

引文格式: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[J].

眼科新进展,2015,35(6):566-568,575. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0153

【应用研究】

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

李素华 高永峰

作者简介:李素华,女,1980年出生,河南延津人,硕士,主治医师。主要从事眼底病方面研究。联系电话:15838727263;E-mail:lisuhua06@sohu.com

About LI Su-Hua: Female, born in 1980. Master degree. Tel: 15838727263;E-mail: lisuhua06@sohu.com

收稿日期:2014-12-25
修回日期:2015-04-10

本文编辑:付中静

作者单位:473000 河南省南阳市,南阳市中心医院眼科(李素华);450003 河南省郑州市,河南省人民医院眼科研究所(高永峰)

Received date: Dec 25, 2014

Accepted date: Apr 10, 2015

From the Department of Ophthalmology, Nanyang Central Hospital (LI Su-Hua), Nanyang 473000, Henan Province, China; The Affiliated Eye Institute of Henan Provincial People's Hospital (GAO Yong-Feng), Zhengzhou 450003, Henan Province, China

【关键词】 糖尿病性黄斑水肿;激光光凝术;雷珠单抗

【摘要】 目的 比较单用黄斑局灶/格栅样光凝术、玻璃体内注射雷珠单抗(Ranibizumab)及联合黄斑局灶/格栅样光凝术和玻璃体内注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的有效性及其安全性。方法 选取2012年1月至2013年6月南阳市中心医院收治的102例(102眼)DME患者,随机分为单纯黄斑局灶/格栅样光凝术组(A组)、单纯玻璃体内注射雷珠单抗组(B组)和黄斑局灶/格栅样光凝术联合玻璃体内注射雷珠单抗组(C组)。分别于术前、术后3个月、6个月、12个月行最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙镜、眼压、光学相干断层扫描、眼底荧光血管造影等检查,比较三种处理方式的疗效和安全性。结果 三种治疗方式均能改善DME患者BCVA、黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)、视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)渗漏,但B、C组疗效优于A组($P < 0.05$)。B、C组患者BCVA改善情况差异无统计学意义($P > 0.05$),但C组患者CMT及RNV渗漏改善情况优于B组($P < 0.0001$),表现出更理想且持久的治疗效果[BCVA: 0.2500 ± 0.0941 ; CMT: $(-162.40 \pm 26.34) \mu\text{m}$; RNV渗漏面积: $(-19.63 \pm 4.87) \text{mm}^2$],且无光凝术及雷珠单抗相关的并发症发生。结论 黄斑局灶/格栅样光凝术联合玻璃体内注射雷珠单抗能迅速减轻DME及新生血管形成,从而提高患者视力,其疗效优于单纯黄斑局灶/格栅样光凝术和联合雷珠单抗。

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的常见并发症。其中糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是导致糖尿病患者视力损害甚至失明的主要原因之一^[1]。DME可以发生在DR的任一阶段,其发生的可能性随着DR的严重程度而增加^[2]。黄斑局灶/格栅样激光光凝术是目前DME的主要治疗手段^[3]。但是近期DR临床研究网络(Diabetic Retinopathy Clinical Research Net-

Efficacy of macular focal / grid photocoagulation combined with ranibizumab for diabetic macular edema

LI Su-Hua, GAO Yong-Feng

【Key words】 diabetic macular edema; laser photocoagulation; ranibizumab

【Abstract】 Objective To explore the effects and safety of macular focal/grid laser photocoagulation, intravitreal injection of ranibizumab or a combination of above two methods for diabetic macular edema (DME). Methods A total of 102 patients (102 eyes) with DME hospitalized in Nanyang Central Hospital were randomly divided into focal/grid laser photocoagulation (group A), intravitreal injection of ranibizumab group (group B), focal/grid laser photocoagulation combined with intravitreal injection of ranibizumab group (group C). The best corrected visual acuity (BCVA), slit-lamp, intraocular pressure, optical coherence tomography, fundus fluorescein angiography were performed at pre-operation and postoperative 3 months, 6 months, 12 months. Results The BCVA, central macular thickness (CMT) and retinal neovascularization (RNV) leakage were improved in all three groups, but the group B and C were better than the group A ($P < 0.05$). No significant difference was found between group B and group C for BCVA ($P > 0.05$). However, compared with group B, obvious more improvement in CMT and RNV leakage area were achieved in group C [$P < 0.0001$; BCVA: 0.2500 ± 0.0941 ; CMT: $(-162.40 \pm 26.34) \mu\text{m}$; RNV: $(-19.63 \pm 4.87) \text{mm}^2$]. No related complication appeared. Conclusion The focal/grid laser photocoagulation combined with intravitreal injection of ranibizumab remarkably ameliorates the macular edema and RNV, improve the visual acuity in the short-term, its efficacy is better than the single macular focal/grid laser photocoagulation or intravitreal injection of ranibizumab.

