

# 玻璃体腔注射康柏西普对 PDR 玻璃体切割的辅助作用

曾广川 李萍萍 叶阳君

512026 广东省韶关市, 汕头大学医学院附属粤北人民医院眼科

通信作者: 曾广川, Email: lxlyz330@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.014

**【摘要】** **背景** 玻璃体切割术 (PPV) 是糖尿病视网膜病变增生晚期的主要治疗方法, 研究表明 PPV 术前注射抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物能够有效降低手术难度及并发症的发生率, 目前关于康柏西普在 PPV 术前辅助应用的报道尚少见。 **目的** 观察术前玻璃体腔注射康柏西普 (IVC) 对增生性糖尿病视网膜病变 (PDR) 患者行经平坦部 PPV 的辅助效果。 **方法** 采用非随机对照临床研究, 纳入 2015 年 6 月至 2016 年 5 月于粤北人民医院确诊并行 PPV 的 PDR 患者 47 例 51 眼的病例资料。依据术前是否行 IVC 将患者分为 IVC 组 24 例 26 眼和对照组 23 例 25 眼。对比分析 2 个组患者术中医源性裂孔的发生率、玻璃体腔填充物的应用和术后玻璃体再出血、黄斑中心凹视网膜厚度及最佳矫正视力 (BCVA)。 **结果** 术中 IVC 组患眼医源性裂孔发生率为 7.69%, 明显低于对照组的 32.00%, 差异有统计学意义 ( $P=0.038$ ); 术中 IVC 组患眼应用玻璃体腔填充物的比例为 19.23%, 明显低于对照组的 52.00%, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.993, P=0.014$ ); 术后 4 个月时 IVC 组玻璃体再出血的发生率为 3.85%, 明显低于对照组的 28.00%, 差异有统计学意义 ( $P=0.024$ ); 术后 3 个月时 IVC 组黄斑中心凹视网膜厚度为  $(278.04 \pm 43.46) \mu\text{m}$ , 明显较对照组的  $(340.76 \pm 84.91) \mu\text{m}$  薄, 差异有统计学意义 ( $t=-3.340, P=0.002$ ); 术后 3 个月时 IVC 组 BCVA 明显好于对照组, 差异有统计学意义 ( $Z=-2.114, P=0.034$ )。IVC 术后未见不良反应。 **结论** 术前 IVC 能减少 PDR 患者 PPV 术中医源性裂孔的发生及玻璃体腔填充物的应用, 降低术后玻璃体腔再出血的发生率及黄斑中心凹视网膜厚度, 并可提高患者的视力。

**【关键词】** 玻璃体切割术; 糖尿病视网膜病变, 增生型; 康柏西普

**Effects of intravitreal injection of conbercept on vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy** Zeng Guangchuan, Li Pingping, Ye Yangjun

Department of Ophthalmology, Yuebei People's Hospital, Shantou University Medical College, Shaoguan 512026, China  
Corresponding author: Zeng Guangchuan, Email: lxlyz330@163.com

**【Abstract】** **Background** Pars plana vitrectomy (PPV) is the main therapy for advanced stage of proliferative diabetic retinopathy (PDR). Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drug before PPV for PDR has been proved to decrease the occurrence of postoperative complications. However, the effect of conbercept on PPV was rarely reported. **Objective** This study was to observe the efficacy of intravitreal injection of conbercept (IVC) on PPV for PDR. **Methods** A nonrandomized control clinical trial was performed. A total of 47 PDR patients (51 eyes) undergoing PPV were enrolled in Yuebei People's Hospital from June 2015 to May 2016. All subjects were divided into IVC group (24 patients, 26 eyes) and control group (23 patients, 25 eyes). The incidence of iatrogenic retinal hole, rate of using intraocular tamponade, incidence of postoperative complications, central retinal thickness (CRT) and the best corrected visual acuity (BCVA) were comparatively analyzed. **Results** The incidence of iatrogenic retinal hole in IVC group was 7.69%, lower than 32.00% in the control group, the difference was statistically significant ( $P=0.038$ ). The percentage of using intraocular tamponade in IVC group was 19.23%, lower than 52.00% in the control group, the difference was statistically significant ( $\chi^2=5.993, P=0.014$ ). Four months after surgery, the incidence of postoperative vitreous re-hemorrhage in IVC group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P=0.024$ ). Three months after surgery, the CRT

