

• 论 著 •

雷珠单抗联合玻璃体切割术对 PDR 患者视网膜新血管形成的影响

万 晶, 孙 会, 清苏艺

(湖北省应城市人民医院眼科 432400)

摘要:目的 探讨雷珠单抗联合玻璃体切割术对增殖型糖尿病性视网膜病变(PDR)患者视网膜新血管形成的影响。方法 将90例PDR患者分为两组,每组45例。对照组采用玻璃体切割术治疗,研究组在玻璃体切割术前给予玻璃体注射雷珠单抗;对比两组手术基本情况及术后2个月恢复情况。结果 研究组手术时间、电凝止血次数、医源性裂孔个数、术中出血发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义($t=4.467, \chi^2=5.404, 6.672, 6.273, P<0.05$);两组治疗后最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心视网膜厚度(CMT)显著降低($P<0.05$);研究组治疗后BCVA、CMT显著低于对照组,差异有统计学意义($t=6.566, 3.027, P<0.05$);两组治疗后血管内皮生长因子(VEGF)、人基质细胞衍生因子1(SDF-1)、细胞间黏附因子1(ICAM-1)水平显著降低($P<0.05$);研究组治疗后VEGF、SDF-1、ICAM-1水平显著低于对照组,差异有统计学意义($t=7.506, 10.035, 7.340, P<0.05$)。结论 术前注射雷珠单抗能有效抑制PDR患者视网膜新血管生成,有助于提高玻璃体切割术的治疗效果。

关键词:雷珠单抗; 玻璃体切割术; 增殖型糖尿病性视网膜病变; 新血管

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.034 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)10-1453-03

Effect of combined vitrectomy with monoclonal antibody and monoclonal antibody on retinal neovascularization in patients with PDR

WAN Jing, SUN Hui, QING Suyi

(Department of Ophthalmology, People's Hospital of Yingcheng, Yingcheng, Hubei 432400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of the combination of the monoclonal antibody and vitrectomy on the formation of new retinal blood vessels in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** A total of 90 cases of PDR were divided into two groups, 45 cases in each group. The control group was treated with vitrectomy. The study group was given the vitreous injection of monoclonal antibody before vitrectomy. The basic situation of the two groups was compared two months after the operation. **Results** In the study group, the operation time, the frequency of coagulation and hemostasis, iatrogenic fracture and bleeding were significantly lower than those in the control group ($t=4.467, \chi^2=5.404, 6.672, 6.273, P<0.05$). Best corrected visual acuity (BCVA) and central macular retinal thickness (CMT) were significantly decreased after treatment in two groups ($P<0.05$). After treatment, best corrected visual acuity (BCVA) and CMT in the study group were significantly lower than those in the control group after treatment ($t=6.566, 3.027, P<0.05$). After treatment, the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), human stromal cell derived factor 1 (SDF-1) and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) were significantly lower in the two groups ($P<0.05$). After treatment, the levels of VEGF, SDF-1 and ICAM-1 in the study group were significantly lower than those in the control group after treatment ($t=7.506, 10.035, 7.340, P<0.05$). **Conclusion** Preoperative injection of monoclonal antibodies can effectively inhibit the formation of new retinal blood vessels in patients with PDR, and it is helpful to improve the therapeutic effect of vitrectomy.

Key words: monoclonal antibody; vitrectomy; proliferative diabetic retinopathy; new blood vessel

视网膜病变是糖尿病患者常见的并发症之一。临床治疗增殖型糖尿病性视网膜病变(PDR)的首选方法为玻璃体切割术,玻璃体切割术能有效解除视网膜牵拉,剥离新血管增殖膜,以逐渐恢复患者视力^[1]。但该术的手术难度较大,因增殖膜与视网膜粘连紧密及新生血管脆性,剥离过程中易发生术中出血、医源性裂孔等,严重影响手术疗效^[2]。有研究发现,术前给予玻璃体注射血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂能有效改善视网膜手术环境,为手术提供有利条件^[3]。雷珠单抗是一种VEGF片段抗体,可以抑制多个VEGF亚型。本研究对45例行玻璃体切割术的PDR患者术前注射雷珠单抗,探讨其对视网膜新血管形成的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年8月至2015年12月本院收治的PDR患者90例,全部患者为2型糖尿病确诊患者,经B超或间接检眼镜检查确定存在视网膜增殖膜。按照随机数字表

