

雷珠单抗联合 577nm 激光黄斑格栅光凝治疗重度糖尿病黄斑水肿

杨敏, 李燕龙, 姜旭光, 孟 琳, 韩晓冬

作者单位:(710014) 中国陕西省西安市, 西安爱尔古城眼科医院
作者简介:杨敏, 毕业于山西医科大学, 本科, 主治医师, 研究方向: 视网膜疾病、黄斑病变、玻璃体疾病、视神经及视路疾病。
通讯作者:孟琳, 毕业于首都医科大学, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 眼底病. mengli761124@163.com
收稿日期:2016-11-17 修回日期:2017-03-03

Effect of ranibizumab injections combining with 577nm laser macular grid photocoagulation for treatment of severe diabetic macular edema

Min Yang, Yan - Long Li, Xu - Guang Jiang, Li Meng, Xiao-Dong Han

Xi'an Aier Ancient City Eye Hospital, Xi'an 710014, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Li Meng. Xi'an Aier Ancient City Eye Hospital, Xi'an 710014, Shaanxi Province, China. mengli761124@163.com

Received:2016-11-17 Accepted:2017-03-03

Abstract

• AIM: To evaluate the effect of a combination therapy regimen, utilizing 3 monthly ranibizumab injections followed by 577nm laser macular grid photocoagulation (MGP) for treatment of severe diabetic macular edema (DME).

• METHODS: Thirty-eight patients (53 eyes) with severe DME were divided into combination therapy group (20 patients, 28 eyes) and ranibizumab monotherapy group (18 patients, 25 eyes) randomly. All patients initially received 3 monthly ranibizumab injections (loading phase) and additional injections pro re nata (PRN). Patients in combination therapy group additionally received 577nm laser MGP during the first month after the loading phase. Change in best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) from baseline to 12mo as well as the mean number of injections after the loading phase were compared between the two groups.

• RESULTS: Change in BCVA from baseline in combination therapy group and ranibizumab monotherapy group at 3, 6, 9 and 12mo were 7.6±7.9 letters vs 8.5±5.8 letters, 7.2±6.1 letters vs 7.5±6.4 letters, 8.3±6.6 letters vs 8.4±8.1 letters, 7.9±7.1 letters vs 6.5±6.3 letters respectively. Change in CMT at 3, 6, 9 and 12mo were 131±

162μm, 108±131μm, 115±129μm, 126±157μm in combination therapy group as well as 129±117μm, 96±117μm, 104±135μm, 101±112μm in monotherapy group. The difference between the two groups was not statistically significant. In combination therapy group, significantly less injection was required after the loading phase (0.87±1.35 vs 2.96±2.07, $t=1.714$, $P<0.01$). By 12mo, 43% of patients in the combination therapy group had need for additional ranibizumab injections as compared to 84% in monotherapy group ($t=1.385$, $P<0.01$).

• CONCLUSION: The 577nm laser MGP combined with ranibizumab injection demonstrated markedly visual gains and CMT decrease in DME patients. Retreatment rate and number of injections were significantly lower in combination therapy group compared to ranibizumab monotherapy group.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; vascular endothelial growth factor; ranibizumab; photocoagulation

Citation: Yang M, Li YL, Jiang XG, et al. Effect of ranibizumab injections combining with 577nm laser macular grid photocoagulation for treatment of severe diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(4):694-697

摘要

目的: 评价雷珠单抗玻璃体腔注射联合 577nm 激光黄斑格栅光凝(MGP)治疗重度糖尿病黄斑水肿(DME)的临床疗效。

方法: 将 38 例 53 眼重度 DME 患者随机分为联合治疗组(20 例 28 眼)和单纯注药组(18 例 25 眼)。所有病例均接受每月 1 次, 连续 3 次的雷珠单抗玻璃体腔注射(初始治疗), 此后每月复查, 根据病情需要可给予再次玻璃体腔注射(PRN 治疗)。联合治疗组患者第 3 次注射后 1mo 内给予 577nm 激光 MGP 治疗。随访 12mo, 观察两组患者 ETDRS 视力及黄斑中心视网膜厚度(CMT)变化, 并比较初始治疗后两组患者的注射次数及重复治疗率。

