

黄斑局灶/格栅样光凝术联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效

任红苗,高志娟

作者单位:(276002)中国山东省临沂市中医医院眼科

作者简介:任红苗,女,本科,副主任医师,研究方向:临床眼科。

通讯作者:任红苗. 13583992089@139.com

收稿日期:2018-02-21 修回日期:2018-05-14

Efficacy of macular focal/grid laser photocoagulation with Ranibizumab for diabetic macular edema

Hong-Miao Ren, Zhi-Juan Gao

Department of Ophthalmology, Chinese Medicine Hospital of Linyi City, Linyi 276002, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong - Miao Ren. Department of Ophthalmology, Chinese Medicine Hospital of Linyi City, Linyi 276002, Shandong Province, China. 13583992089@139.com

Received:2018-02-21 Accepted:2018-05-14

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of macular focal/grid laser photocoagulation with Ranibizumab on the treatment of diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** Totally 70 patients (99 eyes) with DME treated in our hospital from August 2014 to August 2016 were randomly divided into the observation group and the control group, with 50 eyes and 49 eyes, respectively. Patients in control group were treated with macular focal/grid laser photocoagulation, and based on this, the observation group was treated with intravitreal injection of ranibizumab at 5-7d before operation. The best corrected visual acuity (BCVA) before and after operation was compared between the two groups. Central macular thickness (CMT) was examined by optical coherence tomography (OCT), and fluorescein fundus angiography (FFA) was used to examine the leakage area of retinal neovascularization (RNV) and macular edema.

• **RESULTS:** The BCVA in both groups increased significantly after operation, and the BCVA in observation group was significantly higher than that of the control group at each time point after operation, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the CMT and leakage area of RNV in both groups significantly decreased, and the leakage area of the observation group were significantly less than those in control group at each time point ($P<0.05$). There were different degrees of macular edema leakage in the two groups before

operation, and the proportion of eye with macular edema and leakage in observation group was significantly lower than that in control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). No obvious complications occurred in the two groups.

• **CONCLUSION:** Compared with macular focal/grid laser photocoagulation, the combination of macular focal/grid laser photocoagulation and ranibizumab has better curative effect on DME and RNV reduction. Moreover, the patients' visual acuity improve significantly with a higher safety.

• **KEYWORDS:** macular focal/grid laser photocoagulation; ranibizumab; diabetic macular edema

Citation: Ren HM, Gao ZJ. Efficacy of macular focal/grid laser photocoagulation with Ranibizumab for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(6):1085-1088

摘要

目的:探讨单独采用黄斑局灶/格栅样光凝术与黄斑局灶/格栅样光凝术联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)患者的疗效。

方法:本研究观察对象为2014-08/2016-08于我院眼科治疗的DME患者70例99眼,按照治疗方式不同分为观察组与对照组。对照组49眼单独行黄斑局灶/格栅样光凝术治疗,观察组50眼在此基础上术前5~7d加用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。比较两组患者手术前后最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA),光学相干断层成像技术(optical coherence tomography,OCT)检查各时期中央黄斑厚度(central macular thickness,CMT),采用荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography,FFA)检查比较视网膜新生血管(retinal neovascularization,RNV)渗漏面积以及黄斑水肿渗漏情况。

结果:两组患者手术后BCVA均明显改善,且观察组术后各时间点均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后CMT、RNV渗漏面积均显著降低,且观察组术后各时间点均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组术前均有不同程度黄斑水肿渗漏发生,术后观察组黄斑水肿渗漏眼数比例显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组均无明显并发症出现。

结论:黄斑局灶/格栅样光凝术联合雷珠单抗联合治疗DME疗效更优,视力改善更显著。

关键词:黄斑局灶/格栅样光凝术;雷珠单抗;糖尿病性黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.24

引用:任红苗,高志娟.黄斑局灶/格栅样光凝术联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效.国际眼科杂志 2018;18(6):1085-1088

