

玻璃体腔内注射康柏西普联合玻璃体切除术治疗增殖性糖尿病视网膜病变疗效观察

姚永屿,夏鸿慧,范卫,甄铭伟

肇庆市高要区人民医院眼科,广东 肇庆 526040

【摘要】 目的 探讨玻璃体腔内注射康柏西普联合玻璃体切除术(PPV)治疗增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)的临床效果。方法 选择2016年6月至2018年9月肇庆市高要区人民医院收治的PDR患者56例(56只眼)为研究对象,以随机数表法将患者分为观察组与对照组各28例(28只眼),对照组给予常规PPV术,观察组给予玻璃体腔内注射康柏西普联合PPV手术治疗,比较两组患者术中出血发生率、手术时间、术中电凝止血率、术中医源性视网膜裂孔率、视力改变情况、再次手术率、激光补充治疗率及并发症情况。结果 观察组患者的手术时间为(72.11±9.81) min,明显少于对照组的(99.21±8.11) min,术中出血发生率为10.7%,明显低于对照组的50.0%、电凝止血发生率为7.1%,明显低于对照组的57.1%,医源性视网膜裂孔发生率为10.7%,明显低于对照组的46.4%,以上各项指标比较差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组与对照组患者术后最佳矫正视力(BCVA)分别为(3.99±0.56) D、(4.01±0.32) D,均明显高于术前的(2.56±0.32) D、(2.59±0.21) D,差异均有统计学意义($P<0.05$),但术后两组患者的BCVA比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者术后激光补充治疗(1.51±0.90)次,明显少于对照组的(2.54±0.82)次,并发症发生率为10.7%,明显低于对照组46.4%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 玻璃体腔内注射康柏西普联合PPV能够有效降低PDR手术治疗难度,同时能够减少术中出血,缩短手术时间,更好的改善患者术后视力,降低术后激光补充治疗率,且并发症少,手术安全性高。

【关键词】 康柏西普;玻璃体腔内注射;玻璃体切除术;增殖性糖尿病视网膜病变;疗效

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)07-0868-04

Effect of intravitreal injection of Conbercept combined with pars plana vitrectomy on patients with proliferative diabetic retinopathy. YAO Yong-yu, XIA Hong-hui, FAN Wei, ZHEN Ming-wei. Department of Ophthalmology, Zhaoqing Gaoyao People's Hospital, Zhaoqing 526040, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To discuss the effect of intravitreal injection of Conbercept combined with pars plana vitrectomy on patients with proliferative diabetic retinopathy. **Methods** A total of 56 patients with proliferative diabetic retinopathy (56 eyes) at Zhaoqing Gaoyao People's Hospital from Jun. 2016 to Sep. 2018 were divided into the observation

基金项目:广东省肇庆市科技创新计划项目(编号:201804031205)

通讯作者:姚永屿, E-mail: YaoYongy@126.com

报道的7.29%,尿肠球菌的耐药率明显高于粪肠球菌,且尿肠球菌和粪肠球菌的耐药谱差异很大,尿肠球菌对青霉素和氨苄西林的耐药率均大于93%,而粪肠球菌对青霉素和氨苄西林的耐药率均在1.3%以下,临床医生应严格按照药敏结果用药。

综上所述,2017年东莞地区ICU患者感染的病原菌以革兰阴性菌为主,且多重耐药情况较严重。应加强东莞地区ICU病原菌耐药性监测,使临床医生熟悉本地区的病原菌分布和耐药情况,以指导临床合理使用抗菌药物,最大限度的减少或延缓耐药菌株的产生。

参考文献

[1] 尚红,王毓山,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版,北京:人民卫生出版社,2015: 262-265.
 [2] 康福新,王小智. 内科ICU医院感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 海南医学,2017,28(17): 2846-2849.
 [3] 郭主声,朱学海,林恩思,等. 重症监护病房病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(3): 286-289.

