

抗 VEGF 药物联合激光光凝治疗白内障术后重度 NPDR 合并 DME 的疗效

姚俊 顾国强 潘德铭

[摘要] 目的 探讨抗血管内皮生长因子(VEGF)药物联合全视网膜激光光凝(PRP)治疗白内障术后重度非增生期糖尿病视网膜病变(NPDR)合并糖尿病黄斑水肿(DME)的疗效。方法 采用回顾性研究,选取重度NPDR合并有DME的患者35例(45只眼),分成联合组与单纯激光组,采用抗VEGF药物(康柏西普)联合PRP治疗的为联合组,采用PRP治疗的为单纯激光组。比较两组治疗后1个月、2个月、3个月的黄斑中心凹厚度(CMT)、最佳矫正视力(BCVA)和所用激光平均能量。结果 与治疗前比较,联合组在治疗后1个月、2个月及3个月后的CMT和BCVA均降低,差异均有统计学意义(t 分别=4.41、5.05、5.42、7.38、8.55、9.40, P 均 <0.05),单纯激光组仅在治疗3个月CMT明显降低,差异有统计学意义($t=3.71$, $P<0.05$)。与单纯激光组比较,联合组在治疗后1个月及2个月的CMT均降低,且治疗后1个月BCVA明显降低,差异均有统计学意义(t 分别=7.87、7.13、9.08, P 均 <0.05)。联合组治疗后3个月的CMT和治疗后2个月和3个月后的BCVA与单纯激光组比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.83、0.89、0.23, P 均 >0.05)。两组所用激光能量比较,差异无统计学意义($t=-1.15$, $P>0.05$)。结论 抗VEGF药物联合PRP治疗白内障术后重度NPDR合并DME,可有效提高患者视力,减轻黄斑水肿。

[关键词] 重度非增生期糖尿病视网膜病变; 糖尿病黄斑水肿; 康柏西普; 激光光凝; 抗血管内皮生长因子

Efficacy of anti-VEGF drugs combined with laser photocoagulation in the treatment of severe NPDR combined with DME after cataract surgery YAO Jun, GU Guoqiang, PAN Deming. Department of Ophthalmology, Deqing County People's Hospital, Deqing 313200, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) combined with panretinal laser photocoagulation (PRP) in the treatment of postoperative severe non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) with diabetic macular edema (DME). **Methods** In a retrospective study, totally 35 patients with severe NPDR combined with DME and 45 eyes were selected and divided into combination group and laser group. The combination group was treated with anti-VEGF drug (Conbercept) combined with PRP, while the laser group was treated with PRP. The macular foveal thickness (CMT) and the best corrected visual acuity (BCVA) at 1, 2 and 3 months after treatment, and the average laser energy were compared between the two groups. **Results** The CMT and BCVA decreased in each follow-up month of the combination group ($t=4.41, 5.05, 5.42, 7.38, 8.55, 9.40, P<0.05$), and the laser group only showed a significant decrease in CMT at 3 month ($t=3.71, P<0.05$). Compared with the laser group, the CMT of the combination group was decreased at 1 and 2 month and BCVA was decreased at 1 month between two groups ($t=7.87, 7.13, 9.08, P<0.05$). There was no statistically significant difference in CMT at 3 month and BCVA at 2 and 3 month between two groups ($t=-1.83, 0.89, 0.23, P>0.05$). There was no significant difference in the laser energy between two groups ($t=-1.15, P>0.05$). **Conclusion** The combination of anti VEGF drugs and PRP in the treatment of severe NPDR with DME after cataract surgery can effectively improve patients' vision and reduce macular edema.

[Key words] severe non-proliferative diabetic retinopathy; diabetic macular edema; conbercept; laser photocoagulation; anti-vascular endothelial growth factor

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.005.004

基金项目: 2022年度县级农业与社会发展科技计划项目 (2022SK08)

