

引文格式:尹妮,赵帅,朱红娜.康柏西普预处理联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变[J].眼科新进展,2017,37(8):770-772. doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0195

【应用研究】

# 康柏西普预处理联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变

尹妮 赵帅 朱红娜

作者简介:尹妮,女,1982年7月出生,陕西西安人,硕士。主要研究方向:眼底病。联系电话:029-87630886; E-mail: 14805560@qq.com; ORCID:0000-0002-0410-5593

About YIN Ni: Female, born in July, 1982. Master degree. Tel: +86-29-87630886; E-mail: 14805560@qq.com; ORCID:0000-0002-0410-5593

收稿日期:2017-03-05

修回日期:2017-05-05

本文编辑:方红玲

作者单位:710002 陕西省西安市,西安市第一医院眼科

Received date: Mar 5, 2017

Accepted date: May 5, 2017

From the Department of Ophthalmology, the First Hospital of Xi'an, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

≥three degree(56/78,45/71), TRD. Conbercept pretreatment could significantly reduce the bleeding during PPV (43/78, 49/71), the probability of iatrogenic retinal holes (11/78,21/71), reduce intraocular electrocoagulation using (57/78,62/71) and silicone oil (43/78,51/71), and then shorten the operation time ( $58.63 \pm 21.66$ )s and ( $72.69 \pm 22.48$ )s, and it could significantly improve the postoperative visual acuity ( $0.23 \pm 0.15$ ,  $0.16 \pm 0.11$ ) and macular edema thickness ( $260.95 \pm 27.44$ ) $\mu$ m and ( $330.81 \pm 36.62$ ) $\mu$ m, while reduce the incidence of second bleeding (3/78,10/71). **Conclusion** Conbercept pre-treatment combined with PPV for PDR is a positive and effective treatment, which has good clinical application significance.

【中图分类号】 R774

【关键词】 康柏西普;糖尿病视网膜病变;玻璃体切割术;新生血管

【摘要】 目的 探讨抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物康柏西普对增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)术中和术后的影响。方法 将2016年1月至12月于我科确诊PDR伴有玻璃体出血(vitreous hemorrhage, VH)和(或)牵拉性视网膜脱离(tractional retinal detachment, TRD)的123例149眼患者纳入研究,其中康柏西普组64例78眼,对照组59例71眼。康柏西普组于PPV术前3d玻璃体内注射抗VEGF药物0.50 mg(0.05 mL),对照组无处理。无明显并发症后2组行标准23G微创巩膜三通道玻璃体切割术,记录并分析手术时间、术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用、是否硅油填充等,对术前及术后1个月视力及黄斑厚度进行对比,观察术后并发症情况。结果 两组患者年龄、性别、糖化血红蛋白、糖尿病病程,  $VH \geq III$ 级眼数(56/78、45/71),术前TRD比较均无明显差异。康柏西普预处理可明显降低PPV术中出血(43/78、49/71)、医源性视网膜裂孔的概率(11/78、21/71),减少眼内电凝使用(57/78、62/71)及硅油填充(43/78、51/71),进而缩短手术时间( $58.63 \pm 21.66$ )s、( $72.69 \pm 22.48$ )s,且其可明显改善术后视力( $0.23 \pm 0.15$ ,  $0.16 \pm 0.11$ )及黄斑水肿厚度( $260.95 \pm 27.44$ ) $\mu$ m、( $330.81 \pm 36.62$ ) $\mu$ m,同时降低二次积血发生率(3/78、10/71)。结论 康柏西普预处理联合PPV是治疗PDR患者一项积极有效的治疗方案。

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是目前成年人导致失明的重要原因之一。其中,增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)对视力相对威胁更大,其并发症包括黄斑水肿、血管增生及其后遗症,如玻璃体出血(vitreous

hemorrhage, VH)、牵引性视网膜脱离(tractional retinal detachment, TRD)和新生血管性青光眼<sup>[1-3]</sup>。玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)是解决VH、纤维血管增生、黄斑水肿、TRD的传统治疗方案,通过清除玻璃体内积血,解除纤维血管牵拉,达到视网

