

玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察

蒋莉,李劲,聂爱芹

作者单位:(510080)中国广东省深圳市,暨南大学第二临床医学院 深圳市人民医院眼科

作者简介:蒋莉,女,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:李劲,男,博士研究生,主任医师,研究方向:白内障及眼免疫性疾病的基础与临床。summerjl_lily@163.com

收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-05-05

Clinical observation of intravitreal injection of Conbercept treating diabetic macular edema

Li Jiang, Jin Li, Ai-Qin Nie

Department of Ophthalmology, Shenzhen People's Hospital, the Second Clinical School of Jinan University, Shenzhen 510080, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jin Li. Department of Ophthalmology, Shenzhen People's Hospital, the Second Clinical School of Jinan University, Shenzhen 510080, Guangdong Province, China. summerjl_lily@163.com

Received:2017-02-17 Accepted:2017-05-05

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical efficiency of intravitreal conbercept on diabetic macular edema(DME).

• **METHODS:** This was a single arm, open - babel prospective study. Twenty eyes from 20 patients (12 males and 8 females) with DME diagnosed by fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) were enrolled. Before the injection, best-corrected visual acuity (BCVA) of early treatment of diabetic retinopathy study (ETDRS), non - contact tonometer, ophthalmoscope, fundus photography, fundus fluorescein angiograph (FFA), and OCT were examined. All affected eyes were treated with intravitreal conbercept 0.05mL (10mg/mL). Patients were followed up for 6 to 11mo, with a mean duration of 8.55±1.96mo. Post-treatment BCVA, CMT, leakage of macular edema and complications were compared with baseline using repeat analysis.

• **RESULTS:** The initial average visual acuity (ETDRS letters) were 43.35±17.45, range from 9 to 70. The initial average central macular thickness (CMT) was 576.30±167.92μm, range from 337 to 987μm. The mean BCVA showed significant improvement during 1, 3, 6mo post-treatment and the latest follow up, with a mean increase of 11.2±5.9, 13.8±7.9, 15.7±6.8 and 14.7±8.6, respectively ($P<0.01$). The changes of BCVA between before and at 1mo after treatment were different compared with the changes between before and at 6mo ($P<0.01$). During the latest follow up, the mean BCVA

was obviously improved in 10 eyes (50%), improved in 7 eyes (35%), stable in 3 eyes (15%). Likewise, the mean CMT significantly decreased during the follow-up period with a mean CMT reduction of 183.8±159.5, 292.9±169.0, 271.4±167.2 and 286.4±166.9μm respectively ($P<0.001$). The CMT at 1mo were different with that 3, 6mo and final follow-up ($P<0.01$). During the latest follow up, macula lutea leakage disappeared in 6 eyes (30%), decreased in 12 eyes (60%) and increased in 2 eyes (10%). No adverse events such as secondary retinal detachment or endophthalmitis were found during the follow-up.

• **CONCLUSION:** Intravitreal conbercept significantly improve visual acuity and macular edema exudation.

• **KEYWORDS:** conbercept; diabetic macular edema; central macular thickness

Citation: Jiang L, Li J, Nie AQ. Clinical observation of intravitreal injection of Conbercept treating diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(6):1105-1107

摘要

目的:观察玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)的有效性及其安全性。

方法:前瞻性研究。选取2015-12/2016-12在深圳市人民医院眼科就诊,经荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography,FFA)及光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)检查确诊的DME患者20例纳入本研究。采用糖尿病视网膜病变早期治疗研究视力表(ETDRS)检查最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA),OCT检查测量黄斑中心厚度(central macular thickness,CMT)。所有患眼玻璃体腔注射10mg/mL康柏西普0.05mL(含康柏西普0.5mg),每1mo注射1次,连续3次为核心治疗,之后根据病情需要决定是否重复治疗。每1mo随访1次,平均随访时间8.55±1.96mo。对比分析治疗前后患眼BCVA、CMT及黄斑水肿渗漏的变化,同时观察随访期间眼部与全身不良反应的发生情况。

