

玻璃体腔内注射康柏西普辅助 25G 玻切术治疗 PDR 的疗效分析

周怀胜, 马海智, 梁婉玲, 晏世刚

基金项目: 广东省佛山市卫生和计生局医学科研课题立项 (No. 20160137); 广东省佛山市医学重点专科培育项目 (No. Fspyl-2015005)

作者单位: (528000) 中国广东省佛山市第二人民医院眼科中心
作者简介: 周怀胜, 毕业于中山大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底疾病的临床诊治。

通讯作者: 晏世刚, 毕业于武汉大学医学院, 主任医师, 院长助理, 眼科中心主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底疾病的临床诊治。fsyansg@126.com

收稿日期: 2017-09-25 修回日期: 2017-12-26

Effects of vitrectomy with preoperative intravitreal Conbercept for proliferative diabetic retinopathy

Huai-Sheng Zhou, Hai-Zhi Ma, Wan-Ling Liang, Shi-Gang Yan

Foundation items: Medical Scientific Research Project of Foshan Health and Family Planning Bureau, Guangdong Province (No. 20160137); Foshan Key Medical Training Project (No. Fspyl-2015005)

Department of Ophthalmology, Foshan Second People's Hospital, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Shi-Gang Yan. Department of Ophthalmology, Foshan Second People's Hospital, Foshan 528000, Guangdong Province, China. fsyansg@126.com

Received: 2017-09-25 Accepted: 2017-12-26

Abstract

• **AIM:** To analyze the clinical effects of preoperative intravitreal Conbercept combined vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy (PDR) patients.

• **METHODS:** From June 2014 to May 2017, 57 patients (65 eyes) diagnosed with PDR. The patients were divided into two groups according to whether received preoperative intravitreal conbercept: intravitreal group (27 cases, 31 eyes), control group (30 cases, 34 eyes). Intravitreal group was treated with 0.05mg (0.05mL) conbercept intravitreal injection 3d before vitrectomy, while control group was treated with vitrectomy alone. The overall surgical time, intraoperative bleeding, use of endodiathermy, iatrogenic retinal hole, and silicone oil, postoperative vitreous hemorrhage and the best corrected visual acuity were recorded and analyzed.

• **RESULTS:** The average surgical time of intravitreal

group was lower ($P < 0.05$), while intraoperative hemorrhage rate, rate of endodiathermy application, iatrogenic hiatal incidence, rate of silicone oil application, incidences of recurrent vitreous hemorrhage of intravitreal group were lower than those of control group (all $P < 0.05$). Intravitreal group got better postoperative best corrected visual acuity than control group ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal conbercept for proliferative diabetic retinopathy before 25G vitrectomy decreased surgical complications, reduced the surgical time and postoperative vitreous hemorrhage, and improved the postoperative best corrected visual acuity.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; conbercept; vitrectomy; 25G

Citation: Zhou HS, Ma HZ, Liang WL, *et al.* Effects of vitrectomy with preoperative intravitreal Conbercept for proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(2):363-366

摘要

目的: 分析术前玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物康柏西普对 25G 玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 临床疗效的影响。

方法: 选取本院 2014-06/2017-05 收治并确诊为 PDR 的患者 57 例 65 眼, 依据术前是否行玻璃体腔内注药将患者分为注药组和对照组。注药组 27 例 31 眼, 对照组 30 例 34 眼。注药组于术前 3d 行玻璃体腔内注射康柏西普后行 25G 微创玻璃体切割术; 对照组仅行 25G 微创玻璃体切割术。记录并分析两组患者在手术时间、术中出血、电凝止血、医源性视网膜裂孔、硅油填充、术后再出血及最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 等方面的差异。

结果: 注药组手术时间明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。注药组医源性视网膜裂孔比例、术中出血比例、电凝止血比例、硅油填充比例、术后再出血比例均少于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。注药组术后 BCVA 优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 25G 玻璃体切割术治疗 PDR 术前应用康柏西普可有效减少玻璃体切割术中并发症的发生, 缩短手术时间, 减少术后再出血, 改善术后视力。

