

雷珠单抗治疗 I 型和 II 型特发性脉络膜新生血管病变的疗效

孙月明¹, 程育宏², 张林², 沈凤梅²

作者单位:¹(710100) 中国陕西省西安市, 西安航天总医院眼科;²(710061) 中国陕西省西安市, 西安交通大学医学院第一附属医院眼科

作者简介: 孙月明, 毕业于西安交通大学医学院, 本科, 中级, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 沈凤梅, 副教授, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. lyon_r@163.com

收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-06-12

Clinical efficacy of intravitreal Ranibizumab in idiopathic choroid neovascularization type I and type II

Yue-Ming Sun¹, Yu-Hong Cheng², Lin Zhang², Feng-Mei Shen²

¹Department of Ophthalmology, Xi'an Aerospace General Hospital, Xi'an 710100, Shaanxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University School of Medicine, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Feng - Mei Shen. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University School of Medicine, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. lyon_r@163.com

Received: 2015-01-07 Accepted: 2015-06-12

Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab in idiopathic choroid neovascularization (ICNV), compare the difference of the curative effect between type I and II of ICNV by optical coherence tomography (OCT), further provide evidence of the to effectiveness of ranibizumab in the treatment of choroidal neovascularization to guide clinical treatment.

• **METHODS:** A retrospective analysis on the clinical data who were diagnosed as ICNV between October 2013 and June 2014 in our hospital were carried out. Totally 31 cases (9 cases of type I and 22 cases of type II) accepted ranibizumab injection voluntarily. All of the patients were evaluated by ophthalmic examination, funduscopy and OCT before and after the injection, classified according to OCT results. The best-corrected visual acuity (BCVA) and maximum of edema thickness after ranibizumab treatment at 3mo follow-up were compared.

• **RESULTS:** After statistically analyzed, BCVA and

maximum thickness of the retinal lesions of 31 patients (type I 9 cases, type II 22 cases) before and 1, 3mo after treatment had statistical significance. In different types of retinal ICNV patients, BCVA and maximum thickness of the retinal lesions before and after treatment had no statistical significance. It was said that ranibizumab intravitreal injection had effectiveness for ICNV, however, there were no significant effectiveness for type I and II ICNV.

• **CONCLUSION:** Ranibizumab intravitreal injection has obvious effectiveness for ICNV. However, it has no effect on type I and II ICNV. Its safety and long-term complications need for further study.

• **KEYWORDS:** choroid neovascularization; ranibizumab; OCT

Citation: Sun YM, Cheng YH, Zhang L, *et al.* Clinical efficacy of intravitreal Ranibizumab in idiopathic choroid neovascularization type I and type II. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(7): 1210-1213

摘要

目的: 探讨雷珠单抗 (ranibizumab) 治疗特发性脉络膜新生血管 (idiopathic choroidal neovascularization, ICNV) 的有效性, 分析在光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 下不同形态表现的特发性脉络膜新生血管 (I 型和 II 型) 的疗效差异, 进一步为雷珠单抗在治疗脉络膜新生血管的有效性提供依据, 指导临床治疗。

方法: 对我院 2013-10/2014-06 的 31 例 (I 型 9 例, II 型 22 例) 诊断为“ICNV”并接受玻璃体腔注射雷珠单抗的患者资料进行回顾性分析, 比较分析最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA) 和 OCT 测量病灶处视网膜最大厚度的变化趋势有无不同。

结果: 患者 31 例 (其中 I 型 9 例, II 型 22 例) 经统计学分析, 在术前与术后 1, 3mo BCVA 和病灶视网膜最大厚度的比较具有统计学意义, 不同 ICNV 类型患者治疗前后的最佳矫正视力及病灶处视网膜最大厚度的变化趋势的差异无统计学意义, 说明雷珠单抗玻璃体腔注射对于治疗特发性脉络膜新生血管疗效肯定, 对于 I 型和 II 型 ICNV 的临床治疗效果不具显著性差异。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗特发性脉络膜新生血管疗效肯定, 对于 I 型和 II 型 ICNV 本组研究中尚未发现存在疗效差异。其安全性和远期并发症需进一步研究证实。

