雷珠单抗联合光凝治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿

刘 凌,刘 勇,阴正勤 (第三军医大学西南医院眼科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 观察玻璃体腔注射雷珠单抗联合氪激光光凝治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿(DME)的临床疗效。**方法** 筛选出 2013 年 1 月至 2014年 11 月我院收治的符合纳入标准的 DME 患者 25 例(单纯激光组 15 例,24 只眼;玻璃体腔注药术联合激光组 10 例,13 只眼),对照组给予单纯氪激光(510 nm 红激光、483 nm 黄激光)格栅样或大"C"字形光凝术,观察组在氪激光光凝后给予玻璃体腔注射雷珠单抗。随访期末采用国际标准视力表检查患者治疗前后视力,使用光学相干断层扫描仪(OCT)检查患者治疗前后黄斑区视网膜厚度变化情况。**结果** 治疗前 2 组患者视力比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前视力相比,治疗后 2 组患者视力均显著提高($P<0.05$);治疗后视力组间比较,观察组视力好于对照组($P<0.05$)。观察组和对照组治疗前黄斑区视网膜厚度分别为(510.75 ±61.06)μm、(487.47 ±43.41)μm,2 组间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后黄斑区视网膜厚度分别为(253.41 ±39.12)μm、(358.81 ±43.24)μm,较治疗前均降低($P<0.05$)。治疗后黄斑区视网膜厚度组间比较,观察组视力均好于对照组($P<0.05$)。**结论** 单纯氪激光光凝与玻璃体腔注射雷珠单抗联合氪激光光凝对 DME 均有疗效。但玻璃体腔注射雷珠单抗联合氪激光光凝相对于单纯氪激光光凝,其治疗 DME 的术后视力恢复更显著,黄斑水肿吸收效果更明显。

[关键词] 糖尿病视网膜病变;黄斑水肿;雷珠单抗;光凝
[中图分类号] R774.11; R774.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)03-0260-04

Bevacizumab intravitreal injection with photocoagulation for diabetic retinopathy macular edema

LIU Ling, LIU Yong, YIN Zheng-qin (Department of Ophthalmology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of bevacizumab intravitreal injection combined with laser photocoagulation for diabetic retinopathy macular edema(DME). **Methods** 25 DME patients (15 patients, 24 eyes in control group and 10 patients, 13 eyes in treatment group) were selected from January 2013 to November 2014 in our hospital. The control group received single Krypton laser (510 nm red and 483 nm yellow) grid photocoagulation or big "C" photocoagulation, while the treatment group received bevacizumab intravitreal injection after Krypton laser photocoagulation. The visual acuity were checked, and the macular retinal thickness was detected by optical coherence tomography (OCT). **Results** The difference in preoperative visual acuity between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). All visual acuity improved significantly ($P<0.05$) after treatment and the treatment group got a better result compared to the control group ($P<0.05$). The preoperative macular retinal thickness in treatment and control groups were respectively (510.75 ± 61.06) μm and (487.47 ± 43.41) μm, and the difference between them was not statistically significant ($P>0.05$). And the macular retinal thickness were respectively (253.41 ± 39.12) μm and (358.81 ± 43.24) μm after treatment, which were all decreased than before ($P<0.05$). The macular retinal thickness of the treatment group was better than that of the treatment group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Single Krypton laser photocoagulation and bevacizumab intravitreal injection combined with Krypton laser photocoagulation are all effective for DME. But treatment combined with Krypton laser photocoagulation could get significantly better postoperative visual acuity recovery and significantly faster absorption of macular edema.

Keywords: diabetic retinopathy macular edema; macular oedema; bevacizumab; photocoagulation

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一组基于多年糖尿病病史、血糖控制欠佳引起的视网膜微血管病变疾病,患者多为中老年人[1]。其病理机制是全身血糖长期处于异常范围,导致视网膜微血管受损,从而引起促血管内皮生长因子(vascular endothelial growthfactor, VEGF)的释放,刺激新生血管的形成,而新生的病变血管较正常血管易渗漏、出血[2-3]。DR 的眼底表现多种多样,包括微血管瘤、棉絮斑、硬性渗出、视网膜血管病变、出血斑、黄斑病变(包括黄斑水肿、渗出、缺血)、玻璃体及视神经病变等[4]。其中,黄斑水肿(diabetic retinopathy macular edema, DME)是由于局部视网膜内微循环异常、微血管瘤及扩张的毛细血管渗漏所致[5-6]。以往针对 DME 的主要治疗方法为激光光凝术,其本身为一种破坏性改变,且治疗效果有限[7-8]。随着科技的发展、新型药物的研发,自 2009 年雷珠单抗(bevacizumab)应用于医疗市场以来[9],DME 的治疗

doi:10.11659/jjssx.03E015017
[基金项目] 国家自然科学基金(81470671)
[通讯作者] 阴正勤, E-mail: qinzyin@aliyun.com
[收稿日期] 2015-03-09 [修回日期] 2015-04-19

