

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.26.034

Ranibizumab 治疗继发于 AMD 以外的脉络膜新生血管的临床观察

闫雯娟 肖 云[△] 冀垒兵 范银波 蔡 岩

(解放军第 474 医院眼科医院 新疆 乌鲁木齐 830013)

摘要 目的:探讨 Ranibizumab 治疗继发于年龄相关性黄斑变性(AMD)以外的脉络膜新生血管的安全性和有效性。**方法:**回顾性分析 55 例 55 眼临床确诊为非 AMD 的 CNV 患者,其中包括高度近视 40 眼,中渗 15 眼,每月行玻璃体腔注射 Ranibizumab,依据眼底检查、OCT 情况决定是否重复注射。随访 6 个月,对比分析治疗前后患者最佳矫正视力(BCVA)、FFA、OCT 等检查结果的变化。**结果:**注射雷珠单抗均无严重的眼部或相关的全身不良事件,平均注射 2.46 次,治疗前及末次随访时 BCVA 分别是 0.079 ± 0.264 、 0.638 ± 0.290 ,视物变形明显减轻,差异有显著统计学意义($P < 0.001$);治疗前及末次随访时黄斑中心厚度分别是 $(468.637 \pm 126.796) \mu\text{m}$ 、 $(237.764 \pm 76.48) \mu\text{m}$,差异有显著统计学意义($P < 0.001$)。治疗前 FFA 显示有 CNV 及荧光渗漏,治疗后新生血管萎缩,无荧光渗漏,治疗前后眼压差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**每月玻璃体腔注射 Ranibizumab,病情稳定后 PRN 给药,在治疗继发于 AMD 以外的 CNV 方面,是一种安全、有效的治疗方法。

关键词: Ranibizumab; 黄斑病变; 脉络膜新生血管; 玻璃体腔注射

中图分类号: R56 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)26-5135-04

Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Causes Other Than Age-Related Macular Degeneration

LV Wen-juan, XIAO Yun[△], JI Lei-bing, FAN Yin-bo, CAI Yan

(Department of Ophthalmology, the 474th hospital of People's Liberation Army, Urumqi, Xinjiang, 830013, China)

ABSTRACT Objective: To explore the safety and efficacy of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization (CNV) secondary to causes outside the age-related macular degeneration (AMD). **Methods:** Retrospective analysis of the clinical diagnosis of 55 cases 55 eyes of patients with CNV outside AMD, including pathologic myopia (PM) 40 eyes, CSC 15 eyes. All patients were monthly intravitreal injections ranibizumab, whether to repeat the injection decide on the basis of fundus examination, OCT. Patients were followed up for 6 months. Best-corrected visual acuity (BCVA), fundus fluorescein angiography (FFA), optical coherence tomography (OCT) were Comparative analysis before and after treatment. **Results:** No serious ocular or systemic adverse events related to ranibizumab or the injection procedure were reported. Patients received an average of 2.46 injections. Before injection, the mean BCVA was 0.079 ± 0.264 , which improved to 0.638 ± 0.290 at the last reexamination, respectively, there were significant differences ($P < 0.001$); Before treatment central macular thickness is $(468.637 \pm 126.796) \mu\text{m}$, and it's $(237.764 \pm 76.48) \mu\text{m}$ at the end of the follow-up, respectively, there were significant differences ($P < 0.001$). FFA demonstrated the choroidal neovascularization (CNV) with fluorescence leakage before injection, CNV was atrophy without fluorescence leakage after injection. There was no statistical difference in intraocular pressure before and after injection ($P > 0.05$). **Conclusions:** Monthly intravitreal injection of Ranibizumab, PRN administration in stable condition, is the safe and effective method for the CNV due to causes outside AMD.

