

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.23.043

玻璃体腔注药联合微创玻璃体切除治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效研究

孙连义¹ 赵梅生² 李凤至^{1△} 姚倩¹ 朱忠桥¹ 杨新光¹

(1 西安市第四医院眼科 陕西 西安 710000; 2 吉林大学第二医院眼科 吉林 长春 130000)

摘要 目的:探讨玻璃体腔注药联合微创玻璃体切除治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效。**方法:**选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月在我院确诊并治疗的增生性糖尿病视网膜病变患者 80 例,共 83 只患眼,随机分为 A、B 两组。A 组共 42 例患眼,接受 25 G 玻璃体微创手术;B 组共 41 例患眼,在 A 组治疗的基础上给予玻璃体腔注射康柏西普。比较两组患者的手术情况、治疗前后最佳视力的矫正(Best-corrected visual acuity, BCVA)情况、视网膜厚度以及术后 1 个月不良反应的发生情况。**结果:**B 组患者的手术时间较 A 组显著缩短($P<0.05$),且术中使用电凝的患眼、术中出血以及术中发生医源性裂隙的患眼比例显著低于 A 组($P<0.05$),新生血管消失的患眼比例显著高于 A 组($P<0.05$)。B 组患者术后 1 个月和 3 个月的 BVCA 显著高于 A 组($P<0.05$),且术后视网膜的厚度显著薄于 A 组($P<0.05$),术后发生玻璃体积血和前方出血的患眼比例显著低于 A 组($P<0.05$)。**结论:**玻璃体腔注射康柏西普联合 25G 玻璃体微创切除术治疗增生性糖尿病视网膜病变的临床疗效显著,有利于患者术后视力以及视网膜恢复。

关键词:康柏西普; 25G 微创玻璃体切除术; 糖尿病视网膜病变; 疗效

中图分类号:R774.1; R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)23-4579-04

Clinical Curative Effect of Vitreous Cavity Injection Combined with Transconjunctival Sutureless Vitrectomy on the Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy

SUN Lian-yi¹, ZHAO Mei-sheng², LI Feng-zhi^{1△}, YAO Qian¹, ZHU Zhong-qiao¹, YANG Xin-guang¹

(1 Department of ophthalmology, Xi'an No.4 hospital, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

2 Department of ophthalmology, The second hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, 130000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical curative effect of vitreous cavity injection combined with transconjunctival sutureless vitrectomy on the patients with proliferative diabetic retinopathy. **Methods:** 80 patients with diabetic retinopathy were enrolled in our hospital from January 2014 to January 2016, in which contained 83 sicked eyes, and randomly divided into two groups. Group A (n=40, 42 sicked eyes) accepted 25G transconjunctival sutureless vitrectomy, and Group B (n=40, 41 sicked eyes) adopted intravitreal injection of conbercept based on patients in Group A. The operative conditions, best-corrected visual acuity (BCV) and retinal thickness were compared between two groups, and the incidence of adverse reactions within postoperative 1 month were recorded and analyzed. **Results:** The operation time of group B was significantly shorter than that of group A ($P<0.05$). The percentage of using electric coagulation, operative bleeding and iatrogenic fracture space in group B were significantly lower than of those group A ($P<0.05$). The percentage of neovascularization vanish in group B was significantly higher than that of group A ($P<0.05$). The BVCA of patients in group B in postoperative 1 month and 3 month were higher than those of group A ($P<0.05$). And the thickness of retinal in group B were significantly thinner than those of Group A ($P<0.05$). The incidence of vitreous hemorrhage and hyphema in group B were significantly lower than those of Group A ($P<0.05$). **Conclusions:** Vitreous cavity injection combined with transconjunctival sutureless vitrectomy improved the operative conditions and contributed to the recovery of postoperative visual acuity and retinal in the treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy.

