

- 性肾病的效果及安全性[J].中国实用医刊,2021,48(24):100-102.
- [10] 杨妮,吴洁琼,相祎,等.中西医结合治疗膜性肾病的疗效及机制研究[J].现代生物医学进展,2020,20(22):4361-4364,4302.
- [11] 马利平,贺蕾蕾.肾益康胶囊联合西药治疗脾肾亏虚型慢性肾小球肾炎随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2016,30(5):71-73.
- [12] 陈照生.血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体、尿 IgG4 检测在特发性膜性肾病诊断中的应用价值[J].中国当代医药,2020,27(21):148-151,253.
- [13] 李莉,张琼果,潘巧虹,等.膜性肾病大鼠肾保护作用[J].中国临床药理学杂志,2020,36(12):1665-1668.
- [14] 郭华,李志航,王淑君,等.肾病综合征新型生物标志物研究进展[J].海南医学,2018,29(10):1430-1433.
- [15] 蔡倩,王志英,郭晓媛,等.扶正祛风方治疗特发性膜性肾病的临床观察[J].世界中医药,2020,15(21):3299-3303.
- [16] 李楠,夏松青,张勇慧,等.肾益康胶囊联合氯沙坦钾治疗慢性肾炎疗效及对患者肾功能、凝血功能的影响[J].陕西中医,2019,40(6):760-763.

[收稿日期:2022-05-12]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:阳雨君]

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2022-05-025

· 临床研究 ·

康柏西普联合 PRP 治疗对 DR 患者视网膜局部微循环的影响

曾振培,黄晓燕,梁晓东,李雯婷,吴海燕

(广东医科大学附属第二医院,广东 湛江 524003)

摘要 目的:探究康柏西普眼用注射液联合全视网膜激光光凝术(PRP)对糖尿病视网膜病变(DR)患者视网膜局部微循环障碍的治疗作用。方法:选取82例DR患者,按随机数字表法分为两组,每组41例。对照组采用PRP治疗,观察组采用康柏西普联合PRP治疗。观察两组视网膜微循环情况,分析两组房水基质细胞衍生因子1(SDF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,血清炎症因子水平,视力及并发症。结果:术后1d,两组视网膜局部微循环阻力指数(RI),房水SDF-1、VEGF水平,血清炎症因子IL-6、IL-8、IL-1 β 水平,黄斑中心凹视网膜厚度(CMT),最佳矫正视力(BCVA)均低于入院时,观察组低于对照组;两组视网膜局部微循环的舒张末期流速(EDV)、收缩期峰值流速(PSV)高于入院时,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组并发症比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:DR患者采用康柏西普眼用注射液联合PRP可促进视网膜局部微循环的改善,提高患者视力。

关键词:糖尿病视网膜病变;康柏西普;全视网膜激光光凝术;微循环;视力

中图分类号:R587.2

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2022)05-0115-05

Effects of conbercept combined with PRP on local retinal microcirculation in patients with DR

ZENG Zhenpei, HUANG Xiaoyan, LIANG Xiaodong, LI Wenting, WU Haiyan. (The 2nd Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of conbercept ophthalmic injection combined with

panretinal photocoagulation (PRP) on local retinal microcirculation in patients with diabetic retinopathy (DR). Methods: A total of 82 DR patients were randomized into two groups, each with 41 cases. The control group received PRP treatment, while the observation group were treated with conbercept combined with PRP. The retinal microcirculation, levels of aqueous humor stromal cell-derived factor 1 (SDF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), inflammatory factors, visual acuity and complications were compared between the two groups. Results: On the 1st day after operation, the resistance index (RI) of local retinal microcirculation, aqueous humor SDF-1, VEGF levels, interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-1 β and central macular thickness (CMT), the best corrected visual acuity (BCVA) of both groups were lower than those on admission, and the observation group's were lower than the control group's; the end diastolic velocity (EDV) and peak systolic velocity (PSV) of the local retinal microcirculation in patients of both groups were higher than that on admission, the observation group's was higher than that of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); and there was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: For DR patients, conbercept ophthalmic injection combined with PRP can promote local retinal microcirculation, and improve patients' visual acuity.

