

视网膜光凝术联合康柏西普对 DR 患者房水 VEGF、SDF-1 的影响

陈 荣, 孙会清, 陈 岚

引用: 陈荣, 孙会清, 陈岚. 视网膜光凝术联合康柏西普对 DR 患者房水 VEGF、SDF-1 的影响. 国际眼科杂志 2019;19(7):1178-1181

作者单位: (432400) 中国湖北省应城市人民医院眼科
作者简介: 陈荣, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼底内科、视网膜激光。

通讯作者: 陈荣. chenrongcr2@126.com

收稿日期: 2019-03-19 修回日期: 2019-05-30

摘要

目的: 探讨视网膜光凝术联合康柏西普对 DR 患者房水 VEGF、基质细胞衍生因子 1(SDF-1) 的影响。

方法: 选取 2016-09/2018-09 本院 DR 患者 120 例, 依据随机数字表分为联合组和光凝组, 每组 60 例, 光凝组给予视网膜光凝术治疗, 联合组给予视网膜光凝术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗。比较两组治疗后房水 VEGF、SDF-1 及 BCVA、CMT、并发症。

结果: 联合组和光凝组术后 1d 房水 VEGF ($151.46 \pm 18.52, 186.74 \pm 20.17 \text{pg/mL}$)、SDF-1 ($466.72 \pm 50.21, 534.46 \pm 56.24 \text{mg/L}$) 明显低于术前, 且联合组低于光凝组 ($P < 0.05$)。两组术后 1、3mo CMT、BCVA 值明显低于术前, 且联合组低于光凝组 ($P < 0.05$)。联合组和光凝组术后并发症发生率无差异 ($6.7\% \text{ vs } 5.0\%, P > 0.05$)。

结论: 视网膜光凝术联合康柏西普可有效降低 DR 患者房水 VEGF、SDF-1, 有利于提高患者治疗疗效, 且安全性好。

关键词: 视网膜光凝术; 康柏西普; 糖尿病视网膜病变; 血管内皮生长因子; 基质细胞衍生因子 1

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.7.22

Effect of retinal photocoagulation combined with Conbercept on the levels of vascular endothelial growth factor and SDF-1 in aqueous humor of DR patients

Rong Chen, Hui-Qing Sun, Lan Chen

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Yingcheng, Yingcheng 432400, Hubei Province, China

Correspondence to: Rong Chen. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Yingcheng, Yingcheng 432400, Hubei Province, China. chenrongcr2@126.com

Received: 2019-03-19 Accepted: 2019-05-30

Abstract

• **AIM:** To discuss the effect of retinal photocoagulation combined with conbercept on the aqueous humor

vascular endothelial growth factor (VEGF) and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) in patients with diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** Totally 120 patients with DR were selected from September 2016 to September 2018 in our hospital, according to the random number table, they were divided into combined group and photocoagulation group, 60 cases in each group. The photocoagulation group was treated with retinal photocoagulation, and the combined group was treated with retinal photocoagulation combined intravitreal injection of conbercept. The aqueous humor VEGF, SDF-1, CMT, BCVA and complication were compared between the two groups.

• **RESULTS:** The postoperative aqueous humor ($151.46 \pm 18.52, 186.74 \pm 20.17 \text{pg/mL}$), SDF-1 ($466.72 \pm 50.21, 534.46 \pm 56.24 \text{mg/L}$) in the combined group and photocoagulation group were significantly lower than those in the preoperative, the combined group were lower than the photocoagulation group ($P < 0.05$). The 1 and 3mo postoperative CMT, BCVA in the combined group and photocoagulation group were significantly lower than those in the preoperative, the combined group were lower than the photocoagulation group ($P < 0.05$). There was no significant difference of the complication rate between combined group and photocoagulation group ($6.7\% \text{ vs } 5.0\%, P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Retinal photocoagulation combined with conbercept can effectively reduce the aqueous humor VEGF and SDF-1 in patients with DR, which is conducive to improving the therapeutic effect of patients, and it is safety.

