

雷珠单抗联合光动力疗法对年龄相关性黄斑变性 CNV 的治疗效果

闫磐石, 万光明, 董一, 钱诚, 陈悦, 李福祯, 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一科

作者简介: 闫磐石, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。

通讯作者: 闫磐石. junmin_02@163.com

收稿日期: 2017-01-19 修回日期: 2017-04-10

Analysis on the effect of Ranibizumab combined with photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration

Pan-Shi Yan, Guang-Ming Wan, Yi Dong, Cheng Qian, Yue Chen, Fu-Zhen Li, Shen-Zhi Liang

Foundation item: Medical Science and Technology Tackling Plan Program of Henan, 2016 (No. 201602077)

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

Correspondence to: Pan-Shi Yan. The First Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. junmin_02@163.com

Received: 2017-01-19 Accepted: 2017-04-10

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of combination therapy with Ranibizumab and photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration.

• **METHODS:** Totally 78 cases (86 eyes) with age-related macular degeneration in our hospital from January 2012 to December 2015 were selected as the subjects. The patients were randomly divided into two groups, 39 cases (42 eyes) were treated by combination as the combination group and 39 cases (44 eyes) as the control group (only treated with ranibizumab). The changes of visual acuity and choroidal neovascularization (CNV) leakage were compared between the two groups before and after treatment.

• **RESULTS:** After treatment for 6 and 12wk, the best corrected visual acuity (BCVA) value of the combined group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the central retinal thickness (CRT) values of the patients in

the combined group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 12wk of treatment, the total effective rate for CNV leakage in the combined group was 90% compared with that of the control group (82%), there was no significant difference ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The efficacy of the combination therapy is good for CNV leakage, visual acuity and CRT in patients with age-related macular degeneration.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; age-related macular degeneration; choroidal neovascularization; leakage; visual acuity

Citation: Yan PS, Wan GM, Dong Y, et al. Analysis on the effect of Ranibizumab combined with photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(5):933-936

摘要

目的: 探讨雷珠单抗联合光动力疗法治疗年龄相关性黄斑变性对脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 渗漏及视力的影响。

方法: 选取 2012-01/2015-12 在我院接受治疗的 78 例 86 眼年龄相关性黄斑变性患者作为研究对象, 采用随机数字表分为联合组 (雷珠单抗联合光动力疗法) 39 例 42 眼、对照组 (单用雷珠单抗治疗) 39 例 44 眼, 对比两组患者治疗前后的视力、CNV 渗漏情况变化。

结果: 治疗后第 6、12wk, 联合组患者的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 测定值均大于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组患者的黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular retinal thick, CRT) 测定值均小于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 12wk 后, 联合组的 CNV 渗漏治疗总有效率 (90%) 与对照组 (82%) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 雷珠单抗联合光动力疗法治疗年龄相关性黄斑变性对 CNV 渗漏、视力及 CRT 均具有较好的改善作用。

关键词: 雷珠单抗; 年龄相关性黄斑变性; 脉络膜新生血管形成; 渗漏; 视力

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.5.33

引用: 闫磐石, 万光明, 董一, 等. 雷珠单抗联合光动力疗法对年龄相关性黄斑变性 CNV 的治疗效果. *国际眼科杂志* 2017; 17(5):933-936

