

【应用研究】

【摘要】 目的 探讨玻璃体内注射血管内皮生长因子抑制剂康柏西普在糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者中的疗效。**方法** 选取2016年7月至2017年7月在我院经眼底检查、荧光素眼底血管造影及光学相干断层扫描检查确诊的IV期DR患者30例34眼,按所采用治疗方法不同分为注药组和激光组,注药组16例18眼给予玻璃体内注射康柏西普(0.05 mL/0.5 mg)治疗,激光组14例16眼给予全视网膜激光光凝治疗,对比分析两组治疗前及治疗后1个月、2个月、3个月、6个月最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BVCA)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular retinal thickness, CMT)的变化及治疗后6个月两组有效率、再灌注率,并分析再灌注的可能影响因素。**结果** 注药组治疗后不同时间点BCVA较治疗前均有不同程度

提高,激光组除治疗后1个月外,其他各时间点 BCVA 也均较治疗前提高,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$);注药组治疗后各时间点的 BCVA 均优于激光组,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。两组治疗后不同时间点 CMT 较治疗前均有不同程度降低,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$);注药组治疗后各时间点 CMT 均低于激光组,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。注药组和激光组治疗后6个月有效率分别为72.2%(13眼)、75.0%(12眼),差异无统计学意义($P = 0.855$)。注药组中10眼视网膜无灌注区恢复部分再灌注,再灌注率为55.6%,激光组视网膜无灌注区均未见再灌注。Logistic 回归分析显示,尚不能认为年龄、糖尿病史、治疗前 BCVA、治疗前 CMT、注药次数与再灌注间存在联系。**结论** 玻璃体内注射康柏西普治疗Ⅳ期 DR 在减轻黄斑水肿、提高患者视力方面优于单纯激光光凝术;视网膜无灌注区恢复再灌注可能与玻璃体内注射 VEGF 抑制剂有关。

【关键词】 糖尿病性视网膜病变;视网膜激光光凝;无灌注区;血管内皮生长因子;康柏西普;再灌注

【中图分类号】 R774

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是我国50岁以上人群中最常见的眼底血管疾病,并逐渐成为主要致盲眼病之一^[1]。传统治疗 DR 的方法主要有视网膜激光光凝术、玻璃体内注射激素、玻璃体切割术,其中激光光凝术作为 DR 的经典疗法沿用至今。近年来,不断有人尝试玻璃体内注射药物治疗眼底病变,并取得较好疗效^[2-3]。多项研究结果显示,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平与 DR 病情显著相关,并且 DR 越重,增殖性改变越明显,VEGF 水平越高。Mohan 等^[4]研究结果表明,DR 患者血清和玻璃体内 VEGF 含量均升高。糖尿病患者眼内处于高糖状态时,氧化应激、血流动力学改变和炎症反应均参与到 VEGF 表达调节中,使 VEGF 浓度增高,VEGF 通过增加紧密连接蛋白的磷酸化使视网膜毛细血管的通透性增加,引发黄斑水肿、新生血管形成等^[5],因此,VEGF 在 DR 中起着重要作用。大量基础及临床研究证实,VEGF 抑制剂对 DR 产生的新生血管有明显抑制作用,本研究将从最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BVCA)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular retinal thickness, CMT)、新生血管及无灌注区消退等方面对比多次玻璃体内注射 VEGF 抑制剂(康柏西普)与单纯视网膜激光光凝术两种方法治疗增殖早期 DR 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年7月至2017年7月在我院就诊经眼底检查、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)确诊的Ⅳ期 DR 患者30例34眼为研究对象。纳入标准:(1)已确诊的2型糖尿病患者,全身情况良好[糖化血红蛋白 $< 10\%$, 血压 $< 160/90$ mmHg (1 kPa = 7.5 mmHg), 血清总蛋白 > 50 g · L⁻¹];(2)经裂隙灯+90 D 前置镜、OCT 及 FFA 检查眼底可见新生血管、黄斑水肿及大片的荧光渗漏和无灌注区;(3)未进行过任何眼底治疗;(4)无视网膜静脉阻塞、青光眼等病史。排除标准:(1)合并其他眼底疾病,如黄斑前膜、黄斑裂孔、黄斑变性、玻璃体黄斑牵引综合征、黄斑部新生血管等;(2)合并葡萄膜炎、视神经病变等可能影响视力或导致黄斑水肿的其他眼部疾病;(3)既往接受

