

# Ranibizumab 玻璃体腔注射后糖尿病黄斑水肿患者中心视网膜厚度相对变化与视力预后的关系

韩月圣 魏文斌

100730 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室(韩月圣,现在中国核工业北京四〇一医院)

通信作者:魏文斌,Email:weiwenbintr@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.017

**【摘要】** 背景 抗 VEGF 药物 ranibizumab 玻璃体腔注射治疗糖尿病黄斑水肿(DME)的相关研究均以治疗前后中心视网膜厚度(CRT)绝对改变(ACRT)进行分析,而对治疗后 CRT 相对于治疗前 CRT(RCRT)或治疗前增厚的 CRT 减少程度(RCRTing)即相对变化量的研究较少。目的 探讨 DME 患者行 ranibizumab 玻璃体腔注射后 RCRT、RCRTing 在视力预后判断中的作用。方法 采用自身对照系列病例观察研究设计,于 2013 年 11 月至 2014 年 10 月在中国核工业北京四〇一医院眼科确诊的 30 例 30 眼临床显著糖尿病黄斑水肿(CSDME)患者,所有患眼均用 30 G 注射针头于颞下方角膜缘后 3.5 mm 处进入玻璃体腔,注射 10 mg/ml 的 ranibizumab 注射液 0.05 ml。分别于治疗前和治疗后 3、6 个月,利用 ETDRs 改良视力表测定 2.5 m 处的最佳矫正视力(BCVA)(LogMAR),计算治疗前与治疗后 6 个月 BCVA 绝对变化值(ABCVA);采用 SD-OCT 检测系统测量 CRT 黄斑中心直径 1.0 mm 处的 CRT,计算治疗后 6 个月患眼的 RCRT、RCRTing 值,分析 RCRT、RCRTing 与 ABCVA 间的关系。结果 CSDME 患者治疗前及治疗后 3、6 个月 BCVA 分别为(0.66±0.20)、(0.40±0.25)、(0.37±0.25)LogMAR,治疗前后 BCVA 比较差异有统计学意义( $F=36.79, P<0.05$ ),其中治疗后各时间点与治疗前比较视力明显改善,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),患眼的 ABCVA 为(0.30±0.21)LogMAR。治疗前、治疗后 3、6 个月 CRT 值分别为(508.63±130.44)、(331.07±71.84)和(311.77±64.47)μm,治疗前及治疗后不同时间点间 CRT 的总体比较差异有统计学意义( $F=49.78, P<0.05$ ),治疗后各时间点患眼的 CRT 值较治疗前均明显下降,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),患眼 ACRT 值为(196.87±140.59)μm。RCRT<35%组和 RCRT≥35%组患者的 ABCVA 分别为(0.13±0.13)、(0.44±0.14)LogMAR;RCRTing<69%组和 RCRTing≥69%组患者 ABCVA 分别为(0.07±0.09)、(0.41±0.15)LogMAR,与 RCRT<35%组比较,RCRT≥35%组 ABCVA(LogMAR)更好,CRT 则下降显著,差异均有统计学意义( $t=-6.27, -8.65, 均 P<0.05$ )。CSDME 患者 RCRT、RCRTing 与 ABCVA 均呈明显正相关( $r=0.86, 0.79, 均 P<0.05$ )。结论 RCRT、RCRTing 均能特征性反映 DME 患者接受 ranibizumab 治疗后视力及 CRT 变化,且与视力预后相关,RCRT 较 RCRTing 与 ABCVA 相关程度强;对于 CRT 值较大的患者采用 RCRTing 分析或许是首选。

**【关键词】** 糖尿病视网膜病变/药物治疗;黄斑水肿/治疗;中心视网膜厚度;视力;人源化单克隆抗体;体层摄影术,光学相干;玻璃体

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81272891);北京市自然科学基金项目(7112031、7092021)

**The relationship between central retinal thickness relative change and visual prognosis in diabetic macular edema patients following intravitreal injection of ranibizumab** Han Yuesheng, Wei Wenbin

Beijing Tongren Eye Center, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China (Han YS, Beijing 401 Hospital of China Nuclear Industry now)

Corresponding author: Wei Wenbin, Email: weiwenbintr@163.com

**[Abstract]** **Background** The studies on intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema (DME) primarily focuses on the absolute change of central retinal thickness, while the affection of the relative change of central retinal thickness (RCRT) or relative change of central retinal thickening (RCRTing) on visual prognosis has not been elucidated completely. **Objective** This study aimed to evaluate the effect of RCRT and RCRTing in assessing visual prognosis in DME patients following intravitreal injection of ranibizumab. **Methods** A self-controlled observational study was designed. Thirty eyes of thirty patients with clinically significant DME (CSDME) were recruited in Beijing 401 Hospital of China Nuclear Industry from November 2013 to October 2014. Ranibizumab

