

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.10.007
文章编号: 1005-8982 (2022) 10-0036-06

糖尿病专题·论著

抗血管内皮细胞生长因子治疗糖尿病性 黄斑水肿的疗效及光学相干断层扫描 血管造影结果分析*

巨朝娟, 张骞颖, 邢朋欣, 石笑楠, 张新

(河北医科大学第一医院 眼科, 河北 石家庄 050031)

摘要: **目的** 分析抗血管内皮细胞生长因子(VEGF)治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)的疗效及光学相干断层扫描血管造影(OCTA)结果。**方法** 选取2018年4月—2021年4月在河北医科大学第一医院接受治疗的DME患者80例(130眼)。将患者分为A组和B组, 每组40例(分别为70眼、80眼)。A组给予曲安奈德治疗, B组给予康柏西普治疗。记录两组治疗前、治疗后1个月及治疗后3个月的最佳矫正视力(BCVA)和眼内液白细胞介素6(IL-6)、一氧化氮合酶(NOS)水平, 并采用OCTA检查治疗前、治疗后1个月及治疗后3个月黄斑中心凹旁厚度(PMT)、黄斑中心厚度(FMT)、中心视网膜厚度(CRT)及中心凹无血管区面积(FAZ)。**结果** 两组治疗前、治疗后1个月、治疗后3个月的BCVA比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果显示: ①不同时间点的BCVA有差异($P < 0.05$); ②两组BCVA有差异($P < 0.05$), B组治疗后3个月BCVA值较A组低; ③两组BCVA变化趋势有差异($P < 0.05$)。两组治疗前、治疗后1个月、治疗后3个月的PMT、FMT比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果显示: ①不同时间点的PMT、FMT有差异($P < 0.05$); ②两组PMT、FMT有差异($P < 0.05$), A组治疗后较B组厚; ③两组PMT、FMT变化趋势有差异($P < 0.05$)。两组治疗前、治疗后1个月、治疗后3个月的眼内液IL-6、NOS比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果显示: ①不同时间点的眼内液IL-6、NOS有差异($P < 0.05$); ②两组眼内液IL-6、NOS有差异($P < 0.05$); ③两组眼内液IL-6、NOS变化趋势有差异($P < 0.05$)。**结论** 抗VEGF治疗DME可有效改善视网膜膜渗漏及黄斑水肿, 降低炎症水平, OCTA定量分析可提供可靠的检测结果。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿; 血管内皮细胞生长因子; 光学相干断层扫描血管造影; 康柏西普

中图分类号: R774.5

文献标识码: A

Efficacy of anti-vascular endothelial cell growth factor treatment for diabetic macular edema and the value of optical coherence tomography angiography in the outcome measurement*

Chao-juan Ju, Qian-ying Zhang, Peng-xin Xing, Xiao-nan Shi, Xin Zhang
(Department of Ophthalmology, The First Hospital of Hebei Medical University,
Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

Abstract: Objective To analyze the efficacy of anti-vascular endothelial cell growth factor (VEGF)

收稿日期: 2022-02-23

* 基金项目: 河北省2021年度医学科学研究课题(No: 20210842)

[通信作者] 张新, E-mail: Doretorzhangxin@163.com

treatment for diabetic macular edema (DME) and the value of optical coherence tomography angiography (OCTA) in the outcome measurement. **Methods** Eighty DME patients (130 eyes) treated in the First Hospital of Hebei Medical University from April 2018 to April 2021 were divided into two groups, in which group A (40 patients, 70 eyes) was treated with verteporfin and group B (40 patients, 80 eyes) with conbercept. The best corrected visual acuity (BCVA) and the levels of interleukin-6 (IL-6) and nitric oxide synthase (NOS) in the intraocular fluid before the treatment, 1 month after the treatment and 3 months after the treatment were recorded. Besides, the parafoveal thickness (PFT), central macular thickness (CMT), central retinal thickness (CRT) and foveal avascular zone (FAZ) were measured via OCTA. **Results** There was no significant difference in BCVA between two groups before treatment and 1 month after treatment ($P > 0.05$), while BCVA after 3 months of treatment was lower in the group B relative to that in the group A ($P < 0.05$). As shown in the repeated measures analysis of variance, BCVA before the treatment, 1 month after the treatment and 3 months after the treatment were different ($P < 0.05$), and BCVA was different between the two groups ($P < 0.05$). Besides, the change trend of BCVA was also different between the two groups ($P < 0.05$). The PFT and CMT were different among the time points and between the groups, and they were higher in the group A than those in group B after treatment ($P < 0.05$). The change trends of PFT and CMT were different between the two groups ($P < 0.05$). The CRT and FAZ were also different among the time points ($P < 0.05$) and between the two groups ($P < 0.05$), and those in the group A were higher compared with the group B after treatment ($P < 0.05$). The change trends of CRT and FAZ were different between the two groups ($P < 0.05$). As for the levels of IL-6 and NOS in the intraocular fluid, they were different among the time points ($P < 0.05$) and between the groups ($P < 0.05$), and their change trends differed between the two groups as well ($P < 0.05$). **Conclusions** Anti-VEGF treatment effectively mitigates retinal blood leakage and macular edema as well as the inflammation in DME. In addition, quantitative OCTA analysis provides reliable results for assessing the therapeutic efficacy of anti-VEGF treatment.