过玻璃体切割术;(4)眼部外伤史;(5)眼压过高患者。所有患者在进行治疗前均报经医院伦理委员会批准并备案,所有患者对自己所要接受的治疗及可能出现的并发症均明确知情并签署知情同意书。

入选患者按所采用治疗方法不同分为注药组和激光组,注药组行玻璃体内注射康柏西普治疗,共16例18眼,其中男8例(10眼)、女8例(8眼),年龄34~75(59.99 ± 13.03)岁,糖尿病史1.0~17.0(8.4 ± 4.3) a, BCVA 为1.500~0.500(0.920 ± 0.233) LogMRA, CMT 为242.0~561.0(395.2 ± 86.1) μm;激光组行全视网膜激光光凝术治疗,共14例16眼,其中男7例(9眼)、女7例(7眼),年龄36~77(60.02 ± 11.15)岁,糖尿病史2.0~15.0(8.8 ± 4.5) a, BCVA 为1.400~0.500(0.960 ± 0.280) LogMRA, CMT 为252.0~545.0(381.7 ± 80.4) μm。两组间年龄、糖尿病史、治疗前 BCVA、CMT 差异均无统计学意义($t = -0.078$, $P = 0.938$; $\chi^2 = 0.396$, $P = 0.694$; $t = -0.491$, $P = 0.626$; $t = 0.514$, $P = 0.610$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 注药组 行玻璃体内注射康柏西普治疗,初始3个月连续注射,每月1次。再注射标准:3次注药后复查 CMT 若增加100 μm 以上,FFA 显示无灌注区较治疗前增加,认为 DR 有进展趋势,则重新开始每月1次的玻璃体内注射。注射方法为:患者取仰卧位,盐酸爱尔卡因表面麻醉,复方托吡卡胺散瞳,常规消毒、铺巾、贴膜,开睑器开睑,妥布霉素稀释液冲洗结膜囊,于距角膜缘后4.0 mm(有晶状体眼)或3.5 mm(无晶状体眼)进针,向玻璃体内注射康柏西普(成都康弘生物科技有限公司)眼用注射液(0.05 mL/0.5 mg),退针后用棉签压迫针眼片刻,涂眼膏,包扎术眼。

1.2.2 激光组 使用德国海德堡 HRA 激光仪于1个月内完成全视网膜激光光凝术,每周1次,共4次。

1.3 随访及 FFA 疗效判定 所有治疗均由同一位经验丰富的医师完成。治疗后随访6个月,记录两组患眼治疗前及治疗后1个月、2个月、3个月、6个月的 BCVA、CMT 和 FFA 相关数据。FFA 示原有视网膜新生血管完全消退或部分消退,无灌注区完全消失或部分消失,血管渗漏减少,视为治疗有效;治疗前后无变化甚至恶化者视为治疗无效。参照文献

[6]的方法使用 Image J 图像处理软件处理 FFA 图像。采集荧光素钠注射以后平均 72 (38 ~ 110) s 的 FFA 图像,每组比较的图像平均差 15 (0 ~ 28) s,由 2 位专业医师选定治疗前无灌注区,如意见不一致,再由第 3 位专业医师判定,最终确定无灌注区区域,采用 8 位灰度 (256) 处理图像,由 3 位专业医师确定图像合适阈值 (35%),将其处理成二值化图像 (即非白即黑),根据处理后视网膜血管轮廓及血管周围白色区域来判断无灌注区恢复再灌注的情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用卡方检验,年龄、糖尿病史、治疗前 BCVA、治疗前 CMT、注药次数与是否再灌注行 Logistic 回归分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 BCVA 比较 两组治疗前及治疗后不同

时间 BCVA 见表 1,注药组治疗后不同时间 BCVA 较治疗前均有不同程度提高,差异均有统计学意义 (均为 *P* < 0.05);激光组治疗后 1 个月 BCVA 较治疗前降低,其他各时间点均较治疗前提高,差异均有统计学意义 (均为 *P* < 0.05)。注药组治疗后各时间点的 BCVA 均优于激光组,差异均有统计学意义 (均为 *P* < 0.05)。

