

玻璃体腔注射雷珠单抗联合全视网膜光凝及单纯全视网膜光凝治疗高危增殖性糖尿病视网膜病变的对比研究

钟志伟, 邵东平

南方医科大学附属南海医院眼科, 广东 佛山 528000

【摘要】 目的 比较玻璃体腔注射雷珠单抗联合全视网膜光凝与单纯全视网膜光凝治疗高危增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)的效果。方法 选取2016年6月至2018年6月在南方医科大学附属南海医院眼科进行诊疗的高危PDR患者35例(50眼)进行研究。按照随机数表法将患者分为观察组16例24眼和对照组19例26眼。观察组患者采用雷珠单抗联合全视网膜光凝方法治疗,对照组患者单采用全视网膜光凝方法治疗。治疗3个月后,比较两组患者的临床治疗效果、治疗前后中心黄斑厚度、术后最佳矫正视力、激光能量、光斑数以及术后并发症等情况。结果 经治疗,观察组患者的临床总有效率为87.50%,明显高于对照组的61.54%,差异有显著统计学意义($P<0.01$);观察组患者的中心黄斑厚度为 $(281.4\pm 37.3)\mu\text{m}$,明显低于对照组的 $(344.3\pm 97.1)\mu\text{m}$,且激光能量和光斑数分别为 $(345\pm 13)\text{mW}$ 、 $(1\ 789\pm 6.4)\text{ms}$,明显低于对照组的 $(448\pm 8)\text{mW}$ 、 $(2491\pm 7.1)\text{ms}$,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组患者的最佳矫正视力为 0.56 ± 0.05 ,明显优于对照组的 0.42 ± 0.02 ,术后并发症的发生率为16.67%,也明显低于对照组的26.92%,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。结论 玻璃体腔注射雷珠单抗联合全视网膜光凝的治疗方法相比单纯采用全视网膜光凝治疗方法疗效更显著,值得临床上推广应用。

【关键词】 高危增殖性糖尿病视网膜病变;雷珠单抗;全视网膜激光光凝;疗效;安全性

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)11—1401—03

Comparative study of intravitreal injection of razumab combined with panretinal photocoagulation and simple panretinal photocoagulation in the treatment of high-risk incremental diabetic retinopathy. ZHONG Zhi-wei, SHAO Dong-pin. Department of Ophthalmology, Nanhai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan 528000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of intravitreal injection of razumab combined with panretinal photocoagulation and panretinal photocoagulation alone in the treatment of high-risk proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** From June 2016 to June 2018, 35 patients (50 eyes) with high-risk PDR who were diagnosed and treated in Department of Ophthalmology of Nanhai Hospital Affiliated to Southern Medical University were selected and divided into the observation group (16 cases, 24 eyes) and control group (19 cases, 26 eyes) according to random number table method. The observation group was treated with razumab combined with whole retina photocoagulation, while the control group was treated with whole retina photocoagulation alone. After 3 months of treatment, the clinical efficacy, central macular thickness, best corrected visual acuity, laser energy, spot number and postoperative complications were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 87.50%, which was significantly higher than 61.54% of the control group ($P<0.01$). The central macular thickness of the observation group was $(281.4\pm 37.3)\mu\text{m}$, which was significantly lower than $(344.3\pm 97.1)\mu\text{m}$ of the control group ($P<0.01$). The laser energy and spot number were $(345\pm 13)\text{mW}$ and $(1\ 789\pm 6.4)\text{ms}$, respectively, which were significantly lower than corresponding $(448\pm 8)\text{mW}$ and $(2491\pm 7.1)\text{ms}$ of the control group (all $P<0.05$). After treatment, the best corrected visual acuity of the patients in the observation group was 0.56 ± 0.05 , which was significantly better than 0.42 ± 0.02 in the control group; the incidence of postoperative complications was 16.67%, which was also significantly lower than 26.92% in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion** The therapeutic effect of intravitreal injection of razumab combined with panretinal photocoagulation is better than that of panretinal photocoagulation alone, which is worthy of clinical application.

