

抗 VEGF 应用于微创玻璃体切割治疗糖尿病视网膜病变围术期的临床研究[▲]

赵 昕 崔 凌 沈朝兰 徐 帆 李 敏 钟海彬 吕明良 伍 宇

(广西壮族自治区人民医院眼科,南宁市 530021)

【摘要】 目的 探讨微创玻璃体切割治疗增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)围术期中应用抗 VEGF 的价值。**方法** 纳入 PDR 患者 40 例(40 眼),随机分为 A 组(实验)20 例:术前 3 d 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物雷珠单抗 0.5 mg;B 组(空白对照)20 例:术前不进行抗 VEGF 药物治疗。A 组注药后 3 d 及 B 组均完成 25G + 玻璃体切割联合术中 532 激光全视网膜光凝。通过对手术时间、术中电凝次数、医源性裂孔率、视网膜前纤维增殖膜分级及术后 6 个月最佳矫正视力(BCVA)等观察指标进行分析,对两组的安全性和疗效进行评估。**结果** 随访时间 6 ~ 11(9.26 ± 2.59)个月。A 组手术时间、术中电凝次数明显少于 B 组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。术中纤维增殖膜分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术中发生医源性裂孔比较,A 组发生 2 例(10%),B 组 8 例(40%),A 组较 B 组发生率明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A、B 组术前 BCVA 平均字母数分别为(5.8 ± 7.1)、(5.9 ± 12.1),术后分别为(43.9 ± 24.4)、(30.7 ± 19.8),较各自术前均有明显提高,差异有统计学意义($P < 0.01$);术后 A 组 BCVA 平均字母数优于 B 组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在微创玻璃体切割治疗糖尿病视网膜病变围手术期中应用抗 VEGF,能缩短手术时间、减少手术中出血、减少医源性裂孔发生、有效改善患者视力。

【关键词】 增殖性糖尿病视网膜病变;微创玻璃体切割;抗 VEGF

【中图分类号】 R 774.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-6575(2017)06-0740-04

DOI:10.11864/j.issn.1673.2017.06.03

Application of anti-VEGF to perioperation of minimally invasive vitrectomy for diabetic retinopathy

ZHAO Xin, CUI Ling, SHEN Chaolan, XU Fan, LI Min, ZHONG Haibin, LV Mingliang, WU Yu

(Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

【Abstract】 Objective To explore the value of anti-VEGF applied to perioperation of minimally invasive vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy(PDR). **Methods** Forty patients(40 eyes) with PDR were enrolled and were randomly divided into group A(experimental group) and group B(blank control group), with 20 cases in each group. Intravitreal injection of anti-VEGF agent (0.5mg of ranibizumad) was conducted in group A,and no injection of anti-VEGF in group B. Then 25G + vitrectomy combined with intraoperative panretinal photocoagulation using 532 nm laser was conducted in group A after 3 days of administration and group B. The operative duration, frequency of intraoperative electric coagulation, incident rate of iatrogenic retinal holes, grade of preretinal fibrovascular proliferation and best corrected visual acuity (BCVA) after 6 months of operation were analyzed to evaluate the efficacy and safety of both groups. **Results** The duration of follow-up was 6 - 11 (9.26 ± 2.59) months. The operative duration was shorter and the frequency of intraoperative electric coagulation was less in the group A compared to group B(all $P < 0.05$). There was no significant difference in the grade of preretinal fibrovascular proliferation between the two groups($P > 0.05$). Iatrogenic retinal holes occurred in 2 cases (10%) and 8 cases(40%) in group A and group B respectively, and the incident rate of group A was significantly lower than that of group B (all $P < 0.05$). The result of

[▲]基金项目:广西壮族自治区科技攻关计划(编号:桂科攻 1598012-17)

BCVA test showed that the preoperative numbers of letters were (5.8 ± 7.1) and (5.9 ± 12.1) in group A and group B respectively, and the postoperative numbers were (43.9 ± 24.4) and (30.7 ± 19.8) in group A and group B respectively. The postoperative BCVA of both groups were improved (all $P < 0.01$). The postoperative BCVA of group A was superior to that of group B, but no significant difference was found ($P > 0.05$).

Conclusion Application of anti-VEGF to perioperation of minimally invasive vitrectomy for diabetic retinopathy can shorten the operative duration, decrease the intraoperative blood loss, reduce the incidence of iatrogenic retinal holes and effectively improve the vision acuity of patients.

