

糖尿病视网膜病变围手术期的抗 VEGF 研究

孙梅,李明新

作者单位:(221000)中国江苏省徐州市,徐州医学院附属医院眼科

作者简介:孙梅,硕士,主治医师,研究方向:眼后节疾病。

通讯作者:李明新,博士,主任医师,主任,研究方向:眼底病。
lmx216@vip.sina.com

收稿日期:2015-06-23 修回日期:2015-09-17

Study of anti-vascular endothelial growth factor medicine for proliferative diabetic retinopathy at perioperative period

Mei Sun, Ming-Xin Li

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ming-Xin Li. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China. lmx216@vip.sina.com

Received:2015-06-23 Accepted:2015-09-17

Abstract

• **AIM:** To compare clinical effects of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) medicine for proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** Eighty-four patients with PDR (84 eyes) in our hospital in January 2010 to January 2015 were selected, and were randomly divided into three groups (A, B, C, 28 eyes of 28 cases). The patients in group A underwent vitrectomy, those in group B received intravitreal injection of ranibizumab before vitrectomy; and those in group C got intravitreal injection of conbercept before vitrectomy. Operative time, complications, and postoperative best-corrected visual acuity at 6mo of the three groups were compared.

• **RESULTS:** After treatment, the incidence of intraoperative and postoperative complications and the operation time of group B and group C were lower than those of group A. Compared best corrected visual acuity at preoperative and postoperative 6mo, and among three groups, there were no statistically significance difference ($P < 0.05$). There were no statistical differences compared visual acuity improvement among three groups ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of ranibizumab and conbercept before vitrectomy can decrease the operation time and intraoperative bleeding, reduce the incidence of intraoperative and postoperative complications and improve BCVA of patients in the treatment of PDR.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; perioperative period; vascular endothelial growth factor; ranibizumab; conbercept

Citation: Sun M, Li MX. Study of anti-vascular endothelial growth factor medicine for proliferative diabetic retinopathy at perioperative

period. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(10):1772-1774

摘要

目的: 对比研究玻璃体腔注射抗 VEGF (血管内皮生长因子) 药物治疗增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的临床疗效。

方法: 选取我院 2010-01/2015-01 收治的 PDR 患者 84 例 84 眼, 将患者随机分为 A 组、B 组、C 组, 各为 28 例 28 眼。A 组直接行玻璃体切除术; B 组在玻璃体切除术前于玻璃体腔注射雷珠单抗; C 组在玻璃体切除术前于玻璃体腔注射康柏西普。观察三组手术时间、并发症和术后 6mo 最佳矫正视力。

结果: 治疗后, B 组、C 组术中及术后并发症的发生率以及手术时间显著低于 A 组。三组患者术后 6mo 最佳矫正视力比较, A 组术前、术后视力组内比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 三组在治疗后视力改善有效率方面比较, 无统计学差异 ($P > 0.05$)。

结论: 玻璃体切除术前注射雷珠单抗和康柏西普能有效缩短手术时间, 减少术中及术后并发症, 并能显著提高患者最佳矫正视力。

关键词: 增殖性糖尿病视网膜病变; 围手术期; 血管内皮生长因子; 雷珠单抗; 康柏西普

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.10.26

引用: 孙梅, 李明新. 糖尿病视网膜病变围手术期的抗 VEGF 研究. 国际眼科杂志 2015;15(10):1772-1774

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种增殖性眼底病变, 它以血管新生为主要表现, 其中增殖性 DR (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 为造成糖尿病患者失明的首位原因。目前玻璃体切除术与全视网膜光凝联合治疗效果较好^[1-2], 但对于严重的 PDR 来说, 术中易出血, 反复止血不仅使手术时间延长, 同时也增加了手术器械使用频数, 使得并发症发生几率明显增加^[3]。血管内皮细胞因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是具有选择性的血管生成因子, 能促进内皮细胞有丝分裂, 并能影响新生血管的病理及生理形成过程, 在 PDR 形成中起到关键作用^[4]。VEGF 过度释放, 会致使形成异常新生血管, 使得抗 VEGF 药物在 PDR 的治疗中发挥着关键作用。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物雷珠单抗、康柏西普等能有效减轻视网膜病变, 因此在临床上得到了广泛的应用。本研究旨在探讨玻璃体腔注射抗 VEGF 药物雷珠单抗、康柏西普治疗 PDR 的临床疗效, 并比较两种药物在疗效上的差异。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院 2010-01/2015-01 收治的 PDR 患者 84 例 84 眼为研究对象, 按照糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准 (2002 年)^[5], 其中增殖期 PDR 患者 51 例 51 眼和高危 PDR 患者 33 例 33 眼, 增殖期 PDR 满足视网膜前出血或玻璃体积血、新生血管形成一或多项; 高危 PDR

