

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.038

康柏西普预防严重后巩膜裂伤玻璃体切除术后增生性玻璃体视网膜病变的临床疗效*

王 瑶 范 曾 王应瀚 王绍伟 曲 巍[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院眼科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的:探讨玻璃体腔注射康柏西普对于严重后巩膜裂伤患者玻璃体切除术后增生性玻璃体视网膜病变发生的预防效果。**方法:**选取从2018年9月至2020年9月我院收治的40例(40眼)严重后巩膜裂伤患者进行研究,随机分为对照组20眼(行常规巩膜裂伤缝合术及经睫状体平坦部玻璃体切除术)和观察组20眼(行巩膜裂伤缝合术及经睫状体平坦部玻璃体切除术的同时联合玻璃体腔注射康柏西普治疗)。比较两组患者术前及术后的视力、眼压,以及术后增生性玻璃体视网膜病变的发生率、视网膜再脱离的发生率。**结果:**对照组及观察组术后的最佳矫正视力较术前均提高、术后眼压均正常,观察组术后的增生性玻璃体视网膜病变发生率(15.0%)明显低于对照组(45.0%, $P<0.05$),观察组术后视网膜脱离复发率(5.0%)低于对照组(30.0%, $P>0.05$)。**结论:**严重后巩膜裂伤患者玻璃体切除术联合玻璃体注射康柏西普治疗能够有效降低增生性玻璃体视网膜病变的发生率和术后视网膜脱离的复发率,还可以改善患者的视力预后。

关键词:增生性玻璃体视网膜病变;血管内皮生长因子;康柏西普;经睫状体平坦部玻璃体切除术;后巩膜裂伤

中图分类号:R774;R779.6 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)03-580-04

Clinical Efficacy of Conbercept in the Prevention of Proliferative Vitreoretinopathy after Vitrectomy for Severe Posterior Scleral Laceration*

WANG Yao, FAN Zeng, WANG Ying-han, WANG Shao-wei, QU Wei[△]

(Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT Objective: To research the clinical effect of intravitreal injection of Conbercept in the prevention of proliferative vitreoretinopathy after vitrectomy for severe posterior scleral laceration. **Methods:** From September 2018 to September 2020, 40 cases of patients(40 eyes) with severe posterior scleral laceration in our hospital were selected for the study, and they were randomly divided into the control group 20 eyes (treated with conventional scleral laceration suture and pars plana vitrectomy) and the observation group 20 eyes (treated with scleral laceration suture and pars plana vitrectomy combined with intravitreal injection of Conbercept). The visual acuity and intraocular pressure were compared between the two groups before and after treatment, and the incidence of proliferative vitreoretinopathy and retinal redetachment were compared between the two groups after treatment. **Results:** After treatment, the best corrected visual acuity was significantly higher than that before treatment in both groups, and the intraocular pressure was normal in two groups. The incidence of proliferative vitreoretinopathy in the observation group (15.0%) was significantly lower than that in the control group (45.0%, $P<0.05$), and the recurrence rate of retinal detachment in the observation group (5.0%) was lower than that in the control group (30.0%, $P>0.05$). **Conclusions:** Vitrectomy combined with intravitreal injection of Conbercept for severe posterior scleral laceration can effectively reduce the incidence of proliferative vitreoretinopathy and the recurrence rate of postoperative retinal detachment, and improve the visual prognosis of patients.

Key words: Proliferative vitreoretinopathy; Vascular endothelial growth factor; Conbercept; Pars plana vitrectomy; Posterior scleral laceration

Chinese Library Classification(CLC): R774; R779.6 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)03-580-04

前言

增生性玻璃体视网膜病变(Proliferative vitreoretinopathy, PVR)是一种致盲性疾病,其机制为发生眼外伤或孔源性视网

膜脱离时,视网膜色素上皮(Retinal pigment epithelium, RPE)细胞、神经胶质细胞、巨噬细胞及成纤维细胞等在视网膜表面和玻璃体腔内游走、附着、增生,在视网膜前表面、后表面及视网膜内形成纤维增殖性膜、合成胶原并收缩,导致牵拉性视网膜

* 基金项目:白求恩·朗沐科研发展专项基金项目(KY2020-186)

作者简介:王瑶(1995-),女,硕士研究生,主要研究方向:眼底病、眼外伤,E-mail: 898461628@qq.com

△ 通讯作者:曲巍(1980-),女,主任医师,副教授,主要研究方向:眼底病、眼外伤,E-mail: quer1980@sina.com,电话:15104653416