关键词: 脉络膜新生血管; 雷珠单抗; OCT

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.7.25

引用:孙月明,程育宏,张林,等.雷珠单抗治疗 I 型和 II 型特发性脉络膜新生血管病变的疗效.国际眼科杂志 2015;15(7):1210-1213

0 引言

眼底病是不可逆盲的首位原因,严重威胁人类的健康和生活质量,脉络膜新生血管性疾病(choroidal neovascular disease, CNV)这一类疾病中的特发性脉络膜新生血管(idiopathic choroidal neovascularization, ICNV)是中青年视力障碍的主要原因^[1]。随着脉络膜新生血管的基础研究的深入,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在其发生发展中的作用被明确^[2],抗 VEGF 药物在治疗此类疾病的临床效果上也得到了肯定。其治疗效果通过光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可直观的进行量化分析与评估,为此,回顾性研究我院接受玻璃体腔注射雷珠单抗患者病例资料,观察比较治疗前后及 OCT 表现下 I 型与 II 型 ICNV 的疗效关系,报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

研究对象为西安交通大学医学院第一附属医院眼科 2013-10/2014-06 就诊并明确诊断为“特发性脉络膜新生血管”的患者。病例选择标准:初诊患者,经眼科常规检查及 FFA 和 OCT 检查明确诊断为“ICNV”的患者。年龄小于 50 周岁,排除 $>-3.00D$ 屈光不正的患者或病理性近视眼底表现者,此前确认未接受药物或其他治疗,自愿选择注射雷珠单抗,所有患者均排除严重心血管等全身疾病和局部手术禁忌证并签署手术知情同意书,该研究经院伦理委员会批准。入选 31 例 31 眼,男 10 例(32%),女 21 例(68%),年龄 17~49(平均 31.65±8.16)岁。CNV 类型 I 型 9 例,II 型 22 例。

1.2 方法

1.2.1 分组

根据 OCT 显示的 CNV 表现形式分为两种基本类型^[3],I 型和 II 型。I 型 CNV 是指 CNV 在 RPE 下生长,尚未突破 RPE 层(图 1),II 型 CNV 指 CNV 穿过 RPE 层长入神经上皮(图 2)。

1.2.2 手术方法

术前准备按内眼手术准备执行,术前 3d 以 5g/L 左氧氟沙星滴眼液,滴眼,每天 4 次,术前 30min 复方托吡卡胺滴眼液散瞳,5min 1 次,共 3 次,用 4g/L 盐酸奥布卡因滴眼液做眼表面麻醉剂,5min 1 次,共 3 次。术前 5min 结膜囊内滴用 III 型碘原液,常规眼内手术消毒铺巾,2% III 型碘稀释液及 4g/L 妥布霉素稀释液冲洗结膜囊。消毒棉签擦拭结膜囊,使用药品附带的 18G 滤过针头连接 1mL 注射器抽取雷珠单抗注射液瓶内所有内容物,将滤过针头替换成无菌 30G 针头(提供的),排空注射器内空气,至注射器内芯尖端对准注射器上 0.05mL 刻度线,于颞下方距离角巩缘 3.5~4mm 处睫状体平坦部指向球心进针,将药物注入玻璃体腔,出针后用棉签压迫进针口 5s,指测眼压正常(眼压偏高者可采用前房穿刺放液),结膜下注射妥布霉素 20mg+地塞米松 2.5mg,包扎术眼。

1.2.3 手术方案

采用 1+PRN 的方案,即注射 1 次后 4~6wk 复查眼科常规及黄斑区 OCT,ICNV 重复治疗(注射)参考 wAMD 标准,主要依据复查的 OCT 客观证据综合视功能情况决定,视力下降 ≥ 2 行或/和 OCT 显示仍存在下列情况者可进行重复注射:(1)持续存在的视网膜

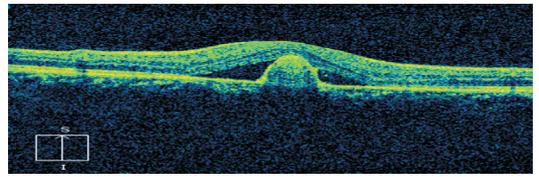


图 1 I 型 CNV 的 OCT 图像。

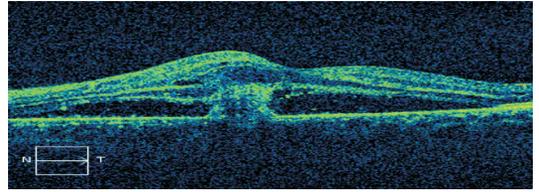


图 2 II 型 CNV 的 OCT 图像。

下或视网膜内积液者。(2)已经消失的视网膜下或视网膜内积液再次出现。(3)病灶区新鲜出血。

1.2.4 评价指标测量

术前术后视力由同一人进行最佳矫正视力测定,OCT 图像获取使用 Zeiss HD-OCT400 仪器,重复测量 3 次取平均值。

统计学分析:采用 SPSS 15.0 统计软件进行数据分析,统计数据以均数±标准差表示,结果使用重复测量方差分析,组间比较采用配对 *t* 检验,取 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

