

康柏西普辅助玻璃体切除治疗 PDR 及对炎症因子及 ANGPTL4 的影响

程四华, 童巧珍, 赵艳, 卓晓

引用:程四华,童巧珍,赵艳,等. 康柏西普辅助玻璃体切除治疗 PDR 及对炎症因子及 ANGPTL4 的影响. 国际眼科杂志 2019;19(12):2093-2096

作者单位:(518100) 中国广东省深圳市龙华区中心医院眼科
作者简介:程四华,毕业于广东医学院,本科,主管护师,研究方向:眼科眼底病、白内障、青光眼。
通讯作者:程四华. 506162553@qq.com
收稿日期:2019-06-10 修回日期:2019-11-08

摘要

目的:探究玻璃体内注射康柏西普辅助玻璃体切除(PPV)治疗增生型糖尿病视网膜病变(PDR)及对玻璃体内炎症因子和血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)的影响。

方法:选取2016-01/2018-12我院收治的行PPV治疗的PDR患者90例99眼作为研究对象,根据是否采用玻璃体内注射康柏西普(IVC)将患者分为PPV组和IVC辅助PPV组;观察两组患者术后3mo内的BCVA(LogMAR)及术后玻璃体内积血(POVCH)发生率;测定两组患者玻璃体中IL-6、IL-10、C反应蛋白(CRP)等炎症因子及ANGPTL4的含量。

结果:IVC辅助PPV组患者手术时间、术中严重出血(需用电凝笔的出血)率、医源性视网膜裂孔及术后硅油填充率均显著优于PPV组($P < 0.05$);术前两组患者BVCA无差异($P > 0.05$),术后1、3mo时两组患者视力显著好转,术后各时段IVC联合PPV组BCVA值显著低于单纯PPV组($P < 0.05$);POVCH的发生率显著降低($P < 0.05$),玻璃体中IL-6、IL-10及CRP的含量显著降低($P < 0.05$),ANGPTL4含量显著升高($P < 0.05$)。

结论:PPV术前玻璃体内注射康柏西普治疗PDR,能够减少术中及术后并发症的发生,促进患者视力的康复,并减轻玻璃体中炎症反应,增加ANGPTL4的含量。

关键词:康柏西普;增生型糖尿病视网膜病变;玻璃体切除术;炎症因子;血管生成素样蛋白4

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.12.22

Intravitreal injection of Conbercept - assisted vitrectomy for the treatment of proliferative diabetic retinopathy and its effects on inflammatory factors and ANGPTL4 in the vitreous

Si - Hua Cheng, Qiao - Zhen Tong, Yan Zhao, Xiao Zhuo

Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Longhua District, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China

Correspondence to: Si-Hua Cheng. Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Longhua District, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China. 506162553@qq.com
Received:2019-06-10 Accepted:2019-11-08

Abstract

• **AIM:** To investigate the effects of intravitreal injection of conbercept - assisted vitrectomy (PPV) on proliferative diabetic retinopathy (PDR) and inflammatory factors and angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) in the vitreous.

• **METHODS:** Totally 90 patients with PDR (99 eyes) who underwent PPV treatment in our hospital from January to February 2018 were selected as subjects, and were divided into PPV group and IVC/PPV group according to whether intravitreal injection of conbercept (IVC). The surgical indexes of the two groups, the best corrected visual acuity (BCVA, LogMAR) and the incidence of postoperative vitreous hemorrhage (POVCH) were observed within 3mo after surgery were observed. The levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), C-reactive protein (CRP) and other inflammatory factors and ANGPTL4 in the vitreous of the two groups were measured.

• **RESULTS:** In the IVC-assisted PPV group, the operation time, intraoperative severe hemorrhage (bleeding with electrocoagulation pen), iatrogenic retinal tears and postoperative silicone oil filling rate were significantly better than those in the PPV group ($P < 0.05$). There was no significant difference in BVCA between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in BVCA between the two groups ($P > 0.05$). At 1 and 3mo after operation, BCVA decreased significantly in both groups. Visual acuity improved significantly. The BCVA (LogMAR) of the IVC combined with the PPV group was significantly lower than that of the group. Simple PPV group ($P < 0.05$). The occurrence of POVCH The rate was significantly decreased ($P < 0.05$), the contents of IL-6, IL-10 and CRP in the vitreous were significantly decreased ($P < 0.05$), and the content of ANGPTL4 was significantly increased ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Preoperative vitreous injection of conbercept in the treatment of PDR can reduce the occurrence of intraoperative and postoperative complications, promote the recovery of visual acuity, reduce the inflammatory response in the vitreous and increase the content of ANGPTL4.