2.2 两组 CMT 比较 两组治疗后不同时间 CMT 均较治疗前不同程度降低,差异均有统计学意义 (均为 *P* < 0.05);注药组治疗后各时间点的 CMT 值均低于激光组,差异均有统计学意义 (均为 *P* < 0.05)。见表 2。

2.3 两组治疗有效率比较 治疗后 6 个月注药组与激光组治疗有效率分别为 72.2% (13 眼)、75.0% (12 眼),差异无统计学意义 (*P* = 0.855);注药组 10 眼无灌注区恢复再灌注,再灌注率为 55.6%,激光组中无灌注区均未见再灌注。典型图片见图 1-2。

表 1 两组治疗前及治疗后不同时间 BCVA 比较

组别	眼数	BCVA/LogMRA					<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月		
注药组	18	0.920 ± 0.233	0.811 ± 0.250	0.711 ± 0.245	0.639 ± 0.270	0.550 ± 0.307	22.476	0.000
激光组	16	0.960 ± 0.280	1.011 ± 0.263	0.913 ± 0.245	0.919 ± 0.286	0.888 ± 0.263	11.084	0.000
<i>t</i> 值		-0.491	-2.340	-2.396	-3.246	-3.418		
<i>P</i> 值		0.626	0.025	0.023	0.003	0.002		

表 2 两组治疗前及治疗后不同时间 CMT 比较

组别	眼数	CMT/μm					<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月		
注药组	18	395.2 ± 86.1	310.6 ± 55.4	280.7 ± 43.8	253.4 ± 55.2	217.8 ± 43.4	37.542	0.000
激光组	16	381.7 ± 80.4	362.8 ± 88.0	333.0 ± 68.8	305.4 ± 73.9	292.0 ± 70.3	19.660	0.000
<i>t</i> 值		0.514	-2.109	-2.626	-2.298	-3.627		
<i>P</i> 值		0.610	0.044	0.013	0.028	0.001		

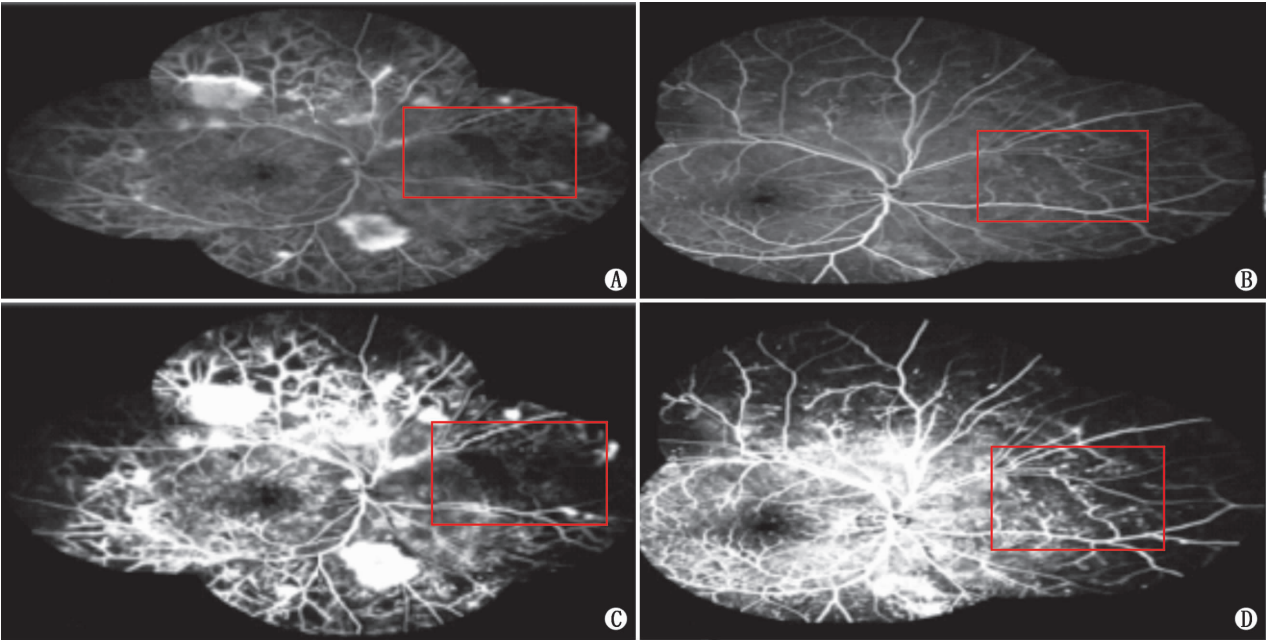


图 1 注药组 1 例 45 岁男性患者 (糖尿病史 4 a) 治疗前后 FFA 图。A:治疗前;B:治疗后;C:图 A 经 Image J 软件处理后;D:图 B 经 Image J 软件处理后

