

抗 VEGF 联合视网膜光凝在治疗 PDR 中的相互影响和协同作用

黄黎黎, 宋愈, 朱妍

基金项目:南通市青年科研基金项目(No. WQ2015014)
作者单位:(226001)中国江苏省南通市第一人民医院眼科
作者简介:黄黎黎,女,硕士,主治医师,研究方向:玻璃体视网膜膜疾病。
通讯作者:宋愈,女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜膜疾病. lily03128@163.com
收稿日期:2016-10-27 修回日期:2017-01-04

Clinical analysis of the interaction and synergistic effect of anti VEGF therapy with retinal photocoagulation

Li-Li Huang, Yu Song, Yan Zhu

Foundation item: Youth Science Research Project in Nantong(No. WQ2015014)
Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Yu Song. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. lily03128@163.com
Received:2016-10-27 Accepted:2017-01-04

Abstract

• **AIM:** To observe the interaction of Ranibizumab and laser in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR).
• **METHODS:** From December 2014 to August 2015, synchronous PDR patients with macular edema were divided into two groups. Thirty patients (48 eyes) were treated with Ranibizumab and laser, and 28 patients (45 eyes) were treated with laser alone. In the combined treatment group, FFA was reexamined 1wk after intravitreal injection of Ranibizumab. The patient then received panretinal photocoagulation (PRP). PRP was performed in the laser group alone. The best corrected visual acuity(BCVA) at 1, 4 and 8wk after treatment was observed and recorded. Macular thickness was measured by OCT.
• **RESULTS:** The BCVA and macular thickness were significantly different between the two groups at 1, 4 and 8wk after treatment ($P < 0.05$). In the laser alone group, the visual acuity decreased and the thickness of the macular thickness increased after 1wk. After treated 4 and 8wk, visual acuity improved, macular thickness decreased. After 1wk of intravitreal injection, FFA showed retinal leakage improvement in all eyes in the combined treatment group, with neovascularization retracted in varying degrees.

• **CONCLUSION:** Ranibizumab combined with photocoagulation, can improve early vision, and reduce macular edema. Anti-VEGF therapy and photocoagulation may play a synergistic role to some extent. Drugs antagonized VEGF, improved macular edema and microvascular function. It can enhance the laser effect. Effective photocoagulation can further improve retinal ischemia and hypoxia, inhibit the excessive expression of VEGF.
• **KEYWORDS:** anti-VEGF therapy; Ranibizumab; laser photocoagulation; proliferative diabetic retinopathy

Citation: Huang LL, Song Y, Zhu Y. Clinical analysis of the interaction and synergistic effect of anti VEGF therapy with retinal photocoagulation. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(2):278-280

摘要

目的:观察雷珠单抗联合激光在治疗增生期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)过程中的相互影响作用。
方法:2014-12/2015-08 同期收治的增生期糖尿病视网膜病变合并黄斑水肿患者分为两组。雷珠单抗联合激光治疗组 30 例 48 眼,单纯激光组 28 例 45 眼。联合治疗组在玻璃体腔注射雷珠单抗后 1wk,复查 FFA,随后进行全视网膜光凝。单纯激光组仅行全视网膜光凝。观察和记录两组患者治疗后 1、4、8wk 时的最佳矫正视力,OCT 测量黄斑厚度。
结果:治疗后 1、4、8wk 时,两组间最佳矫正视力、黄斑中心厚度差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。单纯激光组治疗后 1wk 后,视力有所下降,黄斑中心厚度增加。治疗后 4、8wk 时,视力逐渐改善,黄斑厚度降低。注药后 1wk,FFA 显示联合治疗组所有眼视网膜渗漏改善,新生血管膜不同程度退缩。未见眼内注射和眼底激光导致的相关并发症等情况。
结论:雷珠单抗联合激光治疗,早期即可改善患者视力,减轻黄斑水肿。抗 VEGF 治疗和激光光凝可在一定程度上起到协同作用。前者拮抗已经高表达的 VEGF,改善黄斑水肿和微血管功能,增强激光疗效。有效的光凝又可进一步改善视网膜缺血缺氧状态,抑制 VEGF 的过多表达。
关键词:抗 VEGF 治疗;雷珠单抗;激光光凝;增生期糖尿病视网膜病变
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.21

