

577 nm 阈值下微脉冲激光联合抗 VEGF 药物治疗难治性糖尿病性黄斑水肿的疗效观察

周静琳, 李金香, 曾琦

湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)眼科, 湖南 长沙 410005

摘要:目的 探讨 577 nm 阈值下微脉冲激光(subthreshold micropulse laser photocoagulation, SMLP)联合玻璃体腔注射康柏西普(intravitreal conbercept, IVC)与单纯 IVC 治疗难治性糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的临床疗效。**方法** 本研究为非随机对照研究。选取 2022 年 1 月至 2022 年 12 月在湖南省人民医院眼科就诊的难治性 DME 患者,将入选病例分为实验组(共 10 例,16 眼)和对照组(共 12 例,17 眼)。实验组采用 577 nm SMLP 联合 IVC 治疗,对照组采用单纯 IVC 治疗。收集两组治疗基线及随访 6 个月每月的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT)、硬性渗出面积(hard exudates, HE)及微血管瘤数量(microangioma, MA)的变化情况以及玻璃体腔注药次数,观察两组患者治疗后并发症的发生情况。**结果** 治疗 6 个月后,实验组、对照组 LogMAR BCVA 分别为 0.300(0.100,0.400)、0.400(0.300,0.600),两者差异具有统计学意义($t=-2.575, P=0.015$);CMT 分别为 237.00(230.75, 254.75) μm 、263.00(237.00, 341.50) μm ,两者差异具有统计学意义($t=-2.252, P=0.035$);HE[411.50(72.25, 8 757.50) pixels²] vs. [3 000.00(10.00, 6 604.00) pixels²]和 MA[1.00(0.00, 7.25) 个] vs. [2.00(1.00, 8.00) 个]差异均无统计学意义($t=0.766, P=0.452$; $t=-0.861, P=0.400$)。实验组、对照组的注药次数分别为(4.6 \pm 0.2)次、(5.3 \pm 0.2)次,差异具有统计学意义($t=-2.182, P=0.039$)。实验组 577 nm SMLP 治疗 6 个月后患眼眼底检查无明显色素沉积和激光瘢痕。实验组与对照组在治疗 6 个月均未见明显并发症发生。**结论** 577 nm SMLP 具有较好的安全性。577 nm SMLP 联合 IVC 与单纯 IVC 治疗对比,在针对难治性 DME 患者的 HE 面积和出血点、MA 的数量改善方面具有同等的效果,但联合治疗能在短期内更好地减轻部分患者的黄斑水肿,提升 BCVA,并且延长玻璃体腔注药间隔时间,减少玻璃体腔注药频次,具有一定的临床应用前景。

关键词: 阈值下微脉冲激光;糖尿病性黄斑水肿;康柏西普;疗效观察

中图分类号:R774.1

文献标志码:A

文章编号:1673-3770(2024)02-0018-08

引用格式:周静琳,李金香,曾琦. 577 nm 阈值下微脉冲激光联合抗 VEGF 药物治疗难治性糖尿病性黄斑水肿的疗效观察[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(2):18-25. ZHOU Jinglin, LI Jinxiang, ZENG Qi. Effect of 577 nm subthreshold micropulse laser photocoagulation combined with anti-VEGF on the treatment of refractory diabetic macular edema[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(2):18-25.

Effect of 577 nm subthreshold micropulse laser photocoagulation combined with anti-VEGF on the treatment of refractory diabetic macular edema

ZHOU Jinglin, LI Jinxiang, ZENG Qi

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha 410005, Hunan, China

Abstract: Objective We compared the clinical efficacy of subthreshold micropulse laser photocoagulation (SMLP) with a threshold of 577 nm, combined with intravitreal injection of conbercept (intravitreal conbercept, IVC), with that of IVC alone in the treatment of refractory diabetic macular edema (DME). **Methods** We designed and performed a non-randomized controlled study. Patients with refractory DME who were admitted to the Department of Ophthalmology, Hunan Provincial People's Hospital from January 2022 to December 2022 were selected and divided into an experimental group (10 cases, 16 eyes) and a control group (12 cases, 17 eyes). The experimental group received 577 nm SMLP combined with IVC treatment, and the control group received IVC alone. The changes in best corrected visual acuity (BCVA), central macular retinal thickness (CMT), hard exudates (HE) area,

收稿日期:2023-08-16

基金课题:湖南省科技厅重点研发项目(2020SK2119);湖南省自然科学基金(2021JJ30397)