of 0.05 ml (10 mg/ml) was intravitreally injected by 30G syringe needle at 3.5 mm posterior corneal limbus. Best corrected visual acuity (BCVA) far 2.5 meters away modified ETDRs visual chart was examined before injection and 3 and 6 months after injection, and the BCVA difference value between before injection and 6 months after injection was calculated as the absolute BCVA (ABCVA). Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) system was employed to measure the central retinal thickness (CRT) and to calculate the RCRT and RCRTing value. The correlations of RCRT or RCRTing with ABCVA was analyzed. **Results** The LogMAR values were (0.66±0.20), (0.40±0.25) BCVA and (0.37±0.25) before injection and 3, 6 months after injection respectively in the CSDME patients, with a significant difference among them ( $F=36.79, P<0.05$ ). The values were obviously improved 3 and 6 months after injection compared with before injection (both at  $P<0.05$ ). The mean ABCVA (LogMar) of the patients was (0.30±0.21). The CRT 3, 6, pmyjd sgyrt omkryvopm values were (508.63±130.44), (331.07±71.84) and (311.77±64.47)  $\mu\text{m}$  before injection and respectively in the CSDME patients, showing a significant difference among them ( $F=49.78, P<0.05$ ). The CRT values were evidently reduced 3 and 6 months after injection in comparison with before injection (both at  $P<0.05$ ), and the mean ACRT value was (196.87±140.59)  $\mu\text{m}$ . The ABCVA values were (0.13±0.13), (0.44±0.14), (0.07±0.09) and (0.41±0.15) LogMAR in the RCRT<35% group, RCRT $\geq$ 35% group, RCRTing<69% group and RCRTing $\geq$ 69% group, respectively. Significant differences were found in ABCVA between the RCRT<35% group and RCRT $\geq$ 35% group ( $t=-6.27, -8.65$ , both at  $P<0.05$ ). RCRT and RCRTing showed the positive correlations with ABCVA in the CSDME patients ( $r=0.86, 0.79, P<0.05$ ).

**Conclusions** RCRT and RCRTing can identify well the optimal responders to intravitreal ranibizumab and predict BCVA improvement after treatment. RCRT has better association with ABCVA than RCRTing. RCRTing may be preferable when retinal thickening is more severe.

**[Key words]** Diabetes retinopathy/drug therapy; Macular edema/therapy; Central retinal thickness; Vision; Antibodies, monoclonal, humanized; Tomography, optical coherence; Vitreous body

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81272891); Beijing Natural Science Foundation (7112031、7092021)

糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的主要并发症之一。一项统计数据表明, DR 患者合并 DME 者达 7%, DME 已成为 DR 患者视力下降的主要原因<sup>[1-3]</sup>。DME 的发生与局部组织中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的过表达有关, VEGF 可影响内皮紧密结合蛋白的功能, 使血管通透性增加, 引起视网膜毛细血管渗漏、血-视网膜屏障破坏, 这也是抗 VEGF 药物治疗 DME 的主要机制。多个研究表明, 治疗 DME 的抗 VEGF 药物中 ranibizumab 疗效更为显著, ranibizumab 可以提高或稳定视力, 减轻视网膜水肿, 降低中心视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT), 且应用后眼部及全身并发症的发生率低<sup>[4-6]</sup>。这些研究主要分析 DME 患者接受 ranibizumab 治疗后 CRT 较治疗前增加或减少的绝对量, 而相对于治疗前 CRT 的相对变化, 即相对于治疗前 CRT (相对 CRT) 或治疗前增厚的 CRT (相对增厚的 CRT) 减少程度 (relative change in central retinal thickness or thickening, RCRT, RCRTing) 鲜见报道。频域 OCT (spectral domain OCT, SD-OCT) 可测定和确定视网膜水肿程度, 对病变区进行横向和轴向测量, 因此已广泛用于 DME 治疗后的疗效评估<sup>[7]</sup>。本研究中利

用 SD-OCT 技术比较 ranibizumab 治疗 DME 后 RCRT、RCRTing 的相对变化, 分析其与视力的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

采用自身对照系列病例观察研究设计。于 2013 年 11 月至 2014 年 10 月在中国核工业北京四〇一医院眼科纳入临床显著的糖尿病黄斑水肿 (clinically significant diabetic macular edema, CSDME) 患者 30 例 30 眼, 其中男 17 例 17 眼, 女 13 例 13 眼, 年龄 45~80 岁, 平均年龄 (63.10±9.06) 岁。纳入标准<sup>[8]</sup>: CRT $\geq$ 300  $\mu\text{m}$ ; 视网膜外界膜及光感受器内/外节 (inner segment/outer segment, IS/OS) 完整; 为中心注视。排除标准: 眼压 $\geq$ 21 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 者; 空腹血糖 $>8$  mmol/L 者; 曾接受视网膜激光光凝、玻璃体腔注射糖皮质激素类药物或抗 VEGF 药物治疗者; 白内障患者; 角膜白斑患者; 合并玻璃体黄斑牵拉、黄斑前膜、黄斑变性、黄斑硬性渗出、增生性 DR、青光眼、视神经疾病或葡萄膜炎者; 有内眼手术史者; 治疗过程中玻璃体腔积血者; 严重心脑血管疾病患者; 依从性差, 不接受按期随访者。所有纳入患者治疗前均行常规眼科检查, 包括最佳矫正视力 (best corrected visual

acuity, BCVA) 测定、裂隙灯显微镜、非接触式眼压、间接眼底镜和 SD-OCT。本研究方案经中国核工业北京四〇一医院伦理委员会审查和批准,患者及其家属在患者入组前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 Ranibizumab 的玻璃体腔注射 按照眼科无菌手术要求,用碘伏冲洗结膜囊,消毒铺巾,表面麻醉(盐酸奥布卡因滴眼液点眼,间隔 5 min,滴 3 次)。用 30 G 注射针头于患眼颞下方角膜缘后 3.5 mm 处进入玻璃体腔,注射 10 mg/ml 的 ranibizumab 注射液 0.05 ml (S20110085,美国 Genentech 公司),术毕结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏后遮盖术眼。每月注射 1 次,连续 3 次,观察 3 个月。

