

玻璃体腔注射康柏西普联合 23G 微创玻璃体切割术治疗 PDR

骆贵军, 姚莎莎

作者单位: (625000) 中国四川省雅安市人民医院眼科
 作者简介: 骆贵军, 男, 本科, 副主任医师, 眼科主任, 研究方向: 眼科综合。
 通讯作者: 姚莎莎, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病学。
 114723084@qq.com
 收稿日期: 2018-01-06 修回日期: 2018-06-08

Effects of intravitreal injection Conbercept combined with 23G minimally invasive vitrectomy on PDR

Gui-Jun Luo, Sha-Sha Yao

Department of Ophthalmology, Ya'an People's Hospital, Ya'an 625000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Sha-Sha Yao. Department of Ophthalmology, Ya'an People's Hospital, Ya'an 625000, Sichuan Province, China. 114723084@qq.com

Received: 2018-01-06 Accepted: 2018-06-08

Abstract

• **AIM:** To explore the effect of intravitreal injection of Conbercept combined with 23G minimally invasive vitrectomy on retinal hemorrhage, retinal proliferation and visual prognosis in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** Totally 56 cases of PDR patients (56 eyes) admitted to our hospital were randomly divided into the conbercept group ($n=28$) and the pars plana vitrectomy (PPV) group ($n=28$). The conbercept group was given intravitreal injection of Conbercept and 23G minimally invasive vitrectomy, and the PPV group was given the 23G minimally invasive vitrectomy only. The operative time, retinal hemorrhage, retinal proliferation and visual acuity were compared between the two groups.

• **RESULTS:** The operative time and intraoperative blood loss in the conbercept group were significantly lower than those in the PPV group ($P<0.05$). The visual acuity and macula thickness in the conbercept group were significantly better than those in the PPV group ($P<0.05$). The postoperative retinal hemorrhage score, retinal proliferative score, vitreous rebleeding rate and vascular endothelial growth factor (VEGF) level in the conbercept group were significantly lower than those in the PPV group ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection conbercept combined with 23G minimally invasive vitrectomy for PDR can not only shorten the operative time, reduce the

intraoperative retinal hemorrhage and postoperative rebleeding and the retinal proliferation, but also help patients with postoperative visual acuity recovery.

• **KEYWORDS:** minimally invasive vitrectomy; conbercept; proliferative diabetic retinopathy; visual acuity; retinal hemorrhage

Citation: Luo GJ, Yao SS. Effects of intravitreal injection Conbercept combined with 23G minimally invasive vitrectomy on PDR. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(7):1197-1200

摘要

目的: 探讨玻璃体腔注射康柏西普联合 23G 微创玻璃体切割术治疗对增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 患者视网膜出血、视网膜增殖及视力预后的影响。

方法: 将我院收治的 56 例 56 眼 PDR 患者分为康柏西普联合微创玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 组和 PPV 组, 各 28 例, 康柏西普组给予玻璃体腔内注射康柏西普+23G 微创玻璃体切割术, PPV 组仅给予 23G 微创玻璃体切割术, 比较两组手术时间、视网膜出血、视网膜增殖、视力等情况。

结果: 康柏西普联合 PPV 组手术耗时及术中出血量均明显低于 PPV 组 ($P<0.05$); 康柏西普联合 PPV 组术后视力、黄斑厚度均显著优于 PPV 组 ($P<0.05$); 康柏西普联合 PPV 组术后视网膜出血评分、视网膜增殖评分、玻璃体再次出血率及血管内皮生长因子 (VEGF) 水平均显著低于 PPV 组 ($P<0.05$)。

结论: 玻璃体腔注射康柏西普联合 23G 微创玻璃体切割术治疗 PDR 不仅能有效缩短手术时间, 减少术中视网膜出血和术后再出血, 减轻视网膜增殖, 还有助于患者术后视力恢复。

关键词: 微创玻璃体切割术; 康柏西普; 增殖型糖尿病视网膜病变; 视力; 视网膜出血

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.7.07

引用: 骆贵军, 姚莎莎. 玻璃体腔注射康柏西普联合 23G 微创玻璃体切割术治疗 PDR. *国际眼科杂志* 2018;18(7):1197-1200

0 引言

增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 是目前国内外糖尿病导致视力下降, 甚至致盲的主要因素之一^[1-2]。行微创玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 不仅可以有效解除视网膜牵拉性脱离, 还能清除玻璃体腔内积血并有助于视网膜复位^[3]。但在 PPV 手术中, 切除时造成的出血可能会影响手术视野, 延长手术时间, 增加术中及术后并发症的发生, 不利于视