Key words: Conbercept; 25G transconjunctival sutureless vitrectomy; Diabetic retinopathy; Curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R774.1; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)23-4579-04

前言

近几年,随着糖尿病发病率的不断升高,糖尿病性视网膜

作者简介:孙连义(1984-),男,硕士,主治医师,研究方向:白内障,玻璃体视网膜疾病,电话:18220487669,

E-mail:sunlianyi_1984@msarticleonline.cn

△ 通讯作者:李凤至(1984-),女,硕士,主治医师,研究方向:白内障,玻璃体视网膜疾病,电话:13571940733,

E-mail:lifengzhi_1984@msarticleonline.cn

(收稿日期:2017-01-05 接受日期:2017-02-03)

病变(diabetic retinopathy, DR)的发病率也逐年攀升,该病是糖尿病眼部疾病的常见并发症之一,多数患者在发病后期会逐渐发展为增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR),伴牵拉型视网膜脱落、新生血管性青光眼等其他并发症,其致盲率高达 90%^[1,2]。

微创玻璃体切除术是目前临床上治疗 PDR 的主要方式,其具有免缝合、简化手术操作、降低对眼部的刺激性等优势,利于患者早期恢复^[3]。然而,由于部分 PDR 患者患病后期并发症较复杂,手术耗时较长,为了降低术中医源性视网膜脱落、眼内出血等不良症状的发生率,Chen E 等研究员于 2007 年成功优化 20G、23G 等微创玻璃体手术,应用 25G 系统以最小单通道经睫状体平坦部完成玻璃体切割术,降低对视网膜体腔的刺激,临床疗效显著^[4]。近几年,针对新生血管的药物不断被研发,比如贝伐单抗、雷珠单抗等,其被认为与 PDR 新生血管的形成具有紧密关系^[5,6]。康柏西普是纯化的人源重组蛋白,能够通过特异性结合抗血管生成因子治疗新生血管相关的眼部疾病,因其多靶点、亲和力强、作用时间长受到临床广泛肯定^[7]。近几年,

有部分研究探讨了康柏西普治疗 DR 的临床疗效,但是其对玻璃体切除术临床疗效影响的报道较少。本研究以在本院治疗的 DR 患者为研究对象,探讨玻璃体腔注射康柏西普辅助 25G 玻璃体微创切除术的临床疗效,现将研究结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月在我院确诊并治疗的增生性糖尿病视网膜病变患者 80 例,共 83 只患眼。所有患者均有糖尿病病史,经视力、B 超、直接或间接眼底镜检查确诊。排除标准:患有手术禁忌症患者;患有严重心肝肾功能疾病患者;有玻璃体手术史患者;术前 6 个月曾服用抗血管表皮生长因子药物治疗患者。所有患者对本研究均知情同意,并经医院伦理委员会同意。随机将所有患者分为 A 组和 B 组,每组 40 例患者,A 组共 42 只患眼,B 组 41 只患眼。两组患者的基本资料见表 1,经统计分析,两组患者年龄、性别病程等资料差异无统计学意义,具有可比性。

表 1 两组患者基本资料的比较

Table 1 The comparison of general conditions between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Number	Sick eyes	Gender(F/M)	Age(year)	Course of disease(year)
Group A	40	42	23/17	45.16 $\pm$ 8.91	10.03 $\pm$ 5.74
Group B	40	41	22/18	48.73 $\pm$ 9.46	9.86 $\pm$ 6.07

1.2 治疗方法

所有患者术前 3 天均给予 0.5% 的左氧氟沙星滴眼液,每天 4 次。B 组患者术前 3 天玻璃体腔注射 0.05 mL 康柏西普。两组患者术前 3 h 滴美多丽滴眼液充分散瞳,均行 25 G 玻璃体微创切除术,切除周边玻璃体,并清除纤维血管膜。根据眼底情况,注射硅油或气体,并结膜下注射 0.5 mL 地塞米松和 0.2 mL 硫酸庆大霉素。

1.3 观察指标

比较两组患者的手术情况;两组患者术后 1 个月和术后 3 个月于医院复检,检测患者术后最佳矫正视力(Best-corrected visual acuity, BCVA),利用 OCT 检测两组患者黄斑中心厚度;记录两组患者术后 1 个月不良反应的发生情况,并进行统计学分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计分析软件对数据进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测定数据的方差分析,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术情况的比较

