

# 康柏西普治疗糖尿病患者白内障术后不同类型黄斑水肿的疗效

郑华宾, 宫月荣, 曹晓宁, 李卫国, 张培培

引用: 郑华宾, 宫月荣, 曹晓宁, 等. 康柏西普治疗糖尿病患者白内障术后不同类型黄斑水肿的疗效. 国际眼科杂志 2020; 20(11): 1967-1970

作者单位: (256603) 中国山东省滨州市, 滨州医学院附属医院眼科

作者简介: 郑华宾, 毕业于天津医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病的诊断与治疗。

通讯作者: 张培培, 毕业于潍坊医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病的诊断与治疗. [zhangpei2016@126.com](mailto:zhangpei2016@126.com)

收稿日期: 2020-04-17 修回日期: 2020-10-14

## 摘要

**目的:** 观察康柏西普治疗糖尿病患者白内障术后不同类型黄斑水肿的疗效。

**方法:** 选取 2017-01/2018-12 于我院行白内障超声乳化联合人工晶状体植入术后视力再次下降并确诊为黄斑水肿的糖尿病患者 52 例 52 眼。根据黄斑水肿 OCT 分型, 将发生弥漫性黄斑水肿者 18 眼纳入 DRT 组, 发生黄斑囊样水肿者 20 眼纳入 CME 组, 发生浆液性视网膜脱离者 14 眼纳入 SRD 组, 均按照 1+PRN 方案行玻璃体腔注射康柏西普。治疗(首次玻璃体腔注射)后随访 12mo, 观察并比较各组患者最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(CMT), 并记录药物注射次数。

**结果:** 三组患者治疗前 BCVA 和 CMT 无明显差异, 但 DRT 组黄斑水肿发病时间明显短于 CME 组和 SRD 组 ( $P < 0.05$ )。治疗后 1mo, 三组患者 BCVA 和 CMT 均明显好转, 且治疗后 3mo 起, 三组患者 BCVA 和 CMT 继续好转并逐渐稳定, 与治疗前比较均明显改善 ( $P < 0.05$ )。治疗后 1、3、6、12mo, DRT 组和 CME 组患者 BCVA 和 CMT 均好于 SRD 组 ( $P < 0.05$ ), 但 DRT 组与 CME 组之间无明显差异 (均  $P > 0.05$ )。三组患者药物注射次数分别为  $3.2 \pm 0.9$ 、 $2.9 \pm 0.8$ 、 $4.1 \pm 1.1$  次, SRD 组注射次数明显多于 DRT 组和 CME 组 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** 糖尿病患者白内障术后黄斑水肿应早期干预, 康柏西普可以有效改善白内障术后不同类型黄斑水肿患者的视力, 减轻黄斑水肿。

**关键词:** 康柏西普; 糖尿病; 白内障; 黄斑水肿; 玻璃体腔注射

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.28

## Curative effect of Conbercept for different types of macular edema after cataract surgery with diabetes

Hua-Bin Zheng, Yue-Rong Gong, Xiao-Ning Cao, Wei-Guo Li, Pei-Pei Zhang

Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital,

Binzhou 256603, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Pei-Pei Zhang. Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China. [zhangpei2016@126.com](mailto:zhangpei2016@126.com)

Received: 2020-04-17 Accepted: 2020-10-14

## Abstract

• **AIM:** To observe the efficacy of Conbercept for different types of macular edema after cataract surgery with diabetes.

• **METHODS:** Totally 52 cases (52 eyes) of macular edema (ME) patients after cataract surgery with diabetes were selected between Jan 2017 and Dec 2018. According to the morphologies of ME through optical coherence tomography (OCT), patients were divided into 3 groups, diffuse retinal thickening (DRT group) with 18 cases (18 eyes), cystoid macular edema (CME group) with 20 cases (20 eyes) and serous retinal detachment (SRD group) with 14 cases (14 eyes). All the patients received intravitreal injection of Conbercept by using 1 + PRN method and followed up for 12mo after treatment. The best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) and injection times were recorded and compared.

