

雷珠单抗对糖尿病黄斑水肿患者黄斑区视网膜血管密度及形态的影响

颜智鹏, 蒋沁

引用: 颜智鹏, 蒋沁. 雷珠单抗对糖尿病黄斑水肿患者黄斑区视网膜血管密度及形态的影响. 国际眼科杂志 2020; 20(2): 307-310

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 颜智鹏, 毕业于南京医科大学, 本科, 眼视光医师, 研究方向: 眼底病、眼视光。

通讯作者: 蒋沁, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 白内障、眼底病. jqin710@vip.sina.com

收稿日期: 2019-09-09 修回日期: 2020-01-04

摘要

目的:应用光学相干断层扫描血管成像(OCTA)观察糖尿病黄斑水肿(DME)患眼经玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后短期内黄斑区血管密度及血管形态的变化。

方法:收集2019-03/05我院门诊确诊为DME的患者45例52眼,所有患眼均接受玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,治疗前和治疗后1wk均行OCTA黄斑区视网膜3mm×3mm范围模式扫描,获得黄斑区浅层毛细血管丛(SCP)血管密度、深层毛细血管丛(DCP)血管密度、微血管瘤个数及中心凹无血管区(FAZ)面积、周长及非圆度指数。

结果:SCP血管密度治疗前后无差异($t=1.635, P=0.10$);治疗后DCP血管密度($46.59\% \pm 4.91\%$)较治疗前($42.47\% \pm 4.16\%$)增加($t=1.014, P=0.02$)。治疗后SCP微血管瘤个数(2.92 ± 0.42 个)较治疗前(3.21 ± 0.31 个)变化无差异($t=1.623, P=0.21$);治疗后DCP微血管瘤个数(6.10 ± 0.67 个)较治疗前(8.21 ± 0.41 个)减少($t=1.124, P=0.01$)。治疗后FAZ面积较治疗前略扩大,FAZ周长略增加,且非圆度指数稍降低,但三者变化均无差异($P>0.05$)。

结论:玻璃体腔注射雷珠单抗治疗DME患眼后短期内深层毛细血管丛血供增加,且微血管瘤数减少,而浅层毛细血管丛血供及微血管瘤数无明显改变;同时,治疗后短期内FAZ形态(面积、周长及非圆度指数)尚无显著临床意义。

关键词:光学相干断层扫描血管成像;糖尿病黄斑水肿;血管密度;中心凹无血管区

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.26

Effect of Rainbimizumab on retinal vascular density and morphology in patients with diabetic macular edema

Zhi-Peng Yan, Qin Jiang

Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qin Jiang. Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. jqin710@vip.sina.com

Received: 2019-09-09 Accepted: 2020-01-04

Abstract

• **AIM:** To observe vascular density and foveal avascular zone (FAZ) in macular area for diabetic macular edema (DME) with optical coherence tomography angiography (OCTA) when before and after intravitreal injection of rainbimizumab.

• **METHODS:** For the 45 DME patients (52 eyes) whose diagnosis were confirmed by ophthalmic clinical examination, their sick eyes were examined by OCTA with macular area 3x3mm scanning range model when before and 1wk after intravitreal injection of rainbimizumab, and obtain vascular density of superficial capillary plexus (SCP), deep capillary plexus (DCP), and the number of microaneurysm and the area, perimeter and the roundness index in FAZ, and do block matching *t*-test.

• **RESULTS:** There was no statistical difference for the vascular density of SCP before and after treatment ($t=1.635, P=0.10$). Vascular density ($46.59\% \pm 4.91\%$) of DCP after treatment were more than before treatment ($42.47\% \pm 4.16\%$), and it was statistically significant difference ($t=1.014, P=0.02$). There was no statistical difference for the number of microaneurysm in SCP when before and after treatment ($t=1.623, P=0.21$); But the number of microaneurysm (6.10 ± 0.67) in DCP after treatment decreased obviously than before treatment (8.21 ± 0.41), and the difference was statistically significant ($t=1.124, P=0.01$). The area and perimeter of FAZ after treatment increased than before treatment, but there was no statistical difference ($P>0.05$); The roundness index of FAZ after treatment was lower than before treatment, and there was also no statistical difference ($P>0.05$).