法分为两组,每组45例。研究组男29例,女16例;年龄39~78岁,平均(58.15±6.72)岁;病程5~14年,平均(9.58±1.63)年;空腹血糖(9.12±1.39)mmol/L;糖化血红蛋白水平(8.49±1.78)%;按照糖尿病性视网膜病变(DR)分期分为Ⅳ期13例,Ⅴ期26例,Ⅵ期6例;其中使用胰岛素者41例。对照组男27例,女18例;年龄37~79岁,平均(57.96±6.48)岁;病程5~13年,平均(9.61±1.49)年;空腹血糖(9.15±1.28)mmol/L;糖化血红蛋白水平(8.46±1.67)%;按照DR分期分为Ⅳ期11例,Ⅴ期29例,Ⅵ期5例;其中使用胰岛素者42例。两组性别、年龄、病程、空腹血糖、糖化血红蛋白水平、DR类型对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)2型糖尿病病程5年以上;(2)DR初诊患者,无既往眼部手术史;(3)无手术禁忌证;(4)患者同意知情。排除标准:(1)术前3d空腹血糖>11.0mmol/L或血压异常者;(2)肝肾功能、凝血功能、神经系统功

能异常者；(3)其他眼部病变者；(4)雷珠单抗既往治疗史，或药物禁忌者；(5)依从性差或精神异常者。

1.3 方法 全部患者采用玻璃体切割术治疗。采用眼美多丽散瞳后，给予利多卡因联合布比卡因注射液行球周浸润麻醉。于玻璃体三通道采用 20 G 的 MVR 刀进行垂直穿刺，于颞下建立灌注管，颞上及鼻上为手术器械通道，注意防止脉络膜脱离。对于晶状体浑浊的患者应先行超声乳化术摘除白内障。保持眼内压，切割中央玻璃体及周边牵拉，运用剥膜钩、视网膜镊、眼内剪切除新生血管膜，解除视网膜牵拉状态，复位视网膜，手术操作尽量轻柔，尽可能避免发生医源性视网膜裂孔。术中发现轻微出血，无需特殊处理，出现大面积出血，可采用球内电凝止血。行全视网膜光凝。预填充硅油以预防玻璃体积血。全部患者由同组医师进行手术。研究组：术前 3~7 d，给予注射雷珠单抗^[4]。采用爱尔卡因(比利时爱尔康，批准文号：H20090082，规格：15 mL)进行眼部表面麻醉，给予眼美多丽散瞳后，于颞下角巩膜下 4 mm 处插入注射针至玻璃体腔，确认针头在玻璃体腔中心位置后，缓慢注射雷珠单抗(Novartis Pharma Stein AG，批准文号：S20140003；规格：10 mg)5 mg，然后缓慢退出针头，运用无菌纱布覆盖。术后每天滴注左氧氟沙星滴眼液 3 d 预防感染。

1.4 观察指标 观察并记录手术情况，包括手术时间、电凝止血次数、医源性裂孔及术中出血发生情况；于治疗前及治疗 2 个月，采集患者空腹静脉血，检测血清 VEGF、细胞间黏附因子 1(ICAM-1)、人基质细胞衍生因子 1(SDF-1)水平变化；观察患者治疗前后视力、眼压、最佳矫正视力(BCVA)及黄斑中心视网膜厚度(CMT)变化。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计分析，计数资料采用百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验；计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，符合正态分布的计量资料组间比较行独立样本 t 检验，组内比较行配对 t 检验；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组手术情况比较 研究组手术时间、电凝止血次数、医源性裂孔个数、术中出血发生率均显著低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组手术时间、电凝止血次数、医源性裂孔、术中出血情况对比

| 组别 | <i>n</i> | 手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$) | 电凝止血次数 [<i>n</i> (%)] | 医源性裂孔 [<i>n</i> (%)] | 术中出血 [<i>n</i> (%)] |
|---------------------|----------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 研究组 | 45 | 72.38 ± 21.95 | 5(11.11) | 4(8.89) | 8(17.78) |
| 对照组 | 45 | 95.47 ± 26.84 | 14(31.11) | 15(33.33) | 20(44.44) |
| <i>t</i> / χ^2 | | 4.467 | 5.404 | 6.672 | 6.273 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.020 | 0.010 | 0.012 |