• **RESULTS:** Before treatment, the differences of BCVA and CMT among 3 groups were not statistically significant, while the course of ME in DRT group was shorter than CME group and SRD group ( $P < 0.05$ ). 1mo after treatment, the BCVA and CMT in 3 groups were improved significant, and beginning at 3mo, the BCVA and CMT in 3 groups were continue to improve and stabilize, they were improved significant compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). 1mo, 3mo, 6mo and 12mo after treatment, the BCVA and CMT in DRT group and CME group is better than SRD group ( $P < 0.05$ ), while the BCVA and CMT among DRT group and CME group were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The injection times in 3 groups was  $3.2 \pm 0.9$ ,  $2.9 \pm 0.8$  and  $4.1 \pm 1.1$ , the injection times in SRD group was the most frequent in 3 groups ( $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** ME after cataract surgery with diabetes should be treated early. Conbercept could improve BCVA and CMT in different types of ME after cataract surgery with diabetes effectively.

• **KEYWORDS:** Conbercept; diabetes; cataract; macular edema; intravitreal injection

**Citation:** Zheng HB, Gong YR, Cao XN, et al. Curative effect of Conbercept for different types of macular edema after cataract surgery with diabetes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(11): 1967-1970

## 0 引言

黄斑水肿(macular edema, ME)是白内障术后视力下降的主要原因之一,约0.1%~8%的白内障患者术后可有明显ME的表现<sup>[1]</sup>。多数情况下,白内障术后ME为自限性疾病,但仍有部分患者视力会随着时间推移而损伤加重<sup>[2]</sup>。研究发现,糖尿病是白内障术后ME的独立危险因素,其发生与术前糖尿病的严重程度相关,因此糖尿病患者白内障术后出现的ME多需积极治疗<sup>[3]</sup>。目前糖尿病患者白内障术后ME的治疗方法包括糖皮质激素、抗血管内皮生长因子(VEGF)药物及视网膜激光光凝治疗等,而抗VEGF药物治疗起到了重要的作用<sup>[4]</sup>。但糖尿病患者白内障术后ME对抗VEGF药物治疗反应不一。本研究对糖尿病患者白内障术后ME进行分型并分析抗VEGF药物对其治疗的效果,现将结果汇报如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 前瞻性研究。选取2017-01/2018-12于我院行白内障超声乳化联合人工晶状体植入术后视力再次下降并确诊为ME的糖尿病患者57例57眼,排除失访患者5例5眼,最终纳入患者52例52眼,其中男28例,女24例,年龄48~75(平均63.6±7.4)岁。根据光学相干断层扫描(OCT)显示的黄斑区视网膜形态,参考文献<sup>[5]</sup>的分型方法,将患者分为3组,以黄斑区大于2个视盘直径面积视网膜海绵状水肿,视网膜内层弥漫性弱反射为发生弥漫性黄斑水肿,纳入DRT组(18眼);以黄斑区视网膜内层强反射形成大小不一的弱反射囊腔为发生黄斑囊样水肿,纳入CME组(20眼);以黄斑中心凹增厚伴中心凹下液体体积聚及视网膜浆液性脱离为发生浆液性视网膜脱离,纳入SRD组(14眼)。三组患者基线资料比较,年龄、性别、治疗前最佳矫正视力(BCVA)和黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ );三组患者ME发病时间差异有统计学意义, DRT组明显短于CME组和SRD组(均 $P<0.05$ ,表1)。本研究经伦理委员会审核批准,所有入选患者均了解本研究的内容及目的,并签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** (1)有糖尿病病史,血糖控制稳定,术前糖化血红蛋白 $<8\%$ ; (2)常规行白内障超声乳化联合人工晶状体植入手术,术前无ME,术中无相关并发症发生; (3)白内障术后确诊为ME,非甾体抗炎药及激素类滴眼液治疗无明显改善, CMT $>300\mu\text{m}$ ; (4)术前及术后随访能配合并完成各项检查。

**1.1.2 排除标准** (1)合并葡萄膜炎、青光眼、视神经病变等其他影响视功能的疾病; (2)有玻璃体手术史; (3)屈光间质明显混浊,无法获取理想的光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)黄斑区扫描结果; (4)需长期服用糖皮质激素; (5)肝肾功能严重异常或严重心脑血管疾病及有过敏史者; (6)曾行玻璃体腔药物注射。

