

玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿

方明喜, 吴彬彬, 贾海镜

作者单位: (464000) 中国河南省信阳市第三人民医院眼科
作者简介: 方明喜, 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼科临床。
通讯作者: 方明喜. 18072538877@163.com
收稿日期: 2015-12-27 修回日期: 2016-04-14

Efficacy of intravitreal injection of Bevacizumab with laser photocoagulation for diabetic macular edema

Ming-Xi Fang, Bin-Bin Wu, Hai-Jing Jia

Department of Ophthalmology, Xinyang Third People's Hospital, Xinyang 464000, Henan Province, China

Correspondence to: Ming-Xi Fang. Department of Ophthalmology, Xinyang Third People's Hospital, Xinyang 464000, Henan Province, China. 18072538877@163.com
Received: 2015-12-27 Accepted: 2016-04-14

Abstract

• **AIM:** To study the therapeutic effect of intravitreal injection of Bevacizumab combined with laser photocoagulation for diabetic macular edema.

• **METHODS:** Sixty-nine cases (82 eyes) with diabetic macular edema in our hospital from February 2014 to March 2015 were selected and they were randomly divided into two groups (41 eyes in each group). The observation group were given the combination treatment with intravitreal injection of bevacizumab and laser photocoagulation. The control group was given the laser photocoagulation only. The best corrected visual acuity (BCVA), the central macular thickness (CMT), the results of fundus fluorescein angiography (FFA), and the intraocular pressure between two groups were observed and compared.

• **RESULTS:** BCVA and CMT of the observation group became better at 1, 3 and 6mo after treatment ($P < 0.05$). BCVA of the control group had no changes ($P > 0.05$) and CMT decreased at 1, 3 and 6mo ($P < 0.05$), but the result of FFA rebounded at 6mo. There were significant differences between two groups on BCVA and CMT after treatment ($P < 0.05$). None of patients in two groups got any local or systemic complication at 1, 3 and 6mo after treatment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of bevacizumab combined with laser photocoagulation for diabetic macular edema is much more effective and has less complication. It is worth promoting in clinical application.

• **KEYWORDS:** bevacizumab; laser photocoagulation; diabetic retinopathy; macular edema

Citation: Fang MX, Wu BB, Jia HJ. Efficacy of intravitreal injection of Bevacizumab with laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(5):909-911

摘要

目的: 探究玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿的治疗效果以及分析此方法的安全性。
方法: 选取 2014-02/2015-03 期间于我院确诊并治疗的 69 例 82 眼糖尿病黄斑水肿, 随机平均分为对照组与观察组, 每组 41 眼。观察组患者行玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗, 对照组行单纯视网膜激光光凝治疗。治疗后观察并对比两组患者最佳矫正视力情况 (BCVA)、黄斑中心凹厚度 (CMT)、荧光素眼底血管造影改变 (FFA) 以及眼压变化等并发症情况。

结果: 观察组于治疗后 1、3、6mo BCVA、CMT 较治疗前有明显改善 ($P < 0.05$); 对照组治疗前后 BCVA 未见明显提高 ($P > 0.05$), CMT 较治疗前有所降低 ($P < 0.05$), 但 FFA 结果 6mo 后反弹。观察组较对照组在 BCVA、CMT 方面差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且两组治疗后 1、3、6mo 均未发生眼部及全身性并发症。

结论: 玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿治疗效果更优, 而且基本无眼部及全身性并发症。

关键词: 贝伐单抗; 视网膜激光光凝; 糖尿病视网膜病变; 黄斑水肿

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.29

引用: 方明喜, 吴彬彬, 贾海镜. 玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿. 国际眼科杂志 2016; 16(5):909-911

