

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.36.022

文章编号: 1005-8982 (2018) 36-0105-04

雷珠单抗联合光动力疗法治疗湿性年龄相关性黄斑变性的黄斑形态学变化分析

王滢¹, 秦丹¹, 索琰², 徐转转¹, 王旭¹, 晁瑞洁¹, 王小堂¹, 王润生³

(1. 西安交通大学附属红会医院 眼科, 陕西 西安 710054; 2. 陕西省西安市第一医院 眼科, 陕西 西安 710002; 3. 陕西省西安市第四医院 眼科, 陕西 西安 710004)

摘要: **目的** 分析雷珠单抗联合光动力疗法 (PDT) 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的黄斑形态学变化。**方法** 收集湿性年龄相关性黄斑变性患者 57 例 (1 眼/例) 并分为观察组 30 例 (雷珠单抗联合光动力疗法) 和对照组 27 例 (雷珠单抗单药治疗)。比较两组治疗后黄斑形态学的变化。**结果** 治疗后黄斑中心凹厚度 (CMT) 及病变面积均呈下降趋势 ($P < 0.05$), 观察组下降幅度高于对照组。治疗后 1 个月下降幅度最大, 观察组和对照组 CMT 下降幅度分别为 (87.5 ± 12.8) 和 $(60.1 \pm 16.6) \mu\text{m}$; 观察组和对照组黄斑病变面积减少幅度分别为 (2.5 ± 0.6) 和 $(1.8 \pm 0.7) \text{mm}^2$ 。治疗后 12 个月观察组和对照组黄斑病变面积减少有效率分别为 93.3% 和 77.8%。**结论** 与单药治疗相比, 雷珠单抗联合光动力疗法更能提高黄斑形态学改善的效果。

关键词: 湿性黄斑变性; 雷珠单抗; 光动力疗法; 黄斑形态学

中图分类号: R774.5

文献标识码: A

Morphological analysis of macula in wet age-related macular degeneration after treatment of Ranibizumab combined with PDT

Ying Wang¹, Dan Qin¹, Yan Suo², Zhuan-zhuan Xu¹, Xu Wang¹, Rui-jie Chao¹,
Xiao-tang Wang¹, Run-sheng Wang³

(1. Department of Ophthalmology, Xi'an Honghui Hospital affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710054, China; 2. Department of Ophthalmology, Xi'an No.1 Hospital, Xi'an, Shanxi 710002, China; 3. Department of Ophthalmology, Xi'an No.4 Hospital, Xi'an, Shanxi 710004, China)

Abstract: Objective To retrospectively analyze morphological change of macula in wet age-related macular degeneration (wAMD) after treatment of Ranibizumab combined with photodynamic therapy (PDT). **Methods** Fifty-seven patients (57 eyes) with wAMD were assigned to observed group (30 eyes) with the regimen of Ranibizumab combined with PDT and control group (27 eyes) with Ranibizumab monotherapy. The change of macular morphology including the central macular thickness (CMT) and area of lesion (AOL) in macular between the two groups were compared. **Results** After treatment, both CMT and AOL decreased over time compared with the baseline ($P < 0.05$). The declines of CMT and AOL in the observed group were more marked than control group ($P < 0.05$). The declines of CMT and AOL were maximal at the first month after therapy. The decline of CMT was $(87.5 \pm 12.8) \mu\text{m}$ in the observed group and $(60.1 \pm 16.6) \mu\text{m}$ in control group. The decline of AOL was $(2.5 \pm 0.6) \text{mm}^2$ in observation group and $(1.8 \pm 0.7) \text{mm}^2$ in control group. At the twelfth month of follow-up, the effective rate of the improvement of AOL in the observed group (93.3%) was higher than the control group (77.8%) ($P < 0.05$). **Conclusions** Compared with the monotherapy, Ranibizumab combined with PDT towards wAMD is more effective

收稿日期: 2018-01-25

[通信作者] 王小堂, E-mail: wx15k69@163.com; Tel: 13572530296

in the improvement of macular morphology.

Keywords: wet macular degeneration; Ranibizumab; photodynamic therapy; macular morphology

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种视网膜退行性病变, 为 ≥ 50 岁人群主要致盲性眼病。AMD 分为干性 (占 85% ~ 90%) 和湿性 (占 10% ~ 15%)^[1]。湿性 AMD 造成的视力损害大于干性, 其病理改变是脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成^[2]。血管内皮生长因子在病理变化中起重要作用^[3]。近年来, 抗血管内皮生长因子治疗湿性 AMD 获得显著疗效^[4]。

