

抗血管内皮生长因子治疗 不同区域早产儿视网膜病变的临床效果

张彬钰¹, 杨志伟²

(1. 陕西省安康市妇幼保健院 新生儿科, 陕西 安康, 725000;

2. 陕西省榆林旭永眼科医院 眼科, 陕西 榆林, 719000)

摘要: **目的** 探讨抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗不同区域早产儿视网膜病变的临床效果。**方法** 回顾性分析 200 例早产儿视网膜病变患儿的临床资料,根据病变区域分为 A 组(I 区, 125 例,232 眼)、B 组(II 区, 75 例, 138 眼)。2 组均经抗 VEGF 药物治疗,比较 2 组疗效。**结果** A 组首次治疗有效率 64.66%, 显著低于 B 组 75.36% ($P < 0.05$); A 组二次治疗有效率 71.95%, 显著低于 B 组 94.12% ($P < 0.05$); A 组并发症发生率为 4.00%, 与 B 组 2.67% 相比无显著差异($P > 0.05$)。**结论** 早产儿视网膜病变 I 区、II 区病变采用抗 VEGF 治疗均安全、有效,但 I 区首次治疗有效率低。

关键词: 早产儿视网膜病变; 病变区域; 抗血管内皮生长因子; 雷珠单抗

中图分类号: R 774.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)13-082-03 DOI: 10.7619/jcmp.201913023

Clinical effect of anti-vascular endothelial growth factor on retinopathy of premature infants in different regions

ZHANG Binyu¹, YANG Zhiwei²

(1. Department of Neonatology, Ankang Maternal and Child Health Hospital in Shaanxi Province, Ankang, Shaanxi, 725000; 2. Department of Ophthalmology, Yulin Xuyong Eye Hospital in Shaanxi Province, Yulin, Shaanxi, 719000)

ABSTRACT: Objective To investigate the clinical effect of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) in the treatment of retinopathy of premature infants in different regions. **Methods** Clinical data of 200 premature infants with retinopathy in our hospital were retrospectively analyzed, and these patients were divided into group A (I district, 125 cases with 232 eyes) and group B (II district, 75 cases with 138 eyes) according to the lesion areas. The clinical efficacy was compared after anti-VEGF treatment. **Results** The response rates of initial treatment, and secondary treatment of group A were 64.66%, 71.95%, respectively, which were lower than 75.36%, 94.12%, respectively, in group B ($P < 0.05$). The incidence of complications was 4.00% in group A and 2.67% in group B, but no significant difference was seen between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** VEGF treatment for premature infants with retinopathy in I, II lesions is safe in treatment and has better curative efficacy, but therapeutic efficacy in area I is lower.

KEY WORDS: premature infants with retinopathy; lesions; anti-vascular endothelial growth factor; ranibizumab

早产儿视网膜病变为儿童致盲的一个重要因素,是因早产儿视网膜未完全血管化引发的增殖性视网膜病变,若不及时治疗,可导致病情进展,严重者甚至会引发视网膜脱落^[1]。目前认为该病新生血管形成中,多种血管因子水平变化发挥

重要作用。血管内皮生长因子(VEGF)是机体缺氧下血管生成的启动因子,参与血管内皮细胞分化、增殖、迁移过程,且与新生血管存活维持密切相关^[2],故临床已越来越多地关注抗 VEGF 药物在早产儿视网膜病变治疗中的应用。但目前针对

早产儿视网膜病变患儿不同病变区域应用抗 VEGF 药物的相关研究仍较少。本研究在 200 例早产儿视网膜病变患儿的治疗中应用抗 VEGF 药物,探讨对病变 I 区、II 区的治疗价值与安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2017 年 8 月—2018 年 8 月本院 200 例早产儿视网膜病变患儿的临床资料。纳入标准:①符合《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南(修订版)》^[3]中早产儿视网膜病变的诊断标准;②行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射;③随访资料完整。排除标准:①足月生产儿;②全身病情严重,无法行手术治疗;③合并家族性渗出性视网膜病变;④随访期间脱落病例。按照发病区域的不同将患儿分为 A 组(I区, 125 例, 232 眼)、B 组(II区, 75 例, 138 眼)。A 组中,男 73 例(140 眼),女 52 例(92 眼);出生孕周 27~33 周,平均(30.27±1.63)周;手术治疗孕周 34~40 周,平均(36.16±0.69)周;出生体质量 850~2 355 g,平均(1 456.85±250.28)g;阈值前病变 I 型 72 例,阈值期 53 例。B 组中,男 44 例(84 眼),女 31 例(54 眼);出生孕周 26~33 周,平均(30.22±1.59)周;手术治疗孕周 34~41 周,平均(36.37±0.71)周;出生体质量 875~2 400 g,平均(1 461.25±248.50)g;阈值前病变 I 型 43 例,阈值期 32 例。2 组患儿的临床资料无显著差异($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

