-2212

摘要

目的:研究光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)联合玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal injection of ranibizumab, IVR)对息肉状脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)合并玻璃体体积血(vitreous hemorrhage, VH)患者视力、黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)和术后并发症的影响。

方法:将71例71眼PCV合并VH患者根据治疗方式不同分为两组,其中观察组($n=43$)在玻璃体切割术后采用PDT联合IVR进行治疗,对照组($n=28$)则仅用IVR辅助治疗。随访两组患者治疗后第1、3、6mo时最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、CMT变化和并发症发生情况。

结果:治疗后两组患者BCVA随时间逐渐改善,CMT随时间逐渐降低,组内不同时间差异有统计学意义($P<0.05$),两组患者治疗后同一时间BCVA、CMT差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组CNV病灶闭合情况明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),完全闭合率高于对照组,差异有统计意义($\chi^2=4.508$, $P<0.05$);治疗后观察组出现相关并发症6眼(14%),对照组5眼(18%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论:PDT联合IVR用于PCV合并VH患者玻璃体切除术后治疗有利于促进血管渗出物质吸收和息肉样病灶消

退,从而减轻黄斑水肿,改善患者视力并减少术后并发症发生,临床疗效和安全性均值得肯定。

关键词: 息肉状脉络膜血管病变;玻璃体积血;光动力疗法;雷珠单抗;视力;黄斑中心凹厚度;并发症

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.12.20

引用: 阎静,吴建华. PDT联合雷珠单抗对PCV合并玻璃体积血患者视力和术后并发症的影响. 国际眼科杂志 2018;18(12):2209-2212

0 引言

息肉状脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)是好发于50~60岁中老年人群的眼底病变,其特征为吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)可见视网膜息肉样病灶及周边分支血管网(branching vascular network, BVN),病变早期或不累及黄斑中心时常无明显症状,但随病程进展可发生玻璃体积血(vitreous hemorrhage, VH)并导致患者视力严重减退,由于病因病机不明,PCV目前尚无特效治疗药物,临床常用治疗方法有光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)、玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal injection of ranibizumab, IVR)等^[1-2]。梁燕华等^[3]研究显示,PDT和IVR联合应用更有利于促进患者息肉样病灶消退并改善患者视力,但合并VH的患者常需先行玻璃体切割术,待眼底视野改善后再行PDT等相关治疗。本文主要研究PDT和IVR联合治疗对PCV合并VH患者视力、黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)及术后并发症的影响,旨在为推广PDT联合IVR应用范围提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2013-02/2017-12我院因VH行玻璃体切除治疗的PCV患者71例71眼,经我院伦理委员会批准,根据治疗方式不同分为两组,其中观察组43例,男25例,女18例,年龄49~78(平均63.74±12.08)岁,最佳矫正视力(BCVA)0.6~0.9(平均0.71±0.12);对照组28例,男13例,女15例,年龄51~76(平均64.29±12.35)岁,最佳矫正视力(BCVA)0.6~0.9(平均0.68±0.13);两组患者临床基本资料差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)因玻璃体腔积血行玻璃体切除治疗;(2)玻璃体切除术后2wk根据PCV诊断标准^[4]及B超、吲哚菁绿血管造影(ICGA)、相干光断层成像(OCT)等检查确诊;(3)伴视物变形、视力下降或视物中央有暗影、暗点;(4)患者临床资料完整、详实;(5)患者及家属知晓本研究并签署同意书。排除标准:(1)伴严重系统疾病;(2)伴其它可能对本研究结果造成影响的眼部病变;(3)此前曾行眼底手术、PDT或抗VEGF治疗;(4)妊娠期或哺乳期患者;(5)无法耐受本研究所用药物、检查或手术方法方案;(6)无法完成有效随访。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均行25G标准玻璃体切割术,最大限度清除玻璃体积血,改善眼底视野,术后常规静脉滴注氨甲环酸并予抗生素和糖皮质激素滴眼3d,2wk后行ICGA等相关检查明确诊断后进行治疗;对照组给予雷珠单抗(10mg/mL)0.05mL进行治疗,之后每月行IVR治疗1次,连续治疗3mo,每次IVR前采用左氧氟沙星滴眼液滴术眼3d,4次/d,术前行复方托吡卡胺滴眼3次以放

