

VEGF 抑制剂联合激光治疗对糖尿病视网膜病变预后后的影响

周伟雄, 刘照耀

作者单位:(410100)中国湖南省长沙市第八医院眼科
作者简介:周伟雄,男,毕业于南华大学,副主任医师,研究方向:
白内障、眼底病。
通讯作者:周伟雄. qingdao4431@sohu.com
收稿日期:2016-10-24 修回日期:2016-12-28

Prognosis of VEGF inhibitors combined with laser therapy in patients with diabetic retinopathy

Wei-Xiong Zhou, Zhao-Yao Liu

Department of Ophthalmology, Changsha Eighth Hospital, Changsha 410100, Hunan Province, China

Correspondence to: Wei - Xiong Zhou. Department of Ophthalmology, Changsha Eighth Hospital, Changsha 410100, Hunan Province, China. qingdao4431@sohu.com
Received:2016-10-24 Accepted:2016-12-28

Abstract

• **AIM:** To discuss the prognosis effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors combined with laser therapy in patients with diabetic retinopathy.

• **METHODS:** Totally 120 patients (129 eyes) with diabetic retinopathy were selected from September 2014 to December 2015 in our Hospital. According to the random distribution, all patients were divided into inhibitor-laser group (60 case with 65 eyes) and laser group (60 case with 64 eyes). The laser group was treated with conventional laser treatments. Inhibitor-laser group patients were given VEGF inhibitors treatment besides laser. The international standard was used to charted the visual acuity and enzyme-linked immunosorbent (ELISA) was used to detect the plasma VEGF levels. All patients were followed up for 6mo, analyzed before and after the treatment for curative effect, the lesion center concave thickness (CMT), retinal neovascularization leakage area (RNV), plasma VEGF levels and adverse reactions, and the best corrected visual acuity (BCVA) before and 1, 3, 6mo after treatment.

• **RESULTS:** Efficient rate of inhibitor-laser group was obviously higher than that of the laser group, with statistical difference ($P < 0.05$). CMT, RNV, plasma VEGF level of inhibitor-laser group after treatment were lower than those of laser group, with statistically significant ($P < 0.05$). BCVA at 1, 3 and 6mo after treatment in inhibitor-laser group were obviously higher than those of laser group, with statistical difference ($P < 0.05$). Incidence of

adverse reactions of the two groups were basically the same, there was no significant difference ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** VEGF inhibitors combined with laser therapy can effectively improve the curative effect of patients with diabetic retinopathy. It can effectively improve the retinal thickness and leakage of new blood vessels, and the patient's vision, with good security.

• **KEYWORDS:** vascular endothelial growth factor inhibitors; laser therapy; diabetic retinopathy; visual acuity; safety

Citation: Zhou WX, Liu ZY. Prognosis of VEGF inhibitors combined with laser therapy in patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(2):234-237

摘要

目的:探讨血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂联合激光治疗对糖尿病视网膜病变患者预后的影响。

方法:选取2014-09/2015-12期间我院确诊糖尿病性视网膜病变患者120例129眼,依据随机数表法随机分为抑制激光组(60例65眼)和激光组(60例64眼),激光组患者给予常规激光治疗,抑制激光组患者在此基础上给予VEGF抑制剂治疗,采用国际标准视力表进行视力检查,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆VEGF水平,随访6mo,统计分析所有患者治疗疗效、治疗前后病变中心凹厚度(CMT)、视网膜新生血管渗漏面积(RNV)、血浆VEGF水平和不良反应及治疗前、治疗后1、3、6mo的最佳矫正视力(BCVA)情况。

结果:抑制激光组患者治疗有效率明显高于激光组,有统计学差异($P < 0.05$);抑制激光组患者治疗后CMT、RNV、血浆VEGF水平明显低于激光组,有统计学差异($P < 0.05$);抑制激光组患者治疗后1、3、6mo的BCVA水平明显高于激光组,有统计学差异($P < 0.05$);抑制激光组和激光组患者不良反应发生率基本相同,比较无统计学差异($P > 0.05$)。

结论:VEGF抑制剂联合激光治疗可有效提高糖尿病性视网膜病变患者的治疗疗效,可有效改善视网膜厚度和新生血管渗漏,并可有效提高患者的视力,且具有良好的安全性。

关键词:血管内皮生长因子抑制剂;激光治疗;糖尿病性视网膜病变;视力;安全性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.10