2 组患儿均采用抗 VEGF 药物治疗:术前

30 min,术眼予复方托吡卡胺滴眼液(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字 H11021793)滴注,促使瞳孔散大;全身麻醉,消毒眼部,常规铺巾,应用开睑器,结膜囊以 50 g/L 聚维酮碘(成都永安制药有限公司,国药准字 H51022885)1:16 稀释液消毒。于外上象限角膜缘后 1 mm 处玻璃体内穿刺,以 0.25 mg 雷珠单抗(瑞士 Novartis Pharma Stein AG, 国药准字 S20110085)注入。首次治疗无效者,在 1 个月后再次给予雷珠单抗玻璃体腔注射;二次治疗无效者,以二极管激光器行光凝治疗。

1.3 观察指标

①比较 2 组首次治疗、二次治疗时的疗效。依据文献^[4]拟定标准:有效为血管附加病变消失,嵴消失或明显减退,病情恢复稳定,未出现新生血管及新的嵴;无效为血管附加病变无变化或恶化,嵴未减轻或继续抬高。二次治疗时添加复发项,判断标准:血管附加病变再次出血,原有病变部位出现纤维血管增生或新嵴。②2 组首次注药后均随访 6 个月,比较并发症发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件分析数据,计数资料的对比行 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

首次治疗时,A 组有效率低于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$);二次治疗时,A 组有效率低于 B 组,无效率高于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$),但 2 组复发率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组首次及二次治疗效果比较[n(%)]

组别	首次治疗			二次治疗			
	患眼数	有效	无效	患眼数	有效	无效	复发
A 组	232	150(64.66)*	82(35.34)*	82	59(71.95)*	16(19.51)*	7(8.54)
B 组	138	104(75.36)	34(24.64)	34	32(94.12)	1(2.94)	1(2.94)

与 B 组比较, * $P<0.05$ 。

2.2 并发症

首次注药后随访 6 个月,A 组出现 3 例角膜水肿,2 例结膜下出血,均经对症处理后症状消失,发生率为 4.00%(5/125)。B 组出现 1 例角膜水肿,1 例结膜下出血,均经对症处理后症状消失,发生率为 2.67%(2/75)。2 组并发症发生

率差异无统计学意义($P>0.05$),且 2 组均未出现视网膜裂孔、眼内炎等并发症。

3 讨论

早产儿视网膜病变在临床上较为常见,部分未经治疗的病情较严重患儿可遭受严重视力损

伤,甚至出现永久性视力丧失^[5-7]。早产儿视网膜病变的发病机制较为复杂,考虑与早产儿视网膜发育不成熟、不规范用氧、低体质量等因素有关^[8-9]。早产儿视网膜血管未发育成熟,伴无血管区,且随着胎龄的减小,无血管区范围增大,极易在各种致病原因、缺氧等因素刺激下,导致血管收缩,引发新生血管形成,且周边存在大量纤维组织增生,对视网膜造成牵拉,造成视网膜脱落^[10-11]。当前,高危阈值前及阈值早产儿视网膜病变的治疗金标准为激光疗法。但部分患儿在激光治疗后,即便视网膜解剖复位良好,视力恢复效果仍较差,特别是 I 区患儿^[12-13]。因此,临床探寻更有效、破坏性更小的治疗方法对于改善患儿预后有着重要的临床意义。

目前认为,VEGF 与氧浓度密切相关。视网膜缺氧情况下,VEGF 可刺激新生血管生长,或导致周边视网膜出现异常血管。而抗 VEGF 药物可经控制 VEGF 表达,减少视网膜新生血管生成。雷珠单抗是一种常用的抗 VEGF 药物,属于抗 VEGF-A 的人源化重组单克隆抗体片段,治疗时经由玻璃体腔注射,操作简单,可结合 VEGF-A 所有压型,对 VEGF 表达进行抑制,控制新生血管生成,还可促进新生血管消失,使得无血管视网膜继续血管化,对视网膜功能进行保留^[14-16]。目前,较多研究证实在早产儿视网膜病变的治疗中抗 VEGF 药物雷珠单抗的应用价值显著,但临床就雷珠单抗在不同病变区域早产儿视网膜病变患儿中的应用价值分析仍较少。早产儿视网膜病变患儿病变位置可采用 I ~ III 区表示,后极部即为 I 区,中心点为视盘,约 2 倍于视盘到黄斑中心凹距离为半径所画圆圈区域,II 区即为外直肌到颞侧锯齿缘,III 区则为 I 区以外鼻侧到锯齿缘,颞侧到赤道范围。