结果:治疗前,患眼平均BCVA为43.35±17.45个字母,平均CMT为576.30±167.92μm。患眼平均注射次数3.20±0.52次。治疗后1、3、6mo及末次随访时,患眼平均BCVA均较治疗前分别提高11.2±5.9、13.8±7.9、15.7±6.8、14.7±8.6个字母,差异均有显著统计学意义(均 $P<0.01$)。治疗后1mo平均BCVA提高的字母数与术后6mo及末次随访相比,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);末次随访时,视力显著提高者10眼(50%);提高者7眼(35%);稳定者3眼(15%)。治疗后1、3、6mo及末次随访时,患眼平均CMT较治疗前分别降低了183.8±159.5、292.9±169.0、271.4±167.2、286.4±166.9μm,差异均有显著统计学意义($P<0.01$),治疗后1mo平均CMT与术后3、6mo及末次随访相比,差异均有显著统计学意义($P<0.01$)。末次随访时FFA检查发现,黄斑水肿消失者6眼(30%);水肿减轻者12眼(60%);水肿范围扩大者2眼

(10%)。随访期间均未见视网膜脱离、眼压持续升高、眼内炎等与治疗相关的严重眼部及全身并发症。

结论:玻璃体腔注射康柏西普治疗 DME 可提高患眼视力,降低患眼 CMT,安全性好。

关键词:康柏西普;糖尿病黄斑水肿;黄斑中心厚度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.24

引用:蒋莉,李劲,聂爱芹. 玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察. 国际眼科杂志 2017;17(6):1105-1107

0 引言

随着全球老龄化加剧,糖尿病视网膜病变的发病率逐年升高是导致劳动年龄人口视力丧失最常见的原因,而糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是视力下降的主要原因,它的病理改变表现为视网膜微血管瘤、微循环异常及毛细血管扩张、渗漏^[1]。DME的发病机制尚未明确,但是氧化应激损伤、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及炎症发挥了重要作用,康柏西普(conbercept)是我国最新自主研发的人源化 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 片段基因重组的高亲和力融合蛋白,它通过广谱抑制 VEGF 家族来治疗多种脉络膜及视网膜新生血管性疾病^[2]。本研究采用玻璃体腔注射康柏西普对 DME 患者进行治疗,现总结其疗效报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取 2015-12/2016-12 在深圳市人民医院眼科就诊,经眼底检查、荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查确诊的 DME 患者 20 例 20 眼。其中,临床有意义的局灶性黄斑水肿 3 眼,黄斑囊样水肿 12 眼,弥漫性黄斑水肿 5 眼;男 12 例 12 眼,女 8 例 8 眼;年龄 38~74(平均 54.10±10.65)岁;糖尿病病程 3~20(平均 10.45±5.27)a,糖化血红蛋白 6.5%~8.9%(平均 6.96%±0.67%)。所有患者在初次就诊时均未接受过眼内注射及黄斑格栅样激光治疗。纳入标准:(1)2 型糖尿病患者,通过 FFA 确诊糖尿病视网膜病变;(2)OCT 检查显示 CMT 增厚,黄斑水肿;(3)无其他可导致黄斑水肿的疾病,如视网膜静脉阻塞等;(4)全身情况良好,能按照治疗方案坚持随诊。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔内注射康柏西普 向患者及其家属充分交待病情,告知治疗的相关问题及注意事项,患者明确知道自己接受的治疗以及有可能出现的并发症,并签署知情同意书。所有患眼均参照文献^[3]的方法行玻璃体腔注射康柏西普治疗。治疗前给予 5g/L 左氧氟沙星滴眼液局部抗炎,手术室内患者取仰卧位,复方托吡卡胺散瞳,盐酸奥布卡因表面麻醉,按内眼手术要求常规消毒铺巾,贴膜,开睑器开睑,表面麻醉下用稀释的聚维酮碘冲洗结膜囊,30 号注射针头在距角膜缘 3.5~4mm 处睫状体平坦部进针,玻璃体腔注入 10mg/mL 康柏西普 0.05mL(含康柏西普 0.5mg),棉棒轻压针口 10s,防止返流,术毕查看光感,给予妥布霉素地塞米松眼膏涂眼后眼罩覆盖。术后继续给予 5g/L 左氧氟沙星滴眼液局部抗炎 3d,观察其眼前节是否出现炎症反应、眼压及眼底情况。每 1mo 注射 1 次,连续 3 次为核心治疗,之后根据病情需要决定是否重复治疗。所有患眼平均注射次数 3.20±0.52 次。其中 3 次注射者 17 眼,4 次注射者 2 眼,5 次注射者 1 眼。每月随访 1

