

# 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

黄建冬<sup>1</sup>, 宋振宇<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(526300)中国广东省肇庆市,广宁人民医院眼科;

<sup>2</sup>(519000)中国广东省广州市,中山大学附属眼科中心

作者简介:黄建冬,毕业于中山大学,主治医师,研究方向:白内障、眼底病的诊断及治疗。

通讯作者:黄建冬.240673454@qq.com

收稿日期:2015-11-03 修回日期:2016-02-22

## Clinical study of grid pattern laser photocoagulation with Ranibizumab for diabetic macular edema

Jian-Dong Huang<sup>1</sup>, Zhen-Yu Song<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Guangning People's Hospital, Zhaoqing 526300, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Zhong Shan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 519000, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Jian - Dong Huang. Department of Ophthalmology, Guangning People's Hospital, Zhaoqing 526300, Guangdong Province, China. 240673454@qq.com

Received:2015-11-03 Accepted:2016-02-22

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy of grid pattern laser photocoagulation alone or combined with intravitreal injection of ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema.

• **METHODS:** Seventy-eight patients (78 eyes) with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and diabetic macular edema hospitalized in Department of Ophthalmology of Guangning People's Hospital from December 2012 to June 2015 were collected and randomly divided into two groups, combined therapy group and mono-therapy group. The 41 patients in combined therapy group received the intravitreal injection of Ranibizumab then photocoagulation treatment at 10d after the injection. The 37 patients in mono-therapy group received the treatment of photocoagulation only. Pre- and post-treatment outcomes including best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) were compared. The period of follow-up was 6mo.

• **RESULTS:** At the end of follow-up, the effective rate of the combined therapy group was better than that of mono-therapy group ( $P < 0.05$ ). In mono-therapy and combined therapy group, the CMT had been decreasing gradually after treatments ( $P < 0.05$ ). In the comparison

of CMT between the two groups at 1, 3 and 6mo after treatments, the combined therapy group were better and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Photocoagulation alone or combined with intravitreal injection of ranibizumab for the diabetic macular edema both have an effect on reducing the macular edema in a short time (in 6mo) and on improving the visual acuity, while the combined therapy has a better effect than the mono-therapy.

• **CONCLUSION:** The grid pattern laser photocoagulation combined with intravitreal injection of ranibizumab will be the preferred therapy for DME in primary hospital in the future.

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

**Citation:** Huang JD, Song ZY. Clinical study of grid pattern laser photocoagulation with Ranibizumab for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(3):493-495

### 摘要

**目的:**探讨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效果的临床研究。

**方法:**自2012-12/2015-06于广宁人民医院眼科门诊就诊及住院患者中,筛选出非增殖期合并具有临床意义的黄斑水肿78例78眼,随机分为联合组及单独治疗组,联合组( $n=41$ )行玻璃体腔雷珠单抗0.02mL注射后10d行黄斑区格栅样光凝治疗;单独组( $n=37$ )仅行黄斑区格栅样光凝治疗。对两组患者治疗后6mo内最佳矫正视力、黄斑区中心凹厚度进行观察随访及比较。

**结果:**两组患者在随访结束时,联合组患者治疗有效率明显高于激光组,行秩和检验后得出差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后6mo联合组与单独组黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT)均较治疗前下降( $P < 0.05$ );两组间对比,在术后1、3、6mo有显著统计学差异( $P < 0.05$ )。黄斑区格栅样光凝单独或联合雷珠单抗玻璃体腔内注射治疗糖尿病性黄斑水肿均能提高视力及改善黄斑水肿情况。但联合治疗效果明显优于单纯激光治疗。

