

· 论著 ·

康柏西普联合微创玻璃体切割术对增殖型糖尿病视网膜病变患者视功能及疾病相关因子水平的影响*

咎晓宁* 尚利晓 李 琰

河南科技大学第一附属医院眼科 (河南 洛阳 471000)

【摘要】目的 探讨接受微创玻璃体切割术的增殖型糖尿病视网膜病变患者联合康柏西普治疗后视功能与疾病相关因子水平的变化情况。**方法** 此次研究所选病例数共98例,均为河南科技大学第一附属医院2020年10月至2022年12月所收治的增殖型糖尿病视网膜病变患者,将其纳入至研究后分成治疗方式为接受微创玻璃体切割术治疗的A组以及切割术联合康柏西普治疗的B组,例数相等,均为49例,患眼共98只,分组方式为随机数字表法。两组患者均随访3个月。比较两组患者治疗后的临床疗效,治疗前后视功能、血清血管内皮生长抑制因子(VEGI)、色素上皮衍生因子(PEDF)、胎盘生长因子(PIGF)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,随访期间并发症的发生情况。**结果** 治疗后,B组与A组临床总有效率比较结果显示前者更高;两组最佳视力矫正、血清VEGI、PEDF水平均较治疗前升高,前者较后者更高,黄斑中心区厚度、中央视网膜厚度、血清PIGF、VEGF水平均较治疗前降低,前者较后者更低;比较B组、A组随访期间并发症总发生率后得出,前者较后者显著更低(均 $P<0.05$)。**结论** 增殖型糖尿病视网膜病变患者应用康柏西普联合微创玻璃体切割术治疗可显著改善其视功能,调节疾病相关因子,减少术后并发症的发生,临床疗效显著,安全性较高。

【关键词】 增殖型糖尿病视网膜病变;康柏西普;微创玻璃体切割术;视功能;疾病相关因子

【中图分类号】 R774.1

【文献标识码】 A

【基金项目】 2022年河南省职业教育和继续教育精品在线开放课程项目(2022YB0638)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.12.008

Effects of Conbercept Combined with Minimally Invasive Vitrectomy on Visual Function and Levels of Disease-related Factors in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy*

ZAN Xiao-ning*, SHANG Li-xiao, LI Yan.

Department of ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the changes of visual function and disease-related factors in patients with proliferative diabetic retinopathy who needed to undergo vitrectomy combined with Conbercept. **Methods** A total of 98 patients with proliferative diabetic retinopathy admitted to the first affiliated hospital of Henan University of Science and Technology from October 2020 to December 2022 were selected for this study, the patients were divided into two groups according to the random number table: the group A treated with micro-invasive vitrectomy and the group B treated with micro-invasive vitrectomy combined with conbercept injection, there were 49 cases with 98 eyes. Both groups were followed up for 3 months. The clinical efficacy after treatment, visual function, serum levels of vascular endothelial growth inhibitory factor (VEGI), pigment epithelium-derived factor (PEDF), placental growth factor (PIGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) before and after treatment, and the occurrence of complications during follow-up were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the group B was higher than that of the group A. After treatment, the best visual acuity correction, serum VEGI and PEDF levels of the group B and the group A were higher than before treatment, and the former was higher than the latter. Macular central area thickness, central retina thickness, serum PIGF and VEGF levels were lower than before treatment, and the former was lower than the latter. The total incidence of complications of the group B was significantly lower than and the group A during the follow-up period(all $P<0.05$). **Conclusion** The treatment of patients with proliferative diabetic retinopathy with Conbercept combined with minimally invasive vitrectomy can significantly improve their visual function, regulate disease-related factors, reduce the occurrence of postoperative complications, with significant clinical efficacy and high safety.

Keywords: Proliferative Diabetic Retinopathy; Conbercept; Minimally Invasive Vitrectomy; Visual Function; Disease-related Factor