• **KEYWORDS:** conbercept; hyperplastic diabetic retinopathy; vitrectomy; inflammatory factors; angiopoietin-like protein 4

Citation: Cheng SH, Tong QZ, Zhao Y, et al. Intravitreal injection of Conbercept-assisted vitrectomy for the treatment of proliferative diabetic retinopathy and its effects on inflammatory factors and ANGPTL4 in the vitreous. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(12):2093-2096

0 引言

糖尿病是一种常见的代谢性疾病,据统计,直至2015年,全球糖尿病患病人数达4.15亿,预计到2040年将达到6.42亿^[1]。我国是糖尿病患病人数最多的国家,患病人数达到1.09亿,且随着人口老龄化的加剧,患病人数将继续增长。增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是一种由糖尿病引发的严重并发症,病理改变为血管代谢微循环障碍,严重影响患者的视力,甚至出现失明等现象^[2-3]。据统计,1型糖尿病患者几乎全部出现眼部并发症,2型糖尿病患者中,病程超过20a的患者出现视网膜病变的几率超过60%^[4]。因此,寻找治疗PDR的合理方法具有显著的临床价值。玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)是治疗PDR的有效手段,其通过剥离新生血管,清除玻璃体内的积血,消除视网膜显微血管膜的牵拉,从而达到改善视网膜的缺血,促进视力恢复的作用^[5-6]。但是由于PDR患者新生血管膜、视网膜前增殖膜与视网膜的连接较为紧密,剥离困难,常常在手术过程中出现出血及医源性裂孔等症状^[7]。康柏西普(conbercept)是一种抗血管内皮生长(vascular endothelial growth factor, VEGF)的药物,能够显著抑制DR患者新生血管的生长,并促进纤维组织萎缩,从而减少术中出血等情况的发生^[8]。因此,本研究选取2016-01/2018-12我院收治的行PPV治疗的PDR患者90例99眼作为研究对象,探究玻璃体内注射康柏西普辅助PPV治疗PDR的临床效果,现汇报如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2016-01/2018-12我院收治的行PPV治疗的PDR患者90例99眼作为研究对象。根据是否采用玻璃体内注射康柏西普(intravitreal conbercept, IVC)将患者分为PPV组和IVC辅助PPV组。PPV组患者46例50眼,其中男30例32眼,女16例18眼;年龄41~79(平均57.46±6.39)岁;按照糖尿病视网膜病变临床分期的相关标准,IV期患者28例32眼,V期患者10例10眼,VI期患者8例8眼;术前平均眼压13.05±3.58mmHg。IVC辅助PPV组患者44例49眼,其中男26例30眼,女18例19眼;年龄43~77(平均58.46±7.10)岁;按照糖尿病视网膜病变临床分期的相关标准,IV期患者27例30眼,V期患者11例12眼,VI期患者6例7眼;术前平均眼压13.28±3.52mmHg。两组患者在性别、年龄、临床分期及眼压等一般临床资料的比较上均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过我院伦理委员会审核,且所有患者均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1)所有患者临床指标及功能检测等符合我国糖尿病视网膜病变的相关标准;(2)增生膜样组织新生血管旺盛导致牵引性视网膜脱落,出现黄斑或伴有视网膜前出血或玻璃体积血;(3)眼底镜检查可窥入。

1.1.2 排除标准 (1)晶状体严重混浊,影响手术,需进行晶状体超声乳化吸除手术的患者;(2)具有眼科手术史的患者;(3)既往向玻璃体内注射过康柏西普或其他

抗VEGF药物的患者;(4)合并严重的其他疾病,如肝肾功能严重不良、脑血管疾病等;(5)具有手术禁忌证的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 收集两组患者的一般临床资料、病史资料并进行详尽的眼科检查及体质检查,合并其他基础疾病的患者,进行基础疾病治疗,如高血糖患者控制空腹血糖水平在7.8mmol/L以下,高血压患者控制收缩压在140mmHg以下。

玻璃体内注射康柏西普方法:患者术前眼部滴加抗生素,行仰卧位,采用内眼手术常规消毒铺巾,表面麻醉后,对结膜囊行聚维酮碘冲洗。康柏西普(成都康弘生物科技有限公司生产,国药准字S20130012,规格10mg/mL)自带注射针于颞上角膜缘后3.5mm睫状体的扁平处平坦进针,向玻璃体内注射0.05mL。注射过程中使用消毒棉签按压穿刺口,避免药物溢出。术后观察是否有出血,采用抗生素滴眼液防治感染。