表1 三组患者的临床资料比较

分组	例数	性别(男/女)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,a)	术前空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
A组	28	18/10	41~72(57.36±3.3)	5~16(10±1.3)	5~8.5(6.9±0.3)
B组	28	19/9	35~70(52.58±2.7)	4~16(10±1.7)	4.8~8.4(7.2±0.2)
C组	28	18/10	41~70(51.22±3.2)	5~16(10±1.4)	5~8.5(6.8±0.2)

注:A组:直接行玻璃体切除术;B组:在玻璃体切除术前于玻璃体腔注射雷珠单抗;C组:在玻璃体切除术前于玻璃体腔注射康柏西普。

满足视网膜前出血或玻璃体积血,合并不广泛视网膜或视盘部位新生血管形成,面积超过1/2视盘面积;距视盘1个视盘直径范围内有新生血管,面积超过1/3视盘面积。按照随机数字表抽取法分为A组、B组、C组,各为28例28眼,A组直接行玻璃体切除术,设为对照组;B组在玻璃体切除术前于玻璃体腔注射雷珠单抗,为第一观察组;C组在玻璃体切除术前于玻璃体腔注射康柏西普,为第二观察组。三组临床资料详见表1,对比分析三组患者的基础资料,无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

入选标准:PDR患者,符合B型超声检查提示玻璃体积血、增殖膜形成和(或)合并局限性牵拉性视网膜脱离;无玻璃体积血的糖尿病视网膜膜病变的患者,进行间接眼底检查发现有增生形成和(或)合并牵拉性视网膜脱离。排除标准:存在脑梗死、心肌梗死、严重高血压、恶性肿瘤疾病或肝肾功能不全的PDR患者。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 A组:常规行标准三通道玻璃体切除+增殖膜剥除+视网膜激光光凝+硅油注入术,其中5例联合白内障超声乳化术。过程如下:先使用20g/L利多卡因+7.5g/L布比卡因注射液混合液进行球后麻醉,作出23G巩膜通道后进行玻璃体切除,术中并对视网膜前纤维增生进行剥除和全视网膜光凝,对玻璃体腔内注入硅油,再以0.3mL地塞米松行结膜下注射。对合并白内障的患者另行白内障超声乳化术治疗。术毕,患者面向下体位。B组:在玻璃体切除术前3~5d行雷珠单抗0.5mg玻璃体腔注射。操作如下:常规消毒后铺设无菌布,先在表面麻醉下冲洗结膜囊,再用1mL注射器抽取雷珠单抗0.05mL(0.5mg),自颞上象限角巩膜缘3.5mm睫状体平坦部穿刺注入玻璃体腔。术后3~5d行玻璃体切除+增殖膜剥除+视网膜激光光凝+硅油注入术,其中3例联合白内障超声乳化术。C组:在玻璃体切除术前3~5d行康柏西普0.5mg玻璃体腔注射,操作步骤同B组。其注射操作及玻璃体切除术均由同一医师完成。

1.2.2 观察评价指标 观察三组患者手术时间、术中出血、医源性裂孔发生情况、术后3mo玻璃体腔出血、增殖情况,并使用采用国际标准视力表对患者术前和术后6mo最佳矫正视力进行测试、记录,恢复最佳矫正视力有效率=术后可辨手指数以上率-术前可辨手指数以上率。

统计学分析:采用统计软件SPSS 17.0进行数据处理,采用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)与百分率(%)表示所得数据,计数资料经 χ^2 检验和Fisher检验分析,计量资料以单因素方差分析进行检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者术中及术后情况比较 B组和C组患者分别行雷珠单抗、康柏西普注射后无1例出现术中大量出血,医源性视裂孔发生率显著减少,且术后3mo患者未出现再次出血。卡方检验结果显示,三组患者在术中大量出血方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$);在医源性视裂孔、术后3mo再出血方面,差异无统计学意义($P>0.05$)。A组增殖期PDR患者与高危PDR患者在术中出血和术后

