

康柏西普对 DME 患者黄斑部微循环的影响

符树宇, 黄雄高, 胡卫文, 唐吉森, 陈又珍, 刘 亮

引用: 符树宇, 黄雄高, 胡卫文, 等. 康柏西普对 DME 患者黄斑部微循环的影响. 国际眼科杂志 2022;22(3):474-479

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81860172); 海南省重点研发项目 (No.ZDYF2019184)

作者单位: (570102) 中国海南省海口市, 海南医学院第一附属医院眼科

作者简介: 符树宇, 海南医学院在读硕士研究生, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病的防治。

通讯作者: 黄雄高, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病的防治. hxg_eye@163.com

收稿日期: 2021-07-29 修回日期: 2022-01-24

摘要

目的: 观察糖尿病性黄斑水肿 (DME) 患者注射康柏西普前后黄斑部视网膜浅层毛细血管密度及房水因子的变化, 初步探讨康柏西普对 DME 患者黄斑部微循环的影响。

方法: 前瞻性病例对照研究。收集 2019-12/2020-12 就诊于我院眼科的 DME 患者 10 例 11 眼作为 DME 组, 收集 15 例无全身系统疾病和眼底疾病的白内障患者作为白内障组以及 20 例年龄、性别相匹配的视力正常健康人作为对照组。DME 组均行每月 1 次玻璃体腔注射康柏西普总计 6 次治疗方案。对比对照组与 DME 患者术前视网膜浅层毛细血管灌注密度 (PSCP)、视网膜浅层毛细血管长度密度 (VSCP)、中心凹无血管灌注区 (FAZ) 面积、黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT)、最佳矫正视力 (BCVA) 差异。使用液相悬浮芯片技术检测白内障组与 DME 组患者术前房水因子, 对比两组房水因子的差异以及 DME 组总计 6 次注射康柏西普后 VSCP、PSCP、FAZ、CMT、BCVA 和房水因子变化。

结果: 术前 DME 组与对照组之间 PSCP、VSCP、FAZ 面积、BCVA、CMT 均有差异 ($P < 0.01$); 术前 DME 组与白内障组房水中血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4)、血管内皮生长因子 (VEGF)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 均有差异 ($P < 0.001$); 注射康柏西普 5mo DME 组 PSCP、BCVA 均较术前提升, CMT 较术前减小 (均 $P < 0.05$); DME 组房水中 ANGPTL4、VEGF、IL-6 浓度较基线明显下降 (均 $P < 0.05$)。DME 组患者于注射康柏西普 1mo 时 PSCP 改善、BCVA 提升以及 CMT 下降最明显; 注射康柏西普 1mo 时房水中 ANGPTL4、VEGF 及 IL-6 浓度下降最明显。房水中 VEGF 与 CMT 变化的绝对值呈正相关。

结论: DME 患者注射康柏西普能改善视网膜缺血, 降低房水中 VEGF 及相关因子浓度, 有效改善 BCVA, 减轻黄斑水肿。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿 (DME); 康柏西普; 细胞因子; OCTA; 黄斑中心凹无血管灌注区

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.3.26

Preliminary study on the effect of Conbercept on macular microcirculation in the treatment of DME

Shu-Yu Fu, Xiong-Gao Huang, Wei-Wen Hu, Ji-Sen Tang, You-Zhen Chen, Liang Liu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81860172); Hainan Provincial Key Research and Development Project (No.ZDYF2019184)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China

Correspondence to: Xiong - Gao Huang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China. hxg_eye@163.com

Received: 2021-07-29 Accepted: 2022-01-24

Abstract

• **AIM:** To observe the changes of retina superficial capillary plexus densities and aqueous humor factors in patients with diabetic macular edema (DME) before and after conbercept injection, and to explore the effect of conbercept on macular microcirculation in DME patients.

• **METHODS:** A prospective case - control study was conducted. Totally 11 eyes of 10 patients diagnosed as DME in the Ophthalmology Department of the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University from December 2019 to December 2020 were collected as DME group, 15 cataract patients without systemic basic diseases and fundus oculi diseases were collected as cataract group, and 20 age - and sex - matched healthy people with normal vision were collected as control group. All patients in DME group were treated by intravitreal injection of conbercept once a month for a total of 6 times. The retinal perfusion densities of the superficial capillary plexus (PSCP), retinal vessel densities of the superficial capillary plexus (VSCP), foveal avascular zone (FAZ), central macular thickness (CMT) and best corrected visual acuity (BCVA) were compared between the control group and DME patients before operation. The aqueous humor factors in cataract group and DME group were measured by multiplex flow immunoassay. The differences of aqueous humor factors in cataract group and DME group were compared. The changes of VSCP, PSCP, FAZ, CMT, BCVA and factors of aqueous humor in DME group after 6 conbercept injections were compared.