引用: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

0 引言

随着糖尿病患病率的增长及糖尿病患者生存期的延

长,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)已成为视力丧失的主要全球性原因之一^[1-2],尤其是增生期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)或伴有糖尿病性黄斑水肿的患者,严重影响视力^[3]。研究显示DR患者视网膜长时间缺血、缺氧促使血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平明显升高,血管渗漏致黄斑囊样水肿,并导致大量新生血管生成^[4]。目前抗 VEGF 药物在治疗新生血管性老年黄斑变性^[5]及视网膜静脉闭塞所致的黄斑囊样水肿^[6]等疾病方面,取得了理想的效果。雷珠单抗(ranibizumab)是一种 VEGF 抑制剂,已被 FDA 批准用于玻璃体腔注射治疗糖尿病性黄斑水肿,显现出良好的疗效^[7]。本研究对 DR 患者采用雷珠单抗联合视网膜光凝治疗,比较观察抗 VEGF 治疗和视网膜光凝的相互影响和协同作用,现将相关情况报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2014-12/2015-08 我院收治的 DR 患者 30 例 48 眼为联合治疗组,接受雷珠单抗联合激光治疗,其中男 12 例 19 眼,女 18 例 29 眼,平均年龄 53.6±2.5 岁。同期收治的 DR 患者 28 例 45 眼,单纯激光治疗为对照组,其中男 13 例 19 眼,女 15 例 26 眼,平均年龄 54.6±3.3 岁。两组基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:两组患者均为内分泌科确诊为 2 型糖尿病,无眼底激光治疗史和眼部其他手术史,同意治疗并能坚持定期随访者。排除屈光间质混浊和眼周炎性病变等治疗禁忌。根据我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)分期^[8],通过眼底荧光素血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)检查,两组患者共 93 眼均确诊为增生期糖尿病视网膜病变。同时进行光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查,确定所有观察眼均合并黄斑水肿,并且两组间平均黄斑中心厚度和病情状况无明显统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 术前准备

对所有患者进行最佳矫正视力(BCVA)、眼压、裂隙灯、眼部 B 超检查,并充分散瞳检查双侧眼底情况。联合治疗组平均眼压 15.3±2.7mmHg,激光组平均眼压 16.3±3.4mmHg。术前两组患者血糖控制良好。术前 3d 内监测空腹血糖,测量糖化血红蛋白。联合治疗组平均空腹血糖 6.9±2.3mmol/L,平均糖化血红蛋白值 7.1%±2.2%。激光组平均空腹血糖 6.7±2.7mmol/L,平均糖化血红蛋白值 7.2%±1.9%。治疗和随访观察期间,所有患者在内分泌科随诊积极控制血糖。玻璃体腔注药前 3d,左氧氟沙星滴眼液滴眼,清洁结膜囊,冲洗泪道。除此以外,还进行全身情况的检查,排除其他手术禁忌。

1.2.2 手术方法

玻璃体腔注射严格按照内眼手术规范进行,联合治疗组患者均在手术室内表面麻醉下,完成药物注射。于颞上方角膜缘后 3.5~4mm,针尖垂直,经结膜巩膜进针,注入 0.5mg(0.05mL)雷珠单抗注射液于玻璃体腔,拔针后使用棉签压迫进针点。术中关注视力、眼压等情况。术后抗生素滴眼液连续用 1wk。观察视力、眼压以及眼内炎性反应、出血等并发症情况。联合治疗组的玻璃体腔注药,以及两组患者的激光均由同一医师完成。

1.2.3 激光治疗

使用美国科医人多波长激光机,以 577 氩黄激光进行光凝。联合治疗组玻璃体腔注药后 1wk,复查 FFA 和 OCT。次日,进行黄斑区格栅样光凝,之后在 3wk 内完成全视网膜光凝。激光组同样先进行黄斑区格

表 1 两组治疗前后 BCVA 比较

	眼数	$\bar{x}\pm s$			
		治疗前	治疗后 1wk	治疗后 4wk	治疗后 8wk
联合组	48	0.67±0.21	0.48±0.18	0.41±0.18	0.37±0.17
激光组	45	0.66±0.23	0.73±0.23	0.47±0.17	0.43±0.14
<i>P</i>		>0.05	0.001	0.014	0.026

表 2 两组治疗前后黄斑中心厚度比较

	眼数	$(\bar{x}\pm s, \mu\text{m})$			
		治疗前	治疗后 1wk	治疗后 4wk	治疗后 8wk
联合组	48	492.26±197.59	365.66±136.23	327.99±91.35	258.69±83.62
激光组	45	486.37±186.84	506.39±106.34	402.57±72.36	336.61±72.45
<i>P</i>		>0.05	<0.01	0.002	0.014

栅样光凝,之后在 3wk 内完成全视网膜光凝。

1.2.4 随访

观察和记录两组患者治疗后 1、4、8wk 时的最佳矫正视力, OCT 测量黄斑厚度。8wk 后复查 FFA。根据检查结果及时补充激光或重复注射雷珠单抗。同时观察有无出血、眼内炎、白内障、视网膜脱离等并发症情况。

