

· 论 著 ·

# 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

康健芳, 孙昊, 冯军

徐州医科大学附属淮安医院 淮安市第二人民医院眼科, 江苏 淮安 223002

**摘要:** **目的** 研究康柏西普玻璃体内注射联合 532 nm 激光全视网膜光凝在糖尿病视网膜病变(DR)患者中的应用效果。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月收治的 DR 患者 117 例,按治疗方法不同分为实验组(59 例)和对照组(58 例)。对照组予以 532 nm 激光全视网膜光凝治疗,实验组予以康柏西普玻璃体内注射联合 532 nm 激光全视网膜光凝治疗。对比两组临床疗效,并发症,治疗前及治疗后最佳矫正视力(BCVA)、视网膜厚度、血清血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)、氧化应激反应[血清丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)、脂质过氧化氢(LHP)水平]。**结果** 实验组总有效率为 93.22%,较对照组的 79.31%高( $P < 0.05$ );治疗后 1 个月、3 个月两组 BCVA 及视网膜厚度显著改善,且实验组优于对照组( $P < 0.05$ );治疗后 1 个月两组血清 VEGF、bFGF 水平均显著改善,且实验组低于对照组( $P < 0.05$ );治疗后 1 个月实验组血清 MDA、ROS、LHP 水平低于对照组( $P < 0.05$ );实验组并发症发生率 6.78%(4/59)与对照组 3.45%(2/58)对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 在 532 nm 激光全视网膜光凝基础上加用康柏西普玻璃体内注射可进一步降低血清 VEGF、bFGF 水平,缓解氧化应激,提高 DR 疗效,改善视功能,且安全性高。

**关键词:** 康柏西普; 全视网膜光凝; 糖尿病视网膜病变; 矫正视力; 血管内皮生长因子; 成纤维细胞生长因子  
**中图分类号:** R 774.1 R 587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1189-04

## Intravitreal injection of Compaqip combined with 532 nm laser retinal photocoagulation for diabetic retinopathy

KANG Jian-fang, SUN Hao, FENG Jun

Department of Ophthalmology, The Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical Hospital,  
The Second People's Hospital of Huai'an, Huai'an, Jiangsu 223002, China

**Abstract: Objective** To study the effect of intravitreal injection of Compaqip combined with 532 nm laser retinal photocoagulation in patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 117 patients with DR from January 2016 to June 2018 were selected and divided into experimental group ( $n = 59$ ) and control group ( $n = 58$ ) according to different treatment methods. The 532 nm laser retinal photocoagulation was conducted in control group, and the intravitreal injection of Compaqip was performed in experimental group based on 532 nm laser retinal photocoagulation. The clinical efficacy, complications, best corrected visual acuity (BCVA) before and after treatment, retinal thickness, levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (bFGF), oxidative stress response [serum levels of malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS), lipid hydroperoxides (LHP)] were compared between two groups. **Results** The total effective rate in experimental group was significantly higher than that in control group (93.22% vs 79.31%,  $P < 0.05$ ); BCVA and retinal thickness were significantly improved at 1-, 3-month postoperatively in both groups and were better in experimental group than those in control group (all  $P < 0.05$ ). One month after treatment, the levels of serum VEGF and bFGF significantly decreased in two groups and were statistically lower in experimental group than those in control group (all  $P < 0.05$ ); the levels of serum MDA, ROS and LHP in experimental group were significantly lower than those in control group (all  $P < 0.05$ ). There was no statistical difference in the incidence of complications between experimental group and control group (6.78% vs 3.45%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** In the treatment of diabetic retinopathy, intravitreal injection of Compaqip combined with 532 nm laser retinal photocoagulation can further reduce serum VEGF and bFGF levels, alleviate oxidative stress, improve the curative efficacy of DR and visual

function with high safety.