【Key words】 Proliferative diabetic retinopathy; Minimally invasive vitrectomy; Anti-VEGF

由于生活方式的改变以及肥胖、人口老龄化等因素的存在,导致糖尿病发病率不断攀升。目前糖尿病患病率在全球约为 7.2%,我国约为 11.6%,我国现有糖尿病患者超过 1 亿,居世界首位。糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病性微血管病变中最严重的表现,是全球 20 ~ 70 岁年龄层人群中视力丧失的最常见原因,尤以增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 为甚。根据我国流行病学调查显示,病程超过 20 年的 2 型糖尿病患者 DR 的患病率为 62.5%^[1],其中 50% 的 DR 患者在随后的 10 年会发展成为 PDR,在经济和生活质量上均给个人、家庭和社会带来了沉重负担,其发病机理和治疗的研究,是目前全世界眼科的一个热点。微创玻璃体切割联合全视网膜激光光凝治疗 PDR 显著改善了该疾病的预后,但手术中新生血管不断出血渗漏,影响手术操作,延长手术时间,增加手术并发症,对于手术医师是个棘手的问题。近年来研究表明,血管内皮生长因子 (VEGF) 作为一种促进血管生成和血管渗漏的相关因子,在 DR 中发挥着重要作用,抗 VEGF 药物对新生血管的抑制作用在 PDR 治疗中具有重要的临床意义^[2-5]。围术期使用抗 VEGF 或能通过抑制血管渗漏从而减少术中、术后出血,减轻

黄斑水肿,改善视功能,但是围术期最佳注药时间仍存争议。本研究拟通过前瞻性随机对照临床研究,探讨在微创玻璃体切割治疗 PDR 围术期应用抗 VEGF 药物,以期优化手术操作,缩短手术时间,减少术中并发症,促进患眼术后视功能改善。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①增生性糖尿病视网膜脱离;②玻璃体积血时间 ≥ 14 d;③患者同意受试,签署知情同意书。排除标准:①患眼玻璃体积血继发于 PDR 以外的其他病变;②患眼既往接受眼部药物治疗(如贝伐单抗、曲安奈德等)或患眼曾接受眼科手术;③任一患有控制不理想青光眼;④术前 6 个月内有心肌梗死和/或脑梗死病史者;⑤前 3 个月内有活动性弥散性血管内凝血和明显出血倾向者;⑥合并其他严重疾病(如:恶性肿瘤、心力衰竭、严重肝肾功能损害、中风、精神病、慢性酒精中毒等)。本组研究对象为 2016 年 1 月至 2017 年 3 月在我院住院诊断为 PDR 而且符合纳入标准的患者 40 例(40 眼),按随机数字表法随机分为 A、B 组。两组一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	糖化血红蛋白 (mmol/L)	眼压 (mmHg)	出血分级(级)
A 组	20	7/13	55.8 ± 5.16	7.70 ± 1.36	13.9 ± 3.3	14.1 ± 3.2
B 组	20	10/10	52.6 ± 9.88	6.99 ± 1.61	14.3 ± 1.9	15.5 ± 2.5
$t(\chi^2)$ 值		0.921	1.283	1.507	-0.507	1.611
P 值		0.342	0.207	0.140	0.615	0.116

1.2 方法 A 组:20 例(20 眼)术前 3 d 给予抗 VEGF 药物雷珠单抗(诺华制药有限公司,批号: S20140003) 0.5 mg 玻璃体腔注射;B 组:术前不进行抗 VEGF 药物治疗。A 组注药后 3 d 及 B 组均完成 25G + 玻璃体切割联合术中 532 激光全视网膜光凝。

1.2.1 玻璃体腔注射 术前 3 d 起患眼局部滴抗生素眼液,4 次/d。术前常规洗眼,0.1% 安多福溶液冲洗结膜囊。取合适方位,一般为颞上方,角膜缘后 3.5 ~ 4 mm 处垂直进针,注入雷珠单抗 0.5 mg,迅速出针,棉签压迫

止血片刻。涂氧氟沙星眼膏,包术眼。次日打开术眼滴抗生素眼液。

1.2.2 25G + 玻璃体切割联合全视网膜光凝术 在颞上、鼻上、颞下三个象限处,利用 25G + 套管针距角巩缘 3.5 ~ 4.0 mm,以平行于角膜缘呈 20° ~ 30° 角刺入睫状体平坦部,留置套管于巩膜切口内,采用美国 Alcon 公司 Constellation 高速玻璃体切割器,吸力 300 ~ 500 mmHg (1 kPa = 7.5 mmHg),切割频率 3 000 ~ 5 000 次/min,完成玻璃体切割剥离视网膜前增殖膜,封闭裂孔,展平视

