

# 康柏西普在 PRP 治疗 SNPDR 合并 DME 的给药时机选择

张燕,冯劼,李培凤,金翼,肖泽锋

引用:张燕,冯劼,李培凤,等. 康柏西普在 PRP 治疗 SNPDR 合并 DME 的给药时机选择. 国际眼科杂志 2020; 20(11): 1950-1954

基金项目:武汉市卫生计生委科研基金资助项目(No.WX17C01)

作者单位:(430022)中国湖北省武汉市第一医院眼科

作者简介:张燕,女,硕士,主治医师,研究方向:眼底病、眼外伤。

通讯作者:张燕. deliazhang2012@sina.com

收稿日期:2020-03-31 修回日期:2020-10-14

## 摘要

**目的:**探讨玻璃体腔内注射康柏西普(IVC)联合全视网膜激光凝( PRP) 治疗合并黄斑水肿(DME)的重度非增殖性糖尿病性视网膜病变(SNPDR)患者的给药时机。

**方法:**前瞻性病例对照研究。选取2017-05/2018-10于我院确诊的合并DME的SNPDR患者85例85眼,随机分为三组:对照组29眼仅予以PRP治疗;IVC组28眼在IVC后1wk予以PRP;PRP组28眼在PRP后1wk予以IVC。随访12mo,观察治疗前及治疗后1、3、6、12mo最佳矫正视力(BCVA)、黄斑区中心凹厚度(CMT)变化,记录IVC频次。

**结果:**三组患者治疗后的BCVA较治疗前改善,CMT较治疗前降低( $P<0.05$ )。治疗后IVC组和PRP组BCVA优于对照组,CMT低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后3mo,ICV组BCVA( $0.24\pm 0.18$ , LogMAR)下降均较PRP组( $0.38\pm 0.29$ , LogMAR)明显( $P<0.05$ )。治疗后1、3mo,ICV组CMT( $313.89\pm 61.69$ ,  $287.64\pm 43.94\mu\text{m}$ )下降均较PRP组( $347.50\pm 56.55$ ,  $318.04\pm 49.33\mu\text{m}$ )明显( $P<0.05$ )。IVC给药频次为IVC组 $3.07\pm 1.33$ 次、PRP组 $3.93\pm 1.60$ 次( $P<0.05$ )。

**结论:**治疗合并DME的SNPDR患者,IVC联合PRP治疗优于单纯PRP治疗,且在PRP治疗之前予以抗VEGF药物,短期内BCVA提高、黄斑水肿减轻,长期观察可减少IVC次数,降低感染风险,减轻经济负担。

**关键词:**康柏西普;重度非增殖性糖尿病性视网膜病变;全视网膜激光凝;糖尿病性黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.24

## Timing of administration of Conbercept in the treatment of SNPDR with DME in PRP

Yan Zhang, Jie Feng, Pei-Feng Li, Yi Jin, Ze-Feng Xiao

**Foundation item:** Scientific Research Fund of Wuhan Municipal Health Commission (No.WX17C01)

Department of Ophthalmology, the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Yan Zhang. Department of Ophthalmology, the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China. deliazhang2012@sina.com

Received:2020-03-31 Accepted:2020-10-14

## Abstract

• **AIM:** To investigate the timing of using anti-VEGF drugs in severe non-proliferative diabetic retinopathy (SNPDR) patients with diabetic macular edema (DME) treated with intravitreal injection of Conbercept (IVC) combined with panretinal photocoagulation (PRP).

• **METHODS:** Totally 85 SNPDR patients (85 eyes) with DME diagnosed in our hospital from May 2017 to October 2018 were randomly divided into control group ( $n=29$  cases), IVC group ( $n=28$  cases), PRP group ( $n=28$  cases). The control group was treated with PRP only; the IVC group was given PRP 1wk after IVC; the PRP group was given IVC 1wk after PRP. The follow-up time was 12mo. Changes of the best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) were observed before and 1, 3, 6, 12mo after treatment, and the frequency of IVC were recorded.