引用:周伟雄,刘照耀. VEGF抑制剂联合激光治疗对糖尿病视网膜病变预后后的影响. 国际眼科杂志 2017;17(2):234-237

0 引言

糖尿病是临床上常见的代谢性疾病之一,长期高血糖状态可导致机体多组织器官损伤,如心、肾、眼等,其中糖尿病性视网膜病变是其常见的并发症之一,可导致出血斑点、硬性渗出、黄斑水肿、视力下降等情况发生,严重影响患者的身体健康^[1]。目前,糖尿病性视网膜病变的治疗方法有光凝(如激光疗法等)、药物[如血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂等]等方式,均可有效缓解患者的临床症状,但临床上尚无统一的治疗标准,不同治疗方案间的疗效存在差异,故选择合理有效的方案具有重要的临床价值^[2-3]。对此,本研究通过给予患者 VEGF 抑制剂联合激光疗法治疗,探讨其对患者视力、视网膜厚度的影响及其安全性,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014-09/2015-12 期间我院确诊治疗的糖尿病性视网膜病变患者 120 例 129 眼,本次研究已经我院伦理委员会审批且通过,依据随机数表法按 1:1 的比例随机分为抑制激光组(60 例 65 眼)和激光组(60 例 64 眼)。抑制激光组:男 32 例 35 眼,女 28 例 30 眼,年龄 48~63(平均 54.79±7.48)岁,糖尿病病程 2~17(平均 9.43±2.48)a。依据患侧分为左侧 28 例,右侧 27 例,双侧 5 例。依据疾病分期分为增殖前期 28 例 29 眼,DR III 期 16 例 18 眼,IV 期 13 例 14 眼,V 期 3 例 4 眼。激光组:男 36 例 38 眼,女 24 例 26 眼,年龄 47~65(平均 56.38±7.48)岁,糖尿病病程 2~18(平均 9.62±2.52)a。依据患侧分为左侧 27 例,右侧 29 例,双侧 4 例。依据疾病分期分为增殖前期 27 例 27 眼,DR III 期 17 例 18 眼,IV 期 14 例 16 眼,V 期 2 例 3 眼,两组患者在性别、年龄、糖尿病病程、患侧、疾病分期等资料上比较无统计学差异($P>0.05$),一般资料具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1)经视力、眼压、眼前部检查、病史问诊等证实为糖尿病性视网膜病变^[4];(2)无本次治疗药物过敏史;(3)均为增殖前期或增殖期视网膜病变;(4)患者或其家属签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)伴有心、肝、肾等重要器官严重性疾病;(2)治疗前 1mo 内有激素、免疫抑制剂、凝血剂等药物治疗史;(3)拒绝或中途退出本次研究者。

1.2 方法 所有患者入院后均给予常规国际标准视力表、眼压、眼前部检查、病史问诊等检查(对患者进行远近视力及矫正视力检查、眼压选用 Reichert AT 550 非接触眼压计)和血糖控制、饮食指导等干预,完毕后抑制激光组患者治疗前 3d 通过左氧氟沙星眼水滴患眼(滴至药水覆盖整个眼球),1~2 滴/次,4 次/d,持续 3d,完毕后取仰卧位、爱尔凯因滴眼液(15mL:75mg)表面麻醉、消毒铺巾、聚维酮碘溶液冲洗结膜囊等准备,完毕后于颞下距角膜缘 4.0mm 处的睫状体平坦部垂直巩膜面通过 1mL 注射器 30G 注射针头进针并向玻璃体内缓慢注 0.5mg/0.05mL 的雷珠单抗(0.20mL),完毕后无菌湿棉签压迫注射点 2~3min,涂氧氟沙星眼膏(2g)包眼等处理,1wk 后通过蔡司 VISULAS532 眼底激光器进行激光疗法治疗,即常规局部麻醉、安装全视网膜镜、视网膜中周部光凝等处理,激光参数设置:能量 200~400mW,光斑直径 100~300 μ m,曝光时长 0.1~0.2s,光斑反应(光斑间隔 1 个光斑直径)为灌注区二级、无灌注区域三级,对有黄斑水肿者先行黄斑部

格子样光凝,光斑大小 100~200 μ m,曝光时间 0.1~0.15s,能量 50~100mW,对视网膜大量出血者吸收后再补充光凝,1 次/wk,持续 3~4 次;激光组患者给予常规激光疗法治疗,用法、用量、疗程均同抑制激光组,但不给予 VEGF 抑制剂治疗。