**结论:**在未来的临床工作中,黄斑区格栅样光凝联合雷珠单抗治疗可作为基层医院糖尿病性黄斑水肿的首选治疗方法。

**关键词:**糖尿病视网膜膜病变;黄斑水肿;激光;雷珠单抗  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.3.23

**引用:**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

## 0 引言

随着社会的发展,我国2型糖尿病患者的逐步增加<sup>[1]</sup>。糖尿病视网膜病变的发生与糖尿病病程密切相关,病程为25~30a的患者,糖尿病性黄斑疾病发生的概率约为25%<sup>[2]</sup>。糖尿病性黄斑水肿的发生与患者病程长短、胰岛素依赖性、糖化血红蛋白含量、高血压等均相关<sup>[3]</sup>。激光治疗糖尿病视网膜病变目前在临床应用较为广泛,激光光凝可作用于视网膜及色素上皮层,调节视网膜内氧分布情况,减少新生血管的产生,且通过激光对视网膜产生的一系列反应,可促进黄斑水肿的吸收。但既往部分研究显示,仅行视网膜激光光凝治疗对糖尿病性黄斑水肿在稳定患者视力、促进黄斑水肿吸收作用有限。Lee等<sup>[4]</sup>的研究认为对糖尿病性黄斑水肿患者行黄斑区格栅样光凝,60.9%患者可稳定视力,24.6%患者视力进一步下降,仅14.5%患者出现视力提升。因此激光联合其他治疗方法也越来越受到人们的关注,如玻璃体腔内注射曲安奈德、贝伐单抗等。本研究主要观察黄斑区格栅光凝单独或者联合雷珠单抗玻璃体腔内注射治疗非增殖期合并具有临床意义的黄斑水肿患者的疗效。在未来的临床工作中,黄斑区格栅样光凝联合雷珠单抗治疗可作为基层医院糖尿病性黄斑水肿的首选治疗方法。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本研究主要收集2012-12/2015-06于广宁人民医院眼科就诊的糖尿病视网膜病变患者78例78眼,其中男43例43眼,女35例35眼,年龄45~72(平均53.21±13.37)岁。按照门诊就诊顺序随机抽签分为两组,单号为激光组仅行黄斑区格栅样光凝治疗,双号为联合组,玻璃体内腔雷珠单抗0.02mL注射后10d行黄斑区格栅样光凝治疗。本研究中所有患者在进行治疗前均签署知情同意书。我们此项研究通过广宁人民医院伦理委员会。纳入标准:非增殖期糖尿病视网膜病变合并具有临床治疗意义的黄斑水肿。具有临床意义的黄斑水肿的诊断标准:(1)视网膜水肿增厚在距黄斑中心500μm区域,或小于500μm;(2)硬性渗出位于距黄斑中心500μm区域,或小于500μm,并伴有邻近视网膜增厚;(3)视网膜膜增厚至少有1个视盘直径(disk diameter, DD)范围,其任何部位病变皆距黄斑中心1DD范围之内。排除标准:(1)合并其他视网膜血管性疾病,如视网膜动脉阻塞、视网膜静脉阻塞等;(2)合并放射性视网膜病变;(3)合并老年黄斑变性患者;(4)FFA造影显示黄斑区呈缺血改变患者;(5)合并其他的黄斑区病变;(6)屈光间质混浊,影响眼底观察及激光光凝治疗患者;(7)合并玻璃体黄斑牵拉综合征者;(8)全身情况差,不能完成随访检查患者;(9)治疗后未定期完成随访患者。

### 1.2 方法

本研究中所有患者均完善最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压(non-contact tonometer, NCT)、直接及间接检眼镜眼底检查、眼底照相检查、眼底荧光血管造影检查(fundus fluorescein angiography, FFA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)。黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT):黄斑中心凹1mm视网膜厚度(Cirrus HD-OCT, 软件版本为3.0)。FFA检查方法:复方托品酰胺充分散瞳后,先行荧光素钠皮试,确定皮试结果为阴性后,行20%荧光素钠4mL静脉注射,在进行静脉给药同时进行计时,7s后连续拍照。黄斑格栅样光凝

表1 治疗前激光组与联合组一般情况对比

一般情况	联合组	激光组	P
总例数(例)	41	37	-
性别 男	22	21	0.784
女	19	16	
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	51.19±9.72	54.21±11.07	0.203
病史( $\bar{x}\pm s$ ,a)	13.24±4.21	14.85±5.62	0.154
高血压病史(例)	12	10	0.826
吸烟史(例)	13	13	0.748