统计学分析:采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示。组间相同时间点比较采用独立样本 *t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视力

两组治疗前平均最佳矫正视力(BCVA, LogMAR)基本相当,差别无统计学意义。治疗后 1、4、8wk 时,两组间 BCVA 差异均有统计学意义($P<0.05$, 表 1)。激光组治疗后 1wk,视力有所下降。治疗后 4、8wk 时,视力逐渐改善。

2.2 黄斑厚度

两组治疗前平均黄斑厚度基本相当,差别无统计学意义。治疗后 1、4、8wk 时,两组间黄斑中心厚度差异均有统计学意义($P<0.05$, 表 2)。激光组治疗后 1wk,黄斑中心厚度增加。治疗后 4、8wk 时,黄斑厚度降低。

2.3 视网膜血管情况

联合治疗组玻璃体腔注药后 1wk, FFA 检查显示所有患者(48 眼)视网膜微血管功能改善,血管渗漏明显消退,大部分新生血管退缩。但其中 5 例 5 眼患者,原有视网膜前增殖膜难以消退,新生血管闭塞退缩时,似乎会加重对视网膜的牵引。联合治疗组激光过程中,也发现所有患者视网膜新生血管和扩张的微血管明显收缩,视网膜面呈现一种“干燥”状态,光斑反应良好,无再次出血。但部分膜性增殖难以吸收,而且新生血管膜在退缩过程中,仍对“膜”下方的视网膜产生牵引。所以,对于受牵引区域的视网膜周围,适当加密光凝斑。激光组患者激光时,由于黄斑水肿增厚,格栅样光凝斑反应较弱。在视网膜新生血管密集区,增加激光能量和曝光时间,仍不能获得有效光斑。

2.4 并发症

观察期内所有患者眼压正常,未见眼内注射和眼底激光导致的其他严重并发症等情况。

3 讨论

PDR 患者视网膜长时间缺血、缺氧促使 VEGF 水平明显升高,血管渗漏致黄斑囊样水肿,并导致大量新生血管生成。传统的治疗方式,主要有视网膜光凝和玻璃体切除手术这两种方法。治疗的最终目标都是尽一切可能完成视网膜光凝。激光凝固效应使视网膜缺血的区域变成瘢痕组织,减少视网膜耗氧,使已出现的新生血管由于得不到足够的氧而消退,并促使视网膜下液吸收,减少病变血管引起的渗漏^[9]。以往针对黄斑水肿的主要治疗方法是

黄斑区格栅状光凝,光凝破坏视网膜色素上皮-光感受器复合体,导致视网膜内层氧化增强,也可以使血管内皮细胞因子表达减弱^[10]。但是单纯的激光治疗,水肿的视网膜增厚所用的激光功率相对较大,对黄斑损害也相对较大,且黄斑水肿恢复慢,效果也不理想。

本研究中单纯激光组患者,在激光治疗后1wk,平均黄斑中心厚度反而增加,最佳矫正视力下降。在治疗后4wk时,黄斑厚度才有所下降,视力改善。分析原因:(1)可能由于全视网膜光凝后早期微血管损害加重致黄斑水肿加重;(2)可能由于原有黄斑水肿增厚,激光效应延迟。我们同时发现,对PDR患者黄斑区以外的全视网膜光凝时,在视网膜面新生血管密集区或血管扩张周围,激光时需格外谨慎,应避免直接照射上述区域,以免造成血管收缩出血等严重后果。如此以来,便会增加此类患者的激光操作难度和风险,影响激光疗效。

相关研究显示雷珠单抗可有效拮抗VEGF水平增高导致的黄斑水肿。Massin等^[11]对糖尿病性黄斑水肿患者进行了为期1a的临床观察,玻璃体腔注射雷珠单抗0.3~1.0mg。结果表明此项治疗可以减轻糖尿病视网膜病变患者的黄斑水肿。Chang等^[12]对35只视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿患眼,予以玻璃体腔注射雷珠单抗0.5mg,每月1次,共3次。结果也表明,玻璃体腔注射雷珠单抗可以提高患者的视力,减轻黄斑水肿。国内学者将雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝治疗PDR导致的黄斑水肿,均认为联合治疗疗效优于单独黄斑区格栅样光凝^[13-14]。

