

# 抗血管内皮生长因子药物联合激光治疗糖尿病黄斑水肿

殷莉,张德龙,任骞,苏宪,于华,李丽,孙瑞雪,孙朝晖

基金项目:河北省卫计委支持项目(No. 13010520140682)

作者单位:(050011)中国河北省石家庄市第一医院眼科

作者简介:殷莉,女,副主任医师。

通讯作者:殷莉. zhangmanzm1982@163.com

收稿日期:2016-11-24 修回日期:2017-05-10

## Clinical effect of anti-VEGF drugs combined with laser therapy for DME patients

Li Yin, De-Long Zhang, Qian Ren, Xian Su, Hua Yu, Li Li, Rui-Xue Sun, Zhao-Hui Sun

**Foundation item:** Project of Health and Family Planning Commission of Hebei (No. 13010520140682)

Department of Ophthalmology, the First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

**Correspondence to:** Li Yin. Department of Ophthalmology, the First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. zhangmanzm1982@163.com

Received:2016-11-24 Accepted:2017-05-10

### Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effect of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs combined with laser photocoagulation for diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** Totally 94 patients (141 eyes) with DME from June to December 2015 in our hospital were selected and randomly divided into combined group of 47 cases (68 eyes, ranibizumab combined with laser therapy) and the control group of 47 cases (73 eyes, laser treatment). The levels of best corrected visual acuity (BCVA), macular central retinal thickness (CRT), total macular volume (TMV) and macular edema level were compared between the two groups at different time after treatment.

• **RESULTS:** The mean values of BCVA in the combined group were higher than those in the control group at 2, 6 and 12wk, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). At 2, 6 and 12wk after treatment, the CRT and TMV values of the combined group were lower than those of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treated for 12wk, patients with macular edema of combined group was 80.9% in mild level, 17.7% in moderate level, 1.5% in severe level, those of the control group was 60.0%, 31.5%, 5.5%, the difference between the two groups was statistically significant ( $P<0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The effect of anti-VEGF drugs combined with laser therapy for DME patients is better than that of

single laser therapy alone.

• **KEYWORDS:** vascular endothelial growth factor; laser; diabetic macular edema

**Citation:** Yin L, Zhang DL, Ren Q, et al. Clinical effect of anti-VEGF drugs combined with laser therapy for DME patients. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(6):1116-1118

### 摘要

**目的:**探讨抗血管内皮生长因子药物联合激光治疗糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)的临床效果。

**方法:**选取2015-06/12在我院接受治疗的94例141眼DME患者,采用随机数字表法分为联合组47例68眼(雷珠单抗联合激光治疗)、对照组47例73眼(激光治疗),对比两组患者治疗后不同时间的最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、黄斑中心视网膜厚度(macular central retinal thickness,CRT)、黄斑总体积(total macular volume,TMV)、黄斑水肿分级。

**结果:**治疗2、6、12wk联合组的BCVA平均值均大于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗2、6、12wk联合组的CRT、TMV平均值均小于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗12wk后,联合组黄斑水肿轻度80.9%、中度17.7%、重度1.5%,对照组轻度60.0%、中度31.5%、重度5.5%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:**抗血管内皮生长因子药物联合激光治疗DME患者的效果优于单用激光治疗。

**关键词:**血管内皮生长因子;激光;糖尿病黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.27

**引用:**殷莉,张德龙,任骞,等.抗血管内皮生长因子药物联合激光治疗糖尿病黄斑水肿.国际眼科杂志2017;17(6):1116-1118

### 0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)指由于糖尿病引起的黄斑中心凹一个视盘直径范围内细胞外液积聚所致的视网膜增厚或硬性渗出<sup>[1]</sup>。该病分为增殖性与单纯性两种,主要临床表现为微动脉瘤、视网膜内出血、视网膜水肿<sup>[2]</sup>。临床上常采用激光治疗糖尿病性黄斑水肿,但该方法在临床上的应用存在一定的局限性。目前,国内外常采用抗VEGF药物联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿患者,为研究该方法的具体作用效果,本研究选取2015-06/12我院收治的糖尿病性黄斑水肿患者进行回顾性分析。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取2015-06/12在我院接受治疗的94例141眼DME患者,采用随机数字表法分为联合组47例68眼、对照组47例73眼。联合组中男23例33眼,女24例35眼,年龄51~79(平均65.2±9.1)岁,糖尿病病程13.1±