in IVC group was  $(278.04 \pm 43.46) \mu\text{m}$ , which is thinner than  $(340.76 \pm 84.91) \mu\text{m}$  in the control group, the difference was statistically significant ( $t = -3.340, P = 0.002$ ). Three months after surgery, the BCVA in IVC group was better than that in control group, with significant difference between the two groups ( $Z = -2.114, P = 0.034$ ). No adverse effect was observed after IVC. **Conclusions** IVC before PPV for PDR can reduce the incidence of iatrogenic retinal hole and the rate of using intraocular tamponade, decrease the incidence of postoperative complications and macular retinal thickness, and improve the visual acuity.

**[Key words]** Vitrectomy; Diabetic retinopathy/proliferative; Conbercept

增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 是 DR 发展的终末阶段, 是导致视力不可逆性下降甚至致盲的常见眼病之一。在增生早期可行全视网膜光凝术 (panretinal photocoagulation, PRP) 或推迟 PRP 治疗, 而增生晚期通常存在纤维血管膜、玻璃体出血及牵拉性视网膜脱离, 则需行玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV), 以清除玻璃体体积血, 剥除纤维血管膜, 解除对视网膜的牵拉并使视网膜复位<sup>[1]</sup>。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是参与 PDR 病理生理过程的一个重要因子, 机体缺氧、高血糖情况下可导致 VEGF 上调<sup>[2]</sup>, 已有大量研究表明玻璃体腔注射抗 VEGF 药物能抑制眼内及全身 VEGF 的表达, 从而抑制新生血管的形成及血管渗漏。雷珠单抗和贝伐单抗在 PDR 患者 PPV 术前辅助治疗方面的疗效及安全性已得到大量研究证实<sup>[3-6]</sup>。康柏西普是近年来中国自主研发的新一代抗 VEGF 融合蛋白, 目前已广泛应用于眼部病理性新生血管相关疾病的治疗。有关康柏西普在 PPV 术前辅助应用的研究报道较少。本研究旨在观察术前玻璃体腔注射康柏西普 (intravitreal injection of conbercept, IVC) 对 PDR 患者行 PPV 的辅助作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用非随机对照临床研究, 收集 2015 年 6 月至 2016 年 5 月于粤北人民医院确诊并行 PPV 的 PDR 患者共 47 例 51 眼的病历资料, 其中男 23 例, 女 24 例; 年龄 42 ~ 77 岁, 平均  $(54.53 \pm 7.19)$  岁。所有患者均经内分泌科确诊为 2 型糖尿病, 糖尿病病程为 3 ~ 30 年, 平均病程为  $(11.74 \pm 4.94)$  年。参照文献<sup>[1]</sup> 确立纳入标准: (1) PDR 分期为 V 期 (纤维增生期) 及 VI 期 (增生晚期); (2) 玻璃体体积血持续不吸收 > 3 周; (3) 牵拉性视网膜脱离。排除标准: (1) 既往有青光眼及高

眼压病史, 或合并虹膜新生血管者; (2) 患有高度近视眼底病变、视网膜血管阻塞等眼底病变者; (3) 曾行 PPV 或 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、脑梗死或血糖、血压控制不良等全身情况不佳者。依据术前是否行 IVC 将患者分为 IVC 组 24 例 26 眼和对照组 23 例 25 眼, 2 个组患者术前基线资料比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (表 1)。患者术前均签署手术知情同意书。

表 1 2 个组患者术前基线资料比较

组别	例数/ 眼数	性别 <sup>a</sup> (n)		年龄 <sup>b</sup> ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程 <sup>b</sup> ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	眼压 <sup>b</sup> ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	BCVA <sup>c</sup> (n/%)		
		男	女				光感 ~ 0.05	> 0.05 ~ 0.3	> 0.3
IVC 组	24/26	11	13	55.46 ± 7.48	12.08 ± 5.46	16.27 ± 3.12	18/69.23	8/30.77	0/0.00
对照组	23/25	12	11	53.57 ± 5.96	11.39 ± 4.43	14.76 ± 2.59	20/76.00	5/24.00	0/0.00
$\chi^2/t/Z$ 值		0.189	0.957	0.476	1.877		-0.536		
P 值		0.664	0.344	0.636	0.066		0.592		