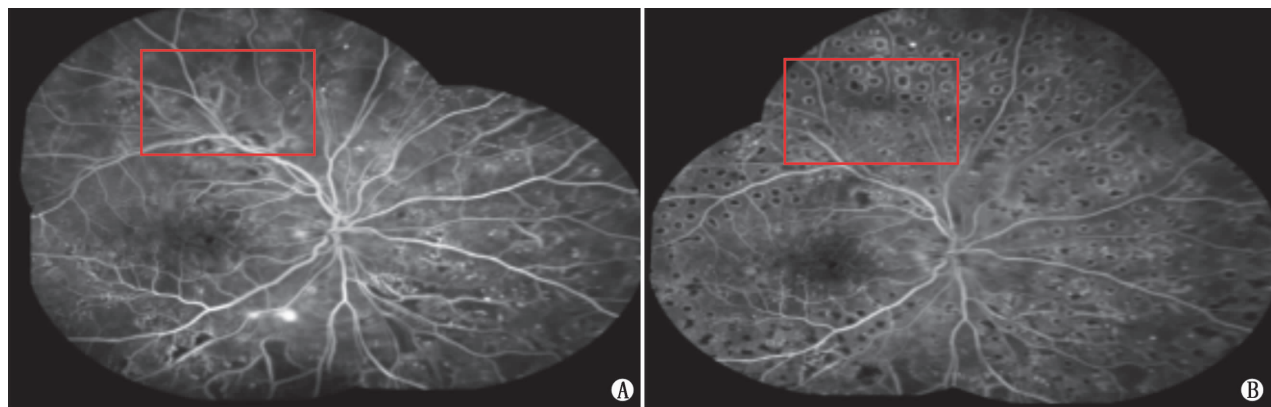


图2 激光组1例58岁男性患者(糖尿病史17 a)治疗前后FFA图。A:治疗前见上方视网膜大片无灌注区,血管闭塞;B:治疗后见上方视网膜无灌注区减少,周围血管被激光破坏,无灌注区未见再灌注

2.4 注药组再灌注因素的 Logistic 回归分析 注药组中9眼完成4次注射,2眼完成5次注射,其余均为3次注射。对注药组患者的年龄、糖尿病史、治疗前BCVA、治疗前CMT、注药次数与是否再灌注行Logistic回归分析,差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$),尚不能认为以上因素与再灌注间存在联系。

2.5 并发症 随访期间,注药组1眼发生玻璃体积血,4眼治疗后1 d发生结膜下出血,均于2周后自行消退;激光组5眼发生一过性眼压升高,未给予特殊处理,第2天眼压均降至正常。治疗过程中所有患眼均未发生白内障加重、眼内炎、视网膜脱离等严重并发症。

3 讨论

目前国内外治疗增殖早期DR的方法主要包括视网膜激光光凝术与玻璃体内注射VEGF抑制剂。激光光凝术治疗DR的机制为:光凝固效应直接破坏代谢旺盛的光感受器复合体,取代为耗氧量低的胶原瘢痕组织,使视网膜变薄并减少外层视网膜耗氧量,脉络膜毛细血管氧可直接供应缺氧的内层视网膜,缓解其缺氧状态^[7]。VEGF广泛存在于新生血管内皮细胞内,能够诱导幼稚的新生血管内皮细胞分裂、增殖、迁移,并诱导增强血管通透作用的细胞因子产生,视网膜缺血缺氧可激活眼内VEGF的表达,非增殖期与增殖期DR患者玻璃体内VEGF水平均明显升高^[8]。近年来,通过玻璃体内注射VEGF抑制剂治疗DR的效果已得到认可,局部高浓度的VEGF抑制剂能够抑制DR新生血管形成和发展,减轻血管渗漏引起的渗出、水肿和炎症反应,从而提高患者的视力。目前临床常用的VEGF抑制剂有贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普。康柏西普是我国自主研发的人源化VEGF受体与人免疫球蛋白Fc片段基因重组的高亲和力融合蛋白,具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点,它通过广谱抑制VEGF家族来治疗多种脉络膜及视网膜新生血管性

