

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.029

雷珠单抗玻璃体内注射对早产儿视网膜病变患儿临床疗效及视网膜功能发育的影响*

新吉夫 李 琳 杨丽萍 陆 蓓 青格勒图[△]

(内蒙古医科大学附属医院眼科 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要 目的:探讨雷珠单抗玻璃体内注射对早产儿视网膜病变(ROP)患儿临床疗效及视网膜功能发育的影响。**方法:**收集 2014 年 6 月~2018 年 6 月我院收治的 80 例 ROP 患儿,随机分为对照组和观察组各 40 例,对照组患儿采用激光治疗方案,观察组患儿采用雷珠单抗玻璃体内注射治疗方案。比较治疗后两组疗效和复发情况;随访 6 个月,采用闪光视网膜电图(F-ERG)检查治疗后视网膜功能的发育状况。**结果:**治疗后,观察组病变控制率明显高于对照组,病变进展率和复发率明显低于对照组($P<0.05$);F-ERG 检查结果显示,对照组视杆细胞系统反应振幅较观察组明显降低,潜伏期较观察组明显延长,最大混合反应 a、b 波振幅明显低于观察组($P<0.05$);两组间最大混合反应波振幅比值 b/a、潜伏期比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组间视锥细胞反应 a 波潜伏期及 a、b 波振幅比较差异无统计学意义($P>0.05$);对照组视锥细胞反应 b 波潜伏期明显比观察组延长,震荡电位(Ops)比观察组明显降低($P<0.05$)。**结论:**雷珠单抗玻璃体内注射治疗 ROP 患儿,疗效确切,操作简单且快速,视网膜功能的发育比激光治疗更趋向正常,适用于 ROP 患儿。

关键词:雷珠单抗;玻璃体内注射;激光治疗;早产儿视网膜病变;视网膜功能

中图分类号:R722.6; R774 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)01-131-04

Effect of Intravitreal Injection of Razumab on Clinical Efficacy and Retinal Function Development in Retinopathy of Prematurity*

XIN Ji-fu, LI Lin, YANG Li-ping, LU Bei, QINGGE Le-tu[△]

(Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of intravitreal injection of razumab on clinical efficacy and retinal function development in retinopathy of prematurity(ROP). **Methods:** 80 cases of ROP were enrolled in our hospital from June 2014 to June 2018, who were randomly divided into control group and observation group with 40 cases in each group. The control group were treated by laser, while the observation group were treated by intravitreal injection of razumab. The curative effect and recurrence of the two groups were compared after treatment and the development of retinal function was examined by flash electroretinogram (F-ERG) after 6 months of follow-up. **Results:** After treatment, the disease control rate in the observation group were significantly higher than that in the control group, and the disease progression rate and recurrence rate were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The results of F-ERG examination showed that the response amplitude of rod cell system in the control group were significantly lower than that in the observation group, the latency were significantly longer than that in the observation group, and the maximum mixed response a and b wave amplitude were significantly lower than that in the observation group ($P<0.05$). There was no significant difference in amplitude ratio b/a and latency between the two groups ($P>0.05$), and also no significant difference in the latency of a wave and the amplitude of a and b wave of cone cell response between the two groups ($P>0.05$). The latency of b wave of cone cell response in the control group were significantly longer than that in the observation group, and the Oscillatory potentials (Ops) were significantly lower than that in the observation group ($P<0.05$). **Conclusion:** Intravitreal injection of razumab is effective, simple and rapid in the treatment of children with ROP, and the development of retinal function tends to be more normal than that of laser therapy, which is suitable for children with ROP.

Key words: Razumab; Intravitreal injection; Laser therapy; Retinopathy of prematurity; Retinal function

Chinese Library Classification(CLC): R722.6; R774 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)01-131-04

前言

早产儿视网膜病变(ROP)是发生于早产儿视网膜的疾病,

以血管增生为主要特征,在造成儿童致盲原因中居首位^[1]。ROP 的主要发病原因为视网膜新生血管形成和周边视网膜未血管化。对于病变Ⅲ期及其以前的患儿通常采用激光或冷冻治疗,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81441108)

作者简介:新吉夫(1982-),男,硕士,主治医师,研究方向:小儿眼科,E-mail:handd1999@163.com

△ 通讯作者:青格勒图(1970-),男,博士,副主任医师,研究方向:小儿眼科,E-mail:tutu1970@163.com

(收稿日期:2019-06-07 接受日期:2019-07-03)