膜复位,最终使眼组织解剖结构达到足够稳定<sup>[4]</sup>。但在 PDR 手术中,剥除纤维新生血管膜时常发生出血,影响手术视野,延长手术时间,并在一定程度上增加了术后发生并发症的风险。近年来很多研究报道,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)类药物康柏西普可抑制视网膜新生血管生长及血管渗漏,减轻黄斑水肿,并可提高患者的视力<sup>[5-6]</sup>。本文旨在回顾性分析康柏西普预处理对 PDR 患者 PPV 术中和术后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2016年1月至12月在我科确诊为PDR伴有VH和(或)TRD的41~65岁患者纳入本研究,共123例149眼,其中男67例81眼,女56例68眼。所有患者分为2组,其中康柏西普组64例78眼,患者于PPV术前3 d注射康柏西普0.50 mg(0.05 mL),对照组59例71眼,患者于PPV术前不做注射处理。排除DR外其他眼科疾病引发的玻璃体积血、严重心肺功能不全、凝血功能明显异常、晶状体混浊≥Ⅲ级、新生血管性青光眼、已行全视网膜光凝或内眼手术者。

1.2 检查内容 两组患者在术前均进行眼科及实验室检查,包括视力、眼压、裂隙灯显微镜、间接眼底镜、眼科B超、光学相干断层扫描(optical coherence-tomography, OCT)、糖化血红蛋白(HbA1C)、糖尿病病程,记录术前视力和黄斑厚度及HbA1C数值。VH分级标准如下,Ⅰ级:少量出血不影响眼底观察;Ⅱ级:眼底出血红光反射明显,或上方周边部可见视网膜血管;Ⅲ级:部分眼底有红光反射,下半部有红光反射;Ⅳ级:玻璃体大量积血,眼底无红光反射。记录VH≥Ⅲ级术眼数量。

1.3 手术方法 在玻璃体内注射康柏西普无明显并发症后,由同一主任医师行标准23 G微创巩膜三通道PPV。玻璃体内注药术操作如下:常规消毒铺巾,表面麻醉下用1 mL注射器抽取雷珠单抗0.05 mL(0.50 mg),自颞上象限角巩膜缘后3.5 mm行睫状体平坦部穿刺入玻璃体腔,注入康柏西普眼用注射液。PPV操作如下:常规消毒铺巾后,20 g·L<sup>-1</sup>利多卡因行球后麻醉,做23 G巩膜通道,切除玻璃体,切除视网膜前增殖膜,根据病情行视网膜光凝、眼内光凝及硅油填充,结膜下注射地塞米松0.3 mL,妥布霉素0.6 mL。术后俯卧位。记录术眼的手术时间、术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用、是否硅油填充。

1.4 术后随访 两组患者术后随访1个月,观察并对比术后视力、黄斑厚度及术后并发症情况。

1.5 统计学方法 本研究统计学处理采用SPSS 15.0软件,年龄、手术时间、HbA1C数值、组间视力及黄斑厚度比较采用t检验;术前TRD、术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用、是否硅油填充采

用卡方检验,术后视网膜复位情况及二次出血采用Fisher确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较 康柏西普组、对照组的年龄、性别、HbA1C、术前TRD比较,差异均无统计学意义(表1)。

表1 两组一般情况比较

项目	康柏西普组 (n=78)	对照组 (n=71)	t或 $\chi^2$ 值	P值
年龄/岁	56.52±12.74	57.94±13.36	0.664	0.508
性别(男/女)	41/23	38/21	0.014	0.907
糖尿病病程(t/a)	14.43±4.27	15.52±4.08	1.590	0.114
VH≥Ⅲ级/眼	56	45	1.205	0.272
HbA1C	(8.75±2.01)%	(9.13±2.53)%	1.019	0.310
术前TRD/眼	35	34	0.136	0.369

2.2 两组术中情况比较 康柏西普组在手术时间、术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用以及硅油填充方面较对照组明显减少,差异均有统计学意义(表2)。

