

激光光凝术联合 VEGF 抑制剂治疗糖尿病性黄斑水肿的临床研究

杨大勇,王春燕,崇晓霞

作者单位:(010050)中国内蒙古自治区呼和浩特市,内蒙古医科大学附属医院眼科

作者简介:杨大勇,女,毕业于南方医科大学,博士,副主任医师,研究方向:眼底病、白内障。

通讯作者:崇晓霞,女,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:青光眼、激光治疗. chongxiaoxia163@sohu.com

收稿日期:2017-12-07 修回日期:2018-05-11

Clinical study of laser photocoagulation combined with VEGF antagonists for DME

Da-Yong Yang, Chun-Yan Wang, Xiao-Xia Chong

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Xiao - Xia Chong. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China. chongxiaoxia163@sohu.com

Received:2017-12-07 Accepted:2018-05-11

Abstract

• **AIM:** To investigate the influence of laser photocoagulation and vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonists used alone or as combination therapy on clinical efficacy and safety of patients with diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** Totally 150 patients (156 eyes) with DME were chosen in the period from October 2014 to October 2016 in our hospital and randomly divided into both group including Group A (50 patients 52 eyes) with laser photocoagulation used alone, Group B (50 patients 51 eyes) with VEGF antagonists used alone and Group C (50 patients 53 eyes) with combination therapy; and the best corrected visual acuity, macular fovea thickness and retinal neovascularization leakage area before and after treatment and the complications incidence of both groups were compared.

• **RESULTS:** The best corrected visual acuity of Group B and Group C in 3, 6 and 12mo after treatment were significant better than that of Group A ($P < 0.05$). The macular fovea thickness of Group B and Group C in 3, 6 and 12mo after treatment were significant lower than that of Group A ($P < 0.05$). The retinal neovascularization leakage area of Group B and Group C in 3mo after treatment were significant smaller than that of Group A ($P < 0.05$). The retinal neovascularization leakage area of Group C in 6 and 12mo after treatment were significant smaller than that of Group A and Group B ($P < 0.05$).

There was no significant difference in the complications incidence among 3 groups ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Laser photocoagulation combined with VEGF antagonists in the treatment of patients with DME can efficiently improve visual acuity, reduce macular foveal thickness, control retinal neovascularization leakage and not increase adverse reactions.

• **KEYWORDS:** laser photocoagulation; vascular endothelial growth factor antagonists; diabetic macular edema; clinical effects; safety

Citation: Yang DY, Wang CY, Chong XX. Clinical study of laser photocoagulation combined with VEGF antagonists for DME. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(6):1014-1017

摘要

目的:探讨激光光凝术、血管内皮生长因子抑制剂单用或联用对糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)患者疗效和安全性的影响。

方法:研究对象选取我院2014-10/2016-10收治的DME患者150例156眼,以随机数字表法分为A组50例52眼,B组50例51眼和C组50例53眼,分别采用激光光凝术单用、血管内皮生长因子抑制剂单用和激光光凝术+血管内皮生长因子抑制剂联合方案治疗。比较三组患者治疗前后最佳矫正视力、黄斑中心凹厚度、视网膜新生血管渗漏面积和并发症发生率。

结果:B、C组患者治疗后3、6、12mo最佳矫正视力水平较A组均显著提高($P < 0.05$);B、C组患者治疗后3、6、12mo黄斑中心凹厚度较A组均显著降低($P < 0.05$);B、C组患者治疗后3mo视网膜新生血管渗漏面积较A组均显著缩小($P < 0.05$);C组患者治疗后6mo和12mo视网膜新生血管渗漏面积较A、B组均显著缩小($P < 0.05$);同时三组患者术后并发症发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**激光光凝术联合血管内皮生长因子抑制剂治疗DME可有效改善视力水平,降低黄斑中心凹厚度,控制视网膜新生血管渗漏,且未增加不良反应,效果优于激光光凝术和血管内皮生长因子抑制剂单用。

关键词:激光光凝术;血管内皮生长因子抑制剂;DME;疗效;安全性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.08

引用:杨大勇,王春燕,崇晓霞.激光光凝术联合VEGF抑制剂治疗糖尿病性黄斑水肿的临床研究.国际眼科杂志2018;18(6):1014-1017

0 引言

糖尿病视网膜病变是糖尿病患者最为常见的眼部并发症之一,其中超过40%可进展出现糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME),而其亦是糖尿病患者视力