作者单位: 313200 浙江德清, 德清县人民医院眼科

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病引起的最常见的微血管并发症之一。我国糖尿病人群数量居世界第一,研究显示,大约1/3糖尿病患者有DR^[1],可分为非增生期糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR),两者都可发生糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)。DME是由于血-视网膜屏障遭到破坏引起的视网膜增厚,它会使中心视力受到严重影响,所以DME又是糖尿病患者失明的主要原因^[2]。部分DR患者往往合并有白内障,这给DR的治疗带来了挑战,本次研究对白内障术后发现有DR的患眼进行筛查,筛选出重度NPDR合并有DME的患眼,研究激光联合抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物进行治疗及单纯激光治疗的安全性及效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究为回顾性研究,选取2022年1月至2024年8月期间德清县人民医院眼科收治的重度NPDR合并有DME的患者35例(45只患眼)进行研究,入选标准包括:①糖尿病史5~20年;②血糖控制稳定,空腹血糖控制良好(<8 mmol/L);③散瞳后行光学相干断层扫描、荧光素眼底血管造影术及眼底照相检查,发现合并有DME并属于重度NPDR^[3];④最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)≤0.5;⑤黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)>250 μm。排除标准包括:①葡萄膜炎、玻璃体积血及视网膜脱离等严重眼前后段疾病;②单纯DME或PDR伴DME;③近3个月内出现过心肌梗死或脑血管意外;④糖化血红蛋白>12%且血糖控制不佳。本次研究经医院伦理委员会审批同意,并获得患者知情同意。按照治疗方法不同分成联合组与单纯激光组,联合组为20例25只眼,其中男性9例、女性11例,平均年龄(53.48±3.87)岁,糖尿病病程(9.12±2.26)年。单纯激光组15例20只眼,其中男性7例、女性8例;平均年龄(55.51±4.64)岁,糖尿病病程(9.40±3.08)年。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法

1.2.1 联合组 联合组于白内障术后1周先行抗VEGF药物(康柏西普)注射,方法为术眼经表面麻醉、消毒铺巾后,在距离角膜缘后3.5 mm垂直进针,玻璃体腔缓慢注射0.05 mL康柏西普,拔针后棉

签压迫,结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏后包眼。白内障术后2周行全视网膜激光光凝(panretinal laser photocoagulation, PRP)治疗,PRP光斑直径为200 μm,曝光时间0.2 s,3级激光反应斑,间隔为1个光斑直径,激光次数统一为4次,每周1次。鼻侧距离视盘≥500 μm,颞侧距离黄斑中心≥3000 μm。上下界为不超过颞侧血管弓,激光延伸至尽可能周边,激光点数一般为1200~1600。根据患者情况调整点数。不行黄斑区格栅样光凝,玻璃体腔术后1、2、3个月各行1次抗VEGF针药物注射,连续3针^[4],根据有无DME进行补充注射。

1.2.2 单纯激光组 患眼于白内障术后2周先使用532 nm激光进行黄斑区格栅样光凝,光斑直径100 μm,曝光时间0.1 s,光斑间隔为1个光斑直径,距中心凹500 μm以外,采用“C”形光凝。后行PRP,PRP方法同联合组。

1.3 观察指标 激光完成后1、2、3个月复查两组患眼CMT和BCVA,其中BCVA数值越低表示患者视力越好。记录并比较两组患眼所用激光的平均能量,观察所有患者的不良反应情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患眼各个时间点CMT和BCVA比较见表1

表1 两组患眼各个时间点CMT和BCVA比较

组别		CMT	BCVA
联合组	治疗前	486.48±85.78	0.76±0.21
	治疗后1个月	321.68±56.55*#	0.43±0.07*#
	治疗后2个月	301.04±50.95*#	0.37±0.09*
	治疗后3个月	287.40±54.28*	0.32±0.11*
单纯激光组	治疗前	528.60±84.69	0.92±0.17
	治疗后1个月	510.75±72.44	0.82±0.15
	治疗后2个月	480.20±76.79	0.76±0.14
	治疗后3个月	329.05±64.32*	0.64±0.12

注:*与同组治疗前比较, $P < 0.05$;#:与同时点单纯激光组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,治疗前,两组患眼的CMT和BCVA比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.61、0.84, P 均>0.05)。与治疗前比较,联合组在治疗后1、2、3个月后的CMT和BCVA均降低,差异均有统计学意义

(t 分别=4.41、5.05、5.42、7.38、8.55、9.40, P 均 <0.05),单纯激光组仅在治疗后3个月CMT明显降低,差异有统计学意义($t=3.71, P<0.05$),而治疗后1、2个月的CMT和治疗后1、2、3个月的BCVA与治疗前比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.91、1.89、1.93、1.55、0.42, P 均 >0.05)。与单纯激光组比较,联合组在治疗后1、2个月的CMT均降低,且治疗后1个月BCVA明显降低,差异均有统计学意义(t 分别=7.87、7.13、9.08, P 均 <0.05),在治疗后3个月时的CMT和治疗后2、3个月后的BCVA与单纯激光组比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.83、0.89、0.23, P 均 >0.05)。