(收稿日期:2021-03-28 接受日期:2021-04-26)

脱离^[1-3]。生长因子假说提出玻璃体内的生长因子和细胞因子是PVR发生的重要驱动因素^[4]，康柏西普作为我国自主研发的抗血管内皮生长因子（Vascular endothelial growth factor, VEGF）药物，具有作用时间长、亲和力强、多靶点、价格便宜及患者对药物依赖性弱等优点^[5]。本研究将康柏西普作为干预药物，旨在观察康柏西普在严重后巩膜裂伤患者巩膜裂伤缝合术及经睫状体平坦部玻璃体切除术（Pars plana vitrectomy, PPV）后预防PVR发生的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2018年9月至2020年9月，我院收治的后巩膜裂伤患者40例（40眼）作为研究对象，入选标准：①患者明确诊断为后巩膜裂伤，可合并有前巩膜裂伤，合并葡萄膜、玻璃体和视网膜的损伤；②患者未行巩膜裂伤缝合术及玻璃体切除手术治疗；③同意并签署知情同意书。排除标准：①合并有全身严重疾病如心脑血管疾病、肝肾功能不全、糖尿病等；②既往存在严重影响视功能疾病如严重角膜变性病变、青光眼、黄斑变性、视神经病变、视网膜脱离，或有既往眼部手术史、外伤史等；③对本研究药物成分过敏或有使用禁忌症。按照所采取治疗方法的不同将研究对象随机分为对照组20例（20眼）和观察组20例（20眼）。对照组中男性17例，女性3例，年龄范围在8~82岁，平均年龄为（47.3±14.45）岁。观察组男性患者19例，女性1例，年龄范围在23~72岁，平均年龄为（46.8±12.91）岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

1.2 方法

采集患者详细病史，对患者进行必要的全身检查及眼科检查。根据患者年龄及全身状态选择全身麻醉或局部麻醉。所有患者手术均由同一位手术医师使用Alcon Accurus玻切机完成，采用20G/23G标准三通道经睫状体平坦部闭合式玻璃体

切除术。对照组采用巩膜裂伤缝合术及PPV术，手术经过如下：病人麻醉后，术眼行360°球结膜完全打开，脱出的眼内容物尽量还纳，避免伤口处组织嵌顿，7/0可吸收缝线对位间断水密缝合巩膜伤口，经睫状体平坦部行标准玻璃体切除术，若存在出血性脉络膜脱离，则行脉络膜上腔放液尽量放出脉络膜上腔积血，根据术中具体情况切除浑浊晶状体及玻璃体、剥除视网膜前膜及下膜、无法松解处进行视网膜切开及切除、电凝出血处视网膜血管、气液交换或重水注入复位脱离的视网膜、视网膜激光凝固病变区视网膜、硅油填充（本研究中所有患者均行气液交换及硅油填充）。观察组手术步骤同上，在手术结束后玻璃体内注入康柏西普眼用注射液0.5 mg/0.05 mL（成都康弘生物科技有限公司，国药准字S20130012，2 mg/0.2 mL）。

1.3 观察指标

①采用标准对数视力表评价两组患者术前、术后最佳矫正视力（Best corrected visual acuity, BCVA）。②比较两组患者术前、术后眼压情况。③比较两组患者增生性玻璃体视网膜病变的发生率。④比较两组患者术后视网膜脱离的复发率。

1.4 统计学分析

应用SPSS19.0统计学软件进行数据分析，全面分析及处理两组患者的数据，分析以 $P<0.05$ 时表示两组数据为差异有统计学意义。计数资料采用[n(%)]来表示，组间比较运用 χ^2 比较；计量资料采用（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较运用t检验。

2 结果

2.1 两组患者术前和术后视力情况

两组患者术后随访观察6个月，对照组和观察组的末次随访BCVA均较术前明显提高。对照组末次随访BCVA 19眼（95%）提高，1眼（5%）不变，观察组末次随访BCVA 20眼（100%）提高。见表1。

表1 患者术前术后BCVA情况[例(%)]
Table 1 BCVA in patients before and after operation[n(%)]

BCVA	Control group		Observation group	
	Before operation	After operation	Before operation	After operation
NLP	8(40.0)	1(5.0)	6(30.0)	0
<0.02	12(60.0)	11(55.0)	13(65.0)	6(30.0)
0.02~0.1	0	5(25.0)	1(5.0)	9(45.0)
≥ 0.12	0	3(15.0)	0	5(25.0)

