

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.06.017

雷珠单抗玻璃体腔注射对青光眼患者 术后新生血管的影响

刘 喆

(铁岭何氏眼科医院有限公司, 辽宁 铁岭 112000)

摘要:目的 观察雷珠单抗玻璃体腔注射对青光眼手术患者术后新生血管的影响。方法 选择医院2015年1月至2017年1月收治的眼压不能控制的新生血管性青光眼患者108例,按随机数字表法分为观察组(玻璃体腔注射雷珠单抗+手术治疗)与对照组(手术治疗),各54例。观察患者手术前、术后1个月、术后6个月眼压变化情况;并对比手术前及术后6个月血清及房水白细胞介素6(IL-6)和血管内皮生长因子(VEGF)表达情况。结果 术后1个月及术后6个月,两组患者眼压均降低,且观察组降低幅度更大($P < 0.05$);术后两组患者血清及房水IL-6,VEGF表达均降低,且观察组患者降低幅度更大($P < 0.05$)。结论 术前玻璃体腔注射雷珠单抗治疗新生血管性青光眼有效,可稳定、有效地控制眼压,且能降低前房角新生血管情况,改善远期预后。

关键词:雷珠单抗;玻璃体腔注射;新生血管性青光眼;眼压;新生血管

中图分类号:R969.4;R988.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)06-0051-03

Effect of Intravitreal Injection of Ranibizumab Injection on Postoperative Neovascularization in Glaucoma Patients

Liu Zhe

(Tieling He Eye Specialists Hospital Co., Ltd., Tieling, Liaoning, China 112000)

Abstract: Objective To observe the effect of intravitreal injection of Ranibizumab Injection on postoperative neovascularization in patients undergoing glaucoma surgery. **Methods** Totally 108 patients with neovascular glaucoma whose intraocular pressure(IOP) couldn't be controlled in our hospital from January 2015 to January 2017 were selected and randomly divided into the observation group (intravitreal injection of Ranibizumab Injection + surgical treatment) and the control group (surgical treatment) according to the random number table method, 54 cases in each group. The changes of IOP before treatment and 1 month and 6 months after treatment were observed. The expression levels of IL-6 and VEGF in serum and aqueous humor before and after treatment were compared. **Results** 1 month and 6 months after treatment, the IOP of the two groups were decreased, and the decrease in the observation group was more significant ($P < 0.05$). The expression levels of IL-6 and VEGF in serum and aqueous humor of the two groups were decreased, and the decrease in the observation group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Before surgery, intravitreal injection of Ranibizumab Injection in the treatment of neovascular glaucoma is effective, which can control IOP steadily and effectively. In addition, it can reduce the anovular angiogenesis and improve long-term prognosis of patients.

Key words: ranibizumab; intravitreal injection; neovascular glaucoma; intraocular pressure; neovascularization

新生血管性青光眼是一种难治性青光眼,常继发于糖尿病视网膜病变及视网膜中央动静脉阻塞等疾病,主要表现为房角出现新生血管^[1],患者可见眼压升高、角膜水肿、屈光间质不清。常规的青青光眼治疗药物对上述症状的缓解效果不佳,需解决原发疾病的诱因^[2]。目前,临床治疗主要是根据疾病进展、分期及患者的具体情况选择合适的手术治疗方案^[3]。相关临床研究证明,单一的手术治疗患者获益有限,围术期配合药物干预能使患者更大程度获益^[4]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在新生血管性青光眼发病

及进展中起重要作用,对VEGF合成途径的阻断能一定程度地逆转疾病的进展。雷珠单抗(ranibizumab)是第2代人源化抗VEGF重组鼠单克隆抗体片段,能与所有活性形式的VEGF-A结合,防止其与VEGFR1及VEGFR2结合^[5],抑制血管生成。部分临床研究指出,对于新生血管性青光眼手术治疗患者,在围术期注射雷珠单抗能减少术后新生血管再生,使患者获益^[6]。本研究选取了医院眼科收治的糖尿病眼底病变引发的新生血管性青光眼患者,观察玻璃体腔注射雷珠单抗对青光眼手术患者术后新生血管的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:参考中华医学会眼科学分会青光眼学组《中国青光眼临床工作指南》中相关诊断标准^[7]。

纳入标准:符合新生血管性青光眼诊断标准,由糖尿病眼底病变引发;青光眼Ⅱ期、Ⅲ期;治疗前1个月内未使用过治疗新生血管性青光眼的药物;本研究经医院医学伦理委员会批准后实施,患者自愿签署知情同意书。