• **RESULTS:** There were significant differences in PSCP, VSCP, FAZ area, BCVA and CMT between DME group and control group before operation ($P < 0.01$); there were significant differences in angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) in aqueous humor of DME group and cataract group before operation ($P < 0.001$); PCSP and BCVA were increased and CMT were decreased in DME group after continuous conbercept injection for 6mo (all $P < 0.05$); the concentrations of ANGPTL4, VEGF and IL-6 in aqueous humor of DME group decreased significantly (all $P < 0.05$); patients injected with 1mo conbercept in the DME group had the most obvious improvement of BCVA and PSCP as well as the most obvious decline of CMT; while the ANGPTL4, VEGF and IL-6 in aqueous humor concentration had the most obvious decrease when they were injected with 1mo conbercept; VEGF in aqueous humor was positively correlated with the absolute value of CMT.

• **CONCLUSION:** Conbercept injection in DME patients can improve retinal ischemia, reduce the concentration of VEGF and related factors in aqueous humor, effectively increase BCVA and relieve macular edema.

• **KEYWORDS:** diabetic macular edema (DME); Conbercept; cytokines; OCTA; foveal avascular zone

Citation: Fu SY, Huang XG, Hu WW, et al. Preliminary study on the effect of Conbercept on macular microcirculation in the treatment of DME. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(3):474-479

0 引言

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病性微血管病变中最严重的并发症之一,而DR患者视力障碍最主要的原因则是糖尿病性黄斑水肿(DME)^[1],血管内皮生长因子(VEGF)已被证实实在DME的发病过程中起着重要作用,玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗DME已广泛应用于临床。有报道显示玻璃体腔内注射抗VEGF药物会引起视网膜动脉或静脉收缩、黄斑中心凹无血管区扩大等情况^[2],提示抗VEGF药物可能会导致视网膜缺血加重。目前对于抗VEGF药物是否会引视网膜缺血加重仍未有统一的观点,相关研究发现使用抗VEGF药物后视网膜微循环变化与房水因子的改变相关^[3]。血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)作为缺血性视网膜病变的相关生物标记物,可从细胞因子层面来预测抗VEGF药物治疗DME对视网膜微循环的影响^[4]。本研究旨在探讨康柏西普治疗DME对视网膜微循环的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性对照研究。收集2019-12/2020-12就诊于海南医学院第一附属医院眼科并诊断为DME的患者14例15眼,其中符合筛选条件的10例11眼纳入本研究为DME组,其中男2例,女8例,年龄中位数为56(42~73)岁,右眼7眼,左眼4眼,治疗期间所有DME患者糖化血红蛋白均控制在10%以内[治疗前,治疗后3、5mo平均糖化血红蛋白分别为(8.23±0.966)%、(8.04±0.769)%、

(7.91±0.511)%]。选取无全身系统疾病和眼底疾病的年龄相关性白内障患者15例15眼作为白内障组,其中男5例,女10例,年龄中位数为56(53~62)岁,右眼5眼,左眼10眼。选取年龄性别相匹配的正常视力健康人20例20眼作为对照组,其中年龄中位数为47(42~49)岁,其中男8例,女12例。DME组与白内障组年龄比较,差异无统计学意义($P = 0.667$);DME组与对照组年龄比较,差异具有统计学意义($P = 0.004$)。糖尿病患者发生DME年龄都偏大,而年龄较大的健康人群,因其伴有年龄相关性白内障或其他眼部疾病以及全身系统疾病,其最佳矫正视力(BCVA)很难达到1.0,因此我们随机选取了年龄相对匹配且视力正常的健康人群作为对照组,本研究主要观测DME患者注射康柏西普后眼部各项指标变化,对照组一般资料的差异并不影响研究结果。DME组纳入标准:(1)18岁以上的2型糖尿病患者;(2)经荧光素眼底血管造影确诊为非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR);(3)OCT检测黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)≥250μm。排除标准:(1)除DME外引起视力下降的其他视网膜疾病;(2)前6mo内的视网膜治疗或内眼外科手术史;(3)眼压≥25mmHg;(4)屈光不正,近视>6.00D或远视>3.00D;(5)严重的屈光介质不清和其他需要住院的系统性疾病;(6)未完成6次注射而中途终止的患者。白内障组患者纳入标准:(1)确诊为年龄相关性白内障患者,且需行手术治疗;(2)无任何其他眼部疾病;(3)无高血压、糖尿病等全身慢性疾病;(4)无手术史。需收集房水的患者均于术前告知患者,并签署相关知情同意后,再于术中收集房水样本。本研究通过海南医学院第一附属医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 一般检测项目 对照组、DME组术前和术后随访均由我院同一名具有经验的眼科技师行眼科Snellen表视力、非接触式眼压、综合验光、眼底照相检查。