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是将光敏剂聚集于脉络膜新生血管。其用特定波长激光照射病变部位, 光敏剂激活后产生光氧化反应杀伤内皮细胞, 选择性破坏异常新生血管, 同时不损害周围正常视网膜^[5]。研究表明, 雷珠单抗联合 PDT 可提高抗血管内皮生长因子的疗效^[6-8]。笔者使用此联合疗法治疗湿性 AMD 后黄斑形态学取得较好改善, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2016 年 3 月西安市红会医院眼科治疗的湿性 AMD 患者 57 例 (1 眼/例)。并分为观察组 (30 例, 雷珠单抗联合 PDT) 和对照组 (27 例, 雷珠单抗单药治疗)。观察组: 男性 15 例, 女性 15 例; 年龄 54 ~ 80 岁, 平均 (67.6 ± 8.7) 岁。对照组: 男性 13 例, 女性 14 例; 年龄 52 ~ 81 岁, 平均 (68.9 ± 10.3) 岁。纳入标准: ①年龄 ≥ 50 岁; ②经眼底镜、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 和眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查诊断为湿性 AMD; ③治疗前最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) ≥ 25 个字母数; ④签署知情同意书。排除标准: ①既往有眼底疾病史或眼病手术史; ②伴白内障、糖尿病视网膜膜病变等其他眼病; ③曾接受过抗新生血管治疗; ④伴心肝肾等重要脏器功能异常; ⑤依从性差, 不能坚持随访。本研究通过医院伦理委员会批准。两组年龄、性别等基本资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具可比性。

1.2 方法

1.2.1 对照组 雷珠单抗玻璃体腔注射。术前 3 d 氧氟沙星滴眼液 (泰利必妥, 日本参天制药株式会社)

滴眼, 4 次/d。手术在无菌操作下进行。患者平卧位, 常规消毒铺巾, 盐酸奥布卡因滴眼液 (倍诺喜, 日本参天制药株式会社) 表面麻醉眼球, 5% 聚维酮碘和生理盐水冲洗结膜囊。30 G 针头于 10 点钟方向距角巩膜缘 3.5 mm 处经睫状体平坦部垂直进针至玻璃体腔, 缓慢推注雷珠单抗 (Lucentis, 瑞士诺华公司) 0.5 mg (0.05 ml)。术后泰利必妥眼膏包眼。术后 2 h 密切监测眼压。连续 1 周泰利必妥滴眼, 4 次/d, 预防术后感染。疗程: 1 次/月, 连续 3 个月。

1.2.2 观察组 雷珠单抗联合 PDT。光敏剂维替泊芬 (维速达尔, 瑞士诺华公司) 6 mg/m², 5% 葡萄糖稀释至 30 ml, 在暗室内经静脉 10 min 内推注, 注射后 15 min, 689 nm 波长激光照射病变黄斑持续 83 s, 光强度 600 mW·cm², 光密度 50 J/cm²。治疗后 5 d 内避光。PDT 治疗 3 d 后玻璃体腔注射雷珠单抗 1 次。注射方式及疗程同对照组。

1.3 观察指标

治疗前, 治疗后 1、3、6 及 12 个月分别用 OCT 测量黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT), 用 FFA 测量黄斑病变面积。观察两组治疗前后黄斑形态学 (CMT 及黄斑病变面积) 的变化差异。黄斑病变面积反应 CNV 渗漏情况。治疗后 12 个月, 依据黄斑病变面积将 CNV 渗漏程度分为恶化: 病变面积较治疗前增加; 稳定: 病变面积轻微增加或减少; 好转: 病变面积减少不足 1/2; 改善: 病变面积减少 $> 1/2$ ^[7]。稳定 + 好转 + 改善为治疗有效。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用 *t* 检验或重复测量设计的方差分析, 计数资料以构成比 (%) 表示, 组间比较用 χ^2 检验, 等级资料以等级表示, 组间比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 BCVA 比较

两组治疗前 BCVA 分别为 (48.7 ± 6.9) 及 (47.6 ± 7.6) 个字母数, 两组治疗前 BCVA 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组 BCVA 治疗后 12 个月均获得

改善, 两组 BCVA 增加值分别为 (7.0 ± 6.5) 、 (3.8 ± 3.8) 个字母数。观察组治疗前后 BCVA 比较, 差异有统计学意义 ($t = -3.357, P = 0.001$)。对照组治疗前后 BCVA 比较, 差异无统计学意义 ($t = -1.813, P = 0.076$); 与对照组比较, 观察组 BCVA 增加值高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.2 两组各时间点 CMT 下降幅度比较

两组治疗前 CMT 分别为 (425.1 ± 60.1) 、 $(444.6 \pm$

$72.7)$ μm 。两组治疗前 CMT 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 CMT 下降幅度比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点 CMT 下降幅度有差异 ($F = 55.410, P = 0.000$); ②两组间 CMT 下降幅度有差异 ($F = 44.829, P = 0.000$), 观察组 CMT 下降幅度高于对照组、疗效优于对照组; ③两组 CMT 下降幅度变化趋势无差异 ($F = 0.056, P = 0.967$)。见表 1 和图 1。