0 引言

近年来, 随着人们生活质量的改善, 糖尿病性视网膜病变的发病率逐渐升高。糖尿病性视网膜病变影响患者的视觉功能, 降低患者的生活质量, 而糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 作为其一种常见并发症, 则是导致其损害的重要原因^[1]。随着血管内皮生长因子被发现作为 DME 发病机制中一种重要的介导因子, DME 的治疗方法经逐渐改良后, 玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝的方法无论对于局灶性黄斑水肿或是弥漫样黄斑水肿均具有显著效果。现我们就于本院确诊并治疗的 69 例糖尿病黄斑水肿患者的临床资料分析并报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取于 2014-02/2015-03 期间在我院确诊并治疗的 69 例 82 眼糖尿病黄斑水肿患者, 所有患者收入时

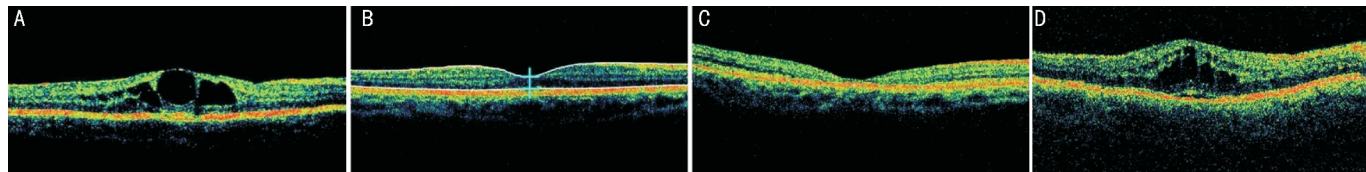


图1 观察组中1例典型病例治疗前后 OCT 图像 A:治疗前;B:治疗后1mo,黄斑水肿明显减轻;C:治疗后3mo;D:治疗6mo,黄斑水肿复发。

均经眼底荧光血管造影(FFA)检查和黄斑光学相干断层扫描(OCT)等检查方法的诊断^[2]。本研究通过伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。并将其随机均分为观察组、对照组两组:观察组34例41眼,其中男17例21眼,女17例20眼,年龄41~78(平均55.1±14.4)岁,糖尿病史3~21(平均11.9±4.9)a;对照组35例41眼,男20例22眼,女15例19眼,年龄37~75(平均54.9±17.2)岁,糖尿病史3~25(平均12.1±4.4)a。两组患者性别、年龄、糖尿病史等基本因素差异无统计学意义($P>0.05$),具有临床可比性。

1.2 方法 两组患者行常规的降糖治疗,并全程监测血糖与血压的情况。给予观察组患者玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗:行视网膜激光光凝治疗前1wk时,41例病眼行玻璃体内贝伐单抗注射术治疗。术前2h所有患者均使用盐酸丙美卡因滴眼液滴眼麻醉,并用抗生素以及生理盐水冲洗患者结膜囊。消毒、铺巾、开睑后于患者角膜缘后4mm处的睫状体平坦部垂直巩膜面刺进玻璃体注射1.5mg贝伐单抗,1次/mo,共需2~3次。注射后使用妥布霉素地塞米松眼膏,之后用无菌敷料块包扎。避免贝伐单抗注射液的渗出并更好的帮助手术后的患者消肿,给予患者复方曲安奈德乳膏。需要再次注射患者原则上再次进行FFA检查,再次注射具体标准为:黄斑中心凹厚度(CMT)值较治疗前减少不明显,黄斑区渗漏减轻不明显。视网膜激光光凝:两组患者均使用Supra 577Y黄色激光进行治疗。光斑直径选用100 μ m,并在患者黄斑外测定标准阈能量。之后位于黄斑中心凹1PD直径范围以外避开黄斑视乳头束的区域,使用15%负载率、3倍曝光时间约100ms且双倍激光功率行“C”型格栅样激光光凝治疗^[3]。对照组单纯行视网膜激光光凝治疗。随访与观察指标^[4]:治疗后1、3、6mo,对患者使用非接触式眼压计行基础眼压检查,行OCT检查,行FFA检查,眼底观察患者的BCVA、CMT变化以及并发症的发生情况并与治疗前检查结果对比。FFA检查时,早期黄斑暗区缩小,中晚期无荧光渗漏或渗漏明显减轻为减轻,反之为水肿无改善。所有患者均由同一名眼科医生熟练操作。