1.2.2 OCT及OCTA检查 应用Cirrus HD OCT 5000光学相干断层扫描仪选择520线×128线黄斑扫描模式,对黄斑中心凹进行扫描,选取B扫描成像清晰的图片,由软件自动计算出CMT;选取黄斑区的6mm×6mm毛细血管扫描模式,获取黄斑区6mm×6mm范围的毛细血管图像。选取内界膜至视网膜内丛状层外界作为视网膜浅层进行测量,视网膜浅层毛细血管中心凹无血管灌注区(FAZ)面积由同一名眼科医师应用Cirrus HD 5000 V.10.0 Angio Plex Matrix软件测量,人工描绘出FAZ边界,再由软件自动计算出FAZ面积。视网膜浅层毛细血管长度密度(VSCP)和视网膜浅层毛细血管灌注密度(PSCP)均由同一款软件自动测量,测量范围为以黄斑中心为中点、6mm×6mm的方形区域。VSCP为通过描绘血管的线性长度,计算区域内线性长度与区域面积的比值;PSCP为通过描绘血管直径宽度,计算血管管径在区域内的覆盖面积与区域面积的比值。

1.2.3 房水因子检测 检测细胞因子的方法:术中房水收集在无菌管后立即存放在-80℃的实验用冰箱中,采用Luminex检测技术进行检测,检测试剂盒为LXSAHM-09,经过样品稀释、混匀、吸附和孵育等步骤,所有步骤均严格按照说明书进行操作,样品与标准品送微球悬浮阵列技术(Luminex200™)检测仪检测,自动计算获得样品浓度。