[4] 毛炜,黄春华,赖永才. 重症监护病房病原微生物培养及药敏分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(6): 747-750.
 [5] 马小琴,沈晓华. ICU感染患者血培养病原菌分布特点及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(9): 1954-1956.
 [6] 张婧,郎欣月,毛莹雪,等. ICU内获得性感染细菌谱及耐药分布[J]. 新医学,2018,49(5): 359-363.
 [7] 圣艳,全金花. 海口1家三甲医院ICU病原菌的分布调查及耐药性分析[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2013,2(1): 291-294.
 [8] 匡红,曾琳,刘书蓉,等. 重症监护病房病原菌种类及耐药性监测分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(15): 2118-2120.
 [9] 高惠,肖桂芳,杨敏,等. 综合医院重症监护病房细菌耐药性分析[J]. 河北医药,2013,35(20): 3166-3167.
 [10] 康凯,南川川,宋宁,等. 2013-2014年ICU患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(12): 2767-2769.
 [11] 卓超,黄文祥,盛家琦,等. 重症监护病房革兰阴性杆菌连续六年耐药性监测研究[J]. 中华检验医学杂志,2004,27(11): 752-756.
 [12] 年华,诸云卓,欧阳金鸣,等. ICU连续8年革兰阴性杆菌的菌谱调查[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(1): 111-114.

(收稿日期:2018-12-25)

group ($n=28$) and the control group ($n=28$) according to the random number table method. The observation group was treated with intravitreal injection of Conbercept combined with pars plana vitreomy, and the control group was treated with pars plana vitreomy. Then the operative time, intraoperative bleeding rate, intraoperative electrocoagulation hemostasis rate, intraoperative iatrogenic retinal hole rate, visual acuity changes, reoperation rate, laser supplementary therapy rate, and complications were compared between the two groups. **Results** The operative time, the incidences of bleeding, electrocoagulation hemostasis, and iatrogenic retinal hole of the observation group were (72.11 ± 9.81) min, 10.7%, 7.1%, 10.7%, significantly lower than the corresponding (99.21 ± 8.11) min, 50.0%, 57.1%, 46.4% in the control group ($P<0.05$). The best-corrected visual acuity (BCVA) after the operation were (3.99 ± 0.56) D in the observation group versus (4.01 ± 0.32) D in the control group ($P>0.05$), significantly higher than (2.56 ± 0.32) D and (2.59 ± 0.21) D before the operation ($P<0.05$). The frequency of laser supplementary therapy was 1.51 ± 0.90 in the observation group versus 2.54 ± 0.82 in the control group ($P<0.05$), and the incidence of complications was 10.7% versus 46.4% ($P<0.05$). **Conclusion** Intravitreal injection of Compacil combined with pars plana vitreomy in the treatment of proliferative diabetic retinopathy can effectively reduce the difficulty of operation, shorten the operation time, reduce the incidence of intraoperative bleeding, improve the visual acuity of patients, and reduce the incidence of postoperative laser supplementation, with fewer complications and high safety.

【Key words】 Conbercept; Intravitreal injection; Pars plana vitreomy; Proliferative diabetic retinopathy; Curative effect

近年来,人口老龄化进程加剧,糖尿病也越来越年轻化,糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是最为常见的糖尿病微血管病变,DR可分为非增殖性与增殖性两种类型。其中,增殖性糖尿病视网膜病变(proliferatediabetic retinopathy, PDR)将会严重影响患者视力,甚至致盲,且治疗一直比较困难^[1-2]。当患者玻璃体内积血较多,长时间得不到吸收,条索样纤维出现后可牵拉视网膜,导致发生视网膜脱离(tractional retinal de-tachment, TRD),多需要进行手术治疗,临床治疗多选择玻璃体切除术(pars plana vitreomy, PPV)、全视网膜光凝(panretinal photo-coagulation, PRP)等手术方式,主要为清除玻璃体腔内长时间的积血,使新生血管形成途径受阻,视网膜得到复位,恢复稳定的眼部内结构。但在进行PDR手术治疗过程中,尤其是治疗晚期PDR时,当剥离视网膜前新生血管膜时,可导致眼内组织出现出血与渗血,对手术视野的清晰度造成严重的影响,手术过程中常需要反复止血,导致手术时间相对较长,并发症的发生率也随之增高^[3]。近年来的相关研究表明,血清、眼内的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平在DR患者的血清与眼部组织内出现显著增高,VEGF发生了过度释放^[4]。康柏西普(Conbercept)是一种新型的VEGF受体融合蛋白,可有效迅速消退视网膜新生血管,减轻出现与渗血的现象^[5]。本研究旨在探讨康柏西普注射玻璃体腔内联合23G微创PPV手术治疗PDR的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年6月至2018年9月肇庆市高要区人民医院眼科收治的PDR患者56例(56只眼)为研究对象,其中男性25例,女性31例,年龄30~71岁,平均(59.1 ± 2.1)岁。纳入标准:所有PDR患者均