结果: 治疗后 3、6、9、12mo 平均 BCVA 与基线相比, 联合治疗组分别提高 7.6±7.9、7.2±6.1、8.3±6.6、7.9±7.1, 单纯注药组分别提高 8.5±5.8、7.5±6.4、8.4±8.1、6.5±6.3; 平均 CMT 与基线比较, 联合治疗组分别降低 131±162、108±131、115±129、126±157μm, 单纯注药组分别降低 129±117、96±117、104±135、101±112μm, 两组结果无统计学差异($P>0.05$)。初始治疗后, 联合治疗组患者平均再注药 0.87±1.35 次, 单纯注药组平均再注药 2.96±2.07 次, 差异有显著统计学意义($t=1.714$, $P<0.01$); 联合治疗组中 43% 患者需进行重复注射, 而单纯注药组患者重复注射率为 84%, 两组结果有显著统计学差异($t=1.385$, $P<0.01$)。

结论:577nm 激光 MGP 联合雷珠单抗玻璃体腔注射可有效改善 DME,提高患者视力,与单纯雷珠单抗注射相比,可明显减少注射次数及重复治疗率。

关键词:糖尿病黄斑水肿;血管生成抑制剂;雷珠单抗;激光凝固术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.26

引用:杨敏,李燕龙,姜旭光,等.雷珠单抗联合 577nm 激光黄斑格栅光凝治疗重度糖尿病黄斑水肿.国际眼科杂志 2017;17(4):694-697

0 引言

糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病患者的常见眼部并发症,重度 DME 表现为视网膜增厚或硬性渗出已累及黄斑中心,是糖尿病患者视力损害甚至致盲的主要原因之一^[1]。黄斑区格栅样激光光凝(macular grid photocoagulation, MGP)作为黄斑水肿的一线治疗方案,对于重度 DME 效果不理想^[2]。近几年,多项随机、对照临床研究表明,玻璃体腔注射雷珠单抗可有效减轻 DME,显著改善患者视功能,但需要多次重复注射以维持良好的疗效,这无疑会增加患者的经济负担^[3-4]。有研究报道,MGP 联合雷珠单抗治疗 DME 具有提高视力、稳定疗效的协同作用^[5-6]。我们对一组重度 DME 患者进行了玻璃体腔注射雷珠单抗联合 577nm 激光 MGP 治疗,并与单纯注射雷珠单抗的治疗效果进行了比较,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情并签署治疗同意书。2013-09/2015-01 在我院诊治的 DME 患者 40 例 55 眼纳入本研究。入选条件为:18 岁以上的 2 型糖尿病患者;符合 ETDRS 显著临床 DME 标准^[7];OCT 检查显示黄斑中心凹厚度(CMT)≥400μm;FFA 检查无黄斑缺血表现;无增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)或由其它原因引起的黄斑水肿;近 4mo 内无玻璃体腔注药、内眼手术或视网膜激光光凝史^[8]。

1.2 方法 治疗前检查项目包括:最佳矫正视力(BCVA)、裂隙灯显微镜、散瞳眼底检查、光相干断层扫描(OCT)及荧光素眼底血管造影(FFA)检查。BCVA 采用 ETDRS 视力表进行检查,OCT 检查使用 3D OCT-1000(Topcon 仪器)进行,采用 512×128 扫描模式对黄斑中心区视网膜(距黄斑中心凹<1mm)厚度进行测量,每只眼测量 3 次取平均值,FFA 检查采用 TRC-50EX,Topcon 仪器完成。单眼患者随机分配至雷珠单抗玻璃体腔注射联合 MGP 治疗组(联合治疗组)和单纯雷珠单抗玻璃体腔注射治疗组(单纯注药组),双眼患者右眼分配至联合治疗组,左眼分配至单纯注药组。所有患者均接受每月 1 次、连续 3 次的雷珠单抗玻璃体腔注射(初始治疗)。手术操作按流程规范完成,术眼消毒铺巾并冲洗结膜囊,表面麻醉下使用 30G 注射针头距角膜缘 3.5~4.0mm 处睫状体平坦部进针,玻璃体腔注射 10mg/mL 雷珠单抗 0.05mL(含雷珠单抗 0.5mg),湿棉签轻压针口 1~2min,涂抗生素眼膏后包扎。联合治疗组患者第 3 次注射后 2~4wk 内完成 MGP 治疗,577nm,曝光时间 0.1s,激光功率 100mW,光斑大小 100μm,间隔 100μm,I 级光斑反应。将首次玻璃体腔注药前 4h 内患者的 BCVA 和 CMT 检查结果设定为基线水平,

