

雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗 DR 合并新生血管性青光眼

姜 辉¹, 李家臣², 黄亚琳²

引用:姜辉,李家臣,黄亚琳.雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗 DR 合并新生血管性青光眼.国际眼科杂志 2019;19(6):988-991

作者单位:¹(463000)中国河南省驻马店市中心医院眼科;
²(450008)中国河南省郑州市,河南省人民医院眼科

作者简介:姜辉,毕业于河南医科大学,本科,副主任医师,研究方向:眼底病诊断及治疗。

通讯作者:姜辉.lanse_ye@sina.com

收稿日期:2019-02-09 修回日期:2019-05-08

摘要

目的:探究雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗 DR 合并新生血管性青光眼(NVG)的临床效果。

方法:选取2016-01/2018-02我院眼科收治的DR合并NVG患者198例,根据治疗方案不同分为观察组(103例)和对照组(95例),观察组采用术前注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗,对照组单纯采用玻璃体切割术治疗,玻璃体切割术后10~15d II期实施Ahmed房水引流阀植入。观察两组治疗后眼压、BCVA、VEGF等指标变化情况。

结果:观察组的玻璃体切割术的手术时间、新生血管出血次数、电凝次数均低于对照组($P < 0.001$)。观察组在玻璃体切割术后1wk和II期Ahmed房水引流阀植入术后1mo BCVA、眼压均低于对照组($P < 0.001$)。观察组II期Ahmed房水引流阀植入术前VEGF和术后1mo视网膜黄斑中心凹厚度均低于对照组($P < 0.001$)。观察组总并发症发生率低于对照组(10.7% vs 28.4%, $P < 0.05$)。

结论:雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗DR合并NVG的疗效显著,且使II期Ahmed房水引流阀植入手术难度下降,对患者视力、眼压水平恢复较好。

关键词:雷珠单抗;玻璃体切割术;糖尿病视网膜病变;新生血管;青光眼

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.22

Ranibizumab combined with vitrectomy for DR with neovascular glaucoma

Hui Jiang¹, Jia-Chen Li², Ya-Lin Huang²

¹Department of Ophthalmology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, Henan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Henan People's Hospital, Zhengzhou 450008, Henan Province, China

Correspondence to: Hui Jiang, Department of Ophthalmology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, Henan Province, China. lanse_ye@sina.com

Received:2019-02-09 Accepted:2019-05-08

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effect of ranibizumab combined with vitrectomy in treatment of diabetic retinopathy (DR) with neovascular glaucoma (NVG).

• **METHODS:** Selected 198 patients from 2016-01 to 2018-02 DR merger NVG eye treated in our hospital according to the different treatments were divided into observation group (103 cases) and control group (95 cases). Preoperative observation group used by licensed joint resistance for the treatment of vitreous cut, for the treatment of the control group only with vitreous cut, vitreous cut after 10-15d II period implementation Ahmed aqueous humor drainage valve implantation. The changes of intraocular pressure, BCVA and VEGF in the two groups after treatment were observed.

• **RESULTS:** The time of vitrectomy, the number of neovascularization and electrocoagulation in the observation group were all lower than those in the control group ($P < 0.001$). Observation group in the vitreous cut postoperative 1wk and II Ahmed, a aqueous humor drainage valve implantation after 1mo BCVA, intraocular pressure was significantly lower than control group ($P < 0.001$). Observation group stage II Ahmed aqueous humor drainage valve implantation before VEGF and postoperative 1mo macular center thickness of the concave is lower than the control group ($P < 0.001$). The total complication rate in the observation group was lower than that in the control group (10.7% vs 28.4%, $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Licensed joint resistance for the treatment of vitreous cut DR merger NVG curative effect is distinct, and made them II period Ahmed aqueous humor drainage valve implants difficulty falling, recovery of patients' visual acuity, intraocular pressure level is good.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; vitrectomy; diabetic retinopathy; neovascular; glaucoma

Citation: Jiang H, Li JC, Huang YL. Ranibizumab combined with vitrectomy for DR with neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(6):988-991