表2 随访结束时激光组与联合组视力情况

组别	例数	视力下降	视力稳定	视力提升
联合组	41	6	11	24
激光组	37	6	20	11

治疗:采用氩离子激光机进行治疗,波长532μm,绿光。方法用50~100μm光斑,能量100~200mW(光斑反应I~II级),光凝时间0.1s。玻璃体腔注射 ranibizumab 方法:所有患者术前常规行左氧氟沙星滴眼液滴眼4次/d,共3d。术中行常规消毒铺巾,患者面向上仰卧于手术台上,5%聚维酮碘消毒术眼后行常规铺巾,并用开睑器打开术眼眼睑,于患眼上方12:00距离角膜缘4mm睫状体平坦部行 ranibizumab 玻璃体腔内注射,注射时对准眼球中心进针,进针深度为6~8mm,缓慢推注药物,注射剂量为0.05mL,拔出针头用棉签轻轻按压注射部位,防止药物返流,并予氧氟沙星眼膏包眼。指测眼压正常,氧氟沙星眼膏包眼。所有纳入研究的患者在治疗前与治疗1、3、6mo完善最佳矫正视力(BCVA)、眼压(NCT)、直接及间接检眼镜眼底检查、黄斑区OCT检查。

视力评价标准:视力提高2行或以上为视力提高,下降2行或以上为视力下降,治疗视力稳定或改善为治疗有效。

统计学分析:采用的统计学软件版本SPSS 19.0。本研究中计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本t检验和配对样本t检验,计数资料用卡方检验,有序二分类资料采用秩和检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者在治疗前性别组成、年龄、糖尿病病程、高血压病史、吸烟史等一般情况对比,差异均无统计学意义(P>0.05,表1)。两组患者在随访结束时,联合组患者疗效明显高于激光组,行秩和检验后得出差异具有统计学意义(P=0.037,表2)。激光组与联合组在治疗后,黄斑中心凹厚度均呈逐渐下降趋势,治疗后各时间点与治疗前相比,差异均具有统计学意义(P<0.05,表3)。两组患者之间比较,治疗后1、3、6mo,联合组CMT均较激光组薄,差异有显著统计学意义(P<0.01,表3)。玻璃体腔内 ranibizumab 注射后,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

结合本研究结果可以发现,在随访结束时联合组视力明显优于单独治疗组。单独组在治疗后黄斑中心凹厚度呈逐步递减趋势,联合组在治疗后1mo下降明显,在治疗后3、6mo较治疗后1mo稍增厚。两者之间对比,治疗后1、3、6mo,联合组黄斑中心凹厚度较单独组明显变薄。

表3 激光组与联合组治疗前及治疗后黄斑中心凹厚度对比 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)

组别	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	$P_1$
激光组	387±31.54	345±27.14	331±34.19	320±37.20	<0.01
联合组	401±39.05	248±31.20	277±28.20	289±33.70	<0.01
$P$	0.0877	<0.01	<0.01	<0.01	-

注: $P_1$ :治疗前与治疗后 6mo 比较。

研究显示,血管生长因子-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)在糖尿病视网膜病变的进展中起到极其重要的作用,它主要是通过作用于内皮细胞的紧密连接蛋白,从而能破坏视网膜内屏障,导致血管渗漏,从而引起黄斑水肿的发生发展<sup>[5]</sup>。雷珠单抗作为抗 VEGF 药物中的一种,主要作用于活化形式的 VEGF-A,阻止 VEGF-A 与内皮细胞表面受体结合,减少内皮细胞分裂,从而减少新生血管生成<sup>[6]</sup>。弥漫性黄斑水肿主要是血-视网膜外屏障的破坏致毛细血管床的大面积弥漫性渗漏,一般无硬性渗出,但目前文献显示弥漫性黄斑水肿与局限性黄斑水肿并无明确定义<sup>[7-8]</sup>。黄斑区格栅样光凝治疗过程中产生的激光热效应可破坏部分耗氧量大的光感受器,产生瘢痕组织,调整黄斑区血氧分配情况,增加内层视网膜血氧浓度,并使视网膜血管收缩,从而降低黄斑区毛细血管灌注压,减少渗漏,同时瘢痕组织作用是血-视网膜外屏障,可促进弥漫性黄斑水肿的吸收;其次,激光治疗封闭黄斑区及近黄斑区微血管瘤及扩张的毛细血管,从而减少血管内渗出;第三,激光斑形成屏障作用,防止中心凹外扩张的毛细血管渗漏至中心凹。

