

雷珠单抗联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效

李琰, 邵玲, 杜敏, 闫淑

作者单位: (450000) 中国河南省郑州市第二人民医院眼科
作者简介: 李琰, 女, 毕业于中国医科大学眼科学专业, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 李琰. liyanbbobbc@126.com
收稿日期: 2018-02-21 修回日期: 2018-07-05

Treatment of diabetic macular edema by Ranibizumab with laser photocoagulation therapy

Yan Li, Ling Shao, Min Du, Shu Yan

Department of Ophthalmology, Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Correspondence to: Yan Li. Department of Ophthalmology, Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. liyanbbobbc@126.com

Received: 2018-02-21 Accepted: 2018-07-05

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical efficacy of Ranibizumab combined with laser photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** The clinical data of 190 patients (190 eyes) with DME treated in our hospital from June 2014 to June 2016 were retrospectively analyzed; 90 patients (90 eyes) received intravitreal ranibizumab injections were included into control group, and 100 patients (100 eyes) received the combination of intravitreal ranibizumab injections and laser photocoagulation were included into observation group. The best corrected visual acuity (BCVA) between the two groups before and after operation was compared. The central macular thickness (CMT) and the leakage of macular edema of the two groups were measured by the optical coherence tomography (OCT) and fundus fluorescein angiography (FFA) respectively. The number of drug injection between the two groups was recorded. Then patients were followed up and the incidence of the complications was recorded. All the patients were followed up for 12mo.

• **RESULTS:** The average BCVA scores in the observation group after operation were significantly higher than those before operation. The preoperative average BCVA scores in the control group were lower than those at 1, 3, 6 and 12mo after operation. The difference between the two groups was statistically significant at 6 and 12mo after treatment ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference at 1 and 3mo after treatment ($P > 0.05$). CMT significantly decreased in both groups after treatment. CMT of the observation group was significantly

thinner than that of the control group after 1, 3, 6 and 12mo treatments, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the last follow-up, the no macular edema leakage rate of the observation group was 45.0%, which was significantly higher than that of the control group (30.0%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The number of drug injection in the observation group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and there was no obvious complication in the two groups after the operation.

• **CONCLUSION:** Compared with ranibizumab treatment alone, the combination of laser photocoagulation has better long-term vision improvement and better reduction of CMT. The combination treatment can also improve the condition of macular edema with less number of drug injection.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; laser photocoagulation; diabetic macular edema

Citation: Li Y, Shao L, Du M, et al. Treatment of diabetic macular edema by Ranibizumab with laser photocoagulation therapy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1454-1456

摘要

目的: 研究雷珠单抗联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 的临床疗效。

方法: 选取 2014-06/2016-06 于我院治疗的 190 例 190 眼 DME 患者的病历资料进行回顾性分析。将单独使用雷珠单抗玻璃体腔注射治疗的 90 例 90 眼患者设为对照组, 在此基础上联合视网膜激光光凝治疗的 100 例 100 眼患者设为观察组。比较两组患者术前、术后最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA); 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 测量黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT); 眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 评价两组患者黄斑水肿渗漏情况; 比较两组患者注药次数; 随访统计并发症发生情况。随访 12mo。

结果: 观察组治疗后平均 BCVA 分数均显著高于术前, 对照组治疗后 1、3、6、12mo 显著高于术前, 治疗后 6、12mo 组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后 1、3mo 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗后 CMT 均显著降低, 且治疗后 1、3、6、12mo 观察组显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 末次随访观察组无黄斑水肿渗漏率为 45.0%, 显著高于对照组 (30.0%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组注药次数显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者术后均无明显并发症。

结论: 联合视网膜激光光凝治疗相较于单独采用雷珠单抗

治疗,可改善远期视力和黄斑水肿,减少注药次数,且降低CMT效果更佳。

关键词: 雷珠单抗;激光光凝治疗;糖尿病性黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.23

引用:李琰,邵玲,杜敏,等.雷珠单抗联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效.国际眼科杂志 2018;18(8):1454-1456

