

Real-World Evidence of Diabetic Macular Edema Treated by Micro-Pulse Laser Therapy Combined with Anti-VEGF

Gang Qiao^{1*}, Qiangxing Zou¹, Chunmei He¹, Kui Cao¹, Wanjiang Dong¹, Wenyong Liao², Dongbin Chen²

¹Mianyang Wanjiang Eye Hospital, Mianyang Sichuan

²Guangyuan Wanjiang Eye Hospital, Guangyuan Sichuan

Email: *qiaogang3@163.com, qiaogang3@hotmail.com

Received: Feb. 28th, 2019; accepted: Mar. 15th, 2019; published: Mar. 22nd, 2019

Abstract

Objective: To observe the effect of anti-VEGF and micro-pulse laser in the treatment of macular disease in real-world. **Methods:** In this prospective cohort study, 73 patients (125 eyes) of DME were included to analysis. The data include BCVA, CMT, times of laser treatment and anti-VEGF from November 2016 to November 2017 in Mianyang Wanjiang Eye Hospital. Patients were divided into two groups according to the severity of diabetic retinopathy. 33 patients (45 eyes) were in NPDR group and 40 patients (80 eyes) were in PDR group. The therapeutic schedule was drawn up with treat as needed: anti-VEGF (Conbercept) was given when CMT > 400 μ m and laser treatment was given when CMT < 400 μ m. The follow-up was 6 months. **Results:** Compared with the baseline, both groups gain better BCVA and CMT. In NPDR Group, the BCVA was from 4.43 ± 0.9 to 4.76 ± 1.7 ($t = 2.27$, $p < 0.05$); CMT was from 492.5 ± 72.6 to 238.6 ± 29.7 ($t = 27.52$, $p < 0.05$). In PDR group, the BCVA was from 4.23 ± 0.8 to 4.52 ± 1.1 ($t = 2.84$, $p < 0.05$); CMT was from 516.7 ± 23.4 to 287.6 ± 17.3 ($t = 62.65$, $p < 0.05$). In the last follow-up, the BCVA was not different ($t = 0.80$, $p > 0.05$), but CMT ($t = 11.67$, $p < 0.05$) was different between two groups. The average anti-VEGF times were 3.5 ± 1.2 and the average laser treatment was 4.7 ± 2.3 in NPDR group. They were less than in PDR group with 4.8 ± 2.4 injects and 5.2 ± 1.7 laser treatments ($P < 0.05$). **Conclusions:** The real-world evidence shows that it is effective for DME with treat as needed by micro-pulse laser therapy combined with anti-VEGF. Less treatment times were taken in NPDR than PDR patients.