表 1 两组各时间点 CMT 下降幅度比较 ($\mu\text{m}, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 1 个月 | 3 个月 | 6 个月 | 12 个月 |
|-----|----|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| 观察组 | 30 | 87.5 ± 12.8 | 110.4 ± 27.5 | 122.3 ± 26.6 | 135.6 ± 24.9 |
| 对照组 | 27 | 60.1 ± 16.6 | 84.5 ± 13.4 | 93.8 ± 16.0 | 108.0 ± 24.7 |

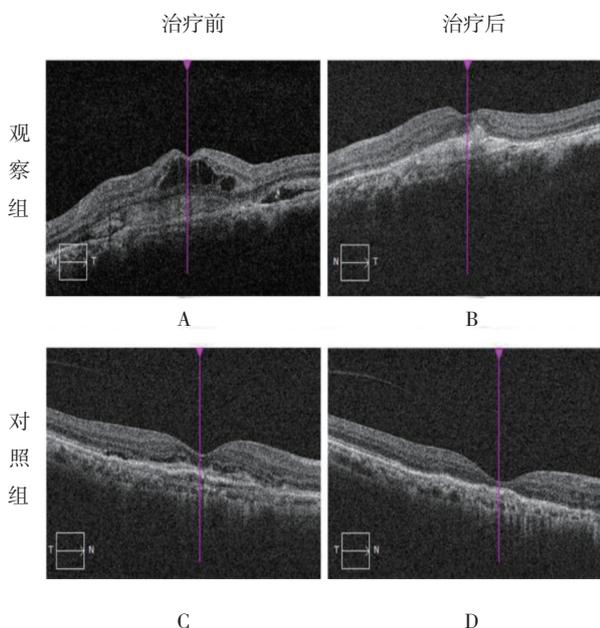


图 1 治疗前后视网膜 OCT 检查, 治疗后 3 个月两组 CMT 较前下降

2.3 两组各时间点黄斑病变面积减少幅度比较

两组治疗前黄斑病变面积分别为 (3.3 ± 0.7) 、 (3.4 ± 0.8) mm^2 。两组治疗前黄斑病变面积比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后黄斑病变面积减少幅度比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点黄斑病变面积减少幅度有差异 ($F = 5.128, P = 0.003$); ②两组间黄斑病变面积减少幅度有差异 ($F = 20.442, P = 0.000$), 观察组黄斑病变面积减少幅度高于对照组、疗效优于对照组; ③两组 CMT 减少幅度变化趋势无差异 ($F = 0.645, P = 0.565$)。见表 2 和图 2。

表 2 两组各时间点黄斑病变面积减少幅度比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 1 个月 | 3 个月 | 6 个月 | 12 个月 |
|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 观察组 ($n = 30$) | 2.5 ± 0.6 | 2.4 ± 0.7 | 2.3 ± 0.6 | 2.0 ± 0.6 |
| 对照组 ($n = 27$) | 1.8 ± 0.7 | 1.9 ± 1.2 | 1.9 ± 0.6 | 1.4 ± 0.5 |

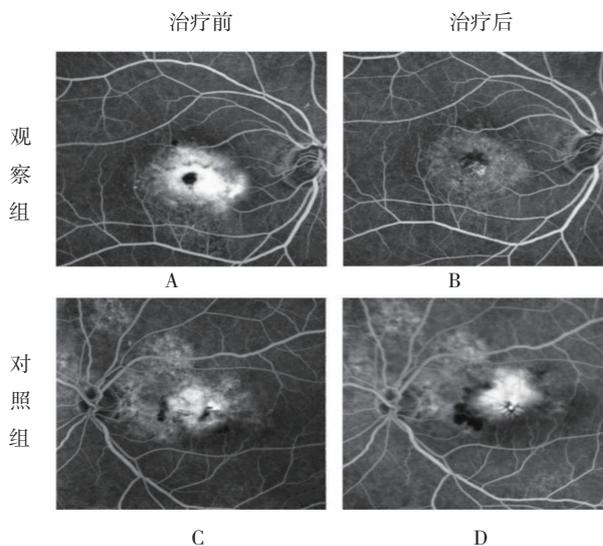


图 2 治疗前后视网膜 FFA 检查, 治疗后 3 个月两组黄斑病变面积较前缩小

2.4 两组治疗后 12 个月 CNV 渗漏程度比较

观察组治疗后 12 个月 CNV 渗漏稳定 15 例, 好转 3 例, 改善 10 例, 恶化 2 例; 对照组治疗后 12 个月稳定 14 例, 好转 4 例, 改善 3 例, 恶化 6 例。观察组有效率为 93.3%, 对照组有效率为 77.8%。两组治疗后 12 个月 CNV 渗漏程度比较, 差异无统计学意义 ($Z = -0.156, P = 0.876$)。