由表 2 可见,B 组患者的手术时间较 A 组显著缩短($P < 0.05$);B 组患者术中使用电凝的患眼只数、术中出血比例以及术中发生医源性裂隙的患眼比例显著低于 A 组($P < 0.05$),术后 1 个月新生血管消失的患眼比例显著高于 A 组($P < 0.05$)。

表 2 两组患者手术情况的比较[n(%)]

Table 2 The comparison of operative conditions between two groups($\bar{x} \pm s$, n(%))

Groups	Sick eyes	Operation time/min	Eyes of Using electric coagulation	Operative bleeding	Iatrogenic fracture space	Neovascularization vanish
Group A	42	101.12 $\pm$ 13.11	24(57.14)	15(35.71)	8(19.05)	12(28.57)
Group B	41	97.46 $\pm$ 15.09*	8(19.51)*	2(4.88)*	2(4.88)*	23(56.10)

Note: * $P < 0.05$: compared with Group A.

2.2 两组患者治疗前后 BVCA 以及视网膜厚度的比较

由表 3 可见,B 组患者术后 BVCA 显著较 A 组高($P < 0.05$),且 B 组患者术后视网膜的厚度显著薄于 A 组($P < 0.05$)。

2.3 两组患者术后不良反应发生情况的比较

由表 4 可见,B 组患者术后发生玻璃体积血和前方出血的

患眼比例显著低于 A 组($P < 0.05$);虽然 B 组患者术后发生虹膜粘连、角膜水肿以及高眼压的发生率低于 A 组,但是差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

表 3 两组患者治疗前后 BVCA 以及视网膜厚度的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 The comparison of BVCA and retinal thickness between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

	Groups	Sick eyes	Pre-Treatment	Post treatment	
				1 month	3 month
Log MAR BVCA	Group A	42	0.06 $\pm$ 0.02	0.22 $\pm$ 0.09	0.31 $\pm$ 0.09
	Group B	41	0.05 $\pm$ 0.01	0.33 $\pm$ 0.11*	0.45 $\pm$ 0.13*
Retinal thickness(μm)	Group A	42	802.13 $\pm$ 125.32	289.31 $\pm$ 82.11	174.59 $\pm$ 56.17
	Group B	41	801.57 $\pm$ 119.73	162.45 $\pm$ 72.57*	114.76 $\pm$ 48.79*

Note: *P<0.05: compared with Group A.

表 4 两组患者术后不良反应发生情况的比较[例(%)]

Table 4 The comparison of incidence of adverse reactions between two groups after operation[n(%)]

Groups	Sick eyes	Vitreous Hemorrhage	Hyphema	Synechia iridis	Corneal edema	Bulbi hypertonia
Group A	42	8(19.05)	9(21.43)	6(14.29)	6(14.29)	4(9.52)
Group B	41	2(4.88)*	2(4.88)*	3(7.32)	2(4.88)	1(2.44)

Note: *P<0.05: compared with Group A.

糖尿病患者疾病长期发展过程中,视网膜毛细血管细胞长期在高糖环境的刺激下发生过度氧化应激反应,随之发生缺损,甚至坏死,最后发展形成新生血管,这些血管组织会在视网膜和玻璃体之间的潜在间隙内增生,增生持续增长最终导致向玻璃体皮质的后板层侵入,形成粘连^[8,9]。增生血管随着疾病的发展增殖、变粗,随后形成大量纤维成分,纤维成分的收缩特性会引发玻璃体对血管组织和视网膜施以牵拉,牵拉作用过度会影响视网膜,甚至引发视网膜脱落或视网膜裂孔^[10]。

