

· 临床研究 ·

# 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

马列 黎晓新

102206 北京大学国际医院眼科(马列);100044 北京大学人民医院眼科 教育部视觉损伤与修复北京大学重点实验室 视网膜脉络膜疾病诊治研究重点实验室(黎晓新)

通信作者:黎晓新,Email:dr\_lixiaoxin@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.014

**【摘要】** 背景 玻璃体切割手术是目前治疗增生性糖尿病视网膜病变(PDR)的主要方法,但其主要术后并发症为眼内再出血。雷珠单抗是目前常用的抗血管内皮生长因子药物,但其与玻璃体切割术联合疗法是否能够降低 PDR 术后再出血的发生率有待研究。目的 探讨 PDR 患者行 25G 玻璃体切割术前玻璃体腔注射雷珠单抗的疗效及其是否可防止术后再出血。方法 采用回顾性队列研究设计,纳入 2014 年 1 月至 2015 年 7 月于北京大学国际医院眼科诊断为 V ~ VI 期 PDR 并接受玻璃体切割术患者 60 例 66 眼的临床资料,按照患者接受的手术方法不同将患者分为单纯手术组和药物联合手术组,单纯手术组 49 例 34 眼,接受 25G 玻璃体切割术,药物联合手术组 25 例 32 眼,先行 0.05 ml(0.5 mg)雷珠单抗玻璃体腔注射,并于注射后 1 周行 25G 玻璃体切割术。分别于术后 1 d、1 周、1 个月和 3 个月检查和比较 2 个组术眼的视力;观察和比较 2 个组术后 1 d、3 ~ 7 d 和术后 1 个月术眼眼底再出血的发生率。结果 药物联合手术组术后 1 d、1 周、1 个月和 3 个月不同等级视力的眼数和百分数与单纯手术组比较差异均无统计学意义( $Z=0.673, P=0.412$ ;  $Z=0.113, P=0.737$ ;  $Z=1.755, P=0.185$ ;  $Z=2.474, P=0.116$ );注药联合手术组术后 1 d 和 3 ~ 7 d 眼内再出血者分别为 1 眼,而单纯手术组分别为 9 眼,组间比较差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );注药联合手术组术后  $\geq 1$  个月无眼内再出血者,而单纯手术组为 4 眼。结论 PDR 患者行 25G 微创玻璃体切割术前 1 周行玻璃体腔雷珠单抗注射可有效降低术后眼内再出血的发生率。

**【关键词】** 糖尿病视网膜病变/手术;糖尿病视网膜病变/药物治疗;人源化单克隆抗体/治疗应用;雷珠单抗;玻璃体注射;玻璃体切割术;玻璃体再出血/预防和控制;人

## Preventive effect of intravitreal injection of ranibizumab on rehaemorrhagia following vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy Ma Lie, Li Xiaoxin

Department of Ophthalmology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China (Ma Lie); Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital, Key Laboratory of Vision Loss and Restoration of Ministry of Education, Key Laboratory of Retinal and Choroidal Disease Diagnosis and Treatment Research, Beijing 100044, China (Li Xiaoxin)