• **KEYWORDS:** retinal photocoagulation; conbercept; diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor; stromal cell-derived factor-1

Citation: Chen R, Sun HQ, Chen L. Effect of retinal photocoagulation combined with Conbercept on the levels of vascular endothelial growth factor and SDF-1 in aqueous humor of DR patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(7):1178-1181

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病患者视力受损的主要原因, 主要表现为高血糖状态引起视网膜增厚病变, 若未及时治疗, 常可导致视力下降, 甚至致盲, 其发病率在糖尿病患者中可达 50%, 严重影响患者的身体健康^[1]。目前, 视网膜光凝术是 DR 常用的疗法, 可有效改善患者的病情, 但仍有部分患者术后出现视网膜新生血管, 从而导致疗效欠佳^[2]。而 DR 的视网膜新生血

表1 两组一般资料比较

组别	眼数	性别 (男/女,例)	患侧 (左/右,眼)	年龄 ($\bar{x}\pm s, a$)	病程 ($\bar{x}\pm s, a$)	空腹血糖 ($\bar{x}\pm s, mmol/L$)	糖化血红蛋白 ($\bar{x}\pm s, \%$)
光凝组	60	34/26	32/28	56.27±6.82	6.04±0.83	9.01±1.17	7.81±0.85
联合组	60	36/24	28/32	56.72±6.88	6.09±0.82	9.07±1.16	7.88±0.89
χ^2/t		0.137	0.533	0.360	0.332	0.282	0.441
P		0.711	0.465	0.719	0.740	0.778	0.660

注:光凝组:给予视网膜光凝术治疗;联合组:给予视网膜光凝术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗。

表2 两组术前术后房水 VEGF、SDF-1 比较

组别	眼数	VEGF(pg/mL)		SDF-1(mg/L)	
		术前	术后	术前	术后
光凝组	60	296.42±32.58	186.74±20.17 ^a	752.42±79.42	534.46±56.24 ^a
联合组	60	298.04±32.95	151.46±18.52 ^a	754.74±79.94	466.72±50.21 ^a
t		0.271	9.980	0.159	6.960
P		0.787	<0.001	0.874	<0.001

注:光凝组:给予视网膜光凝术治疗;联合组:给予视网膜光凝术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗。^a $P<0.05$ vs 同组术前。

管与多种因子异常表达有关,其中血管内皮生长因子(VEGF)、基质细胞衍生因子1(SDF-1)是重要的血管新生因子,在DR的视网膜新生血管中具有重要的作用,提示改善上述因子可成为新的治疗靶点^[3-4]。而康柏西普是一种新型抗VEGF药物,近年来被应用于多种新生血管性疾病治疗中,且具有良好的疗效,但关于其联合视网膜光凝术对DR患者VEGF、SDF-1的影响报道较少^[5]。对此,本研究通过给予DR患者视网膜光凝术联合康柏西普治疗,探讨其对患者VEGF、SDF-1的影响,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2016-09/2018-09本院收治的DR患者120例120眼,依据随机数字表分为联合组和光凝组,每组60例60眼。纳入标准:(1)经临床症状、病史、荧光素眼底血管造影(FFA)、光相干断层扫描(OCT)检查为DR且为单侧;(2)糖尿病病程>3a、患眼最佳矫正视力(BCVA)>0.1、DR分期为IV~VI期、眼压为10~21mmHg(1mmHg=0.133kPa)、黄斑中心视网膜厚度(CMT)>225 μ m且中心凹曲线消失;(3)年龄>18岁,无精神病史;(4)患者知情同意并签署知情同意书;本研究经伦理委员会审批通过。排除标准:(1)术前1mo血糖控制不佳(空腹血糖>11.0mmol/L)、有抗VEGF治疗史;(2)有高度近视及其他非DR眼底病;(3)有心、肝、肾等严重性疾病;(4)妊娠期、哺乳期女性。联合组和光凝组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

