

康柏西普辅助玻璃体切割治疗 PDR 的临床研究

石少华^{1,2}, 徐帆¹, 李敏¹

引用:石少华,徐帆,李敏. 康柏西普辅助玻璃体切割治疗 PDR 的临床研究. 国际眼科杂志 2020;20(5):852-855

作者单位:¹(530021)中国广西壮族自治区南宁市,广西壮族自治区人民医院眼科;²(530021)中国广西壮族自治区南宁市,广西医科大学研究生院

作者简介:石少华,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病的临床诊治。

通讯作者:李敏,毕业于中山大学,硕士,主任医师,眼科中心主任,硕士研究生导师,研究方向:眼底病的临床诊治. LM00899@163.com

收稿日期:2019-12-03 修回日期:2020-04-15

摘要

目的:分析术前不同时机玻璃体腔注射康柏西普(IVC)辅助玻璃体切割术(PPV)治疗增生型糖尿病视网膜病变(PDR)的临床疗效。

方法:前瞻性随机对照研究。选取2018-10/2019-06广西壮族自治区人民医院眼科收治并确诊为严重PDR的患者47例,随机分为两组,A组患者26例于PPV术前2~3d行IVC术,B组患者21例于PPV术前7~8d行IVC术。记录两组患者手术时间、术中出血次数、电凝次数、医源性视网膜裂孔发生次数、视网膜切开和硅油填充情况。随访至术后6mo,检测最佳矫正视力(BCVA),观察两组患者术后并发症发生情况。

结果:术后6mo,两组患者BCVA均较术前改善(均 $P < 0.05$),但两组间无差异(1.37 ± 0.83 vs 1.18 ± 0.98 , $P > 0.05$)。A组患者平均手术时间短于B组(73.19 ± 22.78 min vs 91.00 ± 31.36 min, $P < 0.05$),但两组患者术中出血次数、电凝次数、医源性视网膜裂孔发生次数、视网膜切开及硅油填充情况均无差异($P > 0.05$)。术后1wk,B组患者高眼压发生率高于A组(43% vs 15%, $P < 0.05$)。随访期间两组患者均无复发性玻璃体出血,继发性青光眼、复发性视网膜脱离发生率均无差异($P > 0.05$)。

结论:PDR患者行玻璃体切割术前2~3d较7~8d玻璃体腔注射康柏西普更能缩短手术时间,两种治疗方式均可改善术后视力,临床疗效和安全性基本一致。

关键词:增生型糖尿病视网膜病变;玻璃体切割手术;康柏西普;时机

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.24

Clinical study of Conbercept in patients with proliferative diabetic retinopathy undergoing vitrectomy

Shao-Hua Shi^{1,2}, Fan Xu¹, Min Li¹

¹Department of Ophthalmology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous

Region, China; ²Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Min Li. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. LM00899@163.com
Received:2019-12-03 Accepted:2020-04-15

Abstract

• **AIM:** To analyze the clinical efficacy of intravitreal injection of conbercept (IVC) assisted pars plana vitrectomy (PPV) in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) at different timings before surgery.

• **METHODS:** A prospective, randomized, controlled study. From October 2018 to June 2019, a total of 47 eyes of 47 patients with PDR were selected in the Department of Ophthalmology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region. The patients were randomly divided into two groups: the patients who received IVC 2-3d before PPV as group A (26 eyes of 26 patients); and the patients who received IVC 7-8d before PPV as group B (21 eyes of 21 patients). The analysis included the operation time, the number of intraoperative bleeding, electrocoagulation, iatrogenic retinal tears, omental incision eyes, silicone oil-filled eyes. All patients were followed up 6mo, the best corrected visual acuity (BCVA) and the postoperative complications of the two groups were documented by the observers.

• **RESULTS:** The BCVA measured 6mo after PPV were significantly better than that measured before PPV in both groups ($P < 0.05$), there was no significant difference in BCVA between the two groups (1.37 ± 0.83 vs 1.18 ± 0.98 , $P > 0.05$). The average operation time of group A was lower than that of group B (73.19 ± 22.78 min vs 91.00 ± 31.36 min, $P < 0.05$), there were no significant difference in the number of intraoperative bleeding, electrocoagulation, iatrogenic retinal tears, omental incision eyes, silicone oil-filled eyes between the two groups ($P > 0.05$). One week after PPV, the incidence of high intraocular pressure in group B was higher than that in group A (group B: 43% vs group A: 15%, $P < 0.05$). 6mo postoperative follow up, no recurrent vitreous hemorrhage occurred in either group, there were no significant difference in the incidence of secondary glaucoma and recurrent retinal detachment between the two groups ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** PDR patients who received IVC 2-3d prior to PPV had shorter operation time than patients who received IVC 7-8d prior to PPV. Both groups can improve postoperative visual acuity, and the long-term clinical efficacy and safety are basically the same.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; pars plana vitrectomy; conbercept; timing