表1 两组患者一般资料比较

组别	眼数	平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(例)	糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)
康柏西普联合 PPV 组	28	56.15±7.16	13/15	12.34±3.23
PPV 组	28	54.73±7.22	14/14	11.65±3.08
χ^2/t		0.739	0.072	0.818
<i>P</i>		0.463	0.789	0.417

力的恢复^[4]。研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以促进 PDR 病程的发展,因此在玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物,可以有效地抑制新生血管的生长,减少微创 PPV 的并发症并提高患者的预后^[5-6]。本研究通过对 PDR 患者进行玻璃体腔注射康柏西普联合 23G 微创 PPV 治疗,旨在为 PDR 的治疗提供更多参考依据,具体报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院 2015-09/2016-09 收治的 PDR 患者 56 例 56 眼为研究对象,其中男 27 例 27 眼,女 29 例 29 眼,年龄 52~78(平均 55.21±8.08)岁,糖尿病病程 4~32(平均 12.09±3.17)a。纳入标准:(1)年龄 50~80 岁;(2)患者双眼发病,选择分期较重的一眼入组,如果双眼分期一致,统一选择右眼入组;(3)均为 2 型糖尿病患者,且血糖控制较稳定;(4)经眼科眼底照相、眼压、眼部 B 超、BCVA、眼底荧光血管造影各项检查确诊为 PDR;(5)符合 PPV 的手术指征;(6)临床资料完善者;(7)签署治疗知情同意书。排除标准:(1)有白内障、青光眼、眼外伤、内眼手术史者;(2)合并有严重心血管、脑、肾等全身疾病者;(3)凝血功能障碍者;(4)妊娠期及哺乳期妇女;(5)严重过敏体质者;(6)有 23G 微创 PPV 术史者;(7)6mo 内曾接受抗 VEGF 药物治疗者;(8)有严重高血压者。回顾性分析,按照治疗方式不同将 56 例 PDR 患者分为康柏西普联合 PPV 组和 PPV 组,各 28 例,康柏西普联合 PPV 组给予玻璃体腔内注射康柏西普+23G 微创玻璃体切割术,PPV 组仅给予 23G 微创玻璃体切割术。两组患者的性别、年龄、糖尿病病程等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法 康柏西普联合 PPV 组给予玻璃体腔注射康柏西普+23G 微创 PPV,PPV 组仅行 23G 微创 PPV,具体操作如下。

1.2.1 玻璃体腔注射康柏西普 由同一指定的医护人员进行玻璃体腔内注射康柏西普,其不参与后续 23G 微创 PPV 手术。注射前先用左氧氟沙星滴眼液(国药准字 H20020327,5mL)滴手术眼 3d,4 次/d。在无菌条件下,先用盐酸奥布卡因滴眼液(国药准字 H21023202,5mL)进行表面麻醉,再开眼睑,用聚维酮碘冲洗,于角巩膜边缘约 3.5mm 处行穿刺进入玻璃体腔内,将 0.5mg/0.05mL 康柏西普(国药准字 S20130012,0.2mL)缓慢注入内。注毕,进行压迫止血后,采用妥布霉素地塞米松眼膏(国药准字 H20020496,3g)包眼。次日进行复诊,测量眼压及前后节反应情况,术后用常规抗生素滴眼液滴眼,4 次/d。5~7d 后行 23G PPV 手术治疗^[7]。

1.2.2 23G 微创 PPV 由同一医师进行 23G 微创 PPV 手术治疗^[8]。两组患者于术前均进行眼部检查,如眼压测量、眼底照相、视野及超声检查等。于术前 3h 用复方托吡

卡胺滴眼液滴眼 3 次充分散瞳,患者在手术台上行平躺位,进行常规消毒后,开眼睑,用 7.5g/L 布比卡因及 20g/L 利多卡因对球后、球周进行麻醉,再用 5g/L 盐酸丙美卡因滴眼液对结膜进行局部麻醉,于巩膜缘 3.5mm 处的 2:00、6:00、10:00 位做穿刺切口,以三切口闭合式行三通道 23G 玻璃体切割套管,以 5000r/min 行玻璃体切割,并于术中切除视网膜前的增殖膜,全视网膜膜光凝后,根据眼底情况于玻璃体腔内填充灌注液、气体或硅油,并将 0.3mL 地塞米松及 0.2mL 硫酸庆大霉素注射于结膜下。术后用妥布霉素地塞米松滴眼液联合非甾体类滴眼液滴眼 1mo,4 次/d。