表1 两组患者治疗前后BCVA变化 $\bar{x}\pm s$

分组	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo
观察组	43	0.71±0.12	0.49±0.08	0.42±0.08	0.39±0.07
对照组	28	0.68±0.13	0.54±0.09	0.47±0.09	0.43±0.08

注:观察组:玻璃体切割术后行PDT联合IVR治疗;对照组:玻璃体切割术后行IVR治疗。

大瞳孔,采用奥布卡因滴眼液行表面麻醉,每5min 1次,共3次,嘱患者平卧位,常规消毒铺巾后撑开眼睑,采用庆大霉素冲洗结膜囊,然后用1mL注射器抽取雷珠单抗0.05mL,嘱患者往下注视时于颞下8:00方向距角膜缘3~4mm处对准眼球中心垂直巩膜进针,至玻璃体腔后缓慢注射药物;观察组患者先参照TAP相关标准行PDT治疗,按照6mg/m²配制光敏剂注射用维替泊芬(15mg)并于10min内完成静脉注射,完成5min后采用半导体激光进行照射治疗,时间83s,光斑最大径为覆盖整个息肉样病灶后再扩大1000μm,功率密度600mW/cm²,能量密度50J/cm²,波长689nm,术后严格避光2~3d,于第3d同对照组向玻璃体腔注射雷珠单抗0.05mL;两组IVR治疗后第1d监测患者眼压,并常规应用左氧氟沙星滴眼液7d,4次/d,后续每月应用雷珠单抗治疗1次,共3次,随访治疗后6mo时临床疗效。

1.2.2 观察指标 (1)BCVA:采用国际标准视力表检测两组患者玻璃体切割术后,PDT或首次IVR治疗前1d(T0)及治疗后1mo(T1)、3mo(T2)、6mo(T3)时视力水平,并采用LogMAR视力表示,LogMAR=lg(1/小数视力)。(2)CMT:采用OCT检查两组患者T0、T1、T2及T3时CMT变化。(3)脉络膜新生血管(CNV)病灶:采用ICGA检查两组患者T0、T1、T2及T3时CNV病灶变化和荧光渗漏范围,其中CNV完全闭合为病灶大小、荧光强弱无变化;CNV部分闭合为荧光渗漏≤原渗漏范围50%;CNV稳定为病灶范围减小>50%或扩大<50%,并伴荧光渗漏;CNV进展为病灶范围扩大超过50%且伴荧光渗漏。(4)并发症:记录两组患者治疗后相关并发症发生情况,并进行比较分析。

统计学分析:数据分析采用SPSS19.0软件,计数资料以率(%)表示,组间对比进行 χ^2 检验和Fisher确切概率法,等级资料分析采用秩和检验;计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组患者治疗前后数据采用两因素重复测量方差分析,有统计学意义则进一步采用LSD-*t*检验,同时间点两组比较采用独立样本*t*检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后BCVA变化 治疗后两组患者BCVA随时间逐渐改善,组内不同时间差异有统计学意义,两组患者治疗后相同时间BCVA差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=157.225, F_{\text{组间}}=9.697, F_{\text{交叉}}=3.421$,均 $P<0.05$,表1)。

2.2 两组患者治疗前后CMT变化 治疗后两组患者CMT随时间逐渐降低,组内不同时间差异有统计学意义,两组治疗后同一时间CMT差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=213.476, F_{\text{组间}}=15.238, F_{\text{交叉}}=4.975$,均 $P<0.05$,表2)。

2.3 两组患者治疗后CNV病灶变化 治疗后观察组CNV病灶闭合情况明显优于对照组,差异有统计学意义($Z=2.149, P=0.032$);完全闭合率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.508, P<0.05$),见表3,图1、2。

