

亚阈值微脉冲黄激光联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿

陈珊珊^{1,2}, 杨鹏飞², 陈松¹, 黄磊², 苏少平², 吴晓东², 朱明哲², 吴企煌², 洪荣照², 潘玲彩²

引用:陈珊珊,杨鹏飞,陈松,等. 亚阈值微脉冲黄激光联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿. 国际眼科杂志 2020; 20(4):607-612

基金项目:厦门市科技惠民项目(No.3502Z20174011);厦门湖里区科技计划社会发展项目(No.17社04)

作者单位:¹(300020)中国天津市,天津医科大学眼科临床学院天津市眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 天津市眼科研究所;²(361006)中国福建省厦门市,厦门科宏眼科医院
作者简介:陈珊珊,在读博士研究生,主任医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:陈松,毕业于湖南医科大学,博士,博士后,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜疾病、糖尿病性视网膜病变. chensong9999@126.com

收稿日期:2019-10-29 修回日期:2020-03-17

摘要

目的:对比亚阈值微脉冲(STMP)黄激光单独和联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)的临床效果及安全性。

方法:前瞻性临床随机对照研究。选取2017-04/2018-08符合入选标准的DME患者33例58眼,随机分成单纯激光组(16例28眼)行STMP黄激光,联合治疗组(17例30眼)行玻璃体腔注射雷珠单抗联合STMP黄激光。比较治疗前后的最佳矫正视力(BCVA)、眼压、黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)、黄斑体积(TMV)、眼底血管造影(FFA)、多焦视网膜电图(MERG)、自发荧光(AF)、黄斑色素光密度(MPOD),并统计治疗次数。

结果:BCVA、TMV:单纯激光组治疗后6、9、12mo与治疗前比较均有差异($P < 0.05$),联合治疗组治疗后3、6、9、12mo与治疗前比较均有差异($P < 0.05$)。两组治疗后3、6、9、12mo CMT与治疗前比较均有差异($P < 0.01$)。两组患者治疗后12mo MERG总反应波P₁振幅、黄斑光密度最大值(Max OD)、黄斑区平均光密度(Mean OD)与治疗前比较均有差异($P < 0.01$)。治疗后12mo,两组间TMV、P₁振幅均有差异($P < 0.01$)。随访期间单纯激光组激光次数 3.32 ± 1.09 次,联合治疗组 3.30 ± 1.18 次($P = 0.943$)。

结论:STMP黄激光单独和联合玻璃体腔注射雷珠单抗均可有效降低DME患者的黄斑水肿、提高视力且安全;联合治疗组起效快、效果更好。

关键词:微脉冲激光;亚阈值;高密度;糖尿病黄斑水肿;雷珠单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.06

Comparison of single subthreshold micropulse yellow laser and combined with Ranibizumab intravitreal injection for diabetic macular edema

Shan-Na Chen^{1,2}, Peng-Fei Yang², Song Chen¹, Lei Huang², Shao-Ping Su², Xiao-Dong Wu², Ming-Zhe Zhu², Qi-Huang Wu², Rong-Zhao Hong², Ling-Cai Pan²

Foundation items: Science and Technology Benefiting People Project of Xiamen (No.3502Z20174011); Science and Technology Planning Social Development Project of Huli District in Xiamen (No. 17 Society 04)

¹Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital; Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science; Tianjin Eye Institute, Tianjin 300020, China; ²Xiamen Kehong Eye Hospital, Xiamen 361006, Fujian Province, China

Correspondence to: Song Chen. Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital; Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science; Tianjin Eye Institute, Tianjin 300020, China. chensong9999@126.com

Received:2019-10-29 Accepted:2020-03-17

Abstract

• **AIM:** To compare the clinical effects and safety of single subthreshold micropulse (STMP) yellow laser and combined ranibizumab intravitreal injection on the treatment of diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** Totally 33 patients (58 eyes) with DME were divided into two groups. Group A (laser group) received STMP yellow laser, and group B (combined treatment group) received ranibizumab intravitreal injection combined with STMP yellow laser. The best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), central macular thickness (CMT), total macular volume (TMV), fluorescein fundus angiography (FFA), multifocal ERG (MERG), autofluorescence (AF) and macular pigment optical density (MPOD) were compared before and after the treatments. And treatment times were counted.