2.2 两组患眼PRP所用平均能量比较 联合组所用激光能量为 (131.00 ± 13.44) mW,单纯激光组为 (154.50 ± 10.99) mW,差异无统计学意义($t=-1.15, P>0.05$)。

2.3 两组患者严重不良反应情况 两组患者行白内障手术、PRP及玻璃体腔注射抗VEGF药物后均无眼部并发症及相关全身并发症出现。

3 讨论

长期的高血糖是DR发病基础和始动因素,持续的高血糖环境会使血-视网膜屏障遭到破坏,最终出现毛细血管的无细胞化^[5]。临床医生根据DR的阶段,给予相应的治疗。在临床诊疗中,患有DR且同时合并有白内障的患者较常见,而有些往往需要经白内障术后眼底检查才被发现并治疗。部分患有DR的白内障患者通过散瞳隐约可见视网膜大量渗出及出血,经评估后,本想行PRP,却发现白内障遮挡明显,行激光治疗却发现所用光斑无法准确分级,或采用很大的能量却只能获得1~2级光斑,甚至无光斑痕迹,此时,只能先行白内障手术,而手术可能会加快DR及DME的发展^[6],所以,对白内障术后的严重DR需尽早干预。本次研究筛选出白内障术后属于重度NPDR合并DME的患眼进行了治疗,重度NPDR往往合并DME,对于黄斑明显水肿的患眼,单纯激光治疗前需行格栅样光凝或局灶光凝,才能起到治疗DME且不加重的作用。激光治疗一般选择白内障术后2周至1个月,避免引发眼球感染风险^[7]。PRP的原理是利用激光的热效应,治疗过程中可能会出现黄斑水肿、玻璃体积血、视野缺损等并发症^[8]。既往局部光凝是治疗DME的唯一手段,可有效阻止视力严重下降,但其治疗提高视力有限,而且局部光凝或格栅样光凝可导致光感受器

的损伤,视力下降的病例也有出现^[9],同时它所产生的瘢痕会逐渐增大而影响视力及视野,故不适用于中心型DME患者^[10],近年来抗VEGF药物的出现刷新了DR的治疗模式,多个临床指南已将抗VEGF药物作为治疗DME的一线药物。

VEGF是由视网膜色素上皮细胞、血管内皮细胞等产生,它能增加血管的通透性并促进新生血管生成,其过量表达会使脂质和蛋白质等从血管逃逸到视网膜,从而发生DME^[11],而抗VEGF药物通过抑制VEGF从而发挥作用,康柏西普是其中的一种融合蛋白,可竞争性抑制VEGF与受体结合产生作用,但其也存在缺陷^[4]。本次研究结果显示,联合组在治疗后1、2、3个月的CMT及BCVA较治疗前均明显好转,并与单纯激光组的1、2个月的CMT及1个月的BCVA比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),表明联合组患眼视功能得到了明显提升。通过以上临床研究,发现采用单纯激光治疗使DME明显消退一般需3个月甚至更长的时间,这与郑颖等^[12]的研究相似,且单纯激光组患者的视力提高亦有限,这主要与激光的作用原理有关,它能封闭扩张的毛细血管和微血管瘤渗漏,破坏视网膜外层耗氧量高的光感受器细胞和色素上皮细胞,使视网膜变薄改善视网膜缺氧,从而减少VEGF产生^[13,14]。所以选择单纯激光治疗的患者满意度不高,虽然两组在第3个月时都显示DME有明显好转,但单纯激光组的BCVA相较治疗前,差异无统计学意义,这也提示激光虽然后期可使DME好转,但对于视功能的恢复效果比较有限,而在解剖结构上及功能上,抗VEGF药物联合激光治疗确实取得了更好的效果,相比单纯激光组,联合组患者可以获得较满意的视力,CMT较白内障术后亦明显下降,两者的联合作用使患者获得长久的稳定视力。另外,本次研究结果还显示,联合组所用激光能量与单纯激光组比较无明显差异($P>0.05$),考虑是因为两组白内障术后,屈光介质透明,激光能量能够很好的被吸收,此外,较少的样本量也可能导致这个结果。考虑到白内障术后激光治疗的有效性及安全性,对于伴有DR的白内障,手术中应注意后囊抛光,周边皮质吸除干净,人工晶体也应选择光学直径6 mm及以上的规格,术后注意多散瞳,防止虹膜后粘,一旦发生瞳孔后粘致无法散大,PRP无法完成,DR就得不到良好控制。