Corresponding author: Li Xiaoxin, Email: dr\_lixiaoxin@163.com

**【Abstract】** **Background** Vitrectomy is a primary approach to the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR). However, postoperative rehaemorrhagia often occur. Ranibizumab is an effective drug of anti-vascular endothelial growth factor, but whether the combination of intravitreal injection of ranibizumab with vitrectomy can reduce the incidence of postoperative rehaemorrhagia in PDR patients is still unclear. **Objective** This study was to investigate the preventive effect of the combination of intravitreal injection of ranibizumab with 25-gauge vitrectomy on postoperative rehaemorrhagia. **Methods** A retrospective cohort study was performed. The clinical data of V-VI stage of PDR patients who received 25-gauge vitrectomy in Peking University International Hospital from January 2014 to July 2015 were collected and analyzed. The PDR patients were divided into only surgery group and drug with surgery group. The patients in the only surgery group (34 eyes of 49 patients) received 25-gauge vitrectomy, and the patients in the drug with surgery group (32 eyes of 25 patients) received the intravitreal injection of ranibizumab 0.05 ml (0.5 mg) 7 days before 25-gauge vitrectomy. The distribution of eye number in different grades of visual acuities was observed and compared between the two groups in 1 day, 1 week, 1 month and 3 months after surgery, and the incidence of rehaemorrhagia was intergrouply compared in 1 day, 3-7 days and 1 month after surgery. **Results** The eye number and percentage of the different visual acuities in the drug with surgery group was not significantly different from the only surgery group in 1 day, 1 week, 1 month and 3 months after surgery (1 day:  $Z=0.673, P=0.412$ ; 1 week:  $Z=0.113, P=0.737$ ; 1 month:  $Z=1.755, P=0.185$ ; 3 months:  $Z=2.474,$

$P=0.116$ ). Rehaemorrhagia occurred in postoperative day 1 and day 3-7 was 1 eye and 1 eye respectively in the drug with surgery group, and that in the only surgery group was 9 eyes and 9 eyes respectively, showing significant difference between the two groups (all at  $P<0.05$ ). The eye number of rehaemorrhagia in postoperative 1 month was 4 in the only surgery group, and no rehaemorrhagia appeared in the drug with surgery group. **Conclusions** The combination of intravitreal injection of ranibizumab with 25-gauge vitrectomy can efficiently reduce the incidence of postoperative rehaemorrhagia.

**[Key words]** Diabetic retinopathy/surgery; Diabetic retinopathy/drug therapy; Monoclonal antibodies, humanized/ therapeutic use; Ranibizumab; Intravitreal injection; Vitrectomy; Vitreous hemorrhage/prevention & control; Humans

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者的发生率逐年增加,且增生性 DR (proliferative DR, PDR)对视力危害较大。目前玻璃体视网膜手术是治疗 PDR 的主要方法,但存在着术中及术后再出血的风险。PDR 的玻璃体切割手术中应尽可能剥离纤维增生膜,解除对视网膜的牵拉,但新生血管的管壁结构不完整且与视网膜粘连紧密,剥离过程中极易导致反复出血,引起医源性裂孔,增加术后发生新的出血的风险<sup>[1-2]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是主要的促新生血管形成因子,研究表明雷珠单抗可中和分泌型 VEGF,视网膜新生血管性疾病患者玻璃体切割手术前玻璃体腔注射雷珠单抗可有效减少术中及术后再出血的机会,提高手术的安全性和有效性<sup>[3]</sup>。本研究拟对玻璃体腔注射雷珠单抗联合玻璃体切割手术与单纯玻璃体切割手术治疗的 PDR 的术后疗效和术后再出血情况进行比较,为 PDR 的临床治疗方案提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用病例对照研究方法,对 2014 年 1 月至 2015 年 7 月于北京大学国际医院眼科诊断为 V ~ VI 期 PDR 并接受玻璃体切割术的患者 60 例 66 眼临床资料进行回顾性分析,所有患者的诊断符合 PDR 国际临床诊断标准。患者中男 34 例,女 26 例;单眼 54 例 54 眼,双眼 6 例 12 眼;患者年龄 26 ~ 71 岁,平均(50.52±10.51)岁。纳入患眼中 PDR V 期者 36 例 49 眼, PDR VI 期者 30 例 17 眼。患者术前空腹血糖水平用药物控制在 10 mmol/L 以下。患眼术前均行视力、眼压、扩瞳后前置镜、彩色眼底照相、眼部 B 型超声、OCT 和荧光素眼底血管造影检查。按照手术方式的不同将患者分为单纯手术组 33 例 34 眼和注药联合手术组 25 例 32 眼。单纯手术组中 PDR V 期者 18 眼,占 52.9%, PDR VI 期者 16 眼,占 47.1%;注药联合手术组中 PDR V 期者 15 眼,占 46.9%, PDR VI 期者 17 眼,占 53.1%, 2 个组间差异无统计学意义( $Z=-0.489, P=0.625$ ); 2 个组