1.2.3 观察指标 两组患者均进行术后随访 3mo,比较两组的手术时间、视网膜出血、视网膜增殖并发症情况、VEGF 水平及对视力预后的影响等,均由同一医师完成。

1.2.3.1 手术时间及术中出血量 手术时间:以分钟计算从开眼睑开始手术,至包扎术眼结束手术结束的时间。术中出血量^[9]:将红细胞定量检查作为检测指标,以如下公式进行计算:出血量=红细胞浓度(mL^{-1})×积液量(mL)/标准红细胞计数(mL^{-1})。

1.2.3.2 术前术后视力及黄斑厚度检查 术前及术后视力检查^[10]:术前 1d,术后 1wk,1,3mo 时,用 ETDRS 视力表进行 2 次最佳矫正视力的检查,取较好的视力作为当次检查视力。经 LogMAR 转换公式进行计算:LogMAR 视力= $\lg(1/\text{小数视力})$ 。并采用光学相干断层扫描(OCT)对黄斑区视网膜厚度进行检查。

1.2.3.3 视网膜出血及增殖情况 视网膜出血情况^[11]:于术后 1wk,1,3mo 时,观察并记录两组患者的视网膜面出血点情况,每出现一个出血点记 1 分。视网膜增殖情况^[12]:术后 1wk,1,3mo 时,行 OCT 和间接检眼镜检查:无视网膜增殖记 0 分;仅 1 个象限增殖记 1 分;2 个及以上象限增殖甚至出现牵拉性视网膜脱离记 2 分。

1.2.3.4 血清 VEGF 水平 于术前和术后 1wk,1mo 采集康柏西普联合 PPV 组及 PPV 组两组患者空腹 8h 即清晨 7:30~8:30 时的外肘静脉血,离心,取上清液,于-20℃保存,采用酶联免疫吸附法测定血清 VEGF 水平。

统计学分析:采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较行独立样本 *t* 检验或重复测量数据的方差分析,组内两两比较行 LSD-*t* 检验;计数数据以 [*n*(%)]表示,组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术时间及术中出血量比较 康柏西普联合 PPV 组手术最长耗时、最短耗时分别为 133.45、46.36min,均短于 PPV 组的 149.67、63.87min。康柏西普组手术平均耗时和术中出血量均显著低于 PPV 组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 两组患者手术时间及术中出血量比较

组别	眼数	平均耗时 (min)	术中出血量 (mL)
康柏西普联合 PPV 组	28	72.57±15.42	3.62±1.19
PPV 组	28	91.17±18.14	5.17±1.53
<i>t</i>		4.134	4.231
<i>P</i>		<0.01	<0.01

表 3 两组术前术后患眼视力和黄斑厚度比较

组别	眼数	患眼视力 (LogMAR)				黄斑厚度 (μm)			
		术前	术后 3mo	<i>t</i>	<i>P</i>	术前	术后 3mo	<i>t</i>	<i>P</i>
康柏西普联合 PPV 组	28	1.09±0.36	0.75±0.24	5.997	<0.01	447.69±102.72	335.58±88.27	6.212	<0.01
PPV 组	28	1.12±0.35	0.94±0.29	2.976	<0.01	448.23±109.34	392.37±89.49	2.973	<0.01
<i>t</i>		0.369	2.671			0.019	2.391		
<i>P</i>		0.715	0.010			0.985	0.020		

表 4 两组患者术后再发视网膜出血及增殖情况比较

组别	眼数	视网膜出血评分			视网膜增殖评分		
		术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo
康柏西普联合 PPV 组	28	0.39±0.09	0.34±0.08	0.28±0.09	0.45±0.12	0.38±0.07	0.32±0.08
PPV 组	28	0.50±0.14	0.45±0.11	0.37±0.09	0.59±0.19	0.48±0.15	0.41±0.13
<i>t</i>		3.497	4.279	3.742	3.297	3.197	2.801
<i>P</i>		0.001	<0.01	<0.01	0.002	0.002	0.007