1.2.2 CSDME 患者 BCVA 的测定 患眼每次治疗后利用 ETDRs 改良视力表(温州医学院研制,GB11533-2011)测定 2.5 m 处的 BCVA。所有患者显然验光后检查 BCVA,记录 LogMAR 视力。治疗前后 BCVA 绝对变化(absolute change in BCVA, ABCVA) = 治疗前 BCVA - 治疗后 BCVA<sup>[9-10]</sup>。

1.2.3 CSDME 患者 CRT 的测量 患眼每次治疗后进行 OCT 检查,检查前采用复方托吡卡胺滴眼液点眼 3 次,每次间隔 5 min,30 min 后行 OCT 检查。采用 SD-OCT 检测系统(美国 Optovue, Fremont 公司)的快速黄斑扫描程序进行线性扫描(7 线模式)<sup>[9]</sup>,扫描时以中心凹为中心进行横向扫描,各扫描线间隔为 0.25 mm,扫描面积为 6.00 mm×6.00 mm,探测深度为 2.00 ~ 2.30 mm,扫描速度为 26 000 A/s,轴向分辨率为 5 μm,水平分辨率 15 μm。SD-OCT 由同一操作者完成,检查期间出现图像信号强度指标(images with signal strength indices, SSIs) < 60、测量环明显偏中心、眼球活动(判定标准:跨越图像表面水平直线向左或向右偏移、水平线上下血管中断或错位)者均重复测量,以获得清晰的 7 帧 OCT 图像。记录 RetinalMap 程序测得黄斑中心直径 1.0 mm 处的 CRT。治疗前后 CRT 绝对变化(absolute change in CRT, ACRT) = 治疗前 CRT - 治疗后 CRT, RCRT = (ACRT/治疗前 CRT) × 100%, RCRTing = [ACRT/(治疗前 CRT - 正常人 CRT 参考值)] × 100%。采用参考文献[11]的研究资料,本研究中正常人 CRT 为 248.9 μm。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件(IBM Corp, Version 22.0.0.0)进行统计分析。本研究中测量指标的数据资料经 K-S 检验呈正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数经 Levene 检验方差齐。采用自身对照系列病例

观察研究设计,CSDME 患者玻璃体腔注射 ranibizumab 后治疗前及治疗后不同时间点间 BCVA 和 CRT 值的总体差异比较采用重复测量单因素方差分析,多重比较采用 LSD-t 检验。RCRT < 35% 组与 RCRT ≥ 35% 组间 ABCVA 和 ACRT 值的差异比较均采用独立样本 t 检验。RCRT 和 RCRTing 与 ABCVA 间的关系分析采用 Pearson 直线相关分析法和一元线性回归分析,对相关系数和回归方程确定系数进行假设检验。检验水准 α = 0.05。

2 结果

2.1 CSDME 患者治疗后的一般情况

30 例 CSDME 患者行玻璃体腔注射 ranibizumab 后未发生眼压升高、玻璃体出血、眼内炎、外伤性白内障、视网膜脱离等严重并发症,13 眼玻璃体腔注射后出现结膜下出血,占 14.44%,均于 1 周内自行吸收。

2.2 CSDME 患者治疗前后 BCVA 的比较

CSDME 患者治疗前及治疗后 3、6 个月 BCVA 分别为(0.66±0.20)、(0.40±0.25)、(0.37±0.25) LogMAR,治疗前后 BCVA 比较差异有统计学意义(F = 36.79, P < 0.05),其中治疗后各时间点与治疗前比较视力明显改善,差异均有统计学意义(均 P < 0.05),而治疗后 3 个月与治疗后 6 个月间比较,BCVA 的差异无统计学意义(P > 0.05)。6 个月随访期间有 25 眼 BCVA 提高,占 83.33%,5 眼 BCVA 无明显变化,占 26.67%,随访期间 BCVA 下降者 6 眼,占 20.00%,视力提高者 13 眼,占 43.33%。治疗前与治疗后 6 个月患眼的 ABCVA 为(0.30±0.21) LogMAR,其中 11 眼 ABCVA < 0.3 LogMAR,占 36.67%,19 眼 ABCVA ≥ 0.3 LogMAR,占 63.33%。治疗后 6 个月 ABCVA 与治疗前 BCVA 无明显相关性(r = -0.32, P > 0.05),与治疗后 BCVA 呈负相关(r = -0.62, P < 0.05)(图 1)。

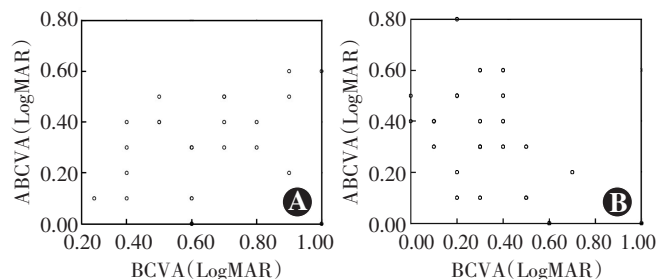


图 1 ABCVA 与治疗前后 BCVA 相关分析散点图 A: ABCVA 与治疗前 BCVA 无明显相关性(r = -0.32, P > 0.05)(Pearson 直线相关分析, n = 30) B: ABCVA 与治疗后 BCVA 呈负相关(r = -0.62, P < 0.05)(Pearson 直线相关分析, n = 30) ABCVA: 绝对最佳矫正视力; BCVA: 最佳矫正视力



