

## · 经验交流 ·

# 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的疗效观察

杜颖红

增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是糖尿病患者最常见的致盲原因。发生不能吸收的玻璃体积血,甚至视网膜脱离时,需要行玻璃体切除术。但在严重的PDR手术中,剥离视网膜前新生血管膜时易引起出血,从而影响了术野的清晰,加重了手术难度,器械反复进出玻璃体腔内,增加了潜在的并发症<sup>[1]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在PDR的发生、发展中起了重要作用。近年来,抗VEGF药物被认为可以快速改善糖尿病性视网膜病变所导致的新生血管渗漏,短期内可以消退虹膜和视网膜的新生血管<sup>[2]</sup>。本次研究对PDR患者行玻璃体切除术不同时期联合应用或不应用雷珠单抗的疗效做了对比研究。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年3月至2019年5月在浙江省普陀区人民医院眼科诊治的PDR患者62例62眼,所有患者均确诊为2型糖尿病,患眼均符合PDR的诊断标准<sup>[3]</sup>;不合并视网膜脱离;并剔除:①玻璃体内腔有抗VEGF药物注射史者;②原有黄斑部疾病史者;③原有高度近视及PDR之外对本次研究结果可能产生影响的视网膜疾病者;④不能完成预期随访者。本次研究通过本院医学伦理委员会审批。随机分为三组:术前注药组20例(20眼),其中男性10例(10眼)、女性10例(10眼);年龄45~72岁,平均年龄(63.80±1.54)岁。术中注药组22例(22眼),其中男性12例(12眼)、女性10例(10眼);年龄38~73岁,平均年龄(64.80±1.77)岁。未注药组20例(20眼),其中男性8例(8眼)、女性

12例(12眼);年龄48~75岁,平均年龄(65.55±1.42)岁。三组患者的性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

1.2 方法 三组均行23G标准三通道经睫状体扁平部玻璃体切除,根据患者不同的病情联合晶状体超声乳化、视网膜增殖膜剥除、视网膜光凝等。术前注药组于玻璃体切除前5~7 d在手术室按照内眼手术标准,常规消毒铺巾,表面麻醉下在玻璃体腔注射10 mg/ml的雷珠单抗针(由美国诺华公司生产)0.05 ml(含雷珠单抗0.5 mg)。术中注药组在玻璃体切除手术结束时在玻璃体腔内注射雷珠单抗针0.05 ml。未注药组行单纯的玻璃体切除,不注射任何药物。术后给予平衡液或硅油填充。

1.3 观察指标 比较三组患者的手术时间,术前与术后1月最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),术后1周、1月和3月的黄斑中心凹厚度(central foveal thickness, CFT)和术后1月玻璃体再积血情况。手术时间定义为从开始建立玻璃体手术三通道开始计时至手术完毕关闭切口结束。视力检查采用国际通用对数表检查,并将结果转换为最小分辨角对数视力记录,BCVA数值越小代表视力越好。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。计量资料采用单因素方差分析和 $t$ 检验。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组的手术时间、手术前后BCVA及术后CFT比较见表1

由表1可见,三组患者的手术时间比较,差异有统计学意义( $F=6.20$ ,  $P < 0.05$ ),术前注药组的手术

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.004.019

作者单位:316100 浙江舟山,浙江省舟山市普陀区人民医院眼科

时间明显短于术中注药组和未注药组( $t$ 分别=-3.49、-4.69,  $P$ 均 $<0.05$ ),但术中注药组和未注药组比较,差异无统计学意义( $t=-0.30, P>0.05$ )。三组的术前BCVA比较,差异无统计学意义( $F=0.62, P>0.05$ )。术后1月三组的BCVA与同组术前比较,均有不同程度的提高,差异均有统计学意义( $t$ 分别=-4.04、-1.85、-2.68,  $P$ 均 $<0.05$ )。术前注药组和术中注药组术后的BCVA低于未注药组( $t$ 分别=-2.86、-3.77,  $P$ 均 $<0.05$ ),但术前注药组和术中注

