

康柏西普联合 577nm 微脉冲激光治疗糖尿病性黄斑水肿 临床观察

丁国鹏¹, 丁国龙², 雷 姝³, 单武强¹, 谢桂军¹, 丁晓璐¹

基金项目: 宝鸡市自然科学基金资助项目 (No. 11SF04-5, 12SF4-7)

作者单位:¹(721000) 中国陕西省宝鸡市眼科医院 宝鸡市人民医院眼科;²(710061) 中国陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院眼科;³(721000) 中国陕西省宝鸡市妇幼医院药剂科

作者简介: 丁国鹏, 博士, 副主任医师, 研究方向: 视网膜、视神经疾病。

通讯作者: 丁国鹏. dingyaayaa@yahoo.com

收稿日期: 2015-07-13 修回日期: 2015-10-21

Clinical effect of Conbercept intravitreal injection combined with 577nm micro-pulse laser on the treatment of diabetic macular edema

Guo-Peng Ding¹, Guo-Long Ding², Shu Lei³, Wu-Qiang Shan¹, Gui-Jun Xie¹, Xiao-Jü Ding¹

Foundation items: Natural Science Foundation of Baoji (No. 11SF04-5, 12SF4-7)

¹Baoji Ophthalmologic Hospital, Department of Ophthalmology, Baoji People's Hospital, Baoji 721000, Shaanxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China; ³Department of Pharmacy, Maternal and Child Health Hospital of Baoji City, Baoji 721000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Guo-Peng Ding. Baoji Ophthalmologic Hospital, Department of Ophthalmology, Baoji People's Hospital, Baoji 721000, Shaanxi Province, China. dingyaayaa@yahoo.com

Received: 2015-07-13 Accepted: 2015-10-21

Abstract

• AIM: To investigate the clinical effect of Conbercept intravitreal injection combined with 577nm micro-pulse laser on the treatment of diabetic macular edema (DME).

• METHODS: From June to December in 2014, after the diagnosis was confirmed by fundus examination, fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT), 64 patients (64 eyes) from department of ophthalmology in Baoji People's Hospital with DME were randomly divided into experiment group (32 cases) and control group (32 cases). The experiment group received 577nm micro-pulse laser combined with intravitreal injection of Conbercept. The control group was treated with 577nm micro-pulse laser. The best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) of two groups before and after

treatments were compared.

• RESULTS: The ANOVA for two-way repeated measures was used to analyze the data of BCVA and CMT between two groups. The results showed that the interaction between treatment effects and time effects in BCVA and CMT was significant ($F = 46.92, P < 0.01; F = 60.231, P < 0.01$), the main effect of the treatment were significant ($F = 12.16, P < 0.01; F = 8.983, P < 0.01$). There was significant difference on the effect between the two treatments, BCVA and CMT of experiment group were better than those of control group. The main time effect was statistically significant ($F = 116.14, P < 0.01; F = 397.376, P < 0.01$). The BCVA means increased with the treatment time, but the CMT means decreased.

• CONCLUSION: Intravitreal injection of Conbercept combined with 577nm micropulse laser on the treatment of DME was much better on reducing macular edema and improving visual acuity than the micro-pulse treatment.

• KEYWORDS: Conbercept; micro-pulse laser; central macular thickness; the best corrected visual acuity

Citation: Ding GP, Ding GL, Lei S, et al. Clinical effect of Conbercept intravitreal injection combined with 577nm micro-pulse laser on the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(11):1942-1944

摘要

目的: 探讨玻璃体腔内注射康柏西普联合 577nm 微脉冲激光治疗糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 的临床疗效。

方法: 回顾性研究。选取 2014-06/12 在宝鸡市人民医院眼科经眼底检查、眼底荧光素血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 及光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查确诊的 DME 患者 64 例 64 眼, 按所采用治疗方法不同分为试验组和对照组各 32 例。试验组给予玻璃体腔内注射康柏西普联合 577nm 微脉冲激光治疗; 对照组给予 577nm 微脉冲激光治疗, 对比分析两组患者治疗前后最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 和黄斑中心厚度 (central macular thickness, CMT) 的变化。

