

玻璃体腔注射贝伐单抗在增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体手术中的应用*

李志强¹, 钟敬雯¹, 蔡展谋¹, 田汝银², 张国明^{2**}, 曾 键², 张福燕^{3**}

(1. 梅江区西郊街道西郊社区卫生服务中心, 广东 梅州 514031; 2. 暨南大学第二临床医学院深圳市眼科医院, 广东 深圳 518040; 3. 贵州医科大学附院 眼科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 研究玻璃体腔注射贝伐单抗(IVB)在增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)微创手术的应用时机和效果。方法: 选择60例PDR(IV、V期)患者(60只眼)随机分为术前IVB组及术毕IVB组, 分别于玻璃体微创手术前1~2周及手术结束时行玻璃体腔IVB注射, 观察术后两组患者术眼的视力及玻璃体再出血等并发症。结果: 术前IVB组视力提高17只眼(17/30, 56.7%), 术毕IVB组视力提高25只眼(25/30, 83.3%), 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.302, P < 0.05$); 术前IVB组术后玻璃体再出血有11只眼(11/30, 36.7%); 术毕IVB组术后玻璃体再出血有3只眼(3/30, 10.0%), 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.789, P < 0.05$)。结论: 微创玻璃体手术术毕IVB比术前IVB治疗更有利于提高PDR患者术后视力, 降低术后玻璃体再出血等并发症发生率。

[关键词] 贝伐单抗; 糖尿病视网膜病变; 眼外科手术; 玻璃体; 手术后并发症

[中图分类号] R587.1; R774.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)09-0959-03

Study on Application of Intravitreal Injection of Bevacizumab in Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy

LI Zhiqiang¹, ZHONG Jingwen¹, CAI Zhanmou¹, TIAN Ruyin², ZHANG Guoming², ZENG Jian², ZHANG Fuyan³

(1. Western Community Health Service Center of Meijiang District, Meizhou 514031, Guangdong, China; 2. Shenzhen Ophthalmology Hospital, the Second Clinical College of Jinan University, Shenzhen 518040, Guangdong, China; 3. Department of Ophthalmology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the time and effect of intravitreal injection of bevacizumab (IVB) in minimally invasive vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods:** Sixty patients diagnosed as stage IV and V of PDR were randomly divided into two groups: preoperative IVB group and postoperative IVB group, intravitreal injection of bevacizumab 1~2 weeks before and after minimally invasive vitrectomy. Postoperative visual acuity (VA), vitreous hemorrhage recurrence and other complications were observed. **Results:** There were 17 eyes whose VA increased in the preoperative IVB group, the proportion was 56.7% (17/30); there were 25 eyes whose VA increased in the postoperative IVB group, the proportion was 83.3% (25/30); there was a statistically significant difference ($\chi^2 = 5.302, P < 0.05$). There were 11 eyes showed vitreous hemorrhage recurrence in the preoperative IVB group, the proportion was 36.7% (11/30); there were 3 eyes who had vitreous hemorrhage recurrence in postoperative IVB group, the proportion was 10.0% (3/30); there was a statistically significant difference ($\chi^2 = 4.789, P < 0.05$). **Conclusions:** Comparing to preoperative IVB, minimally invasive vitrectomy combined with postoperative IVB for treating PDR is helpful to the im-

* [基金项目] 梅州市科技局项目(2013B71); 贵州省科技攻关项目(黔科合S字2011-3109); 贵州省科技基金(黔科合J字2008-2160)

** 通信作者 E-mail: zhang-guoming@163.com; simonqiu1996@163.com

网络出版时间: 2015-08-07 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150807.2329.062.html>

provement of visual acuity after surgery, the prevention of postoperative complications such as vitreous recurrent hemorrhage is more effective.