通信作者:曾琦。E-mail:zengqi1216@hunnu.edu.cn

microangioma (MA), and the number of intravitreal injections were collected after 6 months of treatment in the two groups. The incidence of complications was recorded after treatment. **Results** After 6 months of treatment, the respective Log MAR BCVA values in the experimental and control groups were 0.300(0.100, 0.400) and 0.400(0.300, 0.600), respectively. The difference between these two groups was statistically significant ($t=-2.575$, $P=0.015$). The respective CMT values were 237.00 (230.75, 254.75) μm and 263.00 (237.00, 341.50) μm , and the difference was statistically significant ($t=-2.252$, $P=0.035$). No significant difference was observed between HE [411.50 (72.25, 8 757.50) pixels²] vs. [3 000.00(10.00, 6 604.00) pixels²] and MA [1.00 (0.00, 7.25) vs. (4.55 \pm 4.78)] ($t=0.766$, $P=0.452$; $t=-0.861$, $P=0.400$). The numbers of injections in the experimental and control groups were (4.6 \pm 0.2) and (5.3 \pm 0.2), respectively. This difference was statistically significant ($t=-2.182$, $P=0.039$). After 6 months of treatment, no obvious pigment deposition or sign of laser scar was observed in the fundus examination of the affected eyes in the experimental group. No obvious complications were observed in the experimental group or the control group after 6 months of treatment. **Conclusion** SMLP at 577 nm demonstrated good safety. Compared with simple IVC treatment, 577 nm SMLP combined with IVC treatment improves HE area, number of bleeding points, and MA with the same efficacy in patients with refractory DME. However, combined treatment can better reduce macular edema in some patients in the short term, improve BCVA, prolong the interval of intravitreal injection, and reduce the frequency of intravitreal injection, offering promising prospects for clinical application.

Key words: Subthreshold micropulse laser photocoagulation; Diabetic macular edema; Conbercept; Effect observation

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是累及或接近黄斑中心的视网膜水肿增厚, 可发生在糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的任何时期, 是导致 DR 患者不同程度的视力减退甚至视力丧失的最常见原因^[1-4]。过去对 DME 传统的治疗方式多采用黄斑局灶或格栅样激光光凝, 随着抗血管内皮生长因子 (diabetic retinopathy, VEGF) 药物的广泛使用, 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物已成为治疗 DME 的首选方案^[5]。但临床中仍有不少通过玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗无效或效果甚微的 DME 患者, 这一部分患者被认为是难治性 DME 患者。目前, 在 DR 临床研究网络 (DRCR.net) 中, 对难治性 DME 明确定义为: 在 24 周内至少接受 4 次玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗, 且随访中光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 测得中央区视网膜厚度持续超过 250 μm 的 DME 患者。在每月接受抗 VEGF 药物治疗的 2 年时间内, 难治性 DME 发生的概率可将近达到 40%^[6]。因此, 探索一种新的有效治疗难治性 DME 的方式, 有助于改善此类患者的视力。577 nm 阈值下微脉冲激光 (subthreshold micropulse laser photocoagulation, SMLP) 的主要作用机制为选择性作用于视网膜色素上皮 (retinitis pigment epithelium, RPE) 细胞, 使直接靶组织和周围组织产生“应激反应”, 诱导生成有益的细胞内生物因子^[7], 从而促进组织修复。随着 577 nm SMLP 逐渐应用于治疗 DME, 探讨 577 nm SMLP 能否作为抗 VEGF 药物的一种辅助治疗方式来改善难治性 DME 患者的病情逐渐

成为研究的热点之一。本研究中, 我们分别采用 577 nm SMLP 联合玻璃体腔注射康柏西普 (intravitreal conbercept, IVC) 与单纯 IVC 治疗难治性 DME, 对比两者之间的疗效差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究为回顾性非随机对照实验。选取 2022 年 1 月至 2022 年 12 月在湖南省人民医院眼科就诊并符合纳入标准的 DME 患者。纳入标准: ①经内分泌专科诊断确诊为 2 型糖尿病^[8], 且患者定期治疗, 血糖处于相对平稳状态。②病史、症状及眼底检查、超广角激光扫描眼底镜 (scanning laser ophthalmoscope, SLO)、OCT 及眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 等符合难治性 DME 诊断标准者^[9]; 患者在 24 周内接受至少 4 次抗 VEGF 治疗, 黄斑中心视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) $\geq 250 \mu\text{m}$ 。③30~75 岁。④全身情况能耐受手术及激光治疗。排除标准: ①诊断为视网膜静脉阻塞、玻璃体黄斑部牵拉等其它因素引起黄斑水肿者; ②既往或治疗期间因玻璃体体积血及视网膜脱离等接受手术治疗者; ③合并固视功能异常、屈光介质不清或感染性眼科疾病者。④随访性、依从性差, 检查、治疗欠配合者。

根据 2003 年 DR 国际临床分期标准^[10], 重度非增殖期及增殖期 DR 患者均已完成全视网膜激光光凝, 所有入选患者已进行至少 4 次的玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗, 治疗后黄斑水肿无改善, 即