本研究中,对联合治疗组的PDR患者,先行玻璃体腔注射常规剂量的雷珠单抗1wk后,FFA检查发现所有患者视网膜微血管功能明显改善,血管渗漏减轻或消退,视网膜新生血管有不同程度的退缩,原扩张血管或静脉串珠显著消退。由此表明,由于雷珠单抗的拮抗作用,使VEGF水平降低,有效减轻了黄斑水肿和改善视网膜血管功能,促进新生血管消退,随后进行视网膜光凝治疗。由于新生血管的消退、扩张血管的恢复和水肿的减轻,视网膜呈现出一种“干燥”的状态,大大减低出血风险,更加便于激光光凝,降低激光能量,光斑反应良好。尤其是黄斑区格栅样光凝,在较低能量下即可获得满意效果,避免加重黄斑损害。激光的凝固效应增强,形成有效瘢痕,可减少视网膜氧耗,改善缺血、缺氧状况,不再促使VEGF水平增高,从而有效控制病情发展,形成良性循环作用。本研究表明联合组治疗后1、4、8wk时,患者平均视力水平均优于激光组,黄斑中心厚度也表现为逐渐降低的趋势。但是,本研究也发现雷珠单抗并不能使视网膜前增殖膜消退,在新生血管膜上的新生血管闭塞退缩时,“膜”依然存在,而且“膜”的收缩似乎会加重对视网膜的牵引。对于“膜”组织周围的视网膜,应适当“围坝”状加密光凝。

另有研究显示,采取玻璃体腔注射的给药,进入循环系统的雷珠单抗将会降到最低。一次玻璃体腔注射0.3mg或0.5mg剂量药物后,玻璃体腔内的药物浓度将明显高于血清药物浓度,半衰期约为9d^[15]。所以,本研究综合比较FFA和OCT检查结果后,选择注药1wk后,开始进行视网膜光凝。该时间点也与国内其他学者选择的雷珠单抗联合激光治疗黄斑水肿的时机一致^[16-17]。此时,药物在眼内的抗VEGF作用已经产生,视网膜血管功能和水肿得以改善,而且眼内注射形成的结膜肌膜损伤已基本修复,是光凝治疗的较好时机。如过早进行光凝,一方面因

VEGF水平未充分下降,视网膜状态未得到改善而失去联合治疗意义,另一方面因光凝时使用接触镜,可能经注射处造成眼内感染。临床观察,光凝后稳定视网膜瘢痕形成需3wk左右时间,雷珠单抗的抗VEGF作用持续时间为4wk,如超过注射后2wk再行光凝治疗,在药物的抗VEGF作用消失时,光凝固效应尚未形成,仍然难以起到减轻视网膜氧耗和控制VEGF水平的的作用。

由此可见,在传统激光光凝治疗PDR患者的过程中,融入雷珠单抗的抗VEGF治疗可起到有效的协同作用。前者改善视网膜缺血缺氧状态,抑制VEGF的过多表达,后者拮抗已经高表达的VEGF。与单纯激光治疗相比,药物和激光两种不同的机制共同作用,在改善患者黄斑水肿的同时,增加了激光治疗易度,促进有效光斑形成和降低出血风险,对提高患者视觉质量和控制糖尿病视网膜病变进展具有积极意义。

参考文献

- 1 Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735):124-136
- 2 Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2012;12(4):346-354
- 3 Lang GE, Lang SJ. Clinical treatment of diabetic macular edema. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011;228(1):R1-R11
- 4 Aldebasi YH, Rahmani AH, Khan AA. The effect of vascular endothelial growth factor in the progression of bladder cancer and diabetic retinopathy. *Int J Clin Exp Med* 2013;6(4):239-251
- 5 Ba J, Peng RS, Xu D, et al. Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015;28(9):5397-5405
- 6 Pece A, Isola V, Piermarocchi S, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Ophthalmol* 2011;95(1):56-68
- 7 Elman MJ, Qin H, Aiello LP. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119(11):2312-2318
- 8 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
- 9 黎晓新,廖菊生. 眼底病激光治疗指南. 北京:人民卫生出版社 2009:14
- 10 Tong JP, Lam DS, Chan WM, et al. Effects of triamcinolone on the expression of VEGF and PEDF in human retinal pigment epithelial and human umbilical vein endothelial cells. *Mol Vis* 2006;4(12):1490-1495
- 11 Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-2405
- 12 Chang LK, Spaide RF, Klancnik JM, et al. Longer-term outcomes of a prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31(5):821-828
- 13 王海山,张海军,李玉军,等.雷珠单抗玻璃体腔注射并激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效观察. *中国实用眼科杂志* 2015;33(1):25-29
- 14 邹红,黎雷,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
- 15 Frampton JE. Ranibizumab in diabetic macular edema. *Drugs* 2012; 72(4):509-523
- 16 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
- 17 王璞,刑怡桥,陈震.视网膜光凝联合雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜中央静脉阻塞. *国际眼科杂志* 2014;14(2):290-292