**Key words:** Compaqip; Laser retinal photocoagulation; Diabetic retinopathy; Corrected visual acuity; Vascular endothelial growth factor; Fibroblast growth factor

**Fund program:** Jiangsu Youth Medical Talents Project (QNRC2016905)

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病严重并发症,属糖尿病微血管病变主要类型,致盲率较高。目前激光全视网膜光凝是临床治疗DR的主要手段,可抑制眼内血管增生,减少黄斑水肿,以改善视力状况<sup>[1]</sup>。但DR根本在于糖尿病诱发的机体代谢紊乱及各器官功能失调,因此,单纯激光光凝只是改善症状的指标之法,难以有效阻止DR进展<sup>[2]</sup>。近年来,不断有学者发现,血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)及氧化应激在DR发生、发展中起重要作用<sup>[3-4]</sup>。康柏西普是一种生物I类新药,可竞争性与VEGF受体结合,抑制病理性血管新生及内皮细胞增殖,能实现缓解DR病情的目的<sup>[5]</sup>。以往报道多从血清VEGF、bFGF水平改变方面探讨DR治疗效果,本研究在532 nm激光全视网膜光凝治疗的基础上加用康柏西普,旨在从血清血管新生指标、氧化代谢产物等多方面探讨其治疗DR的临床效果。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院收治2016年1月至2018年6月DR患者117例,按随机数字表法分实验组( $n=59$ )、对照组( $n=58$ )。两组年龄、DR病程、性别、糖尿病病程、体质指数、视网膜病变程度等基础资料对比存在均衡性( $P>0.05$ )。见表1。本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

**1.2 纳入及排除标准** (1)纳入标准:符合DR诊断标准<sup>[6]</sup>;明确糖尿病史;单眼发病;最佳矫正视力(BCVA) $<0.1$ ;无严重心肝肾等器官功能障碍;知情本研究并签署同意书。(2)排除标准:有白内障等眼部手术史;存在恶性肿瘤疾病者;伴全身感染性疾病;凝血功能异常;不能耐受眼部手术者。

### 1.3 方法

**1.3.1 治疗方法** (1)实验组予以康柏西普(成都康弘生物科技,国药准字S20130012)玻璃体内注射联合532 nm激光全视网膜光凝治疗:术前5 d常规使用抗生素滴眼液滴眼。康柏西普玻璃体内注射:消毒铺巾、表面麻醉,开睑器开睑,聚维酮碘溶液(5%)结膜囊消毒,生理盐水冲洗。1 ml一次性注射器连接30G针头抽吸0.05 ml康柏西普注射液,针尖与眼球壁垂直,在颞上角膜缘后3.5~3.8 mm自睫状体平坦部刺入约1 cm,自瞳孔区确认针头达玻璃体腔,缓慢推注,完成后拔出,棉签轻压针眼2 min。结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏,包扎,抗菌用药3 d。532 nm激光全视网膜光凝:康柏西普玻璃体内注射1周后进行光凝治疗,激光系统(美国科医人激光公司),波长532 nm,光斑直径200~300  $\mu\text{m}$ ,曝光时间0.2~0.3 s,功率II~III级,间隔1个光斑直径,首先光凝玻璃体体积血未遮挡部位,随积血吸收,分3~4次完成全视网膜光凝,间隔1周,总有效光凝量1 200~1 500点。由相同专科高年资医师完成。(2)对照组予以532 nm激光全视网膜光凝治疗,操作同实验组。

**1.3.2 相关指标检测方法** (1)以最佳矫正视力表检查BCVA。(2)以光学相干断层扫描仪(德国海德堡SPECTRALIS-OCT)测视网膜厚度。(3)以普通真空管采集晨空腹静脉血5 ml,3 500 r/min离心分离15 min,离心半径8 cm,取上层血清,以ELISA法测VEGF水平;以免疫组化法测bFGF水平;以放射免疫法测血清丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)、脂质过氧化氢(LHP)水平。试剂、试剂盒由上海赛信通生物提供,相同检验科高年资医师按相关说明操作。

