

雷珠单抗治疗渗出型 AMD 伴浆液性视网膜色素上皮脱离的效果分析

宋 华

作者单位:(471000)中国河南省洛阳市第三人民医院眼科
作者简介:宋华,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼底病。
通讯作者:宋华. songhwa@126.com
收稿日期:2017-04-14 修回日期:2017-08-30

Analysis of the therapeutic effect of ranibizumab in the treatment of exudative AMD with serous PED in elderly patients

Hua Song

Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital of Luoyang, Luoyang 471000, Henan Province, China

Correspondence to: Hua Song. Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital of Luoyang, Luoyang 471000, Henan Province, China. songhwa@126.com

Received:2017-04-14 Accepted:2017-08-30

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of intravitreal ranibizumab (IVR) in the treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD) with serous retinal pigment epithelium detachment (SPED) in elderly patients.

• **METHODS:** We Selected 60 elderly patients (60 eyes) with AMD and SPED in our hospital from February 2015 to February 2016, treated by intravitreal injection of ranibizumab. The best corrected visual acuity (BCVA), PED height and volume, central fovea thickness (CFT) and aqueous humor vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured before and after treatment.

• **RESULTS:** The BCVA of patients with after treatment for 1, 3 and 6mo were 0.6 ± 0.1 , 0.4 ± 0.1 and 0.3 ± 0.1 , and were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). At 1, 3 and 6mo after treatment PED height and volume were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), of which 6mo after the treatment PED height and volume were $240.02 \pm 35.10 \mu\text{m}$ and $0.310 \pm 0.120 \text{mm}^3$. At 6mo after treatment CFT was $290.02 \pm 33.10 \mu\text{m}$, significantly lower than before and 1mo after treatment ($P < 0.05$). At 1, 3 and 6mo after treatment VEGF were lower than those before treatment ($P < 0.05$), in which 6mo after the treatment aqueous humor VEGF was $149.11 \pm 28.89 \text{pg/mL}$. No endophthalmitis, uveitis and so on adverse reactions were observed during treatment.

• **CONCLUSION:** IVR has a good effect in the treatment of exudative AMD in elderly patients with serous PED, which can effectively improve the visual acuity of patients, reduce the height and volume of PED and the

concentration of VEGF in aqueous humor, and it is safe and reliable.

• **KEYWORDS:** exudative age - related macular degeneration; serous retinal pigment epithelium detachment; ranibizumab; therapeutic effect

Citation: Song H. Analysis of the therapeutic effect of ranibizumab in the treatment of exudative AMD with serous PED in elderly patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(10):1942-1944

摘要

目的:探讨渗出型老年性黄斑变性(AMD)伴浆液性视网膜色素上皮脱离(serous retinal pigment epithelial detachment, SPED)患者应用雷珠单抗的治疗效果。

方法:选取2015-02/2016-02在我院治疗的渗出型AMD伴SPED患者60例60眼,给予玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal injection of ranibizumab, IVR)治疗,检查患者治疗前后最佳视力矫正(best corrected visual acuity, BCVA)、PED高度和容积、黄斑中心凹视网膜厚度(central fovea thickness, CFT)以及房水中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。

结果:患者治疗后1、3、6mo BCVA分别为 0.6 ± 0.1 、 0.4 ± 0.1 和 0.3 ± 0.1 ,均明显较治疗前改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$);患者治疗后1、3、6mo PED高度和容积均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中治疗后6mo患者PED高度和容积分别为 $240.02 \pm 35.10 \mu\text{m}$ 和 $0.310 \pm 0.120 \text{mm}^3$;患者治疗后6mo CFT为 $290.02 \pm 33.10 \mu\text{m}$,明显低于治疗前及治疗后1mo,差异均有统计学意义($P < 0.05$);患者治疗后1、3、6mo房水VEGF均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中治疗后6mo患者房水VEGF为 $149.11 \pm 28.89 \text{pg/mL}$;治疗期间未发现眼内炎、葡萄膜炎等不良反应发生。