0 引言

2011年国际糖尿病联合会一项报道预测2015年全球糖尿病(diabetes mellitus,DM)患者会超过5.52亿,而我国DM患者已达1.14亿,关于DM及其并发症的防治已处于刻不容缓的地步^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是DM患者高发的一种眼部微血管并发症,也是成年人致盲的主要因素之一。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)是DR患者视力损失的主要原因,给患者的生活及工作带来极大的不便。激光光凝术是以往DME治疗的主要方案,沿用至今^[2]。国内外大量文献报道视网膜激光治疗一定程度能够延缓DME患者视力的损失,但在改善视功能方面较为局限^[3]。近年来医学界深入研究DME的发病机制,发现血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)与DME的发生及发展过程关系紧密,斯坦福大学Nguyen在2006年首次对DME患者采用雷珠单抗治疗并取得良好疗效^[4]。我们探讨单独采用黄斑局灶/格栅样光凝术与黄斑局灶/格栅样光凝术联合雷珠单抗治疗DME患者的疗效,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究观察对象为2014-08/2016-08于我院眼科治疗的DME患者70例99眼,按照治疗方式不同分为观察组与对照组。对照组35例49眼行单独黄斑局灶/格栅样光凝术治疗,观察组35例50眼在此基础上术前5~7d加用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。观察组中男19例28眼,女16例22眼,年龄48~75(平均 56.44 ± 7.45)岁;DM病程8~22(平均 12.23 ± 2.43)a;对照组中男19例25眼,女16例24眼,年龄49~78(平均 57.11 ± 7.23)岁;DM病程5~20(平均 11.87 ± 2.56)a。纳入标准:均符合中华医学会糖尿病学分会联合《中华内分泌代谢杂志》的《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[1]的诊断标准;OCT检查 $CMT \geq 250 \mu m$;视网膜增厚位于黄斑中心 $500 \mu m$ 以内;术前血糖控制于正常水平;排除标准:BCVA(LogMAR) ≥ 2.0 ;眼压 $\geq 22 mmHg$;合并视网膜脱离、白内障、青光眼等眼科疾病;有眼科手术治疗史或外伤史。比较两组患者DM病程、年龄、性别等一般资料无统计学意义($P > 0.05$),有比较意义。本研究实施前获我院伦理委员会批准。

1.2 方法 对照组患眼行单独黄斑局灶/格栅样光凝术治疗,观察组在此基础上术前5~7d加用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。观察组注药前连续3d采用妥布霉素滴眼液滴眼,4次/d。常规消毒、铺巾及表面麻醉,5%聚维酮碘滴眼,在角膜缘外3.5mm处垂直刺入眼内,以眼球中心缓慢推注0.05mL雷珠单抗,缓慢抽出注射器并采用棉球轻压。随访3d观察无晶状体损伤、眼压升高、玻璃体积血等发生,连续3d采用妥布霉素眼液滴眼,4次/d。黄斑局

灶/格栅样光凝术于注药后5~7d进行,术前采用复方托吡卡胺滴眼液散瞳,后行常规消毒、铺巾及表面麻醉。避开黄斑乳头区采用波长为568nm的氩黄激光,距黄斑中心凹大于 $500 \mu m$ 行“C”形格栅样光凝,光斑直径设置为 $50 \mu m$,曝光时间范围0.10~0.15s,激光能量范围100~230mW,以局部出现淡白色光凝斑(I级)为适宜强度。

指标判定标准:术前与术后1、3、6mo,1a采用新国标视力表进行视力检查,以LogMAR换算为BCVA;CMT:取坐位,固视,运用OCT快速扫描方式水平及垂直扫描检查黄斑中心凹,采用OCT自带软件计算视网膜色素上皮至中心凹处视网膜内表面的距离,即为中央黄斑厚度(central macular thickness,CMT);FFA检查比较视网膜新生血管(retinal neovascularization,RNV)渗漏面积以及黄斑水肿渗漏情况,RNV渗漏面积计算参照文献^[5],采用SPOT软件,荧光显微镜运用红荧光进行选择性地PECAM-1阳性染色进行CNV图片拍摄,用绿荧光进行脉络膜上激光斑绿荧光区域的图片拍摄,得出CNV面积及其渗漏面积的总和;随访1a统计并发症发生情况。

统计学分析:运用SPSS19.0统计软件,计数资料采用百分率(%)的形式记录,组间比较行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,重复测量数据比较采用重复测量数据的方差分析,两两组内比较采用LSD-*t*检验,组间比较行独立样本*t*检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术前后BCVA比较 两组手术前后BCVA均明显改善,差异具有统计学意义($F_{组间} = 28.64, P_{组间} < 0.05; F_{时间} = 15.32, P_{时间} < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者手术前后CMT、RNV渗漏面积比较 两组患者术后CMT、RNV渗漏面积均显著降低,差异有统计学意义(CMT: $F_{组间} = 654.64, P_{组间} < 0.05; F_{时间} = 345.43, P_{时间} < 0.05$;RNV渗漏面积: $F_{组间} = 1214.23, P_{组间} < 0.05; F_{时间} = 775.56, P_{时间} < 0.05$),见表2、3,图1。

2.3 两组手术前后黄斑水肿渗漏比较 两组患者术前均有不同程度黄斑水肿渗漏发生,术后1a观察组黄斑水肿渗漏24眼(48%)显著低于对照组40眼(82%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组患者并发症发生情况 对照组患者1眼出现眼压 $> 28 mmHg$,经降压治疗后迅速减退,两组患者均无视网膜脱离、眼内炎症等眼部严重并发症发生。