网膜,532 激光行全视网膜光凝,最后根据眼部情况选择硅油/空气/灌注液填充。

1.3 观察指标及疗效分析 纤维增殖膜分级方法^[6],1 级:少许视网膜前膜(局限黄斑中心凹处);2 级:白色视网膜前增殖膜伴局限进入玻璃体内;3 级:大量黄白增殖膜进入玻璃体腔。术中详细记录纤维增殖膜分级、电凝使用次数、医源性裂孔发生率、手术持续时间,术后随访 1 周、1 个月、3 个月、6 个月最佳矫正视力及眼压、视网膜情况。通过对手术时间、术中电凝次数、医源性裂孔率、视网膜前纤维增殖膜分级及术后 6 个月最佳矫正视力(BCVA)等观察指标进行分析,对两组的安全性和疗效进行评估。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 18.0 统计分析软件,计量

资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术中相关指标比较 两组纤维增殖膜分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组术中电凝次数明显少于 B 组,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。A 组术中发生医源性裂孔例数明显少于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组手术时间明显少于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者手术中观察指标比较

组别	<i>n</i>	纤维增殖膜分级(级)	电凝次数(次)	裂孔率[<i>n</i> (%)]	手术时间(min)
A 组	20	1.8 ± 0.8	1.8 ± 1.8	2(10.0%)	46.05 ± 17.34
B 组	20	2.0 ± 0.8	3.4 ± 2.7	8(40.0%)	61.50 ± 23.39
<i>t</i> (χ^2)值		0.575	2.216	4.800	2.373
<i>P</i> 值		0.568	0.033	0.028	0.023

2.2 术后 6 个月 BCVA 比较 随访时间 6 ~ 11 (9.26 ± 2.59)个月。A、B 组术前 BCVA 平均字母数分别为(5.75 ± 7.12)、(5.90 ± 12.10),术后分别为(43.90 ± 24.38)、(30.70 ± 19.82),较各自术前均有明

显提高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);术后 A 组 BCVA 平均字母数优于 B 组,差异无统计学意义($P = 0.07$)。见表 3。

表 3 两组患者术后 6 个月 BCVA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	术前 BCVA(ETDRS 字母数)	术后 6 个月 BCVA(ETDRS 字母数)	<i>t</i> (χ^2)值	<i>P</i> 值
A 组	20	5.8 ± 7.1	43.9 ± 24.4	6.749	<0.01
B 组	20	5.9 ± 12.1	30.7 ± 19.8	4.776	<0.05
<i>t</i> (χ^2)值		0.047	1.878		
<i>P</i> 值		0.960	0.071		

3 讨论

玻璃体积血、纤维血管增殖膜和牵引性视网膜脱离是 PDR 患者致盲的主要原因,玻璃体切割术联合全视网膜光凝是治疗 PDR 的经典方案。玻璃体切割手术应用于临床以来,显著改善了玻璃体视网膜疾病的预后,25G + 微创玻璃体切割手术不但能达到与 20G 手术相似的手术效果,而且在手术操作方面其优点体现如下:① 25G + 的玻璃体切割头刀口接近其末端,可以更近距离安全有效地剥除视网膜前增生膜,在分割纤维血管膜组织时可以更好地控制而减少发生损伤视网膜的危险;② 25G + 套管针可减少反复进出眼内器械对巩膜切口附近组织的干扰,防止临近巩膜切口的医源性视网膜裂孔的发生;③ 25G + 玻璃体切割头可单独完成剪、切、分、拉等操作,因而减少了眼内显微器械更换,缩短了手

术时间,并减少术中出血、医源性裂孔等并发症,更有利于手术后患眼的视功能改善。术中联合全视网膜激光光凝,通过破坏部分相对缺氧的视网膜外层组织,从根本上减少视网膜耗氧量,使视网膜内层组织缺氧状态得到改善,更有效地抑制因缺氧诱导的各种新生血管形成因子的释放,降低新生血管的再生^[7]。本研究采用的 532 激光治疗波长为 532 nm,是纯绿激光,穿透力强,且很少被叶黄素吸收,因此对黄斑损伤小。

由于 PDR 患者视网膜新生血管和视网膜增殖膜混合交织,微创玻璃体切割手术中仍存在易出血、发生医源性裂孔、手术时间长等难题,患者视功能难以改善。近年来研究表明,血管内皮生长因子(VEGF)作为一种促进血管生成和血管渗漏的相关因子,在糖尿病微血管病变中发挥着重要作用,异常增高的 VEGF 可以导致视网膜毛细血管通透性改变,血-视网膜内屏障破坏,引

