

Clinical Observation of Laser Combined with Intravitreal Injection of Conbercept in the Treatment of Diabetic Retinopathy

Dan Xu, Mei Qin

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui
Email: 1449402985@qq.com, bbmcqm@163.com

Received: Nov. 17th, 2016; accepted: Dec. 16th, 2016; published: Dec. 19th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy and safety of retinal photocoagulation combined with intravitreal injection of Conbercept. **Methods:** 25 eyes (17 patients) with diabetic retinopathy who were treated by our hospital from September 2015 to July 2016 were treated with intravitreal injection of Conbercept once a month, a total of 2 - 3 times. One week after the first injection, panretinal photocoagulation was performed in outpatient staging. The best corrected visual acuity, macular retinal thickness and macular volume were observed before and the first week, the first month and the third month after laser treatment, and the curative effect was analyzed by statistical analysis. **Results:** The total volume of the retina in the macular region and the mean retinal thickness, central thickness were significantly decreased at the first month and the third month after laser treatment compared with the preoperative level, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Patients with visual acuity improved compared with preoperative level ($P < 0.05$). **Conclusion:** Panretinal photocoagulation combined with Conbercept can effectively improve diabetic macular edema and visual acuity, and it is safe and effective.

Keywords

Panretinal Photocoagulation, Conbercept, Diabetic Retinopathy, Macular Edema

激光联合玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病性视网膜病变的疗效观察

徐丹, 秦梅

蚌埠医学院第一附属医院眼科, 安徽 蚌埠
Email: 1449402985@qq.com, bbmcqm@163.com

收稿日期: 2016年11月17日; 录用日期: 2016年12月16日; 发布日期: 2016年12月19日

摘要

目的: 观察视网膜光凝联合玻璃体腔内注射康柏西普的临床疗效及安全性。**方法:** 选择自2015年9月至2016年7月就诊于我院眼科的糖尿病性视网膜病变患者, 共17人25只眼, 每月1次在手术室内进行玻璃体腔注射康柏西普, 共2~3次。首次注药1周后, 开始门诊分期完成全视网膜光凝术。随访患者治疗前、联合治疗后第1周、第1个月, 第3个月时的最佳矫正视力、黄斑区视网膜厚度和黄斑区体积的改变, 进行统计学分析, 观察疗效。**结果:** 患者黄斑区总体积及视网膜平均厚度、中心厚度在术后1月、3月时较术前有不同程度下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 视力较术前提高($P < 0.05$)。**结论:** 全视网膜激光光凝联合康柏西普可以有效改善糖尿病黄斑水肿, 提高患者视力, 安全有效。

关键词

全视网膜激光光凝, 康柏西普, 糖尿病视网膜病变, 黄斑水肿

1. 引言

糖尿病是由多种病因引起的, 以糖代谢紊乱为主的常见全身病。众所周知, 糖尿病病程越长的患者, 并发眼部疾病的概率也越大, 尤其以糖尿病性视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)最为常见。20世纪70年代我国临床上已经开始使用激光做视网膜光凝[1]。现如今, 全视网膜激光光凝术(Panretinal Photocoagulation, PRP)仍是治疗糖尿病视网膜病变的经典方法, 它可以抑制新生血管的生成及已形成的新生血管的萎缩、消退, 有效改善视网膜供血。但是, 由于激光对视网膜的刺激及病情本身的进展, 在PRP过程中有可能出现玻璃体积血、黄斑水肿等并发症, 阻碍激光的完成, 也影响了治疗效果。大量研究表明, DR患者眼内血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)含量显著升高, 这也正是导致眼底新生血管、糖尿病性黄斑水肿(Diabetic macular edema, DME)等发生的重要促进因子。近年来, 越来越多的眼科专家着眼于玻璃体腔内注射抗VEGF药物来改善糖尿病性视网膜病变的症状[2][3]。因此, 本研究中将2015年9月至2016年7月前来我院就诊的DR患者进行玻璃体腔内注射抗VEGF药物, 同时门诊完成PRP, 对比观察患者治疗前后最佳矫正视力及黄斑区厚度、体积等参数变化情况, 具体临床资料分析及报告如下。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象的选择