增殖型糖尿病视网膜病变是临床中较为常见的一类糖尿病微血管病变,若患者发病后未能及时接受治疗则可引起其出现视力障碍,严重可致失明,此后果危险程度相对较高^[1]。现如今,临床认为该疾病的主要治疗方式为微创玻璃体切割术,不仅可充分去除纤维血管膜,还能够有效缓解增生血管对视网膜的牵拉,以此对视网膜进行复位^[2]。该手术方式虽可起到一定的治疗效果,但由于手术操作均可存在一定的创伤,仍存在一定的血管破裂风险,手术难度随之增加,术后仍存在较高的并发症发生风险^[3]。康柏西普属于抗血管生成类药物,术前注射该药物可对机体微小血管的活动性起到显著抑制作用,可将血管破裂风险降低,进一步提高治疗效果^[4]。基于此,本研究将针对增殖型糖尿病视网膜病变患者应用康柏西普联合微创玻璃体切割术治疗后的视功能与疾病相关因子水平的变化情况进行讨论,并对研究内容与结果进行整理,作出下列报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 此次研究所选病例数共98例,均为河南科技大学第一附属医院2020年10月至2022年12月所收治的增殖型糖尿病视网膜病变患者,将其纳入至研究后按照随机数字表法分成治疗方式为接受微创玻璃体切割术治疗的A组以及治疗方式为微创玻璃体切割术联合康柏西普注射治疗的B组,例数相等,均为49例,患眼共98只。其中A组男性、女性患者分别26例、23例,年龄50~80岁,平均(66.37±3.21)岁;病程2~17年,平均(9.74±1.31)年。B组男性、女性患者分别27例、22例,年龄51~80岁,平均(66.41±3.23)岁;病程2~18年,平均(9.73±1.29)年。在统计学软件中将上述资料数据一一进行比较后得出 $P>0.05$,表示数据无显著统计学差异,后续研究中可正常组间比较。诊断标准:参照《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[5]中相应内容。纳入标准:所有症状及检查均与以

【第一作者】咎晓宁,女,住院医师,主要研究方向:眼科。E-mail: 15738304965@163.com

【通讯作者】咎晓宁

上内容一致者；视力已存在显著异常者；非双眼病变者；入组前未接受相关治疗者等。排除标准：存在严重青光眼或白内障者；存在严重脑血管疾病者；既往存在眼部手术史者；药敏检查结果显示对本研究药物过敏者等。此次研究在实施前其相关风险已由河南科技大学第一附属医院医学伦理委员会中的相关人员进行充分审核，实施时已得到批准。患者和家属对本研究可能产生的风险及收益已充分知悉。

1.2 方法 微创玻璃体切割术治疗予以A组，常规消毒、铺巾，局部浸润麻醉后将睫状体平坦部位作为手术切口，将灌注针头进行固定，将玻切头与导光纤置入后将有积血、混沌的玻璃体进行切除，后将视网膜表面新生血管膜、纤维膜、增生膜进行缓慢剥离，电凝或压迫止血，清除患者病变玻璃体皮质，术毕。B组在采取同样手术治疗的基础上进行康柏西普眼用注射液注射，应于术前3~6 d向患者玻璃体腔内进行注射，常规进行消毒、铺巾，对结膜囊进行局部浸润麻醉后冲洗，针刺点选于颞下平坦处与角膜缘相差约4 mm处，刺入至玻璃腔体后缓慢注射康柏西普，注射剂量为0.1 mL，注射完毕后嘱患者压迫针眼并平躺2 h。两组均随访3个月。

1.3 观察指标 (1)临床疗效：以《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[5]为参照，对两组治疗后的临床疗效进行判断，依次为无效、有效、显效，标准为：经治疗后患者视力及视网膜病变均无改善；经治疗后患者视力至少提高1行且视网膜病变出现好转；经治疗后患者视力提高2行及以上，且视网膜病变出现明显好转，总有效=(总例数-无效例数)/例数×100%。(2)视功能：根据眼科光学相断层扫描仪(OCT)对两组患者治疗前后的黄斑中心区厚度、中央视网膜厚度进行检测；采用Snellen视力表检查两组视力情况，并换算为logMAR视力。(3)血清血管内皮生长抑制因子(VEGI)、色素上皮衍生因子(PEDF)、胎盘生长因子(PIGF)、血管内皮生长因子(VEGF)水平：于治疗前后采同一时间点集两组患者空腹静脉血约3 mL，并通过酶联免疫吸附法检测两组血清VEGI、PEDF、PIGF、VEGF水平。(4)术后并发症，包括术后一过性高眼压、眼内炎症、视网膜裂孔等。总发生=(术后一过

