

全视网膜光凝术联合雷珠单抗对糖尿病性黄斑水肿患者最佳矫正视力的影响

殷莉¹,张德龙²,孙朝晖^{1*},任 骞¹,苏 宪¹

(1.石家庄市第一医院眼科,河北 石家庄 050000;2.石家庄市第一医院老年病一科)

摘要: **目的** 研究全视网膜光凝术(PRP)联合雷珠单抗对糖尿病性黄斑水肿患者最佳矫正视力的治疗效果。**方法** 125例患者(合计125只眼)被分为两组,即观察组($n=62$)与对照组($n=63$)。对照组接受PRP进行治疗,而观察组患者联合使用PRP与雷珠单抗进行治疗。**结果** 相比较对照组,观察组治疗后(3个月、6个月)最佳矫正视力明显增高,视网膜新生血管渗漏面积、中心区视网膜厚度、黄斑总体积明显更低。且观察组治疗有效率明显高于对照组(90.48% vs 67.44%, $P<0.05$),同时无严重并发症发生。**结论** PRP联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿安全有效,值得推广。

关键词: 全视网膜光凝术; 雷珠单抗; 糖尿病性黄斑水肿; 最佳矫正视力; 治疗效果

中图分类号:R77 文献标识码:A

Effect of PRP combined with lucentis on the best corrected visual acuity in patients with diabetic macular edema

YIN Li,ZHANG Delong,SUN Zhaohui,et al

(Department of Ophthalmology,the First Hospital of Shijiazhuang,Shijiazhuang 050000,Hebei,China)

Abstract: **Objective** To study the effect of panretinal photocoagulation (PRP) combined with lucentis on the best corrected visual acuity in patients with diabetic macular edema. **Methods** 125 patients (125 eyes) with diabetic macular edema were divided into two groups,63 patients were treated with PRP (control group),while 62 patients were used PRP combined with lucentis for treatment (observation group). **Results** After treatment (3 and 6 months later),the best corrected visual acuity in the observation group were significantly higher than that in the control group, while the value of index was lower in the observation group including leakage area of retinal neovascularization,central macular thickness and total macular volume;The clinical efficacy of the observation group was significantly higher than that of the control group (90.48% vs 67.44%, $P<0.05$) with no serious adverse reactions between these two groups. **Conclusion** PRP combined with lucentis is used to treat patients with diabetic macular edema.The treatment method is safe and effective,which is worthy of further promotion and use in clinical.

Key words: PRP; lucentis; diabetic macular edema; best corrected visual acuity; treatment effect

由于糖尿病引起的微血管病变最终导致视网膜相关疾病,临床上将其称为糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)。研究结果表明,大部分人群致盲均与此有关,而引起糖尿病性视网膜病变患者视力下降的主要原因为糖尿病性黄斑水肿(diabetic

macular edema,DME)^[1]。糖尿病性黄斑水肿的传统治疗方法包含有玻璃体内注射曲安奈德、PRP以及玻璃体切除术等,而上述治疗方法均存在一定缺陷^[2]。雷珠单抗是一种抗血管内皮生长因子类药物,为了研究该药物与PRP联合应用于糖尿病黄斑水肿的治疗效果,选取我院收治的125例患者(合计125只眼)为研究对象,其中对照组中患者接受PRP进行治疗,而观察组患者联合使用PRP与雷珠单抗进行治疗,观察其治疗效果。现将其研究结果

收稿日期:2017-01-19;修回日期:2017-07-12

基金项目:河北省卫计委课题(ZD20140014)。

* 通讯作者,E-mail:82041577@qq.com.

