

糖尿病患者发生 DR 的影响因素及康柏西普的治疗效果

周燕,何秀娃

引用:周燕,何秀娃. 糖尿病患者发生 DR 的影响因素及康柏西普的治疗效果.国际眼科杂志 2020;20(4):707-710

作者单位:(325000)中国浙江省温州市,温州医科大学附属第一医院眼科

作者简介:周燕,本科,主治医师,研究方向:临床眼科诊疗。

通讯作者:周燕. zhouy133@163.com

收稿日期:2019-10-23 修回日期:2020-03-17

摘要

目的:调查分析糖尿病患者发生糖尿病性视网膜病变(DR)的影响因素及探讨康柏西普的治疗效果。

方法:选取2018-01/2019-07在本院进行治疗的糖尿病患者157例为研究对象,对患者进行眼科检查,根据检查结果统计患者的DR的患病率,并根据检查结果将患者分为DR组和非DR组。对两组患者的基础资料、临床资料等进行组间对比分析,并采用单因素和多因素 Logistic 回归分析探讨影响糖尿病患者发生 DR 的危险因素。并对 DR 组患者给予康柏西普干预治疗,观察评估康柏西普对 DR 患者的治疗效果。

结果:经诊断调查显示 157 例糖尿病患者中有 DR 患者 44 例 63 眼,患病率为 28.0%。经单因素分析显示,DR 组患者与非 DR 组患者在性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、教育程度、冠心病史、血脂病史比较无差异($P > 0.05$),而两组患者在糖尿病病程、年龄、眼科疾病史、降糖药服用情况、高血压病史比较有差异($P < 0.05$)。经 Logistic 多因素分析显示,高龄、长糖尿病病程、有眼科疾病史、有高血压病史、降糖药服用不规律均为糖尿病患者诱发 DR 的独立危险因素。DR 组患者经康柏西普治疗后,患者的黄斑中心凹旁视网膜厚度(PMT)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)指标水平均低于治疗前,最佳矫正视力(BCVA)优于治疗前($P < 0.05$)。

结论:我院近期糖尿病患者伴发 DR 有较高的发病率,其疾病的诱发主要受到糖尿病病程($\geq 10a$)、年龄(≥ 60 岁)、眼科疾病史、降糖药服用情况、高血压病史等因素的影响。对 DR 患者给予康柏西普治疗后可获得良好的治疗效果,促进患者视力快速恢复。

关键词:糖尿病;糖尿病性视网膜病变;患病率;影响因素;康柏西普;治疗效果

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.29

Influencing factors of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus and therapeutic effect of Conbercept

Yan Zhou, Xiu-Wa He

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang

Province, China

Correspondence to: Yan Zhou. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. zhouy133@163.com

Received:2019-10-23 Accepted:2020-03-17

Abstract

• **AIM:** To investigate and analyze the influencing factors of diabetic retinopathy (DR) and the therapeutic effect of conbercept.

• **METHODS:** Totally 157 patients with diabetes who were treated in our hospital from January 2018 to July 2019 were selected as the research objects to carry out ophthalmic examination. According to the results of the examinations, the prevalence of DR was counted and the patients were divided into DR group and non-DR group. The basic data and clinical data of the two groups were compared and analyzed. The risk factors of DR in diabetic patients were explored by univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis. The patients in DR group were treated with conbercept, and the therapeutic effect of conbercept on DR patients was observed and evaluated.

• **RESULTS:** According to the diagnosis survey, there are 44 DR patients in 157 diabetic patients, 63 eyes in total, the prevalence rate is 28.0%. Univariate analysis showed that there was no significant difference in gender, body mass index (BMI), smoking history, drinking history, education level, history of coronary heart disease and blood lipid history between DR group and non-DR group ($P > 0.05$), while there was a significant difference between the two groups in the duration of diabetes, age, history of ophthalmic diseases, the use of hypoglycemic drugs, and the history of hypertension ($P < 0.05$). Logistic multivariate analysis showed that age, long course of diabetes, history of ophthalmic diseases, history of hypertension, irregular use of hypoglycemic drugs were independent risk factors for DR in diabetic patients. The parafoveal macular thickness (PMT), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and best corrected visual acuity (BCVA - LogMAR) of DR patients were lower than those before treatment ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The incidence of DR in diabetes mellitus patients in our hospital is relatively high in recent years, and its disease induction is mainly affected by diabetes course (≥ 10 years), age (≥ 60 years old), history of ophthalmic diseases, taking of hypoglycemic drugs, history of hypertension and other risk factors. The

treatment of DR patients with conbercept can achieve good therapeutic effect and promote the rapid recovery of vision.

• KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic retinopathy; prevalence; influencing factors; conbercept; therapeutic effect

Citation: Zhou Y, He XW. Influencing factors of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus and therapeutic effect of Conbercept. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(4):707-710

0 引言

2型糖尿病的发病主要是由于胰岛B细胞的功能受限及胰岛素抵抗而导致,以机体内部血糖水平升高为特征的代谢性疾病,是临床上常见高发的一种疾病^[1-2]。对患者的危害性较大,并且该病容易产生多种类型的合并症,其中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是其中最为常见的一种,是由于糖尿病病程进展引起的患者眼底微血管的病变,导致患者出现视力障碍,甚至致盲等^[3-4]。近些年随着糖尿病发病人群基数的不断扩大,DR的发病率也在不断增加。因此,对于糖尿病患者防治期间应密切观察DR的发生情况,并通过对DR发病的诱发因素的分析探讨,在今后的糖尿病治疗过程中予以避免,并以此降低患者DR的发生率,对于降低糖尿病患者发生DR有着重要作用^[5-6]。为此,在本研究中以我院近期门诊收治的糖尿病患者为研究对象,对患者进行眼底检查,统计DR患者的发生情况,并进行单因素、多因素的分析,观察评估采用康柏西普对DR患者的治疗效果,现将主要研究内容做如下报告。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2018-01/2019-07在本院进行治疗的157例糖尿病患者为研究对象,纳入标准:(1)经诊断确诊为2型糖尿病,符合中华医学会糖尿病学分会制定的《中国2型糖尿病防治指南》(2017年版)中的相关诊断标准^[7];(2)均接受统一的降糖治疗方案;(3)对本研究治疗方式、治疗药物能够耐受且无严重过敏反应;(4)患者及家属对研究内容知悉并签署书面协议,研究方案符合《赫尔辛基宣言》中伦理学要求。排除标准:(1)基础资料、临床资料缺失或不完善的患者;(2)并发恶性肿瘤疾病患者;(3)精神状态、认知功能异常,不能配合治疗过程进行的患者;(4)中途自愿退出本研究的患者;(5)随访期间失访的患者。157例患者中,男81例、女76例;年龄45~81(平均 62.18 ± 12.37)岁;糖尿病病程2~16(平均 8.92 ± 4.71)a;体质量指数(body mass index, BMI)为22~28(平均 24.85 ± 2.65) kg/m^2 ;吸烟史:有22例、无135例;饮酒史:有41例、无116例;受教育程度:初中及以下38例、高中及中专69例、大专及以上50例;冠心病史:有31例、无126例;血脂病史:有45例、无112例;眼科疾病史:有55例、无102例;降糖药服用情况:规律102例、不规律55例;高血压病史:有57例、无100例。确诊为2型糖尿病患者入院后进行眼科检查,经眼底血管造影检查确诊为DR,符合中华医学会眼科学会眼底病学组制定的《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南》^[8](2014年)中DR诊断标

准,统计纳入的所有患者数中DR患者的发病率。将所有患者按是否发生DR分为DR组和非DR组。

1.2 方法 非DR组患者均给予常规的降糖治疗、健康教育、饮食指导、运动康复训练等基础治疗。DR组患者在此基础上给予玻璃体腔内注射康柏西普0.05mL。眼部表面麻醉后进行常规消毒,采用开睑器撑开眼睑,在距离角膜缘4mm处进针,确定针尖到达玻璃体腔内后开始推注药物,注射完毕后退针,然后用棉签局部压迫止血,平卧1~2h后可正常活动。患者每月注射1次,连续治疗2mo后观察评估治疗效果。观察指标:采用国际标准视力表检查患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),结果转换为最小分辨角对数视力(LogMAR);采用光学相干断层扫描仪(OCT)检测患者的黄斑中心凹旁视网膜厚度(parafoveal macular thickness, PMT);采集两组患者的空腹肘静脉血,以2500r/min的速度进行离心,分离血清并保存于-20℃的冰箱中以备检测;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1),以上检测指标分别于治疗前1d、治疗2mo后各测一次进行数据比较。

