

康柏西普和雷珠单抗联合玻璃体切除术治疗 PDR 的疗效比较

尹妮, 赵帅, 朱红娜

作者单位: (710002) 中国陕西省西安市第一医院眼科
作者简介: 尹妮, 毕业于兰州大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病诊断及治疗。

通讯作者: 赵帅, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病. tidesbdw@126.com

收稿日期: 2017-03-04 修回日期: 2017-05-27

Efficacy comparison of Conbercept and Ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy

Ni Yin, Shuai Zhao, Hong-Na Zhu

Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Shuai Zhao. Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. tidesbdw@126.com

Received: 2017-03-04 Accepted: 2017-05-27

Abstract

• **AIM:** To analyze the effects of two kinds of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs, conbercept and ranibizumab, on proliferative diabetic retinopathy (PDR) patients as pre-treatment for pars plana vitrectomy (PPV).

• **METHODS:** From June 2016 to December 2016, 62 patients (64 eyes) aged 41-59 years old diagnosed with PDR with nonclearing vitreous hemorrhage (VH) and/or tractional retinal detachment (TRD) requiring PPV were enrolled in our study. Patients were treated with intravitreal injection of anti-VEGF drugs 0.50mg (0.05mL) 3d before PPV. Then the standard 23G minimally invasive sclera three-channel vitrectomy was performed where there were no significant complications after the injection of anti-VEGF drugs. The operation time, intraoperative bleeding, iatrogenic retinal breaks, the use of endodiathermy and silicone oil, and postoperative complications were recorded and analyzed. We compared and analyzed the visual acuity and macular thickness before and 1mo after the surgery with the preoperative data.

• **RESULTS:** Both conbercept and ranibizumab could improve the postoperative visual acuity and reduce the postoperative macular thickness of PPV. There was no significant difference between the impacts of two kinds of

anti-VEGF drug pre-treatment on operation time, intraoperative bleeding, iatrogenic retinal breaks, the use of endodiathermy, silicone oil filling and postoperative vitreous secondary hemorrhage.

• **CONCLUSION:** The effects of conbercept and ranibizumab pre-treatment were similar. PPV combined with anti-VEGF pre-treatment could improve postoperative visual acuity and macular edema. The choice of conbercept or ranibizumab should be made flexibly according to the actual situation of patients.

• **KEYWORDS:** conbercept; ranibizumab; proliferative diabetic retinopathy; pars plana vitrectomy

Citation: Yin N, Zhao S, Zhu HN. Efficacy comparison of Conbercept and Ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(7):1300-1302

摘要

目的: 比较两种抗 VEGF 药物康柏西普和雷珠单抗在增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 患者玻璃体切除术 (pars plana vitrectomy, PPV) 术中和术后的作用。

方法: 将 2016-06/12 于我科确诊为 PDR 伴有玻璃体出血 (vitreous hemorrhage, VH) 和/或牵引性视网膜脱离 (tractional retinal detachment, TRD) 的 62 例 64 眼 41~59 岁患者纳入研究, 于 PPV 术前 3d 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物 0.50mg (0.05mL), 无明显并发症后行标准 23G 微创巩膜三通道玻璃体切除术, 记录并分析手术时间、术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用、是否硅油填充等, 对术前及术后 1mo 视力及黄斑厚度进行对比, 观察术后并发症情况。

结果: 两种抗 VEGF 药物预处理对手术时间、术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用、是否硅油填充及术后玻璃体二次出血发生率均无明显统计学差异, 且二者均可提高 PPV 术后视力, 减低术后黄斑厚度。