表1 三组患者治疗前后最佳矫正视力水平比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
A 组	52	0.84±0.17	0.85±0.38 ^a	0.75±0.19 ^a	0.69±0.81 ^a
B 组	51	0.78±0.16	0.66±0.16 ^{a,c}	0.59±0.12 ^{a,c}	0.50±0.09 ^{a,c}
C 组	53	0.83±0.19	0.61±0.14 ^{a,c}	0.54±0.10 ^{a,c}	0.47±0.07 ^{a,c}

注:A 组:激光光凝术单用治疗;B 组:血管内皮生长因子抑制剂玻璃体内注射单用治疗;C 组:激光光凝术联合血管内皮生长因子抑制剂玻璃体内注射治疗;^a $P<0.05$ vs 治疗前;^c $P<0.05$ vs A 组。

表2 三组患者治疗前后黄斑中心凹厚度比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
A 组	52	474.31±93.83	419.15±78.95 ^a	395.27±53.38 ^a	302.05±39.01 ^a
B 组	51	468.99±92.25	358.32±56.20 ^{a,c}	307.68±40.91 ^{a,c}	228.23±30.04 ^{a,c}
C 组	53	461.40±90.52	346.30±53.39 ^{a,c}	304.33±37.80 ^{a,c}	220.17±29.34 ^{a,c}

注:A 组:激光光凝术单用治疗;B 组:血管内皮生长因子抑制剂玻璃体内注射单用治疗;C 组:激光光凝术联合血管内皮生长因子抑制剂玻璃体内注射治疗;^a $P<0.05$ vs 治疗前;^c $P<0.05$ vs A 组。

下降或致盲的主要原因^[1]。目前对于 DME 患者临床多采用激光光凝术治疗,但相关随访临床报道显示,DME 患者在有效血糖控制基础上行激光光凝术后疗效维持欠佳,多在 2~3a 逐渐下降^[2]。而近年来随着医学界对于黄斑病变发生、发展机制研究的不断深入,以血管内皮生长因子抑制剂为代表的新型药物被逐渐应用于 DME 临床治疗,并取得较激光光凝术的更佳疗效,但血管内皮生长因子抑制剂半衰期较短,需多次重复注射,不利于治疗依从性和耐受性改善^[3]。国外学者报道显示^[4],激光光凝术联合血管内皮生长因子抑制剂方案用于 DME 患者可有效提高视力改善效果,降低治疗次数,但国内相关随机对照研究仍较少,且结论间存在较大争议。本研究以我院 2014-10/2016-10 收治的 DME 患者 150 例作为研究对象,分别采用激光光凝术单用、血管内皮生长因子抑制剂单用和激光光凝术+血管内皮生长因子抑制剂方案治疗,探讨三种方案对 DME 患者疗效及安全性的影响,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究属于前瞻性双盲随机对照试验。对象选取我院 2014-10/2016-10 收治的 DME 患者 150 例 156 眼,以随机数字表法分为 A 组、B 组和 C 组。A 组 50 例 52 眼患者中,男 27 例 29 眼,女 23 例 23 眼,平均年龄 58.54±9.87 岁,平均糖尿病病程为 7.42±1.27a;B 组 50 例 51 眼患者中,男 29 例 30 眼,女 21 例 21 眼,平均年龄 58.66±9.90 岁,平均糖尿病病程为 7.37±1.24a;C 组 50 例 53 眼患者中,男 25 例 27 眼,女 25 例 26 眼,平均年龄 58.39±9.82 岁,平均糖尿病病程 7.49±1.30a。三组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.1 纳入标准 (1)糖尿病病史;(2)视力 <0.5 ;(3)经光学相干断层扫描和眼底荧光血管造影检查确认因 DME 导致视力下降,黄斑中心凹厚度增加;(4)方案经医院伦理委员会批准,且患者和家属签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)近 6mo 内行激光光凝术治疗;(2)眼压 ≥ 25 mmHg;(3)其他原因导致黄斑水肿;(4)收缩压 ≥ 180 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg;(5)既往心肌梗死或脑血管意外病史;(6)心脑肝肾功能障碍;(7)精神系统疾病;(8)妊娠哺乳期女性;(9)临床资料不全。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 A 组患者采用激光光凝术单用治疗,术前散瞳后行表面麻醉,以波长 568nm 氩黄激光距黄斑中心凹 $>500\mu\text{m}$ 处完成格栅样光凝,直径、曝光时间及能量分别设定为 $50\mu\text{m}$ 、 $0.1\sim 0.15\text{s}$ 、 $100\sim 200\text{mW}$,以形成淡白色光凝斑为宜。B 组患者采用血管内皮生长因子抑制剂玻璃体内注射单用治疗,首先行常规表面麻醉后消毒铺巾,于颞下方角巩膜缘后 3.5mm 处进针,垂直于巩膜面向玻璃体内缓慢注射雷珠单抗(规格 0.2mL),棉签轻压注射点 1min 后涂抹氧氟沙星眼膏包扎术眼,每月用药 1 次,用药 3 次,如未见明显改善再酌情追加。C 组患者则采用激光光凝术联合血管内皮生长因子抑制剂玻璃体内注射治疗,即在雷珠单抗注射 1wk 后行激光光凝术治疗,操作同 A、B 组。

