

玻璃体内注射雷珠单抗联合氩激光治疗缺血性新生血管性青光眼的临床观察

林志辉*, 王志亮, 王伟, 聂春发, 张蓉蓉(河北省眼科医院/河北省眼科学重点实验室/河北省眼科研究所糖尿病眼病科, 河北 邢台 050057)

中图分类号 R453;R775 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1380-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.21

摘要 目的:观察玻璃体内注射雷珠单抗联合氩激光治疗缺血性新生血管性青光眼的疗效与安全性。方法:选择2014年3月—2016年3月我院收治的新生血管性青光眼患者166例为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,各88例(患眼分别为117、125眼),两组患者均采用氩激光全视网膜光凝术治疗,每周2次,治疗1个月;观察组患者在此基础上于玻璃体内注射雷珠单抗注射液(0.5 mg),每周1次,治疗1个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前、治疗后1周、治疗后1个月时的眼压和视力,并记录不良反应发生情况。结果:治疗1个月后,观察组患者的治疗总有效率为95.20%,显著高于对照组的76.92%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后1周,观察组患者的眼压显著低于治疗前及对照组同期,视力情况显著优于治疗前及对照组同期,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后1个月,两组患者的眼压均显著降低,视力均显著恢复,且观察组患者的眼压下降、视力恢复情况较之对照组更为显著,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组患者不良反应发生率分别为3.41%、2.27%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:玻璃体内注射雷珠单抗联合氩激光治疗缺血性新生血管性青光眼疗效优于单用氩激光治疗,能显著降低患者眼压,恢复患者视力,且安全性较高。

关键词 雷珠单抗;氩激光治疗;缺血性新生血管性青光眼;眼压;视力

态、减少不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小、中心单一,故本结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China: 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识:2016年版[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15.
- [3] ZHENG R, ZENG H, ZHANG S, et al. National estimates of cancer prevalence in China, 2011[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 33-38.
- [4] MORGENSZTERN D, NG SH, GAO F, et al. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a national cancer database survey[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(1): 29-33.
- [5] Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials: non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group[J]. *BMJ*, 1995, 311(7010): 899-909.
- [6] ETTINGER DS, WOOD DE, AKERLEY W, et al. Non-small cell lung cancer: version 6.2015[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(5): 515-524.
- [7] 张代钊, 于尔辛, 余桂清, 等. 中医药对肿瘤放化疗的增敏减毒作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 1992, 12(3): 135-138.
- [8] 任洪波, 缪剑华, 袁经权, 等. 同步放化疗联合中药健脾补肾法治疗局部晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. *重庆医学*, 2011, 40(19): 1894-1896.
- [9] 殷蔚伯. 肿瘤放射治疗手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010: 368-472.
- [10] THERASSE P, ARBUCK SG, EISENHAEUER EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors—European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
- [11] CURRAN WJ JR, PAULUS R, LANGER CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(19): 1452-1460.
- [12] FURUSE K, FUKUOKA M, KAWAHARA M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(9): 2692-2699.
- [13] 尚华, 王艳美, 张暉生. 紫杉醇联合奈达铂同步放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性观察[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(10): 1870-1873.
- [14] BELANI CP, CHOY H, BONOMI P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5883-5891.
- [15] 蒋义, 缪建华, 袁经权, 等. 1号、2号三胶扶正合剂拮抗放疗对小鼠毒副作用的实验研究 [J]. *中国药房*, 2010, 21(43): 4051-4053.

* 主治医师。研究方向:眼底病。电话:0319-3237101。E-mail: lin176399@163.com

(收稿日期:2017-08-13 修回日期:2018-03-28)
(编辑:陈宏)

Clinical Observation of Intravitreal Injection of Ranibizumab Combined with Argon Laser Therapy in the Treatment of Ischemic Neovascular Glaucoma

