

玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效

黄琰霞, 聂新钢, 宋丽莉, 张新丽

作者单位: (471009) 中国河南省洛阳市中心医院眼科
作者简介: 黄琰霞, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病的诊断及治疗。

通讯作者: 黄琰霞. huangyanxia816@163.com

收稿日期: 2017-11-26 修回日期: 2018-03-09

Intravitreal injection of Ranibizumab combined with laser for diabetic macular edema

Yan-Xia Huang, Xin-Gang Nie, Li-Li Song, Xin-Li Zhang

Department of Ophthalmology, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471009, Henan Province, China

Correspondence to: Yan - Xia Huang. Department of Ophthalmology, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471009, Henan Province, China. huangyanxia816@163.com

Received: 2017-11-26 Accepted: 2018-03-09

Abstract

• **AIM:** To investigate the therapeutic effect of intravitreal injection of Ranibizumab combined with laser for diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** Totally 60 cases (60 eyes) of DME patients treated in ophthalmology department of our hospital from June 2014 to June 2016 were selected and divided into the observation group and the control group. The control group were treated with laser therapy, and the observation group received intravitreal injection of ranibizumab on the basis of the treatment of the control group. Comparison between two groups on the best corrected visual acuity before operation and at 1wk, 1, 3, 6mo after operation was taken. The non-contact tonometer was used to measure intraocular pressure before and after treatment. The optical coherence tomography (OCT) was conducted to assess preoperative and postoperative central macular thickness (CMT). The postoperative complications of two groups were recorded subsequently.

• **RESULTS:** The two groups' postoperative visual acuity was significantly improved, data of the observation group at 1, 3mo after operation was sharply higher than that of the control group, there was statistical significance ($P < 0.05$), and data at 1wk, 6mo after operation had no

evident difference ($P > 0.05$). After 1wk of treatment, the two groups' intraocular pressure increased, with statistical significance ($P < 0.05$); there was no significant difference between the two groups on intraocular pressure before treatment and at 1, 3, 6mo after treatment ($P > 0.05$). The postoperative CMT of two groups significantly decreased, data of the observation group at 1, 3mo after treatment was evidently lower than that of the control group, there was statistical significance ($P < 0.05$), and data before treatment, at 1wk, 6mo after treatment showed no significant difference ($P > 0.05$). In the observation group, 5 cases (5 eyes) recurred within 6mo, the recurrence rate was 17%. In the control group, 10 cases (10 eyes) relapsed, the recurrence rate was 33%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). At postoperatively 2d, 2 cases (2 eyes) of the observation group and 3 cases (3 eyes) of the control group had high intraocular pressure, and then returned to normal by given the carteolol eye drops.

• **CONCLUSION:** Compared with laser therapy alone, intravitreal injection of ranibizumab combined with laser therapy has a significant and safe short-term treatment effective for DME patients with a fast visual acuity recovery.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; laser therapy; diabetic macular edema

Citation: Huang YX, Nie XG, Song LL, *et al.* Intravitreal injection of Ranibizumab combined with laser for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(4):686-689

摘要

目的: 探讨玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的临床疗效。

方法: 回顾性分析 2014-06/2016-06 于我院眼科治疗的 60 例 60 眼 DME 患者, 按照治疗方式不同分为两组, 对照组患者采用激光治疗, 观察组患者在此基础上联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗。比较两组患者治疗前和治疗 1wk, 1, 3, 6mo 后的最佳矫正视力; 采用非接触式眼压计测量治疗前后眼压; 采用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)测量治疗前后黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT); 记录两组患者术后并发症发生情况。

结果: 两组患者治疗后视力均显著提高; 组间比较: 观察组治疗 1, 3mo 后视力均显著高于对照组, 差异有统计学意

义($P<0.05$);治疗 1wk,6mo 后两组间视力差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后 1wk 眼压有升高现象,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前与治疗 1、3、6mo 后眼压差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后 CMT 均显著降低;观察组治疗 1、3mo 后 CMT 显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前与治疗 1wk,6mo 后两组 CMT 差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组 6mo 内复发 5 例 5 眼,复发率 17%,对照组复发 10 例 10 眼,复发率 33%,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 2d 观察组 2 例 2 眼出现高眼压,对照组 3 例 3 眼出现高眼压,经卡替洛尔滴眼液治疗后恢复正常。

结论:玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光治疗相较于单独使用激光治疗,短期内能减轻黄斑水肿,视力恢复更快,能够提高治疗的安全性。