• **RESULTS:** Compared with before treatment, the BCVA of the three groups after treatment improved, and the CMT decreased ( $P<0.05$ ). After treatment, the BCVA of the IVC group and the PRP group was better than the control group, and the CMT was lower than the control group ( $P<0.05$ ). 3mo after treatment, BCVA ( $0.24\pm 0.18$ , LogMAR) in the IVC group decreased more than that in the PRP group ( $0.38\pm 0.29$ , LogMAR) ( $P<0.05$ ). At 1 and 3mo after treatment, CMT in the IVC group ( $1\text{mo } 313.89\pm 61.69\mu\text{m}$ ,  $3\text{mo } 287.64\pm 43.94\mu\text{m}$ ) decreased more than that in the PRP group ( $1\text{mo } 347.50\pm 56.55\mu\text{m}$ ,  $3\text{mo } 318.04\pm 49.33\mu\text{m}$ ), and the difference was significant difference ( $P<0.05$ ). The frequency of IVC was ( $3.07\pm 1.33$ ) times in the IVC group and ( $3.93\pm 1.60$ ) times in the PRP group ( $P<0.05$ ).

• **CONCLUSION:** In SNPDR patients with DME, IVC combined with PRP is better than PRP alone. Anti-VEGF drugs before PRP can obtain better BCVA, reduce macular edema in the short-term observation. In long-term observation, it can also reduce the frequency of IVC, the risk of infection and the financial burden.

• **KEYWORDS:** Conbercept; severe non-proliferative diabetic retinopathy; panretinal photocoagulation; diabetic macular edema

**Citation:** Zhang Y, Feng J, Li PF, et al. Timing of administration of Conbercept in the treatment of SNPDR with DME in PRP. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(11):1950-1954

## 0 引言

重度非增殖性糖尿病性视网膜病变(severe non-proliferative diabetic retinopathy, SNPDR)<sup>[1]</sup>是非增殖性糖尿病性视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)最严重的一期,主要表现为微动脉瘤、出血斑点、硬性渗出、棉绒斑、静脉串珠状、视网膜内微血管异常(intraretinal microvascular abnormality, IRMA)以及糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)等。随病情进展,极可能出现视网膜新生血管,进展为增殖性糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR),引起玻璃体出血、纤维增生、牵拉性视网膜脱离、新生血管性青光眼,最终导致严重视力下降甚至完全失明<sup>[2]</sup>。因此,对SNPDR患者予以积极治疗对于糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的预后具有极其重要意义。全视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP)<sup>[3]</sup>是通过破坏病变区域视网膜血管,减少视网膜的耗氧量,降低眼内VEGF的表达,降低新生血管的生成,改善缺血视网膜的供氧状况,可有效控制病变进展。但SNPDR患者多合并DME<sup>[4]</sup>,部分患者PRP治疗后DME进一步加重。玻璃体腔注射康柏西普(intravitreal injection of Conbercept, IVC)<sup>[5]</sup>,能有效减少新生血管生成,减轻DME,保存患者视功能。本研究通过调整康柏西普的给药时机,探讨对于合并DME的SNPDR患者,IVC联合PRP治疗的最佳方案,旨在为临床工作提供参考依据。现将结果汇报如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 前瞻性病例对照研究。本研究收集2017-05/2018-10于我院就诊的合并DME的SNPDR患者85例85眼,其中男47例47眼,女38例38眼。入选标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁,无手术禁忌证,能耐受IVC及PRP治疗;(2)既往有糖尿病史,治疗前空腹血糖 $< 8\text{mmol/L}$ ,餐后2h血糖 $< 13.3\text{mmol/L}$ ;(3)根据眼底荧光素造影(fudus fluorescein angiography, FFA)检查确诊SNPDR,即FFA上有如下表现之一:四个象限中的每个象限均存在20个以上的视网膜内出血;两个或两个以上象限出现明确的静脉串珠;至少一个象限出现中重度IRMA,但不存在增殖表现。(4)OCT检查黄斑水肿符合中华眼科学会的DME标准<sup>[1]</sup>,即符合下列表现之一:距黄斑中心凹 $500\mu\text{m}$ 以内的视网膜增厚;距黄斑中心凹 $500\mu\text{m}$ 以内的硬性渗出,伴有相关的邻近视网膜增厚;距黄斑中心凹一个视盘直径范围内的 $\geq 1$ 个视盘面积的视网膜增厚区。(5)患者及家属均知情并愿意参与本研究,签署知情同意书;(6)患者依从性好,能完成不少于12mo的随访。排除标准:(1)患有眼表感染性疾病,合并严重角膜病、白内障、玻璃体积血等屈光间质混浊影响检查及治疗的患者;(2)不能坚持治疗及随访;(3)曾有葡萄膜炎、青光眼、眼部外伤、角膜移植、玻璃体手术或视网膜脱离等病史,影响视网膜功能;(4)已进行过光动力治疗、视网膜光凝、抗VEGF药物治疗或皮质类固醇等激素治疗;(5)曾有脑卒中、心脑血管供血不足、帕金森病、肝肾功能衰竭、恶性肿瘤、恶病质等全身情

