

# 激光光凝联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿

陈 凯,周洪伟

引用:陈凯,周洪伟. 激光光凝联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿. 国际眼科杂志 2019;19(9):1598-1601

基金项目:江苏省 333 高层次人才培养工程 [No. (2018) III - 1063]

作者单位:(223400)中国江苏省涟水县人民医院眼科

作者简介:陈凯,男,本科,主任医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:周洪伟,毕业于武汉大学,博士,副主任医师,研究方向:白内障.leave0307@163.com

收稿日期:2019-04-01 修回日期:2019-08-02

## 摘要

目的:比较激光光凝与激光光凝联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效。

方法:随机对照研究。纳入糖尿病性黄斑水肿患者 134 例 180 眼,随机分为试验组和对照组。两组患者年龄、性别、病程、BCVA、IOP、CMT 均无差异( $P>0.05$ )。试验组接受黄斑格栅光凝联合玻璃体腔注射雷珠单抗,对照组接受黄斑格栅光凝。治疗后 1wk,3mo 测量两组 BCVA、IOP、CMT 并进行比较。

结果:治疗前、治疗后 1wk,3mo,两组 IOP 比较均无差异( $P>0.05$ )。治疗 1wk,3mo,试验组 CMT 均低于对照组( $t=-7.83, -8.80, 均 P<0.05$ )。治疗 1wk,3mo,试验组 BCVA 均优于对照组( $t=-3.76, -4.09, 均 P<0.05$ )。治疗 1wk 试验组 BCVA 即显著提高( $t=1.97, P<0.05$ )。试验组复发率低于对照组( $\chi^2=4.59, P=0.032$ )。两组早期高眼压发生率无差异( $\chi^2=0.03, P=0.87$ )。均未出现视网膜脱离、眼内炎。

结论:激光光凝联合雷珠单抗比单用激光光凝显著降低术后 CMT,并较早提高 BCVA,降低复发率。

关键词:激光光凝;雷珠单抗;糖尿病性黄斑水肿;最佳矫正视力;眼压;黄斑中心凹厚度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.36

## Efficacy and safety of photocoagulation combined with Ranibizumab for diabetic macular edema

Kai Chen, Hong-Wei Zhou

Foundation item:333 High-level Talent Training Project in Jiangsu Province [No.(2018) III-1063]

Department of Ophthalmology, Lianshui County People's Hospital, Lianshui 223400, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong - Wei Zhou. Department of Ophthalmology, Lianshui County People's Hospital, Lianshui 223400, Jiangsu Province, China. leave0307@163.com

Received:2019-04-01 Accepted:2019-08-02

## Abstract

• AIM: To compare the efficacy of the laser photocoagulation with combination therapy of both the laser photocoagulation and ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema (DME).

• METHODS: The research was based on the randomized controlled trial (RCT). A total of 180 eyes from 134 cases diagnosed with DME were randomly divided into experimental group and control group. No statistically significant difference was found between two groups ( $P>0.05$ ) with respect to age, sex, duration of disease, best corrected visual acuity (BCVA), the mean intraocular pressure (IOP) and the mean central macular thickness (CMT). Patients in the control group received the photocoagulation while the combination therapy of both laser photocoagulation and ranibizumab were employed in the experimental group. BCVA, IOP and CMT were assessed at 1wk and 3mo after treatment, and the collecting data of two groups were examined.

• RESULTS: Before treatment, 1wk and 3mo after treatment, there was no significant difference of IOP ( $P>0.05$ ). 1wk and 3mo after treatment, the CMT in the experimental group was significantly lower than the other ( $t=-7.83, -8.80, P<0.05$ ), whilst the BCVA in the experimental group was significantly higher than that in the control group ( $t=-3.76, -4.09, P<0.05$ ). The BCVA of the experimental group was increased after 1wk treatment ( $t=1.97, P<0.05$ ). The recurrence rate of the experimental group was lower ( $\chi^2=4.59, P<0.05$ ). There were no significant differences in the incidence of early intraocular pressure between the two groups ( $\chi^2=0.03, P>0.05$ ). No retinal detachment or intraocular inflammation occurred in both groups.

• CONCLUSION: Compared with the laser photocoagulation, the combination therapy of laser photocoagulation and ranibizumab could significantly lower the CMT after surgery, early improve the BCVA and decrease the recurrence rate.