LIN Zhihui, WANG Zhiliang, WANG Wei, NIE Chunfa, ZHANG Rongrong (Dept. of Diabetes Ophthalmology, Hebei Provincial Ophthalmology Hospital/Hebei Provincial Key Lab of Ophthalmology/Hebei Provincial Institute of Ophthalmology, Hebei Xingtai 050057, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of intravitreal injection of ranibizumab combined with argon laser therapy in the treatment of ischemic neovascular glaucoma. METHODS: A total of 166 patients with neovascular glaucoma selected from our hospital during Mar. 2014-Mar. 2016 were divided into control group and observation group according to random number table, with 88 cases in each group (there were 117 and 125 eyes respectively). Both groups received argon laser photocoagulation therapy twice a week for 1 month. Observation group was additionally given intravitreal injection of Ranibizumab injection (0.5 mg) once a week, for 1 month. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and the intraocular pressure and visual acuity of 2 groups were observed before treatment, 1 week and 1 month after treatment. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: After 1 month of treatment, total response rate was 95.20% in observation group, which was significantly higher than 76.92% in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After 1 week of treatment, intraocular pressures of observation group were lower than before treatment and control group at the same time, while visual acuity was better than before treatment and control group at the same time, with statistical significance ($P < 0.05$). After 1 month of treatment, intraocular pressures of 2 groups were decreased significantly and visual acuity was significantly improved; intraocular pressure was decreased and visual acuity was improved more significantly in observation group than control group, with statistical significance ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The incidences of ADR of 2 groups were 3.41% and 2.27%, without statistical significance ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The ischemic intravitreal injection of ranibizumab combined with argon laser therapy is better than argon laser therapy alone in the treatment of ischemic neovascular glaucoma, and can significantly reduce intraocular pressure and improve visual acuity with good safety.

KEYWORDS Ranibizumab; Argon laser therapy; Ischemic neovascular glaucoma; Intraocular pressure; Visual acuity

新生血管性青光眼是一种致盲率极高的眼科疾病,其发病原因一般是由于虹膜和前房角表面新生成血管,这些新生的血管极易形成纤维血管膜,纤维血管膜的收缩牵拉,使房角关闭,引起眼压升高和剧烈疼痛^[1-2]。新生血管形成主要与纤维细胞生长因子(aFGF、bFGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、转化生长因子 α 和 β (TGF- α 、TGF- β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等具有血管形成活性的非多肽物质有关^[3]。对于血管性青光眼的治疗,临床主要采用全视网膜光凝术、全视网膜冷冻术、前房角光凝术、药物治疗等方法。雷珠单抗是一种人源抗VEGF重组的鼠单抗,其能通过与VEGF-A结合减少或抑制血管生成,用于治疗眼底病变中疗效肯定^[4]。氩激光治疗眼科疾病的原理主要是利用激光的热效应,凝固和破坏视网膜代谢旺盛区域,形成广泛瘢痕性结构,降低视网膜氧气及能量消耗,从而达到封闭网膜裂孔的目的^[5]。缺血性新生血管性青光眼是一种难治性青光眼,单纯药物治疗很难控制,而单纯手术效果又有限,故本研究观察了玻璃体内注射雷珠单抗联合氩激光治疗缺血性新生血管性青光眼的效果,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合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(2005)》中关于新生血管性青光眼的诊断标准^[6]:①患者新生血管见于房角,外观纤细,壁薄而脆弱,可有自发性前房积血;②患者眼压

升高(正常值为10~21 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa),眼内炎症明显;③虹膜表面及前房角可见到新生血管,瞳孔散大,瞳孔缘色素外翻。(2)由于缺血导致视网膜、脉络膜、虹膜、房角的新生血管形成而使房水排出障碍引发新生血管性青光眼。(3)单纯药物治疗无法控制眼压。

排除标准:(1)因糖尿病导致的糖尿病性视网膜病变者;(2)有原发性青光眼病史者;(3)眼部有外伤史者;(4)曾行其他内眼和视网膜手术者;(5)有其他眼底病变者;(6)不愿意加入研究、不签署知情同意书者。

1.2 研究对象

选择2014年3月—2016年3月我院青光眼科、眼底病科收治并确诊为新生血管性青光眼患者166例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各88例。两组患者性别、年龄、病程、体质量指数等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审查通过;在进行研究和治疗之前,均向患者说明研究目的、用药方案等;患者及患者家属均了解整个研究过程并签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	患眼数	性别,例		年龄,岁	病程,月	体质量指数,kg/m ²
			男	女			
对照组	88	117	45	43	50.21±6.12	1.90±0.98	21.13±1.19
观察组	88	125	48	40	41.63±3.16	2.05±1.09	20.14±1.76
χ^2/t			0.32		0.35	0.41	0.06
P			0.77		0.71	0.55	0.96