最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 提高 <1 行、CMT 增厚或 CMT 下降 <10% 且 $250\ \mu\text{m} < \text{CMT} \leq 400\ \mu\text{m}$), 遵循患者及家属意愿采取不同的治疗方案, 将入选病例分为实验组和对照组。实验组纳入 10 例 (16 眼), 采用 577 nm SMLP 联合 IVC

治疗; 对照组纳入 12 例 (17 眼), 采用单纯进行 IVC 治疗。基线 (研究初始) 时, 两组间年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白、眼压 (intraocular pressure, IOP) 差异均无统计学意义, 即两组满足可比性 (表 1)。

表 1 两组患者年龄、糖尿病病程、HbA1c、IOP 比较

Table 1 Comparison of age, duration of diabetes mellitus, HbA1c and IOP between the two groups

项目	实验组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄/岁	50.20±9.55	59.33±11.45	-2.005	0.059
糖尿病病程/年	10.70±3.74	9.92±3.53	0.504	0.619
糖化血红蛋白/%	8.11±1.51	8.28±1.12	-0.308	0.761
IOP/mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)	16.56±1.63	16.18±2.56	0.513	0.611

两组基线 LogMAR BCVA、CMT、硬性渗出面积 (hard exudates, HE) 面积、微血管瘤数量 (microangioma, MA) 数量比较差异均无统计学意义 ($t = -0.549, P = 0.581; t = -0.979, P = 0.337; t = 0.948, P = 0.358; t = 0.021, P = 0.984$)。两组患者治疗后每月进行 BCVA、OCT、SLO 等检查, 若发现黄斑水肿无改善或加重、BCVA 提高 <1 行、CMT 增厚或 CMT 下降 <10%, 则两组均可进行按需 IVC 治疗, 实验组部分患者每 3 个月可重复微脉冲激光治疗 1 次。重复微脉冲激光治疗标准: 在基线时经微脉冲激光治疗后没有出现 CMT 增厚 $\geq 10\%$ 或 BCVA 下降 >2 行, 且无任何不良反应发生者。

1.2 治疗

所有治疗均由同一名经验丰富的医师完成。577 nm SMLP 治疗: 使用 IQ577 nm 眼底激光治疗仪 (IRIDEX, 美国) 首先行能量阈值测试, 连续波模式下, 在远离黄斑中心凹 >2 视盘直径处试打, 逐步上调能量, 直到出现可见的组织反应 (I 级淡灰色光斑), 即为阈值, 微脉冲模式下能量调至阈值的 4 倍; 将激光器切换为微脉冲多点模式, 光斑直径设为 $200\ \mu\text{m}$, 光斑间隔为 0, 曝光时间 0.2 s, 负载系数 on/off (脉冲占空比) 为 5%。激光治疗范围: 在 OCT 引导下, 对距黄斑中心凹 $4\ 500\ \mu\text{m}$ 半径范围内视网膜水肿区域进行激光光凝。治疗后通过 OCT 检查判断 577 nm SMLP 是否正确执行: 观察视网膜光感受器层的连续性。玻璃体腔注药治疗: 常规消毒铺巾, 表面麻醉, 开睑器开睑, 距角膜缘约 4 mm 睫状体平坦部进针, 使用 30 号针头沿球心方向刺入眼内, 进针 3.5~4 mm, 确保针尖位于玻璃体腔后缓慢注射 10 mg/mL 康柏西普眼用注射液 0.05 mL, 结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏, 盖眼。

治疗前和随访期间每月完善眼科检查: BCVA、IOP、裂隙灯检查、裂隙灯下眼底检查、OCT、SLO。

采用标准对数视力表检查 BCVA, 研究后期使用 $\text{LogMAR} = \lg(1/\text{视力})$ 公式转换并统计数据。通过 OCT 仪器 (DRI OCT Triton, 日本) 测量以黄斑中心凹区域为中心 1 mm 直径范围内的平均视网膜厚度, 即 CMT。使用欧堡 Daytona-SLO (OPTOS, 英国) 检查获取图像, 通过其自带的面积测量工具来测量以黄斑中心凹区域 4.5 mm 半径范围内的硬性渗出面积 (即 HE), 以像素 (pixels²) 为单位并记录; 同时记录出血点及 MA 的个数。记录随访 6 个月患者的平均 IVC 次数。观察治疗 6 个月后患眼眼底结构改变情况和角膜水肿、前房炎性反应、高眼压、眼内炎等并发症的发生情况。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 26.0 软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。各时间点的组间比较符合方差齐性采用独立样本 *t* 检验, 方差不齐则采用近似 *t* 检验。两组治疗前后各时间两两比较采用配对 Wilcoxon 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者 BCVA 的比较结果