排除标准:对玻璃体腔注射恐惧,无法参与研究;青光眼晚期;合并严重心、脑血管疾病,肝、肾功能衰竭,其他眼科疾病等;玻璃体及前房出血;对雷珠单抗过敏。

病例选择与分组:选择医院2015年1月至2017年1月收治的眼压不能控制的新生血管性青光眼患者108例,按随机数字表法分为观察组与对照组,各54例。观察组患者中,男28例,女26例;年龄43~65岁,平均 (53.16 ± 7.48) 岁;平均眼压 (42.81 ± 10.22) mmHg $(1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa})$;视力分布于LP~0.2。对照组患者中,男29例,女25例;年龄40~66岁,平均 (52.36 ± 5.90) 岁;平均眼压 (41.99 ± 12.09) mmHg;视力分布于LP~0.2。两组患者的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义 $(P < 0.05)$,具有可比性。

1.2 方法

两组患者均行小梁切除术,于术后2周开始行全视网膜光凝术,分3~4次完成,2次间间隔7 d;术后予抗生素、激素、非甾体眼药水点眼,根据患者眼压、前房情况逐次拆除、调整缝线。观察组在手术治疗基础上加用玻璃体腔注射雷珠单抗。玻璃体注射全过程由操作经验

丰富的眼科医生施行;术前严格消毒,开睑暴露球结膜进针点,对准眼球中心位置从角膜缘后3.5~4.0 mm处进针,进针深度6~8 mm,缓慢推注雷珠单抗注射液(商品名诺适得,Novartis Pharms Schweiz AG,进口药品注册证号JS20100025,规格为每支0.2 mL,10 mg/mL)0.05 mL,注射结束后拔针,棉签按压30~60 s;前房穿刺抽取房水约0.1 mL以降低眼压;操作结束后涂典必殊眼膏,无菌纱布包盖;术后予抗生素眼药水点眼7 d。

1.3 观察指标

观察手术前及手术后1,6个月时眼压变化情况,并对比手术前及手术后6个月血清及房水白细胞介素6(IL-6)及VEGF表达情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1至表3。观察组患者接受玻璃体腔注射后存在的主要不良反应包括,浅前房8例,予以阿托品散瞳局部加压包扎处理;前部葡萄膜炎3例,经抗菌药物治疗后缓解。两组患者均未出现术后眼内大出血、视网膜脱离、眼内炎等严重并发症。

3 讨论

根据国际糖尿病联盟的最新统计,截至2013年,中国糖尿病的患病人数高达9 840万,居世界首位,预计至2035年将达1.43亿^[8]。中国现已成为糖尿病发病人口大国,激增的糖尿病患者已成为困扰中国社会与公共卫生的隐患问题^[4]。糖尿病视网膜病变(diabetic

表1 两组患者眼压比较($\bar{X} \pm s$, mmHg, $n = 54$)

组别	术前	术后1个月	术后6个月
观察组	35.21 ± 2.82	18.23 ± 1.62 ^{*#}	18.42 ± 1.32 ^{*#}
对照组	34.90 ± 3.33	21.34 ± 2.39 [*]	22.07 ± 1.75 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后同时点比较,[#] $P < 0.05$ 。下表同。

表2 两组患者血清及房水IL-6表达水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n = 54$)

组别	血清 IL-6		房水 IL-6	
	术前	术后	术前	术后
观察组	278.80 ± 21.49	175.41 ± 10.97 ^{*#}	678.73 ± 41.58	465.42 ± 30.77 ^{*#}
对照组	276.81 ± 21.53	245.62 ± 12.08 [*]	672.75 ± 51.41	525.69 ± 40.64 [*]

表3 两组患者血清及房水VEGF表达水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n = 54$)

组别	血清 VEGF		房水 VEGF	
	术前	术后	术前	术后
观察组	99.81 ± 8.29	75.41 ± 10.93 ^{*#}	298.72 ± 34.54	215.41 ± 20.73 ^{*#}
对照组	98.45 ± 10.33	85.62 ± 11.03 [*]	291.71 ± 31.32	265.39 ± 22.54 [*]

retinopathy, DR)为糖尿病患者常见的严重慢性微血管并发症^[9]。新生血管性青光眼继发于视网膜中央静脉阻塞、DR等视网膜缺氧性疾病,可导致不可逆性视力丧失,同时因眼压升高而眼部异常疼痛,给患者心理与生理带来严重影响^[10]。DR的发病机制是多因素的,但主要由慢性高血糖的代谢影响所致,其导致血管改变并随之发生视网膜损伤和缺血。DR的病理基础被认为是视网膜毛细血管功能和结构异常,表现为毛细血管周细胞丧失、微血管瘤形成、毛细血管基底膜增厚,进一步发生血-视网膜屏障破坏、毛细血管闭塞、前小动脉及后小静脉闭锁、新生血管形成等,并引起视网膜水肿、渗出、出血,甚至神经纤维肿胀、坏死等^[11]。发展至青光眼阶段,患者虹膜和房角出现新生血管性病变,纤维血管组织的生长导致房水流出受阻,成纤维细胞增生收缩导致房角关闭,房水回流障碍导致眼压升高,眼部发生剧烈疼痛,视力下降^[12-13]。

