

激光联合雷珠单抗治疗增殖型糖尿病视网膜病变

邹红¹, 黎蕾², 任建萍¹, 缪晚虹¹

基金项目:上海市中医药事业发展三年行动计划(重大研究)基金资助课题(No. ZYSNXD-CC-ZDYJ046)

作者单位:¹(200021)中国上海市,上海中医药大学附属曙光医院眼科;²(200031)中国上海市,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科

作者简介:邹红,女,在读上海中医药大学博士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合眼底病。

通讯作者:缪晚虹,女,毕业于上海中医药大学,博士研究生导师,主任医师,研究方向:白内障、青光眼、眼底疾病的中西医结合眼科临床。miaowan@126.com

收稿日期:2015-10-15 修回日期:2015-12-17

Clinical research on laser therapy and Ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy

Hong Zou¹, Lei Li², Jian - Ping Ren¹, Wan - Hong Miao¹

Foundation item: Three - Year Action Plan Project for Chinese Medicine Development of Shanghai(No. ZYSNXD-CC-ZDYJ046)

¹Department of Ophthalmology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China;²Department of Ophthalmology, Eye and ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Correspondence to: Wan - Hong Miao. Department of Ophthalmology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China. miaowan@126.com

Received:2015-10-15 Accepted:2015-12-17

Abstract

• AIM: To retrospectively analyze clinical effect of laser therapy combined with or without Ranibizumab for patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• METHODS: From August 2009 to February 2015, the data of 33 PDR patients (66 eyes) with only neovascular vessels (including the nipple or retina) without proliferative fiber membrane from retinal or vitreous hemorrhage was recorded and followed-up. Treatment 1: the pan-retinal laser photocoagulation by several times in 1mo were completed; treatment 2: patients were given intravitreal injection of ranibizumab at first, 5d later laser photocoagulation by several times, and the pan-retinal laser photocoagulation was completed in 1mo. All patients before and after laser treatment 1, 2, 3wk, 1, 2 and 3mo were followed-up on visual acuity (VA), intraocular pressure(IOP), fundus examination, type B ultrasound etc.

• RESULTS: In the 33 patients with PDR, there were 16 males (32 eyes), 17 females (34 eyes), and aged 23 ~ 65 years old. The 18 patients (36 eyes) treated with treatment 1, had 10 eyes (28%) with VA < 0.3, 20 eyes (56%) with VA 0.3 ~ 0.6, 6 eyes (17%) with VA 0.8 ~ 1.0; vitreous hemorrhage happened in 22 eyes (61%) during the treatments; macular edema happened or became worse in 10 eyes (28%). The 15 patients (30 eyes) treated with treatment 2, had 9 eyes (30%) with VA < 0.3, 15 eyes (50%) with VA 0.3 ~ 0.6, 6 eyes (20%) with VA 0.8 ~ 1.0; vitreous hemorrhage happened in 6 eyes (20%) during the treatments; macular edema happened or became worse in 4 eyes (13%). The VA and other aspects between the two groups before treatments had no significant differences ($P < 0.05$). After the two kinds of treatments, the difference on VA between the two groups was statistically significant ($P > 0.05$).

• CONCLUSION: Intravitreal injection of ranibizumab before laser photocoagulation can reduce the risk of complications, such as vitreous hemorrhage and macular edema. This treatment is an effective way for PDR patients with only neovascular vessels and without proliferative fiber membrane from retinal or vitreous hemorrhage, which can reduce the risk of complications, such as vitreous hemorrhage and macular edema, reduce the injury for patients' VA and improve the compliance in patients.