Key words: Ranibizumab; Macular Degeneration; Choroidal neovascularization; Intravitreal injections

Chinese Library Classification(CLC): R56 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)26-5135-04

前言

脉络膜新生血管性病变 (choroidal neovascularization, CNV) 又称视网膜下新生血管性病变, 主要见于年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD)、中心性渗出性脉络膜视网膜病变 (central exudative chorioretinopathy, CEC)、高度近视 (pathologic myopia, PM) 等眼底病, 常引起反复视网膜

出血、渗出, 最终导致视功能丧失的主要原因^[1]。CNV 的发生机制尚不清楚, 但普遍认为是血管生成因子与抑制因子之间的平衡被破坏, 并且中心环节为 VEGF 的作用^[2,3]。目前临床上采用的激光治疗及光动力疗法主要作用是抑制已生成的 CNV, 虽有一定的疗效, 但是复发率较高, 并且不能消除 CNV 形成的刺激因素。Ranibizumab 作为一种外源性 VEGF 抑制剂, 能有效阻止血管渗漏和新生血管的形成, 从而抑制 CNV 的生成。

目前有关 CNV 的研究大部分是继发于 AMD, 而对非继发于 AMD 的 CNV 的研究较少, 我院采用 Ranibizumab 治疗非 AMD 的脉络膜新生血管 55 例 55 眼, 进行前瞻性、观察性研究, 对治疗前与末次随访时的最佳矫正视力、FFA、OCT 黄斑中

作者简介: 闫雯娟 (1984-), 女, 研究生, 住院医师, 眼底病专业, 电话: 0991-5954057, E-mail: 460376513@qq.com

[△] 通讯作者: 肖云, 主任医师, 眼底病专业, E-mail: 460376513@qq.com

(收稿日期: 2013-11-10 接受日期: 2013-12-29)

心厚度进行对比分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2012年9月至2013年2月我院眼科门诊确诊的非AMD的黄斑下活动性CNV病变55例55眼,其中,高度近视40眼,中心性渗出性脉络膜视网膜病变15眼;男26眼,女29眼,年龄26~48岁,平均36.7岁;视力0.02~0.6,平均0.31;眼压7.9~18.9 mmHg(1kPa=7.5 mmHg),平均12.6 mmHg;均行彩色眼底照相、FFA、OCT检查,测量并记录视力及视网膜黄斑中心厚度。病例纳入标准:(1)黄斑中心凹下CNV或旁中心凹CNV患者,FFA或ICGA显示有渗漏,OCT可见视网膜色素上皮和/或脉络膜毛细血管断裂,局部纺锤状增厚,以及边界清楚的高反射区,排除出血、渗出等因素对诊断的影响;(2)既往无球内注射药物等侵入性治疗或手术史。排除严重屈光间质浑浊及严重高血压、糖尿病、心、肺、肾功能不全者。治疗前已通过医院伦理委员会批准并告知患者及其家属Ranibizumab玻璃体腔注射相关风险,签署治疗同意书。

1.2 方法

治疗前3d,妥布霉素地塞米松眼液、0.5%左氧氟沙星眼液每天4次点眼,注射前30min复方托吡卡胺滴眼液散瞳。手术室无菌条件下,盐酸奥布卡因眼液表面麻醉3次,医用碘酊结膜囊消毒,开睑器开睑、抗生素冲洗;5 μ m过滤针注射器,专用注射针,Ranibizumab(瑞士诺华),注射剂量为0.5mg(0.05mL);于角膜缘后3.5~4mm垂直巩膜进针,向玻璃体中央缓慢注入,再次注射时避免之前的注射部位,注射后水液封闭注射点1min防止药物返流。术毕结膜囊涂布妥布霉素地塞米松眼膏,遮盖术眼。4h后打开辅料,开放点眼3d,妥布霉素地塞米松眼液、左氧氟沙星眼液每天4次。

1.3 术后随访及观察指标

术后次日、1个月随访,以后1~3个月随访1次。检查包括最佳矫正视力(BCVA)、眼压、眼前段检查及OCT检查,必要时行FFA检查。依据复查病情决定是否重复注射,直至CNV萎缩纤维化,末次治疗后随访3个月,平均4.7个月。