依据 OCT 图像观察,I 型与 II 型 ICNV 治疗前,CNV 生长于 RPE 下或突破 RPE 层,呈梭形不均一高反射团,伴随视网膜下积液、视网膜厚度增加(图 3A,4A);治疗后 1mo 复查,新生血管瘢痕化,呈现中等拱形高反射,其上被视网膜色素上皮覆盖,视网膜下空间消失(图 3B,4B);治疗后 3mo,新生血管瘢痕稳定(图 3C,4C)。

经首次注射后,术后 1mo(4~6wk)复查 BVCA、眼底和 OCT,视力较术前明显提高(提高 ≥ 2 行)者 16 例(52%),稳定者(上下波动 1 行或不变)15 例(48%),下降者(降低 ≥ 2 行)0 例。直接检眼镜下观察,31 例(100%)后极部病灶处浆液性视网膜色素上皮与神经上皮脱离范围减小,26 例(84%)出血吸收或减少,渗出灶减少。OCT 观察视网膜水肿较术前减轻者 31 例(100%),CNV 瘢痕化水肿完全吸收者 19 例(61%),视网膜水肿减轻但未完全吸收 CNV 未瘢痕化需二次注射者 12 例(39%),未出现视网膜下或视网膜内积液增多者。符合重复治疗标准患者需行二次注射,并于第 2 次注射后 1mo 复查 OCT,本研究中有 1 例患者二次注射后视网膜下积液吸收不明显,行第 3 次注射,并于第 3 次注射后复查 OCT 仍见少量网膜下积液,与第 2 次注射复查无异,建议停药观察,连续随访 3mo,视力及 OCT 均无明显变化,CNV 病灶稳定。患者 31 例平均注射次数 1.42±0.55 次。

2.1 视力

术前与术后 1,3mo 的视力及 ICNV 病灶处视网膜厚度的比较资料为重复测量资料,采用重复测量方差分析配对 *t* 检验。BCVA 由术前的 0.31±0.04 提高到术后 1mo 的 0.48±0.05,直至术后 3mo 的 0.58±0.06,逐渐提高并趋于平稳(表 1),比较上述 3 个时间点的 BCVA,在上述 3 个不同时间点的差异有统计学意义($F = 18.623, P < 0.05$)。术后 1,3mo 分别与术前相比,BCVA 均有显著性提高,并具有统计学意义($t = -4.382, -5.957, P <$

表1 I型与II型ICNV治疗前后比较

CNV 类型	n	视力		视网膜厚度(μm)	
		术前	术后 1mo	术前	术后 1mo
I 型	9	0.31±0.06	0.43±0.07	421.44±37.89	316.78±22.64
II 型	22	0.30±0.05	0.49±0.06	515.63±24.05	350.46±21.73
合计	31	0.31±0.04	0.48±0.05	488.29±21.43	340.68±16.79