0 引言

老年黄斑变性也称为年龄相关性黄斑变性, 一般好发于 45 岁以上患者, 表现为进行性视力损伤。随着国内人

口老龄化加剧,本病发生率呈现上升趋势,严重地影响了老年人群身心健康,其中渗出型黄斑变性是造成患者视力丧失的主要临床类型,患者以黄斑区域出现脉络膜新生血管为特点,造成了黄斑区域出血和渗出^[1]。目前临床证实,促新生血管生长因子可以特异性作用在血管内皮细胞,促进血管内皮细胞发生增殖,诱导新生血管形成以及血管渗漏增加,通过阻断血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达可使血管发生重塑,促进不成熟新生血管回退,因此被认为是治疗脉络膜和视网膜新生血管最有潜力的靶点,有效地改善患者预后^[2]。我院采用雷珠单抗联合光动力治疗年龄相关性黄斑变性脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)患者,现将其临床治疗效果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2012-01/2015-12在我院接受治疗的78例86眼年龄相关性黄斑变性患者作为研究对象,采用随机数字表分为联合组39例42眼、对照组39例44眼。联合组39例42眼,其中男22例23眼,女17例19眼,年龄60~85(平均72.4±9.8)岁,病程12~64(平均27.2±11.0)mo,治疗前患者的最佳矫正视力(best corrected vision, BCVA)为38.2±6.9(字母数),治疗前患者黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CRT)为372.4±67.3μm。对照组39例44眼,男24例27眼,女15例17眼,年龄60~83(平均71.8±9.5)岁,病程12~78(平均30.8±12.5)mo,治疗前BCVA为38.5±7.0(字母数),治疗前CRT为365.5±60.3μm。两组患者的年龄、性别、BCVA、CRT值差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前与患者均签署知情同意书,获得医院医学伦理委员会的同意。

1.1.1 纳入标准 年龄相关性黄斑变性患者的诊断标准参考中华医学会眼科学分会制定的诊断标准^[3]:(1)所有纳入对象经眼底血管荧光造影(fundus fluorescein angiography, FFA)/吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)、眼底照相检查,患者均存在CNV渗漏;(2)CRT≥250μm。

1.1.2 排除标准 排除标准:(1)合并肝肾功能障碍、造血系统疾病的患者;(2)妊娠及哺乳期妇女;(3)虹膜新生血管生成、眼科炎症疾病、青光眼、既往眼部手术病史等;(4)视网膜色素上皮细胞萎缩、视网膜下纤维化、累及中心凹的视网膜前膜、视网膜血管阻塞、视网膜脱离、黄斑裂孔等;(5)眼压≥22mmHg;(6)对治疗药物严重不适的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均进行西医常规治疗,注射前3d用妥布霉素滴眼液治疗,3次/d,玻璃体注射治疗严格按照眼科手术要求进行,在洁净手术室内完成,注射前充分冲洗结膜囊,表面麻醉满意后在颞下方角膜缘下3.5mm部位采用30G针头垂直在患者巩膜面刺入眼内分别注入药物进行治疗。对照组注射雷珠单抗0.05mL。联合组在雷珠单抗治疗后1wk联合光动力治疗,1次/d,连续治疗12wk后,观察治疗效果。两组手术结束后均采取地塞米松滴眼液滴眼,6次/d,连续应用7d,每隔1mo重复注射1次,连续注射3mo后观察治疗效果。

1.2.2 观察指标 对比两组患者治疗前和治疗后2、6、12wk的BCVA、黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CRT)、眼压(intraocular pressure, IOP)的检测结果;对比两组患者治疗12wk后的CNV渗漏情况,渗漏停

表1 两组患者治疗前后BCVA的变化 ($\bar{x}\pm s$, 字母数)

组别	眼数	治疗前	治疗后2wk	治疗后6wk	治疗后12wk
联合组	42	38.2±6.9	41.8±6.6	46.8±7.2 ^{a,c}	49.1±7.0 ^{a,c}
对照组	44	38.5±7.0	40.3±7.4	42.0±6.6 ^a	45.8±6.5 ^a
F			38.097		
P			<0.001		

注:对照组:注射雷珠单抗;联合组:联合光动力治疗;^a $P<0.05$ vs 本组治疗前;^c $P<0.05$ vs 对照组。

表2 两组患者治疗前后CRT的变化 ($\bar{x}\pm s$, μm)