2.1.1. 病例选择

2015年9月至2016年7月在安徽省蚌埠市蚌埠医学院第一附属医院眼科确诊为重度NPDR和PDR患者共17人25只眼, 男4例, 女13例, 平均年龄 56.13 ± 10.88 。

2.1.2. 入选标准

- 1) 经内科系统检查确诊为I或II型糖尿病患者;
- 2) 经眼底检查及眼底荧光造影确诊为重度NPDR

及 PDR; 3) 上述病变合并弥漫性黄斑水肿; 4) 未行过视网膜光凝术和玻璃体腔注药术; 5) 签署知情同意书, 并且能够坚持随访者。排除标准: 经裂隙灯、非接触式眼压计检查, 诊断为青光眼、重度白内障、葡萄膜炎的患者, 及 90D 前置镜、OCT、眼底荧光造影诊断为玻璃体积血、眼底静脉阻塞、视神经炎等患者; 6) 经内科系统检查诊断患有严重高血压、冠心病者。

2.2. 治疗方法

患者术前 2 天点左氧氟沙星眼药水, 术日, 手术室内常规准备, 表面麻醉后, 于患眼角膜缘后 3.5~4.0 mm 睫状体扁平部进针, 注入 0.05 ml 康柏西普于玻璃体腔内, 检查患者眼压正常, 或必要时前房穿刺放出少许房水至眼压正常后, 无菌敷料包眼。每月 1 次进行玻璃体腔注药术, 共 2~3 次。患者首次注药 1 周后开始进行视网膜光凝。采用法国光太 Vitra 眼底激光治疗仪, 充分散瞳后表面麻醉, 置角膜接触镜, 激光参数: 能量 200~400 mW, 光斑直径 200~300 μm , 曝光时间 200~300 ms, 2~3 级激光反应斑, 每次 300~500 点光斑。光凝点于距离视盘 1~1.5 PD 外, 黄斑区颞侧 2 PD 外, 达赤道部或赤道前。每星期一次, 分次完成全视网膜光凝, 共 3~4 次。

2.3. 随访与观察

应用我院现有的 Topcon 2000 光学相干断层扫描仪(Topcon 3D-OCT)定量分析治疗前及联合治疗后第 1 周、第 1 月、第 3 月时黄斑区总体积和视网膜厚度的变化: 扫描视角 $45^\circ \times 45^\circ$, 范围 $6 \times 6 \text{ mm}$, 调节颌托至合适位置, 嘱患者注视镜头内固视点, 在跟踪点对准黄斑中心, 信号最佳时进行采像。此时, 自动得出的参数及表示在以固视点为中心的 $6 \times 6 \text{ mm}$ 范围内的视网膜厚度与体积。同时采用国际标准视力表检查患眼各时段最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA), 拟提高 2 行或者 2 行以上者为视力提高, 减退 2 行或者 2 行以下者为视力下降, 除此之外为视力稳定, 记录数据。

2.4. 统计方法

将随访收集的数据录入 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用 t 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为统计学标准, 当 $P < 0.05$ 时有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者黄斑区总体积与视网膜厚度

对患者相关数据进行统计学分析, 结果显示黄斑区总体积和视网膜中心厚度在术后 1 周较术前变化不明显, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而在术后 1 月与术后 3 月较术前有所降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。黄斑区视网膜平均厚度在术后 1 周、术后 1 月及术后 3 月时, 较术前均有不同程度下降, 且各组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。总体看来, 黄斑水肿在治疗后 3 个月期间, 基本趋于好转。具体数据见表 1、表 2。

3.2. 视力

联合治疗后 1 周、1 个月、3 个月分别复查患者 BCVA 水平(表 3), 3 个月时视力提高 7 只眼(30.4%), 视力稳定 16 只眼(69.6%), 无视力下降者。为方便比较, 将治疗前后各期患眼视力取负对数后乘以 10, 进行统计学分析, 结果显示(表 4), 患者视力在联合治疗后 1 月、3 月较术前均有所提高, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$), 1 周时变化不明显($P > 0.05$)。

Table 1. Volume and retinal thickness of the macular region ($\bar{x} \pm s$)**表 1.** 黄斑区体积与视网膜厚度($\bar{x} \pm s$)

