

雷珠单抗联合激光治疗糖尿病黄斑水肿的疗效

章欣怡, 郑小薇, 吴锐彬

作者单位: (515041) 中国广东省汕头市, 汕头大学医学院第一附属医院眼科

作者简介: 章欣怡, 博士, 研究方向: 眼科综合。

通讯作者: 章欣怡. raoppp@sina.com

收稿日期: 2016-12-02 修回日期: 2017-04-06

Effect of Ranibizumab combined with laser on the treatment of diabetic macular edema

Xin-Yi Zhang, Xiao-Wei Zheng, Rui-Bin Wu

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xin-Yi Zhang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China. raoppp@sina.com

Received: 2016-12-02 Accepted: 2017-04-06

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effect of Ranibizumab combined with laser for diabetic macular edema and the effect on visual acuity.

• **METHODS:** Totally 80 patients (138 eyes) with diabetic edema who were treated in our hospital from January 2015 to December 2015 were selected, and 40 patients were randomly divided into the combined group (67 eyes in 40 patients, treated by ranibizumab and laser therapy), the control group (71 eyes in 40 cases, laser treatment only). We compared the treatment effect of the two groups and the impact on the patient's vision.

• **RESULTS:** After treated for 1wk, 3mo, and 6mo, the BCVA (LogMAR) and central macular thickness (CMT) values of the patients in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$); the BCVA (LogMAR) and CMT values of the combined group were lower than those of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treated for 1wk, 3mo, and 6mo, IOP of the two groups was not significantly different compared with before treatment ($P > 0.05$); IOP value of combined group compared with those of the control group, was not significantly different ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The combination of ranibizumab and laser treatment for diabetic macular edema can more significantly reduce macular edema, improve visual acuity.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; laser photocoagulation; diabetes mellitus; macular edema; visual acuity

Citation: Zhang XY, Zheng XW, Wu RB. Effect of Ranibizumab

combined with laser on the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(5):978-980

摘要

目的: 探讨雷珠单抗联合激光治疗糖尿病黄斑水肿的临床效果及对患者视力的影响。

方法: 选取 2015-01/12 在我院接受治疗的糖尿病黄斑水肿患者 80 例 138 眼, 采用随机数字表法分为联合组 40 例 67 眼 (雷珠单抗联合激光治疗), 对照组 40 例 71 眼 (单纯激光治疗), 对比两组患者治疗效果。

结果: 治疗后 1wk, 3, 6mo, 两组患者的 BCVA (LogMAR)、平均黄斑中心凹厚度较治疗前均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 联合组的 BCVA (LogMAR)、CMT 值均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 1wk, 3, 6mo, 两组患者眼压较治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组间眼压比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 雷珠单抗联合激光治疗糖尿病黄斑水肿效果良好, 并可以改善患者视力。