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者较为常见的并发症,是糖尿病血糖控制不佳,视网膜血管出现病变,也是导致患者最终失明的主要原因^[1]。糖尿病视网膜病变病理表现为视网膜新生血管大量形成,发展越严重会导致患者新生毛细血管破裂,血液直接进入玻璃体腔,导致玻璃体出现积血,纤维增殖膜出现收缩,使视网膜被牵拉脱离^[2-3]。目前临床上对于DR的常规治疗

表1 两组患者玻璃体切割手术中一般情况比较

组别	眼数	手术时间 (min)	新生血管出血次数 (次)	电凝次数 (次)
观察组	103	103.41±10.82	0.59±0.18	0.67±0.28
对照组	95	121.30±11.21	1.35±0.22	1.63±0.31
<i>t</i>		11.424	26.689	22.894
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:观察组:术前注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗;对照组:单纯采用玻璃体切割术治疗。

方案是采用药物、手术等干预,但单一治疗方案临床效果均欠佳,不能完全抑制疾病发展^[4]。玻璃体切割术是眼科常用的治疗 DR 的手术方案,可有效去除玻璃体内积血,改善视网膜牵拉受力作用,利于患者视网膜复位,恢复视力^[5]。但该手术方案,只能解除积血问题,并不能从源头改善新生血管形成。新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种病因复杂,对视功能和眼球结构破坏严重的继发性青光眼,常规的抗青光眼药物和手术治疗效果均不佳^[5]。雷珠单抗是一种可抑制新生视网膜血管的药物,对 DR 有一定临床意义^[6]。本试验就以我院眼科收治的 198 例糖尿病视网膜病变合并新生血管性青光眼患者的临床资料进行回顾性研究,探究其临床疗效。具体分析如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2016-01/2018-02 我院眼科收治的 198 例糖尿病视网膜病变合并新生血管性青光眼患者作为研究对象。根据患者治疗方案不同分为观察组 (103 例 103 眼) 和对照组 (95 例 95 眼), 观察组患者采用术前注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗, 对照组单纯采用玻璃体切割术治疗。观察组:男 53 例,女 50 例;年龄 50~76 (平均 56.7±6.4) 岁;糖尿病病史 5~16 (平均 10.9±2.8) a;青光眼分期: I 期 58 例, II 期 45 例。对照组:男 46 例,女 49 例;年龄 51~78 (平均 57.3±6.6) 岁;糖尿病病史 6~15 (平均 11.2±2.6) a;青光眼分期: I 期 52 例, II 期 43 例。两组患者年龄、性别、糖尿病病史、青光眼分期等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过我院医学伦理委员会批准通过。

1.1.1 纳入标准

(1) 患者均符合第八版《内科学》^[7]糖尿病视网膜病变合并新生血管性青光眼的诊断标准;(2) 糖尿病视网膜病变处于 IV~V 期;(3) 青光眼分期处于 I~II 期;NVG 分期^[6]: I 期 (青光眼前期):虹膜或前房角红变,但不危及滤过功能,眼压正常; II 期 (开角型青光眼期):前房角无关闭,但新生血管形成并伸入小梁网,房水外流受阻,眼压升高; III 期 (闭角型青光眼期) 新生血管收缩,前房角粘连,关闭,眼压急剧升高;(4) 患者为双眼发病,取病变较重眼入组研究,如双眼程度一致,统一取右眼为研究对象;(5) 患者或家属签署知情同意书。

1.1.2 排除标准

(1) 患者有眼部外伤史;(2) 患者已有视网膜脱离;(3) 患者伴有晶状体混浊;(4) 患者为高度近视;(5) 患者眼睛出现感染;(6) 患者伴有其他的血液系统疾病;(7) 患者伴有严重的甲状腺功能亢进。

1.2 方法

所有患者均为同一术者实施手术。对照组患者术前不注射雷珠单抗治疗,直接采取玻璃体切割术,使用 0.02g/mL 利多卡因 (国药准字 H37022147) 和 7.5g/L 布比卡因 (国药准字 H20020570) 按照 1:1 混合后对眼球