表2 三组患者术中及术后情况比较

分组	类型	例数	术中大量出血	医源性视裂孔	术后3mo再出血
A组	增殖期PDR	17	12	6	3
	高危PDR	11	11	6	5
	合计	28	12	12	8
B组	增殖期PDR	16	0	2	0
	高危PDR	12	0	3	0
	合计	28	0	5	0
C组	增殖期PDR	16	0	1	0
	高危PDR	12	0	3	0
	合计	28	0	4	0

注:A组:直接行玻璃体切除术;B组:在玻璃体切除术前于玻璃体腔注射雷珠单抗;C组:在玻璃体切除术前于玻璃体腔注射康柏西普。

出血方面有统计学差异($P<0.05$);而B组和C组增殖期PDR患者与高危PDR患者术中及术后情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),同时B组和C组增殖期PDR患者与高危PDR患者术中及术后情况均显著优于A组($P<0.05$,表2)。

2.2 三组患者平均手术时间比较 A组患者的平均手术时间为140.6±13.69min,B组患者为93.7±11.35min,C组患者为95.5±10.22min,三组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与A组比较,B组和C组具有统计学差异($t=13.9555,13.9690,P<0.05$),但B组和C组间无统计学差异($t=0.5575,P>0.05$)。

2.3 三组患者术后6mo最佳矫正视力比较 A组术前、术后视力组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$),三组在治疗后视力改善有效率方面比较,无统计学差异($P>0.05$);在增殖期PDR中,C组对视力改善优势更明显,与A组和B组比较均有统计学差异($P<0.05$);而对高危PDR,虽然C组对视力改善也优势相对突出,但与A组和B组比较无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.4 术后随访 患者术后3mo玻璃体腔出血、增殖的情况:A组5例玻璃体腔再出血,其中3例增殖合并局限性牵拉性视网膜脱离需要再手术。B组和C组未见再出血及再增殖的患者,视网膜均平伏。

3 讨论

玻璃体手术为PDR的有效治疗手段,但PDR患者在进行玻璃体切除术时,由于牵拉新生纤维化血管,对增殖性纤维血管膜实施剥离时容易造成出血,不仅严重影响手术视野,同时也有术中医源性裂孔的风险。此外,还可能增加其它术后并发症影响术后视力恢复。因此,临床认为有效的药物辅助治疗十分重要。

本研究中通过分别设立雷珠单抗术前治疗组和康柏西普术前治疗组,与常规不设立术前药物治疗组进行比较,结果发现在术中出血的预防方面,两组药物治疗组的优势十分突出,而两组药物组在医源性视裂孔、术后3mo再出血方面,A组发生医源性视裂孔比例达42.9%,B组

表3 三组患者术前术后最佳矫正视力比较

分组	类型	眼数	时间点	最佳矫正视力(眼)			达可辨手指数以上率(%)	
				手动	指数	0.02~0.1		>0.1
A组	增殖期 PDR	17	术前	11	4	2	0	35.3%
			术后	5	9	3	0	70.6% ^a
	高危 PDR	11	术前	9	2	0	0	18.2%
			术后	6	5	0	0	45.5%
总和	28	术前	20	6	2	0	28.6%	
			术后	11	14	3	0	60.7%
B组	增殖期 PDR	16	术前	12	3	1	0	25.0%
			术后	5	7	2	2	68.8% ^a
	高危 PDR	12	术前	10	1	1	0	16.7%
			术后	5	5	2	0	58.3% ^c
总和	28	术前	22	4	2	0	21.4%	
			术后	10	12	4	2	64.3%
C组	增殖期 PDR	16	术前	12	3	1	0	25.0%
			术后	3	8	3	2	81.3% ^{a,c,e}
	高危 PDR	12	术前	10	2	0	0	16.7%
			术后	5	4	2	1	58.3% ^c
总和	28	术前	22	5	1	0	21.4%	
			术后	8	12	5	3	71.4% ^c

注:A组:直接行玻璃体切除术;B组:在玻璃体切除术于玻璃体腔注射雷珠单抗;C组:在玻璃体切除术于玻璃体腔注射康柏西普。^a $P<0.05$ vs 高危 PDR 术后;^c $P<0.05$ vs A组;^e $P<0.05$ vs B组。