结论:IVR治疗渗出型AMD伴SPED有较好的效果,能有效提高患者视力,降低PED高度和容积以及房水VEGF浓度,且安全可靠。

关键词:渗出型黄斑变性;浆液性视网膜色素上皮脱离;雷珠单抗;治疗效果

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.37

引用:宋华.雷珠单抗治疗渗出型AMD伴浆液性视网膜色素上皮脱离的效果分析.国际眼科杂志2017;17(10):1942-1944

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)为黄斑区结构的衰老性改变,脉络膜

新生血管(choroid neovascularization, CNV)形成导致出血、渗出,进一步损害光感受器和视网膜色素上皮,影响患者视力^[1]。AMD患病率随年龄增长而增高,目前发病机制尚不明确,主要有视网膜色素上皮衰老机制、氧化损伤机制、血管模式机制及遗传机制等^[2]。临床上将AMD分为萎缩型和渗出型,渗出型AMD常伴有视网膜下积液以及视网膜色素上皮脱离(retinal pigment epithelial detachment, PED),即视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)基底膜与Bruch膜内胶原层发生分离^[3-4],根据临床表现分为浆液性视网膜色素上皮脱离(serous retinal pigment epithelial detachment, SPED)、纤维血管性PED、出血性PED以及玻璃膜疣性PED^[5]。AMD并发PED的机制尚不明确,临床治疗也无理想手段。本文目的为探讨雷珠单抗治疗渗出型AMD伴SPED患者的临床效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2015-02/2016-02在我院治疗的渗出型AMD伴SPED患者60例60眼,其中男39例39眼,女21例21眼。年龄56~81(平均70.02±6.59)岁。纳入标准:(1)均经荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检测确诊;(2)年龄≥55岁,单眼发病;(3)既往无眼底病及眼部手术史。排除标准:(1)有脉络膜息肉样血管瘤、视网膜血管瘤样增生、青光眼、糖尿病视网膜病变等疾病;(2)出血性或纤维血管性PED患者;(3)曾接受过药物治疗者。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者在明确诊断并取得知情同意后,进行玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal ranibizumab, IVR)治疗。治疗前1wk,所有患者使用5g/L左氧氟沙星滴眼液滴眼,4次/d。术中患者取平卧位并消毒铺巾。患者使用5g/L盐酸丙美卡因滴眼进行局部浸润麻醉。于睫状体平坦部垂直进针,常规玻璃体腔注射雷珠单抗0.5mg(10mg/mL, 0.05mL)。注射完毕确认患者状况,无并发症后使用5g/L左氧氟沙星滴眼液滴眼,4次/d。患者每月注射一次雷珠单抗,疗程为3mo。

1.2.2 检测指标 患者治疗前和治疗后1、3、6mo最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、PED高度和容积、黄斑中心凹视网膜厚度(central foveal thickness, CFT)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。BCVA检查使用国际标准对数视力表,检查结果参照《各种视力换算表》换算成LogMAR视力。通过德国蔡司Cirrus HD-OCT系统光学相干断层扫描仪检测PED高度、容积以及CFT。采用ELISA法检测房水VEGF浓度,分别在治疗前和治疗后1、3、6mo在玻璃体腔抽取0.1~0.2mL前房水注入消毒的冷冻管中,置于-80℃保存待用,根据人VEGF ELISA试剂盒(美国RD公司)操作说明进行检测。

统计学分析:使用SPSS19.0软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,采用重复测量数据的方差分析时间差异性,若存在时间差异性,则进行LSD-*t*检验比较各时间点的差异性。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

表1 治疗前后患者PED高度和容积及CFT比较 $\bar{x} \pm s$

时间	PED高度(μm)	PED容积(mm ³)	CFT(μm)
治疗前	352.04±62.27	0.752±0.341	310.04±42.25
治疗后1mo	310.02±54.39 ^a	0.610±0.201 ^a	304.27±32.10
治疗后3mo	270.02±60.11 ^{a,c}	0.453±0.179 ^{a,c}	300.23±30.26
治疗后6mo	240.02±35.10 ^{a,c,e}	0.310±0.120 ^{a,c,e}	290.02±33.10 ^{a,c}
<i>F</i>	90.022	34.032	102.231
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

注:^a $P < 0.05$ vs 治疗前;^c $P < 0.05$ vs 治疗后1mo;^e $P < 0.05$ vs 治疗后3mo。

2 结果

2.1 治疗前后患者BCVA的比较 患者治疗前及治疗后1、3、6mo BCVA具有时间差异性,差异有统计学意义($F = 34.987, P < 0.05$)。治疗后1、3、6mo BCVA分为0.6±0.1、0.4±0.1、0.3±0.1,均较治疗前(0.7±0.1)明显改善,差异均具有统计学意义($t = 5.431, 6.473, 6.522, P < 0.05$)。治疗后3、6mo BCVA较治疗后1mo均明显改善,差异均具有统计学意义($t = 5.121, 5.244, P < 0.05$);治疗后3mo和6mo BCVA比较差异无统计学意义($t = 1.162, P > 0.05$)。