比较实验组和对照组不同时间点的 BCVA, 结果发现与对照组相比, 实验组在基线、治疗 1、2、3、4、5 个月后的 BCVA 差异无统计学意义 ($t = -0.549, P = 0.581; t = -0.075, P = 0.941; t = -0.175, P = 0.863; t = -0.608, P = 0.548; t = -0.823, P = 0.417; t = -1.596, P = 0.121$), 而在治疗 6 个月后, 实验组 BCVA 优于对照组, 差异具有统计学意义 ($t = -2.575, P = 0.015$)。

实验组和对照组治疗 1、2、3 个月后的 BCVA 与基线相比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而治疗 4、5、6 个月后 BCVA 较基线均改善, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组内各时间点 LogMAR BCVA 对比
 Table 2 Comparison of LogMAR BCVA at each time point in the two groups

时间	实验组	<i>t</i>	<i>P</i>	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
基线	0.650(0.225,0.875)			0.600(0.450,0.700)		
1 个月后	0.450(0.200,0.800)	0.752	0.464	0.400(0.400,0.700)	1.594	0.131
2 个月后	0.650(0.200,0.900)	-0.764	0.456	0.500(0.400,0.850)	0.436	0.668
3 个月后	0.500(0.225,0.775)	1.000	0.333	0.500(0.300,0.850)	0.838	0.415
4 个月后	0.550(0.225,0.700)	2.210	0.043	0.400(0.350,0.750)	2.279	0.037
5 个月后	0.400(0.125,0.575)	4.781	<0.001	0.400(0.300,0.700)	5.494	<0.001
6 个月后	0.300(0.100,0.400)	5.830	<0.001	0.400(0.300,0.600)	7.211	<0.001

2.2 两组患者 CMT 的比较

比较实验组和对照组不同时间点的 CMT, 两组在基线、治疗后 1、2、3、4、5 个月时, 差异均无统计学意义 ($t = -0.979, P = 0.337; t = -0.106, P = 0.916; t = 0.300, P = 0.766; t = -0.785, P = 0.438; t = -0.774, P = 0.445; t = -1.118, P = 0.275$), 治疗后 6 个月实验组 CMT 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($t = -2.252, P = 0.035$)。

与基线相比, 实验组治疗 1、2 个月后的 CMT 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而治疗 3、4、5、6 个月后 CMT 有明显减轻, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组治疗后各时间点较基线比较 CMT 均有显著改善, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。观察实验组治疗前、治疗 3 个月后的 OCT 图像, 发现治疗 3 个月后 CMT 厚度明显降低 (图 1)。

表 3 两组内各时间点 CMT 对比
 Table 3 Comparison of CMT at each time point within the two groups

时间	实验组	<i>t</i>	<i>P</i>	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
基线	286.00(282.25,330.25)			302.00(272.50,409.50)		
1 个月后	281.50(264.25,303.00)	0.078	0.939	283.00(265.50,351.50)	2.425	0.028
2 个月后	284.00(272.50,328.50)	0.083	0.935	284.00(246.00,317.50)	2.824	0.012
3 个月后	272.50(257.25,295.25)	3.013	0.009	288.00(240.00,360.00)	2.859	0.011
4 个月后	267.00(266.00,286.75)	3.565	0.003	277.00(250.50,333.50)	4.012	0.001
5 个月后	262.50(255.00,277.75)	4.322	<0.001	266.00(246.50,339.00)	4.332	<0.001
6 个月后	237.00(230.75,254.75)	6.423	<0.001	263.00(237.00,341.50)	5.276	<0.001

单位: μm

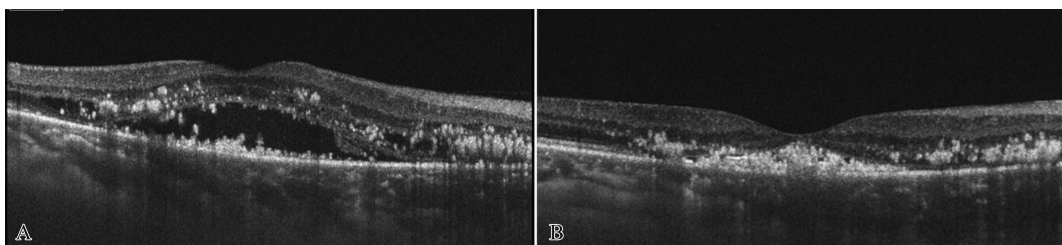


图 1 实验组患者 OCT 图像
 A: 治疗前; B: 治疗后 3 个月

Figure 1 OCT images of patients in the experimental group
 A: Before treatment; B: Three months after treatment

2.3 两组患者 HE、MA 的比较

与对照组相比, 实验组基线及治疗 1、2、3、4、5、6 个月后的 HE 差异均无统计学意义 ($t = 0.948, P = 0.358; t = 0.814, P = 0.424; t = 0.757, P = 0.457; t = 0.722, P = 0.478; t = 0.745, P = 0.464; t = -0.713, P = 0.483; t = 0.766, P = 0.452$)。实验组与对照组治疗 1、2、3、4、5、6 个月后的 HE 与基线比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

