

PDR 患者 PPV 术前行雷珠单抗注射对手术效果及并发症的影响

胡海涛, 孙涛, 王红, 吴华新, 郝兰香

引用: 胡海涛, 孙涛, 王红, 等. PDR 患者 PPV 术前行雷珠单抗注射对手术效果及并发症的影响. 国际眼科杂志 2019; 19(5): 817-820

基金项目: 盐城市医学科技发展计划项目 (No.YK2014016)

作者单位: (224006) 中国江苏省盐城市第一人民医院眼科

作者简介: 胡海涛, 毕业于南京医科大学, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 视光学与屈光手术、眼表疾病、晶状体病与眼底病。

通讯作者: 郝兰香, 毕业于山东大学, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变、糖尿病合并冠心病相关研究. haolanfang@sina.com

收稿日期: 2019-01-08 修回日期: 2019-04-02

摘要

目的: 探讨 PDR 患者行玻璃体切割术 (PPV) 前玻璃体内注射雷珠单抗对手术效果、并发症的影响。

方法: 选取我院 2016-01/2018-01 拟实施 PPV 手术的患者 84 例 106 眼, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 各 42 例, 两组均采用 PPV 手术治疗, 观察组术前给予雷珠单抗玻璃体注射治疗。对比两组患者手术前后的 BCVA、黄斑中心凹厚度、血清 VEGF、人生长停滞特异性蛋白 6 (GAS6)、人基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)、手术并发症。

结果: 术前两组 BCVA 无差异 ($P>0.05$); 术后 3mo, 观察组的 BCVA 显著优于对照组 ($P<0.05$)。术后 1wk, 观察组的黄斑中心凹厚度小于对照组 ($P<0.05$); 术后 3mo, 两组的黄斑中心凹厚度无差异 ($P>0.05$)。术前两组患者的血清 VEGF、GAS6、SDF-1 水平无差异 ($P<0.05$); 术后 1wk, 观察组的血清 VEGF、GAS6、SDF-1 水平低于对照组 ($P<0.05$)。观察组的并发症率低于对照组 (5.9% vs 20.0%, $P<0.05$)。

结论: PDR 患者行 PPV 前玻璃体内注射雷珠单抗能显著地降低黄斑厚度、血清 VEGF、GAS6、SDF-1 水平, 提升手术后的视力, 降低手术并发症发生率。

关键词: 增生型糖尿病视网膜病变; 玻璃体切割术; 雷珠单抗; 并发症

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.25

Effect of ranibizumab injection on the surgical outcome and complications of PDR patients before PPV

Hai-Tao Hu, Tao Sun, Hong Wang, Hua-Xin Wu, Lan-Xiang Hao

Foundation item: Yancheng Medical Science and Technology Development Plan Project (No.YK2014016)

Department of Ophthalmology, Yancheng First People's Hospital, Yancheng 224006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Lan - Xiang Hao. Department of Ophthalmology, Yancheng First People's Hospital, Yancheng 224006, Jiangsu Province, China. haolanfang@sina.com

Received: 2019-01-08 Accepted: 2019-04-02

Abstract

• AIM: To investigate the effect of intravitreal injection of ranibizumab on the surgical outcomes and complications of PDR patients.

• METHODS: We selected 84 patients with 106 eyes who were scheduled to undergo PPV surgery in our hospital from 01-2016/01-2018. According to the random number table method, the observation group and the control group were divided into 42 cases. Both groups were treated with PPV surgery, and the observation group was given a vitreous injection of ranibizumab before surgery. The BCVA, macular foveal thickness, serum VEGF, GAS6, SDF-1, and surgical complications were compared between the two groups before and after surgery.

• RESULTS: There was no difference in BCVA between the two groups before operation ($P>0.05$). At 3mo after operation, the BCVA of the observation group was significantly better than that of the control group ($P<0.05$). At 1wk postoperatively, the foveal thickness of the observation group was smaller than that of the control group ($P<0.05$). At 3mo after operation, there was no difference in the thickness of the foveal fove between the two groups ($P>0.05$). There were no differences in serum VEGF, GAS6 and SDF-1 levels between the two groups before surgery ($P<0.05$). At 1wk postoperatively, the serum levels of VEGF, GAS6 and SDF-1 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The complication rate of the observation group was lower than that of the control group (5.9% vs 20.0%, $P<0.05$).