【Key words】 High-risk proliferative diabetic retinopathy; Razumab; Panretinal laser photocoagulation; Therapeutic effect; Safety

近年来,我国糖尿病患者不断增加,病程延长,加之长期处于高血糖环境中,因此极易引发多种并发症^[1]。糖尿病常见的微血管并发症是糖尿病视网

膜病变,而且糖尿病视网膜病变也是主要致盲性眼病之一。其中PDR患者的临床表现主要是视力下降,严重时可导致失明,所以在医学临床上倍受重视^[2-3]。目

前,在临床上高危PDR患者常采用全视网膜光凝方法进行治疗,此方法虽然可以降低糖尿病患者的致盲率,但并不能彻底消除致使患者视力下降的全部因素^[4]。雷珠单抗是一种VEGF单抗,能使新生血管迅速消退。近年来采用雷珠单抗联合全视网膜光凝治疗高危PDR患者在国内均取得了比较满意的结果,也受到了临床医生的广泛认可^[5]。本文主要比较我院眼科近年来应用雷珠单抗联合全视网膜光凝和单纯全视网膜光凝治疗方法治疗高危PDR患者的疗效,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年6月至2018年6月在南方医科大学附属南海医院眼科诊疗的高危PDR患者35例(50眼)。纳入标准:①符合高危PDR的临床诊断标准;②在实验前没有接受过任何眼部手术治疗,且无斜视和弱视;③对实验使用的药物无过敏史。排除标准:①眼睑异常、屈光间质不清晰和青光眼的患者;②近三个月接受过眼部治疗的患者;③患有心脑血管疾病者和肾功能严重不全者。按照随机数表法将患者随机分为观察组和对照组,观察组16例(24眼),年龄39~71岁,平均(54.36±1.22)岁;病程0.7~2年,平均(1.2±0.7)年。对照组19例(26眼),年龄41~69岁,平均(55.62±3.01)岁;病程0.8~1.9年,平均(1.3±0.5)年。两组患者的年龄、病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者同意并签署知情同意书。

1.2 方法 对照组患者采用全视网膜光凝法,操作仪器选择激光治疗仪,器械是激光532。其中全视网膜光凝法治疗的参数标准为:①激光光斑大小设定为200~500 μm;②激光曝光时间设置为0.1~0.3 s;③曝光强度设定为2~3级的光斑。具体分布为:在新生血管中间隔1/2光斑直径;3~4次的激光次数;1 200~1 600个激光斑。在颞侧距离黄斑中心大于300 μm,且鼻侧距离视盘大于500 μm处作为治疗范围;呈现黄色或绿色波长,光凝点个数为400~700个,间隔时间为4~7 d,手术后患者采用普拉洛芬眼液(广东众生药业股份有限公司,国药准字H20133099,规格5 mL:5 mg)进行常规滴眼。

观察组采用雷珠单抗联合全视网膜光凝法,术前使用抗生素滴眼液滴眼3 d,然后依照眼科手术标准对患者进行常规消毒后,麻醉眼球表面,在11点位距离角巩膜缘4 mm处穿刺进入玻璃体腔,并向患者玻璃体腔缓慢注射雷珠单抗(瑞士诺华制药,进口药品注册证号S20140003,浓度10 mg/mL) 0.05 mL,每月给药一次,连续给药3次。1周后按对照组的方法予以全视网膜光凝进行治疗。

所选患者均采用眼底彩照、眼底荧光血管造影及

OCT等进行检查。其中观察组患者在手术治疗后采用抗生素预防术后感染。

1.3 观察指标 比较两组患者的临床疗效、治疗前后中心黄斑厚度、术后最佳矫正视力、激光能量、光斑数以及术后并发症等情况。

1.4 疗效评定标准^[6] 患者进行治疗后,在视力表上视力水平提高2行以上称为显效;在视力表上提高1行以内称为有效;视力无改善或者在视力表上下降2行以上称为无效。总有效率为=(显效+有效)眼数/患眼数×100%。

