

# 激光光凝联合抗 VEGF 药物不同时机治疗糖尿病视网膜病变的疗效比较

毕双双<sup>1,2</sup>, 姜涛<sup>1</sup>, 陈颖<sup>3</sup>, 马雪峰<sup>4</sup>

引用: 毕双双, 姜涛, 陈颖, 等. 激光光凝联合抗 VEGF 药物不同时机治疗糖尿病视网膜病变的疗效比较. 国际眼科杂志 2020; 20(4): 613-618

作者单位: <sup>1</sup>(266000) 中国山东省青岛市, 青岛大学附属医院眼科; <sup>2</sup>(274000) 中国山东省菏泽市, 菏泽医学专科学校<sup>2</sup>眼科学暨眼视光技术教研室; <sup>3</sup>教务处; <sup>4</sup>药理学系检验教研室

作者简介: 毕双双, 毕业于潍坊医学院, 本科, 主治医师, 讲师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 姜涛, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼底病. [lanlandetian2000@163.com](mailto:lanlandetian2000@163.com)

收稿日期: 2019-09-07 修回日期: 2020-03-16

## 摘要

**目的:** 探究激光光凝联合抗血管内皮生长因子(VEGF)药物不同时机治疗糖尿病视网膜病变(DR)的临床效果。

**方法:** 前瞻性研究。将 2018-01/2019-01 我院收治的 120 例 191 眼 DR 患者按随机数字表法分为 A(单纯激光光凝, 30 例 44 眼)、B(玻璃体腔注射雷珠单抗, 30 例 46 眼)、C(激光光凝后延迟玻璃体腔注射雷珠单抗, 30 例 49 眼)、D 组(玻璃体腔注射雷珠单抗后延迟激光光凝, 30 例 52 眼)。激光光凝和/或抗 VEGF 药物治疗完毕后随访 6mo, 比较各组患者治疗前后最佳矫正视力(BCVA)、眼压、黄斑中心凹厚度(CMT), 观察激光光凝和抗 VEGF 治疗情况及并发症和糖尿病性黄斑水肿复发情况。

**结果:** 治疗前四组患者 BCVA 和 CMT 均无差异( $P > 0.05$ ), 治疗后 1wk, 1, 3, 6mo BCVA 和 CMT 均较治疗前改善( $P < 0.05$ ), 且 C、D 组患者治疗后不同时间 BCVA、CMT 均优于 A、B 组( $P < 0.05$ ), D 组患者治疗后 1wk, 1, 3mo BCVA、CMT 均优于 C 组( $P < 0.05$ )。治疗前后四组患者眼压均无明显变化( $P > 0.05$ )。C、D 组患者激光参数及次数均低于 A 组, 且 D 组患者激光参数均低于 C 组( $P < 0.05$ ); C、D 组患者玻璃体腔注射药次数均少于 B 组( $P < 0.05$ ), 但 C、D 组患者激光次数和注药次数均无差异( $P > 0.05$ )。随访期间, 四组患者并发症发生率及糖尿病性黄斑水肿复发率均无差异( $P > 0.05$ )。

**结论:** 抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后延迟激光光凝治疗 DR 疗效优于单纯激光光凝、单纯玻璃体腔注射及激光光凝后延迟玻璃体腔注射, 可改善患者 BCVA, 减轻黄斑水肿, 减少激光能量、激光次数及抗 VEGF 注药次数, 同时安全性肯定。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变; 血管内皮生长因子; 激光光凝; 时机; 效果

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.07

## Effects of laser photocoagulation combined with anti-VEGF drugs at different time in the treatment of diabetic retinopathy

Shuang-Shuang Bi<sup>1,2</sup>, Tao Jiang<sup>1</sup>, Ying Chen<sup>3</sup>, Xue-Feng Ma<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology and Optometry; <sup>3</sup>Heze Medical College Academic Affairs Office; <sup>4</sup>Department of Pharmacy, Laboratory, Teaching and Research Office, Heze Medical College, Heze 274000, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Tao Jiang. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China. [lanlandetian2000@163.com](mailto:lanlandetian2000@163.com)

Received: 2019-09-07 Accepted: 2020-03-16

## Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effects of laser photocoagulation combined with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs at different time in the treatment of diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** A prospective study was conducted. Totally 120 patients (191 diseased eyes) with DR who were admitted to the hospital between January 2018 and January 2019 were divided into group A (treated with simple laser photocoagulation, 30 cases, 44 diseased eyes), group B (treated with intravitreal injection of ranibizumab, 30 cases, 46 diseased eyes), group C (treated with intravitreal injection of ranibizumab after laser photocoagulation, 30 cases, 49 diseased eyes) and group D (treated with laser photocoagulation after intravitreal injection of ranibizumab, 30 cases, 52 diseased eyes). Patients in each group were followed up for 6mo after the end of treatment. The best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure and central foveal thickness (CMT) of each group were compared before and after treatment. The situation of laser photocoagulation and anti-VEGF treatment, complications and recurrence of diabetic macular edema were observed.