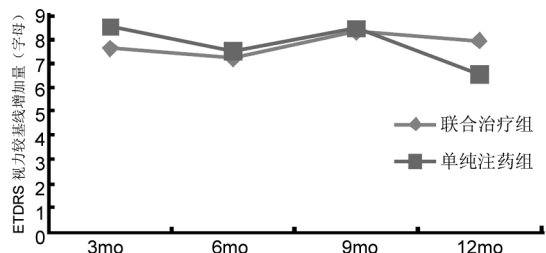


图 1 治疗后两组患者平均 BCVA 变化。

此后每月定期随访,共随访 12mo。雷珠单抗初始治疗后如 BCVA 保持稳定或 CMT<300μm,可继续观察;若 BCVA 较基线水平下降 5 个字母或 CMT 较基线水平增加 20% 以上,则再次给予雷珠单抗玻璃体腔注射治疗^[9]。

统计学分析:采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学处理。两组患者治疗后各时间点与基线水平值比较采用单因素方差分析;各时间点两组间比较,采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

患者 40 例 55 眼中,38 例 53 眼按要求完成了随访检查及治疗。其中,联合治疗组 20 例 28 眼,单纯注药组 18 例 25 眼,两组患者治疗前一般情况及眼部检查结果差异无统计学意义(*P*>0.05,表 1)。第 3mo(初始治疗后 1mo)联合治疗组及单纯注药组患者平均 BCVA 分别为 38.2±17.3、36.7±16.1,较基线水平分别提高 7.6±7.9、8.5±5.8,差异有统计学意义(*F*=21.49、23.75,*P*<0.05),但两组间视力比较无统计学意义(*t*=0.437,*P*>0.05)。两组平均 CMT 分别为 316±98、337±84μm,与基线水平相比,分别下降 131±162、129±117μm,差异有统计学意义(*F*=83.27、81.64,*P*<0.05),但两组间 CMT 比较无统计学差异(*t*=0.621,*P*>0.05)。

随访观察期间,两组患者视力均保持稳定。第 6、9、12mo,联合治疗组患者平均 BCVA 分别较基线水平提高 7.2±6.1、8.3±6.6、7.9±7.1,差异有统计学意义(*F*=20.17、23.26、21.83,*P*<0.05);单纯注药组患者平均 BCVA 分别较基线水平提高 7.5±6.4、8.4±8.1、6.5±6.3,差异有统计学意义(*F*=19.93、23.29、17.42,*P*<0.05)。各时间点两组间 BCVA 比较,差异无统计学意义(*t*=0.285、0.267、0.481,*P*>0.05),见图 1。

第 6、9、12mo,联合治疗组患者平均 CMT 分别较基线水平下降 108±131、115±129、126±157μm,差异有统计学意义(*F*=76.35、79.21、80.94,*P*<0.05)。单纯注药组患者平均 CMT 分别较基线水平下降 96±117、104±135、101±112μm,差异有统计学意义(*F*=68.47、75.13、74.92,*P*<0.05)。各时间点两组间 CMT 比较,差异无统计学意义(*t*=1.684、1.679、1.835,*P*>0.05),见图 2。