1.5 统计学方法 应用SPSS18.0软件进行数据统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床治疗效果比较 观察组患者的临床治疗总有效率为87.50%,明显高于对照组的61.54%,差异具有统计学意义($\chi^2=12.6319, P<0.01$),见表1。

表1 两组患者的临床治疗效果比较(眼)

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	24	13	8	3	87.50
对照组	26	7	9	10	61.54

2.2 两组患者的手术疗效指标比较 治疗前,两组患者的中心黄斑厚度及最佳矫正视力差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后,观察组患者的中心黄斑厚度明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组患者手术后的最佳矫正视力明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者的手术疗效指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	时期	中心黄斑厚度(μm)	最佳矫正视力
观察组	24	治疗前	426.2±139.1	0.22±0.30
		治疗后6个月	281.4±37.3 ^a	0.56±0.05 ^a
		t 值	5.29	6.39
		P 值	0.012	0.003
对照组	26	治疗前	434.7±128.2	0.21±0.31
		治疗后6个月	344.3±97.1	0.42±0.02
		t 值	13.65	8.39
		P 值	0.024	0.016

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者的手术指标比较 观察组患者激光能量明显少于对照组,且光斑数量明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者术后并发症比较 观察组术后再出血及再增殖发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组患者术后高眼压的发生率差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表3 两组患者的手术指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	激光能量(mW)	光斑数(ms)
观察组	24	345±13	1 789±6.4
对照组	26	448±8	2 491±7.1
t值		6.854 2	11.264 5
P值		0.032 6	0.007 8

表4 两组患者术后并发症比较[眼(%)]

组别	眼数	术后再出血	术后再增殖	术后高血压
观察组	24	1 (4.17)	1 (4.17)	2 (8.33)
对照组	26	4 (15.38)	2 (7.69)	1 (3.85)
χ^2 值		6.851	8.97 4	10.74 2
P值		0.002	0.01 7	0.05 8

3 讨论

近年来,糖尿病视网膜病变是糖尿病常见的微血管并发症之一,也是医学临床上比较常见的一种眼科疾病,严重时患者会丧失视力^[7-8]。其中高危PDR患者视网膜的损害会导致新生血管生成,引发纤维增生,最终会导致患者视网膜脱落。

目前,高危PDR患者常采用全视网膜光凝法进行治疗,该方法不仅可以有效降低糖尿病患者致盲率^[9-10],而且它能使激光穿过眼球屈光间质,进而被视网膜、脉络膜的色素组织和血红蛋白所吸收,最后将光能转化为热能,组织温度上升而凝固,从而降低患者的耗氧量和外层的新陈代谢,并且抑制视网膜内部血管或微血管的渗漏,将缺氧区转化成瘢痕,进而缓解缺氧,有利于氧在视网膜内层扩散,且降低血管生长因子的合成和释放,促进患者视网膜色素上皮细胞产生新生血管抑制因子,以提高和改善高危PDR患者的视力水平^[11-12]。但医学研究发现,患者在全视网膜光凝治疗的过程中,因为锯齿缘周围的视网膜未进行光凝治疗,长期处于缺血状态,从而加重了患者视网膜大分支血管和激光斑交界处血流供应的负担,同时缺血区域会产生新生血管诱导因子,而治疗并不能完全消除新生血管,残余新生血管仍有再出血可能,因此在医学临床上存在一定的不良后果和风险。

雷珠单抗是一种VEGF单抗,可以使血管渗漏得到明显缓解。而且它的相对分子质量小,易穿透视网膜,生物利用度高,所以患者的疗效和安全性较好,患者的耐受性也较高。因此近年来,雷珠单抗除了治疗肿瘤,在糖尿病视网膜病变应用上也非常广泛。目前高危PDR患者采用雷珠单抗联合全视网膜光凝法,在医学临床上得到了医生和患者的广泛认可^[13-15]。因为雷珠单抗不仅能有效消除患者视网膜新生血管,还可以降低患者玻璃体的出血率,减轻患者视网膜水肿的程度,利于全视网膜光凝治疗的顺利进行。本研究中,观察组术后最佳矫正视力明显优于对照组、中心黄斑厚度较对照组明显降低,患者注射雷珠单抗后进行全视网膜光凝治疗,可产生协同作用。因为对玻璃