2.2 两组患者手术前后视力和黄斑厚度比较 两组术后患眼视力及黄斑厚度明显优于术前,差异有统计学意义 ($P<0.01$),康柏西普联合 PPV 组视力及黄斑厚度改善幅度大于 PPV 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组患者术后再发视网膜出血及视网膜增殖情况比较 康柏西普联合 PPV 组术后 1wk,1,3mo 视网膜出血评分及术后视网膜增殖评分均显著低于 PPV 组,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。康柏西普联合 PPV 组、PPV 组术后 1,3mo 视网膜出血评分及术后视网膜增殖评分均低于术后 1wk,差异有统计学意义 (康柏西普联合 PPV 组: $t_{\text{视网膜出血评分}} = 3.113, 6.467$, 均 $P_{\text{视网膜出血评分}} < 0.01$; $t_{\text{视网膜增殖评分}} = 3.899, 6.879$, 均 $P_{\text{视网膜增殖评分}} < 0.01$; PPV 组: $t_{\text{视网膜出血评分}} = 2.117, 5.982$, 均 $P_{\text{视网膜出血评分}} < 0.01$; $t_{\text{视网膜增殖评分}} = 3.424, 5.953$, 均 $P_{\text{视网膜增殖评分}} < 0.01$),见表 4。

2.4 两组术后玻璃体再次出血情况比较 康柏西普联合 PPV 组术后 1wk,1mo 玻璃体再次出血率均明显低于 PPV 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组术后 3mo 玻璃体再次出血率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 5。

2.5 两组不同时间 VEGF 水平比较 两组不同时间 VEGF 水平比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 33.458, P_{\text{组间}} < 0.01$; $F_{\text{时间}} = 35.761, P_{\text{时间}} < 0.01$),康柏西普联合 PPV 组术后 1wk,1mo 血清 VEGF 水平均显著低于 PPV 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 6。

3 讨论

PPV 疗法是治疗 PDR 的主要方法之一,其不仅可以清除玻璃体腔内积血及减少增生性病理因子,还能使新生血管膜剥离,解除其牵拉,改善患者视网膜缺血,并抑制血管的形成,还有助于患者视力功能的恢复^[13-14]。但视网

表 5 两组术后不同时间玻璃体再次出血情况比较 眼 (%)

组别	眼数	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo
康柏西普联合 PPV 组	28	3(11)	1(4)	0
PPV 组	28	13(46)	8(29)	2(7)
<i>P</i>		0.008	0.029	>0.05

表 6 两组不同时间段 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	眼数	术前	术后 1wk	术后 1mo
康柏西普联合 PPV 组	28	171.54±28.29	155.16±26.05	142.67±17.08
PPV 组	28	170.36±40.27	169.52±25.68	164.42±35.38
<i>t</i>		0.127	2.077	2.929
<i>P</i>		0.899	0.043	0.005

膜增殖,新生血管不易剥离且易发生出血,视网膜严重水肿等问题依旧存在,因此,如何进行术前干预及术后治疗,减少对患者的伤害,已成为临床医生较为关注的焦点之一。大量临床试验证明,抗 VEGF 药物治疗不仅能降低手术难度,缩短手术时间,还能减轻黄斑水肿,甚至减少玻璃体腔内再次出血^[15]。VEGF 在新生血管形成中起重要作用,可维持胚胎时期视网膜血管的完整性,还能介导其发育、成熟过程,能特异性刺激血管内皮细胞并使其分裂、增生,破坏血-视网膜屏障,增加视网膜血管通透性,促进新生血管形成^[16]。术前使用康柏西普不仅可以促使新生血管消退,还可以降低眼部血管异常活性,减少术中出血,节省手术时间,据国内外研究报道,雷珠单抗主要作用于靶点 VEGF-A,而作为我国自主研发的一种抗 VEGF 药物康柏西普除作用于此靶点外,还作用于 VEGF-B 及胎盘生长因子,因此,作用更完全,治疗效果更好^[17]。本研究对我院收治的 PDR 患者行玻璃体腔注射康柏西普+微创 23G PPV,发现该手术方案在手术时间、术后视网膜变化、