起视网膜出血、渗出及黄斑水肿,同时可促进视网膜新生血管的形成,从而造成视力损害。临床研究表明,玻璃体腔注射 VEGF 抑制剂,如派加他尼钠(Macugen)、贝伐单抗(Avastin)和雷珠单抗(Lucentis)可以显著抑制视网膜中 VEGF 的表达^[8-9]。雷珠单抗是 VEGF 单克隆抗体重组片段,含有 5 个可变区和 1 个恒定区,这种抗体可与 VEGF 的所有亚型结合并使其失活,阻止其与受体结合,从而起到抑制新生血管形成的作用。近年来在微创玻璃体切割治疗 PDR 的围术期应用抗 VEGF 成为研究的热点。本研究发现,围术期应用抗 VEGF 药物术后出血减少,前膜粘连容易剥除,视网膜不易产生裂孔。本研究结果表明,围术期应用抗 VEGF 药物组较对照组术中使用电凝次数少、发生医源性裂孔比率低、手术时间短,差异有统计学意义($P < 0.05$);A、B 组 BCVA 平均字母数术后较各自术前均有明显提高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),术后 A 组 BCVA 平均字母数多于 B 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),我们考虑这与本研究中样本量较小有关系。

综上所述,微创玻璃体切割治疗 PDR 的围术期应用抗 VEGF 可以使玻璃体切割手术更加安全,提高疗效,改善视功能。

参 考 文 献

[1] 王芳,王春芳,闫建林. 45 岁以上糖尿病患者中糖尿病视网膜病变的患病率调查及相关危险因素分析[J]. 中华实验眼科杂志,2013,31(8):783-787.
 [2] Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photoco-

agulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema[J]. Arch Ophthalmol,2009,127(3):245-251.

[3] Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin®) for Diabetic Retinopathy at 24-months: The 2008 Juan Verdaguier-Planas Lecture [J]. Curr Diabetes Rev,2010,6(5):313-322.
 [4] Gulikilic G,Taskapili M, Kocabora S, et al. Intravitreal bevacizumab for persistent macular edema with proliferative diabetic retinopathy [J]. Int Ophthalmol, 2010, 30(6):697-702.
 [5] Porta M, Maldari P, Mazzaglia F. New approaches to the treatment of diabetic retinopathy [J]. Diabetes Obes Metab, 2011,13(9):784-790.
 [6] Su CC, Yang CH, Yeh PT, et al. Macular tractional retinosis in proliferative diabetic retinopathy: clinical characteristics and surgical outcome [J]. Ophthalmologica, 2014,231(1):23-30.
 [7] Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, et al. Effect of pan retinal photocoagulation on the serum levels of vascular endothelial growth factor in diabetic patients [J]. Int Ophthalmol,2011,31(4):271-275.
 [8] Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010,248(7):915-930.
 [9] Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, et al. A phase I study of intravitreal vascular endothelial growth factor trap-eye in patients with neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology,2009,116(11):2141-2148, e1.

(收稿日期:2017-08-14 修回日期:2017-10-11)

(上接第 862 页)

[2] 黄长军,韦皓棠,卢蓝岳. 腹腔镜及开腹胆囊切除术治疗胆囊良性疾病的疗效比较[J]. 微创医学,2017,12(3):369-371.
 [3] 刘文凤,杨 扬. 优质护理对腹腔镜下肝切除术患者的影响[J]. 贵州医药,2016,40(8):892-893.
 [4] Jin JF, Zhu LL, Chen M, et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection[J]. Patient Preference Adherence,2015,9:923-942.
 [5] 段泉泉,胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J]. 中国心理卫生杂志,2012,26(9):676-679.
 [6] 郑明先. 优质护理在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果

[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(18):2044-2046.

[7] 于爱武,杨 超. 优质护理在腹腔镜胆囊切除术的应用效果[J]. 结直肠肛门外科,2015,21(s1):132.
 [8] 封 芬. 优质护理应用于腹腔镜胆囊切除术的疗效观察及护理体会[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(14):86-88.
 [9] 李 敏. 优质护理服务在腹腔镜胆囊手术患者中的应用观察[J]. 山西医药杂志,2017,46(6):716-718.
 [10] 黄庆芳,焦林英,张海月,等. 手术室优质护理服务实践效果评价[J]. 结直肠肛门外科,2016,22(s1):188-190.

(收稿日期:2017-09-17 修回日期:2017-11-13)