1.2.2 观察指标 (1)最佳矫正视力水平检测采用国际标准视力表,以 LogMAR 视力表示;(2)黄斑中心凹厚度检测采用三维光学相干断层扫描仪;(3)视网膜新生血管渗漏面积检测采用眼底荧光血管造影法;(4)记录患者治疗后一过性眼压升高眼数和并发症发生率。

统计学分析:数据分析软件选择 SPSS18.0。其中计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用重复测量方差分析;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者治疗前后最佳矫正视力水平比较 B、C 组患者治疗后 3、6、12mo 最佳矫正视力水平较 A 组均显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

2.2 三组患者治疗前后黄斑中心凹厚度比较 B、C 组患者治疗后 3、6、12mo 黄斑中心凹厚度较 A 组均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

2.3 三组患者治疗前后视网膜新生血管渗漏面积比较 B、C 组患者治疗后 3mo 视网膜新生血管渗漏面积较 A 组均显著缩小,差异有统计学意义($P<0.05$);C 组患者治疗后 6mo 和 12mo 视网膜新生血管渗漏面积较 A、B 组均显著缩小,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

2.4 三组患者并发症发生率比较 三组患者术后并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 4)。

表3 三组患者治疗前后视网膜新生血管渗漏面积比较

($\bar{x} \pm s, \text{mm}^2$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
A组	52	25.26±4.09	21.76±3.54 ^a	18.34±2.96 ^a	15.96±2.65 ^a
B组	51	25.32±4.06	18.12±3.04 ^{a,c}	15.70±2.78 ^{a,c}	14.25±2.01 ^{a,c}
C组	53	24.99±4.42	17.98±3.00 ^{a,c}	12.79±2.14 ^{a,c,e}	12.01±1.80 ^{a,c,e}

注:A组:激光光凝术单用治疗;B组:血管内皮生长因子抑制剂玻璃体内注射单用治疗;C组:激光光凝术联合血管内皮生长因子抑制剂玻璃体内注射治疗;^a $P < 0.05$ vs 治疗前;^c $P < 0.05$ vs A组;^e $P < 0.05$ vs B组。

表4 三组患者并发症发生率比较

组别	眼数	感染(眼)	一过性眼压升高(眼)	并发症发生率(%)
A组	52	0	1	1.9
B组	51	1	0	2.0
C组	53	2	0	3.8

注:A组:激光光凝术单用治疗;B组:血管内皮生长因子抑制剂玻璃体内注射单用治疗;C组:激光光凝术联合血管内皮生长因子抑制剂玻璃体内注射治疗。

3 讨论

目前医学界对于DME发生发展的机制尚未彻底阐明,大部分学者认为患者体内异常高血糖状态可诱发视网膜毛细血管细胞坏死,内皮层变薄及内屏障功能损伤,进而导致血液成分渗入组织中,最终造成视网膜病变和功能障碍^[5-6]。以往医学界推荐在危险因素良好控制的基础上将视网膜激光光凝术作为DME治疗首选,其能够对扩张毛细血管和微血管瘤渗漏进行直接封闭,促进视网膜色素上皮细胞再生,进而导致黄斑水肿消退^[7];同时视网膜激光光凝术还能够降低病变区域视网膜外层耗氧量,改善内层缺氧程度,增加血流灌注水平,继而有效缓解黄斑水肿症状^[8-9]。但激光光凝术需对视网膜正常结构进行破坏,存在个体间疗效差异大,术后易出现夜盲症、色觉损伤及视网膜中央凹灼伤等并发症,远期疗效维持时间短等问题^[10]。

国内外实验及临床研究证实^[11-12],DME患者视网膜和玻璃体内VEGF水平均显著上升,且水平与病变严重程度呈明显正相关。而雷珠单抗是最为常用的血管内皮生长因子抑制剂之一,能够有效降低黄斑水肿水平,快速改善视力水平;作为人源化鼠抗VEGF衍生单克隆抗体,雷珠单抗能够依靠其小分子特点穿透视网膜靶向抑制相关VEGF受体,通过高亲和力强效抑制血管渗漏,从而达到改善黄斑水肿症状和视力水平的目的^[13]。