## 1.2 方法

**1.2.1 玻璃体腔注射** 所有患者均采用1+PRN方案进行玻璃体腔注射康柏西普眼用注射液(Conbercept)治疗,参考文献<sup>[6]</sup>的规范进行操作:术前点盐酸丙美卡因滴眼液3次行表面麻醉,常规消毒、铺无菌洞巾,开睑器开睑,5%聚维酮碘冲洗结膜囊30s,生理盐水冲洗,选取颞下或鼻

下位置,于角膜缘后3.5~4mm处进针穿刺进入玻璃体腔,注入康柏西普0.5mg/0.05mL(成都康弘生物科技有限公司,10mg/mL),拔针后棉签按压穿刺点,结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏,包眼。注射前3d及注射后4d,点抗生素滴眼液,4次/d。嘱患者定期复查,若OCT检查显示ME复发或加重(OCT测量CMT较上次复查增加超过 $100\mu\text{m}$ )则再次注射康柏西普。

**1.2.2 观察指标** 治疗(首次玻璃体腔注射)后1、3、6、12mo复查,行裂隙灯显微镜检查、非接触眼压测量、BCVA检查(采用ETDRS视力表检查,结果转换为LogMAR视力进行统计分析)、散瞳眼底检查、CMT测量(OCT检查),并记录各组患者玻璃体腔注射次数。

统计学分析:应用SPSS 19.0统计软件进行分析。计量资料均符合正态分布,以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,三组间比较采用单因素方差分析;三组间多个时间点的比较采用重复测量数据的方差分析,若差异有统计学意义,进一步组间和组内两两比较均采用LSD- $t$ 检验。计数资料的组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组患者治疗前后BCVA比较** 治疗前后,三组患者BCVA差异有统计学意义( $F_{\text{时间}}=184.190, P_{\text{时间}}<0.001$ ;  $F_{\text{组间}}=18.953, P_{\text{组间}}<0.001$ ;  $F_{\text{交互}}=49.886, P_{\text{交互}}<0.001$ ),见表2。治疗后1mo,各组患者BCVA均明显好转;治疗后3mo起,各组患者BCVA继续好转并逐渐稳定,与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后各时间点, DRT组和CME组患者BCVA均好于SRD组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但DRT组与CME组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 三组患者治疗前后CMT比较** 治疗前后,三组患者CMT差异有统计学意义( $F_{\text{时间}}=603.551, P_{\text{时间}}<0.001$ ;  $F_{\text{组间}}=3.391, P_{\text{组间}}<0.001$ ;  $F_{\text{交互}}=14.561, P_{\text{交互}}<0.001$ ),见表3。治疗后1mo,各组患者CMT均明显好转;治疗后3mo起,各组患者CMT继续好转并逐渐稳定,与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后各时间点, SRD组患者CMT均大于DRT组和CME组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但DRT组与CME组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3 三组患者玻璃体腔注药次数比较** 随访至首次玻璃体腔注射后12mo, DRT组、CME组、SRD组患者玻璃体腔注射康柏西普平均次数分别为 $3.2\pm 0.9$ 、 $2.9\pm 0.8$ 、 $4.1\pm 1.1$ 次,差异有统计学意义( $F=4.889, P=0.012$ ),其中SRD组注射次数多于DRT组和CME组,差异有统计学意义( $P=0.020, 0.004$ ), DRT组注射次数多于CME组,但差异无统计学意义( $P=0.560$ )。

## 3 讨论

白内障术后ME的发生机制尚不明确,研究认为术后微环境的改变和炎症反应是ME形成的主要原因<sup>[7]</sup>。白内障术后眼内前列腺素等炎性介质释放增多,破坏了血-视网膜屏障及血-房水屏障,视网膜毛细血管通透性增加,血浆内蛋白成分及非蛋白成分从血管内渗出,导致黄斑区视网膜细胞内及细胞间液体积聚,出现ME<sup>[8-9]</sup>。糖尿病则是这一过程的独立危险因素,可促进炎性介质的释