1.4 统计学分析

对治疗前、末次随访视力、黄斑中心厚度(central foveal thickness,CFT)的各项检测结果,采用SPSS13.0软件包进行数据分析,符合正态分布的应用配对t检验,不符合正态分布应用配对资料的秩和检验。

2 结果

2.1 注射次数

注射1次6眼,2次36眼,3次13眼,89%患者需要再次注射,平均2.56次。

2.2 视力

末次随访时,视力较治疗前提高51眼(92.7%),其中提高2行15眼,提高3行27眼,提高3行以上9眼,4眼视力稳定。

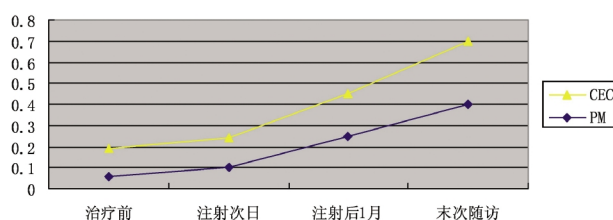


图1 治疗前后视力对比治疗前后所有患者最佳矫正视力均有不同程度提高,且差异均有显著性意义

Fig. 1 Contrast visual acuity before and after treatment

After treatment, the best corrected visual acuity was improved in different degrees, and there was significant difference

BCVA 治疗前与末次随访时分别为 0.079 ± 0.264 、 0.638 ± 0.290 ,差异有统计学意义($P < 0.001$),图1。

2.3 眼底

治疗前眼底视网膜大片状出血、渗出,黄斑水肿,末次随访时,视网膜出血颜色变淡、吸收明显,并未见新鲜出血灶,渗出面积较治疗前缩小。

2.4 FFA

58例行Ranibizumab治疗后复查FFA,均显示黄斑区病灶较治疗前明显缩小,荧光减弱,并且晚期无明显渗漏,边界清晰,病灶周边出血变淡,图2、3。

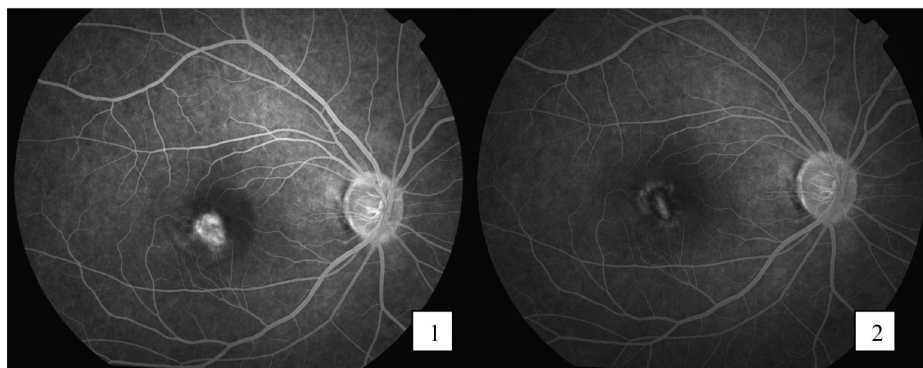


图2 中心性渗出性脉络膜视网膜病变(FFA)治疗前后对比

Fig. 2 Comparison of Central exudative chorioretinopathy before and after treatment(FFA)

图左1:某CEC患者右眼,患者治疗前FFA图像,黄斑区见荧光渗漏,周边见环形出血;图右2:同眼,ranibizumab3次治疗后FFA图像,黄斑区荧光素渗漏明显减轻,积血吸收

Fig. Left 1 FFA showing large macular exudates surround by bleeding areas in the right eye of CEC patients; Fig. Right 2 FFA showing macular fluorescein leakage reduced significantly and blood absorption in the right eye of CEC patients 3 months after treatment by ranibizumab

