

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.027

康柏西普注射辅助全视网膜激光光凝对增生性糖尿病视网膜病变患者视功能的影响

费 华

(上海市奉贤区中心医院眼科 201400)

摘 要:目的 探讨康柏西普注射辅助全视网膜激光光凝对增生性糖尿病视网膜病变(PDR)患者视功能的影响。方法 选取该院 76 例 PDR 患者作为研究对象,根据治疗方式的不同分为观察组、对照组,每组各 38 例。对照组采用曲安奈德注射液辅助全视网膜激光光凝治疗,观察组采用康柏西普注射辅助全视网膜激光光凝治疗,对比两组患者治疗前、治疗后 1、3 个月最佳矫正视力(BCVA)变化,视网膜厚度、视网膜 N1 波潜伏期变化及术后不良反应发生情况。结果 观察组治疗后 1、3 个月 BCVA 均显著高于对照组,治疗后 3 个月视力改善情况优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组手术平均次数显著低于对照组,1 次视网膜解剖复位成功率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 1、3 个月视网膜厚度均显著低于对照组($P<0.05$),观察组治疗后 1、3 个月视网膜 N1 潜伏期均显著低于对照组,术后出现出血、眼高压、视网膜脱离并发症总发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 与曲安奈德注射液辅助全视网膜激光光凝治疗相比,康柏西普注射辅助全视网膜激光光凝能够明显改善患者术后 BCVA,降低视网膜厚度,减少术后并发症,安全性较好。

关键词:增生性糖尿病视网膜病变; 康柏西普; 全视网膜激光光凝; 视功能

中图法分类号:R774

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2451-04

Effect of conbercept injection assisted whole retina laser photocoagulation on visual function in patients with proliferative diabetic retinopathy

FEI Hua

(Department of Ophthalmology, Central Hospital of Fengxian District, Shanghai 201400, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of conbercept injection assisted whole retina laser photocoagulation on visual function in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** A total of 76 cases of PDR patients in our hospital were selected as the research objects, and divided into observation group and control group according to different treatment methods, 38 cases in each group. The control group was treated with triamcinolone acetonide injection assisted whole retina laser photocoagulation treatment, and the observation group was treated with conbercept injection assisted whole retina laser photocoagulation, the two groups with the changes of the best corrected visual acuity (BCVA), retinal thickness, retinal N1 wave latency between before treatment, one month and three months after treatment and postoperative adverse reactions were compared. **Results** The BCVA of one month and three months after treatment in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the vision improvement of three months after treatment in the observation group was better than that in the control group ($P<0.05$). The average number of operations in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the success rate of the first-time retinal anatomical reduction in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The retinal thicknesses of one month and three months after treatment in observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The retinal N1 latency of one month and three months after treatment in observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and the complications incidence of postoperative bleeding, eye hypertension and retinal detachment were significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with the triamcinolone acetonide injection assisted whole retina laser photocoagulation treatment, conbercept injection assisted whole retina laser photocoagulation can significantly improve the postoperative BCVA, reduce retinal thickness and reduce the postoperative complications with higher safety.

作者简介:费华,女,主治医师,主要从事眼科疾病方面的研究。

Key words: proliferative diabetic retinopathy; conbercept; whole retina laser photocoagulation; visual function

增生性糖尿病视网膜病变(PDR)属于糖尿病患者中常见致盲眼病,若得不到及时治疗则会导致视网膜细胞死亡、发生纤维化,造成视力永久性丧失^[1]。临床上多采用激光光凝手术进行治疗,效果较好,对周围组织影响小,但部分患者经手术治疗后视力恢复并不理想。常规眼部药物主要针对抗血小板聚集及抗凝进行治疗,但并未减轻 PDR 患者症状,反而加重患者视网膜出血等不良反应^[2]。近期研究显示,在进行光凝治疗前通过在患者玻璃腔内给药,能够直接作用于患处,克服血-眼屏障,有利于患者视力康复^[3]。曲安奈德及康柏西普是临床常用玻璃腔注射药物,均能够抑制新生血管产生^[4],但临床上对于二者联合全视网膜激光光凝研究较少。本研究通过对本院 PDR 患者分别采用曲安奈德、康柏西普注射辅助全视网膜激光光凝治疗,以探究最佳治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2016 年 5 月在本院进行治疗的 76 例 PDR 患者作为研究对象,纳入标准:(1)治疗前患者患眼最佳矫正视力(BCVA)均低于 0.1;(2)患者均经过眼部查体、眼底荧光素造影(FFA)及光学相干断层扫描检测(OCT)诊断为 PDR;(3)均为单眼患病;(4)符合中华眼科学会中糖尿病性视网膜病变(DR)分期标准^[5]中的Ⅳ~Ⅵ期;(5)患者及家属知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)眼部 B 超检查视网膜脱落者;(2)眼部接受过手术治疗;(3)病历资料不全者;(4)青光眼、眼部感染者;(5)心、肝、肾等重要器官受损者。根据治疗方式分为观察组、对照组,每组各 38 例。对照组中男 21 例,女 17 例;年龄 23~74 岁,平均(45.23±7.86)岁;病程 4 个月至 25 年,平均(6.72±1.67)年;BCVA 为 0.02~0.08,平均 BCVA(0.05±0.01);DR Ⅳ期 18 例,Ⅴ期 13 例,Ⅵ期 7 例。观察组男 24 例,女 14 例;年龄 24~75 岁,平均(45.86±8.03)岁;病程 6 个月至 24 年,平均(6.38±1.24)年;BCVA 为 0.02~0.09,平均 BCVA(0.06±0.01);DR Ⅳ期 17 例,Ⅴ期 15 例,Ⅵ期 6 例。两组患者在年龄、性别、病程、BCVA 及 DR 分期方面对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 玻璃腔注射法 患者玻璃体腔内均注射一次性药物,对照组给予 0.1 mL 曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司;批号:20150709;规格 10 mL),观察组给予 0.1 mL 康柏西普注射液(成都康弘生物科技有限公司;批号:20150913;规格:10 mL),患者表面麻醉后常规消毒,开睑器开睑后对结膜囊消毒后用生理盐水进行冲洗,用一次性注射器抽取康柏西普注

