

引文格式:刘斌,杨玉霞,刘杏,李伟力,莫正政. 玻璃体内注射 Lucentis 治疗糖尿病黄斑水肿[J]. 眼科新进展,2015, 35(1):45-47. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0013

【应用研究】

# 玻璃体内注射 Lucentis 治疗糖尿病黄斑水肿<sup>△</sup>

刘斌 杨玉霞 刘杏 李伟力 莫正政

## Intravitreal injection of Lucentis for diabetic macular edema

LIU Bin, YANG Yu-Xia, LIU Xing, LI Wei-Li, MO Zheng-Zheng

【Key words】 Lucentis; diabetic macular edema; intravitreal injection

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical therapeutic efficacy of intravitreal injection of Lucentis for diabetic macular edema (DME). **Methods** Thirty cases of 33 eyes diagnosed as DME were collected, the intravitreal injection of 0.05 mL Lucentis (10 g · L<sup>-1</sup>) was performed, and the best-corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and central macular volume (CMV) with 1mm diameter were measured and recorded at 1 day, 1 month, 3 months, 6 months after injection. Then the relationship between BCVA at 3 months after injection and sexual, age, duration, BCVA before injection, type of DME, CRT, CMV were analyzed. **Results** There was no statistical difference in intraocular pressure before and after injection of all 33 eyes ( $P > 0.05$ ). The BCVA, CRT and CMV before injection were  $15.6 \pm 10.7$ , ( $499.3 \pm 186.1$ )  $\mu\text{m}$  and ( $0.332 \pm 0.132$ )  $\text{mm}^3$ . The BCVA at 1 day, 1 month, 3 months and 6 months after injection were  $21.7 \pm 13.7$ ,  $25.2 \pm 14.2$ ,  $30.7 \pm 12.9$  and  $30.2 \pm 14.5$ , respectively. The CRT at those time points were ( $407.4 \pm 176.5$ )  $\mu\text{m}$ , ( $303.8 \pm 94.4$ )  $\mu\text{m}$ , ( $231.7 \pm 43.3$ )  $\mu\text{m}$  and ( $244.9 \pm 66.6$ )  $\mu\text{m}$ , respectively. The CMV were ( $0.278 \pm 0.161$ )  $\text{mm}^3$ , ( $0.228 \pm 0.104$ )  $\text{mm}^3$ , ( $0.205 \pm 0.089$ )  $\text{mm}^3$  and ( $0.203 \pm 0.113$ )  $\text{mm}^3$ , respectively. Except for 3 months and 6 months after injection, the BCVA, CRT and CMV at other time after injection were better than before injection, and the differences were statistical significant (all  $P < 0.05$ ). The BCVA at 3 months after injection were related to the disease duration, preoperative BCVA, CRT and CMV changes (all  $P < 0.05$ ), had no relationship with sexual, age and type of DME (all  $P > 0.05$ ). **Conclusions** The intravitreal injection of Lucentis is effective for treating the DME and improving the BCVA, and the postoperative BCVA recovery are dependent to the preoperative BCVA, disease duration and postoperative DME degree.