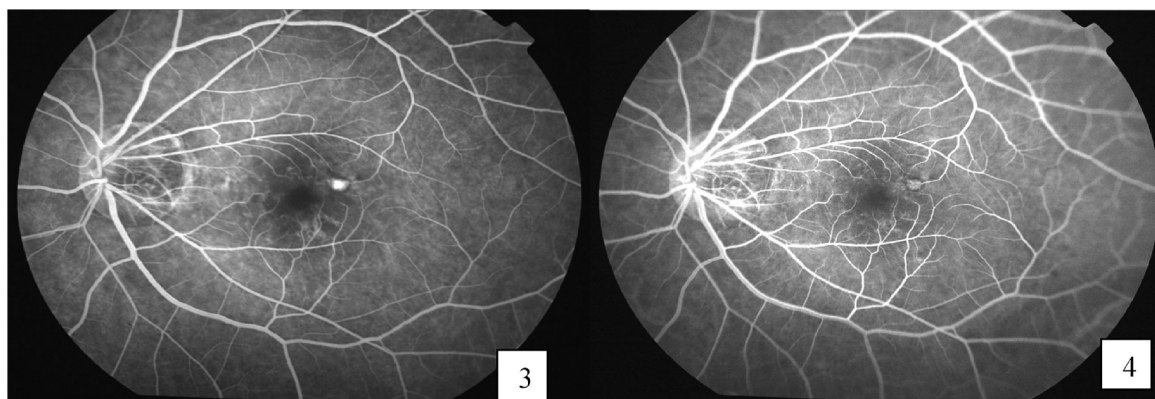


图 3 高度近视性视网膜病变(FFA)治疗前后对比

Fig. 3 Pathologic myopia compared before and after treatment(FFA)

图左 3:某 PM 患者左眼,治疗前 FFA 图像,黄斑区颞侧 CNV 病灶荧光素渗漏;

图右 4:同眼,ranibizumab 治疗后 1 月 FFA 图像,黄斑区 CNV 病灶未见明显渗漏

Fig. Left 3 FFA showing clear macular temporal fluorescein leakage in the left eye of PM patients; Fig. Right 4 FFA showing no significant fluorescein leakage in macular CNV lesions in the left eye of PM patients 1 month after treatment by ranibizumab

2.5 CET

治疗前 CNV 表现为高反射的圆顶样隆起,治疗后明显变平,其周围的萎缩灶表现为高反射信号。治疗前与末次随访时

CET 分别为 $(468.637 \pm 126.796) \mu\text{m}$ 、 $(265.360 \pm 79.85) \mu\text{m}$,差异有统计学意义($P < 0.001$),图 4。

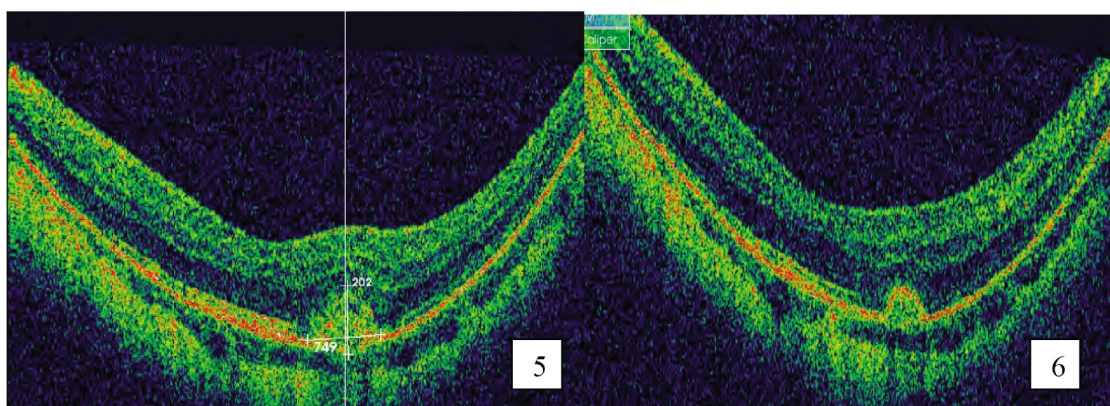


图 4 高度近视性视网膜病变(OCT)治疗前后对比

Fig. 4 Pathologic myopia compared before and after treatment(OCT)