指标观察和标准^[5-6]:所有患者通过电话、复诊等方式随访 6mo,于治疗前、治疗后 6mo 通过国际标准视力表进行视力检查,同时抽取早晨空腹左上臂静脉血 3mL 置入无菌抗凝试管中,常规血清分离(3000r/min,持续 12min)后取上清液采用 ELISA 法检测血浆 VEGF 水平,统计分析所有患者治疗疗效、治疗前后病变中心凹厚度(CMT)、视网膜新生血管渗漏面积(RNV)、血浆 VEGF 水平和不良反应及治疗前、治疗后 1、3、6mo 的最佳矫正视力(BCVA)情况,其中疗效评估为治疗后 6mo 较治疗前比较,视力提高 3 行或以上、视网膜漏渗、水肿等症状消失、CMT 在 240~280 μ m 为显效,视力提高 1~2 行、视网膜漏渗、水肿等症状缓解、CMT 在 281~380 μ m 为有效,视力不变或降低视网膜漏渗、水肿等症状无变化、CMT>381 为无效,治疗有效率=(显效提高数+有效提高数)/总例数 \times 100%,不良反应包括眼内炎、眼内压升高、角膜擦伤、结膜出血。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据,对两组疗效和不良反应比较采用秩和检验,对计量资料采用 *t* 检验,对组内各时间点的资料采用重复测量数据方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 激光组显效 28 例 30 眼,有效 20 例 21 眼,无效 12 例 13 眼,有效率为 80.0%。抑制激光组显效 32 例 34 眼,有效 24 例 26 眼,无效 4 例 5 眼,有效率为 93.3%。抑制激光组患者治疗有效率明显高于激光组,有统计学差异($z=6.843, P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后 CMT、RNV、血浆 VEGF 水平比较 治疗前抑制激光组和激光组患者 CMT、RNV、血浆 VEGF 水平基本相同,比较无统计学差异($P>0.05$),抑制激光组患者治疗后 CMT、RNV、血浆 VEGF 水平明显低于激光组,有统计学差异($P<0.05$),见表 1。

2.3 两组治疗前后各时段 BCVA 水平比较 治疗前抑制激光组和激光组患者 BCVA 水平基本相同,比较无统计学差异($P>0.05$),抑制激光组患者治疗后 1、3、6mo 的 BCVA 水平明显高于激光组,有统计学差异($P<0.05$),见表 2。

2.4 两组不良反应比较 激光组未发生眼内炎,眼内压升高 2 例 2 眼,角膜擦伤 1 例 1 眼,结膜出血 1 例 1 眼,不良反应发生率为 6.7%。抑制激光组未发生眼内炎,眼内压升高 3 例 3 眼,角膜擦伤 2 例 2 眼,结膜出血 1 例 1 眼,不良反应发生率为 10.0%。抑制激光组和激光组患者不良反应发生率基本相同,所有患者不良反应均为轻度且经对症处理或休息后缓解,比较无显著统计学差异($z=0.447, P>0.05$)。

3 讨论

糖尿病性视网膜病变是糖尿病患者常见的并发症之一,由于机体长期高血糖导致眼部微血管损伤使眼的营养和视功能受损所致,可导致视力下降、出血斑点、硬性渗出等情况,其常用的治疗方法有光凝、药物等,可有效控制患者的病情,但不同治疗方案间的疗效存在差异^[7-9]。近年

表1 两组治疗前后 CMT、RNV、血浆 VEGF 水平比较

组别	眼数	CMT(μm)		RNV(mm^2)		VEGF($\mu\text{g}/\text{mL}$)		$\bar{x} \pm s$
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
激光组	64	463.78 \pm 54.76	306.79 \pm 32.24	26.46 \pm 5.27	9.68 \pm 1.27	276.49 \pm 34.21	243.79 \pm 30.14	
抑制激光组	65	460.11 \pm 52.88	253.73 \pm 28.43	25.94 \pm 5.13	5.03 \pm 0.98	280.43 \pm 36.87	171.34 \pm 28.45	
<i>t</i>		0.373	9.562	0.548	22.454	0.607	13.540	
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	

注:激光组:常规激光疗法治疗;抑制激光组:VEGF 抑制剂联合激光疗法治疗。

表2 两组治疗前后各时段 BCVA 水平比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	<i>F</i>	<i>P</i>	$\bar{x} \pm s$
抑制激光组	65	0.48 \pm 0.04	0.59 \pm 0.07	0.63 \pm 0.08	0.69 \pm 0.09	27.431	<0.05	
<i>t</i>		1.496	5.041	6.197	6.114			
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05			