• CONCLUSION: Intravitreal injection of ranibizumab in patients with PDR can significantly reduce macular thickness, serum VEGF, GAS6, and SDF-1 levels, improve visual acuity after surgery, and reduce the incidence of surgical complications.

• KEYWORDS: proliferative diabetic retinopathy; vitrectomy; ranibizumab; complications

Citation: Hu HT, Sun T, Wang H, et al. Effect of ranibizumab injection on the surgical outcome and complications of PDR patients before PPV. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(5): 817-820

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病较为常见的并发症之一, 近年来发病率呈现升高趋势,

表1 两组患者的基线资料对比

组别	例数(眼数)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(例)	糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)	术前 BCVA(眼)			
					手动	指数	0.02~0.10	0.12~0.25
观察组	42(51)	62.5±5.4	22/20	14.3±4.0	20	24	6	1
对照组	42(55)	63.0±4.6	25/17	14.6±5.8	20	26	7	2
$t/\chi^2/Z$		-0.514	0.435	-0.308			0.340	
P		0.608	0.510	0.759			0.952	

注:对照组:仅给予玻璃体切割手术治疗;观察组:术前玻璃体腔注射雷珠单抗联合玻璃体切割手术治疗。

表2 术前后两组患者的视力比较

时间	组别	眼数	眼(%)				
			手动	指数	0.02~0.10	0.12~0.25	0.30~
术前	观察组	51	20(39.2)	24(47.1)	6(11.8)	1(2.0)	0
	对照组	55	20(36.4)	26(47.3)	7(12.7)	2(3.6)	0
术后 3mo	观察组	51	2(3.9)	8(15.7)	15(29.4)	15(29.4)	11(21.6)
	对照组	55	4(7.3)	11(20.0)	24(43.6)	12(21.8)	4(7.3)

注:对照组:仅给予玻璃体切割手术治疗;观察组:术前玻璃体腔注射雷珠单抗联合玻璃体切割手术治疗。

发生原因是由糖尿病导致的微血管病变导致的,严重的DR是目前导致糖尿病患者失明的重要原因。糖尿病会造成患者视网膜微血管改变,眼内新生血管形成等严重并发症,因此临床需要积极开展干预治疗^[1]。以往临床主张对DR合并玻璃体积血采取玻璃体切割手术治疗,但是部分患者术后视力恢复仍较差,而且手术过程中要将增殖膜完全切割干净以缓解其对视网膜牵拉作用,而增殖膜表面存在大量的新生血管,剥除过程中会出血,甚至会造成视网膜损伤,因此增加了手术治疗难度。雷珠单抗属于人源化的重组单克隆抗体片段,近年来研究发现其具有靶向性作用,能够抑制人血管内皮生长因子的表达,能有效地抑制新生血管的发生^[2]。本研究观察了增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者行玻璃体切割术(PPV)前玻璃体内注射雷珠单抗对手术效果的影响,以期为临床提供指导和依据,现汇报如下。

1 对象和方法

1.1 对象 采用前瞻性研究方法,选取我院2016-01/2018-01拟实施PPV手术的PDR患者84例106眼,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各42例。两组研究对象的年龄、性别、糖尿病病程、术前BCVA比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.1.1 纳入标准 (1)糖尿病的诊断标准参考中华医学会内分泌学分会制定的诊断标准;(2)PDR的诊断标准参考美国眼科协会临床指南《糖尿病视网膜病变2014年版》,处于增殖期;(3)均为首次治疗的患者,所有患者均由我院一位具有10a手术经验的医生完成;(4)本研究经医学伦理委员会批准,术前与患者签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)青光眼;(2)眼部感染;(3)白内障;(4)高血压患者;(5)凝血系统疾病;(6)伴有其他禁忌证。