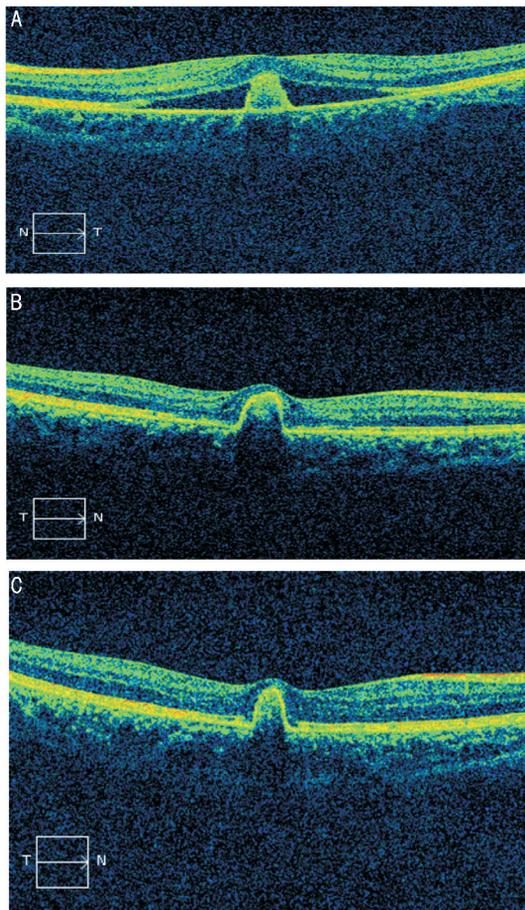


图3 ICNV 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗前后的 OCT 图像 A: I 型 ICNV 治疗前,CNV 生长于 RPE 下,呈梭形的高反射团,向视网膜神经上皮层隆起,RPE 层连续且完整,伴随视网膜下积液、视网膜厚度增加;B: I 型 ICNV 治疗后 1mo,新生血管瘢痕化,呈现中等拱形高反射,其上被视网膜色素上皮覆盖,视网膜下空间消失;C: I 型 ICNV 治疗后 3mo,新生血管瘢痕化。

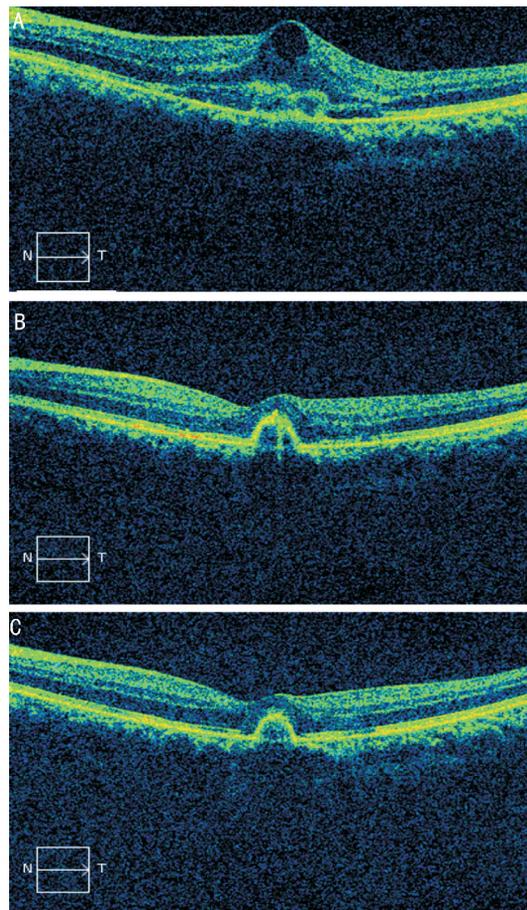


图4 无视网膜下/内积液 II 型 ICNV 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗前后的 OCT 图像 A: II 型 ICNV 治疗前,CNV 突破 RPE 长入神经上皮下,RPE 光带断裂、增强,伴随视网膜下积液、视网膜厚度明显增加;B: II 型 ICNV 治疗后 1mo,新生血管瘢痕化,呈现中等拱形高反射,其上被视网膜色素上皮覆盖,视网膜下空间消失;C: II 型 ICNV 治疗后 3mo,CNV 瘢痕化,无视网膜下/内积液。

0.05)。术后 3mo 与术后 1mo 相比,BCVA 显著性提高,并具有统计学意义($t = -3.442, P < 0.05$)。I 型与 II 型 CNV 术前视力比较,即不同 CNV 类型患者的术前视力没有差异,具有可比性($t = 0.087, P > 0.05$)。组内前后差异(术前和术后 1mo),说明术前术后的患者视力差异有统计学意义($F = 13.137, P < 0.05$)。组间差异(不同 CNV 类型),不同 CNV 类型患者术前术后视力变化趋势差异无统计学意义($F = 0.089, P > 0.05$)。

2.2 视网膜厚度最大值 ICNV 病灶处视网膜厚度最大值由术前的 $488.29 \pm 21.43 \mu\text{m}$ 下降至术后 1mo 的 $340.68 \pm 16.79 \mu\text{m}$,再至术后 3mo 的 $326.45 \pm 15.11 \mu\text{m}$ 。视网膜的厚度逐渐减小并趋于平稳(表 1),比较上述 3 个时间点的 ICNV 病灶处视网膜厚度最大值,说明在上述 3 个不同时间点的视网膜厚度最大值的差异有统计学意义($F = 58.485, P < 0.05$)。术后 1,3mo 与术前相比,患者视网膜