表 1 三组患者基线资料比较

组别	例数/眼数	年龄	性别	ME 发病时间	BCVA	CMT
		( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	(男/女, 例)	( $\bar{x} \pm s$ , wk)	( $\bar{x} \pm s$ , LogMAR)	( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{m}$ )
DRT 组	18/18	65.1 $\pm$ 7.5	11/7	4.1 $\pm$ 1.3	0.69 $\pm$ 0.15	441.8 $\pm$ 71.8
CME 组	20/20	63.1 $\pm$ 7.9	11/9	5.3 $\pm$ 1.6	0.73 $\pm$ 0.10	497.2 $\pm$ 95.8
SRD 组	14/14	62.5 $\pm$ 6.7	6/8	5.7 $\pm$ 1.7	0.76 $\pm$ 0.13	482.2 $\pm$ 85.4
$F/\chi^2$		0.580	1.073	4.942	0.966	2.082
$P$		0.564	0.585	0.011	0.388	0.136

注: DRT 组: 弥漫性黄斑水肿; CME 组: 黄斑囊样水肿; SRD 组: 浆液性视网膜脱离。

表 2 三组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	( $\bar{x} \pm s$ , LogMAR)				
		治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
DRT 组	18	0.69 $\pm$ 0.15	0.36 $\pm$ 0.07	0.31 $\pm$ 0.08	0.26 $\pm$ 0.07	0.22 $\pm$ 0.08
CME 组	20	0.73 $\pm$ 0.15	0.30 $\pm$ 0.13	0.22 $\pm$ 0.09	0.19 $\pm$ 0.08	0.20 $\pm$ 0.07
SRD 组	14	0.76 $\pm$ 0.13	0.54 $\pm$ 0.13	0.46 $\pm$ 0.14	0.44 $\pm$ 0.17	0.41 $\pm$ 0.15

注: DRT 组: 弥漫性黄斑水肿; CME 组: 黄斑囊样水肿; SRD 组: 浆液性视网膜脱离。

表 3 三组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{m}$ )				
		治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
DRT 组	18	441.8 $\pm$ 71.8	350.4 $\pm$ 62.5	314.1 $\pm$ 63.4	305.9 $\pm$ 64.0	297.9 $\pm$ 64.0
CME 组	20	497.2 $\pm$ 95.8	346.7 $\pm$ 70.1	296.1 $\pm$ 66.3	308.5 $\pm$ 62.2	298.4 $\pm$ 62.4
SRD 组	14	482.2 $\pm$ 85.4	406.4 $\pm$ 83.1	384.7 $\pm$ 80.5	365.1 $\pm$ 80.6	349.3 $\pm$ 81.4

注: DRT 组: 弥漫性黄斑水肿; CME 组: 黄斑囊样水肿; SRD 组: 浆液性视网膜脱离。

放<sup>[3]</sup>。目前临床上将非甾体抗炎药及糖皮质激素作为治疗白内障术后 ME 的一线治疗药物, 但对于治疗效果欠佳。

近年来临床研究表明, 抗 VEGF 治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)取得了良好的效果<sup>[10-11]</sup>。康柏西普眼用注射液是我国自主研发并获得国际通用名和全部自主知识产权的生物类药物<sup>[12]</sup>。康柏西普作为新一代抗 VEGF 融合蛋白类药物, 具有亲和力强、作用靶点多、作用时间长等特点, 可以与人免疫蛋白 Fc 片段重组, 竞争性抑制 VEGF 与受体结合, 阻止 VEGF 家族受体的激活, 从而抑制视网膜新生血管的形成, 减少血-视网膜屏障功能破坏, 达到促进 ME 吸收的治疗效果, 目前已被广泛应用于 DME 的治疗<sup>[13-14]</sup>。因此, 本研究将其用于白内障术后 ME 长期不能消退的糖尿病患者的治疗, 结果证实, 玻璃体腔注射康柏西普可以有效改善患者的视力, 促进 ME 吸收, 降低 CMT。

