

玻璃体腔注射雷珠单抗治疗非感染性葡萄膜炎黄斑水肿

谢洪彬, 杨美娜, 周晓萍, 赵 军, 邓宏伟, 陈青山

作者单位: (518020) 中国广东省深圳市眼科医院 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳大学眼视光学院

作者简介: 谢洪彬, 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病学、葡萄膜炎。

通讯作者: 陈青山, 男, 硕士研究生, 主任医师, 眼底病科主任, 研究方向: 眼底病学. cqs1967@sina.com

收稿日期: 2018-04-19 修回日期: 2018-07-30

Intravitreal injection of Ranibizumab treating noninfectious uveitic macular edema

Hong-Bin Xie, Mei-Na Yang, Xiao-Ping Zhou, Jun Zhao, Hong-Wei Deng, Qing-Shan Chen

Shenzhen Eye Hospital; Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University; Joint College of Optometry of Shenzhen University, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Correspondence to: Qing-Shan Chen. Shenzhen Eye Hospital; Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University; Joint College of Optometry of Shenzhen University, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China. cqs1967@sina.com

Received: 2018-04-19 Accepted: 2018-07-30

Abstract

• AIM: To evaluate the effects and safety of intravitreal injection of Ranibizumab on noninfectious uveitic macular edema (UME).

• METHODS: This was an open and prospective study without control trial. Seventeen eyes from 17 patients with UME diagnosed by fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) were enrolled in this study. Before the injection, best-corrected visual acuity (BCVA) of early treatment of diabetic retinopathy study (ETDRS) and central macular thickness (CMT) measured by OCT were examined. All affected eyes were treated with intravitreal ranibizumab 0.05mL (0.5mg). The BCVA, CMT and intraocular pressure (IOP) were compared with baseline at 2, 4, 8 and 12wk after treatment. Related complications were recorded.

• RESULTS: The median BCVA before treatment was 57 (P_{25} and P_{75} were 52.5 and 64.5, respectively). The median CMT was 524 μ m (P_{25} and P_{75} were 365.5 and 571, respectively). At 2, 4, 8, and 12wk after injection, the median BCVA of the affected eyes was 76 (P_{25} and P_{75} were 71 and 80, respectively), 81 (P_{25} and P_{75} were 78.5 and 83, respectively), 82 (P_{25} and P_{75} were 68.5 and 84, respectively), and 82 (P_{25} and P_{75} are 78.5 and 83,

respectively). The Friedman M test showed that there were differences in the BCVA in the four groups at different follow-up times, that was, BCVA after injection was higher than before injection ($\chi^2 = 47.58$, $P < 0.01$). At 2, 4, 8, and 12wk after injection, the median CMT was 307 μ m (P_{25} and P_{75} were 249.5 and 374.5, respectively), 231 μ m (P_{25} and P_{75} were 212.5 and 267), 219 μ m (P_{25} and P_{75} were 210.5 and 365.5, respectively), and 217 μ m (P_{25} and P_{75} were 201.5 and 366.5, respectively). The Friedman M test showed that there was difference in the CMT in the four groups at different follow-up times ($\chi^2 = 40.33$, $P < 0.01$), that was, CMT after injection was lower than before injection. At the 12wk after injection, increased CMT and decreased BCVA were found in 35% of study eyes (6/17) that had uncontrolled intraocular inflammation, and all these patients needed to increase prednisone again. No adverse events were found during the follow-up duration.

• CONCLUSION: Intravitreal ranibizumab is a safe and effective approach for noninfectious uveitic macular edema in the short term, which can significantly improve visual acuity and reduce CMT in patients refractory to or intolerant of standard corticosteroid/ immunomodulatory therapy.

• KEYWORDS: uveitis; macular edema; drug therapy; vascular endothelial growth factor; ranibizumab

Citation: Xie HB, Yang MN, Zhou XP, *et al.* Intravitreal injection of Ranibizumab treating noninfectious uveitic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(9):1699-1702

摘要

目的: 探讨玻璃体腔注射雷珠单抗治疗非感染性葡萄膜炎黄斑水肿的临床疗效及安全性。

方法: 前瞻性、无对照、开放性研究。经荧光素眼底血管造影(FFA)及光学相干断层扫描(OCT)确诊的非感染性葡萄膜炎黄斑水肿患者17例纳入本研究。采用糖尿病视网膜病变早期治疗研究视力表检查最佳矫正视力(BCVA), 光相干断层扫描(OCT)测量黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)。所有患眼玻璃体腔注射雷珠单抗0.05mL(0.5mg)1次。对比分析治疗前, 治疗后2、4、8、12wk患眼BCVA、CMT、眼压变化情况及眼部相关不良反应。

