

# 雷珠单抗联合激光治疗糖尿病视网膜膜病变的疗效

孟凡毅,任艳竹,张婉婷

作者单位:(475000)中国河南省开封市中心医院眼科  
作者简介:孟凡毅,本科,主治医师,研究方向:眼底病。  
通讯作者:孟凡毅. 15226038191@163.com  
收稿日期:2017-11-11 修回日期:2018-03-14

## Curative effect of Ranibizumab combined with laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy

Fan-Yi Meng, Yan-Zhu Ren, Wan-Ting Zhang

Department of Ophthalmology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Correspondence to: Fan-Yi Meng, Department of Ophthalmology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China. 15226038191@163.com

Received: 2017-11-11 Accepted: 2018-03-14

### Abstract

• AIM: To investigate the clinical efficacy of Ranibizumab combined with laser photocoagulation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• METHODS: Totally 80 patients (101 eyes) with PDR admitted to our hospital from October 2014 and October 2016 were selected and divided into the observation group and the control group, with 50 eyes and 51 eyes respectively. The patients in the control group (50 eyes) were treated with panretinal photocoagulation (PRP), and the patients in observation group (51 eyes) were treated with ranibizumab on the basis of PRP treatment. Best corrected visual acuity (BCVA) was compared before and after surgery 1, 3, and 6mo. Optical coherence tomography (OCT) was used to examine the central macular thickness (CMT) and the area of neovascularization at each timepoints. Then the laser spot number, laser energy and energy density were compared between the two groups and the adverse reactions were recorded.

• RESULTS: Postoperative BCVA of the two groups significantly increased, and the BCVA of observation group were significantly higher than that of the control group after surgery 1, 3, 6mo, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the CMT and neovascularization area of the two groups significantly decreased, and those of the observation

group were significantly lower than those of the control group after surgery 1, 3, 6mo, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The laser spot number, laser energy and energy density of the observation group were significantly lower than those of the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were 2 cases (2 eyes) in the observation group and 1 cases (1 eye) in the control group, whose intraocular pressure exceeded 28mmHg, while relieved rapidly after the treatment, and no obvious complications occurred in two groups.

• CONCLUSION: Ranibizumab combined with laser in the treatment of PDR is an effective and safe way to improve BCVA, reduce CMT, and eliminate new blood vessels with less required laser energy.

• KEYWORDS: ranibizumab; laser photocoagulation; diabetic retinopathy

Citation: Meng FY, Ren YZ, Zhang WT. Curative effect of Ranibizumab combined with laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(4): 638-641

### 摘要

目的:探讨雷珠单抗联合激光治疗增生型糖尿病视网膜膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的临床疗效。

方法:本研究观察对象为2014-10/2016-10我院眼科接诊的80例101眼PDR患者,按照治疗方式不同分为观察组与对照组。对照组40例50眼只采用全视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP)治疗,观察组40例51眼在此基础上术前使用雷珠单抗治疗。比较术前、术后1、3、6mo最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),光学相干断层成像技术(optical coherence tomography, OCT)检查各时期黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)以及各时间视网膜新生血管面积,并比较两组患眼使用激光能量、光斑数以及能量密度,记录不良反应发生情况。

结果:两组患者术后BCVA均显著改善,且观察组术后1、3、6mo均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者治疗后CMT、新生血管面积较治疗前显著降低,且观察组术后1、3、6mo均显著低于对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组使用激光能量、光斑数以及能量密度均显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组2例2眼,对照组1例1眼出现超过28mmHg眼压,卡替洛尔降压治疗3d后恢复正常,两组均