统计学分析:采用SPSS 21.0进行数据处理与分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对样本 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,影响因素分析采用Logistic回归分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 DR发生率统计 纳入本研究的157例糖尿病患者经诊断调查显示,糖尿病患者中有DR患者44例63眼,DR患病率为28.0%。

2.2 DR发生的单因素分析 经单因素分析显示,DR组患者与非DR组患者在性别、BMI、吸烟史、饮酒史、教育程度、冠心病史、血脂病史比较差异无统计学意义($P>0.05$),而两组患者在糖尿病病程、年龄、眼科疾病史、降糖药服用情况、高血压病史比较中差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 多元回归分析设计方案及变量赋值 以单因素分析结果($P<0.05$)作为多因素分析的资料样本,以糖尿病患者并发DR为因变量,以表1中具有统计学意义($P<0.05$)的因素为自变量,赋值1=DR发生,赋值0=DR未发生,建立Logistic回归分析模型,见表2。

2.4 DR发生的多因素分析 将单因素筛选的自变量带入多因素Logistic回归里面,分析显示,高龄(≥ 60 岁)、长糖尿病病程(≥ 10 a)、有眼科疾病史、有高血压病史、降糖药服用不规律均为糖尿病患者诱发DR的独立危险因素,见表3。

2.5 DR患者康柏西普治疗前后比较 DR组患者经康柏西普治疗2mo后,患者的PMT、血清中VEGF、IGF-1指标水平平均低于治疗前,BCVA与治疗前比较视力好转,且DR患者治疗前后的以上指标数据差异均具有统计学意义($P<0.01$),见表4。

3 讨论

随着糖尿病的发病率逐年升高,在糖尿病患者漫长的治疗过程中,由于各种因素的影响还会引起各种严重的并

表1 DR发生的单因素分析

因素		DR组(44例)	非DR组(113例)	t/χ^2	P
性别(例,%)	男	21(47.7)	60(53.1)	0.4	0.5
	女	23(52.3)	53(46.9)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		65.8 \pm 10.0	57.2 \pm 10.3	4.7	<0.01
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)		13.9 \pm 4.2	8.5 \pm 3.0	9.1	<0.01
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		25.1 \pm 2.0	24.6 \pm 2.0	1.5	0.1
吸烟史(例,%)	有	7(15.9)	15(13.3)	0.2	0.7
	无	37(84.1)	98(86.7)		
饮酒史(例,%)	有	12(27.3)	29(25.7)	0.0	0.8
	无	32(72.7)	84(74.3)		
教育程度(例,%)	初中及以下	10(22.7)	28(24.8)	0.2	0.9
	高中、中专	19(43.2)	50(48.7)		
	大专及以上	15(34.1)	35(31.0)		
冠心病史(例,%)	有	9(20.5)	22(19.5)	0.0	0.9
	无	35(79.6)	91(80.5)		
血脂病史(例,%)	有	11(25.0)	34(30.1)	0.4	0.5
	无	33(75.0)	79(69.9)		
眼科疾病史(例,%)	有	25(56.8)	30(26.6)	12.7	<0.01
	无	19(43.2)	83(73.5)		
降糖药服用情况(例,%)	规律	18(40.9)	84(74.3)	15.5	<0.01
	不规律	26(59.1)	29(25.7)		
高血压病史(例,%)	有	27(61.4)	30(26.6)	16.6	<0.01
	无	17(38.6)	83(73.5)		

表2 多元回归分析设计方案及变量赋值

因素	变量	赋值情况
DR发病	Y	发生=1,未发生=0
年龄	X1	≥ 60 岁=1,<60岁=0
糖尿病病程	X2	≥ 10 a=1,<10a=0
眼科疾病史	X3	有=1,无=0
高血压病史	X4	有=1,无=0
降糖药服用情况	X5	不规律=1,规律=0