对于糖尿病黄斑水肿抗 VEGF 药物使用指征,主要为以下几个方面:(1)累积中心凹伴视力受损 DME;(2)弥漫性水肿,中央视网膜厚度>300 $\mu$ m,视力 $\leq$ 20/40 的患者;(3)其他治疗后水肿存在或复发。现部分研究显示 Eylea、bevacizumab、ranibizumab 在治疗糖尿病黄斑水肿时,当黄斑水肿波及黄斑中央时三种药物均有效,当视力轻微下降时,无明显差别,但当视力下降较多时,Aflibercept 对视力提高更有效<sup>[9-10]</sup>。Nguyen 等<sup>[11]</sup>研究显示,对 10 例糖尿病性黄斑水肿患者行玻璃体腔内注射雷珠单抗(0.5mg)5 次,注射时间点包括首次注射、注射后 1、2、4、6mo 再次注射,研究结果显示,所有患者注射后第 7mo,黄斑中心凹厚度明显变薄,并伴有视力的明显提升。在针对糖尿病性黄斑水肿的玻璃体腔的分析中发现,其 VEGF-A 含量是明显升高,且在黄斑区大面积渗漏的患者中其含量较小面积渗漏的患者明显增高。因糖尿病性黄斑水肿发病较为复杂,单一行激光光凝治疗并不能作用于糖尿病性视网膜病变的多种致病因素。部分联合治疗可作用于多种致病因素,控制病情,促进视力恢复及黄斑水肿消退。

姜虎林等<sup>[12]</sup>研究显示,对 30 例单独行雷珠单抗玻璃体腔内注射及 30 例雷珠单抗玻璃体腔内注射联合黄斑区格栅样光凝患者进行对比观察发现,单纯注药组治疗后 4、8、12wk 与治疗前相比效果明显,但治疗后随访期间 BCVA 呈现下降趋势,CMT 呈现上升趋势。联合治疗组治疗后 4、8、12wk 治疗后视力下降伴有黄斑水肿明显消退,且随访期间疗效保持平稳。

本研究中不足:(1)本研究样本量较小,未结合 DME 水肿情况进行分类;(2)因雷珠单抗半衰期短,价格昂贵,本研究中未纳入单独治疗组;(3)因地区患者经济条件限制,且雷珠单抗价格较为昂贵,因此予雷珠单抗注射 1 次联合激光治疗。

综上所述,黄斑区格栅样光凝与联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿均能提高视力及改善黄斑水肿情况,但联合治疗效果明显优于单纯激光治疗。在未来的临床工作中,黄斑区格栅样光凝联合雷珠单抗治疗可作为糖尿病性黄斑水肿的首选治疗方法。

#### 参考文献

- 1 Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14 Suppl 5:S1-85
- 2 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. *Ophthalmology* 1987;94(7):761-774
- 3 Grant MB, Afzal A, Spoerri P, et al. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13(10):1275-1293
- 4 Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98(10):1594-1602
- 5 Stefanini FR, Badaro E, Falabella P, et al. Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. *J Immunol Res* 2014;2014:632307
- 6 Evoy KE, Abel SR. Ranibizumab; the first vascular endothelial growth factor inhibitor approved for the treatment of diabetic macular edema. *Ann Pharmacother* 2013;47(6):811-818
- 7 Lang GE. Diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012;227 Suppl 1:21-29
- 8 Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98(10):1594-1602
- 9 Brooks HJ, Caballero SJ, Newell CK, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122(12):1801-1807
- 10 Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* 2002;133(4):537-543
- 11 Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah S M, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):961-969
- 12 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区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