注: IVC: 玻璃体腔注射康柏西普; BCVA: 最佳矫正视力 (a:  $\chi^2$  检验; b: 独立样本  $t$  检验; c: 秩和检验) (1 mmHg = 0.133 kPa)

### 1.2 方法

所有患者术前均行最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯显微镜联合前置镜、眼压、眼部 B 型超声、荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 及光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查。2 个组患者术前均行 OCT 检查, 但由于一些 PDR 患者玻璃体体积血较多, 术前中心凹视网膜厚度不能准确测量, 故未能进行统计分析。

PPV 均由同一经验丰富的手术医师完成。IVC 组患者于 PPV 术前 5 ~ 7 d 按常规方法玻璃体腔注射 10 mg/ml 康柏西普 0.5 mg (0.05 ml)<sup>[7]</sup>。2 个组患者 PPV 均采用玻璃体切割仪 (美国 Alcon 公司) 行睫状体平坦部 PPV, 采用体积分数 2% 利多卡因 3 ml + 体积分数 0.75% 布比卡因 2 ml 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 ~ 4.0 mm 做灌注口, 2:00 或 10:00 位角膜缘后 3.5 ~ 4.0 mm 做导光口或玻璃体切割口, 手术首先切

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。另外,如患者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),并选择硅油或膨胀气体填充,术后根据情况补充光凝。术毕,用 7-0 缝线缝合巩膜切口。术后四环素可的松眼膏涂眼后包扎患眼。

术中观察医源性裂孔的发生率、玻璃体腔填充物的应用情况;术后每例患者随访 3~12 个月,监测并记录术后玻璃体再出血发生率,术后 3 个月时的黄斑中心凹视网膜厚度及 BCVA 情况。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件(美国 IBM 公司)进行统计分析。所有计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,检测指标率的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法,等级资料的比较采用秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 个组术中医源性裂孔的发生率比较

术中 IVC 组医源性裂孔的发生率明显低于对照

组,差异有统计学意义( $P = 0.038$ )(表 2)。

### 2.2 2 个组术中玻璃体腔填充物的应用比例比较

术中 IVC 组应用玻璃体腔填充物的比例明显低于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.993, P = 0.014$ )(表 2)。

### 2.3 2 个组术中及术后玻璃体再出血发生率的比较

术中 2 个组均未发生严重出血。术后 IVC 组玻璃体再出血的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义( $P = 0.024$ )(表 2)。对照组术后 1 个月内发生玻璃体再出血者 5 眼,占 20.00%,术后 3 个月及术后 6 个月发生玻璃体再出血者各 1 眼,各占 4.00%。

### 2.4 2 个组术后黄斑中心凹视网膜厚度的比较

术后 3 个月时 IVC 组黄斑中心凹视网膜厚度较对照组明显变薄,差异有统计学意义( $t = -3.340, P = 0.002$ )(表 2)。

### 2.5 2 个组术后 BCVA 的比较

IVC 组术后 3 个月时 BCVA 明显优于对照组,差异有统计学意义( $Z = -2.114, P = 0.034$ )(表 2)。

### 2.6 IVC 术后并发症

IVC 组患者 IVC 术后均未发生与注射药物相关的眼压升高、眼内炎、玻璃体出血及视网膜脱离等眼部并发症或全身不良反应。

表 2 2 个组医源性裂孔、玻璃体腔填充、玻璃体再出血、黄斑中心凹视网膜厚度及 BCVA 情况比较

组别	例数 (眼数)	医源性裂 孔发生率 <sup>a</sup> (n/%)	玻璃体腔 填充率 <sup>b</sup> (n/%)	玻璃体 再出血 发生率 <sup>a</sup> (n/%)	黄斑中心凹视 网膜厚度 <sup>c</sup> ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )	BCVA <sup>d</sup> (n/%)		
						光感 ~ 0.05	>0.05 ~ 0.3	>0.3
IVC 组	24(26)	2/7.69	5/19.23	1/3.85	278.04±43.46	6(23.08)	8(30.77)	12(46.15)
对照组	23(25)	8/32.00	13/52.00	7/28.00	340.76±84.91	7(28.00)	16(64.00)	2(8.00)
$\chi^2/t/Z$ 值		-	5.993	-	-3.340		-2.114	
P 值		0.038	0.014	0.024	0.002		0.034	