• **RESULTS:** Compared with those before treatment, there were significant differences in BCVA and TMV 6, 9, 12mo after treatment in the laser group ($P < 0.05$). And there were significant differences in BCVA and TMV 3, 6, 9, 12mo after treatment in the combined treatment group ($P < 0.05$). For both groups, there were significant

differences in CMT before and 3, 6, 9, 12mo after treatment ($P < 0.01$). Compared with the P_1 amplitude of MEG, Max OD and Mean OD before treatment, there were significant differences for the two groups 12mo after treatment ($P < 0.01$). And the differences were significant in TMV and P_1 amplitudes between the two groups after 12mo of treatment ($P < 0.01$). During the follow-up period, the laser times was 3.32 ± 1.09 in the laser group and 3.30 ± 1.18 in the combined treatment group ($P = 0.943$).

• **CONCLUSION:** Both single STMP laser and combined with intravitreal injection of ranibizumab can effectively reduce macular edema, improve vision and safety in DME patients. And the combined treatment group has faster and better effect.

• **KEYWORDS:** micropulse laser; subthreshold; high density; diabetic macular edema; ranibizumab

Citation: Chen SN, Yang PF, Chen S, *et al.* Comparison of single subthreshold micropulse yellow laser and combined with ranibizumab intravitreal injection for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(4):607-612

0 引言

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病患者视力下降的主要原因。黄斑格栅样光凝曾是 DME 的一线治疗方法,但会造成激光瘢痕而且提高视力效果不佳^[1]。近几年来,玻璃体腔注射雷珠单抗等抗 VEGF 药物显示其提高视力明显、副作用小,成为目前 DME 的一线治疗方法^[2],但易复发需多次重复注射,造成巨大的经济负担,并增加出血、感染、脑血管意外等相关的并发症^[3]。近年来,新型亚阈值微脉冲 (subthreshold micropulse, STMP) 激光的出现,可以减轻黄斑水肿、不造成激光瘢痕损伤,越来越多地被应用于黄斑疾病的治疗中,但许多的报道是针对轻度 DME,并且评价指标单一。我们采用前瞻性随机对照研究,对比 STMP 黄激光单独和联合注射雷珠单抗治疗 DME 的临床疗效及安全性,从多个指标进行评价,旨在探讨一种有效、安全、比较经济的治疗方法,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性临床随机对照研究。选取 2017-04/2018-08 经眼底检查、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)、眼底荧光素血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 检查确诊的 DME 患者 33 例 58 眼,其中男 16 例 29 眼,女 17 例 29 眼;年龄 57.38 ± 5.77 岁。纳入标准:(1) 2 型糖尿病患者,血糖控制好,糖化血红蛋白 $\leq 10\%$;(2) 累及中心凹的 DME;(3) 黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) $> 380 \mu\text{m}$;(4) 无影响检查眼底的屈光间质混浊或瞳孔缩小;(5) 无其他原因引起的黄斑水肿;(6) 随访期间未行全视网膜激光光凝治疗。排除标准:(1) 合并其他黄斑病变,如黄斑前膜、玻璃体黄斑牵拉综合征、黄斑裂孔等;(2) 视网膜中央静脉阻塞、高血压或葡萄膜炎等其他原因引起的黄斑水肿;(3) 既往有玻璃体视网膜手术病史;(4) 既往 3mo 内曾行激光光凝治疗或玻璃体腔注射药物;

(5) 青光眼病史或高眼压症;(6) 失访及数据丢失者。将患者随机分成两组,单纯激光组 16 例 28 眼行 STMP 黄激光治疗,其中男 9 例 15 眼,女 7 例 13 眼,平均年龄 58.68 ± 5.92 岁;联合治疗组 17 例 30 眼行玻璃体腔注射雷珠单抗联合 STMP 黄激光治疗,其中男 9 例 16 眼,女 8 例 14 眼,平均年龄 56.17 ± 5.44 岁。两组患者治疗前的眼压、BCVA、CMT、TMV 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1~3。该研究经医院伦理委员会批准,患者均获知情并签署书面同意书。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔注射雷珠单抗 在手术室抽取 10mg/mL 的雷珠单抗 0.05mL (0.5mg),于颞上或鼻上方距角巩膜缘 4.0mm 垂直于巩膜面穿刺注射。注射完毕予妥布霉素地塞米松眼膏涂眼后覆盖,约 2wk 后行 STMP 黄斑激光。

