

玻璃体腔注射康柏西普联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的效果分析

李秋霞,段国平,曾琦,胡蓉,罗玲慧

基金项目:湖南省自然科学基金项目(No. 11JJ5067)

作者单位:(410005)中国湖南省长沙市,湖南省人民医院眼科

作者简介:李秋霞,毕业于湖南师范大学,硕士,住院医师,研究方向:白内障。

通讯作者:曾琦,副主任医师,研究方向:葡萄膜及视网膜疾病。

aileen_qi@163.com

收稿日期:2017-12-13 修回日期:2018-05-03

Effect of intravitreal injection of Conbercept with laser photocoagulation on diabetic macular edema

Qiu-Xia Li, Guo-Ping Duan, Qi Zeng, Rong Hu, Ling-Hui Luo

Foundation item: Hunan Provincial Natural Science Foundation (No. 11JJ5067)

Department of Ophthalmology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, Hunan Province, China

Correspondence to: Qi Zeng. Department of Ophthalmology Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, Hunan Province, China. aileen_qi@163.com

Received:2017-12-13 Accepted:2018-05-03

Abstract

• **AIM:** To analyze the clinical effect of intravitreal injection of Conbercept combined with retinal laser photocoagulation in the treatment of patients with diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** Totally 73 patients (80 eyes) with type 2 diabetes and DME were enrolled in our hospital from June 2015 to December 2016, according to different treatment methods, and they were randomly divided into control group and treatment group. The control group were treated with retinal laser photocoagulation, and the treatment group were treated with intravitreal injection combined with laser photocoagulation. We observed the best corrected visual acuity (BCVA), retinal thickness and complications during the operation before treatment and 3mo after treatment.

• **RESULTS:** At 3mo after treatment, the improvement of BCVA, the decreased value of average retinal thickness and retinal thickness at inferior, superior, temple and nasal in the treatment group were better than those in the control group and those after treatment was better than before ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of complications occurrence between the two groups ($P > 0.05$). None of the patients

had severe ocular complications such as corneal edema, anterior chamber inflammatory reaction, retinal hemorrhage, neonatal vascular glaucoma, endophthalmitis, etc. during follow up period.

• **CONCLUSION:** Compared with applying laser photocoagulation alone, intravitreal injection of conbercept combined for DME is more effective with improved visual acuity, restored retinal function, and has good safety.

• **KEYWORDS:** conbercept; intravitreal injection; retinal laser photocoagulation; diabetic macular edema

Citation: Li QX, Duan GP, Zeng Q, et al. Effect of intravitreal injection of Conbercept with laser photocoagulation on diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(6):1109-1112

摘要

目的:分析玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的临床疗效。

方法:选取2015-06/2016-12我院确诊的DME患者73例80眼,根据治疗方式不同分为对照组和治疗组,对照组采用视网膜激光光凝治疗,治疗组采用玻璃体腔注射康柏西普联合激光光凝治疗。观察治疗前和治疗后3mo两组患者最佳矫正视力(BCVA)、视网膜厚度及并发症发生情况。

结果:治疗后3mo,两组患者BCVA均较治疗前显著改善,且治疗组患者BCVA显著优于对照组;两组患者黄斑上方、下方、颞侧、鼻侧环状区的视网膜厚度和平均视网膜厚度均低于治疗前,且治疗组患者的平均视网膜厚度显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访期间,所有患者均未出现角膜水肿、前房炎性反应、视网膜出血、新生血管性青光眼、眼内炎等严重眼部并发症及全身不良反应。

结论:与单纯视网膜激光治疗相比,玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗DME在改善视力、恢复视网膜功能方面效果更佳,且具有良好的安全性。

关键词:康柏西普;玻璃体腔注射;视网膜激光光凝;糖尿病性黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.30

引用:李秋霞,段国平,曾琦,等.玻璃体腔注射康柏西普联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的效果分析.国际眼科杂志2018;18(6):1109-1112