• **RESULTS:** There was no significant difference in BCVA or CMT among the four groups before treatment ( $P > 0.05$ ). The two indexes were improved at 1wk, 1mo, 3mo and 6mo after treatment ( $P < 0.05$ ). Besides, they were better in group C and group D than in group A and group

B at different time after treatment ( $P < 0.05$ ). The BCVA and CMT in group D were better than those in group C at 1wk, 1mo and 3mo after surgery ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in intraocular pressure among the four groups before or after treatment ( $P > 0.05$ ). The laser parameters and frequency of laser treatment were lower or fewer in group C and group D than in group A, and lower in group D than in group C ( $P < 0.05$ ). The frequencies of intravitreal injection in group C and group D were fewer than that in group B ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the frequency of laser treatment or drug injection between groups C and group D ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of complications or the incidence of diabetic macular edema among the four groups during follow up ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The effect of laser photocoagulation after intravitreal injection of anti-VEGF drug is better than simple photocoagulation, simple intravitreal injection or intravitreal injection of ranibizumab after laser photocoagulation in the treatment of DR. It can improve the BCVA, relieve macular edema, reduce laser energy, frequency of laser treatment and injection frequency of anti-VEGF drug, with safety.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor; laser photocoagulation; timing; effect

**Citation:** Bi SS, Jiang T, Chen Y, *et al.* Effects of laser photocoagulation combined with anti-VEGF drugs at different time in the treatment of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(4):613-618

## 0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 系糖尿病常见微血管并发症, 视网膜新生血管形成为其主要病理机制, 严重影响患者视功能<sup>[1]</sup>。视网膜激光光凝是临床公认治疗 DR 的有效手段, 适宜于伴黄斑水肿的严重 DR 患者, 包括严重非增殖性 DR 与增殖前期 DR (preproliferative diabetic retinopathy, PPDR)<sup>[2]</sup>。但报道发现, 激光光凝后仍有约 33.3% 的 DR 患者新生血管生成无法控制, 可能继发视网膜牵拉或脱离、玻璃体积血等并发症, 影响预后<sup>[3]</sup>。且激光为有创手段, 对视网膜物理刺激大, 反复视网膜激光光凝可能造成黄斑裂孔、黄斑水肿、视网膜脱离等严重并发症, 或加重黄斑水肿, 患者依从性差<sup>[4]</sup>。近年来有观点提出, 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物玻璃体腔内注射治疗眼底病变疗效肯定<sup>[5]</sup>。多项研究均证实, VEGF 在 DR 发病中有关键作用, 糖尿病患者机体处于高糖状态, 炎性刺激可促进 VEGF 表达, 增加视网膜毛细血管通透性, 进而诱发黄斑水肿及新生血管形成<sup>[6-7]</sup>。故认为抗 VEGF 治疗对 DR 有重要作用。有证据支撑, 视网膜激光光凝联合玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物临床疗效优于单纯激光光凝<sup>[8]</sup>。也有数据显示, 两者联合治疗可减少抗 VEGF 药物玻璃体腔内注射次数<sup>[9]</sup>。但对抗 VEGF 联合治疗的时机尚未达成共识。部分研究认为早期玻璃体腔内注射消退视网膜新生血管及黄斑水肿后行激光光凝可提高 DR 治疗效果<sup>[10]</sup>。也有观点表示, 激光光凝后延迟注射药疗效优于激光前注射<sup>[11]</sup>。

为进一步明确 DR 患者抗 VEGF 最佳治疗时机, 本研究拟对本院收治的 120 例 191 眼 DR 患者展开前瞻性研究, 分别给予单纯抗 VEGF、激光光凝及注药联合光凝 (光凝前注药、光凝后注药) 治疗, 旨在为 DR 联合治疗提供新方向。