IV期以后常需要行玻璃体切割术或巩膜扣带术治疗。虽然激光治疗是标准化治疗方法,但其会带来较大范围的视网膜和血管永久性破坏和周围视野的缺失^[2,3]。血管内皮生长因子(VEGF)在ROP的发生及发展过程中起到重要作用,通常ROP患儿的玻璃体内VEGF浓度较高,因此临床上常采取抗VEGF治疗^[4,5]。抗VEGF单克隆抗体雷珠单抗(ranibizumab)可通过抑制VEGF的表达,从而控制眼内新生血管增生,达到治疗ROP的目的^[6,7]。本研究通过对ROP患儿进行雷珠单抗玻璃体内注射治疗,探讨其对ROP患儿临床疗效及视网膜功能发育的影响,为ROP的药物治疗提供理论依据,现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年6月~2018年6月期间我院收治的ROP患儿80例为研究对象,纳入标准:①经双目间接检眼镜及数字视网膜照相机(RetCam III)确诊为ROP;②患儿均为出生胎龄27~36周、出生体重0.9~3.3kg的早产儿;③家长签署知情同意书。排除标准:①中枢神经系统疾病;②视网膜疾病家族遗传史。随机分为观察组 and 对照组各40例。两组患儿性别、胎龄、体重、复杂性评分(complexity score, CS)和病变分期等一般资料情况比较无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患儿基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

Indexes	Control group(n=40)	Observation group(n=40)	t/χ^2	P
Gender(male/female)	21/19	18/22	0.200	0.655
Gestational age(weeks)	29.18± 1.25	29.36± 1.32	0.626	0.533
Correction of gestational age (weeks)	34.18± 1.35	34.36± 1.31	0.605	0.547
Child weight(Kg)	2.84± 0.32	2.85± 0.43	0.118	0.906
CS scores	5.36± 0.45	5.28± 0.46	0.786	0.434
Phase II lesions[n(%)]	32(80.00)	34(85.00)	0.087	0.769
Phase III lesions[n(%)]	8(20.00)	6(15.00)		

1.2 方法

所有患儿治疗前均行间接检眼镜检查和广域数字视网膜照相机检查(RetCam III),对ROP病变进行记录。对照组采取激光治疗,患儿治疗前半个小时,采用复方托吡卡胺滴眼液(厂家:华润双鹤药业股份有限公司,批准文号:国药准字H11021793)进行散瞳,全麻后进行常规消毒铺巾,采用聚维酮碘对结膜囊消毒,间接检眼镜检查,对视网膜周边无血管区进行定位,采用二极管激光(810 nm)对周边视网膜无血管区光凝。术后采用抗生素滴眼3天。观察组采用雷珠单抗(厂家:瑞士Novartis Pharma Stein AG,批准文号:注册证号S20170003)玻璃体内注射治疗,散瞳及麻醉铺巾后,聚维酮碘消毒结膜囊,取外上象限角膜缘后1.0 mm处,垂直进行行玻璃体内穿刺,通过瞳孔对针头进行观察是否准确进入玻璃体腔中心,确认无误后,注射雷珠单抗0.25 mg,完毕后注意观察患儿眼压及并发症情况,发现异常并及时进行处理。

1.3 评价指标

1.3.1 CS评分标准^[8] ①跨越赤道部的纤维血管增殖,出现在每1象限计1分,四象限共4分,后极部增殖未跨越赤道部则计0分;②无黄斑区玻璃体后脱离计1分,出现牵拉性视网膜脱离则计1分,视网膜脱离并牵拉性视网膜裂孔计2分。

1.3.2 疗效判断标准 ①病变控制:附加病变消失、血管增生减轻及出血减少,无血管区开始逐渐血管化,眼内无感染及并发症;②病变进展:附加病变无改善,纤维增殖膜形成,后极部血管迂曲未减轻或牵拉性视网膜脱离;③复发:原病变处再次发生纤维血管增生,并伴随后极部血管附加病变出现。

1.3.3 闪光视网膜电图(Flash-electroretinogram, F-ERG)检查 随访6个月,采用F-ERG检测仪(日本朝日电子株式会社)记录常规视杆细胞系统反应、最大混合反应、震荡电位(Oscillatory potentials, Ops)、视锥细胞反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0处理数据,以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,采取t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿疗效结果比较

