

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.19.023

激光联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床效果及机制研究*

阿依努·努拉厚 李 蓉[△] 卜 倩 郭 宁 赵 勇

(新疆医科大学附属中医医院眼科 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要 目的:探讨激光联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床效果及可能机制。**方法:**选取2017年1月至2017年12月我院收治的糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿患者92例作为研究对象,随机分为观察组46例(46眼)及对照组46例(46眼)。对照组患者实施激光治疗,观察组在注射康柏西普1周后再进行激光治疗。比较两组患者治疗后的临床疗效,治疗前后最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心厚度(CMT)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及红细胞生成素(EPO)水平的变化。**结果:**治疗后,观察组的总有效率为91.30%,显著高于对照组(69.57%, $P<0.05$);两组患者的BCVA均较治疗前明显提高($P<0.05$),CMT均低于治疗前($P<0.05$),但观察组BCVA较对照组更高($P<0.05$);CMT较对照组更低($P<0.05$)。治疗后,两组患者的VEGF、IGF-1、EPO均较治疗前明显降低,且观察组的VEGF、IGF-1、EPO均显著低于对照组($P<0.05$)。**结论:**激光联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床疗效显著优于单用激光治疗,并可有效改善VEGF、IGF-1、EPO水平,这可能对抑制血管新生产生积极作用。

关键词:康柏西普;糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿;血管新生

中图分类号:R587.2;R774.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)19-3699-04

Clinical Efficacy of Laser Combined with Conbercept in the Treatment of Diabetic Retinopathy with Macular Edema and Its Possible Mechanisms*

Ayinu·Nulahou, LI Rong[△], BU Qian, GUO Ning, ZHAO Yong

(Department of Ophthalmology, Xinjiang Uygur Autonomous region TCM Hospital, Urumqi, Xinjiang, 830001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect of laser combined with conbercept on the diabetic retinopathy with macular edema and its possible mechanism. **Methods:** From January 2017 to December 2017, 92 cases of patients with diabetic retinopathy and macular edema were selected as the research subjects, and they were randomly divided into the observation group (46 eyes) and the control group (46 eyes). Patients in the control group were treated with laser treatment, and the observation group was treated with laser therapy after 1 week of conbercept injection. The clinical efficacy of two groups after treatment was compared, and the changes of best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and erythropoietin (EPO) level were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate of observation group was 91.30%, which was significantly higher than that of the control group (69.57%) ($P<0.05$). The BCVA of both groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), CMT were lower than those before treatment ($P<0.05$), but BCVA of observation group was higher than that of control group, CMT was lower than control group ($P<0.05$). After treatment, the serum VEGF, IGF-1 and EPO of both groups were significantly decreased than those before treatment, and which were lower in the observation group than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The clinical effect of laser combined with Conbercept in the treatment of diabetic retinopathy with macular edema is significantly better than that of laser alone, and it can effectively improve the levels of vascular endothelial growth factor, IGF-1 and EPO, which may contribute to the anti-angiogenic effect.

Key words: Conbercept; Diabetic retinopathy with macular edema; Angiogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R587.2; R774.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)19-3699-04

前言

糖尿病是临床上常见的慢性代谢性疾病,机体在长期高血

糖的作用下导致眼部微血管损伤,进而引起糖尿病视网膜病变。随着病情的持续进展,视网膜缺血缺氧使血管通透性增加,最终诱发糖尿病性黄斑水肿。据统计,糖尿病视网膜病变患者

* 基金项目:乌鲁木齐市科学技术计划项目(Y151310013)

作者简介:阿依努·努拉厚(1980-),硕士,主治医师,研究方向:玻璃体、视网膜手术、激光治疗,电话:18299128007, E-mail: ayinulah@163.com

[△] 通讯作者:李蓉(1979-),硕士,副主任医师,研究方向:视网膜、玻璃体疾病的中医治疗, E-mail: aynur19800715@163.com

(收稿日期:2019-01-31 接受日期:2019-02-28)