1.2 方法 本研究采用随机区组设计,所有治疗措施均在我院同一组医生的治疗下完成,同时由主任级别医生进行过程管控。

1.2.1 治疗方法 观察组:手术前7d玻璃体腔注射雷珠单抗,常规消毒后采用奥布卡因表面麻醉,使用碘伏对结膜囊进行冲洗,使用1mL注射器抽取雷珠单抗0.05mL(0.5mg)在颞下距离角巩膜缘4mm注入玻璃体腔。7d后给予患者23G玻璃体切割手术,常规巩膜三切口,全视网膜镜下切除中轴部和周边部玻璃体,使用23G玻璃体切

表3 两组患者的黄斑中心凹厚度比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	术后 1wk	术后 3mo
观察组	51	256.5±22.9	235.2±20.0
对照组	55	280.8±29.5	239.1±24.8
t		-4.711	-0.887
P		<0.01	0.377

注:对照组:仅给予玻璃体切割手术治疗;观察组:术前玻璃体腔注射雷珠单抗联合玻璃体切割手术治疗。

割头及眼内镊对增殖膜进行剥离及切除,解除增殖膜对视网膜的牵拉,手术过程中对出血点给予电凝止血,行全视网膜激光凝,手术结束时如有必要时可以行硅油填充。对照组:仅给予玻璃体切割手术治疗,方法同观察组。两组手术操作均由同一技术成熟医师开展操作。

1.2.2 观察指标及其检测方法 检测对比两组患者手术前后的最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹厚度、血清血管内皮生长因子(VEGF)、人生长停滞特异性蛋白6(GAS6)、人基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、手术并发症,患者定期到我院门诊接受医生检查及眼底相关检查(包括对术后再出血的观察、医源性裂孔观察及眼底光学断层扫描)。抽取空腹静脉血5mL离心分离上清液待检,采用酶联免疫吸附法测定VEGF浓度,采用双抗体夹心法测定GAS6、SDF-1浓度变化,所有试剂盒均由南京建成生物制品有限公司提供,严格按照试剂盒说明书进行操作。

统计学分析:所有数据均采用双录入的方式确保数据完整准确。采用统计学软件SPSS16.0进行分析,计量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两组独立样本 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验、Fisher检验或Wilcoxon秩和检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者视力比较 术前,观察组和对照组的BCVA差异无统计学意义($Z=-0.411, P=0.681$);术后3mo,观察组的BCVA显著优于对照组,差异有统计学意义($Z=-2.239, P=0.025$),见表2。

2.2 两组患者黄斑中心凹厚度比较 术后1wk,观察组的黄斑中心凹厚度测定值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);术后3mo,观察组和对照组的黄斑中心凹厚度差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表 4 两组患者手术前后血清 VEGF、GAS6、SDF-1 水平比较

 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	VEGF($\mu\text{g/L}$)		GAS6(ng/L)		SDF-1(ng/L)	
		术前	术后 1wk	术前	术后 1wk	术前	术后 1wk
观察组	42	420.8 \pm 35.7	320.5 \pm 27.5	5162.8 \pm 883.0	3381.4 \pm 396.8	1164.5 \pm 251.7	202.6 \pm 50.3
对照组	42	416.4 \pm 39.0	358.8 \pm 31.2	5085.6 \pm 1054.2	3828.9 \pm 515.4	1053.7 \pm 291.4	443.8 \pm 92.7
<i>t</i>		0.539	-5.968	0.364	-4.459	1.865	-14.821
<i>P</i>		0.591	<0.01	0.717	<0.01	0.066	<0.01

注:对照组:仅给予玻璃体切割手术治疗;观察组:术前玻璃体腔注射雷珠单抗联合玻璃体切割手术治疗。

表 5 两组患者手术并发症情况比较

眼

组别	眼数	术后再出血	医源性裂孔	并发症发生率(眼,%)
观察组	51	2	1	3(5.9)
对照组	55	6	5	11(20.0)
<i>Fisher</i> χ^2		-	-	4.601
<i>P</i>		0.273	0.206	0.032

注:对照组:仅给予玻璃体切割手术治疗;观察组:术前玻璃体腔注射雷珠单抗联合玻璃体切割手术治疗。

2.3 两组患者手术前后血清 VEGF、GAS6、SDF-1 水平比较 术前,两组患者的血清 VEGF、GAS6、SDF-1 水平差异均无统计学意义($P>0.05$);术后 1wk,观察组的血清 VEGF、GAS6、SDF-1 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