性高眼压+眼内炎症+视网膜裂孔)/例数/总例数×100%。
1.4 统计学方法 所使用的计算此研究中数据的相关软件为SPSS 26.0，计算结果得出为P<0.05则说明所计算的数据存在明显研究意义，计量资料、计数资料的表示形式及检验方式均存在差异，前者接受($\bar{x} \pm s$)表示、应用t检验，后者接受[例(%)]表示、应用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效比较 治疗后，B组、A组临床总有效率经比较得出，前者高于后者，数据经统计学计算后显示差异显著(P<0.05)，详情由表1可见。

2.2 视功能比较 对B组、A组患者治疗前后最佳视力矫正、黄斑中心区厚度、中央视网膜厚度进行比较后可得，两组最佳视力矫正均较治疗前升高，前者较后者更高，黄斑中心区厚度、中央视网膜厚度均较治疗前降低，前者较后者更低，数据经统计学计算后显示差异显著(P<0.05)，详情由表2可见。

2.3 血清VEGI、PEDF、PIGF、VEGF水平比较 对B组、A组患者治疗前后血清VEGI、PEDF、PIGF、VEGF水平进行比较后可得，两组血清VEGI、PEDF水平均较治疗前升高，前者较后者更高，血清PIGF、VEGF水平均较治疗前降低，前者较后者更低，数据经统计学计算后显示差异显著(P<0.05)，详情由表3可见。

2.4 并发症的发生情况比较 比较B组、A组随访期间术后并发症总发生率后得出，前者较后者显著更低，数据经统计学计算后显示差异显著(P<0.05)，详情由表4可见。

表1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
A组	49	16(32.65)	19(38.78)	14(28.57)	35(71.43)
B组	49	21(42.86)	26(53.06)	2(4.08)	47(95.92)
χ^2 值					10.756
P值					0.001

表2 两组视功能比较

组别	例数	最佳矫正视力(logMAR)		黄斑中心区厚度(μm)		中央视网膜厚度(μm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	49	1.26±0.05	0.87±0.07*	449.12±10.11	301.57±8.19	403.41±8.36	261.66±6.04*
B组	49	1.24±0.06	0.50±0.08*	449.14±10.08	226.15±6.07	403.39±8.34	149.14±5.55*
t值		1.793	24.365	0.010	4.329	0.012	96.022
P值		0.076	<0.001	0.992	<0.001	0.991	<0.001

表3 两组血清VEGI、PEDF、PIGF、VEGF水平比较(, pg/mL)

组别	例数	VEGI		PEDF		PIGF		VEGF(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	49	58.17±6.48	72.27±7.48*	7.40±1.12	12.52±2.10	71.51±4.30	61.62±4.24*	131.64±8.15	92.62±6.44*
B组	49	58.16±6.50	84.88±8.19*	7.38±1.09	16.16±2.77	71.49±4.27	54.16±3.52*	131.66±8.13	83.10±5.71*
t值		0.008	7.958	0.090	7.330	0.023	9.476	0.012	7.743
P值		0.994	<0.001	0.929	<0.001	0.982	<0.001	0.990	<0.001

表4 两组并发症的发生情况比较[例(%)]

组别	例数	术后一过性高眼压	眼内炎症	视网膜裂孔	总发生
A组	49	2(4.08)	7(14.29)	0(0.00)	9(18.37)
B组	49	1(2.04)	1(2.04)	0(0.00)	2(4.08)
χ^2 值					5.018
P值					0.025

3 讨论

增殖型糖尿病视网膜病变不断发展可导致患者失明，主要为

患者视网膜缺氧缺血区域存在异常内皮细胞的增生与新发血管，严重影响了患者正常生活^[6,7]。微创玻璃体切割术可减少牵拉损伤，有着切口小、安全性高等优势，但由于部分增殖型糖尿病视网膜病变患者眼底情况较为复杂，手术治疗后仍可有新生微血管持续发展，影响疾病预后^[8]。

康柏西普属于重组融合蛋白，其为人工合成，作用至机体体内后可与抗血管内皮因子进行有效结合，起效后阻断VEGF受体信号通路，以此对血管内皮细胞的增殖产生抑制作用，并且，该药物通过机体玻璃体腔进行注射，可直接作用于病变部位，避免视网膜屏障被破坏，进一步提高疗效^[9]。最佳视力矫正、黄斑中心区