work) 研究发现,严格控制血糖的DME患者即使行黄斑局灶/格栅样激光光凝术,他们的视功能在2~3a后仍然受到影响^[4]。随着对黄斑病变机制的深入研究,以雷珠单抗等为代表的抗VEGF药物应用于临床,大量多中心随机临床试验证实了其更理想的治疗效果^[5]。我们试比较传统黄斑局灶/格栅样光凝术和联合雷珠单抗治疗DME的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2012年1月至2013年6月南阳市中心医院诊断为DME的住院患者102例102眼,纳入标准:经内分泌科确诊为糖尿病;视力 ≤ 0.5 ;经眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查证实由DME引起的视力下降,且黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT) $\geq 250 \mu\text{m}$ 。排除标准:过去4个月内进行过视网膜光凝治疗或未来6个月内计划行全视网膜光凝治疗;过去4个月内有内眼手术史者;眼压(intraocular pressure, IOP) $\geq 25 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ kPa} = 7.5 \text{ mmHg}$);有影响黄斑水肿的其他眼部或全身疾病;患者收缩压 $> 180 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $> 110 \text{ mmHg}$;有心肌梗死病史、脑血管意外史者也不纳入研究。

1.2 方法 纳入患者术前完善视力、裂隙镜、IOP、FFA、OCT等相关检查。按治疗方法随机分为三组:单纯黄斑局灶/格栅样光凝术(A组)、单纯玻璃体内注射雷珠单抗组(B组)、玻璃体内注射雷珠单抗联合黄斑局灶/格栅样光凝术(C组)。患者于术后3个月、6个月、12个月各随访1次。随访内容包括:最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、IOP、OCT检查CMT、FFA检查视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)渗漏面积。

1.2.1 单纯黄斑局灶/格栅样光凝术 术前用复方托吡卡胺滴眼液散瞳后表面麻醉。应用波长为568 nm的氩黄激光避开黄斑乳头区,距黄斑中心凹 $> 500 \mu\text{m}$ 行“C”形格栅样光凝,光斑直径 $50 \mu\text{m}$,曝光时间 $0.10 \sim 0.15 \text{ s}$,能量 $100 \sim 230 \text{ mW}$,强度以局部产生淡白色光凝斑(I级)为宜。

1.2.2 玻璃体内注射雷珠单抗 患者知情同意后,在手术室内行玻璃体内注射。爱尔卡因表面麻醉后,按常规内眼手术操作流程消毒铺巾,于颞下方角巩膜缘后4 mm处垂直巩膜面进针,向玻璃体内缓慢注射 $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 雷珠单抗。注药后用无菌棉签轻压注射点 $1 \sim 2 \text{ min}$,术后涂氧氟沙星眼膏并包扎术眼。

1.2.3 玻璃体内注射雷珠单抗联合黄斑局灶/格栅样光凝术 注射 $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 雷珠单抗的方法同上,1周后行黄斑局灶/格栅样光凝术,应用波长为568 nm的氩黄激光避开黄斑乳头区,距黄斑中心凹 $> 500 \mu\text{m}$ 行“C”形格栅样光凝,具体操作同前。

1.3 统计学分析 统计分析采用SPSS 13.0软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计分析采用单因素方差分析或者配对 t 检验;计数资料统计分析采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共102例102眼患者纳入本研究。各组患者一般情况,如年龄、性别、糖尿病病史等差

异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$,见表1)。患者术前BCVA、CMT、RNV渗漏面积差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。