结果: 患眼治疗前BCVA中位数为57(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为52.5、64.5)个字母, CMT中位数为524(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为365.5、571) μ m。治疗后2、4、8、12wk, 患眼BCVA中位数分别为76(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为71、80)、81(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为78.5、83)、82(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为68.5、84)、82(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为78.5、

83)个字母。Friedman *M* 检验结果显示四组不同随访时间的 BCVA 字母数有差别($\chi^2=47.58, P<0.01$),即玻璃体腔注射药物治疗后 BCVA 字母数高于治疗前。治疗后 2、4、8、12wk,患眼 CMT 中位数分别为 307(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 249.5、374.5)、231(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 212.5、267)、219(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 210.5、365.5)、217(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 201.5、366.5) μm 。Friedman *M* 检验结果显示四组不同随访时间的 CMT 有差别($\chi^2=40.33, P<0.01$),即玻璃体腔注射药物治疗后 CMT 低于治疗前。术后 12wk 可见 17 眼中有 6 眼(35%)BVCA 字母数降低, CMT 增加,眼内炎症加重,增加激素剂量眼内炎症可控制。术中及术后未出现相关并发症。

结论:短期内玻璃体腔注射雷珠单抗可以作为治疗非感染性葡萄膜炎黄斑水肿的辅助治疗手段,可以降低黄斑水肿,提高视力,安全有效。

关键词:葡萄膜炎;黄斑水肿;药物疗法;血管内皮生长因子;雷珠单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.33

引用:谢洪彬,杨美娜,周晓萍,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗非感染性葡萄膜炎黄斑水肿. 国际眼科杂志 2018;18(9):1699-1702

0 引言

葡萄膜炎黄斑水肿(uveitic macular edema, UME)是慢性葡萄膜炎最常见、最严重的并发症之一,是引起葡萄膜炎患者永久性视力损害的主要原因^[1],治疗 UME 以局部及全身糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂单独或联合使用,大多数患者预后良好。但临床发现黄斑水肿随激素减量复发,随激素增加和/或加用新的免疫抑制剂消退,患者往往难以耐受口服药物,依从性降低导致葡萄膜炎复发或加重。尽管激素和免疫抑制剂联合治疗可以取得一定疗效,但其长期应用副作用令人担忧^[2]。因此探寻一种不增加口服激素或免疫抑制剂剂量,却更高效、安全治疗 UME 的方法有着重要的临床意义。国外已有报道,雷珠单抗和贝伐单抗玻璃体腔注射治疗已在眼科广泛应用^[3],对难治性 UME 治疗有效^[4-5]。但国内报道甚少,临床使用的标准各异,故我们采用不增加口服激素或免疫抑制剂剂量,玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal ranibizumab, IVR)对一组非感染性葡萄膜炎黄斑水肿进行治疗,观察其临床疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 采用前瞻性、无对照、开放性研究,经医院伦理委员会同意,遵守自愿原则和赫尔辛基宣言。2016-06/2017-07 于深圳市眼科医院经眼科常规检查,眼底照相,荧光素眼底血管造影(FFA)和光学相干断层扫描(OCT)检查,确诊为非感染性葡萄膜炎黄斑水肿,共 17 例 17 眼患者纳入研究。其中男 11 例 11 眼,女 6 例 6 眼,年龄 21~52(平均 37.12 \pm 9.23)岁,均为单眼。葡萄膜炎类型包括 Vogt-小柳原田病 2 例,特发性中间葡萄膜炎 3 例,特发性视网膜血管炎 3 例,特发性全葡萄膜炎 4 例,白塞病 5 例。3 例特发性中间葡萄膜炎口服 10~15mg/d 泼尼松片维持治疗。患者 6 例口服环孢素 150~200mg/d 联合小剂

量泼尼松片 15~20mg/d 治疗,其中 Vogt-小柳原田病 2 例,特发性全葡萄膜炎 3 例,白塞病 1 例。患者 5 例口服甲氨蝶呤 12.5mg/wk 联合小剂量泼尼松片 15mg/d 治疗,其中白塞病 4 例,特发性全葡萄膜炎 1 例。3 例特发性视网膜血管炎口服硫唑嘌呤 100mg/d 联合小剂量泼尼松片 10mg/d 治疗。