关键词: 增生型糖尿病视网膜病变; 康柏西普; 玻璃体切割术; 25G

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.2.42

引用:周怀胜,马海智,梁婉玲,等. 玻璃体腔内注射康柏西普辅助25G玻切术治疗PDR的疗效分析. 国际眼科杂志 2018; 18(2):363-366

0 引言

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是导致工作年龄段人群视力下降的主要原因之一^[1-2]。增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)可出现视网膜出血和增殖,甚至导致牵拉性视网膜脱离,最终可致盲^[3]。玻璃体切割联合全视网膜激光光凝术是治疗PDR的有效手段,但由于术中视网膜新生血管容易出血,且不易止血,影响术中观察和操作,可导致医源性视网膜裂孔等并发症,甚至导致手术失败^[4-5]。近年来,25G玻璃体切割技术开始应用于PDR的治疗,并取得了良好的疗效,但并未避免术中视网膜出血、医源性视网膜裂孔等并发症的发生^[4]。抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物能够有效消退视网膜新生血管,促进出血吸收,减少术中出血,从而提高PDR手术的疗效和安全性^[6-7]。本研究的目的在于分析玻璃体腔内注射抗VEGF药物康柏西普辅助25G玻璃体切割术治疗PDR的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院2014-06/2017-05确诊并住院治疗的PDR患者57例65眼,其中男35例40眼,女22例25眼,平均年龄56.43±9.16岁。根据25G玻璃体切割术前是否行玻璃体腔内注药,将患者分为注药组和对照组,其中注药组27例31眼,于玻璃体切割术前3d行玻璃体腔内注射康柏西普0.50mg(0.05mL);对照组30例34眼,玻璃体切割术前未行玻璃体腔内注药。纳入标准:(1)所有患者均确诊为2型糖尿病。(2)玻璃体腔内严重出血影响眼底检查者行B超检查示玻璃体腔内机化膜形成,和(或)合并牵拉性视网膜脱离;无玻璃体腔内出血或玻璃体腔内不影响眼底检查者行间接眼底镜检查发现视网膜表面血管增殖膜,和(或)合并牵拉性视网膜脱离。(3)既往无眼部外伤史及其它眼病史。排除标准:(1)眼科其它病变导致的玻璃体腔内出血;(2)合并心肺重大疾病;(3)有明显的凝血功能障碍;(4)晶状体混浊Ⅲ级及以上;(5)既往曾行视网膜激光光凝和(或)玻璃体切割术。两组患者性别比例、年龄、术前最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表1),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批通过,患者均知情同意,自愿选择治疗方式并签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均行眼科相关检查(视力、眼压、血糖、血压、眼科B超、间接眼底镜检查等)。玻璃体腔内注药和玻璃体切割手术均由同一经验丰富的眼底外科医生执行。(1)玻璃体腔内注药方法:玻璃体切割术前3d,常规眼科消毒和铺巾,眼表表面麻醉,颞上象限距角膜缘4.0mm,垂直巩膜经睫状体平坦部向球心进针,缓慢推注康柏西普0.50mg(0.05mL),术毕结膜囊内涂氧氟沙星眼膏并用无菌纱布覆盖。(2)25G玻璃体切割术方法:常规消毒铺巾,20g/L利多卡因行球后麻醉,距角膜缘4.0mm

做25G巩膜穿刺口,行玻璃体切割,清除视网膜表面增殖膜,根据术中情况行眼内电凝及硅油填充等,所有患者均行全视网膜激光光凝,术毕,结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏并用无菌纱布覆盖。记录手术时间、术中出血、医源性视网膜裂孔、是否电凝和是否填充硅油等情况。术中出血的处理方法:(1)出血处自行凝结形成血块,需对血块进行清除;(2)术中新血管明显出血或者剥离增殖膜的过程中出现较明显的出血,需通过提高眼内压、压迫以及电凝等措施进行止血。所有患者术后随诊至少3mo,观察并记录患者视力、术后玻璃体腔内出血及眼底视网膜等情况。参考文献,将患者BCVA均转化为LogMAR视力[LogMAR值=Log(1/小数视力值)]^[8],指数视力LogMAR值为2.0,手动视力LogMAR值为3.0^[9]。

统计学分析:采用SPSS 17.0统计学软件对数据进行处理。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用($n, \%$)表示,组间比较采用卡方检验;若四格表中有2个单元格的理论频数小于5,采用Fisher确切概率法。等级资料的比较采用Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术中情况比较 注药组的手术时间、医源性视网膜裂孔比例、术中出血比例、电凝止血比例、硅油填充比例均少于对照组,且差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 两组术后视力和晶状体混浊情况的比较 术后1wk, 1mo,注药组视力(1.498±0.630、0.916±0.452)均优于对照组(1.997±0.858、1.228±0.399),差异有统计学意义($t=-2.653, -2.952, P=0.01, 0.04$)。术后1mo,两组患者晶状体混浊程度均加重,其中注药组Ⅰ级9眼,Ⅱ级18眼,Ⅲ级4眼,对照组Ⅰ级8眼,Ⅱ级20眼,Ⅲ级6眼,但两组比较差异无统计学意义($Z=0.410, P=0.522$)。