## 1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取 2018-01/2019-01 我院收治的 DR 患者 120 例 191 眼作为研究对象。按随机数字表法分为 4 组: A 组患者 30 例 44 眼行单纯激光光凝治疗, 其中男 13 例 19 眼, 女 17 例 25 眼; 年龄 40~76 (平均 55.6±7.9) 岁; 糖尿病病程 5~18 (平均 10.4±6.2) a; PPDR 15 例 23 眼, 增殖性 DR (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 15 例 21 眼 (早期 PDR 10 例 14 眼, 高危 PDR 5 例 7 眼)。B 组患者 30 例 46 眼行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗, 其中男 14 例 21 眼, 女 16 例 25 眼; 年龄 41~77 (平均 55.9±7.5) 岁; 糖尿病病程 5~19 (平均 10.5±6.4) a; PPDR 16 例 24 眼, PDR 14 例 22 眼 (早期 PDR 10 例 15 眼, 高危 PDR 4 例 7 眼)。C 组患者 30 例 49 眼行激光光凝后延迟抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗, 其中男 15 例 24 眼, 女 15 例 25 眼; 年龄 39~76 (平均 55.4±8.2) 岁; 糖尿病病程 5~19 (平均 10.7±6.5) a; PPDR 15 例 26 眼, PDR 15 例 23 眼 (早期 PDR 10 例 17 眼, 高危 PDR 5 例 6 眼)。D 组患者 30 例 52 眼行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后延迟激光光凝治疗, 其中男 14 例 25 眼, 女 16 例 27 眼; 年龄 40~77 (平均 56.1±8.1) 岁; 糖尿病病程 5~18 (平均 10.5±6.4) a; PPDR 16 例 28 眼, PDR 14 例 24 眼 (早期 PDR 9 例 17 眼, 高危 PDR 5 例 7 眼)。四组患者性别构成、年龄、糖尿病病程、DR 分期等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过, 患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1) 符合糖尿病诊断标准<sup>[12]</sup>, 全身状况良好, 血压 < 130/80 mmHg, 糖化血红蛋白 < 7.0%; (2) 经眼底检查、眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA)、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 确诊为 PPDR、PDR; (3) 黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT) > 250 μm; (4) 散瞳检查无其他眼底疾病; (5) 入组前未接受玻璃体腔注药或视网膜激光凝术等眼底治疗; (6) 无青光眼、白内障、角膜病变、葡萄膜炎等眼部疾病; (7) 屈光间质透明; (8) 均为本市常住居民, 有固定联系方式, 可完成随访。

1.1.2 排除标准 (1) 既往有眼部外伤史; (2) 合并黄斑变性、黄斑前膜、黄斑裂孔、黄斑部新生血管等眼底疾病; (3) 合并视神经病变、葡萄膜炎等影响视力或导致黄斑水肿的其他眼部疾病; (4) 单纯糖尿病; (5) 观察期间因病情进展需行玻璃体手术者; (6) 存在眼内注药禁忌者; (7) 不能完成随访者。

## 1.2 方法

1.2.1 手术方法 术前均完善眼科常规检查, 排除手术禁忌证, 所有手术均由同一术者完成。(1) 激光光凝治疗: 术前 0.5h 复方托吡卡胺滴眼液散瞳, 术前 15min 盐酸丙美卡因结膜麻醉, 依据 FFA 检查结果行激光光凝治疗, FFA 提示黄斑区荧光素渗漏行黄斑区格栅样光凝, 视网膜周边无灌注区行局灶性视网膜光凝, 分 2~3 次行视网膜

表 1 各组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
A 组	44	0.38±0.12	0.31±0.07 <sup>a</sup>	0.28±0.05 <sup>a</sup>	0.26±0.05 <sup>a</sup>	0.25±0.03 <sup>a</sup>
B 组	46	0.39±0.14	0.30±0.05 <sup>a</sup>	0.29±0.04 <sup>a</sup>	0.27±0.04 <sup>a</sup>	0.26±0.03 <sup>a</sup>
C 组	49	0.40±0.13	0.27±0.04 <sup>a</sup>	0.25±0.07 <sup>a</sup>	0.22±0.05 <sup>a</sup>	0.23±0.05 <sup>a</sup>
D 组	52	0.41±0.11	0.25±0.03 <sup>a</sup>	0.22±0.05 <sup>a</sup>	0.19±0.06 <sup>a</sup>	0.22±0.04 <sup>a</sup>
$t_1, P_1$		0.768, 0.444	3.426, <0.001	2.353, 0.020	3.851, <0.001	2.305, 0.023
$t_2, P_2$		1.277, 0.204	5.139, <0.001	5.858, <0.001	6.140, <0.001	4.093, <0.001
$t_3, P_3$		0.360, 0.718	3.238, <0.001	3.390, <0.001	5.360, <0.001	3.517, <0.001
$t_4, P_4$		0.790, 0.431	6.081, <0.001	7.586, <0.001	7.659, <0.001	5.541, <0.001
$t_5, P_5$		0.418, 0.676	2.853, 0.005	2.489, 0.014	2.720, 0.007	1.113, 0.268