1.1.1 病例纳入标准 (1)已行葡萄膜炎全身药物维持治疗>3mo,单眼黄斑水肿不改善,且葡萄膜炎为低炎症性或非活动性(眼前、后节炎症分级 ≤ 1 级,根据 2005 年第一届美国葡萄膜炎学会葡萄膜炎命名标准化委员会相关标准)^[6];(2)临床明确诊断为非感染性葡萄膜炎黄斑水肿,OCT 示单眼黄斑中心凹厚度 $\geq 300\mu\text{m}$;(3)存在不同程度的视力损害;(4)术前眼压均正常(10~21mmHg, 1mmHg=0.133kPa),晶状体透明;(5)无眼部或全身其他可致黄斑病变的疾病史或手术史。

1.1.2 排除标准 (1)感染性葡萄膜炎(如梅毒、真菌、结核、弓形虫等);(2)3mo 内接受过眼内手术或眼内药物注射;(3)OCT 提示存在黄斑前膜或玻璃体视网膜界面牵拉;(4)眼内炎症明显加重、屈光间质混浊、影响眼底观察。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 患者 17 例 17 眼给予 IVR 治疗^[5],治疗前 3d,5g/L 左氧氟沙星滴眼液,双眼给药,4 次/d,手术室内按内眼手术要求常规消毒铺巾,表面麻醉下结膜囊冲洗,30 号注射针头在距角膜缘 3.5mm 处睫状体扁平部进针,玻璃体腔注入雷珠单抗(规格:1mL:10mg,每瓶 0.2mL)0.05mL(0.5mg)。棉棒轻压针口 10s,防止返流,给予妥布霉素地塞米松眼膏涂眼后敷料覆盖。治疗后次日 5g/L 左氧氟沙星滴眼液点眼,4 次/d,连续 7d。若 OCT 检查发现黄斑水肿不消退,且眼前、后节炎症分级 ≤ 1 级可再次给予玻璃体腔药物注射治疗;若 OCT 检查发现黄斑水肿不消退,但眼前、后节炎症分级 > 1 级,不再重复注射。

1.2.2 术后随访和观察 观察术前及术后 2、4、8、12wk 最佳矫正视力(BCVA)、眼压、黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)、FFA(仅在术前检查,术后炎症复发时检查)、晶状体透明度、玻璃体混浊度等相关资料,记录相关并发症及处理情况。BCVA 检查为采用糖尿病视网膜病变早期治疗研究视力表进行;眼压测量采用 Topcon 公司非接触眼压计进行;OCT 检查仪为 Cirrus HD-OCT 测量 CMT;FFA 检查采用海德堡共焦激光眼底造影仪进行。

统计学分析:采用统计软件 SPSS 21.0 行统计学分析处理,计量资料采用中位数和百分位数(P_{25} 、 P_{75})表示。IVR 治疗前后 BCVA、CMT 及眼压均为非正态分布,比较采用非参数检验的 Friedman *M* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前术后视力 患眼治疗前 BCVA 中位数为 57(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 52.5、64.5)个字母,治疗后 2、4、8、12wk,患眼 BCVA 字母数分别为 76(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 71、80)、81(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 78.5、83)、82(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 68.5、84)、82(百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别

