

# 玻璃体腔注射康柏西普联合黄斑区格栅样光凝治疗 DME

李柏军, 沈志华, 刘身文, 秦波

**基金项目:** 深圳市卫生计生系统科研项目 (No. 201501037)  
**作者单位:** (518040) 中国广东省深圳市眼科医院 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳大学眼视光学院 深圳眼科学重点实验室 深圳眼外伤治疗与干细胞定向分化公共服务平台  
**作者简介:** 李柏军, 毕业于暨南大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。  
**通讯作者:** 秦波, 毕业于中南大学, 博士, 主任医师, 副院长, 研究方向: 眼底病、眼外伤。 qinbozf@163.com  
**收稿日期:** 2017-03-06 **修回日期:** 2017-05-05

## Clinical effect of Conbercept intravitreal injection combined with macular grid laser photocoagulation on the treatment of diabetic macular edema

Bai-Jun Li, Zhi-Hua Shen, Shen-Wen Liu, Bo Qin

**Foundation item:** Scientific Research Program in Health Family Planning System of Shenzhen (No. 201501037)  
Shenzhen Eye Hospital, Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Joint College of Optometry of Shenzhen University, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, Ocular Trauma Treatment and Stem Cell Differentiation Public Service Platform of Shenzhen, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China  
**Correspondence to:** Bo Qin. Shenzhen Eye Hospital, Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University, Joint College of Optometry of Shenzhen University, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, Ocular Trauma Treatment and Stem Cell Differentiation Public Service Platform of Shenzhen, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China. qinbozf@163.com  
Received: 2017-03-06 Accepted: 2017-05-05

### Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effect of conbercept intravitreal injection combined with macular grid laser photocoagulation on the treatment of diabetic macular edema (DME).  
• **METHODS:** Forty patients (40 eyes) with diabetic macular edema were randomly divided into experimental group (20 cases) and control group (20 cases). Both groups received macular grid laser photocoagulation, and the experimental group combined with intravitreal injection of conbercept on the same day. At 45d later the experimental group received intravitreal injection of conbercept again. The central macular thickness (CMT) and best corrected visual acuity (BCVA) of the two groups were compared before and at 45 and 90d after treatments.  
• **RESULTS:** At 45d after the treatment, the data of CMT

between two groups was significant difference (experimental group:  $293.90 \pm 12.94 \mu\text{m}$ , control group:  $320.20 \pm 29.17 \mu\text{m}$ ;  $P < 0.05$ ). At 90d after the treatment, the data of CMT between two groups was significant difference (experimental group:  $265.80 \pm 16.26 \mu\text{m}$ , control group:  $290.15 \pm 12.23 \mu\text{m}$ ;  $P < 0.05$ ). At 45d after the treatment, the data of BCVA between two groups was significant difference (experimental group:  $0.40 \pm 0.08$ , control group:  $0.34 \pm 0.04$ ,  $P < 0.05$ ). At 90d after the treatment, the data of BCVA between two groups was significant difference (experimental group:  $0.46 \pm 0.09$ ; control group:  $0.37 \pm 0.06$ ;  $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Conbercept intravitreal injection combined with macular grid laser photocoagulation on the treatment of DME is much better on improving visual acuity and reducing macular edema than the grid laser photocoagulation treatment alone. For extension of the time of Conbercept intravitreal injection can be more scientific or not, still needs further research.

• **KEYWORDS:** macular grid laser photocoagulation; conbercept; diabetic macular edema

**Citation:** Li BJ, Shen ZH, Liu SW, *et al.* Clinical effect of Conbercept intravitreal injection combined with macular grid laser photocoagulation on the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(6):1108-1111

### 摘要

**目的:** 观察玻璃体腔注射康柏西普眼用注射液联合黄斑区格栅样光凝治疗糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 的临床疗效。

**方法:** 对 DME 患者 (40 例 40 眼) 随机分成试验组和对照组, 每组各 20 例 20 眼。两组均实施一次黄斑区格栅样光凝治疗, 试验组分别在第 1 次激光时及相隔 45d 后进行玻璃体腔注射康柏西普治疗, 比较两组患者激光术后 45、90d 的黄斑水肿消退情况及视力改变情况。