注:激光组:常规激光疗法治疗;抑制激光组:VEGF 抑制剂联合激光疗法治疗。

来,随着人们生活、饮食等发生变化,糖尿病的发生逐渐增多,其并发症(糖尿病性视网膜病变)也随之上升,故如何安全有效提高患者的疗效对改善患者视力具有重要的临床价值^[10-12]。

有研究显示,激光疗法是临床上常用的一种光凝治疗,通过特定的激光可有效抑制眼内新生血管的再生和减少黄斑水肿,进而达到恢复患者视力的作用^[13-14]。而王友等研究显示^[15-16],雷珠单抗是临床上常用的一种 VEGF 抑制剂,具有抑制 VEGF 因子和受体的结合的作用,可有效阻止新生血管的形成和再生,进而减少新生血管渗漏对视网膜的损伤,从而改善患者的病情和视力。

对此,本研究通过给予患者 VEGF 抑制剂联合激光疗法治疗,发现抑制激光组和激光组患者治疗有效率分别为 93.3% 和 80.0%,前者治疗有效率和治疗后 1、3、6mo 的 BCVA 水平明显高于后者,此结果与李福琴的研究(激光疗法的视网膜病变改善有效率约为 80%,视力改善有效率约为 70%)基本相同^[17-18],表明该方案可有效提高患者的治疗疗效和视力。这可能是由于在激光疗法治疗中,虽可通过特定强度的激光照射引起人体组织广泛的生物学效应,如破坏部分高耗氧的光感受器,进而减少外层视网膜耗氧量和促进视网膜小动脉收缩,从而对视力也有一定的恢复作用,但疗效不理想。而在本次联合 VEGF 抑制剂治疗中,雷珠单抗可能通过穿透视网膜利用其与血管内皮生长因子所有亚型亲和力强的特性来干扰后者与后者受体的结合,进而抑制后者促进新生血管形成和再生的作用,继而可促进水肿快速减轻,发挥保护黄斑区功能的作用,从而进一步提高患者的疗效。

同时本研究发现抑制激光组治疗后 CMT、RNV、血浆 VEGF 水平明显低于激光组,提示可有效改善视网膜厚度和新生血管渗漏。这可能是由于激光疗法直接封闭黄斑区渗漏血管,可有效利用渗透压促进水分回流来减轻水肿,并提高眼部红细胞携氧能力及增强组织对氧的利用,继而促进机体的代谢机能,促进新生细胞更替,从而改善患者视网膜厚度和新生血管渗漏。而在联合 VEGF 抑制剂治疗后,可能由于其抑制新生血管形成和再生的作用,有效改善了眼部微血管渗漏所引起机体的炎症反应,有利

于避免血管局部炎症反应对视网膜的损伤,从而降低中心凹厚度和保护视网膜功能,同时可能由于其抑制了血管渗漏,进而改善了黄斑解剖结构和视网膜内屏障结构,从而进一步改善视网膜厚度和减少新生血管渗漏。

此外,本研究还发现抑制激光组和激光组患者不良反应发生率基本相同,表明该方案无增加患者不良反应发生的风险,这可能是由于在雷珠单抗治疗中于颞下距角膜缘 3.5mm 处的睫状体平坦部垂直巩膜面进针并缓慢注射,术中严格遵从操作的相关规定,进而确保患者尽量避免注射操作所致眼内炎、视网膜损伤等不良反应发生,提示其具有良好的安全性。