0 引言

随着人类生活水平的提高以及生活习惯的改变,糖尿病发生率在世界各地均呈上升趋势。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的眼部微血管并发症,作为成年人主要致盲因素受到了极大的关注。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)以液体异常积聚于黄斑区视网膜外丛状层、内核层为主要病理表现,同时视网膜细胞外间隙扩张以及 Müller 细胞发生肿胀,均会引起黄斑区细胞水肿进而发生视网膜的增厚现象^[1]。视网膜激光光凝是治疗 DME 的常用方法,作为经典疗法沿用至今。但国内外大量研究均证实,虽然其能够一定程度上延缓 DME 视力恶化,但视功能改善方面疗效较为局限^[2]。2012 年以来,雷珠单抗作为高效的抗 VEGF 药物在 DR 的治疗中表现出明显的优势,抗 VEGF 治疗逐渐成为 DME 的一线疗法。对于两种方案的联合治疗,国内外均有大量的文献报道^[3],均证实雷珠单抗联合激光光凝治疗在远期疗效方面更为确切。本文回顾性分析我院 DME 患者的病历资料,研究雷珠单抗联合激光光凝治疗 DME 的临床疗效,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014-06/2016-06 于我院治疗的 190 例 190 眼 DME 患者的病历资料进行回顾性分析。将单独使用雷珠单抗玻璃体腔注射治疗的 90 例 90 眼患者设为对照组,在此基础上联合视网膜激光光凝治疗的 100 例 100 眼患者设为观察组。对照组男 43 例 43 眼,女 47 例 47 眼;年龄 46~79(平均 54.21±7.32)岁;DME 分级 1 级 24 眼,2 级 47 眼,3 级 19 眼。观察组男 46 例 46 眼,女 54 例 54 眼;年龄 48~77(平均 56.11±7.21)岁;DME 分级 1 级 22 眼,2 级 59 眼,3 级 19 眼。纳入标准:患者均符合中华医学会糖尿病学分会《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[4]糖尿病诊断标准;符合中华医学会眼科学会眼底病学组《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》^[5]DR 诊断标准;经 FFA、OCT 诊断存在囊样黄斑水肿;无全身用药史;年龄>18 周岁。排除标准:BCVA≥LogMAR2.0;术前眼压>22mmHg;有白内障、青光眼等眼科疾病病史;有眼部手术史或外伤史;严重内科疾病或恶性肿瘤者。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准及经患者或其家属同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 玻璃体腔注射雷珠单抗:注药前连续 3d,每日 4 次滴妥布霉素滴眼液。注射当日进行眼压、视力、裂隙灯等局部及血压、血糖等全身检查。表面麻醉后向结膜囊内滴入 50g/L 聚维酮碘,常规消毒、铺巾、开睑,在距离角膜缘 3.5mm 处垂直眼球进针,向眼球中心缓慢推注 0.05mL 雷珠单抗,完成推注后缓慢抽出注射针,无菌棉签压迫止血,冲洗多余碘剂,妥布霉素地塞米松眼膏

涂眼后采用无菌敷料包眼。前 3mo 每月注射 1 次,连续 3 次。术后定期随访,FFA 和 OCT 检查,如有复发或者渗漏,两组患者均注射雷珠单抗补充治疗,随访 12mo。视网膜激光光凝治疗:激光治疗在注药后 1wk 进行。充分散瞳后行表面麻醉,采用 532nm 激光。先进行黄斑区格栅样光凝,激光参数:光斑直径(R)100~200 μ m,曝光时间 100~200ms,功率 100~200mW。明确中心凹位置,并在上、下血管弓处做一条激光斑估计能量并定位,随后选择离中心凹 500 μ m 外做“C”形激光,呈弧形光斑,控制适当激光能量,光斑为 I 级强度,以产生局部淡白色光凝斑为度,光斑间距一个光斑直径。出血点及微血管瘤光斑可密集。

1.2.2 观察指标 最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA):采用 DR 早期治疗研究(the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)视力表,BCVA 分数为 4m 处与 1m 处正确识别的字母数相加;黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT):采用快速扫描法对黄斑中心凹进行水平和垂直方位的检查,并采用 OCT 自带测量软件计算中心凹处视网膜内表面与视网膜色素上皮之间的距离;FFA 检查两组患者治疗 12mo 后黄斑水肿渗漏情况;记录两组患者注药次数和并发症发生情况。

