

# 康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿的视觉功能和视觉质量

李 鹏<sup>1</sup>, 刘 擎<sup>1</sup>, 张辰殊<sup>1</sup>, 薛 静<sup>1</sup>, 王 莉<sup>2</sup>, 杜兆江<sup>3</sup>

引用: 李鹏, 刘擎, 张辰殊, 等. 康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿的视觉功能和视觉质量. 国际眼科杂志 2022; 22(1): 127-129

基金项目: 陕西省科技厅社发课题项目 (No. 2020SF-167)

作者单位: <sup>1</sup>(710054) 中国陕西省西安市, 空军第九八六医院眼科; <sup>2</sup>(710021) 中国陕西省西安市, 西安医学院医学技术学院眼视光教研室; <sup>3</sup>(710000) 中国陕西省西安市中心医院眼科

作者简介: 李鹏, 毕业于西安交通大学医学院, 在读博士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼视光学、白内障、青光眼。

通讯作者: 李鹏. drlipeng@126.com

收稿日期: 2021-07-27 修回日期: 2021-11-26

## 摘要

**目的:** 评价康柏西普注射液治疗糖尿病性黄斑水肿患者的视觉功能和视觉质量。

**方法:** 观察 2018-02/2021-02 连续 3mo 接受康柏西普治疗的糖尿病性黄斑水肿患者 38 例 43 眼。分析对比敏感度 (CS) 从基线到治疗 12wk 的平均变化, 比较治疗前后最佳矫正视力 (BCVA)、视网膜中央厚度 (CRT) 和视觉功能问卷 (NEIVFQ-25) 评分。

**结果:** 玻璃体腔注射康柏西普注射液后, CS 从基线的  $1.060 \pm 0.14$  增加到治疗 12wk 的  $1.47 \pm 0.31$  ( $P < 0.05$ )。基线时 BCVA (LogMAR) 为  $0.535 \pm 3.32$ , 治疗 12wk 时为  $0.333 \pm 0.11$  ( $P < 0.05$ )。基线时 CRT 为  $369.45 \pm 36.42 \mu\text{m}$ , 治疗 12wk 时降至  $226.53 \pm 39.48 \mu\text{m}$  ( $P < 0.05$ )。CRT 与 BCVA 测量变化及 CS 的改善均无相关关系。患者 30 例 (79%) 从基线至第 12wk, NEIVFQ-25 综合评分总体改善, 6 例 (16%) 无变化, 2 例 (5%) 综合评分总体下降。

**结论:** 康柏西普注射液治疗糖尿病性黄斑水肿, 可明显改善患者的视功能, 提高视觉相关生活质量。

**关键词:** 对比敏感度; 糖尿病性黄斑水肿; 康柏西普注射液; NEIVFQ-25

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.28

## Visual function and visual quality in diabetic macular edema treated by Conbercept

Peng Li<sup>1</sup>, Qing Liu<sup>1</sup>, Chen-Shu Zhang<sup>1</sup>, Jing Xue<sup>1</sup>, Li Wang<sup>2</sup>, Zhao-Jiang Du<sup>3</sup>

**Foundation item:** The Social Development Project of Shaanxi Provincial Department of Science and Technology (No. 2020SF-167)

<sup>1</sup>Xijing 986 Hospital Department of Ophthalmology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China;

<sup>2</sup>Department of Optometry Teaching and Research Section, College of Medical Technology, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Peng Li. Xijing 986 Hospital Department of

Ophthalmology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China. drlipeng@126.com

Received: 2021-07-27 Accepted: 2021-11-26

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the visual function and visual quality of patients with diabetic macular edema treated with conbercept injection.

• **METHODS:** The average change of contrast sensitivity (CS), best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and NEIVFQ-25 score were observed for 3mo after intravitreal injection of conbercept in 43 eyes of 38 patients with diabetic macular edema.