综上所述,VEGF 抑制剂联合激光疗法治疗可有效提高糖尿病性视网膜病变患者的疗效,有效改善视网膜厚度和新生血管渗漏,并可有效提高患者的视力,且具有良好的安全性。

参考文献

- Salminen M, Kuoppamaki M, Vahlberg T, et al. Metabolic syndrome defined by modified International Diabetes Federation criteria and type 2 diabetes mellitus risk: a 9-year follow-up among the aged in Finland. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10(1):11-16
- 王岩春,谭运莉. 多点扫描矩阵激光治疗重度糖尿病视网膜病变的临床观察. *中国伤残医学* 2013;21(12):190-191
- 王梗,刘英豪,张巍巍,等. 玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合氩激光治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的疗效观察. *黑龙江医药科学* 2015;38(2):123-124
- Darling NJ, Cook SJ. The role of MAPK signalling pathways in the response to endoplasmic reticulum stress. *Biochim Biophys Acta* 2014;1843(10):2150-2163
- 蔡克波,朱颖. 模块扫描式激光治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变后黄斑中心凹视网膜厚度的变化. *医学临床研究* 2013;30(10):1949-1951
- VanGeest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angioblastic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96(4):587-590
- 田璐,徐延山,路露. 多点扫描矩阵激光与氩激光治疗糖尿病性视网膜病变的对比研究. *中国实用眼科杂志* 2012;30(9):1040-1044
- 黄杜茹,黄中宁,尹东明,等. 糖尿病视网膜病变患者的定量视野分

析. 国际眼科杂志 2005;5(6):503-505

9 刘家艳,刘智勇,卢亚梅. 532nm 激光光凝治疗糖尿病视网膜病变的治疗效果分析. 中国医药指南 2013;29(11):68-69

10 Cuzzo LM, Ross Cisneros FN, Yee KM, *et al.* Low-density lipoprotein receptor-related protein is decreased in optic neuropathy of Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2011;31(2):139-145

11 熊静,周振峰,周利. 激光术后配合中药治疗糖尿病视网膜病变疗效分析. 实用中医药杂志 2015;31(4):272-273

12 鲁铭,朱晶. 明睛合剂联合激光治疗对糖尿病视网膜病变患者血浆 VEGF 的影响. 国际眼科杂志 2016;16(7):1249-1252

13 Chen J, Stahl A, Krah NM, *et al.* Retinal expression of wnt-pathway mediated genes in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (Lrp5) knockout mice. *PLoS One* 2012;7(1):e30203

14 鲁丹,王康,李娜,等. 后 Tenon 囊下注射曲安奈德对激光光凝后糖

尿病大鼠视网膜炎症相关细胞因子表达的影响. 中华眼底病杂志 2014;30(2):171-174

15 郑纯. 激光联合贝伐单抗玻璃体腔注射治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效观察. 中国医学装备 2015;12(8):98-101

16 王友,邓铂林,黄健,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗严重增生型糖尿病视网膜病变后玻璃体细胞因子的变化. 中华眼底病杂志 2014;30(5):484-487

17 李福琴,李秋明,谢春红. 糖尿病视网膜病变激光光凝术的临床研究. 中华眼外伤职业眼病杂志 2016;38(6):440-443

18 Riches K, Franklin L, Maqbool A, *et al.* Apolipoprotein (a) acts as a chemorepellent to human vascular smooth muscle cells via integrin α VI33 and RhoA/ROCK-mediated mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45(8):1776-1783

中国科技核心期刊眼科学类期刊 2015 年主要指标及排名

刊名	总被引频次		影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	核心版 2037 (扩展版 3690)	2(2)	核心版 1.075 (扩展版 1.408)	1(1)	75.52	1
国际眼科杂志	核心版 2292 (扩展版 4693)	1(1)	核心版 0.505 (扩展版 0.988)	7(2)	47.46	2
眼科新进展	核心版 1184 (扩展版 2151)	4(4)	核心版 0.573 (扩展版 0.961)	4(3)	42.69	3
中华眼底病杂志	核心版 809 (扩展版 1348)	6(6)	核心版 0.729 (扩展版 0.928)	2(4)	42.30	4
中国实用眼科杂志	核心版 1527 (扩展版 3336)	3(3)	核心版 0.548 (扩展版 0.791)	6(6)	40.04	5
中华实验眼科杂志	核心版 928 (扩展版 1508)	5(5)	核心版 0.412 (扩展版 0.615)	9(8)	39.05	6
临床眼科杂志	核心版 485 (扩展版 1179)	9(7)	核心版 0.467 (扩展版 0.791)	8(6)	32.23	7
中华眼视光学与视觉科学杂志	核心版 613 (扩展版 927)	7(8)	核心版 0.549 (扩展版 0.783)	5(7)	26.20	8
眼科	核心版 497 (扩展版 905)	8(9)	核心版 0.386 (扩展版 0.483)	10(9)	17.19	9
中国斜视与小儿眼科杂志	核心版 295 (扩展版 631)	10(10)	核心版 0.579 (扩展版 0.891)	3(5)	16.88	10
10 种期刊平均值	1067		0.582			

国际眼科杂志社摘编自 2016 版《中国科技期刊引证报告》(核心版及扩展版)