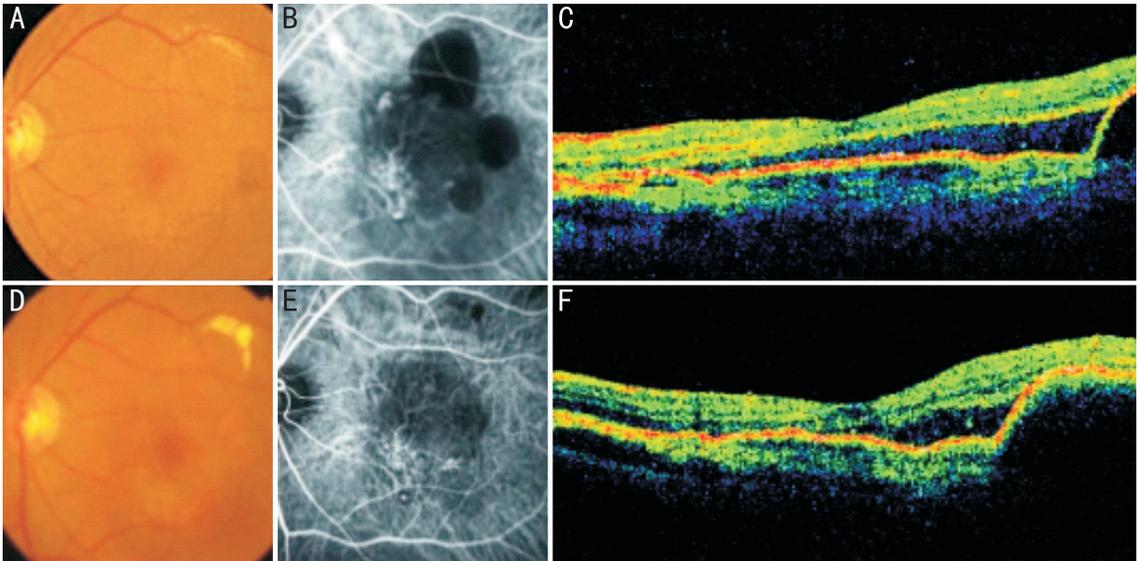


图1 患者,男,71岁,左眼 A:眼底彩图示血液成分渗出导致浆液性视网膜和色素上皮脱离;B:IGGA显示息肉样病变和血管网;C:OCT图像示视网膜剥离、下凹;D:IVR治疗6mo后可见渗出物质吸收、减少;E:治疗后6mo息肉样病变消退且血管网体积无明显增加;F:治疗后6mo浆液性视网膜下凹程度减轻。

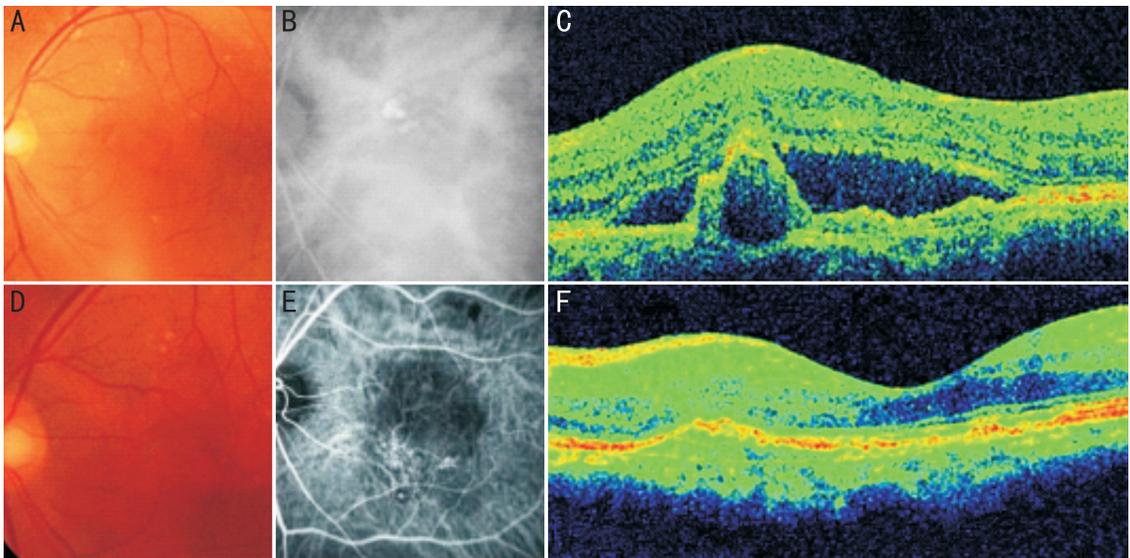


图2 患者,男,75岁,左眼 A:眼底彩图示大面积视网膜下液;B:IGGA显示PCV患者异常血管网;C:OCT显示视网膜下积液合并息肉样病灶;D:治疗后6mo,视网膜渗出物吸收,患者视力改善;E:治疗后6mo,IGGA显示息肉样病灶消退但血管网持续存在;F:治疗后6mo,OCT显示视网膜下液减少,息肉样病灶消失。

表2 两组患者治疗前后 CMT 变化比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

分组	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	43	302.39±40.78	241.68±34.57	202.83±31.45	176.92±28.67
对照组	28	297.84±41.25	264.03±36.91	219.56±32.78	192.43±30.24