Citation: Shi SH, Xu F, Li M. Clinical study of Conbercept in patients with proliferative diabetic retinopathy undergoing vitrectomy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(5):852-855

0 引言

增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 作为糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 发展的终末阶段, 常常伴有黄斑水肿、新生血管增生、玻璃体出血 (vitreous hemorrhage, VH)、牵拉性视网膜脱离 (tractional retinal detachment, TRD) 和新生血管性青光眼等并发症。目前玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 是治疗 VH、血管增生、纤维增殖和 TRD 的主要方法, 但术中剥除纤维新生血管膜常常发生出血, 从而增加手术操作难度, 延长手术时间以及增加术后并发症的发生风险^[1-2]。

近年研究表明, 术前眼内注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物辅助 PPV 可抑制视网膜新生血管生成, 进而减少术中出血、降低手术相关并发症发生率^[2]。康柏西普是近年来我国自主研发的新一代抗 VEGF 融合蛋白, 与雷珠单抗、阿柏西普等国外产品相比, 具有靶点多、亲和力强、作用时间长等特点, 但目前关于 PDR 患者应用玻璃体腔注射康柏西普 (intravitreal injection of conbercept, IVC) 辅助 PPV 的眼内注射时机尚存在争议^[3-5]。Castillo 等^[6] 研究结果显示, 术前 5~10d 接受贝伐单抗辅助 PPV 治疗 PDR 比术前 1~3d 效果更好。康柏西普同样作为抗 VEGF 药物是否具有相似的疗效以及康柏西普在 PPV 术前何时辅助应用的研究报道较少。本研究旨在探讨 PPV 术前 2~3、7~8d 应用康柏西普这两种干预措施对 PDR 患者临床疗效及术中、术后并发症的差异, 为康柏西普辅助 PPV 治疗 PDR 提供一定的临床依据。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性随机对照研究。选取 2018-10/2019-06 广西壮族自治区人民医院眼科收治并确诊为严重 PDR 的患者 47 例 47 眼纳入本研究, 随机分为两组, A 组患者 26 例 26 眼, B 组患者 21 例 21 眼, 分别于 25G PPV 术前 2~3、7~8d 玻璃体腔内注射康柏西普。纳入标准: (1) PDR 视网膜表面血管增殖膜和 (或) 合并 TRD; (2) 玻璃体出血持续不吸收 >3wk。排除标准: (1) 既往有青光眼等其它眼病史; (2) 患有视网膜血管阻塞等眼底病变者; (3) 曾行 PPV 或全视网膜光凝术 (pan-retinal photocoagulation, PRP), 以及接受过玻璃体腔注射曲安奈德或抗 VEGF 药物治疗者; (4) 伴有严重的心肺功能不全、凝血功能障碍或血糖、血压控制不良等全身情况不佳难以耐受手术者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 经本院伦理委员会审批通过, 所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 术前, 所有患者均行眼科相关检查 (视力、眼压、血压、血糖、眼科 B 超、眼底照相、间接眼底镜等), 排除手术禁忌证。手术方法: (1) IVC 术: A 组患者于 PPV 术前 2~3d 行 IVC 术, B 组患者于术前 7~8d 行 IVC

术。注射均在手术室由技术水平相当的医生完成。手术室内按照内眼手术标准常规消毒铺巾, 表面麻醉下结膜囊冲洗, 30 号注射针头在距角膜缘 3.5mm 处睫状体扁平部进针, 玻璃体腔注射 10mg/mL 康柏西普 0.5mg (0.05mL)。注射完毕后棉签轻压针口, 给予抗生素滴眼液滴眼, 无菌纱布覆盖患眼 1d。治疗后给予 0.5% 左氧氟沙星滴眼液滴眼, 4 次/d。(2) PPV 术: 所有患者 PPV 术均由技术水平相当的医生完成, 均采用玻璃体切割仪行睫状体平坦部 PPV 术, 采用体积分数 2% 利多卡因 3mL + 体积分数 0.75% 布比卡因 2mL 行球后麻醉, 全身情况差者行全身麻醉。手术切口选取 5:00 或 7:00 位角膜缘后 3.5~4.0mm 做灌注口, 2:00 或 10:00 位角膜缘后 3.5~4.0mm 做导光口或玻璃体切割口, 首先切除三切口周围及中轴部玻璃体, 然后剥除视网膜前纤维血管膜, 解除对视网膜的牵拉, 电凝术中出血灶, 助手顶压协助尽量切割干净基底部玻璃体。如合并视网膜裂孔或视网膜脱离, 行气液交换后, 沿裂孔缘行视网膜光凝 (如裂孔近赤道前, 可行冷凝及巩膜外垫压), 并选择硅油或滤过气体填充, 术后根据情况补充光凝, 术毕, 包扎患眼。