未出现青光眼、视网膜脱离、眼内炎等其他并发症。

**结论:**雷珠单抗联合激光治疗 PDR 能显著改善 BCVA,降低 CMT,消除新生血管,所需激光能量更低,安全有效。

**关键词:**雷珠单抗;激光治疗;糖尿病视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.4.10

**引用:**孟凡毅,任艳竹,张婉婷.雷珠单抗联合激光治疗糖尿病视网膜病变的疗效.国际眼科杂志 2018;18(4):638-641

## 0 引言

随着我国糖尿病患病人数的逐年增加,病程延长,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为其主要的慢性并发症发病率也逐年上升,是主要致盲性眼病之一。增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)作为 DR 的晚期阶段,以纤维增殖膜形成及视网膜新生血管生成为主要表现。新生血管破裂可造成纤维增殖膜牵拉、玻璃体积血进而出现视网膜脱离。全视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP)是当前 PDR 临床治疗的主要手段,可改善视网膜缺氧状态促进新生血管萎缩<sup>[1]</sup>。近年研究认为血管内皮生长因子(VEGF)是导致新生血管生成的重要原因,VEGF 作为新生血管生长的始动因子,以加强蛋白质之间磷酸化作用导致血管壁通透性上升而出现血管渗漏。雷珠单抗作为抗 VEGF 药物,近年来逐渐用于我国 DR 类疾病的治疗。付东等<sup>[2]</sup>联合雷珠单抗与 PRP 治疗 PDR 患者较单独雷珠单抗治疗具有更显著的疗效。本文探讨雷珠单抗联合激光治疗 PDR 的临床疗效,报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究观察对象为 2014-10/2016-10 我院眼科接诊的 80 例 101 眼 PDR 患者,按照治疗方式不同分为观察组与对照组。对照组 40 例 50 眼只采用 PRP 治疗,观察组 51 眼在此基础上术前使用雷珠单抗治疗。对照组中男 21 例 26 眼,女 19 例 24 眼;年龄 60~75(平均 66.32±7.23)岁;术前 PDR 分期Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ期分别 12、24、14 眼;观察组中男 20 例 24 眼,女 20 例 27 眼;年龄 58~74(平均 65.34±7.23)岁;术前 PDR 分期Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ期分别 13、23、15 眼。纳入标准:患者均符合中华医学会糖尿病学分会《中国 2 型糖尿病防治指南》中糖尿病诊断标准<sup>[3]</sup>;符合中华医学会眼科学会眼底病学组《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》中 PDR 诊断标准<sup>[4]</sup>;无眼部手术史;无葡萄膜炎、青光眼等眼科疾病;排除标准:术前 HbA1c>6.2%;BCVA≥LogMAR 2.0;术前眼压>22mmHg;患有白内障、青光眼等眼科疾病病史;合并恶性肿瘤或严重内科疾病者;凝血功能障碍。比较两组患者性别、年龄、PDR 分期等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 观察组:治疗前 3d 使用左氧氟沙星滴眼液,4 次/d。激光手术 5~7d 前于颞下距角巩膜缘后 3.5mm 处垂直巩膜表面进针,向玻璃体腔内注射雷珠单抗 0.5mg/0.05mL,出针后棉签压迫 2~3min,妥布霉素地塞

米松涂结膜囊,包扎术眼,术后监测眼压,术后 3d 继续使用左氧氟沙星眼药水滴眼,4 次/d。

**激光手术方法:**术前复方托吡卡胺滴眼液滴眼进行充分散瞳,4g/L 奥布卡因滴眼液行表面麻醉,角膜安置广角眼底接触镜,避开黄斑乳头束,采用 532nm 氩绿激光“C”形格栅样多点激光模式于距离黄斑中心凹 500 $\mu$ m 处行光凝治疗,光斑直径(R)100 $\mu$ m,曝光时间 0.05s,激光能量 100mW,相邻两光斑间距为一个光斑,光斑 Tso 强度分级为 I~II 级。再调整为多点激光模式,光斑 R 范围为 200~300 $\mu$ m,曝光时间范围 0.05~0.20s,激光能量范围 120~300mW,相邻两光斑间距为一个光斑,光斑 Tso 强度分级为 I~II 级,从血管弓外至四个象限周边部区域进行播散性光凝,分 2 次完成,每次间隔 1wk。术前、术后 1、3、6mo 检查两组患者最佳矫正视力;OCT 检查各时期 CMT;裂隙灯下照相观察新生血管面积,按坐标轴将角膜分为 4 个象限,各象限视网膜的新生血管长度(L)采用游标卡尺测量,计算新生血管所占的圆周钟点数(C)与角膜半径( $r$ ),面积计算参照 Robert 公式<sup>[5]</sup>: $S = \sum C / 12 \times 3.14 \times [r^2 - (r-L)^2]$ ;激光参数:记录治疗仪上两组患眼使用激光能量、光斑数以及能量密度,激光能量密度=能量×曝光时间/光凝所覆盖面积;随访 6mo 记录不良反应发生情况。