又多了一种较好的选择方法,推动了 DME 的治疗进展。本研究拟通过比较玻璃体腔注射雷珠单抗联合氪激光光凝和传统的单纯氪激光光凝对 DME 疗效的差异,探索临床上雷珠单抗联合氪激光光凝对 DME 的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

初步筛查 2013 年 1 月至 2014 年 11 月期间来我院就诊的患者,其中经过测血糖、眼底检查、眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、黄斑 OCT(optical coherence tomography,OCT)等确诊为糖尿病视网膜病变黄斑水肿的患者有 167 例。以上初筛的 167 例患者,排除有明显白内障、青光眼、视网膜脱离及病理性高度近视、黄斑裂孔等不适宜雷珠单抗注射治疗的患者 96 例,剩余 71 例。再排除合并其他治疗(如曲安奈德、黄斑区手术史等)的患者 46 例,最终筛选出 25 例,其中观察组 10 例(13 只眼),对照组 15 例(24 只眼)。观察组在氪激光光凝术治疗后给予雷珠单抗玻璃体腔注射;对照组为单纯氪激光治疗。纳入研究的 25 例患者的一般情况见表 1。

表 1 纳入研究对象的人口统计学基线情况

组别	例数(眼)	年龄(岁)	性别(男/女)	随访时间(月)
观察组	10(13)	65.4 ±6.9	7∶3	≥6
对照组	15(24)	63.2 ±7.5	3∶2	≥12

1.2 具体治疗方案

激光治疗:氪激光(510 nm 红激光、483 nm 黄激光)格栅样或大"C"字型光凝,光斑大小 100 ~200 μm,能量 110 ~250 mw,时间 0.1 ~0.15 s,光斑反应Ⅰ ~ Ⅱ级。雷珠单抗治疗:手术室内,用 30G 注射针头于角巩膜缘后 3.5 mm 处进针,玻璃体腔内注入雷珠单抗 0.05 mL。

1.3 观测指标

眼底检查、FFA 裂隙灯、前置镜下及 FFA 观察所有患者治疗前、治疗 3 个月后的眼底情况。最佳矫正视力(visual acuity with correction,VAcc)测量所有患者治疗前及治疗 3 个月后最佳矫正视力的情况。定义视力提高即治疗后与治疗前比较在视力表中提升 1 排及以上,视力不变即治疗后与治疗前比较仍在视力表中同一排,视力下降即治疗后与治疗前比较在视力表中下降 1 排或更多。黄斑区 OCT 分别测得所有患者黄斑视网膜各区的平均厚度,包括治疗前、治疗 3 个月后的情况。

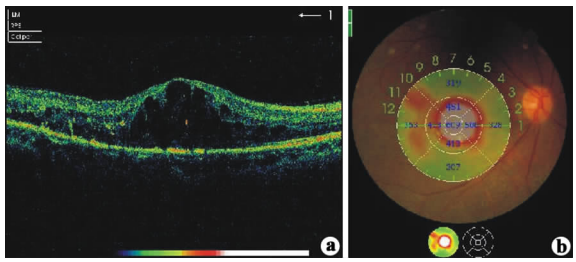
1.4 数据分析

根据研究对象情况,VAcc 改变比例比较采用 χ^2 检验,VAcc 数值变化及黄斑区视网膜平均厚度变化比较选择配对 t 检验进行统计学分析,采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学处理。