实验组基线及各时间点的 MA 与对照组相比

差异均无统计学意义 ($t = 0.021, P = 0.984; t = -0.183, P = 0.857; t = -0.234, P = 0.818; t = -0.270, P = 0.790; t = -0.487, P = 0.632; t = -0.592, P = 0.561; t = -0.861, P = 0.400$)。实验组治疗后各时间点的 MA 均较基线时有明显改善, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组治疗 2、3、4、5、6 个月后 MA 较基线时有明显改善, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。观察实验组治疗前、治疗后 3 个月的 SLO 图像, 发现 HE 范围明显缩小 (图 2)。

表 4 两组内各时间点 HE 对比
Table 4 Comparison of HE at each time point in the two groups

单位: pixels²

时间	实验组	<i>t</i>	<i>P</i>	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
基线	592.00(77.50,10 285.75)			2 772.00(35.00,8 200.00)		
1 个月后	581.00(69.50,9 456.50)	1.540	0.148	2 962.00(30.00,7 935.00)	1.100	0.297
2 个月后	466.50(76.25,9 689.00)	1.724	0.108	3 300.00(20.00,7 960.00)	0.603	0.560
3 个月后	460.00(87.50,9 215.00)	1.847	0.088	3 169.00(15.00,7 633.00)	0.917	0.381
4 个月后	446.50(79.50,9 122.50)	1.883	0.082	3 111.00(15.00,7 234.00)	1.629	0.134
5 个月后	420.00(77.00,8 630.00)	1.968	0.071	3 057.00(13.00,6 930.00)	1.765	0.108
6 个月后	411.50(72.25,8 757.50)	1.910	0.078	3 000.00(10.00,6 604.00)	2.219	0.051

表 5 两组内各时间点 MA 对比
Table 5 Comparison of MA at each time point in the two groups

单位: 个

时间	实验组	<i>t</i>	<i>P</i>	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
基线	6.50(3.00,15.25)			7.00(1.00,15.00)		
1 个月后	5.00(2.75,13.25)	4.993	<0.001	7.00(1.00,15.00)	1.789	0.104
2 个月后	4.00(1.75,13.25)	5.308	<0.001	6.00(1.00,12.00)	2.461	0.034
3 个月后	3.50(1.75,12.00)	3.947	0.003	5.00(1.00,10.00)	3.300	0.008
4 个月后	2.50(1.75,10.50)	4.741	0.001	5.00(1.00,9.00)	3.414	0.007
5 个月后	2.00(0.75,9.25)	5.569	<0.001	4.00(1.00,9.00)	3.981	0.003
6 个月后	1.00(0.00,7.25)	6.167	<0.001	2.00(1.00,8.00)	3.935	0.003

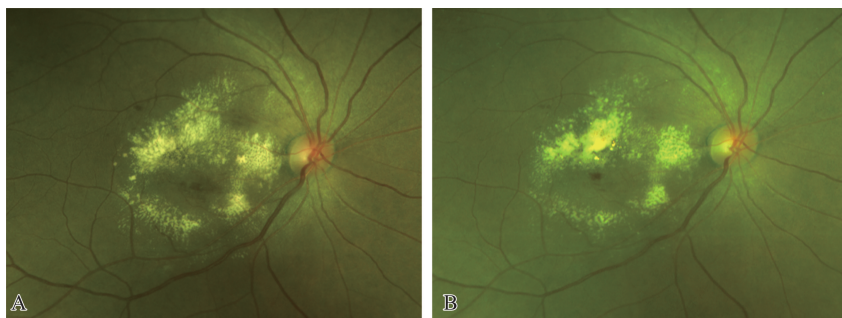


图 2 实验组患者 SLO 图像
A: 治疗前; B: 治疗后 3 个月

Figure 2 SLO images of patients in the experimental group
A: Before treatment; B: Three months after treatment

2.4 IVC 次数

实验组与对照组随访 6 个月的 IVC 次数分别为(4.6±0.2)次、(5.3±0.2)次,实验组的 IVC 次数明显少于对照组,差异具有统计学意义($t = -2.182, P = 0.039$)。

2.5 并发症

实验组患者在进行 577 nm SMLP 治疗后,黄斑区视网膜均未见明显的激光斑、激光瘢痕及色素沉淀,且均未发现脉络膜新生血管、视网膜下纤维化等并发症。两组患者在治疗后均未出现角膜水肿、前房炎性反应、高眼压、视网膜出血、眼内炎等明显并发症。