**结果:** 试验组术后 45d 黄斑厚度为  $293.90 \pm 12.94 \mu\text{m}$ , 对照组术后 45d 黄斑厚度为  $320.20 \pm 29.17 \mu\text{m}$ , 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 试验组术后 90d 黄斑厚度为  $265.80 \pm 16.26 \mu\text{m}$ , 对照组术后 90d 黄斑厚度为  $290.15 \pm 12.23 \mu\text{m}$ , 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 试验组术后 45d 最佳矫正视力为  $0.40 \pm 0.08$ , 对照组术后 45d 最佳矫正视力为  $0.34 \pm 0.04$ , 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 试验组术后 90d 最佳矫正视力为  $0.46 \pm 0.09$ , 对照组术后 90d 最佳矫正视力为  $0.37 \pm 0.06$ , 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**结论:** 玻璃体腔注射康柏西普联合格栅样光凝治疗 DME 较单纯黄斑区格栅样光凝组能明显提高视力, 减轻黄斑水

肿,对于延长两次玻璃体腔注射康柏西普间隔时间是否可以更为科学,仍需进一步研究。

**关键词:**黄斑区格栅样光凝;康柏西普;糖尿病性黄斑水肿  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.25

**引用:**李柏军,沈志华,刘身文,等. 玻璃体腔注射康柏西普联合黄斑区格栅样光凝治疗 DME. 国际眼科杂志 2017;17(6):1108-1111

## 0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病患者常见的并发症,严重损害患者的视力,传统治疗多采用眼底视网膜黄斑区格栅样激光光凝治疗,封闭渗漏区,减轻黄斑水肿,577nm 黄色激光是目前公认的比较合适的激光波长治疗手段<sup>[1-2]</sup>。随着抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物的出现,已有越来越多的患者采用视网膜激光光凝联合玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗,康柏西普(conbercept)是我国最新自主研发的一种血管内皮生长因子受体与 IgG-Fc 融合蛋白,它通过阻断由 VEGF 介导的信号传递,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。其相比市面上其他同类药物有多作用靶点及较长的作用时间等优点,目前越来越多地用于眼底新生血管性疾病的治疗<sup>[3]</sup>。我们对 2015-07/2016-07 就诊于深圳市眼科医院眼底病科的 40 例 40 眼 DME 患者随机分为试验组(注药联合激光组)和对照组(单纯激光组),观察术后 45、90d 两组患者的视网膜黄斑厚度及视力情况,现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2015-07/2016-07 深圳市眼科医院眼底病科收治的符合纳入标准的 DME 患者 40 例 40 眼,其中男 21 例,女 19 例,右眼 19 眼,左眼 21 眼,年龄 28~66(平均 46.8±5.4)岁,所有患者采用随机数字表随机分为试验组和对照组。试验组 20 例 20 眼,其中男 11 例 11 眼,女 9 例 9 眼,右眼 9 例 9 眼,左眼 11 例 11 眼,年龄 45.7±7.3 岁。对照组 20 例 20 眼,其中男 10 例 10 眼,女 10 例 10 眼,右眼 11 例 11 眼,左眼 9 例 9 眼,年龄 46.1±6.6 岁。两组患者在性别、眼别、年龄方面均无统计学差异( $P>0.05$ )。该研究所有患者治疗前均同意治疗方案,签署治疗同意书,经伦理委员会批准备案。

**1.1.1 纳入标准** (1)明确糖尿病病史;(2)均为单眼发病;(3)既往无眼部外伤及手术史,无眼底相关疾病治疗病史;(4)经 FFA 和 OCT 诊断明确,糖尿病视网膜病变伴有黄斑水肿;(5)治疗前最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)在 0.2~0.4。

**1.1.2 排除标准** (1)除外全身情况差,不能耐受手术患者;(2)除外急性结膜炎、青光眼等其他眼部疾病史;(3)除外有明显黄斑区毛细血管无灌注的患者;(4)除外不能按要求治疗、随访观察患者。

**1.2 方法** 试验组患者行黄斑区 577nm 激光格栅样光凝,当日行玻璃体腔内注射康柏西普 0.05mL,患者取仰卧位,常规消毒铺巾,爱尔卡因表面麻醉 3 次,开睑器开睑,0.1% PVP-I 消毒液(安多福)结膜囊消毒,生理盐水冲洗结膜囊,于距角膜缘后 3.5~4.0mm 睫状体平坦部进针,