表2 两组术中情况比较

项目	康柏西普组 (n=78)	对照组 (n=71)	t或 $\chi^2$ 值	P值
手术时间(t/min)	58.63±21.66	72.69±22.48	3.997	0.000
术中出血/眼	43	49	9.713	0.002
医源性视网膜裂孔/眼	11	21	5.278	0.022
眼内电凝使用/眼	57	62	4.692	0.030
硅油填充/眼	43	51	4.453	0.035

2.3 两组术前及术后视力、黄斑厚度比较 康柏西普组与对照组术前视力及黄斑厚度未见明显差异,术后1个月视力( $t=9.834, P < 0.01; t=4.376, P < 0.01$ )及黄斑厚度( $t=12.663, P < 0.01; t=6.878, P < 0.01$ )均较术前有明显改善,且康柏西普组术后视力较对照组明显提高,黄斑厚度明显降低,差异均有统计学意义(表3)。

表3 两组治疗方案术前及术后视力、黄斑厚度情况

组别	视力		黄斑厚度(L/μm)	
	术前	术后	术前	术后
康柏西普组	0.08±0.06	0.23±0.15	458.32±125.42	260.95±27.44
对照组	0.09±0.07	0.16±0.11	440.65±113.51	330.81±36.62
t值	0.939	3.222	0.773	11.374
P值	0.350	0.002	0.441	0.000

2.4 两组术后并发症比较 康柏西普组78眼术后视网膜复位78眼,1个月后再发生玻璃体积血3眼;对照组71眼术后视网膜复位69眼,再次发生玻璃体积血10眼。两组术后视网膜复位率无明显差异( $P=0.225$ ),但康柏西普术后二次玻璃体积血发生率较对照组明显降低,差异有统计学意义( $P=0.040$ )。

3 讨论

DR是糖尿病性微血管病变中最重要的表现之

一。根据是否有新生血管的产生分为非增生型和增生型,其中PDR是导致视力下降甚至致盲的重要原因<sup>[7]</sup>。此外,糖尿病患者由于眼底组织长期缺氧,引起血管内皮细胞功能异常,使血-视网膜屏障遭到破坏,血浆中大量VEGF进入眼内,使视网膜微环境发生变化,从而引起其他眼部组织异常新生血管形成,导致新生血管性青光眼。

抗VEGF类药物是PDR伴有黄斑水肿的首选治疗方案,其消退新生血管及减轻增殖膜增生的能力已被广泛证实<sup>[8-11]</sup>。康柏西普(Conbercept)是利用中国仓鼠卵巢(CHO)细胞表达系统生产的重组融合蛋白,于2013年底国内上市。其特殊结构不仅可以提高眼后节的有效药物浓度,还通过靶向抗VEGF,抑制新生血管的生长,减轻黄斑水肿及渗出。近年来研究表明,PPV术前玻璃体内注射抗VEGF药物可以抑制眼内VEGF含量、减少视网膜血管渗出,进而消退新生血管,同时可减少术中出血、缩短手术时间、降低术后VH发生率,从而提高术后视力<sup>[12-13]</sup>。

本研究对149例41~65岁PDR患者于PPV术前3d应用康柏西普玻璃体内注射预处理,观察并分析康柏西普术中术后的疗效。结果显示,康柏西普组术中效果显著,在术中出血、医源性视网膜裂孔、眼内电凝使用以及硅油填充方面明显减少。手术操作简化,器械使用减少,我们的研究结果与其他学者研究结果类似<sup>[13]</sup>,其研究发现术前康柏西普的应用可使PPV术中医源性裂孔、电凝使用、手术时间方面都明显低于对照组。研究显示,通过PPV术前康柏西普的预处理,减轻新生血管产生,使增殖膜变薄;切除增殖膜时出血及医源性裂孔明显减少,从而降低了眼内电凝及硅油的使用,缩短了手术时间。

现有大量研究表明<sup>[13-16]</sup>,抗VEGF类药物可减轻多种眼科疾病引起的黄斑水肿,从而提高患者术后视力,然而康柏西普预处理联合PPV对PDR患者术后视力及黄斑厚度情况的研究报道较少。本研究发现,康柏西普预处理可明显提高术后视力、降低黄斑中心凹厚度,且明显优于对照组;此外,康柏西普可降低随访1个月后玻璃体内二次积血的发生率,提高了手术的成功率。这些结果提示,伴有明显黄斑水肿的PDR患者,PPV联合康柏西普处理,术后视力相对更加理想。

