

玻璃体腔内注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿

姜虎林¹, 韩旭巍¹, 张生奇¹, 房修岭¹, 赵博军²

基金项目: 山东省自然科学基金 (No. ZR2010HM098); 山东省科技发展计划项目 (No. 2010G0020256)

作者单位:¹(252052) 中国山东省聊城市光明眼科医院眼底病科;²(250021) 中国山东省济南市, 山东大学附属省立医院眼科中心

作者简介: 姜虎林, 毕业于山东省济宁医学院, 主治医师, 眼底病内科主任, 研究方向: 眼底疾病。

通讯作者: 韩旭巍, 毕业于内蒙古民族大学临床医学院, 主治医师, 研究方向: 眼底疾病。hanxuwei@yeah.net; 赵博军, 留英博士, 博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 副主任, 研究方向: 眼内新生血管性疾病的发病机制及治疗、角膜病的基础研究。zhaobojun@hotmail.com

收稿日期: 2014-04-09 修回日期: 2014-06-10

Efficacy of intravitreal ranibizumab injection combined with macular grid photocoagulation for diabetic macular edema

Hu-Lin Jiang¹, Xu-Wei Han¹, Sheng-Qi Zhang¹, Xiu-Ling Fang¹, Bo-Jun Zhao²

Foundation items: Natural Science Foundation of Shandong Province, China (No. ZR2010HM098); Science and Technology Development Project of Shandong Province, China (No. 2010G0020256)

¹Department of Ocular Fundus Disease, Guangming Eye Hospital, Liaocheng 252052, Shandong Province, China; ²Ophthalmic Center, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China

Correspondence to: Xu-Wei Han. Department of Ocular Fundus Disease, Guangming Eye Hospital, Liaocheng 252052, Shandong Province, China. zhaobojun@hotmail.com; Bo-Jun Zhao. Ophthalmic Center, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China. zhaobojun@hotmail.com

Received: 2014-04-09 Accepted: 2014-06-10

Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical efficacy of intravitreal injection of ranibizumab combined with macular grid photocoagulation for diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** Totally 60 eyes (60 patients) with DME were randomly divided into 2 groups: 30 eyes of simple injection group underwent intravitreal injection of

ranibizumab, and 30 eyes of combined treatment group underwent intravitreal injection of ranibizumab and macular grid photocoagulation 1wk later. The best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) measured by optical coherence tomography (OCT) and postoperative complications were observed.

• **RESULTS:** In simple injection group, the BCVA after operation were separately 0.390 ± 0.075 (4wk), 0.367 ± 0.088 (8wk) and 0.319 ± 0.064 (12wk), the CMT after operation were separately $221.63 \pm 112.34 \mu\text{m}$ (4wk), $337.73 \pm 99.56 \mu\text{m}$ (8wk) and $432.92 \pm 100.46 \mu\text{m}$ (12wk), which were much better than pre-operation. But during follow-up, the BCVA presented down trend and the CMT was on the rise slowly. In combined treatment group, the BCVA after operation were separately 0.385 ± 0.036 (4wk), 0.382 ± 0.079 (8wk) and 0.377 ± 0.097 (12wk), the CMT after operation were separately $249.77 \pm 106.55 \mu\text{m}$ (4wk), $270.40 \pm 92.88 \mu\text{m}$ (8wk) and $275.84 \pm 97.34 \mu\text{m}$ (12wk), which were satisfactory and steady during follow-up, better than simple injection group ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of ranibizumab can effectively improve visual acuity and decrease central foveal thickness for patients with DME, combining with macular grid photocoagulation can ensure therapeutic effects steady and permanent.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; grid photocoagulation; diabetic macular edema

Citation: Jiang HL, Han XW, Zhang SQ, et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab injection combined with macular grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(7):1253-1256

摘要

目的: 评价玻璃体腔内注射雷珠单抗 (ranibizumab) 联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿的临床价值。

