

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.05.024

雷珠单抗联合羟苯磺酸钙对糖尿病性黄斑水肿患者视力的影响*

卓业辉¹, 蔡业海¹, 赵楠楠²

(1. 海南省万宁市人民医院眼科, 海南 万宁 571500; 2. 海南医学院第一附属医院眼科, 海南 海口 570103)

摘要:目的 探讨雷珠单抗联合羟苯磺酸钙对糖尿病性黄斑水肿(DME)患者视力的影响。方法 选取海南省万宁市人民医院2017年7月至2019年7月收治的DME患者106例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各53例。对照组患者口服羟苯磺酸钙,观察组患者在此基础上于玻璃体内注射雷珠单抗。结果 观察组患者总有效率为90.57%,明显高于对照组的75.47% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者最佳矫正视力(BCVA)明显高于对照组 ($P < 0.05$),黄斑中心厚度(CMT)明显低于对照组 ($P < 0.05$),血清血管内皮生长因子(VEGF)和低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$);观察组和对照组患者不良反应发生率相当(7.55%比15.09%, $P > 0.05$)。结论 雷珠单抗联合羟苯磺酸钙治疗DME临床疗效良好,可矫正视力,降低黄斑中心厚度,调节血清VEGF和HIF-1 α 水平,且安全性较高。

关键词:雷珠单抗;羟苯磺酸钙;糖尿病;视网膜病变;黄斑水肿;视力

中图分类号:R969.4;R988.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)05-0088-03

Effect of Ranibizumab Combined with Calcium Dobesilate on Visual Acuity in Patients with Diabetic Macular Edema

ZHUO Yehui¹, CAI Yehai¹, ZHAO Nannan²

(1. Department of Ophthalmology, Wanning People's Hospital, Wanning, Hainan, China 571500; 2. Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570103)

Abstract: Objective To investigate the effect of ranibizumab combined with calcium dobesilate on visual acuity in patients with diabetic macular edema(DME). **Methods** Totally 106 patients with DME admitted to Wanning People's Hospital from July 2017 to July 2019 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 53 cases in each group. The patients in the two groups took calcium dobesilate orally, on this basis, the patients in the observation group were given intrabulbar injection of ranibizumab. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.57%, which was significantly higher than 75.47% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the best-corrected visual acuity(BCVA) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the central macular thickness(CMT) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum vascular endothelial growth factor(VEGF) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(7.55% vs. 15.09%, $P > 0.05$). **Conclusion** Ranibizumab combined with calcium dobesilate is effective and safe in the treatment of patients with DME, which can significantly improve the BCVA, reduce the central macular thickness and regulate the levels of VEGF and HIF-1 α .

Key words: ranibizumab; calcium dobesilate; diabetes mellitus; retinopathy; macular edema; visual acuity

糖尿病性黄斑水肿(DME)为糖尿病常见并发症,发生率为24.7%~37.5%,轻者视力受损,严重者失明^[1-2]。其病理机制主要为视网膜微血管或新生血管受损,目前临床主要采用激光和药物治疗DME。羟苯磺酸钙为微血管保护剂,是治疗DME的常规药物,但单用疗效不佳^[3]。抗血管内皮生长因子(VEGF)制剂通过作用新生血管的靶点,抑制VEGF和调节血-视网膜屏障,促进视网膜内液吸收,可改善DME^[4]。雷珠单抗为常用抗VEGF药物,治疗DME疗效较好^[5-6]。本研究中探讨了

雷珠单抗联合羟苯磺酸钙治疗DME的疗效,为优化DME治疗方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[7]糖尿病诊断标准;符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[8]DME诊断标准;年龄不小于18岁;未进行其他治疗;自愿参与本研究并签署知情同意书。

*基金项目:海南省2019年度卫生计生行业科研项目[19A200104]。

第一作者:卓业辉,男,大学本科,主治医师,研究方向为结膜炎、白内障与翼状胬肉的诊治,(电子信箱)zyh7963@163.com。

排除标准:其他器质性疾病;恶性肿瘤;伴其他眼部疾病;对本研究拟用药物过敏;参与其他研究。

病例选择与分组:选取海南省万宁市人民医院2017年7月至2019年7月收治的DME患者106例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各53例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 53$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 53$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别(例)	男	33	2.437	0.119
	女	20		
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	52.45 ± 15.67	54.29 ± 14.55	0.626	0.532
糖尿病病程($\bar{X} \pm s$,年)	8.71 ± 2.63	8.15 ± 2.90	1.041	0.300
DME分型(例)	局部水肿	29	1.420	0.233
	弥漫水肿	24		