结果: 对两组患者 BCVA 和 CMT 分别采用两因素重复测量方差分析结果表明, 两组 BCVA 和 CMT 在组间的处理效应与时间效应的交互作用均有明显统计学意义 ($F = 46.92, P < 0.01; F = 60.231, P < 0.01$), 处理主效应也均有明显统计学意义 ($F = 12.16, P < 0.01; F = 8.983, P < 0.01$), 两种治疗方法的疗效有明显的差异, 试验组的

BCVA 和 CMT 指标优于对照组。时间主效应有明显统计学意义 ($F = 116.14, P < 0.01; F = 397.376, P < 0.01$), BCVA 均数随治疗时间延长而增加, CMT 均数随治疗时间延长而减少。

结论:玻璃体腔内注射康柏西普联合 577nm 微脉冲激光在治疗 DME 上,减轻黄斑水肿、提高患者视力方面效果更优于单纯微脉冲光凝治疗。

关键词:康柏西普;微脉冲激光;黄斑中心厚度;最佳矫正视力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.11.28

引用:丁国鹏,丁国龙,雷姝,等.康柏西普联合 577nm 微脉冲激光治疗糖尿病性黄斑水肿临床观察.国际眼科杂志 2015;15(11):1942-1944

0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病患者视力受损的主要原因之一^[1],眼底激光治疗一直被认为是治疗 DME 的标准治疗方法,577nm 微脉冲激光不仅具有传统激光所产生的减轻黄斑水肿的作用,而且其对正常组织较小的损伤,使其越来越多地应用于黄斑疾病的治疗中^[2-3]。康柏西普(Conbercept)是我国最新自主研发的一种血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体与 IgG-Fc 融合蛋白,它通过阻断由 VEGF 介导的信号传递,抑制病变新生血管的生长,从而治疗多种眼底新生血管性疾病^[4]。本研究将玻璃体腔内康柏西普注射与 577nm 微脉冲激光联合,观察其对 DME 的治疗效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回归性研究。选取 2014-06/12 在宝鸡市眼科医院就诊,经眼底检查、荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查确诊的 DME 患者 64 例 64 眼。所有患者在进行治疗前均报经医院伦理委员会备案并批准,所有患者对自己所要接受的治疗及可能出现的并发症明确知情。纳入标准:(1)2 型糖尿病患者;(2)单眼发病;(3)OCT 检查显示黄斑中心厚度(central macular thickness, CMT)增厚,黄斑水肿,但无增生组织或瘢痕;(4)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)在 0.1~0.4;(5)未进行过任何眼底治疗;(6)无视网膜静脉阻塞、青光眼等病史;(7)全身情况良好。排除标准:(1)FFA 显示有明显黄斑区毛细血管无灌注的患者;(2)屈光介质混浊影响眼底观察和治疗者;(3)接受过眼底激光、球内注射或其他眼科手术;(4)有其他引起黄斑水肿的疾病;(5)有严重全身疾病的患者。按照对患者所采取的治疗方案不同,将入选病例分为试验组和对照组,各 32 例 32 眼。试验组:男 20 例,女 12 例;年龄 22~74(平均 54.50±12.46)岁;BCVA 为 0.1~0.4(平均 0.20±0.09);CMT 为 346~586(平均 452.03±86.23)μm,本组患者给予玻璃体腔内注射康柏西普联合 577nm 微脉冲激光治疗。对照组:男 18 例,女 14 例,年龄 25~68(平均 52.75±13.95)岁;BCVA 为 0.1~0.4(平均 0.23±0.08);CMT 为 346~563(平均 453.80±101.08)μm,本组患者仅给予 577nm 微脉冲激光治疗。两组患者性别($\chi^2 = 0.259, P = 0.611$)、年龄($t = 0.798, P = 0.428$)、

BCVA($t = 1.500, P = 0.139$)、CMT($t = 0.075, P = 0.940$)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 577nm 微脉冲激光光凝 两组患者均先应用法国光太(Supra 577 Y)黄色激光进行治疗。参数设置为工作“ON”时间 0.17ms,间隔“OFF”时间 1ms,工作负载率为 15%。光斑直径 100μm,首先在黄斑外进行阈能量测定,在 15%负载率下采用三倍曝光时间和双倍激光功率,在黄斑中心凹 1PD 直径范围以外光凝,避开黄斑视乳头束。所有患者的操作均由同一名经验丰富的医师完成。所有患者均只做一次激光光凝治疗,随诊 6mo,采集相关观察指标后根据病情需要决定是否需要继续激光治疗。