注:A 组:行单纯激光光凝治疗;B 组:行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗;C 组:行激光光凝后延迟抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗;D 组:行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后延迟激光光凝治疗。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组术前。 $t_1, P_1$ :A 组 vs C 组; $t_2, P_2$ :A 组 vs D 组; $t_3, P_3$ :B 组 vs C 组; $t_4, P_4$ :B 组 vs D 组; $t_5, P_5$ :C 组 vs D 组。

表 2 各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 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
A 组	44	18.35±3.72	18.36±4.01	17.89±4.13	18.01±3.78	18.53±3.92
B 组	46	18.41±3.83	18.42±3.97	17.85±4.31	18.21±3.97	18.43±4.11
C 组	49	18.45±3.76	18.53±3.84	17.26±5.01	18.26±4.01	18.63±4.23
D 组	52	18.51±3.81	18.63±4.01	17.63±4.96	18.17±3.65	18.57±3.69

注:A 组:行单纯激光光凝治疗;B 组:行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗;C 组:行激光光凝后延迟抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗;D 组:行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后延迟激光光凝治疗。

激光光凝。采用多波长眼底激光仪,选择 567nm 黄激光,避开黄斑乳头束,渗漏区黄斑区格栅样光凝,距黄斑中心凹 500 $\mu$ m“C”形格栅样多点激光光凝,光斑直径 100 $\mu$ m,曝光时间 0.05s,能量 10mW,强度 I~II 级光斑,以局部产生灰白色光凝斑或周围呈现淡白色晕轮为宜;再行局灶性视网膜光凝,光斑直径 200~300 $\mu$ m,能量 120~300mW,时间 0.05~0.2s,光斑间隔 1~2 个光斑直径,以血管弓外向 4 象限周边行播散性光凝,小能量开始,循序渐进增大,直至出现 I 级光斑反应。术后 2~3mo 复查 FFA,出现无灌注区或新生血管时及时补充激光光凝。(2)玻璃体腔内药物注射:术前 3d 左氧氟沙星点眼,4 次/d,术前 0.5h 复方托吡卡胺滴眼液散瞳,术前 15min 盐酸丙美卡因结膜麻醉,消毒铺巾,开睑器开睑,聚维酮碘、生理盐水冲洗结膜,颞上角膜后方 4.0mm 处进针,垂直眼球壁,深度 1cm,确定针头进入玻璃体腔内后,注射雷珠单抗 0.05mL,退针头,棉签按压针眼,术后左氧氟沙星点眼 2wk。术后 1~2mo 复查 OCT,若 CMT>400 $\mu$ m 再次行玻璃体腔内药物注射。C 组患者 3wk 内完成全视网膜激光光凝,激光光凝 1wk 后玻璃体腔内注射雷珠单抗。D 组患者玻璃体腔内注射雷珠单抗 3wk 后行全视网膜激光光凝。

1.2.2 观察指标 治疗(激光光凝和/或抗 VEGF 药物注射完毕)后随访 6mo,观察各组患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、CMT、激光光凝和抗 VEGF 治疗情况、并发症发生情况及黄斑水肿复发情况。(1)视力:分别于治疗前、治疗后 1wk,1,3,6mo 采用国际标准对数视力表测定 BCVA,结果转换为最小分变角对数(LogMAR)视力进行分析。(2)眼压:分别于治疗前、治疗后 1wk,1,3,6mo 采用非接触式眼压计测定眼压的变化,每次均连续测定 3 次取均值。(3)CMT:采用 OCT 仪自动测定中心凹视网膜色素上皮内侧至神经纤维层内侧垂直

距离,黄斑部视网膜水肿或出血时,以视盘颞侧 2PD,下侧 1.5PD 作为黄斑中心凹测定 CMT,均由同一高资历眼科医师完成测定,每次均重复扫描测定 3 次取均值。(4)激光光凝和抗 VEGF 治疗情况:记录 A、C、D 组患者激光光凝次数及治疗参数,包括激光能量、光斑数量、激光能量密度[(激光能量×曝光时间)/光凝面积]、激光次数;记录 B、C、D 组患者抗 VEGF 注射次数。(5)并发症:记录各组患者眼压增高、眼内炎、球结膜下出血、医源性白内障、视网膜脱离等与治疗相关的并发症发生情况。(6)黄斑水肿:随访期间行 OCT 检查,观察糖尿病性黄斑水肿复发率,复发评价标准:OCT 测定 CMT>170 $\mu$ m,可见黄斑中心凹神经上皮层增厚或结构消失<sup>[13]</sup>。