2.2 两组患者术前术后眼压情况

两组患者之间的术前眼压（Intraocular pressure, IOP）及术后IOP比较均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。对照组患者的术后IOP与术前相比较，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）；观察组患者的术后IOP与术前相比较，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表2。

2.3 两组患者术后PVR发生情况比较

观察组患者术后PVR发生率为15.0%（3/20），与对照组45.0%（9/20）相比，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表3。

2.4 两组患者术后视网膜脱离发生情况比较

观察组患者术后视网膜脱离（Retinal detachment, RD）复发

率为5.0%（1/20），与对照组30.0%（6/20）相比无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

3 讨论

PVR的形成是一个复杂的生物学过程，包括炎症、增殖和瘢痕形成阶段^[1]。可以将其看作是机体组织的异常修复，在损伤修复过程中，视网膜和玻璃体的细胞发生增生、迁移，形成增生膜附着于视网膜并产生牵拉作用导致视网膜脱离，同时血-视网膜屏障严重破坏，导致炎性因子参与PVR的形成^[6]。PVR的发生是多种细胞、多种因子联合作用的结果，玻璃体内的生长

因子和细胞因子是这种致盲疾病发病的重要驱动因素^[7,8]。

表 2 两组患者术前后 IOP 情况的比较(mmHg)

Table 2 Comparison of intraocular pressure before and after operation between two groups (mmHg)

Groups	Before operation	After operation	t	P
Control group	9.60± 3.47	11.84± 1.95	-4.474	0.000
Observation group	7.86± 3.68	11.25± 1.88	-5.347	0.000
t	1.534		0.981	
P	0.133		0.333	

表 3 两组术后 PVR 发生情况比较[例(%)]

Table 3 Comparison of the incidence of proliferative vitreoretinopathy between two groups after operation[n(%)]

Groups	n	PVR
Control group	20	9(45.0)
Observation group	20	3(15.0)
χ^2		4.286
P		0.038

表 4 两组术后 RD 复发情况比较[n(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of retinal redetachment between two groups after operation[n(%)]

Groups	n	RD
Control group	20	6(30.0)
Observation group	20	1(5.0)
χ^2		2.771
P		0.096

目前对于 PVR 的主要治疗方法是手术治疗,通过去除视网膜前膜和下膜、解除视网膜表面牵拉力,达到恢复视网膜解剖和功能复位的目的,而关于预防 PVR 的形成和发展尚无有效治疗方法。抗炎药物是首先被用于预防和治疗 PVR 的药物,其中糖皮质激素通过其抗炎、抗增殖作用最先引起研究者的关注,此外还有其他药物也被用于研究,包括抗肿瘤药物(如甲氨蝶呤)、抗增殖药物(如丝裂霉素)等,但因为这些药物预防 PVR 的疗效差、不良反应多,在人眼中应用的研究是有限的^[9-12]。

抗 VEGF 药物广泛应用于临床中新生血管性疾病的治疗并取得良好效果^[13,14],VEGFA 具有激活 VEGF 受体、增加血管通透性和促进血管生成的能力^[6]。外伤后眼内 VEGF 水平升高^[15],VEGF 通过竞争性拮抗血小板衍生生长因子(Platelet derived growth factor, PDGF)与血小板衍生生长因子受体(Platelet derived growth factor receptor, PDGFR)结合、促进非 PDGF 因子对 PDGFR α 间接激活途径、降低细胞内 p53 水平等在 PVR 的发生发展中起作用^[16]。抗 VEGF 药物通过中和 VEGF,降低 PVR 患者和 PVR 实验模型的玻璃体生物活性,从而达到抑制 PVR 发生的作用^[16,17]。本研究将康柏西普作为干预药物,评估了玻璃体腔注射康柏西普作为严重后巩膜裂伤玻璃体切割术的联合治疗手段,用于预防术后增殖性玻璃体视网膜病变发生的作用。

本研究显示,两组患者最后随访时的 BCVA 都获得了不同程度的提高,且观察组的最终视力改善情况要优于对照组,这说明严重后巩膜裂伤患者尽早手术治疗是可以挽救视力的,

