

视网膜激光光凝术联合雷珠单抗对中度糖尿病视网膜病变合并黄斑水肿患者视盘参数的影响

徐雪娇,毛俊,祝芸芸,杜伟
(中山大学附属第八医院眼科,广东 深圳 518000)

【摘要】目的:探讨视网膜激光光凝术联合雷珠单抗对中度糖尿病黄斑水肿(DME)患者视盘参数的影响。**方法:**选取 110 例中度 DME 患者,按照治疗方案不同分为对照组和联合组,每组各 55 例。对照组患者给予视网膜激光光凝术治疗;联合组患者给予雷珠单抗+视网膜激光光凝术治疗,术后随访 3 个月。比较两组患者的临床疗效及治疗前和治疗 3 个月后中心凹视网膜厚度、视力水平、视盘参数。**结果:**联合组患者治疗的总有效率高于对照组(80.00% vs. 58.18%, $P<0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者中心凹视网膜厚度和视力水平均有所改善($P<0.05$),且联合组优于对照组($P<0.05$);视盘面积和 RPC 血流密度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合组患者视盘盘沿面积高于对照组($P<0.05$),且视盘容积、平均 C/D、垂直 C/D、RNFL 平均厚度低于对照组($P<0.05$)。**结论:**视网膜激光光凝术联合雷珠单抗治疗中度 DME 的疗效好,可有效改善患者的视力水平及视盘参数。

【关键词】 视网膜激光光凝术;雷珠单抗;糖尿病视网膜病变;黄斑水肿

【中图分类号】 R774 **【文献标志码】** A

Effect of retinal laser photocoagulation combined with ranibizumab on optic disc parameters in patients with moderate diabetic retinopathy and macular edema

XU Xue-jiao, MAO Jun, ZHU Yun-yun, DU Wei
(Department of Ophthalmology, the Eighth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518000, Guangdong, China)

【Abstract】Objective:To analyze the effects of retinal laser photocoagulation combined with Ranibizumab on optic disc parameters in patients with moderate diabetic macular edema (DME). **Methods:**110 DME patients were divided into a control group and a combined group based on different treatment protocols, with 55 cases in each group. The control group received retinal laser photocoagulation therapy, while the combined group received additional ranibizumab treatment on the basis of the control group. The clinical efficacy, central macular thickness, visual acuity levels, and optic disc parameters before treatment and 3 months after treatment were compared between the two groups. **Results:**The combined group had an effective rate of 80.00%, which was higher than the control group's 58.18% ($P<0.05$). After 3 months of treatment, both groups showed improvements in central foveal retinal thickness and visual acuity levels ($P<0.05$), with the combined group performing better than the control group ($P<0.05$). After 3 months of treatment, there were no significant differences in optic disc area and RPC blood flow density between the two groups ($P>0.05$). The combined group had a larger disc margin area compared to the control group ($P<0.05$), and lower optic disc volume, mean cup/disc (C/D) ratio, vertical cup/disc (C/D) ratio, and average RNFL thickness compared to the control group ($P<0.05$). **Conclusion:**Retinal laser photocoagulation combined with ranibizumab can be effectively applied in the treatment of moderate DME, which can effectively improve the patient's visual acuity and optic disc parameters.

【Key words】 Retinal photocoagulation; Leizumab; Diabetic retinopathy; Macular edema

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者较为常见的微血管病变,主要是由于糖代谢异常引起视网膜微血管通透性增加,导致细胞外液积聚,引起视网膜增厚与硬性渗出,是目前常见的致盲眼病之一^[1]。糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病视网膜病变的重要病理改变,其中重度 DME 最为常见,常伴有轻度硬性渗出。随着视网膜水肿增厚,光感受器受损,患者

