

不同时机玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病视网膜病变的疗效分析

胥美琦, 姜涛*, 杨曦, 宫前前

青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年2月16日; 录用日期: 2022年3月9日; 发布日期: 2022年3月18日

摘要

目的: 探究不同时机玻璃体腔内注射康柏西普治疗糖尿病视网膜病变的临床效果, 同时分析DR患者预后影响因素。方法: 对确诊的65例DR患者的65眼资料进行前瞻性分析。根据基线CMT的大小分为两组, CMT $\leq 360 \mu\text{m}$ 的16眼为轻度ME组, CMT $> 360 \mu\text{m}$ 的49眼为重度ME组。将轻度ME组内的患者按随机数字表法分为A组(接受激光光凝后康柏西普玻璃体腔注射, 8例8眼)、B组(接受康柏西普玻璃体腔注射后激光光凝, 8例8眼); 将重度ME组内的患者按随机数字表法分为C组(接受激光光凝后康柏西普玻璃体腔注射, 20例20眼)、D组(接受康柏西普玻璃体腔注射后激光光凝, 29例29眼)。治疗完毕后随访6 mo, 分别在治疗完毕后1 wk、1 mo、3 mo、6 mo检查患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、CMT、眼压、DME复发率、不良反应及激光光凝和抗VEGF治疗情况等。结果: 在治疗前, 四组患者BCVA和CMT均无差异($P > 0.05$)。四组患者, 治疗后1 wk, 1、3、6 mo, BCVA、CMT均较治疗前改善($P < 0.05$)。重度ME组: D组患者术后1 wk, 1、3、6 mo BCVA改善均优于C组($P < 0.05$), 且D组患者术后BCVA改善趋势优于C组($P < 0.05$); 治疗后不同时间D组患者CMT较基线改善情况均优于C组($P < 0.05$), 但两组之间CMT改善趋势, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。轻度ME组: A组与B组患者术后BCVA改善及改善趋势相比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); A组与B组患者术后CMT较基线改善情况及CMT改善趋势, 差异均无明显统计学差异意义($P > 0.05$)。治疗前后四组患者眼压均无明显变化($P > 0.05$), 不同时机康柏西普玻璃体腔内注射联合激光光凝治疗基本不会导致患者眼压的波动。B、D组患者激光参数均低于A、C组($P < 0.05$), 先行玻璃体药物注射后再行视网膜激光光凝可以降低激光光凝的能量等激光参数。B组患者和D组患者玻璃体腔康柏西普注射次数及激光次数略低于A、C组, 但数据未呈现出统计学意义($P > 0.05$)。随访期间, 四组患者并发症发生率无统计学差异; B、D组患者DME复发率略低于A、C组, 但差异无统计学意义。结论: DR患者先行玻璃体腔内注射抗VEGF药物后激光光凝优于激光光凝后行抗VEGF药物玻璃体腔内注射, 前者可减少激光光凝能量等激光参数, 从而减少对视网膜的损害, 且对于重度ME先行玻璃体腔内注药后激光光凝对DR患者视力及黄斑水肿改善更明显, 其对患者视力及CMT的改善趋势也优于激光光凝后玻璃体腔内注药。此外, 先行玻璃体腔内药物注射后激光光凝有望减少注药次数及激光次数。同时安全性肯定。

关键词

糖尿病视网膜病变, 黄斑水肿, 康柏西普, 视网膜激光光凝, 光学相干断层扫描

*通讯作者 lanlandetian20000@163.com

Efficacy Analysis of Different Timing Intravitreal Injection of Conbercept in the Treatment of Diabetic Retinopathy

Meiqi Xu, Tao Jiang*, Xi Yang, Qianqian Gong

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 16th, 2022; accepted: Mar. 9th, 2022; published: Mar. 18th, 2022

Abstract

Objective: To explore the clinical effect of intravitreal injection of Conbercept at different times in the treatment of diabetic retinopathy, and to analyze the prognostic factors of DR patients. **Methods:** The data of 65 eyes of 65 confirmed DR patients were prospectively analyzed. According to the size of the baseline CMT, they were divided into two groups, 16 eyes with CMT \leq 360 μ m were mild ME group, and 49 eyes with CMT $>$ 360 μ m were severe ME group. The patients in mild ME group were randomly divided into group A (receiving intravitreal injection of Conbercept after laser photocoagulation, 8 cases with 8 eyes) and group B (receiving laser Photocoagulation after intravitreal injection of Conbercept, 8 cases with 8 eyes); the patients in the severe ME group were randomly divided into group C (receiving intravitreal injection of Conbercept after laser photocoagulation, 20 cases with 20 eyes), group D (receiving laser Photocoagulation after intravitreal injection of Conbercept, 29 cases with 29 eyes). The patients were followed up for 6 mo after treatment, and the best corrected visual acuity (BCVA), CMT, intraocular pressure, DME recurrence rate, adverse reactions, laser photocoagulation and Anti-VEGF therapy, etc were checked at 1 wk, 1 mo, 3 mo, and 6 mo after treatment. **Results:** Before treatment, there were no differences in BCVA and CMT among the four groups ($P > 0.05$). In the four groups, 1 wk, 1, 3, and 6 mo after treatment, BCVA and CMT were all improved compared with those before treatment ($P < 0.05$). **Severe ME group:** The improvement of BCVA in group D was better than that in group C at 1 wk, 1, 3, and 6 mo after operation ($P < 0.05$), and the improvement trend of BCVA in group D was better than that in group C ($P < 0.05$). The improvement of CMT in group D was better than that in group C at different times ($P < 0.05$), but there was no significant difference in CMT between the two groups ($P > 0.05$). **Mild ME group:** There was no significant difference in postoperative BCVA improvement and improvement trend between group A and group B ($P > 0.05$); postoperative CMT improvement and trend of CMT improvement between group A and group B after operation, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There was no significant change in the intraocular pressure of the four groups before and after treatment ($P > 0.05$). The intravitreal injection of Conbercept combined with laser photocoagulation at different timings basically did not cause the fluctuation of the intraocular pressure of the patients. The laser parameters of patients in groups B and D were lower than those in groups A and C ($P < 0.05$). First vitreous drug injection and then retinal laser photocoagulation can reduce laser parameters such as laser photocoagulation energy. The times of intravitreal Conbercept injections and laser times of patients in group B and group D were slightly lower than those in groups A and C, but the data did not show statistical significance ($P > 0.05$). During the follow-up period, there was no significant difference in the incidence of complications among the four groups; the recurrence rate of DME in groups B and D was slightly lower than that in groups A and C, but the difference was not statistically significant. **Conclusion:** In DR patients, intravitreal injection of anti-VEGF drugs followed by laser photocoagulation is superior to laser photocoagulation followed by intravitreal injection of anti-VEGF drugs, which can reduce laser parameters such as laser photocoagulation energy, and reduce