统计学分析:应用 SPSS 20.0 软件处理数据。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  描述,重复测量数据应用重复测量数据的方差分析,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组内和组间两两比较均采用 LSD- $t$  检验。计数资料采用构成比(%)表示,组间比较进行  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组患者治疗前后 BCVA 比较 治疗前后,四组患者 BCVA 比较,差异有统计学意义( $F_{\text{组间}} = 15.752, F_{\text{时间}} = 19.095, F_{\text{交互}} = 14.837$ ,均  $P < 0.001$ )。治疗前,四组患者 BCVA 两两比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后不同时间四组患者 BCVA 均较治疗前改善,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。C、D 组患者治疗后不同时间 BCVA 均优于 A、B 组,D 组患者治疗后 1wk,1,3mo BCVA 优于 C 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 各组患者治疗前后眼压比较 治疗前后,四组患者眼压比较,差异无统计学意义( $F_{\text{组间}} = 0.219, P_{\text{组间}} = 0.826; F_{\text{时间}} = 0.514, P_{\text{时间}} = 0.608; F_{\text{交互}} = 0.706, P_{\text{交互}} = 0.481$ ),见表 2。



表3 各组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
A 组	44	337.52±50.63	320.25±8.26 <sup>a</sup>	301.45±9.87 <sup>a</sup>	286.81±8.41 <sup>a</sup>	270.26±5.76 <sup>a</sup>
B 组	46	340.61±49.75	320.31±7.96 <sup>a</sup>	300.02±10.05 <sup>a</sup>	287.63±7.65 <sup>a</sup>	271.52±6.01 <sup>a</sup>
C 组	49	342.79±51.54	308.52±4.73 <sup>a</sup>	283.47±7.56 <sup>a</sup>	261.23±5.76 <sup>a</sup>	258.45±8.63 <sup>a</sup>
D 组	52	341.63±50.96	305.26±3.52 <sup>a</sup>	276.36±9.63 <sup>a</sup>	250.23±10.14 <sup>a</sup>	255.41±7.36 <sup>a</sup>
$t_1, P_1$		0.496, 0.620	8.510, <0.001	9.918, <0.001	17.259, <0.001	7.670, <0.001
$t_2, P_2$		0.394, 0.693	8.697, <0.001	12.575, <0.001	19.021, <0.001	10.859, <0.001
$t_3, P_3$		0.209, 0.934	8.839, <0.001	9.106, <0.001	19.076, <0.001	8.513, <0.001
$t_4, P_4$		0.099, 0.920	9.255, <0.001	11.892, <0.001	20.397, <0.001	11.772, <0.001
$t_5, P_5$		0.113, 0.909	3.944, <0.001	4.110, <0.001	6.648, <0.001	1.908, 0.059

注:A组:行单纯激光光凝治疗;B组:行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗;C组:行激光光凝后延迟抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗;D组:行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后延迟激光光凝治疗。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组术前。 $t_1, P_1$ :A组 vs C组; $t_2, P_2$ :A组 vs D组; $t_3, P_3$ :B组 vs C组; $t_4, P_4$ :B组 vs D组; $t_5, P_5$ :C组 vs D组。

表4 各组患者激光光凝和抗 VEGF 治疗情况比较

组别	眼数	激光能量(mW)	光斑数量(个)	激光能量密度 [mW/(ms·μm <sup>2</sup> )]	激光次数(次)	注药次数(次)
A 组	44	436.35±20.65	2176.86±40.63	1.79±0.31	3.51±0.37	-
B 组	46	-	-	-	-	3.46±0.47
C 组	49	368.61±16.23	1932.56±26.25	0.57±0.23	2.63±0.17	2.23±0.33
D 组	52	330.75±30.67	1875.26±30.45	0.49±0.13	2.54±0.34	2.12±0.23
$F$		42.243	21.591	46.966	32.887	37.987
$P$		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
$t_1, P_1$		17.676, <0.001	34.784, <0.001	21.674, <0.001	14.986, <0.001	14.835, <0.001
$t_2, P_2$		19.410, <0.001	41.509, <0.001	27.533, <0.001	13.375, <0.001	18.245, <0.001
$t_3, P_3$		7.684, <0.001	10.101, <0.001	2.167, 0.003	1.666, 0.098	1.952, 0.053

注:A组:行单纯激光光凝治疗;B组:行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗;C组:行激光光凝后延迟抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗;D组:行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后延迟激光光凝治疗。除注药次数外: $t_1, P_1$ :A组 vs C组; $t_2, P_2$ :A组 vs D组; $t_3, P_3$ :C组 vs D组。注药次数: $t_1, P_1$ :B组 vs C组; $t_2, P_2$ :B组 vs D组; $t_3, P_3$ :C组 vs D组。