Keywords: diabetic retinopathy (DR); conbercept; panretinal laser photocoagulation; microcirculation; visual acuity

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)会导致复视、飞蚊症等,随着病情加重,患者的视力会下降,甚至有失明的风险,严重影响患者的身心健康,降低其生活质量^[1]。长期的高血糖状态所引发的视网膜微循环障碍是DR发生、发展的重要因素,而缓解DR患者的视网膜微循环障碍是临床治疗该疾病的关键^[2-3]。全视网膜激光光凝术(pan retinal photocoagulation, PRP)可有效抑制血管新生,减轻患者的失明风险^[4]。但部分DR患者术后仍会出现视网膜新血管生成,视网膜微循环障碍改善效果不理想。康柏西普为抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)融合蛋白,可抑制血管新生,减轻DR症状^[5]。基于此,本研究拟探讨康柏西普眼用注射液联合PRP对DR患者视网膜微循环障碍的治疗作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取广东医科大学附属第二医院2020年2月至2021年12月收治的82例DR患者,随机分为两组,每组41例。对照组女18例,男23例;年龄41~75岁,平均(58.3 \pm 5.4)岁;DR病程1~5年,平均(2.4 \pm 0.2)年。观察组女17例,男24例;年龄41~75岁,平均(58.2 \pm

5.3)岁;DR病程1~5年,平均(2.4 \pm 0.3)年。两组一般资料有可比性($P > 0.05$)。本研究经广东医科大学附属第二医院医学伦理委员会批准[2020审(023)号];患者知情,并签署知情同意书。

纳入标准:①符合DR诊断标准^[6];②首次接受DR相关治疗;③符合PRP适应证;④可耐受康柏西普治疗;⑤为单眼发病。

排除标准:①合并白内障、青光眼等其他眼科疾病;②过敏体质;③有眼部手术史;④凝血功能障碍;⑤患有精神疾病;⑥合并恶性肿瘤;⑦合并全身感染性疾病。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用PRP治疗,术前3h采用复方托吡卡胺(河北永光制药有限公司,国药准字:H20066782)散瞳,然后用丙美卡因(比利时爱尔康公司,批准文号:HJ20160133)行表面麻醉;将患眼置于裂隙灯前,放置全视网膜镜,用532眼底激光机对病变区行C形格栅状光凝,设置弧形光斑,波长532nm,光斑直径200 μ m,曝光时间0.1s,功率200mW,光斑间距50~100 μ m,≤500点/次,黄斑区C字形光凝,1次/周,共3~5次。

1.2.2 观察组 眼部表面麻醉后,消毒眼部,用开睑器开睑,于眼角膜缘后4mm垂直巩膜面进针,待针

尖抵达玻璃体腔后,注射康柏西普(成都康弘生物科技有限公司,国药准字:S20130012) 0.1 ml,注射完毕后,用棉签压迫针眼 1 min,无菌纱布覆盖眼球 1 d。注射 7 d 后,行 PRP 治疗,方法与对照组相同。

1.3 观察指标

①视网膜局部微循环情况。采用迈瑞彩色多普勒超声(型号 DC-70)诊断两组视网膜中央动脉舒张末期流速(end diastolic velocity, EDV)、阻力指数(resistance index, RI)、收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)。②房水基质细胞衍生因子 1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、VEGF。入院时及术后 1 d,抽取患者房水 0.1 ml 置入无菌试管内,采用酶联免疫吸附法检测患者房水中的 SDF-1、VEGF 水平。③炎症因子。抽取患者空腹静脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 10 min,取血清,以酶联免疫吸附法检测血清 IL-6、IL-8、IL-1 β 。④黄斑中心凹视网膜厚度(central

macular thickness, CMT) 及最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)。采用日本 Tomey RC-5000 自动验光仪检测患者 BCVA;采用拓普康 DRI OCT Triton 的光学相干断层扫描仪检查 CMT。⑤并发症:眼压升高、出血、视网膜脱离。

1.4 统计学方法

数据用 SPSS 25.0 软件分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验;计数资料以 n 、% 表示,用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视网膜局部微循环

术后 1 d,两组视网膜局部微循环的 RI 低于入院时,观察组低于对照组($P<0.05$);两组 PSV、EDV 比入院时高,观察组高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组视网膜局部微循环比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | RI | | PSV (cm/s) | | EDV (cm/s) | |
|-----|-----|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| | | 入院时 | 术后 1 d | 入院时 | 术后 1 d | 入院时 | 术后 1 d |
| 对照组 | 41 | 0.86 \pm 0.07 | 0.77 \pm 0.07* | 4.77 \pm 0.46 | 7.56 \pm 0.76* | 0.97 \pm 0.08 | 1.92 \pm 0.18* |
| 观察组 | 41 | 0.88 \pm 0.08 | 0.65 \pm 0.06* | 4.76 \pm 0.45 | 9.57 \pm 0.93* | 0.98 \pm 0.09 | 2.87 \pm 0.27* |
| t | | 1.205 | 8.334 | 0.100 | 10.716 | 0.532 | 18.746 |
| P | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

