

玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿的临床疗效分析

滕荣建 毛细花 张丽娜 沈丽芳 李俊

[摘要] **目的** 探讨玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿(DME)的临床疗效。**方法** 选取80例(80眼)DME患者,按照治疗方法分为观察组和对照组,每组40例(40眼),对照组给予激光光凝治疗,观察组在对照组基础上给予玻璃体腔注射康柏西普治疗,观察治疗前后两组的视力(BCVA)、黄斑中心视网膜厚度(CMT)、眼内压,并对两组治疗过程中的有无出血、有无晶状体混浊加重、有无眼内炎并发症发生情况进行记录。**结果** 观察组治疗24周后的总有效率明显高于对照组($\chi^2=5.00, P<0.05$)。两组术后4周、12周、24周的BCVA均较术前明显上升(t 分别=4.66、8.22、9.42、2.98、4.80、7.31, P 均 <0.05)。观察组术后12周、24周BCVA明显高于对照组(t 分别=2.97、2.04, P 均 <0.05)。两组术后1周、4周、12周、24周CMT均较术前显著降低(t 分别=3.45、6.59、11.36、13.40、3.50、5.82、9.34、11.27, P 均 <0.05)。观察组术后12周、24周的CMT明显低于对照组(t 分别=2.32、2.39, P 均 <0.05)。两组术后1周、4周的眼内压均明显高于术前(t 分别=6.82、1.78、8.64、4.48, P 均 <0.05),但术后12周、24周的眼内压与术前比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.46、1.65、1.50、1.55, P 均 >0.05)。观察组术后1周、4周、12周、24周眼内压与对照组比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.69、1.20、0.68、0.15, P 均 >0.05)。在随访过程中,两组患者未发现眼内炎、视网膜脱离、脉络膜脱离及心脑血管等意外。**结论** 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝可减轻DME患者减轻黄斑水肿、提高患者视力,作用持久,临床疗效显著,安全性高。

[关键词] 玻璃体腔注射; 康柏西普; 激光光凝; 糖尿病; 黄斑水肿

Curative effect of intravitreal injecting conbercept ophthalmic injection combined with retinal laser photocoagulation on diabetic macular edema TENG Rongjian, MAO Xihua, ZHANG Lina, et al. Department of Ophthalmology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, China.

[Abstract] **Objective** To evaluate the curative effect of intravitreal injecting conbercept ophthalmic injection combined with retinal laser photocoagulation on diabetic macular edema. **Methods** Eighty patients (80 eyes) with diabetic macular edema were selected and divided into the control group and the observation group with 40 cases (40 eyes) in each. The control group was given retinal laser photocoagulation treatment, while the observation group was given conbercept intravitreal injection based on retinal laser photocoagulation. The BCVA, macular central retinal thickness(CMT), and intraocular pressure(IOP) of two groups before and after treatment were observed and compared. And the petechia, lens opacity, and endophthalmitis complications were also recorded. **Results** After 24 weeks of operation, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($\chi^2=5.00, P<0.05$). Compared to pre-operation, the BCVA values after 4 weeks, 12 weeks and 24 weeks of operation of two groups were significantly higher ($t=4.66, 8.22, 9.42, 2.98, 4.80, 7.31, P<0.05$). After 12 weeks and 24 weeks of operation, the BCVA of observation group were significantly higher than that of the control groups ($t=2.97, 2.04, P<0.05$). Compared to pre-operation, the CMT after one week, 4 weeks, 12 weeks and 24 weeks of operation of two groups were significantly lower ($t=3.45, 6.59, 11.36, 13.40, 3.50, 5.82, 9.34, 11.27, P<0.05$). After 12 weeks and 24 weeks of operation, the CMT of observation group were significantly lower than that of the control groups ($t=2.32, 2.39,$

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.03.009

作者单位: 323000 浙江丽水, 丽水市人民医院眼科
(滕荣建、张丽娜、沈丽芳、李俊), 内分泌科(毛细花)

$P<0.05$). Compared to pre-operation, the IOP after one week, 4 weeks of operation of two groups were significantly higher ($t=6.82, 1.78, 8.64, 4.48, P<0.05$), but after

12 weeks and 24 weeks of operation, the IOP were not statistically different compared to pre-operation ($t=0.46, 1.65, 1.50, 1.55, P>0.05$). There was no statistically significant difference in IOP between the two groups after one week, 4 weeks, 12 weeks and 24 weeks of operation ($t=0.69, 1.20, 0.68, 0.15, P>0.05$). During the follow-up, no endophthalmitis, retinal detachment, choroidal detachment, cardiovascular, and cerebrovascular accidents occurred in the two groups. **Conclusion** Intravitreal injecting conbercept ophthalmic injection combined with retinal laser photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema reduce diabetic macular edema in patients with macular edema and improve visual acuity. It has significant curative effect and high safety.