表3 DR发生的多因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
年龄	0.3	0.8	2.9	1.8(1.4~2.0)	<0.01
糖尿病病程	0.4	0.8	3.0	1.2(1.1~1.6)	<0.01
眼科疾病史	0.4	0.7	3.0	1.5(1.1~1.8)	<0.01
高血压病史	0.4	0.5	3.5	1.6(1.3~1.9)	<0.01
降糖药服用情况	0.4	0.5	3.0	1.3(1.1~1.6)	<0.01

表4 DR患者康柏西普治疗前后比较

组别	例数/眼数	PMT(μ m)	VEGF(μ g/mL)	IGF-1(ng/mL)	BCVA(LogMAR)	$\bar{x}\pm s$
治疗前	44(63)	581.3 \pm 70.5	233.2 \pm 37.8	193.5 \pm 28.8	0.73 \pm 0.24	
治疗后	44(63)	372.2 \pm 54.4	105.8 \pm 23.7	115.4 \pm 30.8	0.54 \pm 0.17	
t		15.6	18.9	12.3	4.1	
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

发病。DR是众多糖尿病并发症中的一种眼底微血管病变性疾病,该病在临床上进展缓慢,在发病初期由于未有明显的症状,患者的视力未有急剧的下降,因此未能引起临床的高度重视,易造成患者最佳治疗时机的延误^[9-10]。

而随着疾病的进展,患者的视网膜病变加剧,患者视力和生活质量受到严重影响,甚至造成患者眼底出血和失明等严重后果。因此,对于糖尿病患病期间的DR发生的监测工作及发病主要影响因素的查找应作为重点工作,为指导

糖尿病患者治疗期间如何避免DR的发生有着重要意义。本研究以我院近期糖尿病患者发生DR的情况,采用回顾性病例调查分析的方式统计近期DR的发生率,并深入分析探讨影响DR发病的因素及探讨康柏西普治疗DR患者的效果。

在本研究中的结果显示,纳入观察的糖尿病患者157例中,经诊断确诊为发生DR患者共44例63眼,发生率高达28.0%,高于既往临床报道中15%~25%的发病率范围^[11]。分析其原因可能是本地区的糖尿病患者的自我保健意识不强、对糖尿病及其并发症的认识不够,糖尿病发病后血糖得不到有效地控制等导致病情的进展加重了各种并发症的诱发。将DR组患者与非DR组患者的基础资料和临床疾病资料进行单因素方差分析后得出,两组患者的性别、BMI、吸烟史、饮酒史、教育程度、冠心病史、血脂病史比较差异无统计学意义($P>0.05$),而两组患者糖尿病病程、年龄、眼科疾病史、降糖药服用情况、高血压病史比较具有统计学意义($P<0.05$)。进一步经Logistic多因素分析显示,高龄(≥ 60 岁)、长糖尿病病程($\geq 10a$)、有眼科疾病史、有高血压病史、降糖药服用不规律均为影响糖尿病患者发生DR的主要因素。高龄糖尿病患者,由于年龄的增长,机体各项器官功能随之下降,免疫力、抵抗力也大为减弱,在糖代谢紊乱的刺激下,更容易加重对全身其他器官包括视网膜的损伤,因而高龄糖尿病患者更易出现DR^[12-13]。随着糖尿病病程的延长,病情随之加重,进而也造成患者的视网膜病变可能性的增加^[14]。对于有其他眼科疾病史的患者,由于受到白内障、青光眼、视力减弱、眼睑病、视网膜疾病的影响,在外部糖代谢功能紊乱的前提下发生出现DR的机率增加^[15]。高血压病史患者的DR发病率显著升高,可能是因为患者血压水平的升高,加重了对视网膜微血管的负荷,破坏了患者的微血管内皮细胞,进而使得发生DR^[16]。而未规律服用降糖药物的患者,由于血糖水平得不到有效地控制,使得患者出现各种伴随并发症的可能性增加。通过上述的因素分析,糖尿病患者治疗期间应密切监测DR的发病影响因素,主要有患者的年龄(≥ 60 岁)、长病程($\geq 10a$)、眼科疾病史、高血压病史、降糖药服用不规律。