关键词:雷珠单抗;激光治疗;糖尿病性黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.4.23

引用:黄琰霞,聂新钢,宋丽莉,等. 玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效. 国际眼科杂志 2018;18(4):686-689

0 引言

黄斑区是眼底视网膜对光线最敏感的部位,黄斑水肿指黄斑因发生炎症反应、液体渗入而形成水肿,造成患者视力急剧下降,也是导致中老年患者视力减退的重要原因之一。糖尿病患者长期高糖状态容易引起视网膜病变,常伴黄斑水肿,也是糖尿病患者视力损伤的主要原因。临床上对于糖尿病视网膜病变者大多采用视网膜激光光凝治疗,而光凝后也较常出现黄斑水肿,导致水肿加深,对糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的治疗是保持并改善糖尿病患者视功能的关键环节^[1]。以往的临床治疗中,黄斑格栅样光凝治疗较为普遍,但临床观察发现疗效欠佳且个体差异较大^[2]。随着近年来血管内皮生长因子抑制剂在眼科疾病的临床应用逐渐普及,使得 DME 的预后大大改善,雷珠单抗是运用频率最高、效果受到广泛认可的一种^[3]。本文探究玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光治疗 DME 的临床疗效,为血管内皮生长因子抑制剂用于 DME 提供理论依据,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2014-06/2016-06 于我院眼科治疗的 60 例 60 眼 DME 患者,按照治疗方式不同均分为两组。对照组患者采用激光治疗,观察组患者在此基础上联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗。观察组男 19 例 19 眼,女 11 例 11 眼;年龄 41~78(平均 56.34±4.43)岁;糖尿病史 5~19(平均 10.22±2.34)a。对照组男 20 例 20 眼,女 10 例 10 眼;年龄 42~75(平均 55.96±4.34)岁;糖尿病史 5~21(平均 10.54±2.65)a。纳入标准:2 型糖尿病患者,5a 以上糖尿病病史;黄斑光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及眼底荧光造影(FFA)检查确诊有黄斑水肿^[4],黄斑中心凹厚度大于 250 μm ,但无增生组织和瘢痕;无眼部外伤史及眼部手术史;未合并白内障、青光眼等眼科疾病;视力 0.5 以下;全身状态良好。排除

标准:FFA 显示有明显黄斑区毛细血管无灌注的患者;屈光介质混浊影响眼底观察及治疗者;接受过眼底及其他眼科手术患者;其他疾病引起的黄斑水肿患者;严重的高血压、心脏病等内科疾病;不同意治疗方案或随访期失联;近视者。本研究经患者或其家属同意,签署知情同意书,并已获得我院医学伦理委员会批准。两组患者性别、年龄、糖尿病病史等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗 观察组采用玻璃体腔内注射雷珠单抗联合激光治疗,术前 1h 采用复方托吡卡胺滴眼液散瞳,然后采用盐酸奥布卡因行 3 次表面麻醉。进行常规消毒铺巾,开睑后采用 5% 聚维酮碘溶液对结膜囊消毒,随后用生理盐水冲洗。抽取 0.05mL 雷珠单抗注射液入 1mL 一次性注射器(连接 30G 针头),进针位置选择经睫状体平坦部颞上角膜缘后 3.5~3.8mm 处,垂直于眼球壁进针 1cm,确认针尖在玻璃体腔内后缓慢推注雷珠单抗,拔出针头采用棉签轻按 1~2min。注射结束后如眼压升高可穿刺前房放出少量房水控制眼压,涂妥布霉素地塞米松眼膏于结膜囊,包扎术后每日滴左氧氟沙星滴眼液 4 次/d。所有患者均光凝前注射 1 次,注射后 3~5d 根据患者的情况实施黄斑区格栅样光凝。

1.2.2 黄斑区格栅样光凝 采用 Visulas 532s 固体倍频激光进行标准的黄斑区格栅状光凝;采用 C 形光凝,以距中心凹 500~750 μm 开始逐渐向外,采用直径 100 μm 的光斑围绕中心凹进行 2~3 排环形光凝,能量范围 120~300mW,曝光范围 0.1~0.2s,产生 I~II 级光斑,每两个光斑以 1 个光斑直径为间隔。再以直径 200 μm 的光斑光凝后极部,光凝范围上、下至上、下血管弓,颞侧至上、下血管弓交界处,对视盘黄斑束部位进行保留,能量范围 120~300mW,曝光范围 0.1~0.2s,产生 I~II 级光斑,每两个光斑以 1 个光斑直径为间隔。