表 1 两组患者治疗前后 BCVA 检测结果比较

( $\bar{x} \pm s$ , 字母数)

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 6wk	治疗 12wk
联合组	68	39.4±11.2	48.7±10.3 <sup>a</sup>	56.7±13.0 <sup>a</sup>	53.1±12.4 <sup>a</sup>
对照组	73	38.9±10.5	44.2±9.5 <sup>a</sup>	49.3±12.6 <sup>a</sup>	47.1±11.8 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.274	2.699	3.432	2.849
<i>P</i>		0.718	0.036	0.014	0.032

注:联合组:雷珠单抗联合激光治疗;对照组:激光治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 本组治疗前。

表 2 两组患者治疗前后 CRT 检测结果比较

( $\bar{x} \pm s$ , μm)

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 6wk	治疗 12wk
联合组	68	533.6±92.5	384.1±77.3 <sup>a</sup>	296.5±60.5 <sup>a</sup>	319.5±68.0 <sup>a</sup>
对照组	73	527.1±87.5	431.5±83.4 <sup>a</sup>	346.8±73.9 <sup>a</sup>	355.7±73.6 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.429	3.493	4.404	3.027
<i>P</i>		0.621	0.007	<0.001	0.024

注:联合组:雷珠单抗联合激光治疗;对照组:激光治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 本组治疗前。

表 3 两组患者治疗前后 TMV 检测结果比较

( $\bar{x} \pm s$ , mm<sup>3</sup>)

组别	眼数	治疗前	治疗 2wk	治疗 6wk	治疗 12wk
联合组	68	11.52±0.98	9.84±0.86 <sup>a</sup>	9.53±0.92 <sup>a</sup>	9.77±0.89 <sup>a</sup>
对照组	73	11.34±1.03	10.14±0.97 <sup>a</sup>	9.85±0.95 <sup>a</sup>	10.15±0.86 <sup>a</sup>
<i>t</i>		1.061	1.938	2.029	2.578
<i>P</i>		0.298	0.049	0.048	0.039

注:联合组:雷珠单抗联合激光治疗;对照组:激光治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 本组治疗前。

5.3a, 黄斑中心视网膜厚度 (macular central retinal thickness, CRT) 533.6±92.5 μm, BCVA 39.4±11.2 字母数, 黄斑总体积 (total macular volume, TMV) 11.52±0.98 mm<sup>3</sup>, 合并疾病: 高血压 18 例 27 眼、冠心病 7 例 10 眼; 抽烟 10 例 15 眼。对照组中男 20 例 31 眼, 女 27 例 42 眼, 年龄 49~79 (平均 63.0±10.8) 岁, 糖尿病病程 12.4±5.0a, CRT 527.1±87.5 μm, BCVA 38.9±10.5 字母数, TMV 11.34±1.03 mm<sup>3</sup>, 合并疾病: 高血压 16 例 24 眼、冠心病 5 例 8 眼; 抽烟 11 例 17 眼。两组患者的年龄、性别、病程、BCVA、CRT、TMV、合并疾病差异均无统计学意义 (*P*>0.05)。

**1.1.1 纳入标准** (1) 黄斑水肿的诊断标准: 黄斑中心周围 500 μm 范围内视网膜水肿、硬性渗出伴视网膜增厚, 视网膜增厚范围大于 1PD、部分病变累及距黄斑中心 1PD 范围内; (2) 患者的糖化血红蛋白水平 <10%<sup>[3]</sup>; (3) 年龄 18~79 岁; (4) CRT ≥ 250 μm; (5) 研究实施前与患者签订知情同意书, 本研究实施前获得医学伦理委员会同意。

**1.1.2 排除标准** (1) 合并肝肾功能障碍、造血系统疾病的患者; (2) 妊娠及哺乳期妇女; (3) 虹膜新生血管生成、眼科炎症疾病、青光眼、既往眼部手术病史等; (4) 视网膜色素上皮细胞萎缩、视网膜下纤维化、累及中心凹的视网膜前膜、视网膜血管阻塞、视网膜脱离、黄斑裂孔等; (5) 眼压 ≥ 22 mmHg; (6) 对治疗药物严重不适的患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对联合组患者采取雷珠单抗联合激光治疗, 对照组只进行激光治疗。两组患者进行激光治疗前均在手术前 30min 用复方托吡卡胺滴眼液, 每隔 5min 1 次, 15min 后用奥布卡因滴眼液同样每 5min 第一次, 麻醉眼角膜后, 置入激光角膜接触镜。联合组在此基础上激光