同时也证明了康柏西普在提高术后视力方面是具有一定效果的。本研究结果与史秀贞等^[18]结果相似,其对比了常规玻璃体视网膜手术联合玻璃体腔内注射康柏西普和单纯常规玻璃体视网膜手术治疗 PVR 的效果,发现康柏西普可有效降低血清 VEGF 水平及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)含量,提高患者视力。本研究中所有研究对象均在受伤后一周内手术,且一期手术均是同时进行了巩膜裂伤缝合与玻璃体切除术,此时组织粘连不牢固、视网膜前膜及下膜容易去除、视网膜皱褶容易被打开、视网膜容易被展平,外伤后早期取得视网膜解剖复位,有利于视力的恢复^[19,20],因此,对于严重后巩膜裂伤患者,把握手术时机、一期手术时同时进行巩膜裂伤缝合及玻璃体切除术十分重要。本研究两组患者之间的 IOP 相比较无统计学意义,对照组和观察组的术后 IOP 较术前是具有统计学意义的,两组患者术前眼压均偏低,术后眼压正常。本研究中对对照组的 PVR 发生率是 45.0%,与其他文献中所报道相似(40-60%)^[21-23],观察组 PVR 发生率(15.0%)明显低于对照组,且观察组的视网膜脱离复发率(5.0%)也低于对照组(30.0%),提示术中使用康柏西普有效预防了 PVR 的发生、降低了 PVR 的发生率和视网膜脱离的复发率。目前关于抗 VEGF 药物预防和治疗 PVR 的研究报道较少。Pennock 等^[16]将雷珠单抗(VEGF 单克隆抗体)用于 PVR 兔眼模型,与对照组相比,试验组 PVR 的发生率明显降低,提示雷珠单抗通过其拮抗 VEGF 的作用能够有效抑制 PVR 的发生。Ghasemi 等^[24]和 Hsu 等^[25]对比了玻璃体切除术联合注射贝伐单抗(VEGF 单克

隆抗体)治疗 PVR 和单纯玻璃体切除术治疗 PVR,发现贝伐单抗并没有改善术后 PVR 的复发率,这可能与其选择的研究对象病情复杂、具有严重的视网膜下膜有关。康柏西普作为国产抗 VEGF 药物,是新型融合蛋白类药物,属于多靶点药物,且亲和力强^[26]。本研究发现康柏西普能够有效降低术后 PVR 的发生率,验证了其作用机制可能是通过结合 VEGF-A、VEGF-B 和 PlGF,下调 VEGF 水平、抑制新生血管生成、稳定血-视网膜屏障、抑制血管内皮细胞增殖^[5,27-30],从而达到了抑制 PVR 发生发展的作用。本研究填补了关于抗 VEGF 药物预防和治疗 PVR 临床研究的空白,为进一步的大规模临床试验提供了思路与借鉴。

综上所述,严重后巩膜裂伤患者尽早一期行巩膜裂伤缝合术及 PPV 术的患者可获得较好的视力预后,术中联合应用玻璃体腔内注射康柏西普可以有效改善患者术后视力、降低术后 PVR 的发生率和视网膜脱离的复发率。

参考文献(References)