Keywords

Micro-Pulse Laser, Diabetic Macular Edema, Real-World Evidence

*通讯作者。

抗VEGF联合微脉冲激光按需治疗糖尿病性黄斑水肿的真实世界研究

乔岗^{1*}, 邹强性¹, 何春梅¹, 曹奎¹, 董万江¹, 廖文勇², 陈冬斌²

¹绵阳万江眼科医院, 四川 绵阳

²广元万江眼科医院, 四川 广元

Email: *qiaogang3@163.com, qiaogang3@hotmail.com

收稿日期: 2019年2月28日; 录用日期: 2019年3月15日; 发布日期: 2019年3月22日

摘要

目的: 分析真实世界中抗VEGF联合微脉冲激光治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)的临床效果。**方法:** 采用前瞻性队列研究方案, 绵阳万江眼科医院2016年11月至2017年11月共73例(125眼)DME纳入分析, 按糖尿病视网膜病变(DR)的程度分为非增殖期(NPDR)组33例(45眼)和增殖期(PDR)组40例(80眼)。治疗方案采用按需治疗原则, 即: 当视网膜中央厚度(CMT)大于400 μm 时给予抗VEGF治疗(康柏西普玻璃体注射), 当CMT小于400 μm 则采用微脉冲激光治疗。观察两组注药次数、微脉冲激光次数, BCVA和CMT, 随访时间半年。**结果:** 两组末次随访BCVA和CMT均较基线值有改善, NPDR组BCVA从 4.43 ± 0.9 提高到 4.76 ± 1.7 ($t = 2.27, p < 0.05$); CMT从 492.5 ± 72.6 减小为 238.6 ± 29.7 ($t = 27.52, p < 0.05$)。PDR组BCVA从 4.23 ± 0.8 提高到 4.52 ± 1.1 ($t = 2.84, p < 0.05$); CMT从 516.7 ± 23.4 降低到 287.6 ± 17.3 ($t = 62.65, p < 0.05$)。两组末次随访BCVA比较无明显统计学差异($t = 0.80, p > 0.05$)。两组末次随访CMT比较有统计学意义($t = 11.67, p < 0.05$)。NPDR组平均注药 3.5 ± 1.2 次和平均微脉冲激光 4.7 ± 2.3 次, 少于PDR组平均注药 4.8 ± 2.4 次和平均微脉冲激光 5.2 ± 1.7 次, p 值均 < 0.05 。**结论:** 在真实世界中, 微脉冲激光联合抗VEGF按需治疗DME可有效改善患者视力和黄斑水肿程度, NPDR合并DME治疗次数少于PDR患者。

关键词

微脉冲激光, 糖尿病性黄斑水肿, 真实世界研究

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

微脉冲激光因其微创、低廉、可重复、易操作的优势在临床中的应用越来越广, 糖尿病性黄斑水肿就是其主要适应症之一。临床实践中对于黄斑水肿程度很重的患者往往需要联合抗VEGF治疗才能达到治疗效果。在临床中如何结合这两种新技术的优势? 笔者设计了前瞻性队列研究, 采用真实世界按需治疗的原则予以评估, 汇报结果如下。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

2016年11月至2017年11月在绵阳万江眼科医院治疗的DME患者73例(125眼)纳入分析,随访时间半年,按糖尿病视网膜病变(DR)的程度分为NPDR组33例(45眼)和PDR组40例(80眼)。治疗方案采用按需治疗原则即:当CMT大于400 μm 时给予抗VEGF治疗(康柏西普玻璃体注射),当CMT小于400 μm 则采用微脉冲激光治疗。观察两组注药次数、微脉冲激光次数,BCVA和CMT。

2.2. 纳入标准

① NPDR合并DME。② PDR已经完成了全视网膜光凝(包括有玻璃体手术史患者)合并DME。③ 18岁以上,血压、血糖控制平稳,无严重的肝肾功不全及其他全身疾病。排除标准:① 屈光介质不清,影响激光治疗。② 合并青光眼、葡萄膜炎等其他眼病影响治疗方案。③ 合并严重全身疾病不适应参加治疗者。④ 已经接受普通阈值激光或其他药物治疗者。研究获绵阳万江眼科医院医学伦理委员会许可,遵循赫尔辛基宣言的要求,对患者资料和隐私保密,所得资料仅用于科学研究。

2.3. 治疗方法

2.3.1. 微脉冲激光治疗方法

采用法国光太公司(Quantel Medical Supra 577Y型)阈值下微脉冲激光治疗仪(波长577 nm)。根据黄斑病变的范围、位置,事先设计好激光开始和终止程序。首先选择光斑大小200 μm ,在非治疗区域(视网膜鼻侧)测试可见的光斑,然后在微脉冲模式下进行滴定,能量减少到50%,按照推荐的能量参数以5%负载循环(占空比),在全视网膜镜下确认需要治疗的位置,光斑直径为140~160 μm ,曝光时间为0.2 s,功率500 mW。微脉冲激光重复治疗时间间隔为1个月。

2.3.2. 玻璃体腔注射康柏西普治疗方法

患者于眼科层流手术室内进行。注射前,均给予左氧氟沙星滴眼液(可乐必妥眼液,参天制药)点眼3天。进入手术室后,严格按照内眼手术标准,点表面麻醉剂(爱尔凯因滴眼液,点3次),常规以碘伏消毒,铺无菌孔巾,聚维酮碘稀释1倍后冲洗结膜囊,再以乳酸钠林格液充分冲洗。以30号针头距离角巩膜缘后3.5 mm睫状体平坦处注射10 mg/ml康柏西普0.05 ml(含Conbercept 0.5 mg)到玻璃体腔。注射结束以后,使用无菌棉签压迫穿刺处。术中若指测眼压高,可同时行前房穿刺降眼压。术毕,结膜囊内涂妥布霉素/地塞米松眼药膏,以无菌纱布遮盖。