[**Key words**] bevacizumab; diabetic retinopathy; ophthalmologic surgical procedures; vitreous body; postoperative complications

增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是糖尿病的眼部严重并发症,是目前世界上主要的致盲性眼病之一,预计到2030年全球将有5 100万糖尿病视网膜病变患者面临失明的危险^[1]。PDR的治疗目前多采取玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV),但是由于术中出血、血管纤维膜剥离困难,甚至术后玻璃体再次出血及视网膜脱离等并发症的发生而导致手术效果不佳。贝伐单抗(bevacizumab)是抗血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体,能有效抑制新生血管形成,其玻璃体腔注射是辅助手术治疗PDR的一种有效方法^[2]。有研究表明PPV术前玻璃体腔注射贝伐单抗(intravitreal bevacizumab IVB)可减少PPV术中出血及术后并发症的发生^[3]。同时也有报道,术前IVB注射不会对术后玻璃体出血以及最终视力产生影响^[4]。本文通过前瞻性对照研究,比较玻璃体微创手术联合术前IVB与术毕IVB注射对改善PDR患者术后视力及预防术后玻璃体再出血等并发症的效果,报告如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择2014年1月~2014年12月60例确诊PDR(IV、V期)患者(60只眼)进行前瞻性随机对照研究,纳入标准:符合国际糖尿病诊断标准(1997年美国糖尿病学会标准),根据中国眼底病学组1984年制订的“糖尿病视网膜病变分期标准”进行分期^[5],选择IV、V期患者作为研究对象,空腹血糖控制在8 mmol/L以内。排除标准:曾接受过玻璃体腔贝伐单抗或者曲安奈德注射,曾接受全视网膜激光光凝术及内眼手术治疗者,贝伐单抗禁忌人群;青光眼以及患有有可能影响视力的其他眼部疾病的患者,凝血功能指标异常者。将术眼随机分为术前IVB组和术毕IVB组,每组30只眼,术前IVB组IV期25例,V期5例,男19例,女11例,41~80岁,平均(50±11)岁;术毕IVB组IV期24例,V期6例,男20例,女10例,37~71岁,平均(51±9)岁。两组患者性别、年龄及病情等一般

资料比较差异无统计学意义, $P>0.05$ 。所有患者签署知情同意书接受玻璃体腔注射IVB治疗。

1.2 手术方法

术前IVB组玻璃体微创手术前1~2周先行玻璃体腔注射IVB,经内眼手术常规消毒铺巾,表面麻醉后用1 mL注射器于颞下方角巩膜缘后3.5 mm穿刺,贝伐单抗0.05 mL(1.25 mg)注入玻璃体腔,术后泰利必妥滴眼液点眼;1~2周后行免缝环23G标准三通道经睫状体平坦部玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV),玻璃体微创手术均由同一资深专家于局麻下完成,术中剥除新生血管膜,解除牵拉,并行全视网膜激光光凝术,对于晶状体混浊影响手术者联合白内障超声乳化摘除及人工晶体植入术;术毕典必殊眼膏、1%阿托品眼膏包眼。术毕IVB组玻璃体微创手术结束时,在颞下方角巩膜缘后3.5 mm处穿刺,IVB 0.05 mL(1.25 mg)注入玻璃体腔,术毕典必殊眼膏、1%阿托品眼膏包眼。

1.3 术后处理

术后常规使用泰利必妥滴眼液4次/d,1周;氯替泼诺或百力特滴眼液6次/d,每周减1次用量,6周后停药。

1.4 观察指标

出院后1、2、4周门诊复查,以后每月复查一次直至3个月,观察术后两组患者术眼的视力、玻璃体再出血等并发症发生情况。

1.5 统计学方法

使用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,对计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间计数资料比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 手术情况

术前IVB组行23G微创玻璃体手术及激光视网膜光凝,联合白内障超声乳化及人工晶体植入术5例;术毕IVB组均行23G微创玻璃体手术、激光视网膜光凝及IVB,联合白内障超声乳化及人工晶体植入术5例。

2.2 术后视力

术前 IVB 组术后视力提高 17 只眼, 比例为 56.7% (17/30), 末次随访最佳矫正视力为 0.1 ~ 0.6, 平均(0.39 ± 0.37), 其中 ≥ 0.5 者 7 眼, 0.3 ~ <0.5 者 6 眼, 0.1 ~ <0.3 者 4 眼; 术毕 IVB 组共 30 例 30 只眼, 术后视力提高 25 只眼, 比例为 83.3% (25/30), 末次随访最佳矫正视力为 0.1 ~ 0.8, 平均(0.48 ± 0.42), 其中 ≥ 0.5 者 14 眼, 0.3 ~ <0.5 者 6 眼, 0.1 ~ <0.3 者 5 眼; 两组视力提高患者比例差异有统计学意义($\chi^2 = 5.302, P = 0.023$)。术后所有患者眼压均处于正常范围。