表 2 两组治疗前后 BCVA、CMT、眼压变化 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | 时间 | BCVA | CMT(m) | 眼压(mm Hg) |
|----------|----------|----------|--------------|-----------------|--------------|
| 研究组 | 45 | 治疗前 | 2.05 ± 0.62 | 382.76 ± 105.34 | 13.60 ± 2.52 |
| | | 治疗后 | 0.89 ± 0.25 | 261.35 ± 71.82 | 13.48 ± 3.20 |
| | | <i>t</i> | 11.640 | 6.388 | 0.198 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.000 | 0.844 | |
| 对照组 | 45 | 治疗前 | 1.98 ± 0.59 | 376.59 ± 101.28 | 13.57 ± 2.61 |
| | | 治疗后 | 1.36 ± 0.41* | 312.45 ± 87.56* | 13.72 ± 2.96 |
| | | <i>t</i> | 5.789 | 3.214 | 0.255 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.002 | 0.799 | |

注：与研究组治疗后比较，* $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后视力、CMT、眼压变化 两组治疗前 BCVA、CMT、眼压对比，差异无统计学意义($P > 0.05$)；两组治疗

后 BCVA、CMT 显著降低($P < 0.05$)；研究组治疗后 BCVA、CMT 显著低于对照组，差异有统计学意义($t = 6.566, 3.027, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 VEGF、SDF-1、ICAM-1 水平对比 两组治疗前 VEGF、SDF-1、ICAM-1 水平对比，差异无统计学意义($P > 0.05$)；两组治疗后 VEGF、SDF-1、ICAM-1 水平显著降低($P < 0.05$)；研究组治疗后 VEGF、SDF-1、ICAM-1 水平显著低于对照组治疗后，差异有统计学意义($t = 7.506, 10.035, 7.340, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 VEGF、SDF-1、ICAM-1 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | 时间 | VEGF (pg/mL) | SDF-1 (mg/L) | ICAM-1 (pg/L) |
|----------|----------|----------|-----------------|-----------------|------------------|
| 研究组 | 45 | 治疗前 | 312.47 ± 43.15 | 1196.82 ± 92.45 | 620.44 ± 10.61 |
| | | 治疗后 | 131.65 ± 32.46 | 472.16 ± 53.13 | 276.43 ± 71.38 |
| | | <i>t</i> | 23.582 | 10.035 | 7.340 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | |
| 对照组 | 45 | 治疗前 | 307.86 ± 41.98 | 1148.75 ± 91.68 | 611.08 ± 107.29 |
| | | 治疗后 | 186.92 ± 37.23* | 597.29 ± 64.61* | 405.19 ± 93.56* |
| | | <i>t</i> | 14.459 | 32.983 | 9.702 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | |

注：与研究组治疗后比较，* $P < 0.05$ 。

3 讨 论

玻璃体切割术是治疗 PDR 最有效的方法之一，手术是通过清除玻璃体积血及增生相关性病理因子，切除新生血管膜、解除视网膜牵拉状态，可以显著改善视网膜血供，稳定血管新生进程，最终逐步恢复视力^[5]。本研究结果显示，对照组治疗后 VEGF、ICAM-1、SDF-1 均显著下降，术后视力显著提高，结果证实了玻璃体切割术对 PDR 的疗效确切。但手术过程中由于视网膜与增生膜、新生血管膜紧密粘连，造成剥离过程难度明显增大，加之视网膜存在广泛水肿，导致术中出血及医源性裂孔等并发症显著提高^[6]。本研究结果显示，对照组电凝止血次数，术中出血及医源性裂孔的发生率均显著高于研究组，结果进一步证实单纯的进行玻璃体切割术中并发症的发生率较高。因此术前消除新生血管膜，改善视网膜条件，成为目前玻璃体切割术亟待解决的问题^[7]。

