

玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病性黄斑水肿

马萍萍, 梁丽银, 刘清洋, 郑锦标

引用: 马萍萍, 梁丽银, 刘清洋, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病性黄斑水肿. 国际眼科杂志 2020; 20(12):2167-2169

基金项目: 2016年东莞市医疗卫生科技计划一般项目(No. 2016105101008)

作者单位: (523000) 中国广东省东莞市人民医院眼科

作者简介: 马萍萍, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 马萍萍. mappvr@163.com

收稿日期: 2020-04-26 修回日期: 2020-11-09

摘要

目的: 评估玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)的临床疗效。

方法: 前瞻性研究。纳入2016-10/2018-12在我院就诊的DME患者78例101眼, 随机分为玻璃体腔注射雷珠单抗组(单纯注药组)38例49眼和玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝组(联合治疗组)40例52眼, 随访12mo, 对比分析两组患者最佳矫正视力(BCVA)与黄斑中心凹厚度(CRT)的变化, 以及患者眼内注药次数。

结果: 随访12mo末, 联合治疗组与单纯注药组BCVA(LogMAR)(0.44 ± 0.22 vs 0.55 ± 0.23)与CRT(335.3 ± 65.9 vs $370.4 \pm 84.4 \mu\text{m}$)有差异($P < 0.05$)。联合治疗组的平均注药次数少于单纯注药组(4.04 ± 1.08 vs 5.83 ± 1.92 次, $t = -5.722, P < 0.05$)。两组患者眼压(13.87 ± 2.55 vs $14.04 \pm 2.69 \text{mmHg}$)无差异($P > 0.05$)。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝可以有效治疗DME, 减少眼内注药频次, 是DME的一种优化治疗策略。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿; 雷珠单抗; 黄斑区格栅样光凝
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.12.31

Efficacy of intravitreal injection of Ranibizumab combined with macular grid photocoagulation for diabetic macular edema

Ping-Ping Ma, Li-Yin Liang, Qing-Yang Liu, Jin-Biao Zheng

Foundation item: General Medical and Health Project of Dongguan City (No.2016105101008)

Department of Ophthalmology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Ping-Ping Ma. Department of Ophthalmology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, Guangdong Province, China. mappvr@163.com

Received: 2020-04-26 Accepted: 2020-11-09

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of intravitreal injection of ranibizumab combined with macular grid photocoagulation for diabetic macular edema.

• METHODS: In this prospective cohort study, total 78 patients (101 eyes) diagnosed with diabetic macular edema in Dongguan People's Hospital from October 2016 to December 2018 were randomly divided into two groups. 40 patients (52 eyes) were in combination therapy group and 38 patients (49 eyes) were in monotherapy group. The changes of best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and frequency of injections in two groups were compared after 12mo follow-up.

• RESULTS: At the end of 12mo follow up, the BCVA (0.44 ± 0.22 vs 0.55 ± 0.23) and CRT ($335.3 \pm 65.9 \mu\text{m}$ vs $370.4 \pm 84.4 \mu\text{m}$; $P < 0.05$) were better in combination therapy group than that in monotherapy group. Fewer injections were required in combination therapy group compared with that in the monotherapy group (4.04 ± 1.08 vs 5.83 ± 1.92 injections, $t = -5.722, P < 0.05$). There was no significant difference between two groups (13.87 ± 2.55 vs $14.04 \pm 2.69 \text{mmHg}$, $P > 0.05$) in intraocular pressure.

• CONCLUSION: Combination therapy of ranibizumab and macular grid photocoagulation was an effective treatment for DME patients, could significantly reduced the frequency of injections, and represent a superior therapeutic approach to DME patients.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; Ranibizumab; macular grid photocoagulation

Citation: Ma PP, Liang LY, Liu QY, et al. Efficacy of intravitreal injection of Ranibizumab combined with macular grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(12):2167-2169

0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetes macular edema, DME)是劳动力人群致盲的首位原因^[1], 成为影响患者生存质量的一个主要因素。虽然DME的确切发病机制尚不完全清楚, 但研究证实缺氧在DME的发生、发展中起重要作用^[2-3], 抗血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)为代表的药物治疗是目前DME治疗的热点, 在最佳矫正视力(best corrected visual acuity,

