

# 康柏西普玻璃体腔注射辅助 25G 玻璃体切割手术治疗增殖性糖尿病视网膜病变的疗效观察

莫雄钧, 徐帆, 韩光杰

作者单位: 545001 广西, 柳州市红十字会医院(柳州市眼科医院)眼科(莫雄钧, 韩光杰); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院眼科(徐帆)

作者简介: 莫雄钧(1983-), 男, 大学本科, 学士学位, 主治医师, 研究方向: 眼底疾病的诊治。E-mail: 68282490@qq.com

通讯作者: 韩光杰(1987-), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底疾病的诊治。E-mail: 921656525@qq.com

**[摘要]** **目的** 观察康柏西普玻璃体腔注射辅助 25G 玻璃体切割手术治疗增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)的疗效。**方法** 回顾性分析 52 例(52 眼)需行玻璃体切割的 PDR 患者临床资料, 按手术前 7 d 是否行玻璃体腔注射康柏西普分为治疗组 25 例(25 眼)和对照组 27 例(27 眼)。治疗组在术前 7 d 予以康柏西普玻璃体腔注射, 对照组术前不给予康柏西普注射, 两组均行相同的 25G 微创玻璃体切割手术治疗。观察比较两组患者手术时间、术中并发症和术后 3 个月最佳矫正视力(BCVA)差异。**结果** 治疗组手术时间、术中出血数、术中电凝数、医源性视网膜损伤数、硅油填充数均显著少于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组术后 3 个月 BCVA 显著优于对照组( $P < 0.05$ )。两组均无其他全身不良反应。**结论** 术前 7 d 给予玻璃体腔注射康柏西普辅助治疗, 能有效减少 25G 微创玻璃体切割术治疗 PDR 的手术时间和术中并发症, 并改善术后视力。

**[关键词]** 增殖性糖尿病视网膜病变; 25G 玻璃体切割术; 康柏西普; 手术并发症; 最佳矫正视力

**[中图分类号]** R 447 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)04-0436-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.04.22

**Clinical efficacy of 25G pars plana vitrectomy combined with intravitreal Conbercept pretreatment for proliferative diabetic retinopathy** MO Xiong-jun, XU Fan, HAN Guang-jie. Department of Ophthalmology, Liuzhou Red Cross Hospital (Liuzhou Eye Hospital), Guangxi 545001, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical efficacy of 25G pars plana vitrectomy combined with intravitreal Conbercept pretreatment for proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** The clinical data of 52 patients (52 eyes) with PDR treated with pars plana vitrectomy were retrospectively analyzed. All the patients were divided into experimental group ( $n = 25$ , 25 eyes) and control group ( $n = 27$ , 27 eyes) according to whether or not they received intravitreal Conbercept on day 7 before pars plana vitrectomy. The overall surgical time, intraoperative complications and the best corrected visual acuity (BCVA) for three months postoperatively were compared between the two groups. **Results** The average surgical time and the number of intraoperative bleeding, intraoperative coagulation, iatrogenic retinal injury, and silicone oil filling in the experimental group were significantly less than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The BCVA of the experimental group was significantly better than that of the control group 3 months after operation ( $P < 0.05$ ). No other systemic adverse reactions were observed in the two groups. **Conclusion** Intravitreal Conbercept can significantly reduce the operative time and the intraoperative complications and improve the postoperative vision for the patients with PDR 7 days before 25G pars plana vitrectomy.

**[Key words]** Proliferative diabetic retinopathy; 25G pars plana vitrectomy; Conbercept; Surgical complications; Best corrected visual acuity

增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是糖尿病性微血管病变中最重要的并发症,已成为 20~65 岁劳动群体致盲的首要原因<sup>[1]</sup>。PDR 以视网膜新生血管为主要特征,当伴随

难以吸收的玻璃体出血、增殖血管膜以及牵拉性视网膜脱离时,则需要进行玻璃体切割手术治疗<sup>[2]</sup>。由于新生血管的渗透脆性高,极易导致手术过程中出血,影响手术进程和术后视力恢复。近年研究发

现,通过拮抗促进新生血管生长的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),能有效提高玻璃体切割手术治疗 PDR 的疗效和安全性<sup>[3]</sup>。本研究拟采用抗 VEGF 药物康柏西普术前玻璃体腔注射,观察对 25G 玻璃体切割手术治疗 PDR 疗效的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017-05 ~ 2018-03 在柳州市红十字会医院需要进行玻璃体切割手术治疗的 52 例(52 眼)PDR 患者作为研究对象。纳入标准:(1)确诊 PDR 患者,伴难以吸收的玻璃体积血、眼底新生血管膜形成、牵拉性视网膜脱离等需要行玻璃体切割手术治疗者;(2)既往无眼部外伤或者眼部手术史;(3)未进行抗 VEGF 治疗。排除标准:(1)其他眼部疾病导致玻璃体积血或者新生血管形成;(2)合并严重心脑血管等系统性疾病不适宜手术;(3)合并凝血功能障碍;(4)晶状体明显混浊影响手术者。按照患者的意愿将患者分为治疗组 25 例(25 眼)和对照组 27 例(27 眼),两组患者在性别、年龄、糖尿病病史、术前最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)方面比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。患者均签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审批。

