

玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿的疗效

蒋晨, 丁琳, 万新娟

作者单位: (830002) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆维吾尔自治区人民医院眼科

作者简介: 蒋晨, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼底病、青光眼、眼外伤。

通讯作者: 丁琳, 本科, 主任医师, 科主任, 研究方向: 眼底病、青光眼、白内障、眼表屈光。dinglin85600@163.com

收稿日期: 2017-11-04 修回日期: 2018-01-30

Efficacy of intravitreal injection of Conbercept in the treatment of diabetic macular edema

Chen Jiang, Lin Ding, Xin-Juan Wan

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumchi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Lin Ding. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumchi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. dinglin85600@163.com

Received: 2017-11-04 Accepted: 2018-01-30

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy of intravitreal injection of Conbercept in the treatment of diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** Totally 95 patients (95 eyes) with diabetic macular edema treated in our hospital from January 2014 to December 2016 were retrospectively analyzed, and 42 cases received Ranibizumab intravitreal injection were included into control group, 53 cases treated with conbercept intravitreal injection were included into observation group. The changes of preoperative and postoperative follow up visual acuity and macular foveal thickness in the two groups were observed. The repeated medication, complications and medical expenses were also compared.

• **RESULTS:** The preoperative best corrected visual acuity between groups showed no difference ($P > 0.01$). The postoperative best corrected visual acuity between groups showed distinct difference ($F = 105.326$, $P < 0.01$; $F = 86.365$, $P < 0.01$). At 3mo after the operation, visual acuity of two groups sharply improved, a significant difference was shown within the groups ($P < 0.05$), but held no obvious difference between groups ($P > 0.05$). At 6mo after operation, the observation group's visual acuity was

evidently higher than that at 3mo ($P < 0.05$). The visual acuity at postoperatively 6mo of the observation group was significantly higher than that of the control group, the difference between groups was statistically marked ($P < 0.01$). The control group's visual acuity at postoperative 3 and 6mo showed no marked difference ($P > 0.05$). The overall changes of foveal thickness between two groups showed a significant difference ($F = 86.365$, $P < 0.01$; $F = 84.235$, $P < 0.01$). The foveal thickness reduced obviously during the postoperative 1, 3 and 6mo of followed up, which showed remarkable difference within groups ($P < 0.05$) but no difference between groups ($P > 0.05$). The repeated medication of observation group during the postoperative 1, 3 and 6mo of followed up was evidently less than that of the control group, the difference between groups was significant ($P < 0.05$). There was no statistical difference between groups in complications after operation ($P > 0.05$). The average medical cost of the observation group was obviously less than that of the control group, and the difference between the two groups was evident ($P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of conbercept in the treatment of diabetic macular edema can effectively enhance vision and relieve macular edema, as well as shows lasting efficacy, low cost and high safety.

• **KEYWORDS:** diabetic macular edema; conbercept; intravitreal injection; effect

Citation: Jiang C, Ding L, Wan XJ. Efficacy of intravitreal injection of Conbercept in the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(3):559-562

摘要

目的: 探讨玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 的效果。

方法: 回顾性分析我院 2014-01/2016-12 收治入院的 DME 患者 95 例 95 眼, 其中 42 眼予以玻璃体腔注射雷珠单抗 (对照组), 53 眼予以玻璃体腔注射康柏西普 (观察组)。观察两组患者治疗前后视力及黄斑中心凹厚度变化, 并比较两组重复给药次数、并发症和医疗费用情况。

结果: 治疗前两组患者 BCVA 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者不同时间 BCVA 比较, 差异有统计学意义 ($F = 105.326$, $P < 0.01$; $F = 86.365$, $P < 0.01$)。治疗后 3mo 两组患者 BCVA 较治疗前提高, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组治疗后 6mo BCVA 较治疗后 3mo 提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组治疗后 6mo 和治疗后 3mo BCVA