间患者的性别构成比和年龄的差异均无统计学意义( $\chi^2=0.234, P=0.622; t=-0.734, P=0.710$ ); 2 个组间不同等级视力眼数分布的差异无统计学意义( $Z=0.068, P=0.795$ )(表 1)。

表 1 2 个组间术前不同等级视力的眼数分布比较 [n (%)]

组别	总眼数	不同等级视力眼数		
		<0.1	0.1-0.3	>0.3
单纯手术组	34	24 (70.6%)	8 (23.5%)	2 (5.9%)
注药联合手术组	32	23 (71.9%)	9 (28.1%)	0 (0.0%)

注:  $Z=0.068, P=0.795$  (Kruskal-Wallis H 检验)

### 1.2 方法

所有患者的治疗过程均由同一术者完成。单纯手术组患眼在球后麻醉下采用 Constellation 玻璃体切割仪(美国 Alcon 公司)行 25G 微创玻璃体切割手术,采取一步法制备切口,将穿刺刀呈 30° ~ 40° 斜行穿刺结膜和巩膜到达套管顶端,然后以垂直方向进入玻璃体腔,清除混浊的屈光间质,切割玻璃体视网膜纤维血管增生膜。拔出巩膜套管,用有齿镊夹闭穿刺口使其自行闭合。药物联合手术组患眼于术前 7 d 行单次玻璃体腔雷珠单抗注射,剂量为 0.05 ml (0.5 mg), 25G 玻璃体切割术方法同单纯玻璃体切割术组。所有患者随访 1 ~ 6 个月,分别于术后 1 d、1 周、1 个月、3 个月检查术眼视力,于术后 1 d、3 ~ 7 d、1 个月检查手术眼再出血情况。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件(美国 IBM 公司)进行统计分析。本研究中检测指标的数据资料用频数和百分数表达,采用单因素干预两水平研究设计,单纯手术组与药物联合手术组间治疗后不同等级视力的眼数分布差异比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验; 2 个组间术眼术后不同时间点再出血眼数分布的总体差异比较采用 Friedman M 检验,多重比较采用 Ridit 检验; 2 个组间术后眼底检查异常眼数的比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 个组间术后不同等级视力的眼数比较

所有患眼手术和治疗过程顺利,2 个组间术后 1 d、术后 1 周、术后 1 个月和术后 3 个月不同等级视力的眼数分布差异均无统计学意义( $Z=0.673, P=0.412$ ;  $Z=0.113, P=0.737$ ;  $Z=1.755, P=0.185$ ;  $Z=2.474, P=0.116$ ) (表 2~5)。

表 2 2 个组术后第 1 天不同等级视力的眼数分布比较 [n(%)]

组别	总眼数	不同等级视力眼数		
		<0.1	0.1-0.3	>0.3
单纯手术组	34	19(55.9%)	10(29.4%)	5(14.7%)
注药联合手术组	32	13(40.6%)	16(50.0%)	3(9.4%)

注:  $Z=0.673, P=0.412$  (Kruskal-Wallis H 秩和检验)

表 3 2 个组术后 1 周不同等级视力的眼数分布比较 [n(%)]

组别	总眼数	不同等级视力眼数		
		<0.1	0.1-0.3	>0.3
单纯手术组	34	15(44.1%)	8(23.5%)	11(32.4%)
注药联合手术组	32	11(34.4%)	17(53.1%)	4(12.5%)

注:  $Z=0.113, P=0.737$  (Kruskal-Wallis H 秩和检验)