• **RESULTS:** The mean CS increased from ( $1.060 \pm 0.14$ ) units to ( $1.47 \pm 0.31$ ) units at 12wk after intravitreal injection of conbercept ( $P < 0.05$ ). The average LogMAR BCVA decreased significantly from  $0.535 \pm 3.32$  to  $0.333 \pm 0.11$  at 12wk ( $P < 0.05$ ), and the average CRT decreased significantly from  $369.45 \pm 36.42 \mu\text{m}$  to  $226.53 \pm 39.48 \mu\text{m}$  at 12wk ( $P < 0.05$ ). There is not a correlation between the changes in CRT and BCVA and the improvement of CS. The NEIVFQ-25 score improved in 30 cases (79%) from baseline to 12wk. 6 cases (16%) had no change in the NEIVFQ-25 score, and 2 cases (5%) declined in the NEIVFQ-25 score.

• **CONCLUSION:** The treatment of conbercept injection for diabetic retinal macular edema can significantly improve the visual function and the quality of life.

• **KEYWORDS:** contrast sensitivity; diabetic macular edema; Conbercept; NEIVFQ-25

**Citation:** Li P, Liu Q, Zhang CS, et al. Visual function and visual quality in diabetic macular edema treated by Conbercept. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(1): 127-129

## 0 引言

糖尿病是全世界患病率很高的内科疾病, 近几年处于快速增长阶段。据国际糖尿病联盟 (international diabetes federation, IDF) 统计, 全球有 3.82 亿例糖尿病患者, 中国是全球 20~79 岁糖尿病患者最多的国家, 拥有 9 800 万糖尿病患者<sup>[1-2]</sup>。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是引起工作年龄人群致盲第一位的眼病<sup>[3-4]</sup>。目前, DR 的患病率逐年增加, 致盲率也逐年升高。已有研究表明, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是参与糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 病理过程的一个重要因子, 缺氧、高血糖的病理条件可能导致 VEGF 上调, 进而引起血管渗漏, 新生血管增生等病理过程。近来, 抗 VEGF 治疗 DME 的疗效一直是

研究热点。为更好地评估 DME 患者玻璃体腔注射 Anti-VEGF 药物康柏西普注射液后整体视觉功能,现报道如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

前瞻性研究。选取 2018-02/2021-02 本院 DME 患者 38 例 43 眼进行治疗评估。其中男 20 例 23 眼,女 18 例 20 眼。年龄 28~69(平均  $57.51 \pm 9.40$ ) 岁。纳入标准:(1)糖尿病病史 5a 以上,糖尿病视网膜病变 III 期以上;(2)术前最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)  $\leq 0.5$ ;(3)术前 OCT 提示 DME。排除标准:(1)有明显影响视功能的白内障、青光眼、玻璃体切割术后、玻璃体积血;(2)眼压  $> 25\text{mmHg}$ ;(3)对抗 VEGF 药物过敏或其他玻璃体腔注药禁忌证者。本研究经医院伦理委员会批准,在研究前,已经获得了所有参与者的书面知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

药物治疗:患者均在无菌层流手术室按常规操作进行玻璃体腔注射。患者仰卧于手术台,洗眼,常规消毒铺巾,盐酸奥布卡因滴眼液滴眼行表面麻醉,开睑器开睑,抽取康柏西普(成都康弘生物科技有限公司) 0.05mL(含康柏西普 0.5mg),用专用 29G 1mL 注射器,于角膜缘后 3.5mm 睫状体平坦部穿刺注射。注射完毕后,涂抗生素眼膏后包眼。按照推荐治疗方案相匹配进行,包括前 3mo(0,4,8wk)每月注射 3 次剂量。受试者在基线时和治疗 12wk 完成临床检查<sup>[3]</sup>。没有患者失去随访,也没有停止治疗;研究期间患者无人不良事件发生。

#### 1.2.2 观察指标及判定标准

(1)对比敏感度(contrast sensitivity, CS):暗室中采用带眩光光源(VECTOR VISION CSV-1000E)在 BCVA 状态下检查。测试距离为 2.4m,在明视和暗视下分别进行测量,让受检者每次测量前均在相应环境中适应 10min,每一空间频率均重复测量 5 次,取平均值。(2)BCVA:采用国际标准视力表进行检查,其结果转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力后进行记录、分析。(3)黄斑中心凹视网膜厚度(central retinal thickness, CRT):采用光学相干断层扫描(OCT)技术进行视网膜黄斑区检查。(4)生活质量评分:采用视功能问卷-25(NEI VFQ-25)评估患者的生活质量,问卷内容包括一般健康状况、总体视觉情况、远近距离工作、社交精神健康状况、驾驶、色觉和周边视野等,根据患者的主观感受程度每题分为 5 级,依次计为 0~4 分,分别代表患者可以完成该项工作的 0%(由于视力低下无法完成)、25%(非常困难)、50%(中度困难)、75%(轻微困难)、100%(无困难)。将各题得分结果进行累加,得分越高,说明生活质量越好<sup>[5]</sup>。