2 结果

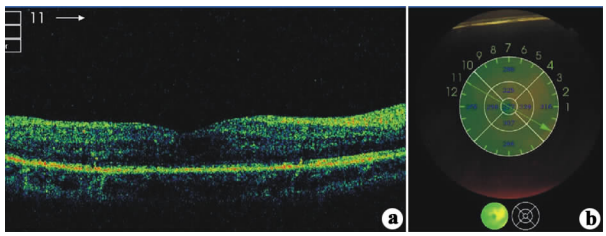
2.1 治疗后的观察

眼底检查、FFA 均可见黄斑水肿不同程度的改善情况,且未见明显的出血、渗出、眼内炎、玻璃体积血及视网膜脱离等治疗并发症。同一只眼在治疗前、治疗 3 个月后黄斑 OCT 的变化情况,黄斑区水肿可见到明显消退(图 1、图 2)。



a:黄斑视网膜形态;b:黄斑视网膜各区厚度

图 1 治疗前黄斑 OCT 的初始情况



a:黄斑视网膜形态;b:黄斑视网膜各区厚度

图 2 治疗 3 个月后黄斑 OCT 的变化

2.2 VAcc 变化情况

对 2 组患者治疗前和治疗 3 个月后 VAcc 的检测情况分别进行了统计,并计算 2 组患者治疗后较治疗前视力改善的比例,结果显示,治疗前视力比较,2 组差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前视力相比,2 组治疗后视力均显著提高,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后视力组间比较,观察组好于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。治疗后视力改善比例(包括提高及不变两个等级资料)组间比较,观察组情况优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 所有患者治疗前与治疗后 VAcc 的情况

组别	总眼数(只)	治疗前	治疗 3 个月后
观察组	13	0.11 ±0.25	0.55 ±0.17 *#
对照组	24	0.16 ±0.18	0.34 ±0.23 *

*:与治疗前相比,$P<0.05$;#:与对照组相比,$P<0.05$

表 3 治疗前较治疗后 VAcc 的变化比例

组别	总眼数(只)	治疗 3 个月后变化眼只数[例(%)]		
		提高	不变	下降
观察组	13	9(69.23) *	1(7.69) *	3(23.08)
对照组	24	9(37.50)	8(33.33)	7(29.17)

*:与对照组相比,$P<0.05$

2.3 黄斑区视网膜厚度

所有纳入患者,通过黄斑区 OCT,检测治疗前及治疗 3 个月后的视网膜黄斑各区厚度,然后进行计算取平均值,获得每只眼治疗前后黄斑视网膜各区的平均厚度值;并分别将观察组和对照组治疗前后总的黄斑视网膜各区平均厚度情况进行统计、分析。统计学分析显示,治疗前黄斑区视网膜厚度比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$);2 组治疗后黄斑区视网膜厚

度较治疗前均降低($P<0.05$),治疗后黄斑区视网膜厚度组间比较,观察组视力好于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 治疗前后黄斑区视网膜平均厚度情况

组别	总眼数(只)	治疗前厚度(μm)	治疗 3 个月后厚度(μm)
观察组	13	510.75 ±61.06	253.41 ±39.12 *#
对照组	24	487.47 ±43.41	358.81 ±43.24 *

*:与治疗前相比,$P<0.05$;#:与对照组相比,$P<0.05$

3 讨论

本研究通过设计实验组和对照组来比较观察单纯氪激光光凝与玻璃体腔注射雷珠单抗联合氪激光光凝对 DME 的疗效。经过收集、整理随访数据,并对其进行分析的结果显示,单纯氪激光光凝与玻璃体腔注射雷珠单抗联合氪激光光凝对 DME 均有疗效。对比检测指标结果显示,玻璃体腔注射雷珠单抗联合氪激光光凝相对于单纯氪激光光凝,其治疗 DME 的术后视力恢复效果更显著、黄斑水肿吸收效果更明显,且未见明显的并发症。