方法: 确诊为糖尿病黄斑水肿的患者 60 例 60 眼按照随机原则分为两组: 单纯注药组 30 例 30 眼, 行玻璃体腔内雷珠单抗注射; 联合治疗组 30 例 30 眼, 先行玻璃体腔内雷珠单抗注射, 再于注药 1wk 后行黄斑格栅样光凝。观察两组治疗后最佳矫正视力 (BCVA), 光学相干断层扫描 (OCT) 显示的黄斑中心凹厚度 (CMT) 及术后并发症等。

结果: 单纯注药组治疗后 4, 8, 12wk 的 BCVA 分别为 0.390 ± 0.075 , 0.367 ± 0.088 , 0.319 ± 0.064 , CMT 分别为

221.63±112.34,337.73±99.56,432.92±100.46 μm ,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。而联合治疗组治疗后 4,8,12wk 的 BCVA 分别为 0.385±0.036,0.382±0.079,0.377±0.097,CMT 分别为 249.77±106.55,270.40±92.88,275.84±97.34 μm ,可见治疗后效果满意,且随访期间疗效保持平稳。治疗后 8,12wk 联合治疗组 BCVA 及 CMT 均优于单纯治疗组 ($P<0.05$)。

结论:玻璃体腔内注射雷珠单抗能够有效提高糖尿病黄斑水肿患者的视力,降低黄斑中心凹厚度,联合黄斑格栅样光凝治疗更能保证疗效稳定而持久。

关键词:雷珠单抗;格栅样光凝;糖尿病黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.07.21

引用: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

0 引言

糖尿病视网膜病变患者常伴有黄斑水肿,是导致糖尿病患者视力损伤的重要原因^[1]。而糖尿病视网膜病变患者常需要接受视网膜激光光凝,光凝后的黄斑水肿也是导致糖尿病患者视力损伤的主要因素,对视网膜光凝后糖尿病黄斑水肿的治疗是维护糖尿病患者视功能的重要环节^[2]。既往临床中常采用黄斑格栅样光凝来治疗这类型的黄斑水肿,效果欠满意,近年来由于血管内皮生长因子抑制剂的临床应用,让糖尿病患者的预后大大改善。本研究采用血管内皮生长因子抑制剂雷珠单抗与黄斑格栅样光凝相结合,观察其对糖尿病黄斑水肿的治疗效果及并发症,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2012-11/2013-06 在我院就诊的糖尿病视网膜病变患者中病程为糖尿病视网膜病变 III 期、IV 期并有条件行广泛视网膜激光光凝治疗者,光凝后行眼底荧光造影和黄斑 OCT 检查确诊伴有黄斑水肿的病例纳入研究范围,共 60 例 60 眼。其中男 25 例 25 眼,女 35 例 35 眼,年龄 33~67(平均 53.1)岁,均有明确的 2 型糖尿病病史,血糖、血压控制在正常范围,肾功能正常,糖化血红蛋白控制在 6%~8% 以下。所有患者眼底可看清,符合有临床意义的糖尿病黄斑水肿诊断标准^[3]:视网膜水肿增厚以及硬性渗出波及距黄斑中心凹 500 μm 以内和在中心凹周围 1PD 出现超过 1PD 范围的视网膜水肿区,光学相干断层扫描测量黄斑中心凹厚度 >300 μm 。排除可能影响治疗结果的眼部疾病,包括白内障混浊程度明显影响视力、青光眼、玻璃体积血、高度近视等。将上述 60 例患者按照简单随机化分组原则分为单纯注药组(30 例 30 眼)和联合治疗组(30 例 30 眼),两组患者一般资料无统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。所有患者治疗前行 BCVA,FFA,OCT 及裂隙灯、眼底检查。视力表采用国际标准视力表,荧光造影采用德国海德堡 SPECTRALIS-HRA 系统,造影剂为荧光素钠,OCT 采用美国 Optovue 公