患有糖尿病,均单眼患病;最佳矫正视力均低于0.1 D;给予常规视力、裂隙灯、眼底镜、眼前段照相、眼压测量、常规眼底检查、眼底荧光血管造影(FFA)、眼部B超等检查,患者均存在不同程度玻璃体腔积血,伴有不同程度视网膜增殖性改变、视网膜脱离等。排除标准:妊娠期及哺乳期患者;严重过敏体质者;合并心、肝、肺、肾等重要脏器功能障碍患者;甲状腺相关眼病、青光眼、脉络膜炎患者;有内眼手术史者;晶状体混浊 \geq Ⅲ级;凝血功能异常。按随机数表法将患者为观察组与对照组,每组28例,对照组仅给予23G微创PPV手术,观察组在对照组治疗基础上联合玻璃体腔内注射康柏西普治疗,两组患者在年龄、性别、视力、基础疾病方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者及家属对本次研究均知情,并签署知情同意书。

表1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	性别(例)		视力(D, $\bar{x}\pm s$)	基础疾病(例)	
			男	女		有	无
观察组	28	58.8 \pm 2.4	13	15	2.56 \pm 0.32	10	18
对照组	28	59.3 \pm 2.5	12	16	2.59 \pm 0.21	11	17
t 或 χ^2 值		0.763 4	0.072 3	0.487 0		0.076 2	
P 值		0.448 5	0.788 1	0.485 3		0.782 5	

1.2 方法 术前对所有患者均进行眼科全面检查。观察组患者于术前7 d给予康柏西普(朗沐,由成都康弘生物科技有限公司提供,批准文号:国药准字:S20130012,规格0.2 mL/支)0.05 mL (0.5 mg)玻璃体腔内注射,对照组则不给予该项治疗。两组患者给予常规23G微创PPV手术,术前3 h美多丽滴眼液3次,充分散开瞳孔,常规铺消毒铺巾,开睑器开眼,表面麻醉后给予结膜囊冲洗,用5 mL的2%利多卡因球后麻醉,在距离巩膜缘后4.0 mm处2点、6点、10点处用30

号注射针头做穿刺点,采用美国爱尔康公司生产的 Constellation 高速波切割机进行玻璃体及 23G 的三通道玻璃体切割套管进行切割,并进入玻璃体腔,固定灌注头,使用 2 500 r/min 转速切除视网膜前增殖膜,对视网膜采用激光光凝术治疗,同时根据眼底情况,在玻璃体内诊断性注射硅油或气体,结膜下注射 0.5 mL 地塞米松、0.2 mL 妥布霉素注射液。

1.3 观察指标 随访时完善裂隙灯、眼底、眼压、FFA、光学相干断层扫描(OCT)等检查,比较两组患者的最佳矫正视力(BCVA)、术中电凝止血率、手术时间、术中出血率、术中医源性视网膜裂孔率、术后出血发生率、术后再次手术或激光补充治疗率及并发症情况。

1.4 术后视力改善判断标准 BCVA 使用 5 分记录法,以 5.0 为标准,V1 为标准对数记录值,5 分记录值 $V2=5+\lg V1$ 。术后视力改善判断标准:①改善:视力提高 2 行以上。若术前视力为手动,术后 1 个月视力达眼前数值即为改善。②无明显变化:术后视力较术前改善程度 ≤ 2 行或降低幅度 ≤ 1 行。术前视力为手动者,除改善、下降外均为无明显变化。③下降:术后视力降低 > 2 行。术前视力为手动者,降至光感或无光感为下降。

1.5 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组均数比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中情况比较 观察组患者的手术时间短于对照组,术中出血率、电凝止血率、医源性视网膜裂孔率低于对照组,差异均具有显著统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者术中情况比较