[Key words] intravitreal injection; concomitant; laser photocoagulation; diabetes; macular edema

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最主要也是最严重的眼部微血管并发症,而引起DR患者视力受损的最常见的原因之一是糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)^[1]。激光光凝是目前治疗DME的最主要方法,可以提高视力,延缓视力下降,但是由于激光本身对眼部组织的破坏作用,会引起视力剧烈下降、玻璃体积血及视物变形等并发症发生,且并不是所有接受激光治疗的DME患者水肿都会消退,因此激光治疗具有一定的局限性^[2]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是调节血管渗透性的重要因子,为DME的治疗提高重要靶点。康柏西普是我国自主研发的抗VEGF的多靶点融合蛋白,为治疗DME提供新的治疗方向^[3]。本次研究采用玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿,取得良好的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2016年6月丽水市人民医院收治的80例(80眼)DME患者,所有患者均符合2型糖尿病的诊断标准,且经眼底检查、荧光

素眼底血管造影及光学相干断层扫描检查确诊为DME。纳入标准:①单眼发病;②最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)在0.1~0.4之间(注:最佳矫正视力采用国际标准视力表,统计时换算成对数视力表(logMAR));③眼压 ≤ 20 mmHg;④全身情况良好且血糖、血压控制较平稳(血糖 ≤ 10 mmol/L, 血压 $\leq 150/90$ mmHg);⑤所有患者对本研究均知情,并签署知情同意书。排除:存在病理性高度近视、青光眼、黄斑裂孔、视网膜脱离及视网膜手术史等影响视力的因素的患者;屈光间质浑浊影响眼底观察和治疗者;经荧光素眼底血管造影显示有明显黄斑区毛细血管无灌注的患者;有其他引起黄斑水肿的疾病患者;进行过眼底病变治疗的患者;治疗前接受过其他类型抗VEGF药物或曲安奈德注射液玻璃体腔注射,且接受视网膜光凝治疗患者;合并严重心、肝、肾功能异常者。按照治疗方法不同分为观察组和对照组,每组40例(40眼)。两组性别、年龄、术前视力、术前眼压、术前黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT)、病程情况见表1。两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	术前视力	术前眼压/mmHg	术前CMT/ μ m	病程/月
观察组	40	24/16	43.60 \pm 4.51	0.36 \pm 0.12	12.35 \pm 2.13	433.45 \pm 90.24	3.41 \pm 1.01
对照组	40	22/18	43.91 \pm 4.70	0.35 \pm 0.09	12.40 \pm 2.30	436.78 \pm 96.73	3.39 \pm 0.98

1.2 方法 对照组患者给予视网膜激光光凝进行治疗,具体方法:采用多波长激光光凝仪(由日本NIDEK公司生产),参数设置:光斑直径100 μ m,功率200 mW,曝光时间0.1 s。通过Goldmann三面镜,距离光斑中心外500 μ m行光斑交错环形电凝,避开视盘黄斑束,所有患者的操作均由同一名经验丰富的医师完成,均只做一次激光光凝治疗。观察组患者在激光光凝治疗基础上联合玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液治疗,玻璃体腔注射在手术

室进行。术前常规准备后,患者取仰卧位,采用盐酸丙美卡因(由比利时爱尔康公司生产)表面麻醉,2滴/次,每次5 min,共3次,以5 g/L碘伏溶液冲洗结膜囊,常规消毒铺巾,贴膜,开睑器开睑,于颞下距角巩膜缘3.5~4.0 mm睫状体平坦部潜行进针,向玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液0.05 ml(由成都康弘生物科技有限公司生产)。退针后用棉签压迫针眼片刻,结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏(由比利时爱尔康公司生产),包术眼,术毕。术后两组患

者术眼均滴左氧氟沙星滴眼液预防感染,2滴/次,每天4次,共3 d。

1.3 观察指标 观察两组术前、术后1、4、12、24周的BCVA、CMT、眼内压值,记录两组治疗过程中的有无出血、有无晶状体混浊加重、有无眼内炎并发症发生情况,并比较两组治疗24周后疗效。