表1 两组患者一般资料比较

分组	例数/眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/女,例)	单眼/双眼(例)	病变(NPDR/PDR,眼)
单纯注药组	38/49	44.16±12.19	20/18	27/11	33/16
联合治疗组	40/52	45.90±13.73	24/16	28/12	38/14
χ^2/t		0.591	0.43	0.10	0.397
P		0.556	0.512	0.919	0.529

注:单纯注药组:玻璃体腔注射雷珠单抗治疗;联合治疗组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗。

表2 两组患者治疗前后 BCVA 和 CRT 及眼压比较

分组	眼数	BCVA(LogMAR)				CRT(μm)				眼压(mmHg)				$\bar{x}\pm s$
		治疗前		治疗 12mo		治疗前		治疗 12mo		治疗前		治疗 12mo		
		t	P	t	P	t	P	t	P					
单纯注药组	49	0.79±0.22	0.55±0.23	5.488	<0.05	490.9±85.2	370.4±84.4	7.246	<0.05	14.31±2.76	13.87±2.55	0.845	>0.05	
联合治疗组	52	0.81±0.21	0.44±0.22	8.565	<0.05	493.7±84.5	335.3±65.9	10.348	<0.05	14.82±2.67	14.04±2.69	1.433	>0.05	
t		0.377	-2.543			0.16	-2.321			-0.937	-0.336			
P		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	>0.05			

注:单纯注药组:玻璃体腔注射雷珠单抗治疗;联合治疗组:玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗。

BCVA) 获得及降低黄斑中心凹厚度 (central retinal thickness, CRT) 方面显示出良好的效果^[4-6], 抗 VEGF 治疗已经是各国 DME 的一线治疗方法^[7-9], 但抗 VEGF 治疗亦存在需反复多次注射的问题, 眼内注药风险及药物费用的经济负担是患者治疗面临的主要问题。雷珠单抗是首个被 FDA 批准用于治疗 DME 的抗 VEGF 药物, 本文对玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝与单纯玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 DME 进行对比临床研究, 报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。纳入 2016-10/2018-12 在我院就诊的 DME 患者 78 例 101 眼, 年龄 23~69 (平均 45.05±12.95) 岁。纳入标准: (1) 年龄>18 岁患者, 存在累及中心凹的黄斑水肿, 且 CRT≥300 μm ; (2) 入组前患者的血糖维持相对稳定至少 3mo 以上, 糖化血红蛋白≤7.0%; (3) 眼底荧光造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 证实黄斑区有荧光素渗漏及积存。排除条件: (1) 眼部活动性炎症、新生血管性青光眼、存在玻璃体黄斑牵引; (2) 入组前 3mo 内任何一眼曾有眼内抗 VEGF 或皮质类固醇激素药物注射史, 或 6mo 内全身应用过此类药物; 入组前 3mo 内曾接受过眼内激光治疗或玻璃体手术治疗; (3) 需要透析或肾移植的肾衰竭患者, 或肌酐水平>2.0mg/dL; (4) 入组前 3mo 发生过卒中或心肌梗塞。随机分为玻璃体腔注射雷珠单抗组 (单纯注药组) 38 例 49 眼和玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝组 (联合治疗组) 40 例 52 眼, 两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究通过东莞市人民医院伦理委员会批准, 所有受试对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔注射雷珠单抗 玻璃体腔注射雷珠单抗前 3d 妥布霉素滴眼液滴双眼, 4 次/d, 注药当天于眼科手术室内爱尔卡因表面麻醉后, 按常规内眼手术操作流程消毒铺巾, 于颞下方角巩膜缘后 3.5mm 处垂直巩膜面进针, 向玻璃体内缓慢注射 10g/L 的雷珠单抗 0.05mL, 注药后用无菌棉签轻压, 术后涂妥布霉素地塞米松眼膏并包扎术眼, 术后妥布霉素滴眼液滴双眼, 4 次/d, 连续 3d。联合治疗组每月玻璃体腔注射雷珠单抗 1 次, 连续 3mo, 第 3 次注药后 2wk 内行黄斑区格栅样光凝; 单纯注药组每月玻璃