组别	例数	手术时间 ($\bar{x}\pm s$, min)	术中出血 率[例(%)]	术中电凝止 血率[例(%)]	术中医源性视网膜 裂孔率[例(%)]
观察组	28	72.11 \pm 9.81	3 (10.7)	2 (7.1)	3 (10.7)
对照组	28	99.21 \pm 8.11	14 (50.0)	16 (57.1)	13 (46.4)
t 或 χ^2 值		11.278 7	10.220 2	16.046 8	8.750 0
P 值		< 0.05	0.001 4	0.000 1	0.003 1

2.2 两组患者术后视力改善情况比较 两组患者的视力改善情况比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3;两组患者术后 BCVA 均显著高于术前,差异有显著统计学意义($P < 0.01$),但术后两组患者的 BCVA 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 3 两组患者术后视力变化比较[例(%)]

组别	例数	改善	不变	下降
观察组	28	24 (85.7)	4 (14.3)	0 (0)
对照组	28	22 (78.6)	5 (17.9)	1 (3.6)
χ^2 值		0.487 0	0.132 4	1.018 2
P 值		0.485 3	0.716 0	0.313 0

表 4 两组患者术前、术后 BCVA 比较($D, \bar{x}\pm s$)

组别	例数	术前	术后	t 值	P 值
观察组	28	2.56 \pm 0.32	3.99 \pm 0.56	11.731 9	< 0.05
对照组	28	2.59 \pm 0.21	4.01 \pm 0.32	19.631 3	< 0.05
t 值		0.414 7	0.164 1		
P 值		0.680 0	0.870 3		

2.3 两组患者术后再次手术与激光补充治疗比较 观察组患者术后再次手术率为 7.1% (2/28),对照组为 10.7% (3/28),差异无统计学意义($\chi^2=0.219 6, P > 0.05$)。观察组患者术后接受激光补充治疗的次数为 (1.51 \pm 0.90)次,明显少于对照组的(2.54 \pm 0.82)次,差异具有统计学意义($t=4.476 4, P < 0.05$)。

2.4 两组患者术后并发症比较 术后随访,观察组患者发生牵拉性视网膜脱离 2 例,高眼压 1 例,并发症发生率为 10.7%;对照组术后发生玻璃体出血 6 例,牵拉性视网膜脱离 2 例,高眼压 5 例,并发症发生率为 46.4%,观察组并发症发生率明显低于对照组,差异具有显著统计学意义($\chi^2=8.750 0, P < 0.01$)。

3 讨论

PDR 的治疗复杂多样,难度较高,临床多采用手术治疗,主要以 PPV 及 PRP 治疗为主,疗效确切。但在 PPV 治疗 PDR 过程中常遇到诸多问题,对干净剥除造成一定的困难,视网膜广泛水肿,剥除膜时较易出血、发生医源性裂孔等,增加了并发症发生率,同时也造成手术难度的增加,进而影响患者预后。如术后发生玻璃体再出血,患者视力恢复受阻,严重者还可导致继发性青光眼、牵拉性视网膜脱离等较严重的并发症^[6]。新生血管的生成是 PDR 的主要病变,VEGF 可促进新生血管形成,有研究证实,VEGF 可持续存在 DR 发病的整个过程中,可促进 PDR 的发生与发展^[6]。康柏西普是一种 VEGF 药物,具有特殊的分子结构,为我国自主研发的一种新型药物,是一种融合蛋白,与 VEGF 具有强大的亲和力、稳定的结构、较长的生物周期、较缓慢的代谢速度,为 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组而来,作用于 VEGF 家族因子时具有多个靶点,能够抑制新生血管生成和纤维增生的进展,从而减轻炎性渗出^[7-9]。VEGF 已被广泛应用于眼科疾病治疗,能够有效使血管萎缩,从而导致渗漏血液现象减少,玻璃体出血也相应的随之减少,同时玻璃体出血的吸收速度明显提高。

研究证明,PPV 术前给予抗 VEGF 药物可使手术时间显著缩短,手术过程简单化,早期玻璃体出血发生率明显降低。康柏西普在抑制血管渗漏中显示了确切的作用,用药后水肿明显好转,黏连明显减轻,同时有效降低了术中剥除新生血管膜的难度,减少了对视网膜的牵拉损伤,降低了剥离过程中视网膜裂孔发生率^[10]。有研究表明,玻璃体切割术后患者玻璃体内