1.4 疗效评价 显效:视力提高>3行,经荧光素眼底血管造影检查结果显示视网膜渗漏消失,出血、水肿及渗出明显吸收,光学相干断层扫描检查结果提示CRT接近或达到正常;有效:视力提高1~3行,经荧光素眼底血管造影检查结果显示视网膜局限性渗漏,见少量渗出及出血,光学相干断层扫描检查结果提示CRT明显降低;无效:视力无变化或下降,经荧光素眼底血管造影检查结果显示视网膜渗漏加重,光学相干断层扫描检查结果提示视网膜水肿消退不明显^[4]。

表3 两组患者治疗前后不同时间的BCVA测定值比较

组别	n	术前	术后1周	术后4周	术后12周	术后24周
观察组	40	0.36 ± 0.12	0.39 ± 0.10	0.48 ± 0.11*	0.59 ± 0.13**	0.67 ± 0.17**
对照组	40	0.35 ± 0.09	0.37 ± 0.08	0.44 ± 0.12*	0.50 ± 0.14*	0.59 ± 0.18*

注: *:与术前比较, P<0.05; #:与同时点的对照组比较, P<0.05。

由表3可见,两组术后1周BCVA与术前比较,差异无统计学意义(t分别=1.21、0.44, P均>0.05),但两组术后4周、12周、24周的BCVA均较术前明显上升(t分别=4.66、8.22、9.42、2.98、4.80、7.31, P均<

总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 采用SPSS 11.5统计软件处理资料。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验。设P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗24周后疗效比较见表2

表2 两组治疗24周后疗效比较/例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	17(42.50)	19(47.50)	4(10.00)	36(90.00)*
对照组	40	13(32.50)	15(37.50)	12(30.00)	28(70.00)

注: *:与对照组比较, P<0.05。

由表2可见,观察组治疗24周后的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.00, P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后不同时间的BCVA测定值比较见表3

表4 两组患者治疗前后不同时间的CMT测定值比较/ μm

组别	n	术前	术后1周	术后4周	术后12周	术后24周
观察组	40	433.45 ± 90.24	374.34 ± 59.89*	320.38 ± 60.33*	240.34 ± 58.45**	210.37 ± 54.30**
对照组	40	436.78 ± 96.73	370.56 ± 70.35*	326.73 ± 70.28*	270.48 ± 57.53*	239.34 ± 54.09*

注: *:与术前比较, P<0.05; #:与同时点的对照组比较, P<0.05。

由表4可见,两组术后1周、4周、12周、24周CMT均较术前明显降低,差异均有统计学意义(t分别=3.45、6.59、11.36、13.40、3.50、5.82、9.34、11.27, P均<0.05)。观察组术后12周、24周的CMT明显低

于对照组,差异均有统计学意义(t分别=2.97、2.04, P均<0.05)。

2.3 两组患者治疗前后不同时间的CMT测定值比较见表4

于对照组,差异均有统计学意义(t分别=2.32、2.39, P均<0.05)。

2.4 两组患者治疗前后不同时间的眼内压及并发症比较见表5

表5 两组患者治疗前后不同时间的眼内压比较/mmHg

组别	n	术前	术后1周	术后4周	术后12周	术后24周
观察组	40	12.35 ± 2.13	15.56 ± 2.08*	13.18 ± 2.03*	12.14 ± 1.95	11.57 ± 2.10
对照组	40	12.40 ± 2.30	15.90 ± 2.31*	13.73 ± 2.08*	12.45 ± 2.13	11.64 ± 2.09

注: *:与术前比较, P<0.05。

由表5可见,两组术后1周、4周的眼内压均明显

高于术前(t分别=6.82、1.78、8.64、4.48, P均<0.05),

但术后12周、24周的眼内压与术前比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.46、1.65、1.50、1.55, P 均>0.05)。观察组术后1周、4周、12周、24周眼内压与对照组比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.69、1.20、0.68、0.15, P 均>0.05)。