体腔注射雷珠单抗 1 次, 连续 3mo, 随访过程中, 两组患者如出现因 DME 导致的视力下降, CRT≥300 μm , 则再次玻璃体腔注射雷珠单抗。

1.2.2 黄斑格栅样光凝术 黄斑格栅样光凝术前用复方托吡卡胺滴眼液散瞳后表面麻醉。应用波长为 577nm 的氩黄激光避开黄斑乳头区, 距黄斑中心凹>500 μm 行“C”形格栅样光凝, 光斑直径 100 μm , 曝光时间 100ms, 能量 100~200mW, 强度以局部产生淡白色 I 级光凝斑为宜。

1.2.3 观察指标 随访 12mo, 期间如果连续 3mo 随访视力稳定, 可延长至每 3mo 随访 1 次。所有患者均行 BCVA (LogMAR)、眼压、眼底彩照、FFA、光学相干断层扫描 (OCT) 检查, 记录 BCVA、CRT、眼内注药次数。

统计学分析: 采用 SPSS 25.0 软件, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料两组间比较采用独立样本 t 检验, 组内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

两组患者治疗后 BCVA (LogMAR) 和 CRT 均较治疗前好转, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗后两组间差异有统计学意义 ($t=-2.321, P<0.05$)。随访 12mo, 平均注药次数联合治疗组为 4.04±1.08 次, 单纯注药组为 5.83±1.92 次, 两组比较差异有统计学意义 ($t=-5.722, P<0.05$)。两组患者眼压治疗前、治疗后及组间治疗前后比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者均未见眼内注药或激光治疗的不良事件发生, 见表 2。

3 讨论

DME 是糖尿病视网膜病变患者致盲的首位原因, 长期的黄斑水肿会对糖尿病患者造成不可逆的视功能损害。抗 VEGF 药物治疗 DME 的短期疗效得到肯定, 但患者治疗后易复发, 存在需反复多次玻璃体腔注射的缺点。2016 年全美视网膜研究协作小组报道了玻璃体腔注射抗 VEGF 药物雷珠单抗治疗 DME 的 5a 随访结果: 随访第 5a, 29% 患者获得大于两行的 BCVA, 43.6% 患者保持视力稳定, 27.4% 患者视力下降大于两行, 平均玻璃体腔注射次数为 8.4±7.1 (1~47) 次, 认为玻璃体腔注射雷珠单抗获得的早期视力恢复无法持久保持^[10]。这与我们临床研究中的观察是一致的, DME 患者一般在注药后 24h 即有视

力改善,但在注药后 3~4wk 黄斑水肿会再次加重,存在需反复多次玻璃体腔注药的情况。如何延长药物作用时间、减少注射频率和优化给药方案是目前面临的主要问题。

激光治疗是 DME 的经典治疗方法,不可否认黄斑区格栅样光凝可以导致微视野的改变,引起黄斑区视网膜平均光敏感度的下降,但目前仍是未累及黄斑中心凹 DME 的一线治疗方法。激光能有效治疗黄斑水肿可能的原因:(1)激光可以封闭微血管瘤的渗漏;(2)激光治疗后视网膜厚度变薄,通过自我调节后黄斑区需氧量下降,降低 VEGF 水平,改善了黄斑区缺氧的状况,起到改善黄斑水肿的作用。Pei-Pei 等^[11]报道不论是阈值下还是阈值 532nm 激光格栅样光凝,都可以有效提高 DME 患者的 BCVA 及降低 CRT,且两种激光方法在治疗效果上无明显差异,但当黄斑区水肿严重,激光时所需能量较大,在一定程度上加重黄斑水肿,同时激光治疗也存在视网膜出血、玻璃体视网膜牵引、黄斑水肿恶化、脉络膜下新生血管形成、视网膜下纤维化等常见并发症的风险。

因而我们提出了玻璃体腔注射雷珠单抗联合格栅样光凝治疗 DME 的治疗方案,评估联合激光治疗是否是一种效益/风险比高的优化治疗方案。既往的临床研究均表明雷珠单抗联合黄斑区光凝治疗 DME 优于单纯激光治疗^[12-13],但联合治疗是否优于雷珠单抗单纯注药或是否可减少注药次数呢?