研究表明, 视网膜疾病的视力预后与黄斑区外界膜及椭圆体带的完整性有关<sup>[15-17]</sup>。外界膜可以阻止内层视网膜血管中的蛋白成分和其他大分子物质的迁移, 椭圆体带位于视网膜色素上皮层与外界膜之间, 是视敏度最强、感光细胞最密集的区域。本研究发现, 不同类型的 ME 患者应用康柏西普治疗后 BCVA、CMT 及注射次数有差别。Sheu 等<sup>[18]</sup>认为 DRT 是 ME 的早期阶段。本研究中, DRT 组患者 ME 发病时间及治疗前 CMT 均小于 CME 组和 SRD 组, 故认为其为 ME 的早期阶段是合理的。我们推测该阶段患者的外界膜及椭圆体带无明显损伤, 故 DRT 组患者抗 VEGF 治疗使水肿消退后, 视力恢复较好, 且不易复发。发生 CME 时, 液体主要积聚于结构疏松的外丛状层及内

核层, 由 Henle 纤维分隔成囊腔, 并向中央区扩散, 容易破坏黄斑区内层视网膜的结构, 多不累及外界膜及椭圆体带, 故水肿消退后, CME 患者视力及 CMT 多可恢复。而发生 SRD 时, 血管内液体成分积聚于视网膜外层, 容易损伤黄斑区外界膜及椭圆体带结构, 即使 ME 能够消退, 其完整性也很难恢复, 故视力及 CMT 恢复相对较差, 且 ME 易复发。

综上所述, 糖尿病患者白内障术后 ME 的发生应考虑尽早治疗, 预后更佳。玻璃体腔注射康柏西普能有效改善患者视力, 减轻 ME, 且 DRT 和 CME 患者平均注射次数少, 疗效更佳, SRD 患者平均注射次数较多, 疗效也较差。因此, 我们推测可以通过观察糖尿病患者白内障术后 ME 的类型来预测预后及治疗的难易程度。但本研究样本量较小、随访时间较短, 后期还需进一步行大样本随机对照临床试验加以验证, 使研究结果更具指导意义。

参考文献

- 1 Daien V, Papinaud L, Domerg C, et al. Incidence and characteristics of cystoid macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 2016; 123(3): 663-664
- 2 皇甫镜如, 严宏. 白内障术后黄斑水肿的诊治新进展. *中华实验眼科杂志* 2019; 37(4): 312-315
- 3 Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, et al. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes. *Ophthalmology* 2016; 123(2): 316-323
- 4 鲁铭, 朱晶, 肖泽锋. 康柏西普玻璃体内注射治疗白内障术后黄斑水肿的疗效观察. *眼科新进展* 2018; 38(9): 873-875
- 5 Erol N, Gursoy H, Kimyon S, et al. Vision, retinal thickness, and foveal avascular zone size after intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Adv Ther* 2012; 29(4): 359-369



6 邵毅. 玻璃体内注射技术规范-2018年欧洲视网膜专家学会共识解读. *眼科新进展* 2018; 38(12): 1101-1104

7 冯海晓, 王艳芬, 郑玉萍, 等. 玻璃体腔注射改良低剂量曲安奈德治疗白内障术后黄斑囊样水肿. *国际眼科杂志* 2019; 19(11): 1970-1973

8 赵子君, 柯晓云. 糖尿病性黄斑水肿治疗方式的研究进展. *眼科新进展* 2019; 39(6): 596-600

9 Han JV, Patel DV, Squirrell D, *et al.* Cystoid macular oedema following cataract surgery: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2019; 47(3): 346-356

10 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119(4): 789-801

11 Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2016; 123(11): 2376-2385

12 Li F, Zhang L, Wang Y, *et al.* One-year outcome of Conbercept therapy for diabetic macular edema. *Curr Eye Res* 2018; 43(2): 218-223

13 Peng Y, Zhang X, Mi L, *et al.* Efficacy and safety of conbercept as a primary treatment for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 87

14 任韩, 黄东勉, 郭翠玲, 等. 玻璃体腔注射康柏西普对不同OCT分型糖尿病黄斑水肿的疗效观察. *国际眼科杂志* 2019; 19(7): 1166-1169

15 Litts KM, Ach T, Hammack KM, *et al.* Quantitative Analysis of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration from spectral-domain optical coherence tomography and histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(6): 2647-2656

16 Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina* 2010; 30(5): 774-780

17 Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(1): e35-40

18 Sheu SJ, Lee YY, Horng YH, *et al.* Characteristics of diabetic macular edema on optical coherence tomography may change over time or after treatment. *Clin Ophthalmol* 2018; 26(12): 1887-1893