0 引言

随着人们生活水平的提升,糖尿病发病率逐年上升,

全球糖尿病患者已达4.2亿^[1]。有研究报道,2型糖尿病患者中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的发病率约为35%^[2]。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是DR的常见并发症,是引起视力丧失的首要因素^[3]。DR患者中DME的发生率可达7%^[4]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在DME的发病过程中具有关键作用,VEGF的高表达会导致新生血管生成,造成血管通透性增强,严重破坏血-视网膜屏障(blood retinal barrier, BRB),促使黄斑水肿形成,导致不可逆的视觉损伤。在过去10a中,采用玻璃体腔内注射抗VEGF药物降低眼内VEGF水平已在临床治疗中广泛使用,可显著改善DME^[5]。康柏西普(conbercept)属于一种重组融合蛋白,与VEGF具有高度的亲和力,可与VEGF所有亚型和胎盘生长因子(PlGF)结合,显示出较强的抗新生血管生成作用,具有药力持久、药效强等特点^[6-7]。临床研究报道,与贝伐单抗相比,康柏西普具有与VEGF更强的亲和力,可以更有效地抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖^[8]。康柏西普通过阻断VEGF介导的信号传递途径抑制病变新生血管的生长,从而治疗多种眼底新生血管性疾病。本研究旨在探讨玻璃体腔注射康柏西普联合激光光凝治疗DME的疗效,以期为康柏西普的临床应用提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究为回顾性病例对照研究。选取2015-06/2016-12在湖南省人民医院眼科确诊为DME的患者73例80眼,根据所采用治疗方法的不同分为治疗组和对照组。治疗组患者36例39眼,其中男16例17眼,女20例22眼;年龄43~80(平均63.56±6.74)岁;糖尿病病程4~12(平均6.93±2.20)a;采用玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗。对照组患者37例41眼,其中男18例20眼,女19例21眼;年龄42~75(平均62.21±5.40)岁;糖尿病病程4~11(平均6.88±2.14)a;采用视网膜激光光凝治疗。纳入标准:(1)已确诊为2型糖尿病;(2)经眼底荧光血管造影(FFA)检查确诊为DR;(3)根据美国糖尿病视网膜病变早期治疗研究组(early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS)标准诊断为有临床意义的黄斑水肿^[9];(4)年龄40~80岁;(5)治疗前最佳矫正视力(BCVA)0.01~0.6;(6)未进行过任何眼底治疗;(7)无视网膜静脉阻塞、青光眼等病史;(8)全身情况良好。排除标准:(1)合并青光眼者;(2)因眼部疾病接受过眼底手术治疗者;(3)治疗期间存在大面积的玻璃体积血及视网膜脱离需手术治疗者;(4)妊娠期或哺乳期妇女、严重过敏体质者;(5)有严重全身疾病者。两组患者治疗前性别构成比、年龄、糖尿病病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有患者均在被充分告知治疗疗效和潜在副作用的情况下签署知情同意书。(1)玻璃体腔注射:常规消毒铺巾,采用盐酸丙美卡因滴眼液行表面麻醉,开睑器开睑,于角膜缘约4mm睫状体平坦部进针,使用30号针头沿球心方向刺入眼内,进针4mm,确保针尖位于玻璃体腔后缓慢注射康柏西普(成都康弘生物科技有限公司)0.05mL,压迫、包眼。(2)视网膜激光光凝:局部黄斑区水肿采用视网膜局部光凝,弥漫性黄斑水肿采用格

表1 两组患者治疗前后BCVA的比较 ($\bar{x}\pm s, \text{LogMAR}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后3mo	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	41	1.54±0.39	1.08±0.51	21.11	0.01
治疗组	39	1.51±0.49	0.71±0.27	36.52	<0.01
<i>t</i>		0.38	3.54		
<i>P</i>		0.68	0.03		