况不良;(6)需要全身长期应用神经毒性药物、免疫抑制剂、皮质类固醇类药物治疗;(7)妊娠期或哺乳期妇女,年龄 $> 75$ 岁或不能耐受手术。采取随机数字表法将患者随机分为对照组29眼仅予以PRP治疗;IVC组28眼在IVC后1wk予以PRP;PRP组28眼在PRP后1wk予以IVC。三组患者性别、年龄、术前BCVA及黄斑区中心凹厚度(central macular thickness, CMT)比较无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。本研究已通过本院医学伦理委员会审查,所有患者及家属已知情并签署知情同意书,失访患者已从研究中剔除。

## 1.2 方法

**1.2.1 PRP** PRP前3d常规予以左氧氟沙星滴眼液点双眼(4次/d)。常规麻醉和散瞳后角膜放置广角眼底接触镜,采用532nm氩绿激光治疗仪以多点激光模式自血管弓以外向4个象限周边部区域行PRP治疗,光斑直径 $200\sim 300\mu\text{m}$ ,曝光时间 $0.05\sim 0.2\text{s}$ ,功率 $140\sim 300\text{mW}$ ,间距为1个光斑大小,强度为T<sub>so</sub>分级II~III级,根据患者病情严重程度和耐受情况分2~4次完成治疗,每次间隔7d,术后给予普拉洛芬滴眼液,4次/d,连用3d。

**1.2.2 IVC** IVC术前3d常规予以左氧氟沙星滴眼液点双眼(4次/d)。常规进行表面麻醉、散瞳及开睑,于颞下角巩膜缘后3.5mm处(睫状体平坦部)向玻璃体腔垂直进针并缓慢注入康柏西普 $0.05\text{mL}/2.5\text{mg}$ ( $10\text{mg}/0.2\text{mL}$ ),无菌棉签压迫止血。指测眼压高者,可放出少许前房水。予以妥布霉素地塞米松眼膏点眼,无菌纱布包术眼,术后予以左氧氟沙星滴眼液点术眼3d并监测眼压和眼部不适症状。IVC组及PRP组可根据病情予以重复IVC。按需给药的治疗标准参照国际通用标准(AURORA试验等)<sup>[1,5]</sup>,即:与之前治疗后最小CMT比较增加 $\geq 100\mu\text{m}$ ;与之前治疗后最好BCVA比较降低 $\geq 0.1$ ;任意OCT扫描线上新出现视网膜下积液,或持续不退的视网膜下积液,新出现的CNV或FFA上渗漏未消退,新的黄斑区出血或黄斑区出血 $\geq 0.5\text{PD}$ 。

**1.2.3 观察指标** 随访时间不少于12mo。观察治疗前及治疗后1、3、6、12mo最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯、OCT等检查。BCVA采用LogMAR视力,利用OCT自带软件进行分析和测量黄斑区中心凹厚度CMT,记录各组患者治疗后有黄斑水肿、视网膜渗出、玻璃体出血等并发症发生,以及玻璃体腔内注射康柏西普的频次。

统计学分析:采用SPSS 19.0统计软件进行结果分析。计量资料使用( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料以率(%)表示,用Fisher确切概率法进行比较。术前患者的基本资料先行单因素方差分析,同时检验方差齐性。在多个时间点的组间对比,先用重复测量数据的方差分析进行比较,若存在组间差异及时间差异,用LSD-*t*检验一步进行两两比较。两组IVC次数比较用独立样本*t*检验。以 $P < 0.05$ 作为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组患者治疗前后BCVA比较** 治疗前后三组BCVA比较,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}} = 3.131, P_{\text{时间}} = 0.018; F_{\text{组间}} = 16.022, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 1.854, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.068$ )。治疗后1、6mo对照组BCVA较治疗前差异具有统计学意义