治疗后的 48~72h 注射雷珠单抗治疗, 此方法需在无菌手术室进行, 包头, 铺无菌巾孔, 给眼睑消毒后用开睑器开睑, 在玻璃体腔中央后进针注射雷珠单抗 0.05 mL/0.05 mg, 缓慢推注后立即拔出针头。术后每天滴氧氟沙星滴眼液 4 次, 连续 2wk。

**1.2.2 观察指标及检测方法** 检测并对比两组患者治疗前、治疗 2、6、12wk 后的 BCVA、CRT、TMV, 对比治疗 12wk 后的黄斑水肿分级。

黄斑水肿分级: 无明显的 DME; 后极部无明显的渗出或视网膜增厚; 轻度: 后极部出现硬性渗出或视网膜增厚, 但远离黄斑中心; 中度: 后极部出现硬性渗出或视网膜增厚, 接近黄斑但未累及; 重度: 后极部出现硬性渗出或视网膜增厚累及黄斑中心。

统计学分析: 数据统计分析采用 SAS10.0 进行处理。两组患者治疗前后的 BCVA、CRT、TMV 采用均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 进行统计描述, 重复测量数据采用重复测量的方差分析法, 同一时间点两组比较采用两组独立样本 *t* 检验, 组内治疗前后比较采用 LSD-*t* 检验; 黄斑水肿程度分级组间比较采用两组独立样本的非参数检验方法。 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者的 BCVA 检测结果比较** 治疗 2、6、12wk 联合组的 BCVA 平均值均大于对照组, 差异有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 49.047, P < 0.01; F_{\text{时间}} = 77.204, P < 0.01$ , 表 1)。

**2.2 两组患者的 CRT 检测结果比较** 治疗 2、6、12wk 联合组的 CRT 平均值均小于对照组, 差异有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 55.097, P < 0.01; F_{\text{时间}} = 89.762, P < 0.01$ , 表 2)。

**2.3 两组患者的 TMV 检测结果比较** 治疗 2、6、12wk 联合组的 TMV 平均值均小于对照组, 差异有统计学意义

表4 两组治疗12wk后DEM分级情况 眼(%)

组别	眼数	轻度	中度	重度
联合组	68	55(80.9)	12(17.6)	1(1.5)
对照组	73	46(60.0)	23(31.5)	4(5.5)

( $F_{组间}=28.716, P<0.01; F_{时间}=35.042, P<0.01$ ,表3)。

**2.4 治疗后两组DME分级情况** 治疗12wk后,联合组黄斑水肿轻度80.9%、中度17.6%、重度1.5%,对照组轻度60.0%、中度31.5%、重度5.5%,两组比较差异有统计学意义( $z=-2.395, P=0.017$ ,表4)。

### 3 讨论

DME是四大致盲原因之一,随着我国人民生活水平的不断提高,人口老龄化加重,糖尿病性视网膜病变的发病率在逐年增高,严重影响患者的生存质量和视功能<sup>[3]</sup>。DME是导致糖尿病患者视力损害的常见原因,其发病部位主要在眼部,常见的临床表现有视网膜出血和水肿等<sup>[4]</sup>。据文献<sup>[5]</sup>统计,有10a糖尿病史的患者,7%有视网膜病变,15a病史患者约25%,20a病史2型糖尿病患者,口服降糖药,其发生率为60%,注射胰岛素者为84%。糖尿病是糖代谢紊乱为主的多系统疾病,易导致视网膜组织代谢紊乱,致使视网膜血管功能及结构异常<sup>[6]</sup>。长期糖尿病性黄斑水肿会对视力造成不可逆的损伤<sup>[7-8]</sup>。其影响因素有:糖尿病性视网膜病变的严重程度、糖尿病病程、玻璃体后脱离、妊娠与白内障手术、代谢控制<sup>[9]</sup>。临床常采用激光治疗和药物治疗如曲安奈德等,具有复发率高、不良反应较多等缺陷。糖尿病所致的眼内新生血管管壁脆性高,易出现出血、水肿和渗漏等。雷珠单抗注射液是一种单克隆抗体片段(FAB),其与贝伐单抗(bevacizumab)从相同亲本鼠抗体中提取<sup>[10]</sup>,其作用效果是抑制新生血管的生长,减少渗出。本研究采取雷珠单抗联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿患者,在不同时间对BCVA、CRT、TMV、黄斑水肿分级四方面进行分析<sup>[11-12]</sup>。