• **CONCLUSION:** The capillary circulation in DCP increased in short term for sick eyes of DME after intravitreal injection of rainbimizumab, and the number of microaneurysm in DCP reduced, but the change in SCP is not obvious. At the same time, the area, perimeter and the roundness index of FAZ had no significant meaning of clinical observation for DME with injection of rainbimizumab.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography angiography; diabetic macular edema; vascular density; foveal avascular zone

Citation: Yan ZP, Jiang Q. Effect of Rainbimizumab on retinal vascular density and morphology in patients with diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(2):307-310

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是临床常见的眼底病变之一,多伴有黄斑水肿、眼底出血、视网膜脱离等并发症,从而直接影响患者视力及生活质量。其中,糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)^[1]最为常见,在病程发展的多个阶段均有可能出现,而对于DME的治疗方法,目前主要为玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物,大量临床观察显示效果显著^[2-4]。而在治疗效果的评价上,除了主观的视力、客观的黄斑中心凹厚度的检测,光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)^[5]可以从黄斑区不同层面血管分布及中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)结构变化的角度提供更为细微的监测与评价指标^[6]。本研究采用OCTA观察DME患眼经玻璃体腔内注射雷珠单抗(Rainbimizumab)治疗前后黄斑区血管形态、密度及微血管瘤等变化,并探讨其临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象 收集2019-03/05在我院门诊确诊为DR且伴有DME患者45例52眼,其中男23例26眼,女22例26眼,年龄35~72(平均54.27±11.24)岁。所有观察对象均在门诊行裂隙灯显微镜及直接眼底镜检查,并经光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查,确诊为DME者。DME诊断标准^[7]:视网膜水肿增厚以及硬性渗出液及距黄斑中心凹500μm以内和在中心凹周围出现超过1PD范围的视网膜水肿区,OCT测量黄斑中心凹厚度>300μm。纳入标准:糖尿病病史,且OCT及FFA检查确诊为DME。排除标准:视网膜中央动脉或静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性、先天性黄斑营养不良、黄斑裂孔、眼前节炎症、青光眼、眼外伤、屈光介质严重混浊等,同时排除伴有玻璃体积血、视网膜前出血或增殖膜形成等影响黄斑区扫描的增殖性糖尿病视网膜病变患者。所有患者治疗前均被详细告知其患病的性质及治疗必要性,签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 所有患眼均接受玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗,玻璃体腔注射按常规内眼手术要求操作,5g/L盐酸丙美卡因滴眼液行3次表面麻醉后,分别用50g/L聚维酮碘和生理盐水冲洗结膜囊,30G注射针头于患者颞下方角膜缘后35mm处睫状体平坦部进针,玻璃体腔注射雷珠单抗注射液0.05mL/0.5mg,氧氟沙星眼膏点眼,术后左氧氟沙星滴眼液点眼,3次/d,连续1wk。采用光学相干断层扫描血管成像(OCTA)(Optovue, Avanti RTVue XR系统)对所有患眼治疗前及治疗1wk后进行检查,检查时选择angio retina 3mm×3mm范围模式进行扫描,所有扫描均开启“Follow up”及“Tracking”功能,以黄斑中心凹为中心,对3mm×3mm范围扫描数据系统进行自动分析。浅层毛细血管丛(superficial capillary plexuses, SCP)为内界膜至内丛状层外界,深层毛细血管丛(deep capillary plexuses,

DCP)为内丛状层外界至外丛状层后外界,系统对该两层均可分析获得相应血管密度,并由两位经验丰富的检查技师逐个列数SCP及DCP微血管瘤(表现为小簇状微血管膨大)个数,并取两者平均值计数,同时通过系统FAZ分析功能获得FAZ面积、周长及非圆度指数(测得周长与等面积标准圆周长比值)。

统计学分析:所有数据均采用SPSS 21.0进行统计学处理,计量资料均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对样本 t 检验进行对比分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗后1wk SCP血管密度较治疗前略降低,但差异无统计学意义($t = 1.635, P = 0.10$),而治疗后DCP血管密度较治疗前明显增加,差异有统计学意义($t = 1.104, P = 0.02$)。治疗后1wk SCP微血管瘤个数较治疗前减少,但差异无统计学意义($t = 1.623, P = 0.21$);而治疗后DCP微血管瘤个数较治疗前减少明显,差异有统计学意义($t = 1.124, P = 0.01$)。治疗后1wk FAZ面积较治疗前略扩大,FAZ周长略增加,且非圆度指数稍降低,但与治疗前比较,三者差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1、图1~3。