仅为17.9%,C组仅为14.3%,A组术后3mo再出血率达28.6%,而两组药物组均无1例出现,自身对照来看,术中、术后并发症发生率是有一定差异的,但本研究中组间比较无统计学意义。另外,还可以看到A组增殖期PDR患者与高危PDR患者在术中出血和术后出血方面有一定统计学差异,可见高危PDR患者出现术中或术后不良事件比例更高;而B组和C组增殖期PDR患者与高危PDR患者术中及术后情况均显著优于A组,可见对PDR患者,尤其是高危PDR患者使用药物防治具有十分重要的临床意义,能最大限度地改善术中和术后情况,另B组和C组增殖期PDR患者与高危PDR患者术中及术后情况比较有一定差异,但也未见统计学意义,主要考虑可能是本研究药物组案例的取样量较少所致,仍需进一步采集大量样本进行长期随访跟踪研究证实。

目前,抗VEGF药物在眼科临床中已广泛被应用。其中,雷珠单抗作为第二代人源化抗VEGF重组鼠单克隆抗体片段,通过结合VEGF-A受体,从而起到阻碍VEGFR1及VEGFR2,降低血管通透性、抑制血管内皮增生以及抑制新生血管生成的作用^[6]。该药物在2006年在美国上市,其与VEGF具有较强亲和力,同时有全身清除速度快和容易穿透视网膜的特点,但由于价格相对昂贵,故在我国临床推广受限。康柏西普则是我国自主研发的1类新药,属于一种重组融合蛋白,来自于中国CHO表达系统,与VEGF具有高度的亲和力,且具有药力持久、药效强的特点,其价格也有明显优势^[7-8],因此,该药于2013年经我国CFDA批准用于临床治疗,主要用于靶位为VEGF-A所有亚型、VEGF-B和PIGF(胎盘生长因子)上。雷珠单抗与康柏西普这两种药物的药理机制均通过对VEGF及其受体的信号传递过程进行抑制,从而阻止血管内皮增生和抑制新生血管生成,起到有效减少脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)渗漏和视黄斑区的血管生成,进一步减少PDR患者术中出血和减轻视网膜水肿的风险,降低手术的难度。也正是雷珠单抗与康柏西普的上述机制,其使用在眼科玻璃体切除术中,可以减少术中出血,从而减少了术中的止血步骤操作,明显缩短手术时间,本研究中结果也得出此结论,两组药物组的手术时间

明显对比常规组缩短。

本研究还针对两组药物组治疗前后最佳矫正视力进行比较,明显能看到组内治疗前后视力恢复差异显著,说明两组药物可良好地保护并提高术后患者的视力,可以降低手术难度,从而减少对视网膜的机械损伤,减少术中、术后并发症发生,有利于术后视力恢复有关,尤其是康柏西普治疗前后最佳矫正视力比较,差异最为显著。虽然三组组间视力改善有效率,即治疗前后达可辨手指数以上率之差没有统计学意义,考虑主要与本研究截取病例样本量少有关,仍需后期进一步采集大量样本继续研究证实,但可以看到康柏西普组视力改善有效率明显高于雷珠单抗,显示出雷珠单抗在保护和提供术后视力优势上没有康柏西普突出,同时进一步在增殖期PDR与高危PDR患者术后改善视力作用中,见C组对视力改善优势更明显,考虑可能与康柏西普的作用靶点更为广泛,亲和力更高有一定的关系,由于增殖期PDR患者相比高危PDR患者在术前视网膜出血或玻璃体积血、新生血管形成方面程度要轻,加上康柏西普高效的药物作用,更有利此类患者术后视力恢复。总体来说,两组药物组均是具有重要临床意义的治疗方案,但在增殖期PDR患者病理特点及经济适用的角度上考虑,国产康柏西普显然更适合普及临床推广。

参考文献

- 李凤鸣. 中华眼科学. 北京:人民卫生出版社 2005: 2165-2171
- 章晖,叶波,邱新文,等. 雷珠单抗辅助23G玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变. 眼科新进展 2010;34(10):975-977
- 赵抒羽,梁先军,林英杰,等. 增生期糖尿病视网膜病变围手术期注射雷珠单抗的临床观察. 临床眼科杂志 2014;22(3):237-240
- 徐凡,杨莹,张瑛,等. 血管内皮生长因子与糖尿病视网膜病变的相关性研究. 实用糖尿病杂志 2011;7(1):14-16
- 陈宝琴,张英,张孔潜. 血管内皮生长因子与增殖性糖尿病视网膜病变. 国外医学老年医学分册 2000;21(3):117-119
- 高婧,刘迪丰,蔡林. 雷珠单抗临床应用新进展概述. 中国药师 2015;18(3):479-482
- Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):e70544
- 张石革. 抗血管内皮生长因子的药物研究进展与临床评价. 中国医院用药评价与分析 2014;14(11):964-967