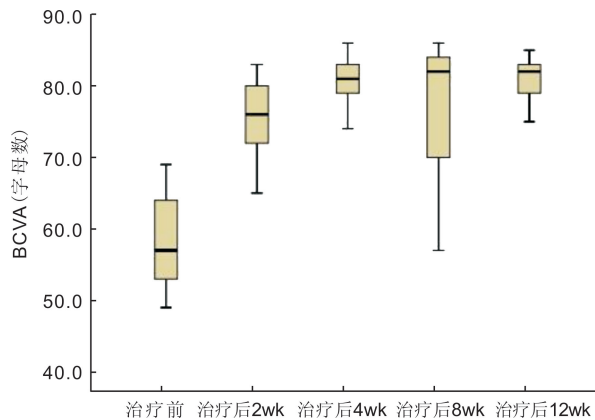


图1 IVR 治疗前后患眼 BCVA (字母数) 比较。

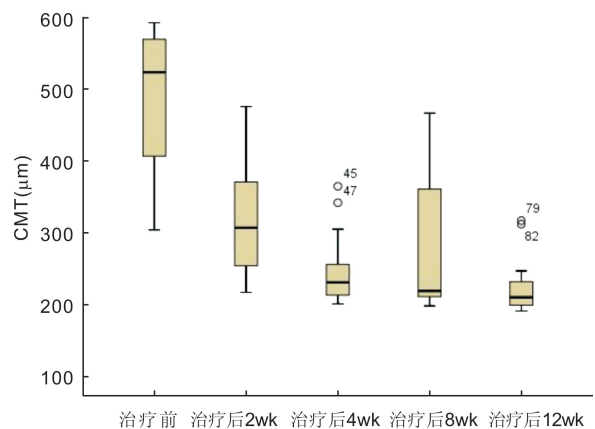


图2 IVR 治疗前后患眼 CMT 比较。

为 78.5、83) 个字母, 比治疗前有显著提高, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 47.58, P < 0.01$), 见图 1。

2.2 术前术后黄斑中心凹厚度 患眼治疗前 CMT 中位数为 524 (百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 365.5、571) μm 。治疗后 2、4、8、12wk, 患眼 CMT 中位数分别为 307 (百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 249.5、374.5)、231 (百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 212.5、267)、219 (百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 210.5、365.5)、217 (百分位数 P_{25} 、 P_{75} 分别为 201.5、366.5) μm , 比治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 40.33, P < 0.01$), 见图 2、3。

2.3 复发情况 本组所有患者每月随访 1 次, 随访时间 3~6mo, 平均随访时间 $4.94 \pm 1.48\text{mo}$, 无 1 例失访。以 BCVA 字母数下降, CMT 增加为黄斑水肿复发。IVR 治疗后 12wk, 可见 11 眼 (65%) BCVA 字母数提高, CMT 下降, 6 眼 (35%) BCVA 字母数降低, CMT 增加, 分别为 Vogt-小柳原田病 1 例, 特发性全葡萄膜炎 1 例, 白塞病 4 例, 眼部检查发现其眼前节、眼后节炎症分级 > 1 级, 眼内炎症复发, 未再予以重复 IVR 治疗, 增加糖皮质激素和免疫抑制剂剂量后眼内炎症控制。所有患者患眼均仅接受 IVR 治疗 1 次。

2.4 术中及术后并发症 患眼治疗后 2、4、8、12wk 眼压较治疗前无明显变化, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 9.64, P = 0.05$)。治疗当天及其后随访期间所有患者均未发生心脑血管意外等全身不良反应, 未发生医源性白内障、感染性眼内炎及无菌性眼内炎症反应等眼部并发症。

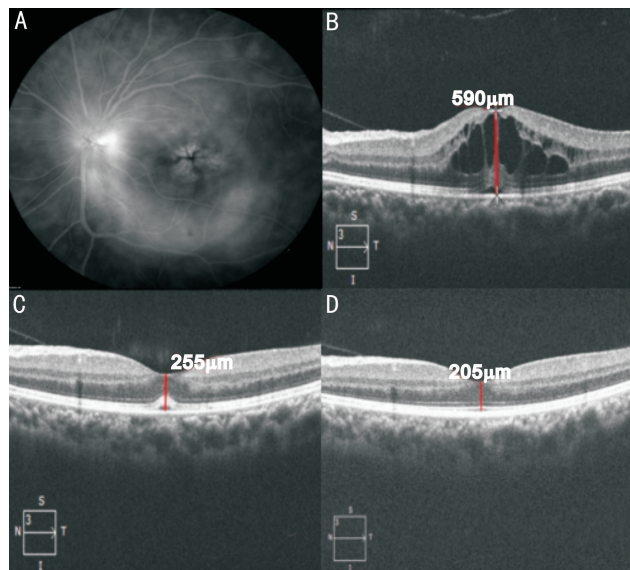


图3 特发性全葡萄膜炎患者, 女, 29 岁, 左眼雷珠单抗治疗黄斑水肿消退 A: 治疗前患眼 FFA 像, 可见造影晚期黄斑区水肿; B: 治疗前黄斑区 OCT 像, 可见黄斑中心凹约 590 μm , 神经上皮层囊样水肿; C: 治疗后 2wk OCT 像, 可见黄斑中心凹约 255 μm , 神经上皮层水肿明显好转; D: 治疗后 4wk OCT 像, 可见黄斑中心凹约 205 μm , 神经上皮层水肿完全消失。