3 讨论

DR是常见的视网膜血管性疾病,该疾病的微血管病变会导致眼底出血,严重影响视力,甚至致盲,其发病过程可能主要是由于代谢和微环境的变化导致毛细血管和内皮细胞损伤,VEGF表达水平上调,引起新生血管的形成,从而导致视网膜出血、玻璃体腔积血及纤维血管增生,晚期可能会导致牵拉性视网膜脱离。而DME常伴发于DR进展过程中,导致中心视野内视觉质量下降,其发病机制与高血糖密切相关,主要病理特征是高血糖使位于毛细血管内皮细胞水平的血-视网膜内屏障破坏,导致视网膜血管渗漏增加,液体和血浆等有形成分进入黄斑区视网膜组织内使其增厚形成黄斑水肿。而目前DR诊断及分级的金标准仍是FFA,其检查中观察到的微血管瘤、无灌注区及新生血管渗漏等改变,均是该疾病诊断分级及指导进一步治疗的依据,但由于FFA检查设备放大倍率的局限,及晚期荧光渗漏遮挡的影响,黄斑区浅层及深层毛细血管改变均不能得到清晰观察^[8];且之前对于DME的观察及治疗前后疗效的比较评估,只能依靠OCT进行黄斑区二维断层成像,通过对比视网膜全层厚度来评价治疗效果,因此DME诊断及评估均较为单一,缺乏进一步血管及发病机制层面的立体观察。

OCTA作为近年来出现的新技术,得到眼科临床的广泛应用,其能够检测并分析黄斑区各层微血管形态及血管密度等相关参数,且具有较高的重复性及一致性,对于全方位观察DME特点表现及进一步探究DME的发病机制、疾病进程具有独特优势^[9-11]。

本研究主要通过最新OCTA量化指标观察研究DME患眼玻璃体腔注射雷珠单抗治疗前后黄斑区血管密度、微血管瘤个数、FAZ结构及面积变化,结果显示,DME患眼内注射雷珠单抗治疗后黄斑区3mm×3mm范围内SCP血管密度较治疗前无明显差异,这与Khalil等^[12]观察的DME在眼内单次注射抗VEGF后中心凹和旁中心凹视网膜毛细血管密度较治疗前均无明显变化的结果一致;而治疗后DCP血管密度明显提高,微血管瘤个数减少,与治疗

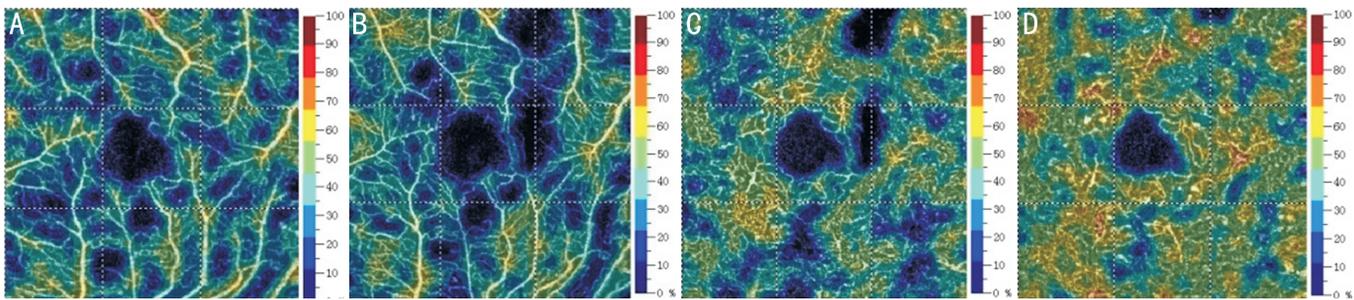


图1 DME 患者玻璃体腔注射雷珠单抗治疗前后 OCTA 血管密度图 A:治疗前 SCP 层血管密度图;B:治疗后 1wk SCP 层血管密度图;C:治疗前 DCP 层血管密度图;D:治疗后 1wk DCP 层血管密度图。