治疗后,观察组患儿病变控制率明显高于对照组,病变进展率和复发率明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 治疗后两组患儿各步反应振幅及潜伏期的比较

F-ERG检查显示,对照组视杆细胞系统反应振幅较观察组明显降低,潜伏期较观察组明显延长($P<0.05$);对照组最大混合反应a、b波振幅明显低于观察组($P<0.05$);两组间最大混合反应波振幅比值b/a、潜伏期均差异无统计学意义($P>0.05$);两组间视锥细胞反应a波潜伏期及a、b波振幅均差异无统计学意义($P>0.05$);对照组视锥细胞反应b波潜伏期比观察组延长,Ops较观察组降低($P<0.05$),见表3、表4。

3 讨论

随着现代医疗技术的不断发展,早产儿的成活率及极低体

表 2 两组患儿疗效结果比较[n(%)]

Table 2 Comparison of curative effect between the two groups[n(%)]

Groups	n	Disease control rate	Disease progression rate	Recurrence rate
Observation group	40	37(92.50)	3(7.50)	4(10.00)
Control group	40	29(72.50)	11(27.50)	13(32.50)
χ^2		4.242	4.242	4.781
<i>P</i>		0.039	0.039	0.029

表 3 治疗后两组患儿各步反应振幅的比较($\bar{x} \pm s, \mu V$)Table 3 Comparisons of response amplitudes at each step between the two groups after treatment($\bar{x} \pm s, \mu V$)

Groups	Rod cell system response		Maximum mixing response		Cone cell response		Ops
	b wave	a wave	b wave	b/a	a wave	b wave	Peak value
Observation group	146.06 $\pm$ 5.47	109.65 $\pm$ 3.43	254.42 $\pm$ 7.46	2.41 $\pm$ 0.56	17.68 $\pm$ 3.33	63.05 $\pm$ 3.47	49.23 $\pm$ 3.57
Control group	132.17 $\pm$ 5.15	97.48 $\pm$ 3.17	229.78 $\pm$ 7.43	2.36 $\pm$ 0.37	18.36 $\pm$ 3.74	62.13 $\pm$ 3.15	37.18 $\pm$ 3.16
<i>t</i>	11.827	16.558	14.801	0.471	0.859	1.242	15.985
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.639	0.393	0.218	0.000

表 4 两组患儿各步反应潜伏期比较($\bar{x} \pm s, ms$)Table 4 Comparisons of latency of each step between the two groups($\bar{x} \pm s, ms$)

Groups	Rod cell system response		Maximum mixing reaction		Cone cell response	
	b wave	a wave	b wave	a wave	b wave	
Observation group	59.13 $\pm$ 1.15	21.15 $\pm$ 2.43	49.45 $\pm$ 2.46	16.48 $\pm$ 2.56	33.27 $\pm$ 1.33	
Control group	63.05 $\pm$ 1.47	20.43 $\pm$ 2.17	49.18 $\pm$ 2.43	17.53 $\pm$ 2.37	35.56 $\pm$ 1.74	
<i>t</i>	13.284	1.398	0.494	1.904	6.613	
<i>P</i>	0.000	0.167	0.623	0.061	0.000	

重新生儿的存活率均提高,随之 ROP 的发病率也增加^[10,11]。ROP 会导致视网膜脱离、视力下降及失明,晚期会并发弱视、斜视、白内障、视网膜变性继发性青光眼等,对患儿的语言、运动及社会适应力带来严重的影响,并给家庭及社会带来沉重负担^[12-14]。有统计数据显示,早产儿和低出生体重儿患 ROP 的几率可达 60%以上,因此对此类新生儿进行早期 ROP 筛查和及时治疗意义重大,可有效避免向严重致盲眼病发展^[15-17]。目前临床上主要采用双目间接检眼镜或数字视网膜照相机进行早期筛查工作。

ROP 的病因和发病机制目前仍未完全清楚,但通常认为吸氧、早产儿的视网膜发育程度、促红细胞生成素水平及 VEGF 等因素是诱发的病因^[18-20]。在 ROP 早期,高氧暴露条件下患儿体内促红细胞生成素缺乏,从而使受损的视网膜血管的修复不够,正常的防御机制缺失,对 ROP 的防御不足,ROP 后期促红细胞生成素水平会显著增加,进而促进病理性新生血管的生成,加重 ROP,在整个病变过程中促红细胞生成素起到双面作用^[21]。在 ROP 早期,因早产儿视网膜发育不成熟,其组织抗氧化系统较薄弱,过多的吸氧(吸氧治疗和相比宫内而言的宫外的高氧)会导致视网膜极易受氧化而损伤,引起血管闭塞,使正