雷珠单抗初始治疗后,联合治疗组和单纯注药组再次接受玻璃体腔注射的平均次数分别为 0.87±1.35(0~2)次、1.96±2.07(1~4)次,两组差异有统计学意义(*t*=3.172,*P*<0.05);联合治疗组中 57% 患者病情稳定,无需进行再次注射治疗,而单纯注药组中仅有 16% 患者未接受再次注射,两组结果有统计学差异($\chi^2=9.43$,*P*<0.05)。所有病例随访期间均未发现与注射相关的全身不良反应及晶状体混浊加重、眼压明显升高、眼内炎、眼内出血等严重眼部并发症的发生。

表1 两组患者治疗前一般情况及眼部检查结果比较

组别	眼数	性别(例)		平均年龄 (岁)	糖尿病病程 (a)	平均 BCVA	平均 IOP (mmHg)	平均 CMT (μm)
		男	女					
联合治疗组	28	9	11	62.3 \pm 7.6	11.7 \pm 8.9	29.8 \pm 12.5	12.8 \pm 3.4	456 \pm 162
单纯注药组	25	7	11	60.9 \pm 8.4	12.4 \pm 7.3	25.7 \pm 14.1	14.2 \pm 2.7	461 \pm 137
<i>t</i>				1.467	1.296	1.476	0.958	0.824
<i>P</i>				>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

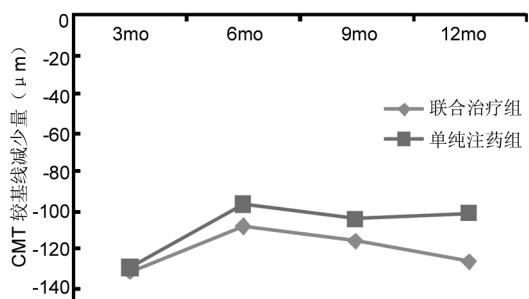


图2 两组患者平均 CMT 下降情况。

3 讨论

DME 发病率约为 10%，是引起糖尿病患者视力下降的主要原因^[10]。MGP 作为治疗 DME 的传统方法，可破坏光凝斑处的 RPE-光感受器复合体，使视网膜内层氧化增强，血管收缩，渗漏减少^[11]。然而，对于重度 DEM，MGP 治疗需要更大的激光能量以获得有效的视网膜色素上皮反应，可能对患者视功能造成一定损伤。

近年来，有研究报道，玻璃体腔注射曲安奈德 (IVTA) 可减轻充血和炎症反应，增强视网膜屏障功能，从而减轻 DME^[12-13]。但 IVTA 对患者视功能改善不理想，且有眼压升高和白内障进展的风险。目前，抗 VEGF 治疗已成为减轻 DME 的有效方法，可迅速稳定甚至提升患者视力^[14-15]，但具体治疗方案仍存在争议^[16]，且需要重复注射以维持疗效。有 2a 的研究结果显示，7~12 次雷珠单抗玻璃体腔注射可有效减轻 DME，明显改善视功能^[17-18]，但这无疑会大大增加患者的经济负担。因此，有必要寻求一种更少注射次数即可获得良好疗效的治疗方法^[3-4]。

RESTORE 研究 (雷珠单抗玻璃体腔注射治疗糖尿病性黄斑水肿所引起视力损害的有效性及安全性的 12mo 核心研究及 24mo 开放性研究) 对单纯雷珠单抗注射及雷珠单抗联合激光进行了比较，12mo 随访结果显示，联合治疗组与单纯注药组平均 BCVA 分别提高了 6.1 和 5.9 个字母，平均注射次数分别为 7.0 和 6.8 次，两组差异无统计学意义，提示药物联合激光治疗不能增强疗效，减少注射次数^[5]。DRCR.net (糖尿病视网膜病变临床研究网络) 研究结果显示，玻璃体腔注药联合早期或晚期激光治疗对患者视功能和注射次数无明显影响^[6]。然而，READ-2 研究 (雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿研究) 结果表明，经 24mo 随访观察，雷珠单抗联合激光 (平均 2.7 次) 治疗组注射次数为 4.9 次，显著低于单纯雷珠单抗治疗组接受的注射次数 (平均 9.3 次)，两组间 BCVA 提高无统计学差异 (6.8 个字母 vs 7.7 个字母)^[19]。