药组BCVA比较,差异无统计学意义( $t=0.14, P>0.05$ )。三组术后1周的平均CFT比较,差异无统计学意义( $F=3.15, P>0.05$ )。三组术后1月的CFT比较,差异有统计学意义( $F=6.84, P<0.05$ ),且术前注药组和术中注药组CFT低于未注药组( $t$ 分别=-3.89、-3.60,  $P$ 均 $<0.05$ ),术前注药组和术中注药组CFT比较,差异无统计学意义( $t=-0.88, P>0.05$ )。三组术后3月的CFT比较,差异无统计学意义( $F=3.69, P>0.05$ )。

表1 三组的手术时间、手术前后BCVA及术后CFT等情况比较

组别	手术时间/min	BCVA		术后CFT/ $\mu\text{m}$		
		术前	术后1月	1周	1月	3月
术前注药组	75.20 ± 15.10	1.10 ± 0.41	0.60 ± 0.36 <sup>#△</sup>	286.35 ± 51.46	267.00 ± 34.47 <sup>△</sup>	284.25 ± 38.57
术中注药组	87.91 ± 14.01*	1.56 ± 2.58	0.58 ± 0.30 <sup>#△</sup>	288.41 ± 47.87	273.18 ± 32.79 <sup>△</sup>	279.77 ± 41.62
未注药组	92.00 ± 18.12*	1.23 ± 0.48	0.88 ± 0.29 <sup>#</sup>	323.00 ± 57.43	309.00 ± 48.33	313.75 ± 49.76

注: \*:与术前注药组比较,  $P<0.05$ ; #:与同组术前比较,  $P<0.05$ ; △:与未注药组比较,  $P<0.05$ 。

2.2 术后1月内玻璃体再积血情况 术后1月内,术前注药组、术中注药组、未注药组发生玻璃体再积血分别有1例、1例、3例,5例患者均在2周内出血自行吸收。三组的术后1月玻璃体再积血发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.92, P>0.05$ )。

2.3 术后并发症 三组患者均未出现全身的不良反应,未出现眼内炎、视网膜脱落等严重的眼部并发症,未注药组有1例术后填充硅油后发生高眼压,经过局部降压眼水治疗后眼压恢复正常。

### 3 讨论

糖尿病性视网膜病变造成的黄斑水肿和PDR,其发生率在1型和2型糖尿病患者中分别是23%和14%<sup>[4]</sup>,一旦发生,视力损害严重,且较难恢复。一旦发生玻璃体积血不能吸收,甚至牵引性视网膜脱离,玻璃体切除手术是有效的治疗手段。PDR患眼的玻璃体切割手术的关键在于切净增殖的纤维血管膜,解除视网膜的牵拉。而在术中切除新生血管膜常会出现玻璃体腔出血情况,会影响术野的清晰,从而加大了手术的难度,医源性视网膜裂孔出现的概率会随之增高,也会增加手术中的风险、手术之后出现并发症的概率,甚至导致手术的最终失败<sup>[5]</sup>。抗VEGF药物是通过阻止VEGF与其特异性受体结合的跨膜级联反应,从而降低血管的通透性,抑制新生血管的生成,减少血管渗漏<sup>[6]</sup>。雷珠单抗是目前临床比较常用的抗VEGF药物。

本次研究的结果显示,术前注药组的手术时间

明显短于术中注药组和未注药组( $P$ 均 $<0.05$ ),而术中注药组和未注药组的手术时间无明显差异,说明术前玻璃体腔注射雷珠单抗有助于缩短手术时间,与类似报道[7,8]一致。原因可能是术前注射雷珠单抗使视网膜及纤维血管膜的新生血管有部分消退,手术中剥膜时出现大出血的概率降低,可以减少电凝止血的可能性和器械进出眼内的次数,从而缩短了手术时间。对于手术结束时注药组和未注药组而言,手术中用器械剥膜,解除牵拉,易发生视网膜裂孔,从而使手术耗时更长。

术后黄斑水肿是导致术后视力差的主要原因。本次研究还显示,三组在术后1月的视力均得到了明显的提高,术前、术中注药组的术后视力优于未注药组( $P$ 均 $<0.05$ )。术后1月时,术前、术中注药组的CFT明显低于未注药组,可见玻璃体腔注射雷珠单抗可以短期内减少玻璃腔再次出血的概率、减轻黄斑水肿,从而使视力明显提高。另外,本次研究显示,术前注药组和术中注药组虽然术后1月的BCVA和CFT比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),但从数据上分析:术中注药组更有助于降低CFT,从而改善BCVA。可能与术前注药组经过玻璃体切割后会使得药物流失,致残留的雷珠单抗有效浓度不足有关。本次研究发现,术后3月三组患者的CFT较术后1月都有不同程度的增厚,分析原因可能与雷珠单抗的半衰期短有关。有研究报道:雷珠