厚度最大值明显降低,并具有统计学意义($t = 8.912, 9.274; P < 0.05$)。术后 3mo 与术后 1mo 相比,患者视网膜厚度最大值的差异无统计学意义($t = 1.687, P > 0.05$)。不同 CNV 类型术前视网膜厚度最大值比较的 t 检验显示, $t = -2.106, P < 0.05$,即不同 CNV 类型患者的术前视网膜厚度最大值有差异。本组 II 型患者比例较大,符合临床发现的 ICNV 以 II 型居多的规律,II 型视网膜平均厚度高于 I 型,考虑 II 型 CNV 生长突破 RPE 层,其对于 RPE 的破坏较大,视网膜内渗漏多,虽然在不同类型 CNV 术前视网膜最大厚度具有统计学差异($P < 0.05$),但其术前与术后视网膜厚度基线的变化趋势仍需要进行比较。组内前后差异(术前和术后 1mo),术前术后的患者视网膜厚度最大值差异有统计学意义($F = 58.195, P < 0.05$),术后视网膜厚度较术前明显降低。组间差异(不同 CNV 类型),不同

CNV 类型患者术前术后视网膜厚度最大值变化趋势差异无统计学意义 ($F = 2.971, P > 0.05$), 说明对于两种类型 CNV, 治疗后视网膜渗漏均有效减少, 且变化趋势相同。

2.3 并发症 治疗患者球结膜下出血较常见, 未特殊处理, 其自行吸收, 2 例患者出现术后眼压一过性增高, 分别为 23, 27 mmHg, 24 ~ 48h 复测眼压降至正常。随访其内所有患者未出现眼内炎、晶状体损伤、玻璃体积血、视网膜脱离等严重并发症, 也无全身不良事件, 如高血压、心脑血管意外、肺栓塞、严重肝肾损害等发生。

3 讨论

脉络膜新生血管疾病是一大类疾病的总称。特发性脉络膜视网膜新生血管病变由于常发生于中青年患者, 视力影响较大, 无明确病因, 且治疗棘手, 成为近些年研究的热点。当今国际上治疗 ICNV 的主要方法采用的是抗血管内皮生长因子 (anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 即抗 VEGF 药物玻璃体腔注射^[4] 以及光动力疗法^[5]。后者费用昂贵, 不易重复进行治疗, 并且临床观察发现年轻的 CNV 患者在 PDT 治疗后 RPE 易出现过度反应^[6], 以上三个因素使得其在临床的实际应用上受到了很大限制, 而前者仍然是治疗 ICNV 和其他脉络膜新生血管疾病的治疗首选。

基础研究发现, VEGF 是形成 CNV 过程中最重要的因子。VEGF 在体内主要有两大生物学功能^[7]: (1) 特异地作用于血管内皮细胞, 刺激其增殖及移行, 诱导新生血管的形成; (2) 增加血管的通透性。其抗新生血管的机制是阻止 VEGF 与内皮细胞表面的 VEGFR1 和 VEGFR2 受体结合, 使内源化 VEGF 的生物学活性失效, 抑制内皮细胞有丝分裂, 减少血管通透性, 从而阻断新生血管生成。临床已有报道指出^[8] ICNV 患者的血清 VEGF 显著高于正常对照组。这一发现对抗 VEGF 药物的治疗提供了有力证据支持。

在国际上, 现在普遍得到认可的治疗 ICNV 的方法的玻璃体腔注射抗 VEGF 药物有雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普等, 大量的药物试验及临床研究报道上述方法均取得了确切疗效。对于治疗无效的个例患者可改用 PDT 或联合治疗进行尝试。在药物的选择上, 雷珠单抗合法、可靠, 最先被批准用于眼部 CNV 的治疗, 贝伐单抗价格低廉, 更易被大众所接受, 但国内尚未通过正式批准使用于眼部新生血管的治疗, 国内外均已学者报道其在治疗脉络膜新生血管类疾病的治疗效果可以与雷珠单抗媲美^[9-11], 康柏西普作为近年来发现的一种融合蛋白已经批准在国内上市使用于眼科临床各类新生血管性疾病的治疗, 并取得了良好的临床疗效。雷珠单抗作为治疗 ICNV 的经典药物, 其疗效和地位暂时未被其他的治疗方法所超越。