本研究中，我们在雷珠单抗初始治疗后 2~4wk，使用 577nm 黄光进行黄斑区格栅样光凝，结果显示雷珠单抗玻璃体腔注射初始治疗后，联合治疗组与单纯注药组患者视力均有明显改善，分别较基线提高 7.6 \pm 7.9 字母和 8.5 \pm 5.8 字母，与 RESTORE 研究及 READ-2 研究结果基本一致；两组患者 DME 均显著减轻，CMT 分别较基线水平下降 131 \pm 162、129 \pm 117 μm ，两组患者疗效无统计学差异。随访期间，联合治疗组与单纯注药组患者病情均保持稳定，6、9、12mo 两组间 BCVA 及 CMT 比较无统计学差异。但联合治疗组中仅有 43% 患者因 DME 不能控制或复发需要再次接受雷珠单抗治疗，显著低于单纯注药组 84% 的再次注药率，此外，联合治疗组再次注射次数亦明显小于单纯注药组 (0.87 \pm 1.35 次 vs 1.96 \pm 2.07 次)，提示雷珠单抗初始治疗后联合 MGP 可在维持视功能的前提下，减少注射次数。

与 RESTORE 研究中在基线水平给予激光治疗不同，本组研究中，我们选择在雷珠单抗初始治疗后 1mo 内给予患者 MGP 治疗，因经过雷珠单抗初始治疗后，DME 显著减轻，光凝反应更好，且 MGP 所需要的激光能量减少，从而降低了激光对黄斑区组织的损伤；同时，玻璃体腔内残留的雷珠单抗也可缓解视网膜炎症反应和 MGP 术后早期的黄斑水肿。此外，我们选用 577nm 激光进行 MGP 治疗，577nm 波长激光具有氧合血红蛋白和黑色素吸收率高、穿透性较强、不被叶黄素吸收、光毒性低、屈光介质中散射少等优点，因此，较 532nm 激光更适用于治疗黄斑区疾病^[20]。

综上所述，雷珠单抗联合 MGP 可有效减轻 DME，提高并稳定患者视力，无全身及眼部不良反应。与单纯雷珠单抗玻璃体腔注射相比，联合治疗可减少药物注射次数，从而减轻患者的经济负担。本研究样本量较少，观察时间较短，因此需要多中心、大样本、长时间的临床观察以进一步明确疗效。

参考文献

- 张承芬,董方田,陈有信,等. 眼底病学. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2010:273-276
- Gillies MC, Sutter GKP, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema; two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113(9):1533-1538
- Brynskov T, Laugesen CS, Sorensen TL. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema; 1-year experiences in a clinical setting. *Acta Ophthalmol* 2013;91(3):e243-244
- Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2009;148(3):409-413
- 陈志雄,付劲松,宋薇,等. 雷珠单抗联合激光光凝治疗糖尿病性黄

- 斑水肿的效果分析. 国际眼科杂志 2016;16(4):706-708
- 6 李艳丽,李秋明,董淑倩,等. 糖尿病性黄斑水肿联合治疗效果观察. 中华眼外伤职业眼病杂志 2016;8(38):602-605
- 7 Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796-1806
- 8 Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, *et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-625
- 9 Elman MJ, Bressler NM, Qin HJ, *et al.* Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):609-614
- 10 Chen E, Looman M, Laouri M, *et al.* Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin* 2010;26(7):1587-1597
- 11 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115(9):1447-1449
- 12 Massin P, Audren F, Haouchine B, *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111(2):218-225
- 13 孟王乐,刘雪芳,韩晓冬,等. 玻璃体腔注射曲安奈德联合激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察. 中华眼底病杂志 2012;28(5):517-519
- 14 Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, *et al.* Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(2):139-145
- 15 Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, *et al.* New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)* 2012;26(4):485-493
- 16 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801
- 17 Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging* 2013;8:467-483
- 18 Massin P, Bandello F, Garweg JG, *et al.* Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-2405
- 19 Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, *et al.* Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117(11):2146-2151
- 20 Katz B, Mcbean J, Cheung JS. The new laser liposuction for men. *Dermatol Ther* 2007;20(6):448-451