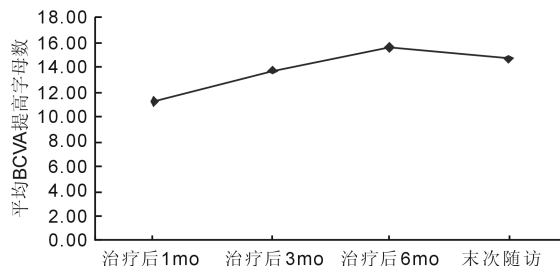


图1 治疗后不同时间患眼平均 BCVA 提高字母数。

次,随访时间 6~11(平均 8.55±1.96)mo。

1.2.2 数据收集 所有患眼均行最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、眼底彩色照相、FFA 和 OCT 检查。BCVA 检查采用糖尿病视网膜病变早期治疗研究视力表(ETDRS)进行;眼压测量采用非接触眼压计进行;OCT 检查采用频域 OCT 进行,采用高扫描模式测量黄斑中心厚度(central macular thickness, CMT),扫描方式选择通过中心凹的水平及垂直方向线性扫描,并进行定量测量,存在偏差者行人为校准。治疗前和治疗后 1、3、6mo 及末次随访时进行 BCVA 和 CMT 检测,治疗后 6mo 或末次随访时行 FFA 检查,对比观察治疗前后患眼 BCVA、CMT 和黄斑水肿消退情况。以 ETDRS 视力表字母数提高≥15 个为视力显著提高;提高≥5 个为视力提高;提高或降低<5 个为视力稳定;降低≥5 个为视力降低,降低≥15 个为视力显著降低^[4]。

统计学分析:采用 SPSS21.0 统计软件行统计学分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。治疗前后 BCVA 和 CMT 同时点总体差异比较均采用重复测量方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 全身及局部并发症 治疗过程中所有患者均未发生白内障加重、眼内炎、视网膜脱离等严重并发症。4 眼出现轻度球结膜下出血;1 眼出现一过性眼压增高,未给予特殊处理,第 2d 眼压降至正常;1 眼患者出现眼前黑影漂浮增多,局部加用类固醇眼液 2wk 后缓解。

2.2 治疗前后最佳矫正视力的比较 治疗前患眼 BCVA 为 9~70(平均 43.35±17.45)个字母。治疗后 1、3、6mo 及末次随访时,患眼平均 BCVA 分别为 54.6±19.1、57.2±17.6、59.3±18.6、58.0±18.1 个字母(重复测量方差分析 $F=44.77$,经 Greenhouse-Geisser 校正 $P<0.001$),呈显著上升趋势(P -trend_{linear}<0.001,图 1)。较治疗前分别提高了 11.2±5.9、13.8±7.9、15.7±6.8、14.7±8.6 个字母,差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗后 1mo 平均 BCVA 提高的字母数与治疗后 3mo 相比,差异无统计学意义($P=0.083$),但与治疗后 6mo 及末次随访相比,差异均有统计学意义($P<0.001, 0.014$),然而治疗后 3mo 平均 BCVA 提高的字母数与治疗后 6mo 及末次随访相比,差异无统计学意义($P=0.07, 0.401$)。治疗后 1mo 视力显著提高者 9 眼(45%),提高者 7 眼(35%);稳定者 4 眼(20%);末次随访时,视力显著提高者 10 眼(50%);提高者 7 眼(35%);稳定者 3 眼(15%)。