报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本文选取 2015 年 12 月至 2016 年 12 月期间来我院诊治的 125 例患者(合计 125 只眼)作为研究对象,患者入选标准:糖尿病视网膜病变患者(非增殖期),且合并黄斑水肿并具有临床治疗意义。黄斑水肿(具临床意义)诊断标准如下^[3]:(1)距离黄斑中心不超过 500 μm 位置出现硬性渗出,同时邻近视网膜出现增厚现象;(2)视网膜增厚程度最小达到 1 个视盘直径(disk diameter, DD),且所有病变均距离黄斑中心 1DD 内;(3)视网膜水肿增厚距离黄斑中心不超过 500 μm 。患者排除标准^[4]:(1)合并放射性视网膜病变或老年黄斑变性或视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞等其他视网膜血管疾病患者;(2)并发玻璃体黄斑牵拉征者或其他黄斑区病变患者;(3)荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)造影结果表明黄斑区严重缺血患者;(4)屈光间质不透明,不利于激光光凝治疗或眼底观察患者;(5)患者全身情况较差,随访检查不能完成;(6)治疗完成后未定期接受随访患者。将上述患者分为观察组($n=62$, 合计 62 只眼)与对照组($n=63$, 合计 63 只眼)。在观察组中,男性患者 30 例,女性患者 32 例。患者年龄 55 岁至 80 岁,平均年龄为 61.6 ± 5.4 岁。患病时间介于 1 年至 10 年,平均患病时间为 6.4 ± 2.4 年。在对照组中,男性患者 31 例,女性患者 32 例。患者年龄 54 岁至 79 岁,平均年龄为 61.1 ± 4.5 岁。患病时间介于 1.6 年~10.5 年,平均患病时间为 6.8 ± 2.2 年。两组患者于上述基本资料间无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组患者接受 PRP 进行治疗,即:术前给予患者充分散瞳处理。使用氩黄激光(Zeiss 多波长激光治疗仪),波长设置为 568 nm(该治疗过程均由同一名医师进行同样操作)。首先于黄斑区域(距离黄斑中心凹至少 500 μm ,以避免损伤乳斑束)作“C”形格栅样光凝(光凝 2 至 3 排),光凝直径大小在 50 至 100 μm 之间,曝光时间设置为 0.1 s,功率最小 50 mw,最大不超过 100 mw,达到 I 级光凝反应,光凝 100 至 200 个。1 周后使用 PRP 进行治疗,同样选择氩黄激光作为光凝,且光斑大小最大为 500 μm ,最小 200 μm ,光凝斑数量 1200 点

至 1600 点(根据无灌注区的范围大小以及病变严重程度决定)。曝光时间设置为 0.15 s~0.2 s,根据 II 级中度灰白色光斑反应对输出功率进行设置(适度即可)。光斑需要均匀分布,且相邻光斑间应距离一个光斑。每周光凝治疗一次,每次光凝数量 300 点至 500 点,整个治疗过程分 3 次完成。

观察组患者玻璃体内腔雷珠单抗注射后 10 天行 PRP 治疗。即:手术过程中给予患者行常规消毒铺巾处理,患者面部朝上,并保持仰卧位姿势于手术台上,使用 5%聚维酮碘对患眼进行消毒,然后进行常规铺巾处理,然后使用开睑器将患眼的睑缘撑开,并在其上方 12 点钟位置离角膜缘 4 毫米的睫状体平坦部行玻璃体腔内注射雷珠单抗。注射进针过程中,需将针头对准眼球中心,进针深度达到 6 毫米至 8 毫米,然后推注入 0.05 mL 药物,且动作稍缓慢。最后将针头拔出,并使用棉签轻轻按压住注射部位,避免药物返流现象的发生,同时给予氧氟沙星眼膏对患眼进行包扎。观察两组患者治疗情况以及不良反应发生情况。

1.3 疗效评价 疗效评价指标:①最佳矫正视力(在距离 ETDRS 视力表 2 米范围测得视力,然后采用标准验光步骤获得最佳矫正视力字母数,记录数据并对其进行分析);②视网膜新生血管渗漏面积(准备好 3 毫升浓度为 200 g/L 的荧光素钠,然后按照常规注射方法将其通过肘静脉注射入体内,整个过程需 4~5 s 内完成,最后在整个造影检查过程中(海德堡眼底荧光血管造影机)对不同时间段的眼底像进行详细拍摄,记录眼底的变化以及黄斑区渗漏情况);③黄斑区中心区视网膜厚度、距离黄斑中心凹 6 毫米范围内黄斑总体积(给予患者进行充分散瞳处理后,以黄斑中心凹为中心,使用 OCT 检查仪快速扫描检查黄斑。选择 3 次满意的扫描图像并进行存储,同时使用 OCT 软件测量如下指标:中心凹处视网膜内表面至视网膜色素上皮之间的距离,即黄斑中心视网膜厚度;距离黄斑中心凹 6 毫米范围内黄斑总体积,记录数据并对其进行分析)。