3 讨论

葡萄膜炎黄斑水肿形成是因为多种炎症因子 (如 IL-6、IL-17、IF- γ 、TNF- α 和 VEGF) 引起血管通透性增加, 血视网膜内外屏障受损, 导致血管中液体、蛋白质及其他大分子物质溢出进入视网膜间质所致^[7]。传统的抗炎及免疫抑制剂治疗可以治疗 UME, 但激素或免疫抑制剂减量时, UME 复发, 导致反复大剂量口服激素或免疫抑制剂, 常常引起较多严重并发症, 患者往往难以耐受, 依从性差。近年来, 玻璃体腔药物注射治疗可以快速提高玻璃体腔内药物浓度, 同时避免全身用药的毒副作用, 已在眼科临床广泛应用。玻璃体腔 TA 注射治疗常常引起白内障或青光眼等不良反应, 限制其临床应用。UME 患者前房及玻璃体腔中发现 VEGF 浓度明显增高, 这为抗 VEGF 治疗葡萄膜炎黄斑水肿提供理论基础^[8-9]。雷珠单抗作为第二代人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段, 分子量较小, 能较好地穿透视网膜, 玻璃体内的生物利用度高, 可有效降低 VEGF, 阻止血管渗漏而抑制葡萄膜炎黄斑水肿^[5]。

本研究结果显示 IVR 治疗术后 2、4、8、12wk BCVA 及 CMT 均有改善, 与术前相比差异有统计学意义, 表明 17 例患者予以玻璃体腔注射雷珠单抗可有效治疗葡萄膜炎黄斑水肿; 术后 2、4wk 17 眼 BCVA 字母数明显提高, CMT 较术前下降明显, 疗效显著, 表明玻璃体腔注射雷珠单抗治疗葡萄膜炎黄斑水肿在注射后 2~4wk 药效最佳; 从图 1、2 可以看出, 术后 2wk CMT 下降明显, 而术后 4wk BCVA 字母数提高明显, 考虑可能是视网膜功能的恢复晚于视网膜解剖恢复; 术后 12wk 存在 6 例 6 眼 (35%) 葡萄膜炎复发, 分别为 Vogt-小柳原田病 1 例, 特发性全葡萄膜炎 1 例, 白塞病 4 例, 眼部检查示双眼眼前、后节炎症分级 > 1 级, 提示眼内炎症加重或复发, 故不再予以玻璃体腔药物注射治疗, 增加激素剂量后眼内炎症控制; 相关研究表

明^[10],雷珠单抗玻璃体腔药效仅能维持1mo左右,而复发患者玻璃体注射雷珠单抗已超过2mo,故考虑黄斑水肿复发主要由葡萄膜炎复发引起,与雷珠单抗玻璃体腔有效作用浓度下降无关。

在不增加口服激素或免疫抑制剂剂量情况下,本研究结果初步证实短期内玻璃体腔注射雷珠单抗可以作为非感染性葡萄膜炎黄斑水肿辅助治疗手段,可以降低UME黄斑中心凹厚度,提高视力,安全有效。但本研究存在样本量小,平均随访时间偏短且缺少对照等不足,尚需要大样本、多中心、前瞻性的随机对照研究加以证实和研究,为临床使用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗非感染性葡萄膜炎黄斑水肿提供更多临床数据。

参考文献

- 1 Smet MDD, Okada AA. Cystoid Macular Edema in Uveitis. *Dev Ophthalmol* 2010;47(1):136-147
- 2 Tallouzi MO, Moore DJ, Calvert M, et al. The effectiveness of pharmacological agents for the treatment of uveitic macular oedema (UMO): a systematic review protocol. *Syst Rev* 2016;5:29
- 3 林娜,郑卫东,李波. 雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗PDR合并早期新生血管性青光眼. *国际眼科杂志* 2018;18(2):294-297

- 4 Lasave AF, Schlaen A, Zeballos DG, et al. Twenty - Four Months Follow-Up of Intravitreal Bevacizumab Injection versus Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection for the Management of Persistent Non-Infectious Uveitic Cystoid Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;1-9
- 5 Acharya NR, Hong KC, Lee SM. Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;148(2):303-309
- 6 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509-516
- 7 Kozak I, Shoughy SS, Stone DU. Intravitreal Antiangiogenic Therapy of Uveitic Macular Edema: A Review. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33(4):235-239
- 8 Fine HF, Baffi J, Reed GF, et al. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):794-796
- 9 Jeon S, Lee WK, Jung Y. Changes in the intraocular cytokine levels after intravitreal bevacizumab in uveitic macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20(5):360-364
- 10 Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: 24-Month Results of the Brighter Study. *Ophthalmology* 2017;124(12):1778-1787