会出现视力严重下降甚至失明^[2]。因此,DME 的治疗已成为眼科研究的热点与难点。视网膜激光光凝术作为传统的 DR 治疗手段,在临床上已得到广泛应用^[3],该手术可以利用激光封闭视网膜微血管病变,减少视网膜存在的出血、渗出,减轻黄斑水肿。近年来,虽然视网膜激光光凝术治疗 DR 取得了一定效果,但仍有部分患者疗效欠佳,甚至出现复发^[4]。随着医疗技术的发展,以雷珠单抗为代表的抗血管内皮生长因子(VEGF)类药物在 DME 中表现出良好的应用前景。雷珠单抗能特异性结合并抑制 VEGF,减轻黄斑水肿和血管渗漏^[5]。有研究^[6]显示,雷珠单抗治疗 DR 可明显改善患者视力、降低视网膜厚度,且安全性高。目前关于视网膜激光光凝术联合雷珠单抗治疗 DME 的研究多关注重度 DME 患者,对中度 DME 的研究相对较少,且缺乏对视盘参数的系统评估,特别是在联合治疗对视盘结构改变的定量分析。本研究旨探讨视网膜激光光凝术联合雷珠单抗对中度 DME 患者视盘参数的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月中山大学附属第八医院收治的 110 例中度 DME 患者为研究对象,根据治疗方案不同分为联合组和对照组,每组各 55 例。联合组中,男性 32 例,女性 23 例;年龄(58.84 ± 6.77)岁;病侧:左眼 27 例,右眼 28 例。对照组中,男性 30 例,女性 25 例;年龄(58.09 ± 5.12)岁;病侧:左眼 29 例,右眼 26 例。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)符合 2003 年国际分类^[7]中的中度 DME 诊断标准,视网膜增厚或硬性渗出接近黄斑中心,但不涉及中心;(2)单眼合并黄斑水肿;(3)符合视网膜激光光凝术的治疗指征。排除标准:(1)既往玻璃体内药物注射史;(2)合并其他眼部疾病或眼部相关高风险因素者;(3)合并严重器质性疾病;(4)既往内眼手术史;(5)药物过敏者;(6)血糖控制不佳者。

1.2 方法

对照组给予全视网膜激光光凝术治疗:使用多波长 532 激光光凝系统(蔡司 VISULAS Trion),光斑直径为 100~300 μm ,功率为 175~300 mW,曝光时间为 0.3 s,根据《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)》标准,治疗范围为颞侧距黄斑中心 500 μm 外,鼻侧距视盘 500 μm 外,调节激光能量直至出现灰白色光凝斑(I~II 级光凝反应),光斑总量为 1 500~2 200 个,分 3~4 次完成。联合组患者在

手术前上先给予雷珠单抗注射液(Novartis Pharma Schweiz AG)治疗:将患眼麻醉后进行常规消毒,麻醉满意后于颞下方距离角膜缘 4 mm 处垂直进针,注射 0.5 mg 雷珠单抗后使用氧氟沙星滴眼液滴眼,4 次/d。雷珠单抗治疗后 1 周行视网膜激光光凝术治疗。术后均常规使用妥布霉素地塞米松滴眼液(4 次/d,连续使用 2 周)抗炎、抗感染,玻璃酸钠滴眼液促进角膜愈合,院内随访 3 个月。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:显效为黄斑中心厚度(CMT)减少 $\geq 50\%$,视力提升 ≥ 2 行;有效为 CMT 减少 $\geq 30\%$,视力提升 1 行;无效为 CMT 减少 $< 30\%$,视力无提升或下降。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)中心凹视网膜厚度和视力:治疗前及治疗 3 个月后采用光学相干断层扫描(OCT)进行检测中心凹视网膜厚度;国际标准对数视力表测定最佳矫正视力(BCVA)。(3)视盘参数:治疗前及治疗 3 个月后采用共聚焦激光扫描仪(厂家:德国海德堡公司;型号:HRT3)检查视盘面积、盘沿面积、视盘容积、垂直杯盘比(C/D)和平均 C/D;全域光学相干断层扫描血管造影(OCTA)技术检测视盘参数,包括放射状视盘周围毛细血管(RPC)血流密度、视盘周围神经纤维层(RNFL)厚度等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

联合组患者治疗的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组($n=55$)	19(34.55)	25(45.45)	11(20.00)	44(80.00)
对照组($n=55$)	13(23.64)	19(34.55)	23(41.82)	32(58.18)
χ^2 值				6.130
P 值				0.013

2.2 两组患者视网膜厚度和视力比较

治疗前,两组患者中心凹视网膜厚度和视力比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者中心凹视网膜厚度和视力均有所改善($P < 0.05$),且联合组优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者视盘参数比较

治疗前,两组患者视盘参数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后,两组患者视盘面积和RPC血流密度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合组患者盘沿面积高于对照组($P<0.05$);视盘容积、平均C/D、垂直C/D、RNFL平均厚度低于对照组($P<0.05$)。见表3。

表2 两组患者中心凹视网膜厚度和视力比较($\bar{x}\pm s$)