2.3 治疗前后黄斑中心厚度的比较 治疗前 CMT 为 337~987(平均 576.30±167.92) μm 。治疗后 1、3、6mo 及末次随访时,患眼平均 CMT 分别为 392.6±160.3、283.5±85.7、304.9±85.4、289.9±78.8 μm (重复测量方差分析 $F=32.89$,

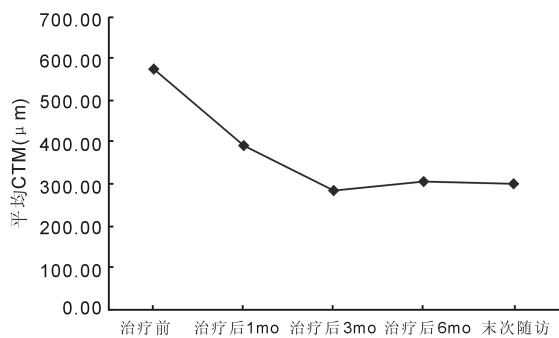


图2 治疗前后患眼平均 CMT 变化趋势。

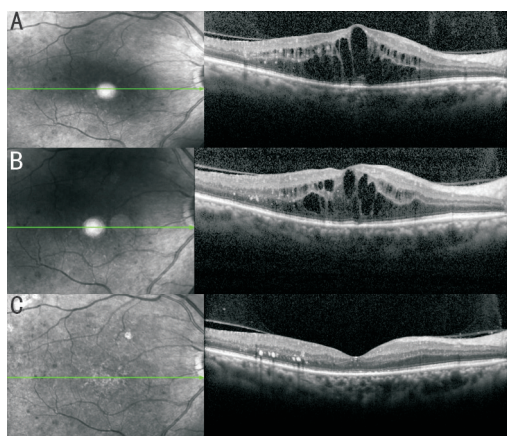


图3 治疗前后 OCT 图像 CMT 变化 A: 治疗前; B: 治疗后 1mo; C: 末次随访。

经 Greenhouse-Geisser 校正 $P < 0.001$), 呈显著下降趋势 (P -trend_{linear} < 0.001 , 图 2 ~ 3)。较治疗前分别降低了 183.8 ± 159.5 , 292.9 ± 169.0 , 271.4 ± 167.2 , $286.4 \pm 166.9 \mu\text{m}$, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗后 1mo 平均 CMT 与术后 3、6mo 及末次随访相比, 差异均有统计学意义 ($P = 0.004$, 0.016 , 0.002), 然而治疗后 3mo 平均 CMT 与治疗后 6mo 及末次随访相比, 差异无统计学意义 ($P = 0.210$, 0.720)。

2.4 治疗前后 FFA 黄斑水肿渗漏的比较 末次随访时 FFA 检查发现, 黄斑水肿消失者 6 眼 (30%), 水肿减轻者 12 眼 (60%), 水肿范围扩大者 2 眼 (10%)。

3 讨论

DME 发展缓慢且隐匿, 最终可导致视力不可逆的损害^[5]。传统认为高血糖导致毛细血管 (Cap) 周细胞选择性丢失, 微血管瘤形成, 紧密连接的完整性破坏, 血-视网膜屏障功能障碍, 继发 DME 而导致患者视力下降, 其中氧化应激损伤、VEGF 及炎症发挥了重要作用^[6]。