射液,在颞上角膜后 3 mm 经睫状体部位进针,针尖方向与眼球壁垂直,进针深度为 1 cm,确定针头在玻璃腔位置后,缓慢注射药物,注射结束后将针头拔除,在针眼处用棉签轻压 1 min,随后进行包扎术眼,术后 3 d 内滴加抗菌药物眼液。

1.2.2 全视网膜激光光凝法 在玻璃腔内注射药物 1 周后,所有患者给予全视网膜激光光凝治疗,所用仪器为 omini 多波长激光机(美国 Coherent 公司)。对于黄斑水肿患者进行光凝治疗时选用 577 nm 波长,离中心凹 500 μm,光斑直径为 150 μm,功率为Ⅰ级,曝光时间为 0.1 s。全视网膜激光光凝治疗时选用 532 nm 波长,光斑直径 250 μm,功率为Ⅱ级或Ⅲ级,曝光时间为 0.2 s。首先对未遮挡玻璃体体积血部位进行光凝治疗,待玻璃体体积血吸收后,进行 3~4 次全视网膜激光光凝,每次间隔 1 周,患者治疗均由同一医师负责。

1.3 观察指标 (1)视力检测:治疗前以及治疗后 1、3 个月采用视力表检测 BCVA;(2)OCT 检测视网膜厚度:治疗前以及治疗后 1、3 个月采用 OCT 扫描仪(德国 Heidelberg 公司)对中心凹垂直、水平方向进行线性扫描,保存扫描后图像,用自带软件对图像进行分析测量;(3)视网膜功能检测:治疗前以及治疗后 1、3 个月采用多焦视网膜电流图(mfERG)检测视网膜 N1 波潜伏期变化情况;(4)对比两组术后并发症发生情况。

1.4 评价标准^[6] 视力提高:与治疗前相比,最少提高 2 行;视力不变:与治疗前相比,降低或提高 1 行;视力下降:与治疗前相比,最少降低 2 行。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行分析。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 BCVA 比较 观察组与对照组治疗前 BCVA 对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后 1、3 个月 BCVA 均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 3 个月视力改善情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、2。

表 1 两组治疗前后 BCVA 对比($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
对照组	38	0.06±0.01	0.17±0.05	0.22±0.07
观察组	38	0.06±0.01	0.19±0.06	0.36±0.09
<i>t</i>		0.000	1.579	7.569
<i>P</i>		1.000	0.119	<0.001

表 2 两组治疗前后 BCVA 视力改善情况对比[<i>n</i> (%)]					
组别	<i>n</i>	治疗后 1 个月		治疗后 3 个月	
		视力提高	视力不变	视力提高	视力不变
对照组	38	15(39.5)	23(60.5)	22(57.9)	16(42.1)
观察组	38	18(47.4)	20(52.6)	31(81.6)	7(18.4)
χ^2		0.214		3.990	
<i>P</i>		0.643		0.046	

2.2 两组视网膜复位率比较 观察组手术平均次数为(1.54±0.36)次,低于对照组的(1.95±0.47)次,差异有统计学意义($t=4.296,P<0.05$);1 次视网膜解剖复位成功率高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组视网膜复位情况对比[n(%)]				
组别	n	1 次解剖复位	2 次解剖复位	3 次解剖复位
对照组	38	19(50.0)	15(39.5)	4(10.5)
观察组	38	29(76.3)	9(23.7)	0(0.0)
χ^2		4.580	1.522	2.375
P		0.032	0.217	0.123