比较无统计学意义($P>0.05$)。组间治疗后6mo比较差异有统计学意义($P<0.01$)。两组患者治疗前黄斑中心凹厚度比较无统计学差异($P>0.05$),不同时间两组患者黄斑中心凹厚度比较,差异有统计学意义($F=86.365, P<0.01; F=84.235, P<0.01$)。两组患者治疗后1、3、6mo黄斑中心凹厚度均明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组间治疗后各时间点比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访期间观察组重复用药次数均较对照组少,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组患者并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组平均医疗费用明显较对照组低,差异有统计学意义($P<0.01$)。

结论:玻璃体腔注射康柏西普治疗DME,可有效改善黄斑水肿,提高视力,且药效持久,价格低廉,安全性高。

关键词:糖尿病性黄斑水肿;康柏西普;玻璃体腔注射;效果

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.3.38

引用:蒋晨,丁琳,万新娟.玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿的疗效.国际眼科杂志2018;18(3):559-562

0 引言

黄斑水肿是导致糖尿病患者视力下降的重要原因之一,研究发现黄斑水肿促使光感受器细胞丢失及功能下降^[1],积极治疗黄斑水肿对改善糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者视力具有至关重要的作用。DME的发生主要源于眼部血流受阻,色素上皮细胞的转运功能障碍,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的过度表达导致内皮细胞功能受损,继而导致视网膜屏障功能障碍,血管通透性增强^[2-3]。且有研究认为VEGF表达量和DME病情严重程度呈一定正相关^[4],因此抗VEGF治疗已经成为近几年DME治疗研究方向。大量研究表明玻璃体腔注射康柏西普可有效改善DME患者黄斑水肿,提高视力^[5-6]。本研究探讨玻璃体腔注射康柏西普治疗DME效果及安全性,并进行经济效益分析,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析我院2014-01/2016-12收治入院的DME患者95例95眼,根据治疗方式不同分为两组,对照组予以玻璃体腔注射雷珠单抗42眼,其中男18眼,女24眼,左眼23眼,右眼19眼,年龄39~78(平均 59.68 ± 7.02)岁,糖尿病病程2~19(平均 8.02 ± 2.05)a,平均眼压 16.05 ± 4.02 mmHg。观察组予以玻璃体腔注射康柏西普53眼,其中男24眼,女29眼,左眼25眼,右眼28眼,年龄42~75(平均 60.75 ± 7.65)岁,糖尿病病程3~18(平均 7.75 ± 2.14)a,平均眼压 16.85 ± 4.59 mmHg。纳入标准:(1)临床确诊糖尿病,空腹血糖控制在 9mmol/L 及以下;(2)均行裂隙灯、眼底镜及眼底荧光血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)和光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)确诊,黄斑厚度在 $250\mu\text{m}$ 以上,黄斑中心 $500\mu\text{m}$ 内可见视网膜增厚;(3)临床资料完整,按时完成随访患者。排除标准:(1)由黄斑前膜、玻璃体牵引等引发的黄斑中心视网膜增厚;(2)康

柏西普及雷珠单抗等相关药物禁忌证者;(3)既往青光眼史及眼内手术史者;(4)近4mo内眼内注射者相关药物;(5)合并心、脑、肾功能严重障碍者;(6)随访丢失、自动转院及死亡病例。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法 所有患者入院后均进行病史询问、血糖、血压、心率、呼吸等一般检查。治疗前3d均行妥布霉素滴眼液滴眼,并在玻璃体腔注射前行结膜囊冲洗。患者仰卧位,严格消毒铺巾,予以爱尔卡因滴眼液滴眼3次,行球结膜表面麻醉,在8:00位距离角膜缘后3~4mm处进行行玻璃体腔注射。观察组:采用1mL注射器抽取康柏西普注射液0.05mL注入玻璃体腔内;对照组:用1mL注射器抽取雷珠单抗注射液0.05mL注入玻璃体腔内。治疗后予以妥布霉素地塞米松眼膏涂眼,行无菌眼贴包扎。两组均隔4wk重复用药1次,连续用药3次。完成上述注射后根据患者病情恢复情况适当考虑重复用药或停止用药,重复注射方法同上。分别于治疗后1、3、6mo进行随访。观察两组患者治疗前后视力及黄斑中心凹厚度变化,并比较两组患者重复给药次数、并发症和医疗费用情况。