组别	眼数	治疗前	治疗后2wk	治疗后6wk	治疗后12wk
联合组	42	372.4±67.3	341.8±55.9	320.1±52.4 ^{a,c}	291.7±47.3 ^{a,c}
对照组	44	365.5±60.3	352.0±59.1	342.5±56.0 ^a	326.6±51.8 ^a
F			28.041		
P			<0.001		

注:对照组:注射雷珠单抗;联合组:联合光动力治疗;^a $P<0.05$ vs 本组治疗前;^c $P<0.05$ vs 对照组。

止:新生血管处不再渗漏或轻微染色;渗漏减少:新生血管渗漏的面积减少>1/2;持续渗漏:新生血管渗漏面积减少不足1/2;渗漏增加:新生血管渗漏的面积较治疗前增加;渗漏停止+渗漏减少为治疗有效。视力检查采用国际标准视力表进行裸眼视力检查。黄斑中心凹视网膜厚度检测采用光学相干断层扫描仪进行黄斑中心凹视网膜厚度测量,扫描方式选择通过中心凹水平和垂直方向进行线性扫描,并定量开展测量。CNV渗漏采用眼底荧光素血管造影进行检查。CNV面积采用荧光显微镜下观察脉络膜新生血管的面积。

统计学分析:数据统计分析采用SAS10.0进行处理,BCVA、CRT、IOP检测值采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)进行统计描述,重复测量数据采用重复测量的方差分析,两组同一时间点比较采用两组独立样本的t检验,组内治疗前后数据比较采用LSD-t检验;CNV渗漏治疗总有效率采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后BCVA的变化 治疗后第6、12wk,联合组患者的BCVA测定值均大于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗后第6、12wk,两组患者的BCVA值较本组治疗前均显著地提高($P<0.05$,表1)。

2.2 两组患者治疗前后CRT的变化 治疗后第6、12wk,联合组患者的CRT测定值均小于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗后第6、12wk,两组患者的BCVA值较本组治疗前均显著地降低($P<0.05$,表2)。

2.3 两组患者治疗前后IOP的变化 两组患者治疗前和治疗后第2、6、12wk的IOP测定值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.4 两组患者的CNV渗漏情况 治疗12wk后,联合组的CNV渗漏治疗总有效率为90%,与对照组比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.342, P>0.05$,表4)。

3 讨论

年龄相关性黄斑变性属于临床常见的眼科疾病,患者中心视力丧失,发病与年龄呈现相关性,年龄越大患者发病率越高,该病主要是视网膜色素上皮层和神经视网膜进行性病变引发的视力降低或者基本丧失,与视网膜色素上皮代谢功能衰退有关^[4-5]。一般将黄斑变性分为萎缩型

表 3 两组患者治疗前后 IOP 的变化 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 6wk	治疗后 12wk
联合组	42	15.5±2.7	15.8±2.4	16.0±2.6	15.7±2.5
对照组	44	15.3±2.4	15.5±2.1	15.7±2.7	15.6±2.8
F			1.557		
P			0.482		

注:对照组:注射雷珠单抗;联合组:联合光动力治疗。

表 4 两组患者的 CNV 渗漏情况 眼

组别	眼数	渗漏停止	渗漏减少	渗漏持续	渗漏增加	总有效率(%)
联合组	42	15	23	4	0	90
对照组	44	10	26	8	0	82

注:对照组:注射雷珠单抗;联合组:联合光动力治疗。

和渗出型,前者出现脉络膜毛细血管萎缩和玻璃膜增厚引发黄斑区域萎缩性改变,视力不知不觉降低,出现视物变形;后者则是由于玻璃膜破坏,CNV 侵入到视网膜下形成视网膜新生血管性黄斑病变,引发后极部视网膜渗出、出血,形成了机化瘢痕。目前认为 CNV 发病的主要因素是缺氧和炎症反应,缺氧后脉络膜血流减少引发缺氧是 CNV 始发因素,而炎症或者视网膜色素上皮代谢紊乱后使巨噬细胞自脉络膜穿过玻璃膜进入到 RPE 分泌细胞因子,RPE 细胞与感光细胞分泌细胞因子后启动了新生血管生长过程^[3,6]。一方面巨噬细胞受到炎症反应刺激分泌多种血管生长因子,炎性反应介质打破了微环境中细胞因子网络平衡,直接或者间接促进新生血管形成^[7];另一方面新生血管可以趋化更多巨噬细胞炎症因子浸润到组织中,放大了局部效应,加重了炎症反应,促进更多新生血管形成^[8]。