与入院时比较,* $P<0.05$

2.2 房水 SDF-1、VEGF 水平

术后 1 d,两组房水 SDF-1、VEGF 水平平均比入院

时低,观察组低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组房水 SDF-1、VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | SDF-1 (mg/L) | | VEGF (pg/ml) | |
|-----|-----|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | | 入院时 | 术后 1 d | 入院时 | 术后 1 d |
| 对照组 | 41 | 752.4 \pm 75.1 | 542.0 \pm 54.3* | 295.7 \pm 29.4 | 189.6 \pm 18.9* |
| 观察组 | 41 | 753.1 \pm 75.2 | 471.1 \pm 47.1* | 296.2 \pm 29.4 | 157.9 \pm 15.7* |
| t | | 0.039 | 6.318 | 0.077 | 8.254 |
| P | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

与入院时比较,* $P<0.05$

2.3 炎症因子水平

术后 1 d,两组血清炎症因子 IL-6、IL-8、IL-1 β 水

平均比入院时低,观察组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | IL-6(pg/mL) | | IL-8(ng/L) | | IL-1 β (ng/L) | |
|-----|----|------------------|--------------------|-----------------|------------------|---------------------|-------------------|
| | | 入院时 | 术后 1 d | 入院时 | 术后 1 d | 入院时 | 术后 1 d |
| 对照组 | 41 | 211.3 \pm 20.1 | 137.45 \pm 13.4* | 0.85 \pm 0.08 | 0.61 \pm 0.06* | 48.42 \pm 4.82 | 30.58 \pm 3.51* |
| 观察组 | 41 | 212.1 \pm 20.5 | 98.95 \pm 9.8* | 0.89 \pm 0.09 | 0.42 \pm 0.04* | 48.55 \pm 4.83 | 17.12 \pm 1.72* |
| t | | 0.199 | 14.861 | 2.127 | 16.871 | 0.122 | 22.049 |
| P | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

与入院时比较,*P<0.05

2.4 BCVA 及 CMT

低于对照组(P<0.05),见表 4。

术后 1 d,两组 BCVA、CMT 比入院时低,观察组

表 4 两组 BCVA 及 CMT 比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | BCVA(LogMAR) | | CMT(μ m) | |
|-----|----|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| | | 入院时 | 术后 1 d | 入院时 | 术后 1 d |
| 对照组 | 41 | 0.87 \pm 0.10 | 0.59 \pm 0.06* | 315.7 \pm 31.2 | 243.3 \pm 24.1* |
| 观察组 | 41 | 0.89 \pm 0.11 | 0.46 \pm 0.05* | 316.3 \pm 31.3 | 213.7 \pm 21.6* |
| t | | 0.861 | 10.658 | 0.087 | 5.860 |
| P | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

与入院时比较,*P<0.05

2.5 并发症

观察组并发症的发生率为 9.76%,对照组为 4.88%,两组比较差异无统计学意义(P>0.05),见表 5。

表 5 两组并发症比较(n,%)

| 组别 | n | 眼压升高(n) | 出血(n) | 视网膜脱离(n) | 发生率(%) |
|-----|----|---------|-------|----------|--------|
| 对照组 | 41 | 1 | 0 | 1 | 4.88 |
| 观察组 | 41 | 3 | 1 | 0 | 9.76 |

3 讨论

DR 的发病与糖尿病病程有关,长期的高血糖会增加血液黏度,视网膜微循环的供血、供氧能力降低,引视力障碍;高血糖、高血压等也会诱发视网膜损伤,导致 DR 的发生、发展^[7-8]。PRP 是治疗 DR 的常用术式,可利用激光能量破坏视网膜感受器,降低视网膜耗氧量,减轻症状,但该术遇到视网膜与新生血管膜粘连情况时,难以彻底剥除新生血管,导致出血、视网膜脱离等并发症^[9-10]。研究表明,

PRP 术前应用抗 VEGF 可增强治疗 DR 的效果^[11]。

康柏西普能与 VEGF 结合,阻断相关信号传递,阻碍新生血管形成,对眼底病变有较好治疗效果^[12]。本研究结果显示,术后 1 d,观察组 RI、BCVA、CMT 及房水 SDF-1、VEGF 低于对照组,PSV、EDV 高于对照组,说明康柏西普眼用注射液联合 PRP 可促进 DR 患者的视网膜局部微循环改善,提高患者视力。PRP 可减少视网膜耗氧,阻碍新生血管生成,而改善患者视力^[13]。康柏西普能抑制 VEGF 表达,降低眼内 VEGF 的活性,抑制异常血管新生,与 PRP 手术联用可增强治疗效果,促进新生血管萎缩,缓解增殖性纤维、新生血管对视网膜的损伤^[14-15]。此外,DR 患者眼底微循环具有低灌注、高阻力的特点^[16-17]。而康柏西普联合 PRP 可抑制血管新生,保护视网膜内皮细胞功能,改善视网膜局部微循环^[18]。