3 讨论

DR是DM患者最严重的糖尿病性微血管病变之一,是因视网膜微循环障碍导致的一系列眼部病变,包括微血管瘤及新生血管生成,出现棉绒斑、玻璃体积血、硬性渗出等典型眼底病变。DME对患眼黄斑中心视功能带来严重的损伤,进而对患者的生活质量造成极大影响^[6-8]。目前对DME的发病原因众多学者主要持以下观点:DM患者在缺氧状态持续刺激下,患视网膜血管周细胞逐渐凋亡,RBR受到持续破坏,黄斑水肿及新生血管生成还包括VEGF、bFGF、ICAM、PDGF等细胞因子异常表达加之异常的玻璃体视网膜解剖界面等因素^[9]。

黄斑局灶/格栅样激光光凝对具有旺盛代谢的光感受器复合体起到直接破坏作用,降低视网膜厚度并降低视网

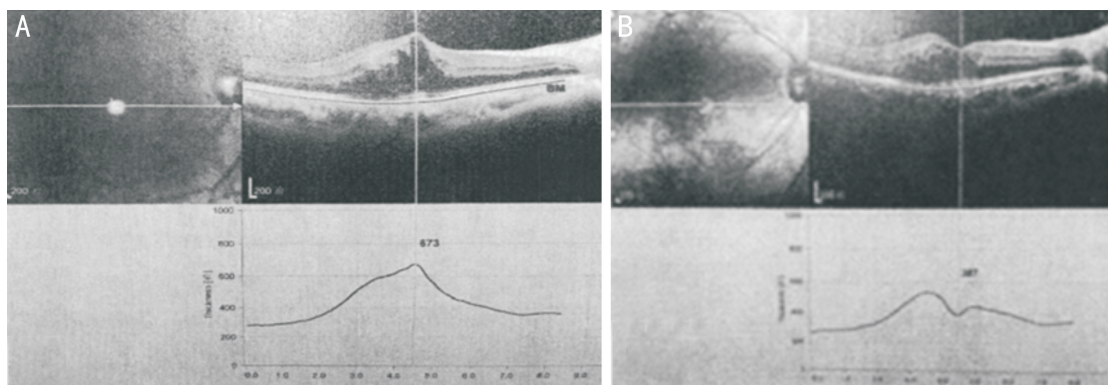


图1 患者,女,65岁 A:术前;B:术后1a。

表1 两组患者手术前后 BCVA 比较

分组	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 1a
观察组	50	0.46±0.08	0.35±0.12 ^a	0.31±0.13 ^{a,c}	0.25±0.11 ^{a,c,e}	0.26±0.10 ^{a,c,e}
对照组	49	0.45±0.07	0.39±0.07 ^a	0.34±0.08 ^{a,c}	0.28±0.09 ^{a,c,e}	0.29±0.09 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.661	3.536	5.058	4.451	5.226
<i>P</i>		>0.05	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:行单独黄斑局灶/格栅样光凝术治疗;观察组:在对照组基础上术前5~7d 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。^a*P*<0.05 vs 术前;^c*P*<0.05 vs 术后1mo;^e*P*<0.05 vs 术后3mo。

表2 两组患者手术前后 CMT 比较

分组	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 1a
观察组	50	636.23±76.21	532.21±65.34 ^a	421.45±54.32 ^{a,c}	376.76±46.34 ^{a,c,e}	314.46±44.34 ^{a,c,e,g}
对照组	49	639.32±80.01	587.43±75.34 ^a	543.21±69.45 ^{a,c}	494.36±63.34 ^{a,c,e}	465.45±56.42 ^{a,c,e,g}
<i>t</i>		0.272	3.898	9.728	10.549	14.821
<i>P</i>		0.786	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:行单独黄斑局灶/格栅样光凝术治疗;观察组:在对照组基础上术前5~7d 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。^a*P*<0.05 vs 术前;^c*P*<0.05 vs 术后1mo;^e*P*<0.05 vs 术后3mo;^g*P*<0.05 vs 术后6mo。

表3 两组患者手术前后 RNV 渗漏面积比较

分组	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 1a
观察组	50	26.34±4.34	5.67±1.23 ^a	6.11±1.27 ^{a,c}	6.34±1.32 ^{a,c,e}	6.50±1.15 ^{a,c,e}
对照组	49	26.28±5.21	11.32±2.33 ^a	12.02±2.48 ^a	12.54±2.62 ^{a,c,c}	13.02±2.23 ^{a,c,c}
<i>t</i>		0.062	15.131	14.968	14.914	18.337
<i>P</i>		0.954	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:行单独黄斑局灶/格栅样光凝术治疗;观察组:在对照组基础上术前5~7d 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。^a*P*<0.05 vs 术前;^c*P*<0.05 vs 术后1mo;^e*P*<0.05 vs 术后3mo。