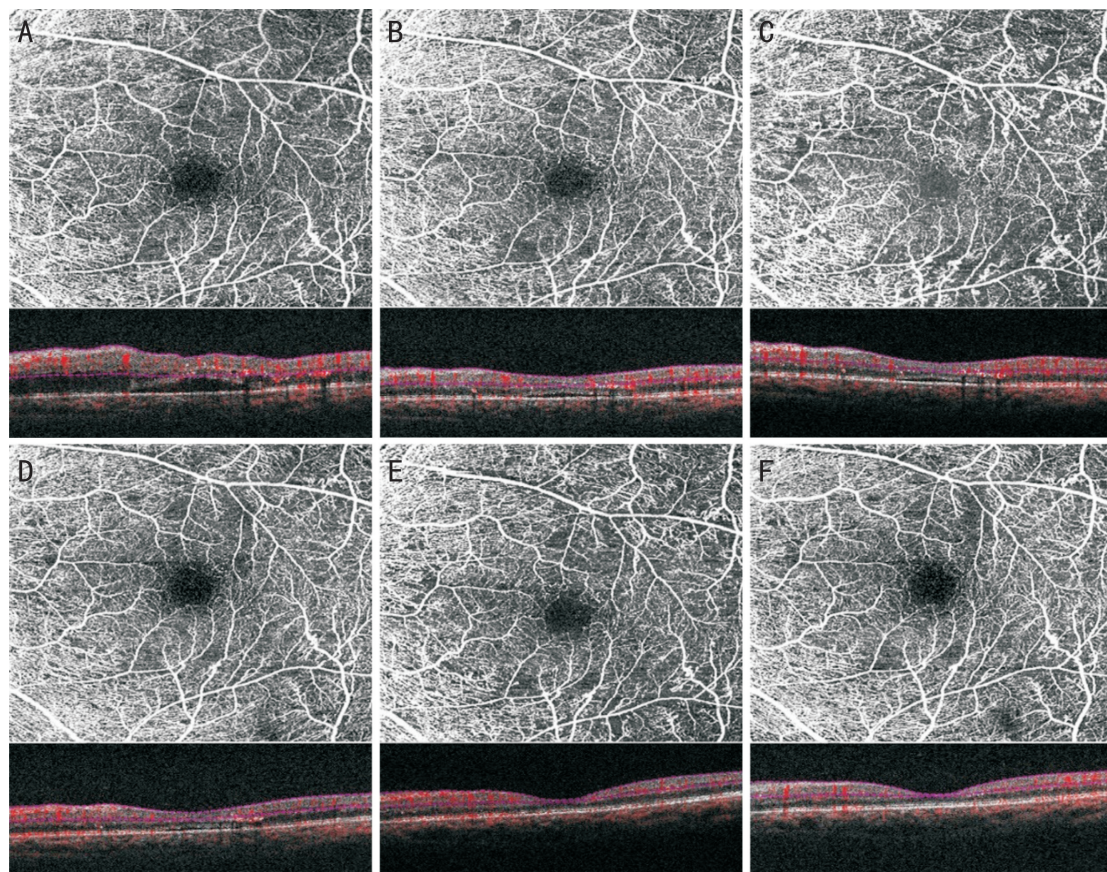


图1 DME患者注射康柏西普后黄斑区视网膜OCTA、OCT图像 A:术前;B:注射1mo时;C:注射2mo时;D:注射3mo时;E:注射4mo时;F:注射5mo时。

表1 DME组与对照组术前BCVA、CMT、VSCP、PSCP、FAZ面积对比

参数	PSCP	VSCP	FAZ面积(mm ²)	BCVA(LogMAR)	CMT(μm)	$\bar{x} \pm s$
DME组	0.382±0.032	16.636±0.472	0.482±0.089	1.02±0.42	621.82±160.83	
对照组	0.440±0.027	17.930±1.315	0.277±0.070	0	243.45±12.55	
<i>t</i>	-5.215	-3.961	7.135	10.708	10.612	
<i>P</i>	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

注:对照组:年龄性别相匹配的正常视力健康人。

1.2.4 手术方法 DME组均行每月1次玻璃体腔注射康柏西普眼用注射液共计6次,术前使用盐酸左氧氟沙星滴眼液1d,并于当日手术前冲洗结膜囊。手术中用盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉患眼并严格按照内眼手术规范进行消毒铺巾。在注射康柏西普前,使用1mL注射器针头于颞侧角膜缘穿刺入前房,抽取房水约0.1mL,撤针后角膜穿刺口自闭。随后用1mL注射器抽取0.05mL康柏西普于颞上方角膜缘后3.5~4.0mm向玻璃体腔内垂直进针注射,完成注射后迅速拔出针头,用镊子夹闭穿刺点防止返流。术后使用抗生素眼膏涂于结膜囊内,并连续3d使用左氧氟沙星滴眼液点眼,每天4次。治疗后1mo再次注射,共连续注射6次。白内障组患者均于术中行透明角膜切口前使用1mL注射器针头抽取房水约0.1mL。所有操作均由同一位经验丰富的眼科医师完成。

统计学分析:采用统计学软件SPSS24.0分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本*t*检验;对于不符合正态分布的计量资料采用*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)描述,组间比较采用Mann-Whitney *U*检验,重复测量资料采用广义估计方程;采用重复测量方差分析对DME

组患者PSCP、VSCP、FAZ面积、最佳矫正视力(BCVA, LogMAR)、CMT以及房水中VEGF进行了差异分析,随后用LSD-*t*检验进行两两比较,分析不同指标间的进一步差异;相关性分析采用Spearman分析。检验水准:α=0.05。

2 结果

2.1 术前DME组与对照组PSCP、VSCP、FAZ面积的对比 DME组术前PSCP、VSCP较对照组小,FAZ面积较对照组大,差异均有统计学意义(*P*<0.01,表1,图1)。

2.2 术前DME组与对照组CMT及BCVA的对比 术前DME组CMT、BCVA值均较对照组高,差异均有统计学意义(*P*<0.001,表1)。

2.3 术前DME组与白内障组相关房水因子对比 DME组术前房水中IL-6、IL-8、VEGF、ANGPTL4均较白内障组高,差异均有统计学意义(*P*<0.001,表2)。