时间	体积	中心厚度	平均厚度
术前	10.12 ± 2.56	354.83 ± 163.08	353.08 ± 94.69
术后 1 周	9.23 ± 2.24	332.09 ± 121.90	316.25 ± 68.78
术后 1 月	8.57 ± 1.44	294.57 ± 102.24	298.70 ± 59.64
术后 3 月	7.51 ± 1.29	269.83 ± 104.12	280.46 ± 67.15

Table 2. Difference t test of volume and retinal thickness of macular region**表 2.** 黄斑区体积与视网膜厚度差值 t 检验

对比时间段	体积		中心厚度		平均厚度	
	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
术前 - 术后 1 周	1.707	0.102	0.971	0.342	2.728	0.012
术前 - 术后 1 月	3.458	<0.01	2.265	0.034	4.027	<0.01
术前 - 术后 3 月	6.026	<0.01	3.726	<0.01	5.874	<0.01
术后 1 周 - 术后 1 月	2.308	0.031	2.754	0.012	2.725	0.012
术前 1 周 - 术后 3 月	5.143	<0.01	4.360	<0.01	5.955	<0.01
术后 1 月 - 术后 3 月	4.879	<0.01	2.548	0.018	3.848	<0.01

Table 3. Visual acuity ($\bar{x} \pm s$) (multiplied by 10 after negative logarithm)**表 3.** 视力($\bar{x} \pm s$) (取负对数后乘以 10)

时段	术前	术后 1 周	术后 1 月	术后 3 月
视力	9.13 ± 4.88	8.52 ± 4.69	7.79 ± 4.65	7.88 ± 4.75

Table 4. Visual t-test**表 4.** 视力 t 检验

视力	t 值	P 值
术前 - 术后 1 周	2.009	0.057
术前 - 术后 1 月	4.053	0.001
术前 - 术后 3 月	2.854	0.009
术后 1 周 - 术后 1 月	4.215	<0.01
术后 1 周 - 术后 3 月	2.197	0.039
术后 1 月 - 术后 3 月	-0.312	0.758

4. 讨论

糖尿病引起眼部并发症有很多, 例如长期高血糖状态可以使眼底微血管发生病变, 导致视网膜功能障碍, 即糖尿病性视网膜病变, 这是最常见也是最严重的眼部并发症之一, 也是大部分发达国家主要的致盲性疾病[4]。糖尿病黄斑水肿(Diabetic macular edema, DME)是患者视力下降的常见原因之一, 受到学者们越来越多的关注, 其发生机制非常复杂, 目前认为血-视网膜屏障(Blood-retinal barrier, BRB)破坏是其最主要的原因[5], 另外, 炎症反应及 VEGF 在 DR 病程中也有非常重要作用。血-视网膜屏障分内屏障

(由视网膜毛细血管内皮细胞间的闭合小带和壁内周细胞形成)和外屏障(由视网膜色素上皮层和其间的闭合小带构成), 其结构的完整性和功能的平衡是维持视网膜正常功能的重要因素。白细胞粘附到毛细血管内壁和糖基化终末产物(Advanced glycation end-products, AGEs)的堆积可能是导致周细胞凋亡的原因[6], 另外, AGEs 的毒性作用也会促进 VEGF 的分泌, VEGF 与白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)协同作用, 诱导视网膜血管发生渗漏[7]。历年来对于黄斑水肿的研究方法有很多, 现如今, OCT 的发明与应用, 尤其其它非侵入、非接触性, 及高组织分辨率的优点[8], 为眼底病的诊断提供了更加简便、准确的方法。本研究利用我院 Topcon 3D-OCT 检测患者随访期间黄斑区视网膜厚度和体积, 定量分析黄斑水肿在整个治疗期间的变化情况。