表 4 2 个组术后 1 个月不同等级视力的眼数分布比较 [n(%)]

组别	总眼数	不同等级视力眼数		
		<0.1	0.1-0.3	>0.3
单纯手术组	34	7(20.6%)	14(41.2%)	13(38.2%)
注药联合手术组	32	9(28.1%)	16(50.0%)	7(21.9%)

注:  $Z=1.755, P=0.185$  (Kruskal-Wallis H 秩和检验)

表 5 2 个组术后 3 个月不同等级视力的眼数分布比较 [n(%)]

组别	总眼数	不同等级视力眼数		
		<0.1	0.1-0.3	>0.3
单纯手术组	34	2(5.9%)	18(52.9%)	14(41.2%)
注药联合手术组	32	8(25.0%)	14(43.8%)	10(31.2%)

注:  $Z=2.474, P=0.116$  (Kruskal-Wallis H 秩和检验)

### 2.5 2 个组间术后并发症眼数的比较

单纯手术组与注药联合手术组术后并发症均为术后再出血,2 个组间术后再出血眼数和百分数的总体比较差异有统计学意义( $Z=-3.489, P<0.001$ ),其中术后 1 d、3~7 d 和术后 1 个月发生玻璃体再出血眼数和百分数均明显高于注药联合手术组,差异有统计学意义(均  $P<0.05$ );联合注药组术后早期及远期再出血发生率较单纯手术组明显降低(表 6,7)。单纯手术组术后再出血后行玻璃体腔灌洗手术 3 例,行玻璃体腔注射雷珠单抗 1 例。注药联合手术组术后再出血 2

例 2 眼,随访 4 周内出血自行吸收。

表 6 2 个组间术后不同时间点再出血眼数的比较 [n(%)]

组别	总眼数	术后不同时间点再出血眼数		
		1 d	3-7 d	≥1 个月
单纯手术组	34	9(26.5%)	6(17.6%)	4(11.8%)
注药联合手术组	32	2(6.3%) <sup>a</sup>	0(0.0%) <sup>a</sup>	0(0.0%)

注:与各自的单纯手术组比较,<sup>a</sup> $p<0.05$  (Friedman M 检验, Ridit 检验)

表 7 2 个组间术后不同时间点眼底检查异常眼数的比较 [n(%)]

组别	总眼数	隐见视盘	眼底窥不见
单纯手术组	34	11(22.0%)	8(16.0%)
注药联合手术组	32	2(6.3%)	0(0.0%)
$\chi^2$ 值		7.101	8.568
P 值		0.008	0.003

( $\chi^2$  检验)

## 3 讨论

PDR 患者行玻璃体切割手术获得成功的关键因素之一是预防再出血及其引起的相关并发症,以往有研究者对 DR 行玻璃体切割术后发生再出血的处理方法为  $SF_6$  的应用,但研究表明术后玻璃体内注射  $SF_6$  气体对 DR 术后再出血并无明显的止血作用,且有增加白内障并发症的风险<sup>[4]</sup>。临床上常见的玻璃体切割术后眼底再出血的原因是术中止血不彻底、新生血管增生和前段纤维血管增生等,其中术后第 1 天出血者称持续性再出血,文献报道其发生率达 75%<sup>[5]</sup>,与术中止血不彻底、增生膜剥除不充分等有关。本研究中单纯手术组术后第 1 天再出血的发生率为 18.0%,而注药联合手术组的再出血发生率则为 3.1%,均明显低于上述报道。PDR 行玻璃体切割术后 1~3 周发生的出血称复发性出血,文献报道其发生率为 20%~30%,主要与前部增生性玻璃体视网膜病变有关<sup>[6-7]</sup>,其发病基础是术后持续隐匿的视网膜缺血诱导大量 VEGF 的产生所致。研究表明,雷珠单抗的相对分子质量小,易穿透视网膜,生物利用度高,因此玻璃体腔注射后疗效和安全性好,患者的耐受性较好,将其与玻璃体切割手术联合应用以治疗 PDR 可有效减少术后再出血的发生机会<sup>[8-11]</sup>。本研究中单纯手术组术后 1 周时再出血的发生率明显高于注药联合手术组,注药联合手术组的术后再出血率明显低于其他文献的报道结果<sup>[7]</sup>,且注药联合手术组术后 1 个月后无 1 例发生眼底再出血,而单纯手术组仍有 4 眼发生再出血,证明雷珠单抗玻璃体腔注射可以预防 PDR 患者玻璃体切割术后的再出血,提高手术效率,但其长期疗效还需进一步大样本的随访和研究。