关键词: 雷珠单抗; 激光光凝; 糖尿病; 黄斑水肿; 视力

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.5.46

引用: 章欣怡, 郑小薇, 吴锐彬. 雷珠单抗联合激光治疗糖尿病黄斑水肿的疗效. 国际眼科杂志 2017;17(5):978-980

0 引言

糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是因糖尿病引起的视网膜微血管病变, 血管通透性增加会造成细胞外液渗漏、视网膜增厚, 严重影响患者的视力^[1]。临床常采用激光光凝术治疗, 缓解临床病症, 稳定病情, 但远期疗效有限, 对矫正视力水平及眼压效果不显著^[2]。雷珠单抗 (Ranibizumab) 是抗体片段类血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制剂, VEGF 是一种会提高血管渗透性的蛋白, 是导致 DME 患者视网膜毛细血管渗漏、黄斑水肿的重要因子。文献指出, 雷珠单抗联合激光能够显著恢复视力, 消除黄斑水肿, 安全性好^[3]。我们选取我院眼科收治的糖尿病水肿患者 80 例 138 眼分别采用单纯激光与激光联合雷珠单抗治疗, 对比分析其临床疗效及视力, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015-01/12 在我院接受治疗的糖尿病黄斑水肿患者 80 例 138 眼, 采用随机数字表法分为联合组 40 例 67 眼 (雷珠单抗联合激光治疗), 对照组 40 例 71 眼 (单纯激光治疗)。联合组中男 18 例 30 眼、女 22 例 37 眼, 年龄 51 ~ 79 (平均 64.9 ± 9.1) 岁, 糖尿病病程 11.7 ± 4.2a, 眼压 15.2 ± 1.6mmHg, 平均黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT) 562.7 ± 83.6 μm, 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 1.02 ± 0.26 (LogMAR)。对照组中男 21 例 37 眼、女 19 例 34 眼, 年龄 53 ~ 79 (平均

65.2±8.7)岁,糖尿病病程12.2±4.9a,眼压15.0±1.9mmHg,平均CMT541.4±88.7μm,BCVA0.96±0.25(LogMAR)。纳入标准:(1)符合黄斑水肿的诊断标准^[4];黄斑中心周围500μm范围内视网膜水肿、硬性渗出伴视网膜增厚,视网膜增厚范围大于1PD、部分病变累及距黄斑中心1PD范围内;(2)患者的糖化血红蛋白水平<10%;(3)年龄18~79岁;(4)治疗前与患者签订知情同意书,本研究获得医学伦理委员会同意。排除标准:(1)合并肝肾功能障碍、造血系统疾病的患者;(2)妊娠及哺乳期妇女;(3)虹膜新生血管生成、眼科炎症疾病、青光眼、既往眼部手术病史等;(4)视网膜色素上皮细胞萎缩、视网膜下纤维化、累及中心凹的视网膜前膜、视网膜血管阻塞、视网膜脱离、黄斑裂孔等;(5)精神疾病、认知功能障碍患者。两组患者的年龄、性别、病程、BCVA、CMT、眼压差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患者术前对患眼滴左氧氟沙星滴眼液,2滴/次,2次/d。术中盐酸丙美卡因滴眼液进行眼表面麻醉,对照组采主要采取局部格栅状光凝处理,光斑为100~200/μm,光凝时间为0.1~0.2s,功率设置为200~250mW,1800~2500点光凝,直接对患处进行击射,直到瘤体发暗或是发白。联合组先采用激光治疗,其操作步骤与对照组相一致,间隔2h后使用2.5g/L碘伏溶液冲洗结膜囊,在颞下距离角膜缘3.5mm处行巩膜面进针,注射1次雷珠单抗注射液,剂量为0.05mg/0.05mL,术后使用无菌棉签压迫注射点5min。观察两组患者治疗前、治疗后1wk,3、6mo后的BCVA(LogMAR)、CMT、眼压的变化。

统计学分析:数据统计分析采用SAS10.0进行处理,两组患者治疗前后的BCVA、CMT、眼压采用均数±标准差进行统计描述,两组间采用重复测量的方差分析,组间两时间点比较采用两组独立样本 t 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BCVA 比较 治疗后1wk,3,6mo,两组患者的BCVA值较治疗前均显著的降低,差异有统计学意义($t=8.003,13.664,10.228,5.934,9.778,8.471$,均 $P<0.05$),联合组的BCVA值均低于对照组,差异具有统计学意义($t=3.017,3.520,2.961$,均 $P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后 CMT 比较 治疗后1wk,3,6mo,两组患者的CMT值较治疗前均显著的降低,差异有统计学意义($t=12.964,24.513,20.550,10.009,19.674,16.842$,均 $P<0.05$),联合组的CMT值均低于对照组,差异有统计学意义($t=2.875,3.003,3.518$,均 $P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后眼压比较 治疗后1wk,3,6mo,两组患者的眼压值较治疗前差异无统计学意义($t=0.871,0.836,0.225,1.142,1.083,1.051$,均 $P>0.05$),联合组的眼压值与对照组比较差异无统计学意义($t=0.195,0.214,0.863$,均 $P>0.05$),见表3。