• KEYWORDS: laser photocoagulation; ranibizumab; diabetic macular edema; best corrected visual acuity; intraocular pressure; central macular thickness

Citation: Chen K, Zhou HW. Efficacy and safety of photocoagulation combined with Ranibizumab for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(9):1598-1601

## 0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)是糖尿病患者致盲的主要原因<sup>[1]</sup>,Yiu等<sup>[2]</sup>认为黄斑中心凹1个视盘直径内的细胞外液聚集导致的神经上皮层水肿

或硬性渗出称为 DME,其发生与视网膜内外屏障破坏有关<sup>[3]</sup>。治疗 DME 是保持和改善视力的关键。激光治疗使脉络膜至视网膜的氧扩散量增加,减少渗液在黄斑区聚集<sup>[4]</sup>,但可能会引起脉络膜循环障碍、视野缺损、黄斑光敏感度下降<sup>[5]</sup>。雷珠单抗是一种人源化小鼠抗 VEGF 抗体的衍生物,能有效消退 DR 中新生血管<sup>[6]</sup>。抗 VEGF 治疗已被证实对 DME<sup>[7]</sup>和新生血管性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)<sup>[8]</sup>有效。有研究认为激光光凝和抗 VEGF 联用治疗 DME 有协同作用<sup>[9]</sup>。本研究进一步分析了激光光凝联合雷珠单抗治疗 DME 的有效性和安全性。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取我院 2018-11/12 门诊治疗的 DME 患者。纳入标准:患有 2 型糖尿病 2a 以上;全身状态良好;眼部无其他疾病、手术史、外伤史;经光学相干断层扫描(OCT)及眼底荧光造影(FFA)检查确诊患有 DME,黄斑中心凹厚度(CMT)大于 250 $\mu\text{m}$ ,无瘢痕和增生组织;视力低于 0.7。排除标准:经 FFA 检查有明显黄斑区毛细血管无灌注;眼底观察及治疗困难;对治疗方案不依从或失访;治疗过程中 DME 复发需要补充治疗的患者。符合上述标准的 DME 患者 134 例 180 眼,均经随机数字表法分为对照组 71 例 92 眼,试验组 63 例 88 眼。对照组男 38 例 51 眼,女 33 例 41 眼,年龄 52~78(平均 64.31 $\pm$ 3.24)岁,糖尿病病程 2~18(平均 11.71 $\pm$ 3.25) a,眼压(IOP)平均 15.22 $\pm$ 0.26mmHg, CMT 平均 562.37 $\pm$ 83.26 $\mu\text{m}$ ,平均 BCVA(LogMAR)为 1.01 $\pm$ 0.21。试验组男 34 例 47 眼,女 29 例 41 眼,年龄 52~79(平均 64.39 $\pm$ 3.21)岁,糖尿病病程 2~16(平均 11.72 $\pm$ 2.21) a, IOP 平均 15.21 $\pm$ 0.17mmHg, CMT 平均 562.21 $\pm$ 83.14 $\mu\text{m}$ ,平均 BCVA(LogMAR)为 1.04 $\pm$ 0.25。两组患者年龄( $t=0.144$ )、性别( $\chi^2=0.003$ )、病程( $t=0.021$ )、BCVA( $t=0.87$ )、IOP( $t=0.068$ )、CMT( $t=-0.010$ )差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本次研究采用前瞻性随机对照研究方法,经患者或其家属同意,并已获得本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

对照组采取激光光凝治疗:实施黄斑格栅光凝处理,光凝 0.1~0.2s,光斑直径 100~200 $\mu\text{m}$ ,光斑间距 1.0~1.5 个光斑直径,功率 100~200mW,直接击射患处,至淡白色光凝斑(I 级),光凝斑呈 C 型分布,数量为 3~4 排。试验组则采取激光光凝联合雷珠单抗治疗:先进行激光光凝治疗,2h 后结膜囊用 2.5g/L 碘伏消毒,进针部位颞下角膜缘外 3.5mm,给予 0.05mg/0.05mL 雷珠单抗注射液注射,结束后注射部位用无菌棉签压迫 5min。试验组注药次数平均为 3.15 $\pm$ 0.47 次。观察指标:比较两组患者治疗前和治疗 1wk,3mo 后的 BCVA;采用 Goldmann 眼压计测量治疗前后眼压;采用 OCT 测量治疗前后 CMT;记录两组患者术后并发症发生情况。

统计学分析:采用统计学软件 SAS9.4 进行统计分析。计数资料以频数表示,组间比较采用卡方检验;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  的形式表示,组间不同时间点比较行重复测量方差分析,存在组间差异的数据进一步行不同时间点组间差异分析,采用独立样本  $t$  检验;存在时间差异的数据进行同组不同时间段比较,行 LSD- $t$  检验,以  $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