表1 三组患者术前一般情况

Table 1 Baseline characteristics of patients in three groups

	Group A	Group B	Group C	P
Age/year	58.13 \pm 10.86	56.33 \pm 12.84	54.19 \pm 13.36	> 0.05
Sex (Male/Female)	19/15	22/12	17/17	> 0.05
Duration of DM/year	7.94 \pm 4.83	10.18 \pm 3.20	9.32 \pm 4.22	> 0.05
BCVA	0.26 \pm 0.09	0.27 \pm 0.10	0.25 \pm 0.09	> 0.05
CMT($L/\mu\text{m}$)	404.80 \pm 54.12	398.10 \pm 41.07	417.30 \pm 33.59	> 0.05
RNV(S/mm^2)	25.58 \pm 6.19	26.06 \pm 5.42	24.99 \pm 6.34	> 0.05

2.2 BCVA BCVA用最小分辨角度对数视力LogMAR等值表示。各随访时间点三组BCVA较术前变化情况见表2,其中在任一时间点B、C组患者视力改善情况优于A组(均为 $P < 0.0001$,见图1)。A组在术后3个月时出现视力下降,这可能与激光手术导致的短暂性视力影响有关。B、C组视力提高情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。由此可见,单用雷珠单抗和雷珠单抗结合光凝治疗较单纯光凝治疗能更有效地改善DME患者视力。

Figure 1 BCVA at each time point in three groups 三组患者各时间点BCVA

表2 三组患者术后各随访时间点BCVA较术前改变情况

Table 2 Changes of postoperative BCVA at different times in three groups

Time	Group A	Group B	Group C	P
3 months	-0.0571 \pm 0.0852	0.0429 \pm 0.0646	0.0571 \pm 0.0514	0.0001
6 months	0.0071 \pm 0.0829	0.1214 \pm 0.0802	0.2143 \pm 0.0864	< 0.0001
12 months	0.0929 \pm 0.0616	0.2500 \pm 0.1401	0.2500 \pm 0.0941	0.0002

2.3 CMT CMT变化情况见图2,三组患者术后CMT随时间延长持续降低。表3示各组各时间点CMT较术前变化情况,其中术后12个月时,A、B、C三组分别较术前减低24%、27%、38%,单因素方差分析结果显示差异有统计学意义($P < 0.0001$)。且C组明显优于A、B组。

2.4 RNV 渗漏面积 术后随访RNV渗漏面积结果显示,三种处理方式均能有效减少RNV渗漏面积

(图3),其中B、C组效果显著优于A组(均为 $P < 0.0001$)。短期(3个月)B、C组即产生显著效果(表4),但随着时间推移B组抑制效果降低,RNV渗漏面积回升。术后12个月重复比较B组与C组,C组抑制RNV渗漏效果更稳定持久($P < 0.0001$)。

Figure 2 CMT at each time point in three groups 三组患者各时间点CMT

表3 三组患者术后各随访时间点CMT较术前改变情况

Table 3 Changes of postoperative CMT at different times in three groups (L/ μm)

Time	Group A	Group B	Group C	P
3 months	-34.07 ± 11.13	-27.86 ± 8.85	-71.64 ± 18.70	< 0.0001
6 months	-62.93 ± 17.03	-68.00 ± 18.96	-121.10 ± 24.04	< 0.0001
12 months	-87.29 ± 26.72	-109.30 ± 21.74	-162.40 ± 26.34	< 0.0001

Figure 3 RNV at each time point in three groups 三组患者各时间点RNV

表4 三组患者术后各随访时间点RNV渗漏面积较术前改变情况

Table 4 Changes of postoperative RNV leakage area at different time in three groups (S/ mm^2)

Time	Group A	Group B	Group C	P
3 months	-5.35 ± 3.54	-21.40 ± 4.37	-20.06 ± 4.76	< 0.0001
6 months	-10.80 ± 4.70	-19.94 ± 4.60	-19.75 ± 4.84	< 0.0001
12 months	-13.50 ± 4.91	-18.09 ± 4.25	-19.63 ± 4.87	< 0.0001

2.5 安全性 术后随访12个月,三组术后IOP差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组均无眼内炎、视网膜脱离等眼部并发症发生,也无与处理相关的其他