目前临床上治疗 PDR 的唯一有效的方式以玻璃体手术为主,主要采用 20G 系统剥离视网膜前的新生血管膜,接触牵拉力,同时避免损伤视网膜^[11]。然而,手术时剥离纤维血管增生膜的过程中,由于手术器械刺激,新生血管易发生破裂,出血影响术者的操作视野,术中止血延长手术时间,增加手术器械进出玻璃体腔的次数,增加手术难度,易引发手术后出血、医源性损伤、视网膜再次脱落等并发症^[12,13]。随着近几年玻璃体手术技能的成熟与发展,玻璃体切除术的操作技能逐渐改善,其中 25G 微创玻璃体切割系统穿刺手术创口成功后,利用套管保护切口,器械由套管进入进行手术操作,避免器械反复进出对玻璃体强的刺激^[14,15]。另外,该系统不需要剪开眼球结膜,开放巩膜口,易灌注,且密封性较好,术后直接拔出套管即可,不需要缝合切口,患者术后视网膜脱落、眼内压发生率低,手术安全且时间短,患者术后舒适度高,利于恢复^[16]。

近几年,大量文献报道针对新生血管的药物治疗辅助玻璃体微创切除术可以显著降低术中及术后不良事件的发生率^[17]。康柏西普是 2013 年在我国上市的一种利用生物技术生产的重组融合抗 VEGF 蛋白,其可以通过特异性竞争性结合 VEGF 受体及胎盘生长因子抑制新生血管的生长,且作用时间较长^[18,19],目前康柏西普用于治疗糖尿病性视网膜病变的研究已有部分报道^[20],但是其联合 25G 玻璃体微创切除术的临床报道并不多,本研究就其进行探讨。结果显示康柏西普联合 25G 玻璃体微创切除术患者的手术时间较单用 25 G 玻璃体微创手术显著缩短,术中使用电凝的患眼、术中出血以及术中发生医源性裂隙的患眼比例显著低于 A 组,由此可见术前接受康柏西普注

射治疗可在一定程度上为患者手术治疗提供了较好的条件,术者术中操作的难度有所降低,有效控制术中出血的发生率,缩短手术时间。比较两组患者术后 1 个月新生血管的生长情况,联合治疗的患者新生血管消失的患眼比例显著高于单用 25 G 玻璃体微创手术治疗的患者。由此可见,术前注射康柏西普可以有效抑制新生血管的生成情况,利于患者的手术治疗效果。此外,联合治疗的患者术后 BVCA 显著较单用 25 G 玻璃体微创手术治疗高,且患者术后视网膜的厚度更薄。由此可见,联合治疗的患者术后视力以及视网膜恢复情况显著优于单用 25 G 玻璃体微创手术治疗。联合治疗的患者术后发生玻璃体积血和前方出血的患眼比例显著低于单用 25 G 玻璃体微创手术治疗,虽然 B 组患者术后发生虹膜粘连、角膜水肿以及高眼压的发生率低于单用 25 G 玻璃体微创手术治疗,但是差异不显著。综上所述,玻璃体腔注射康柏西普联合 25G 玻璃体微创切除术治疗增生性糖尿病视网膜病变的临床疗效显著,有利于患者术后视力以及视网膜恢复。

参考文献 (References)

- [1] Boynton G E, Stem M S, Kwark L, et al. Multimodal Characterization of Proliferative Diabetic Retinopathy Reveals Alterations in Outer Retinal Function and Structure [J]. Ophthalmology, 2015, 122 (5): 957-967
- [2] Park U C, Park K H, Kim D M, et al. Ahmed glaucoma valve implantation for neovascular glaucoma after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. Acta Ophthalmologica, 2011, 20(Supplement): 433-438
- [3] Yang S J, Yoon S Y, Kim J G, et al. Transconjunctival sutureless vitrectomy for the treatment of vitreoretinal complications in patients with diabetes mellitus [J]. Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging the Official Journal of the International Society for Imaging in the Eye, 2009, 40(5): 461-466
- [4] Chen E. 25-Gauge transconjunctival sutureless vitrectomy [J]. Current Opinion in Ophthalmology, 2007, 18(3): 188-193
- [5] Ferencik K, Duval R, Cohen J A, et al. Intravitreal bevacizumab for postoperative recurrent vitreous hemorrhage after vitrectomy for pro-