damage to the retina. The visual acuity and macular edema of DR patients were improved more obviously by laser photocoagulation after intravitreal injection of ME first, and the improvement trend of visual acuity and CMT was also better than that of intravitreal injection after laser photocoagulation. In addition, laser photocoagulation after intravitreal drug injection is expected to reduce the number of drug injections and the number of lasers. At the same time safety is certain.

Keywords

Diabetic Retinopathy, Macular Edema, Conbercept, Retinal Laser Photocoagulation, Optical Coherence Tomography

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(DM)主要的微血管并发症,在发展中国家,它是20~74岁工作人群中最常见的可预防的失明原因[1]。DR患者最常见的视力丧失原因是糖尿病黄斑水肿(DME),DME可发生在DR的任何阶段,引起视觉图像失真和视力下降,其特征是黄斑水肿增厚,是由血视网膜屏障(BRB)破裂引起的黄斑内和视网膜下积液[2]。目前,视网膜激光光凝仍然是治疗DR有效的金标准,在DME的管理中也非常有效[3]。激光技术的不断创新和对激光-视网膜相互作用和病理生理学的进一步了解表明,在未来的许多年里,激光治疗将继续在糖尿病性视网膜病变和糖尿病性黄斑水肿的治疗中发挥关键作用。但视网膜光凝有几个显著的可能的副作用和缺点,包括患者在治疗期间的不适,永久性的视网膜瘢痕,医生完成治疗的时间延长(有时需要多个疗程),治疗后可能导致脉络膜脱离,眼压升高,黄斑囊状水肿,患者外周、颜色和夜视降低。直接治疗视网膜血管或视网膜新生血管可能导致出血。延迟性的光凝并发症包括继发性脉络膜新生血管形成、视网膜下纤维化和黄斑皱襞,特别是在激光治疗可能导致Bruch氏血管破裂的区域[4]。多项研究表明,VEGF是参与DR和DME进展的关键因子,被认为通过诱导紧密连接蛋白的磷酸化来增加血管通透性,进而诱发黄斑水肿及新生血管形成[5]。故认为抗VEGF治疗对DR有重要作用。康柏西普是中国开发的一种新的抗VEGF药物,对VEGF-A、VEGF-B和胎盘生长因子的所有亚型均有较高亲和力。玻璃体腔注射康柏西普可降低眼内的VEGF浓度,抑制新生血管生成,同时降低血管的通透性,血管的渗出减少,从而促进水肿的吸收,从而降低患者黄斑中心凹视网膜厚度(CRT)和提高最佳矫正视力(BCVA)[6]。但单一用药易复发,需反复多次用药,增加了玻璃体腔感染风险。近年来大量的研究表明,在抗VEGF药物治疗的辅助下,激光治疗黄斑水肿的局部和网格应用以及PRP应用于DR可能提供更持久的疗效,改善了视网膜功能和解剖结果。其疗效优于单纯激光光凝,两者联合治疗也可减少抗VEGF药物玻璃体腔内注药次数[7]。但随着近期糖尿病视网膜病变治疗方案的扩大,在特定的临床情况下,激光联合抗VEGF治疗的最佳联合序列正在研究中。有研究表明,早期抗VEGF治疗消退视网膜新生血管及黄斑水肿后行激光光凝可提高DR治疗效果[8]。也有观点表示,激光光凝后延迟抗VEGF治疗疗效优于激光前注药[9]。为进一步明确DR患者,在特定的临床条件下抗VEGF最佳治疗时机,本研究拟对本院收治的65例65眼DR患者展开前瞻性研究,根据CMT的大小分为两组,CMT≤360μm的16眼为轻度ME组,CMT>360μm的49眼为重度ME组。将轻度ME组内的患者按随机数字表法分为A组(接受激光光凝后康柏西普玻璃体腔注射,8例8眼)、B组(接受