长期以来, 激光光凝是治疗 DME 的主要方法, 能够取得一定的效果, 但毕竟是一种破坏性治疗, 黄斑区结构特殊, 视觉最敏锐, Lundberg 等^[7]发现 DME 患者格栅样光凝治疗后黄斑区视网膜血管管径变细, 黄斑缺血加重, 加重视力损害。Pearce 等^[8]观察发现 DME 患者激光治疗后, 视网膜对比敏感度下降, 可导致阅读速度降低。

Noma 等^[9]通过研究发现, DME 患者玻璃体中的 VEGF、可溶性血管内皮生长因子受体 2 (sVEGFR-2) 等水平明显升高, 此外还有许多研究表明, DME 患者玻璃体腔内的 VEGF 表达明显高于正常对照组, 视网膜通透性增强, 导致黄斑水肿^[10-11]。康柏西普是我国自主研发的经国家食品药品监督管理局批准应用于眼内注射的最新一类抗 VEGF 生物制剂, 具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点^[3], 主要通过玻璃体腔内高浓度、广谱抗 VEGF 作用,

抑制新生血管形成和发展, 减轻黄斑水肿, 提高患者视力。

本研究观察 20 例 DME 患者给予玻璃体腔内注射康柏西普前后的结果显示, 在末次随访时患眼 BCVA 较治疗前提高了平均 14.7 个字母, 所有患眼视力均提高或稳定, 此外末次随访时平均 CMT 较治疗前明显降低, 说明玻璃体腔注射康柏西普治疗 DME 可有效提高或稳定患眼视力、减轻黄斑水肿。同时发现治疗后 1mo 视力显著提高或稳定的患眼在末次随访时结果类似, 提示初次治疗后患眼的视力改变可反映患者对药物的敏感性。本组有 2 眼连续 3 次注射治疗后 BCVA 和 CMT 均未明显改善, 末次随访时 FFA 检查仍然可见明显的黄斑水肿, 对治疗反应欠佳的患者, 追究其原因考虑多方面的因素, 这 2 眼患者糖化血红蛋白均高于 8%, 在治疗过程中持续出现蛋白尿加重及不同程度的糖尿病肾病表现, 由此可以推测长期血糖控制不佳及蛋白尿的加重会使 DME 的治疗更为困难。此外, 本研究发现治疗后 6mo 及末次随访时平均 BCVA 和 CMT 比治疗后 1mo 有明显改善, 差异有统计学意义, 说明玻璃体腔内注射康柏西普核心治疗 3mo 比单次治疗具有更好的疗效及稳定性。本研究观察结果与韩姬等^[12]的研究结论有部分相同之处。

因此, 本研究结果初步证实了玻璃体腔注射康柏西普治疗 DME 可以改善黄斑水肿、提高或稳定患眼视力, 安全性好。但由于本研究样本量小、随访时间短, 且缺少对照等不足, 其长期疗效和安全性还需要大样本、多中心、前瞻性的随机对照研究加以证实和明确。

参考文献

- Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr diab Rep* 2012;12(4):346-354
- 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. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
- Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. Horizon: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(6):1175-1183
- Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the sustain study. *Ophthalmology* 2011;118(4):663-671
- Chun MY, Hwang HS, Cho HY, et al. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3547-3551
- Zhang C, Wang H, Nie J, et al. Protective factors in diabetic retinopathy: focus on blood-retinal barrier. *Discov Med* 2014;18(98):105-112
- Lundberg K, Kawasaki R, Sjolie AK, et al. Localized changes in retinal vessel caliber after focal/grid laser treatment in patients with diabetic macular edema: a measure of treatment response? *Retina* 2013;33(10):2089-2095
- Pearce E, Sivaprasad S, Chong NV. Factors affecting reading speed in patients with diabetic macular edema treated with laser photocoagulation. *PLoS One* 2014;9(9):e105696
- Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Role of inflammation in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014;232(3):127-135
- Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006;90(12):1542-1547
- Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(1):8-13
- 韩姬, 王玲, 刘伟仙, 等. 康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病变患者视力的影响. *中国全科医学* 2015;5(18):502-505