## 参考文献

- [1] Schachat AP, Oyakawa RT, Michels RG, et al. Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. II. Postoperative complications [J]. *Ophthalmology*, 1983, 90 (5): 522-530.
- [2] 惠延年. 糖尿病视网膜病变并发症的玻璃体手术治疗和手术并发症控制[J]. *中华眼底病杂志*, 2007, 23(4): 231-233. Hui YN. Vitrectomy for complications of diabetic retinopathy and control of surgical complications [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2007, 23(4): 231-233.
- [3] Ribeiro JA, Messias A, de Almeida FP, et al. The effect of intravitreal ranibizumab on intraoperative bleeding during pars plana vitrectomy for diabetic traction retinal detachment [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(9): 1337-1339. DOI:10.1136/bjo.2010.195693.
- [4] Koutsandrea CN, Apostolopoulos MN, Chatzoulis DZ. Hemostatic effects of SF6 after diabetic vitrectomy for vitreous hemorrhage [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2001, 79(1): 34-38.
- [5] Hershberger VS, Augsburg JJ, Hutchins RK, et al. Fibrovascular ingrowth at sclerotomy sites in vitrectomized diabetic eyes with recurrent vitreous hemorrhage: ultrasound biomicroscopy findings [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(6): 1215-1221. DOI:10.1016/j.ophtha.2003.08.043.
- [6] 戴荣平, 董方田, 霍冬梅, 等. 糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后玻璃体积血的临床分析[J]. *中华眼底病杂志*, 2007, 23(4): 241-243. Dai RP, Dong FT, Huo DM, et al. Clinical analysis of vitreous hemorrhage after vitrectomy in diabetic retinopathy [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2007, 23(4): 241-243.
- [7] West JF, Gregor ZJ. Fibrovascular ingrowth and recurrent haemorrhage following diabetic vitrectomy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84(8): 822-825.
- [8] Ahn J, Woo SJ, Chung H, et al. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(11): 2218-2226. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.03.036.
- [9] Mason JO, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142(4): 685-688. DOI:10.1016/j.ajo.2006.04.058.
- [10] Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(5): 927-938. DOI:10.1016/j.ophtha.2008.11.005.
- [11] 解正高, 陈放, 朱俊, 等. Ranibizumab 辅助的 23G 玻璃体切割术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变的疗效及安全性评价 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(12): 1113-1117. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.013. Xie ZG, Cheng F, Zhu J, et al. Therapeutic effect and safety of 23G pars plana vitrectomy assisted by ranibizumab for severe proliferative diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(12): 1113-1117. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.013.

(收稿日期:2016-07-20)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

## · 病例报告 ·

## 雷珠单抗玻璃体腔注射对湿性年龄相关性黄斑变性的治疗方案探讨

路晖 王少鹏

255036 山东省淄博市, 淄博市中心医院眼科

通信作者: 王少鹏 Email: 904268100@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.015