2.3 两组术后并发症的比较 随访期间,注药组再次发生玻璃体腔内出血7眼,对照组17眼,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=5.234, P=0.022$)。注药组术后视网膜全部复位,对照组出现4眼再次发生牵拉性视网膜脱离,行手术复位视网膜。两组患者术后均未出现感染性眼内炎。

3 讨论

新生血管是PDR的主要病变,而VEGF是促进新生血管形成的重要细胞因子。研究证实,VEGF在DR的发病过程中持续存在,促进了PDR的发生发展^[10-11]。研究报道,PDR术前玻璃体腔内注射抗VEGF药物,可降低23G玻璃体切割手术中和术后并发症的发生率,缩短手术时间,提高患者的视力^[6-7]。随着微创玻璃体技术的发展,25G玻璃体切割术在复杂性玻璃体视网膜疾病治疗中的应用越来越广泛,其具有手术创伤小、低眼压发生率更低、炎症反应更轻、术后恢复快等优点^[12],但其并不能降低PDR手术中视网膜出血、医源性视网膜裂孔等并发症的发生^[4]。本研究发现由于PDR增殖膜与视网膜组织黏连紧密,术中甚至难以分辨血管增殖膜和视网膜,剥离增殖膜过程中,常出现视网膜出血、医源性视网膜裂孔、增殖膜残留、术后再出血等情况,最终引起牵拉性视网膜脱离。

表 1 两组患者术前临床基本资料的比较

基本资料	注药组(n=31)	对照组(n=34)	统计值	P
性别(男/女,眼)	18/13	22/12	0.302	0.583
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	55.65 \pm 7.63	57.15 \pm 10.42	-0.658	0.513
DR 分级(Ⅳ/Ⅴ/Ⅵ,眼)	10/13/8	10/15/9	-0.190	0.850
晶状体混浊分级(Ⅰ/Ⅱ,眼)	11/20	9/25	0.618	0.432
BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	2.045 \pm 0.747	2.007 \pm 0.886	0.181	0.857
糖尿病病史($\bar{x}\pm s$,a)	9.45 \pm 5.70	9.94 \pm 5.25	-0.360	0.720
合并高血压(%)	38.71	47.06	0.461	0.497

注:注药组:玻璃体切割术前 3d 行玻璃体腔内注射康柏西普;对照组:玻璃体切割术前行玻璃体腔内注药。

表 2 两组患者术中情况比较

项目	注药组(n=31)	对照组(n=34)	χ^2/t	P
手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	71.06 \pm 8.04	103.88 \pm 12.05	-12.783	<0.001
医源性视网膜裂孔(眼)	2	11	-	0.012
术中出血(眼)	5	18	9.611	0.002
电凝止血(眼)	3	16	-	0.001
硅油填充(眼)	3	14	-	0.005

注:注药组:玻璃体切割术前 3d 行玻璃体腔内注射康柏西普;对照组:玻璃体切割术前行玻璃体腔内注药;-表示采用 Fisher 确切概率法。

25G 微创玻璃体切割头可以紧贴视网膜进行切割,高速切割时对视网膜影响较小,通过高速切割即可对增殖膜进行蚕食,减少了器械更换的次数,避免了对视网膜组织及血管的损伤,但仍然不能避免术中视网膜水肿、剥离增殖膜过程中撕裂视网膜、新生血管出血且止血困难等情况,导致手术时间延长,术后疗效差。

目前,抗 VEGF 药物已被广泛应用于眼科临床疾病的治疗,并取得了较佳的效果,其有效性和临床安全性已获得肯定^[13]。康柏西普是我国自主研发的新型抗 VEGF 药物,是 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组的融合蛋白,可多靶点作用于 VEGF 家族因子,抑制新生血管生长,减轻组织和血管的炎性渗出^[14]。玻璃体切割术前应用抗 VEGF 药物,可降低眼内 VEGF 浓度,使玻璃体视网膜新生血管萎缩,同时减轻视网膜炎性渗出,降低视网膜和黄斑水肿^[6-7]。本研究发现玻璃体切割术前 3d 玻璃体腔内注射康柏西普后,术中视网膜新生血管大部分萎缩,新生血管膜纤维化萎缩。手术操作过程中血管出血明显减少,且部分出血可自行止血,或者通过提高眼内灌注压和压迫等简单操作即可止血,术中需使用电凝的患者减少,增殖膜的剥除更完全彻底,且不易出现新生血管出血及视网膜裂孔。而对照组手术过程中视网膜容易出血,且止血困难,手术视野模糊,导致增殖膜剥离困难,增殖膜不能完全、彻底地清除,使局部脱离的视网膜难以复位。此外,手术过程中易出现医源性视网膜裂孔。因此,术前应用康柏西普降低了手术的复杂性,术中器械的使用次数减少,对视网膜的损伤更小,手术过程更简单、更顺畅,出现并发症的几率降低,最终缩短了手术时间。