组别	中心凹视网膜厚度(μm)		BCVA(LogMAR)	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
联合组($n=55$)	385.26 $\pm$ 63.47	332.68 $\pm$ 41.89 ^①	1.12 $\pm$ 0.18	0.75 $\pm$ 0.16 ^①
对照组($n=55$)	386.79 $\pm$ 71.34	351.27 $\pm$ 38.52 ^①	1.14 $\pm$ 0.25	0.87 $\pm$ 0.18 ^①
t 值	0.119	2.423	0.481	3.695
P 值	0.906	0.017	0.631	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

表3 两组患者视盘参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	盘沿面积(mm^2)		视盘面积(mm^2)		视盘容积(mm^3)		平均C/D	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
联合组($n=55$)	1.28 $\pm$ 0.21	1.39 $\pm$ 0.25	2.01 $\pm$ 0.24	2.02 $\pm$ 0.27	0.22 $\pm$ 0.10	0.15 $\pm$ 0.08	0.61 $\pm$ 0.08	0.52 $\pm$ 0.05
对照组($n=55$)	1.27 $\pm$ 0.20	1.30 $\pm$ 0.17	2.00 $\pm$ 0.23	1.98 $\pm$ 0.11	0.23 $\pm$ 0.11	0.20 $\pm$ 0.11	0.62 $\pm$ 0.09	0.58 $\pm$ 0.11
t 值	0.256	2.208	0.223	1.017	0.499	2.726	0.616	3.683
P 值	0.799	0.029	0.824	0.311	0.619	0.008	0.539	<0.001

续表3

组别	垂直C/D		RPC血流密度		RNFL平均厚度(μm)	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
联合组($n=55$)	0.55 $\pm$ 0.15	0.47 $\pm$ 0.16	55.19 $\pm$ 3.22	56.31 $\pm$ 4.49	123.36 $\pm$ 6.72	107.21 $\pm$ 5.79
对照组($n=55$)	0.56 $\pm$ 0.16	0.53 $\pm$ 0.14	55.26 $\pm$ 3.37	55.97 $\pm$ 3.54	122.89 $\pm$ 7.21	111.34 $\pm$ 6.86
t 值	0.338	2.093	0.111	0.441	0.354	3.412
P 值	0.736	0.039	0.912	0.660	0.724	<0.001

3 讨论

DME是一种严重影响视功能的并发症^[8-11]。目前临床上主要采用抗VEGF药物、激光光凝术等多种治疗方法,其中雷珠单抗因其分子量小、靶向性强等特点,在DME治疗中显示出独特优势^[12-15]。

本研究结果显示,联合组患者治疗的总有效率高于对照组($P<0.05$),且在改善视力水平和降低中心凹视网膜厚度由于对照组($P<0.05$),可能由于两种治疗方式的协同作用,联合治疗既能快速控制病情,又可预防复发^[16-17]。视盘作为眼球的重要组成部分,其结构和功能的完整性对于维持正常视力至关重要。在DME患者中,由于视网膜血管的病变和渗漏,可能导致视盘结构和功能发生改变^[18]。因此,通过评估视盘参数的变化,可间接反映视网膜病变的严重程度和治疗效果。本研究纳入中度DME患者为对象,治疗前中心凹视网膜厚度为300~400 μm ,这类患者往往已经出现明显的视力下降,但病变程度相对较轻,预后较好。治疗后联合组患者盘沿面积增加($P<0.05$),反映了视网膜神经纤维层得到了更好的保护,可能与以下机制有关:(1)雷珠单抗通过抑制VEGF,减少血管通透性,降

低视网膜水肿,从而减轻对神经纤维层的压迫损害;(2)激光光凝术通过改善局部组织氧合状态,促进水肿吸收,进一步保护神经纤维层结构。治疗后联合组患者视盘面积、平均C/D和垂直C/D降低($P<0.05$),提示联合治疗能更有效地控制视盘水肿,可能源于两种治疗方式的协同作用,激光治疗通过封闭病变微血管直接减少渗出,而雷珠单抗则从分子水平抑制血管通透性,两者共同作用使视盘水肿得到更好控制。这与既往研究^[19]报道的单一治疗效果相比显示出明显的优势。RNFL平均厚度的改善对于维持视神经功能具有重要意义。治疗后联合组患者RNFL平均厚度低于对照组($P<0.05$),表明联合治疗能更好地控制神经纤维层水肿,可能是因为联合治疗方案能更全面地控制炎症反应;抗VEGF治疗减少了血管渗漏,降低了组织间液体积聚;激光治疗改善了局部微循环,促进了水肿的吸收。治疗后两组患者视盘面积和RPC血流密度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示联合治疗对视网膜血供的影响可能需要更长时间观察,同时也提示本研究存在随访时间较短的不足,在后续研究中需要延长随访时间,进一步观察联合治疗对视网膜血流动力学的长期影响。