视网膜光凝术是长期以来治疗糖尿病性视网膜病变的主要手段, 在我国临床上已有多年历史。其原理是视网膜光凝使视网膜变薄, 氧和养料更容易扩散到视网膜内层; 同时破坏视网膜外层, 减少视网膜光感受器和视网膜色素上皮细胞耗氧量, 进一步增加内层氧供应; 使视网膜内的微动脉瘤和扩张的毛细血管闭塞, 减少视网膜血管的渗漏和视网膜组织的水肿; 封闭大量毛细血管无灌注区, 使视网膜的缺血状态得到改善, 减少血管内皮生长因子的分泌, 从而减少视网膜新生血管的生成, 促进已生成的新生血管的消退, 达到稳定视力减少失明的目的[9]。另外, 激光斑可作为一道屏障, 阻断受累视网膜和黄斑中心凹, 阻止毛细血管渗出的液体和出血进入黄斑中心凹, 从而预防和减少 DME 的形成[10]。历年来, 众多研究表明, 激光治疗可以有效控制 DR 患者的病情, 阻止病情进一步发展。但 PRP 术属于有创性操作, 对视网膜有一定的损伤, 也可能会出现视野缺损、暗适应受损、炫光敏感度增加、色觉损伤等并发症[11][12], 另有学者证实 PRP 可引起黄斑水肿或加重光凝前已存在的黄斑水肿[13]。这使受治患者的视力提高不理想, 降低了患者的满意度。

近年来, 学者们对抗 VEGF 药物的研究也越来越多。众所周知, DR 患者眼内及血浆中 VEGF 含量明显升高, 它是一种内皮细胞特异性有丝分裂原和血管生长诱导剂[14], 其能直接作用于血管内皮细胞, 促进血管内皮细胞的增殖, 增加血管通透性[15]。因此, 抗 VEGF 药物的研究及应用也在眼科领域占有越来越重要的地位。如今问世的抗 VEGF 药物有贝伐单抗(Bevacizumab, 商品名 Avastin)、雷珠单抗(Ranibizumab, 商品名 Lucentis)、哌加他尼钠(Pagaptanib, 商品名 Macugen)、阿柏西普(Aflibercept, 商品名 Eylea)和康柏西普(Conbercept, 商品名朗沐)。玻璃体腔内注射各种抗 VEGF 药物被普遍应用, 其中贝伐单抗、雷珠单抗及康柏西普应用较为广泛: 贝伐单抗是首个上市的抗 VEGF 药物, 最初用于治疗转移性直肠癌[16]。孙丽丽等[17]研究表明, 贝伐单抗联合 PRP 可有效消退视网膜新生血管, 提高患者视力, 减少渗漏, 改善黄斑水肿。雷珠单抗专为眼内应用设计, 是一种人工合成的抗 VEGF-A 抗体片段, 能更好地渗入到视网膜组织, 从而发挥对抗新生血管生成和降低血管通透性的作用[18]。康柏西普由我国康弘医药公司自主研发生产, 能完全阻断 VEGF-A 的所有亚型, VEGF-B 及胎盘生长因子, 可完全穿透视网膜, 亲和力强, 作用时间长[19]。且康柏西普价格比较易于百姓接受, 因此, 本实验研究中患者均采用康柏西普进行眼内注射。抗 VEGF 药物通过阻止 VEGF 与其特异性受体结合, 从而抑制新生血管的生成及血管的渗漏, 从而减轻黄斑水肿。本次研究中, 受治患者经过玻璃体腔内注射康柏西普及视网膜光凝联合治疗, 术后 1 周时视力及黄斑水肿改善不明显, 推测可能与 PRP 短期内造成视网膜水肿有关, 而术后 1 月、术后 3 月黄斑区视网膜厚度及体积较术前降低($P < 0.05$), 视力也有相应提高($P < 0.05$), 治疗效果显著。随访中, 患者未出现青光眼、眼内炎、玻璃体积血、视网膜脱离、心脏病、脑梗塞等病症, 这也肯定了抗 VEGF 药物及视网膜光凝的有效性和安全性, 与国内其他学者研究结果相同[20]。当然, 这也许跟本实验较小的样本量和有限的随访时间有关。试验中, 玻璃体腔内注药也常会致注射部位的结膜下出血, 因不影响本实验观察指标, 不予赘述。

综上所述, 全视网膜激光光凝联合玻璃体腔内注射康柏西普, 短期内可有效减轻糖尿病黄斑水肿,

提高患者视力, 但远期疗效及安全性还有待进一步研究。

致 谢

感谢秦梅导师的悉心指导, 感谢引用文献的发表者!