回顾糖尿病视网膜病变的临床病理过程,其表现为微血管瘤的形成,视网膜毛细血管、小动脉闭锁,新生血管和纤维组织增殖,玻璃体内纤维血管组织收缩和并发性视网膜后脱离。显微改变是毛细血管周细胞坏死,随后内皮细胞变薄,内屏障受损,血管内液体成分渗出到组织中[1]。当病变发生在黄斑区微血管时的表现即为黄斑水肿、渗出等。糖尿病视网膜病变黄斑水肿的原因包括:黄斑区的渗出、视网膜水肿、视网膜缺血等[6,10]。黄斑水肿的定义包含:①视网膜水肿在黄斑中心凹 500 μm 之内(约视盘直径的 1/3);②硬性渗出在黄斑中心凹 500 μm 之内,附近视网膜增厚;③视网膜水肿大于 1500 μm,累积黄斑中心凹[11]。按美国 DR 早期治疗研究组(ETDRS)的标准将黄斑水肿分为 3 型:①局限水肿型。FFA 显示荧光素渗漏主要来自黄斑区单个或成簇的微血管瘤,或来自小段扩张毛细血管的渗漏,晚期渗漏仅占黄斑的局部区域。眼底可见黄斑区局灶性视网膜水肿、增厚、微血管瘤,硬性渗出环绕于水肿区呈放射状或条状、簇状排列。②弥漫水肿型。FFA 显示荧光素渗漏来自视网膜或脉络膜毛细血管,形成黄斑广泛荧光素渗漏,占据整个黄斑区。眼底可见视网膜后极部毛细血管大片弥漫渗漏区,可弥散至上下血管弓,无硬性渗出,可伴囊腔形成。③囊样水肿型。FFA 显示黄斑形成花瓣状或蜂房样荧光素渗漏,常合并黄斑弥漫水肿,也可单独发生[12]。有研究[13]报道,DR 患者黄斑形态的改变、黄斑的渗漏程度及黄斑视网膜厚度是相互影响的,故早期发现并诊断糖尿病视网膜病变黄斑水肿对后续的治疗及视网膜功能的恢复意义重大。

以往临床上对糖尿病黄斑水肿的治疗主要为激光光凝。对于局部的黄斑水肿,一般选择逐一光凝。而针对弥漫性黄斑水肿,即弥漫性扩张的毛细血管渗漏,可在水肿或无灌注区距离黄斑中心 20D 内,选择格栅或大“C”字形光凝。激光光凝的作用机制是破坏缺血区视网膜,在黄斑中心凹与受累视网膜之间形成一道屏障,阻止毛细血管渗出及出血进入,降低需氧量,防止新生血管的形成,并使已经形成的新生血管退化[8]。进一步研究发现,DR 的发生、进展与多元醇代谢通路异常、蛋白质非酶糖基化产物堆积、蛋白激酶 C 活化及血管紧张素酶系统等的作用有关。针对这些机制,目前治疗 DR 的药物有羟苯磺酸钙、胰激肽原酶、醛糖还原酶、蛋白激酶 C 抑制剂、抗 VEGF、高级糖化终产物(advanced glycation end products, AGEs)抑制剂、肿瘤坏死因子相关药物等[2,5]。临床上较广泛用于减轻糖尿病视网膜病变黄斑水肿的局部用药方法为玻璃体腔注射曲安奈德,每次注射计量为 20 mg[11]。虽然其术后短期内消退黄斑水肿的治疗效果较好,但维持的时间较短,且病变容易反复。

雷珠单抗作为一种继阿伐单抗(avastin)后的新型抗 VEGF 的单克隆抗体,玻璃体腔局部注射的治疗机制是拮抗新生血管形成[9,14],从而减轻视网膜渗出、水肿、出血等,因而对黄斑水肿有效[15]。雷珠单抗于 2009 年正式进入临床应用,在我国上市时主要用于眼底病老年性黄斑变性及视网膜动静脉阻塞的治疗[16],近几年才开始在临床上用于糖尿病视网膜病变黄斑水肿的治疗,故有关亚洲人群,尤其是我国人群,其对 DME 的治疗效果观察报道文献极少。故而本研究分组设计、对比分析了单纯氪激光光凝与玻璃体腔注射雷珠单抗联合氪激光光凝对 DME 的有效性及安全性。结果证实,抗 VEGF 药物在治疗 DME 中对消退黄斑水肿、提高视力具有显著的优越性和稳定性,且局部玻璃体腔注射可避免血 - 视网膜屏障对药物疗效的影响。雷珠单抗结合氪激光光凝,通过 2 种不同机制联合治疗 DME,值得在临床上推广。但需注意玻璃体腔注射术前、术后的预防感染及术中的无菌操作,防止眼内炎的发生。本研究首次在国内探索了玻璃体腔注射雷珠单抗联合氪激光光凝治疗 DME 的效果,并初步证明了玻璃体腔注射雷珠单抗联合氪激光光凝治疗 DME 的临床效果明显、维持时间可观,而且未见明显的并发症。但其远期疗效及治疗疗程尚不清楚,还有待于进一步的随访及大样本研究观察、探索来明确。