本次结果显示治疗前两组患者BCVA、CRT、TMV、黄斑水肿四项指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后2wk,联合组患者的最佳矫正视力逐渐增加明显高于对照组,黄斑中心视网膜厚度逐渐变薄,总体积也在逐渐减小,且联合组未出现感染性眼内炎、黄斑缺血等并发症。连续治疗6、12wk后,BCVA持续增加,CRT减小。抗VEGF联合视网膜激光光凝治疗的优点考虑可能与下列因素有关:(1)抗VEGF联合视网膜激光光凝治疗,能够避免单纯激光治疗后局部高渗高血糖对于视网膜的再次损伤,能够保护窗口期视网膜的修复<sup>[13]</sup>;(2)抗VEGF联合视网膜激光光凝治疗,能够协同抑制局部黄斑上皮细胞的氧化应激损伤,减轻炎症因子的浸润导致的黄斑水肿<sup>[14-15]</sup>。从本研究来看,抗血管内皮生长因子药物雷珠单抗联合激光治疗DME患者的效果优于单用激光治疗。与普通药物相比,雷珠单抗是新型抗新生血管的靶向治疗药物,是抗VEGF

抗体中经过竞争性优选获得的亲和力成熟的抗原结合片段,具有直达病灶、时间短、作用效果好的特点<sup>[7]</sup>。该药物通过视网膜全层直达靶组织而发挥作用,降低血管的通透性,增加视网膜对药物的吸收,且能防止眼内炎症、黄斑水肿等并发症的风险,优点多于普通药物曲安奈德。

本研究存在局限性:(1)选取的样本量少,多缺乏中心研究。(2)本研究中应对纳入的病例进行进一步系统化分析,如男女各一组等,以防存在临床偏移性。

综上所述,抗血管内皮生长因子药物联合激光治疗DME的效果优于单用激光治疗。尽早用合适有效的方法治疗可明显延缓视网膜病变的发生。

### 参考文献

- 1 Yiu G, Manjunath V, Chiu SJ, et al. Effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on choroidal thickness in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):745-751
- 2 季玲,陈婷妍,梁勇. 糖尿病性黄斑水肿的早期诊断与治疗. *国际眼科杂志* 2014;14(10):1809-1811
- 3 王少程,林思勇,郑曰忠,等. 2型糖尿病患者脉络膜厚度与视网膜病变严重程度的关系. *中华医学杂志* 2015;95(32):2584-2588
- 4 Bressler SB, Melia M, Glassman AR, et al. Ranibizumab plus prompt or deferred laser for diabetic macular edema in eyes with vitrectomy before anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2015;35(12):2516-2528
- 5 李延兵. 2型糖尿病病程进展与胰岛素强化治疗. *中国糖尿病杂志* 2016;24(3):286-288
- 6 章晖,叶波,邱新文,等. 雷珠单抗辅助23G玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变. *眼科新进展* 2014;34(10):975-977
- 7 李沐岩,刘莎莎,刘丽华,等. 玻璃体内注射雷珠单抗联合视网膜光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的临床疗效及安全性评价. *吉林大学学报(医学版)* 2015;41(3):643-647
- 8 刘建伟,李聪伶,于海群. 雷珠单抗玻璃体内注射对增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割术效果的影响. *眼科新进展* 2016;36(3):265-267
- 9 Gundogan FC, Yolcu U, Akay F, et al. Diabetic macular edema. *Pak J Med Sci* 2016;32(2):505-506
- 10 赖静怡,杜驰,马萍萍,等. 雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的报告. *国际眼科杂志* 2016;16(4):767-769
- 11 Campochiaro PA, Khanani A, Singer M, et al. Enhanced benefit in diabetic macular edema from AKB-9778 Tie2 activation combined with vascular endothelial growth factor suppression. *Ophthalmology* 2016;123(8):1722-1730
- 12 Do DV, Nguyen QD, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema patients with and without prior anti-vascular endothelial growth factor treatment: outcomes from the Phase 3 Program. *Ophthalmology* 2016;123(4):850-857
- 13 刘志南,邓国华,江一. 光凝前雷珠单抗玻璃体内注射对CNV患者黄斑区视网膜及视功能的影响. *眼科新进展* 2015;35(4):365-367
- 14 Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema; 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015;122(10):2044-2052
- 15 Colucciello M. Current intravitreal pharmacologic therapies for diabetic macular edema. *Postgrad Med* 2015;127(6):640-653