中并发黄斑水肿的比例可达 7%，是糖尿病视网膜病变最常见的并发症之一，也是造成视力丧失的首要因素^[1-4]。

激光治疗是糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的常用治疗方法，然而相关临床研究显示随着时间的推移，激光治疗的疗效逐渐降低，效果难以持久。因此，寻找安全且长效的药物辅助激光治疗具有重要价值^[5]。血管新生对糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿具有重要促进作用，康柏西普是我国自主研发的阻止血管新生的融合蛋白，具有药效强、药力持久等优势^[6,7]。本研究采用激光联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿，并观察其对血管新生的影响，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2017 年 12 月我院收治的糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿患者 92 例作为研究对象，入选要求如下：(1) 已确诊为 2 型糖尿病；经眼底荧光血管造影(FFA)检查确诊为糖尿病视网膜病变及黄斑水肿；均为单眼发病；治疗前最佳矫正视力(BCVA)0.1~0.4；签署知情同意书；(2) 排除标准：伴有心、肝、肾等重要脏器疾病；孕、产妇及哺乳期妇女；合并青光眼、黄斑裂孔、病理性高度近视等影响视力的疾病；既往接受过眼部手术治疗；研究期间存在大面积玻璃体积血、机化、增殖或视网膜脱离需手术治疗者；对本研究药物成分过敏者。按照随机数字表法将 92 例患者随机分为观察组 46 例(46 眼)及对照组 46 例(46 眼)。观察组中男性 27 例，女 19 例；年龄范围 42~76 岁，平均(63.45±6.63)岁；左眼 24 例、右眼 22 例；病程时间 5 个月~27 年，平均(3.50±0.18)年。对照组中男性 25 例，女 21 例；年龄范围 43~77 岁，平均(62.10±5.39)岁；左眼 27 例、右眼 19 例；病程时间 5 个月~28 年，平均(3.67±0.37)年。两组患者的一般资料(性别、年龄、病程等)比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 方法

应用激光手术治疗对照组患者，采用复方托吡卡胺滴眼液进行充分扩瞳，采用爱尔凯因滴眼液进行表面麻醉，采用美国 Novus Spectra 激光机行激光光凝治疗，参数设置如下：光斑直

径 50~100 μm ，功率 200 mW，曝光时间 0.1 s。观察组患者在眼表结膜囊表面麻醉后于角膜缘 4 mm 睫状体平坦处进针，进针长度约 4 mm 以确保针尖达到玻璃体腔，然后向玻璃体腔内注射康柏西普注射液 0.05 mL(成都康弘生物科技有限公司生产，国药准字 S20130012)，退针后采用无菌棉棒压迫针眼并进行包扎。注射康柏西普 1 周后进行激光治疗，方法同对照组。

1.3 观察指标

评价并比较两组患者的临床疗效，判定标准如下^[8]：视力表检查显示视力进步大于 2 行，眼底出血及渗出均有显著好转，判定为显效；视力表检查显示视力进步 1~2 行，眼底出血及渗出有部分改善，判定为有效；视力表检查未显示视力进步，眼底出血及渗出没有改善甚至恶化，判定为无效。总有效 = 显效 + 有效。

采用国际标准视力表检查患者的最佳矫正视力(BCVA)，结果转换为最小分辨角对数视力(LogMAR)，分别于治疗前、治疗后 3 个月各测一次。

采用光学相干断层扫描(OCT)检测患者的黄斑中心厚度(CMT)，分别于治疗前、治疗后 3 个月各测一次。

采集两组患者的空腹肘静脉血，以 2500 r/min 的速度进行离心，分离血清并保存于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中以备检测；采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及红细胞生成素(EPO)水平，试剂盒购自南京建成生物有限公司，分别于治疗前、治疗后 3 个月各测一次。

1.4 统计学分析

采用 SPSS19.0 对收集的数据进行统计学处理，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，组间与组内比较分别进行独立样本 t 检验与配对 t 检验，计数资料以 n(%)表示，组间比较采用 χ^2 分析， $P<0.05$ 代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后，观察组的总有效率为 91.30%，显著高于对照组(69.57%)，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效的比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups[n(%)]

Groups	Cases	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective
Observation group	46	20	22	4	42(91.30)
Control group	46	13	19	14	32(69.57)
χ^2	-	-	-	-	6.907
P	-	-	-	-	0.009