1.2.2 STMP 黄激光 采用 SupraScan 577nm 激光机行 STMP 光凝治疗,采用等焦面连续和微脉冲模式输出。微脉冲模式下,在后极部血管弓外正常视网膜进行阈值能量测定,以 100mW 开始,然后逐渐上调激光功率,至观察到可见光斑,此时能量的 50% 做为亚阈值能量。另外,负载系数为 5%,光斑直径 $180 \mu\text{m}$,曝光时间 0.2s ,多点扫描模式 4×4 网格,无间距,激光斑以融合 (高密度)、多次完全连续的方式覆盖整个水肿区。

1.2.3 OCT 检查 采用 Spectralis OCT 仪行 OCT 检查。测量视网膜厚度时以黄斑中心凹为中心,扫描面积 $6\text{mm} \times 6\text{mm}$,软件自动标定 Bruch 膜及内界膜。测量以黄斑中心凹为中心 1mm 直径的 CMT 和 6mm 直径的黄斑体积 (total macular volume, TMV)。

1.2.4 MERG 检查 采用 RETI Scan multifocal ERG Version 系统进行 mf-ERG 的检测。刺激器使用高亮度的黑白监视器,刺激图形为随离心度增加而增大的六边形阵列,共 61 个刺激单元。刺激参数:放大器放大 10 万倍,通频带 $5 \sim 100\text{Hz}$,反应采样频率 102Hz ,刺激分 8 段进行,每段刺激时间 47s ,刺激视野以黄斑为中心约 30° 范围。

1.2.5 黄斑色素密度检查 采用 VISUCAM 500 检查黄斑色素密度 (macular pigment optical density, MPOD),采用单波长蓝光反射眼底成像的客观测量法。先结膜囊内滴 1g/L 复方托吡卡胺进行散瞳至 $6 \sim 8\text{mm}$ 时,再进行 45° 彩色照相,然后 30° MPOD 测量,最后系统自动计算给出黄斑区 7° 范围内 MPOD 指标,包括黄斑区平均光密度值 (mean macular pigment optical density, Mean OD) 和黄斑区光密度最大值 (maximum macular pigment optical density, Max OD)。

1.2.6 自发荧光检查 采用 Spectralis HRA2 行自发荧光检查 (autofluorescence, AF),采用的激发光波长 488nm 。操作前结膜囊滴 1g/L 复方托吡卡胺进行散瞳至 $6 \sim 8\text{mm}$ 时,再进行 55° 红外成像,然后进行 55° 自发荧光成像。

1.2.7 术后随访 所有患者手术前后检查 BCVA (LogMAR)、眼压、黄斑 OCT、MERG、眼底照相、FFA、AF、MPOD、眼前节及眼底,术后随访 12mo,最后 1 次随访距最后 1 次治疗至少 2.5mo 。如水肿复发,按需重复治疗,单

表 1 两组患者治疗前后 BCVA 比较

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

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo	治疗后 12mo
单纯激光组	28	0.65±0.20	0.64±0.22	0.56±0.16	0.53±0.18	0.50±0.14
联合治疗组	30	0.68±0.26	0.62±0.26	0.54±0.23	0.49±0.23	0.46±0.19

注:单纯激光组:行 STMP 黄激光治疗;联合治疗组:行玻璃体腔注射雷珠单抗联合 STMP 黄激光治疗。

表 2 两组患者治疗前后 CMT 比较

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

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo	治疗后 12mo
单纯激光组	28	485.29±81.13	458.86±102.96	411.86±86.40	378.11±76.78	364.11±35.85
联合治疗组	30	485.43±98.48	426.80±101.91	391.67±75.48	361.37±57.77	340.30±50.50

注:单纯激光组:行 STMP 黄激光治疗;联合治疗组:行玻璃体腔注射雷珠单抗联合 STMP 黄激光治疗。

表 3 两组患者治疗前后 TMV 比较

($\bar{x} \pm s, \text{mm}^3$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo	治疗后 12mo
单纯激光组	28	13.26±1.52	12.99±1.78	11.76±1.80	10.62±1.62	10.53±0.88
联合治疗组	30	13.08±1.97	11.92±1.87	10.90±1.30	10.18±1.12	9.47±0.86
<i>t</i>		0.383	2.229	2.091	1.210	4.465
<i>P</i>		0.703	0.030	0.041	0.231	<0.01