**统计学分析:**采用 SPSS 19.00 统计软件,计数资料以百分率(%)的形式表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,组内比较采用重复测量数据的方差分析,组内两两比较使用 LSD- $t$  检验,组间比较使用独立样本  $t$  检验,以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 BCVA 比较** 两组患者不同时间点 BCVA 比较差异有统计学意义( $F=30.79, P<0.01; F=21.90, P<0.01$ )。术后 BCVA 均显著改善,且观察组术后 1、3、6mo 均显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患者治疗前后 CMT 和新生血管面积比较** 两组患者不同时间点 CMT 比较差异有统计学意义( $F=65.67, P<0.01; F=47.54, P<0.01$ )。两组患者不同时间点新生血管面积比较差异有统计学意义( $F=143.56, P<0.01; F=89.78, P<0.01$ )。两组患者治疗后 CMT、新生血管面积均显著降低,且观察组术后 1、3、6mo 均显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2、3。

**2.3 两组患者激光治疗参数比较** 观察组使用激光能量、光斑数以及能量密度均显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

**2.4 两组患者并发症情况** 观察组 2 例 2 眼,对照组 1 例 1 眼出现超过 28mmHg 眼压,卡替洛尔降压治疗 3d 后恢复正常,两组患者均未出现青光眼、视网膜脱离、眼内炎等其他并发症发生。

## 3 讨论

视网膜光凝一直以来是 PDR 治疗的常用手段,但有报道显示虽然 PRP 治疗后新生血管有明显的减退,但仍

表1 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	51	1.29±0.23	0.63±0.26 <sup>a</sup>	0.61±0.25 <sup>a</sup>	0.48±0.22 <sup>a,c,e</sup>
对照组	50	1.32±0.25	0.79±0.31 <sup>a</sup>	0.76±0.29 <sup>a,c</sup>	0.64±0.24 <sup>a,c,e</sup>
<i>t</i>		0.628	2.808	2.786	3.494
<i>P</i>		0.532	0.005	0.006	0.001

注:对照组:只采用 PRP 治疗;观察组:采用雷珠单抗联合 PRP 治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗前;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗后 1mo;  
<sup>e</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗后 3mo。

表2 两组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	51	572.32±21.21	343.23±14.23 <sup>a</sup>	345.23±13.34 <sup>a</sup>	248.34±12.34 <sup>a</sup>
对照组	50	574.43±20.43	356.23±17.26 <sup>a</sup>	357.32±16.54	261.42±15.54 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.509	4.126	4.039	4.679
<i>P</i>		0.612	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:只采用 PRP 治疗;观察组:采用雷珠单抗联合 PRP 治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗前。

表3 两组患者治疗前后新生血管面积比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	51	8.67±2.12	2.44±1.32 <sup>a</sup>	2.51±1.28 <sup>a</sup>	2.65±1.33 <sup>a,c,e</sup>
对照组	50	8.68±2.14	3.56±1.54 <sup>a</sup>	4.05±1.65 <sup>a,c</sup>	4.67±1.87 <sup>a,c,e</sup>
<i>t</i>		0.018	2.918	3.824	4.496
<i>P</i>		0.956	0.005	<0.001	<0.001

注:对照组:只采用 PRP 治疗;观察组:采用雷珠单抗联合 PRP 治疗。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗前;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗后 1mo;  
<sup>e</sup>*P*<0.05 vs 同组治疗后 3mo。

表4 两组激光治疗参数比较

组别	眼数	激光能量(mW)	光斑数(个)	能量密度[(mW·ms)/μm <sup>2</sup> ]
观察组	51	342.34±32.31	1876.45±121.43	0.94±0.23
对照组	50	435.34±38.56	2543.45±105.34	1.75±0.34
<i>t</i>		13.125	23.349	9.995
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:只采用 PRP 治疗;观察组:采用雷珠单抗联合 PRP 治疗。

有超过 1/3 的患者可能复发<sup>[6]</sup>。研究认为,PDR 发生发展伴随着明显的视网膜微循环障碍,血管周细胞、视网膜色素上皮细胞以及内皮细胞受到视网膜缺血的刺激会产生大量的 VEGF,VEGF 能致小血管阻塞、微动脉瘤以及血管渗漏等,并刺激新生血管的生长<sup>[7]</sup>。有报道认为玻璃体腔内 VEGF 水平与 PDR 病情严重程度呈正相关,VEGF 水平的上升表明 PDR 逐步恶化<sup>[8]</sup>。由于 VEGF 在 PDR 的病情发展中的关键作用,这为 VEGF 抑制剂雷珠单抗在 PDR 的治疗提供了理论依据<sup>[9]</sup>。