2.4 康柏西普治疗后DME患者PSCP和VSCP及FAZ面积的变化 DME患者注射康柏西普前后不同时间PSCP比较,差异有统计学意义(*F*=4.562, *P*<0.05,表3),注射康柏西普前后不同时间VSCP、FAZ比较差异均无统计学意义(*F*=0.376、0.084,均*P*>0.05)。注射康柏西普2、

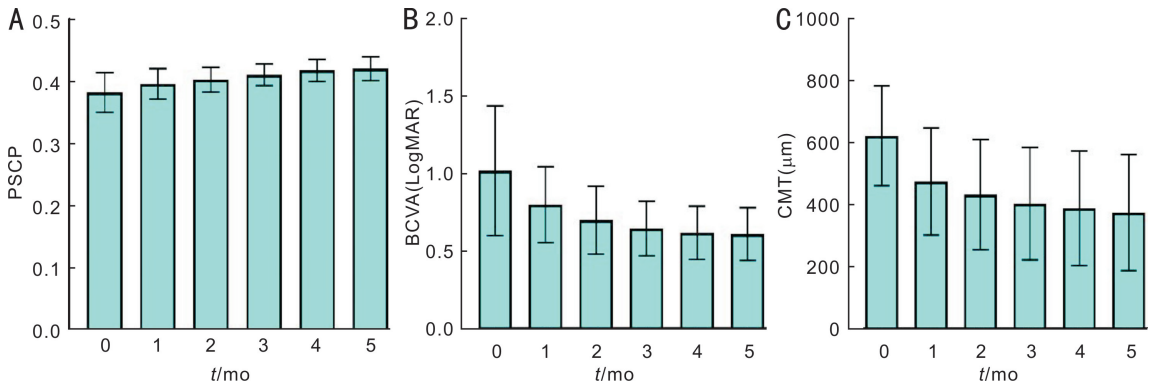


图2 DME患者注射康柏西普后PSCP、BCVA、CMT的变化 A:PSCP;B:BCVA;C:CMT。

表2 术前DME组与白内障组相关房水因子浓度对比

组别	ANGPTL4 [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	VEGF ($\bar{x}\pm s$)	IL-6 [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	IL-8 [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]
DME组	88970(24094,112194)	92.55±47.65	94.63(21.55,267)	21.86(14.18,42.39)
白内障组	1769(1199,3717)	17.980±12.347	2.02(1.26,2.86)	4.94(3.66,7.59)
Z/t	-4.283	5.839	-4.189	-4.179
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 使用康柏西普后DME患者眼部检查各参数变化

参数	注射0mo	注射1mo	注射2mo	注射3mo	注射4mo	注射5mo	F	P
PSCP	0.382±0.032	0.397±0.025	0.403±0.020	0.411±0.017	0.419±0.018	0.421±0.019	4.562	0.001
VSCP	16.636±0.472	16.673±0.352	16.627±0.431	16.691±0.559	16.827±0.571	16.827±0.533	0.376	0.863
FAZ面积(mm ²)	0.482±0.089	0.463±0.087	0.463±0.092	0.461±0.096	0.462±0.086	0.465±0.097	0.084	0.995
BCVA(LogMAR)	1.02±0.42	0.80±0.24	0.70±0.22	0.65±0.18	0.62±0.17	0.61±0.17	4.357	0.002
CMT(μm)	621.82±160.83	474.91±173.08	432.36±178.12	403.64±181.47	388.64±184.45	374.18±186.76	2.935	0.020

3、4、5mo时PSCP与基线,注射康柏西普1mo时与注射4、5mo时比较,差异具有统计学意义(P=0.035、0.004、0.001、0.001、0.026、0.013),其余时间点两两比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表3,图2。DME组患者于注射康柏西普1mo时PSCP改善最明显。与基线相比,注射康柏西普5mo时DME患者黄斑部微循环缺血改善。