常血管化中断和局部缺血,视网膜处于乏氧状态,氧供不足会抑制 VEGF 表达,从而出现视网膜无血管化区域,使未血管化的视网膜产生更多的病理性 VEGF,导致病理性新生血管生成 ROP 晚期,随着患儿的病理性 VEGF 的上调,进一步导致病理性血管增殖^[22,23]。

激光治疗阈值期或阈值前期 I 型 ROP 是在抗 VEGF 药物应用于临床前的常规治疗方法,但其存在较多的副作用,会给正常视细胞带来一定的损伤,并干扰周边视网膜血管化的过程,从而产生较严重的周边视野缺损^[24]。抗 VEGF 药物治疗目前已成为 ROP 的重要方法之一,雷珠单抗为重组人源化抗 VEGF 抗体片段(Fab),本世纪初被批准治疗眼部新生血管性疾病用药,其具有可快速穿透视网膜层、分子量小、不含 Fc 片段及免疫反应少的优点^[25,26]。本研究结果显示,观察组患儿病变控制率明显高于对照组患儿,病变进展率和复发率明显低于对照组,这是因为玻璃体内注射雷珠单抗,可能打破分子间的互相作用,从而可显著降低 VEGF 水平,从而可快速使新生血管退化。而激光治疗则不会阻断玻璃体内的 VEGF 高表达,因而很难阻断 VEGF 继发性的破坏作用,且治疗后患儿易发展为高度近视,而雷珠单抗不仅可阻断 VEGF 的继续产生,还可以中

和已存在的高水平的 VEGF,且不会影响周边视网膜正常的血管化^[27]。

F-ERG 是一种受光刺激时从角膜电极记录到的视网膜的综合电反应,可反应神经节细胞以前整个视网膜的功能状态,通常可作为反映视网膜功能的客观检查方法^[28,29]。F-ERG 中参加反应的细胞数目多少通常用振幅表示,视杆和视锥细胞数目越多,说明早产儿视网膜功能发育越成熟;a 波为一负相波,其起源于感光细胞内段,主要反映明光下视锥细胞的活动和暗光下视杆细胞的活动程度;b 波起源于视网膜双极细胞,其振幅的变化主要反映视网膜内核层的功能和第二级神经元功能变化;最大混合反应代表整个视网膜对光刺激的反应;视网膜血管发育及视网膜供血情况通常用 Ops 表示,其起源于内层视网膜,Ops 振幅降低或消失说明视网膜缺血,当其振幅升高,说明早产儿视网膜供血已基本稳定。当视网膜损伤严重时,视杆细胞反应 b 波振幅会降低,且潜伏期延长^[30]。本研究结果显示,对照组视杆细胞系统反应振幅较观察组明显降低,潜伏期较观察组明显延长,说明对照组的视网膜损伤恢复情况明显比观察组较差;对照组最大混合反应 a、b 波振幅明显低于观察组,说明对照组整个视网膜对光刺激的反应程度要弱于观察组;对照组视锥细胞反应 b 波潜伏期比观察组明显延长,Ops 较观察组降低,说明观察组患儿视锥细胞系统相对发育更稳定,成熟度更高。

综上所述,玻璃体内注射雷珠单抗治疗 ROP,其疗效确切,对患儿视网膜的正常发育影响较小,是一种有效的治疗方法,受本研究样本量较少所限,其安全性还需进一步观察研究。

参考文献(References)