PPV手术:两组患者的手术均由我院一名经验丰富的医生完成,患者入院后行血常规及眼部检查,由眼科医生、神经外科医生等组成小组,进行会诊,根据患者情况确定手术时间,术前3~5d康柏西普注射。托吡卡胺滴眼液散瞳,20g/L利多卡因和布比卡因等量混合,进行球后麻醉。采用白内障超声乳化玻璃体切割一体机进行手术,对角膜缘后4.0mm左右处的结膜以23G穿刺刀斜行穿刺,将套管针置入到睫状体扁平部,切割轴心部玻璃体,切除范围为中央区、基底部玻璃体及周边部,切速控制在3600~3900r/min,负压为360~400mmHg。术中清除玻璃体积血,将玻璃体剥离后注入少量曲安奈德。如果患者的视网膜前增殖膜与视盘或视网膜紧密相连,对两者之间的粘连进行钝性分离,松解视网膜的牵拉,复位视网膜。532nm眼底激光对视网膜进行广泛光凝,黄斑区和颞侧上下血管弓范围不进行光凝。玻璃体切除后如发现新生血管或血管壁残端出血,等待其自主凝血,如果仍反复出血则采用23G眼内双极电凝血管进行止血。如果视网膜牵拉严重或视网膜出现变性、裂孔,气液交换后进行硅油或 C_3F_8 填充。所有操作结束后用8-0尼龙线缝合切口。

1.2.2 观察指标 (1)观察两组患者的手术指标,包括手术时间、术中严重出血(需用电凝笔的出血)、医源性视网膜裂孔及术后硅油填充的几率;(2)术后随访3mo,对两组患者进行最佳矫正视力(BCVA)及眼底检查并进行比较,其中BCVA采用LogMAR视力表示。如果患者发现玻璃体恢复透明之后再次出现玻璃体内血性混浊则定义为PPV术后玻璃体内积血(POVCH),等级分为3级:轻度:眼底结构细节能够清晰观察到,且视网膜前 $>3PD$,玻璃体出现轻度血性混浊;中度:眼底结构细节能够被观测但不清晰,仅视盘或大血管轮廓可见;重度:POVCH表现为玻璃体内出现显著血性混浊,伴有前房积血,眼底情况无法观测到;(3)采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定两组患者玻璃体中白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)及C反应蛋白(CRP)等炎症因子的含量;同样采用ELISA法测定两组患者玻璃体中血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)的含量。

统计学分析:采用统计分析软件SPSS 19.0对所有数据进行处理和研究,患者年龄、眼压、手术时间、IL-6、

表1 两组患者手术指标比较

组别	眼数	手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	术中出现严重出血(眼,%)	医源性视网膜裂孔(眼,%)	术后硅油填充(眼,%)
PPV组	50	98.25±12.25	14(28)	16(32)	20(40)
IVC辅助PPV组	49	60.58±10.84	3(6)	6(12)	10(20)
t/χ^2		16.190	8.328	5.588	4.498
P		<0.01	0.004	0.018	0.034

表2 两组患者术前及术后 BCVA 比较 ($\bar{x}\pm s$,LogMAR)

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo
PPV组	50	1.02±0.03	0.41±0.08	0.34±0.08
IVC辅助PPV组	49	1.01±0.07	0.35±0.09	0.22±0.04
t		0.927	3.508	9.410
P		0.356	<0.001	<0.001

表3 两组患者术后 3mo POVCH 情况比较 眼(%)

组别	眼数	发生率	轻度	中度	重度
PPV组	50	21(42)	16(32)	3(6)	2(4)
IVC辅助PPV组	49	11(22)	9(18)	2(4)	0
χ^2/Z		4.324		1.147	
P		0.038		0.056	

表4 两组患者玻璃体中炎症因子比较 $\bar{x}\pm s$

组别	眼数	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)	CRP(mg/L)	ANGPTL4(ng/mL)
PPV组	50	36.97±8.79	18.79±6.41	13.45±3.74	28.69±5.14
IVC辅助PPV组	49	32.14±6.84	13.74±5.67	10.47±2.55	30.85±4.57
t		3.047	4.149	4.623	2.208
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