统计学分析:采用SPSS18.0软件包处理数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用重复数据测量方差分析,组间比较采用独立样本 t 检验,组内两两比较采用LSD- t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,四格表统计中存在最小理论频数 <5 时,采用Fisher确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后BCVA情况 治疗前两组患者BCVA比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不同时间BCVA比较,差异有统计学意义($F=105.326, P<0.01; F=86.365, P<0.01$)。治疗后3mo两组患者BCVA较治疗前提高,差异有统计学意义($P<0.05$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后6mo BCVA较治疗后3mo提高,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组治疗后6mo和治疗后3mo BCVA比较未见统计学意义($P>0.05$)。组间治疗后6mo比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后黄斑中心凹厚度情况 两组患者治疗前黄斑中心凹厚度比较差异无统计学意义($P>0.05$),不同时间两组患者黄斑中心凹厚度比较,差异有统计学意义($F=86.365, P<0.01; F=84.235, P<0.01$)。两组患者治疗后1、3、6mo黄斑中心凹厚度均明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组间治疗后各时间点比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 两组患者随访期间重复用药次数比较 观察组随访1、3、6mo时重复用药次数均较对照组少,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者随访期间并发症及医疗费用情况 随访期间两组患者并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组平均医疗费用明显较对照组低,差异有统计学意义($P<0.01$),见表4。

表1 两组患者治疗前后 BCVA 情况

 $\bar{x} \pm s$

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	53	1.62±0.12	0.64±0.12	0.45±0.16
对照组	42	1.61±0.19	0.65±0.14	0.62±0.15
<i>t</i>		3.123	0.375	5.286
<i>P</i>		0.755	0.709	<0.01

注:观察组:予以玻璃体腔注射康柏西普;对照组:予以玻璃体腔注射雷珠单抗。

表2 两组患者治疗前后黄斑中心凹厚度情况

 $(\bar{x} \pm s, \mu\text{m})$

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	53	396.54±89.45	359.25±46.41 ^a	335.26±38.28 ^a	268.02±20.78 ^a
对照组	42	394.02±80.65	360.45±43.32 ^a	338.62±36.14 ^a	270.66±21.02 ^a
<i>t</i>		0.142	0.128	0.435	0.612
<i>P</i>		0.887	0.898	0.664	0.542

注:观察组:予以玻璃体腔注射康柏西普;对照组:予以玻璃体腔注射雷珠单抗。^a*P*<0.05 vs 同组治疗前。

表3 两组患者随访期间重复用药次数

 $(\bar{x} \pm s, \text{次})$

组别	眼数	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
观察组	53	2.18±1.62	1.25±0.48	0.59±0.08
对照组	42	3.38±1.68	2.56±0.51	0.84±0.11
<i>t</i>		3.527	12.851	12.818
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

注:观察组:予以玻璃体腔注射康柏西普;对照组:予以玻璃体腔注射雷珠单抗。

表4 两组患者随访期间并发症及医疗费用情况

组别	眼数	并发症(眼)			医疗费用($\bar{x} \pm s$,元)
		结膜下出血	一过性高眼压	总发生率(%)	
观察组	53	3	1	7.55	16521.21±9952.32
对照组	42	2	1	7.14	32145.02±10254.24
χ^2/t		0.072	-	0.103	7.498
<i>P</i>		0.788	1.000	0.748	<0.01

注:观察组:予以玻璃体腔注射康柏西普;对照组:予以玻璃体腔注射雷珠单抗;-表示采用 Fisher 确切概率法。

3 讨论

DME 已经成为影响老年人群视力的重要疾病,其治疗已经得到广泛关注^[7]。国外研究证实,雷珠单抗与 VEGF 相结合,抑制新生血管形成,从而降低血管通透性,促进视网膜内渗液的吸收,减轻黄斑水肿,且雷珠单抗生物利用度高达 50%~60%^[8],证实了玻璃体腔注射雷珠单抗用于 DME 的效果和安全性^[8-9]。但雷珠单抗药效较短,临床应用中大多需要持续给药,给患者家庭带来沉重的经济负担。康柏西普作为新型抗 VEGF 药物,研究证实其用于玻璃体腔注射对视力的改善效果明显^[10]。