进行麻醉,待麻醉起效后进行标准三通道玻璃体切除,清除眼球内积血,剥离视网膜前增殖膜,全视网膜光凝,手术完毕后填充硅油。观察组患者采用雷珠单抗 (注册证号 S20140003) 进行预处理,在注射前 3d 采用 5g/L 左氧氟沙星滴眼液 (国药准字 J20100046), 4 次/d,持续到注射当天,再采用盐酸丙美卡因滴眼液 (注册证号 H20160133) 进行表面麻醉,冲洗结膜囊,在角膜缘后约 4mm 进针注入 10mg/mL 雷珠单抗 0.05mL,在注射后 1h 严格控制眼压稳定,并在 1wk 后进行玻璃体切割术。两组患者术后均使用可吸收线进行缝合,并给予妥布霉素地塞米松眼膏 (3.5g/支,批准文号 H20140737) 进行涂眼。

II 期手术

玻璃体切割术后 10~15d,待虹膜新生血管基本消退,前房炎症反应明显减轻后行 II 期 Ahmed 房水引流阀植入术。术中采用球后阻滞麻醉,在颞上象限做以穹窿为基底的结膜瓣,将引流盘固定于角膜缘后 9~10mm 处浅层巩膜上,将 AGV 引流管修剪到合适长度后插入前房,固定于浅层巩膜上,缝合后妥布霉素地塞米松眼膏包眼,术后妥布霉素地塞米松滴眼液 4 次/d,复方托吡卡胺滴眼液 2 次/d 滴眼,1~2wk。

观察指标

两组患者玻璃体切割手术时间,玻璃体切割手术中出血次数、电凝次数。检测两组患者术前以及玻璃体切割手术后 1wk, II 期 Ahmed 房水引流阀植入术后 1mo 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 情况、采用 Goldmann 测量眼内压变化情况。采用光相干断层扫描测定 II 期 Ahmed 房水引流阀植入术后 1mo 黄斑中心凹厚度值。玻璃体开始手术前、II 期 Ahmed 房水引流阀植入术开始前房水中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平,在患者开眼后生理盐水冲洗结膜囊,在角膜缘穿刺进入抽取 0.1mL 房水,在 -70℃ 冰箱中保存,采用 ELISA 检测 VEGF 水平,操作按照试剂盒说明书操作。

统计学方法

采用统计学软件 SPSS22.0 进行分析,计量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,重复测量资料比较采用重复测量方差分析,非重复测量治疗组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以百分率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术一般情况比较

观察组患者的玻璃体切割手术时间、玻璃体切割手术中新生血管出血次数、电凝次数均显著低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.001$),见表 1。

2.2 两组患者 BCVA 比较

两组患者手术前后 BCVA 比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组别}}=19.736, F_{\text{时间}}=939.645$, 均 $P<0.001$)。两组患者术前 BCVA 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),观察组患者在术后 1wk, 1mo BCVA 值均显

表2 两组患者不同时间 BCVA 比较

($\bar{x} \pm s$, LogMAR)

组别	眼数	术前	玻璃体切割手术术后 1wk	Ⅱ期 Ahmed 房水引流阀植入术后 1mo
观察组	103	1.86±0.59	0.43±0.12	0.45±0.13
对照组	95	1.84±0.62	0.58±0.15	0.59±0.16
<i>t</i>		0.232	7.798	6.779
<i>P</i>		0.816	<0.001	<0.001

注:观察组:术前注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗;对照组:单纯采用玻璃体切割术治疗。

表3 两组患者不同时间眼压测定比较

($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	眼数	术前	玻璃体切割手术术后 1wk	Ⅱ期 Ahmed 房水引流阀植入术后 1mo
观察组	103	46.8±5.1	16.8±3.1	14.1±2.1
对照组	95	47.1±5.3	19.2±3.5	16.1±2.9
<i>t</i>		0.405	5.115	5.589
<i>P</i>		0.685	<0.001	<0.001

注:观察组:术前注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗;对照组:单纯采用玻璃体切割术治疗。

表4 两组患者不同时间 VEGF 和视网膜黄斑中心凹厚度值比较

$\bar{x} \pm s$

组别	眼数	VEGF (pg/mL)		Ⅱ期 Ahmed 房水引流阀植入术后 1mo 视网膜黄斑中心凹厚度值(μm)
		玻璃体切割手术术前	Ⅱ期 Ahmed 房水引流阀植入术前	
观察组	103	350.1±56.4	115.8±22.4	262.2±35.4
对照组	95	348.4±55.3	141.3±26.4	289.3±37.6
χ^2		0.213	7.346	5.223
<i>P</i>		0.830	<0.001	<0.001