结论: 康柏西普和雷珠单抗二者效果相似, 预处理联合 PPV 可提高患者术后视力, 改善黄斑水肿, 可根据患者实际情况灵活选择。

关键词: 康柏西普; 雷珠单抗; 糖尿病性视网膜病变; 玻璃体切除术

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.7.26

引用: 尹妮, 赵帅, 朱红娜. 康柏西普和雷珠单抗联合玻璃体切除术治疗 PDR 的疗效比较. 国际眼科杂志 2017;17(7): 1300-1302

0 引言

糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是成年人致盲的重要原因。糖尿病视网膜病变的并发症包括缺血性黄斑病变、黄斑水肿、血管增生及其后遗症,如玻璃体出血 (vitreous hemorrhage, VH)、牵引性视网膜脱离 (tractional retinal detachment, TRD) 和新生血管性青光眼^[1-3]。玻璃体切除术 (pars plana vitrectomy, PPV) 是解决 VH、纤维血管增生、黄斑水肿、TRD 的传统治疗方案,通过清除玻璃体腔积血,解除纤维血管牵拉,达到视网膜复位,最终使眼组织解剖结构达到足够稳定^[4]。但在增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 手术中,常常在切除纤维新生血管膜时发生出血,影响手术视野,延长手术时间,并一定程度增大术后并发症的风险。近年来,大量研究发现,抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 类药物的术前预处理,可显著减少术中出血量、手术时间、眼内电凝术应用、医源性视网膜裂孔及术后的早期出血^[5-7]。本文旨在回顾性分析两种抗 VEGF 药物康柏西普和雷珠单抗在 PDR 患者 PPV 术中和术后的作用比较。

1 对象和方法

1.1 对象 我院 2016-06/12 于我科经 B 超及间接眼底镜检查,确诊 PDR 伴有 VH 和/或 TRD 的 41~59 岁患者 62 例 64 眼,其中男 32 例 33 眼,女 30 例 31 眼。所有患者均术前 3d 注射抗 VEGF 药物,其中注射康柏西普组 33 例 34 眼,注射雷珠单抗组 29 例 30 眼。康柏西普组、雷珠单抗组两种抗 VEGF 药物联合 PPV 的年龄、性别、HbA1c、手术时间、术前 TRD、术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用以及硅油填充方面的差异均无统计学意义 ($P>0.05$, 表 1)。排除标准:糖尿病性视网膜病变外其他眼科疾病引发的玻璃体积血、严重心肺功能不全、凝血功能明显异常、晶状体混浊 \geq III 级、已行全视网膜光凝或内眼手术者。

1.2 方法 两组患者在术前均进行眼科及实验室检查,包括视力、眼压、裂隙灯显微镜、间接眼底镜、眼科 B 超、黄斑 OCT、糖化血红蛋白 (HbA1c),记录术前视力和黄斑厚度, HbA1c 数值。根据《眼科全书》中 VH 分级: I 级:少量出血不影响眼底观察; II 级:眼底出血红光反射明显,或上方周边部可见视网膜血管; III 级:部分眼底有红光反射,下半部有红光反射; IV 级:玻璃体大量积血,眼底无红光反射;记录 VH 大于等于 III 级术眼数量。在玻璃体腔注射抗 VEGF 药物 0.50mg (0.05mL) 无明显并发症后,由同一名正高级职称医师行标准 23G 微创巩膜三通道玻璃体切除术。玻璃体腔注射术操作如下:常规消毒铺巾,表面麻醉下用 1mL 注射器抽取雷珠单抗或康柏西普 0.05mL (0.5mg),自颞上象限角巩膜缘后 3.5mm 行睫状体平坦部穿刺入玻璃体腔,注入康柏西普眼用注射液。玻璃体切除术操作如下:常规消毒铺巾后,20g/L 利多卡因行球后麻醉,作 23G 巩膜通道,切除玻璃体,切除视网膜前增殖膜,根据病情行视网膜光凝、眼内光凝及硅油填充,结膜下注射地塞米松 0.3mL,妥布霉素 0.6mL。术后面向下体位。记录术眼的术前 TRD、手术时间、术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用、是否硅油填充。两组患者术后随访 1mo,观察并对比术后视力、黄斑厚度及术后并发症情况。

表 1 两种抗 VEGF 药物组的一般情况

参数	康柏西普组	雷珠单抗组	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	53.62 \pm 10.24	52.94 \pm 11.63	0.2488	0.8044
性别(男,眼)	18	15	0.0552	0.8142
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	8.89 \pm 2.33	9.41 \pm 2.64	0.8371	0.4057
VH \geq III 级(眼)	22	21	0.2026	0.6526
手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	59.42 \pm 24.36	53.29 \pm 20.75	1.0760	0.2861
术前 TRD(眼)	16	14	0.0010	0.9750
术中出血(眼)	16	16	0.2510	0.6164
医源性视网膜裂孔(眼)	6	4	-	0.7382
眼内电凝使用(眼)	25	26	1.6993	0.1924
硅油填充(眼)	14	11	0.1362	0.7121