1.2.2 观察指标 记录两组患者的临床基线资料 [性别、年龄、最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、糖尿病病程、DR 分级等]。术中观察并记录手术时间 (包括玻璃体切割、视网膜光凝、空气注入或硅油填充的时间)、术中出血次数、电凝次数、医源性视网膜裂孔发生次数、视网膜切开及硅油填充等情况。术后随访 6mo, 观察并记录两组患者术后玻璃体出血、高眼压、继发性青光眼、复发性视网膜脱离等并发症发生情况。术后 6mo 采用国际标准 Snellen 视力表测量两组患者 BCVA, 硅油填充患者取出硅油后行 BCVA 测量, 结果转化为 LogMAR 视力 [LogMAR 值 = Log(1/小数视力值)]^[7], 指数视力 LogMAR 值为 2.0, 手动视力 LogMAR 值为 3.0^[8]。

统计学分析: 使用 SPSS 21.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较行配对样本 *t* 检验, 组间比较行独立样本 *t* 检验。计数资料以 *n* 表示, 组间比较行 χ^2 检验, 若四格表中存在理论频数小于 5 的单元格, 则采用 Fisher 确切概率法; 等级资料行非参数秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组患者性别、年龄、糖尿病病程、DR 分级等基线资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1), 具有可比性。

2.2 两组患者术中观察指标比较 两组患者平均手术时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术中电凝和出血次数、视网膜切开、医源性视网膜裂孔及硅油填充情况差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者手术前后视力比较 术前, 两组患者 BCVA 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 6mo, 两组患者 BCVA 均较术前改善, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者术后并发症情况 术后 1wk, A 组患者发生高眼压 4 眼, B 组 9 眼, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.382, P = 0.036$)。术后随访 6mo, 两组患者均未出现复发性玻璃体出血; A 组患者发生继发性青光眼 3 眼, 复发性视网膜脱

表1 两组患者基线资料比较

组别	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)	DR 分级(IV/V/VI,眼)
A组(n=26)	13/13	52.69±9.00	8.92±5.91	1/11/14
B组(n=21)	9/12	52.14±10.51	10.29±5.94	1/3/17
$t/\chi^2/Z$	0.238	0.193	-0.784	-1.807
P	0.626	0.848	0.437	0.071

注:A组:PPV术前2~3d行IVC术;B组:PPV术前7~8d行IVC术。

表2 两组患者术中观察指标比较

组别	手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	视网膜切开(眼)	医源性视网膜裂孔($\bar{x}\pm s$,次)	电凝($\bar{x}\pm s$,次)	出血($\bar{x}\pm s$,次)	硅油填充(眼)
A组(n=26)	73.19±22.78	7	1.12±1.37	1.23±1.39	1.19±1.30	13
B组(n=21)	91.00±31.36	3	1.86±1.59	2.00±1.73	2.00±1.73	13
t/χ^2	-2.253	0.482	-1.720	-1.688	-1.828	0.666
P	0.029	0.488	0.092	0.098	0.074	0.414

注:A组:PPV术前2~3d行IVC术;B组:PPV术前7~8d行IVC术。

表3 两组患者手术前后视力比较 ($\bar{x}\pm s$,LogMAR)

组别	术前	术后6mo	t	P
A组(n=26)	1.81±0.65	1.37±0.83	2.196	0.038
B组(n=21)	2.04±0.72	1.18±0.98	3.690	0.001
t	-1.163	0.718		
P	0.251	0.477		

注:A组:PPV术前2~3d行IVC术;B组:PPV术前7~8d行IVC术。

离1眼,B组患者发生继发性青光眼3眼,无复发性视网膜脱离发生,两组患者术后继发性青光眼和复发性视网膜脱离发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

PDR是DR发展的最终阶段,可导致糖尿病患者视力逐渐下降,甚至致盲^[9]。PDR的病理改变通常是纤维血管膜、VH及TRD等,PPV通过清除玻璃体内积血、剥除纤维血管膜解除对视网膜的牵拉,从而使视网膜复位^[10]。但由于纤维血管膜与视网膜粘连过于紧密,手术剥除过程极易导致视网膜撕裂和出血,影响手术视野,医源性裂孔的发生率以及硅油填充率增高,最终延长手术时间,影响患者预后^[11]。

已有大量研究表明,玻璃体腔内注射抗VEGF药物可以抑制眼内VEGF的表达,进而抑制眼内新生血管的形成和血管渗漏,但另一方面抗VEGF药物也可以加速血管机化膜的纤维化和收缩,可能进一步导致TRD的发生,从而使病情恶化^[12-13]。El-Sabagh等^[14]研究表明,若注药和手术的间隔时间过短,抗VEGF药物抑制新生血管生成的作用可能并未充分发挥,而二者间隔时间过长,则可能促进视网膜新生血管纤维化,随时间延长可能增加TRD的发生风险。