### 2.3 CSDME 患者治疗前后 CRT 的比较

治疗前、治疗后 3、6 个月 CRT 值分别为 (508.63 ± 130.44)、(331.07 ± 71.84) 和 (311.77 ± 64.47) μm, 治疗前及治疗后不同时间点间 CRT 的总体比较差异有统计学意义 ( $F = 49.78, P < 0.05$ ), 治疗后各时间点患眼的 CRT 值较治疗前均明显下降, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 而治疗后 3 个月与 6 个月间比较 CRT 的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后随访的 6 个月期间 CRT 增厚者 2 眼, 占 6.67%, 下降者 28 眼, 占 93.33%。治疗后 3~6 个月期间 CRT 增厚者 6 眼, 占 20%, 下降者 21 眼, 占 70%。治疗后 6 个月 ACRT 为 (196.87 ± 140.59) μm, 与治疗前 6 个月的 BCVA 和 ABCVA 呈显著相关 ( $r = -0.61, r = 0.77$ , 均  $P < 0.05$ ) (图 2)。

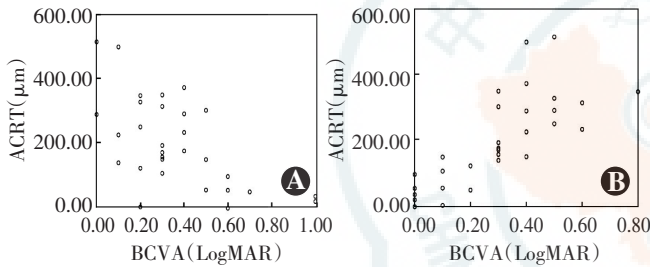


图 2 ACRT 与治疗前 BCVA、ABCVA 相关分析散点图 A: ACRT 与治疗前 BCVA 呈显著相关 ( $r = -0.61, P < 0.05$ ) (Pearson 直线相关分析,  $n = 30$ ) B: ACRT 与治疗前 ABCVA 呈显著相关 ( $r = 0.77, P < 0.05$ ) (Pearson 直线相关分析,  $n = 30$ ) ACRT: 绝对中心视网膜厚度; ABCVA: 绝对最佳矫正视力; BCVA: 最佳矫正视力

### 2.4 CSDME 患者 RCRT 与 ABCVA 的关系

CSDME 患者治疗后 6 个月 RCRT 为 (35.13 ± 19.70)%, ABCVA 值为 (0.30 ± 0.21) LogMAR, RCRT 值与 ABCVA 值间呈显著正相关 ( $r = 0.854, P = 0.000$ ), 其中 14 眼 RCRT < 35%, 占 46.67%; 16 眼 RCRT ≥ 35%, 占 53.33%。回归方程为  $Y = -0.02 + 0.91X (R^2 = 0.73, P = 0.00)$ , 即每增加 1 个 RCRT 值, ABCVA 值则增加 0.91 (图 3)。注射后 3~6 个月根据

RCRT 的变化量将 CSDME 患者进行分组, RCRT < 35% 组患者的平均 BCVA 略下降, CRT 轻微增厚; RCRT < 35% 组、RCRT ≥ 35% 组治疗前后不同时间 BCVA、CRT 均数的总体比较差异均有统计学意义 ( $F_{时间} = 47.73, 147.05$ , 均  $P = 0.00$ ), 组间总体比较差异均无统计学意义 ( $F_{分组} = 0.97, 1.05$ , 均  $P > 0.05$ ) (表 1)。与 RCRT < 35% 组比较, RCRT ≥ 35% 组 ABCVA (LogMAR) 更好, 而 CRT 则显著下降, 差异均有统计学意义 ( $t = -6.27, -8.65$ , 均  $P < 0.05$ ) (表 2)。

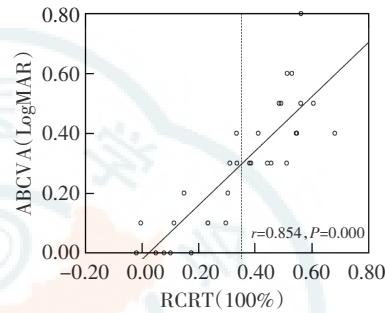


图 3 ABCVA 与 RCRT 相关分析散点图 ( $r = 0.854, P = 0.000, n = 30$ ) RCRT: 中心视网膜厚度相对变化值; ABCVA: 绝对最佳矫正视力