• KEYWORDS: proliferative diabetic retinopathy; ranibizumab; panretinal photocoagulation; diabetic macular edema

Citation: Zou H, Li L, Ren JP, *et al.* Clinical research on laser therapy and Ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2016;16(1):107-110

摘要

目的: 回顾分析对于增殖型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者进行激光联合或者不联合雷珠单抗治疗的临床效果。

方法: 收集整理并分析2009-08/2015-02间我院33例66眼仅有新生血管(包括视乳头或者视网膜上)不伴有视网膜纤维增殖膜以及玻璃体积血的PDR病历及随访资料。治疗方法一: 全视网膜激光光凝在1mo内分次进行完成; 治疗方法二: 先玻璃体内注射雷珠单抗, 5d后进行激光, 1mo内完成全视网膜光凝。随访患者治疗前、激光治疗后1、2、3wk, 1、2、3mo的视力、眼压、眼底、眼B超等检查。

结果: 在33例66眼患者中, 男16例32眼, 女17例34眼, 年龄23~65岁。观察在激光期间以及之后3mo随访

中,视力以及发生玻璃体积血和黄斑水肿的情况。治疗一组的患者 18 例 36 眼,治疗前视力低于 0.3 者 10 眼(28%),0.3~0.6 者 20 眼(56%),0.8~1.0 者 6 眼(17%)。治疗期间发生玻璃体积血 22 眼(61%);发生黄斑水肿或者加重 10 眼(28%)。治疗二组的患者 15 例 30 眼,治疗前视力低于 0.3 者 9 眼(30%),0.3~0.6 者 15 眼(50%),0.8~1.0 者 6 眼(20%)。发生玻璃体积血 6 眼(20%);发生黄斑水肿或者加重 4 眼(13%)。两组间治疗前视力等基本情况差别无明显统计学意义($P>0.05$),在两种不同治疗方式后,两组间最后视力的差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论:通过在激光前玻璃体内注射雷珠单抗的治疗,可以明显降低 PDR 患者的玻璃体积血以及黄斑水肿等并发症的发生。眼内雷珠单抗联合激光是治疗仅有新生血管不伴有纤维增殖膜以及玻璃体积血的 PDR 有效手段,可减少玻璃体积血和黄斑水肿等严重并发症的发生,降低对患者视功能的损伤的同时,增强患者治疗的依从性。

关键词:增殖型糖尿病视网膜病变;雷珠单抗;全视网膜激光光凝;糖尿病性黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.1.29

引用:邹红,黎蕾,任建萍,等.激光联合雷珠单抗治疗增殖型糖尿病视网膜病变.国际眼科杂志 2016;16(1):107-110

0 引言

糖尿病患者由于糖代谢异常引起视网膜微血管的异常、出血、渗出导致视网膜缺血,进而发生视网膜或者视乳头新生血管,即增殖型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。这是糖尿病患者常见并且严重的眼部并发症之一,严重影响患者的生活质量。目前全视网膜激光光凝或联合玻璃体手术还是 PDR 的主要治疗方法^[1]。对于还没有发生玻璃体积血的 PDR,本研究者通常会尽快进行全视网膜光凝术。然而,由于病情本身的进展以及激光治疗时视网膜收缩的刺激,常常在未能完成全视网膜激光光凝(PRP)时就发生了玻璃体积血、黄斑水肿等严重并发症,使得激光不能继续完成,患者也对激光治疗的效果产生怀疑。为此,在临床中本研究者让部分患者玻璃体腔内注射雷珠单抗药物后再进行激光光凝。本研究者发现,玻璃体腔内注射雷珠单抗药物后再进行激光的患者以上两种并发症的发生风险明显下降。现在本研究者回顾了这样两种不同治疗方案的结果,并报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾分析 2009-08/2015-02 间我院 33 例 66 眼不伴有视网膜纤维增殖膜以及玻璃体积血的 PDR 病历及随访资料。其中男 16 例,女 17 例,年龄 23~65 岁,1 型糖尿病 10 例,2 型糖尿病 23 例。治疗一组中男 9 例,女 9 例;平均年龄 43.5±9.2 岁。治疗二组中男 7 例,女 8 例;平均年龄 44.3±8.5 岁。两组基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:糖尿病视网膜病变分期依据我国 1985 年制定的糖尿病视网膜病变临床分期标准中的 VI 期病变,且未发生玻璃体积血和视网膜出血者。也即,我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014)中的 PDR 中 VI 期(增生早期)^[2]。所有纳入患者扩瞳孔眼底照相检查,确诊为增殖型糖尿病性视网膜病