注:观察组:玻璃体切割术后行 PDT 联合 IVR 治疗;对照组:玻璃体切割术后行 IVR 治疗。

表3 两组患者治疗后 CNV 病灶变化

眼(%)

分组	眼数	完全闭合	部分闭合	病灶稳定	病灶扩大
观察组	43	38(88)	4(9)	1(2)	0
对照组	28	19(68)	6(21)	2(7)	1(4)

注:观察组:玻璃体切割术后行 PDT 联合 IVR 治疗;对照组:玻璃体切割术后行 IVR 治疗。

2.4 两组患者术后并发症发生情况 两组患者治疗过程中均未见光敏剂及药物毒副作用或全身不适,复查血常规和肝肾功能无明显异常,观察组治疗后出现相关并发症 6

眼(14%),其中结膜充血 2 眼,玻璃体积血 1 眼,玻璃体混浊 2 眼,高血压 1 眼;对照组出现相关并发症 5 眼(18%),其中结膜充血 3 眼,玻璃体混浊 1 眼,眼前活动性暗影 1 例;两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),且除玻璃体出血患者给予活血化瘀药物后逐渐吸收外,其它患者未行特殊处理,均于 2wk 内自行恢复。

3 讨论

VH 为中老年 PCV 患者常见并发症,研究显示动脉瘤样扩张的 CNV 分支状血管网源自浆液性视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)下脉络膜循环系统,常伴

随血管损害和纤维增殖,因而容易发生大片出血从而并发VH,其具体机制目前尚未完全清楚,目前认为玻璃体的积血并非新鲜出血,而是视网膜出血后形成的红细胞碎片自视网膜浸润和迁移所致。统计结果显示VH在国内PCV患者中发生率可达19.9%,可导致患者视力突然下降并对外层视网膜产生不可逆损伤,且目前尚无直接证据表明PCV并发的VH可自行吸收,因此需要积极清除积血以改善眼底状况,并为进一步治疗PCV创造有利条件^[5-6]。

虽然现阶段PCV诊断和治疗水平均已取得明显进步,但因玻璃体发生积血后极大地限制了FFA、IGGA和OCT等检查方法对眼底情况的显示,导致可用于并发VH患者的治疗方案仍然较少,玻璃体切除术是目前治疗PCV并发VH较为常规的方法,不仅能彻底清除混浊的屈光间质,改善患者视力,并为进一步观察眼底病变,寻找积血原因创造条件,同时还能有效解除积血和新生血管膜牵拉视网膜,从而避免或减轻视网膜损伤造成不可逆的视功能损害^[7]。国外研究结果显示,玻璃体切除术治疗PCV合并VH对视力改善率为63%,稳定率25%,而国内相关报道则显示术后视力改善率为79.3%,稳定率为20.7%^[8-9]。大量研究结果显示,玻璃体切除术虽然能有效清除玻璃体积血,但对脉络膜血管病灶无明显作用,因此临床常在术后采用PDT或抗血管内皮细胞生长因子(VEGF)治疗以促进息肉状血管病灶消失。

雷珠单抗是人工合成的单克隆抗VEGF抗体的Fab片段,是目前临床上抗VEGF药物中疗效最佳且安全性良好的一种,在增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)等伴血管增生的眼底病变中具有重要辅助治疗价值^[10]。雷珠单抗可选择性拮抗VEGF-A与VEGF结合从而抑制VEGF表达,抑制新生血管生成并促使新生血管消退,从而减少血管渗漏,促进渗出物吸收,改善黄斑水肿,但其对息肉样病灶封闭作用较差,难以彻底控制血管渗漏,PDT是一种非常有前景的无创性肿瘤治疗手段,其基本原理是利用光敏剂在机体各组织中半衰期不同,可在一段时间之后选择性滞留于肿瘤等病变组织中,采用特定波长激光照射产生各种活性氧类物质破坏组织中微血管结构,同时促进病变细胞坏死和凋亡^[11-12]。本研究结果显示,IVR治疗后1、3、6mo时两组患者BCVA逐渐改善,表明PDT和IVR均可有效改善PCV合并VH患者玻璃体切除术后视力水平,且观察组患者治疗后BCVA改善效果优于对照组,提示联合治疗效果更好,与刘会娟等^[13]研究显示PDT联合IVR治疗患者视力预后优于单用IVR治疗者相一致。