统计学分析:对所有患者都使用 Excel 软件完成治疗前及治疗 12wk 的数据统计分析。符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表达,采用配对样本 *t* 检验进行比较。采用 Pearson 进行相关性分析。 $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 视觉功能变化及相关关系

BCVA(LogMAR)基线时为  $0.535 \pm 3.32$ ,治疗 12wk 时为  $0.333 \pm 0.11$ ,差异有统计学意义( $t = 6.571, P < 0.05$ ,图 1)。从基线到治疗 12wk,平均 CRT 显著减少,从基线时的  $369.45 \pm 36.42\mu\text{m}$  降至治疗 12wk 时的  $226.53 \pm 39.48\mu\text{m}$ ,差异有统计学意义( $t = 17.11,$

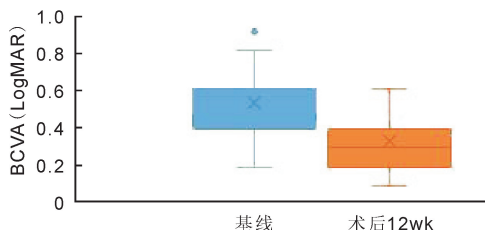


图 1 基线及治疗 12wk 时 BCVA(LogMAR)变化。

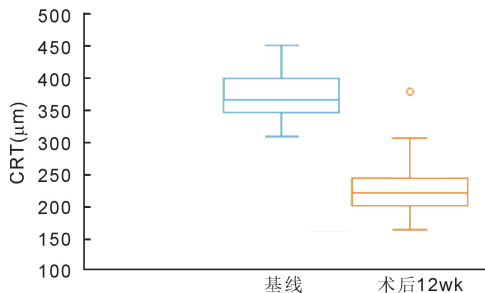


图 2 基线及治疗 12wk 时 CRT 变化。

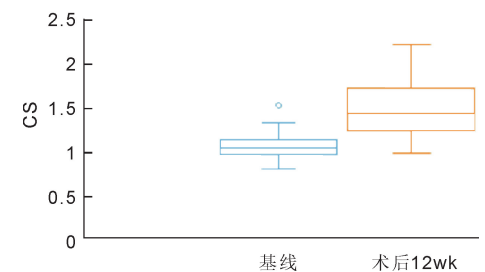


图 3 基线及治疗 12wk 时 CS 变化。

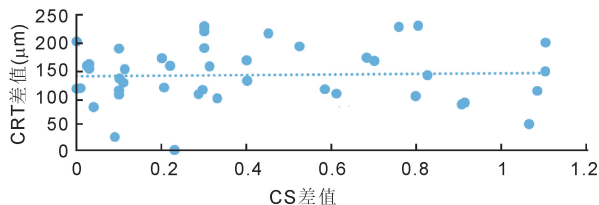


图 4 CRT 差值与 CS 差值相关性。

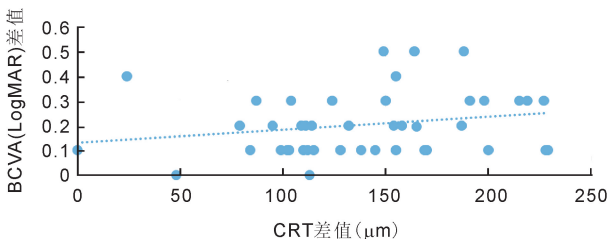


图 5 CRT 差值与 BCVA(LogMAR)差值相关性。

$P < 0.05$ ,图 2)。CS 从基线的  $1.060 \pm 0.14$  增加到治疗 12wk 的  $1.47 \pm 0.31$ ,差异有统计学意义( $t = 7.643, P < 0.05$ ,图 3)。CRT 变化与 CS 的改善不存在相关关系( $P > 0.05$ ,图 4),CRT 变化与 BCVA 改善亦不存在相关关系( $P > 0.05$ ,图 5)。