2.2 两组治疗前后 BCVA、CMT 的比较

治疗前，两组患者的 BCVA、CMT 比较均无统计学差异($P>0.05$)；治疗后，两组患者的 BCVA 均较治疗前明显提高，CMT 均低于治疗前，但观察组 BCVA 较对照组更高，CMT 较对照组更低，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后血清 VEGF、IGF-1、EPO 水平的比较

治疗前，两组患者的血清 VEGF、IGF-1、EPO 水平比较均无统计学差异($P>0.05$)；治疗后，两组患者的血清 VEGF、IGF-1、EPO 均较治疗前明显降低，且观察组的血清 VEGF、IGF-1、EPO 均显著低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 BCVA、CMT 的比较

Table 2 Comparison of the BCVA and CMT before and after treatment between two groups

Time	Groups	Cases	BCVA	CMT(μm)
Before treatment	observation group	46	0.35 $\pm$ 0.11	433.34 $\pm$ 89.13
	control group	46	0.34 $\pm$ 0.08	435.67 $\pm$ 95.62
	t	-	0.499	0.121
	P	-	0.619	0.904
At 3 months after treatment	observation group	46	0.60 $\pm$ 0.12 ^a	240.23 $\pm$ 50.34 ^a
	control group	46	0.51 $\pm$ 0.13 ^a	271.37 $\pm$ 50.42 ^a
	t	-	3.450	2.964
	P	-	0.001	0.004

Note: Compared with before treatment, ^a $P < 0.05$.

表 3 两组治疗前后血清 VEGF、IGF-1、EPO 水平的比较

Table 3 Comparison of the serum vascular endothelial growth factor, IGF-1 and EPO levels between two groups before and after treatment

Time	Groups	Cases	VEGF(pg/mL)	IGF-1(ng/mL)	EPO(IU/L)
Before treatment	observation group	46	210.64 $\pm$ 22.73	161.36 $\pm$ 17.22	30.46 $\pm$ 4.18
	control group	46	213.27 $\pm$ 24.38	162.17 $\pm$ 18.66	30.37 $\pm$ 4.02
	t	-	0.535	0.216	0.105
	P	-	0.594	0.829	0.916
At 3 months after treatment	observation group	46	58.63 $\pm$ 7.01 ^a	53.71 $\pm$ 7.08 ^a	13.77 $\pm$ 1.65 ^a
	control group	46	120.25 $\pm$ 14.62 ^a	116.53 $\pm$ 13.74 ^a	22.60 $\pm$ 2.84 ^a
	t	-	25.776	27.565	18.233
	P	-	<0.05	<0.05	<0.05

Note: Compared with before treatment, ^a $P < 0.05$.

3 讨论

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,长期存在的高血糖易导致各种组织器官特别是眼、血管的慢性损害及功能障碍,这不仅加大了糖尿病患者致残的风险,也为其家庭乃至社会带来了沉重的经济负担^[9,10]。糖尿病视网膜病变是糖尿病性微血管病变中最重要的表现,是一种具有特异性改变的眼底病变,也是糖尿病的严重并发症之一^[11,12]。在视网膜病变的初期,患者一般无眼部自觉症状,而随着病情的持续进展以及高血糖的长期影响,患者视网膜缺血缺氧,血管通透性增加,血-视网膜屏障遭到破坏,视网膜灌注不足,视网膜细胞外液异常凝聚等因素导致黄斑区视网膜增生或硬性渗出,最终导致糖尿病性黄斑水肿。糖尿病性黄斑水肿的主要临床表现为中心视力减退、视物变形以及自觉中心暗点,是导致糖尿病患者视力受损的重要原因。随着糖尿病发病率的不断升高,糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的患病风险也与日俱增^[5]。

激光是治疗眼部疾病的重要方法,具有波长稳定、方向准等优点。采取不同波长对眼球不同组织进行治疗可达到良好的治疗效果,同时激光治疗后在巩固患者视力的同时还可大幅度降低并发症发生^[13]。激光治疗是糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的常用治疗方法,可将黄斑区渗漏血管有效封闭,通过渗透压作用使水分反流而减轻黄斑水肿,并破坏高耗氧的感光细胞以