参考文献 (References)

- [1] 李筱荣, 黎晓新, 惠延年. 糖尿病眼病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 131.
- [2] Lally, D.R., Shah, C.P. and Heier, J.S. (2016) Vascular Endothelial Growth Factor and Diabetic Macular Edema. *Survey of Ophthalmology*, **61**, 759-768. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.03.010>
- [3] Stewart, M.W. (2016) Treatment of Diabetic Retinopathy: Recent Advances and Unresolved Challenges. *World Journal of Diabetes*, **7**, 333-341. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i16.333>
- [4] Crawford, T.N., Rd, A.D., Kerrison, J.B., et al. (2009) Diabetic Retinopathy and Angiogenesis. *Current Diabetes Reviews*, **5**, 8-13. <https://doi.org/10.2174/157339909787314149>
- [5] Bringmann, A., Reichenbach, A. and Wiedemann, P. (2004) Pathomechanisms of Cystoid Macular Edema. *Ophthalmic Research*, **36**, 241-249. <https://doi.org/10.1159/000081203>
- [6] Jousseaume, A.M., Murata, T., Tsujikawa, A., et al. (2001) Leukocyte-Mediated Endothelial Cell Injury and Death in the Diabetic Retina. *American Journal of Pathology*, **158**, 147-152. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63952-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63952-1)
- [7] Shimizu, E., Funatsu, H., Yamashita, H., et al. (2002) Plasma Level of Interleukin-6 Is an Indicator for Predicting Diabetic Macular Edema. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **46**, 78-83. [https://doi.org/10.1016/S0021-5155\(01\)00452-X](https://doi.org/10.1016/S0021-5155(01)00452-X)
- [8] Huang, D., Swanson, E.A., Lin, C.P., et al. (1991) Optical Coherence Tomography. *Science*, **254**, 1178-1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>
- [9] 霍鸣, 张海江, 吴昊等. 糖尿病视网膜病变的激光光凝治疗[J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(1): 202-203.
- [10] 崔浩, 王宁利. 眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 118-122.
- [11] Henricsson, M. and Heijl, A. (1994) The Effect of Panretinal Laser Photocoagulation on Visual Acuity, Visual Fields and on Subjective Visual Impairment in Proliferative and Early Proliferative Diabetic Retinopathy. *Acta Ophthalmologica*, **72**, 570-575. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1994.tb07181.x>
- [12] Mackie, S.W. and Walsh, G. (1998) Contrast and Glare Sensitivity in Diabetic Patients with and without Pan-Retinal Photocoagulation. *Ophthalmic & Physiological Optics*, **18**, 173-181. [https://doi.org/10.1016/S0275-5408\(97\)00083-5](https://doi.org/10.1016/S0275-5408(97)00083-5)
- [13] Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group (1991) Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, **98**, 766-785. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38011-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38011-7)
- [14] Ferrara, N. (2013) Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews*, **25**, 581-611. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0027>
- [15] Reis-Filho, J.S. and Tutt, A.N.J. (2008) Triple Negative Tumours: A Critical Review. *Histopathology*, **52**, 108-118. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x>
- [16] Schmucker, C., Ehlken, C., Hansen, L.L., et al. (2011) Intravitreal Bevacizumab (Avastin) vs. Ranibizumab (Lucentis) for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review. *British Journal of Ophthalmology*, **95**, 308-317. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.178574>
- [17] 孙丽丽, 季拓. 贝伐单抗联合全视网膜光凝治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效观察[J]. 眼科新进展, 2016, 36(10): 949-952.
- [18] Andreoli, C.M. and Miller, J.W. (2007) Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Ocular Neovascular Disease. *Current Opinion in Ophthalmology*, **18**, 502-508. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e3282f0ca54>
- [19] Wang, Q., Li, T., Wu, Z., et al. (2013) Novel VEGF Decoy Receptor Fusion Protein Conbercept Targeting Multiple VEGF Isoforms Provide Remarkable Anti-Angiogenesis Effect in Vivo. *PLOS ONE*, **8**, e70544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070544>
- [20] 方明喜, 吴彬彬, 贾海镜. 玻璃体内注射贝伐单抗联合视网膜激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(5): 909-911.

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：hjo@hanspub.org