- [1] Woo R, Chan RV, Vinekar A, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: a pilot study of quantitative analysis of vascular features [J]. Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2015, 253(2): 181-187
- [2] 陈龙凤, 高华顺, 王改琴, 等. 早产儿视网膜病变玻璃体内注射雷珠单抗对患儿血清血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子及谷氨酸水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(2): 349-352
- [3] Rishi E, Rishi P. Macular hole following successful stage 4B/stage 5 retinopathy of prematurity surgery [J]. Indian J Ophthalmol, 2019, 67(6): 971-973
- [4] Wu AL, Wu WC. Anti-VEGF for ROP and Pediatric Retinal Diseases [J]. Asia Pac J Ophthalmol, 2018, 7(3): 145-151
- [5] Lopez Yomayzuza CC, Preissner KT, Lorenz B, et al. Optimizing Measurement of Vascular Endothelial Growth Factor in Small Blood Samples of Premature Infants[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6744
- [6] 陆方. 正确认识婴幼儿视网膜血管性疾病中抗血管内皮生长因子药物与激光光凝的应用[J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(5): 429-431
- [7] 董南. 雷珠单抗玻璃体内注射联合光凝治疗早产儿视网膜病变的效果[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2019, 41(3): 218-221
- [8] 赵双喜, 曾军. 玻璃体切割术联合曲安奈德治疗严重 PDR 患者的糖尿病性黄斑水肿[J]. 眼科, 2012, 21(4): 248-252
- [9] 杨波, 郁梅. 玻璃体内注射雷珠单抗治疗早产儿视网膜病变疗效观察[J]. 眼科新进展, 2015, 35(7): 674-676
- [10] Yau GS, Lee JW, Tam VT, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants[J]. International Ophthalmology, 2015, 35(3): 365-373
- [11] 王珍, 鲁曦婷, 李之喆, 等. 苏州市立医院本部 3471 例新生儿中 ROP 患病情况分析[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(3): 572-574
- [12] 李自圆, 朱越尔, 袁霞, 等. 早产儿视网膜病变 69 例临床分析[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(2): 89-91
- [13] 许晓璇, 吴雅俊, 吴红云, 等. 早产儿视网膜病变研究新进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(2): 261-266
- [14] Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP)[J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(12): 930-936
- [15] Perente I, Eris E, Seymen Z, et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Treated with Intravitreal Bevacizumab: Late Period Fluorescein Angiographic Findings [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(6): 1141-1146
- [16] 熊永强, 童林利, 吕月娥, 等. 3583 例早产儿视网膜病变的筛查临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(10): 88-89
- [17] 何俐莹, 岑超, 陶雪莹, 等. 新生儿中早产儿视网膜病变患病情况分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(6): 1029-1031
- [18] Kang HG, Choi EY, Byeon SH, et al. Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Retinopathy of Prematurity: Efficacy, Safety, and Anatomical Outcomes[J]. Korean J Ophthalmol, 2018, 32(6): 451-458
- [19] 骆新瑞, 杜娟, 罗晓燕, 等. 四川省早产儿视网膜病变初步筛查结果及危险因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(5): 813-816
- [20] 苏满想, 李战, 薛艳, 等. 珠海市极低出生体重早产儿视网膜病变筛查结果分析[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2018, 26(4): 19-21
- [21] 黄晓旭, 张建军, 陆方. 促红细胞生成素与早产儿视网膜病变[J]. 中华眼底病杂志, 2011, 27(1): 100-103
- [22] 苏艳兰, 陈均, 欧小燕. 早产儿治疗用氧和早产儿视网膜病变的相关性研究[J]. 吉林医学, 2016, 37(6): 1347-1349
- [23] Gaynon MW, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Prethreshold retinopathy of prematurity: VEGF inhibition without VEGF inhibitors [J]. J Perinatol, 2018, 38(10): 1295-1300
- [24] 蒋瑜, 孙先桃. 观察激光光凝治疗阈值前 I 型和阈值期早产儿视网膜病变的临床效果[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(7): 777-778
- [25] 魏艳丽, 冉莉君, 廖洪霞, 等. 康柏西普与雷珠单抗对年龄相关性黄斑变性患者血清 CRP、VEGF、眼压及视力的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(8): 1515-1518
- [26] Jiang Y, Mieler WF. Update on the Use of Anti-VEGF Intravitreal Therapies for Retinal Vein Occlusions [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017, 6(6): 546-553
- [27] 董晓. 雷珠单抗对 PDR 患者玻璃体切割术后疗效的影响[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(5): 809-812
- [28] McAnany JJ, Park JC. Cone Photoreceptor Dysfunction in Early-Stage Diabetic Retinopathy: Association Between the Activation Phase of Cone Phototransduction and the Flicker Electroretinogram[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(1): 64-72
- [29] 孙智慧, 徐蕊, 刘颖, 等. 应用 F-ERG 监测无眼底病变早产儿视功能发育[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(5): 561-562, 574
- [30] Hobby AE, Kozareva D, Yonova-Doing E, et al. Effect of varying skin surface electrode position on electroretinogram responses recorded using a handheld stimulating and recording system [J]. Doc Ophthalmol, 2018, 137(2): 79-86