变即 VI 期病变,本研究者选择的患者均符合以下特点:(1) VI 期糖尿病视网膜病变患者;(2) 视网膜或者视乳头可见新生血管,但是不伴有视网膜纤维增殖膜者;(3) 无视网膜前出血以及玻璃体积血者;(4) 能配合进行激光治疗的患者;(5) 年龄在 20~65 岁的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 全部患者治疗前调整患者的血糖、血压等全身情况。治疗前和激光治疗后 1、2、3wk,1、2、3mo 随访,观察患者的视力、眼压、眼 B 超、扩瞳孔眼底检查、眼底照相或者眼底造影等眼底情况,治疗期间监测患者的血糖、血压等全身情况。激光和玻璃体注药术由同一术者完成,眼内注射术前 3d 使用左氧氟沙星抗生素眼药水。治疗一组:1mo 内完成全视网膜光凝;治疗二组:先玻璃体注射雷珠单抗(无痛碘消毒结膜囊后,选取颞下方角膜缘后 3.5mm 注射雷珠单抗药物 0.075mL),5d 后进行激光,1mo 内完成全视网膜光凝。

1.2.2 激光方法 在眼底检查及眼底荧光造影结果指导下,由固定人员进行标准激光治疗(倍频 532nm 眼底激光治疗仪)。激光参数:功率 200~400mW,光斑直径 200~300 μ m,曝光时间为 200~300ms,II~III 级激光反应斑。对有临床意义的黄斑水肿,参数为光斑大小 50~100 μ m,功率 100mW,时间 0.1s 格栅光凝治疗,激光程度为 I~II 级光斑反应,淡灰白斑为宜,间隔为 1.5 个激光斑。格栅激光范围:黄斑中心凹半径 1 000 μ m 以外至上下血管弓,即距离黄斑中心凹 1.5 个视乳头直径(Papilla diameter, PD)外,一般在入组时第一次完成。定期查眼底,必要时行眼底荧光造影检查,遗漏处及时补充激光治疗。

1.2.3 观察项目

1.2.3.1 视力 视力判定参照如下标准来评定疗效^[3]:(1) 视力提高 2 行以及 2 行以上者为显效;(2) 视力提高或下降不到 2 行者称为有效;(3) 视力下降 2 行或以上者称为无效。

1.2.3.2 视网膜厚度 采用视网膜光学相干层析(optical coherence tomography, OCT)技术,分别于治疗前、治疗 2、4wk,2、3mo 时,观察视网膜黄斑中心的厚度。

1.2.3.3 视网膜血管情况 治疗前后采用眼底荧光血管造影术(fundus fluorescein angiography, FFA)检查,观察视网膜以及黄斑血供以及血管渗漏情况,必要时及时补充激光治疗。

统计学分析:观察数据采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用重复测量数据的方差分析,组间差异比较采用独立样本 *t* 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视力 治疗一组的患者:治疗前视力低于 0.3 者 10 眼(28%),0.3~0.6 者 20 眼(56%),0.8~1.0 者 6 眼(17%)。治疗期间发生玻璃体积血 22 眼(61%);发生黄斑水肿或者加重(视力下降 2 行或者 2 行以上不包括玻璃体积血)10 眼(28%)。视力提高者 2 眼,不变者 2 眼。其中玻璃体出血者 1~3wk 左右行玻璃体切除术后再完成全视网膜光凝。黄斑水肿者眼内注射曲安奈德后完成激光。治疗二组的患者:治疗前视力低于 0.3 者 9 眼(30%),0.3~0.6 者 15 眼(50%),0.8~1.0 者 6 眼