(下转第368页)

- 生检验杂志,2017, 27(11):1566-1568.
- 9 吴著球.临床输血不良反应情况分析及对策[J]. 中国继续医学教育,2016,8(7):27-29.
- 10 张红,谢跃文,李茂,等.去白细胞成分输血对肿瘤患者的价值及输血不良反应、术后感染率的改善分析[J].解放军预防医学杂志,2019,37(2):124-125.
- 11 林泽宇,任伟,姚洁,等.老年患者输血相关不良反应的临床分析[J].检验医学与临床,2017, 14(1):70-72.
- 12 原敏,聪海,甘玮玮,等.血浆过敏原筛查在预防输血过敏反应中的应用研究[J].中国输血杂志,2016, 29(2):153-156.

(收稿日期 2019-11-01)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第352页)

单抗的玻璃体内半衰期为9 d,有效药物浓度可持续1个月<sup>[9]</sup>。需要多次重复注药才能维持效果。

玻璃体再积血是PDR患者玻璃体切除术后常见的并发症,发生率为13%~40%<sup>[10]</sup>。玻璃体再出血原因通常认为是视网膜新生血管的渗漏、残留玻璃体上的纤维血管膜出血等引起。有研究证实,PDR患者无论是玻璃体切除术前还是手术结束时玻璃体腔注射雷珠单抗均可降低手术后玻璃体腔再次出血的发生率<sup>[11]</sup>。本次研究发现三组术后1月的玻璃再积血发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可能与样本量少导致研究偏差有关,也可能是术后硅油的填充,降低了玻璃体再积血的发生。

综上所述,PDR患者在玻璃体手术前和手术结束时注射雷珠单抗,可以降低CFT,改善BCVA,手术结束时注射略优于术前注射,而手术前玻璃体腔注射雷珠单抗可以缩短手术时间。本次研究的样本量较小,容易导致结果偏倚。PDR的病理机制非常复杂,抗VEGF治疗仅仅是其中的一个环节,其远期的效果以及并发症的发生,还需要更多的临床研究来证实。

#### 参考文献

- 1 刘涛,谢安明,田晓燕,等.药物辅助下玻璃体切除术治疗增生性糖尿病视网膜病变[J].国际眼科杂志,2008,8(8):1681-1684.
- 2 Bakri SJ,Donaldson MJ,Link TP.Rapid regression of discneovascularization in a patient with proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab[J].Eye,2006,20(12):1474-1475.
- 3 叶任高.内科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2000:9-10.
- 4 Porta M,Maldari P,Mazzaglia F.New approaches to the treatment of diabetic retinopathy[J].Diabetes Obes Metab,2011,13(9):784-790.
- 5 彭超,王立,陈惠莉,等.玻璃体切除治疗增生性糖尿病视网膜病变[J].国际眼科杂志,2013,13(10):2122-2123.
- 6 Chong V.Biological, precinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors[J].Ophthalmologica,2012,227(Suppl1):2-10.
- 7 李宇博,潘虹.23G玻璃体切割术联合雷珠单抗治疗增生性糖尿病视网膜病变的临床观察[J].中国医药科学,2018,8(12):21-23.
- 8 沈朝兰,崔凌,黄慧,等.微创玻璃体切割术前不同间隔时间玻璃体腔内注射雷珠单抗辅助治疗增殖性糖尿病视网膜病变的疗效及安全性[J].广西医学,2018,40(24):2876-2879.
- 9 Blick SK,Keating GM,Wagstaff AJ.Ranibizumab[J].Drugs,2007,67(8):1199-1206.
- 10 Yan H,Cui J,Lu Y,et al.Reasons for and management of post vitrectomy vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy[J].Curr Eye Res,2010,35(4):308-313.
- 11 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[J].中华眼底病杂志,2016,5(32):300-305.

(收稿日期 2019-12-19)

(本文编辑 蔡华波)