及促进组织对氧的利用,从而减轻内层视网膜的缺氧,改善视网膜厚度,激光作用还可抑制 VEGF 的产生,抑制血管新生^[14,15]。但既往临床研究显示随着时间的推移,单纯激光治疗的疗效逐渐降低,效果难以持久,患者的视力在近期内仍可出现剧烈波动,这可能与激光未能彻底抑制病因有关^[9]。因此,探寻强效且长久的药物辅助激光治疗具有重要价值。

康柏西普眼用注射液是我国首个自主研发的治疗黄斑水肿的药物,其活性成分是利用中国仓鼠卵巢(CHO)细胞表达系统生产的重组融合蛋白(由人血管内皮生长因子 VEGF 受体 1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGF 受体 2 中的免疫球蛋白样区域 3 和 4,与人免疫球蛋白 Fc 片段经过融合而成),通过结合血管内皮生长因子 VEGF 竞争性抑制 VEGF 与受体结合并阻止 VEGF 家族受体的激活,从而抑制内皮细胞增殖和血管新生,同时还具有多个作用靶点,可以实现强效且持久的药力作用^[7,16-18]。鉴于激光治疗作用时间短以及血管新生在病变中的重要意义,本研究主要探讨了在激光治疗的基础上联合应用康柏西普对糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床疗效,结果显示激光联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床疗效更好,且治疗后激光联合康柏西普治疗的患者 BCVA 较单用激光治疗明显提高,CMT 较单用激光治疗更低,提示激光联合康柏西普能够更显著的改善患者视力及黄斑中心厚度,这与杨喆等^[19]的研究结论一致。

糖尿病视网膜病变是以血管新生为主体的增殖性病变,糖尿病视网膜病变又是引起黄斑水肿的重要原因,因此控制血管新生对糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿具有重要价值^[20]。血管新生与相关因子异常表达具有紧密关联。其中,VEGF 是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用,参与许多血管生成依赖性疾病的发病及其进展,包括某些炎症性疾病以及糖尿病视网膜病变等。如能抑制 VEGF 的活性则可以有效地控制新生血管的生成^[21,22]。胰岛素样生长因子系统(IGFs)是一个复杂的体系,最早被称为硫化因子,1978 年被正式命名为胰岛素样生长因子,IGFs 的生物学作用广泛,在维持和调控细胞生长、增殖、分化、成熟、再生及抑制细胞凋亡方面具有重要作用。IGF-1 是 IGFs 家族成员之一,是具有胰岛素样活性的单链多肽。正常情况下,眼组织内即存在一定浓度的 IGF-1,对维持眼部正常发育与功能具有重要作用。而高表达的 IGF-1 在高血糖的作用下可通过血-眼屏障进入眼内,刺激视网膜血管内皮细胞增殖,诱导血管新生,破坏视网膜^[23]。EPO 属于一种糖蛋白激素,是生成正常红细胞所必须的激素,能够刺激骨髓造血干细胞分化与增生,使红细胞数量增加,携氧能力增强。随着对 EPO 研究的不断深入^[24,25],近年来研究显示 EPO 不仅是保护造血及神经功能的重要因子,同时也可促进血管新生,其含量在视网膜病变患者中异常升高^[6]。本研究结果显示激光联合康柏西普治疗的患者血清 VEGF、IGF-1、EPO 较单用激光治疗的患者明显降低,提示激光联合康柏西普能够显著改善 VEGF、IGF-1、EPO 水平,该作用可能对抗血管新生产生积极效果,与张艳等^[6]的研究结论一致。

综上所述,激光联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床疗效显著,并可有效改善 VEGF、IGF-1、EPO 水平,这可能会对抑制血管新生产生积极作用,建议临床推广应用。

参考文献(References)