(20%)。发生玻璃体积血 6 眼(20%);发生黄斑水肿或者加重(视力下降 2 行或者 2 行以上不包括玻璃体积血眼)4 眼(13%)。视力提高者 12 眼,不变者 8 眼。其中玻璃体出血者 1~3wk 左右行玻璃体切除术后完成全视网膜光凝。黄斑水肿者再次眼内注射雷珠单抗后完成激光。未发生与眼内注射有关的眼表以及眼内感染等不良事件。在观察期间一旦发生玻璃体积血,需要玻璃体切除手术者,即为无效,观察结束。治疗一组、治疗二组总有效率分别为 11%、67%,组间视力疗效比较,差异有统计学意义($Z=4.584, P<0.001$),见表 1。两组在激光治疗后玻璃体积血的发生率有统计学意义($P=0.001$),黄斑水肿发生率并无统计学意义($P=0.153$),见表 2。

2.2 黄斑平均厚度比较 两组患者中发生玻璃体积血进行玻璃体切除手术或者因黄斑水肿眼内注射曲安奈德后者,黄斑厚度不再进行比较统计。黄斑部平均厚度两组间比较,差异有统计学意义($F=500.991, P<0.01$)。两组患者治疗前黄斑厚度比较,采用独立样本 t 检验,差异无统计学意义($t=0.383, P=0.703$)。治疗一组在治疗 2、4wk,3mo 时与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而在治疗 2mo 时与治疗前比较无统计学意义。治疗二组在治疗后 2、4wk,2、3mo 时与治疗前黄斑厚度的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3 和图 1。两组间比较有统计学意义($F=500.991, P<0.01$)。两组患者治疗前黄斑厚度比较,采用独立样本 t 检验,差异无统计学意义($t=0.383, P=0.703$)。两组患者黄斑厚度治疗后 3mo 差异比较,采用独立样本 t 检验,差异有统计学意义($t=9.696, P<0.01$)。

2.3 视网膜血管情况 两组患者的 FFA 结果显示,可见大片无灌注区以及不同部位的新生血管荧光渗漏,部分患者可见黄斑部花瓣状高荧光渗漏。在其后的随访 FFA 中,监测无灌注区以及荧光渗漏,以便及时补充激光治疗。FFA 检查主要用于确诊以及随访治疗效果。

3 讨论

血糖、血压、血脂是糖尿病视网膜病变(DR)发生的 3 个重要危险因素,而糖尿病病程是 DR 最重要的发病因素,其次与糖尿病类型、吸烟和胰岛素使用等情况有关,而与患者年龄、性别等关系不大。糖尿病性视网膜病变中一旦视网膜出现新生血管即为 PDR,是糖尿病视网膜病十分严重的阶段,其中玻璃体积血和黄斑水肿是破坏其视功能的最主要原因。目前,在增殖早期给予眼底全视网膜激光光凝治疗是延缓该病变发展的有效手段。激光治疗 DR 的机制:由于 DR 中毛细血管基底膜增厚,周细胞选择性死亡或凋亡,毛细血管瘤形成,继而视网膜组织缺血、缺氧,刺激新生血管生长因子(如 VEGF 等)释放,导致视网膜出血、渗出等,长期的视网膜缺血进而产生视网膜或者视乳头新生血管。PRP 破坏氧化代谢活跃的色素上皮-光感受器复合体,视网膜外层萎缩变薄,使本来供给外层视网膜的来自脉络膜的氧有利于向视网膜内层弥散,增加视网膜的血氧供养,改善视网膜内层的氧供给,从而防止新生血管的形成或促进已形成的新生血管消退。PRP 还是本研究者临床上治疗 DR 的标准方法,激光可直接光凝血管瘤,对于视网膜上的新生血管,可以在其周围密集光凝,对于视乳头新生血管者,行超全视网膜光凝。

表 1 两组视力疗效比较

组别	眼	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗一组	36	2	2	32	11
治疗二组	30	12	8	10	67