1.3 治疗方法

两组患者均给予纠正电解质与酸碱平衡、优质饮食,并限制钠盐及水分的摄入。两组患者均使用DE0005313704型激光治疗仪(德国Cari-Zeiss Medite AG公司)行氩激光全视网膜光凝术治疗,每周2次,持续治疗1个月,具体操作流程如下:(1)根据患者情况选择初始能量大小,激光照射时间0.1~0.2 s,功率800~1 000 mW,光斑大小400 μm,激射次数30~50次;(2)患者坐于打开的裂隙灯前(下颞放入颞托内,前额顶到颞托的上部),调节升降台,使得患者舒适,调节裂隙灯上方的激光斑;(3)接触镜凹面涂上螯合剂后,置于角膜上,室内灯光完全关闭,于暗室环境下调节裂隙与焦距,使激光处于发射状态;(4)看清眼底后,将瞄准光对准预行激光治疗部位,踩脚踏发射激光,移动裂隙灯手柄,调节激光斑距离,与踩脚踏相配合,直至看视网膜组织激光斑满意。观察组患者在氩激光治疗的基础上于玻璃体内注射雷珠单抗注射液(瑞士Novartis Pharma Schweiz AG公司,注册证号:S20140003,规格:10 mg/mL)0.5 mg,注射针头应于角巩膜缘后3.5~4.0 mm处,对准眼球中心向玻璃体内进针,避免水平进针,每周1次,共治疗1个月。

1.4 观察指标和疗效评价标准

两组患者分别于治疗前、治疗后1周、治疗后1个月进行常规眼底镜检查,使用M313290-YZ7A型压陷眼压计(北京思普特科技有限公司)检测眼压;同时采用国际标准视力表检测患者视力。观察两组患者治疗后患眼恢复情况,于治疗1个月后评估疗效:患者在治疗后视力较治疗前显著改善($P<0.05$)且眼压显著降低至正常范围(10~21 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)为显著有效;患者在治疗后视力较治疗前显著改善,但眼压高于正常值5 mmHg范围内为有效;患者在治疗后视力较治疗前改善不明显或者眼压高于正常值5 mmHg范围以上为无效^[7]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗1个月后,观察组患者的治疗总有效率为95.20%,显著高于对照组的76.92%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	<i>n</i>	患眼数	显著有效,眼(%)	有效,眼(%)	无效,眼(%)	总有效率, %
对照组	88	117	58(49.57)	32(27.35)	27(23.08)	76.92
观察组	88	125	84(67.20)	35(28.00)	6(4.80)	95.20

2.2 两组患者治疗前后眼压比较

治疗前,两组患者眼压比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后1周,观察组患者的眼压较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后1个月,两组患者的眼压均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,观察组患者眼压下降更为显著,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗1周和1个月后,观察组患者眼压基本恢复至正常值 ± 3 mmHg范围,详见表3。

表3 两组患者治疗前后眼压比较($\bar{x}\pm s$, mmHg)

Tab 3 Comparison of intraocular pressure between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, mmHg)

组别	<i>n</i>	患眼数	治疗前	治疗后1周	治疗后1个月
对照组	88	117	43.2 \pm 1.38	31.6 \pm 4.71	28.5 \pm 6.13*
观察组	88	125	41.2 \pm 1.15	21.5 \pm 3.12**	11.3 \pm 4.01***

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$,*** $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$

2.3 两组患者治疗前后视力比较

治疗前,两组患者视力比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后1周,观察组患者的视力情况较治疗前显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后1个月,两组患者的视力情况均较治疗前显著改善,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,观察组患者视力恢复状况更为显著,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后视力比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of visual acuity between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	患眼数	治疗前	治疗后1周	治疗后1个月
对照组	88	117	0.11 \pm 0.07	0.14 \pm 0.02	0.19 \pm 0.04*
观察组	88	125	0.15 \pm 0.02	0.49 \pm 0.09**	0.68 \pm 0.01***

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$,*** $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$

2.4 不良反应

对照组有2例患者(3眼)发生眼睛红、肿、热、痛,1例患者(双眼)发生眼内炎症,不良反应发生率为3.41%;观察组有1例患者(双眼)发生眼睛红、肿、热、痛,1例患者(双眼)发生眼内炎症,不良反应发生率为2.27%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

新生血管性青光眼是由于眼底缺血性病变导致的虹膜和前房角出现新生血管,新生血管堵塞使眼房角结构改变、房水无法正常排出而阻于眼内,从而引起眼压持续性上升,超过眼球所能承受的水平,引发视神经损伤,最终引发青光眼^[8]。据世界卫生组织统计,全球约有青光眼患者近6 700万,其中因青光眼失明的患者大约有670

万,预测至2020年,全球青光眼患者人数将达到7 960万,其中1 120万人最终可能进展为双眼盲^[9]。目前,我国40岁以上人群的青光眼患病率大于2.6%,约有1 000多万青光眼患者,其致盲率约30%;预计到2020年,我国将有2 100万的青光眼患者,将产生近630万盲人及超过1 000万的视觉残障人士,将给患者家庭及社会造成沉重的负担^[7]。