本研究中, A 组经抗 VEGF 药物雷珠单抗玻璃体腔注射首次治疗后的有效率为 64.66%,而 B 组则为 75.36%,差异显著($P < 0.05$),说明 II 区病变可达到更好的治疗效果,与卢跃兵等^[17]结果相符。分析原因,这可能与早产儿视网膜病变不同病变区域发病机制存在差异有关, I 区血管内血管前体细胞转化不受 VEGF 因素影响,但 II 区视网膜血管新生化受 VEGF 因素影响。因此,临床采用抗 VEGF 药物雷珠单抗玻璃体腔注射治疗对 II 区病变敏感性更高,可获得更为理想的效果,而且二次手术治疗时, A 组总有效率

71.95%,与 B 组 94.12% 比较差异显著($P < 0.05$),分析也与该因素有关。2 组常见并发症类型为角膜水肿、结膜下出血,但发生率无显著差异($P > 0.05$)。研究^[18]发现,抗 VEGF 药物对早产儿视网膜病变患儿 I 区病变治疗的并发症较 II 区病变多。但本研究中, A 组虽然并发症发生率较 B 组高,但无显著差异,可能与病例数、患儿病情等存在差异有关,今后仍需加大研究力度。此外,虽然 I 区病变经抗 VEGF 药物雷珠单抗玻璃体腔注射的有效率低,但治疗后附加病变明显缓解,虹膜、晶状体新生血管消退,可为无法耐受激光手术者提供宝贵时间,为激光手术治疗创造条件。

综上所述,抗 VEGF 药物雷珠单抗玻璃体腔注射在早产儿视网膜病变的治疗中具有一定应用价值, I 区病变的治疗有效率偏低,但可为激光手术创造一定条件。

参考文献

- [1] 李丹,董宇. 早产儿视网膜病变发病基础及抗 VEGF 药物治疗研究进展[J]. 眼科新进展, 2016, 36(4): 396 - 400.
- [2] 王群,白华,赵杰,等. 新型 VEGF 靶向抗体眼局部应用的安全性评价[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(11): 2019 - 2023.
- [3] 中国医师协会新生儿科医师分会. 早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南(修订版)[J]. 2013, 28(23): 1835 - 1836.
- [4] 杨秀梅,何涛,邱岩,等. 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, 2017, 37(2): 137 - 140.
- [5] 李玉,薛黎萍. 早产儿视网膜病变危险因素研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(7): 1265 - 1267.
- [6] 王倩,李聪慧,信伟,等. 早产儿视网膜病变 2203 例筛查结果分析[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(6): 1093 - 1096.
- [7] 郭佃强,韩梅,单若冰,等. 多胎与单胎早产儿视网膜病变的发病率及危险因素的比较[J]. 眼科新进展, 2017, 37(4): 348 - 350.
- [8] 朱赞,潘家华. 172 例早产儿视网膜病变高危因素分析[J]. 安徽医学, 2017, 38(8): 976 - 978.
- [9] 张建军. 早产儿视网膜病变筛查结果及高危因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4707 - 4709.
- [10] 童林利,熊永强,林春堤,等. 新生儿眼底疾病筛查结果及早产儿视网膜病变高危因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(18): 4262 - 4265.
- [11] 雷朝霞,唐剑波,娄志武,等. 湖州地区 784 例早产儿视网膜病变的筛查结果与分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(11): 1169 - 1172.

振治疗能够提高生物膜通透性,主要是在正弦中频电流作用下,使细胞与细胞之间、组织与组织之间的间隙增大,在不破坏药物有效活性成分的前提下,提高药物的活性粒子(多为离子和分子)透过细胞生物膜的效率,使药物快速达到有效浓度峰段并缓慢地参与内外淋巴循环,且维持时间长。

本研究对比观察了 2 组研究对象不同治疗时期的平均听阈变化、疗效,以探究新型局部激素治疗方案的临床疗效。结果显示,治疗 1 个疗程后,2 组痊愈率、总有效率并无显著差异($P > 0.05$);治疗 3、6 个疗程后,观察组的总有效率显著高于对照组;治疗 6 个疗程后,观察组的痊愈率显著高于对照组。平均听阈是衡量听力的重要指标之一,治疗后,2 组的平均听阈均较治疗前显著降低($P < 0.05$);治疗 3、6 个疗程后,观察组的平均听阈显著低于对照组,治疗 1 个疗程后,2 组平均听阈并无显著差异,这可能与声频共振可以维持内耳中药物有效浓度作用相关。