康柏西普玻璃体腔注射后激光光凝, 8 例 8 眼); 将重度 ME 组内的患者按随机数字表法分为 C 组(接受激光光凝后康柏西普玻璃体腔注射, 20 例 20 眼)、D 组(接受康柏西普玻璃体腔注射后激光光凝, 29 例 29 眼), 旨在为 DR 联合治疗提供新方向。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本研究选取 2019 年 9 月至 2020 年 12 月就诊于青岛大学附属医院的 65 例 DR 患者 65 眼的资料进行前瞻性研究。本研究通过了青岛大学附属医院伦理委员会审核后获得批准。所有患者及其家属均在知晓治疗方案和术中术后可能出现的并发症后均表示同意并签署知情同意书。所有研究对象均为汉族。根据基线 CMT 的大小分为两组, CMT $\leq 360 \mu\text{m}$ 的 16 眼为轻度 ME 组, CMT $> 360 \mu\text{m}$ 的 49 眼为重度 ME 组。将轻度 ME 组内的患者按随机数字表法分为 A 组(接受激光光凝后康柏西普玻璃体腔注射), 患者 8 例 8 眼, 其中女 3 例 3 眼, 男 5 例 5 眼; 年龄 40~75 (平均 57.5 ± 12.2); 糖尿病病程 6~15 (9.63 ± 2.77); PPDR 5 例 5 眼, PDR 3 例 3 眼。B 组(接受康柏西普玻璃体腔注射后激光光凝), 患者 8 例 8 眼, 其中女 4 例 4 眼, 男 4 例 4 眼; 年龄 43~72 (平均 57.5 ± 11.0), 糖尿病病程 5~16 (平均 9.50 ± 3.20); PPDR 5 例 5 眼, PDR 3 例 3 眼。将重度 ME 组内的患者按随机数字表法分为 C 组(接受激光光凝后康柏西普玻璃体腔注射), 患者 20 例 20 眼, 其中女 11 例 11 眼, 男 9 例 9 眼; 年龄 41~77 (平均 57.3 ± 11.70); 糖尿病病程 5~15 (平均 9.35 ± 3.29); PPDR 12 例 12 眼, PDR 8 例 8 眼; D 组(接受康柏西普玻璃体腔注射后激光光凝), 29 例 29 眼, 其中女 14 例 14 眼, 男 15 例 15 眼; 年龄 38~78 (57.5 ± 11.37), 糖尿病病程 5~16 (平均病程 9.72 ± 3.08); PPDR 13 例 13 眼, PDR 16 例 16 眼。四组患者性别构成、年龄、糖尿病病程、DR 分期等一般资料比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性。

患者入选标准: 1) 年龄 ≥ 18 岁(或当地法规规定的临床试验成年人年龄范围)的成年男性或女性患者; 2) 经眼底照相、光学相干断层扫描仪(optical coherence tomography, OCT)与眼底荧光素血管造影检查, 明确诊断为糖尿病性视网膜病变; 3) 入组前未接受玻璃体腔注药或视网膜光凝术等眼底治疗; 4) 黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT) $> 250 \mu\text{m}$; 5) 未合并其他眼底疾病; 6) 能够定期进行随访。患者排除标准: 1) 合并黄斑前膜、黄斑裂孔、黄斑变性、脉络膜新生血管等眼底疾病; 2) 合并其他视网膜血管病、严重白内障、视网膜脱离、玻璃体积血、高度近视等影响 BCVA 的疾病; 3) 治疗前进行过玻璃体切除手术或进行了白内障手术; 4) 观察期间因病情进展需行玻璃体手术者; 5) 观察期间因病情进展出现复发性糖尿病性黄斑水肿(定义为较以往任何一次检查中测得的 CMT 与最高值相比增加 $100 \mu\text{m}$ 以上或 BCVA 与最高值相比下降 10 个字母以上[10]); 6) 因研究对象个人问题所致的失访(因个人问题无法规律的接受检查); 7) 有眼内注射禁忌者。

2.2. 手术方法

1) 玻璃体腔内药物注射: 均由同一医师完成。所有患者均签署手术知情同意书。术前准备: 术前完善全身及眼科相关检查, 排除手术禁忌。术前 3 天左氧氟沙星滴眼液(可乐必妥)点术眼, 每日 4 次, 每次 1 滴。术前 1 天给予结膜囊冲洗及泪道冲洗。术中: 取仰卧位, 使用盐酸奥布卡因滴眼液(倍诺喜)行表面麻醉 3 次, 用 0.09%~0.11%聚维酮碘消毒液清洁结膜囊, 常规术眼消毒, 铺无菌洞巾, 30G 针头颞上距角巩膜缘 3.5~4.0 mm 的巩膜处垂直于眼球表面行 0.05 ml 康柏西普玻璃体内注射, 拔出针头, 棉签轻压注射处, 术毕术眼涂抹氧氟沙星眼膏(泰利必妥), 无菌敷料包扎术眼。术后: 左氧氟沙星滴眼液点术眼预防感染, 每天 4 次, 持续一周。

2) 视网膜激光光凝术: 由同一医师完成。所有患者均签署激光手术知情同意书。术前半小时前复方

托吡卡胺滴眼液(卓比胺)充分散瞳后, 盐酸奥布卡因滴眼液滴眼行表面麻醉, 置全视网膜镜。根据 FFA 结果行视网膜激光光凝术。FFA 提示黄斑区荧光素渗漏行黄斑区格栅样光凝, 视网膜周边无灌注区行局灶性视网膜光凝。采用多波长眼底激光仪, 先行标准黄斑区格栅光凝, 呈 C 形光凝, 自距中心凹 500~750 μm 开始向外, 围绕中心凹做 2~3 排环形光凝。激光参数: 光斑直径 100 μm 、曝光时间 0.1 s、功率为 80~100 mW, 两个光斑间间距为一个光斑直径, 其能量则以产生 I~II 级光斑反应为准; 再行局灶性激光光凝, 激光参数: 近后极部光斑 直径 200 μm 、中周极部光斑直径 300~500 μm 、曝光时间 0.2 s, 以 III 级光斑反应为准, 其总光凝量为 1600~2000 点, 将其分为 3~4 次完成, 且两次光凝时间间隔 1 周。术后给予普拉洛芬滴眼液(普南普灵)点术眼, 每日 4 次。

3) 激光光凝后行玻璃体药物注射术: 患者 1 mo 内完成全视网膜激光光凝术, 若病情平稳, 无明显激光光凝并发症, 则 1 wk 后行玻璃体腔康柏西普注射术, 术后定期复查 OCT, 若 CMT > 400 μm 再次行玻璃体腔内药物注射。术后 1 mo 复查 FFA, 出现无灌注区或新生血管时及时补充激光。

4) 玻璃体药物注射术后行激光光凝术: 患者行玻璃体腔内康柏西普注射术后, 若没有眼内炎等并发症出现按, 则 3 wk 后行全视网膜激光光凝。术后定期复查, 若 CMT > 400 μm , 再次进行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射; 若 FFA 出现无灌注区或新生血管时及时补充激光。