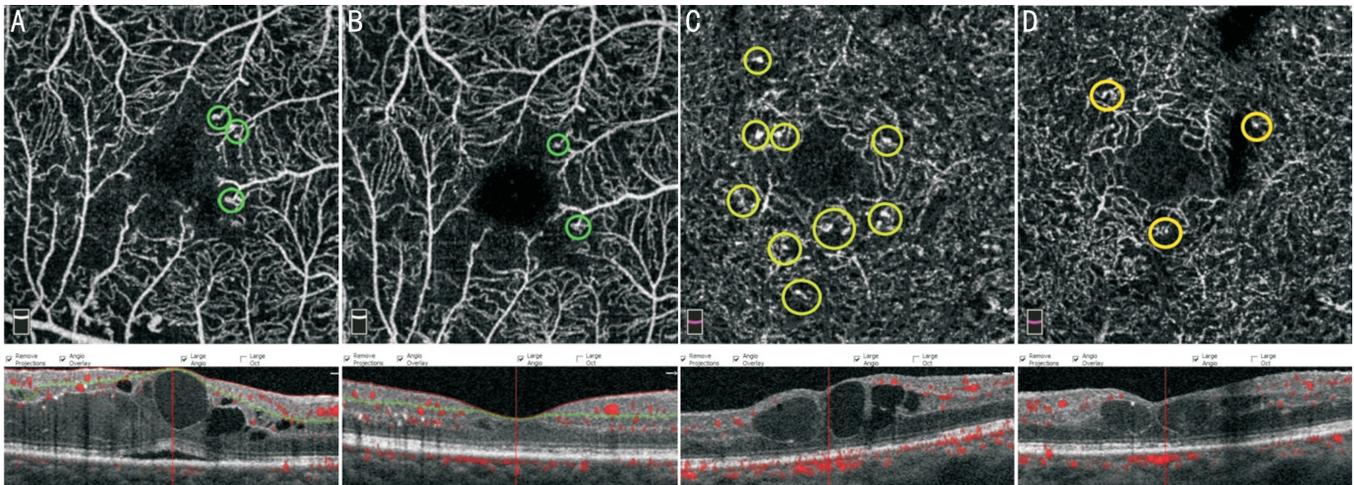


图2 DME 患者玻璃体腔注射雷珠单抗治疗前后微血管瘤分布图 A:治疗前 SCP 层 3mm×3mm 范围内微血管瘤分布(绿色圈内); B:治疗后 1wk SCP 层 3mm×3mm 范围内微血管瘤分布(绿色圈内);C:治疗前 DCP 层 3mm×3mm 范围内微血管瘤分布(黄绿色圈内);D:治疗后 1wk DCP 层 3mm×3mm 范围内微血管瘤分布(黄色圈内)。

表 1 治疗前后黄斑区血管密度及血管形态的变化

时间	眼数	黄斑区血管密度(%)		微血管瘤个数(个)		FAZ		
		SCP	DCP	SCP	DCP	面积(mm ²)	周长(mm)	非圆度指数
治疗前	52	36.22±3.34	42.47±4.16	3.21±0.31	8.21±0.41	0.303±0.023	2.25±0.41	1.18±0.34
治疗后 1wk	52	35.71±3.12	46.59±4.91	2.92±0.42	6.10±0.67	0.328±0.031	2.33±0.34	1.16±0.22
<i>t</i>		1.635	1.104	1.623	1.124	1.851	1.962	1.783
<i>P</i>		0.10	0.02	0.21	0.01	0.17	0.28	0.21

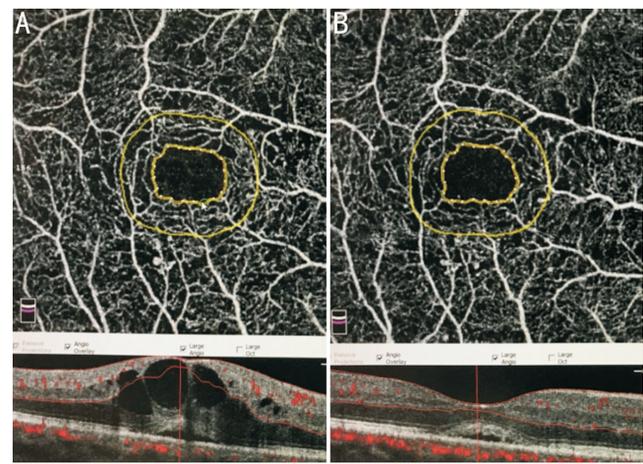


图3 DME 患者玻璃体腔注射雷珠单抗治疗前后 FAZ 形态分析图 A:治疗前;B:治疗后 1mo。

前相比具有统计学差异,这与 Lee 等^[13]研究发现 DME 患眼 DCP 血管异常(如微动脉瘤数增加、血管密度降低)明显高于 SCP,认为 DCP 的完整性参与 DME 发病机制的结