表5 各组患者并发症情况比较

组别	眼数	眼压增高	眼内炎	球结膜下出血	晶状体混浊	玻璃体积血	合计
A 组	44	2(4.5)	1(2.3)	1(2.3)	2(4.5)	1(2.3)	7(15.9)
B 组	46	3(6.5)	1(2.2)	2(4.3)	1(2.2)	0	7(15.2)
C 组	49	2(4.1)	0	0	1(2.0)	2(4.1)	5(10.2)
D 组	52	2(3.8)	0	1(1.9)	1(1.9)	1(1.9)	5(9.6)
$\chi^2$		-	-	-	-	-	1.403
$P$		0.242	0.521	0.791	0.840	0.584	0.705

注:A组:行单纯激光光凝治疗;B组:行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗;C组:行激光光凝后延迟抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗;D组:行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后延迟激光光凝治疗。-:采用 Fisher 确切概率法。

**2.3 各组患者治疗前后 CMT 比较** 治疗前后,四组患者 CMT 比较,差异有统计学意义( $F_{组间} = 18.044, F_{时间} = 21.725, F_{交互} = 15.765$ ,均  $P < 0.001$ )。治疗前,四组患者 CMT 两两比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后不同时间四组患者 CMT 均较治疗前降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。C、D 组患者治疗后不同时间 CMT 均低于 A、B 组,D 组患者治疗后 1wk、1、3mo CMT 低于 C 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.4 各组患者激光光凝和抗 VEGF 治疗情况比较** A、C、D 组患者激光能量、光斑数量、激光能量密度及激光次数比较,差异有统计学意义( $F = 42.243, 21.591, 46.966, 32.887$ ,均  $P < 0.001$ ),C、D 组患者激光能量、光斑数量、激光能量密度及激光次数均低于 A 组,D 组患者激光能量、

光斑数量、激光能量密度均低于 C 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。B、C、D 患者玻璃体腔注药次数比较,差异有统计学意义( $F = 37.987, P < 0.001$ ),C、D 组患者注药次数少于 B 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。C、D 组患者激光次数和注药次数比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

**2.5 各组患者并发症情况比较** 随访期间,四组患者均未出现医源性白内障、视网膜脱离等与治疗相关的严重并发症,并发症发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 5。

**2.6 各组患者黄斑水肿复发情况比较** 随访期间,A、B、C、D 组患者黄斑水肿复发分别为 3 眼(6.8%)、4 眼(8.7%)、2 眼(4.1%)、1 眼(1.9%),差异无统计学意义

( $P=0.455$ ),且均发生于治疗后3~5mo,予抗VEGF药物治疗后改善。

### 3 讨论

DR发病与缺氧、缺血、高糖环境诱导视网膜血管微循环破坏有关,随病程进展,约有8%DR患者进展为PDR,最终导致视力丧失<sup>[14]</sup>。VEGF系诱导视网膜新生血管生成的关键因子,是导致视网膜血管渗漏的主要原因,同时也是引起DR进展的危险因子<sup>[15]</sup>。糖尿病患者机体长期处于高糖状态,糖基化产物及反应活性氧生成增多,加剧眼内氧化应激反应,诱导蛋白激酶C激活,促成VEGF表达<sup>[16-17]</sup>。其通过与视网膜内皮细胞VEGF受体结合,以酪氨酸蛋白激酶磷酸化途径破坏细胞内皮功能,刺激血管内皮细胞增殖、移行,损害血管内皮细胞功能,导致细胞膜脂质过氧化反应,提升细胞通透性,削弱血管内皮细胞屏障功能,造成血液成分渗出,引起视网膜功能障碍,加重DR病情<sup>[18]</sup>。目前玻璃体腔内注药及视网膜激光光凝是治疗DR的常用手段。国内外报道已证实,视网膜激光光凝联合玻璃体腔内注药对DR患者视力改善优于单纯视网膜激光光凝<sup>[19-20]</sup>。李瑾等<sup>[21]</sup>对120例PDR患者分别应用激光光凝、光凝联合抗VEGF药物玻璃体腔内注射治疗,随访6mo发现联合组BCVA优于单纯光凝组。本研究发现,激光光凝联合抗VEGF药物雷珠单抗玻璃体腔内注药的C、D组患者视力、CMT改善均优于单纯激光光凝与单纯注药组,与上述结论相同,表明光凝联合玻璃体腔内注药治疗DR疗效优于单纯应用光凝或玻璃体腔内注射抗VEGF药物,分析其机制是由于视网膜激光光凝破坏视网膜色素上皮复合体,降低视网膜外层氧耗,减轻内层缺氧,增强视网膜内层氧化,改善视网膜组织缺氧状态,抑制VEGF释放,减少新生血管生成,促使新生血管萎缩;抗VEGF药物玻璃体腔内注射,可与VEGF-A等亚型结合,进一步抑制新生血管生成,防止血管渗漏,降低血管通透性,改善黄斑解剖结构及视网膜内层结构缺氧、缺血,进而改善视网膜功能<sup>[22-23]</sup>。