2.3. 观察指标

所有患者术前术后 1 周、1 月、3 月、6 月均行裂隙灯、BCVA (ETDRS 视力表)、眼压(非接触式眼压计)、CMT (OCT)检查, 记录激光光凝及抗 VEGF 治疗情况, 同时观察眼部不良反应及糖尿病性黄斑水肿复发情况。

2.4. 统计学方法

应用 SPSS 20.3 软件处理数据。计量资料采用平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 计数资料采用构成比(%)表示, 重复测量数据应用重复测量数据的方差分析, 组间比较采用单因素方差分析, 进一步组内和组间两两比较均采用 LSD-t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 各组患者治疗前后 BCVA 的比较

1) 治疗前, A 组与 B 组, C 组与 D 组患者 BCVA 相比较, 差异均无统计学意义(P > 0.05)。四组患者, 治疗后不同时间的 BCVA 均较基线时提高, 差异有统计学意义(P < 0.05), 见表 1。

2) 治疗后不同时间 A 组与 B 组患者的 BCVA 比较, 差异无统计学意义(P > 0.05); 治疗后不同时间 C 组与 D 组患者的 BCVA 比较, 差异无统计学意义(P > 0.05), 见表 1。

Table 1. BCVA of the four groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, letter)

表 1. 四组患者治疗前后 BCVA 情况($\bar{x} \pm s$, 字母数)

组别	基线	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo	治疗后 6 mo
A 组	67.12 \pm 19.584	69.75 \pm 19.506	70.50 \pm 19.878	70.88 \pm 20.385	70.50 \pm 19.950
B 组	48.38 \pm 29.890	53.00 \pm 27.594	53.00 \pm 27.594	53.00 \pm 27.594	53.00 \pm 27.594
C 组	47.70 \pm 15.872	49.05 \pm 18.395	50.90 \pm 15.924	49.55 \pm 17.392	51.80 \pm 16.625
D 组	47.21 \pm 16.599	54.83 \pm 17.360	54.62 \pm 15.902	55.62 \pm 15.882	58.59 \pm 15.343

B 组患者不同时间 BCVA 改善情况优于 A 组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

Table 2. Comparison of the improvement of BCVA between groups A and B after treatment compared with the baseline ($\bar{x} \pm s$, letter)

表 2. A、B 组患者治疗后较基线 BCVA 改善情况比较($\bar{x} \pm s$, 字母数)

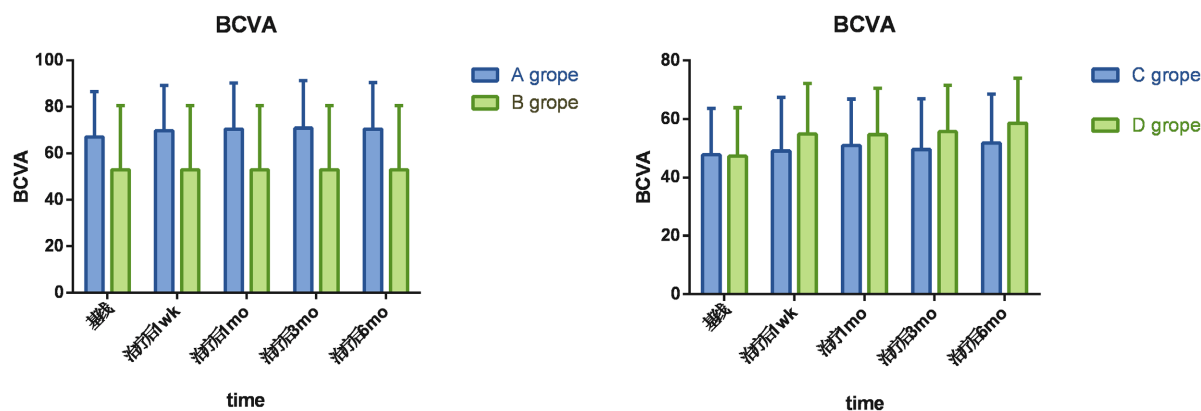
组别	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo	治疗后 6 mo
A 组	2.63 ± 5.829	3.38 ± 5.731	3.75 ± 5.874	3.38 ± 5.731
B 组	4.63 ± 10.350	4.63 ± 10.350	4.63 ± 10.350	4.63 ± 10.350
t	-0.476	-0.299	-0.208	-0.299
P	0.641	0.769	0.838	0.769

D 组患者不同时间 BCVA 改善情况均优于 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

Table 3. Comparison of the improvement of BCVA between groups C and D after treatment compared with the baseline ($\bar{x} \pm s$, letter)

表 3. C、D 组患者治疗前后 BCVA 改善情况比较($\bar{x} \pm s$, 字母数)

组别	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo	治疗后 6 mo
C 组	1.35 ± 5.415	3.20 ± 8.256	1.85 ± 10.292	4.10 ± 7.269
D 组	7.62 ± 6.338	7.41 ± 10.315	8.41 ± 9.136	11.38 ± 9.492
t	-3.598	-1.607	-2.347	-2.891
P	0.001	0.036	0.023	0.006



治疗后, A 组与 B 组患者 BCVA 改善趋势相比较, 差异无统计学意义($F_{\text{组别} \times \text{时间}} = 0.415, P = 0.964 < 0.05$); C 组与 D 组患者 BCVA 改善趋势相比较, D 组优于 C 组, 差异有统计学意义($F_{\text{组别} \times \text{时间}} = 3.785, P = 0.006 < 0.05$), 见表 4。

Table 4. The trend of postoperative BCVA improvement in the four groups of patients