本次研究显示,DME 患者连续 3 次玻璃体腔注药后,两组患者治疗后 1、3、6mo 视力均较治疗前提高,黄斑中心凹厚度降低,且观察组治疗后 6mo 视力、黄斑中心凹厚度均较对照组好。该结果和国外诸多研究结果一致^[11-12]。虽然两组患者治疗后 1、3mo 组间视力、黄斑中心凹厚度比较无统计学意义,但对照组随访期间重复注射药物次数明显较观察组多。两组患者并发症发生率比较无统计学意义(*P*>0.05),且康柏西普相较雷珠单抗而言,价格低廉,3 次注射后重复用药次数较少,所以产生的费用相对

较少,其经济效益较好。主要原因在于康柏西普是人 VEGF 受体多种区域免疫球蛋白融合而成的蛋白,其可与 VEGF 高亲和力结合,药物通过玻璃体腔注射后竞争性抑制 VEGF 和受体结合,继而阻滞 VEGF 家族受体激活过程。加之重组人 IgG1 Fc 段可改变康柏西普药动力学,促使其在循环过程中半衰期延长,继而延长其药效。国外研究也证实 VEGF 受体胞外结构域在康柏西普作用中发挥重要作用^[13]。并且康柏西普进入血液循环中的药物浓度较低,研究发现康柏西普在眼内以一级药动力学方式消除,通过被动扩散方式逐渐扩散到眼内的各组织,其药物利用度高达 44%^[14],因此安全性较高。

综上,玻璃体腔注射康柏西普治疗 DME,可有效改善黄斑水肿,提高视力,且药效持久,价格低廉,安全性高。

参考文献

- 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.中国实用眼科杂志 2014;32(6):693-697
- Pacella E, La TG, Impallara D, et al. Efficacy and safety of the intravitreal treatment of diabetic macular edema with pegaptanib: a 12-month follow-up. *Clin Therapeutics* 2013; 164(2):121-126
- Ercalik NY, Yenerel NM, Imamoglu S, et al. Combined intravitreal

ranibizumab and sub-tenon injection of triamcinolone for the treatment of diabetic macular edema with retinal detachment. *J Ocular Pharmacol Therap* 2016; 32(4):225-229

4 Sun QL, Yan Y, Zhu L N, *et al.* Clinical efficacy of intravitreal injection of Conbercept in treatment of diabetic macular edema. *J Shanghai Jiaotong University* 2017; 37(5):652-655

5 姜红,邱红,于洋,等.玻璃体腔注射曲安奈德联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2012;12(4):768-769

6 Wen J, Jiang Y, Zheng X, *et al.* Six-month changes in cytokine levels after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular oedema and macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(10):1334-1340

7 陈子畅,袁进萍,樊芯.雷珠单抗与康柏西普玻璃体腔注射治疗糖尿病黄斑水肿的效果对比. *宁夏医学杂志* 2016;38(12):147-149

8 Sohn HJ, Han DH, Kim IT, *et al.* Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(4):686-694

9 Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, *et al.* Longterm effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(9):1145-1152

10 孙光丽,姜静,王成虎,等.高密度微脉冲激光联合玻璃体内注射泪珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿. *眼科新进展* 2017;37(3):279-281

11 Bonnin S, Dupas B, Sanharawi ME, *et al.* Efficacy of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2015; 25(5):448-453

12 Li J, Cui Y, Wang Q, *et al.* The proliferation of malignant melanoma cells could be inhibited by ranibizumab via antagonizing VEGF through VEGFR 1. *Mol Vis* 2014;20(13):649-660

13 Acar BT, Acar S. Evaluation of the efficacy of intravitreal injection of triamcinolone acetonide in patients with diabetic macular edema. *Goztepe Tip Dergisi* 2010; 25(2):71-77

14 黄玥,沈碧波,赵东升.糖尿病黄斑水肿对抗 VEGF 药物治疗的不同反应与糖尿病视网膜病变程度的相关性. *国际眼科杂志* 2017;17(2):348-350