综上所述,康柏西普预处理可有效降低PPV术中出血、医源性视网膜裂孔的发生率,减少眼内电凝使用及硅油填充,进而缩短手术时间,且其可明显改善术后视力及黄斑水肿厚度,同时降低二次积血发生率。故对于选择PPV治疗的PDR,特别伴有明显黄斑水肿的患者,联合康柏西普的预处理是一项积极有效的治疗方案。

## 参考文献

[1] MOSS SE, KLEIN R, KLEIN BE. The 14-year incidence of vis-

- ual loss in a diabetic population [J]. *Ophthalmology*, 1998, 105(6):998-1003.
- [2] FONG DS, FERRIS FL 3rd, DAVID MD, CHEW EY. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group [J]. *Am J Ophthalmol*, 1999, 127(2):137-141.
- [3] LEVIN AM, RUSU I, ORLIN A, GUPTA MP, COOMBS P, D'AMICO DJ, et al. Retinal reperfusion in diabetic retinopathy following treatment with anti-VEGF intravitreal injections [J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11(2):193-200.
- [4] MIKHAIL M, ALI-RIDHA A, CHORFI S, KAPUSTA MA. Long-term outcomes of sutureless 25-G+ pars-plana vitrectomy for the management of diabetic tractional retinal detachment [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(2):255-261.
- [5] YANG X, XU J, WANG R, MEI Y, LEI H, LIU J, et al. A randomized controlled trial of conbercept pretreatment before vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy [J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016:2473234.
- [6] CHEN E, PARK CH. Use of intravitreal bevacizumab as a pre-operative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy [J]. *Retina*, 2006, 26(6):699-700.
- [7] SELVARAJ K, GOWTHAMARAJAN K, KARRI VV, BARAUAH UK, RAVISANKAR V, JOJO GM. Current treatment strategies and nanocarrier based approaches for the treatment and management of diabetic retinopathy [J]. *J Drug Target*, 2017, 25(5):386-405.
- [8] BROWN DM, NGUYEN QD, MARCUS DM, BOYER DS, PATEL S, FEINER L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials, RISE and RIDE [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(10):2013-2022.
- [9] ZHANG ZH, LIU HY, HERNANDEZ DE, ROMANO MR, FALA-VARJANI KG, AHMADIEH H, et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(1):106-115.
- [10] SPAIDE RF, FISHER YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage [J]. *Retina*, 2006, 26(3):275-278.
- [11] 刘建伟, 李聪伶, 于海群. 雷珠单抗玻璃体内注射对增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割术效果的影响 [J]. 眼科新进展, 2016, 26(3):265-267.
- [12] LIU JW, LI CL, YU HQ. Effects of intravitreal injection of ranibizumab on vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 26(3):265-267.
- [12] 李琴, 王建宏, 张明媚, 王颖. 23G玻璃体切割术前玻璃体腔注射雷珠单抗的临床观察 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(10):1959-1961.
- [13] LI Q, WANG JH, ZHANG MM, WANG Y. Effect of Ranibizumab intravitreal injection before 23-G-vitrectomy surgery in the treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Int Eye Sci*, 2016, 16(10):1959-1961.
- [13] 李玉茹. 小剂量曲安奈德玻璃体腔注射治疗静脉阻塞黄斑水肿疗效分析 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(8):695-697.
- [14] LI YR. Curative effect of small doses of triamcinolone acetonide in vitreous body cavity injection treatment on retinal vein occlusion macular edema [J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2016, 33(8):695-697.
- [14] JOSHI L, BAR A, TOMKINS-NETZER O, YAGANTI S, MORARJI J, VOZOUNIS P, et al. Intravitreal bevacizumab injections for diabetic macular edema-predictors of response: a retrospective study [J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10(15):2093-2098.
- [15] MEHTA H, GILLIES, FRASER-BELL S. Combination of vascular endothelial growth factor inhibitors and laser therapy for diabetic macular oedema: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44(4):335-339.
- [16] AVERY RL, GORDON GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(1):21-29.