表 4. 四组患者术后 BCVA 改善趋势情况

时间点	CMT < 360		CMT > 360	
	A 组(n = 8)	B 组(n = 8)	C 组(n = 20)	D 组(n = 29)
基线	67.12 ± 19.548	48.38 ± 29.890	47.70 ± 15.872	47.21 ± 16.599

Continued

抗 VEGF 后 1 周	69.75 ± 19.506	53.00 ± 27.594	49.05 ± 18.395	54.83 ± 17.360
抗 VEGF 后 1 月	70.50 ± 19.878	53.00 ± 27.594	50.90 ± 15.924	54.62 ± 15.902
抗 VEGF 后 3 月	70.88 ± 20.385	53.00 ± 27.594	49.55 ± 17.392	55.62 ± 15.882
抗 VEGF 后 6 月	70.50 ± 19.950	53.00 ± 27.594	51.80 ± 16.625	58.59 ± 15.343
F 组别 × 时间		0.145		3.785
P 值		0.964		0.006

3.2. 各组患者治疗前后 IOP 的比较

治疗前后, A 组和 B 组患者, C 组和 D 组患者眼压比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 5、表 6。说明在不同时机康柏西普玻璃体腔药物注射联合激光治疗对患者的眼压影响较小。

Table 5. Comparison of IOP before and after treatment in group A and group B ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

表 5. A 组和 B 组患者治疗前后 IOP 的比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	治疗前	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo	治疗后 6 mo
A 组	15.88 ± 2.031	16.75 ± 3.151	16.13 ± 2.1	16 ± 2.204	15.5 ± 3.162
B 组	15.13 ± 2.167	15.5 ± 2.449	15.25 ± 3.105	16.25 ± 1.909	15.63 ± 2.722
t	0.714	0.886	0.66	-0.243	-0.085
P	0.487	0.391	0.52	0.812	0.934

Table 6. Comparison of IOP before and after treatment in group C and group D ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

表 6. C 组和 D 组患者治疗前后 IOP 的比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	治疗前	治疗后 1 wk	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo	治疗后 6 mo
C 组	15.65 ± 2.641	15.5 ± 2.395	16.1 ± 1.971	15.95 ± 2.544	15.8 ± 2.931
D 组	15.72 ± 2.658	16.1 ± 2.335	16.24 ± 2.278	16.34 ± 2.192	16.24 ± 2.081
t	-0.096	-0.88	-0.225	-0.58	-0.617
P	0.924	0.383	0.823	0.564	0.54

3.3. 各组患者治疗前后 CMT 的比较

1) 治疗前, A 组与 B 组, C 组与 D 组患者 CMT 相比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。四组患者, 治疗后不同时间的 CMT 均较基线时提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 7。

2) 治疗后不同时间 A 组与 B 组患者的 CMT 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后不同时间 C 组与 D 组患者的 CMT 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 7。

Table 7. Comparison of CMT before and after treatment in four groups of patients ($\bar{x} \pm s$, μm)

表 7. 四组患者治疗前后 CMT 情况比较($\bar{x} \pm s$, μm)

组别	基线	治疗后 1 周	治疗后 1 月	治疗后 3 月	治疗后 6 月
A 组	320.25 ± 33.830	232.63 ± 22.778	246.63 ± 21.791	249.13 ± 10.855	219.13 ± 13.325
B 组	307.25 ± 23.717	247.63 ± 16.995	234.38 ± 22.239	233.50 ± 38.251	214.63 ± 15.278
C 组	648.79 ± 167.457	241.34 ± 37.259	238.31 ± 37.118	244.17 ± 41.517	219.34 ± 25.314
D 组	691.10 ± 227.235	249.80 ± 42.785	257.15 ± 41.801	244.95 ± 39.503	231.70 ± 29.086

1) 轻度 ME 组: 治疗后不同时间 A 组和 B 组 CMT 较基线改善情况, 两组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 8。

Table 8. Comparison of CMT improvement in group A and group B after treatment ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

表 8. A 组和 B 组患者治疗后 CMT 改善情况比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	治疗后 1 周	治疗后 1 月	治疗后 3 月	治疗后 6 月
A 组	62.13 ± 29.527	72.88 ± 40.123	71.13 ± 35.276	93.13 ± 27.859
B 组	87.63 ± 31.857	73.63 ± 33.5	73.75 ± 46.515	101.13 ± 38.581
t	-1.66	-0.041	0.127	-0.498
P	0.119	0.968	0.901	0.626

2) 重度 ME 组: 治疗后不同时间 D 组 CMT 较基线改善优于 C 组, 两组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 9。

Table 9. Comparison of CMT improvement in group C and group D after treatment ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

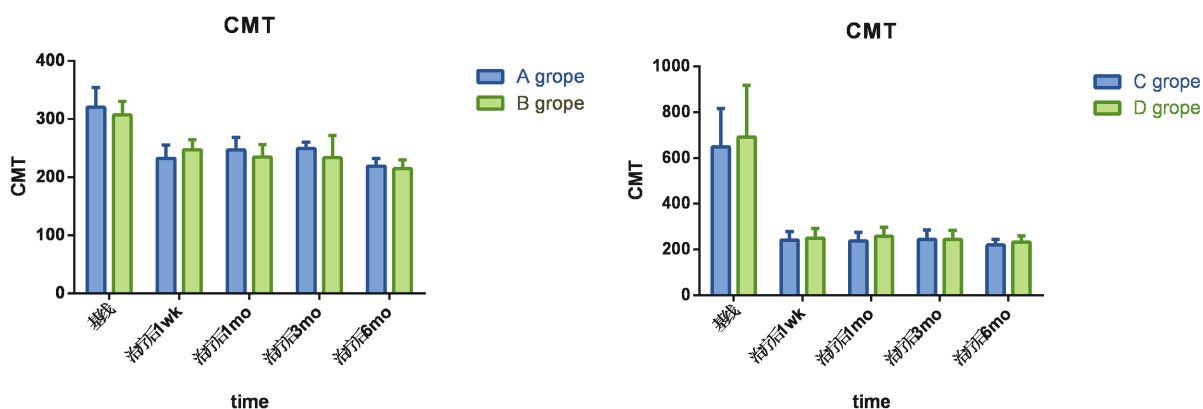
表 9. C 组和 D 组患者治疗后 CMT 改善情况比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	治疗后 1 周	治疗后 1 月	治疗后 3 月	治疗后 6 月
C 组	335.30 ± 167.035	341.30 ± 154.814	345.85 ± 168.723	358.45 ± 163.766
D 组	480.55 ± 228.732	474.38 ± 232.213	473.79 ± 230.466	499.07 ± 21.536
t	2.426	2.239	2.119	2.339
P	0.019	0.03	0.039	0.024