炎症因子的刺激是导致 DR 发生的主要因素之一,IL-6、IL-8、IL-1 β 等促炎因子水平升高会促进眼部纤维组织增生,诱发血管新生,加速 DR 的发展^[19-20]。本研究结果显示,观察组术后 IL-8、IL-6、IL-1 β 降低,说明康柏西普眼用注射液联合 PRP 可

抑制 DR 患者的炎症反应,可能与康柏西普眼用注射液能够减少患者局部渗出、阻止新生血管生成、减轻视网膜损伤等因素有关。在 PRP 治疗基础上加用康柏西普可有效改善 DR 患者的眼部微循环,减轻患者的炎症反应,加快患者康复。本研究结果还显示,在 PRP 治疗 DR 基础上加用康柏西普治疗不会增加并发症发生风险。视网膜脱离的发生可能与术中未能彻底解除裂孔周边牵拉有关;出血与术中剥离新生血管时止血不彻底有关,康柏西普不会增加患者眼压升高风险^[21-22]。

综上所述,康柏西普眼用注射液联合 PRP 可促进 DR 患者的视网膜局部微循环改善,提高视力。

参考文献:

- [1] SABANAYAGAM C, BANU R, CHEE M L, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2): 140-149.
- [2] 常艳.玻璃体腔注射康柏西普联合全视网膜光凝治疗进展型糖尿病性视网膜病变的效果观察[J]. *河北医学*, 2018, 24(8): 1310-1315.
- [3] YIN L, ZHANG D, REN Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(9): e19236.
- [4] 陈辑.全视网膜激光光凝术联合玻璃体腔内注射康柏西普对增生性糖尿病视网膜病变患者视功能恢复的影响[J]. *影像科学与光化学*, 2020, 38(1): 87-93.
- [5] 康建芳,孙昊,冯军.康柏西普联合依帕司他治疗糖尿病视网膜病变患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(9): 1048-1051.
- [6] 杨金奎,鹿斌.糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(4): 241-247.
- [7] PONT C, ASCASO F J, GRZYBOWSKI A, et al. Corneal endothelial cell density during diabetes mellitus and ocular diabetes complications treatment[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2020, 43(8): 794-798.
- [8] 王欢.视网膜激光光凝术联合康柏西普对糖尿病视网膜病变患者微循环及 MMP-9、IL-1 β 水平的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(24): 212-214.
- [9] 谭洪,杨丹,姜兴华.玻璃体腔内注射康柏西普联合玻璃体切割及全视网膜光凝治疗糖尿病性视网膜病变[J]. *中国激光医学杂志*, 2019, 28(6): 340-345.
- [10] 李爽,张海召,姜晓丹,等.玻璃体腔注射阿柏西普联合全视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变增殖期黄斑水肿的疗效分析[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(2): 183.
- [11] 马大为,宋桂花,剡晓川,等.康柏西普玻璃体腔注射联合全视网膜光凝术等治疗新生血管性青光眼效果观察[J]. *人民军医*, 2019, 62(5): 429-431.
- [12] 张爱平.玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术及视网膜光凝治疗新生血管性青光眼[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(15): 1753-1755.
- [13] 康建芳,孙昊,冯军.康柏西普玻璃体内注射联合 532 nm 激光全视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(9): 1189-1192.
- [14] 刘玺,岳鹏,陈维,等.全视网膜光凝术联合康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病变患者房水中 VEGF、SDF-1 表达的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(5): 50-53.
- [15] 黄玥,李旌,张茜,等.康柏西普对增生性糖尿病视网膜病变患者氧化应激水平和炎症因子浓度的影响[J]. *临床眼科杂志*, 2022, 30(1): 5-10.
- [16] 任辉.全视网膜光凝联合羟苯磺酸钙对 DR 患者眼底微循环及视网膜神经纤维层厚度的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(7): 1201-1205.
- [17] 赵霞.康柏西普玻璃体腔内注射在视网膜静脉阻塞患者中的疗效及对局部微循环的影响[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(7): 19-21.
- [18] 路文,桑延智.经玻璃体切除全视网膜激光光凝术联合玻璃体腔注射康柏西普治疗增生期糖尿病性视网膜病变的疗效观察[J]. *中国激光医学杂志*, 2018, 27(2): 147-148.
- [19] 李莉.激光光凝联合羟苯磺酸钙及血栓通对糖尿病视网膜病变微循环及炎性因子的影响[J]. *应用激光*, 2019, 39(3): 530-534.
- [20] YAO Y, LI R, DU J, et al. Interleukin-6 and diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(5): 564-574.
- [21] 徐静,沈毅飞.康柏西普注射液联合 532 nm 激光全视网膜光凝术治疗糖尿病视网膜病变的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(36): 73-76.
- [22] 费华.康柏西普注射辅助全视网膜激光光凝对增生性糖尿病视网膜病变患者视功能的影响[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(16): 2451-2454.

[收稿日期:2022-05-16]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:阳雨君]