厚度、中央视网膜厚度均为反映机体视细胞及视觉传导功能的常用指标,一旦发生增殖型糖尿病视网膜病变,患者视网膜中的神经节细胞、轴索均可出现不同程度的脱失,其视功能均可随之降低。康柏西普玻璃体腔内注射可将患者出血程度减轻,进而实现对虹膜、视网膜部位新生血管数量的减少,为后续微创玻璃体切割术奠定基础,进一步保证切除效果,改善患者视功能^[10,11]。本研究结果显示,B组治疗后的临床总有效率、最佳视力矫正比A组高,黄斑中心区厚度、中央视网膜厚度小于A组,表示增殖型糖尿病视网膜病变患者应用康柏西普联合微创玻璃体切割术治疗可显著提高临床疗效,改善视功能,与赵晓龙等^[12]研究结果类似。

增殖型糖尿病视网膜病变患者的主要特征为出现新生血管,而血管生成调节因子间相互作用平衡紊乱是新生血管生成的重要因素,而血清VEGF、PEDF、PIGF、VEGF均为参与疾病发生发展的相关指标,临床多将其用于评估增殖型糖尿病视网膜病变患者病情严重程度的代表性因子,其水平可随病情变化而变化^[13,14]。康柏西普可对机体结缔组织生长因子表达起到抑制作用,促进增殖细胞内皮的凋亡速度,调节患者血管稳态,同时对上述各项疾病相关因子活性起竞争性抑制作用,阻断血管新生,后续进行微创玻璃体切割术操作时难度也可随之降低,加快预后恢复,降低并发症风险^[15]。本研究结果显示,B组血清VEGF、PEDF水平均比A组高,血清PIGF、VEGF水平均比A组低,B组随访期间并发症总发生率明显更低,表示增殖型糖尿病视网膜病变患者应用康柏西普联合微创玻璃体切割术治疗可有效调节疾病相关因子,减少术后并发症的发生频率,存在较高的安全性,与蒙智慧等^[16]研究结果类似。

综上所述,增殖型糖尿病视网膜病变患者应用康柏西普联合微创玻璃体切割术治疗可显著改善其视功能,调节疾病相关因子,减少术后并发症的发生频率,临床疗效显著,存在较高的安全性,值得后续推广应用。

参考文献

- [1] 余萍, 普措卓尔, 徐晓宁, 等. 青海地区老年增殖型糖尿病性视网膜病变不同治疗方法临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(16): 3980-3982.
- [2] 焦建慈. 玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病视网膜病变患者视觉功能的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25(1): 19-21.
- [3] 金丽. 2型糖尿病合并非增殖期糖尿病视网膜病变患者视网膜神经节细胞复合体的分析[J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(6): 180-181, 184.
- [4] 陈锦晖, 林曦. 康柏西普注射液联合复方血栓通胶囊对增殖性糖尿病视网膜病变患者最佳矫正视力及氧化应激反应的影响[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(23): 27-30.
- [5] 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.
- [6] 陈丹丹, 曹娟, 翁洁, 等. 糖尿病视网膜病变玻璃体切割术患者焦虑状况调查及对血糖控制的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(20): 3873-3877.
- [7] 姜富国, 翟利, 鲁之中, 等. 2型糖尿病视网膜病变及肾病与VEGF、Hcy水平相关性研究[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(5): 61-63.
- [8] 张长林, 牛翠翠, 贾作龙. 玻璃体切割术联合曲安奈德球内注射治疗增殖期糖尿病视网膜病变患者临床研究[J]. 临床研究, 2022, 30(10): 43-45.
- [9] 欧舟, 王沁, 蒋洁, 等. 玻璃体腔注射康柏西普联合PPV治疗增殖型糖尿病视网膜病变[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(6): 986-990.
- [10] 雷建平. 康柏西普辅助玻璃体切割治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效分析[J]. 上海医药, 2022, 43(13): 33-35, 91.
- [11] 任亚男. 玻璃体腔注射康柏西普联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变的效果[J]. 临床医学, 2022, 42(10): 30-32.
- [12] 赵晓龙, 贾天琦, 滕岩. 玻璃体注射康柏西普联合激光光凝术治疗增殖性糖尿病视网膜病变的效果及对视力功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(11): 98-101.
- [13] 杜燕子, 杨国强, 刘成云, 等. NSCLC多层螺旋CT影像学表现及与CD147和VEGF-C表达的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022(2): 75-77.
- [14] 刘春光, 王颖, 陈红丹, 等. 肾细胞癌多层螺旋CT灌注参数与M V D、VEGF和Ki-67的相关性分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(7): 115-117.
- [15] 刘进清. 康柏西普辅助玻璃体切割治疗增生型糖尿病视网膜病变的有效性安全性[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(22): 167-170.
- [16] 蒙智慧, 舒智宇, 覃冬. 康柏西普联合玻璃体切除术治疗增殖型糖尿病视网膜病变效果及对血清血管内皮生长因子和胎盘生长因子水平的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(6): 106-109.