2.4. 统计分析

随访时间半年。把随访时的最佳矫正视力(对数视力表)、黄斑中心厚度、注射次数、微脉冲激光次数、并发症等指标纳入分析。采用SPSS20.0版本的统计学软件,年龄、BCVA、CMT等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组之间数据两者比较用独立样本t检验(Independent-Samples T Test),以 $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

3. 结果

共73人(125眼)DME纳入研究,其中男性38例,女性35例,平均年龄 62 ± 3.5 岁,糖尿病病程3~18年。纳入NPDR组33例(45眼),PDR组40例(80眼),PDR组有25眼有玻璃体切除手术史,80眼均已完成PRP治疗经眼底荧光造影检查没有无灌注区。两组患者年龄、性别无明显差异,均在内科医生指导下血压、血糖控制平稳。两组治疗前以及治疗后末次随访时的平均BCVA、CMT见表1,典型病例治疗

前后 OCT 图像分析见图 1 至图 3。

Table 1. Indicators before and after treatment between the two groups

表 1. 两组患者治疗前后参数对比

眼数(眼)	平均抗 VEGF 治疗(次)	平均激光次数(次)	BCVA			CMT (um)		
			治疗前	治疗后	t/P 值	治疗前	治疗后	t/P 值
NPDR 组(45)	3.5 ± 1.2	3.7 ± 2.3	4.13 ± 0.9	4.78 ± 1.7	2.27/0.02	492.5 ± 72.6	238.6 ± 29.7	27.52/<0.01
PDR 组(80)	4.8 ± 2.4	5.2 ± 1.7	4.05 ± 0.8	4.58 ± 1.1	2.84/0.005	516.7 ± 23.4	287.6 ± 17.3	62.65/<0.01
t/P 值(组间比较)	3.4/<0.01	6.8/<0.01	0.51/0.61	0.80/0.43	/	2.75/0.006	11.67/<0.01	/

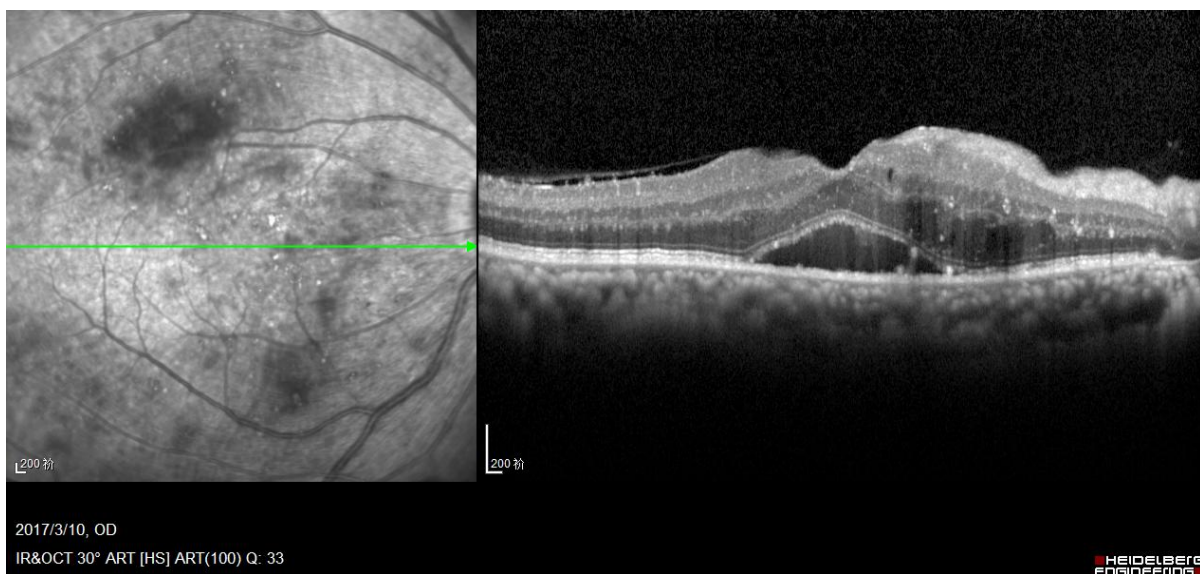


Figure 1. OCT image of a case with DME in PDR stage (before treatment)