疗效评价标准^[5]:眼底检查结果显示出现黄斑区水肿皱褶及中心凹反射、水肿基本消退,FFA 显示黄斑区渗漏减少甚至消失,同时视力至少提高 2 行(一行为 0.02),即为显效;眼底检查结果显示黄斑部水肿有所减轻,同时眼底渗出、出血部分得到吸收。微血管瘤明显减少。FFA 显示黄斑区渗漏部分消失,视力提高不超过 2 行或视力未提高,即为有

效;病情无明显变化甚至加重,即为无效。总有效人数为显效人数与有效人数之和。

1.4 统计学分析 数据用 $\bar{x} \pm s$ 标示,应用 SPSS19.0 软件对研究结果进行统计学分析并处理,其中计量资料用 t 检验方法进行检验;计数资料用检验方法进行检验。以 $P < 0.05$ 说明差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前、后最佳矫正视力的比较

在最佳矫正视力方面,两组患者治疗前无明显差异 ($P > 0.05$);与对照组比较,治疗后(3 个月、6 个月)观察组最佳矫正视力明显更高 ($P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 两组患者治疗前、后最佳矫正视力的比较

组别	n	最佳矫正视力		
		治疗前	治疗后 3 月	治疗后 6 月
对照组	63	0.31±0.04	0.46±0.06	0.57±0.09
观察组	62	0.32±0.06	0.65±0.18	0.78±0.07
t 值		1.098	7.942	14.546
P 值		0.274	0.000	0.000

2.2 两组患者治疗前、后视网膜新生血管渗漏面积的比较

在视网膜新生血管渗漏面积方面,两组患者治疗前无明显差异 ($P > 0.05$);与对照组比较,治疗后(3 个月、6 个月)观察组视网膜新生血管渗漏面积明显更低 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 两组患者治疗前、后视网膜新生血管渗漏面积的比较

组别	n	视网膜新生血管渗漏面积 (mm ²)		
		治疗前	治疗后 3 月	治疗后 6 月
对照组	63	25.87±5.65	18.46±3.74	8.65±2.46
观察组	62	26.86±5.98	12.64±4.16	5.86±1.06
t 值		0.952	8.218	8.211
P 值		0.343	0.000	0.000

2.3 两组患者治疗前、后黄斑区中心区视网膜厚度的比较

如表 3 所示,在黄斑区中心区视网膜厚度方面,两组患者治疗前无明显差异 ($P > 0.05$);与对照组比较,治疗后(3 个月、6 个月)观察组黄斑区中心区视网膜厚度明显更低 ($P < 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前、后黄斑区中心区视网膜厚度的比较

组别	n	黄斑区中心区视网膜厚度 (μm)		
		治疗前	治疗后 3 月	治疗后 6 月
对照组	63	500.65±155.47	456.78±157.45	370.66±87.97
观察组	62	505.76±158.92	227.65±98.86	286.53±75.68
t 值		0.182	9.726	5.728
P 值		0.856	0.000	0.000

2.4 两组患者治疗前、后距离黄斑中心凹 6 毫米范围内黄斑总体积的比较

在距离黄斑中心凹 6 毫米范围内黄斑总体积方面,两组患者治疗前无明显差异 ($P > 0.05$);相比较对照组,治疗后(3 个月、6 个月)观察组黄斑中心凹厚度明显更低 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

表 4 两组患者治疗前、后黄斑总体积的比较

组别	n	黄斑总体积 (mm ³)		
		治疗前	治疗后 3 月	治疗后 6 月
对照组	63	11.16±2.56	9.49±1.98	7.74±1.87
观察组	62	10.85±1.98	8.09±1.12	6.88±0.95
t 值		0.756	4.855	3.234
P 值		0.451	0.000	0.002

2.5 两组患者临床疗效的比较 观察组治疗有效率明显高于对照组 (90.48% vs 67.44%, $P < 0.05$), 结果见表 5。

表 5 两组患者临床疗效的比较(例,%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效人数
对照组	63	18(28.57)	22(34.92)	23(36.51)	40(63.49)
观察组	62	24(38.71)	32(51.61)	6(9.68)	56(90.32)
χ ² 值					12.625
P 值					0.000

2.6 两组患者不良反应发生情况 两组患者均未发现眼部严重并发症:感染性眼内炎、脉络膜脱离、孔源性视网膜脱离、合并白内障、玻璃体积血、眼内压增高、视网膜色素上皮撕裂等。