表 1 两组治疗前后眼压比较 ( $\bar{x}\pm s$ , mmHg)

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk	治疗 3mo
试验组	88	15.21 $\pm$ 0.17	16.15 $\pm$ 0.45	15.89 $\pm$ 0.24
对照组	92	15.22 $\pm$ 0.26	16.24 $\pm$ 0.39	15.92 $\pm$ 0.26

注:对照组:采取激光光凝治疗;试验组:采取激光光凝联合雷珠单抗治疗。

表 2 两组治疗前后黄斑中心凹厚度比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $\mu\text{m}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk	治疗 3mo
试验组	88	562.21 $\pm$ 83.14	345.12 $\pm$ 34.15	254.15 $\pm$ 23.16
对照组	92	562.37 $\pm$ 83.26	389.23 $\pm$ 41.26	285.23 $\pm$ 24.22

注:对照组:采取激光光凝治疗;试验组:采取激光光凝联合雷珠单抗治疗。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后眼压比较

两组患者治疗前后眼压组间比较,差异无统计学意义( $F_{\text{组间}}=2.94$ ,  $P_{\text{组间}}=0.088$ ),时间及时间与组间交互比较,差异均有统计学意义( $F_{\text{时间}}=3.36$ ,  $P_{\text{时间}}=0.036$ ;  $F_{\text{组间}\times\text{时间}}=3.11$ ,  $P_{\text{组间}\times\text{时间}}=0.046$ )。试验组、对照组治疗 1wk,眼压显著高于治疗前,差异均有统计学意义( $t=1.998$ , 2.08, 均  $P<0.05$ ),治疗后 3mo 对比治疗前 IOP 差异无统计学意义( $t=1.216$ , 0.804, 均  $P>0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组治疗前后黄斑中心凹厚度

两组患者治疗前后黄斑中心凹厚度差异有统计学意义( $F_{\text{组间}}=4.38$ ,  $P_{\text{组间}}=0.038$ )。时间及时间与组间交互比较,差异均有统计学意义( $F_{\text{时间}}=3.32$ ,  $P_{\text{时间}}=0.042$ ;  $F_{\text{组间}\times\text{时间}}=3.46$ ,  $P_{\text{组间}\times\text{时间}}=0.033$ )。两组治疗前黄斑中心凹厚度差异无统计学意义( $t=-0.010$ ,  $P=0.990$ ),治疗 1wk,3mo 试验组黄斑中心凹厚度显著低于对照组,差异均有统计学意义( $t=-7.83$ ,  $-8.80$ , 均  $P<0.05$ );试验组治疗 1wk,3mo,黄斑中心凹厚度显著低于治疗前,差异均有统计学意义( $t=2.51$ , 2.93, 均  $P<0.05$ ),治疗 3mo 显著低于治疗 1wk,差异有统计学意义( $t=2.10$ ,  $P<0.05$ );对照组治疗 1wk,3mo 黄斑中心凹厚度显著低于治疗前,差异均有统计学意义( $t=2.31$ , 2.10, 均  $P<0.05$ ),治疗 3mo 显著低于治疗 1wk,差异有统计学意义( $t=2.00$ ,  $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组治疗前后 BCVA

两组患者治疗前后 BCVA 差异有统计学意义( $F_{\text{组间}}=4.38$ ,  $P_{\text{组间}}=0.038$ )。时间及时间与组间交互比较,差异均有统计学意义( $F_{\text{时间}}=3.37$ ,  $P_{\text{时间}}=0.035$ ;  $F_{\text{组间}\times\text{时间}}=3.33$ ,  $P_{\text{组间}\times\text{时间}}=0.037$ )。两组治疗前 BCVA 差异无统计学意义( $t=0.87$ ,  $P>0.05$ ),治疗 1wk 试验组 BCVA 显著优于对照组,差异有统计学意义( $t=-3.76$ ,  $P<0.05$ ),治疗 3mo 试验组 BCVA 显著优于对照组,差异有统计学意义( $t=-4.09$ ,  $P<0.05$ )。治疗 1wk,3mo,试验组 BCVA 显著优于治疗前,差异均有统计学意义( $t=1.97$ , 3.69, 均  $P<0.05$ ),治疗 3mo 显著优于治疗 1wk,差异有统计学意义( $t=2.78$ ,  $P<0.05$ )。治疗 1wk 对照组 BCVA 与治疗前相比差异无统计学意义( $t=0.451$ ,  $P>0.05$ ),治疗 3mo 对照组 BCVA 显著优于治疗前,差异有统计学意义( $t=3.58$ ,  $P<0.05$ ),治疗 3mo 显著优于治疗 1wk,差异有统计学意义( $t=2.84$ ,  $P<0.05$ ),见表 3。