3 讨论

本研究通过使用 OCT 对 CMT 的变化情况进

行研究,发现在实验组和对照组治疗后 6 个月时与基线时比较,CMT 明显下降,并具有统计学意义,577 nm SMLP 联合 IVC 和单纯 IVC 都可以有效消除黄斑水肿,与既往研究相符^[11]。此外,Akhlaghi 等^[12]研究发现,予以微脉冲激光联合抗 VEGF 药物治疗组相比于单独抗 VEGF 治疗组,CMT 降低的程度更大。本研究对照组在治疗 1 个月时与基线比较 CMT 已有明显消退,考虑 IVC 治疗 DME 具有起效快的优势。但实验组在治疗后 1、2 个月 CMT 的下降并无统计学意义,考虑与难治性 DME 过高的水肿厚度及微脉冲激光的作用方式有关。微脉冲激光利用光热效应造成 RPE 细胞的损伤,并作用于邻近 RPE 细胞诱发其迁移、分化于损伤区域,促进 RPE 层的修复^[13]。但微脉冲激光对 RPE 细胞的选择性损伤仍可能产生少量炎症因子,导致 DME 的水肿

减轻不显著。其次,CMT 的厚度也可能对 SMLP 的临床疗效产生影响,CMT>400 μm 的黄斑水肿对 SMLP 治疗的效果较为有限且起效缓慢,过高的水肿厚度可能需要更高的脉冲能量或多次激光治疗才能对其产生有效的治疗效果^[14],但需要进一步的研究证实并获得更优的激光参数和频率。

本研究结果发现实验组与对照组的 BCVA 在治疗 1、2、3 个月后与基线时进行对比均无统计学意义,提示 BCVA 均无明显好转。但在治疗后 4、5、6 个月时,较基线改善,且差异具有统计学意义。这与既往其他相关研究^[15-17]中提示 577 nm SMLP 治疗观察到 BCVA 的改善是一致的,但两组 BCVA 的提升较为缓慢,可能与入选研究患者的 DME 严重程度有关,本研究所收集病例均为难治性 DME 患者,视网膜结构严重损伤,可能导致视觉改善不显著或相对延缓。但两组在早期均具有提高患者 BCVA 的作用,治疗 2 个月后对照组患者的 BCVA 则回退到治疗前的水平,而应用 577 nm SMLP 者虽稍有下降,但仍表现出视力的总体好转。方立建等^[18]分别采用微脉冲激光联合抗 VEGF 与单纯注药治疗 DME,结果表明两组在 DME 治疗后的第 1 个月均提高了 BCVA。治疗 2 个月后单纯注药组的视力则回退到治疗前,而联合激光组则稳定好转。这与本研究结果具有一定的相似性,不同的是本研究为治疗难治性 DME,结果同样显示 BCVA 得到提升,但由于难治性 DME 患者的视网膜结构较紊乱,BCVA 提升的速度相对较慢。未来需要增加一定的随访时间进一步观察 577 nm SMLP 对难治性 DME 患者 BCVA 改善的有效性。

HE 多由于扩张的毛细血管和微血管瘤渗漏的脂质和蛋白质组成,在视网膜内呈黄白色沉积,主要形成于视网膜的外丛状层^[19]。虽然 HE 有时会自行消退,但可能会形成纤维化病变,导致严重的视力丧失。尤其黄斑中心凹下的 HE 被证明是视力下降的独立危险因素^[20]。本研究中显示,两组 HE 比较无统计学意义,实验组与对照组在治疗后 1、2、3、4、5、6 个月与基线进行比较均无统计学意义,考虑可能与本研究纳入的病例均为难治性 DME 导致 HE 面积减少不显著有关。

MA 是 DR 的一个重要标志,有研究表明^[21],伴随血管扩张出现的血管壁局部结构变薄、局部血管内皮细胞的增生和血管基底膜的增厚以及周细胞的缺失,最终导致 MA 的形成。本研究发现,两组在经过治疗后 MA 数量均有所减少,而实验组在治疗后 1、2、3、4、5、6 个月与基线时比较具有统计学意

义,对照组在治疗后 2、3、4、5、6 个月时与基线比较具有统计学意义。因此推测,577 nm SMLP 联合 IVC 可能使 MA 数量更快降低。由于本研究未在病理学及分子生物学层面探究 577 nm SMLP 治疗使 HE 面积及 MA 数量减少的机制,关于进一步的 HE、MA 与 DR 或者 DME 的病理机制及疗效方面还有待更长期和更大样本群体的研究明确。