司 RTVUE PREMIER 光学相干断层扫描系统。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 单纯注药组行玻璃体腔内雷珠单抗注射:术前 1h 复方托吡卡胺眼药水散瞳,盐酸奥布卡因眼药水表面麻醉 3 次。常规消毒铺巾,开睑器开睑后以 5% 聚维酮碘溶液行结膜囊消毒后生理盐水冲洗结膜囊。用连接 30G 针头的 1mL 一次性注射器抽取雷珠单抗注射液 0.05mL(0.5mg),于颞上角膜缘后 3.5~3.8mm 经睫状体平坦部进针,针尖垂直于眼球壁进深约 1cm,经瞳孔区确定针头位于玻璃体腔内后,向玻璃体腔内缓慢推注雷珠单抗,推注结束后拔出针头,用棉签轻压针眼 1~2min。注射结束后,指测眼压如高于正常,行前房穿刺放出少量房水至眼压正常,结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏包扎术眼,术后滴左氧氟沙星滴眼液 4 次/d,共 7d。

联合治疗组如上方法进行玻璃体腔内雷珠单抗注射,注药 1wk 后行黄斑区格栅样光凝治疗。激光治疗选用美国科医人公司生产的多波长氩离子激光机,以 577nm 的氩黄激光行黄斑格栅样光凝,距中心凹 500 μm 以外,光斑直径 100~200 μm ,曝光时间 0.1s,光斑间隔 1 个光斑直径,采用“C”形光凝。

1.2.2 观察指标 玻璃体腔内注药术后第 1d 及黄斑区光凝治疗后第 1d 常规行裂隙灯检查、眼压和眼底镜检查。治疗后 4,8,12wk 分别行 BCVA 和黄斑 OCT 检查,其中单纯注药组在玻璃体腔内注药术后各时间点分别进行检查,联合治疗组在黄斑区格栅样光凝治疗后各时间点分别检查。观察两组并发症的发生。

统计学分析:研究采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学处理,计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,运用 t 检验及方差检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 最佳矫正视力 采用标准验光步骤获得 BCVA,分别记录治疗前、治疗后 4,8,12wk 的结果。由表 1 可见:在组内比较,两组患者治疗后 4,8,12wk 的 BCVA 均明显优于治疗前,差异有统计学意义(均 $P<0.01$);单纯注药组治疗后各个时段间 BCVA 变化差异有显著性(均 $P<0.01$),呈现递减趋势;联合治疗组治疗后各个时段间 BCVA 持平,差异无显著性(均 $P>0.05$)。组间比较,两组治疗前、治疗后 4wk,BCVA 组间差异无显著性 ($P=0.879$),但治疗后 8,12wk 联合治疗组 BCVA 优于单纯治疗组,差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。

2.2 黄斑中心视网膜厚度 OCT 扫描黄斑,记录中心处视网膜内表面到视网膜色素上皮之间的距离(图 1,2)。两组患者 CMT 见表 2。由表 2 可见:组内比较,两组患者治疗后 4,8,12wk 的 CMT 相比治疗前均有明显降低,差异有统计学意义(均 $P<0.01$);单纯注药组治疗后各个时段间 CMT 变化差异有显著性(均 $P<0.05$),呈现递增趋势;联合治疗组治疗后各个时段间 CMT 持平,差异无显著性 ($P=0.945$)。在组间比较,两组治疗前、治疗后 4wk,CMT 组间差异无显著性(均 $P>0.05$),但治疗后 8,12wk 联合治疗组 CMT 均明显低于单纯治疗组,差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。

表 1 两组不同时间最佳矫正视力情况

组别	治疗前	治疗后 4wk	治疗后 8wk	治疗后 12wk
单纯注药组	0.187±0.044	0.390±0.075	0.367±0.088	0.319±0.064
联合治疗组	0.193±0.057	0.385±0.036	0.382±0.079	0.377±0.097

表 2 两组不同时间黄斑中心视网膜厚度

组别	治疗前	治疗后 4wk	治疗后 8wk	治疗后 12wk
单纯注药组	513.56±109.88	221.63±112.34	337.73±99.56	432.92±100.46
联合治疗组	528.45±103.45	249.77±106.55	270.40±92.88	275.84±97.34