【关键词】 Lucentis; 糖尿病黄斑水肿; 玻璃体内注射

【摘要】 **目的** 观察玻璃体内注射 Lucentis 治疗糖尿病黄斑水肿的效果。**方法** 确诊为糖尿病黄斑水肿者 30 例 33 眼, 给予玻璃体内注射 10 g · L<sup>-1</sup> Lucentis 0.05 mL, 观察治疗前和治疗后 1 d、1 个月、3 个月、6 个月时患者的最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA)、黄斑区中心凹厚度 (central retinal thickness, CRT) 和黄斑区 1 mm 直径平均体积 (central macular volume, CMV), 并分析患者治疗后 3 个月 BCVA 与性别、年龄、病程、治疗前 BCVA、DME 类型、CRT 和 CMV 的变化之间的相关性。**结果** 33 眼治疗前后眼压差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗前 BCVA、CRT、CMV 分别为 ( $15.6 \pm 10.7$ ) 个字母数、( $499.3 \pm 186.1$ )  $\mu\text{m}$ 、( $0.332 \pm 0.132$ )  $\text{mm}^3$ 。治疗后 1 d、1 个月、3 个月、6 个月的 BCVA 分别是 ( $21.7 \pm 13.7$ ) 个字母数、( $25.2 \pm 14.2$ ) 个字母数、( $30.7 \pm 12.9$ ) 个字母数、( $30.2 \pm 14.5$ ) 个字母数, CRT 分别为 ( $407.4 \pm 176.5$ )  $\mu\text{m}$ 、( $303.8 \pm 94.4$ )  $\mu\text{m}$ 、( $231.7 \pm 43.3$ )  $\mu\text{m}$ 、( $244.9 \pm 66.6$ )  $\mu\text{m}$ , CMV 分别为 ( $0.278 \pm 0.161$ )  $\text{mm}^3$ 、( $0.228 \pm 0.104$ )  $\text{mm}^3$ 、( $0.205 \pm 0.089$ )  $\text{mm}^3$  和 ( $0.203 \pm 0.113$ )  $\text{mm}^3$ 。除 3 个月和 6 个月外, 治疗后其他时间 BCVA、CRT 和 CMV 均较治疗前好, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。3 个月后的 BCVA 与病程、术前 BCVA、CRT 和 CMV 变化相关 (均  $P < 0.05$ ), 与性别、年龄和 DME 类型无关 (均  $P > 0.05$ )。**结论** 玻璃体内注射 Lucentis 治疗糖尿病黄斑水肿有效, 并能改善 BCVA, 术后 BCVA 恢复与术前 BCVA、病程和术后 DME 程度相关。

7 Shirado M. Dyslipidaemia and age-related involutional blepharoptosis [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2012, 65 (6): 146-150.

8 Stasior GO, Lemke BN, Wallow IH, Dortzbach RK. Levator aponeurosis elastic fiber network [J]. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*, 1993, 9 (1): 1-10.

9 Amälinei C, Cătruntiu ID, Bălan RA. Biology of metalloproteinases [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2007, 48 (4): 323-334.

10 Shore JW, McCord CD. Anatomic changes in involutional blepharoptosis [J]. *Am J Ophthalmol*, 1984, 98 (1): 21-27.

11 Finsterer J. Ptosis: Causes, presentation and management [J]. *Aesth Plast Surg*, 2003, 27 (3): 193-204.

12 Schlötzer U, Stojkovic M, Hofmann-Rummelt C, Claus C, Kruse FE, Leonard M, et al. The pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112 (4): 694-704.

13 Wabbels B, Schroeder JA, Voll B, Siegmund H, Lorenz B. Electron microscopic findings in levator muscle biopsies of patients with isolated congenital or acquired ptosis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245 (10): 1533-1541.

mm<sup>3</sup>、(0.205±0.089)mm<sup>3</sup>、(0.203±0.113)mm<sup>3</sup>。治疗后1 d、1个月、3个月、6个月的BCVA、CRT、CMV均优于治疗前(均为 $P<0.05$ )。治疗后各时间点间比较,除治疗后3个月与6个月间BCVA、CRT、CMV差异无统计学意义(均为 $P>0.05$ )外,其余各时间点间3项指标差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$ )。治疗后3个月BCVA与病程、治疗前BCVA、CRT和CMV的变化相关(均为 $P<0.05$ )、与性别、年龄、DME类型不相关(均为 $P>0.05$ )。**结论** 玻璃体内注射Lucentis可以有效治疗糖尿病黄斑水肿,提高视力,且预后与治疗前BCVA、病程、治疗后黄斑水肿减轻程度具有相关性。

