

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.09.05

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.09.05>

激光光凝及抗VEGF治疗早产儿视网膜病变阈值前 病变1型的疗效对比

熊薇薇, 杨晖, 傅征, 尹雪, 王娜, 陈亚娟, 林经纬

(厦门市儿童医院眼科, 福建 厦门 361000)

[摘要] 目的: 观察视网膜激光光凝术(laser photocoagulation, LP)及玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal ranibizumab, IVR)对病变位于II区的阈值前病变1型早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)的疗效。方法: 收集2015年10月至2019年12月厦门市儿童医院收治的病变位于II区的阈值前病变1型44例(81眼)。根据手术方式分为LP组、IVR组。观察各组术后病变消退、视网膜血管化情况、全身及眼部并发症, 分析不同手术方式的效果。结果: LP组20例(37只眼)行视网膜激光光凝治疗, 术后未出现复发, 首次治愈率100%; 术后(3.42±1.57)周病情控制, 术后(9.84±4.75)周可观察到周边视网膜血管化。IVR组24例(44只眼)注射雷珠单抗, 39只眼行单次手术后病情控制, 首次治愈率88.6%, 5眼术后病情未控制。术后(2.95±2.58)周病情控制, 术后(14.19±4.95)周可观察到周边视网膜血管化。两组手术方式首次治愈率、视网膜血管化时间差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 视网膜LP及IVR治疗病变位于II区的阈值前病变1型均有较好疗效, IVR复发率较高, 手术方式的选择需谨慎。

[关键词] 早产儿视网膜病变; 视网膜激光光凝; 雷珠单抗

Comparison of the efficacy of laser photocoagulation and anti-VEGF in the treatment of type I prethreshold retinopathy of prematurity

XIONG Weiwei, YANG Hui, FU Zheng, YIN Xue, WANG Na, CHEN Yajuan, LIN Jingwei

(Department of Ophthalmology, Xiamen Children's Hospital, Xiamen Fujian 361000, China)

Abstract **Objective:** To observe the efficacy of laser photocoagulation (LP) and intravitreal ranibizumab (IVR) injection in the treatment of type 1 prethreshold retinopathy of prematurity (ROP) with lesions located in zone II. **Methods:** Forty-four patients (81 eyes) with type 1 prethreshold retinopathy of prematurity with lesions located in zone II

收稿日期 (Date of reception): 2021-03-23

通信作者 (Corresponding author): 杨晖, Email: xmyh9808@126.com

基金项目 (Foundation item): 厦门市医疗卫生指导项目 (3502Z20189046)。This work was supported by the Xiamen Medical and Health Guidance Project, China (3502Z20189046).

staying in our hospital from October 2015 to December 2019 were collected and divided into LP group and IVR group according to the operation method. Through observation of the postoperative disease involution, retinal vascularization, systemic and ocular complications in each group, the effects of different surgical methods were analyzed. **Results:** In LP group, 20 patients (37 eyes) underwent retinal laser photocoagulation treatment, with no recurrence occurred after the operation; the cure rate after the first operation was 100%; the disease was controlled at (3.42 ± 1.57) weeks after the operation; and peripheral retinal vascularization was observed at (9.84 ± 4.75) weeks after the operation. In IVR group, 24 patients (44 eyes) were injected with ranibizumab; 39 eyes were under control after a single operation; the cure rate after the first operation was 88.6%; and 5 eyes were not under control after surgery. The disease was controlled for an average of (2.95 ± 2.58) weeks after operation; peripheral retinal vascularization was observed at (14.19 ± 4.95) weeks after operation; there were statistically significant differences in the cure rate after the first operation and retinal vascularization time between the two groups. **Conclusion:** Retinal laser photocoagulation and IVR have good effects in the treatment of type 1 prethreshold retinopathy of prematurity with lesions located in zone II. However, the recurrence rate using IVR is relatively high. Therefore, the surgical method needs to be cautious and still requires clinical observation.

Keywords retinopathy of prematurity; retinal laser photocoagulation of retina; ranibizumab

随着新生儿眼底筛查技术的普及, 早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)越来越被人们所熟知, 中国ROP发生率呈逐年上升趋势, ROP的治疗成为关注热点。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为在ROP的发生发展中起重要作用^[1], 降低视网膜内VEGF的含量是治疗ROP的关键。视网膜激光光凝术(laser photocoagulation, LP)是治疗ROP的金标准, 通过破坏病变视网膜的无血管区, 从源头上减少VEGF的生成, 进而控制病情进展。抗VEGF药物通过与VEGF结合阻断VEGF信号通路, 抑制血管内皮细胞增殖, 降低血管通透性, 抑制病理性新生血管生成, 在一些眼底新生血管性疾病如糖尿病性视网膜病变、湿性老年性黄斑变性中有显著疗效^[2]。近年来, 抗VEGF药物开始逐渐用于ROP的治疗。研究^[3-4]表明: LP及抗VEGF治疗均能有效控制ROP的病情进展, 而何种术式更优目前尚存在争议。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究经厦门市儿童医院医学伦理委员会批准。收集2015年10月至2019年12月厦门市儿童医院收治的病变位于II区的阈值前病变1型ROP患儿, 根据手术方式分为视网膜LP组及玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal ranibizumab, IVR)组。排除曾