综上,视网膜激光光凝术联合雷珠单抗治疗中

度 DME 疗效好,可有效改善患者的视力水平和视盘功能,值得临床推广使用。

参考文献

[1] Kulkarni S,Ramachandran R,Sivaprasad S,*et al.* Impact of treatment of diabetic macular edema on visual impairment in people with diabetes mellitus in India[J]. *Indian Journal of Ophthalmology*,2021,69(3):671-676.

[2] 杨凯转,乔玉好,闫淑. 玻璃体内注射抗 VEGF 药物对糖尿病黄斑水肿患者疗效的影响因素分析[J]. *眼科新进展*,2023,43(4):298-302,307.

[3] Sanjiv N,Osathanugrah P,Harrell M,*et al.* Race and ethnic representation among clinical trials for diabetic retinopathy and diabetic macular edema within the United States;a review[J]. *Journal of the National Medical Association*,2022,114(2):123-140.

[4] 安鑫,焦剑,魏文斌,等. 复方樟柳碱联合视网膜激光光凝治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变[J]. *国际眼科杂志*,2024,24(5):790-794.

[5] Ren H,Su G,Xu S,*et al.* The effects of combuxil and leizumab on retinal function and serum interleukin-17A in premature infants with retinopathy[J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*,2022,2022:6371994.

[6] Chatziralli I. Ranibizumab for the treatment of diabetic retinopathy[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2021, 21(8):991-997.

[7] Wilkinson CP,Ferris FL,Klein RE,*et al.* Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. *Ophthalmology*,2003,110(9):1677-1682.

[8] 苗恒,赵明威. 眼内液标本采集和检测技术[J]. *中华眼科杂志*,2020,56(4):313-317.

[9] Alattas K,Alsulami DW,Alem RH,*et al.* Relation between lipid profile,blood pressure and retinopathy in diabetic patients in King Abdulaziz University hospital;a retrospective record review study[J]. *International Journal of Retina and Vitreous*,2022,8(1):20.

[10] 徐冲,冯超,吴建华. 阿柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿患者多焦视网膜电图明视负反应变化[J]. *国际眼科杂志*,2023,23(11):1911-1914.

[11] 黄盛梅,黄晓菁. 依帕司他对增殖型糖尿病视网膜病变的疗效及影响因素分析[J]. *中国临床医生杂志*,2023,51(9):1117-1120.

[12] Le NT,Kroeger ZA,Lin WV,*et al.* Novel treatments for diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy[J]. *Current Diabetes Reports*,2021,21(10):43.

[13] Giridhar S,Verma L,Rajendran A,*et al.* Diabetic macular edema treatment guidelines in India:All India Ophthalmological Society Diabetic Retinopathy Task Force and Vitreoretinal Society of India consensus statement[J]. *Indian Journal of Ophthalmology*,2021,69(11):3076-3086.

[14] 段娜,李加青,陈梦平,等. 561 nm 与 532 nm 激光光凝治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变的临床疗效比较[J]. *中国临床新医学*,2023,16(6):608-613.

[15] Nissen TPH,Vorum H,Aasbjerg K. Biologic therapy and treatment options in diabetic retinopathy with diabetic macular edema[J]. *Current Drug Safety*,2021,16(1):17-31.

[16] Bian J,Dai W,Liu D. The effect of leizumab on serum vascular endothelial growth factor,IL-6,MCP-1 inflammatory factors in neovascular glaucoma[J]. *European Journal of Ophthalmology*,2024,34(6):1819-1827.

[17] 吴兵,孙峰,杨学龙. 阿柏西普和雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效[J]. *国际眼科杂志*,2023,23(8):1395-1398.

[18] 丁连娥,胡风云,陈芬芬,等. 雷珠单抗联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的效果及安全性[J]. *临床与病理杂志*,2023,43(6):1175-1182.

[19] Hillier RJ,Ojaimi E,Wong DT,*et al.* Aqueous humor cytokine levels and anatomic response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema [J]. *JAMA Ophthalmology*, 2018, 136(4):382-388.

(收稿日期:2024-11-16 修回日期:2025-01-29)