### 2.4 两组不良反应

试验组、对照组术后早期高血压发生

表3 两组治疗前后 BCVA 比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$ )

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk	治疗 3mo
试验组	88	1.04±0.25	0.84±0.12	0.48±0.11
对照组	92	1.01±0.21	0.91±0.13	0.56±0.15

注:对照组:采取激光光凝治疗;试验组:采取激光光凝联合雷珠单抗治疗。

率分别为 9.1%(8/88)、9.8%(9/92),差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.03, P = 0.87$ )。两组均未出现视网膜脱离、眼内炎。

### 3 讨论

黄斑格栅光凝是目前治疗 DME 的常用方法之一。黄斑格栅光凝引起视网膜光感受器复合体的破坏,进而通过降低视网膜外层的代谢功能和耗氧量,增加脉络膜向视网膜的氧弥散量等机制减轻 DME,视网膜缺氧缓解后,局部小动脉收缩、通透性下降,局部视网膜色素上皮细胞、小动脉周细胞再生,逐步引起小动脉渗漏减少,进一步减轻 DME<sup>[10]</sup>。此外黄斑区格栅样光凝后新生的视网膜色素上皮细胞具有较强的泵功能,亦可使 DME 减轻<sup>[11]</sup>。DR 的基础是局部微循环异常,而 VEGF 是众多引起微循环异常因素中的关键,同时也是引起新生血管的众多因素中的关键。Boulton 等<sup>[12]</sup>也认为 VEGF 在从临床前期 DR 到增殖期 DR 的病理过程中都居于关键地位。雷珠单抗,化学名称人-鼠单克隆 rhuFabV2 $\gamma$ -1 链,分子量 48kD,是一种人源化的重组单克隆抗体片段(Fab),靶向抑制人血管内皮生长因子 A(VEGF-A)。因而临床应用雷珠单抗能有效治疗 DME。

视网膜激光光凝和玻璃体内抗 VEGF 药物注射都属于有创治疗。黄斑区格栅光凝损伤视网膜脉络膜,严重并发症包括黄斑中心凹损伤造成的严重的中心视功能损伤,并发症还包括视野缺损,黄斑光敏感度下降<sup>[11]</sup>。Lewis 等<sup>[13]</sup>观察发现 DME 应用视网膜激光光凝后,常见的并发症有视野缺损、中心凹脂质沉着、眼内出血、视网膜下新生血管和纤维增殖。因而视网膜激光光凝的应用存在局限性,且随着时间的推移,激光斑面积逐渐扩大,可引起视野缺损程度加重,视觉敏感度进一步下降。抗 VEGF 药物玻璃体内注射目前应用广泛,其最严重的并发症就是眼内炎,临床常用 3+PRN 法注射,使眼内炎发生的风险进一步增加<sup>[14]</sup>,此外抗 VEGF 药物玻璃体内注射还可造成玻璃体内出血、视网膜脱离和脑卒中等。因此研究视网膜激光光凝和抗 VEGF 药物联用是否有协同作用,以及是否可以降低激光所用的能量、减少玻璃体内注射次数有重要意义。

我们通过前瞻性随机对照实验研究发现:治疗前、治疗后 1wk,3mo,两组 IOP 均无显著性差异;两组治疗后 1wk 对比治疗前 IOP 均显著升高,治疗后 3mo 对比治疗前 IOP 无明显差异。治疗后 1wk,3mo,试验组 CMT 均显著低于对照组,两组治疗后 1wk,3mo,CMT 均显著低于治疗前。治疗后 1wk,3mo,试验组 BCVA 均显著优于对照组;两组治疗后 3mo,BCVA 均显著优于治疗前;治疗后 1wk,试验组 BCVA 显著优于治疗前,对照组 BCVA 与治疗前相比差异不显著,提示光凝联合抗 VEGF 治疗比单纯光凝治疗视力恢复快,与黄黎黎等<sup>[15]</sup>研究结论相符。陈方等<sup>[16]</sup>