IL-10、CRP 及 ANGPTL4 含量等计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,采用独立样本 t 检验;不同时间点 BCVA 比较采用重复测量方差分析,各时间点的组间差异比较采用独立样本 t 检验,各组的时间差异比较采用 LSD- t 检验;患者性别、临床分期及并发症发生率等计数资料采用 $n(\%)$ 的形式,组间比较采用 χ^2 检验;POVCH 情况采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术指标比较 与 PPV 组患者相比,IVC 辅助 PPV 组患者的手术时间显著缩短,术中出现严重出血(需用电凝笔的出血)、医源性视网膜裂孔及术后硅油填充的几率显著缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者术前及术后 BCVA 比较 两组患者术前及术后不同时间 BCVA 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术前 BCVA 相比,差异无统计学意义($t=0.927$, $P=0.356$);与术前相比,两组患者术后 BCVA 值显著降低,差异均有统计学意义(PPV 组: $t_{\text{术后1mo}}=33.517$, $P_{\text{术后1mo}}<0.001$; $t_{\text{术后3mo}}=35.470$, $P_{\text{术后3mo}}<0.001$; IVC 辅助 PPV 组: $t_{\text{术后1mo}}=42.017$, $P_{\text{术后1mo}}<0.001$; $t_{\text{术后3mo}}=47.221$, $P_{\text{术后3mo}}<0.001$);且与 PPV 组患者相比,IVC 辅助 PPV 组患者术后 1、3mo BCVA 值显著降低,差异均有统计学意义($P<0.001$),见表 2。

2.3 两组患者术后 3mo POVCH 情况比较 与 PPV 组患者相比,IVC 辅助 PPV 组患者术后 3mo POVCH 的发生率显著降低($P<0.05$),但两组患者 POVCH 的严重程度相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 两组患者玻璃体中炎症因子及 ANGPTL4 含量比较 与 PPV 组患者相比,IVC 辅助 PPV 组患者玻璃体中 IL-6、IL-10 及 CRP 的含量显著降低,差异均有统计学意

义($P<0.01$),ANGPTL4 含量显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

3 讨论

通过临床观测显示,PDR 患者主要表现为玻璃体出血、牵拉性视网膜脱离及增生膜样组织,主要治疗方法为玻璃体切除术,但由于患者增生膜样组织与视网膜之间的空隙较小,连接紧密,大大增加了手术难度,并易导致医源性裂孔等并发症的发生^[9]。除此之外,手术过程中新生血管出血也是常见并发症之一,需要采用电凝止血的严重出血不仅影响手术进程,而且会增加机械损伤^[10]。大量研究表明 VEGF 是 PDR 发生发展的关键因子之一,也是促进新生血管生长的必要因素^[11],因此,阻断 VEGF 的产生对于减少 PDR 患者新生血管的生长等具有重要意义。

康柏西普是我国首个获得世界卫生组织国际通用名的拥有全自主知识产权的生物 I 类新药。是新一代的抗 VEGF 融合蛋白,能够显著抑制病理性的血管生长。与其他抗 VEGF 药物相比,康柏西普具有半衰期长、亲和力高及作用靶点多的优点,被广泛应用于临床。韩姬等的研究显示,对糖尿病视网膜病变患者采用玻璃体腔注射康柏西普治疗,能够显著改善视网膜病变,促进视力恢复^[12];邢凯等^[13]研究分析玻璃体腔内注射康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的临床疗效,结果显示,基于光学相干断层扫描技术采用玻璃体腔内注射康柏西普,能够显著改善患者的视力,且安全性良好。国外的研究^[14]也显示,新生血管性年龄相关性黄斑变性患者采用康柏西普治疗能够显著延长治疗间隔,促进最佳矫正视力的改善。本研究采用 PPV 术前玻璃体注射康柏西普治疗 PDR,结果显示,术前玻璃体注射康柏西普能够显著缩短手术时间,减少术中严重出血、医源性视网膜裂孔及术后硅油填充的发生率,并能够显著改善术后 BCVA,减少 POVCH 的

发生率,以上结论与以前的研究结果相似,充分显示出PPV术前玻璃体注射康柏西普治疗PDR的优势。为了探究PPV术前玻璃体注射康柏西普治疗PDR疗效的机制,本研究从炎症及血管生成两方面进行探究。