**1.4 疗效标准**<sup>[7]</sup> 显效:眼底荧光血管造影显示视网膜毛细血管、微动脉无灌注区,基本无新生血管,视力达5.0或提升 $\geq 2$ 行;有效:视网膜毛细血管、微动脉无灌注区,新生血管显著减少,视力提升1行;无效:

表1 两组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	实验组( $n=59$ )	对照组( $n=58$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	48~67(57.46 $\pm$ 4.16)	49~68(58.32 $\pm$ 4.09)	1.127	0.262
性别(例,男/女)	31/28	30/28	0.008	0.929
体质指数	17.5~22.6(20.01 $\pm$ 1.06)	17.6~22.7(20.11 $\pm$ 1.04)	0.515	0.608
DR病程(年)	1~3(2.02 $\pm$ 0.41)	1~4(2.13 $\pm$ 0.39)	1.486	0.140
糖尿病病程(年)	7~15(11.02 $\pm$ 1.58)	6~15(10.97 $\pm$ 1.53)	0.174	0.862
视网膜病变程度[例(%)]				
III级	32(54.24)	33(56.90)	0.084	0.772
IV级	27(45.76)	25(43.10)		

视网膜毛细血管、微动脉无灌注区,新生血管未减少或加重,视力未改善。有屈光不正者可参考矫正视力。总有效率 = (有效 + 显效) / 总例数 × 100%。

1.5 观察指标 (1)临床疗效。(2)对比两组治疗前后 1 个月、3 个月 BCVA、视网膜厚度。(3)对比两组治疗前后 1 个月血清 VEGF、bFGF。(4)对比两组治疗前后 1 个月氧化应激反应(血清 MDA、ROS、LHP 水平)。(5)统计两组治疗后 1 个月内一过性高血压、注射部位出血、前房炎症等并发症。

1.6 统计学处理 通过 SPSS 21.0 处理数据。计数资料以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 实验组总有效率(93.22%)较对照组(79.31%)高( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.2 BCVA、视网膜厚度 治疗前两组 BCVA、视网膜厚度对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 1 个月、3 个月两组 BCVA 及视网膜厚度显著改善,且实验组改善幅度大于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 治疗前后两组 BCVA、视网膜厚度对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	BCVA			视网膜厚度( $\mu\text{m}$ )		
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
实验组	59	0.06 ± 0.01	0.25 ± 0.09	0.44 ± 0.12	642.84 ± 103.56	223.45 ± 90.44	182.29 ± 77.53
对照组	58	0.06 ± 0.02	0.18 ± 0.06	0.28 ± 0.11	637.29 ± 102.90	318.26 ± 87.61	238.95 ± 69.48
$t$ 值		0.000	4.941	7.514	0.291	5.758	4.161
$P$ 值		1.000	0.000	0.000	0.772	0.000	0.000

表 4 治疗前后两组血清 VEGF、bFGF 水平对比 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	例数	VEGF		$t$ 值	$P$ 值	bFGF		$t$ 值	$P$ 值
		治疗前	治疗后 1 个月			治疗前	治疗后 1 个月		
实验组	59	236.78 ± 26.12	67.05 ± 9.31	47.016	0.000	29.18 ± 3.77	15.94 ± 2.45	22.619	0.000
对照组	58	240.53 ± 27.36	105.23 ± 10.46	35.178	0.000	30.06 ± 3.83	20.85 ± 2.61	15.134	0.000
$t$ 值		0.758	20.864			1.253	10.493		
$P$ 值		0.450	0.000			0.213	0.000		

表 5 治疗前后两组氧化应激反应对比 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )

组别	例数	MDA	ROS	LHP
实验组	59			
	治疗前	9.24 ± 1.71	587.29 ± 96.13	495.64 ± 61.33
	治疗后	4.15 ± 0.98	268.34 ± 25.11	167.81 ± 21.38
对照组	58			
	治疗前	9.68 ± 1.90	573.44 ± 89.45	501.81 ± 63.72
	治疗后	7.01 ± 1.06	307.26 ± 26.82	245.09 ± 22.14
$t$ 值 <sup>1</sup>		1.317	0.807	0.534
$P$ 值 <sup>1</sup>		0.190	0.422	0.595
$t$ 值 <sup>2</sup>		15.158	8.104	19.207
$P$ 值 <sup>2</sup>		0.000	0.000	0.000