亦报道激光光凝联合抗 VEGF 治疗后 2wk,CMT 即显著下降,而单纯激光组治疗 1mo,CMT 才显著下降。本研究两组在研究期内均未出现严重并发症(视网膜脱离、眼内炎)。研究期内试验组复发率显著低于对照组,两组术后早期高眼压发生率无显著性差异。我们的研究证实黄斑格栅光凝联合雷珠单抗玻璃体腔注射在降低 CMT、改善 BCVA 方面有协同作用,而钟旭<sup>[17]</sup>亦认为激光光凝联合抗 VEGF 治疗视力恢复情况优于仅激光光凝治疗,在提高视力方面有协同作用。

黄斑区格栅光凝并没有光凝全视网膜,周边视网膜产生的 VEGF 并没有减少,联合应用抗 VEGF 药物可阻断此部分 VEGF 的作用,因而可产生协同效应。尚利晓等<sup>[18]</sup>亦研究发现治疗 6mo 后,激光光凝联合抗 VEGF 药物治疗组血清 VEGF 浓度显著低于仅激光光凝组。此外玻璃体内抗 VEGF 注射可以阻止微动脉瘤和黄斑周围毛细血管网的渗漏,而黄斑区格栅光凝仅可减少黄斑中心凹外的渗漏,两者合用理应产生协同作用,并减少玻璃体内注射次数。此研究纳入患者视力均在 0.7 以下,属于晚期 DR 病例,患者视力差,眼底新生血管、渗漏情况较重,这样的病例理应更能体现黄斑格栅光凝和玻璃体内注射抗 VEGF 药物的协同作用。

综上所述,雷珠单抗联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的有效性和安全性可靠,两者联用具有协同作用。本研究存在不足之处:本研究未设单纯雷珠单抗注射组,无法研究黄斑区格栅样光凝和雷珠单抗联用是否可以减少注射次数;本研究未研究黄斑区格栅样光凝和雷珠单抗联用是否可以减少激光能量的使用。黄斑区格栅样光凝和雷珠单抗联用是否可以减少注射次数,是否可减少激光能量的使用值得进一步研究。

### 参考文献

- 1 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414(6865):782-787
- 2 Yiu G, Manjunath V, Chiu SJ, et al. Effect of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy on Choroidal Thickness in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):745-751
- 3 Simunovic MP, Maberley DA. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina* 2015;35(10):1931-1942
- 4 Bolz M, Kriechbaum K, Simader C, et al. *In vivo* retinal morphology after grid laser treatment in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(3):538-544
- 5 Tababat-Khani P, Bengtsson B, Agardh E. Effects of focal/grid laser treatment on the central visual field in diabetic macular oedema: a 2-year follow-up study. *Acta Ophthalmol* 2016;94(3):240-245
- 6 Bressler SB, Liu D, Glassman AR, et al. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(6):558-568
- 7 韩月圣, 魏文斌. Ranibizumab 玻璃体腔注射后糖尿病黄斑水肿患者中心视网膜厚度相对变化与视力预后的关系. *中华实验眼科杂志* 2016;34(1):78-84
- 8 李洪超, 黎晓新, 谢锋. 贝伐单抗与雷珠单抗治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的经济学评价. *中华眼科杂志* 2014;50(6):426-433
- 9 Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline

Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):505-513. e1-8

10 Ogura S, Yasukawa T, Kato A, *et al.* Indocyanine Green Angiography-Guided Focal Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2015;234(3):139-150

11 Hirano T, Toriyama Y, Iesato Y, *et al.* Effect of leaking perifoveal microaneurysms on resolution of diabetic macular edema treated by combination therapy using anti-vascular endothelial growth factor and short pulse focal/grid laser photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 2017;61(1):51-60

12 Boulton M, Foreman D, Williams G, *et al.* VEGFlocalisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82(5):561-568

13 Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, *et al.* Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular

edema. *Ophthalmology* 1990;97(4):503-510;discussion 510-511

14 Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema; A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(1):21-29

15 黄黎黎, 宋愈, 朱妍. 抗 VEGF 联合视网膜光凝在治疗 PDR 中的相互影响和协同作用. *国际眼科杂志* 2017;17(2):278-280

16 陈方, 李恒, 游慧. 全视网膜光凝术联合抗 VEGF 药物治疗重度 NPDR 的临床研究. *国际眼科杂志* 2017;17(11):2036-2039

17 钟旭. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子联合激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2018;18(1):119-121

18 尚利晓, 杨洁琼, 付立红. 眼底激光联合抗 VEGF 药物治疗对糖尿病黄斑水肿患者血清 NOS、VEGF 和 IL-6 的影响. *国际眼科杂志* 2018;18(4):634-637