新生血管是影响该类型青光眼发病及发展的重要因素。针对患者疾病情况,最主要的2个措施是糖尿病早期严格控制血糖和针对威胁视力的疾病进行光凝。在晚期发展至新生血管性青光眼阶段,可以手术治疗保存视力、降低眼压,但疗效有限,单一的小梁切除术治疗的手术成功率为11.0%~33.0%^[14]。玻璃体内药物治疗是近年来治疗糖尿病视网膜病变新的重要方法。雷珠单抗与VEGF有较高的亲和力,能抑制血管生成^[15]。对于接受复合式小梁切除术的新生血管性青光眼患者,术前注射雷珠单抗能阻止VEGF与受体结合,减少房角血管通透性,减轻炎症反应,使新生血管内皮细胞退化,从而提高手术治疗的成功率,使患者获益^[16]。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组患者术后1,6个月时眼压控制情况更优。眼压升高导致的疼痛是严重影响患者生存质量的问题,解决上述困扰对于提高患者的生存质量意义重大。观察组患者血清及房水VEGF及IL-6表达水平更低,证明雷珠单抗能抑制新生血管生成^[11]。IL-6是重要的免疫应答及炎症反应的调节因子,患者视网膜的广泛缺血病变导致红细胞活性增高,引发IL-6表达升高,而治疗后表达降低可能与加用雷珠单抗对眼底新生血管炎症反应的抑制作用有关。VEGF为特异性作用于内皮细胞的血小板源性蛋白,是血管生成过程中重要的调控因子,视网膜新生血管情况下可见VEGF mRNA和蛋白的表达升高。VEGF与青光眼术后血管的新生存在一定相关性,可考虑将其表达变化作为判定疗效的指标之一^[17]。

综上所述,小梁切除术前玻璃体腔内注射雷珠单抗是治疗新生血管性青光眼的一种有效治疗手段,可以稳

定、有效地控制眼压。此外,加用雷珠单抗后能降低前房角新生血管情况,改善远期预后。

参考文献:

- [1] 于海生,臧东晓,尹玉峰,等. 雷珠单抗在治疗新生血管性青光眼中应用的疗效分析[J]. 医药前沿,2014,4(32):73-74.
- [2] 岳章显,刘钊臣,邱春丽. 综合治疗新生血管性青光眼的疗效观察[J]. 国际眼科杂志,2016,16(8):1561-1563.
- [3] 张俊兰. 新生血管性青光眼的治疗进展[J]. 山西医药杂志,2013,42(6):278-279.
- [4] 龙婷,陈佳,杜磊,等. 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[J]. 眼科新进展,2017,37(12):1182-1184.
- [5] 王华,王涛,张风,等. 综合治疗新生血管性青光眼疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志,2015,33(4):370-373.
- [6] 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[J]. 中国医师进修杂志,2017,40(9):833-836.
- [7] 王宇宏,王一鹏. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合小梁切除术治疗新生血管性青光眼疗效观察[J]. 临床眼科杂志,2014,22(6):543-545.
- [8] 张分队,郑博,高伟,等. 雷珠单抗联合视网膜光凝治疗新生血管性青光眼的临床研究[J]. 国际眼科杂志,2015,15(5):898-899.
- [9] 张晓利,毕明超,张佳宇,等. 雷珠单抗玻璃体腔注射联合全视网膜光凝治疗新生血管性青光眼的疗效[J]. 中国老年学杂志,2017,37(8):2007-2008.
- [10] 魏鹏程,高永峰,董仰曾,等. 不同眼压的新生血管性青光眼的临床分析[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志,2017,39(6):444-447.
- [11] 刘斌,杨玉霞,刘杏,等. 雷珠单抗联合Ahmed青光眼阀植入术治疗新生血管性青光眼[J]. 眼科新进展,2015,35(3):263-265.
- [12] 师留坤,杨瑾. 抗VEGF药物辅助治疗新生血管性青光眼[J]. 国际眼科纵览,2015,39(6):376-381.
- [13] 周林,李芳芳,冯军. 不同方法联合治疗新生血管性青光眼的临床观察[J]. 国际眼科杂志,2017,17(5):954-957.
- [14] 张丽丽. 玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗新生血管性青光眼的临床观察[J]. 山西医药杂志,2017,46(8):941-943.
- [15] 岳红云,张百红,张晓春. 新生血管性青光眼围手术期雷珠单抗应用研究[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志,2014,36(8):589-592.
- [16] 王美菊. 玻璃体腔注射雷珠单抗辅助治疗新生血管性青光眼的临床疗效观察[J]. 中国继续医学教育,2016,8(36):113-115.
- [17] Shen CC, Salim S, Du H, et al. Trabeculectomy versus Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma[J]. Clin Ophthalmol,2011,5(2):281-286.

(收稿日期:2017-11-28)