注:单纯激光组:行 STMP 黄激光治疗;联合治疗组:行玻璃体腔注射雷珠单抗联合 STMP 黄激光治疗。

单纯激光组再次行激光治疗,联合治疗组再次行激光治疗(CMT≤380μm)或联合治疗(CMT>380μm)。但两次激光或两次注药应间隔至少 3mo。按需重复治疗(PRN)标准:CMT≥300μm,黄斑区囊样改变、视网膜下积液或 RPE 脱离。

统计学分析:采用 SPSS 25.0 进行统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间、组内治疗前后 BCVA、CMT、TMV、眼压比较采用重复测量方差分析,组内两两比较采用 LSD-*t* 检验,组内 MERG、MPOD 治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,同一时间点两组之间比较采用两独立样本 *t* 检验,*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 BCVA 比较 两组患者治疗前后 BCVA 比较,组间无统计学意义($F_{\text{组间}} = 0.113, P_{\text{组间}} = 0.738$),时间有统计学意义($F_{\text{时间}} = 53.357, P_{\text{时间}} < 0.01$),组间与时间的交互作用无统计学意义($F_{\text{交互}} = 1.861, P_{\text{交互}} = 0.151$)。单纯激光组治疗后 3mo 较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 6、9、12mo 较治疗前差异均有统计学意义($P < 0.01$);联合治疗组治疗后 3、6、9、12mo 较治疗前差异均有统计学意义($P = 0.014, < 0.01, < 0.01, < 0.01$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 CMT 比较 两组患者治疗前后 CMT 比较,时间有统计学意义,组间及交互无统计学意义($F_{\text{组间}} = 0.932, P_{\text{组间}} = 0.338; F_{\text{时间}} = 134.592, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{交互}} = 1.615, P_{\text{交互}} = 0.201$)。单纯激光组治疗后 3、6、9、12mo 较治疗前差异均有统计学意义($P < 0.01$);联合治疗组治疗后 3、6、9、12mo 较治疗前差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 TMV 比较 两组患者治疗前后 TMV 比较,差异有统计学意义($F_{\text{组间}} = 4.333, P_{\text{组间}} =$

$0.042; F_{\text{时间}} = 144.687, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{交互}} = 3.169, P_{\text{交互}} = 0.039$)。单纯激光组治疗后 3mo 较治疗前差异无统计学意义($P = 0.224$),治疗后 6、9、12mo 较治疗前差异有统计学意义(均 $P < 0.01$);联合治疗组治疗后 3、6、9、12mo 较治疗前差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。两组间治疗后 3、6、12mo 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 MERG 比较 治疗后 12mo,单纯激光组和联合治疗组患者总反应波 P_1 振幅较治疗前均差异有统计学意义($t = -2.860, -3.165, P = 0.008, 0.004$),而 P_1 潜时较治疗前差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);两组之间 P_1 振幅差异有统计学意义($t = -2.625, P = 0.011$), P_1 潜时差异无统计学意义($t = -0.474, P = 0.637$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后 MPOD 比较 治疗后 12mo,单纯激光组和联合治疗组的 Max OD 和 Mean OD 较治疗前差异均有统计学意义(Max OD: $t = -6.901, -4.688$, Mean OD: $t = -3.824, -3.682$, 均 $P < 0.001$);治疗后 12mo 两组患者之间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

2.6 两组患者治疗前后眼压比较 两组患者治疗前后眼压比较,差异无统计学意义($F_{\text{组间}} = 0.159, P_{\text{组间}} = 0.692; F_{\text{时间}} = 3.758, P_{\text{时间}} = 0.012; F_{\text{交互}} = 0.969, P_{\text{交互}} = 0.408$);两组间比较均无统计学意义($P > 0.05$),见表 6。

2.7 两组患者重复治疗次数比较 随访期间,单纯激光组激光次数 3.32 ± 1.09 次,联合治疗组激光次数 3.30 ± 1.18 次,两组差异无统计学意义($t = 0.072, P = 0.943$)。联合治疗组雷珠单抗注射次数 2.70 ± 1.21 次。

2.8 两组患者并发症情况 随访期间,所有患者在眼底照相、AF、FFA 均未发现可见的激光斑点。所有患者均未发生青光眼、视网膜脱离、玻璃体积血和感染性眼内炎等眼部及全身并发症。