因此,为探讨术前不同时机注射康柏西普辅助PPV术是否对PDR临床疗效及术中、术后并发症产生影响,本研究选择PPV术前2~3、7~8d玻璃体腔注射康柏西普,结果发现两组患者术后BCVA均有改善,这与Castillo等^[6]研究结果相似。本研究中,两组患者术中出血、术中并发症、术后BCVA、术后青光眼及复发性视网膜脱离发

生情况均无明显差异($P>0.05$),这与Castillo等^[6]研究结果不同。考虑与纳入样本量较少、手术操作技巧及不同药物药理作用机制有差别等有关。本研究中B组患者手术时间长于A组,可能因为随着注药时间的延长,血管纤维化过度收缩,纤维血管膜与视网膜粘连更加紧密,术者为尽量避免术中并发症的发生需花费更多时间剥除纤维膜。尽管B组患者术后1wk内高眼压的发生率高于A组,但通过停用类固醇滴眼液、应用降眼压药物或放硅油或房水等措施后,这些患者眼压均可逐渐下降至正常水平,并未影响其术后的视力恢复。两组患者各有3例在术后发展为继发性青光眼,即使硅油取出后眼压依然无法降至正常水平,考虑可能是硅油乳化或者类固醇滴眼液引起^[15-16]。本研究中两组患者术后均未发生复发性玻璃体出血,既往研究也已证实术前玻璃体腔注射康柏西普能有效降低复发性玻璃体出血的发生率^[17],这与康柏西普促进视网膜新生血管消退,减轻术中出血,从而改善手术视野,术中剥除增殖膜完全,残余积血减少密切相关。由于本研究缺乏不同时机注射康柏西普后新生血管消退和血管纤维化的量化测量和相关比较以及观察内皮和收缩变化,同时也缺乏对新生血管膜VEGF的检测,故尚需大样本、多中心的临床随机对照研究进一步证实相关研究结果。

综上所述,术前2~3d较7~8d玻璃体注射康柏西普辅助PPV更能缩短手术时间,两种治疗方式均可改善术后视力,临床疗效和安全性基本一致。

参考文献

- 1 原莉莉,张东昌,李筱荣. 23G和25G玻璃体切割术治疗增殖性糖尿病视网膜病变比较. 中国实用眼科杂志 2014; 32(11): 1292-1295
- 2 Sharma T, Fong A, Lai TY, et al. Surgical treatment for diabetic vitreoretinal diseases: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44(4): 340-354
- 3 Farahvash MS, Majidi AR, Roohipoor R, et al. Preoperative injection of intravitreal bevacizumab in dense diabetic vitreous hemorrhage. *Retina* 2011; 31(7): 1254-1260
- 4 Ahn J, Woo SJ, Chung H, et al. The effect of adjunctive intravitreal Bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118(11): 2218-2226
- 5 雷春燕,雷博. 眼科新一代抗血管内皮生长因子药物的基础研究及临床试验进展. 中华实验眼科杂志 2014; 32(10): 938-942

- 6 Castillo J, Aleman I, Rush SW, *et al.* Preoperative Bevacizumab administration in proliferative diabetic retinopathy patients undergoing vitrectomy: a randomized and controlled trial comparing interval variation. *Am J Ophthalmol* 2017; 183: 1-10
- 7 Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, *et al.* Newvisual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982; 94(1): 91-96
- 8 Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 1997; 13(4): 388-391
- 9 Abu El-Asrar AM. Evolving strategies in the management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013; 20(4): 273-282
- 10 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). *中华眼科杂志* 2014; 50(11): 851-865
- 11 Meleth AD, Carvounis PE. Outcomes of vitrectomy for tractional retinal detachment in diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 2014; 54(2): 127-139
- 12 Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD008214
- 13 Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, *et al.* Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab(Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(2): 213-216
- 14 El-Sabagh HA, Abdelghaffar W, Labib AM, *et al.* Preoperative intravitreal Bevacizumab use as an adjuvant to diabetic vitrectomy: histopathologic findings and clinical implications. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 636-641
- 15 梁建宏, 黎晓新. 增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割手术中眼内填充物和抗血管内皮生长因子药物应用利弊. *中华眼底病杂志* 2016; 5(32): 527-528
- 16 娄明志, 阮余霞, 王永力, 等. 玻璃体切割术后持续性继发性青光眼的临床分析. *国际眼科杂志* 2012; 12(9): 1762-1763
- 17 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. *国际眼科杂志* 2018; 18(2): 363-366