### 2.5 CSDME 患者 RCRTing 与 ABCVA 的关系

治疗后 6 个月 CSDME 患者 RCRTing 为 (69.44 ± 34.12)%. RCRTing 值与 ABCVA 值呈正相关 ( $r = 0.787, P = 0.000$ ), RCRTing < 69% 者 10 眼, 占 33.33%, RCRTing ≥ 69% 者 20 眼, 占 66.67%。RCRTing 增加 1 个值, ABCVA 增加 0.48 LogMAR, 回归方程为  $Y = -0.04 + 0.48X (R^2 = 0.62, P = 0.00)$  (图 4)。治疗后 3~6 个月将 CSDME 患者按照 RCRTing 相对变化量进行分组, RCRTing < 69% 组平均 BCVA 下降, 平均 CRT 增厚。RCRTing < 69%、RCRTing ≥ 69% 组治疗前后不同时间 BCVA、CRT 值的总体比较差异均有统计学意义 ( $F_{时间} = 32.33, 43.74$ , 均  $P = 0.00$ ), 组间总体比较差异均无统计学意义 ( $F_{分组} = 2.63, 0.10$ , 均  $P > 0.05$ ) (表 3)。与 RCRTing < 69% 组比较, RCRTing ≥ 69% 组 ABCVA 更好, 而 CRT 显著降低, 差异均有统计学意义 ( $t = -6.58, -4.84$ , 均  $P < 0.05$ ) (表 4)。

表 1 不同 RCRT 组患者治疗前后 BCVA 和 CRT 值的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	眼数	治疗前后不同时间 BCVA (LogMAR)			治疗前后不同时间 CRT (μm)		
		治疗前	3 个月	6 个月	治疗前	3 个月	6 个月
RCRT < 35% 组	14	0.62 ± 0.22	0.44 ± 0.30	0.49 ± 0.28	425.07 ± 80.35	342.28 ± 71.15	346.79 ± 66.85
RCRT ≥ 35% 组	16	0.70 ± 0.17	0.38 ± 0.20	0.26 ± 0.15	581.75 ± 122.80	321.25 ± 73.27	281.13 ± 44.89

注: BCVA:  $F_{分组} = 0.97, P > 0.05$ ;  $F_{时间} = 47.73, P < 0.01$ ;  $F_{交互作用} = 12.07, P = 0.00$ 。CRT:  $F_{分组} = 1.05, P > 0.05$ ;  $F_{时间} = 147.05, P < 0.01$ ;  $F_{交互作用} = 50.63, P = 0.00$ 。与各自的治疗前检查值比较,  $^*P < 0.01$  (重复测量两因素方差分析, LSD- $t$  检验) RCRT: 中心视网膜厚度相对变化值; BCVA: 最佳矫正视力; CRT: 中心视网膜厚度

表 2 不同 RCRT 组患者治疗前后 ABCVA 和 ACRT 值的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	眼数	ABCVA (LogMAR)	ACRT (μm)
RCRT < 35% 组	14	0.13 ± 0.13	78.29 ± 59.24
RCRT ≥ 35% 组	16	0.44 ± 0.14	300.63 ± 102.80
$t$		-6.27	-8.65
$P$		< 0.05	< 0.05

注: ABCVA: 绝对最佳矫正视力; RCRT: 相对中心视网膜厚度相对变化值; ACRT: 绝对中心视网膜厚度 (独立样本  $t$  检验)

表 3 不同 RCRTing 组患者治疗前后 BCVA 和 CRT 值的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	眼数	治疗前后不同时间 BCVA(LogMAR)			治疗前后不同时间 CRT( $\mu\text{m}$ )		
		治疗前	3 个月	6 个月	治疗前	3 个月	6 个月
RCRTing<69% 组	10	0.63±0.22	0.49±0.33	0.56±0.27	440.70±85.11	350.30±80.04	375.80±55.77
RCRTing≥69% 组	20	0.68±0.20	0.36±0.19	0.27±0.17	542.60±137.46	321.45±67.45	279.75±40.40

注: BCVA:  $F_{\text{分组}} = 2.63, P > 0.05$ ;  $F_{\text{时间}} = 32.33, P < 0.01$ ;  $F_{\text{交互作用}} = 12.69, P = 0.00$ . CRT:  $F_{\text{分组}} = 0.10, P > 0.05$ ;  $F_{\text{时间}} = 43.74, P < 0.01$ ;  $F_{\text{交互作用}} = 12.99, P = 0.00$ . 与各自的治疗前检查值比较,  $^*P < 0.01$  (重复测量两因素方差分析, LSD- $t$  检验) RCRTing: 中心视网膜厚度相对变化值; BCVA: 最佳矫正视力; CRT: 中心视网膜厚度

表 4 不同 RCRTing 组患者治疗前后 ABCVA 和 ACRT 值的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	眼数	ABCVA(LogMAR)	ACRT( $\mu\text{m}$ )
RCRTing<69% 组	10	0.07±0.09	64.90±60.56
RCRTing≥69% 组	20	0.41±0.15	262.85±121.18
$t$		-6.58	-4.84
$P$		<0.05	<0.05

注: ABCVA: 绝对最佳矫正视力; RCRTing: 中心视网膜厚度相对变化值; ACRT: 绝对中心视网膜厚度 (独立样本  $t$  检验)

2.6 CSDME 患者 RCRT 和 RCRTing 影响因素分析

CSDME 患者测得的 RCRT 和 RCRTing 值与治疗前 CRT 值呈明显正相关 ( $r = 0.733, 0.384$ , 均  $P < 0.05$ ); RCRT、RCRTing 与治疗后 6 个月 CRT 呈明显负相关 ( $r = -0.568, -0.758$ , 均  $P < 0.05$ )。治疗后 6 个