表1 三组患者术前基本资料比较

分组	眼数	性别(男/女,例)	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	BCVA( $\bar{x}\pm s$ ,LogMAR)	CMT( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )
对照组	29	16/13	61.48 $\pm$ 11.45	0.42 $\pm$ 0.24	380.21 $\pm$ 71.13
IVC组	28	15/13	62.32 $\pm$ 8.82	0.45 $\pm$ 0.24	387.46 $\pm$ 62.45
PRP组	28	12/16	59.47 $\pm$ 9.52	0.45 $\pm$ 0.30	386.04 $\pm$ 39.15

注:对照组:仅予以PRP治疗;IVC组:在IVC后1wk予以PRP;PRP组:在PRP后1wk予以IVC。

表2 三组患者治疗前后BCVA比较

分组	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo	治疗后12mo
对照组	29	0.42 $\pm$ 0.24	0.53 $\pm$ 0.30 <sup>a</sup>	0.49 $\pm$ 0.28	0.55 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>	0.40 $\pm$ 0.26
IVC组	28	0.45 $\pm$ 0.24	0.24 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	0.24 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	0.30 $\pm$ 0.26	0.26 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>
PRP组	28	0.45 $\pm$ 0.30	0.36 $\pm$ 0.27	0.38 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>	0.35 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	0.27 $\pm$ 0.30 <sup>a</sup>
$t_1, P_1$		-0.422, 0.674	4.027, <0.001	3.717, <0.001	3.734, <0.001	1.956, 0.054
$t_2, P_2$		-0.474, 0.637	2.281, 0.025	1.605, 0.103	2.993, 0.004	1.806, 0.075
$t_3, P_3$		-0.052, 0.959	-1.731, 0.087	-2.049, 0.044	-0.735, 0.464	-0.149, 0.882

注:对照组:仅予以PRP治疗;IVC组:在IVC后1wk予以PRP;PRP组:在PRP后1wk予以IVC。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组术前。 $t_1, P_1$ :对照组 vs IVC组; $t_2, P_2$ :对照组 vs PRP组; $t_3, P_3$ :IVC组 vs PRP组。

表3 三组患者治疗前后CMT比较

分组	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo	治疗后12mo
对照组	29	380.21 $\pm$ 71.13	383.31 $\pm$ 64.89	347.48 $\pm$ 64.42	321.97 $\pm$ 62.33 <sup>a</sup>	319.76 $\pm$ 66.74 <sup>a</sup>
IVC组	28	387.46 $\pm$ 62.45	313.89 $\pm$ 61.69 <sup>a</sup>	287.64 $\pm$ 43.94 <sup>a</sup>	278.86 $\pm$ 39.47 <sup>a</sup>	274.21 $\pm$ 52.78 <sup>a</sup>
PRP组	28	386.04 $\pm$ 39.15	347.50 $\pm$ 56.55 <sup>a</sup>	318.04 $\pm$ 49.33 <sup>a</sup>	290.29 $\pm$ 50.20 <sup>a</sup>	276.25 $\pm$ 57.28 <sup>a</sup>
$t_1, P_1$		-0.462, 0.645	4.282, <0.001	4.228, <0.001	3.149, 0.002	2.898, 0.005
$t_2, P_2$		-0.374, 0.712	2.209, 0.03	2.080, 0.041	2.314, 0.023	2.768, 0.007
$t_3, P_3$		0.090, 0.928	-2.055, 0.043	-2.192, 0.036	-0.828, 0.41	-0.128, 0.898

注:对照组:仅予以PRP治疗;IVC组:在IVC后1wk予以PRP;PRP组:在PRP后1wk予以IVC。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组术前。 $t_1, P_1$ :对照组 vs IVC组; $t_2, P_2$ :对照组 vs PRP组; $t_3, P_3$ :IVC组 vs PRP组。

( $P < 0.05$ );治疗后1、3、12mo IVC组BCVA较治疗前改善,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后3、6、12mo PRP组BCVA较治疗前改善,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后1、3、6mo IVC组与对照组BCVA相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后1、6mo PRP组与对照组相比BCVA有改善,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后3mo,ICV组与PRP组BCVA相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2及图1。