注:1 为两组治疗前比较;2 为两组治疗后比较。

## 3 讨论

糖尿病患者长期性胰岛素代谢障碍及高血糖会

2.3 血清 VEGF、bFGF 水平 治疗前两组血清 VEGF、bFGF 水平对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 1 个月两组血清 VEGF 及 bFGF 水平显著改善,且实验组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.4 氧化应激反应 治疗前两组血清 MDA、ROS、LHP 水平对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 1 个月实验组血清 MDA、ROS、LHP 水平低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 5。

2.5 并发症 实验组一过性高血压 1 例,注射部位出血 2 例,前房炎症 1 例;对照组前房炎症 2 例。实验组并发症发生率 6.78% (4/59) 与对照组 3.45% (2/58) 对比,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.158, P = 0.691$ )。

表 2 两组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
实验组	59	18(30.51)	37(62.71)	4(6.78)	93.22
对照组	58	9(15.52)	37(63.79)	12(20.69)	79.31
$\chi^2$ 值					4.794
$P$ 值					0.029

致血管内皮功能障碍,引发小血管渗漏及血-视网膜屏障毁伤,最终出现以黄斑水肿、动脉瘤等为主要症状的 DR<sup>[8]</sup>。激光治疗 DR 已有较长历史,光凝可抑制血管增生、缓解内层视网膜缺氧状态,继而提升视功能。但临床报道,单纯光凝治疗,DR 患者近期仍会出现视力降低情况,与未从根本上消除 DR 形成的病因有关<sup>[9-10]</sup>。多数报道表明,异常血管新生在 DR 发生、发展中扮演关键角色<sup>[11-12]</sup>。

康柏西普是由仓鼠卵巢细胞提取的一种融合蛋白,具有针对性抗血管新生、抑制内皮细胞增殖的效果,该药物已在湿性年龄相关黄斑变性治疗中获得成功应用<sup>[13]</sup>。鉴于新生血管在 DR 病情中的作用,本研究在 532 nm 激光全视网膜光凝治疗 DR 前加用康

柏西普,结果发现,实验组总有效率高于对照组,且治疗后 1 个月、3 个月实验组 BCVA、视网膜厚度改善幅度大于对照组,说明该治疗方案能提高 DR 疗效,进一步改善视力<sup>[14-15]</sup>。糖尿病患者血清 VEGF 水平异常升高,致使视功能损伤,而康柏西普能选择性阻断 VEGF 与受体结合,且会阻断 VEGF 家族受体激活,继而达到抑制内皮细胞增殖及血管新生的作用。bFGF 可促进平滑肌细胞增殖及内皮细胞游走,有报道表明,bFGF 在新生血管形成中具有关键作用,可辅助 VEGF 起到促血管生成作用<sup>[16]</sup>。相关研究已证实,DR 患者外周血及房水中 VEGF、bFGF 水平显著增加,与视网膜血管新生关系密切<sup>[17]</sup>。本研究结果提示 532 nm 激光全视网膜光凝前辅助康柏西普玻璃体内注射可显著降低血清 VEGF、bFGF 水平,抑制视网膜新生血管生成,这可能也是实验组疗效显著,视功能恢复良好的主要原因。

