

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.19.014

康柏西普联合全视网膜光凝治疗进展型糖尿病性视网膜病变的临床疗效评价*

王 勇¹, 王 景², 安 明^{3△}

(1. 青岛鲁东眼科医院, 山东 青岛 266000; 2. 青岛福柏眼科医院, 山东 青岛 266000; 3. 山东省青岛市立医院眼科, 山东 青岛 266000)

摘要:目的 探讨康柏西普联合全视网膜光凝(PRP)治疗进展型糖尿病性视网膜病变(DR)的临床疗效。方法 选择医院2016年5月至2017年5月收治的进展型DR患者120例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。两组均给予PRP术式治疗,观察组在PRP术式治疗前1周给予康柏西普球内注射治疗,均随访1个月。结果 观察组总有效率为98.33%,优于对照组的88.33% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的视神经纤维层(RNFL)厚度和黄斑厚度均低于治疗前,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$);两组治疗后1周、2周及1个月的视力均明显高于治疗前,且观察组各时段均高于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当(28.33%比33.33%, $P > 0.05$)。结论 康柏西普联合PRP治疗进展型DR的疗效较好,可有效改善患者的症状体征及视力,安全性较高。

关键词:康柏西普;全视网膜光凝;进展型;糖尿病性视网膜病变;临床疗效

中图分类号:R969.4;R988.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)19-0046-03

Clinical Efficacy of Conbercept Combined with Panretinal Photocoagulation in the Treatment of Progressive Diabetic Retinopathy

WANG Yong¹, WANG Jing², AN Ming³

(1. Qingdao Ludong Ophthalmological Hospital, Qingdao, Shandong, China 266000; 2. Qingdao Fubo Ophthalmological Hospital, Qingdao, Shandong, China 266000; 3. Department of Ophthalmology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, China 266000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Conbercept combined with panretinal photocoagulation (PRP) in the treatment of progressive diabetic retinopathy (DR). **Methods** Totally 120 patients with progressive DR admitted to our hospital from May 2016 to May 2017 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 60 cases in each group. The patients in the two groups were treated with PRP. The patients in the observation group were treated with Conbercept 1 week before giving intramuscular injection of TRP. All patients were followed up for 1 month. **Results** The total effective rate of the observation group was 98.33%, which was significantly better than 88.33% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL) and macula in the two groups was thinner than that before treatment, and that in the observation group was thinner than that in the control group ($P < 0.05$). 1 week, 2 weeks and 1 month after treatment, the scores of visual acuity in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was similar between the two groups (28.33% vs. 33.33%, $P > 0.05$). **Conclusion** Conbercept combined with PRP is effective and safety in the treatment of progressive DR, it can effectively improve the symptoms, signs and visual acuity of the patients.

Key words: Conbercept; panretinal photocoagulation; progressive type; diabetic retinopathy; clinical efficacy

糖尿病性视网膜病变(DR)是导致视力丧失或失明的重要诱因^[1]。DR发病率较高,由于发病区域十分特殊,若治疗不及时可能严重危及患者的视力健康。全视网膜光凝(PRP)是治疗进展型DR的推荐术式,是通过手术方案降低视网膜内微血管氧耗,有效改善其缺氧状态,并可确保中心凹的所需氧供^[2-3]。但单用PRP治疗进展型DR可能会出现前房炎症和高眼压,以及角膜水肿和新生血管增生等并发症。康柏西普为一种最新

研制的融合蛋白,对血管新生具有较好的抑制作用,可阻断经血管内皮类生长因子所介导的有关信号传递,从而抑制病变新生血管的生长,最终治疗多类眼底新生血管类疾病^[4]。本研究中采用康柏西普联合PRP治疗进展型DR,疗效良好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗

*基金项目:2015年度山东省科技发展计划项目[2015GGX102053]。

第一作者:王勇,男,大学本科,主治医师,研究方向为眼科学,(电子信箱)zr36251@163.com。

△通信作者:安明,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为眼科学,(电子信箱)974973176@qq.com。

指南》中进展型 DR 的有关诊断标准^[5],且均为单眼发病;年龄不小于 40 岁;本研究经医院医学伦理委员会审核及批准,患者知情并签署同意书。

排除标准:其他眼部或视力疾病;接受过眼底治疗;存在心、肝、肾等脏器功能障碍;妊娠期或哺乳期;恶性肿瘤;感染性或免疫疾病。

病例选择与分组:选取 2016 年 5 月至 2017 年 5 月在青岛鲁东眼科医院就诊的进展型 DR 患者 120 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 60 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 60$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	疾病分期(例)		
				Ⅳ期	Ⅴ期	Ⅵ期
观察组	35/25	56.36 ± 5.68	1.48 ± 0.26	29	22	9
对照组	34/26	57.02 ± 5.43	1.49 ± 0.30	27	25	8
χ^2 值	0.034	0.651	0.195	1.351		
P 值	0.853	0.517	0.846	0.219		