本研究中, 通过 3mo 的随访观察, 将术前与术后 1, 3mo 进行比较, 无论是 BCVA 还是视网膜水肿最大厚度均得到了有效改善。证实了雷珠单抗玻璃体腔注射的有效性。BCVA 平均值逐渐提升, 在各时间点的统计学比较中有显著性差异, 考虑术后新生血管范围缩小, 不再渗漏, 视网膜水肿消退后视功能较前恢复, 但由于有些新生血管破坏了 RPE 层, 视网膜外层结构损伤严重, 并伴随光感受细

胞的破坏, OCT 可见 RPE 破裂, IS/OS 层破坏范围较大, 视功能无法恢复至正常, CNV 瘢痕化、水肿完全吸收视力趋于稳定。

两种类型 CNV 患者在术前视力的比较中无显著性差异, 具有可比性, 表示 CNV 产生后对于视力的影响程度无明显差异, 而对于两种 CNV 注射雷珠单抗后视力的变化趋势上也并没有显著差异, 考虑雷珠单抗对于 I 型和 II 型 CNV 均具有明显疗效, I 型和 II 型 CNV 在术前视网膜的最大厚度上有差异, 一方面临床发现对于特发性脉络膜新生血管来说, OCT 提示 II 型 CNV 较多见, 另一方面考虑 II 型 CNV 破坏 RPE 层细胞, 渗出较 I 型重, 可扩散至视网膜其他 9 层形成视网膜层间及视网膜下积液, 而 I 型仅限于出现视网膜下的积液, 两者厚度存在差异, 推测认为 I 型是 II 型 CNV 发展的过渡阶段, 国际上也有报道指出 CNV 引起的视网膜水肿程度越重, 视力影响越大, 在本实验研究中, 由于样本量较小, 也不排除样本量差距影响结果可靠性。而在术后视网膜的变化趋势上无差异, 表示雷珠单抗对于两种 CNV 的治疗均可取的良好效果, 临床不具有疗效差异。

通过短期疗效观察及比较, 雷珠单抗玻璃体腔注射在治疗特发性脉络膜新生血管的效果肯定, 对于 I 型或 II 型 CNV 雷珠单抗均具有良好的治疗效果, 但长期的疗效以及安全性仍需权威性的临床试验进一步加以验证。

参考文献

- 1 Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996;103(8):1241-1244
- 2 Yang F, Dou HL, Ma Z, et al. Serum inflammatory factors in patients with Idiopathic Choroidal Neovascularization. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(5):390-394
- 3 Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subovoid neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1994;118(3):285
- 4 Carneiro AM, Silva RM, Veludo MJ, et al. Ranibizumab treatment for choroidal neovascularization from causes other than age-related macular degeneration and pathological myopia. *Ophthalmologica* 2011;225(2):81-88
- 5 Yoo MH, Boo HD, Kim HK. Result of photodynamic therapy for idiopathic subfoveal choroidal neovascularization. *Kor J Ophthalmol* 2005;19(4):264-268
- 6 Wakabayashi T, Gomi F, Sawa M, et al. Pigment epithelial changes with abnormal fundus autofluorescence after photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52(2):138-139
- 7 冀天恩, 张起会, 刘瑞济, 等. 中心性脉络膜视网膜病变 (60 例分析). *眼底病* 1987;3(1):90
- 8 田蓉, 韩若安, 陈有信. 特发性脉络膜新生血管患者血清中血管内皮生长因子和色素上皮衍生因子的表达. *中华眼底病杂志* 2013;29(1):88-89
- 9 吕春燕, 高磊, 刘文杰, 等. 玻璃体腔注射 Bevacizumab 治疗特发性脉络膜新生血管病变. *国际眼科杂志* 2011;11(7):1221-1223
- 10 赖铭莹, 吕娟, 刘莉莉, 等. 玻璃体腔注射 Avastin 治疗特发性脉络膜新生血管的临床观察. *中国实用眼科杂志* 2010;28(4):374-377
- 11 Landa G, Made W, Doshi V, et al. Comparative study of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2009;223(6):370-375