**2.2 三组患者治疗前后CMT比较** 治疗前后三组患者CMT比较,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}} = 43.514, P_{\text{时间}} < 0.001$ ;  $F_{\text{组间}} = 19.969, P_{\text{组间}} < 0.001$ ;  $F_{\text{组间}\times\text{时间}} = 2.031, P_{\text{组间}\times\text{时间}} = 0.043$ )。对照组治疗后6、12mo CMT均较治疗前下降,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );IVC组及PRP组治疗后1、3、6、12mo CMT均较治疗前下降,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组相比,IVC组及PRP组治疗后1、3、6、12mo CMT均下降,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后1、3mo,ICV组与PRP组相比CMT均下降,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3及图2。

**2.3 IVC组和PRP组IVC频次比较** 随访12mo,IVC组平均IVC给药频次为3.07 $\pm$ 1.33次,PRP组平均IVC给药频次为3.93 $\pm$ 1.60次,两组差异具有统计学意义( $t = -2.352, P < 0.05$ )。

**2.4 三组患者病变进展情况比较** 对照组有4眼(14%)出现视网膜新生血管,最终进展为PDR,ICV组有1眼

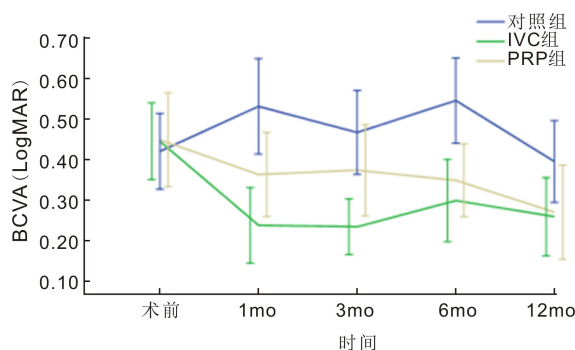


图1 三组患者治疗前后BCVA多线图。

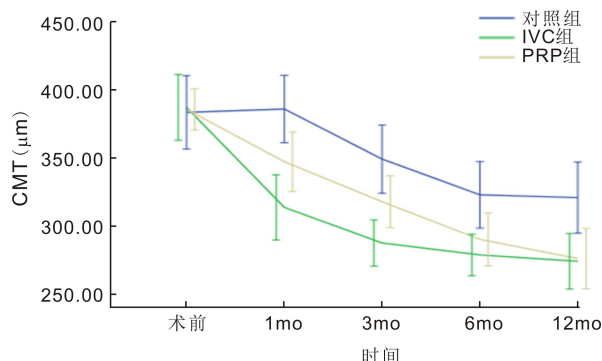


图2 三组患者治疗前后CMT比较。

(4%),PRP组有2眼(7%),三组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

DR 是世界范围内视力丧失的主要原因之一<sup>[2]</sup>。SNPDR<sup>[1]</sup>是非增殖性糖尿病性视网膜病变的最严重的一期,ETDRS 研究表明 11.3% 的 SNPDR 患者可发展为 PDR,引起玻璃体出血、纤维增生、牵拉性视网膜脱离、新生血管性青光眼,最终导致严重视力下降甚至完全失明。因此,积极治疗 SNPDR 对于 DR 的预后具有极其重要意义。

2014 年《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南》<sup>[1]</sup>中指出,SNPDR 最常规的治疗方法 PRP。但临床上 SNPDR 患者多合并 DME,DME 极具破坏性,是 SNPDR 视力减退最常见的原因<sup>[4]</sup>。PRP 不能有效减轻 DME,部分患者 PRP 术后黄斑水肿进一步加重,使患者视功能进行性下降。

本研究中,对照组单纯予以 PRP 治疗,其 LogMAR 视力在 1、6mo 是增加的,这可能与部分患者 PRP 治疗后 DME 加重有关<sup>[4]</sup>。对照组 CMT 在早期(1、3mo)无变化,而在晚期(6、12mo)均有下降。这说明 PRP 不能在短期内缓解黄斑水肿,但可有效控制病变进展,随着视网膜缺血缺氧的改善,患者最终视功能维持稳定。