1.2 方法

两组患者均予常规降糖、降压、调脂治疗,控制在以下范围内,糖化血红蛋白(HbA_{1c}) < 6.5%,空腹血糖(FBG) < 6.5 mmol/L,餐后2h血糖(2hBG) < 8.0 mmol/L,血压(BP) < 140/90 mmHg。

对照组口服羟苯磺酸钙胶囊(北京京丰制药集团有限公司,国药准字H20010795,规格为每粒0.5),每次0.5g,每日3次。观察组在对照组基础上,术前3d予盐酸左氧氟沙星滴眼液(江西珍视明药业有限公司,国药准字H20163252,规格为每瓶按C₁₈H₂₀FN₃O₄计5mL:24.4mg)滴眼,每日3次;术前,冲洗双眼泪道及结膜囊,常规消毒后,对眼部进行局部麻醉,以角膜缘3.5mm的睫状体部位为进针点,于玻璃体内注射雷珠单抗注射液(Novartis Pharma Schweiz AG,注册证号S20170003,规格为每支10mg/mL,每瓶0.20mL)0.05mg,注射完后用无菌棉签轻微按压注射点5s;术后对患处涂抹眼膏并包扎;每4周注射1次,共3次。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:最佳矫正视力(BCVA),采用国际标准对数视力表在光线均匀、适宜的环境下测量视力,测量3次,取平均值。黄斑中心厚度(CMT),采用美国RTVue-100-2型光学相干断层扫描仪在暗房内检测黄斑中心厚度。采集患者治疗前和治疗3个月后的玻璃体液标本各0.2mL,注入微型离心管中,-80℃保存,采用酶联免疫吸附法检测VEGF、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平,试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司,严格按试剂盒说明书及仪器操作程序进行操作。观察并记录治疗期间患者不良反应发生情况。

疗效判定^[9]:根据黄斑病灶恢复情况和视力检查结果综合判定。显效,黄斑水肿病灶减少2/3以上,视力进步 ≥ 4 行或视力 ≥ 1.0 ;有效,黄斑水肿减少1/3~2/3,视力进步大于2行,小于4行;无效,黄斑水肿无明显减小甚至扩大,视力无明显提高甚至下降。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 53$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 53$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	29(54.72)	19(35.85)	5(9.43)	48(90.57)
对照组	24(45.28)	16(30.19)	13(24.53)	40(75.47)
χ^2 值				4.283
P 值				0.038

表3 两组患者BCVA和CMT比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

Tab. 3 Comparison of BCVA and CMT between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	BCVA		CMT(μ m)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	0.48 ± 0.09	0.61 ± 0.16*	315.23 ± 28.47	202.75 ± 24.86*
对照组	0.46 ± 0.11	0.53 ± 0.14*	308.63 ± 29.52	270.41 ± 27.52*
t 值	1.024	2.739	1.172	13.282
P 值	0.308	0.007	0.244	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, $P < 0.05$, as well as Tab. 4.

表4 两组患者VEGF和HIF-1 α 水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

Tab. 4 Comparison of VEGF and HIF-1 α levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	VEGF(pg/L)		HIF-1 α (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	275.69 ± 21.05	102.45 ± 13.78*	265.74 ± 29.89	152.80 ± 17.75*
对照组	280.59 ± 23.41	154.85 ± 16.66*	271.63 ± 32.45	210.45 ± 21.84*
t 值	1.133	17.644	0.972	14.913
P 值	0.260	0.000	0.333	0.000

3 讨论

血-视网膜屏障或色素上皮屏障受损,均会引起黄斑水肿。DME的发病机制为糖尿病患者机体的血糖水平较高,该状态下患者机体组织器官的微血管发生病变,损害视网膜屏障功能,使血管内液体大量渗出,而渗

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=53]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), n=53]

组别	恶心呕吐	发热	腹胀	合计
观察组	2(3.77)	0(0)	2(3.77)	4(7.55)
对照组	0(0)	3(5.66)	5(9.43)	8(15.09)
χ^2 值				1.504
P 值				0.220

出的液体堆积在视网膜上皮层及相关神经纤维层,牵连到黄斑区,引起黄斑水肿^[10-11]。DME 的治疗方法有药物、激光、手术等,但激光和手术都有一定局限性,故药物仍是首选治疗方法^[12]。

本研究中,观察组的总有效率明显高于对照组,且两组患者治疗后的视力均明显改善,观察组改善程度明显优于对照组($P < 0.05$),观察组黄斑中心厚度明显薄于对照组($P < 0.05$)。可见,雷珠单抗联合羟苯磺酸钙治疗 DME 的疗效优于单用羟苯磺酸钙。这可能是由于雷珠单抗在一定程度上可通过改善玻璃体结构而减少视网膜厚度,提高疗效。