全身不良反应发生。玻璃体内注射雷珠单抗后无抗VEGF药物相关的急性高血压、脑血管意外、心肌梗死和血栓栓塞等全身并发症发生。三种处理方式安全性无差异。

3 讨论

随着我国人民生活水平提高,糖尿病患者人数不断增加^[6]。DR是糖尿病微血管并发症之一。其中,DME可以发生在DR的任何发展阶段,是糖尿病患者致盲的主要原因,严重影响患者生活质量。自20世纪80年代ETDRS研究证实了黄斑局灶/格栅样激光光凝术治疗DME的有效性以来,该术逐渐成为DME的首选治疗手段。黄斑局灶/格栅样激光光凝术能直接封闭扩张的毛细血管和微血管瘤渗漏,同时还能促进视网膜色素上皮细胞再生,进而促进水肿消退^[7]。但传统激光治疗会带来色觉受损、夜盲、视网膜色素上皮细胞化生、视网膜中央凹灼伤等副作用。近20a,大量研究者对DR病理生理机制的深入研究发现DR时视网膜和玻璃体内VEGF显著升高^[8],且黄斑水肿的严重程度与VEGF浓度呈正相关^[9]。这些发现促进了以雷珠单抗等为代表的抗VEGF药物的应用。雷珠单抗是一种生物利用度较高的抗VEGF-A亚型单克隆抗体,通过抑制新生血管形成、降低血管通透性、调控血-视网膜屏障通透性,促进视网膜内渗液的吸收,减轻黄斑水肿^[10]。

我们的研究将两种治疗手段结合,比较单用黄斑局灶/格栅样光凝术、单用雷珠单抗及黄斑局灶/格栅样光凝术结合雷珠单抗治疗DME的疗效及安全性差异。研究发现术后各随访时间点(3个月、6个月、12个月)C组DME患者BCVA、CMT都显著优于其他组,且经联合治疗后RNV渗漏也得到迅速缓解。虽然单纯注射雷珠单抗后RNV渗漏也在短时间内减轻,但其作用不及联合治疗稳定持久,证明结合光凝治疗可以延迟单纯玻璃体内用药后RNV复发。且水肿严重时会给传统激光治疗带来技术难度,激光能量很难作用到病变内部从而影响其疗效,这是传统激光疗法存在的技术难题。术前注射雷珠单抗可以降低视网膜厚度,减轻水肿,提高激光能量的穿透力,进而提高激光治疗疗效。激光治疗也能稳定雷珠单抗治疗效果,避免反复注射的需要。本研究结果也证实了传统局灶/格栅样激光治疗与玻璃体内注射雷珠单抗能相互协同促进,达到更好的临床效果。这与近几年国外的几项大型临床试验结果相符^[11]。同时本研究没有发现联合治疗带来的眼部不良事件和全身副反应,说明联合治疗从安全性角度考虑是可行的。

总而言之,本研究提示玻璃体内注射抗VEGF药物联合黄斑局灶/格栅样光凝术治疗DME可以成为治疗DME的一种安全有效的方法,其短期(<12 (下转第575页)

们观察的病例中未发现因对比敏感度下降而出现无法忍受的异常光学症状者,对患者的日常生活无明显影响,我们的研究结果与其他文献报道一致^[15-17]。

总之,本研究结果表明,AcrySof ReSTOR +4 D 阶梯渐进衍射型 MIOL 及 Tecnis ZMB00 +4 D 全光学面衍射型 MIOL 均能为白内障患者提供满意的全程视力,尽管在高空间频率, Tecnis ZMB00 MIOL 对比敏感度要优于 AcrySof ReSTOR MIOL,但对于绝大多数患者日常生活来讲并无明显影响。本研究结果也提醒我们对一些术后需要更好的对比敏感度,特别是工作环境光线较差的患者,术前我们应该要考虑这两种 MIOL 对比敏感度的差异,从而达到更满意的术后效果。

参考文献

- 1 陈伟蓉. 细节决定多焦点人工晶状体植入术后的视觉质量[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(4): 313-315.
- 2 鲍永珍, 裴雪婷, 李明武, 胡亦文. 非球面与球面人工晶状体植入后对比敏感度的比较[J]. 眼科研究, 2009, 27(1): 45-47.
- 3 霍银平, 周利晓, 马恩普. 白内障超声乳化人工晶状体植入术后对比敏感度与眩光对比敏感度变化分析[J]. 眼科新进展, 2013, 33(5): 460-462.
- 4 Chen W, Meng Q, Ye H, Liu Y. Reading ability and stereoacuity with combined implantation of refractive and diffractive multifocal intraocular lenses[J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(4): 376-381.
- 5 Ji J, Huang X, Fan X, Luo M. Visual performance of AcrySof ReSTOR compared with a monofocal intraocular lens following implantation in cataract surgery[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(1):