研究表明,相当多的糖尿病患者在血糖控制平稳后仍然出现严重的 PDR 表现,最终导致失明,这与糖尿病患者眼内血管因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等高表达密切相关。国内外许多学者研究表明抗 VEGF 药物在 DME 的治疗中优于激光及糖皮质激素,特别是对于早期 DR 患者<sup>[6-7]</sup>。2014 年《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南》中明确指出,针对 DME 建议予以抗 VEGF 治疗<sup>[1]</sup>。目前有多种抗 VEGF 药物(Avastin、Lucentis、Macugen、Aflibercept/Conbercept)已用于临床<sup>[7]</sup>。READ、RIDE、RESTORE 等大样本临床研究表明,玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物安全、有效、副作用少,目前已成为 DME 的首选治疗之一。康柏西普(Conbercept)<sup>[5,8-9]</sup>是中国自主研发的新一代 VEGF 受体融合蛋白,也是中国首个获得世界卫生组织国际通用名的拥有自主知识产权的生物 I 类新药。它能完全穿透血-眼屏障,竞争性抑制 VEGF-A、VEGF-B、PlGF 与受体结合,并阻止 VEGF 家族受体的激活,从而抑制内皮细胞的增殖和血管生成。康柏西普具有多靶点、亲和力强、作用时间长等优点,目前已成为临床医生治疗 DME 的最佳治疗方法之一<sup>[5]</sup>,与雷珠单抗相比,给药频次少,对于视力低于 20/50 的患者效果更好<sup>[8-9]</sup>。

对于合并 DME 的 PDR 患者,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物联合玻璃体切割术中 PRP 治疗可取得较好的疗效<sup>[10-12]</sup>,对于合并 DME 的 NPDR 患者抗 VEGF 药物联合激光治疗可改善 BCVA、降低 CMT<sup>[13-14]</sup>。主要原因在于抗 VEGF 药物可以降低 PRP 的副作用(减轻 DME、玻璃体积血、激光损伤),解决 PRP 遗留问题(促进 DME 及视盘新生血管消退、VH 吸收),为 PRP 顺利完成创造条件。VISTA 及 VIVID 研究表明,在抗 VEGF 联合视网膜光凝治疗 DME 的患者中,无论是先予以视网膜光凝还是先抗 VEGF,在治疗后的各个时间点 BCVA 均有提高,CMT 均有所下降。侯力华等<sup>[13]</sup>用 IVC 联合 PRP 治疗合并 DME 的 NPDR、SNPDR 及 PDR 患者,治疗后 1wk、1、3、6、12mo 的 BCVA 均优于激光组,CMT 均低于激光组。日本 27 间医疗机构的 2049 眼的 2a 随访的回顾性分析表明:BCVA

(LogMAR)的 2a 平均改善为 $-0.04 \pm 0.40$ ,并且在 46.3% 的眼睛中获得的最终 BCVA $>20/40$ 。抗 VEGF 单一疗法组(A 组,427 眼),抗 VEGF 联合疗法组(B 组,807 眼)和未进行抗 VEGF 疗法的组(C 组,815 眼)的 BCVA 平均改善为 $-0.09 \pm 0.39$ , $-0.02 \pm 0.40$ 和 $-0.05 \pm 0.39$ ,并且最终 BCVA $>20/40$  的眼睛百分比分别为 49.4%,38.9% 和 52.0%<sup>[15]</sup>。本研究选取合并 DME 的 SNPDR 患者,与治疗前相比,IVC 联合 PRP 治疗合并 DME 的 SNPDR(无论是先予以 IVC 或者 PRP 治疗),在大部分时间点 BCVA 均优于单纯 PRP 治疗(对照组),在 1、3、6、12mo CMT 不同程度下降。这说明 IVC 联合 PRP 治疗效果优于单纯 PRP 治疗,与国内外者研究结果基本一致。