1.2.3 指标判定标准 标准对数视力表比较两组患者治疗前和治疗 1wk,1、3、6mo 后的最佳矫正视力,以 LogMAR 视力表示;采用非接触式眼压计测量治疗前后眼压;采用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)测量治疗前后黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT);记录两组患者术后并发症发生情况。

统计学分析:采用 SPSS21.00 统计软件进行统计学分析,计数资料以百分率(%)的形式表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,采用重复测量方差分析进行组内不同时间比较,组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后视力比较 两组患者治疗后不同时间点视力比较,差异有统计学意义($F=50.86, P<0.001; F=46.83, P<0.001$)。两组患者治疗后视力均较治疗前显著提高;观察组治疗 1、3mo 后视力均显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 1wk,6mo 后两组患者视力比较,差异无统计学意义($P>0.05$, 表 1)。

表1 两组治疗前后视力比较

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk	治疗 1mo 后	治疗 3mo	治疗 6mo
对照组	30	0.48±0.12	0.45±0.13 ^a	0.44±0.12 ^{a,c}	0.38±0.11 ^{a,c}	0.12±0.08 ^{a,c}
观察组	30	0.48±0.11	0.45±0.12 ^a	0.39±0.13 ^{a,c}	0.36±0.10 ^{a,c}	0.11±0.07 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.231	2.260	2.167	1.105	0.012
<i>P</i>		0.654	0.274	0.034	0.028	0.976

注:对照组:采用激光治疗;观察组:激光治疗联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗;^a*P*<0.05 vs 治疗前;^c*P*<0.05 vs 治疗 1wk 后;^e*P*<0.05 vs 治疗 1mo 后。

表2 两组患者治疗前后眼压比较

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk 后	治疗 1mo 后	治疗 3mo 后	治疗 6mo 后
观察组	30	14.89±3.18	16.52±4.11	16.42±3.45	16.32±3.13	16.12±3.06
对照组	30	15.03±3.12	16.49±4.10	16.38±3.43	16.41±3.12	16.09±3.11
<i>t</i>		0.172	0.028	0.045	0.112	0.038
<i>P</i>		0.864	0.978	0.964	0.912	0.970

注:对照组:采用激光治疗;观察组:激光治疗联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗。

表3 两组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗 1wk 后	治疗 1mo 后	治疗 3mo 后	治疗 6mo 后
观察组	30	567.56±123.32	356.43±89.32 ^a	256.43±76.34 ^a	250.32±73.13 ^a	255.14±78.06 ^a
对照组	30	573.21±133.45	361.42±90.14 ^a	298.56±83.11 ^{a,c}	292.41±83.12 ^{a,c}	263.03±80.11 ^{a,c,e,g}
<i>t</i>		0.170	0.215	2.044	2.082	0.386
<i>P</i>		0.865	0.830	0.045	0.042	0.701

注:对照组:采用激光治疗;观察组:激光治疗联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗;^a*P*<0.05 vs 治疗前;^c*P*<0.05 vs 治疗 1wk 后;^e*P*<0.05 vs 治疗 1mo 后;^g*P*<0.05 vs 治疗 3mo 后。

2.2 两组患者治疗前后眼压比较 两组患者治疗后不同时间点眼压比较,差异无统计学意义($F = 1.15, P = 0.335; F = 0.97, P = 0.425$)。两组患者治疗后 1wk 眼压有升高现象,差异有统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗前和治疗 1、3、6mo 后眼压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

2.3 两组患者治疗前后 CMT 比较 两组患者治疗后不同时间点 CMT 比较,差异有统计学意义($F = 68.82, P < 0.001; F = 51.32, P < 0.001$)。两组患者治疗后 CMT 均显著降低;观察组治疗 1、3mo 后 CMT 显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前和治疗 1wk、6mo 后两组患者 CMT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

2.4 两组患者并发症和复发情况 观察组 6mo 内复发 5 例 5 眼,复发率 17%,对照组复发 10 例 10 眼,复发率 33%,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后 2d 观察组 2 例 2 眼出现高眼压,对照组 3 例 3 眼出现高眼压,经卡替洛尔滴眼液治疗后恢复正常。

3 讨论

DME 是当前糖尿病患者丧失视力的主要原因,长时间高血糖状态是其主要发病机制,病理分析发现,高血糖会对位于毛细血管内皮细胞水平的血-视网膜屏障产生破坏作用,引起视网膜血管渗漏增加现象,血浆、液体等有形成分渗入黄斑区视网膜组织导致其增厚形成黄斑水肿^[5]。有研究证实,血管内皮生长因子是造成视网膜渗漏的关键原因,血管内皮生长因子能够促进紧密连接蛋白的磷酸化^[6],进而使内皮细胞间的细胞连接受到破坏,血管通透性增加,加速液体及血浆等成分渗出,引发水肿^[7]。