2.4 两组患者手术并发症发生率比较 观察组的并发症发生率为 5.9%,低于对照组的 20.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

糖尿病视网膜病变是糖尿病极为常见的并发症,发病率呈现逐年升高的趋势,也是临床导致患者致盲的重要原因,其造成患者视力损伤的重要原因是由于黄斑部位出现水肿以及新生血管形成和毛细血管发生闭塞^[3]。研究发现糖尿病视网膜病变的发生同糖尿病病程具有明显相关性,随着病程延长,DR 的发生率呈现明显升高趋势,其病变的基础为微血管病变,人体视网膜毛细血管包括了内皮细胞、基底膜与周细胞,发生 DR 后患者周细胞出现选择性丢失,基底膜变厚,形成了局部的微血管瘤,而且内皮细胞增生,毛细血管的代偿功能弱化,内皮细胞屏障功能下降,血液成分发生外渗后导致毛细血管的闭塞,最终导致视网膜缺血^[4]。研究还显示糖尿病患者体内存在大量的糖基化终产物,一方面可导致细胞与组织功能受到影响形成慢性并发症,包括视网膜血液供应无法维持视网膜正常结构与起到维持营养视网膜神经上皮细胞功能作用^[5];另一方面可以同特异性受体相结合并改变蛋白质与细胞功能,造成了内皮细胞通透性升高,产生较多炎性介质并吸引激活其他炎性效应细胞,引发了血管壁结构的改变^[6-7]。目前认为增生型糖尿病视网膜病变为糖尿病视网膜病变的终末期,临床主要通过玻璃体切除手术进行治疗,对新生血管造成的玻璃体腔出血进行清除,同时解除增殖膜的牵拉作用以恢复视网膜正常位置,减少血管内皮细胞生长因子水平以达到挽救患者视力的目的。由于国人中采取激光治疗尚未能普及,而开展玻璃体切割手术中可能由于牵拉造成新生血管发生破裂导致手术视野模

糊,增加手术难度^[8]。另一方面相关研究还发现玻璃体切割手术还容易诱发玻璃体再出血,部分患者体内凝血因子发生失衡导致血液不容易凝固,不利于手术进行^[9-10]。此外手术后也容易发生眼压升高,主要是由于手术应激产生的炎症反应以及手术结束时使用的眼内填充物导致。近年来研究发现在手术过程中联合使用抗血管药物可以消退新生血管形成,对于减少术中出血效果显著,便于医师开展手术操作,减少了手术并发症发生。为了提高玻璃体切割手术的治疗效果并减少并发症,本研究联合雷珠单抗注射辅助治疗,该药物属于重组人源抗血管内皮生长因子单克隆抗体片段,可以和机体血管内皮生长因子的亚型进行结合,使新生血管消退,减少血管渗漏的发生^[11]。雷珠单抗可以穿透内界膜进入视网膜下的间隙,减少了内皮细胞增生,使新生血管萎缩,减少术中出血,降低手术难度,便于手术开展,同时缩短了手术时间从而减少手术并发症的发生^[12]。郭翠玲等^[2]报道采用雷珠单抗玻璃体腔注射对增生型糖尿病视网膜病变患者血糖影响不明显,但能有效抑制血清 VEGF 的生物学特性,效果更明显,同本研究结果相似。本研究观察了多种相关细胞因子水平在围手术期的变化,其中血管内皮生长因子是最为常用的指标,其水平升高表明患者体内有新生血管形成,因此抑制血管内皮生长因子提示了新生血管形成减少^[13]。GAS6 则具有参与血小板糖蛋白结合的作用,进而促进纤维蛋白原和血小板发生交联,减少新生血管出血的发生。而 SDF-1 属于趋化因子,通过与相应受体结合诱导了内皮祖细胞朝向病灶进行集聚,而且现代研究证实了其水平同视网膜新生血管数量具有正相关性^[14]。本研究发现术后 1wk,观察组的血清 VEGF、GAS6、SDF-1 水平低于对照组,说明 PPV 前玻璃体内注射雷珠单抗应用在 PDR 患者中可以抑制新生血管生成,改善病情并在一定程度上降低手术难度,也表明注射雷珠单抗对抑制患者血管形成具有重要作用,能够提升手术治疗的效果。