2.3 术后并发症

术前 IVB 组术后早期前房纤维渗出 4 眼, 血性房水 5 眼, 后经消炎、散瞳及对症治疗后逐渐吸收, 玻璃体腔再出血 11 只眼, 占 36.7% (11/30)。术毕 IVB 组术后早期前房纤维渗出 3 眼, 血性房水 4 眼, 经消炎、散瞳及对症治疗后 1 周内逐渐吸收, 玻璃体腔再出血 3 只眼, 占 10.0% (3/30); 两组玻璃体腔再出血患者比例差异有统计学意义($\chi^2 = 4.789, P = 0.037$)。

3 讨论

PDR 是糖尿病的眼部严重并发症, 是目前世界上主要的致盲性眼病之一。目前对 PDR 的治疗多采取玻璃体切除术联合全视网膜激光光凝术, 但是由于黄斑水肿、术中出血、血管纤维膜剥离困难, 甚至术后玻璃体再次出血或视网膜脱离等并发症的发生而导致手术效果不佳。VEGF 在糖尿病视网膜病变的发生发展中起了重要的作用, VEGF 通过细胞间紧密联结蛋白的磷酸化而增加视网膜血管的通透性^[6-7]。PDR 患者由于长期缺氧, 视网膜细胞分泌 VEGF 过多, 导致新生血管大量增生、玻璃体出血, 引起增生性玻璃体视网膜病变, 纤维血管膜受牵拉, 最后导致牵拉性视网膜脱离, 严重损害视力^[8]。IVB 是抗 VEGF 单克隆抗体, 能有效抑制新生血管形成。一般认为, 玻璃体腔注射 IVB 是治疗增殖性糖尿病视网膜病变的一种有效方法^[2]。PPV 术前玻璃体内注射 IVB 可以降低玻璃体腔内 VEGF 水平, 部分抑制 VEGF 的活动, 减少视网膜血管渗出, 抑制新生血管形成, 减少 PPV 术中出血及术后并发症的发生^[3]。但术前注射 IVB 的最佳时间一直存有争议, 多数研究认为术前 1 周到 10 d 玻璃体腔注射能达到易化手术的效

果^[9-10]。也有研究认为, 术前 4 d 内玻璃体腔注射会显著增大牵拉性视网膜脱离的发生概率^[11]。本研究发现, 无论术前何时用药, 随着玻璃体腔药物的代谢以及 PPV 手术的切割、灌洗, 术后玻璃体腔内药物都会消失殆尽, 从而影响疗效。该结果与 Romano 等^[4]报导术前 IVB 不会对术后玻璃体再出血以及最终视力产生影响相一致。

玻璃体手术联合视网膜激光光凝术后早期, 由于激光斑尚未形成, 视网膜短期内尚处于缺血、缺氧状态, 玻璃体腔内 VEGF 暂时处于较高水平, 从而引起视网膜血管通透性增加, 黄斑水肿以及视网膜再次出血的风险性较高, 所以导致术后视力改善不佳, 甚至引起玻璃体腔再次出血而使手术失败。PPV 术毕时玻璃体腔注入 IVB 可适时对抗 PPV 术后早期玻璃体腔内的 VEGF, 降低玻璃体腔 VEGF 水平, 减轻视网膜血管渗漏、出血, 避免并发症的发生, 从而改善视功能、提高手术成功率。本研究结果证实, 术毕 IVB 组术后视力改善 25 只眼, 比例为 83.3% (25/30), 末次随访最佳矫正视力为 0.1 ~ 0.8, 平均(0.48 ± 0.42); 术前 IVB 组视力提高者 17 只眼, 占 56.7% (17/30), 末次随访最佳矫正视力为 0.1 ~ 0.6, 平均(0.39 ± 0.37); 术毕 IVB 组明显优于术前 IVB 组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。PPV 术后再出血者, 术前 IVB 组 11 眼, 占 36.7% (11/30), 术毕 IVB 组只有 3 眼, 比例为 10.0% (3/30), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此, 微创玻璃体手术术毕 IVB 比术前 IVB 注射治疗 PDR 更有利于提高患者的术后视力, 降低术后玻璃体再出血的风险性, 提高手术成功率。

4 参考文献

- [1] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. DIF diabetes atles: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011(3): 311-321.
- [2] Boscia F. Current approaches to the management of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema [J]. Drugs, 2010(16): 2171-2200.
- [3] Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. Eur J Ophthalmol, 2009(5): 848-852.