经接受眼部手术治疗的患儿, 排除家族性渗出性视网膜病变、视网膜母细胞瘤、原始永存玻璃体增生、外层渗出性视网膜病变、先天性白内障、颅内出血等疾病。所有患儿监护人被充分告知手术相关情况并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼底检查

患儿于检查前双眼用0.5%复方托吡卡胺充分散瞳, 0.4%盐酸丙卡因表面麻醉后置开睑器, 使用第三代广角数码视网膜成像系统(RetCamIII)和双目间接检眼镜检查并记录眼底情况。根据ROP国际分类标准进行诊断及分期。

1.2.2 激光光凝治疗方法

术前1 h使用复方托吡卡胺充分散瞳, 患儿于全身麻醉下行手术治疗, 应用法国光太眼底激光机光凝病变部位无血管区。波长810 nm, 持续时间0.15 s, 间隔1~1.5个激光斑, 能量120 mJ, 光斑反应II级。治疗结束后使用RetCamIII辅以巩膜外顶压详细检查眼底, 对遗漏病变区域及时补充激光光凝。手术完毕结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏。

1.2.3 玻璃体腔注药法

手术于全身麻醉下进行, 使用伏消毒结膜囊, 于角膜缘后1.0~1.5 mm穿刺注射, 向玻璃体腔注入规格为10 mg/mL的雷珠单抗0.025 mL。手术完毕结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏, 无菌纱布

遮盖注射眼。

1.2.4 观察指标

LP治疗术后前3 d每天检查患儿前房及屈光间质；术后第1、2、3周，以后每2周复查眼底情况，根据检查结果调整复查时间。IVR术后前3 d每天检查患眼前房及屈光间质；治疗后第1、2、3周，以后每2周复查眼底情况，并根据病情调整复查间隔时间。每次复查时详细记录病变发展及视网膜血管发育情况。治疗效果判定标准：病情控制：附加病变消退，玻璃体、视网膜出血吸收，纤维血管增殖消退或瘢痕稳定，没有出现新的新生血管及嵴为病变控制；病情复发：视网膜不良结构发生、纤维膜持续增生，再次形成嵴、形成牵引性视网膜脱离。复查过程中如发现患儿病情加重，出现新的新生血管和嵴，病变达到阈值期或阈值前1型的诊断标准时要进行再次治疗，再次治疗适应证与首次治疗相同。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，计数资料采用百分比表示。两种手术方式首次治愈率采用秩和检验，两组患儿间基本情况、术后病情控制时间、术后视网膜血管化时间比较行独立样本 t 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共有44例(81只眼)患儿纳入本项研究，LP组37眼，出生胎龄(29.38 ± 2.03)周，出生体重(1.32 ± 0.42) kg，首次治疗时矫正胎龄(39.45 ± 3.84)周，首次治疗时体重(3.15 ± 0.86) kg。LVR组44眼，出生胎龄(28.82 ± 1.98)周，出生体重(1.31 ± 0.43) kg，首次治疗时矫正胎龄(37.09 ± 2.67)周，首次治疗时体重(2.35 ± 0.85) kg。两组首次治疗时矫正胎龄差异有统计学意义($P<0.05$)，出生胎龄、出生体重、首次治疗时体重差异无统计学意义($P>0.05$ ，表1)。

LP组37只眼经一次治疗后病情均得以有效控制，治愈率100%。术后(3.42 ± 1.57)周可观察到纤维血管增殖好转、血管扩张迂曲减轻，术后(9.84 ± 4.75)周可观察到周边视网膜血管化。IVR组39只眼行一次手术治疗成功，治愈率88.6%。术后(2.95 ± 2.58)周可观察到病变控制，术后(14.19 ± 4.95)周可观察到周边视网膜血管化。IVR组5只眼术后病情进展，复发率11.4%。复发的5只眼中，2眼行2次注药术后病情控制，3眼补充激光治疗后病情控制，两次手术间隔时间为1~12周。两组术后病情控制时间差异无统计学意义($P>0.05$)，术后视网膜血管化时间差异有统计学意义($P<0.05$ ，表2)。LP组与IVR组首次治愈率差异有统计学意义($Z=-6.697$ ， $P<0.05$)。