研究发现,糖尿病患者微炎症状态、高血糖引起的局部或全身氧化刺激是致使视网膜损伤的主要因素之一<sup>[18]</sup>。MDA 是脂质过氧化产物,可引起核酸、蛋白质交联聚合,具有细胞毒性;ROS 主要由线粒体代谢产生,可对核酸、蛋白质等造成氧化损伤;LHP 会诱发氧自由基连锁反应,损伤生物膜及其功能,致使细胞纤维化,造成器官、组织等损伤。有报道指出,DR 患者外周血 MDA、ROS、LHP 水平升高显著,且直接参与 DR 的病情进展<sup>[19-20]</sup>。本研究康柏西普玻璃体内注射联合 532 nm 激光全视网膜光凝治疗后 1 个月患者血清 MDA、ROS、LHP 水平低于单用 532 nm 激光全视网膜光凝治疗患者,且并发症发生率均较低,说明康柏西普玻璃体内注射联合 532 nm 激光全视网膜光凝治疗 DR 能有效缓解氧化应激刺激,且安全性高。

综上所述,在 532 nm 激光全视网膜光凝前辅助康柏西普玻璃体内注射可通过进一步降低血清 VEGF、bFGF 水平,缓解氧化应激,提高 DR 疗效,改善视功能,且并发症少,安全性高。但本研究未针对该治疗方案缓解氧化应激刺激的具体作用机制进行深入探讨,后期需进一步论证。

## 参考文献

[1] 周爱意,陈凌,周陈静,等. 全视网膜激光光凝治疗高危增生型糖尿病视网膜病变的效果分析[J]. 眼科新进展,2016,36(4): 352-355.

[2] 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.

- [3] 单俊杰,袁志兰,曹国平. 血清中 VEGF 和 bFGF 水平与糖尿病视网膜病变关系的临床研究[J]. 国际眼科杂志,2011,11(12): 2097-2098.
- [4] 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.
- [5] 路航,崔璟琳,董辉,等. 康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床疗效观察[J]. 中华眼科杂志,2015,51(11):818-821.
- [6] 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]. 2014,50(11):851-865.
- [7] 李建军,张英辉,王秀超. 康柏西普眼用注射液辅助玻璃体切除术治疗进展型增殖期糖尿病性视网膜病变的临床效果[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(17):1730-1733.
- [8] Kumar B, Gupta SK, Saxena R, et al. Current trends in the pharmacotherapy of diabetic retinopathy[J]. J Postgrad Med, 2012, 58(2): 132-139.
- [9] 朱学春,李先锋,缪丁慧. 激光光凝术联合中药治疗糖尿病视网膜病变的临床效果观察[J]. 眼科新进展,2014,34(6):580-582.
- [10] 姚琳,胡玮婷. 药物联合激光光凝治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿的疗效评价[J]. 陕西医学杂志,2015,44(12):1603-1604.
- [11] 张彦来,官思远. 糖尿病视网膜病变手术后继发新生血管青光眼的危险因素[J]. 重庆医科大学学报,2014,39(8):1110-1113.
- [12] Capitão M, Soares R. Angiogenesis and inflammation crosstalk in diabetic retinopathy[J]. J Cell Biochem, 2016, 117(11):2443-2453.
- [13] 何旭亭,王大龙,张宏,等. 康柏西普玻璃体腔注射治疗湿性年龄相关性黄斑变性[J]. 国际眼科杂志,2015,15(9):1603-1605.
- [14] 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.
- [15] 杜波,朱涛,徐夏冰,等. 康柏西普联合激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿 43 例临床分析[J]. 现代生物医学进展,2016,16(31):6148-6151.
- [16] 张军,刘森玉. VEGF 和 bFGF 在蒙古族糖尿病视网膜病变中的表达[J]. 国际眼科杂志,2016,16(7):1313-1315.
- [17] 周纯,牛佳媛,蔡洁,等. 糖尿病视网膜病变细胞因子及视网膜血流变化的意义[J]. 国际眼科杂志,2015,15(6):1030-1032.
- [18] 田敏,吕红彬. 氧化应激与糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 眼科新进展,2015,35(7):697-700.
- [19] 张艳,柴剑. 激光联合康柏西普治疗对糖尿病性视网膜病变患者血清细胞因子及氧化产物的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(11):1586-1588,1592.
- [20] Mondal LK, Bhaduri G, Bhattacharya B. Biochemical scenario behind initiation of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Indian J Ophthalmol, 2018, 66(4):535-540.