体腔注射雷珠单抗后,能迅速减轻视网膜水肿,使观察组激光能量及光斑数也明显降低,从而减轻光凝对视网膜的损伤,提高光凝效果,降低观察组患者术后再出血和再增殖发生的概率。

本研究显示,高危PDR患者采用雷珠单抗联合全视网膜光凝治疗后,临床治疗有效率高达87.5%。从长期疗效来看,有效的激光光斑及雷珠单抗抑制新生血管的相互作用,更有利于改善患者视网膜血供,整体降低视网膜氧耗,减轻黄斑水肿,患者术后并发症的发生概率也显著降低,让患者的视力得到了明显的改善。

综上所述,患有高危PDR的患者采用雷珠单抗联合全视网膜光凝的方法治疗,疗效显著,并且在医学临床上也得到了广泛认可。因此在临床上值得被广泛推荐使用。

参考文献

- [1] 龙巧燕,陈玉华,刘姣,等.糖尿病视网膜病变的诊断与治疗研究进展[J].西部医学,2016,28(10):1478-1480.
- [2] 党雅娥,王海燕.糖尿病视网膜病变实施全视网膜激光光凝治疗的时机[J].临床医学研究与实践,2018,3(32):110-112.
- [3] 赵浩飞,李松涛.玻璃体手术中超全视网膜光凝对增生性糖尿病视网膜病变疗效影响[J].国际眼科杂志,2018,18(4):690-693.
- [4] 李朝晖,李东波.全视网膜激光光凝治疗高危增生性糖尿病视网膜病变的效果分析[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(18):3422.
- [5] 李珊珊,沈肇萌.玻璃体切除联合全视网膜光凝治疗增生性糖尿病视网膜病变观察[J].浙江创伤外科,2018,23(3):516-517.
- [6] 张永红,张晓涓,付鹏.玻璃体腔注射雷珠单抗对增殖性糖尿病视网膜病变患者手术后视力的影响[J].河北医学,2017,23(7):1105-1108.
- [7] JENKINS AJ, JOGLEKAR MV, HARDIKAR AA, et al. Biomarkers in Diabetic Retinopathy [J]. Rev Diabet Stud, 2015, 12(1-2): 159-95.
- [8] 刘俊辉.抗VEGF药物联合糖皮质激素治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察[D].唐山:华北理工大学,2017.
- [9] HONG EH, AHN SJ, LIM HW, et al. The effect of oral acetazolamide on cystoid macular edema in hydroxychloroquine retinopathy: a case report [J]. BMC Ophthalmol, 2017, 7(1): 124.
- [10] 张鹏飞,张杰,高荣玉,等.玻璃体内注射血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂治疗糖尿病视网膜病变患者的疗效[J].眼科新进展,2018,38(10):977-981.
- [11] 齐世欣,于建国.改良超全视网膜光凝术治疗高危增殖性糖尿病视网膜病变[J].国际眼科杂志,2016,16(07):1322-1324.
- [12] HORTON MB, SILVA PS, CAVALLERANO JD, et al. Clinical components of telemedicine programs for diabetic retinopathy [J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(12): 129.
- [13] BAKER CW, JIANG Y, STONE T. Recent advancements in diabetic retinopathy treatment from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2016, 27(3): 210-216.
- [14] 陈小红,陈梅珠,王云鹏,等.增生性糖尿病视网膜病变患眼玻璃体腔注射雷珠单抗治疗前后房水血管内皮生长因子和色素上皮衍生因子的浓度变化[J].中华眼底病杂志,2015,31(6):560-563.
- [15] 宋莉,沙翔杨,杨瑞明,等.雷珠单抗辅助玻璃体切除术治疗增生性糖尿病视网膜病变[J].中国实用眼科杂志,2015,33(11):1275-1277.

(收稿日期:2019-03-06)