2.5 康柏西普治疗后DME患者CMT和BCVA的变化

DME患者注射康柏西普前后不同时间CMT、BCVA比较,差异均有统计学意义(F=2.935、4.357,均P<0.05)。注射康柏西普1、2、3、4、5mo时BCVA与基线比较均有改善(P=0.044、0.004、0.001、0.001、0.001),其余时间两两比较差异均无统计学意义(P>0.05)。注射康柏西普2、3、4、5mo时CMT与基线相比差异具有统计学意义(P=0.015、0.006、0.003、0.002),其余时间点两两相比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表3,图1、2。注射康柏西普1mo时BCVA提升以及CMT下降最明显。与基线相比,注射康柏西普5mo时视力明显提高,CMT显著下降。

2.6 康柏西普治疗后DME患者房水因子的变化 DME患者使用康柏西普后不同时间房水ANGPTL4、VEGF、IL-6浓度比较,差异有统计学意义(均P<0.05),不同时间房水中IL-8浓度变化无统计学意义(P>0.05)。注射康柏西普3、4、5mo时房水中ANGPTL4的浓度与基线相比差异具有统计学意义(P=0.015、0.006、0.003),其余时间两两比较差异均无统计学意义(P>0.05)。注射康柏西普1、2、3、4、5mo时房水中VEGF的浓度与基线,注射康柏西普3、

4、5mo时与1mo时相比差异均具有统计学意义(P=0.001、0.001、0.001、0.001、0.001、0.047、0.023、0.015),其余时间点两两比较差异均无统计学意义(P>0.05)。注射康柏西普1、2、3、4、5mo时房水中IL-6浓度与基线相比差异具有统计学意义(P=0.035、0.001、0.001、0.001、0.001),其余时间两两比较差异均无统计学意义(P>0.05)。DME组患者于注射康柏西普1mo时房水中ANGPTL4、VEGF及IL-6浓度下降最明显,见表4。与基线相比,注射康柏西普5mo时ANGPTL4、VEGF、IL-6下降。

2.7 康柏西普治疗后各参数变化的相关性分析 DME患者每月注射康柏西普1次连续6mo后VEGF变化的绝对值与CMT变化的绝对值呈正相关(r_s=0.716,P=0.013),表明房水中VEGF浓度越降低,CMT越降低,与其余各参数的变化绝对值均无相关性(P>0.05)。

3 讨论

本研究结果显示,DME组连续每月1次注射康柏西普6mo后浅层毛细血管密度逐渐增加,VSCP略有增加及FAZ面积减小的趋势,与Zhu等^[5]的研究结果相似,并且DME组患者在第1次注射康柏西普后PSCP改善最明显,但其改善视网膜缺血的机制尚未明确。既往研究认为持续高血糖状态会产生晚期糖基化终产物(AGEs),AGEs可引起血管硬化、激活AGEs内皮受体而增加相关细胞因子表达,最终导致毛细血管收缩、视网膜缺血缺氧。视网膜缺血缺氧状态下,机体代偿性产生VEGF以恢复血液供应。但玻璃体腔内高浓度的VEGF会引起内皮细胞、血-视网膜屏

表4 使用康柏西普后 DME 患者房水因子浓度变化

房水因子	注射 0mo	注射 1mo	注射 2mo	注射 3mo	注射 4mo	注射 5mo
ANGPTL4 [$M(P_{25}, P_{75})$]	88970 (24094, 112194)	72097 (16783, 80372)	57018 (14653, 66534)	43021 (12854, 53761)	34762 (12456, 45406)	30104 (10859, 39176)
VEGF ($\bar{x} \pm s$)	92.55 ± 47.65	32.81 ± 18.66	20.66 ± 11.41	13.72 ± 8.09	10.88 ± 7.54	9.31 ± 6.90
IL-6 [$M(P_{25}, P_{75})$]	94.63 (21.55, 267)	54.18 (16.84, 123)	44.75 (7.68, 59.74)	42.85 (8.54, 57.28)	40.19 (7.98, 55.38)	38.4 (7.05, 56.52)
IL-8 [$M(P_{25}, P_{75})$]	21.86 (14.18, 42.39)	27.66 (15.43, 73.96)	29.85 (12.62, 44.84)	23.52 (13.40, 40.80)	25.41 (13.83, 41.46)	27.84 (12.85, 39.01)

pg/mL

障的破坏,并在血管内募集白细胞增加其对视网膜血管内皮细胞的黏附,导致血管堵塞和灌注减少,最终加重视网膜缺血缺氧。有研究显示使用抗 VEGF 药物可以改善 DME 患者视网膜血管灌注,其机制可能为抑制 VEGF 可以减少白细胞堵塞,使封闭血管再灌注^[6-7]。此外,在一项关于抗 VEGF 治疗肿瘤的研究中,发现抑制 VEGF 可以破坏缺乏外周细胞的血管,将未成熟的血管重塑为更成熟的血管,并且稳定基底膜为新生血管再次生长提供框架,该机制可能同样作用于视网膜内^[8-9]。