糖尿病是由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢紊乱,糖尿病视网膜病变是其常见的眼部并发症之一。而影响糖尿病患者视力下降甚至丧失的最主要原因是糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)<sup>[1]</sup>。临床上主要使用黄斑区格栅样光凝消除DME,但此法只是对症治疗,对于提高患者视力疗效有限<sup>[2]</sup>;并且激光光凝术本身可能加重炎症反应而增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达,从而加重DME<sup>[3]</sup>。我们采用玻璃体内注射Lucentis治疗DME,并对可能影响治疗后最佳矫正视力(best-corrected visual acuity,BCVA)的多种因素进行了多元回归分析,现报告如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2013年4月至11月在我院眼科经眼底荧光血管造影及光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)确诊为DME的患者30例33眼为研究对象。均排除角膜病、青光眼、严重白内障等可能严重影响本研究结果的疾病。其中男17例19眼,女13例14眼;年龄45~70岁,平均57.5岁;病程2个月~2 a。DME类型:弥漫性16眼(48.5%),黄斑囊样水肿10眼(30.3%),伴神经上皮层脱离7眼(21.2%)。在治疗前,所有患者均签署知情同意书。

**1.2 方法** Lucentis玻璃体内注射操作步骤:术前复方托吡卡胺滴眼液充分散大瞳孔,爱尔凯因表面麻醉3次后,按无菌手术要求常规消毒铺巾,贴手术贴膜,结膜囊滴0.25 g·L<sup>-1</sup>碘伏消毒30 s,生理盐水冲洗结膜囊。使用诺华公司自带的注射器于颞上方角膜缘后4 mm处垂直巩膜面进针,确认针头进入玻璃体后缓慢推注10 g·L<sup>-1</sup>Lucentis注射液(LUCENTIS·Ranibizumab Injection美国诺华公司)0.05 mL。术毕结膜囊涂典必殊眼膏,术眼包扎。

**1.3 观察指标** 所有患者治疗前及治疗后均进行详细的眼科检查,包括OCT及FFA检查,记录治疗前及治疗后1 d、1个月、3个月、6个月时BCVA、眼压、黄斑中心凹厚度(central retinal thickness,CRT)

和黄斑区1 mm直径平均体积(central macular volume,CMV)。其中视力检查采用ETDRS视力表检查法,记录患者所能看到的最大字母个数。

**1.4 统计学分析** 统计学分析均使用SPSS 17.0软件进行。对治疗前后BCVA、眼压、CRT、CMV采用配对 $t$ 检验分析。对治疗后3个月BCVA的变化进行多元回归分析,以治疗后BCVA为因变量,年龄、病程、治疗前BCVA为自变量进行多元线性回归分析;以治疗后BCVA为因变量,性别、DME类型、CRT和CMV的变化为自变量进行Logistic多元回归分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

**2.1 眼压变化情况及并发症** 33眼治疗过程中均未发现眼内出血、视网膜脱离、眼内炎等严重并发症。治疗前眼压为(17.7±2.3)mmHg(1 kPa=7.5 mmHg),治疗后1 d、1个月、3个月、6个月眼压分别为(18.2±3.1)mmHg、(17.3±2.8)mmHg、(16.9±3.8)mmHg、(17.5±2.7)mmHg,治疗前及治疗后不同时间点间眼压差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$ )。

**2.2 治疗后BCVA、CRT和CMV的变化** 治疗前后BCVA、CRT和CMV情况见表1。与治疗前比较,治疗后1 d、1个月、3个月、6个月的BCVA均明显提高,CRT变薄,CMV减小,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$ )。治疗后3个月内,BCVA呈上升趋势,CRT、CMV呈下降趋势,各时间点间比较差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$ );治疗后3个月与6个月比较,BCVA、CRT、CMV差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$ )。