2.3 两组视网膜厚度比较 两组治疗前视网膜厚度对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后 1、3 个月视网膜厚度均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组视网膜厚度测定结果对比(μm, $\bar{x}\pm s$)				
组别	n	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
对照组	38	803.46±158.49	479.65±97.16	324.72±72.69
观察组	38	802.78±157.13	246.37±78.66	185.93±65.91
t		0.019	11.503	8.719
P		0.985	<0.001	<0.001

2.4 两组视网膜 N1 波潜伏期波幅相比较 两组治疗前视网膜 N1 波潜伏期波幅对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后 1、3 个月视网膜 N1 波潜伏期波幅均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组治前后 N1 波潜伏期波幅对比(ms, $\bar{x}\pm s$)				
组别	n	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
对照组	38	18.73±4.19	16.71±3.79	15.72±3.59
观察组	38	18.67±4.25	15.63±4.08	14.66±3.17
t		0.062	2.083	2.049
P		0.951	0.041	0.044

2.5 两组术后并发症发生情况比较 观察组术后出血、眼高压、视网膜脱离并发症总发生率为 2.63%,低于对照组的 15.79%,差异有统计学意义($\chi^2=3.934$,

$P=0.047$)。见表 6。

表 6 两组术后并发症发生情况对比[n(%)]				
组别	n	出血	眼高压	视网膜脱离
对照组	38	3(7.9)	2(5.3)	1(2.6)
观察组	38	1(2.6)	1(2.6)	0(0.0)

3 讨 论

PDR 属于糖尿病患者微血管并发症,是造成患者眼盲的重要原因。由于患者视网膜中形成新生血管及纤维增生,引发牵引性视网膜脱离,加上部分患者合并有视网膜血管闭塞、视神经萎缩,侵及黄斑区牵引性等并发症,使视神经功能严重受损,最终导致眼盲,这给患者的日常生活带来极大的不便,因此,寻找合适的治疗方法,提高患者的治疗效率是目前的主要研究方向^[7]。目前临床上主要采用视网膜光凝治疗对该病进行治疗,但在手术过程中常遇到新生血管膜及视网膜增殖膜等与视网膜紧密连接,手术中很难彻底剥除,而在剥除时还会造成出血及医源性裂孔等严重并发症,增加手术风险,不利于患者预后,严重者会引发继发性青光眼^[8]。近期研究显示,在进行手术治疗前辅助使用抗血管内皮生长因子类药物能够降低手术时间及术后并发症的发生^[9]。

临床研究显示,糖尿病患者引发视网膜缺血及视网膜广泛无灌注导致血管内皮生长因子的激活^[10]。另外有相关研究显示,血管内皮生长因子是导致视网膜渗漏的重要原因^[11]。近期临床研究显示,为降低 PDR 患者术后视网膜功能损伤,采用玻璃腔内注射抗血管生长因子药物,以减少 PDR 者黄斑水肿、玻璃体积血的发生率^[12]。临床常用的注射药物为曲安奈德,其能够通过抑制磷脂酶 A2 从而抑制前列腺素形成,降低机体炎性反应对视网膜的损伤,因此可以在短期内有效改善患者视力并减轻黄斑水肿^[13]。康柏西普是生物技术生产的重组血管表皮生长因子受体,能够与血管表皮生长因子特异性结合,进而抑制血管表皮生长因子,阻止其信号的传导,从而阻断视网膜新生血管的生成^[14]。韩姬等^[15]研究显示,康柏西普治疗 PDR,术后患者的并发症发生率更低。本研究通过对比两种方法治疗 PDR 患者的效果,结果显示,治疗后 1、3 个月患者视力高于对照组,且视力改善情况也明显高于对照组,说明康柏西普提高患者近期视力的效果好于曲安奈德,分析原因可能为康柏西普抗血管表皮生长因子亲和力更强,药效较好,因此在患处药物浓度高,药效发挥较好。

OCT 能够对视网膜厚度及黄斑区形态改变进行清晰显示,也能够对视网膜复位情况进行明确显示,本研究显示,观察组 1 次解剖视网膜复位率明显高于对照组,且治疗后 1、3 个月视网膜厚度高于对照组,说明观察组术后视力恢复较好,视网膜复位较好,分

析原因可能为观察组视网膜解剖复位较好时患者术后视功能恢复好。有研究显示,视网膜复位不理想,则会使视网膜病变累及黄斑,导致黄斑区视网膜严重受损,发生视网膜凋亡即使再次进行手术复位,术后患者视功能也会受到严重的影响^[16],提示在光凝治疗前辅助注射康柏西普有利于视网膜 1 次复位。