我们的研究结果显示,玻璃体腔注射雷珠单抗联合黄斑区格栅样光凝治疗 DME 在 BCVA 获得及降低 CRT 方面均优于单纯雷珠单抗注药,两组患者间有统计学差异,且联合治疗组患者的平均注药次数为 4.04 ± 1.08 次,单纯注药组的平均注射次数为 5.83 ± 1.92 次,两组间有统计学差异。这与 Herold 等^[14]报道是一致的,该研究指出:与雷珠单抗单纯注药组患者相比,联合激光治疗组患者眼内注药次数减少,在治疗的第 1a,联合组的患者眼内注药次数较单纯注药组平均减少 2 针,在第 2、3a 再次注药的次数较单纯注药减少 1.3 倍,认为激光联合玻璃体腔注射雷珠单抗是 DME 治疗的优选。Elman 等^[15]5a 的研究结果同样提示:无论雷珠单抗是联合即时激光还是延迟激光,DME 患者的视力 5a 内可维持稳定,治疗 3a 后需再治疗的机会极小,而未联合激光治疗的 DME 患者其眼内注药的次数明显增加。近年来越来越多的临床研究数据表明抗 VEGF 联合黄斑激光治疗 DME 可以降低眼内抗 VEGF 注药频次^[16-17]。

我们利用雷珠单抗与激光治疗 DME 的优势,先抗 VEGF 治疗消退黄斑水肿,再适时联合黄斑区格栅样光凝治疗减少黄斑区耗氧,从而达到改善并稳定患者视力的目的。

综上所述,本研究结果显示雷珠单抗联合格栅样光凝治疗 DME 可显著降低 CRT、有效提高 BCVA 且减少眼内注药频次。联合治疗策略的优势是在格栅样光凝之前先使用抗 VEGF 药物减轻或消退黄斑水肿,极大地降低了光凝所需能量,最大限度地减轻激光对黄斑区的损害,同时有效抑制激光导致的炎症及缺氧因子等的上调,激光光凝又有效降低视网膜耗氧量,从而减少 VEGF 的生成^[18]。将抗 VEGF 治疗与激光光凝治疗有序的结合起来,最大限度地提高及稳定 DME 患者视力,是 DME 的首选治疗方

案,但长期的治疗效果尚需进一步随访观察。

参考文献

- Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes* 2011;2(6):98-104
- Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):961-969
- Nguyen QD, Shah SM, van Anden E, et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(2):617-624
- Pearce I, Banerjee S, Burton BJ, et al. Ranibizumab 0.5 mg for Diabetic Macular Edema with Bimonthly Monitoring after a Phase of Initial Treatment: 18-Month, Multicenter, Phase IIIB RELIGHT Study. *Ophthalmology* 2015;122(9):1811-1819
- Maggio E, Sartore M, Attanasio M, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema in a Real-World Clinical Setting. *Am J Ophthalmol* 2018; 195:209-222
- Korobelnik JF, Daien V, Faure C, et al. Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258(3):521-528
- Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2019;29(6):573-584
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237(4):185-222
- 卢颖毅,戴虹.从最新的指南看糖尿病黄斑水肿的治疗策略和方案. *中华实验眼科杂志* 2018;36(6):401-403
- Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal bevacizumab for diabetic macular oedema: 5-year results of the Pan-American Collaborative Retina Study group. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(12):1605-1610
- Pei-Pei W, Shi-Zhou H, Zhen T, et al. Randomised clinical trial evaluating best-corrected visual acuity and central macular thickness after 532-nm subthreshold laser grid photocoagulation treatment in diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2015; 29(3):313-321
- 任红苗,高志娟.黄斑局灶/格栅样光凝术联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效. *国际眼科杂志* 2018;18(6):1085-1088
- 王宇鹰,荆仕翔,董淑倩,等.联合治疗糖尿病性黄斑水肿的效果观察. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2018;40(8):612-615
- Herold TR, Langer J, Vounotrypidis E, et al. 3-year-data of combined navigated laser photocoagulation (Navilas) and intravitreal ranibizumab compared to ranibizumab monotherapy in DME patients. *PLoS One* 2018; 13(8): e0202483
- Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs. Deferred Laser Treatment: 5-year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* 2015; 122(2):375-381
- Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, et al. Randomized Trial of Treat and Extend Ranibizumab with and without Navigated Laser for Diabetic Macular Edema: TREX-DME 1 Year Outcomes. *Ophthalmology* 2017; 124(1):74-81
- Distefano LN, Garcia-Arumi J, Martinez-Castillo V, et al. Combination of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: A Review. *J Ophthalmol* 2017;2017:2407037
- Blindbaek SL, Peto T, Grauslund J. How do we evaluate the role of focal/grid photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema? *Acta Ophthalmol* 2019;97(4):339-346