注:治疗组:采用玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗;对照组:采用视网膜激光光凝治疗。

栅样激光光凝。治疗组患者在注射康柏西普后1wk行视网膜激光光凝治疗。所选用的仪器为532激光机(ZEISS)。激光参数:光斑能量110~250mW,光斑直径50~300 μm ,时间0.1~0.15s,光凝斑的间距约为1个光斑直径,每次治疗200~500点。所有治疗均由同一名眼科专科医师完成。

1.2.2 观察指标

(1)视力:分别于治疗前和治疗后3mo采用国际标准视力表测量BCVA,并参考文献[10]转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力进行统计学分析;(2)视网膜厚度:分别于治疗前和治疗后3mo通过光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)仪检测以黄斑中心凹区域为中心4PD直径范围内的平均视网膜厚度和以黄斑中心凹区域为中心2PD直径范围内的黄斑上方、下方、颞侧、鼻侧环状区的视网膜厚度;(3)并发症情况:观察治疗后3mo内角膜水肿、前房炎性反应、高眼压、视网膜出血、新生血管性青光眼、眼内炎等并发症发生情况。

统计学分析:采用SPSS23.0软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本*t*检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后BCVA的比较

治疗前,两组患者BCVA比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后3mo,两组患者BCVA均较治疗前显著改善,且治疗组患者BCVA显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后视网膜厚度的比较

治疗前,两组患者视网膜厚度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后3mo,两组患者黄斑上方、下方、颞侧、鼻侧环状区的视网膜厚度和平均视网膜厚度均低于治疗前,且治疗组患者的平均视网膜厚度显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者并发症情况

随访期间,所有患者均未出现角膜水肿、前房炎性反应、视网膜出血、新生血管性青光眼、眼内炎等严重眼部并发症及全身不良反应。73例80眼患者仅治疗组患者出现一过性高血压1例1眼(1%),未进行特殊处理,治疗后1~2d缓解。

3 讨论

DME是DR患者视力下降的主要原因之一^[11],可严重影响患者的视功能和生活质量。Rogers等对22896例糖尿病患者进行Meta分析,结果显示,增生性DR患病率为6.96%,DME患病率为6.81%^[12]。DME形成因素较复杂,研究表明其可能与血糖水平升高引起蛋白质及水分等物质进入视网膜实质层,导致基底膜增厚和细胞凋亡、黄斑区液体积聚有关,表现为黄斑水肿^[13]。研究显示,

表2 两组患者治疗前后视网膜厚度的比较

		($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)				
区域	组别	治疗前	治疗后 3mo	<i>t</i>	<i>P</i>	
上方	对照组	384.88±57.56	362.05±80.26	7.52	0.03	
	治疗组	385.75±65.62	344.76±73.32	28.01	<0.01	
<i>t</i>		0.22	7.30			
<i>P</i>		0.77	0.02			
下方	对照组	392.75±75.22	360.07±63.89	12.45	0.01	
	治疗组	395.33±86.47	333.76±74.02	25.94	<0.01	
<i>t</i>		0.18	9.56			
<i>P</i>		0.84	<0.01			
颞侧	对照组	386.14±80.12	355.75±69.90	9.46	0.01	
	治疗组	386.05±80.26	331.46±74.99	30.31	<0.01	
<i>t</i>		0.15	8.45			
<i>P</i>		0.93	0.01			
鼻侧	对照组	389.05±87.12	360.00±75.35	10.20	0.02	
	治疗组	387.88±88.33	330.66±76.08	29.69	<0.01	
<i>t</i>		0.09	9.46			
<i>P</i>		0.84	<0.01			
平均视网膜厚度	对照组	371.12±66.83	349.35±64.08	8.96	0.02	
	治疗组	370.71±72.31	321.28±48.60	23.99	<0.01	
<i>t</i>		0.11	9.02			
<i>P</i>		0.90	<0.01			