疾病^[9]。

本研究治疗后6个月时,两组BCVA和CMT均较治疗前有所改善,这是由于应用康柏西普或激光光凝治疗后,眼内VEGF水平降低、血管渗漏减少、黄斑水肿减轻,改善了视网膜的缺血缺氧状况,从而改善了患者的病情,本研究观察结果与刘斌等^[10]、周爱意等^[11]的研究结论相符。本研究注药组治疗后各时间点的BCVA及CMT指标均优于激光组,激光光凝治疗后可能由于血-视网膜屏障的破坏及脉络膜毛细血管的高通透性,使得来自脉络膜的渗液积聚于黄斑区,引起反应性黄斑水肿的出现,可能会导致视力下降。

视网膜激光光凝术可通过光凝固效应直接封闭DR渗漏的血管,有效利用渗透压促进水分返流来减轻水肿,并提高眼部红细胞携氧能力及增强组织对氧的利用,继而促进机体的代谢机能,促进新生细胞更替,从而减少无灌注区和新生血管渗漏;而VEGF抑制剂与VEGF蛋白结合后抑制了新血管的形成和再生,有效改善了眼底微血管渗漏所引起的机体炎症反应,避免了血管局部炎症反应对视网膜的损伤,进而改善了黄斑的解剖结构和视网膜内屏障结构及缺血缺氧的条件;两种方法均可在一定程度上消退新生血管、减少无灌注区。本研究中两组治疗有效率(FFA表现)结果与李福琴等^[12]报道有部分相同之处,由于样本量相对较少,尚不能认为注药组消退新生血管、减少视网膜无灌注区的作用优于激光组。

在VEGF抑制剂治疗视网膜静脉阻塞的回顾性研究中,与空白对照组相比,注药组(雷珠单抗)延缓了无灌注区的进展,并出现了再灌注的改善^[13]。Campochiaro等^[14]证实,高水平的VEGF在视网膜静脉阻塞和DR患者中均会加重无灌注区的进展,这表明无论疾病的过程如何,高水平的VEGF都可能导致视网膜血管闭塞。本研究中注药组部分患眼视网膜无灌注区恢复再灌注,这可能与VEGF抑制剂应用后,稳定了血管内皮的结构使血管再通有关,具

体过程可能包括:逆转血管的高通透性,促进血管内皮周细胞的恢复、基底膜的正常化^[15],而正常化的血管基底膜可以充当视网膜血管再生的框架,原无灌注区的血管重新恢复灌注。注药组中部分患眼无灌注区未恢复再灌注,原因可能包括视网膜血管完全闭塞、给定剂量的 VEGF 抑制剂未能使该区域恢复再灌注。而激光组中无灌注区均未恢复再灌注,考虑可能与激光光凝术破坏了血管内皮的基底膜,导致视网膜血管再生的构架消失有关,这与 Levin 等^[6]的报道相一致。

Levin 等^[6]研究表明,DR 视网膜无灌注区未恢复灌注者的平均注药次数多于再灌注者(7.25 次 > 3.00 次)。本研究对注药组中年龄、糖尿病史、治疗前 BCVA、治疗前 CMT、注药次数与是否再灌注行 Logistic 回归分析,结果提示,尚不能认为以上因素与再灌注间存在联系,由于本研究样本量较少,此结果仍需大样本临床研究证实。

目前,国内尚未见关于 DR 视网膜无灌注区恢复再灌注的报道。本研究中注药组部分患视网膜无灌注区恢复再灌注,推测可能与 VEGF 抑制剂应用有关。但本研究样本量有限,随访时间仅为 6 个月,对于康柏西普的长期疗效及安全性仍需大样本、多中心随机临床对照试验进行研究。玻璃体内注射是一种有创的途径,本身即存在着引起化脓性眼内炎、孔源性视网膜脱离等并发症的可能,且药物在玻璃体内存在时间短,需反复注射,另外 VEGF 抑制剂相对于视网膜激光光凝术价格昂贵,一般家庭很难负担。总之,关于 VEGF 抑制剂保护 DR 缺血-再灌注损伤的研究报道较少,其应用前景仍需大量研究证实。

参考文献

[1] HAO F Q. The effect of intravitreal Lucentis combined with vitrectomy for diabetic ratinopathy[J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2015, 33(1):30-33.
郝凤芹. Lucentis 在玻璃体术中治疗增殖性糖尿病性视网膜病变影响研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2015, 33(1):30-33.