1.2.2 玻璃体腔内注射康柏西普 试验组在激光光凝后当日,第 1 次给予玻璃体腔内注射康柏西普治疗。患者取仰卧位,盐酸丙美卡因表面麻醉,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 4.0mm 进针,向玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液 0.05mL。退针后用棉签压迫针片刻,眼包包眼。30d 后行第 2 次注射,60d 后行第 3 次眼内注射。每例患者玻璃体腔总共注射 3 次,仅第 1 次注射前联合激光光凝治疗。3 次玻璃体腔内药物的注射方法和注射剂量均不变。随诊 6mo,采集相关观察指标后根据病情需要决定是否需要继续眼内治疗。

1.2.3 数据收集 测量并记录试验组在第 1 次玻璃体腔注射前,第 2 次玻璃体腔注射前(30d 时)、第 3 次玻璃体腔注射前(60d 时)及第 3 次玻璃体腔注射后 1mo 时(90d 时)的 BCVA 及 CMT;测量并记录对照组在接受激光治疗前、激光治疗后 30、60、90d 时的 BCVA 及 CMT。对所采集的数据进行统计学比较分析。

统计学分析:采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两因素重复测量方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗并发症 随访期间,所有患者均未发生白内障加重、眼内炎、视网膜脱离等严重并发症。试验组 4 例出现轻度球结膜下出血,2 例出现一过性眼压增高,经严密观察,未做特殊处理,未剔除出组。对照组 3 例患者在激光术后第 2d 复查时视力较前下降 0.05~0.1,查眼底黄斑病变未见明显加重改变,未做特殊处理,1wk 内均恢复到激光治疗前水平。

2.2 两组最佳矫正视力的比较 由表 1 可知,采用两因素重复测量方差分析的统计结果表明,处理效应与时间效应的交互作用有明显统计学意义($F = 46.92, P < 0.01$),处理主效应有明显统计学意义($F = 12.16, P = 0.001$),试验组的治疗效果明显优于对照组。时间主效应有明显统计学意义($F = 116.14, P < 0.01$),两组内 BCVA 均数随治疗时间延长而增加(均 $P < 0.05$),试验组在治疗后三个时间点的 BCVA 均值均高于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组患者黄斑中心凹厚度的比较 由表 2 可知,采用两因素重复测量方差分析的统计结果表明,处理效应与时间效应的交互作用有明显统计学意义($F = 59.731, P < 0.01$),处理主效应有明显统计学意义($F = 8.725, P = 0.004$),两种治疗方案的疗效有差异,试验组的疗效优于对照组。时间主效应有明显统计学意义($F = 385.168, P <$

表 1 两组患者不同时间最佳矫正视力的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前	30d	60d	90d
试验组	32	0.20±0.09	0.39±0.09	0.41±0.11	0.44±0.13
对照组	32	0.23±0.08	0.27±0.08	0.30±0.09	0.33±0.10

表 2 两组患者不同时间黄斑中心凹厚度的比较 $(\bar{x} \pm s, \mu\text{m})$

组别	例数	治疗前	30d	60d	90d
试验组	32	452.03±86.23	310.18±59.60	293.46±35.40	278.90±55.90
对照组	32	453.80±101.08	396.21±96.46	390.90±86.90	374.89±91.55

0.01), 两组内 CMT 均数随治疗时间延长而减少(均 $P < 0.05$), 试验组在治疗后三个观察时间点上的 CMT 均值均低于对照组(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)常由于血管的通透性增加、血-视网膜屏障的破坏、视网膜内或视网膜下液体的异常聚集,表现为黄斑区视网膜增厚或硬性渗出。该病发展比较缓慢,多数患者对此缺乏正确认识,易延误最佳治疗时机,带来视力不可逆的损害^[5]。