**2.3 BCVA的相关性分析** 多元线性回归分析发现,治疗后3个月BCVA与病程、治疗前BCVA相关( $P=0.018$ 、0.001),与年龄无相关性( $P=0.733$ )。Logistic回归分析显示,治疗后3个月BCVA与反映黄斑区视网膜水肿消退情况的CRT和CMV的变化相关( $P=0.011$ 、0.008),与性别及DME类别不相关( $P=0.467$ 、0.071)。

表1 治疗前后BCVA、CRT和CMV的变化

| Table 1 Preoperative and postoperative BCVA,CRT and CMV changes |              |                     |                       |                        |                        |
|---|--------------|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| (x̄±s)  |              |                     |                       |                        |                        |
| Item  | Preoperation | Postoperative 1 day | Postoperative 1 month | Postoperative 3 months | Postoperative 6 months |
| BCVA/letters' number  | 15.6±10.7    | 21.7±13.7           | 25.2±14.2             | 30.7±12.9              | 30.2±14.5              |
| CRT(/μm)  | 499.3±186.1  | 407.4±176.5         | 303.8±94.4            | 231.7±43.3             | 244.9±66.6             |
| CMV(V/mm <sup>3</sup> )   | 0.332±0.132  | 0.278±0.161         | 0.228±0.104           | 0.205±0.089            | 0.203±0.113            |

### 3 讨论

DME 是糖尿病视网膜病变患者的常见并发症。美国早期治疗糖尿病视网膜病变研究小组 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) 提出格栅样光凝治疗 DME, 可降低持续性 DME 的发生率<sup>[4]</sup>。该治疗方法曾广泛应用于 DME 的治疗, 但大量研究显示, 格栅样光凝对于患者视功能恢复效果极其有限。接受激光光凝治疗的 DME 患者在随后 3 a 的随访中大概只有 3% 有较为明显的视力提高<sup>[5-6]</sup>, 而却有 10% ~ 15% 会发展为中度或更甚的视功能损害<sup>[7]</sup>。因此临床上不断地深入研究 DME 的发病机制以寻找更为理想可靠的治疗方法。

国内外学者对 DME 进行研究后普遍认为血管活性因子的过度表达促进新生血管的生成, 导致视网膜血管通透性改变, 进而使血-视网膜屏障破坏是 DME 形成的病理机制<sup>[8-9]</sup>。Miller 等<sup>[10]</sup> 及 Owen 等<sup>[11]</sup> 研究发现视网膜广泛无灌注和视网膜缺血导致 VEGF 表达上调, 促进新生血管生成、视网膜水肿, DME 的程度与患者玻璃体内 VEGF 的表达水平呈正相关。VEGF 过度释放在 DME 发生、发展中的重要作用已经引起国内外学者的重视, 因此 VEGF 抑制剂在此类疾病治疗中的作用及其作用机制也成为近年来的研究热点。Ollendorff 等<sup>[12]</sup> 和 Kriechbaum 等<sup>[13]</sup> 报道玻璃体内注射有抗 VEGF 作用的 Avastin 治疗 DME, 对于减轻 DME、改善视力有显著疗效。但是 Avastin 的分子量大, 降解过快, 随着玻璃体内 Avastin 浓度的降低, DME 很快会再次加重<sup>[14-15]</sup>。Lucentis 为第 2 代重组的人类单克隆抗体, 可以与人类所有的 VEGF 亚型特异性结合, 从而抑制 VEGF 与其受体结合, 促使新生血管消退并抑制其再生, 减少血管渗漏、重建血-视网膜屏障, 从而达到促进视网膜外液吸收和消除黄斑水肿的目的。Rouvas 等<sup>[16]</sup> 在玻璃体内注射 Lucentis 初始治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床试验中发现, 玻璃体内注射 Lucentis 后, 患者 CRT 下降, 新生血管再生被明显抑制, 血管通透性改善, 视力有所提高。