表4 两组患者治疗前后 MERG 比较

组别	眼数	P ₁ 振幅 (nV/deg ²)		P ₁ 潜时 (ms)	
		治疗前	治疗后 12mo	治疗前	治疗后 12mo
单纯激光组	28	19.06±3.88	19.67±4.18	49.34±0.94	49.11±0.87
联合治疗组	30	20.72±3.62	22.48±3.98	49.43±0.77	49.26±1.35
<i>t</i>		-1.682	-2.625	-0.401	-0.474
<i>P</i>		0.098	0.011	0.690	0.637

注:单纯激光组:行 STMP 黄激光治疗;联合治疗组:行玻璃体腔注射雷珠单抗联合 STMP 黄激光治疗。

表5 两组患者治疗前后 MPOD 比较

组别	眼数	Max OD		Mean OD	
		治疗前	治疗后 12mo	治疗前	治疗后 12mo
单纯激光组	28	0.330±0.014	0.341±0.016	0.124±0.018	0.134±0.007
联合治疗组	30	0.329±0.021	0.346±0.023	0.124±0.014	0.137±0.013
<i>t</i>		0.208	-1.003	-1.196	-1.151
<i>P</i>		0.836	0.320	0.846	0.255

注:单纯激光组:行 STMP 黄激光治疗;联合治疗组:行玻璃体腔注射雷珠单抗联合 STMP 黄激光治疗。

表6 两组患者治疗前后眼压比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo	治疗后 12mo
		单纯激光组	28	13.44±2.23	13.85±3.04	13.84±4.51
联合治疗组	30	13.08±1.95	13.82±3.07	13.08±2.67	12.78±1.68	13.19±2.03
<i>t</i>		0.653	0.042	0.787	0.573	-0.231
<i>P</i>		0.516	0.967	0.435	0.569	0.818

注:单纯激光组:行 STMP 黄激光治疗;联合治疗组:行玻璃体腔注射雷珠单抗联合 STMP 黄激光治疗。

3 讨论

DME 是一种顽固性黄斑水肿,发病人数逐年增长。自 1997 年 Friberg 等^[4]第一个报道了 STMP 在 DME 患者的治疗结果以来,国内外学者不断地探索和研究 STMP 各种不同参数的设置对 DME 的有效性和安全性、治疗的机制,成为近几年研究的热点。

STMP 黄激光与传统连续波激光不同,是一种短促、高频率、重复脉冲激光,每个脉冲具有开启 (on) 和关闭 (off) 时间, on/off 为占空比 (又称负载系数),它选择性作用并激活 RPE 细胞,不损伤光感受器细胞和其它临近细胞^[5-6],显示出独特的优越性。Vujosevic 等^[7]研究发现相对于红外激光,STMP 黄激光治疗 DME 更加安全、有效。

关于单纯 STMP 激光治疗 DME 的研究, Scholz 等^[8]分析了 STMP 治疗 DME 的 11 项研究 (613 例患者),发现 BCVA 的平均变化为 +1.26 ETRS 字母 (范围 -6.6~19), CMT 平均变化 -74.9 (-138~48) μm,形态的改善优于功能的提高。

本研究发现单纯激光组治疗后 3mo BCVA 与治疗前无差异 ($P>0.05$),而 CMT 已显著下降 ($P<0.01$);治疗后 6、9、12mo, BCVA、CMT、TMV 均明显改善 ($P<0.01$)。说明单纯 STMP 激光对于基线平均 CMT>380μm DME 患者有效且形态改变早于功能。丁国鹏等^[9]研究发现基线平均 CMT>400μm 患者经过单纯 STMP 激光治疗后随访 3mo,视力和黄斑水肿都得到显著改善,但不如联合治疗

效果好;日本学者 Ohkoshi 等^[10]研究 36 例 CMT<600μm 的 DME 患者,发现亚阈值微脉冲二极管激光可以显著降低 CMT 并维持视力,视网膜损伤最小。但 Mansouri 等^[11]及 Citirik^[12]研究发现黄斑水肿的严重程度影响 STMP 激光的有效性,轻中度 DME 对单独 STMP 反应好,重度 DME 疗效不佳,但 Citirik^[12]采用激光只治疗 1 次,随访 6mo。不同学者研究结果不完全一致,这可能与激光波长、STMP 参数设置不同 (负载系数、功率、光斑大小、低密度或高密度)、激光治疗次数、术前 CMT、随访时间不同等有关。