- liferative diabetic retinopathy[J]. Retina, 2014, 34(6): 1177-1181
- [6] Gross J G, Glassman A R, Jampol L M, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial [J]. Jama the Journal of the American Medical Association, 2015, 314(20): 1-11
- [7] Yang X, Xu J, Wang R, et al. A Randomized Controlled Trial of Conbercept Pretreatment before Vitrectomy in Proliferative Diabetic Retinopathy[J]. Journal of Ophthalmology, 2016, 2016(9): 1-8
- [8] 邢薇, 董志军, 张铁民. 糖尿病视网膜病变发病机制的研究进展[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(6): 433-435
- Xing Wei, Dong Zhijun, Zhang Tiemin. Progress in pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2014, 32 (6): 433-435
- [9] Stitt A W, Curtis T M, Mei C, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy [J]. Progress in Retinal & Eye Research, 2015, 51: 156-186
- [10] Zhang J, Yang J, Huang T, et al. Identification of novel proliferative diabetic retinopathy related genes on protein-protein interaction network[J]. Neurocomputing, 2016, 217: 63-72
- [11] Spierer O, Siminovsky Z, Loewenstein A, et al. Outcomes of 20-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy[J]. Retina, 2011, 31 (31): 1765-1771
- [12] Kamura Y, Sato Y, Deguchi Y, et al. Iatrogenic retinal breaks during 20-gauge vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy[J]. Clinical Ophthalmology, 2013, 7: 29-33
- [13] 朱丽, 陈晓, 宋艳萍, 等. 增殖期糖尿病视网膜病变玻璃体视网膜手术后玻璃体出血的临床分析[J]. 中国实用眼科杂志, 2015, 33(11): 1269-1271
- Zhu Li, Chen Xiao, Song Yan-ping, et al. Clinical analysis of vitreous hemorrhage postoperative vitreoretinal surgery for proliferative diabetic retinopathy [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2015, 33 (11): 1269-1271
- [14] Guthrie G, Magill H, Steel D H. 23-Gauge versus 25-Gauge Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Comparison of Surgical Outcomes[J]. Acta Ophthalmologica, 2015, 233(supplement): 104-111
- [15] 田蓓, 朱晓青, 魏文斌, 等. 25G 玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变的长期预后分析 [J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(8): 841-844
- Tian Bei, Zhu Xiaoqing, Wei Wen-bin, et al. Long term prognosis of 25G vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2016, 34(8): 841-844
- [16] Baek S K, Lee Y H. Primary Repair of Rhegmatogenous Retinal Detachment Using 25-Gauge Transconjunctival Sutureless Vitrectomy [J]. Journal of the Korean Ophthalmological Society, 2015, 56(1): 55
- [17] Tremolada G, Turco C D, Lattanzio R, et al. The Role of Angiogenesis in the Development of Proliferative Diabetic Retinopathy: Impact of Intravitreal Anti-VEGF Treatment [J]. Experimental Diabetes Research, 2012, 2012(1): 507-522
- [18] 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[J]. 中国全科医学, 2015, 18(5): 502-506
- Han Ji, Wang Ling, Liu Wei-xian, et al. Effect of Conbercept intravitreal on visual acuity of diabetic retinopathy [J]. General practice of China, 2015, 18(5): 502-506
- [19] Du L, Peng H, Wu Q, et al. Observation of total VEGF level in hyperglycemic mouse eyes after intravitreal injection of the novel anti-VEGF drug conbercept[J]. Molecular Vision, 2015, 21: 185-193
- [20] 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

(上接第 4592 页)

- [39] Castrioto A, Lhomme E, Moro E, et al. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(2): 287-291
- [40] Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson's disease[J]. Arch Neurol, 2010, 67(4): 58-65
- [41] Ray NJ, Miyasaki JM, Zurofski M, et al. Extrastriatal dopaminergic abnormalities of DA homeostasis in Parkinson's patients with medication-induced pathological gambling: a FLB-457 and PET study [J]. Neurobiol Dis, 2012, 48(3): 519-525
- [42] Lhomme E, Batir A, Quesada JL, et al. Dopamine and the biology of creativity: lessons from Parkinson's disease [J]. Front Neurol, 2014, 5 (2): 55-59