注:BCVA:最佳矫正视力;IVC:玻璃体腔注射康柏西普;-:无 (a:Fisher 精确概率法;b: $\chi^2$  检验;c:独立样本 t 检验;d:秩和检验)

## 3 讨论

随着生活方式的改变,中国糖尿病患病率显著增加。DR 是糖尿病常见的并发症之一,也是工作年龄人群中主要的致盲原因<sup>[8]</sup>。PDR 和糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是 DR 发展的终末阶段,是导致糖尿病患者视力进行性下降,甚至致盲的主要原因<sup>[9]</sup>。对于早期 PDR 可依据是否合并 DME 行 PRP 或推迟 PRP 治疗,而增生晚期通常需行 PPV 以清除玻璃体积血,剥除纤维血管膜,解除对视网膜的牵拉并使视网膜复位,但术中常因纤维血管膜与正常视网膜粘连紧密,造成术中视网膜撕裂或严重出血,影响手术视野,且医源性裂孔的发生及玻璃体填充率增高,导

致手术难度大、手术时间延长及预后较差,最终影响到患者术后视力的恢复<sup>[10]</sup>。

目前,抗 VEGF 治疗已被广泛应用于 DME 的治疗,同时在辅助 PPV 治疗 PDR 方面也被证实安全、有效<sup>[4,11-13]</sup>。康柏西普是近年来中国自主研发的新一代抗 VEGF 融合蛋白,可阻断 VEGF-A 和 VEGF-B、胎盘生长因子结合内源性 VEGF 受体,能够竞争性抑制 VEGF 与受体相结合,并可阻止 VEGF 家族受体的激活,从而抑制血管内皮细胞的增生、新生血管的形成,降低血管壁通透性,促进视网膜渗液的吸收<sup>[14-15]</sup>。康柏西普与雷珠单抗、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、价格适中等特点,目前在眼科临床中已得到广泛应用并取得良好疗效,但其在

PPV 术前的辅助应用报道尚少见,

本研究发现,PPV 术前 5~7 d 行 IVC 能够减少手术所致的医源性损伤,将医源性裂孔发生的概率降到 7.69%。IVC 组 5 眼应用了玻璃体腔填充物,明显少于对照组的 13 眼,能够避免患者术后俯卧位及再次入院行硅油取出术等不便,在很大程度上减轻了患者的经济负担,提高患者的生活质量。另外,PPV 术前 IVC 还能够促进新生血管萎缩,减少术中出血,易化手术操作,有利于术中充分切割混浊的玻璃体及纤维血管膜,从而降低术后玻璃体腔再出血的发生率,减少术后并发症的发生,与 Su 等<sup>[7]</sup>、Yang 等<sup>[16]</sup> 研究结果相符。通过对比 2 个组病情稳定后的黄斑中心凹视网膜厚度及 BCVA 情况,本研究还观察到 IVC 组术后黄斑水肿明显减轻,且较对照组能够获得更好的 BCVA。然而,牵拉性视网膜脱离累及黄斑者术后视力恢复欠佳,这可能与黄斑区光感受器细胞受损有关。

本研究结果表明,PDR 患者 PPV 术前 IVC 可以易化手术操作及减少术后并发症的发生,未见明显全身或局部不良反应。本研究认为,对于 PDR 患者合并视网膜前出血、玻璃体积血及纤维血管膜者,PPV 术前可行抗 VEGF 辅助治疗。然而,对于纤维膜牵拉明显但尚未发生视网膜脱离者应慎用,以免诱发视网膜脱离。目前,康柏西普除治疗湿性年龄相关性黄斑变性外,在其他眼底疾病中的辅助治疗仍属于适应症外应用。另外,由于本研究样本量较小,随访时间有限,且属于回顾性研究,其结果还需要进一步大规模、多中心及前瞻性的临床研究加以证实。