图 1. PDR 合并 DME 患者治疗前 OCT 图像

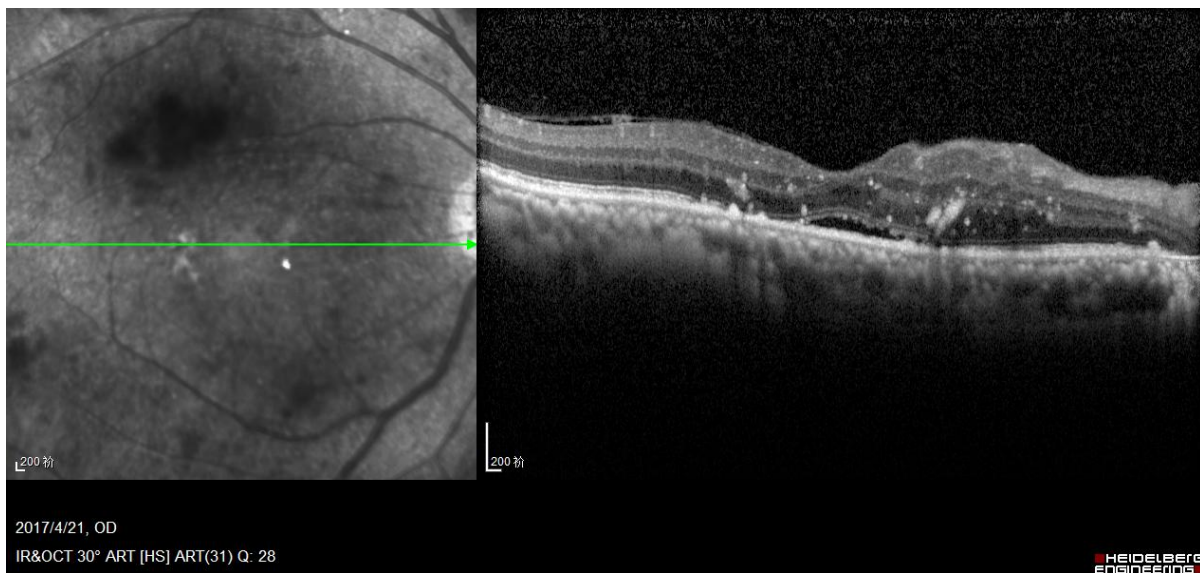


Figure 2. OCT image of a case with DME in PDR stage (after IV-Conbercept 1 month)