随着对糖尿病视网膜病变治疗研究的深入,认为 DME 采用格栅样激光光凝是较为有效的治疗方法,激光光凝对黄斑区扩张渗漏的微血管瘤以及毛细血管产生封闭作用,血管通透性降低,达到降低视网膜水肿的作用^[8],但公认这种方法疗效具有局限性^[9]。近年研究显示:玻璃体腔注射血管内皮生长因子抑制剂能够显著抑制病变血管的渗漏并加快水肿吸收,从而提高视力,降低后极部视网膜厚度^[10]。

近年多种新药以及不同的给药途径被用于治疗 DR 以及 DME,其中包括激素球旁注射、激素玻璃体腔内注射以及玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物^[11],这些方法对 DME 患者视网膜水肿的改善都起到了重要的作用,对于外科治疗起到明显的辅助作用^[12]。雷珠单抗等 VEGF 抑制剂作为新型抗新生血管生成靶向治疗药物,在黄斑水肿的临床治疗上取得了长足的进步^[13]。本研究结果显示,两组患者治疗后视力均显著提高,观察组治疗 1、3mo 后均显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后 CMT 均显著降低,观察组治疗 1、3mo 后显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示在激光治疗联合玻璃体腔内注射雷珠单抗在 1~3mo 短时间内对于视力的提高以及 CMT 的降低较单独激光治疗更显著。主要原因在于,术前注射雷珠单抗能够拮抗性对新生血管生成产生抑制作用^[14],使血管通透性降低,血-视网膜屏障通透性受到良性调控,从而促进视网膜内渗液吸收,黄斑水肿消退速度加快^[15]。本研究结果显示,观察组患者治疗 1wk 后眼压有一定的升高,可能与观察组注射了药物有关,但两组患者眼压均处于正常水平;术后 2d 观察组 2 例 2 眼

出现高眼压,对照组 3 例 3 眼出现高眼压,经卡替洛尔滴眼液治疗后恢复正常,证实了两种治疗方案的安全性。但联合雷珠单抗治疗费用相应增加,临床上需综合考虑后确定用药。

综上所述,联合玻璃体腔内注射雷珠单抗相较于单独使用激光治疗短期内能减轻黄斑水肿,视力恢复更快。

参考文献

- 1 高雯,易湘龙. 玻璃体腔穿刺注射雷珠单抗与激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效与安全性的 Meta 分析. 新疆医科大学学报 2014; 5(10):1321-1325
- 2 Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of Anti-vascular Endothelial Growth Factor - resistant Diabetic Macular Edema with Dexamethasone Intravitreal Implant. *Retina* 2013;34(4):719-724
- 3 殷莉,张德龙,任骞,等. 玻璃体腔内注射雷珠单抗联合七叶皂苷钠治疗糖尿病性黄斑性水肿疗效观察. 现代中西医结合杂志 2017; 26(18):1952-1954
- 4 王雪飞,覃东菊,李明哲,等. 玻璃体内注射雷珠单抗联合 577nm 激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效观察. 国际眼科杂志 2017;17(12):2325-2327
- 5 张姗姗. 玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗复发性糖尿病黄斑水肿疗效观察. 国际眼科杂志 2015;15(9):1600-1602

- 6 孙光丽,姜静,王成虎,等. 高密度微脉冲激光联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿. 眼科新进展 2017;37(3):279-281
- 7 肖强. 芪明颗粒联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的临床研究. 现代药物与临床 2017;32(2):296-299
- 8 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
- 9 董明霞,李冬育,董如娇,等. 不同药物玻璃体腔注射治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿的疗效观察. 中国实用眼科杂志 2015;33(9):980-984
- 10 董晓萱,韩笑,姬青文,等. 雷珠单抗玻璃体腔单药注射与联合视网膜激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿疗效 Meta 分析. 中国实用眼科杂志 2015;33(3):271-275
- 11 路璐,黄健,李晓琼,等. 雷珠单抗联合激光治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效. 中国实用眼科杂志 2016;34(8):793-797
- 12 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
- 13 刘宁姝,李世迎,孙成,等. 巩膜后注射曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效和安全性. 中华实验眼科杂志 2017;35(7):622-627
- 14 陈静,赖铭莹,罗恒,等. 抗 VEGF 药物联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿观察研究. 中国实用眼科杂志 2014;32(6):693-697
- 15 周荣乐. 雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿 41 例对照观察. 陕西医学杂志 2016;45(1):91-92