大量临床研究证实,脉络膜新生血管形成过程中重要的血管内皮生长因子是一种对热和酸相对稳定的糖蛋白二聚体,是临床所知道最强的具有选择性促内皮细胞有丝分裂因子和血管生成因子,可以通过和受体结合参与多种生理与病理性血管形成的过程^[9-10]。VEGF 还可以引发血管内皮细胞迁移与管状结构形成,破坏血-视网膜屏障,视网膜血管通透性增高,视网膜发生水肿,促进视网膜局部缺血缺氧加重,形成了 CNV^[11]。研究显示 VEGF 广泛分布在人体多种组织结构中,大脑、肾脏、肝脏以及眼部广泛存在,对维持眼部血管完整性发挥了重要作用,在眼部视网膜毛细血管周细胞、视网膜色素上皮细胞与视网膜内皮细胞均存在,正常状态下当出现缺氧以及炎症刺激后其表达水平升高,诱导病态新生血管形成,因此本病治疗和预防关键是抑制血管生成 VEGF^[12-13]。我院采用玻璃体内注入抗 VEGF 药物可以抑制新生血管形成,降低了血管通透性、调控血-视网膜屏障通透性,达到促进视网膜内渗液吸收并改善黄斑水肿的作用。

我院应用了雷珠单抗玻璃体内注射治疗,雷珠单抗属于第 2 代人源化抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段,是我国自主研发药物,适合在眼内应用,可以结合并抑制 VEGF 所有的活性异构体和降解产物,完全渗透视网膜全层,能够同 VEGF 高度亲和,通过非特异性与所有活化形式的 VEGF-A 相结合,抑制了 VEGF 和受体相互作用,减少了新生血管的生成^[14]。光动力治疗属于新型治疗方法,主要针对黄斑中心凹下脉络膜新生血管治疗

的激光技术,将光增敏剂注入体内循环至眼部结合大量的脉络膜新生血管,用长波长冷激光照射病变的部位,选择性破坏异常新生血管,让新生的血管封闭,效果显著,且对周围正常组织不造成伤害,避免了传统热激光治疗损伤眼底正常组织带来的副作用。本研究显示,治疗后第 6、12wk,联合组患者的 BCVA 测定值均大于对照组,差异具有统计学意义,说明采用雷珠单抗联合光动力治疗可以显著提升患者矫正视力。治疗后第 6、12wk,联合组患者的 CRT 测定值均小于对照组,差异具有统计学意义,说明采用雷珠单抗联合光动力治疗能降低黄斑中心视网膜厚度。但是两组治疗第 2、6、12wk 的 IOP 测定值差异均无统计学意义,说明两组治疗对患者眼压影响差异不大。

与以往研究不同^[15],我们在观察治疗正常治疗效果的同时进一步研究了远期渗透率,同时发现,治疗 12wk 后联合组的 CNV 渗漏治疗总有效率(90%)与对照组(82%)比较,差异无统计学意义,说明采用雷珠单抗联合光动力治疗和雷珠单抗在改善患者 CNV 渗漏治疗总有效率方面疗效相当。