我们的研究发现, 大部分患者的视力在玻璃体内注射 Lucentis 治疗后 1 d 即有提高, 随着治疗时间的延长, 药效充分释放, 视力呈现上升趋势, 在治疗后 3 个月最为显著, 6 个月时少数患者视力有回退, 但仍优于治疗前; CRT 和 CMV 的变化反映黄斑区水肿消退的程度, 玻璃体内注射 Lucentis 1 d 后黄斑区水肿就有明显消退, 且呈进行性, 治疗后 3 个月时最为显著, 6 个月时少数患者出现反复。这些临床表现提示玻璃体内注射 Lucentis 治疗后, DME 减轻或消退, 视网膜功能不同程度恢复, 视力明显提高, 其效果持续时间大约为 6 个月。通过分析我们同时发

现, 治疗后 3 个月时 BCVA 与治疗前 BCVA、病程的长短、CRT 和 CMV 的变化有较强相关性, 患者的病程越短, 治疗前视力越好, DME 减轻程度大的患者治疗后视力提高幅度越大。而病程较长、术前 BCVA 较差的患者, 由于视网膜持续性水肿、视网膜细胞已发生不可逆的损害, 故治疗后视力提高不明显。综上, 玻璃体内注射 Lucentis 是治疗 DME、恢复视网膜功能的可靠方法, 早期治疗可以达到较好的预后。

### 参考文献

- 1 Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136 (1): 122-135.
- 2 Bandello F, Lanzetta P, Menchini U. When and how to do a grid laser for diabetic macular edema [J]? *Doc Ophthalmol*, 1999, 97 (3-4): 415-419.
- 3 Lee SN, Chhablani J, Chan CK, Wang H, Barteselli G, El-Emam S, et al. Characterization of microaneurysm closure after focal laser photocoagulation in diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155 (5): 905-912.
- 4 Early treatment diabetic retinopathy study research group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 2 [J]. *Ophthalmology*, 1987, 94 (7): 761-774.
- 5 Mitchell P, Wong TY. Management paradigms for diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (3): 505-513.
- 6 Sinclair SH, Alaniz R, Presti P. Laser treatment of diabetic macular edema: Comparison of ETDRS-level treatment with threshold-level treatment by using high-contrast discriminant central visual field testing [J]. *Semin Ophthalmol*, 1999, 14 (4): 214-222.
- 7 Early treatment diabetic retinopathy study research group. Early treatment diabetic retinopathy study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7 [J]. *Ophthalmology*, 1991, 98 (5 Suppl): 741-756.
- 8 Boras I, Lazi R, Gabri N, Luki M, Dekaris I. Anti-VEGF in treatment of diabetic macular edema [J]. *Coll Antropol*, 2011, 35 (Suppl 2N): 15-18.
- 9 Bandello F, Berchicci L, La Spina C, Battaglia Parodi M, Iacono P. Evidence for anti-VEGF treatment of diabetic macular edema [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 48 (Suppl): 16-20.
- 10 Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor in intraocular vascular disease [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (1): 106-114.
- 11 Owen LA, Hartnett ME. Soluble mediators of diabetic macular edema: the diagnostic role of aqueous VEGF and cytokine levels in diabetic macular edema [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13 (4): 476-480.
- 12 Ollendorff DA, Colby JA, Pearson SD. Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular edema [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2013, 29 (4): 392-401.
- 13 Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, Scholda C, Rainer G, Funk M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28 (1): 9-15.
- 14 Stefanini FR, Arevalo JF, Maia M. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema [J]. *World J Diabetes*, 2013, 4 (2): 19-26.
- 15 Yuksel E, Ozdek S, Yuksel N, Hasanreisoglu B. Intravitreal bevacizumab treatment for refractory diabetic macular edema [J]. *Int Ophthalmol*, 2013, 33 (6): 659-663.
- 16 Rouvas AI, Petrou P, Ntouraki A, Douvali M, Ladas I, Vergados I. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: nine-month results of a prospective study [J]. *Retina*, 2010, 30 (6): 893-902.