Table 10. CMT improvement trend of patients in each group before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

表 10. 各组患者治疗前后 CMT 改善趋势情况($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

时间点	CMT < 360		CMT > 360	
	A 组(n = 8)	B 组(n = 8)	C 组(n = 20)	D 组(n = 29)
基线	320.25 ± 33.830	307.25 ± 23.717	648.79 ± 167.457	691.10 ± 227.235
抗 VEGF 后 1 周	232.63 ± 22.778	247.63 ± 16.995	241.34 ± 37.259	249.80 ± 42.785
抗 VEGF 后 1 月	246.63 ± 21.791	234.38 ± 22.239	238.31 ± 37.118	257.15 ± 41.801
抗 VEGF 后 3 月	249.13 ± 10.855	233.50 ± 38.251	244.17 ± 41.517	244.95 ± 39.503
抗 VEGF 后 6 月	219.13 ± 13.325	214.63 ± 15.278	219.34 ± 25.314	231.70 ± 29.086
F 组别 × 时间	1.166		0.297	
P 值	0.336		0.88	



- 1) 轻度 ME 组: A 组与 B 组患者比较, 差异无统计学意义($F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 1.166, P = 0.336 > 0.05$), 见表 10;
- 2) 重度 ME 组: C 组与 D 组患者比较, 差异无统计学意义($F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.297, P = 0.88 > 0.05$), 见表 10。

3.4. 各组患者激光光凝和抗 VEGF 情况的比较

四组患者激光能量、光斑数量、激光次数及注药次数比较,

- 1) 轻度 ME 组: B 组患者激光能量及光斑数量均低于 A 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B 组患者的激光次数和注药次数均低于 A 组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 11。

Table 11. Comparison of laser photocoagulation and anti-VEGF treatment of patients in group A and group B ($\bar{x} \pm s$)
表 11. A 组和 B 组患者激光光凝和抗 VEGF 治疗情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	激光能量	光斑数量	激光次数	注药次数
A 组	392.73 ± 29.601	1391.5 ± 45.848	4.13 ± 0.354	2.13 ± 0.354
B 组	347.38 ± 48.48	1312.88 ± 60.217	4 ± 0	2 ± 0
t	2.259	2.938	1	1
P	0.04	0.011	0.334	0.334

- 2) 重度 ME 组: D 组患者激光能量及光斑数量均低于 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); D 组患者的激光次数和注药次数均低于 C 组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 12。

Table 12. Comparison of laser photocoagulation and anti-VEGF treatment of patients in group C and group D ($\bar{x} \pm s$)
表 12. C 组和 D 组患者激光光凝和抗 VEGF 治疗情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	激光能量	光斑数量	激光次数	注药次数
C 组	382.05 ± 50.13	1522.35 ± 138.07	4.30 ± 0.47	2.2 ± 0.41
D 组	356.48 ± 37.843	1377.86 ± 163.987	4.21 ± 0.412	2.17 ± 0.384
t	2.035	3.227	0.734	0.24
P	0.048	0.002	0.467	0.811

- 3) 接受相同治疗方案(先行激光治疗后行康柏西普玻璃体腔内注射)的两组患者: A 组患者激光能量及光斑数量均低于 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); A 组患者激光次数及注药次数均低于 C 组, 但差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 13。

Table 13. Comparison of laser photocoagulation and anti-VEGF treatment of patients in group A and group C ($\bar{x} \pm s$)
表 13. A 组和 C 组患者激光光凝和抗 VEGF 治疗情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	激光能量	光斑数量	激光次数	注药次数
A 组	392.73 ± 29.601	1391.5 ± 45.848	4.13 ± 0.354	2.13 ± 0.354
C 组	382.05 ± 50.13	1522.35 ± 138.07	4.30 ± 0.47	2.2 ± 0.41
t	-0.747	-2.589	-0.947	-0.453
P	0.045	0.015	0.352	0.654

4) 接受相同治疗方案(先行康柏西普玻璃体腔内注射后激光治疗)的两组患者: B 组患者的激光能量及光斑数量均低于 D 组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); B 组患者激光次数及注药次数均低于 D 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 14。

Table 14. Comparison of laser photocoagulation and anti-VEGF treatment of patients in group B and group D ($\bar{x} \pm s$)
表 14. B 组和 D 组患者激光光凝和抗 VEGF 治疗情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	激光能量	光斑数量	激光次数	注药次数
B 组	347.38 ± 48.48	1312.88 ± 60.217	4 ± 0	2 ± 0
D 组	356.48 ± 37.843	1377.86 ± 163.987	4.21 ± 0.412	2.17 ± 0.384
t	-0.615	-1.749	-2.703	-2.415
P	0.542	0.09	0.012	0.023

3.5. 各组患者并发症发生情况

所有患者在治疗后及治疗过程中没有观察到全身并发症的出现。严重的眼部并发症如: 葡萄膜炎、视网膜脱离、玻璃体积血、白内障进展等也没有发现。D 组患者中有 2 眼出现了少量注药部位的球结膜下出血, 均在 1 周内缓慢自行吸收。说明不同时机康柏西普玻璃体药物注射联合激光光凝治疗安全性肯定。