VEGF 水平升高,虽然手术可加重视网膜的缺氧状态,但机体内高水平的 VEGF 可刺激虹膜,导致新生血管与纤维血管增殖膜的形成,最终引发玻璃体再出血^[11]。本研究中两组患者在手术过程中仍有出血发生,但观察组患者出血发生率为 10.7%,显著低于对照组的 50.0% ($P<0.05$)。分析原因为康柏西普可有效抑制新生血管的生成,阻止血管进一步发生出血或渗血。观察组术中出血大多可自行停止,仅 7.1% 使用电凝止血,较对照组明显降低 ($P<0.05$)。由此一来,处理出血所需的时间明显缩短,出血少,医源性裂孔率降低,剥膜难度降低,简化了手术操作,提高了治疗效果。

PPV 联合视网膜光凝术能够恢复部分 PDR 患者的视力,但由于玻璃体出血对疾病的预后将产生不良影响,如果不能给予恰当的处理,将导致患者长期处于高血压状态,从而导致视网膜脱离,严重可致盲^[12]。两组患者术后 BCVA 均显著高于术前,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),术后两组 BCVA 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。虽然术后玻璃体内药物清除率增高,但观察组所用的康柏西普具有较长的生物周期,故观察组玻璃体内的药物浓度仍能够保持较高水平,从而能够使术后出血明显减少,降低并发症的发生。康柏西普作用时间短,但有利于后续视网膜激光补充治疗。玻璃体内药物浓度较高,增强了抗 VEGF 的作用,从而能够更加有效的延缓 PDR 病情进展,降低术后再次激光治疗几率,且能够有效减轻术后视网膜水肿,利于提高激光治疗的效果,减少激光治疗的次数。两组再次手术率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组术后激光补充治疗次数显著低于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。另外,观察组术后并发症发生率也明显低于对照组。

综上所述,玻璃体腔内注射康柏西普联合 PPV 治疗 PDR,能够有效降低手术难度、缩短手术时间,降低术中出血发生率,改善患者视力,降低术后激光补充

治疗率,降低并发症发生率,提高治疗安全性,具有较好的临床应用前景。

参考文献

- [1] 周林,李芳芳. 玻璃体腔注射康柏西普联合 23G 玻璃体切割手术治疗增生性糖尿病视网膜病变疗效观察[J]. 海南医学, 2017, 28(15): 2458-2461.
- [2] 郭学龙,陈晓霞,邓辉琳. 糖尿病视网膜病变的相关危险因素分析[J]. 海南医学, 2018, 29(17): 2394-2396.
- [3] 陈再洪,涂运输,许光军,等. 玻璃体切割联合眼内重硅油填充治疗复杂性视网膜脱离的效果分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2015, 12(3): 133-135.
- [4] 许正华,冀垒兵,肖云,等. 贝伐单抗辅助玻璃体切除治疗增生性糖尿病视网膜病变的观察[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2015, 37(10): 760-763.
- [5] LEASHER JL, BOURNE RR, FLAXMAN SR, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010 [J]. Diabetes Care, 2016, 39(9): 1643-1649.
- [6] 原莉莉,张东昌,李筱荣. 23G 和 25G 玻璃体切除术治疗增殖性糖尿病视网膜病变比较[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(11): 1292-1295.
- [7] DESCHLER EK, SUN JK, SILVA PS. Side-effects and complications of laser treatment in diabetic retinal disease [J]. Semin Ophthalmol, 2014, 29 (5/6): 290-300.
- [8] 章晖,叶波,邱新文,等. 雷珠单抗辅助 23G 玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变[J]. 眼科新进展, 2014, 34(10): 975-977.
- [9] KRIECHBAUM K, PRAGER S, MYLONAS G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) fortreatment of diabetic macular edema: one-year results [J]. Eye(Lond), 2014, 28(1): 9-15.
- [10] 朱丽,陈晓,宋艳萍,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合 25G+玻璃体视网膜手术治疗增生性糖尿病视网膜病变的临床观察[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(1): 22-25.
- [11] LI S, FU XA, ZHOU XF, et al. Angiogenesis-related cytokines in serum of proliferative diabetic retinopathy patients before and after vitrectomy [J]. Int J Ophthalmol, 2012, 5(6): 726-730.
- [12] 张菁,蔡小军,陈晓敏,等. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察[J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(1): 22-26.

(收稿日期:2018-11-05)