## 参考文献

- [1] 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)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014.
- [2] Durham JT, Herman IM. Microvascular modifications in diabetic retinopathy[J]. Curr Diab Rep, 2011, 11(4): 253-264. DOI: 10.1007/s11892-011-0204-0.
- [3] Kohno R, Hata Y, Mochizuki Y, et al. Histopathology of neovascular

- tissue from eyes with proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab injection[J]. Am J Ophthalmol, 2010, 150(2): 223-229. DOI:10.1016/j.ajo.2010.03.016.
- [4] Farahvash MS, Majidi AR, Roohipoor R, et al. Preoperative injection of intravitreal bevacizumab in dense diabetic vitreous hemorrhage[J]. Retina, 2011, 31(7): 1254-1260. DOI:10.1097/IAE.0b013e31820a68e5.
  - [5] Osaadon P, Fagan XJ, Lifshitz T, et al. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy[J]. Eye (Lond), 2014, 28(5): 510-520. DOI:10.1038/eye.2014.13.
  - [6] Guan G, Zang J. Meta-analysis of the effect of perioperative injection of Lucentis on intraoperative bleeding in patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Eye Sci, 2015, 30(4): 171-175.
  - [7] 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. DOI:10.1097/IAE.0000000000000900.
  - [8] Agarwal P, Jindal A, Saini VK, et al. Advances in diabetic retinopathy[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(6): 772-777. DOI: 10.4103/2230-8210.140225.
  - [9] Abu El-Asrar AM. Evolving strategies in the management of diabetic retinopathy[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2013, 20(4): 273-282. DOI:10.4103/0974-9233.119993.
  - [10] Meleth AD, Carvounis PE. Outcomes of vitrectomy for tractional retinal detachment in diabetic retinopathy[J]. Int Ophthalmol Clin, 2014, 54(2): 127-139. DOI:10.1097/IIO.0000000000000021.
  - [11] Ahn J, Woo SJ, Chung H, et al. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy[J]. Ophthalmology, 2011, 118(11): 2218-2226. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.03.036.
  - [12] Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di BE, et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR)[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008, 246(6): 837-842. DOI:10.1007/s00417-008-0774-y.
  - [13] Pakzad-Vaezi K, Albani DA, Kirker AW, et al. A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2014, 45(6): 521-524. DOI:10.3928/23258160-20141118-06.
  - [14] Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo* [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(8): e70544 [2016-09-20]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0070544>. DOI:10.1371/journal.pone.0070544.
  - [15] Wu Z, Zhou P, Li X, et al. Structural characterization of a recombinant fusion protein by instrumental analysis and molecular modeling[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(3): e57642 [2016-09-23]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0057642>. DOI: 10.1371/journal.pone.0057642.
  - [16] Yang X, Xu J, Wang R, et al. A randomized controlled trial of conbercept pretreatment before vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy[J/OL]. J Ophthalmol, 2016, 2016: 2473234 [2016-09-24]. <https://www.hindawi.com/journals/joph/2016/2473234/>. DOI: 10.1155/2016/2473234.

(收稿日期:2017-04-12)

(本文编辑:刘艳)

## 广告目次

- 拓普康 OCT(全能真彩扫频源 OCT) 北京拓普康医疗器械有限公司……封二  
 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页  
 普诺明(肝素非球面散光矫正型人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页  
 普南扑灵(0.1% 普拉洛芬滴眼液) 深圳市瑞霖医药有限公司……前插页  
 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页  
 博士伦治疗用绷带镜(软性亲水接触镜) 博士伦(上海)贸易有限公司……前插页  
 灵光(复方樟柳碱注射液) 华润紫竹药业有限公司……前插页  
 施图伦(七叶洋地黄双苷滴眼液) 深圳市康哲药业有限公司……前插页  
 氟美童(氟米龙滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三  
 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底