综上所述,抗VEGF药物联合PRP治疗白内障

术后重度NPDR合并DME,可有效提高患者视力,减轻黄斑水肿。本次研究中对在基层医院开展白内障术后DR患者治疗的可行性及有效性进行了探索,其远期的效果还不明确,也需更长期的临床及基础研究。

参考文献

- 1 Tan GS, Cheung N, Simó R, et al. Diabetic macular oedema[J]. Lancet Diabetes Endo, 2017, 5(2): 143-155.
- 2 Ixamey M, Palma C. Diabetic macular edema[J]. Dis Mon, 2021, 67(5): 101138.
- 3 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- 4 戴虹, 卢颖毅. 糖尿病黄斑水肿治疗方案的选择及需要关注的几个问题[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(12): 1061-1064.
- 5 魏文斌, 陈积中. 眼底病鉴别诊断学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 604.
- 6 姚克. 中国糖尿病患者白内障围手术期管理策略专家共识[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(5): 337-342.
- 7 Shah AS, Chen SH. Cataract surgery and diabetes[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2010, 21(1): 4-9.
- 8 王露露, 孙艳红, 韦企平, 等. 糖尿病视网膜病变激光治疗的并发症及其防治[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(3): 405-408.
- 9 刘晓玲, 孙祖华. 合理使用激光与抗血管内皮生长因子药物, 提高糖尿病视网膜病变的治疗水平[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(10): 749-753.
- 10 Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema[J]. Eur J Ophthalmol, 2019, 29(6): 573-584.
- 11 杨宋阳, 张明亮, 李筱荣. 眼部抗VEGF药物缓释系统研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(6): 612-616.
- 12 郑颖, 索燕, 杨晓璐, 等. 改良糖尿病视网膜病变早期治疗研究组格栅样光凝与轻度黄斑格栅样光凝在治疗糖尿病黄斑水肿中的疗效比较[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(10): 596-600.
- 13 Palanker D, Blumenkranz M. Blumenkranz, panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2012, 153(4): 780-781.
- 14 Galetovic D, Bojić L, Bućan K, et al. The role of oxidative stress after retinal laser photocoagulation in non-proliferative diabetic retinopathy[J]. Coll Antropol, 2011, 35(3): 835-840.

(收稿日期 2025-01-25)

(本文编辑 高金莲)

(上接第395页)

参考文献

- 1 罗凯, 符黄德, 姚洁民. 瑞马唑仑临床应用的研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2021, 7(1): 71-75.
- 2 张君宝, 杨满平, 石力文, 等. 瑞马唑仑围手术期应用研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(4): 396-400.
- 3 金宝伟, 蒋宗明, 郭建荣. 瑞马唑仑的临床应用与研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(12): 1444-1448.
- 4 卞新荣, 杨梅. 瑞马唑仑与咪达唑仑对甲状腺手术患者的麻醉效果及安全性分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(22): 1975-1978.
- 5 孟强, 董伟, 屈峰. 早期血液滤过对脓毒血症患者血浆IL-10和单核细胞人白细胞抗原-DR表达的影响[J]. 中国医学创新, 2014, 7(7): 6-8.
- 6 孙贺, 张震, 杨子泉, 等. 右美托咪定对高氧诱导急性肺损伤大鼠肺损伤及肺组织NLRP3炎性体水平的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2023, 30(3): 311-315.
- 7 潘旭东, 陈思文, 沈旦, 等. 戈米辛A通过调控TLR-4、Akt/FoxO1信号通路降低LPS诱导的大鼠急性肺损伤[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(12): 1248-1252.
- 8 雷莲莲, 李力, 毕婧. 胃饥饿素对小鼠急性肺损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2021, 11(2): 83-89.
- 9 李飞波, 郑志强. 阻断p38MAPK信号通路对肝脏缺血再灌注损伤保护作用的机制研究[J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(5): 500-503.
- 10 耿焱玲, 朱丽丽, 李喜梅, 等. 奥拉帕利对内毒素致急性肺损伤小鼠的保护作用[J]. 山西医科大学学报, 2024, 55(5): 560-570.
- 11 韩冰, 陈梦婷, 杨传铭, 等. 右美托咪定预处理通过抑制NLRP3炎性小体激活减轻大鼠肠缺血再灌注诱导的急性肺损伤[J]. 南方医科大学学报, 2021, 32(12): 1857-1863.
- 12 罗亚岚, 许才明, 李兆霞, 等. NLRP3炎性小体-急性肺损伤的发病核心[J]. 中国急救医学, 2019, 39(3): 285-289.

(收稿日期 2025-01-15)

(本文编辑 葛芳君)