表 1 两组患者不同时间同一切面黄斑中心厚度对比

组别	眼数	$(\bar{x}\pm s, \mu\text{m})$		
		术前	术后 45d	术后 90d
试验组	20	401.90±34.34	293.90±12.94	265.80±16.25
对照组	20	405.45±33.69	320.30±29.17	290.15±12.22

注:试验组:黄斑区格栅样光凝+玻璃体腔内注射康柏西普;对照组:仅行黄斑区格栅样光凝治疗。

向玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液 0.05mL。退针、棉签压迫针眼 30s,氧氟沙星、妥布霉素地塞米松眼膏包眼。45d 后行第 2 次玻璃体腔注射,不再行视网膜激光光凝。对照组只第 1 次行黄斑区格栅样光凝,观察期内不再行视网膜激光光凝及玻璃体腔内注射药物。所有手术均由同一医师完成。于术前、激光术后 45、90d 时,对两组患者的同一扫描平面黄斑区厚度(central macular thickness, CMT)及最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)进行记录分析,并观察两组患者术后并发症发生情况。

**统计学分析:**采用 SPSS15.0 统计软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,应用重复测量设计的方差分析进行两组间差异性和时间差异性的分析,进一步采用独立样本  $t$  检验进行各时间点的组间差异比较,采用 SNK- $q$  检验(方差齐性)、Tamhane's T2 法(方差不齐)进行各时间点的两两比较。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者术后并发症** 所有患者行黄斑区格栅样光凝,无黄斑中心凹损伤,无患者反映术后出现视野暗点。试验组患者第 1 次玻璃体腔注射手术时结膜下出血者 5 眼,第 2 次手术者 3 眼,结膜出血患者均在出血点部位术后按压 1min,所有患者术后 1wk 出血均吸收。试验组患者第 1 次玻璃体腔注药术后眼压高 3 眼,第 2 次注药术后眼压高 2 眼,当即行眼部按摩 30s,患者眼压均下降到正常,观察 2h 无眼压升高,术后随访无眼压升高;试验组患者第 1 次玻璃体腔注药后 1 眼术后一过性无光感,行眼球按摩 10s,光感恢复、视力恢复。

**2.2 两组患者手术前后同一黄斑中心凹水平面黄斑厚度的比较** 经重复测量设计的方差分析,试验组和对照组组间有差异性( $F=22.371, P<0.001$ ),进一步采用独立样本  $t$  检验进行各时间点的组间差异比较,术前两组患者厚度比较无统计学差异( $t=-3.30, P=0.743$ );术后 45d 两组比较,试验组较对照组明显降低,差异有统计学意义( $t=-3.70, P=0.01<0.05$ );术后 90d 两组比较,试验组较对照组明显降低,差异有统计学意义( $t=-5.353, P<0.05$ );术后时间具有差异性(时间效应: $F=21.122, P<0.001$ )。试验组和对照组术前和术后 45、90d 数据经检验均方差不齐,两两比较采用 Tamhane's T2 法,试验组术前与术后 45d 比较: $P=0.004$ ;术后 45d 与术后 90d 比较: $P=0.012$ ;术前与术后 90d 比较  $P=0.001$ 。对照组术前与术后 45d 比较: $P=0.025$ ;术后 45d 与术后 90d 比较: $P=0.024$ ;术前与术后 90d 比较: $P=0.01$ ;两组内 CMT 均数随治疗时间延长而减少(均  $P<0.05$ ),试验组在治疗后两个不同观察时间点的 CMT 均值均低于对照组(均  $P<0.05$ ,表 1)。

表2 两组患者不同时间最佳矫正视力对比  $\bar{x} \pm s$

组别	眼数	术前	术后45d	术后90d
试验组	20	0.28±0.09	0.40±0.08	0.46±0.09
对照组	20	0.30±0.08	0.34±0.04	0.37±0.06