3 讨论

AMD 治疗主要包括药物、激光及手术。其手术创伤大, 术后视力恢复有限。激光属于非选择性热效应、容易损伤浅层视网膜, 萎缩斑形成, 可导致视力下降^[9]。血管内皮生长因子拮抗剂及 PDT 是治疗湿性 AMD 的主要方法^[3, 5]。雷珠单抗是一种重组人源化的单克隆抗体, 特异性结合血管内皮生长因子并抑制其发挥生物学效应^[4]。雷珠单抗可靶向抑制 AMD 黄斑新生血管形成、减轻黄斑水肿, 促进脱离的视网膜色素上皮细胞复位, 从而改善患者视力。PDT 在特定波长激光照射下激活与新生血管内皮细胞结合的光敏剂, 封闭脉络膜新生血管, 使其不再出血和渗出, 稳定视功能, 减轻或延缓中、重度视力丧失^[5]。本研究发现, 与雷珠单抗单药治疗比较, 雷珠单抗联合 PDT 治疗能提高 AMD 患者 BCVA。

雷珠单抗无论是单药治疗还是联合 PDT 均能改善黄斑形态学, 治疗后 CMT 呈下降趋势。治疗后 1 个月 CMT 下降幅度最大, CMT 下降缓慢。雷珠单抗联合 PDT 治疗 CMT 下降幅度高于对照组。治疗后黄斑病变面积呈减少趋势, 治疗后 1 个月病变面积减少幅度最大, 之后减少缓慢。雷珠单抗联合 PDT 治疗的黄斑病变面积减少幅度高于对照组, 雷珠单抗联合 PDT 治疗更能提高黄斑形态学改善效果。在改善 CNV 渗漏方面, 观察组有效率大于对照组。但两组有效率无差异, 这可能与本研究纳入样本较小有关。因此以后研究中需要进一步累积大量病例、缩小组间误差, 进而获得更佳准确的结果。

雷珠单抗联合 PDT 治疗能增强雷珠单抗疗效。闫磐石等^[7]对雷珠单抗联合 PDT 治疗 AMD 进行临床观察, 发现治疗后 4 个月雷珠单抗联合 PDT 治疗 AMD 对 CNV 渗漏及 CMT 均具有较好的改善作用。杨雪艳等^[10]观察 PDT 联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 AMD 疗效, 发现治疗后 CNV 渗漏面积和黄斑区水肿均有不同程度改善, CMT 较治疗前下降, 优于雷珠

单抗单药治疗。田军^[6]研究发现, 雷珠单抗单药和联合 PDT 均能有效控制湿性 AMD 病情发展并改善视力, 联合治疗的 CMT 下降值优于单药治疗。

综上所述, 与雷珠单抗单药治疗比较, 雷珠单抗联合 PDT 治疗湿性 AMD 具有更好的黄斑形态学改善作用。

参 考 文 献:

- [1] WONG W L, SU X Y, LI X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet Global Health*, 2014, 2(2): e106-e116.
- [2] 葛坚, 王宁利. 眼科学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 312-319.
- [3] MILLER J W, BAGHERI S, VAVVAS D G. Advances in age-related macular degeneration understanding and therapy[J]. *US Ophthalmic Review*, 2017, 10(2): 119-130.
- [4] PEDROSA A C, SOUSA T, PINHERIO-COSTA J, et al. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with anti-VEGF agents: predictive factors of long-term visual outcomes[J]. *J Ophthalmol*, 2017(6): 4263017.
- [5] KAWCZYK-KRUPKA A, BUGAJ A M, POTEMPA M, et al. Vascular-targeted photodynamic therapy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: clinical perspectives[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2015, 12(2): 161-175.
- [6] 田军. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合 PDT 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床观察[J]. *医药论坛杂志*, 2015, 36(2): 152-154.
- [7] 闫磐石, 万光明, 董一, 等. 雷珠单抗联合光动力疗法对年龄相关性黄斑变性 CNV 的治疗效果[J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17(5): 933-936.
- [8] 胡军平, 杨华, 李国栋, 等. 光动力疗法联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性后黄斑区中心视野的改变[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(11): 1039-1043.
- [9] 李铭, 魏伟. 湿性年龄相关性黄斑变性的治疗进展[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(2): 251-254.
- [10] 杨雪艳, 何锦贤, 梁先军, 等. PDT 联合 ranibizumab 玻璃体腔注射治疗年龄相关性黄斑变性合并 CNV[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(4): 659-661.

(唐勇 编辑)