统计学分析:所有数据由双人双机录入数据库,数据分析运用 SPSS18.00 软件,计数资料以百分率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,组间比较采用独立样本 t 检验,重复测量数据采用重复测量方差分析检验,组内两两比较采用 LSD- t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BCVA 比较 两组患者治疗前后 BCVA 比较,差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=48.05$, $P_{\text{组间}}<0.001$; $F_{\text{时间}}=33.19$, $P_{\text{时间}}<0.001$)。两组患者治疗后 1、3、6、12mo 显著高于治疗前,治疗后 6、12mo 组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗后 1、3mo 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表 1)。

2.2 两组患者治疗前后 CMT 比较 两组患者治疗前后 CMT 比较,差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=2128.47$, $P_{\text{组间}}<0.001$; $F_{\text{时间}}=1676.78$, $P_{\text{时间}}<0.001$)。两组患者治疗后 CMT 均较治疗前显著降低,且治疗后 1、3、6、12mo 观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$, 表 2)。

2.3 两组患者治疗后黄斑水肿渗漏情况比较 末次随访观察组无黄斑水肿渗漏率为 45.0%(45 眼),显著高于对照组(30.0%, 27 眼),差异有统计学意义($\chi^2=14.80$, $P<0.05$)。

2.4 两组患者注药次数和并发症发生情况 末次随访时,观察组注药次数(3.05±0.76 次)显著低于对照组(5.11±0.84 次),差异有统计学意义($t=17.747$, $P<0.05$),所有患者均无眼压增高、感染性眼内炎、玻璃体积血、视网膜脱离、心脑血管意外等并发症发生。

3 讨论

DR 是糖尿病患者微血管病变中较为严重的并发症种类,是由视网膜微循环障碍引发的病变,包括硬性渗出、微血管瘤、新生血管形成、棉绒斑、玻璃体积血等众多眼底改变^[6]。DME 会不同程度损害患眼黄斑中心视功能,因此对患者的生活质量带来严重影响。DME 可发生于 DR

表1 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
观察组	100	45.04±6.56	50.34±7.03 ^a	56.56±8.03 ^{a,c}	55.76±7.89 ^{a,c}	57.65±8.56 ^{a,c}
对照组	90	44.97±6.34	48.97±6.76 ^a	55.67±7.86 ^{a,c}	52.03±7.54 ^{a,c}	54.98±7.88 ^{a,c}
<i>t</i>		0.075	1.082	0.771	3.323	2.229
<i>P</i>		0.941	0.708	0.442	0.001	0.027

注:对照组:雷珠单抗玻璃体腔注射;观察组:雷珠单抗玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝。^a*P*<0.05 vs 治疗前;^c*P*<0.05 vs 治疗后 1mo。

表2 两组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
观察组	100	653.04±57.34	523.43±41.04 ^a	306.34±34.03 ^{a,c}	264.34±24.34 ^{a,c,e}	271.23±22.32 ^{a,c,e}
对照组	90	648.34±55.34	551.32±44.33 ^a	332.21±35.05 ^{a,c}	302.34±27.54 ^{a,c,e}	296.56±21.21 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.574	4.502	5.134	10.096	7.996
<i>P</i>		0.567	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:雷珠单抗玻璃体腔注射;观察组:雷珠单抗玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝。^a*P*<0.05 vs 治疗前;^c*P*<0.05 vs 治疗后 1mo;^e*P*<0.05 vs 治疗后 3mo。

任何时期,杨晓璐等^[7]流行病学调查显示 DME 发病率与糖尿病病程密切相关,病程越长 DR 或 DME 发病率就越大。近年来国内外进行了大量关于 DME 发病机制的研究,大量基础实验显示 VEGF 在 DR、DME 的发生和发展中起着十分重要的作用。视网膜组织缺氧、缺血均会激活眼内组织 VEGF 表达,有报道^[8]证实 DME 患者玻璃体内 VEGF 水平较正常眼明显升高,且与 DME 严重程度呈正相关,这也为抗 VEGF 药物用于 DME 的治疗提供理论基础。