2018 年 Moisseiev 等^[22]首次通过回顾性分析证实,DME 经 577 nm SMLP 联合玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗可以有效减轻黄斑水肿,并能延时抗 VEGF 药物的注射、减少注射次数。有研究观察到^[13]抗 VEGF 治疗联合 SMLP 可显著减少注药次数,联合治疗和单纯抗 VEGF 治疗分别需要注药 2.6、9.3 针。本研究结果显示实验组和对照组分别需要注药 4.6 和 5.3 针,实验组平均 IVC 次数低于对照组,提示对难治性 DME 的患者采用 577 nm SMLP 联合 IVC 同样可有效减少 IVC 次数。但本研究注药次数减少比其他研究中差异较小,考虑难治性 DME 患者黄斑水肿易复发或难以吸收。若延长随访时间,于 3 个月后对复发或水肿吸收不完全的 DME 患者追加 1 次或多次 SMLP,可能会提高其治愈率,使注药频次更少。

本研究中,实验组及对照组 BCVA、CMT、HE 及 MA 均较基线时好转,表明两种治疗方法都可以改善 DME 患者的 BCVA、降低 CMT、减少 HE 面积和 MA 数量,治疗效果相当。但实验组在治疗后 6 个月时 BCVA、CMT 显著优于对照组,提示 577 nm SMLP 联合 IVC 可以取得更好的疗效。唐慧新等^[23]通过总结大量文献后得出如下结论:对于治疗难治性 DME,SMLP 联合抗 VEGF 药物治疗更加有效。杭帆等^[24]选择国内外公认的数据库进行检索,通过 Meta 分析评价显示,577 nm SMLP 具有较高的治疗安全性;在本研究中,两组患者均未出现明显并发症,表明 577 nm SMLP 治疗相对安全、无痛、便捷,可有效减少 IVC 次数,减少因反复眼内注射带来的感染概率和治疗费用,为患者提供更多的治疗选择,有利于提高患者的依从性和改善医患关系。

本研究存在一定的局限性,此次临床相关研究仅选取了 22 例患者(33 只眼)进行回顾性非随机对照研究,样本量较小。所有纳入的研究对象均为本院患者,未能排除地域、种族差异带来的影响。其次,本研究对随访对象只进行了 6 个月的追踪,随访时间较短。因此,实验数据存在一定的偏倚。未来可进行多中心、大样本量的研究,延长观察时间,并且更加全面、具体地将 SMLP 作用于不同类型、严

重程度的 DME 的作用机制和影响因素纳入研究, 延长观察时间, 进一步探索 SMLP 在治疗难治性 DME 的临床效果。

参考文献:

- [1] 王娇娇, 李苗, 宋宗明. 糖尿病视网膜病变的机制和细胞模型研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(5): 93-99. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.203
WANG Jiaojiao, LI Miao, SONG Zongming. Progress in diabetic retinopathy mechanisms and cellular models[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2022, 36(5): 93-99. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.203
- [2] Chauhan MZ, Rather PA, Samarah SM, et al. Current and novel therapeutic approaches for treatment of diabetic macular edema[J]. Cells, 2022, 11(12): 1950. doi:10.3390/cells11121950
- [3] Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, et al. Treatment of diabetic macular edema[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(9): 68. doi:10.1007/s11892-019-1188-4
- [4] 赵子君, 柯晓云. 糖尿病性黄斑水肿治疗方式的研究进展[J]. 眼科新进展, 2019, 39(6): 596-600. doi:10.13389/j.cnki.rao.2019.0138
ZHAO Zijun, KE Xiaoyun. Recent advances in new emerging therapies of diabetic macular edema[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2019, 39(6): 596-600. doi: 10.13389/j.cnki.rao.2019.0138
- [5] Chatziralli I, Loewenstein A. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for the treatment of diabetic retinopathy: a review of the literature[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(8): 1137. doi:10.3390/pharmaceutics13081137
- [6] Madjedi K, Pereira A, Ballios BG, et al. Switching between anti-VEGF agents in the management of refractory diabetic macular edema: a systematic review[J]. Surv Ophthalmol, 2022, 67(5): 1364-1372. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.04.001
- [7] 张祺, 段清平, 陈建斌. 阿柏西普联合阈值下微脉冲激光治疗糖尿病黄斑水肿[J]. 中国激光医学杂志, 2021, 30(1): 44. doi: 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.05.010
ZHANG Qi, DUAN Yuping, CHEN Jianbin. Treatment of diabetic macular edema with arbasip combined with subthreshold micropulse laser[J]. Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery, 2021, 30(1): 44. doi: 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.05.010
- [8] Wu J, Yang K, Fan H, et al. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1114424. doi: 10.3389/fendo.2023.1114424
- [9] Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(3): 365-74. doi: 10.1517/14712598.2016.1131265
- [10] El Rami H, Barham R, Sun JK, et al. Evidence-based treatment of diabetic retinopathy[J]. eMin Ophthalmol, 2017, 32(1): 67-74. doi: 10.1080/08820538.2016.1228397
- [11] Abdelrahman A, Massoud W, Elshafei AMK, et al. Anatomical and functional outcomes of subthreshold micropulse laser versus intravitreal ranibizumab injection in treatment of diabetic macular edema[J]. Int J Retina Vitreous, 2020, 6(1): 63. doi: 10.1186/s40942-020-00265-6
- [12] Akhlaghi M, Dehghani A, Pourmohammadi R, et al. Effects of subthreshold diode micropulse laser photocoagulation on treating patients with refractory diabetic macular edema[J]. J Curr Ophthalmol, 2018, 31(2): 157-160. doi:10.1016/j.joco.2018.11.006
- [13] Li ZY, Song YP, Chen X, et al. Biological modulation of mouse RPE cells in response to subthreshold diode micropulse laser treatment[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(2): 545-552. doi:10.1007/s12013-015-0675-8
- [14] Takashina H, Watanabe A, Komatsu K, et al. Factors influencing threshold energy in subthreshold photocoagulation for diabetic macular edema[J]. Clin Ophthalmol, 2021, 15: 1827-1830. doi:10.2147/OPHTH.S309828
- [15] 刘洪新. 雷珠单抗联合阈值下微脉冲激光光凝治疗糖尿病视网膜病变患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(17): 1-3. doi: 10.3969/j.issn.1672-0369.2021.17.001
LIU Hongxin. Effects of Ranibizumab combined with subthreshold micropulse laser photocoagulation on patients with diabetic retinopathy[J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2021, 33(17): 1-3. doi:10.3969/j.issn.1672-0369.2021.17.001
- [16] 吴琼, 王岩, 焦洁. 雷珠单抗注射液联合 577 nm 阈值下微脉冲激光光凝对糖尿病黄斑水肿患者 CMT 及 TMV 的影响[J]. 中国激光医学杂志, 2021, 30(3): 155-160. doi:10.13480/j.issn1003-9430.2021.0155
WU Qiong, WANG Yan, JIAO Jie. Effect of ranibizumab injection combined and 577nm micropulse laser photocoagulation on CMT and TMV of patients with diabetic macular edema[J]. Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery, 2021, 30(3): 155-160. doi: 10.13480/j.issn1003-9430.2021.0155
- [17] 陈珊珊, 杨鹏飞, 陈松, 等. 亚阈值微脉冲黄激光联合雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(4): 607-612. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.06