张喜梅等^[14]观察发现,PCV患者CNV病灶眼底自身荧光(FAF)图像特点为中央区域无荧光而周围呈弱荧光,给予IVR治疗后荧光逐渐增强并趋于正常水平,同时患者BCVA也获得改善。本研究结果显示,两组患者治疗后BCVA均获得改善,且黄斑水肿减轻,CNV病灶闭合,渗出减少,且观察组CMT和CNV病灶变化情况均优于对照组,表明PCV合并VH患者行玻璃体切除术后采用PDT与IVR联合治疗有利于提高疗效,分析其原因为PDT能直接破坏血管结构,促进病灶消退,因此联合IVR可快速稳定地减少眼底渗出,减轻黄斑水肿,改善患者视力,表明

PDT和IVR均能有效促进PCV患者息肉样病灶消失,并改善患者视力,且两种方法联合应用可明显提升治疗效果,与梁燕华等^[3]研究结果一致。此外PDT重复应用可增加PRE损伤风险,而雷珠单抗价格高昂,因此两种方法联合应用还有利于减少治疗并发症,节约医疗成本^[15]。本研究中两组患者治疗后并发症发生情况无明显差异,表明单次PDT治疗不良反应较少,联合IVR治疗安全性较高,可与单纯IVR治疗相当。

综上所述,PDT联合IVR用于PCV合并VH患者玻璃体切除术后治疗有利于促进血管渗出物质吸收和息肉样病灶消退,从而减轻黄斑水肿,改善患者视力并减少术后并发症发生,临床疗效和安全性均值得肯定。

参考文献

- 1 马楠,陈有信,巩迪,等. 息肉样脉络膜血管病变吲哚菁绿血管造影与光相断层扫描血管成像图像特征对比观察. 中华眼底病杂志 2015;31(5):421-424
- 2 Kikushima W, Sakurada Y, Sugiyama A, et al. Comparison of two-year outcomes after photodynamic therapy with ranibizumab or aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci Rep* 2017;7(1):16461
- 3 梁燕华,宋艳萍,丁琴,等. 单纯光动力疗法与玻璃体腔注射雷珠单抗以及两者联合治疗息肉样脉络膜血管病变疗效比较. 中华眼底病杂志 2016;32(1):31-35
- 4 Honda S, Matsumiya W, Negi A. Polypoidal choroidal vasculopathy: clinical features and genetic predisposition. *Ophthalmologica* 2014;231(2):59-74
- 5 刘子扬,叶俊杰. 息肉状脉络膜血管病变并发玻璃体积血的机制研究. 眼科新进展 2016;36(2):193-196
- 6 于滨,冉莉莉,张晶,等. 微创玻璃体手术联合雷珠单抗治疗息肉样脉络膜血管病变合并玻璃体出血和出血性视网膜脱离. 中华实验眼科杂志 2016;34(8):690-691
- 7 黄志坚,陈晓,洪玲,等. 25G微创玻璃体切除术治疗玻璃体积血的临床观察. 国际眼科杂志 2016;16(1):118-120
- 8 Kimura S, Morizane Y, Hosokawa M, et al. Submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy treated by vitrectomy and subretinal tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 2015;159(4):683-689
- 9 马楠,叶俊杰,陈有信,等. 玻璃体切除术治疗息肉状脉络膜血管病变并发玻璃体积血的疗效. 协和医学杂志 2013;4(2):145-149
- 10 夏松,陈有信. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的抗VEGF药物治疗进展. 眼科新进展 2016;36(11):1093-1096
- 11 Oishi A, Kojima H, Mandai M, et al. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOS study results. *Am J Ophthalmol* 2013;156(4):644-651
- 12 Inoue M, Arakawa A, Yamane S, et al. Long-term outcome of intravitreal ranibizumab treatment, compared with photodynamic therapy, in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond)* 2013;27(9):1013-1020
- 13 刘会娟,宋艳萍,陈中山,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗与玻璃体腔注射雷珠单抗联合光动力疗法治疗息肉样脉络膜血管病变的视力预后比较. 中华眼底病杂志 2014;30(3):249-252
- 14 张喜梅,徐晓莉,李洁,等. 息肉样脉络膜血管病变患眼玻璃体腔注射雷珠单抗治疗前后眼底自身荧光影像特征观察. 中华眼底病杂志 2017;33(6):587-592
- 15 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