雷珠单抗是一种单克隆抗体片段的重组体,为人源化鼠抗 VEGF 抗体的衍生物,分子量约 48×10³D,其具有分子质量小的特点,使得雷珠单抗较以往药物相比对视网膜组织穿透力及渗透性更强,注射入患眼玻璃体腔后生物利用度为 50%~60%^[9]。雷珠单抗作用位点更广,表现出对多个生物学活性的 VEGF-A 异构体的良好亲和力,对 VEGF-A 与同源受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的结合具有抑制作用,减少新生血管及微血管瘤,缓解视网膜水肿^[10]。本组观察对象均予以玻璃体腔雷珠单抗注射治疗,显示治疗后视力和 CMT 均有显著的改善,这与邹红等给予 80 例 DME 单独使用雷珠单抗治疗结果相一致^[11]。同时结果显示治疗后联合视网膜激光光凝治疗在视力、CMT 以及减轻黄斑水肿渗漏方面更具优势,原因在于激光光凝治疗在减轻黄斑水肿中所发挥的协同作用^[12]。

视网膜激光光凝治疗 DME 主要有以下机制:(1)光凝固效应对代谢旺盛的光感受器复合体具有直接的破坏作用,形成耗氧量低的胶原瘢痕组织,降低视网膜厚度并降低外层视网膜的耗氧量,缺血的内层视网膜可通过脉络膜毛细血管直接供氧,缺氧状态迅速缓解。升高视网膜氧分压后发生小动脉收缩,视网膜毛细血管静水压显著降低,较少血管内液体外渗至视网膜组织,黄斑水肿减轻^[13];(2)激光光凝损伤 RPE 外层视网膜,可促进静脉内皮及视网膜毛细血管增殖,刺激更具活力的、新的 RPE 参与血管内皮细胞的修复,RPE 转运功能增强,有助于血-视网膜屏障的修复进而减轻黄斑水肿^[14];(3)光凝还能产生黄斑区的“屏障保护”,减少黄斑区外视网膜各层间渗液渗透与聚集于黄斑区无血管区^[15-16]。

综上所述,联合视网膜激光光凝治疗相较于单独采用

雷珠单抗远期视力改善、降低 CMT 效果更佳,且可改善黄斑水肿,减少注药次数。

参考文献

- 王相宁,李淑婷,杜新华,等.不同光相干断层扫描分型糖尿病黄斑水肿患眼玻璃体腔注射雷珠单抗与激光光凝治疗后视力观察.中华眼底病杂志 2017;33(2):134-138
- 王海山,张海军,李玉军,等.雷珠单抗玻璃体腔注射并激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿疗效观察.中国实用眼科杂志 2015;33(1):25-29
- 陈静,赖铭莹,罗恒,等.抗 VEGF 药物联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿观察研究.中国实用眼科杂志 2014;32(6):693-697
- 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版).中华内分泌代谢杂志 2014;30(10):26-89
- 中华医学会眼科学会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年).中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
- 高雯,易湘龙.玻璃体腔穿刺注射雷珠单抗与激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效与安全性的 Meta 分析.新疆医科大学学报 2014;21(10):1321-1325
- 杨晓璐,邹海东,许迅,等.糖尿病黄斑水肿患病率调查及相关因素分析.上海交通大学学报(医学版) 2012;32(2):160-167
- 刘凌,刘勇,阴正勤.雷珠单抗联合光凝治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿.局解手术学杂志 2015;17(3):260-263
- 韩崧,刘敬花.玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜激光光凝术治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的效果观察.北京医学 2017;39(4):347-350
- 李素华,高永峰.比较单独黄斑局灶/格栅样光凝术和联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效.眼科新进展 2015;35(6):566-568
- 董晓莹,韩笑,姬菁文,等.雷珠单抗玻璃体腔单药注射与联合视网膜激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿疗效 Meta 分析.中国实用眼科杂志 2015;33(3):271-275
- 邹红,任建萍,缪晓虹.行气活血健脾利水方联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的临床研究.中国中医眼科杂志 2016;26(2):71-74
- 邹红,黎蕾,任建萍,等.激光联合雷珠单抗治疗增殖型糖尿病视网膜病变.国际眼科杂志 2016;16(1):107-110
- 陶荣三,陈梦平,荆文涛.中西医结合治疗糖尿病性黄斑水肿临床研究.中医学报 2017;14(9):45-48
- 周洁,王宏彬,王文亭.雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞的临床研究.眼科新进展 2016;36(1):70-73
- 黄建冬,宋振宇.黄斑区格栅样光凝单独或联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿.国际眼科杂志 2016;16(3):493-495