联合组给予视网膜光凝术联合康柏西普治疗,即消毒铺巾,盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉,开睑,经前房穿刺放液,固定眼球等准备,采用含康柏西普(10mg/mL,0.2mL,国药准字S20130012,成都康弘生物科技有限公司)的4.5号针注射器于角膜缘后4mm垂直眼球壁刺入玻璃体腔,轻柔缓慢注射0.05mL(0.5mg)后,轻柔缓慢退出针头,按压注射部位1min,无菌纱布覆盖,氧氟沙星滴眼液滴眼(4次/d,连用1wk),康柏西普治疗1次/wk,共3次;7d后行视网膜光凝术,即采用532眼底激光机对视网膜病变区行C形格栅状光凝,参数设置为弧形

光斑,波长532nm,光斑直径200 μ m,功率200mW,曝光时间0.1s,光斑间距50~100 μ m,≤500点/次,光凝范围为黄斑区C字形光凝(颞侧自上下血管弓至赤道部,视盘上下、鼻侧外1.5PD至赤道部),以产生III级激光光凝斑为准,1次/wk,共3~5次。光凝组给予与联合组相同的视网膜光凝术治疗,但不给予联合康柏西普玻璃体腔注射治疗。

1.2.2 指标观察

比较两组治疗后房水VEGF、SDF-1及BCVA、CMT、并发症。(1)房水VEGF、SDF-1:于术前、术后1d经前房穿刺取房水0.1~0.2mL置入无菌试管中,试剂盒均购自上海康朗生物科技有限公司,采用酶联免疫吸附法检测VEGF、SDF-1;(2)BCVA、CMT:于术前、术后1d,1mo行视力、FFA、OCT、眼底照相、B超等检测BCVA、CMT;(3)并发症:观察白内障、眼压升高(>25mmHg)等^[4-5]。

统计学分析:采用统计学软件SPSS22.0进行分析。计数资料以(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料的组间比较采用秩和检验,理论频数<5的采用Fisher确切概率法;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,重复测量资料采用重复测量方差分析,存在差异的进一步采用LSD- t 检验,符合正态分布的组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组房水 VEGF 和 SDF-1 比较

联合组和光凝组术前房水VEGF、SDF-1比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),联合组和光凝组术后房水VEGF、SDF-1均明显低于术前($P<0.05$),联合组术后房水VEGF、SDF-1明显低于光凝组,差异均有统计学意义($P<0.001$),见表2。

2.2 两组 CMT 比较

两组不同时间CMT比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 23.421, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间}} = 28.612, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{组间}\times\text{时间}} = 36.721, P_{\text{组间}\times\text{时间}} < 0.001$)。术前联合组和光凝组CMT比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后1、3mo联合组和光凝组CMT明显低于术前,且联合组CMT明显低于光凝组,差异均有统计学意义($P<0.001$),见表3。

表3 两组不同时间 CMT 比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo
光凝组	60	524.67±58.24	382.42±40.98 ^a	325.24±34.54 ^a
联合组	60	521.89±58.52	336.35±35.04 ^a	273.35±30.72 ^a
<i>t</i>		0.261	6.618	8.695
<i>P</i>		0.795	<0.001	<0.001

注:光凝组:给予视网膜光凝术治疗;联合组:给予视网膜光凝术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗。^a*P*<0.05 vs 同组术前。

表4 两组不同时间 BCVA 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo
光凝组	60	1.02±0.15	0.82±0.11 ^a	0.69±0.08 ^a
联合组	60	1.04±0.16	0.72±0.10 ^a	0.61±0.07 ^a
<i>t</i>		0.706	5.211	5.829
<i>P</i>		0.482	<0.001	<0.001

注:光凝组:给予视网膜光凝术治疗;联合组:给予视网膜光凝术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗。^a*P*<0.05 vs 同组术前。

2.3 两组 BCVA 比较 两组不同时间 BCVA 比较,差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 28.914, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间}} = 38.108, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 49.517, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.001$)。术前联合组和光凝组 BCVA 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 1、3mo 联合组和光凝组 BCVA 值明显低于术前,且联合组 BCVA 值明显低于光凝组,差异均有统计学意义 ($P < 0.001$),见表 4。