- 277-281.
- 6 Wei CK, Wang SM, Lin JC. A study of patient satisfaction after cataract surgery with implantation of different types of intraocular lenses[J]. *BMC Res Notes*, 2012, 29(5): 592.
- 7 Calladine D, Evans JR, Shah S, Leyland M. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12(9): CD003169.
- 8 Weghaupt H, Pieh S, Skorpik C. Visual properties of the foldable array multifocal intraocular lens[J]. *J Cataract Refract Surg*, 1996, 22(suppl2): 21313-21317.
- 9 Breitkopf J, Eisenmann D, Jacobi FK. Contrast vision and contrast sensitivity after binocular implantation of multifocal or monofocal intraocular lens[J]. *Ophthalmology*, 1997, 94(7): 519-522.
- 10 Negishi K, Bissen-Miyajima H, Kato K. Evaluation of a zonal progressive intraocular lens[J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 124(3): 321-330.
- 11 Jacobi FK, Kammann J, Jacobi KW, Grosskopf U, Walden K. Bilateral implantation of asymmetrical diffractive multifocal intraocular lenses[J]. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117(1): 17-23.
- 12 穆晶, 陈晖, 李一壮. 双眼植入多焦点人工晶状体与单眼视设计术后视功能及满意度的比较[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(2): 95-98.
- 13 毕伍牧, 孙康, 杜云, 钟志伟. 光致变色蓝光滤过型 IOL 和蓝光滤过型黄色 IOL 对术眼对比敏感度影响的对比研究[J]. 眼科新进展, 2014, 34(2): 175-177.
- 14 王彪, 刘菲, 张倩, 熊宇, 李云. Aurium 光致变色人工晶状体植入术后对比敏感度和眩光对比敏感度的研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2012, 30(3): 247-249.
- 15 黄宝宇, 梁皓, 李霞, 谭少健. ReSTOR 多焦点人工晶状体对比敏感度的观察[J]. 眼科新进展, 2011, 31(2): 141-143.
- 16 李臻, 韩宇. 两种非球面衍射多焦点人工晶状体植入术后视觉质量评价[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(7): 1326-1329.
- 17 孙懿, 郑丹莹, 宋婷婷. 阶梯渐进衍射型非球面多焦点人工晶状体植入术后的视觉质量研究[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2010, 12(6): 410-415.

(上接第 568 页)

个月)疗效优于单纯激光治疗或雷珠单抗治疗。但本研究纳入样本量小,随访时间短,还需要大样本、多中心的研究,进一步评估该联合疗法的远期效果。

参考文献

- 1 Gardner TW, Antonetti DA. Novel potential mechanisms for diabetic macular edema: leveraging new investigational approaches[J]. *Curr Diab Rep*, 2008, 8(4): 263-269.
- 2 Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment[J]. *Surv Ophthalmol*, 2009, 54(1): 1-32.
- 3 Venkatesh P, Ramanjulu R, Azad R, Vohra R, Garg S. Subthreshold micropulse diode laser and double frequency neodymium: YAG laser in treatment of diabetic macular edema: a prospective, randomized study using multifocal electroretinography[J]. *Photomed Laser Surg*, 2011, 29(11): 727-733.
- 4 Bressler SB, Almkhatar T, Aiello LP, Bressler NM, Ferris FR, Glassman AR, et al. Green or yellow laser treatment for diabetic macular edema: exploratory assessment within the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network[J]. *Retina*, 2013, 33(10): 2080-2088.

- 5 王博, 吴京, 马明, 李萍萍, 于健. 玻璃体内注射雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比分析[J]. 眼科新进展, 2015, 35(3): 246-249.
- 6 张宇晨, 赵华, 张晓林, 高阅春, 吴长燕, 何继强, 等. 2 型糖尿病合并高血压患者血清网膜素、脂联素及内脂素水平变化[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(12): 1039-1041.
- 7 李红, 曹虹, 王雨生. 激光治疗糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 眼科新进展, 2010, 30(5): 489-492.
- 8 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(22): 1480-1487.
- 9 Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Shimada K. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with central retinal vein occlusion[J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(6): 788-792.
- 10 Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors[J]. *Ophthalmologica*, 2012, 227(Suppl 1): 2-10.
- 11 Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(6): 1064-1077.