表1 两组患儿一般情况比较

Table 1 Comparison of general situation between the two groups

组别	眼数	出生胎龄/周	出生体重/kg	首次治疗矫正胎龄/周	首次治疗时体重/kg
LP组	37	29.38 ± 2.03	1.32 ± 0.42	39.45 ± 3.84	3.15 ± 0.86
IVR组	44	28.82 ± 1.98	1.31 ± 0.43	37.09 ± 2.67	2.35 ± 0.85
t		-1.60	-0.86	-2.05	-1.90
P		0.12	0.39	0.05	0.07

表2 两组患儿术后视网膜预后情况比较

Table 2 Postoperative retinal prognosis in the two groups

组别	术后病情控制时间/周	术后视网膜血管化时间/周
LP组	3.42 ± 1.57	9.84 ± 4.75
IVR组	2.95 ± 2.58	14.19 ± 4.95
t	-0.69	2.83
P	0.49	0.01

所有组别患儿术后按时随访, 随访时间 8~23(平均12)周。随访中LP治疗组及IVR治疗组各1眼出现眼底局限性出血, 术后1~2个月出血自行吸收, 余未见明显眼部及全身并发症。

3 讨论

玻璃体腔注药术开展前, LP一直是ROP的首选治疗方式。然而临床上部分早产儿由于全身情况差, 难以承受长时间的全身麻醉, 或病情较重、屈光间质不清、病变靠近黄斑等, 对于这部分患儿, 临床偏向于选择玻璃体腔注药术。玻璃体腔注药术具有视网膜光凝术所不具备的优势, 如操作简单、组织损伤小、设备要求简易、起效快等。既往的研究表明, 玻璃体腔注射抗VEGF药物在治疗ROP等中取了确切的疗效, 尤其是对于病变位于I区、病情进展迅猛的急进性后极部早产儿视网膜病变患儿^[5-6]。本研究也发现抗VEGF术后患儿病情得以在更短时间内得到控制。然而从病情控制程度上看, LP明显优于IVR, LP组首次治愈率达100%, IVR组首次治愈率为88.4%, 复发率为11.4%。分析原因主要有: 1) 患儿的选择。本研究的观察对象为病变位于II区的阈值前病变1型ROP患儿, 对于伴有纤维增殖的2期及3期病变, 抗VEGF治疗效果可能不如激光术。Zepeda曾经报道过1例阈值前病变1型患儿, 行视网膜光凝联合玻璃体腔内注射贝伐单抗后2周, 出现广泛的纤维增殖膜, 由此提出抗VEGF药物的注入确实可让玻璃体腔内VEGF的含量快速下降, 但这一反应会引起新生血管及纤维增殖膜的收缩, 产生对视网膜的牵拉, 严重者可引起视网膜脱离^[7]。其中具体作用机制如何, 尚需研究。2) 药物的选择。雷珠单抗为一种小分子质量抗VEGF蛋白, 其半衰期短, 在体内代谢快, 故安全性更高。对比其他抗VEGF药物及激光术其复发率也相对更高, 复发间隔时间更短^[8]。本研究中两组患儿首次治疗时矫正胎龄差异有统计学意义, 由于早产儿玻璃体腔内VEGF含量在矫正胎龄约37周时达到峰值, 后逐渐下降^[1], 故抗VEGF治疗大部分在约37周时进行。因此考虑本研究中两组首次治疗时的矫正胎龄对术后复发率无明显影响。

随着抗VEGF药物治疗ROP临床运用日愈广泛, 其远期效应也日渐凸显, 抗VEGF术后复发

问题被越来越多的学者关注^[9-10]。抗VEGF运用于ROP的治疗时间尚短, 注药术的用药时机及药物用量尚存在争议。在不同胎龄及不同病情阶段, 患儿玻璃体腔内VEGF含量不同^[11], 而单一剂量的药物的注入可降低玻璃体腔内VEGF的含量, 但处于动态变化下的VEGF含量可否达到有效治疗剂量不可预估, 病变复发风险较大。注药术的作用时机亦需严格把握, 过早的药物注入使得药物的作用在视网膜完全血管化前终止, 导致病情复发风险提高。本研究发现: 对于病变位于II期的阈值前病变1型患儿, 注药术后患儿病情复发率较激光术后更高, 且病情复发的时间窗难以估计。以本文为例, 复发时间短可至术后1周, 长可达术后12周, 而国外更有术后1.5年病情复发的报道^[12-13]。此外, 本研究观察到, IVR术后患儿视网膜血管化时间较LP术后的患儿更长, 意味着抗VEGF药物阻止视网膜新生血管生长的同时也抑制了正常血管的正常发育。已有文献^[14-15]报道, 部分患儿注药术后出现视网膜血管异常, 表现为视网膜荧光血管造影下血管化视网膜区域内出现毛细血管缺失、弱荧光、强荧光、血管扩张、血管渗漏、不规则分支、血管环、动静脉吻合以及后极部出现中央凹无血管区缺失、弱荧光、强荧光病变及色素改变等。这些血管异常是否导致病变复发以及未来对患儿视力、视觉发育的影响, 仍需大样本量、长期的临床观察。