(收稿日期: 2023-07-25)

(校对编辑: 姚丽娜)

(上接第5页)

综合上述, 齐拉西酮血药浓度与剂量和CYP3A4 *1G基因多态性相关, 结合CYP3A4基因多态性及血药浓度可为临床合理用药提供参考, 保障临床使用齐拉西酮的安全有效。建议服用齐拉西酮时应避免联合使用CYP3A4酶的诱导剂或抑制剂, 若治疗效果不佳、血药浓度异常时应结合基因型及血药浓度调整剂量。

参考文献

- [1] Bogers JPAM, Schulte PFJ, Broekman TG, et al. Dose reduction of high-dose first-generation antipsychotics or switch to ziprasidone in long-stay patients with schizophrenia: a 1-year double-blind randomized clinical trial[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2018, 28(9): 1024-1034.
- [2] 曾环思, 钟彩妮, 李学武. 齐拉西酮与利培酮对女性精神分裂症患者糖脂代谢、体重及泌乳素的影响[J]. 中国当代医药, 2014, 21(20): 107-109.
- [3] Urchuk L, Prior TI, Dursun S, et al. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions[J]. Curr Drug Metab, 2008, 9(5): 410-418.
- [4] Potkin SG, Preskorn S, Hochfeld M, et al. A thorough QTc study of 3 doses of iloperidone including metabolic inhibition via CYP2D6 and/or CYP3A4 and a comparison to quetiapine and ziprasidone[J]. J Clin Psychopharmacol, 2013, 33(1): 3-10.
- [5] Chen CH, Wang SC, Tsou HH, et al. Genetic polymorphisms in CYP3A4 are associated with withdrawal symptoms and adverse reactions in methadone maintenance patients[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(10): 1397-1406.
- [6] Wang HH, Cai M, Wang HN, et al. An assessor-blinded, randomized comparison of efficacy and tolerability of switching from olanzapine to ziprasidone and the combination of both in schizophrenia spectrum disorders[J]. J Psychiatr Res, 2017, 85: 59-65.
- [7] Hiemke C, Bergemann N, Clement H, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(01/02): 9-62.
- [8] Schoretsanis G, Kane JM, Correll CU, et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: A Joint consensus statement of the American Society of Clinical Pharmacology and the

- Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(3): 19cs13169.
- [9] Shi Y, Li M, Song C, et al. Combined study of genetic and epigenetic biomarker risperidone treatment efficacy in Chinese Han schizophrenia patients[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(7): e1170.
- [10] 汪宝军, 张莉蓉, 付润芳. 高脂血症患者细胞色素P4503A4*18B基因多态性对辛伐他汀稳态血药浓度及其对降脂疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018(3): 269-271.
- [11] Xin HW, Liu HM, Li YQ, et al. Association of CYP3A4*18B and CYP3A5*3 polymorphism with cyclosporine-related liver injury in Chinese renal transplant recipients[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2014, 52(6): 497-503.
- [12] Hu GX, Dai DP, Wang H, et al. Systematic screening for CYP3A4 genetic polymorphisms in a Han Chinese population[J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(4): 369-379.
- [13] Yu H, Yan H, Wang L, et al. Five novel loci associated with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia: a genome-wide association study[J]. Lancet Psychiatry, 2018, 5(4): 327-338.
- [14] Altar CA, Hornberger J, Shewade A, et al. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy[J]. Int Rev Psychiatry, 2013, 25(5): 509-533.
- [15] 张璇, 张瑜, 杨叶雅, 等. CYP3A4基因多态性对阿立哌唑血药浓度及精神分裂症临床疗效的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(03): 191-195.
- [16] He BX, Shi L, Qiu J, et al. The effect of CYP3A4*1G allele on the pharmacokinetics of atorvastatin in Chinese Han patients with coronary heart disease[J]. J Clin Pharmacol, 2014; 54(4): 462-467.
- [17] Danielak D, Karaźniewicz-Łada M, Wiśniewska K, et al. Impact of CYP3A4*1G allele on clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2017; 42(1): 99-107.

(收稿日期: 2022-11-25)

(校对编辑: 姚丽娜)