1.2 方法

两组患者均给予 PRP 治疗,采用美国 Novus Spectra 激光机,若合并黄斑水肿,则先实施黄斑格栅样光凝,激光波长选择 577 nm。PRP 术式的激光波长选择 532 nm,直径为 200 ~ 300 μm ,设置曝光时间为 0.2 ~ 0.3 s,且光斑功率为 200 mW。操作时先针对玻璃体积血但未遮挡区域进行光凝,使得光斑间的间隔为 1 个光斑的直径,待积血被吸收后,以 3 ~ 4 次完成光凝,但需确保 2 次光凝间隔为 1 周,且总有效光凝量为 1 200 ~ 1 500 点。观察组患者在 PRP 治疗前 1 周予康柏西普眼用注射液(成都康弘生物科技有限公司,国药准字 S20130012,规格为每支 10 mg : 0.2 mL)球内注射,常规进行眼部表面的麻醉和消毒,而后给予生理盐水冲洗。操作时以 1 mL 注射器抽取 0.05 mL 药液,从颞上象限角的巩膜缘约 3.5 mm 区域穿刺并缓慢注入玻璃体腔中,待推注完成后将针头拔出。以棉签轻压注射针眼 1 ~ 2 min,再予妥布霉素地塞米松眼膏(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20020496,规格为每支 3 g : 妥布霉素 9 mg : 地塞米松 3 mg)包扎眼,视情况给予 3 d 抗生素预防感染。治

疗后根据医嘱定期复诊。两组均随访 1 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:治疗前及治疗后 1 个月采用 SPEC-TRALIS OCT 型光学相干断层扫描仪(德国 Heidelberg 公司)检测视神经纤维层(RNFL),从上方、下方、颞侧、鼻侧环状区、全周 360° 等方面检测,围绕视盘四周视网膜进行环形扫描,得到以视盘为中心,且半径为 1.73 mm 的各方向的 RNFL 厚度,并记录黄斑厚度及 RNFL。分别在治疗前及治疗后 1 周、2 周、1 个月以视力表检测视力情况。

疗效判定^[6]:显效,患者视力进步超过 2 行,且眼底出血的渗出性病变存在明显好转;有效,患者视力进步 1 ~ 2 行,且眼底出血的渗出性病变有所改善;无效,患者视力无改变,且眼底出血的渗出性病变未改善,甚至加重。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件处理。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验,多组间比较采用方差分析,计算 F 值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 60$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	31(51.67)	28(46.67)	1(1.67)	59(98.33)
对照组	28(46.67)	25(41.67)	7(11.67)	53(88.33)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.821$,* $P = 0.028 < 0.05$ 。

表 3 两组患者视力情况和黄斑厚度比较($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	视力情况				黄斑厚度(μm)	
	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 1 个月	治疗前	治疗后
观察组	0.08 ± 0.01	0.24 ± 0.07*	0.28 ± 0.07 [△]	0.32 ± 0.04 ^{△*}	367.53 ± 36.99	233.58 ± 23.64*
对照组	0.08 ± 0.02	0.21 ± 0.06*	0.23 ± 0.04 [△]	0.28 ± 0.08 ^{△*}	369.45 ± 41.06	248.79 ± 25.20*
t 值	0.000	2.521	4.804	3.464	0.269	3.410
P 值	1.000	0.013	0.000	0.001	0.788	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗后 1 周比较, $\Delta P < 0.05$;与治疗后 2 周比较, $\# P < 0.05$ 。

表 4 两组患者 RNFL 厚度对比($\bar{X} \pm s$, μm , $n = 60$)

组别	上方		下方		颞侧		鼻侧环状区		全周 360°	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	158.26 ± 23.54	121.47 ± 20.26*	187.66 ± 26.38	131.60 ± 21.29*	93.88 ± 10.24	72.53 ± 10.37*	123.65 ± 18.85	81.27 ± 11.34*	158.89 ± 19.64	107.45 ± 21.22*
对照组	159.17 ± 24.33	138.56 ± 21.43*	187.59 ± 28.20	149.37 ± 23.55*	93.96 ± 11.39	78.25 ± 11.48*	120.38 ± 21.28	90.14 ± 13.06*	159.23 ± 23.08	121.57 ± 19.63*
t 值	0.208	4.489	0.014	4.336	0.040	2.864	0.891	3.972	0.087	3.784
P 值	0.835	0.000	0.989	0.000	0.968	0.005	0.375	0.000	0.931	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=60]

组别	角膜水肿	疼痛	高血压	新生血管增生	前房炎症	合计
观察组	2(3.33)	5(8.33)	3(5.00)	3(5.00)	4(6.67)	17(28.33)*
对照组	3(5.00)	6(10.00)	4(6.67)	2(3.33)	5(8.33)	20(33.33)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.352$, * $P = 0.553 > 0.05$ 。

3 讨论

DR 为主要发生于视网膜的微血管病变,主要特征是眼部血管的通透性变大,存在眼出血和脂质渗出,并可在视网膜及玻璃体的后界膜表层出现因血管闭合所介导的新生血管发展症状^[7],患者常会出现退行性视力下降。康柏西普是近年来研制的可治疗湿性老年型黄斑变性及视网膜的静脉阻塞相关眼病的新型药物,主要是一种通过中国仓鼠的卵巢细胞表达系统生产的重组融合蛋白,对视力的改善效果较好,且其作为抗血管内皮有关生长因子的一类融合蛋白,可抑制机体内病理性血管的形成,对于眼部微血管病变也有较好的改善效果^[8]。