图左 5:某 PM 患者左眼,ranibizumab 治疗后 1 月 OCT 图像,黄斑区 CNV 缩小,视网膜水肿减轻,视网膜厚度减小;

图右 6:同眼,治疗前 OCT 图像,黄斑区 CNV,视网膜水肿,神经上皮增加,视网膜厚度增加。

Fig. Left 5 OCT showing macular CNV lesions, retinal edema, nerve epithelial detachment, and thickened retina in the left eye of PM patients

Fig. Right 6 OCT showing reduced macular CNV lesions, retinal edema and less thickened retina in the left eye of PM patients 1 month after treatment by ranibizumab

2.6 眼压

55 例治疗前平均眼压 $(13.74 \pm 2.26) \text{ mmHg}$,注射次日及注射后 1 月眼压均在正常范围内平均眼压分别为 $(14.28 \pm 2.76) \text{ mmHg}$ 、 (13.85 ± 2.37) ,分别与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.7 不良反应

常见轻微眼部不良反应,如局限性结膜充血、结膜下出血等,一般 1-3 d 恢复正常,均未发生眼部及全身相关的严重不良反应。

3 讨论

脉络膜新生血管(CNV)是指脉络膜的病理性新生血管,可发生于多种眼底疾病,其形成机制非常复杂,一般认为与血管内皮的生成因子与抑制因子之间的平衡被破坏有关。此外,CNV 的形成还与各种刺激导致脉络膜产生炎症反应,形成毛细血管芽,继而消化并穿透邻近 Bruch 膜,最终进入 RPE 有关。

由于黄斑部视网膜仅有脉络膜血供,且需氧量较多,故 CNV 较多见于黄斑区,甚至位于黄斑中心凹下,中心视力严重损害,视野也多为旁中心盲点,甚至中心盲点,是视力减退的主要原因之一,所以,CNV 的治疗一直是眼科研究的热点之一。Yang 等研究表明对于中心性渗出性脉络膜视网膜病变(CEC)

患者VEGF含量明显增高,证明VEGF在CNV的形成中可能起着特殊作用^[4]。目前认为高度近视眼中40%会发生病理性近视性黄斑病变,后巩膜葡萄肿,眼轴进行性边长,导致RPE变薄,新生血管形成,继而引起视力下降^[5,6]。而VEGF抑制剂则通过拮抗作用,抑制新生血管形成,同时降低血管通透性,减少渗出、促进黄斑水肿的消退。目前,控制CNV的有效治疗方法主要为VEGF抑制剂和PDT治疗^[7,9]。

目前,用于眼部的VEGF抑制剂主要有3种:贝伐单抗(Avastin)、派加他尼钠(Macugen)、雷珠单抗(Ranibizumab)。Ranibizumab是一种重组人源化抗VEGF单克隆抗体片段,其中人源结构可以延长其半衰期,降低其免疫源性^[10]。它能特异性结合并抑制人类所有VEGF亚型,阻止血管渗透和新生血管的形成,从而抑制CNV的生成,阻碍病程的进展。目前,国内外进行了大量的关于玻璃体腔注射Ranibizumab治疗湿性AMD的临床研究,证实Ranibizumab能够在一定程度上减少血管渗漏、减轻黄斑囊样水肿,促进RPE复位,最终保存甚至提高现有视力^[11,12]。并且FDA在2006年批准其用于治疗黄斑病变^[13]。

对AMD引起的CNV的治疗效果促使抗VEGF药物用于由于其他原因产生的CNV的治疗。但是目前对于由变性、炎症和外伤等诱因而非AMD引发的CNV,其抗VEGF治疗的报道较少。本研究就Ranibizumab对高度近视、中心性渗出性脉络膜视网膜病变引起的CNV的疗效及安全性进行了总结分析。