果基本一致,提示注射雷珠单抗治疗后促进了视网膜深层血液循环与分布,并可能改善了黄斑水肿的吸收。以往研究表明,以雷珠单抗为代表的抗 VEGF 药物主要通过拮抗作用抑制新生血管生成、降低血管通透性、调控血-视网膜屏障通透性,从而达到促进视网膜内液吸收和改善黄斑水肿的目的^[14-16]。本研究中,通过 OCTA 确实可以观察到抗 VEGF 药物注射治疗后,糖尿病黄斑水肿消退的同时,浅层及深层视网膜微血管瘤数减少,毛细血管更为密集的深层视网膜尤为显著,且该层血管密度的增加也提示血管本身的通透性及屏障功能得到保护;另一方面,囊样水肿的改善也进一步在结构上减少了对视网膜微血管的“挤压”,从而提高了单位面积内的血管密度。

同时,对于 DME 患眼治疗前后 FAZ 的变化观察,尽管结果显示治疗后 FAZ 面积、周长略增加,非圆度指数稍降低,但与治疗前比较,三者均无统计学差异,这与 Khalil 等^[12]观察的 DME 抗 VEGF 治疗前后 FAZ 面积无明显变化的结果一致。FAZ 形态变化受多种因素影响,除视网膜表面皱褶牵拉等机械性作用外,视网膜内囊样水肿、微血

管血供减少等也是可能原因之一, DME 患眼黄斑区视网膜增厚, 中心凹周围血管受囊腔等“挤压”, 可能导致 FAZ 形态不规则等改变, 而雷珠单抗注射治疗后, 黄斑区囊样水肿减退, 因此 FAZ 形态趋于规则; 同时, 在上述血管密度观察中, 我们发现治疗后短期内 SCP 血管密度无明显变化, 提示视网膜表层毛细血管缺血状态并无明显改善, 推测可能也是研究结果中显示 FAZ 形态参数较治疗前无明显统计差异的原因之一。

当然, 本研究的局限性在于样本量小, 对 DME 患眼没有进行分期等进一步研究, 观察时间较短等不足, 在后续研究中会进一步加大样本量, 延长随访时间, 细化研究过程, 进一步观察研究。

总之, DME 患眼经雷珠单抗注射治疗后, 短期内可改善黄斑区 DCP 血管分布, 促进其密度增加, 减少微血管瘤形成, 而对 SCP 血管分布改变不明显; 另外, 治疗后 FAZ 面积、周长可能有扩大的趋势, 且 FAZ 形态可能更规则, 但尚无显著临床意义。

参考文献

- 1 Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema: new concepts in path-physiology and treatment. *Cell Biosci* 2014(Suppl 1):27
- 2 Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(1):15-27
- 3 Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular edema. *Int J Technol Assess Health Care* 2013;29(4):392-401
- 4 寇豆, 郝晓琳, 张仲臣. 糖尿病黄斑水肿的治疗进展. *国际眼科杂志* 2016;16(5):864-868
- 5 Chalam KV, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res* 2016;11(1):84-92
- 6 Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(6):1051-1058

- 7 Shahin MM, El-Lakkany RS. A prospective, randomized comparison of intravitreal triamcinolone acetonide versus intravitreal Bevacizumab (Avastin) in diffuse diabetic macular edema. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010; 17(3):250-253
- 8 Salz DA, De Carlo Te, Adhi M, et al. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(6):644-650
- 9 Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(1):35-44
- 10 Hwang TS, Gao SS, Liu L, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(4):367-373
- 11 Bandello F, Corbelli E, Carnevali A, et al. Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol* 2016; 56:107-112
- 12 Khalil GF, Iafe NA, Jean-Pierre H, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of the Foveal Avascular Zone and Macular Vessel Density After Anti-VEGF Therapy in Eyes With Diabetic Macular Edema and Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):30-34
- 13 Lee J, Moon BG, Cho AR, et al. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-VEGF treatment response. *Ophthalmology* 2016;123(11):2368-2375
- 14 Lee K, Chung H, Park Y, et al. Efficacy of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor or steroid injection in diabetic macular edema according to fluid turbidity in optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2014;28(4):298-305
- 15 Kim JH, Lee TG, Lew YJ. Short-term efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for bevacizumab-resistant diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2015;93(2):e178-e179
- 16 付浴东, 孟旭霞, 王大博, 等. 雷珠单抗单次玻璃体腔注射对糖尿病黄斑水肿的治疗作用. *国际眼科杂志* 2017; 17(3):504-507