2.5 并发症 在随访过程中,两组患者未发现眼内炎、视网膜脱离、脉络膜脱离及心脑血管等意外。

3 讨论

DME是DR患者视力下降和致盲的主要原因,可发生在糖尿病视网膜病变的各个时期,其发生和糖尿病患者血糖控制水平、糖尿病性视网膜病程度有密切关系,患者视网膜病变越严重,DME发生的可能性越大,其发病机制是由于长期的高血糖导致全市各组织器官的微血管发生病变,从而导致视网膜内屏障功能受损,血管内液体渗出,导致视网膜细胞外间隙明显扩张,在黄斑区就表现为视网膜内核层和外丛状层液体的积聚以及视网膜的增厚,从而造成黄斑水肿^[5]。目前临床治疗DME的常用方法是激光光凝,其确切的作用机制不完全清楚,可能机制如下^[6]:①激光的热能破坏了高氧耗的感光细胞,并形成了激光瘢痕,减少了外层视网膜的耗氧量,从脉络膜毛细血管扩散到外层视网膜的氧气可以通过激光瘢痕扩散到内层视网膜,从而减轻了内层视网膜的缺氧;②光凝瘢痕在受累视网膜和黄斑中心凹间形成屏障,这引起视网膜小动脉自主调节性收缩,血流阻力加大,阻断毛细血管渗出的液体、血液等进入黄斑中心凹区,在缓解患者黄斑水肿症状的同时,还能够有效预防患者发生黄斑囊样水肿;③光凝斑能够促进聚集液体的视网膜丛状层闭合,抑制血管内皮生长因子产生,避免新生血管形成,也有利于已形成的新生血管。

近年来,玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物(VEGF拮抗剂)越来越多地被应用到DME的临床治疗过程中,VEGF拮抗剂主要机制是通过阻止新生血管内异常VEGF的生物学活性而起作用,常用的VEGF拮抗剂有贝伐单抗、雷珠单抗,但贝伐单抗、雷珠单抗等VEGF拮抗剂作用靶点过于单一,玻璃体腔内注射作用时间短,需多次反复注射,进而在一定程度上限制了其临床推广,故寻找能达到长效作用的VEGF拮抗剂成为临床黄斑水肿治疗的主要课题,我国自主研发的VEGF拮抗剂药物康博西普眼部注射液具有更好的分子生物学基础,具有多靶

点、亲和力强、作用时间长等特点^[7,8]。本次研究采用玻璃体腔注射康博西普联合视网膜激光光凝治疗DME结果显示,治疗24周后的总有效率为明显高于对照组($P<0.05$),术后12周、24周的BCVA较术前明显提高(P 均<0.05),且高于单用激光光凝治疗(P 均<0.05),同时研究发现其术后1周、4周、12周、24周的CMT均明显降低(P 均<0.05),且术后12周、24周CMT低于单用激光光凝治疗(P 均<0.05),在一定程度上说明了康博西普眼部注射液的多靶点作用加强了其对于黄斑水肿部位视网膜厚度的改善,也提示了康博西普眼部注射液远期临床疗效的确切性。对术后两组眼内压研究发现,两组眼内压均在正常范围内,且两组未发现明显差异(P 均>0.05),说明康博西普眼部注射液治疗并不影响房水循环,并不增加眼内压,同时两组均未发现眼内炎、视网膜脱离、脉络膜脱离及心脑血管等意外,说明康博西普眼部注射液的安全性。

综上所述,玻璃体腔注射康博西普联合视网膜激光光凝可减轻DME患者减轻黄斑水肿、提高患者视力,作用持久,临床疗效显著,安全性高。

参考文献

- 1 王博,吴京,马明,等. 玻璃体内注射雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比分析[J]. 眼科新进展, 2015,35(3): 246-247.
- 2 刘杰,张晓峰. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿与视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的疗效对比[J]. 临床眼科杂志, 2015,23(3):220-223.
- 3 刘斌,杨玉霞,刘杏,等. 玻璃体内注射Lucentis治疗糖尿病黄斑水肿[J]. 眼科新进展, 2015, 35(1):45-47.
- 4 李琳娜,张晓峰. 玻璃体腔单次注射雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿与视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的短期疗效观察[J]. 临床眼科杂志, 2014,22(6):498-501.
- 5 高雯,易湘龙. 玻璃体腔穿刺注射雷珠单抗与激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效与安全性的Meta分析[J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(10):1321-1325.
- 6 季玲,陈婷妍,梁勇. 糖尿病性黄斑水肿的早期诊断与治疗[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(10):1809-1811.
- 7 龚珂,杨新光,孙文涛,等. 康博西普玻璃体腔注射联合视网膜激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿效果观察[J]. 中国临床研究, 2016,31(4): 448-451.
- 8 任燕. 康博西普治疗湿性黄斑变性的临床效果分析[J]. 医疗装备, 2016,30(6): 25.

(收稿日期 2017-01-24)

(本文编辑 蔡华波)