- [1] Kwon OW, Song JH, Roh MI. Retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy[J]. *Dev Ophthalmol*, 2016, 55: 154-162
- [2] Kaneko H, Terasaki H. Biological involvement of MicroRNAs in proliferative vitreoretinopathy Kaneko and Terasaki [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2017, 6(4): 5-8
- [3] Palomares-Ordonez JL, Sanchez-Ramos JA, Ramirez-Estudillo JA, et al. Correlation of transforming growth factor beta-1 vitreous levels with clinical severity of proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2019, 94(1): 12-17
- [4] Pennock S, Haddock LJ, Elliott D, et al. Is neutralizing vitreal growth factors a viable strategy to prevent proliferative vitreoretinopathy[J]? *Prog Retin Eye Res*, 2014, 40: 16-34
- [5] 谢严顿,段国平,胡蓉,等.康柏西普治疗近视性脉络膜新生血管疗效观察[J].*国际眼科杂志*, 2018, 18(3): 592-595
- [6] 韩瑞芳,李宇东.增生性玻璃体视网膜病变相关细胞因子研究进展[J].*中华实验眼科杂志*, 2016, 34(8): 765-768
- [7] Ciprian D. The pathogeny of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Rom J Ophthalmol*, 2015, 59(2): 88-92
- [8] Du Y, Chen Q, Huang L, et al. VEGFR2 and VEGF-C suppresses the epithelial-mesenchymal transition via YAP in retinal pigment epithelial cells[J]. *Curr Mol Med*, 2018, 18(5): 273-286
- [9] 赵吉飞,解辽琦,杜建英,等.曲安奈德对复杂性视网膜脱离玻璃体切除术后增生性玻璃体视网膜病变发生的预防作用[J].*临床医学研究与实践*, 2018, 3(08): 100-101
- [10] Ahmadieh H, Fegghi M, Tabatabaei H, et al. Triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes as adjunctive treatment for proliferative vitreoretinopathy: a randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11): 1938-1943
- [11] Wu WC, Kao YH, Hu DN. A comparative study of effects of antiproliferative drugs on human retinal pigment epithelial cells in vitro[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2002, 18(3): 251-264
- [12] Sadaka A, Sisk RA, Osher JM, et al. Intravitreal methotrexate infusion for proliferative vitreoretinopathy[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 1811-1817
- [13] Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM, et al. Comparative Safety of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Direct Comparative Studies[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1522
- [14] Papastefanou VP, Pefkianaki M, Harby L Al, et al. Intravitreal bevacizumab monotherapy for choroidal neovascularisation secondary to choroidal osteoma[J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(6): 843-849
- [15] Citirik M, Kabatas EU, Batman C, et al. Vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in proliferative diabetic retinopathy versus proliferative vitreoretinopathy [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 47(1): 7-12
- [16] Pennock S, Kim D, Mukai S, et al. Ranibizumab is a potential prophylaxis for proliferative vitreoretinopathy, a nonangiogenic blinding disease[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5): 1659-1670
- [17] Wong CW, Cheung N, Ho C, et al. Characterisation of the inflammatory cytokine and growth factor profile in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15419
- [18] 史秀贞,张丽,李清林.康柏西普联合玻璃体切割术治疗脉络膜脱离后增生性玻璃体视网膜病变 [J].*国际眼科杂志*, 2018, 18(12): 2151-2154
- [19] 詹文芳,郑红.玻璃体切割术在眼外伤治疗中的应用[J].*深圳中西医结合杂志*, 2020, 30(22): 104-105
- [20] 臧梅香,苏安庭,葛正光,等.观察玻璃体视网膜手术治疗复杂性眼外伤的治疗效果[J].*当代医学*, 2020, 26(30): 140-141
- [21] Colyer MH, Chun DW, Bower KS, et al. Perforating globe injuries during operation Iraqi Freedom [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11): 2087-2093
- [22] Elliott D, Stryjewski TP, Andreoli MT, et al. Smoking is a risk factor for proliferative vitreoretinopathy after traumatic retinal detachment [J]. *Retina*, 2017, 37(7): 1229-1235
- [23] Pastor JC, de la Rua ER, Martin F. Proliferative vitreoretinopathy: Risk factors and pathobiology[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2002, 21(1): 127-144
- [24] Ghasemi FK, Hashemi M, Modarres M, et al. Intrasilicone oil injection of bevacizumab at the end of retinal reattachment surgery for severe proliferative vitreoretinopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(5): 576-580
- [25] Hsu J, Khan MA, Shieh WS, et al. Effect of Serial Intrasilicone Oil Bevacizumab Injections in Eyes With Recurrent Proliferative Vitreoretinopathy Retinal Detachment [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 161(1): 65-70
- [26] 彭建军,桂玉敏,郭敬,等.康柏西普联合玻璃体切除术治疗 PDR 的疗效及术后再积血的影响因素分析[J].*国际眼科杂志*, 2021, 21(02): 228-233
- [27] 李春杏,刘桦.玻璃体腔注射康柏西普治疗 DR 的疗效和安全性的 Meta 分析[J].*国际眼科杂志*, 2018, 18(10): 1796-1802
- [28] 司霞,孙楚枫,陈月,等.康柏西普辅助玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变的 Meta 分析 [J].*中华实验眼科杂志*, 2020, 38(9): 773-780
- [29] Ba T, Zhou L, Zhang H, et al. Evaluation of the efficacy of Conbercept in the treatment of diabetic macular edema based on OCTA[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(35): e21992
- [30] 徐一帆,王瑞峰,付政,等.玻璃体内注射康柏西普与雷珠单抗治疗湿性黄斑变性的效果及安全性比较 [J].*临床医学研究与实践*, 2021, 6(02): 55-57