综上所述,雷珠单抗联合光动力治疗年龄相关性黄斑变性对 CNV 渗漏、视力及 CRT 均具有较好的改善作用。

参考文献

- Li X, Xu G, Wang Y, et al. Salty and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration; results from a 12-month randomized phase 2 study: aurora study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
- Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156(1):15-22
- 黎晓新. 普及推广“中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径”规范老年性黄斑变性的诊断治疗. *中华眼底病杂志* 2013;29(4):341-342
- Chang AA, Li H, Broadhead GK, et al. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(1):188-192
- Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33(8):1605-1612
- 白玉婧,黎晓新. 新生血管性老年性黄斑变性药物治疗面临的挑战与未来的发展趋势. *中华眼底病杂志* 2016;32(1):3-7
- 蔡锡安,彭惠. 两种抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑病变的疗效. *国际眼科杂志* 2016;16(8):1501-1502
- 曾仁攀,梁小琼,王国平等. 新型抗 VEGF 融合蛋白 Conbercept 玻璃体腔注射治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效评价. *临床眼科杂志* 2015;12(3):216-219
- 田晓燕,刘涛,魏静,等. 抗血管内皮生长因子单克隆抗体 Ranibizumab 治疗湿性年龄相关性黄斑变性方案的探索. *眼科新进展* 2014;34(11):1062-1064
- 黄萍,王雯倩,石砚,等. 贝伐单抗联合小梁切除术或睫状体光凝术治疗晚期新生血管性青光眼疗效比较. *中华实验眼科杂志* 2015;33(4):362-366
- 侯宪如,程湧,张琦,等. 玻璃体腔注射卡铂联合贝伐单抗治疗难治型视网膜母细胞瘤的疗效观察. *中华眼科杂志* 2015;13(2):126-129
- Kriechbaum K, prage S, Mylonas G, et al. Intravitreal bevacizumab (AVastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic

macular edemaone-yeat results. *Eye(Lond)* 2014;28(1):9-15
 13 马臻,王海燕,王雨生,等. 光学相干断层扫描引导的贝伐单抗眼内注射治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效分析. *中华眼底病杂志* 2013;29(4):357-361

14 梁书增,程辉,张雪梅. 创伤性膈肌破裂的早期诊断和外科治疗. *中华全科医学* 2016;14(3):394-396
 15 金昱,石安娜,刘森. 玻璃体内注射雷珠单抗(Ranibizumab)治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. *眼科新进展* 2014;34(9):855-857

中国科技核心期刊眼科学类期刊 2015 年主要指标及排名

刊名	总被引频次		影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	核心版 2037(扩展版 3690)	2(2)	核心版 1.075(扩展版 1.408)	1(1)	75.52	1
国际眼科杂志	核心版 2292(扩展版 4693)	1(1)	核心版 0.505(扩展版 0.988)	7(2)	47.46	2
眼科新进展	核心版 1184(扩展版 2151)	4(4)	核心版 0.573(扩展版 0.961)	4(3)	42.69	3
中华眼底病杂志	核心版 809(扩展版 1348)	6(6)	核心版 0.729(扩展版 0.928)	2(4)	42.30	4
中国实用眼科杂志	核心版 1527(扩展版 3336)	3(3)	核心版 0.548(扩展版 0.791)	6(6)	40.04	5
中华实验眼科杂志	核心版 928(扩展版 1508)	5(5)	核心版 0.412(扩展版 0.615)	9(8)	39.05	6
临床眼科杂志	核心版 485(扩展版 1179)	9(7)	核心版 0.467(扩展版 0.791)	8(6)	32.23	7
中华眼视光学与视觉科学杂志	核心版 613(扩展版 927)	7(8)	核心版 0.549(扩展版 0.783)	5(7)	26.20	8
眼科	核心版 497(扩展版 905)	8(9)	核心版 0.386(扩展版 0.483)	10(9)	17.19	9
中国斜视与小儿眼科杂志	核心版 295(扩展版 631)	10(10)	核心版 0.579(扩展版 0.891)	3(5)	16.88	10
10种期刊平均值	1067		0.582			

国际眼科杂志社摘编自 2016 版《中国科技期刊引证报告》(核心版及扩展版)