激光治疗 DME 的作用机制是通过光凝破坏视网膜的耗氧细胞,并且光凝后视网膜变薄,使脉络膜血供更易扩散进入视网膜,从而增加视网膜的养分供应。微脉冲激光是阈下激光的一种,它是将激光的曝光时间、曝光方式进行调整,选择性作用于视网膜色素上皮层,其功率设计小、时间短、光斑小,每个脉冲可以将细胞的温度提高到足以导致一个非常小和不显著的蛋白质变性,多个重复的脉冲将片段累及,使损害速度快于生物修复速度,使色素上皮层仅受到亚致命性损害,在发挥激光作用的同时,热能不会传导至周围视网膜组织,对视网膜和脉络膜损伤小,在治疗黄斑水肿方面比传统激光更安全。目前常用的是 577nm 黄色激光,因为黄色激光具有在色素上皮层更佳吸收和转换效果、对氧合血红蛋白及黑色素的高吸收率、对黄斑区叶黄素的极少吸收及光散射少等特点。所以 577nm 黄色微脉冲激光成为目前黄斑区眼底光凝的首选。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种广泛存在于新生血管内皮细胞内的,能够诱导幼稚的新生血管内皮细胞分裂、增殖、迁移和增强血管通透作用的一种细胞因子。抗 VEGF 药物的主要机制是通过阻止新生血管内异常 VEGF 的生物学活性而起作用。康柏西普是我国自主研发的应用于眼内注射的一类抗 VEGF 药物,2013-12-04 国家食品药品监督管理总局批准康柏西普正式应用于临床。和其他抗 VEGF 药物比较,康柏西普具有更好的分子生物学基础,所以具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点^[4]。研究显示,DME 患者玻璃体腔内的 VEGF 表达明显高于正常对照人群,从而导致视网膜通透性增加,引起黄斑水肿^[6-8]。玻璃体腔内注射康柏西普是通过眼内局部高浓度的抗 VEGF 作用,抑制新生血管形成和发展,减轻黄斑血管渗漏引起的渗出、水肿和炎性反应,从而提高患者的视力^[9]。

我们对两组 DME 患者分别进行了玻璃体腔内注射康柏西普联合微脉冲激光治疗和单纯微脉冲激光治疗,观察结果与谢婷玉等的研究结论有相同之处^[4,10]。但康柏西普联合微脉冲激光治疗 DME 对减轻患者黄斑水肿,提高患者视力的作用明显好于单纯 577nm 微脉冲光凝。分析

原因,我们考虑虽然微脉冲激光对视网膜只产生亚致命性损害,但其损害仍能够引起局部组织的变性渗出以及轻度的组织新生血管反应。而康柏西普不仅具有直接针对病变视网膜组织中的新生血管作用,同时在弥补光凝术本身对视网膜组织造成的损伤方面具有明显的作用。其能够减轻因光凝术后而造成组织血管增生渗漏,同时又能够减轻视网膜组织的水肿和炎性反应。也就是说康柏西普联合微脉冲激光治疗,既具有光凝术快速对病变区域进行治疗的优点,同时抗 VEGF 药物又弥补了激光光凝治疗本身对视网膜健康组织所造成损伤的缺点。

因此,我们认为玻璃体腔内注射康柏西普联合微脉冲激光在治疗 DME 上,能更好地减轻黄斑水肿、提高患者视力。但是,由于本研究选取病例数量有限,随访时间较短,所得结论还需要进一步大规范、多中心、长时间的临床研究支持。

参考文献

- 1 Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004;88(9):1131-1136
- 2 梁丽,单明华,徐斌,等.传统格栅样激光与 577nm 黄色微脉冲激光光凝治疗视网膜静脉阻塞并发黄斑水肿的疗效比较. *河北医科大学学报* 2015;36(3):356-358
- 3 徐斌,戴奕娟,梁丽,等.传统格栅样激光与 577 nm 黄色微脉冲激光光凝治疗黄斑水肿疗效对比. *眼科新进展* 2014;34(2):181-183
- 4 Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
- 5 Chun MY, Hwang HS, Cho HY, et al. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3547-3551
- 6 Funastu H, Yanashita H, Lkeda T, et al. Angiotensin- II and vascular endothelial. *Am J Ophthalmol* 2002;133(2):537-543
- 7 Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006;90(12):1542-1547
- 8 Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(1):8-13
- 9 Burak T, Tanyildizi R. The frequency of the nonresponsiveness to intravitreal injection of the anti-vascular endothelial growth factor agent in neovascular age related macular degeneration. *Int J Ophthalmic Pathol* 2013;2(3):2324-2326
- 10 谢婷玉,郭乔茜,王燕,等.阈下微脉冲激光与氩离子激光治疗糖尿病性黄斑水肿的临床随机对照研究. *国际眼科杂志* 2013;13(12):2370-2372