研究显示 ANGPTL4 水平与视网膜血流供应相关,其通常表达于缺血性视网膜病中^[10]。ANGPTL4 与视网膜血流供应相关的原因在于其不仅促进动脉硬化,还促进血管炎症并增加其通透性,加重视网膜缺血^[11]。相关研究发现,缺血性视网膜病小鼠模型中,随着缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 在缺氧视网膜 Müller 神经胶质细胞中的积累,ANGPTL4 表达增加,可以作为反映视网膜缺血相关的生物标志物^[12]。此外,Kwon 等^[4]的研究发现使用抗 VEGF 药物可以减少 DME 患者视网膜血管的丢失,并恢复无灌注区血供,通过检测房水中 ANGPTL4 的浓度发现,ANGPTL4 的浓度与视网膜无灌注区面积成正相关,并认为 ANGPTL4 可反映视网膜血液供应情况。结合本研究结果,注射康柏西普后 DME 患者房水中 ANGPTL4 浓度下降,并于注射康柏西普 1mo 时下降最显著,因此本研究结果从细胞因子层面证实注射康柏西普可以改善黄斑部微循环缺血。

本研究结果显示,注射康柏西普后,DME 患者 BCVA 显著提高,CMT 显著下降,并均于注射康柏西普 1mo 时改善最显著,与 Zhou 等^[13]的研究结果一致。既往研究已证实,VEGF 是引起 DR 患者黄斑水肿的重要因子,其作用机制是高浓度的 VEGF 破坏血管内皮细胞及血-视网膜屏障,引起黄斑水肿^[1]。康柏西普是我国自主研发的新型抗 VEGF 药物,它是一种重组融合蛋白,含有 VEGF 受体 1 (VEGFR1) 的第二个免疫球蛋白 (Ig) 结构域和 VEGFR2 的第三和第四 Ig 结构域和人 IgG 的 Fc 区,它可以与 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子 (PlGF) 的所有同工型结合。理论上它对 VEGF 的亲合力较单抗类药物更强^[14]。Liu 等^[15]关于康柏西普与雷珠单抗治疗 DME 患者疗效的研究发现,两者对 BCVA 都有提升作用,但康柏西普减轻黄斑水肿的效果优于雷珠单抗。可能的原因在于:融合蛋白类的康柏西普,其在玻璃体腔内的半衰期为 4.2d,较雷珠单抗的 2.88d 半衰期更长,并且其针对的靶点较单抗类药物更多。

本研究结果显示,随着注射康柏西普时间的延长,DME 患者房水中的 VEGF、IL-6 都显著下降,与 Xia 等^[16]

的研究结果一致,他们发现使用康柏西普可以显著减轻 DR 患者视网膜病变程度,以及显著降低 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子水平,证明康柏西普对这些炎症因子有抑制作用。其原因可能是 DME 发展过程中 VEGF 和炎症因子作用途径大量重叠,VEGF 可刺激促炎基因的表达,并允许白细胞渗透到视网膜中^[17]。值得注意的是注射康柏西普 1mo 时,DME 患者房水中 VEGF、IL-6 浓度下降十分显著,与 Zhang 等^[18]的研究结果相似,其研究发现注射康柏西普 1wk 后患者房水中 VEGF 浓度开始显著下降,反映康柏西普对 VEGF 有十分强的抑制作用。理论上 VEGF 作为一种促炎介质,抗 VEGF 治疗可以抑制眼内炎症因子水平。

此外,分析本研究中 VEGF 与 CMT 变化的绝对值发现,VEGF 浓度与 CMT 呈正相关,与 Mastropasqua 等^[6]的研究结果一致。侧面证实了 VEGF 在 DME 的发展过程中至关重要的作用。