月 CRT 值 ( $X_2$ ) 对 RCRT ( $Y_1$ ) 和 RCRTing ( $Y_2$ ) 的影响强于治疗前 CRT 值 ( $X_1$ ), 回归方程分别为  $Y_1 = 0.351 + 0.001X_1 - 0.002X_2$  ( $R^2 = 0.935, P < 0.05$ );  $Y_2 = 1.408 + 0.001X_1 - 0.004X_2$  ( $R^2 = 0.775, P < 0.05$ ) (图 5)。

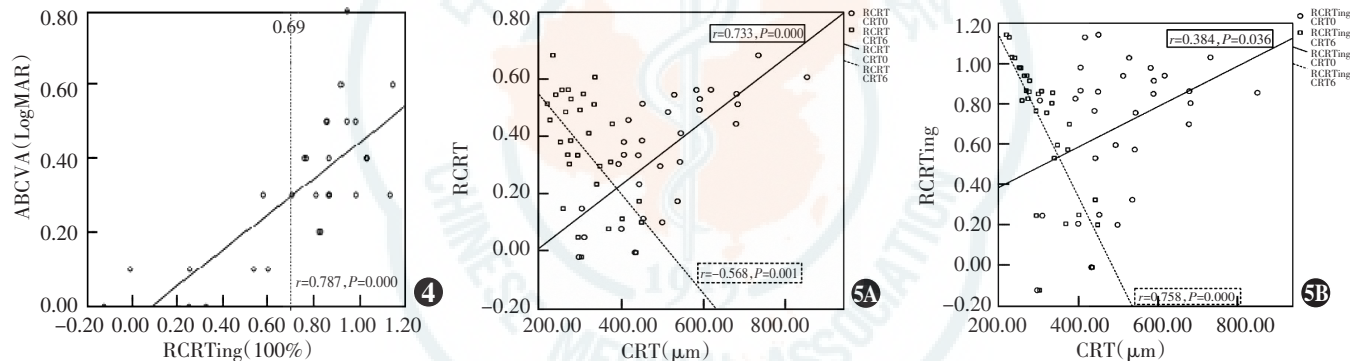


图 4 CSDME 患者 ABCVA 与 RCRTing 相关散点图 ( $r = 0.787, P = 0.000, n = 30$ ) ABCVA: 绝对最佳矫正视力; RCRTing: 相对增厚的中心视网膜厚度 图 5 CSDME 患者 RCRT、RCRTing 与治疗前 CRT、6 个月 CRT 相关性分析散点图 A: RCRT 与治疗前 CRT 值呈正相关, 与治疗后 6 个月 CRT 呈负相关 ( $r = 0.733, -0.568$ , 均  $P < 0.05$ ) (Pearson 直线相关分析,  $n = 30$ ) B: RCRTing 与治疗前 CRT 值呈正相关, 与治疗后 6 个月 CRT 值呈明显负相关 ( $r = 0.384, -0.758$ , 均  $P < 0.05$ ) (Pearson 直线相关分析,  $n = 30$ ) CRT: 中心视网膜厚度; RCRT: 中心视网膜厚度相对变化值; RCRTing: 相对增厚的中心视网膜厚度

3 讨论

应用抗 VEGF 药物 ranibizumab 玻璃体腔注射的方法治疗 DME 已获美国 FDA 的批准, 目前在中国 DME 尚不属于 ranibizumab 的适应证, 但中国已有相关临床应用的报道<sup>[12-14]</sup>, 相关报道证实 ranibizumab 玻璃体腔注射治疗 DME 是有效和安全的<sup>[5-7, 15]</sup>。Chun 等<sup>[15]</sup>对 10 例 10 眼 CSDME 患者行 ranibizumab 玻璃体腔注射, 剂量为 0.5 mg, 每月注射 1 次, 共注射 3 次, 末次治疗后连续随访 3 个月, 发现注射后 3 至 6 个月期间视力轻微下降。为了兼顾成本效益, 本研究中采用 Chun 等<sup>[15]</sup>的治疗方案对 CME 患者进行治疗, 结果显示治疗后 3 个月, 患者 BCVA 明显提高, CRT 值持续降低, 治疗后 3~6 个月期间病情稳定, 与 Chun 等的研究结果一致。

本研究中 30 例 30 眼 CSDME 患者在玻璃体腔注

射 ranibizumab 后及随访期间均未发生严重的眼部并发症, 注射后 6 个月时患眼较治疗前 BCVA 提高 ( $0.30 \pm 0.21$ ) LogMAR, 优于 Chun 等<sup>[15]</sup>的研究结果, 其中 19 眼  $ABCVA \geq 0.3$  LogMAR, 优于 Srinivasan 等<sup>[7]</sup>的研究。可能与除外患者 IS/OS 层不连续或和黄斑部视网膜的硬性渗出物有关, 因为 SD-OCT 显示的 IS/OS 层的完整性与否是影响 DME 患者视力的独立危险因素<sup>[16]</sup>。ABCVA 达 0.3 以上者可能与除外患者 IS/OS 层不连续或/和黄斑部视网膜有硬性渗出物等有关。本研究中结果发现, 患眼治疗前的基线 BCVA 对治疗后 6 个月观察的 ABCVA 无明显影响, 但治疗后的 BCVA 与 ABCVA 呈负相关, 表明 ABCVA 仅能作为视力动态改善程度的指标之一, 治疗前、后的 BCVA 值仍是需要关注的重要指标。