FFA、OCT对CNV的诊断、分型具有互补性和一致性,尤其是高分辨率的OCT对CNV的形态、位置及RPE受损害程度的评估有重要作用^[14]。我们对临床确诊的非AMD的黄斑下活动性CNV,均行FFA、OCT检查,采用Ranibizumab玻璃体腔注射的方法,依据随访FFA渗漏情况、CNV纤维化程度及黄斑水肿情况决定是否重复注射,平均注射2.46次,观察记录最佳矫正视力、眼压、黄斑厚度,结果显示末次随访时92.7%视力有不同程度提高,FFA显示均有渗漏减轻或消退,OCT检查显示黄斑水肿和浆液性脱离明显好转,黄斑中心厚度由 $(468.637 \pm 126.796) \mu\text{m}$ 降至 $(265.360 \pm 79.85) \mu\text{m}$ 。

治疗过程中,安全性是尤为重要的问题。有研究结果显示,与其他方式相比,玻璃体内给药是最佳的给药方式,因为其药物浓度最高,半衰期最长,而血清内药物浓度很低,且对身体其他部位基本无影响^[15,16]。但是,有研究显示抗VEGF制剂也存在一定的风险,如高眼压、视网膜脱离、眼内眼等^[17]。本组病例在每次治疗前、次日、1个月进行眼压测量,均在正常范围内。并且,均未发现与注射相关的眼部及全身的不良反应及毒副作用。说明Ranibizumab玻璃体腔注射的治疗方法有较高的安全性。

虽然目前的研究表明Ranibizumab玻璃体腔注射操作简单、疗效显著,并具备较好的安全性,可明显改善视功能,大幅度提高生活质量。但也有研究发现抗VEGF制剂不仅能减少病理性新生血管,对正常新生血管也有一定影响^[18]。此外,需引起眼科医师注意的是,Ranibizumab在我国还未被正式批准用于湿性老年性黄斑病变之外的眼部疾病,所以,Ranibizumab在不同疾病的最佳治疗剂量、远期疗效观察及其与PDT等其他方法的联合疗效还需要进一步行多中心、大样本、长期的临床对照研究。

参考文献(References)

- [1] 邢晓娜,丁淑华.年龄相关性黄斑病变发病机制的文献研究[J].中医学报,2010,25(2):371-373
Xing Xiao-na, Ding Shu-hua. Research the pathogenesis of age-related macular lesions [J]. Journal of TCM, 2010, 25(2): 371-373
- [2] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress[J]. Endocrine Rev, 2004, 25: 581-611
- [3] Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal is chemiassociated iris neovascularization in nonhuman primate [J]. Arch Ophthalmol, 1996, 114: 66-71
- [4] Yang F, Dou HL, Ma Z, et al. Serum inflammatory factors in patients with idiopathic choroidal neovascularization[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2010, 18(5): 390-394
- [5] Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, et al. Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(7): 3721-3725
- [6] Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy a natural history study [J]. Ophthalmol, 2010, 117(8): 1595-1611
- [7] Hussain N, Khanna R, Das T, et al. Two years follow-up outcome of verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia in Indian eyes[J]. Indian J Ophthalmol, 2008, 56(6): 465-468
- [8] Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia[J]. Retinal, 2009, 29(6): 750-756
- [9] Ouhadj O, Bouarfa A, Akel S, et al. Intravitreal ranibizumab injection for the treatment of choroidal neovascularization complicating high myopia[J]. J Fr Ophthalmol, 2010, 33(9): 649-654
- [10] 王笑雄,陈彤.血管内皮生长因子抑制剂治疗湿性黄斑变性研究进展[J].中国新药杂志,2009,18(6):516-521
Wang Xiao-xiong, Chen Tong. Treatment of the vascular endothelial growth factor inhibitor[J]. advances in the study of macular degeneration in Chinese Journal of new drugs, 2009, 18 (6): 516-521
- [11] Regillo CD, Brown DM, Abraham P. Randomized, doublemasked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration:PIER Study year 1 [J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145(2): 239-248
- [12] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2006, 335 (14): 1419-1431
- [13] Gaudreault J, Fei D, Beyer JC. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits[J]. Retina, 2007, 27(9): 1260-1266
- [14] 钱宜珊,张勇进.PDT治疗前后脉络膜新生血管的光学相干断层扫描观察[J].中国实用眼科杂志,2010,24(10):1018-1020
Qian Yi-shan, Zhang Yong-jin. Optical choroidal neovascularization after PDT treatment of coherence tomography [J]. Chinese Journal of practical Department of Ophthalmology, 2010, 24 (10): 1018-1020