2.4 两组并发症比较 两组术后均未出现白内障。联合组术后眼压升高 4 眼 (6.7%),光凝组 3 眼 (5.0%)。两组并发症发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.152, P = 1.000$)。

3 讨论

DR 是糖尿病患者常见的并发症,由糖尿病高血糖导致视网膜循环障碍而引起血-视网膜屏障受损所致,近年来随着人们生活饮食改变,其发病逐年增加,可引起视网膜牵拉性脱离、玻璃体积血、纤维血管膜增生等而致视力下降,严重者致盲,严重影响患者的正常生活^[6-7]。

目前,DR 的治疗方法有多种,其中视网膜光凝术是常用且有效的方法之一,通过激光的凝固效应可有效减少扩张的毛细血管的渗漏或封闭渗漏的微血管,并可有效破坏视网膜外层组织而减少其需氧量,促使新生血管消退,有助于改善血管内皮细胞屏障功能^[8-9];但受术后视网膜毛细血管内皮损害,眼内新生血管异常及新生血管膜、视网膜增殖膜与视网膜紧密连接等影响,部分患者常难以有效清除病灶组织,从而导致疗效欠佳^[10-11]。而近年来,相关研究显示,DR 的主要病理改变为视网膜缺血及视网膜广泛无灌注使血管生长因子激活,导致新生血管、增殖性纤维膜过快过多而侵袭玻璃体并牵拉视网膜,提示抗血管新生治疗对 DR 疗效具有积极的作用^[12-13]。而康柏西普是一种新型抗 VEGF 的融合蛋白,可抑制机体 VEGF 与受体结合而抑制新生血管形成,在新生血管相关疾病治疗中的疗效已逐渐被认可^[14-15]。

本研究结果显示,联合组和光凝组术后房水 VEGF、SDF-1 明显低于术前,联合组术后房水 VEGF、SDF-1 明显低于光凝组,表明视网膜光凝术联合康柏西普能够有效

降低 DR 患者房水 VEGF、SDF-1。这可能是由于 VEGF 是一种特异性血管生成因子,具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用;而 SDF-1 是趋化因子蛋白家族中的一员,可具有趋化细胞生长、增殖的作用;VEGF、SDF-1 在 DR 的发生发展中,可共同参与眼内血管的异常新生,故可有效反映 DR 血管新生状况^[6-7]。而在本研究单独视网膜光凝术中,能够通过激光的凝固效应而抑制或封闭 DR 患者眼内渗漏的微血管,并破坏视网膜增殖膜而促使新生血管消退,有助于减少 VEGF、SDF-1 等血管生成因子的产生。而本研究联合康柏西普治疗后,可能由于通过先于玻璃体腔内注射康柏西普通过靶向的抑制,阻断 DR 患者眼内血管生成因子的活性,尤其是可能能够有效抑制 VEGF 等因子的产生而减少了眼内血管的异常新生,并可能抑制了 SDF-1 等刺激血管新生的因子产生;再配合视网膜光凝术治疗,能够产生疗效叠加的作用,从而更有效地降低了患者房水 VEGF、SDF-1。同时,本研究中,术后 1、3mo 联合组和光凝组 CMT、BCVA 值明显低于术前,且联合组 CMT、BCVA 值明显低于光凝组,此结果与 Kaewput 等^[9]、付浴东等^[10]研究相似,表明视网膜光凝术联合康柏西普能够有效改善 DR 患者 CMT、BCVA。这可能是由于在本研究单纯视网膜光凝术治疗 DR 中,虽能够通过激光的凝固效应减少了患者 VEGF、SDF-1 等血管生成因子的产生,有效地促使了新生血管消退,从而减少了眼内血管新生对视网膜的损害而改善了 CMT、BCVA;但仍有部分患者难以有效清除眼内血管新生而影响了疗效。而本研究联合康柏西普治疗中,可能由于通过康柏西普的抗 VEGF 作用,能够有效地抑制 DR 患者 VEGF、SDF-1 等血管生成因子分泌,使 VEGF、SDF-1 促进血管新生的作用下降,再配合视网膜光凝术治疗,能够进一步更有效地抑制眼内血管生成,使视网膜新生血管发生不同程度的萎缩和消退,有助于更有效地促使新生血管消退而更有效地解除新生血管、增殖性纤维膜等对视网膜的损害,从而更有效地改善患者 CMT、BCVA。此外,本研究联合组和光凝组并发症发生率比较无统计学差异,此结果与李高春等^[8]研究相似,提示视网膜光凝术联合康柏西普治疗 DR 患者的安全性好。这可能是由于本研究在联合康柏西普治疗中,注意准确采用 4.5 号针注射器于角膜缘后 4mm 垂直眼球壁刺入玻璃体腔,且注射操作注意轻柔缓慢,故未对 DR 患者眼内组织造成严重损伤,未明显增加患者白内障、眼压升高等并发症的发生。