PDR患者眼内病理状态,势必造成眼部慢性炎症的发生,炎症反应能够促进巨噬细胞等反应细胞分泌促炎介质,吞噬受损部分的细胞及组织,起到损伤的调控作用。但如果这种炎症反应得不到及时控制,则会对正常组织产生毒害作用,加速疾病进程^[15-16]。IL-6及IL-10是两种主要的促炎介质,参与炎症的发生发展;CRP是一种主要的急性时相反应蛋白,大量研究表明,其在炎症发生时含量显著升高。刘珍容等^[17]的研究探究2型糖尿病增生性视网膜病变患者血清中IL-6、IL-10及CRP的水平,结果显示只有IL-6的水平显著升高。徐芳^[18]的研究提示,2型糖尿病视网膜病变患者血清炎症因子水平显著升高,且与血清氧化水平存在一定的相关性。本研究结果显示,与PPV组患者相比,IVC辅助PPV组患者玻璃体中IL-6、IL-10及CRP的含量显著降低,但未与正常对照组患者进行比较,在以后的研究中可以进行探究。究其原因,可能是因为玻璃体是直接病变部位,炎症反应相对于血清来说更加剧烈,炎症因子水平显著升高。ANGPTL4是血管生成素样蛋白家族中的一员,在细胞凋亡、血管生成及机体代谢中发挥重要作用,在糖尿病的发生发展中起重要作用。近年来,有报道显示,ANGPTL4与PDR的形成有关,此结果提示,PPV术前玻璃体注射康柏西普能够一定程度上改善PDR患者玻璃体中ANGPTL4含量的缺失。

综上所述,PPV术前玻璃体注射康柏西普治疗PDR,能够减少术中及术后并发症的发生,促进患者视力的康复,并减轻玻璃体中炎症反应,增加ANGPTL4的含量。

参考文献

- 1 Zhang P, Lu J, Jing Y, *et al.* Global Epidemiology of Diabetic Foot Ulceration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Med* 2017;49(2):106-116
- 2 韩林峰,柯根杰,王林,等.全视网膜激光光凝对增生型糖尿病视网膜病变视网膜前膜中环氧合酶-2、血管内皮生长因子表达的影响. *中华眼底病杂志* 2016;32(2):140-143
- 3 张小露,高永峰.增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体、增生膜组织miR-195表达及意义. *山东医药* 2017;57(16):80-82

- 4 Soliman EZ, Backlund JYC, Bebu I, *et al.* Electrocardiographic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk in Type 1 Diabetes: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2017;40(6):793-799
- 5 刘建伟,李聪伶,于海群.雷珠单抗玻璃体内注射对增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割术效果的影响. *眼科新进展* 2016;36(3):265-267
- 6 傅维娜,陈梅珠,王云鹏.手术前玻璃体腔注射雷珠单抗对增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割手术操作时间及手术后视力的影响. *中华眼底病杂志* 2016;32(1):26-30
- 7 周爱意,周陈静,权彦龙,等.眼内填充在增生型糖尿病视网膜病变合并玻璃体出血玻璃体切割术中的作用. *眼科新进展* 2016;36(9):838-840
- 8 赖晓明,王石玉,忻双华,等.康柏西普预防增生型糖尿病视网膜病变手术出血的观察. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2018;40(11):839-843
- 9 李冰.抗血管内皮生长因子在辅助增生性糖尿病视网膜病变手术中的应用. *中华实验眼科杂志* 2017;35(1):87-92
- 10 范思均,蔡春梅,黄厚斌,等.抗VEGF辅助PPV治疗增生性糖尿病视网膜病变的效果及作用机制分析. *国际眼科杂志* 2017;17(10):1908-1911
- 11 李沐岩,陆士恒,李祯.增生型糖尿病视网膜病变抗VEGF治疗后玻璃体液中VEGF及ON测定. *中国实用眼科杂志* 2017;35(1):29-31
- 12 施航.康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病变患者视力的影响. *中国医药指南* 2017;15(27):173-174
- 13 邢凯,亢泽峰.玻璃体腔内注射康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效分析. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2016;30(1):80-82
- 14 Cui J, Sun D, Lu H, *et al.* Comparison of effectiveness and safety between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A retrospective case-controlled non-inferiority multiple center study. *Eye* 2018;32(2):391-399
- 15 刘珍容,张明.2型糖尿病增生性视网膜病变患者血管内皮生长因子及炎症介质水平改变的临床研究. *临床眼科杂志* 2018;16(4):301-304
- 16 高玮,陆骏,秦瑜,等.益气养阴经验方治疗非增生型糖尿病视网膜病变的临床研究. *中国中医眼科杂志* 2017;27(4):236-239
- 17 刘珍容,张明.2型糖尿病增生性视网膜病变患者血管内皮生长因子及炎症介质水平改变的临床研究. *临床眼科杂志* 2018;26(4):301-304
- 18 徐芳.2型糖尿病视网膜病变患者血清氧化水平与炎症因子的关系及其临床意义. *国际眼科杂志* 2018;18(2):309-312