注:治疗组:采用玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗;对照组:采用视网膜激光光凝治疗。

VEGF 介导的血-视网膜屏障的破坏作为始动因素触发了一系列炎症反应过程,VEGF 水平升高可刺激视网膜,引起白细胞粘附,启动炎症反应,导致视网膜局部环境改变和异常新生血管形成^[14],并可能导致不可逆转的视网膜结构损伤和永久性视力丧失^[15]。DME 发展缓慢,多数患者对其缺乏正确认识,延误了最佳治疗时机,最终导致视力发生不可逆性损伤^[16]。

本研究结果显示,治疗后 3mo,对照组患者 BCVA 从治疗前 1.54 ± 0.39 (LogMAR) 改善到 1.08 ± 0.51 (LogMAR),分析激光治疗能够对缺血区的视网膜造成一定的破坏,封闭病变微血管瘤体及渗漏的毛细血管,在一定程度上可减轻黄斑水肿,有效改善视力并延缓病变进程。激光光凝一直被认为是 DME 标准的治疗方法,其利用热能形成灰白色或者白色的激光痂,减少视网膜耗氧。张社德等^[17]研究发现,激光治疗效果会随着时间的推移而降低,并且可能导致光感受器和毛细血管破坏,产生短暂的视力下降和视网膜厚度增加。

临床研究表明,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物能有效减轻 DME 并改善视力^[18]。抗 VEGF 药物被批准作为治疗 DME 的首选药物。康柏西普是一种 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组的融合蛋白,其作用靶点为 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 和胎盘生长因子(PlGF)。康柏西普具有靶点多、亲和力强、作用时间长等特点^[6],目前已广泛应用于 DR 的相关治疗中。本研究发现,治疗 3mo 后治疗组患者 BCVA 和视网膜厚度均明显改善,分析康柏西普可能通过稳定健康血管影响视网膜循环再灌注。以往研究证实,康柏西普能够逆转 DME 发生发展过程中视网膜缺血现象^[18]。此外,Sonoda 等^[19]研究报道,抗 VEGF

药物能够逆转视网膜静脉阻塞时视网膜非灌注区的损伤,另有临床试验证明,抗 VEGF 药物治疗可增强化学疗法的作用^[18]。本研究发现,治疗后 3mo,治疗组患者 BCVA、视网膜厚度均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组的疗效明显优于对照组,分析原因可能是由于玻璃体腔注射康柏西普,其能够抑制新生血管的形成和发展,减轻血管渗漏,利于恢复视网膜透明度,有助于眼内激光治疗并减少对高激光能量的需求^[20]。同时,联合激光治疗可以封闭毛细血管以减少渗漏,从而降低外层视网膜耗氧量^[21]。因此,当玻璃体腔注射康柏西普联合激光光凝治疗时,有助于减少血管缺氧并降低 DME 复发率。国外关于康柏西普单独应用及联合黄斑格栅光凝的研究发现,联合激光可以减少患者的抗 VEGF 药物的注射次数^[22]。郭洋等^[23]研究证实,玻璃体腔注射康柏西普治疗 DME 后 1mo 可显著改善黄斑中心凹区视网膜厚度,且术后 6mo 仍效果较好。康柏西普联合视网膜激光光凝治疗 DME,光凝术可快速对病变区域进行治疗,而抗 VEGF 药物能够减轻因光凝术后造成的组织血管增生、渗漏,同时弥补光凝术引起短暂的视网膜厚度增加的缺点。本研究随访期间,所有患者均未出角膜水肿、前房炎性反应、视网膜出血、新生血管性青光眼、眼内炎等严重眼部并发症及全身不良反应,仅治疗组患者中出现一过性眼压增高 1 例 1 眼,未进行治疗,术后 1~2d 自行恢复,表明康柏西普与激光光凝进行联合治疗方案具有较好的安全性,患者可耐受。