另外,术后玻璃体出血也不容忽视。一方面降低了患者视力;另一方面玻璃体积血持续存在可引起继发性青光眼,甚至在视网膜表面形成增殖膜,引起牵拉性视网膜脱离等严重并发症^[15]。玻璃体切割术后出血的原因很多,如术中止血不充分、残留增殖膜出血、新生血管渗血、残余

积血扩散及视网膜裂孔出血等^[16-18]。本研究结果显示注药组术后玻璃体出血率低于对照组,分析是由于康柏西普可消退视网膜新生血管,术中出血少,视野清晰,止血更充分,增殖膜剥离完全,残余积血少,且不易产生医源性视网膜裂孔,从而降低了再出血的发生率。本研究术后注药组视力优于对照组,术后发生再出血和牵拉性视网膜脱离等并发症少于对照组。一方面是由于抗 VEGF 类药物能够减轻视网膜渗漏,减轻黄斑水肿^[19-21];另一方面,抗 VEGF 药物也能减轻视网膜水肿,提高术中视网膜激光斑的质量^[22-23],有利于阻止 DR 的进展,避免发生再出血和牵拉性视网膜脱离等并发症。

综上所述,25G 微创玻璃体切割术前应用康柏西普治疗 PDR 降低了手术的复杂性,减少了术中和术后并发症,改善了患者术后视力,显示出较好的临床疗效和安全性。本研究为回顾性研究,对最终的研究结果会产生一定的偏差,确切的效果还需通过多中心的随机对照试验进行研究探索。由于抗 VEGF 类药物价格昂贵,部分患者难以承受,使其应用受到一定限制,临床医师可根据患者经济状况和病情选择适宜的治疗方案。

参考文献

- Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care* 2015;42(3):451-464
- Agarwal P, Jindal A, Saini VK, et al. Advances in diabetic retinopathy. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(6):772-777
- Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care* 2016; 39(9):1643-1649
- 原莉莉,张东昌,李筱荣. 23G 和 25G 玻璃体切割术治疗增殖性糖尿病视网膜病变比较. *中国实用眼科杂志* 2014;32(11):1292-1295
- Sharma T, Fong A, Lai TY, et al. Surgical treatment for diabetic vitreoretinal diseases: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44(4):340-354
- Zhang ZH, Liu HY, Hernandez DE, et al. Vitrectomy with or without

preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol* 2013;156(1):106-115

7 魏雁涛,蒋欣桐,张钊填,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗对增生型糖尿病视网膜病变患眼微创玻璃体切割手术及手术后视力的影响. *中华眼底病杂志* 2015;31(4):337-340

8 Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, et al. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94(1):91-96

9 Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 1997;13(4):388-391

10 Durham JT, Herman IM. Microvascular modifications in diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2011;11(4):253-264

11 Van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiogenic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96(4):587-590

12 曾洪波,陈长征. 23G和25G+玻璃体切割手术治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效对比观察. *中华眼底病杂志* 2014;30(2):145-147

13 Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120(10):2013-2022

14 Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable antiangiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):e70544

15 Ahn J, Woo SJ, Chung H, et al. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(11):2218-2226

16 McLeod D. Entry site neovascularisation after diabetic vitrectomy. *Br J Ophthalmol* 2000;84(8):810-811

17 郭真杰,隋桂琴. 糖尿病性视网膜病变玻璃体切割术后再出血的探讨. *中国实用眼科杂志* 2012;30(12):1405-1407

18 Ahmadi H, Shoebi N, Entezari M, et al. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2009;116(10):1943-1948

19 Joshi L, Bar A, Tomkins-Netzer O, et al. Intravitreal bevacizumab injections for diabetic macular edema - predictors of response: a retrospective study. *Clin Ophthalmol* 2016;10(15):2093-2098

20 Mehta H, Gillies MC, Fraser-Bell S. Combination of vascular endothelial growth factor inhibitors and laser therapy for diabetic macular oedema: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(4):335-339

21 Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(1):21-29

22 Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;24(11):CD008721

23 王丽丽,张雯,李立婕,等. 玻璃体内注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 bevacizumab 联合超全视网膜激光光凝治疗高危型糖尿病视网膜病变. *中华眼底病杂志* 2010;26(2):116-119