统计学分析:采用SPSS 17.0统计学软件对数据进行统计学分析。患者眼压、CMT等计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示并且进行t检验,组间计数资料进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BCVA 变化情况 治疗后1、3、6mo,观察组患者BCVA较治疗前有明显提高,差异具有统计学意义($P<0.05$),对照组患者变化无明显差异($P>0.05$)。观察组临床效果明显优于对照组且差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 CMT 变化情况 两组患者于治疗后1、3、6mo,黄斑中心凹厚度较治疗前均有明显降低,差异具有统计学意义

表1 两组治疗前后 BCVA 变化比较 $\bar{x}\pm s$

组别	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	4.1±0.20	4.6±0.20	4.7±0.20	4.8±0.20
对照组	4.1±0.20	4.3±0.20	4.3±0.20	4.3±0.20
t	0.22	2.04	2.52	4.63
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.01

注:观察组:行玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗;对照组:单纯行视网膜激光光凝治疗。

表2 两组治疗前后 CMT 比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)

组别	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	477±88	371±89	341±87	331±91
对照组	469±81	467±85	416±88	401±92
t	0.429	4.995	3.881	3.464
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:观察组:行玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗;对照组:单纯行视网膜激光光凝治疗。

表3 两组治疗后 FFA 比较

组别	治疗后 1mo		治疗后 3mo		治疗后 6mo	
	减轻	无改善	减轻	无改善	减轻	无改善
观察组	34	7	36	5	37	4
对照组	30	11	32	7	27	14
χ^2	1.14		0.52		7.12	
P	>0.05		>0.05		<0.01	

注:观察组:行玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗;对照组:单纯行视网膜激光光凝治疗。

($P<0.05$),并且观察组各个时间点CMT均明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。观察组中出现1例典型病例治疗过程中黄斑水肿复发,治疗前至第一次黄斑水肿复发OCT图像见图1,后采取第二次注射未见复发。

2.3 FFA 变化情况 观察组治疗6mo后FFA指标改善明显优于对照组,经统计学分析,有显著性统计学意义($P<0.01$),且对照组患者治疗后6mo出现反弹,见表3。

2.4 并发症发生情况 对照组治疗过程中患者4例出现结膜下出血症状,数日后出血自行吸收。两组患者眼压于治疗后1mo均有所升高,给予患者局部降眼压药物治疗,治疗后3、6mo随访有下降趋势,见表4。所有患者治疗后1、3、6mo均未发生青光眼、白内障、视网膜脱落、脉络膜脱落等眼部及全身性并发症。

3 讨论

糖尿病性黄斑水肿已成为一种常见的眼科疾病,其发病率高达46.7%^[5]。黄斑水肿的发病机制与高血糖密不

表 4 两组治疗前后眼压变化比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	15.11±3.79	16.41±4.06	15.31±3.84	15.19±3.91
对照组	15.07±4.02	17.41±4.58	16.31±4.11	16.07±3.88
<i>t</i>	0.046	1.362	1.138	1.023
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:观察组:行玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗;对照组:单纯行视网膜激光光凝治疗。

可分,主要归结为血-视网膜屏障(BRB)的破坏^[6]。BRB的破坏分为内、外屏障两部分^[7]。内破坏及微血管瘤渗漏或患者视网膜内微血管出现异常,进而导致细胞外液堆积于神经纤维层及内核层之间造成黄斑水肿^[8]。外屏障的破坏导致脉络膜部分的毛细血管内的液体进入视网膜神经感觉层,而视网膜神经感觉层流向脉络膜毛细血管的液体由于色素上皮泵功能的缺失减少,加重水肿形成^[9-10]。而且,BRB遭到破坏后大量的内源性细胞因子如细胞内皮生长因子、前列腺素等大量释放入血,进而造成视功能不可逆的损害^[11-12]。VEGF为其中一种较为活跃的内皮细胞因子,它诱导内皮细胞有丝分裂,促进新生血管的形成,并能提高血管通透性^[13],这导致视网膜静脉阻塞,引发黄斑水肿以及局部出血,恶化程度加深会影响患者生活质量甚至丧失阅读能力^[14]。