3 讨 论

随着人们生活水平近年来不断提高及老年化趋势的加重,糖尿病发病率也呈现逐年增高的趋势^[6]。作为糖尿病患者较为常见的一种微血管并发症,DR 下降患者视力,严重情况下使其致盲。临床研究结果表明,DR 的眼底可呈现出视网膜血管

病变、硬性渗出、棉絮斑、出血斑、微血管瘤、黄斑病变如渗出、黄斑水肿、缺血等多种表现,而其中以DME为主要并发症,临床上若不对此进行及时有效治疗,则会对患者视力造成严重影响甚至失明^[7]。目前临床上针对DME的治疗有多种方法,其中以黄斑区格栅光凝治疗最为常用,然而该方法不仅无法改善部分患者视力,同时对其他原因所致的黄斑水肿(弥漫性糖尿病性视网膜病变)也无法达到较好的治疗效果^[8]。因此,积极探索糖尿病性黄斑水肿有效治疗方法,对于改善患者病情,提高患者视力具有重要临床意义。

为了研究该药物与PRP联合应用于糖尿病黄斑水肿的治疗效果,选取我院收治的125例患者(合计125只眼)为研究对象,其中对照组中患者接受PRP进行治疗,而观察组患者联合使用PRP与雷珠单抗进行治疗,其结果表明:两组患者治疗前最佳矫正视力、视网膜新生血管渗漏面积、黄斑区中心区视网膜厚度、黄斑总体积方面,无明显差异。相比较对照组,观察组治疗后(3个月、6个月)最佳矫正视力明显更高,视网膜新生血管渗漏面积、中心区视网膜厚度、黄斑总体积明显更低。且观察组治疗有效率明显高于对照组,同时无严重并发症发生。

作为新一代抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的重组单克隆抗体,雷珠单抗治疗眼底疾病的有效性与安全性已在大量研究中得到了证实,该药目前在临床上已得到了广泛使用^[9-10]。本文研究结果也表明雷珠单抗在治疗糖尿病性黄斑水肿表现出一定优越性,上述结果可能与雷珠单抗药理学特点有关。于患者玻璃体腔内局部注射雷珠单抗,通过与活化形式的VEGF-A作用,抑制其与内皮细胞表面受体的结合,使内皮细胞分裂减少,抑制视网膜新生血管的形成,使视网膜水肿、渗出、出血等症状减轻,进而改善黄斑水肿。另外,雷珠单抗能够有效降低患者中央视网膜厚度,减

少其视网膜血管渗漏情况,提高患者视力,进而降低其致盲的发生率。

综上所述,PRP联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿,降低患者视网膜新生血管渗漏面积、黄斑区中心区视网膜厚度、黄斑总体积,改善患者最佳矫正视力,安全有效,值得推广。

参考文献:

- [1] 赵全良,张春香.玻璃体腔注射Bevacizumab联合视网膜光凝治疗糖尿病性黄斑水肿[J].国际眼科杂志,2013,13(8):1651-1653.
- [2] 李秀娟.重复玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿[J].中华眼外伤职业病杂志,2013,35(12):887-889.
- [3] 潘敏敏.雷珠单抗玻璃体腔内注射联合激光在糖尿病性黄斑水肿中的应用[J].中国实用医刊,2015,42(1):62-63.
- [4] 董蒙,陈松.雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿研究进展[J].中国实用眼科杂志,2014,32(6):5686-5687.
- [5] 万灵,王蓉,钟捷.雷珠单抗对糖尿病视网膜病变黄斑水肿的干预[J].中医眼耳鼻喉杂志,2013,3(4):204-205.
- [6] 卢毅,伍春荣.糖尿病性黄斑水肿的治疗进展[J].临床眼科杂志,2012,20(2):185-186.
- [7] 李雁杰,王丽娟,李变花.玻璃体腔注射雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的临床研究[J].中国药物与临床,2015,15(7):1000-1001.
- [8] 游欢,张学东.雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的临床研究现状[J].检验医学与临床,2014,11(21):3062-3063.
- [9] 朱小丽.玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗糖尿病视网膜病变的相关指标观察[J].现代诊断与治疗,2015,26(13):3080.
- [10] 孙清磊,罗媛媛,宋颖,等.糖尿病性黄斑水肿的发病机制与治疗进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2015,14(1):33-34.

(本文编辑:秦旭平)