2.2 治疗前后患者PED高度和容积及CFT比较 患者治疗前及治疗后1、3、6mo PED高度和容积、CFT均具有时间差异性,差异均有统计学意义($F = 90.022, 34.032, 102.231, P < 0.05$)。PED高度:治疗后1、3、6mo PED高度均低于治疗前,差异均具有统计学意义($t = 10.164, 13.541, 21.106, P < 0.05$);治疗后3、6mo PED高度均低于治疗后1mo,差异均有统计学意义($t = 20.413, 16.543, P < 0.05$);治疗后6mo PED高度低于治疗后3mo,差异有统计学意义($t = 20.106, P < 0.05$)。PED容积:治疗后1、3、6mo PED容积均小于治疗前,差异均具有统计学意义($t = 8.106, 10.143, 12.065, P < 0.05$);治疗后3、6mo PED容积均小于治疗后1mo,差异均有统计学意义($t = 6.816, 8.221, P < 0.05$);治疗后6mo PED容积小于治疗后3mo,差异有统计学意义($t = 6.708, P < 0.05$)。CFT:治疗后6mo CFT低于治疗前和治疗后1mo,差异均具有统计学意义($t = 7.612, 3.034, P < 0.05$),见表1。

2.3 治疗前后患者房水中VEGF浓度比较 患者治疗前及治疗后1、3、6mo房水VEGF具有时间差异性,差异有统计学意义($F = 40.033, P < 0.05$)。治疗后1、3、6mo房水VEGF分别为200.12±30.06、170.47±32.01、149.11±28.89pg/mL,均较治疗前(260.23±34.04pg/mL)降低,差异均具有统计学意义($t = 7.864, 12.064, 20.106, P < 0.05$)。治疗后3、6mo房水VEGF明显低于治疗后1mo,差异均具有统计学意义($t = 8.467, 9.114, P < 0.05$);治疗后6mo房水VEGF明显低于治疗后3mo,差异具有统计学意义($t = 6.543, P < 0.05$)。

2.4 并发症情况 治疗期间,仅有3眼出现局部球结膜下出血,4眼出现眼压增高,给予对症处理后均恢复正常,未发现眼内炎、葡萄膜炎等不良反应发生。

3 讨论

AMD是老年人主要的致盲眼病,为黄斑区结构的衰老性改变。主要表现为视网膜色素上皮细胞对视细胞外节盘膜吞噬消化能力下降,结果使未被完全消化的盘膜残余小体滞留于基底部细胞原浆中,并向细胞外排出,沉积于Bruch膜,形成玻璃膜疣^[6]。临床上将AMD分为萎缩型和渗出型,其中渗出型AMD对视力的损害远大于萎缩

型 AMD,其特点是色素上皮层下有活跃的新生血管,从而引起一系列渗出、出血、瘢痕改变^[7]。渗出型 AMD 常并发 PED,即 RPE 基底膜与 Bruch 膜内胶原层发生分离,PED 被看作是渗出型 AMD 的并发症,根据临床表现将 PED 分为 SPED、纤维血管性 PED、出血性 PED 和玻璃膜疣性 PED^[8]。其中 SPED 是新生血管或渗出型 AMD 的典型表现,患者眼底所见为孤立的、圆形或椭圆形的、边界光滑的 RPE 隆起,呈透明或橘黄色外观^[9]。近年来大量研究表明,VEGF 参与了 AMD 的发生和发展过程,AMD 的发展与新生血管的形成有关。生理和病理情况下,VEGF 在血管生成中都是必不可少的重要诱导因子,其可以促进新生血管生成,因此抑制 VEGF 的活性可有效控制新生血管的生成^[10-11]。新生血管容易发生渗漏和出血,形成 AMD,导致患者视力下降、正常的视网膜和脉络膜组织被破坏。

雷珠单抗是新型的抗 VEGF 药物,主要是针对 CNV 发生的不同阶段抑制其生长^[12]。雷珠单抗是人源化的单克隆抗体片段,旨在阻断具有生物活性的 VEGF-A,该因子的水平在湿性 AMD 和其它眼科疾病中升高^[13]。在制备时降低了药物分子的大小,因此它比母体分子小得多,可以更好地穿透机体的视网膜层。雷珠单抗能更紧密地结合到 VEGF-A,与 VEGF-A 的亲合力更高,抑制 VEGF-A 与血管内皮表面的受体结合,导致 VEGF 的生物活性失效,从而抑制了新生血管的生成。作为一种血管生成抑制剂(angiogenesis inhibitor),雷珠单抗已被批准用于治疗“湿”型老年黄斑变性。Menke 等^[14]研究显示,在Ⅲ期临床试验中进行 IVR 3mo 后患者视力明显改善,并对减少 PED 容积有效,能显著降低手术过程中的出血量,提升治疗效果。