综上所述,声频共振能激活神经毛细胞,减轻局部炎症反应,还能促进鼓室给药途径药物渗透,并缓慢持久地维持内耳药物有效作用时间,故声频共振与鼓室内注射甲泼尼松龙联合应用能进一步提高突发性聋患者的听力水平。

参考文献

[1] 黄晶晶,周慧群,陈正依,等. 全聋型突发性聋的疗效及预后相关因素分析[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2016, 24(3): 168 - 170.

[2] 姚亮,李继红,任同力,等. 不同途径局部应用糖皮质激素治疗 SSNHL 的临床效果[J]. 西南国防医药, 2017, 27(6): 555 - 557.

[3] 张秀玲,余万东,戴艳红. 糖皮质激素受体的分子生物学特征及其在内耳的研究进展[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2010, 18(1): 87 - 89.

[4] 王雪玲,马娟,张红香. 声频共振电疗辅助治疗职业性噪声聋的疗效分析[J]. 中国工业医学杂志, 2016, 29(1): 50 - 52.

[5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 443 - 447.

[6] 陈清,姚琦,陈望燕,等. 声频共振作用下外耳道激素灌注治疗突发性聋的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39(5): 382 - 385.

[7] 姚琦,陈清,陈望燕,等. 声频共振联合全身激素及常规药物治疗突发性聋的随机对照研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(4): 267 - 271.

[8] 王大勇,侯志强,刘岩,等. 青少年突发性耳聋的临床特征及疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(20): 1574 - 1576.

[9] Lionello M, Staffieri C, Breda S, et al. Uni-and multivariate models for investigating potential prognostic factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 272(8): 1899 - 1906.

[10] 张武宁,唐安洲,徐志文. 糖皮质激素治疗突发性聋的作用机制[J]. 医学综述, 2013, 19(14): 2513 - 2517.

[11] 后婕,戴艳红,余万东. 盐皮质激素受体对糖皮质激素的影响及其在自身免疫性内耳疾病中的作用[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2014, 22(3): 313 - 316.

[12] 苏吉利. 声频共振辅助治疗突发性聋临床疗效研究[J]. 中医临床研究, 2017, 9(8): 116 - 117.

[13] 邓丽芳,李碧玉,陈伟南. 声频共振联合外耳道灌注药物治疗突发性聋的近、远期疗效[J]. 中国医药科学, 2017, 7(20): 237 - 240.

[14] 程福庆. CZF-8F 声频共振治疗耳聋 300 例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(16): 252 - 253.

[15] 张帆,袁珉,陈伟,等. 应用声频共振仪联合外耳道灌注三磷酸腺苷药物综合治疗主观性耳鸣的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(5): 403 - 405.

[16] Hobson C E, Alexander T H, Harris J P. Primary treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with intratympanic dexamethasone[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 24(5): 407 - 412.

(上接第 84 面)

[12] 徐蕊,孙智慧,刘颖,等. 激光光凝对早产儿视网膜病变阈值前 I 型的作用分析[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(1): 66 - 68.

[13] 田汝银,张国明,程璐璐,等. 早产儿视网膜病变激光术后嵴前无血管区的临床观察[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(4): 778 - 780.

[14] 程莉萍,董建英,李秋平,等. 床旁玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗早产儿视网膜病的围术期护理[J]. 中华现代护理杂志, 2016, 22(12): 1698 - 1700.

[15] 王改琴,高雪辉. 早产儿视网膜病变玻璃体内注射雷珠

单抗对患儿 VEGF、IGF-1、GLU 的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(6): 356 - 360.

[16] 侯宝杰,赵杰,徐青. 抗血管内皮生长因子药种类及其眼科应用[J]. 武警医学, 2017, 28(4): 325 - 328.

[17] 卢跃兵,黄云云,孙先桃,等. 抗血管内皮生长因子玻璃体内注射治疗不同区域早产儿视网膜病变的疗效观察[J]. 眼科新进展, 2017, 37(5): 477 - 479.

[18] 胡志强,张伶俐,李佳莲,等. 血管内皮生长因子抑制剂治疗早产儿视网膜病变有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2016, 27(24): 3377 - 3379.