(下转第 965 页)

4 参考文献

- [1] 杨琦. 144 例母婴 ABO 血型不合者血型血清学检测及分析[J]. 中外健康文摘, 2013(2):221-222.
 - [2] 许进明, 周小玉. 孕产妇血型抗体效价测定在产前诊断中的意义[J]. 临床血液学杂志, 2009(10):515-517.
 - [3] 韦有吉, 沈铿. 妇产科学[M]. 人民卫生出版社, 2008: 100-115.
 - [4] Calixto R, Ostronoff M. Immune hemolysis after fludarabine-based reduced intensity conditioning and allogeneic PBSC transplantation for CML with minor ABO incompatibility[J]. Ann Hematol, 2012(2):2984-2989.
 - [5] 邝凤喜, 孙晓峰, 温岩. 母子血型不合 IgG 抗体效价与新生儿 ABO 溶血的关系[J]. 中国现代医药杂志, 2006(4):7-10.
 - [6] 刘达庄. 免疫血液学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2002:65-66.
 - [7] 王林奎. 新生儿 ABO 溶血病与孕妇 IgG 抗体效价的相关性分析[J]. 青海医药杂志, 2014(10):61-62.
 - [8] 李东晖, 黄捷丽, 王玉洁, 等. 母婴 ABO 血型不合孕妇 IgG 抗体效价与新生儿溶血病之间的关系探讨[J]. 华国防医学杂志, 2014(6):549-551.
 - [9] Komaru Y, Higuchi T, Koyamada R, et al. Primary sjogren syndrome presenting with hemolytic anemia and pure red cell aplasia following delivery due to coombs - negative autoimmune hemolytic anemia and hemophagocytosis[J]. Intern Med, 2012(20):2343-2346.
 - [10] 高志峰, 胡丽华. O 型孕妇血型抗体效价与新生儿溶血病的相关分析[J]. 临床血液学杂志, 2013(4):217-218, 221.
 - [11] 杨文勇, 何润宁, 蔡德康. 血型血清学诊断 ABO 新生儿溶血病的实验研究[J]. 医学理论与实践, 2012(8):892-894.
 - [12] 中国医师协会输血科医师分会. 新生儿溶血病(HDN)免疫血液学试验推荐方案[J]. 中国输血杂志, 2012(2):95-96.
 - [13] 姚文娟, 杨均, 刘寓. O 型血孕妇 IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病的研究分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2013(8):876-877.
 - [14] Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD hemolytic disease of the fetus and newborn[J]. Blood Rev, 2000(1):44-61.
 - [15] 张春燕, 赵素珍, 刘杰, 等. 对 O 型母亲体内低效价 IgG 抗-A(B)致 HDN 的探讨[J]. 临床输血与检验, 2009(1):77.
 - [16] 庞桂芝, 张晨光, 可秋萍, 等. 孕妇血清抗-A(B)IgG 亚类水平与新生儿溶血病的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2010(9):692-693.
(2015-05-30 收稿, 2015-07-07 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 刘 华
-
- (上接第 961 页)
- [4] Romano MR, Gibran SK, Marticorena J, et al. Can an intraoperative bevacizumab injection prevent recurrent postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage[J]. Eur J Ophthalmol, 2009(4):618-621.
 - [5] 刘家琦, 李凤鸣. 实用眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:480-485.
 - [6] Durham JT, Herman IM. Microvascular modifications in diabetic retinopathy[J]. Curr Diab Rep, 2011(4):253-264.
 - [7] Van GI, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiogenic switch in proliferative diabetic retinopathy[J]. Br J Ophthalmol, 2012(4):587-590.
 - [8] Ribeiro JA, Messias A, Jorge R. Antiangiogenic drugs and advanced proliferative diabetic retinopathy[J]. Arq Bras Oftalmol, 2011(2):143-146.
 - [9] El-Sabaq HA, Abdelghafar W, Labib AM, et al. Preoperative intravitreal bevacizumab use as an adjuvant to diabetic vitrectomy: histopathologic findings and clinical implications[J]. Ophtalmology, 2011(4):636-641.
 - [10] Di Lauro R, De Ruggiero P, di Lanro MT, et al. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010(6):785-791.
 - [11] Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic retinopathy: The 2010 GLAIOF Lecture[J]. J Ophthalmol, 2011(2011):584238.
(2015-05-31 收稿, 2015-07-09 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