随着 PDR 病理研究及生物学研究的不断进步，细胞因子在 PDR 在发病进程中的作用受到了广泛重视。VEGF 就是一种特异性血管生成及渗漏因子，作为促有丝分裂素与内皮细胞受体结合，激活细胞一系列信号途径，引起内皮细胞增殖，形成新生血管^[8]。VEGF 还能促使血清 ICAM-1、SDF-1 的合成，共同参与 PDR 新血管的增殖进程及血管渗透性的改变，造成白细胞淤滞，破坏血-视网膜屏障，造成出血、水肿等症状。研究结果表明，阻断 VEGF 的生物活性，能有效抑制新血管的形成^[9]。王德功等^[10]研究表明，PDR 采用 VEGF 抑制剂治疗后能有效逆转虹膜及视网膜新血管的形成，促使新生血管细胞凋亡或闭塞，并促使成熟血管形成，有效减轻眼底渗漏及出血，纠正并改善血-视网膜屏障。雷珠单抗为一种重组的单克隆抗 VEGF 片段，能靶向的阻断 VEGF 所有亚型的生物学活性，阻止新血管的生成，改善血管的通透性^[11]。本研究结果显示，研究组治疗后 VEGF、ICAM-1、SDF-1 水平显著低于对照组，且治疗后视力、CMT 均显著高于对照组治疗后。说明术前注射雷珠单抗能进一步降低新血管生成，有助于提高 PDR 患者玻璃体切割术治疗后的视力。

研究组在注射雷珠单抗 1~2 d 后，可观察到虹膜的新血管迅速消退；手术前发现玻璃体积血已基本吸收，视网膜新生

血管膜已明显消退,未发现增殖膜,为玻璃体切割术提供了有利的条件^[12]。本研究结果显示,研究组手术时间、电凝止血次数、医源性裂孔个数、术中出血发生率均显著低于对照组。可能的原因为研究组术前注射雷珠单抗使大量玻璃体体积血消除,降低了术中出血的风险,小出血点无需特殊处理,较大出血通过电凝止血即可,有效降低了电凝止血次数,同时减轻出血影响医师视野的风险,手术操作顺畅,不利事件显著减少、明显缩短了手术时间。并且雷珠单抗还能显著增加视网膜厚度,改善视网膜萎缩、脆性、菲薄的状态,使视网膜抗牵拉性增强,减轻了增殖膜的剥离难度,降低了医源性裂孔的发生。研究组治疗后视力的改善程度也显著高于对照组。说明术前注射雷珠单抗能显著提高 PDR 患者玻璃体切割术后视力。

综上所述,术前注射雷珠单抗能有效抑制 PDR 患者视网膜新血管生成,有助于提高玻璃体切割术的治疗效果。

参考文献

[1] 郑志. 糖尿病视网膜病变临床防治:进展、挑战与展望 [J]. 中华眼底病杂志, 2012, 28(3): 209-214.
 [2] 傅维娜, 陈梅珠, 王云鹏, 等. 手术前玻璃体腔注射雷珠单抗对增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割手术操作时间及手术对视力的影响 [J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(1): 26-30.
 [3] 胡安娣娜, 李涛, 罗燕, 等. 增殖性糖尿病视网膜病变的危险因素分析 [J]. 中国实用眼科杂志, 2011, 29(9): 925-928.
 [4] 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 [J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(1): 22-25.
 [5] 陈美兰, 蔡季平. 糖尿病视网膜病变发病机制 [J]. 中国实

用眼科杂志, 2011, 29(6): 521-524.