本研究中发现,观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),提示观察组疗效明显更高。分析原因,可能与联用治疗发挥了协同增效作用等因素有关。PRP 主要通过促使进展型 DR 患者的视网膜产生轻度萎缩,减少氧耗,并使无灌注区所含新生血管刺激因子形成下降,从而达到稳定其视网膜病变及保护剩余视力的作用^[9]。康柏西普作为新型抗血管内皮生长因子(VEGF)性融合蛋白,是当前作用效果最强的一类促血管生成因子,能激活眼部血管内皮细胞中有关基因的表达,以强化内皮细胞增殖,促使新生血管产生^[10]。进展型 DR 的发病机制与血清 VEGF 水平的增加及由此引起的血管异常性增生有关。因此,联用康柏西普能抑制 VEGF 与有关受体的竞争结合,抑制新生血管的产生,最终发挥更好的治疗作用^[11]。本研究中发现,治疗后,观察组患者的 RNFL 厚度和黄斑厚度均明显低于对照组,且治疗后 1 周、2 周及 1 个月的视力较对照组均明显升高($P < 0.05$),提示观察组患者的症状体征及视力改善情况明显更好。可能与该组加用康柏西普后产生了较好的药物作用机制有关。康柏西普能减少进展型 DR 患者的血管通透性,改善视网膜充血的症状,提升视网膜自身的抗牵拉性,加之新生血管膜不断收缩,有效减少了其与视网膜间的黏附面积,还可降低血管渗漏的概率,缓解视网膜的水肿症状,致使增殖膜和视网膜之间的粘连疏松,最终有效改善进展型 DR 患者的症状体征及视力^[12]。两组不良反应发生率相当($P > 0.05$),提示联合治疗安全性较高。康柏西普是凭借一级动力学方式被机体清除,亲和力较强,其部分蛋白片段能促使药代动力学的特性发生变化,明显延长药物半衰期,且清除速率相对减慢,不会

明显增加药物毒副作用,因此用药的安全性较高^[13]。刘三梅等^[14]研究指出,应用康柏西普不仅不会增加不良反应,反而会缓解由眼科手术引起的视网膜内微血管出血等症状。

综上所述,康柏西普联合 PRP 术式治疗进展型 DR 疗效较好,可有效改善患者的症状体征及视力,安全性较高,值得推广。

参考文献:

- [1] 赵浩飞,李松涛. 玻璃体手术中超全视网膜光凝对增生性糖尿病视网膜病变疗效影响[J]. 国际眼科杂志,2018,18(4):690-693.
- [2] 楚艳华,刘玉燕,王莹,等. 增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割术后玻璃体再积血原因及预后观察分析[J]. 中华眼底病杂志,2017,33(4):391-395.
- [3] 沈抗启,许迅. 超广角眼底成像在糖尿病性视网膜病变中的诊疗价值及应用进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2018,38(7):793-796.
- [4] 朱涛,马勇. 玻璃体腔注射康柏西普对糖尿病视网膜病变的疗效[J]. 西南国防医药,2016,26(10):1121-1123.
- [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] SAYIN N, KARA N, PEKEL G, et al. Ocular complications of diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2015, 6(1):92-108.
- [7] 陈静,王继红. 改良全视网膜光凝顺序治疗对重度非增殖期糖尿病性视网膜病变患者黄斑厚度及视力改善的效果[J]. 中国临床研究,2017,30(1):120-122.
- [8] 侯力华,王敏,杜建英,等. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜光凝治疗 DR 合并 DME 的疗效[J]. 国际眼科杂志,2018,18(5):930-933.
- [9] 王海山,张海军,崔龙江,等. 改良全视网膜光凝顺序对重度非增殖期糖尿病性视网膜病变患者中心视力和黄斑厚度的影响[J]. 中国实用眼科杂志,2016,34(2):109-113.
- [10] 常艳. 玻璃体腔注射康柏西普联合全视网膜光凝治疗进展型糖尿病性视网膜病变的效果观察[J]. 河北医学,2018,24(8):1310-1315.
- [11] 程艳,李明新. 532 nm 激光光凝联合复方樟柳碱治疗重度非增殖型糖尿病视网膜病变的疗效观察[J]. 中华眼底病杂志,2017,33(5):532-533.
- [12] 奚翠萍,范寒桂. 抗血管内皮生长因子药物联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿临床观察[J]. 武汉大学学报(医学版),2017,38(5):794-795.
- [13] WEI YM, YAN J, YANG HX, et al. Identification of severe gestational diabetes mellitus after new criteria used in China[J]. Perinatol, 2016, 36(2):90-94.
- [14] 刘三梅,李杰,董文韬,等. 玻璃体腔内注射康柏西普联合视网膜光凝治疗增生性糖尿病视网膜病变的中长期临床观察[J]. 成都中医药大学学报,2017,40(1):63-65.

(收稿日期:2019-02-18)