统计学分析:采用统计学软件 SPSS15.0。年龄、手术时间、HbA1c 数值、组间术前及术后视力、黄斑厚度比较采用 t 检验,组内术前及术后视力、黄斑厚度比较采用配对 t 检验;术前 TRD、术中出血、眼内电凝使用、是否硅油填充采用卡方检验,医源性视网膜裂孔、术后二次积血采用 Fisher 确切概率检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种抗 VEGF 药物组术后视力和黄斑厚度比较 结果显示,康柏西普组与雷珠单抗组术前及术后视力、黄斑厚度均无明显统计学差异,但康柏西普组与雷珠单抗组术后视力 ($t=8.326, P<0.01; t=7.675, P<0.01$) 及黄斑厚度 ($t=8.174, P<0.01; t=6.541, P<0.01$) 均较术前有明显改善,差异有统计学意义 ($P<0.01$),见表 2。

2.2 两种抗 VEGF 药物术后并发症比较 康柏西普组术后视网膜全部复位,1mo 后再次发生玻璃体积血 1 眼;雷珠单抗组术后视网膜全部复位,再次发生玻璃体积血 1 眼。术后两组二次玻璃体积血发生率无统计学差异 ($P=1.0000$)。

3 讨论

DR 是糖尿病性微血管病变中最重要的表现,是一种具有特异性眼底改变的视网膜病变^[8]。其中,新生血管的产生为 PDR 的主要标志,其主要病变特征是视网膜新生血管产生,血管破裂形成玻璃体积血,机化生成纤维条索,最终可导致牵引性视网膜脱离。此外,糖尿病患者由于眼底组织长期缺氧,引起血管内皮细胞功能异常,使血-视网膜屏障遭到破坏,血浆中大量 VEGF 进入眼内,使视网膜微环境发生变化,从而还可导致其他眼部组织异常新生血管形成,如虹膜新生血管,导致新生血管性青光眼。

抗 VEGF 类药物是 PDR,特别是 PDR 伴有黄斑水肿的首选治疗方案,其消退新生血管及纤维增殖膜的能力已被广泛证实^[9-11]。康柏西普 (conbercept) 是利用中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞表达系统生产的重组融合蛋白,其不仅可以提高眼后节有效药物浓度,还通过靶向抗 VEGF,抑制新生血管的生长^[5,12]。雷珠单抗 (ranibizumab) 是一种单克隆抗体片段 (Fab),其可紧密结合血管内皮生长因子-A (VEGF-A),从而抑制新生血管,减少渗出^[9,13]。近年来大量研究表明,PPV 术前玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物可以抑制眼内 VEGF 含量、减少视网膜血管渗出,进而消退新生血管,同时可减少术中出血、缩短手术时间、降低术后 VH 发生率,从而提高术后视力^[14-15]。然而,两种抗 VEGF 药物预处理联合 PPV 治疗 PDR 的疗效分析比较,目前研究鲜有报道。

表2 两种抗 VEGF 药物组术前及术后视力和黄斑厚度情况

组别	视力 ¹ (LogMAR)		黄斑厚度 ² (μm)		
	术前	术后 1mo	术前	术后 1mo	降低幅度(%)
康柏西普组	1.05±0.32	0.53±0.22 ^b	446.59±112.72	264.87±21.55 ^b	40.69
雷珠单抗组	0.98±0.30	0.58±0.25 ^d	468.32±108.44	270.93±32.41 ^d	42.15
<i>t</i>	0.8991	0.8512	0.6712	0.7632	
<i>P</i>	0.3721	0.3979	0.5055	0.4494	

注:^b $P<0.01$ vs 康柏西普组术前;^d $P<0.01$ vs 雷珠单抗组术前。1:术后 1mo 未出现明显晶状体混浊 \geq Ⅲ级者,未发现明显硅油乳化者,视力为患者最佳矫正视力。2:康柏西普组 $n=25$ 眼,雷珠单抗组 $n=22$ 眼(有一部分患者玻璃体积血较重,术前测量不出黄斑厚度)。