本研究显示,观察组治疗后 1、3 个月观察组 N1 波潜伏期明显低于对照组,表明观察组视功能恢复较好。通过对比两组患者术后并发症,结果显示,观察组患者术后出血、眼高压、视网膜脱离并发症总发生率低于对照组患者,说明观察组治疗安全性要优于对照组。分析患者出现术后出血可能因为术后视网膜出现新生血管、术后青光眼或激光治疗时激光量不足,还可能与术中进行剥离时出血多而止血不充分有关,这些均会导致术后再出血的发生。本研究两组患者均出现出血,可能是术中玻璃腔冲洗时,使药物浓度降低有关。术后对照组有 1 例出现视网膜脱落。复查时出现裂孔增大视网膜全脱离,可能因为对照组由于术中未能将患者裂孔周边牵拉彻底解除,导致残留增殖膜使牵拉裂孔,使其扩大,视网膜脱离。观察组中并未发生视网膜脱离,说明术前玻璃体腔注射康柏西普能够抑制患者视网膜新生血管,从而避免术中视网膜增生膜粘连难以剥离。但临床上并不是所有患者均能适合术前玻璃体腔注射抗血管生长因子药物,一部分患者视网膜血管增生处于枯萎状态,在进行药物注射后可能会使视网膜缺血,后续增加其与视网膜粘连程度,因此应结合患者的实际情况来选择是否进行注射抗血管生长因子药物。

本研究所选取样本量有限,患者进行 1 年随访,对于两种辅助治疗药物的远期术后并发症情况还有待后续扩大样本量,延长随访时间深入研究。总之,对于术前玻璃体腔适合注射抗血管表皮生长因子的患者,与曲安奈德注射液辅助全视网膜激光光凝治疗相比,康柏西普注射辅助全视网膜激光光凝能够明显改善患者术后 BCVA,降低视网膜厚度减少术后并发症,安全性较好。

参考文献

- [1] 戎慧丰. 增生型糖尿病视网膜病变纤维化相关因子的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(5): 473-476.
- [2] 刘家佳, 柯根杰, 顾永昊, 等. 视网膜激光光凝对增殖性糖尿病视网膜病变患者视网膜前膜新生血管生成的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(7): 991-994.
- [3] 王颖, 江枫, 韩金栋, 等. 玻璃体腔硅油或 C3F8 填充对增

生型糖尿病视网膜病变并发单纯玻璃体积血玻璃体切割手术疗效的影响[J]. 中华眼底病杂志, 2014, 30(2): 148-151.

- [4] 薛鹏程, 游志鹏, 付书华, 等. 23G 玻璃体切割术前、术中辅助玻璃体内注射康柏西普治疗增生型糖尿病视网膜病变(PDR)的疗效分析[J]. 眼科新进展, 2017, 37(5): 458-462.
- [5] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [6] 张海瑞, 马莉, 任苒, 等. 视功能相关生命质量量表 NEI-VFQ-25 中文版的研制及其性能评价[J]. 现代预防医学, 2015, 42(12): 2211-2214.
- [7] LUCENA C R, RAMOS F A, MESSIAS A M, et al. Pan-retinal photocoagulation versus intravitreal injection re-treatment pain in high-risk proliferative diabetic retinopathy[J]. Arq Bras Oftalmol, 2013, 6(1): 18-22.
- [8] 万文萃, 刘宇莹, 尹向可, 等. 玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物治疗急性后部型早产儿视网膜病变[J]. 眼科新进展, 2015, 35(6): 554-557.
- [9] 徐威, 蔡应木, 王彩霞. 监测血浆血管内皮生长因子水平对早期诊断糖尿病视网膜病变的意义[J]. 广东医学, 2012, 33(12): 1802-1803.
- [10] SHIBUYA M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases [J]. J Biochem, 2013, 153(1): 13-19.
- [11] 郑政, 刘丹宁, 周希媛, 等. 玻璃体腔注射 lucentis 治疗白内障术后顽固性黄斑水肿的疗效[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(20): 2287-2290.
- [12] 李恒, 刘志刚, 米雪. 玻璃体切除联合曲安奈德玻璃体注射治疗增殖期糖尿病视网膜病变[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(10): 1769-1771.
- [13] 金延涛, 马丽娜, 马建洲, 等. 康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病变患者视力影响的分析[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(4): 14-15.
- [14] 王叶楠, 卢海, 刘大川. 2 型糖尿病患者增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后玻璃体再积血原因分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(11): 1021-1024.
- [15] 韩姬, 王玲, 刘伟仙, 等. 康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病变患者视力的影响[J]. 中国全科医学, 2015, 18(5): 502-506.
- [16] 金昱, 石安娜, 刘淼. 多焦视网膜电图在视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(16): 2686-2688.

(收稿日期: 2017-12-16 修回日期: 2018-03-10)