综上所述,玻璃体腔注射康柏西普联合激光光凝治疗 DME 在短期内能够显著改善视力,恢复视网膜结构,较单纯视网膜激光光凝治疗效果更好,且具有良好的安全性。

但本研究样本量有限,随访时间较短,对于康柏西普的长期疗效及安全性还有待于更长时间的随访及多中心随机临床对照试验进行评估。

参考文献

- 1 Mishra PK, Sinha A, Teja KR, *et al.* A computational modeling for the detection of diabetic retinopathy severity. *Bioinformatics* 2014;10(9):556-561
- 2 连海燕,宋艳萍,丁琴,等. 康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿短期疗效对比观察. *中华眼底病杂志* 2016;32(4):367-371
- 3 Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W, *et al.* Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates; an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2014;88(9):1131-1136
- 4 Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macula redema. *Curent Diab Rep* 2012;12(4):346-354
- 5 Korobelnik JF, Do DV, Schimdt-Erfurth U, *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(11):2247-2254
- 6 Li X, Xu G, Wang Y, *et al.* Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration; results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
- 7 Du L, Peng H, Wu Q, *et al.* Observation of total VEGF level in hyperglycemic mouse eyes after intravitreal injection of the novel anti-VEGF drug conbercept. *Mol Vis* 2015;21(2):185-193
- 8 Zhang M, Zhang J, Yan M, *et al.* Recombinant anti-vascular endothelial growth factor fusion protein efficiently suppresses choroidal neovascularization in monkeys. *Mol Vis* 2008;10(14):37-49
- 9 Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, *et al.* Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-1682
- 10 缪天荣.《标准对数视力表》中5分记录. *眼视光学杂志* 2005;7(4):217-219
- 11 O'Doherty M, Dooley I, Hickey-Dwyer M. Interventions for diabetic macular edema; a systematic review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2008;92(12):1581-1590
- 12 Ting DS, Cheung GC, Wong TY, *et al.* Diabetic retinopathy: global

- prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges; a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(4):260-277
- 13 Liew G, Sim DA, Keane PA, *et al.* Diabetic macular ischaemia is associated with narrower retinal arterioles in patients with type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol* 2015;93(1):e45-51
 - 14 Deschler EK, Sun JK, Silva PS. Side-effects and complications of laser treatment in diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol* 2014;29(5):290-300
 - 15 Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, *et al.* General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(6):S10-19
 - 16 Chun MY, Hwang HS, Cho HY, *et al.* Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3547-3551
 - 17 张社德,张天峰,罗荣,等. 玻璃体腔注射曲安奈德联合格栅样激光光凝与单纯格栅样激光光凝治疗黄斑水肿临床随机对照试验的meta分析. *中华眼底病杂志* 2012;28(6):621-624
 - 18 Bressler NM, Varma R, Mitchell P, *et al.* Effect of Ranibizumab on the Decision to Drive and Vision Function Relevant to Driving in Patients With Diabetic Macular Edema; Report From RESTORE, RIDE, and RISE Trials. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(2):160-166
 - 19 Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, *et al.* Effect of intravitreal triamcinolone acetonide or bevacizumab on choroidal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3979-3985
 - 20 Kang SW, Sa HS, Cho HY, *et al.* Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006;124(5):653-658
 - 21 Mukhtar A, Khan MS, Junejo M, *et al.* Effect of pan retinal photocoagulation on central macular thickness and visual acuity in proliferative diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci* 2016;32(1):221-224
 - 22 Xu Y, Rong A, Bi Y, *et al.* Intravitreal Conbercept Injection with and without Grid Laser Photocoagulation in the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema in Real-Life Clinical Practice. *J Ophthalmol* 2016;11(29):82-87
 - 23 郭洋,侯立亭,胡红霞,等. 糖尿病黄斑水肿玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普疗效对比. *国际眼科杂志* 2018;18(1):59-62