本研究探讨渗出型 AMD 伴 SPED 患者应用雷珠单抗治疗的效果。我们同时检测了患者房水 VEGF 浓度的变化,进一步观察 VEGF 浓度与 AMD 的关系,并为渗出型 AMD 的临床治疗提供了理论依据。结果显示,IVR 能够改善患者视力,治疗后 1、3、6mo 患者 BCVA 均较治疗前有所改善;治疗后 1、3、6mo 患者 PED 高度和容积均较治疗前降低,表明 IVR 治疗渗出型 AMD 伴 SPED 可有效提高患者患眼视力,可能是由于雷珠单抗对 VEGF-A 亲合力更高导致,抑制了 CNV 的形成,减轻了黄斑水肿。治疗后 1、3、6mo 患者房水 VEGF 浓度均较治疗前降低,治疗后 6mo 患者 CFT 明显低于治疗前及治疗后 1mo,证明 VEGF 与新生血管性 AMD 的发生有关,IVR 能够抑制新生血管生成,导致眼内 VEGF 浓度显著降低,CFT 显著下降与房水 VEGF 浓度下降呈正相关。目前对于 SPED 的治疗以使用抗 VEGF 药物为主。但有研究表明,抗 VEGF 药物对于伴有 PED 患者的疗效存在争议,其缺点是药物半衰期短,需要反复注射,有发生炎症的可能^[15]。本研究提示,VEGF 的水平是影响预后的重要因素,能否将 VEGF 抑制到较低水平是治疗渗出型 AMD 伴 SPED 成功的关键因素之一。通过检测患者注射雷珠单抗后的 VEGF 水平,从而

调整患者的用药剂量和时间间隔可能有利于减少术后并发症,这可能成为治疗 AMD 的一个方向。由于本研究观测患者例数偏少,注射雷珠单抗及观察的时间较短且指标相对简单,以及视力仅可以作为 AMD 早期治疗有效的评价指标,对于晚期病变患者,视力的改善不是十分明显,因此需要进一步的研究论证结果的可靠性,为临床治疗 AMD 提供可靠依据。

综上所述,IVR 治疗渗出型 AMD 伴 SPED 有较好的效果,能有效提高患者视力,降低 PED 高度和容积以及房水 VEGF 浓度,且安全可靠,并且治疗期间未发现眼内炎、葡萄膜炎等不良反应发生,说明雷珠单抗的安全性较高。

参考文献

- 1 刘晶晶,刘子扬,彭清. 渗出型年龄相关性黄斑变性的抗血管内皮生长因子治疗进展. 眼科新进展 2015;35(1):84-88
- 2 马映雪,陈松. 免疫活化和调节异常在老年性黄斑变性发病中的作用研究进展. 中华眼底病杂志 2016;32(1):100-103
- 3 张开颜,唐仕波. 干性年龄相关性黄斑变性的研究及治疗进展. 中华眼科杂志 2015;51(3):236-240
- 4 李娜,孙先勇. 年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状. 中国全科医学 2016;19(6):724-728
- 5 张鹏飞,孙晓东. 视网膜小胶质细胞在年龄相关性黄斑变性中的免疫调节作用. 中华眼科杂志 2016;52(5):386-390
- 6 赵蕊,王方,陈磊,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗渗出型老年性黄斑变性伴浆液性视网膜色素上皮脱离的疗效观察. 中华眼底病杂志 2015;31(1):27-30
- 7 谷潇雅. 细胞因子在渗出性年龄相关性黄斑变性中的表达及靶向治疗. 中华实验眼科杂志 2015;33(1):93-96
- 8 戴虹,卢颖毅. 影响抗 VEGF 药物治疗湿性 AMD 疗效的因素和对策. 中华实验眼科杂志 2016;34(1):1-4
- 9 余岚,陈长征,易佐慧,等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效观察. 中华眼底病杂志 2015;31(3):256-259
- 10 Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye* 2015; 29 (10): 1397-1398
- 11 Tong Y,Zhao KK,Feng D, et al. Comparison of the efficacy of anti-VEGF monotherapy versus PDT and intravitreal anti-VEGF combination treatment in AMD: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol* 2016;9(7):1028-1037
- 12 吴若欣,徐洁慧,温积全,等. 玻璃体内注射康柏西普对渗出性老年性黄斑变性患者脉络膜厚度的影响. 眼科新进展 2016;36(12):1172-1175
- 13 赵蕊,王方,陈磊,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗渗出型老年性黄斑变性伴浆液性视网膜色素上皮脱离的疗效观察. 中华眼底病杂志 2015;31(1):27-30
- 14 Menke MN, Zinkernagel MS, Ebnetter A, et al. Functional and anatomical outcome of eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab following an exit strategy regimen. *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1197-1200
- 15 白玉婧,黎晓新. 新生血管性老年性黄斑变性药物治疗面临的挑战与未来的发展趋势. 中华眼底病杂志 2016;32(1):3-7