由于新生血管性青光眼对小梁网持续性不可逆性的破坏,故在临床治疗上采用传统的抑制房水药物加上全身脱水剂、碳酸酐酶抑制剂以及血管活性药物对于缓解眼压的效果不甚理想^[10]。常规的抗青光眼滤过性手术又有其局限性,术后滤过泡极易出现瘢痕化病理改变,从而导致手术效果不理想;此外,并且手术远期并发症发生情况和患者视功能仍得不到彻底改善。氩激光全视网膜光凝治疗是一种用于药物不能控制眼压的较为常用且有效的治疗方法,可通过封闭视网膜血管无灌注区,在一定程度上减少视网膜细胞的损伤,使其他正常的细胞可以得到更多的营养支持,从而减少整个视网膜的缺血,减少新生血管的生成;同时,其能够改变眼底的缺氧状态,减少VEGF产生,也起到治疗的作用^[6]。相关研究报道,VEGF与新生血管性青光眼等疾病有很大关系^[11];VEGF是一个庞大的家族,其中的VEGF-A发挥尤为重要的作用,其与VEGF受体不断地结合,从而激发细胞中的信号转导通路,产生促血管生成作用,是新生血管形成过程中必不可少的环节。雷珠单抗是近年来发现的新药,其通过与VEGF-A有效结合,从而减少后者与VEGF受体结合的机会,阻断了VEGF受体下游的信号转导通路,从而抑制血管内皮细胞增生及新生血管的形成^[12]。为探讨玻璃体内注射雷珠单抗联合氩激光治疗缺血性新生血管性青光眼的临床效果,笔者开展了此研究。

由本研究结果可知,与治疗前比较,两组患者在治疗1个月后眼压均显著降低;与对照组比较,观察组患者眼压下降更为明显,差异具有统计学意义,且治疗1周和1个月后患者眼压基本恢复至正常值 ± 3 mmHg范围内,说明玻璃体内注射雷珠单抗联合氩激光治疗新生血管性青光眼降眼压的作用优于单纯的氩激光治疗。与治疗前比较,两组患者在治疗后视力情况均显著改善,差异有统计学意义;与对照组比较,观察组在治疗1周、1个月 after 视力恢复状况更为显著,差异有统计学意义,说明玻璃体内注射雷珠单抗联合氩激光治疗的方法可更为显著地促进患者视力恢复。观察组患者治疗总有效率为94.44%,显著高于对照组的73.44%,差异具有统计学意义,说明玻璃体内注射雷珠单抗联合氩激光治疗新

生血管性青光眼疗效优于单纯氩激光治疗,且两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,安全性均较高。

综上所述,玻璃体内注射雷珠单抗联合氩激光治疗缺血性新生血管性青光眼疗效优于单用氩激光治疗,该方案能显著降低患者眼压,恢复患者视力,且安全性较高。但本研究仍有许多不足:样本量较小,可能导致研究结果的代表性不够;也未对患者远期视力、眼压进行长期随访,缺乏对远期效果的评价。

参考文献

- [1] JALIL A, AU L, KHAN I, et al. Combined trabeculotomy-trabeculectomy augmented with 5-fluorouracil in paediatric glaucoma[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 39(3): 207-214.
- [2] LIPATOV DV, CHISTYAKOV TA, KUZMIN AG, et al. The fixed combination efficacy assessment in patients with secondary neovascular glaucoma and diabetes mellitus[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2015, 11(4): 281-284.
- [3] 李丹. bFGF 单抗抗血管新生及抗肿瘤作用研究[D]. 广州:南方医科大学, 2010.
- [4] 谢九冰,寇义华,刘若屏,等. EX-Press 植入联合雷珠单抗玻璃体内注射治疗新生血管性青光眼[J]. *眼科新进展*, 2016, 36(1): 61-64.
- [5] 王璞,邢怡桥,陈震. 视网膜光凝联合雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜中央静脉阻塞[J]. *国际眼科杂志*, 2014, 14(2): 290-292.
- [6] 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:2005[J]. *中华眼科杂志*, 2005, 41(12): 1140-1143.
- [7] 中华医学会. 临床诊疗指南眼科学分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 102.
- [8] 蒋磊. 抗VEGF药物在视网膜血管性疾病围手术期的应用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(3): 274-277.
- [9] ZHAO LQ, ZHU H, ZHAO PQ, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(9): 1216-1222.
- [10] SHEN CC, SALIM S, DU H, et al. Trabeculectomy versus Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma[J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5(6): 281-286.
- [11] 孙怡,赵海霞,关文英. 新生血管性青光眼研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(13): 1344-1345.
- [12] 付学文. 雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞引起的眼前段新生血管[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(8): 1573-1575.

(收稿日期:2017-11-23 修回日期:2018-04-05)

(编辑:孙冰)