注:试验组:黄斑区格栅样光凝+玻璃体腔内注射康柏西普;对照组:仅行黄斑区格栅样光凝治疗。

**2.3 两组患者手术前后最佳矫正视力比较** 经重复测量设计的方差分析,试验组和对照组组间有差异性( $F=19.572, P<0.001$ );进一步采用独立样本  $t$  检验进行各时间点的组间差异比较,术前两组患者比较差异无统计学意义( $t=-1.132, P=0.265$ );术后45d 两组患者比较,试验组较对照组明显提高,差异有统计学意义( $t=-1.567, P<0.05$ );术后90d 两组患者比较,试验组较对照组明显提高,差异有统计学意义( $t=2.547, P=0.015$ );术后时间具有差异性(时间效应: $F=15.651, P<0.001$ )。试验组术前和术后45、90d 经检验均方差不齐,两两比较采用 Tamhane's T2 法,试验组术前与术后45d 比较: $P=0.012$ ;术后45d 与术后90d 比较: $P=0.025$ ;术前与术后90d 比较: $P=0.002$ 。对照组术前与术后45d 比较: $P=0.025$ ;术后45d 与术后90d 比较: $P=0.031$ ;术前与术后90d 比较: $P=0.02$ ;两组内 BCVA 均数随治疗时间延长而增加( $P<0.05$ ),试验组在治疗后两个观察时间点上的 BCVA 均值均高于对照组( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

DME 指糖尿病引起的黄斑中心凹一个视盘直径范围内的细胞外液积聚所致的视网膜增厚或硬性渗出沉积,如不及时治疗常带来不可逆的视力损害<sup>[4-5]</sup>。DME 治疗目的在于减轻黄斑水肿、提高患者视力,目前对 DME 的治疗有视网膜激光光凝治疗<sup>[6]</sup>、曲安奈德玻璃体腔注射治疗、视网膜激光联合曲安奈德玻璃体腔注射治疗、玻璃体腔注射抗新生血管药物治疗等,各种治疗方法都存在一定的优势。2016-02 月美国眼科协会(AAO)糖尿病视网膜病变(2016 版)临床指南指出:目前抗 VEGF 药物是累及中心黄斑水肿的首选治疗方式,可联合同时或者延后的局部激光治疗。玻璃体腔注射抗 VEGF 药被证明可以有效地治疗累及中心的 DME,视网膜激光光凝治疗联合玻璃体腔注射抗新生血管治疗,由于其效果明显已成为新的趋势。

目前激光治疗 DME 首选 577nm 黄色激光,其具有在色素上皮层更佳的吸收和转换效果、对氧合血红蛋白及黑色素的高吸收率、对黄斑区叶黄素的极少吸收及光散射少等特点。所以 577nm 黄色微脉冲激光成为目前黄斑区眼底光凝的首选<sup>[1]</sup>。

VEGF 是已知生长因子中调节血管新生作用最强的因子,具有促进内皮细胞分裂、引导内皮细胞迁移、抑制内皮细胞凋亡和诱导血管形态发生等功能,是血管新生的高效诱导剂。有研究显示,糖尿病患者视网膜通透性增加、黄斑水肿是因为 DME 患者玻璃体腔内的 VEGF 明显高于

正常对照人群,VEGF 通过与相应的受体结合而发挥生物学活性,因此阻断 VEGF 与其受体的结合能有效地抑制血管新生,从而抑制这类疾病的发生。抗 VEGF 药物目前已用于 DME 的治疗,目前我国市面上用的抗 VEGF 药物有雷珠单抗、康柏西普眼用注射液,单抗类抗 VEGF 药物对于减轻黄斑水肿有一定作用<sup>[7-8]</sup>,但存在作用靶点单一、需要反复注射、费用昂贵的问题。康柏西普是我国自主研发的一种 VEGF,2014-03 上市,是一种重组融合蛋白,核心区域由人 VEGF 受体(VEGFR)1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGFR2 中免疫球蛋白样区域 3、4 与人免疫球蛋白 Fc 片段融合而成,是全人源化氨基酸序列,可完全穿透视网膜。玻璃体腔注射后,与雷珠单抗相比,康柏西普具有更长的眼内停留时间,进入血液循环浓度更低;康柏西普能同时阻断 VEGF-A 所有亚型,VEGF-B 和 PlGF 具有多靶点及作用时间长特点<sup>[9-12]</sup>。