注:观察组:术前注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗;对照组:单纯采用玻璃体切割术治疗。

表5 两组患者并发症比较

眼(%)

组别	眼数	玻璃体出血	一过性眼压升高	视网膜脱离	合计
观察组	103	3(2.9)	8(7.8)	0	11(10.7)
对照组	95	5(5.3)	19(20.0)	3(3.2)	27(28.4)

注:观察组:术前注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗;对照组:单纯采用玻璃体切割术治疗。

著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$),见表2。

2.3 两组患者眼压测定比较 两组患者手术前后眼压比较差异有统计学意义($F_{组别} = 35.989, F_{时间} = 2081.013$, 均 $P < 0.001$)。两组患者术前眼压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组患者在术后 1wk, 1mo 眼压均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$),见表3。

2.4 两组患者 VEGF 和视网膜黄斑中心凹厚度值比较 两组患者术前 VEGF 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),引流阀植入术前 VEGF 和引流阀植入术后 1mo 视网膜黄斑中心凹厚度值均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$),见表4。

2.5 两组患者并发症比较 观察组患者总并发症发生率 10.7%,显著低于对照组总并发症发生率 28.4%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 10.030, P = 0.002$),见表5。

3 讨论

玻璃体切割术是目前对糖尿病视网膜病变常用的治疗方案,在糖尿病视网膜病变中,眼部视网膜新生血管本身通透性较大,容易出现视网膜水肿,因此单纯采用玻璃体切割术可能会导致患者出现血管破裂出血,使手术视野不清,手术操作不便,清除不彻底等缺点^[8-10]。VEGF 是一种高度特异性的促血管内皮生长因子,具有增加血管通透性、增殖和血管形成的功能,近年来已有研究表明糖尿

病视网膜病变与 VEGF 密切相关^[11-12]。VEGF 是眼内新生血管的刺激因子,当视网膜出现缺血,机体应激性出现 VEGF 的高表达,房水中的 VEGF 会显著升高,在虹膜、前房角等位置大量出现新生血管,并且能够一定程度上破坏血-视网膜屏障,导致出现新生血管性青光眼^[13-14]。糖尿病视网膜病变合并新生血管性青光眼单纯采用玻璃体切割术手术难度较大。

NVG 是一种与新生血管形成有关的青光眼,对眼球和视功能破坏严重,常常继发于全身或眼部的严重缺血性视网膜疾病,主要临床表现为虹膜和前房角新生血管膜形成,眼压显著升高,同时伴有明显的眼部充血、角膜水肿等症状。雷珠单抗是一种单克隆抗体片段,主要作用是靶向抑制人 VEGF,并且亲和力较高,使 VEGF 无法与其受体结合,阻碍新生血管的生成,并降低血管通透性^[15-16]。本试验研究发现玻璃体切割术中观察组患者的手术时间、新生血管出血次数、电凝次数均显著低于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.001$),表明术前采用雷珠单抗进行预处理,对新生血管有一定抑制作用,视网膜水肿缓解,进行手术时视野清晰便于操作,牵拉时不易出现视网膜脱落,可显著降低手术难度,减少手术时间、新生血管出血次数以及电凝次数。同时本研究结果显示,Ⅱ期手术前房水中 VEGF 显著低于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.001$),分析原因在于观察组术前采用雷珠单抗进行预