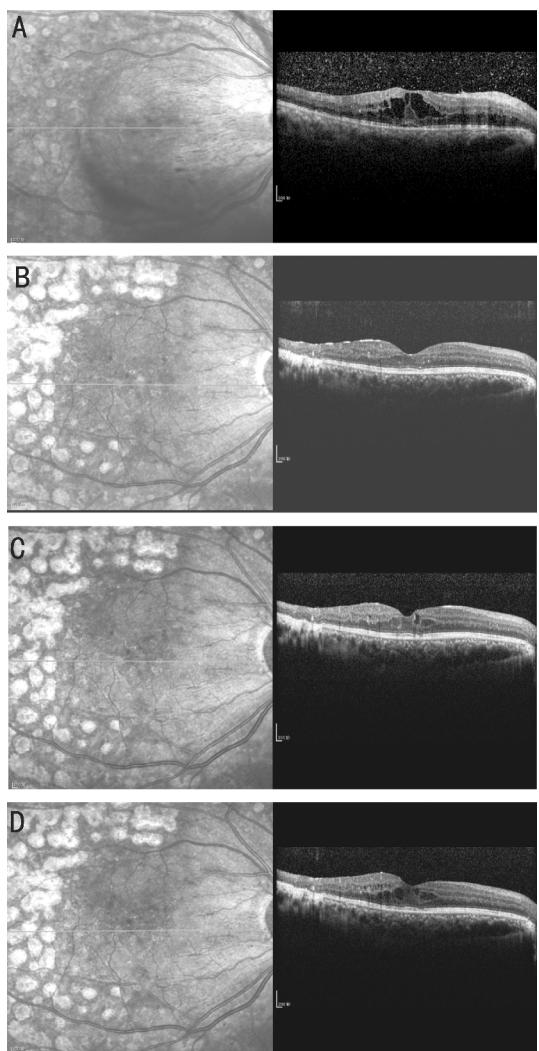


图 1 单纯注药组黄斑 OCT A:治疗前;B:治疗后 4wk;C:治疗后 8wk;D:治疗后 12wk。

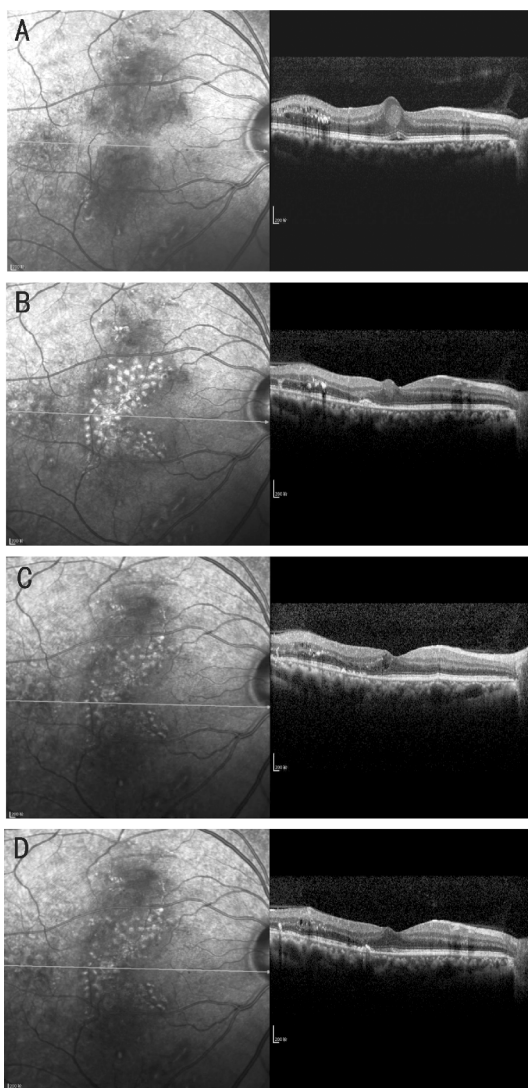


图 2 联合治疗组黄斑 OCT A:治疗前;B:治疗后 4wk;C:治疗后 8wk;D:治疗后 12wk。

2.3 术后并发症 两组患者在随访期间均未见青光眼、白内障、玻璃体积血、视网膜脱离、眼内炎等手术并发症。

3 讨论

糖尿病性黄斑水肿是糖尿病患者视力丧失的主要原因,其发病机制与高血糖密切相关^[4],主要病理改变是高血糖使位于毛细血管内皮细胞水平的血-视网膜内屏障损坏,导致视网膜血管渗漏增加,液体和血浆等有形成分进入黄斑区视网膜组织内使其增厚形成黄斑水肿。研究表明血管内皮生长因子被认为是引起视网膜渗漏的主要原因^[5]。血管内皮生长因子通过增加紧密连接蛋白的磷