本研究对 62 例 41~59 岁 PDR 患者于 PPV 术前 3d 应用康柏西普或雷珠单抗玻璃体腔注射预处理,观察并分析两种抗 VEGF 药物术中术后疗效。结果显示,两种抗 VEGF 药物在手术时间、术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用及硅油填充均无明显差异;两种抗 VEGF 药物均可提高 PPV 术后视力,减低术后黄斑厚度。冉起等^[15]研究发现术前康柏西普的应用可使 PPV 术中医源性裂孔、电凝使用、手术时间方面都明显低于对照组;朴天花等^[16]同样发现,康柏西普预处理可以明显缩短 PPV 手术时间;赵抒羽等^[17]发现,PPV 术前雷珠单抗预处理可减少术中出血量,使视网膜光凝更加顺利,进而有效缩短手术时间,提高术后 2mo 的最佳矫正视力,减少术后玻璃体二次出血,这些均与我们的结果相类似。本研究还发现,两种抗 VEGF 药物组术后 1mo 视网膜复位率均为 100%,术后玻璃体二次出血发生率,且无明显差异。本研究首次回顾并对比康柏西普和雷珠单抗预处理联合 PPV 治疗 PDR 的疗效,但仍需更多的样本量来验证,并且我们采用的为回顾性研究,还需要全面的大样本、多中心的前瞻性研究来进一步阐明两种抗 VEGF 药物的效果对比,这也将是我们下一步的研究内容。

综上所述,康柏西普和雷珠单抗预处理对 PPV 手术时间、术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用及是否硅油填充无明显差异,二者均可提高 PPV 术后患者视力,改善黄斑水肿厚度。故对于选择 PPV 治疗的 PDR 患者,两种抗 VEGF 药物的预处理可根据患者病情状况、家庭条件及自身需求灵活选择,这也间接地提高了患者的依从性,以达到良好的治疗目的。

参考文献

1 Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105(6):998-1003
 2 Fong DS, Ferris FL 3rd, Davis MD, et al. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999;127(2):137-141
 3 Levin AM, Rusu I, Orlin A, et al. Retinal reperfusion in diabetic retinopathy following treatment with anti-VEGF intravitreal injections. *Clin Ophthalmol* 2017;11:193-200

4 Mikhail M, Ali-Ridha A, Chorfi S, et al. Long-term outcomes of sutureless 25G+ pars-plana vitrectomy for the management of diabetic tractional retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(2):255-261
 5 Yang X, Xu J, Wang R, et al. A Randomized Controlled Trial of Conbercept Pretreatment before Vitrectomy in Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol* 2016;2016:2473234
 6 Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2006;26(6):699-700
 7 刘建伟,李聪伶,于海群.雷珠单抗玻璃体内注射对增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割术效果的影响. *眼科新进展* 2016;26(3):265-267
 8 Selvaraj K, Gowthamarajan K, Karri VV, et al. Current treatment strategies and nanocarrier based approaches for the treatment and management of diabetic retinopathy. *J Drug Target* 2017;25(5):1-20
 9 Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120(10):2013-2022
 10 Zhang ZH, Liu HY, Hernandez-Da Mota SE, et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol* 2013;156(1):106-115
 11 Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26(3):275-278
 12 李娜,张杰,高荣玉,等.单次注射康柏西普治疗渗出型 AMD 患者 RPE 隆起面积与容积变化. *眼科新进展* 2016;36(2):172-174
 13 魏谭伟,乔晨,严明.雷珠单抗玻璃体腔内注射联合激光光凝治疗黄斑囊样水肿. *国际眼科杂志* 2013;13(5):963-966
 14 李琴,王建宏,张明媚,等.23G 玻璃体切割术前玻璃体腔注射雷珠单抗的临床观察. *国际眼科杂志* 2016;16(10):1959-1961
 15 冉起,冯驰,周文娟.康柏西普辅助玻璃体切除术治疗糖尿病视网膜病变. *中国医药导刊* 2016;18(7):708-709
 16 朴天花,张召弟,杨岚,等.玻璃体腔内注射康柏西普联合玻璃体切除术治疗增殖性糖尿病视网膜病变的临床效果. *海峡药学* 2016;28(9):95-97
 17 赵抒羽,梁先军,林英杰,等.增生期糖尿病视网膜病变围手术期注射雷珠单抗的临床观察. *临床眼科杂志* 2014;22(3):237-240