处理,通过手术可将房水中 VEGF 进行清除,并破坏新生血管支架,雷珠单抗具有抑制 VEGF 的作用,术后可显著减少新生血管的产生,通透性降低,使房水中 VEGF 减少,有利于阻碍患者病情进展。本文创新点在于先进行玻璃体切割术控制原发病,Ⅱ期行引流阀植入,使Ⅱ期手术效果更好。通过对患者进行随访发现,观察组患者在术后 1wk,1mo BCVA、眼压、视网膜黄斑中心凹厚度值以及并发症均显著低于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.001$),以上结果均表明术前使用雷珠单抗进行预处理,可使 VEGF 合成、分泌减少,在一定程度上缓解视网膜水肿,使视网膜黄斑中心凹厚度值下降,同时能够使手术视野清晰,降低手术难度,使术后并发症显著减少,新生血管减少,虹膜、房角血管萎缩,使房内压出现下降,视力矫正较好。Brown 等^[16]指出,雷珠单抗能抑制眼底新生血管形成,在改善黄斑水肿、提高视力水平方面具有积极意义,与本研究结果一致。宋莉等^[17]采用雷珠单抗辅助 PPV 治疗 PDR,发现术后 70% 患者视力提高,且随访期间未出现与药物有关的不良反应。章晖等^[18]以 174 例 PDR 患者作为对象,均行 23G PPV 治疗,注射雷珠单抗组医源性视网膜裂孔及术后并发症发生率显著低于未注射雷珠单抗组,均与本文研究结果一致。

综上所述,雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗糖尿病视网膜病变合并新生血管性青光眼的临床效果显著,抑制 VEGF 的合成、分泌,减少新生血管的产生,术后并发症显著降低,视力恢复良好。本文不足之处是随访时间过短,样本量不足,后期将继续进行随访,扩大样本量,多中心合作,为临床治疗提供更多的指导。

参考文献

- 1 Mc Anany JJ, Wanek J, Zelkha R, *et al.* Neural constraints on visual acuity in proliferative diabetic retinopathy. *Optom Vis Sci* 2014;91(2):194-199
- 2 Welikala RA, Dehmeshki J, Hoppe A, *et al.* Automated detection of proliferative diabetic retinopathy using a modified line operator and dual classification. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;114(3):247-261
- 3 Yang X, Xu J, Wang R, *et al.* A Randomized Controlled Trial of Conbercept Pretreatment before Vitrectomy in Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol* 2016;2016:2473234
- 4 胡明祥,沈勇,王军.雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变合并 I、Ⅱ期青光眼临床观察. *解放军医药杂志* 2016;28(7):55-58
- 5 de Carlo TE, Bonini Filho MA, Bauman CR, *et al.* Evaluation of

Preretinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(2):115-119

6 张梦思,秦萍,徐利辉.玻璃体腔注射雷珠单抗对增殖性糖尿病视网膜病变合并牵拉性视网膜脱离手术效果的影响. *广东医学* 2018;39(2):283-285

7 葛均波,徐永健.内科学.第 8 版.北京:人民卫生出版社 2013:124-126

8 Ahsan M, Saim KM, Murtaza J, *et al.* Effect of pan retinal photocoagulation on central macular thickness and visual acuity in proliferative diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci* 2016;32(1):221-224

9 李洁,顾朝辉,赵玮,等.玻璃体腔注射雷珠单抗联合玻璃体切除术治疗新生血管性青光眼疗效观察. *中国医师进修杂志* 2017;40(9):833-836

10 Seymenoglu RG, Ulusoy MO, Başer EF. Safety and efficacy of panretinal photocoagulation in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy using pattern scan laser versus conventional YAG laser. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32(1):22-26

11 Sassa Y, Yoshida S, Ishikawa K, *et al.* The kinetics of VEGF and MCP-1 in the second vitrectomy cases with proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2016;30(5):221-224

12 李佳佳,陈彬川,李帅飞.雷珠单抗辅助双微创眼前后节联合手术治疗合并白内障的增殖性糖尿病视网膜病变. *中国现代医学杂志* 2017;27(28):124-126

13 Zhou AY, Zhou CJ, Yao J, *et al.* Panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2016;9(12):1772-1778

14 张鹏,尚庆丽,马景学,等.增生性糖尿病视网膜病变患者玻璃体切割术后新生血管性青光眼危险因素分析. *中华眼底病杂志* 2017;33(3):124-126

15 Bhavsar AR, Torres K, Glassman AR, *et al.* Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;132(7):889-890

16 Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, *et al.* Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials:RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120(10):2013-2022

17 宋莉,沙翔垠,杨瑞明,等.雷珠单抗辅助玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变. *中国实用眼科杂志* 2015;33(11):1275-1277

18 章晖,叶波,邱新文,等.雷珠单抗辅助 23G 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