- [1] Ciardella A P, Klancnik J, Schiff W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study [J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(9): 1131-1136
- [2] Ding J, Wong T Y. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema[J]. Curr Diab Rep, 2012, 12(4): 346-354
- [3] 李树铭. 玻璃体腔注射康柏西普联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿的临床效果[J]. 中国当代医药, 2017, 24(26): 96-98
- [4] Hung C C, Lin H Y, Hwang D Y, et al. Diabetic Retinopathy and Clinical Parameters Favoring the Presence of Diabetic Nephropathy could Predict Renal Outcome in Patients with Diabetic Kidney Disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1236
- [5] 唐德荣. 康柏西普玻璃体内注射联合眼底激光治疗对糖尿病性黄斑水肿患者视力及黄斑中心厚度的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(10): 76-79
- [6] 张艳, 柴剑. 激光联合康柏西普治疗对糖尿病性视网膜病变患者血清细胞因子及氧化产物的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(11): 1586-1588
- [7] 滕荣建, 毛细花, 张丽娜, 等. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光治疗糖尿病黄斑水肿的临床疗效分析[J]. 全科医学临床与教育, 2017, 15(03): 268-271
- [8] 李奕萍, 张新. 康柏西普对糖尿病视网膜病变患者血清中 VEGF 与 IGF-1 的影响研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(08): 870-874
- [9] Engel-Yeger B, Darawsha Najjar S, Darawsha M. The relationship between health related quality of life and sensory deficits among patients with diabetes mellitus [J]. Disabil Rehabil, 2018, 40 (25): 3005-3011
- [10] Bhaloo T, Juma M, Criscuolo-Higgins C. A solution-focused approach to understanding patient motivation in diabetes self-management: Gender differences and implications for primary care[J]. Chronic Illn, 2018, 14(4): 243-255
- [11] Li Z, Keel S, Liu C, et al. An Automated Grading System for Detection of Vision-Threatening Referable Diabetic Retinopathy on the Basis of Color Fundus Photographs [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (12): 2509-2516
- [12] Zhang J, Wang Y, Li L, et al. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 243-251
- [13] 蔡卫国. 视网膜激光光凝术治疗眼底病的临床疗效分析[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(26): 3693-3695
- [14] 季玲, 陈婷妍, 梁勇. 糖尿病性黄斑水肿的早期诊断与治疗[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(10): 1809-1811
- [15] 周伟雄, 刘照耀. VEGF 抑制剂联合激光治疗对糖尿病视网膜病变预后的影响[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(02): 234-237
- [16] Su L, Ren X, Wei H, et al. Intravitreal Conbercept (KH902) for Surgical Treatment of Severe Proliferative Diabetic Retinopathy[J]. Retina, 2016, 36(5): 938-943
- [17] Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study[J]. Ophthalmology, 2014, 121(9): 1740-1747
- [18] 陈小瑾. 康柏西普联合玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变的疗效分析 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2016, 13(06): 136-138
- [19] 杨喆, 相义会, 付颖. 康柏西普玻璃体内注射联合眼底激光光凝治疗对糖尿病性黄斑水肿患者视力及黄斑中心厚度的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(01): 19-22
- [20] Nakashima H, Iwama Y, Tanioka K, et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy following Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics[J]. Ophthalmology, 2018, 125(12): 1929-1936
- [21] 李建军, 张英辉, 王秀超. 康柏西普眼用注射液辅助玻璃体切除术治疗进展型增殖期糖尿病性视网膜病变的临床效果[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(17): 1730-1733
- [22] Gonzalez-Salinas R, Garcia-Gutierrez M C, Garcia-Aguirre G, et al. Evaluation of VEGF gene polymorphisms and proliferative diabetic retinopathy in Mexican population [J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(1): 135-139
- [23] 胡菁, 杨贵丽, 顾丽萍. 羟苯磺酸钙胶囊治疗老年糖尿病视网膜病变的疗效及其对 VEGF、IGF-1 水平的影响[J]. 实用老年医学, 2017, 31(05): 451-453
- [24] 谢静, 曾祥云. VEGF、EPO 与新生血管性青光眼[J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(2): 321-324
- [25] 谢静, 王辉, 袁思奇, 等. 新生血管性青光眼患者血清及房水血管内皮生长因子与促红细胞生成素的表达研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(33): 4073-4078