本次研究结果中,B、C组患者治疗后3、6、12mo最佳矫正视力水平较A组均显著提高($P < 0.05$);B、C组患者治疗后3、6、12mo黄斑中心凹厚度较A组均显著降低($P < 0.05$);B、C组患者治疗后3mo视网膜新生血管渗漏面积较A组均显著缩小($P < 0.05$);C组患者治疗后6mo和12mo视网膜新生血管渗漏面积较A、B组均显著缩小($P < 0.05$),证实联合治疗方案用于DME患者具有更佳视力、黄斑中心凹厚度及新生血管渗漏改善效果,与国外相关研究结果相符^[12];同时尽管雷珠单抗单纯注射后早期视网膜新生血管渗漏面积控制效果与联合疗法相近,但作用维

持时间较短,间接证实激光光凝术辅助应用可有效延迟雷珠单抗玻璃体内用药后复发风险。已有研究显示^[14],DME患者如黄斑水肿严重可能导致激光能量无法到达病灶而影响疗效;而术前给予雷珠单抗注射则能够有效降低视网膜厚度,缓解水肿程度,继而达到激光治疗增效作用;此外激光光凝术还可稳定雷珠单抗疗效,避免因视力改善不佳而反复注射问题^[15]。

本次研究中,三组患者术后并发症发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与以往报道结论相一致^[16];其中治疗过程中行雷珠单抗玻璃体内注射者1例1眼一过性眼压升高,提示术后需行眼压测量,但入选患者中均未见青光眼、玻璃体积血、视网膜脱离及脉络膜脱离等严重并发症,进一步证实联合疗法安全性值得认可,但仍需后续远期随访研究加以确证。

综上所述,激光光凝术联合血管内皮生长因子抑制剂治疗DME可有效改善视力水平,降低黄斑中心凹厚度,控制视网膜新生血管渗漏,且未增加不良反应,效果优于激光光凝术、血管内皮生长因子抑制剂单用。但鉴于纳入样本量较少、随访时间短、单一中心及非随机对照研究等因素影响,所得结论还有待更大规模临床研究证实。

参考文献

- Shoeibi N, Ahmadi H, Entezari M, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema: long-term results of a clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res* 2013;8(2):99-106
- Liu X, Zhou X, Wang Z, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetate for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J(Engl)* 2014;127(19):3471-3476
- Jin E, Luo L, Bai Y, et al. Comparative effectiveness of intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetate for treatment of diabetic macular edema. *Ann Pharmacother* 2015;49(4):387-397
- Stefanini FR, Badaro E, Falabella P, et al. Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. *J Immunol Res* 2014;20(14):632307
- Campochiaro PA, Wyckoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(9):1783-1789
- Evoy KE, Abel SR. Ranibizumab: the first vascular endothelial growth factor inhibitor approved for the treatment of diabetic macular edema. *Ann Pharmacother* 2013;47(6):811-818

- 7 Yolcu U, Sobaci G. The effect of combined treatment of bevacizumab and triamcinolone for diabetic macular edema refractory to previous intravitreal mono-injections. *Int Ophthalmol* 2014;34(4):845–849
- 8 Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, *et al.* Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment; 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015;122(2):375–381
- 9 Zhang Y, Ma J, Meng N, *et al.* Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. *Curr Eye Res* 2013;38(5):578–587
- 10 Gupta N, Mansoor S, Sharma A, *et al.* Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J* 2013;7(3):4–10
- 11 Evoy KE, Abel SR. Ranibizumab: the first vascular endothelial growth factor inhibitor approved for the treatment of diabetic macular edema. *Ann Pharmacother* 2013;47(6):811–818
- 12 Li J, Cui Y, Wang Q, *et al.* The proliferation of malignant melanoma cells could be inhibited by ranibizumab via antagonizing VEGF through VEGFR1. *Mol Vis* 2014;20(13):649–660
- 13 Zhang X, Zeng H, Bao S, *et al.* Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci* 2014; 20 (Suppl 1):27–33
- 14 Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013; 120 (9): 1843–1851
- 15 Liu XD, Zhou XD, Wang Z, *et al.* Macular laser photocoagulation with or without intravitreal triamcinolone pretreatment for diabetic macular edema: a result from five randomized controlled trials. *Int J Ophthalmol* 2016;9(1):132–138
- 16 Mitchell P, Wong TY. Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):505–513