膜外层耗氧量,缺血的内层视网膜氧分可由脉络膜毛细血管供给,缺氧状态显著缓解。升高视网膜氧分压后小动脉收缩,静水压降低,液体外渗减少,黄斑水肿减轻^[8]。光凝损伤 RPE 外层视网膜,可促进静脉及毛细血管内皮增殖,刺激产生新的 RPE,促进修复血管内皮细胞, RPE 转运功能增强,加速修复血-视网膜屏障,缓解黄斑水肿^[9]。很多报道均证实黄斑区格栅样光凝具有一定的疗效,但激光属于有创治疗,对光感受器产生破坏作用,损伤视网膜脉络膜,手术操作不仔细甚至造成视野缺损,降低黄斑光敏感度,严重者甚至损伤中心视功能^[10]。本研究结果显示术后1a内对照组虽然 BCVA 得到一定提升,但观察组提升幅度明显较高,这得益于抗 VEGF 药物在消除新生血管、减轻水肿的协同作用。

随着眼科研究学者对 DR 病理生理机制的不断深入

研究,发现 DR 患者视网膜及玻璃体腔内 VEGF 显著高于正常眼,且证实黄斑水肿病情与 VEGF 浓度呈明显正相关关系^[11]。这些研究为雷珠单抗等抗 VEGF 药物在 DR 的治疗提供理论依据^[12]。雷珠单抗具有很高的生物利用度,属于抗 VEGF-A 亚型单克隆抗体,抑制 VEGF 与其受体的结合,达到抑制 RNV 生成,减轻已生成的 RNV,血-视网膜屏障通透性的调控,使血管通透性降低,加快吸收视网膜内渗液,减轻黄斑水肿的目的^[13]。本探究结果显示联合雷珠单抗治疗在术后各时间内 CMT、RNV 渗漏面积、黄斑水肿渗漏方面均由于对照组,这与 Hirano 等^[13]研究结果相一致。临床观察并查阅文献显示黄斑区格栅样光凝虽然对 DME 具有确切的疗效,但其本身激光具有一定的创伤,对光感受器造成不同程度的破坏,损伤视网膜脉络膜,随时间推移激光瘢痕不断扩大,可能造成不同程

度的黄斑光敏感度降低,视野缺损等。因此有研究认为雷珠单抗联合治疗可通过降低激光治疗能量,减少损失,但其有待进一步研究。

综上所述,黄斑局灶/格栅样光凝术与联合雷珠单抗联合治疗相较于单独黄斑局灶/格栅样光凝术治疗 DME 患者疗效更优,视力改善更显著,安全性也能得到保障。

参考文献

- 1 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):447-498
- 2 董明霞, 李冬育, 董如娇, 等. 不同药物玻璃体腔注射治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿的疗效观察. 中国实用眼科杂志 2015; 33(9): 980-984
- 3 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
- 4 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
- 5 李海辉, 王彦荣, 刘洋, 等. 三种方法治疗糖尿病性黄斑水肿的对比研究. 中国临床研究 2016;14(9):1248-1251
- 6 Romero-Aroca P. Is laser photocoagulation treatment currently useful in diabetic macular edema? *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2015; 4(1):5-8

- 7 顾永欣, 高晓唯, 肖云, 等. 黄斑区格栅样光凝与玻璃体腔注射雷珠单抗治疗维吾尔族糖尿病黄斑水肿的疗效对比. 中国急救医学 2015; 35(s2):370-372
- 8 Ogura S, Yasukawa T, Kato A, *et al.* Indocyanine green angiography-guided focal laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;234(3):139-150
- 9 徐浩, 白宁艳, 吕鹏, 等. 雷珠单抗玻璃体内注射与黄斑部格栅样光凝联合治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察. 眼科新进展 2015; 35(8):781-783
- 10 周荣乐. 雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿 41 例对照观察. 陕西医学杂志 2016; 45(1):91-92
- 11 姜虎林, 韩旭巍, 张生奇, 等. 玻璃体腔内注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿. 国际眼科杂志 2014; 14(7): 1253-1256
- 12 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
- 13 Hirano T, Toriyama Y, Iesato Y, *et al.* Effect of leaking perifovealmicroaneurysms on resolution of diabetic macular edema treated by combination therapy using anti-vascular endothelial growth factor and short pulse focal/grid laser photocoagulation. *Jap J Ophthalmol* 2017;61(1):51-60