聚丙烯酰胺水凝胶注射隆乳术后并发症的分析与处理

石海山,曹 川,陈 亮,李晓格,李世荣 (第三军医大学西南医院整形美容外科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨聚丙烯酰胺水凝胶(PAAG)注射隆乳术后并发症及治疗方法。**方法** 212 例 PAAG 注射隆乳术后患者,对其术后并发症的临床表现及治疗结果进行回顾性分析总结,寻找理想的治疗和处理方法。**结果** 212 例 PAAG 注射隆乳术后患者主要的并发症包括乳房硬块或硬结 131 例、乳房或胸部疼痛 65 例、注射材料移位 28 例、发热 9 例、感染 14 例、乳房畸形或双侧乳房不对称 25 例。出现 1 种临床症状者 152 例,同时有 2 种及以上临床症状者 60 例。所有病例均采用经乳晕切口直视下手术或直接用针抽吸取出 PAAG。2 种手术方法在切口 I 期愈合率、术后乳房形态满意率及疼痛缓解率无明显差异,但经乳晕切口直视下手术的 PAAG 清除率及二次手术率要明显优于直接用针抽吸。**结论** PAAG 注射隆乳术后并发症较多,经乳晕切口直视下手术是取出 PAAG 及处理相关并发症的有效方法。

[关键词] 聚丙烯酰胺水凝胶;隆乳;并发症
[中图分类号] R622.9 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)03-0263-04

Clinical analysis and management of complications of breast augmentation with injected polyacrylamde hydrogel

SHI Hai-Shan, CAO Chuan, CHEN Liang, LI Xiao-Ge, LI Shi-Rong (Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To discuss the clinical manifestation and treatment of the complications caused by injected polyacrylamde hydrogel(PAAG) for breast augmentation. **Methods** This retrospective research was performed among 212 patients who undergoing breast augmentation with injected polyacrylamde hydrogel. The clinical manifestation and treatment outcome of the complications were analyzed and summarized, which is aim to search an effective treatment method. **Results** For the 212 patients, the main complications were breast multiple indurations (131 cases), fever (9 cases), infection (14 cases), breast pain (65 cases), PAAG displacement (28 cases) and secondary deformity or asymmetry (25 cases). 152 cases experienced one clinical symptom, the rest patients simultaneously undergone no less than two

doi:10.11659/jjssx.10E014061
[收稿日期] 2014-12-12 [修回日期] 2014-12-22

[参考文献]

[1] Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy[J]. N Engl J Med, 2012, 366(13): 1227 – 1239.
[2] Nakamura S, Iwasaki N, Funatsu H, et al. Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009, 247(1): 21 – 26.
[3] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 556 – 564.
[4] Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2003, 136(1): 122 – 135.
[5] Kumar B, Gupta SK, Saxena R, et al. Current trends in the pharmacotherapy of diabetic retinopathy[J]. J Postgrad Med, 2012, 58 (1): 132 – 139.
[6] Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema [J]. Curr Diab Rep, 2012, 12(4): 346 – 354.
[7] Kernt M, Cheuteu RE, Cserhati S, et al. Pain and accuracy of focal laser treatment for diabetic macular edema using a retinal navigated lase (Navilas) [J]. Clin Ophthalmol, 2012, 6(1): 289 – 296.
[8] 刘晓玲,孙心铨. 重视糖尿病视网膜病变以及眼底病激光光凝的规范化治疗[J]. 中华眼底病杂志, 2010, 26(2): 101 – 104.
[9] Garnock-Jones KP. Ranibizumab: in macular oedema following retinal vein occlusion [J]. Drugs, 2011, 71(4): 455 – 463.
[10] Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies[J]. Diabetes Care, 2003, 26(9): 2653 – 2664.
[11] Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema[J]. World J Diabetes, 2013, 4(6): 295 – 302.
[12] Pelzek C, Lim JI. Diabetic macular edema: review and update[J]. Ophthalmol Clin North Am, 2002, 15(4): 555 – 563.
[13] 孙 成,孟晓红,张敏芳,等. 糖尿病视网膜病变黄斑拱环形态改变的临床研究[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(4): 351 – 354.
[14] Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis [J]. Ophthalmol Clin North Am, 2006, 19(3): 335 – 344.
[15] Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(1): 77 – 88.
[16] Ferrara N, Damico I, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an antivascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. Retina, 2006, 26(8): 859 – 870.

(编辑:魏 源)