本研究选择浅层毛细血管的变化反映黄斑区视网膜血液供应的原因:(1)HD-OCT 获取的浅层毛细血管密度清晰度最佳;(2)深层毛细血管的末端会被肿胀的视网膜遮挡而影响毛细血管密度的测算^[19]。本研究运用 PSCP、VSCP 进行分析,来反映视网膜毛细血管变化。视网膜的血液供应与毛细血管的管径大小、血液的流动速度以及血液的氧含量有关,而在评价血液供应方面 PSCP 优于 VSCP。

本研究从细胞因子层面证实了使用康柏西普治疗 DME 可以改善黄斑区缺血。同时本研究没有发现使用康柏西普治疗后加重视网膜缺血等情况,说明使用康柏西普治疗从安全角度考虑是可行的。此外,使用康柏西普治疗 DME 能有效提升 BCVA 及减轻黄斑水肿。但本研究也存在随访时间短、样本量小,对远期效果未能观察等不足,在后续研究中还需进行更多关于康柏西普治疗 DME 相关的细胞因子及其作用途径的研究才能解释其如何改善视网膜缺血。

参考文献

- Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res* 2016;2016:2156273
- Kurt MM, Çekiç O, Akpolat Ç, et al. Effects of intravitreal ranibizumab and bevacizumab on the retinal vessel size in diabetic macular edema. *Retina* 2018;38(6):1120-1126
- Lee WJ, Kang MH, Seong M, et al. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2012;96(11):1426-1430
- Kwon SH, Shin JP, Kim IT, et al. Aqueous levels of angiopoietin-like 4 and semaphorin 3E correlate with nonperfusion area and macular

- volume in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2015;122(5):968-975
- 5 Zhu ZY, Liang YL, Yan B, *et al.* Clinical effect of conbercept on improving diabetic macular ischemia by OCT angiography. *BMC Ophthalmol* 2020;20:382
- 6 Mastropasqua R, D'Aloisio R, di Nicola M, *et al.* Relationship between aqueous humor cytokine level changes and retinal vascular changes after intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Sci Rep* 2018; 8(1):16548
- 7 Liu YY, Shen JK, Fortmann SD, *et al.* Reversible retinal vessel closure from VEGF-induced leukocyte plugging. *JCI Insight* 2017; 2(18):e95530
- 8 Dickson PV, Hamner JB, Sims TL, *et al.* Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(13):3942-3950
- 9 Inai T, Mancuso M, Hashizume H, *et al.* Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol* 2004;165(1):35-52
- 10 Kim JH, Shin JP, Kim IT, *et al.* Aqueous angiopoietin-like 4 levels correlate with nonperfusion area and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(1):6-11
- 11 Aryal B, Rotllan N, Araldi E, *et al.* ANGPTL4 deficiency in haematopoietic cells promotes monocyte expansion and atherosclerosis progression. *Nat Commun* 2016;7:12313
- 12 Xin X, Rodrigues M, Umaphathi M, *et al.* Hypoxic retinal Muller cells promote vascular permeability by HIF-1-dependent up-regulation of angiopoietin-like 4. *PNAS* 2013;110(36):E3425-E3434
- 13 Zhou QY, Guo C, You AL, *et al.* One-year outcomes of novel VEGF decoy receptor therapy with intravitreal conbercept in diabetic retinopathy-induced macular edema. *Mol Vis* 2019;25:636-644
- 14 Sun XL, Zhang JJ, Tian JY, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of intravitreal conbercept with intravitreal ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. *J Ophthalmol* 2020; 2020:5809081
- 15 Liu WS, Li YJ. Comparison of conbercept and ranibizumab for the treatment efficacy of diabetic macular edema: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol* 2019;12(9):1479-1486
- 16 Xia JP, Liu SQ, Wang S. Intravitreal conbercept improves outcome of proliferative diabetic retinopathy through inhibiting inflammation and oxidative stress. *Life Sci* 2021;265:118795
- 17 Nakao S, ARIMA M, Ishikawa K, *et al.* Intravitreal anti-VEGF therapy blocks inflammatory cell infiltration and re-entry into the circulation in retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(7):4323-4328
- 18 Zhang X, Wu J, Wu C, *et al.* Comparison of aqueous humor levels of PlGF and VEGF in proliferative diabetic retinopathy before and after intravitreal conbercept injection. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162:108083
- 19 Baba T, Kakisu M, Nizawa T, *et al.* Superficial foveal avascular zone determined by optical coherence tomography angiography before and after macular hole surgery. *Retina* 2017;37(3):444-450