图 2. PDR 合并 DME 患者玻璃体注药(康柏西普)后 1 月 OCT 图像

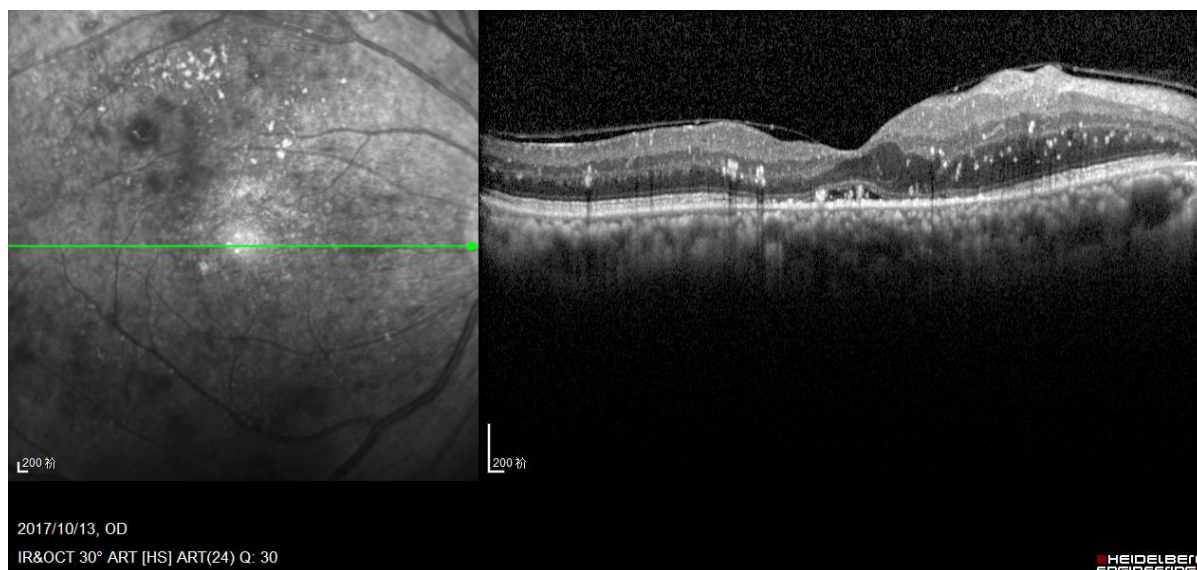


Figure 3. OCT image of the same case after adding twice micro-pulse laser treatment 6months

图 3. 同一患者追加 2 次微脉冲激光治疗后 6 月 OCT 图像

4. 讨论

近年来微脉冲激光治疗黄斑疾病在临床应用越来越广泛，可用于中心性浆液性视网膜脉络膜病变[1]、糖尿病性黄斑水肿[2]、视网膜分支静脉阻塞及中央静脉阻塞继发的黄斑水肿[3]等疾病的治疗，但在不同的疾病中疗效差别较大，临床医生对其褒贬不一。

目前关于 DME 的治疗研究繁多，不管是抗 VEGF 治疗的研究，还是激光治疗研究，包括临床随机对照(RCT)研究，多在特定的环境和干预下做出分析，其结论对临床应用有一定的指导意义[4]。然而在现实生活中患者的治疗受多因数的影响，临床医生和患者除了考虑治疗效果，还要考虑治疗的易操作及费用负担等问题，从而导致现实中临床治疗措施往往达不到和理论研究结论一致的效果。

如何帮助临床医生在 DME 治疗中抉择？另一种研究方法，非干预的真实世界研究(real-world evidence, RWE)，为其提供了一种思路。这种研究方法以真实临床环境为研究环境，不进行过多人为设定，所有干预均在受试者知情选择情况下进行，不存在接受无效治疗的情况，容易满足伦理学要求，样本量和研究时间也容易满足，具有外部效度高、无需严格设定、研究易于开展等优势，是 RCT 研究的良好补充[5] [6]。

笔者借鉴这种研究方法对 DME 设计了如前所述的按需治疗的方案，在研究中仅按疾病亚型分组，没有对患者的年龄、性别、病程等做严格限定，患者总体对治疗依从性较好，收集信息全面。

本研究数据显示微脉冲激光治疗联合抗 VEGF 治疗可以使黄斑水肿消退时间缩短，疗效提高，可以减少抗 VEGF 治疗次数，减少治疗成本，提高治疗的依从性，对于 DME 患者的临床管理有帮助。

虽然作为研究中主要治疗因素之一的微脉冲激光治疗机制目前仍不十分清楚[7]，但已有学者从动物实验到临床试验做了系列研究[8] [9]，形成了几种学说[10]：首先微脉冲激光以独特的激光工作方式(占空比)使得激光能量减弱并集中到视网膜色素上皮细胞(RPE)，避免了对视网膜内层的热灼伤以及对光感受器的损害，从而可以认为这是一种微创(微创)的激光治疗，因此我们把它用于黄斑区的重复治疗。其次是对 RPE 细胞的影响，有人认为是激光修复了受损的 RPE，使其恢复了功能，也有人认为是激光促进了 RPE 的再生和增生，强化了视网膜外屏障功能，还有人认为是激光通过某种机制打开了 RPE 细胞内的开关，使其分泌了包含了抗新生血管的某些细胞因子，通过这些因子达到了治疗作用。