3.6. 各组患者黄斑水肿复发情况

随访期间, A、B、C、D 组患者黄斑水肿复发情况: A 组患者出现 1 例 DME 复发, B 组患者未出现 DME 复发, C 组患者出现 4 例 DME 复发, D 组患者出现 1 例 DME 复发。D 组和 B 组患者的 DME 复发略低于 A 组和 C 组, 但由于随访过程中一旦出现 DME 复发则将病例排除, 故评估总体不一致, 无法进行统计学分析。

4. 讨论

DME 病理机制尚未完全明了, 可能的机制为机体处于高糖状态, 缺氧, 炎症因子, 如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等的释放, 导致内皮细胞紧密连接蛋白改变及促血管生成因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板来源生长因子(PDGF)等表达增加等[11]。诸多因素导致血-视网膜屏障(BRB)障碍, 血管通透性改变, 血管内小分子物质、血液成分等渗透至周边视网膜导致黄斑区水肿增厚。因此抑制炎症反应及抗血管内皮生长因子是治疗的关键。研究表明, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是 DR 发病机制中的关键因子, 尤其是在增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)和黄斑水肿的发展中。缺氧时, 视网膜内皮细胞、周细胞和色素上皮细胞表达 VEGF, VEGF 与血管内皮细胞上相应的 VEGF 受体结合, 通过一系列分子信号转导通路和级联反应, 促进内皮细胞增殖和迁移, 启动炎症反应, 增加视网膜血管内皮细胞通透性, 削弱血管内皮细胞屏障功能, 造成血液成分渗出引起 DR; 另一方面, VEGF 能够诱导血管内皮细胞增殖, 促进病理性新生血管形成。因新生血管存在结构缺陷, 导致血管内液体渗漏入玻璃体腔内, 最终导致出血、纤维化以及牵拉性视网膜脱离, 加重病情[12] [13]。故认为抗 VEGF 治疗对 DR 有重要作用。目前, 视网膜激光光凝仍然是治疗 DR 有效的金标准, 在 DME 的管理中也非常有效。近年来大量的研究表明, 在抗 VEGF 药物治疗的辅助下, 激光治疗黄斑水肿的局部和网格应用以及 PRP 应用于 DR 可能提供更持久的疗效, 改善了视网膜功能和解剖结果。其疗效优于单纯激光光凝, 周伟雄[14]等对 120 例 DR 患者分

别应用单纯激光光凝、光凝联合抗 VEGF 药物玻璃体腔内注射治疗, 随访 6 个月发现联合组 BCVA 优于单纯光凝组。与周磊[15]等研究结果相似。可见抗 VEGF 药物联合视网膜光凝治疗 DR, 可以改善视网膜缺血状态, 安全性高。分析其机制是由于抗 VEGF 药物抑制新生血管形成和再生的作用, 有效改善了眼部微血管渗漏所引起机体的炎症反应, 有利于避免血管局部炎症反应对视网膜的损伤, 从而降低中心凹厚度和保护视网膜功能, 同时可能由于其抑制了血管渗漏, 进而改善了黄斑解剖结构和视网膜内屏障结构, 从而进一步改善视网膜厚度和减少新生血管渗漏。也有研究表明两者联合治疗也可减少抗 VEGF 药物玻璃体腔内注药次数及激光次数。毕双双[16]等对 120 例 DR 患者的研究显示, 联合应用光凝和抗 VEGF 玻璃体腔内药物注射其注药次数较玻璃体腔内注药的次数少, 两者联合治疗的激光治疗次数较单纯激光治疗的激光治疗次数少, 提示联合治疗有利于减少抗 VEGF 药物注射及激光光凝次数, 进而降低患者的经济负担。

但随着近期糖尿病视网膜病变治疗方案的扩大, 在特定的临床情况下, 激光联合抗 VEGF 治疗的最佳联合序列正在研究中, 对抗 VEGF 与激光光凝联合治疗时机尚存在争论。本研究中, 在重度 ME 组中, C 组患者激光光凝后行抗 VEGF 药物玻璃体腔内注药, D 组患者先行玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物后激光光凝, 结果发现 D 组患者治疗后 1 周, 1、3、6 mo BCVA 改善均优于 C 组, 且 D 组患者 BCVA 改善趋势也均优于 C 组; D 组患者治疗后不同时间 CMT 较基线改善均优于 C 组。此外, D 组患者激光能量、光斑数量等激光参数均低于 C 组, 以上数据差异均有统计学意义, 表明先行康柏西普玻璃体腔内注后激光光凝对视力及黄斑水肿改善优于激光光凝后行康柏西普玻璃体腔内注射, 考虑机制可能为先行玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物可减轻视网膜水肿、抑制新生血管形成, 此时视网膜呈现“干燥”状态, 更利于激光光凝, 降低出血风险, 优化光斑反应及光凝疗效; 尤其 VEGF 治疗后, 在较低激光能量和光斑数量下即可获取满意的疗效, 提升激光凝固效应, 减少视网膜氧耗, 进而改善视力, 减轻黄斑损害。

在轻度 ME 组中, A 组患者激光光凝后行康柏西普玻璃体腔内注射, B 组患者先行康柏西普玻璃体腔内注射后激光光凝, 结果发现两组患者治疗后 1 周, 1、3 mo 月 BCVA 及 CMT 改善情况及改善趋势, 无统计学意义, 但 B 组患者激光能量、光斑数量等激光参数均低于 A 组, 差异有统计学意义, 这表明玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物后视网膜黄斑水肿减轻, 行光凝治疗时所需能量减少, 进而降低激光对视网膜所造成的损伤, 而这可能会给 DR 患者提供长远受益。