关于负载系数, Luttrull 等^[13]研究发现以 5% 占空比进行的 SDM 在 RPE 细胞水平上表现出足够的热升高以刺激生物反应,远低于预期产生致命细胞损伤的水平,但占空比从 5% 增加到 10%,热视网膜损伤的风险增加 10 倍。关于密度, Dorin^[14]强调亚阈值低能量微脉冲暴露应该用更高密度来补偿不存在热扩散,以有效地治疗相同的视网膜区域。Lavinsky 等^[15]报道了 DME 患者在最低负载系数 (5%) 下红外亚阈值激光的安全性,在高密度模式下 (HD-SDM) 更加有效、安全。关于功率,美国国家标准协会制定了最大允许暴露 (MPE) 的概念,大多数关于 STMP 安全性的研究报告 18~55 倍 MPE 之间是有效且安全^[7,16],通常建议 50% 的滴定功率是有效安全的^[13,17],即使增加功率也不会增强生物效应,而且会增加损害视网膜的风险^[6]。

本研究采用高密度全覆盖、负载系数 5%、亚阈值 (50% 滴定能量)、微脉冲、黄激光进行治疗,这可能是治疗有效的重要因素,而且本文发现随着时间的推移,患者的 BCVA、CMT 逐渐改善,与 Lavinsky 等^[15]的研究结果相似。

对于严重的 DME 患者,可能需要不同的激光参数,也可能需要与抗 VEGF 剂或类固醇联合应用,效果更好。Akhlaghi 等^[18]对贝伐单抗有抗药性的难治性 DME 患者进行贝伐单抗注射联合亚阈值微脉冲激光治疗,发现 3mo 时患者视力、CMT 明显改善 ($P < 0.001$),而单纯注药组治疗前后无差异。我们的研究结果:与治疗前比较,单纯激光组治疗后 6、9、12mo BCVA、TMV 明显改善 ($P < 0.05$),联合治疗组治疗后 3、6、9、12mo BCVA、TMV 明显改善 ($P < 0.05$),两组治疗后 3、6、9、12mo CMT 均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$)。治疗后 12mo,两组患者 P_1 振幅、Max OD、Mean OD 与治疗前比较均有差异 ($P < 0.01$),两组间 CMT、TMV、 P_1 振幅均有差异 (均 $P < 0.01$)。说明两种方法对中重度 DME 治疗有效,但联合治疗组起效更快,在 12mo 时效果更好。

国内外研究发现,抗 VEGF 药物联合微脉冲激光光凝在有效减轻 DME 的同时,还可减少玻璃体腔注射抗 VEGF 药物的次数。本文单纯激光组激光 3.32±1.09 次,联合治疗组激光 3.30±1.18 次,两组之间无差异 ($P > 0.05$);联合治疗组雷珠单抗注射次数 2.70±1.21 次。Moisseiev 等^[19]发现随访 12mo 时联合治疗组雷珠单抗注射次数为 1.7±2.3 次,明显低于单纯药物组 5.6±2.1 次;孙光丽等^[20]研究中提到联合治疗组、单纯药物组注射次数分别为 3.67±1.11、9.12±2.63 次 ($P < 0.05$)。不同文献报道的治疗次数的差异可能和治疗前 CMT 不同、联合治疗方法的先后顺序不同相关。

关于 STMP 激光术后黄斑功能的客观检查报道较少。MERC 是客观检测后极部 30° 范围视网膜敏感度功能的一种主要方法。Baget-Bernaldiz 等^[21]发现,雷珠单抗治疗后解剖学上恢复 IS/OS 和 ELM 患者的反应振幅密度显著增加,海绵状 DME 比囊性和浆液性更好,有硬性渗出物患者的反应密度改善较少,BCVA 与反应振幅密度存在显著性相关。黄斑色素由类胡萝卜素家族中的叶黄素和玉米黄质构成,对光感受器及 RPE 起保护和光滤过作用,MPOD 是评价视锥细胞功能的一个重要指标,主要包括 Max OD、Mean OD 两个指标。徐丽娟等^[22]发现糖尿病患者 MPOD 较健康人低。

我们发现治疗后 12mo,两组总反应波 P_1 振幅、Max OD、Mean OD 均较治疗前显著提高,两组之间 P_1 振幅有显著性差异。并且,所有患者眼底照相、自发荧光、眼底血管造影 (FFA) 均未发现视网膜上可见的激光斑点。说明 STMP 黄激光的安全性和可重复性,但需要大样本、更长期的随访与观察。