视力恢复情况、VEGF水平改变及术后并发症等方面有积极作用。

本研究结果显示,康柏西普联合PPV组的手术时间及术中出血量均显著低于PPV组,同时黄斑厚度、视网膜出血率、视网膜增殖率、玻璃体腔再出血率及VEGF水平均较对照有明显降低,而术后视力恢复情况康柏西普联合PPV组较PPV组好;说明玻璃体腔注射康柏西普联合23G微创PPV治疗可以有效降低手术的难度,降低术后并发症的发生。其可能的机制是,术前康柏西普的使用,可以有效地减轻视网膜组织水肿,抑制眼部毛细血管渗漏,从而降低新生纤维血管膜与患者视网膜间的粘度,进而使医生在术中能几乎完全剥离新生血管膜,使PPV对视网膜的牵拉损伤减少,因此,在出血量减少、水肿减少、剥离膜难度降低等因素的共同影响下,PPV的手术时间大大减少。再者,PPV很好地清除了玻璃体腔中的VEGF及其他炎症因子,加上术前康柏西普的使用,均能减轻VEGF及各类炎症因子介导的视网膜病变的病理过程。此外,及时清理玻璃体腔积血,争取到及时进行PPV的机会,进一步使视网膜病变得得到有效控制,从而降低患者的视网膜出血率、增殖率及玻璃体腔再出血率。早期手术治疗可以及时治疗患者的黄斑水肿,改善黄斑区的结构及功能,有助于患者术后的远期视力恢复,而术前使用康柏西普,术后维持较高的药物浓度,可以较好地抑制新生血管的形成,减少视网膜玻璃体再出血的发生,有助于患者术后视力恢复。

综上所述,术前使用康柏西普辅助23G微创PPV可以较好地降低手术难度,缩短手术时间,并能减少术中及术后出血的发生,还能减少视网膜再出血、视网膜增殖,促进患者的视力恢复等。但本研究的样本量小,随访时间较短,在今后的研究中,需扩大样本进行更长期及深入的研究。

参考文献

- 1 周用谋,陆颖丽,黄继化,等. 25G+玻璃体切割联合玻璃体腔注射康柏西普治疗严重PDR. 国际眼科杂志 2017;17(12):2321-2324
- 2 Ghasemi Falavarjani K, Modarres M, Hadavandkhani A, et al. Intra-silicone oil injection of methotrexate at the end of vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2015;29(9):1199-1203

- 3 Parikh RN, Traband A, Kolomeyer AM, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2017;176(4):194-202
- 4 胡明祥,沈勇,王军. 雷珠单抗联合玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变合并I、II期青光眼的临床观察. 解放军医药杂志 2016;28(7):55-58
- 5 卢燕,任晓英,王晶璞,等. α -硫辛酸对糖尿病视网膜病变患者视网膜病变和血浆颗粒蛋白前体的影响. 医学临床研究 2015;34(6):1094-1095,1098
- 6 Sassa Y, Yoshida S, Ishikawa K, et al. The kinetics of VEGF and MCP-1 in the second vitrectomy cases with proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2016;30(5):746-753
- 7 张菁,蔡小军,陈晓敏,等. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察. 中华眼底病杂志 2015;31(1):22-26
- 8 禹海,李鹤一,王颖,等. 雷珠单抗玻璃体注射与玻璃体切除术治疗增殖性糖尿病视网膜病变. 中国实用眼科杂志 2014;32(11):1301-1305
- 9 解正高,陈放,朱俊,等. Ranibizumab辅助的23G玻璃体切割术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变的疗效及安全性评价. 中华实验眼科杂志 2015;33(12):1113-1117
- 10 李玉涛,解鹏亮,刘淑伟,等. 玻璃体手术治疗视网膜中央静脉阻塞伴黄斑水肿. 中国实用眼科杂志 2010;28(6):634-636
- 11 李志强,钟敬雯,蔡展谋,等. 玻璃体手术联合玻璃体腔注射贝伐单抗治疗增殖性糖尿病视网膜病变观察. 中国实用眼科杂志 2014;32(7):861-863
- 12 沈毅,肖静,何书,等. 增殖性糖尿病视网膜病变眼外科手术前后的生存质量及其影响因素分析. 现代预防医学 2013;40(18):3337-3339
- 13 Kwon JW, Jee D, La TY. Neovascular glaucoma after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(10):6263
- 14 朱丽,陈晓,宋艳萍,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合25G+玻璃体视网膜手术联合治疗增生性糖尿病视网膜病变的临床观察. 中华眼底病杂志 2016;32(1):22-25
- 15 唐德荣. 康柏西普玻璃体内注射联合眼底激光治疗对糖尿病性黄斑水肿患者视力及黄斑中心厚度的影响. 解放军医药杂志 2017;29(10):76-79
- 16 吴志勇,姚宜,闵云花,等. 康柏西普辅助微创玻璃体切除术治疗增生性糖尿病视网膜病变的临床观察. 临床眼科杂志 2017;25(2):141-144
- 17 张扬,戴荣平,卞爱玲. 玻璃体腔注射雷珠单抗对增殖性糖尿病视网膜病变手术的影响. 国际眼科杂志 2015;15(8):1450-1454