综上所述, 玻璃体腔内注射抗VEGF药物与视网膜光凝术均能有效控制ROP进展, 但抗VEGF术后病变复发率更高。玻璃体腔内注药术虽然操作简单、上手快、易开展, 但选择上更应慎重, 需严格把握注药适应证, 掌握药物用量及药物注射时机, 同时术后应密切观察患儿视网膜发育情况并适当延长随访时间。本研究结果只针对病变位于II区的阈值前1型病变, 对于其他类型及病变分区的手术效果还需进一步研究, 且本研究尚存在样本量偏小、随访时间较短等问题。如何合理优化治疗方案, 更进一步提高治疗效果, 还需要不断研究探讨。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons), 允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式

共享, 即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播, 但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

参考文献

- Hellström A, Smith LE, Dammann O, et al. Retinopathy of prematurity[J]. *Lancet*, 2013, 382(9902): 1445-1457.
- 彭立, 谢青, 陈敏华. 抗VEGF治疗在眼球的临床意义及研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(2): 282-285.
PENG Li, XIE Qing, CHEN Minhua. Clinical significance and recent research advances of anti-VEGF treatment in ophthalmology[J]. *International Eye Science*, 2020, 20(2): 282-285.
- Gunay M, Sukgen EA, Celik G, et al. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and laser photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity in Turkey[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(3): 462-469.
- Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, et al. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(5): 1008-1015.
- Tong Q, Yin H, Zhao M, et al. Outcomes and prognostic factors for aggressive posterior retinopathy of prematurity following initial treatment with intravitreal ranibizumab[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 150.
- Yetik H, Gunay M, Sirop S, et al. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity—27 month follow-up results from Turkey[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(10): 1677-1683.
- Zepeda-Romero LC, Liera-Garcia JA, Gutiérrez-Padilla JA, et al. Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity[J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24(5): 931-933.
- Feng J, Qian J, Jiang Y, et al. Efficacy of primary intravitreal ranibizumab for retinopathy of prematurity in China[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(3): 408-409.
- 姜燕荣. 关注早产儿视网膜病变抗血管内皮生长因子药物治疗的结局和终点[J]. *中华眼底病杂志*, 2019, 35(2): 115-118.
JIANG Yanrong. Pay attention to the outcome and the end point of anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity[J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2019, 35(2): 115-118.
- 梁建宏, 程湧. 谨慎开展抗血管内皮生长因子药物治疗早产儿视网膜病变[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(4): 246-249.
LIANG Jianhong, CHENG Yong. Be cautious to treat retinopathy of prematurity with anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2019, 55(4): 246-249.
- Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2009, 21(2): 182-187.
- Ittira S, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Exudative retinopathy and detachment: A late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab[J]. *J AAPOS*, 2013, 17(3): 323-325.
- Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity[J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(6): e417-e420.
- Harper CA 3rd, Wright LM, Young RC, et al. Fluorescein angiographic evaluation of peripheral retinal vasculature after primary intravitreal ranibizumab for retinopathy of prematurity[J]. *Retina*, 2019, 39(4): 700-705.
- Martinez-Castellanos MA, Velez-Montoya R, Price K, et al. Vascular changes on fluorescein angiography of premature infants with low risk of retinopathy of prematurity after high oxygen exposure[J]. *Int J Retina Vitreous*, 2017, 3: 2.

本文引用: 熊薇薇, 杨晖, 傅征, 尹雪, 王娜, 陈亚娟, 林经纬. 激光光凝及抗VEGF治疗早产儿视网膜病变阈值前病变1型的疗效对比[J]. *眼科学报*, 2021, 36(10): 776-780. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.09.05

Cite this article as: XIONG Weiwei, YANG Hui, FU Zheng, YIN Xue, WANG Na, CHEN Yajuan, LIN Jingwei. Comparison of the efficacy of laser photocoagulation and anti-VEGF in the treatment of type 1 prethreshold retinopathy of prematurity[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2021, 36(10): 776-780. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.09.05