### 2.2 视觉相关生活质量变化

在 38 例患者中,30 例(79%)从基线至治疗 12wk,NEI VFQ-25 综合评分总体改善,6 例(16%)患者综合评分总体无变化,2 例(5%)综合评分总体下降。

## 3 讨论

康柏西普注射液是一种 VEGF 受体融合蛋白类基因工程抗体药物,能与 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)等结合,其与 VEGF Trap-EYE 结构类药物相似,不同之处是前者包含了 VEGFR-2(KDR)中的 Ig 样区域 4(KDRd4),其可以改善三维结构

和增加二聚作用,使康柏西普与 VEGF 紧密结合。KDRd4 对受体的二聚作用和提高 VEGF 与其受体的结合速率十分重要,可完全穿透视网膜,具有靶点多、强亲和力、作用时间长等特点。已有研究表明,抗 VEGF 可以使视网膜脉络膜新生血管萎缩、减少液体渗漏、减轻视网膜水肿<sup>[6-7]</sup>。

一般通过裸眼视力(VA,100% CS)、CS 测试(0.6%~100%)、视野测试和彩色视觉对视觉系统进行评估。日常的视觉,如阅读、驾驶、识别人脸、使用电话及家用电器等,取决于高对比度视觉距离敏锐度以外的视觉组件,包括 CS、近视、彩色视觉和对眩光的敏感性。由于各种类型的视力丧失都不是由白内障、青光眼和不规则散光引起的,因此单纯的视力测试可能不是一个判断视功能最好的方法。

CS 可以检测个体在低对比度时图像的识别能力及感知明暗之间差异的能力,使用低对比度图像进行 CS 检测,能够检查出可能被掩盖的一些细微视力变化<sup>[8-9]</sup>。CS 可以做为辅助标准视力测试,以更好地评估视觉功能,以及评估眼部条件(如糖尿病视网膜病变、黄斑变性、白内障、青光眼、创伤性脑损伤、弱视和视神经病变)。因此,CS 是一个敏感和重要的评估,如驾驶、阅读等视觉功能的检查。

人类每日视觉相关活动的的能力都与 VA 和 CS 相关,并被确定为确定视觉损伤和生活质量的重要独立参数<sup>[10]</sup>。在临床研究中,VA 的变化通常被用作为主要结果指标,作为视功能缺陷或改善的有效和可靠指标。当测量 VA 时,会向患者呈现具有高对比度的单一字母、数字或几何符号;然而,环境并不像标准敏锐度图上显示的那样总是具有高对比度,使用 CS 可以测量 VA 尚可时,低对比度模式时的识别能力。

本研究结果表明,从基线到第 12wk,CS 的主要结果有统计上的显著改善。CS 变化的评估可能是抗 VEGF 治疗视力质量的具有临床意义的指标。获得关于整体视觉质量的信息,包括 VA 和 CS 作为疗效结果,可以为医生、验光师和普通眼科医生提供更好、更方便地了解患者的视觉状态,并为改善患者的护理提供帮助。NEIVFQ-25 问卷能反映患者的视功能,评估与视力相关的生活质量,对评估慢性眼病患者的主观健康状况及视功能起到一定作用。许多研究表明,视功能问卷调查比单纯地检查患者的单眼或双眼视力能更好地反映患者的满意度<sup>[10]</sup>。

本研究中,治疗后 CRT 呈普遍下降趋势,有统计学显著变化。CS 的改善和 NEIVFQ-25 评分的积极变化有关。NEIVFQ-25 调查问卷是对患者的视觉功能进行调查,以评估治疗前后与视力相关的生活质量。在治疗 12wk,大部分患者的 NEIVFQ-25 总评分与基线评分相比有所改善。然而,本研究样本太小,无法评估每项内容的具体反应之间的统计关系,希望以后有大样本在未来的研究解决。

在回顾我们的研究结果时,参与者的选择、基线特征和包含标准的差异限制了 DR 中抗 VEGF 研究的通用性。本研究的样本量相对较小,许多患者接受了长期康柏西普注射液治疗,仅限 12wk 随访。尽管复发但继续使用康柏西普的患者或后期可能行眼底激光治疗,本研究未做具体分析。