例 1 患者, 性别女, 63 岁, 2014 年 11 月 19 日因左眼眼前黑影遮挡 1 年, 视物变形 10 个月来诊, 既往无全身疾病史。眼科检查: 左眼最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 为数指/10 cm, 眼压 11 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 黄斑区色素紊乱, 可见暗黄色物沉积, 中心凹反光消失 (图 1A)。OCT 检查显示左眼黄斑区视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层不连续, 可见脉络膜新生血管突破 RPE 层及视网膜层间渗出液。初步诊断: 左眼湿性年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, wAMD)。拟按照 3+prn 方案接受 0.5 mg (0.5 ml) 雷珠单抗玻璃体腔注射。第一次注射后 1 个月左眼 BCVA 为 0.15, OCT 可见视网膜层间渗液减少 (图 1B); 第二次注射后 1 个月左眼 BCVA 为 0.15, OCT 显示视网膜层间渗出液消失 (图 1C), 但视力未提高, 患者由于经济问题未继续治疗, 定期随访。首诊后 5 个月左眼 BCVA 为 0.15, OCT 显示新生血管团面积明显缩小, 视网膜层间渗出液吸收 (图 1D); 首诊后 6 个月患眼视力再次下降, BCVA 为 0.05, OCT 显示视网膜层间渗出液 (图 1E)。再次接受雷珠单抗玻璃体腔注射, 注射后 1 个月左眼 BCVA 为 0.06, OCT 显示视网膜层间渗液明显减少 (图 1F)。首诊后第 10 个月检查左眼 BCVA 为 0.08, 仍可见新生血管团 (图 1G)。

例 2 患者, 女, 62 岁, 2014 年 1 月因左眼眼前黑影遮挡 1 年, 视物变形 10 个月来诊。眼科检查左眼 BCVA 为 0.15, OCT 显示左眼黄斑区视网膜层间渗液, RPE 层不连续, 可见新生血

管团 (图 2A)。初步诊断: 左眼 wAMD。按照 3+prn 行雷珠单抗玻璃体腔注射, 每个月注射 0.5 mg (0.5 ml) 并连续注射 3 个月, 治疗后左眼 BCVA 为 0.3, 黄斑区视网膜层间渗出液吸收, 新生血管团萎缩 (图 2B)。随访至首诊后 10 个月 (图 2C), 患者左眼 BCVA 为 0.8, 病情未见复发。

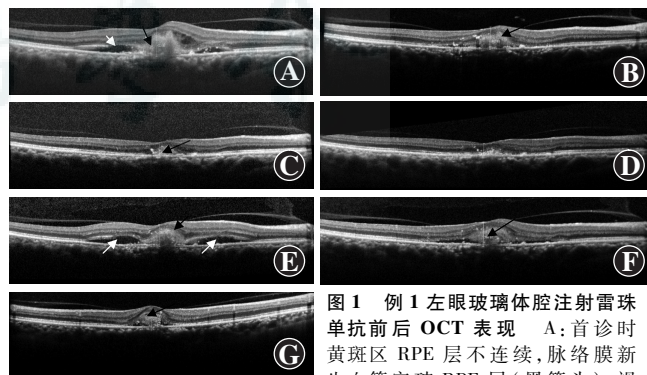


图 1 例 1 左眼玻璃体腔注射雷珠单抗前后 OCT 表现 A: 首诊时黄斑区 RPE 层不连续, 脉络膜新生血管突破 RPE 层 (黑箭头), 视网膜层间有低反射区 (白箭头) B: 第一次雷珠单抗玻璃体注射后 1 个月新生血管面积缩小 (黑箭头), 视网膜层间积液消失 C: 第二次雷珠单抗玻璃体注射后 1 个月新生血管面积缩小 (黑箭头) D: 首诊后 5 个月可见新生血管明显缩小, 视网膜层间渗出消失 E: 首诊后 6 个月视网膜层间低反射区 (白箭头), 中心凹下可见高反射新生血管团 (黑箭头) F: 重复雷珠单抗玻璃体腔注射后 1 个月仍可见高反射新生血管团 (黑箭头) G: 首诊后 10 个月可见黄斑中心凹下高反射团 (黑箭头)