注:治疗一组:1mo 内完成全视网膜光凝;治疗二组:先玻璃体注射雷珠单抗(无痛碘消毒结膜囊后,选取颞下方角膜缘后 3.5mm 注射雷珠单抗药物 0.075mL),5d 后进行激光,1mo 内完成全视网膜光凝。

表 2 两组在激光治疗中发生玻璃体积血和黄斑水肿的比较

组别	眼	玻璃体积血	黄斑水肿
治疗一组	36	22(61)	10(28)
治疗二组	30	6(20)	4(13)
χ^2		11.323	2.043
P		0.001	0.153

注:治疗一组:1mo 内完成全视网膜光凝;治疗二组:先玻璃体注射雷珠单抗(无痛碘消毒结膜囊后,选取颞下方角膜缘后 3.5mm 注射雷珠单抗药物 0.075mL),5d 后进行激光,1mo 内完成全视网膜光凝。

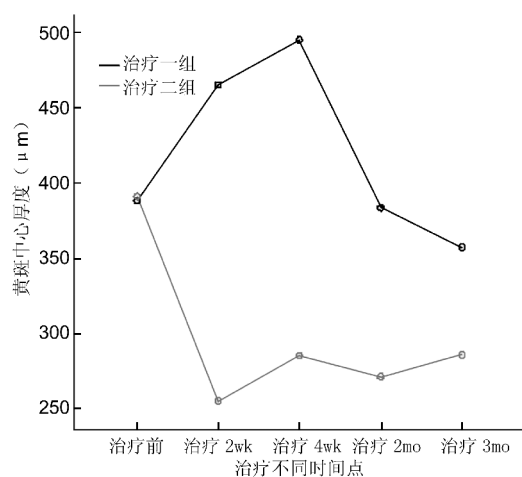


图 1 两组视网膜厚度在不同时间的变化情况 治疗一组:1mo 内完成全视网膜光凝;治疗二组:先玻璃体注射雷珠单抗(无痛碘消毒结膜囊后,选取颞下方角膜缘后 3.5mm 注射雷珠单抗药物 0.075mL),5d 后进行激光,1mo 内完成全视网膜光凝。

在 PDR 患者中均有视网膜新生血管,激光在治疗的同时常常因为疾病本身的进程(新生血管随时都可能发生出血导致玻璃体积血),或激光时视网膜收缩牵扯了新生血管附近的组织会引起玻璃体积血^[4]。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)也是由于 PDR 中血-视网膜屏障的破坏所致^[5]。血-视网膜屏障分为内屏障和外屏障,内屏障(由视网膜毛细血管内皮细胞的紧密连接构成)的破坏使得视网膜内微血管异常致血管通透性增加。外屏障(由视网膜色素上皮细胞的紧密连接构成)的损害使得脉络膜毛细血管内的液体进入视网膜神经感觉层,同时由于视网膜色素上皮泵功能下降,减少了液体从视网膜神经感觉层流向脉络膜毛细血管,从而导致黄斑水肿。而且视网膜血流灌注不足即缺血也会导致黄斑水肿^[6]。激光在治疗 DME 的同时也会加重水肿,甚

表3 两组视网膜厚度变化情况比较

组别	眼	治疗前	治疗 2wk	治疗 4wk	治疗 2mo	治疗 3mo
治疗一组	36	388.33±30.56	465.33±41.91 ^{a,c}	495.28±42.78 ^{a,c}	383.53±33.25 ^c	357.31±27.09 ^{a,c}
治疗二组	30	391.20±29.91	255.10±13.49 ^a	285.20±15.67 ^a	271.20±6.19 ^a	285.73±6.35 ^a

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 治疗二组。治疗一组:1mo内完成全视网膜光凝;治疗二组:先玻璃体注射雷珠单抗(无痛碘消毒结膜囊后,选取颞下方角膜缘后3.5mm注射雷珠单抗药物0.075mL),5d后进行激光,1mo内完成全视网膜光凝。