笔者在临床应用中发现该激光治疗后起效较慢,但可维持较长时间,对于黄斑水肿程度高(CMT > 400 um)没有明显效果等特点,因此在研究中把它和抗 VEGF 联合治疗以希望达到理想效果。

本研究发现通过抗 VEGF 治疗可以使得高度的黄斑水肿迅速减轻,当黄斑中央厚度小于 400 um 后就可再给予微脉冲激光治疗以维持疗效。这样可以充分发挥两种治疗手段的优点,起到协同作用,减少各自的治疗次数,使患者获益。研究中 NPDR 组平均玻璃体注药 3.5 ± 1.2 次, PDR 组 4.8 ± 2.4 次,均比文献中单独使用抗 VEGF 次数少。鉴于目前在中国 DME 的抗 VEGF 治疗还未纳入医保,减少次数意味着节省了大量治疗费用以及减少了注射相关的并发症和风险,同时也提高了患者坚持治疗的依从性,从而减少盲的发生率。

无可否认,大量文献和临床实践均证明抗 VEGF 治疗对于黄斑水肿有良好的治疗效果,和发达国家一样,我国的黄斑水肿也已经进入了抗 VEGF 治疗的年代。由于 DME 常常需要多次、重复治疗,结合国情,我们认为在这个抗 VEGF 治疗时代激光治疗也没有过时。其中,微脉冲激光代表激光治疗的微创化,恰当的应用这种低廉而微创的技术可以获得满意的效果。我们的实践发现在真实世界中抗 VEGF 联合微脉冲激光按需治疗方案或许是一种很好的选择。

基金项目

四川省卫生和计划生育委员会普及应用项目(17PJ536);绵阳市科技计划项目(2018YFZJ031)。

参考文献

- [1] 曾苗, 宋艳萍. 微脉冲激光治疗急性中心性浆液性脉络膜视网膜病变疗效观察[J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(3): 230-234.
- [2] 徐斌, 戴奕娟, 梁丽, 等. 黄色微脉冲激光与传统格栅样激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿疗效比较[J]. 中华眼底病杂志, 2013, 29(1): 18-20.
- [3] Maruko, I., Koizumi, H., Hasegawa, T., *et al.* (2017) Subthreshold 577 nm Micropulse Laser Treatment for Central Serous Chorioretinopathy. *PLoS ONE*, **12**, e184112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184112>
- [4] 李敏, 时景璞, 于慧会. 真实世界研究与随机对照试验、单病例随机对照试验在临床治疗性研究中的关系比较[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(3): 342-344.
- [5] 席晓宇, 王欣, 陈磊. 医药卫生领域真实世界研究的主要问题及改进方法[J]. 卫生经济研究, 2016(12): 9-12.
- [6] Mack Christina, D., Dreyer Nancy, A., Bosco, J., 等. 利用真实世界数据为决策提供信息[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(1): 17-21.
- [7] Vujosevic, S., Martini, F., Convento, E., *et al.* (2013) Subthreshold Laser Therapy for Diabetic Macular Edema: Metabolic and Safety Issues. *Current Medicinal Chemistry*, **20**, 3267-3271. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990030>
- [8] Qiao, G., Guo, H.K., Dai, Y., *et al.* (2016) Sub-Threshold Micro-Pulse Diode Laser Treatment in Diabetic Macular Edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Ophthalmology*, **9**, 1020-1027.
- [9] Qiao, G. and Dong, W.J. (2017) Diabetic Macular Edema in Proliferative Stage Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agent and Triamcinolone Acetonide by Laser-Based Strategies. *International Journal of Ophthalmology*, **10**, 1113-1119.
- [10] 陈轶, 张凤. 眼科微脉冲半导体激光技术的研究现状[J]. 国际眼科纵览, 2006, 30(5): 350-353.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2167-6542，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：hjo@hanspub.org