本研究中患者治疗后的随访期间 ACRT 值为 ( $196.87 \pm 140.59$ )  $\mu\text{m}$ , ACRT 与治疗后 6 个月的

BCVA、ABCVA 分别呈负相关和正相关,证实 ACRT 与 DME 患者的视力预后有关,与其他相关研究的结果一致<sup>[5-7]</sup>。但这些研究均未分析 DME 患者接受 ranibizumab 治疗后 CRT 下降程度,包括 RCRT 和 RCRTing。

既往有关 DME 患者治疗后视网膜厚度相对变化的研究报道较少,且以往的研究均采用回顾性研究的方法<sup>[10-11,17]</sup>。Santos 等<sup>[17]</sup>回顾性分析了用玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗的 DME 患者 51 例 59 眼,注射剂量为 0.5 mg,每月注射 1 次,连续 3 次,初次注射后 6 个月 RCRT 与视力预后有关,RCRT $\geq$ 20% 组 ABCVA ( $\geq$ 0.2 LogMAR)是 RCRT $<$ 20% 组的 3 倍。本研究中发现,RCRT 与 ABCVA 呈显著正相关,线性回归分析证实,每增加 1 个 RCRT 值,BCVA 提高 0.91 LogMAR,说明 RCRT 值越大,BCVA 改善越明显,认为 RCRT 可作为 DME 患者治疗后视力的判定指标,与上述研究一致。

Browning 等<sup>[10]</sup>认为 DME 患者曲安奈德玻璃体注射治疗中 RCRTing 分析是分析黄斑增厚的标准化方法(standardized change in macular thickening, SCMT),该回顾性研究显示,注射后 6 个月 SCMT 平均为 55%,但其研究尚未涉及 SCMT 与视力预后间的关系研究,且该研究中采用的正常人视网膜厚度参考值是 OCT 扫描的 6 个径向交点处的视网膜厚度(148  $\mu$ m),然而其 SCMT 的定义为 OCT 的快速黄斑扫描程序扫描的中心直径 1 mm 区域 RCRTing,即本研究中所采用的 RCRTing。此外,众所周知正常 CRT 参考值与扫描所用 OCT 仪器有关,但 Browning 等<sup>[10]</sup>未提及数据分析中涉及的不同研究结果所用 OCT 扫描仪器。本研究中充分考虑了上述因素的影响,采用 Chan 等<sup>[9]</sup>使用的 SD-OCT(iVue,Optovue)测得 84 名 163 眼健康人群黄斑中心直径 1 mm 区域平均 CRT 值作为参考值。研究表明,ranibizumab 治疗后 6 个月 RCRTing 约为 69%,与 Browning 等<sup>[10]</sup>的研究结果接近。本研究中还显示,RCRTing 与 ABCVA 间呈明显正相关,其与 ABCVA 间的相关强度弱于其与 RCRT 的关联度,线性回归分析表明每增加 1 个 RCRTing 值,BCVA 提高 0.48 LogMAR,RCRTing 值越大,BCVA 改善越明显,故 RCRTing 可作为 DME 患者视力预后的判定指标。

本研究结果还显示,并非每例患者治疗后 CRT 值均有所下降及 BCVA 均提高,因此对患者的测量数据进行特征性分析很有必要。本组患者治疗后 6 个月的 BCVA、CRT 分别按 RCRT、RCRTing 值的平均数分组,发现 RCRT $<$ 35% 和 RCRTing $<$ 69% 组治疗后 3~6 个月间 BCVA 均数略下降,CRT 稍增厚,而 RCRT $\geq$ 35% 和 RCRTing $\geq$ 69% 组 BCVA 却持续提高,CRT 持续下

降,这 2 种分组方法检测的结果均显示患者 ABCVA、ACRT 存在组间差异,提示我们依据 RCRT、RCRTing 值可以特征性分析 DME 患者治疗后视力改变及 CRT 变化。

RCRT 是治疗后 CRT 相对于治疗前 CRT 下降程度的分析,RCRT 值相对稳定,且小于 100%,最大值取决于治疗前的 CRT 值;而 RCRTing 分析的是治疗后 CRT 相对于治疗前增厚的 CRT 值的下降程度,对治疗前的 CRT 值依赖性要强于 RCRT,取决于治疗前 CRT 值的分布,治疗前 CRT 增厚越小,治疗后的 RCRTing 值越不稳定,可能出现相对大的 RCRTing 值。但如果治疗前 CRT 值足够大,则 RCRT 及 RCRTing 值主要取决于治疗后的 CRT 值。本研究中有 1 眼治疗前 CRT 值为 304.00  $\mu$ m,治疗后 6 个月为 259.00  $\mu$ m,RCRT 为 14.80%,RCRTing 却达到 81.67%,而另 1 眼患治疗前 CRT 为 850.00  $\mu$ m,治疗后 6 个月为 336.00  $\mu$ m,RCRT 为 60.47%,RCRTing 为 85.51%。因此我们对 RCRT、RCRTing 的影响因素进行进一步分析,发现与治疗前 6 个月的 CRT 值相比,治疗前 CRT 值与 RCRT 值的关联性更强,而两者与 RCRTing 相关性正好相反,RCRT、RCRTing 与治疗前 CRT 值均呈正相关,与治疗前 CRT 值均呈负相关,由线性回归分析可知两者均主要取决于治疗后 CRT 值,其中 RCRTing 依赖性要强于 RCRT。由于本研究中 30 例 CSDME 患者治疗前 CRT 均数偏大,与 Browning 等<sup>[10]</sup>所采用的 Martidis 等<sup>[18]</sup>和 Massin 等<sup>[19]</sup>研究数据接近,因此利用 RCRTing 分析治疗前 CRT 严重增厚的 DME 或许是首选。