VEGF 可通过增加血管通透性使机体出现炎症,且能通过促进血管内皮细胞增生,形成新的毛细血管。当组织出现缺血、缺氧、炎症时,VEGF 的表达增强,引起病态的新生血管形成,破坏血-视网膜屏障,糖尿病患者体内高水平的 VEGF 会损伤患者的视力^[13]。HIF-1 α 是一种能调节缺氧反应的转录因子,当组织缺氧时, HIF-1 α 会通过去羟基化增加其活性,同时能引起 VEGF 等多种促血管生成因子的表达和释放,形成恶性循环^[14]。本研究中,两组患者治疗后的 VEGF 和 HIF-1 α 水平均明显低于本组治疗前,观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。可见,2种方法均能降低 VEGF 和 HIF-1 α 的表达,而雷珠单抗联合羟苯磺酸钙降低 VEGF 和 HIF-1 α 水平更明显,与既往研究结果^[15-17]类似。这可能是由于雷珠单抗可通过靶向抑制机体的 VEGF,同时还能阻断其所有活性亚型,以抑制新生血管的形成^[18]。随访6个月后,观察组不良反应发生率略低于对照组,提示雷珠单抗联合羟苯磺酸钙用于治疗 DME 不会增加药品不良反应。

综上所述,雷珠单抗联合羟苯磺酸钙治疗 DME 临床疗效较好,可矫正视力,降低黄斑中心厚度,调节血清 VEGF 和 HIF-1 α 水平,且安全性较高。

参考文献

[1] 张庆峰,王晓慧. 羟苯磺酸钙与曲安奈德对糖尿病黄斑水肿患者血清内皮生长因子和细胞间黏附分子-1的影响比较[J]. 中国药业,2019,28(5):58-60.
[2] HSIEH YT, TSAI MJ, TU ST, et al. Association of abnormal renal profiles and proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema in an asian population with type 2 diabetes[J]. *Jama Oph-*

thalmology, 2018, 136(1):68-74.

[3] 王珏,杜玮,李燕. 羟苯磺酸钙联合复方血栓通胶囊治疗老年糖尿病视网膜病变的疗效及对血液流变学的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(8):1603-1606.
[4] 陈有信,汤加. 抗血管内皮生长因子治疗眼部新生血管性疾病问题与挑战[J]. 中华实验眼科杂志,2019,37(1):1-4.
[5] 陈珊娜,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.
[6] ANTOSZYK AN, TARNOWSKI KW, BASU K, et al. Ranibizumab in diabetic retinopathy with or without diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology Retina*, 2020, 4(10):1034-1036.
[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
[8] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. 中华眼科杂志,2014,50(11):851-865.
[9] 郜会龙,郜利会,李彦红,等. 当归四逆汤联合激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿疗效及对黄斑中心厚度的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(3):247-249.
[10] HOLLÓ G, AUNG T, CANTOR LB, et al. Cystoid macular edema related to cataract surgery and topical prostaglandin analogs: mechanism, diagnosis, and management[J]. *Survey of Ophthalmology*, 2020, 65(5):496-512.
[11] MILLER K, FORTUN JA. Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies[J]. *Asia Pacific Journal of Ophthalmology*, 2018, 7(1):28-35.
[12] 邓玲,潘颖喆,张亚琼,等. 球后与玻璃体腔注射曲安奈德联合激光治疗糖尿病黄斑水肿的疗效比较[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(8):1457-1460.
[13] 尚彦霞,王鑫,解世朋,等. 玻璃体切除术联合康柏西普治疗增殖型糖尿病视网膜病变合并黄斑水肿的临床疗效观察[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(16):122-124.
[14] 蔡晖,石华宗,杨豫湘. 过表达低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)对体外培养人视网膜血管内皮细胞增殖,炎症反应及血管生成的影响[J]. 眼科新进展,2019,39(1):32-35.
[15] 黄燕卿,许锻炼,蔡幼妹,等. 羟苯磺酸钙胶囊联合雷珠单抗治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(23):2707-2710.
[16] 陈梅,曾志成,彭俊,等. 益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普对糖尿病黄斑水肿患者玻璃体液 HIF-1 α 和 VEGF 表达影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2):149-153.
[17] 郭庆敏,孟旭霞,胡逸,等. 缺氧诱导因子-2 α 在增生型糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(2):110-115.
[18] 王昞,武炳慧,吴惠琴,等. 康柏西普与雷珠单抗治疗黄斑水肿临床研究[J]. 陕西医学杂志,2018,47(4):524-526.

(收稿日期:2020-09-02)