本研究对试验组及对照组 DME 患者分别进行玻璃体腔内注射康柏西普联合微脉冲激光治疗和单纯微脉冲激光治疗,观察结果与丁国鹏等<sup>[13]</sup> 研究结论有相同之处。但该研究玻璃体注射康柏西普间隔时间是 30d,本研究间隔时间是 45d,本研究选择 45d 做为间隔时间而不选择 30d 是因为从我们这 2a 我院观察的患者来看,大多数糖尿病患者全身情况较差,患者经济情况较差,抗 VEGF 药物价格昂贵,很多患者面对如此昂贵的药物,选择放弃玻璃体腔注射药物治疗,其中一部分患者术后不按时复查,玻璃体腔注射间隔时间常大于 1mo,甚至 2mo,部分患者仍有比较好的治疗效果,考虑到康柏西普有效作用时间比雷珠单抗具有更长的眼内停留时间,作用时间长,如果我们能延长药物注射时间,那能从一定程度上缓解患者的经济情况,同时减少患者的注药次数,对全身情况本身欠佳的糖尿病患者显得更具意义<sup>[9-10]</sup>。

本组研究结果中可以看出,术后 45、90d 试验组患者黄斑水肿减轻程度及视力提高与对照组差异有统计学意义,可以说明黄斑区格栅样激光光凝联合注射康柏西普相比单纯黄斑区格栅样光凝更能提高患者的视力。试验组不同时间点比较,黄斑厚度及最佳矫正视力差异均有统计学意义,说明两次注射相比单次注射效果更显著,也说明连续注射的必要性。黄斑区格栅样光凝联合玻璃体腔注射康柏西普治疗 DME,对减轻患者黄斑水肿、提高患者视力的作用明显好于单纯黄斑区格栅样光凝。分析原因,我们考虑视网膜激光在起治疗的同时仍引起局部组织的变性渗出以及轻度的组织新生血管反应。而康柏西普能抑制糖尿病视网膜中的新生血管生长,同时弥补光凝术本身对视网膜组织造成的术后水肿炎症反应等。也就是说,康柏西普联合黄斑区格栅样激光治疗既具有光凝术病变区域治疗的优点,同时康柏西普又弥补了激光光凝自身对视网膜组织所造成损伤的不足。

综上所述,我们认为在治疗 DME 上玻璃体腔内注射康柏西普联合黄斑区格栅样激光光凝相比单纯的黄斑区格栅样光凝,能更好地减轻黄斑水肿、提高患者最佳矫正

视力。虽然延长玻璃体腔注射康柏西普手术时间取得比较好的效果,但此次研究患者病例数少,同时未对两次玻璃体腔注射康柏西普常规间隔 1mo 时间疗效进行比较,对于此次研究结果及两次注药时间间隔延长是否更科学,还需进一步研究。

#### 参考文献

- 1 徐斌,戴奕娟,梁丽,等. 传统格栅样激光与 577nm 黄色微脉冲激光光凝治疗黄斑水肿疗效对比. 眼科新进展 2014;34(2):181-183
- 2 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* 2004;88(9):1131-1136
- 3 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
- 4 Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volin A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results. *Eye (lond)* 2014;28(1):9-15
- 5 Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2012;12(4):346-354

- 6 刘晓玲,孙心铨. 重视糖尿病视网膜膜病变以及眼底病激光光凝的规范化治疗. 中华眼底病杂志 2010;26(2):101-104
- 7 Pielon A, Mirshahi A, Feltgen N, et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmologica* 2015;93(1):e29-37
- 8 Tsagakataki M, Papatthomas T, Lythgoe D, et al. Twenty-Four-Month Results of Intravitreal Bevacizumab in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Seminars In Ophthalmol* 2015;30(5-6):352-359
- 9 Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical Pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a Single Intravitreal Administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(2):726-733
- 10 Zhang M, Yu D, Yang C, et al. The Pharmacology Study of a New Recombinant Human VEGF Receptor-Fc Fusion Protein on Experimental Choroidal Neovascularization. *Pharm Res* 2009;26(1):204
- 11 Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):e70544
- 12 Wu Z, Zhou P, Li X, et al. Structural characterization of a recombinant fusion protein by instrumental analysis and molecular modeling. *PLoS One* 2013;8(3):e57642
- 13 丁国鹏,丁国龙,雷姝,等. 康柏西普联合 577nm 微脉冲激光治疗糖尿病性黄斑水肿临床观察. 国际眼科杂志 2015;15(11):1942-1944