2.4 两组患者并发症比较 治疗过程中,联合组有2眼出现结膜充血、1眼出现球结膜下出血,对照组有3眼出现结膜充血,两组患者均未出现眼部感染、色素上皮撕裂、视网膜脱离等严重的并发症。

3 讨论

糖尿病黄斑水肿作为糖尿病常见并发症,是糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)的一种类型,其发病机制尚未明确,文献指出,其因素可能为视网膜内屏障、色素

表1 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 3mo	治疗后 6mo
联合组	67	1.02±0.26	0.74±0.22 ^a	0.64±0.17 ^a	0.68±0.20 ^a
对照组	71	0.96±0.25	0.83±0.21	0.73±0.19	0.75±0.18
F			39.084		
P			<0.01		

注:联合组:采用雷珠单抗联合激光治疗;对照组:采用单纯激光治疗;^a $P<0.05$ vs 对照组。

表2 两组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 3mo	治疗后 6mo
联合组	67	562.7±83.6	431.8±79.5 ^a	313.0±52.0 ^a	320.5±61.8 ^a
对照组	71	541.4±88.7	476.5±81.6	368.5±67.4	372.6±66.3
F			51.264		
P			<0.01		

注:联合组:采用雷珠单抗联合激光治疗;对照组:采用单纯激光治疗;^a $P<0.05$ vs 对照组。

表3 两组患者治疗前后眼压比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 3mo	治疗后 6mo
联合组	67	15.2±1.6	15.4±1.9	15.4±2.1	15.1±1.9
对照组	71	15.0±1.9	15.5±2.1	15.3±2.0	15.3±2.2
F			2.204		
P			0.376		

注:联合组:采用雷珠单抗联合激光治疗;对照组:采用单纯激光治疗。

上皮屏障功能受损诱发供应黄斑的毛细血管、动脉小分支血管渗透性增加^[5-6],对患者的日常生活与工作造成严重影响。

激光光凝是治疗糖尿病黄斑水肿的常见方式,主要通过激光的热效应作用于黄斑区微血管瘤、扩张的毛细血管,降低血管通透性,阻断毛细血管渗出液体,改善视觉效果,缓解临床症状,但不能恢复已丧失的视力,远期疗效有限^[7-8]。雷珠单抗是一种抗血管内皮生长因子药物,主要通过抑制血管内皮生长因子及其受体结合,阻止血管内皮增生,减轻视网膜血管内物质渗漏,重建血-视网膜内屏障,形成级联反应^[9-10]。

本研究中治疗后1wk,3,6mo,两组患者的BCVA值较治疗前均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),联合组的BCVA值均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),这说明雷珠单抗与激光具有协同作用,能够破坏失去功能的视网膜色素上皮细胞,促进毛细血管收缩,降低血管灌注压、静脉压,降低血管通透性,改善局部血液供应与视网膜供氧状况,提高患者视力水平。

在玻璃体腔内注射雷珠单抗药物,具有高度靶向性,可以在短时间内达到局部治疗所需药物浓度,能够有效促进新生血管退回,改善视网膜分支与中央静脉阻塞所致黄斑水肿患者的视敏度,降低视网膜新生血管渗漏发生率,重建完整的外层血-视网膜屏障,保护黄斑区功能,保护视网膜功能^[11-12]。

眼压、CMT是眼部的重要检测指标,其水平变化能够准确反应眼功能恢复效果^[13-14]。本研究中联合组患者治疗后的眼压值与对照组患者比较差异无统计学意义($P>0.05$),这说明雷珠单抗与激光技术均能够稳定患者眼压,缓解临床症状。