此外, D 组患者的激光次数略低于 C 组, B 组患者的激光次数也略低于 A 组, 这可能降低患者的治疗成本及治疗痛苦。康柏西普抗 VEGF 药物虽可控制 DR 新生血管生成, 但价格高昂, 药物半衰期短, 需反复注射, 大部分患者经济压力较大。如何减少注射次数已成为眼科研究者关注的重点课题。本研究中, B 组患者和 D 组患者玻璃体腔康柏西普注射次数略低于 A、C 组, 但本研究以上数据均未呈现统计学差异, 可能与统计样本数量少及观察时间短有关, 需扩充样本量, 延长随访时间以进一步论证。

此外, 我们发现, 各组治疗不同时间眼压均无明显改变, 同时各并发症发生率比较差异无统计学意义, 证实不同时康柏西普玻璃体药物注射联合激光治疗 DR 均有较高的安全性。

随访期间, B、D 组患者糖尿病性黄斑水肿复发率略低于 A、C 组, 分析先行康柏西普玻璃体腔内注射后激光治疗可通过协同降低 VEGF 水平, 减轻微血管渗漏及激光光凝所致炎症反应, 进而避免黄斑水肿发生, 保护患者视功能。但由于随访过程中一旦出现 DME 复发则将病例排除, 故评估总体不一致, 无法进行统计学分析。后续需进一步扩充样本量, 延长随访时间, 展开大样本、多中心研究。

5. 结论

糖尿病(DM)是一种因胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗受损而导致高血糖状态的代谢性疾病。糖尿病视网膜病变(DR)是 DM 最严重的微血管并发症之一, 可严重损害患者的视力, 降低生活质量。目前 DR 可

用的治疗方法, 包括糖皮质激素药物治疗、视网膜激光光凝术、玻璃体抗 VEGF 药物注射术及玻璃体切除术。其中激光治疗联合玻璃体腔抗 VEGF 药物注射是目前主流的治疗方法。研究表明, 联合治疗可以减少视网膜激光光凝的次数、玻璃体腔注药次数及激光光凝的参数。而联合治疗中, DR 患者先行玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物后激光光凝优于激光光凝后行抗 VEGF 药物玻璃体腔内注射, 可减少光凝能量等激光参数, 从而减少对视网膜的损害, 且对于重度 ME 先行玻璃体腔内注药后激光光凝对 DR 患者视力及黄斑水肿改善更明显, 其改善趋势也优于激光光凝后玻璃体腔内注药。此外, 先行玻璃体腔内药物注射后激光光凝有望减少注药次数及激光次数, 同时安全性肯定。但本研究样本量较少, 随访观察时间短, 尚存在一定的局限性, 后续需进一步扩充样本量, 延长随访时间, 展开大样本、多中心研究, 验证玻璃体腔内注药联合激光光凝治疗 DR 的可行性及最佳治疗时机, 为 DR 患者提供良好预后。

参考文献

- [1] Kutlutürk Karagöz, I., Allahverdiyev, A., Bağırova, M., Abamor, E.Ş. and Dinparvar, S. (2020) Current Approaches in Treatment of Diabetic Retinopathy and Future Perspectives. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **36**, 487-496. <https://doi.org/10.1089/jop.2019.0137>
- [2] Wang, W. and Lo, A.C.Y. (2018) Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 1816. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>
- [3] Mansour, S.E., Browning, D.J., Wong, K., Flynn, H.W. and Bhavsar, A.R. (2020) The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clinical Ophthalmology*, **14**, 653-678. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S236637>
- [4] 王露露, 孙艳红, 韦企平, 廖良. 糖尿病视网膜病变激光治疗的并发症及其防治[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(3): 405-408.
- [5] Long, L., Li, Y., Yu, S., Li, X., Hu, Y., Long, T., Wang, L., Li, W., Ye, X., Ke, Z. and Xiao, H. (2019) Scutellarin Prevents Angiogenesis in Diabetic Retinopathy by Downregulating VEGF/ERK/FAK/Src Pathway Signaling. *Journal of Diabetes Research*, **2019**, Article ID: 4875421. <https://doi.org/10.1155/2019/4875421>
- [6] Sun, M.H., Shariati, M.A. and Liao, Y.J. (2017) Experimental Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Diabetic Mice Exhibited Severe Retinal Swelling Associated with VEGF Elevation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **58**, 2296-2305. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20308>
- [7] Everett, L.A. and Paulus, Y.M. (2021) Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports*, **21**, 35. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01403-6>
- [8] Kim, E.J., Lin, W.V., Rodriguez, S.M., Chen, A., Loya, A. and Weng, C.Y. (2019) Treatment of Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports*, **19**, 68. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1188-4>
- [9] 刘玉华, 高玲. 糖尿病视网膜病变治疗研究现状、问题与展望[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(2): 206-210.
- [10] 赵军, 罗灵, 赵宏伟, 等. 黄斑 OCT 在评估糖尿病性黄斑水肿治疗效果中的应用[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(5): 140-142.
- [11] 邸莎, 王天铭, 逢冰, 李敏. 糖尿病糖尿病视网膜病变发病机制及治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(21): 4285-4291.
- [12] Bhagat, N., Grigorian, R.A., Tutela, A. and Zarbin, M.A. (2009) Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Survey of Ophthalmology*, **54**, 1-32. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.10.001>
- [13] Lechner, J., O'Leary, O.E. and Stitt, A.W. (2017) The Pathology Associated with Diabetic Retinopathy. *Vision Research*, **139**, 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.003>
- [14] 周伟雄, 刘照耀. VEGF 抑制剂联合激光疗法治疗对糖尿病视网膜病变预后的影响[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(2): 234-237.
- [15] 周磊, 赵中芳, 杜改萍. 抗 VEGF 药物联合全视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变的疗效及预后[J]. 中国激光医学杂志, 2019, 28(4): 203-208.
- [16] 毕双双, 姜涛, 陈颖, 马雪峰. 激光光凝联合抗 VEGF 药物不同时机治疗糖尿病视网膜病变的疗效比较[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(4): 613-618.