本研究的特点:(1)5% 负载系数、高密度、50% 滴定能量的 STMP 黄激光全覆盖,采用重复治疗。(2)联合治疗组先雷珠单抗后 STMP 黄激光,避免黄斑液体积聚形成的屏障作用,利于微脉冲激光直接作用 RPE 细胞,使治疗效

果达最大化。(3)联合治疗组根据不同 CMT 采用不同的重复治疗方案,既达到治疗效果,又可减少患者的经济负担。(4)观察指标客观且多样,评估疗效及安全性。

本研究结果表明,STMP 黄激光单独和联合雷珠单抗玻璃体腔注射均可有效降低 DME 患者的黄斑水肿、提高视力且安全;联合治疗组起效更快、效果更好。建议对于中重度 DME (CMT>380 μ m) 患者,先抗 VEGF 治疗后再采用高密度 STMP 黄激光治疗、可重复治疗,疗效更好、更经济。但我们研究样本量较少,需要比较不同激光功率设置和组合方案的更大样本量的研究,以进一步阐明 STMP 激光在治疗严重 DME 中的最佳作用。

参考文献

- 1 Relhan N, Flynn HW. The early treatment diabetic retinopathy study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(3): 205-212
- 2 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4): 789-801
- 3 Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012; 119(11): 2312-2318
- 4 Friberg TR, Karatza EC. The treatment of macular diseases using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology* 1997;104(12):2030-2038
- 5 Wang J, Quan Y, Dalal R, et al. Comparison of continuous-wave and micropulse modulation in retinal laser therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4722-4732
- 6 Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(4):274-284
- 7 Vujosevic S, Martini F, Longhin E, et al. Subthreshold micropulse yellow laser versus subthreshold micropulse infrared laser in center-involving diabetic macular edema: morphologic and functional safety. *Retina* 2015;35(8):1594-1603
- 8 Scholz P, Altay L, Fauser S. A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders. *Adv Ther* 2017; 34(7): 1528-1555
- 9 丁国鹏,丁国龙,雷姝,等. 康柏西普联合 577nm 微脉冲激光治疗糖尿病性黄斑水肿临床观察. *国际眼科杂志* 2015;15(11):1942-1944
- 10 Ohkoshi K, Yamaguchi T. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in Japanese patients. *Am J Ophthalmol* 2010;149(1):133-139
- 11 Mansouri A, Sampat KM, Malik KJ, et al. Efficacy of subthreshold micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema is influenced by pre-treatment central foveal thickness. *Eye (Lond)* 2014;28(12): 1418-1424
- 12 Citirik M. The impact of central foveal thickness on the efficacy of subthreshold micropulse yellow laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Lasers Med Sci* 2019;34(5):907-912
- 13 Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, et al. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina* 2012;32(2):375-386
- 14 Dorin G. Evolution of retinal laser therapy: minimum intensity

photocoagulation (mip)—can the laser heal the retina without harming it? *Semin Ophthalmol* 2004;19(1-2):62-68

15 Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA, *et al.* Randomized clinic trial evaluating mETDRS versus normal or high density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4314-4323

16 Inagaki K, Shuo T, Katakura K, *et al.* Sublethal photothermal stimulation with a micropulse laser induces heat S, hock protein expression in ARPE-19 Cells. *J Ophthalmol* 2015;2015:729792

17 Gawęcki M, Jaszczuk - Maciejewska A, Jurska-Jaśko A, *et al.* Functional and morphological outcome in patients with chronic central serous chorioretinopathy treated by subthreshold micropulse laser. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(12):2299-2306

18 Akhlaghi M, Dehghani A, Pourmohammadi R, *et al.* Effects of

subthreshold diode micropulse laser photocoagulation on treating patients with refractory diabetic macular edema. *J Curr Ophthalmol* 2018;31(2):157-160

19 Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, *et al.* Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2018;28(1):68-73

20 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

21 Baget-Bernaldiz M, Romero-Aroca P, Bautista-Perez A, *et al.* Multifocal electroretinography changes at the 1-year follow-up in a cohort of diabetic macular edema patients treated with ranibizumab. *Doc Ophthalmol* 2017; 135(2): 85-96

22 徐丽娟,俞瑞,吕志刚.无视网膜病变糖尿病患者黄斑色素密度分析.温州医科大学学报 2017;47(11)820-823