PDR 患者视网膜上毛细血管基底膜增厚,周细胞出现选择性凋亡现象,形成毛细血管瘤,继而导致视网膜组织缺氧、缺血,刺激 VEGF 释放而致视网膜出血、渗出以及黄斑水肿等,使患者视力出现不同程度的降低<sup>[10]</sup>。PRP 主要通过氩绿激光光凝对具有活跃氧代谢的色素上皮-光感受器复合体进行破坏,降低渗出,使视网膜外层变薄、萎缩,使原本提供外层视网膜氧气的脉络膜的氧弥散至视网膜内层,视网膜血氧供应正常,从而抑制新生血管的生长并加速已出现的新生血管消退<sup>[11]</sup>。本探究对照组患者

治疗 1mo 后新生血管面积显著降低,但术后 3、6mo 上升,表明 PRP 治疗后新生血管复发较为明显,这也与马列等<sup>[12]</sup>研究结果相一致。自 2009 年我国卫生部准许雷珠单抗用于临床后,各级医院在视网膜动静脉阻塞及年龄相关性黄斑变性等疾病方面取得长足进步<sup>[13]</sup>。雷珠单抗作为重要的抗 VEGF 药物,能够靶向抑制人类 VEGF,其相对分子质量低,注入玻璃体内后能顺利穿过视网膜,从而对 VEGF 结合受体产生抑制作用,加速新生血管消退<sup>[14]</sup>。

本研究观察术后 BCVA、CMT 以及新生血管面积均优于单纯 PRP 治疗,提示抗 VEGF 药物与 PRP 治疗在改善 PDR 的协同作用。同时我们观察发现观察组使用激光能量、激光能量以及能量密度均显著低于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。其原因在于雷珠单抗进入玻璃体内后,迅速缓解视网膜水肿,激光治疗所需的激光能量相对降低,表明雷珠单抗联合 PRP 可缓解激光损伤视网膜,同时还获得较单纯 PRP 治疗更好的临床效果,符合以最小损失达到最佳治疗效果的观点<sup>[15]</sup>。

综上所述,采用雷珠单抗联合激光治疗能显著改善PDR患者BCVA,降低CMT,消除新生血管,所需激光能量更低,安全有效。

#### 参考文献

- 1 张书林, 尧雪洲. 眼底激光联合雷珠单抗治疗糖尿病性视网膜病变的临床研究. 中国医学装备 2015;22(5):78-81
- 2 付浴东, 王萍, 江莉, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗、全视网膜激光光凝对增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割手术及治疗效果的影响. 中华眼底病杂志 2015;31(2):143-146
- 3 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中华内分泌代谢杂志 2014;30(10):26-29
- 4 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). 中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
- 5 冯希敏, 祁颖, 张凤妍, 等. 玻璃体内注射雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察. 眼科新进展 2016;36(11):1079-1081
- 6 王相宁, 李淑婷, 杜新华, 等. 不同光相干断层扫描分型糖尿病黄斑水肿患眼玻璃体腔注射雷珠单抗与激光光凝治疗后视力观察. 中华眼底病杂志 2017;33(2):134-138
- 7 陈圣文, 吴子东, 李刚. 雷珠单抗玻璃体腔注射联合激光与单纯激

光治疗糖尿病视网膜病变在视力恢复中的效果比较. 临床和实验医学杂志 2017;16(18):1800-1802

- 8 王志玉, 史爱云. 雷珠单抗联合全视网膜激光光凝治疗重度非增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察. 眼科新进展 2017;37(8):776-779
- 9 刘青, 艾明. 雷珠单抗联合全视网膜激光凝辅助玻璃体切割手术治疗糖尿病视网膜病变. 国际眼科杂志 2016;16(9):1637-1640
- 10 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
- 11 黄建冬, 宋振宇. 黄斑区格栅样光凝单独或联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿. 国际眼科杂志 2016;16(3):493-495
- 12 马列, 黎晓新. 玻璃体腔注射雷珠单抗对增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后再出血的防治作用. 中华实验眼科杂志 2017;35(1):69-72
- 13 章晖, 叶波, 邱新文, 等. 雷珠单抗辅助 23 G 玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变. 眼科新进展 2014;34(10):975-977
- 14 刘建伟, 李聪伶, 于海群. 雷珠单抗玻璃体内注射对增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割术效果的影响. 眼科新进展 2016;36(3):265-267
- 15 张扬, 戴荣平, 卞爱玲. 玻璃体腔注射雷珠单抗对增殖性糖尿病视网膜病变手术的影响. 国际眼科杂志 2015;15(8):1450-1454