在本研究中,对DR患者给予康柏西普治疗,患者的PMT、血清中VEGF、IGF-1指标水平均低于治疗前,BCVA优于治疗前,疗效显著。这是因为康柏西普为抗VEGF融合蛋白类物质,能够特异性的结合患者体内的VEGF,并可对VEGF与其受体间的信号传递发挥竞争性抑制的作用。因VEGF是促血管生成因子,而康柏西普可以阻断VEGF的合成,降低血清中的VEGF水平,因此可抑制眼底处新生血管的形成,减少视网膜病变的发生、患者的眼底微血管出血、视网膜的增生增厚,患者的眼底水肿、出血等症状迅速改善,从而视力能够得到迅速恢复^[17-18]。

综上所述,采用单因素方差分析和多因素分析显示,

糖尿病病程越长、高龄患者、有眼科疾病史、高血压病史、降糖药服用不规律,这些影响因素均能诱发DR。因此,以上影响因素可应用于指导糖尿病患者规范合理地规避DR的发生。对于已经发生DR的患者,及时给予康柏西普治疗可获得较好的治疗效果。另外,本研究存在纳入的病例数较少,可能对结果产生一定的影响。

参考文献

- 1 杨宇,田敏,吕红彬.糖尿病视网膜病变的治疗进展.眼科新进展2015;35(5):497-500
- 2 刘玉华,高玲.糖尿病视网膜病变治疗研究现状、问题与展望.中华眼底病杂志2016;32(2):206-210
- 3 Tolentino MS, Tolentino AJ, Tolentino MJ. Current and investigational drugs for the treatment of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25(9):1-12
- 4 陈红. 2型糖尿病患者发生糖尿病视网膜病变的影响因素分析.江苏医药2017;43(8):592-594
- 5 Kim NH. Letter: Clinical Course and Risk Factors of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea (Diabetes Metab J 2016;40:482-93). *Diabetes Metab J* 2017;41(1):77-83
- 6 Ma J, Wang J, Liu Y, et al. Comparisons of serum miRNA expression profiles in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. *Clinics* 2017;72(2):111-115
- 7 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版).中国实用内科杂志2018;38(4):292-344
- 8 中华医学会眼科学会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年).中华眼科杂志2014;50(11):851-865
- 9 陈怡,吴盈盈,戴芳芳,等.温州市某医院2型糖尿病患者并发糖尿病性视网膜病变的危险因素分析.中国医院统计2018;25(6):16-19
- 10 Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, et al. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study. *Br J Ophthalmol* 2017;101(10):1346-1351
- 11 Huang K, Ma Y, Wang J, et al. The correlation between transcutaneous oxygen tension and microvascular complications in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complicat* 2017;31(5):886-891
- 12 刘永玲,高建,杨新宇.围手术期糖尿病视网膜病变患者的心理状态及其影响因素分析.中华疾病控制杂志2018;22(7):71-74
- 13 王岚,葛承辉,袁东方,等.糖尿病并发症筛查技术在城市社区的应用及并发症相关因素分析.全科医学临床与教育2018;16(4):13-17
- 14 Bakkar MM, Haddad MF, Gammoh YS. Awareness of diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10(7):435-441
- 15 Pan CW, Shan W, Qian DJ, et al. Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Diabetic Retinopathy among Adults with Known Type 2 Diabetes Mellitus in an Urban Community in China. *Ophthalmic Epidemiol* 2017;24(3):188-194
- 16 廖歆,杨美兰,左炜,等.绝经后2型糖尿病患者雌激素水平与视网膜病变的相关性分析.中国综合临床2018;34(3):263-267
- 17 肖紫云,李家璋,张茂菊,等.康柏西普对增殖型糖尿病视网膜病玻璃体切割术的影响.福建医科大学学报2017;51(3):195-198
- 18 曾苗,宋艳萍,丁琴.玻璃体腔注射康柏西普治疗病理性近视脉络膜新生血管疗效观察.中华眼底病杂志2016;32(1):17-21