贝伐单抗是人源化重组的可特异性结合 VEGF 所有同分异构体亚型的单克隆抗体。其相对分子量较小,特异性亲和力和高,能高效、快速的渗透全层视网膜,生物利用度高并有效的减弱黄斑水肿的程度。在 DME 的治疗过程中,视网膜激光光凝治疗作用于视网膜色素上皮,可直接破坏视网膜的耗氧细胞,降低病变区域的耗氧量,缓解因水肿造成的缺氧。同时,光凝使视网膜变薄,便于脉络膜对于视网膜营养的输入,减少流向组织间隙的液体,进而改善黄斑水肿的情况,且热能传导受限,对于周围组织的损伤有限^[15]。本试验中观察组患者于治疗后 1、3、6mo 随访时 CMT 和 BCVA 均较治疗前有明显好转。对照组患者于治疗后 1、3、6mo CMT 方面较治疗前好转,但是 BCVA 方面无明显提高,且 FFA 检查结果于治疗后 6mo 反弹。在 BCVA、CMT 方面观察组患者均明显优于对照组患者,且两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿治疗效果更优,而且基本无眼部及全身性并发症,具有较高安全性。

参考文献

- 李沐岩,刘莎莎,刘丽华,等.玻璃体内注射雷珠单抗联合视网膜激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的临床疗效及安全性评价.吉林大学学报(医学版)2015;41(3):643
- 曾苗,陈中山.玻璃体内注射 TA 与雷珠单抗治疗 CRVO 继发黄斑水肿的对照研究.国际眼科杂志 2014;14(8):1454
- 朱晶,吴超琼,鲁铭,等.中药联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效观察.南京中医药大学学报 2015;31(4):327
- 金昱,石安娜,刘森.玻璃体内注射雷珠单抗(Ranibizumab)治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿.眼科新进展 2014;34(9):855
- 万珊珊,杨燕宁,邢怡桥,等.雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的效果及安全性的系统评价.中国医药导报 2013;10(27):62
- Ehrlich R, Harris A, Ciulla TA, et al. Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process. *Acta Ophthalmol* 2010;88(3):279-291
- Hua W, Cao S, CuI J, et al. Analysis of reasons for noncompliance with laser treatment in patients of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2013;48(2):88
- 丁国鹏,丁国龙,雷殊.康柏西普联合 577nm 微脉冲激光治疗糖尿病性黄斑水肿临床观察.国际眼科杂志 2015;15(11):1942
- Shah AR, Del Priore LV. Duration of action of intravitreal ranibizumab and bevacizumab in exudative AMD eyes based on macular volume measurements. *Br J Ophthalmol* 2009;98(3):1027-1032
- 黎晓新.老年性黄斑变性治疗方法试验比较的启示.中华眼底病杂志 2011;27(3):205-206
- Landa G, Amde W, Doshi V, et al. Comparative study of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2009;223(6):370-375
- 赵培泉,许宇,黄欣,等.玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 Ranibizumab 治疗脉络膜新生血管疗效观察.中华眼底病杂志 2008;24(3):217-218
- Modarres M, Naseripour M, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of 2.5mg versus 1.25mg bevacizumab for treatment of CNV associated with AMD. *Retina* 2009;29(3):319-324
- Valmaggia C, Haueter I, Kloos P, et al. The treatment of choroidal neovascularizations in age-related macular degeneration using either Avastin or Lucentis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009;226(4):294-298
- 王君怡,韩国鸽,陈长征,等.玻璃体腔内注射 Bevacizumab 治疗年龄相关性黄斑变性视野改变.中国实用眼科杂志 2010;28(6):607-610