酰化,破坏内皮细胞间的细胞连接,从而增加血管通透性,导致液体及血浆等成分外渗,导致水肿形成^[6-8]。研究显示:玻璃体腔注射雷珠单抗可显著抑制病变血管的渗漏和促进水肿吸收,从而改善患眼视力及后极部视网膜厚度^[9]。早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)认为格栅样激光光凝是糖尿病黄斑水肿的标准治疗方法^[10],激光光凝可直接封闭黄斑区扩张渗漏的毛细血管及其微血管瘤,降低血管通透性,减轻视网膜水肿。但这种疗法的局限性也是公认的,研究显示,激光光凝治疗黄斑水肿,距

中心凹1mm直径内治疗效果较好,1mm以外治疗效果不明显^[11]。

我们将两种治疗方法联合,与单纯玻璃体内注射雷珠单抗比较,结果发现:单纯注药组治疗后各时间点与治疗前比较,视力均有提高,差异有统计学意义,但治疗后各时间点比较,BCVA总趋势表现为递减;从黄斑中心凹厚度来看,治疗后各时间点与治疗前比较均明显下降,但治疗后各时间点比较可以看出,CMT复出现递增趋势。对于联合治疗组,治疗后各时间点与治疗前比较,视力均有提高,差异有统计学意义,但与单纯注药组不同的是,治疗后各时间点BCVA保持较好水平,无明显下降趋势;而黄斑中心凹厚度也呈现同样的变化,治疗后各时间点与注药前比较均明显下降,治疗后各时间点比较可看出CMT持续保持较低水平,无明显增加趋势。从而得出单纯玻璃体腔内注射雷珠单抗与玻璃体腔内注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿相比,在治疗后均能提高患者视力,减轻黄斑水肿,联合治疗组疗效更加稳定而持久。

本研究中,两组患者在治疗后12wk疗效仍较明显,考虑与所选患者均行广泛视网膜光凝治疗后,视网膜缺血、缺氧状态得以改善,故黄斑水肿疗效较持久有关。研究中最长随访仅12wk,后续疗效及病程发展尚不确定,我们将继续对两组患者进行长期观察随访,以评价两种治疗方法的远期疗效。

参考文献

1 Sander B, Larsen M, Moldow B, *et al.* Diabetic edema: Passive and

active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(2):433-438

2 Blumenkranz MS. Optimal current and future treatments for diabetic macular edema. *Eye* 2010;24(3):428-434

3 Shahin MM, El-Lakkany RS. A prospective, randomized comparison of intravitreal triamcinolone acetonide versus intravitreal Lucentis in diffuse diabetic macular edema. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010;17:250-253

4 Ehrlich R, Harris A, Ciulla TA, *et al.* Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process. *Acta Ophthalmologica* 2010;88(3):279-291

5 王菁,张学东.血管内皮生长因子抑制剂在糖尿病性视网膜病变中的应用. *眼视光学杂志* 2009;11(2):153-156

6 Cimo R, Hernandez D. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia* 2008;51(9):1574-1580

7 Awata T, Inoue K, Kurihara S. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1635-1639

8 Crawford TN, Alfaro DV, Kerrison JB. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(1):8-13

9 Nguyen QD, Brown DM. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801

10 Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina* 2008;28(7):919-930

11 林松,胡博杰,孙慧敏.激光光凝治疗黄斑水肿前后视网膜厚度的观察. *中华现代眼耳鼻喉科杂志* 2007;3(1):202-204