本研究尽管存在局限性,但研究结果还是发现了关于疾病进展的相关信息,这可能对未来 DME 研究设计有一定作用。因为 BCVA 和 CS 提供了与视觉质量有价值的预

测信息,应被视为确定视觉损伤程度和治疗反应的重要参数,这同其他研究者的研究与建议基本一致,在未来 DME、年龄相关性黄斑病变和视网膜静脉阻塞等的临床研究中,已将其做为一个辅助检查去实施<sup>[11-14]</sup>。

在我们的研究病例中,观察到在治疗结束后 12wk 内,CRT 变化与 CS、BCVA 的改善均不存在相关性。使用 NEIVFQ-25 评分评估视觉相关生活质量,从基线到第 12wk,大部分的抗 VEGF 人群有所改善。

理论上应该观察到的 CS、BCVA 的改善与 CRT 减少之间呈正相关去支持这样一种观点,即 CS、BCVA 的测量,能更完整地反映抗 VEGF 对 DME 患者治疗后视觉功能改变的优点。但本研究中,未发现统计学上的相关性,与 Nixon 等<sup>[13]</sup>研究有一定的差别,考虑可能与本研究的样本量较小有关。大多数研究<sup>[11-14]</sup>已表明,CS 的测量也可以为评估无法识别的视觉损伤提供早期有用的信息,并为监测治疗效果提供另一种方法,是一种简单、可重复的标准化技术,故可做为 DME 临床研究中一项有价值的参考指标。

综上所述,康柏西普注射液玻璃体腔注射治疗 DME,可明显改善患者的视觉功能,提高其生活质量。本研究的局限性在于研究样本量较少,随访时间较短,在以后的研究中将增加样本量,并进行长期的随访研究。

#### 参考文献

- 侯清涛,李芸,李舍予,等.全球糖尿病疾病负担现状.中国糖尿病杂志 2016;24(1):92-96
- 秦鸣妍,梁雅茹,宫晓.我国中老年糖尿病患者的血糖控制现状及影响因素研究.中国初级卫生保健 2019;33(9):46-50
- Ausili D, Bulgheroni M, Ballatore P, et al. Self-care, quality of life and clinical outcomes of type 2 diabetes patients: an observational cross-sectional study. *Acta Diabetol* 2017;54(11):1001-1008
- 陈艳丽,唐文,纪淑兴,等.糖尿病视网膜病变患者的生活质量及其影响因素.国际眼科杂志 2018;18(7):1284-1286
- Schippert AC, Jelin E, Moe MC, et al. The impact of age-related macular degeneration on quality of life and its association with demographic data: results from the NEI VFQ-25 questionnaire in a Norwegian population. *Gerontol Geriatr Med* 2018;4:2333721418801601
- 李鹏,康前雁,王莉,等.年龄相关性黄斑变性患者治疗后视功能及生活质量评价.国际眼科杂志 2018;18(8):1521-1524
- Wang J, Liu YQ, Hu YP, et al. Clinical observation of phacoemulsification combined with intravitreal injection of conbercept in cataract patients with diabetic macular edema. *J Ophthalmol* 2021;2021:8849730
- Monés J, Rubin GS. Contrast sensitivity as an outcome measure in patients with subfoveal choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Eye* 2005;19(11):1142-1150
- Owsley C. Contrast sensitivity. *Ophthalmol Clin N Am* 2003;16(2):171-177
- Wang CW, Chan CLW, Jin HY. Psychometric properties of the Chinese version of the 25-item national eye institute visual function questionnaire. *Optom Vis Sci* 2008;85(11):1091-1099
- Chan CW, Wong D, Lam CL, et al. Development of a Chinese version of the National Eye Institute Visual Function. *Br J Ophthalmol* 2009;93(11):1431-1436
- Garweg JG, Stefanickova J, Hoyng C, et al. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal aflibercept: the AQUA study. *Ophthalmol Retina* 2019;3(7):567-575
- Nixon DR, Flinn NA. Evaluation of contrast sensitivity and other visual function outcomes in neovascular age-related macular degeneration patients after treatment switch to aflibercept from ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 2017;11:715-721
- 李娟利,姜红,刘燕,等. NEIVFQ-25 中文版在老年性黄斑变性患者中应用的性能评价.眼科 2018;27(3):232-236