至由于水肿太重激光效果不理想或者无法进行激光治疗。玻璃体积血和加重的DME会导致视力明显下降,影响了进一步的治疗,并且影响患者对治疗的信心和依从性。

针对这一问题,本研究回顾常规激光治疗和联用雷珠单抗后激光的二组病例并进行分析比较,通过观察治疗前后视力、视网膜黄斑厚度、玻璃体积血发生等指标发现:治疗一组在激光治疗后玻璃体积血发生率明显高于治疗二组,但两组的黄斑水肿发生率差别无明显统计学意义,表明激光前先行眼内雷珠单抗注射,通过稳定血管,明显减少玻璃体积血等严重损害患者视力并发症的发生和发展。由于雷珠单抗治疗通常只有1mo的时效,未联合其他治疗时1mo后水肿还是会复发。本研究中两组黄斑水肿发生率差异无统计学意义,推测:(1)雷珠单抗治疗的时效问题;(2)DME中部分患者是黄斑缺血所致。

治疗一组黄斑部厚度在治疗2、4wk,3mo时和治疗前差别有统计学意义($P < 0.05$),在治疗2wk时黄斑厚度增加,随之厚度逐渐降低。治疗二组黄斑部厚度在治疗2、4wk,2、3mo时和治疗前差别均有统计学意义($P < 0.05$),在治疗2wk时黄斑厚度最低,随之厚度轻微增加。表明激光治疗会导致黄斑水肿增加,但是在治疗后2mo时与治疗前无明显差异,本研究者推测是由于完成PRP和激光格栅后一段时间才能减轻水肿。而治疗二组因为玻璃体内注射雷珠单抗,黄斑水肿消退显著且迅速,表明雷珠单抗注射联合激光能更有效的保护黄斑结构。在治疗前两组间黄斑部平均厚度差异无统计学意义($P > 0.05$)。黄斑部平均厚度两组间相同时间点比较,在治疗2、4wk,2、3mo时差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明激光前先行眼内注射雷珠单抗对保护患者的黄斑结构意义明显。本研究提示在PDR中采用雷珠单抗玻璃体内注射:(1)可以在激光前显著减轻了黄斑水肿^[7],并且稳定视网膜的新生血管降低玻璃体积血的发生率。因为注射后玻璃体腔内VEGF的浓度下降,视网膜血管以及新生血管的渗透性下

降,激光引起视网膜组织的收缩对于血管的影响降低,视网膜新生血管发生出血或者黄斑水肿加重的情况就明显下降。Ferraz等^[8]也认为眼内注射雷珠单抗联合PRP治疗PDR以及DME更加有效。(2)更加长时间的保护了患者的视功能,尤其对于年轻的患者,用尽量小的损伤(激光)保持尽量长时间的视功能。

本研究结果提示,先行眼内雷珠单抗再激光,通过减轻视网膜黄斑水肿、稳定视网膜血管并增加激光治疗的有效性,对保护患者视力更加有临床意义。由于眼内注射雷珠单抗的费用的确比较高,提醒我们对糖尿病患者应该加强早期筛查和随访。

参考文献

- 1 张承芬. 眼底病学. 北京:人民卫生出版社 2010;228-244
- 2 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). 中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
- 3 金慧旎,杨晓璐,谢田华,等. 黄斑局灶/格栅样光凝联合全视网膜光凝治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变的临床分析. 上海交通大学学报 2012;32(2):185-188
- 4 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(3):283-293
- 5 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
- 6 Romero-Aroca P. Is laser photocoagulation treatment currently useful in diabetic macular edema? *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2015;4(1):5-8
- 7 Tripathy K, Sharma YR, Karthikeya R, et al. Recent advances in management of diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rev* 2015;11(2):79-97
- 8 Ferraz DA, Vasquez LM, Preti RC, et al. A randomized controlled trial of panretinal photocoagulation with and without intravitreal ranibizumab in treatment-naive eyes with non-high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2015;35(2):280-287