但对抗VEGF与激光光凝联合治疗时机尚存在争论。有国外研究者认为,光凝后延迟玻璃体腔内注射抗VEGF药物可在较短时间内快速改善患者视力<sup>[24]</sup>。而国内专家更倾向于先行玻璃体腔内注药减轻黄斑水肿,消退视网膜新生血管后行激光光凝处理<sup>[25]</sup>。但目前临床上围绕延迟激光光凝或延迟抗VEGF治疗DR的文献较少。本研究中,C组患者激光光凝后延迟行抗VEGF药物玻璃体腔内注药,D组患者先行玻璃体腔内注射抗VEGF药物,延迟激光光凝,结果发现D组患者治疗后1wk,1、3mo BCVA及CMT均优于C组,表明延迟光凝对视力及黄斑水肿改善优于延迟注药,考虑机制可能为先行玻璃体腔内注射抗VEGF药物可减轻视网膜水肿、抑制新生血管形成,此时视网膜呈现“干燥”状态,更利于激光光凝,降低出血风险,优化光斑反应及光凝疗效<sup>[26]</sup>;尤其抗VEGF治疗后,在较低激光能量下即可获取满意的疗效,提升激光凝固效应,减少视网膜氧耗,进而改善视力,减轻黄斑损害。

本研究发现,C、D组患者激光能量、光斑数量、激光能量密度均低于A组,表明联合抗VEGF治疗可减少激光光凝能量,实现“低强度”光凝,减少激光所致损伤。且D组患者激光能量、光斑数量、激光能量密度低于C组,表明玻璃体腔内注射抗VEGF药物后视网膜黄斑水肿减轻,行

光凝治疗时所需能量减少,进而降低激光对视网膜所造成的损伤。此外,雷珠单抗等抗VEGF药物虽可控制DR新生血管生成,但价格高昂,药物半衰期短,需反复注射,大部分患者经济压力较大<sup>[27]</sup>。如何减少注射次数已成为眼科研究者关注的重点课题。本研究发现,联合应用光凝和玻璃体腔内注药的C、D组患者光凝次数及注药次数均较单纯应用光凝或玻璃体腔内注药的A、B组少,提示联合治疗有利于减少抗VEGF药物注射及激光光凝次数,进而降低患者的经济负担。此外,我们发现,各组治疗不同时间眼压均无明显改变,同时各并发症发生率比较差异无统计学意义,证实激光光凝联合抗VEGF治疗DR有较高的安全性。随访期间,C、D组患者糖尿病性黄斑水肿复发率略低于A、B组,分析激光光凝与玻璃体腔内抗VEGF药物注射联合治疗可通过协同降低VEGF水平,减轻微血管渗漏及激光光凝所致炎症反应,进而避免黄斑水肿发生,保护患者视功能。但本研究以上数据未呈现统计学差异,可能与统计样本数量少及观察时间短有关,需扩充样本量,延长随访时间以进一步论证。值得注意的是,本研究纳入患者眼内炎发生率较相关文献<sup>[28]</sup>统计报道数据高,可能与本组入选病例年龄偏大,基础免疫抵抗力差,对病原体抵抗力低,眼表细菌多及个体对抗菌药物反应性差有关,后续需进一步展开眼内炎病原菌培养,确定感染原因,以期对感染预防提供依据。

综上所述,DR患者应用激光光凝联合玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗对视力及黄斑水肿改善优于单纯激光光凝或玻璃体腔内注药治疗,可减少光凝能量、光凝次数及抗VEGF注药次数,且先行玻璃体腔内注药后延迟激光光凝对DR患者视力及黄斑水肿改善更明显。但本研究样本量较少,随访观察时间短,尚存在一定的局限性,后续需进一步扩充样本量,延长随访时间,展开大样本、多中心研究,验证玻璃体腔内注药联合激光光凝治疗DR的可行性及最佳治疗时机。