王海山等^[15]研究指出,雷珠单抗药物、激光光凝治疗

后,两组患者的CMT水平在治疗后1wk,1,3mo呈现快速下降,术后3~6mo为平台期。本研究发现,治疗后1wk,1,3mo两组患者的CMT值较治疗前均显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),联合组的CMT值均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),这佐证了上述分析,同时也说明了糖尿病黄斑水肿患者应用雷珠单抗联合激光技术的治疗效果优于单纯使用激光技术,能够显著降低黄斑中心凹视网膜厚度,使视网膜光凝所需能量降低,减少激光对视网膜组织损伤,促进黄斑水肿消退,提高视力。

本研究治疗过程中,联合组有2眼出现结膜充血、1眼出现球结膜下出血,对照组有3眼出现结膜充血,两组患者均未出现眼部感染、色素上皮撕裂、视网膜脱离等严重的并发症,这提示雷珠单抗在提高糖尿病黄斑水肿患者治疗效果的同时,不会增加术后并发症,安全性高。

综上所述,雷珠单抗联合激光治疗糖尿病黄斑水肿效果良好,并可以改善患者视力。但本研究因样本量、随访时间有限,尚未分析远期疗效及糖尿病黄斑水肿的复发率,有待于深入探究。

参考文献

- 1 刘雪莲,牟洁,颜学梅,等.雷珠单抗联合激光治疗视网膜分支静脉阻塞所致黄斑水肿的临床研究.河北医学 2015;25(12):2006-2008
- 2 朱嘉丽.雷珠单抗联合激光治疗糖尿病黄斑水肿30例疗效及对视力的影响.中国药业 2015;24(24):32-34
- 3 李超,李斌,郑波涛.糖尿病黄斑水肿患者白内障术中玻璃体腔注射曲安奈德的临床观察.中国眼耳鼻喉科杂志 2015;27(1):32-35
- 4 曹贤芬,侯光辉,祈冰.玻璃体内注射曲安奈德联合激光光凝治疗

糖尿病黄斑水肿的疗效和安全性的Meta分析.中华临床医师杂志:电子版 2014;22(17):81-84

- 5 周荣乐.雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿41例对照观察.陕西医学杂志 2016;45(1):91-92
- 6 周丽君,雷方.糖尿病黄斑水肿玻璃体内注药后黄斑光凝的疗效.中华眼外伤职业眼病杂志 2015;37(9):674-677
- 7 邹刚,张少弛,容维宁.黄斑区格栅样光凝在雷珠单抗治疗糖尿病黄斑囊样水肿过程中的应用时机.宁夏医学杂志 2015;37(5):416-419
- 8 刘素芝,梁晓江,练海东,等.雷珠单抗玻璃体腔注射联合复方樟柳碱联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿的临床疗效观察.新疆医学 2015;21(9):1283-1285
- 9 刘妹林,陈有信.抗VEGF药物治疗视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的Meta分析.中华实验眼科杂志 2014;32(1):56-61
- 10 宋爽,喻晓兵,戴虹.玻璃体腔注射雷珠单抗联合曲安奈德或激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察.中华眼底病杂志 2015;31(1):18-21
- 11 韩秀香,康恩飞.超声观察雷珠单抗联合激光治疗视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿的意义.中国超声医学杂志 2016;32(1):3-5
- 12 顾永欣,高晓唯,肖云,等.黄斑区格栅样光凝与玻璃体腔注射雷珠单抗治疗维吾尔族糖尿病黄斑水肿的疗效对比.中国急救医学 2015;35(2):370-372
- 13 徐浩,白宁艳,吕鹏,等.雷珠单抗玻璃体内注射与黄斑部格栅样光凝联合治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察.眼科新进展 2015;35(8):781-783
- 14 朱晶,吴超琼,鲁铭,等.中药联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效观察.南京中医药大学学报 2015;31(4):327-330
- 15 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疗效观察.中国实用眼科杂志 2015;33(1):25-28