本研究显示,术后 3mo,观察组的 BCVA 显著优于对照组,说明 PPV 前玻璃体内注射雷珠单抗应用在 PDR 患者中可以显著恢复视力。术后 1wk,观察组的黄斑中心凹厚度测定值低于对照组;术后 3mo,观察组和对照组的黄斑中心凹厚度差异无统计学意义($P>0.05$),说明 PPV 前玻璃体内注射雷珠单抗应用在 PDR 患者能够降低黄斑中心凹厚度。观察组的并发症发生率(5.9%)低于对照组的 20.0%,说明 PPV 前玻璃体内注射雷珠单抗应用在 PDR 患者中可以减少手术并发症发生。本研究的优势在于证实了术前应用雷珠单抗玻璃体腔注射提高了 PPV 手术对 PDR 患者的治疗作用,为临床寻求合理的更为可靠的治

疗PDR的综合方案奠定了基础,但是本研究纳入患者数量有限,随访时间较短,因此还需要进一步开展多中心、大样本量、随机性试验深入论证。

综上所述,PDR患者行PPV前玻璃体内注射雷珠单抗能显著地降低黄斑厚度、血清VEGF、GAS6、SDF-1水平,提升手术后的视力,降低手术并发症发生率。

参考文献

- 1 李洋,李秋明,王梦华,等. 增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切除术前注射雷珠单抗与曲安奈德疗效对比研究. 中国实用眼科杂志 2016; 34(6):559-563
- 2 郭翠玲,赵仲平,何琼敏,等. 雷珠单抗玻璃体腔注射对增生性糖尿病视网膜病变患者血清血管内皮生长因子的影响. 医学综述 2016; 22(10):1984-1987
- 3 朱丽,陈晓,宋艳萍,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合25G玻璃体视网膜手术治疗增生型糖尿病视网膜病变的临床观察. 中华眼底病杂志 2016; 32(1):22-25
- 4 李琴,王建宏,张明媚,等. 23G玻璃体切割术前玻璃体腔注射雷珠单抗的临床观察. 国际眼科杂志 2016; 16(10):1959-1961
- 5 Forooghian F, Kertes PJ, Eng KT, *et al.* Alterations in intraocular cytokine levels following intravitreal ranibizumab. *Can J Ophthalmol* 2016; 51(2):87-90
- 6 李松涛,霍永军. VI期PDR患者术前应用雷珠单抗对玻璃体切割术效果的影响. 中国实用眼科杂志 2016; 34(4):337-341
- 7 Hsu J, Khan MA, Shieh WS, *et al.* Effect of Serial Intrasilicone Oil

- Bevacizumab Injections in Eyes with Recurrent Proliferative Vitreoretinopathy Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol* 2016; 161(8):65-70
- 8 王默,廖欣,谢春蕾,等. 不同时间玻璃体腔注射雷珠单抗辅助玻璃体切割手术治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察. 中华眼底病杂志 2016; 32(3):300-305
- 9 Dong F, Yu C, Ding H, *et al.* Evaluation of Intravitreal Ranibizumab on the Surgical Outcome for Diabetic Retinopathy With Tractional Retinal Detachment. *Medicine* 2016; 95(8):e2731
- 10 马列,黎晓新. 玻璃体腔注射雷珠单抗对增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后再出血的防治作用. 中华实验眼科杂志 2017; 35(1):69-72
- 11 李艳颖,赵晶,刘桂海,等. 应用雷珠单抗并23G玻璃体切割术治疗糖尿病视网膜病变术前术后对比分析. 中国实用眼科杂志 2016; 34(4):334-336
- 12 冯希敏,祁颖,张凤妍,等. 玻璃体内注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察. 眼科新进展 2016; 36(11):1079-1081
- 13 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期青光眼的临床观察. 解放军医药杂志 2016; 28(7):55-58
- 14 刘建伟,李聪伶,于海群. 雷珠单抗玻璃体内注射对增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割术效果的影响. 眼科新进展 2016; 36(3):265-267