### 参考文献

- 1 Amato R, Biagioni M, Cammalleri M, et al. VEGF as a Survival Factor in *Ex Vivo* Models of Early Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(7): 3066-3076
- 2 谭思敏, 陈小军. 丹红注射液联合激光光凝治疗老年糖尿病视网膜病变的效果及对视网膜神经厚度的影响. *中国老年学杂志* 2018; 38(7): 1585-1588
- 3 Sassa Y, Yoshida S, Ishikawa K, et al. The kinetics of VEGF and MCP-1 in the second vitrectomy cases with proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2016; 30(5): 746-753
- 4 刘丽敏, 于澎. 糖尿病性视网膜病变(VI期)行玻璃体切割术中激光量对术后疗效的影响. *哈尔滨医科大学学报* 2018; 52(3): 279-282
- 5 Bressler SB, Liu D, Glassman AR, et al. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(6): 558-568
- 6 韩林峰, 柯根杰, 王林, 等. 全视网膜激光光凝对增生型糖尿病视网膜病变视网膜前膜中环氧合酶-2、血管内皮生长因子表达的影响. *中华眼底病杂志* 2016; 32(2): 140-143
- 7 奚翠萍, 范寒桂. 抗血管内皮生长因子药物联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿临床观察. *武汉大学学报(医学版)* 2017; 38(5): 794-795, 818
- 8 Sun MH, Shariati MA, Liao YJ. Experimental Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Diabetic Mice Exhibited Severe Retinal Swelling

Associated With VEGF Elevation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(4): 2296-2305

9 楚艳华, 刘玉燕, 王莹, 等. 增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割手术后玻璃体再积血原因及预后观察分析. *中华眼底病杂志* 2017; 33(4): 391-395

10 Wei Q, Zhang T, Jiang R, *et al.* Vitreous Fibronectin and Fibrinogen Expression Increased in Eyes With Proliferative Diabetic Retinopathy After Intravitreal Anti-VEGF Therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(13): 5783-5791

11 刘玉华, 高玲. 糖尿病视网膜病变治疗研究现状、问题与展望. *中华眼底病杂志* 2016; 32(2): 206-210

12 李红金, 赵敏, 綦雯雯, 等. 2010 美国糖尿病协会糖尿病治疗指南. *中国卒中杂志* 2011; 6(4): 316-324

13 赵军, 罗灵, 赵宏伟, 等. 黄斑 OCT 在评估糖尿病性黄斑水肿治疗效果中的应用. *医学研究杂志* 2019; 48(5): 140-142

14 Yang F, Yu J, Ke F, *et al.* Curcumin Alleviates Diabetic Retinopathy in Experimental Diabetic Rats. *Ophthalmic Res* 2018; 60(1): 43-54

15 鲁铭, 朱晶. 明睛合剂联合激光治疗对糖尿病视网膜病变患者血浆 VEGF 的影响. *国际眼科杂志* 2016; 16(7): 1249-1252

16 Al KE, Xu Z, Al RS, *et al.* Vitreous levels of placental growth factor correlate with activity of proliferative diabetic retinopathy and are not influenced by bevacizumab treatment. *Eye(Lond)* 2016; 31(4): 529-536

17 Singh SR, Singh R. Panretinal Photocoagulation vs Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Proliferative Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(6): 715-716

18 Abu El - Asrar AM, Ahmad A, Bittoun E, *et al.* Differential expression and localization of human tissue inhibitors of metalloproteinases in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2017; 96(12): e27-e37

19 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

20 Leblanc ME, Wang W, Chen X, *et al.* Secretogranin III as a disease-associated ligand for antiangiogenic therapy of diabetic retinopathy. *J Exp Med* 2017; 214(4): 1029-1047

21 李瑾, 赵伟, 闫配. 糖尿病性黄斑水肿抗 VEGF 治疗对视网膜毛细血管影响的研究进展. *国际眼科杂志* 2019; 19(1): 66-68

22 黄燕卿, 许锻炼, 蔡幼妹, 等. 羟苯磺酸钙胶囊联合雷珠单抗治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2018; 34(23): 2707-2710

23 罗文, 明媚. 雷珠单抗联合玻璃体切割术对 PDR 患者血清 VEGF-A 和 SDF-1 表达的影响. *国际眼科杂志* 2019; 19(3): 438-441

24 Obeid A, Gao X, Ali FS, *et al.* Loss to Follow-Up in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation or Intravitreal Anti-VEGF Injections. *Ophthalmology* 2018; 125(9): 1386-1392

25 李沐岩, 陆士恒, 李祯. 增生型糖尿病视网膜病变抗 VEGF 治疗后玻璃体液中 VEGF 及 ON 测定. *中国实用眼科杂志* 2017; 35(1): 29-31

26 El-Asrar AMA, Ahmad A, Alam K, *et al.* Association of 150-kDa oxygen-regulated protein with vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(4): e460-e467

27 Abu El - Asrar AM, Alam K, Nawaz MI, *et al.* Upregulation of Thrombin/Matrix Metalloproteinase-1/Protease-Activated Receptor-1 Chain in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res* 2016; 41(12): 1590-1600

28 刘铁, 解成志, 谢同朴. 年龄相关性白内障术后发生感染性眼内炎的病原学特点及相关因素. *国际眼科杂志* 2019; 19(10): 1764-1767