- Liu Yu-chun, Li Yi-hong, Lin Shi-jun, et al. Expression of ET in non-small cell lung cancer-1, VEGF and MVD and their relationship [J]. Modern medical journal, 2009, 17(10): 1881-1884
- [8] 王文生, 胡秀峰. 血管内皮生长因子与乳腺癌患者术后复发转移的关系[J]. 医药论坛杂志, 2011, 6(32): 92-93
- Wang Wen-sheng, Hu Xiu-feng. The relationship between the recurrence and metastasis of vascular endothelial growth factor in patients with breast cancer after operation [J]. Journal of Medical Forum, 2011, 6(32): 92-93
- [9] 胡卫东, 林从尧, 胡名柏, 等. 血管内皮生长因子浓度对乳腺癌微转移的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2009, 30(2): 224-227
- Hu Wei-dong, Lin Cong-rao, Hu Ming-bai, et al. Effect of vascular endothelial growth factor concentration in breast cancer metastasis[J]. Journal of Wuhan University(Medical Science Edition), 2009, 30(2): 224-227
- [10] 李梅, 陈伟光, 李艳薇, 等. 血管内皮生长因子在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(2): 273-275
- Li Mei, Chen Wei-guang, Li Yan-wei, et al. Vascular endothelial growth factor expression in breast infiltrating ductal carcinoma and its clinical significance [J]. Progress in modern biomedicine, 2012, 12(2): 273-275
- [11] Ohta Y, Watanabe Y, Murakami S, et al. Vascular endothelial growth factor and lymph node metastasis in primary lung cancer [J]. Br J Cancer, 1997, 75: 1041-1045
- [12] Hannigan A, Smith P, Kalna G, et al. Epigenetic downregulation of human disabled homolog 2 switches TGF-beta from a tumor suppressor to tumor promoter[J]. J Clin Invest, 2010, 120(8): 2842-2857
- [13] 熊斌, 龚玲玲, 张峰, 等. 大肠癌组织转化生长因子 β 1 表达与血管生成的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(6): 394
- Xiong Bin, Gong Ling-ling, Zhang-Feng, et al. The relationship between colorectal cancer and transforming growth factor β 1 expression and angiogenesis[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2002, 29(6): 394
- [14] Teraoka H, Sawada T, Nishihara T, et al. Enhanced VEGF production and decreased immunogenicity induced by TGF- β 1 promote liver metastasis of pancreatic cancer[J]. Br J Cancer, 2001, 85(4): 612
- [15] Breier G, Blum S, Peli J, et al. Transforming growth factor beta and Ras regulate the VEGF/VEGF-receptor system during tumor angiogenesis[J]. Int J Cancer, 2002, 97(2): 142
- [16] Juarez P, Guise TA. TGF- β in cancer and bone : implications for treatment of bone metastases[J]. Bone, 2011, 48(1): 23-29

(上接第 5138 页)

- [15] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2006, 355(14): 1432-1444
- [16] Damico LA, Gaudreault J, Bender BC, et al. Pharmacokinetic study of ranibizumab (Lucentis TM) following subconjunctival, intracameral and intravitreal administration in rabbits[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45: E-abstract 3952
- [17] 孟丽珠, 陈松. 玻璃体内注射血管内皮生长因子抑制剂并发病的研究进展[J]. 眼科研究, 2009, 27(11): 1039-1043
- Meng Li-zhu, Chen Song. Research progress of intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitor complications [J]. Department of Ophthalmology research, 2009, 27(11): 1039-1043
- [18] Simo R, Hernandez C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy [J]. Diabetologia, 2008, 51(9): 1574-1580