- CHEN Shanna, YANG Pengfei, CHEN Song, et al. Comparison of single subthreshold micropulse yellow laser and combined with Ranibizumab intravitreal injection for diabetic macular edema [J]. *International Eye Science*, 2020, 20(4): 607-612. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.06
- [18] 方立建, 魏文斌. 康柏西普玻璃体腔内注射联合阈值下微脉冲激光治疗糖尿病黄斑水肿的临床研究 [J]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2020, 10(2): 90-96. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2020.02.005
- FANG Lijian, WEI Wenbin. The effect of conbercept combined with subthreshold micropulse laser photocoagulation on diabetic macular edema [J]. *Chinese Journal of Ophthalmologic Medicine (Electronic Edition)*, 2020, 10(2): 90-96. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2020.02.005
- [19] Cusick M, Chew EY, Chan CC, et al. Histopathology and regression of retinal hard exudates in diabetic retinopathy after reduction of elevated serum lipid levels [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(11): 2126-2133. doi:10.1016/j.ophtha.2003.01.001
- [20] Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131(1): 50-54. doi:10.1016/s0002-9394(00)00661-9
- [21] 雷家颖, 赵晓楠, 尹世达, 等. 抗 VEGF 联合激光光凝治疗老年糖尿病性黄斑水肿效果观察 [J]. *老年医学研究*, 2021, 2(4): 1-4. doi:10.3969/j.issn.2096-9058.2021.04.001
- LEI Jiaying, ZHAO Xiaonan, YIN Shida, et al. Effect of anti-VEGF combined with laser photocoagulation on diabetic macular edema in elderly [J]. *Geriatrics Research*, 2021, 2(4): 1-4. doi:10.3969/j.issn.2096-9058.2021.04.001
- [22] Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, et al. Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2018, 28(1): 68-73. doi:10.5301/ejo.5001000
- [23] 唐慧新, 李景景, 邹红. 阈值下微脉冲激光光凝作用机制及临床应用 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(3): 143-148. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.254
- TANG Huixin, LI Jingjing, ZOU Hong. Mechanism and clinical applications of subthreshold diode micropulse laser [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(3): 143-148. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.254
- [24] 杭帆, 谭薇, 黄智华. 577 nm 阈值下微脉冲激光与传统激光治疗 DME 疗效的系统评价 [J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(6): 1011-1015. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.19
- HANG Fan, TAN Wei, HUANG Zhihua. A systematic evaluation of the efficacy differences of 577 nm subthreshold micropulse diode laser and conventional laser in the treatment of DME [J]. *International Eye Science*, 2020, 20(6): 1011-1015. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.19

(编辑:曾婕)