对于 PDR 患者,目前主张在玻璃体切割术前 3~7d 使用抗 VEGF 药物<sup>[10-12]</sup>,但对于合并 DME 的 SNPDR 患者,抗 VEGF 药物究竟应在 PRP 之前还是之后使用,尚无定论。部分学者先完成 PRP 治疗,降低病变进展风险,再予以玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,但 PRP 可能加重患者 DME,最终可能增加患者玻璃体腔注药频次,增加患者感染风险及经济负担。还有部分学者主张先予以玻璃体腔注射抗 VEGF 药物<sup>[13]</sup>,减轻黄斑水肿,再行 PRP 术,这样能有效保存患者中心视力,但少数患者病情加重出现玻璃体积血,甚至需要玻璃体切除手术治疗。本研究基于国内外研究现状,探讨在合并 DME 的 SNPDR 患者中抗 VEGF 药物的给药时机选择。结果表明,治疗后 3mo,IVC 组较 PRP 组的 BCVA 有改善,CMT 下降更加明显,差异具有统计学意义。故在 3mo 内,对于合并 DME 的 SNPDR 患者而言,先予以 IVC 再行 PRP 在早期可以获得较好的视功能、减轻黄斑水肿。抗 VEGF 药物价格昂贵,患者经济负担重,且需要多次玻璃体腔内注药,眼内感染风险随玻璃体腔注射次数增加而增加,如能减少注射次数,就能减轻患者经济负担,减少感染的发生。本文中随访 12mo,IVC 组的平均 IVC 次数要低于 PRP 组。这说明,对于合并 DME 的 SNPDR 患者,先予以 IVC 治疗可在 12mo 内减少患者 IVC 的给药次数,降低患者感染风险,减轻经济负担。

PRP 通过在视网膜脉络膜造成凝固效应,破坏病变区域的视网膜血管,减少视网膜耗氧量,降低眼内 VEGF 的表达,减少新生血管的生成<sup>[3]</sup>。本研究三组中均有部分患者进展为 PDR(对照组 14%,ICV 组 4%,PRP 组 7%),三组对比差异不具有统计学意义。这表明抗 VEGF 治疗虽能降低眼内 VEGF 浓度,减轻 DME,降低出血风险,但它并不是患者最终是否进展为 PDR 的重要决定因素,视网膜的缺血缺氧程度才是进展为 PDR 的重要决定因素。故 PRP 治疗在 SNPDR 中还是具有重要地位,不能用 IVC 替代 PRP 治疗,但合理运用抗 VEGF 治疗可以让 SNPDR 患者获得较好的视功能。

综上所述,在合并 DME 的 SNPDR 患者中,IVC 联合 PRP 治疗优于单纯 PRP 治疗,且在 PRP 治疗之前予以玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物,短期内可以获得更佳的 BCVA,减轻黄斑水肿,长期观察可减少 IVC 次数,降低患者感染风险,减轻经济负担。

#### 参考文献

1 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

2 Cheloni R, Gandolfi SA, Signorelli C, *et al.* Global prevalence of diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(3):e022188

3 Royle P, Mistry H, Auguste P, *et al.* Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(51):1-247

4 Cohen SR, Gardner TW. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 2016;55:137-146

5 Moshfeghi DM, Kaiser PK, Michels S, *et al.* The Role of Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(6 Suppl):S4-S14

6 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Gladdman AR, *et al.* Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372(13):1193-1203

7 de Oliveira Dias JR, de Andrade GC, Novais EA, *et al.* Fusion proteins for treatment of retinal diseases: aflibercept, ziv-aflibercept, and conbercept. *Int J Retina Vitreous* 2016;2:3

8 Lally DR, Shah CP, Heier JS. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol* 2016;61(6):759-768

9 Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, *et al.* Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(12):1-10

10 Yang XC, Xu JB, Wang RL, *et al.* A randomized controlled trial of Conbercept pretreatment before vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* 2016;2016:2473234

11 尹妮,赵帅,朱红娜.康柏西普预处理联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变.眼科新进展 2017;37(8):770-772

12 刘青,艾明.雷珠单抗联合全视网膜光凝辅助玻璃体切割手术治疗糖尿病视网膜病变.国际眼科杂志 2016;16(9):1637-1640

13 侯力华,王敏,杜建英,等.玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜光凝治疗 DR 合并 DME 的疗效.国际眼科杂志 2018;18(5):930-933

14 畅立斌,袁梦克,魏航,等.玻璃体腔注射 Conbercept 联合视网膜光凝治疗糖尿病黄斑水肿的疗效研究.中国实用眼科杂志 2016;34(7):712-715

15 Masahiko S, Shigehiko K, Daisuke M, *et al.* Real-world management of treatment-naïve diabetic macular edema in Japan: two-year visual outcomes with and without anti-VEGF therapy in the STREAT-DME study. *Br J Ophthalmol* 2020;104(9):1209-1215