综上所述,RCRT、RCRTing 均能反映 DME 患者接受 ranibizumab 治疗后视力及 CRT 的变化,且与视力预后相关,与 RCRTing 指标相比较,RCRT 与 ABCVA 间具有更强的相关性,黄斑增厚严重的眼更适合采用 RCRTing 指标进行分析。本研究结果可为 DME 治疗的疗效评估提供客观依据和新的分析方法。然而,本研究在方法学方面尚有不足之处,如本研究中样本量较小,患者治疗后随访时间不够长,因此仍需进一步大样本的前瞻性队列研究。

## 参考文献

- [1] 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. DOI:10.2337/dc.11-1909.
- [2] Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 (7) : 915-930. DOI:10.1007/s00417-010-1315-z.
- [3] Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes [J]. *Ophthalmology*, 1984, 91 (1) : 1-9.
- [4] Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of Ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE STUDY): a 12-



- month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (11) : 2399-2405. DOI: 10. 2337/ dc 10-0493.
- [5] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (4) : 789-801. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2011. 12. 039.
- [6] Nguyen QD, Shah SM, Khwaja A, et al; Two-year outcomes of the Ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (11) : 2146-2151. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2010. 08. 016.
- [7] Srinivasan VJ, Wojtkowski M, Witkin AJ, et al. High-definition and 3-dimensional imaging of macular pathologies with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography [J/OL]. *Ophthalmology*, 2006, 113 (11) : 2054. e1-14 [2015-10-11]. [http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(06\)00731-7](http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(06)00731-7).
- [8] Early treatment diabetic retinopathy study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1 [J]. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103 (12) : 1796-1806. DOI: 10. 1001/archophth. 1985. 01050120030015.
- [9] Chan A, Duker JS. A standardized method for reporting changes in macular thickening using optical coherence tomography [J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123 (7) : 939-943. DOI: 10. 1001/archophth. 123. 7. 939.
- [10] Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al. The diabetic retinopathy clinical research network study group. optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115 (8) : 1366-1371. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2007. 12. 004.
- [11] Mitkova-Hristova VT, Konareva-Kostyanova MI. Macular thickness measurements in healthy eyes using spectral optical coherence tomography [J]. *Folia Med*, 2011, 53 (4) : 28-33.
- [12] 李秀娟. 重复玻璃体腔注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿 [J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2013, 35 (12) : 887-889. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-1477. 2013. 12. 003.
- Li XJ. Consecutive intravitreal injection of Lucentis for the treatment of diabetic macular edema [J]. *Chin J Ocular Trauma Occupational Eye Disease*, 2013, 35 (12) : 887-889.
- [13] 陈静, 赖铭莹, 罗恒, 等. 抗 VEGF 药物联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿观察研究 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2014, 32 (6) : 693-697. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2014. 06. 006.
- Chen J, Lai MY, Luo H, et al. Clinical study on anti-VEGF plus photocoagulation for diabetic macular edema [J]. *Chin J Practical Ophthalmology*, 2014, 32 (6) : 693-697. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2014. 06. 006.
- [14] 姜虎林, 韩旭巍, 张生奇, 等. 玻璃体腔内注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿 [J]. *国际眼科杂志*, 2014, (7) : 1253-1256. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2014. 07. 21.
- Jiang HL, Han XW, Zhang SQ, et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab injection combined with macular grid photocoagulation for diabetic macular edema [J]. *Inter Eye Sci*, 2014, (7) : 1253-1256. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2014. 07. 21.
- [15] Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113 (10) : 1706-1712.
- [16] Maheshwary AS, Oster SF, Ruson RM, et al. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150 (1) : 63-67. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2010. 01. 039.
- [17] Santos AR, Gomes SC, Figueira J, et al. Degree of decrease in central retinal thickness predicts visual acuity response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 231 (1) : 16-22. DOI: 10. 1159/000355487.
- [18] Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2002, 109 (5) : 920-927.
- [19] Massin P, Duguid G, Erginay A, et al. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135 (2) : 169-177.

(收稿日期: 2015-11-28)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)

读者 · 作者 · 编者

## 本刊征稿启事

《中华实验眼科杂志》是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办、河南省眼科研究所 & 河南省立眼科医院承办的眼科专业学术期刊, 月刊, 每月 10 日出版。本刊的报道范围主要为眼科基础和临床研究领域领先的科研成果, 主要栏目设有专家述评、实验研究、临床研究、调查研究、综述、病例报告等, 学术内容涉及眼科疾病的基因学研究、基因诊断和基因靶向治疗、眼科遗传学研究、分子生物学研究、眼科微生物学研究、眼科药理学研究、眼科生物材料研究、眼科表观遗传研究、眼科疾病的动物模型、眼科疾病的流行病学研究、眼科疾病的多中心或单中心随机对照临床试验、循证医学临床实践及眼科疾病的临床研究等。本刊拟刊出海外学者的中文或英文原创性论文或评述类文章, 欢迎国内外眼科研究人员踊跃投稿。

## 本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~5 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组, 中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用, 但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称, 各关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)