[6] 魏雁涛, 蒋欣桐, 张钊填, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗对增生型糖尿病视网膜病变患眼微创玻璃体切割手术及手术后视力的影响 [J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(4): 337-340.
 [7] 冯萧萧, 肖丽波, 胡竹林, 等. 单纯 23G 玻璃体切割手术与玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 联合 23G 玻璃体切割手术治疗增生型糖尿病视网膜病变对比观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2014, 30(2): 193-194.
 [8] 贾洪强, 刘敏, 刘玉军, 等. 全视网膜光凝术对糖尿病视网膜病变视网膜神经纤维层厚度的影响 [J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(2): 175-178.
 [9] 宋莉, 沙翔垠, 杨瑞明, 等. 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 [J]. 中国实用眼科杂志, 2015, 33(11): 1275-1277.
 [10] 王德功, 陈松, 王昀, 等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 辅助微创玻璃体视网膜手术治疗严重增生型糖尿病视网膜病变的临床观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2014, 30(2): 136-140.
 [11] 谢安明, 王雅君, 崔丽珺, 等. 血管内皮祖细胞与 VEGF 对增生性糖尿病视网膜病变新生血管形成的影响 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(2): 233-236.
 [12] 李昕, 郑曰忠. 糖尿病视网膜病变患者血清肿瘤坏死因子- α 白细胞介素-2 和细胞间粘附分子-1 水平检测意义 [J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(2): 111-114.

(收稿日期: 2016-12-17 修回日期: 2017-01-22)

(上接第 1452 页)

用耐药率较高的抗菌药物, 可选用 β -内酰胺类+酶抑制剂的复合制剂、碳青霉烯类亚胺培南、糖肽类万古霉素等相对敏感的抗菌药物。如考虑患者的经济因素也可选用阿米卡星等相对敏感性较高的抗菌药物, 但是对于老年人或体质低下的患者, 鉴于氨基糖苷类药物的耳肾毒性, 使用需慎重; 对于重症感染患者, 可联合用药。在得到细菌培养和药敏分析的结果后, 应改用窄谱、更有针对性的抗菌药, 以保护体内正常菌群, 降低病原菌耐药性的发生率。

综上所述, 在治疗 CBI 感染时, 应重视胆汁细菌的流行病学分布, 胆道手术中应留取胆汁标本, 根据细菌的分布、构成及耐药特点来选择相应的治疗方案, 早期、合理选用抗菌药物, 对保护机体正常菌群, 延缓细菌耐药性的产生等具有重要意义。

参考文献

[1] Pak M, Lindseth G. Risk Factors for Cholelithiasis [J]. Gastroenterol Nurs, 2016, 39(4): 297-309.
 [2] Sattar I, Aziz A, Rasul S, et al. Frequency of infection in cholelithiasis [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2007, 17(1): 48-50.
 [3] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程(第 3 版) [M]. 南京: 东南大学出版社, 2006: 724-730.
 [4] CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Third Informational Supplement:

M100-S23 [S]. Wayne, PA: CLSI, 2013.

[5] Lee DW, Chung SC. Biliary infection [J]. Baillieres Clin Gastroenterol, 1997, 11(4): 707-724.
 [6] Bae WK, Moon YS, Kim JH, et al. Microbiologic study of the bile culture and antimicrobial susceptibility in patients with biliary tract infection [J]. Korean J Gastroenterol, 2008, 51(4): 248-254.
 [7] 孙志, 王鹏远, 李威, 等. 2012 年全国三级医院胆汁培养病原菌的构成及耐药性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(11): 1038-1041.
 [8] 兰飞, 胡闪明, 雷晓明. 胆石症合并胆道感染患者病原菌分布与临床特征的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(8): 2001-2003.
 [9] 袁兴贵, 俞仕梅, 朱赐炎, 等. 胆石症患者胆汁中肠球菌属的耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(10): 1294-1295.
 [10] 李佳俊, 何江, 李国刚, 等. 胆石症患者胆汁病原菌培养结果及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(6): 746-748.
 [11] 周贤斌, 丁维军, 叶丽萍, 等. 80 岁以上胆石症患者胆汁标本的病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32(5): 325-327.

(收稿日期: 2016-12-25 修回日期: 2017-01-19)