表 1 两组一般资料比较 [ $n, (\bar{x} \pm s)$ ]

组别	例数	性别		年龄(岁)	BCVA(logMAR)	糖尿病史(年)
		男	女			
治疗组	25	15	10	58.22 ± 8.89	2.01 ± 0.69	9.21 ± 6.12
对照组	27	18	9	54.39 ± 9.82	2.03 ± 0.73	8.91 ± 4.89
$\chi^2/t$	-	0.249		1.470	0.101	0.196
$P$	-	0.148		0.920	0.618	0.845

**1.2 方法** 治疗组在术前 7 d 予以康柏西普(10 mg/ml, 0.05 ml)玻璃体腔注射,对照组不进行康柏西普术前应用。两组均行相同的 25G 微创玻璃体切割手术治疗。所有手术操作均由同一名经验丰富医师完成。玻璃体腔注药术:常规消毒铺巾及表面麻醉后,在角膜缘后 3.5 ~ 4 mm 睫状体平坦部朝向眼球中心穿刺,并注入康柏西普。术后轻压注射部位,并涂抹抗生素眼膏包眼。25G 玻璃体切割术:常规消毒铺巾后,行 20 g/L 利多卡因球后麻醉,角膜缘后 4 mm 睫状体平坦部做标准三通道穿刺口。术中尽量切除玻璃体,清除积血、剥除新生血管膜、解除视网膜牵拉。所有患者行全视网膜光凝处理。术中出血如无法自行停止,则予以提高眼内压进行压迫或者电凝

止血,同时清除积血块。根据患者情况予以玻璃体腔硅油填充。术毕予以妥布霉素地塞米松眼膏包眼,并根据病情交代患者进行相应体位。

**1.3 观察指标** 所有患者均在术前、术后 1 个月及 3 个月行常规眼科检查,包括 BCVA、眼压、血糖、眼科 B 超、眼底镜检查等,并详细记录病史。同时记录手术时间、术中玻璃体腔出血、医源性视网膜损伤和手术时间等手术指标。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,小数视力转化为 logMAR 视力表示(logMAR 值 =  $\log(1/\text{小数视力值})$ ,指数视力为 0.01 (2.0logMAR),手动视力为 0.001 (3.0logMAR)<sup>[4,5]</sup>。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组均数比较采用  $t$  检验,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组玻璃体切割术中情况比较** 治疗组手术时间、术中出血数、术中电凝数、医源性视网膜损伤数及硅油填充数均显著少于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组玻璃体切割术中情况比较 [ $n, (\bar{x} \pm s)$ ]

组别	例数	手术时间(min)	术中出血数	术中电凝数	医源性视网膜损伤数	硅油填充数
治疗组	25	62.23 ± 10.32	5	3	2	4
对照组	27	90.89 ± 14.23	13	10	8	12
$t/\chi^2$	-	-8.260	4.540	4.340	3.910	4.930
$P$	-	0.000	0.020	0.040	0.040	0.030

**2.2 两组术后随访情况比较** 治疗组术后 3 个月视力为(0.81 ± 0.49),显著优于对照组的(1.17 ± 0.58),差异有统计学意义( $t = -2.320, P = 0.030$ )。两组均无药物毒性葡萄膜炎、眼内炎、凝血功能障碍或其他全身相关不良反应。

### 3 讨论

**3.1 PDR 引起的视网膜脱离、玻璃体积血等并发症严重威胁着人类视功能,而手术是目前最有效的治疗手段<sup>[6]</sup>。与传统玻璃体切割设备相比,25G 微创玻璃体切割器械可以直接经巩膜穿刺而无需缝合切口,且由于手术器械更纤细,因此可减少手术操作对患者眼球的医源性损伤,减轻手术源性炎症反应,并提高患者舒适度<sup>[7]</sup>。但是,PDR 患者由于新生血管渗透脆性高,极易发生术中出血,影响手术视野并延长手术时间<sup>[8,9]</sup>。且由于 25G 玻璃体切割术本身的纤细,在处理新生血管增殖膜等组织时,有时难以**

取得理想效果,甚至导致牵拉增殖膜时引起玻璃体出血。虽然传统治疗方案,如眼底激光等能对PDR手术产生辅助作用,但也会导致健康组织损伤<sup>[10]</sup>。因此,如何提高25G玻璃体切割手术治疗PDR的安全性和疗效成为了目前研究的主流方向。