综上所述,视网膜光凝术联合康柏西普可有效降低 DR 患者房水 VEGF、SDF-1,有利于提高患者治疗疗效,且安全性好。

参考文献

- 杨乐, 薛雨顺, 石蕊. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合超全视网膜光凝治疗视盘新生血管型糖尿病视网膜病变. 国际眼科杂志 2018; 18(9):1710-1712
- Xu Y, Rong A, Xu W, et al. Comparison of 12-month therapeutic effect of conbercept and ranibizumab for diabetic macular edema: a real-life clinical practice study. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 158
- 王智勇, 刘雨萍, 高永峰. 糖尿病视网膜病变患者血清 Gas6、SDF-1 α 和 SDF-1 β 变化及意义. 国际眼科杂志 2017; 17(5): 861-864
- 牛红霞, 吉昂. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效观察. 解放军医学杂志 2018; 43(3): 268-270

5 Miller CG, Budoff G, Jeng - Miller KW, *et al.* Retina specialists treating diabetic macular edema recommend different approaches for patients than they would choose for themselves. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(6):544-554

6 高静, 刘晓, 王敏哲, 等. VEGF, SDF-1 在糖尿病视网膜血管病变发生、发展中的作用及机制. *新疆医科大学学报* 2016; 39(10): 1286-1290

7 Grauslund J. Vascular endothelial growth factor inhibition for proliferative diabetic retinopathy: Et tu, Brute? *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):757-758

8 李高春, 林咸平, 王乐丹, 等. 视网膜光凝术联合药物治疗糖尿病视网膜病变疗效及其对血管内皮生长因子、类胰岛素一号增长因子的影响. *中国基层医药* 2018;25(8):965-968

9 Kaewput W, Thongprayoon C, Rangsin R, *et al.* Associations of renal function with diabetic retinopathy and visual impairment in type 2 diabetes: A multicenter nationwide cross-sectional study. *World J Nephrol* 2019;8(2):33-43

10 付浴东, 王萍, 江莉, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗、全视网膜激光

光凝对增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割手术及治疗效果的影响. *中华眼底病杂志* 2015;31(2):143-146

11 Khansari MM, O'Neill W, Penn R, *et al.* Automated fine structure image analysis method for discrimination of diabetic retinopathy stage using conjunctival microvasculature images. *Biomed Opt Express* 2016;7(7):2597-2606

12 王琛, 李东豪, 闻毅颀. 玻璃体内注射康柏西普联合周边视网膜选择性光凝治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及安全性. *眼科新进展* 2016;36(5):471-473

13 Pérez-Argandoña E, Verdaguer J, Zacharías S, *et al.* Preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy patients undergoing vitrectomy-First update. *Medwave* 2019;19(1):e7512

14 吴志勇, 姚宜, 闵云花, 等. 康柏西普辅助微创玻璃体切除术治疗增生性糖尿病视网膜病变的临床观察. *临床眼科杂志* 2017;25(2):141-144

15 Luo WJ, Zhang WF. The relationship of blood cell-associated inflammatory indices and diabetic retinopathy: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol* 2019;12(2):312-323

国际眼科杂志中文版(IES)近5年影响因子趋势图