[2] LI Y R. Curative effect of small doses of triamcinolone acetone in vitreous body cavity injection treatment on retinal vein occlusion macular edema[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2016, 33(8):695-697.
李玉茹. 小剂量曲安奈德玻璃体内注射治疗静脉阻塞黄斑水肿疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(8):695-697.

[3] MORADIAN S, AHMADIEH H, MALIHI M, SOHEILIAN M, DE-HGHAN M H, AZARMINA M. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy[J]. *Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(12):1699-1705.

[4] MOHAN N, MONICKARAJ F, BALASUBRAMANYAM M, RE-MA M, MOHAN V. Imbalanced levels of angiogenic and an-giostatic factors in vitreous, plasma and postmortem retinal tissue of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes Complicat*, 2012, 26(5):435-441.

[5] CHEN X H, WANG Y P, CHEN M Z. Role of VEGF in patho-genesis of diabetic retinopathy and anti-VEGF therapy[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35(7):692-696.
陈小红, 王云鹏, 陈梅珠. VEGF 在糖尿病性视网膜病变发病机-制中的作用及抗 VEGF 治疗新进展[J]. 眼科新进展, 2015, 35(7):692-696.

[6] LEVIN A M, RUSU I, ORLIN A, GUPTA M P, COOMBS P, D' AMICO D J, et al. Retinal reperfusion in diabetic retinopathy following treatment with anti-VEGF intravitreal injections [J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11:193-200.

[7] LI H, CAO H, WANG Y S. Recent advances on laser treatment in diabetic retinopathy [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2010, 30(5):489-492.
李红, 曹虹, 王雨生. 激光治疗糖尿病视网膜病变的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2010, 30(5):489-492.

[8] DONG M, CHEN S. Progress in the treatment of diabetic macular edema with ranibizumab[J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2014, 32(6):686-689.
董蒙, 陈松. 雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿研究进展[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(6):686-689.

[9] LI X, XU G, WANG Y, XU X, LIU X, TANG S. Safety and effi-cacy of conbercept in neovascular age-related macular de-generation: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9):1740-1747.

[10] LIU B, YANG Y X, LIU X, LI W L, MO Z Z. Intravitreal injection of Lucentis for diabetic macular edema [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35(1):45-47.
刘斌, 杨玉霞, 刘杏, 李伟力, 莫正政. 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.

[11] ZHOU A Y, CHEN L, ZHOU C J, QUAN Y L. Panretinal pho-tocoagulation for high-risk proliferative diabetic retinopathy [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(4):352-355.
周爱意, 陈凌, 周陈静, 权彦龙. 全视网膜激光光凝治疗高危增-生型糖尿病视网膜病变的效果分析[J]. 眼科新进展, 2016, 36(4):352-355.

[12] LI F Q, LI Q M, XIE C H. Clinical study of laser photocoagu-lafion for the treatment of diabetic retinopathy[J]. *Chin J Ocular Traum Eye Dis*, 2016, 38(6):440-443.
李福琴, 李秋明, 谢春红. 糖尿病视网膜病变激光光凝术的临床研究[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2016, 38(6):440-443.

[13] CAMPOCHIARO P A, BHISITKUL R B, SHAPIRO H, RUBIO R G. Vascular endothelial growth factor promotes progres-sive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlu-sion [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(4):795-802.

[14] CAMPOCHIARO P A, WYKOFF C C, SHAPIRO H, RUBIO R G, EHRLICH J S. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9):1783-1789.

[15] GIANTONIO B J, CATALANO P J, MEROPOL N J, O' DW-YER P J, MITCHELL E P, ALBERTS S R. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12):1539-1544.