**3.2** 近年来,广泛的研究<sup>[6]</sup>已经证实VEGF的过度表达在PDR发展过程中扮演了关键角色。正常生理情况下,广泛分布于人体内的VEGF对血管完整性起着重要的维持作用。但是在病理情况下,特别是组织的慢性缺氧,导致VEGF过度表达,进而引起一系列病理改变:(1)诱导血管内皮细胞有丝分裂,促进新生血管形成;(2)提高血管内皮细胞的渗透性,导致血浆蛋白等物质渗漏,增加了新生毛细血管网的生长所需物质;(3)诱导间质细胞向血管基质转变,加速新生血管形成过程。由此可见,VEGF是治疗新生血管疾病的核心治疗靶点。

**3.3** 近来研究证实玻璃体腔注射抗VEGF药物是治疗PDR的有效手段,抗VEGF药物包括了贝伐单抗、雷珠单抗和康柏西普等<sup>[11]</sup>。其中康柏西普是我国研制的一类基因工程抗体药物,其为VEGF受体与人免疫球蛋白Fc段基因重组的融合蛋白。通过玻璃体腔注射,康柏西普能够与视网膜和玻璃体腔内的VEGF结合,竞争性抑制VEGF与其受体结合,同时阻断VEGF家族受体的活化,最终达到抑制血管内皮细胞增殖和血管新生的目的。临床研究表明,通过玻璃体腔注射康柏西普能够有效减轻PDR患者新生血管生长,抑制患者黄斑水肿并提高视力。林绍冰<sup>[12]</sup>采用23G玻璃体切割技术联合术前7d康柏西普玻璃体腔注射治疗PDR,结果发现术中并发症显著少于对照组,且术后6个月BCVA较对照组相比显著提高。在此基础上,学者们进一步分析了康柏西普对25G玻璃体切割疗效的影响,发现术前3d进行注射,也能降低术中并发症并提高术后3个月的BCVA<sup>[13,14]</sup>。此外,郭婧等<sup>[15]</sup>比较了康柏西普和雷珠单抗两种抗VEGF的玻璃体切割手术辅助效果,发现两者在增加手术安全性和疗效方面作用相似。理论上,康柏西普在玻璃体腔作用时间长,能进一步提高手术疗效,但前期研究康柏西普联合25G玻璃体切割仅采用术前3d给药,且随访周期仅术后3个月。本研究采用术前7d给药,结果显示术中出血、医源性损伤等均显著降低,且在术后3个月的随访周期内BCVA显著增加,且未见其他不良反应发生,进一步证实了以上研究结果。

综上所述,采用术前7d玻璃体腔注射康柏西

普辅助治疗,能有效降低25G微创玻璃体切割术治疗PDR的术中并发症,并改善术后视力。未来进一步研究,应比较术前不同时间点给药是否会对研究产生影响,同时进一步扩大样本量,开展前瞻性多中心临床研究。

#### 参考文献

- Liew G, Wong VW, Ho IV. Mini Review: Changes in the Incidence of and Progression to Proliferative and Sight-Threatening Diabetic Retinopathy Over the Last 30 Years[J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2017, 24(2): 73-80.
- Wong TY, Cheung CM, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16012.
- Bahrami B, Hong T, Gilles MC, et al. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Eye Diseases[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017, 6(6):535-545.
- Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity[J]. *J Refract Surg*, 1997, 13(4):388-391.
- Ferris FL 3rd, Kassoff A, Bresnick GH, et al. New visual acuity charts for clinical research[J]. *Am J Ophthalmol*, 1982, 94(1):91-96.
- Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(14):93751.
- Mura M, Barca F. 25-Gauge vitrectomy[J]. *Dev Ophthalmol*, 2014, 54:45-53.
- Yau GL, Silva PS, Arrigg PG, et al. Postoperative Complications of Pars Plana Vitrectomy for Diabetic Retinal Disease[J]. *Semin Ophthalmol*, 2018, 33(1): 126-133.
- El Rami H, Barham R, Sun JK, et al. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy[J]. *Semin Ophthalmol*, 2017, 32(1):67-74.
- Moutray T, Evans JR, Lois N, et al. Different lasers and techniques for proliferative diabetic retinopathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3:CD012314.
- Li X, Zarbin MA, Bhagat N. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections: The New Standard of Care in Proliferative Diabetic Retinopathy? [J]. *Dev Ophthalmol*, 2017, 60:131-142.
- 林绍冰. PPV术前玻璃体腔注射康柏西普对PDR患者并发症和视力恢复的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(5):919-921.
- 周怀胜, 马海智, 梁婉玲, 等. 玻璃体腔内注射康柏西普辅助25G玻切术治疗PDR的疗效分析[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(2):363-366.
- 周用谋, 陆颖丽, 黄继化. 25G+玻璃体切割联合玻璃体腔注射康柏西普治疗严重PDR[J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17(12): 2321-2324.
- 郭婧, 陈松, 王昀, 等. 玻璃体视网膜手术联合玻璃体腔注射康柏西普或雷珠单抗治疗严重PDR的临床观察[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(10):914-919.

[收稿日期 2018-07-26][本文编辑 韦所芬 刘京虹]