Keywords: diabetic macular edema; vascular endothelial cell growth factor; optical coherence tomography angiography; conbercept

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病视网膜病变患者视力受损的重要原因之一。其主要原因是慢性进行性糖尿病引发视网膜微血管渗漏及阻塞, 导致眼底病变^[1-2]。早期 DME 的治疗多采用激光法, 虽可降低 DME 患者发生中度视力丧失的风险, 但对视力的恢复效果甚微^[3-5]。有研究表明, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 参与 DME 的发生、发展, 且是治疗 DME 的重要靶目标^[6-7]。目前, 抗 VEGF 药物作为治疗 DME 的一线方式, 可有效阻止 VEGF 与特异性受体结合, 阻断跨膜级联反应, 减轻毛细血管渗漏, 促进黄斑水肿消退, 改善患者视力^[8]。光学相干断层扫描血管造影 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 是诊断 DME 的金标准, 具有无创、迅速等特点, 可对视网膜、脉络膜微血管结构进行扫描识别, 从而精确量化黄斑区视网膜毛细血管密度及中心凹无血管区域面积^[9]。本研究基于 OCTA 技术, 定量分析抗 VEGF 药物康柏西普 2 治疗 DME 的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性随机对照试验, 选取 2018 年 4 月—2021 年 4 月在河北医科大学第一医院接受治疗的 DME 患者 80 例 (130 眼)。将患者分为 A 组、B 组, 均 40 例 (分别为 70 眼、80 眼)。A 组男性 24 例, 女性 16 例; 年龄 43 ~ 68 岁, 平均 (58.74 ± 7.26) 岁; 糖尿病病程 5 ~ 21 年, 平均 (14.72 ± 3.23) 年; 平均糖化血红蛋白 (8.39 ± 1.26)%; 合并高血压 12 例。B 组男性 26 例, 女性 14 例; 年龄 41 ~ 69 岁, 平均 (58.65 ± 7.34) 岁; 糖尿病病程 5 ~ 22 年, 平均 (14.88 ± 3.15) 年; 平均糖化血红蛋白 (8.31 ± 1.30)%; 合并高血压 11 例。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南》^[10]中相关标准, 且经 OCTA 确诊; ②无瘢痕及增生组织; ③中心视网膜厚度 > 250 μm;

④患者知情并签署同意书。

1.2.1 排除标准 ①既往接受手术、视网膜激光光凝、药物治疗者；②合并其他眼底疾病者；③对本次治疗药物过敏者；④合并传染性疾病及多脏器功能障碍者；⑤妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 方法

A组给予曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司,国药准字H53021604)治疗,将0.5%盐酸丙美卡因滴眼液涂于表面麻醉,再将0.1 mL曲安奈德注射液注入玻璃体内,1次/月,共3次。B组给予康柏西普眼用注射液(成都康弘生物科技有限公司,国药准字S20130012)治疗,每次玻璃体内注射0.05 mL,1次/月,持续3个月。

采用国际标准小数视力表检查最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),记录时换算为最小分辨角对数视力。选择尼德克RS-330光学相干断层扫描仪进行检查,给予患者5%托吡卡胺滴眼液(广东恒健制药有限公司,国药准字H20198011)充分散瞳,指导患者前额与下颌置于机器前额托及下颌托处,并注视前方十字标,叮嘱患者不要眨眼及头位偏移。选择OCTA的AngioPlex模式对黄斑区进行横向及纵向十字扫描,范围为3 mm×3 mm;选择清晰的视网膜毛细血管图像进行分层处理。对黄斑中心凹旁厚度(paracal foveal thickness, PMT)、黄斑中心厚度(center thickness of macular, FMT)、中心视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)及中心凹无血管区面积(foveal avascular zone, FAZ)进行定量测量。

患者开睑后,使用碘伏稀释液0.5 g/L对结膜囊进行消毒,用无菌生理盐水反复冲洗,使用1 mL一次性塑料无菌针管带9 F针头,于5点位角膜缘内1 mm处进针,于显微镜下眼球穿刺抽取眼内液,获得

0.2 mL未稀释的前房液,置于消毒并硅化的0.5 mL Eppendorf管中,置入-80℃冰箱冷冻待测,采用酶联免疫吸附试验测定白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)水平。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后BCVA比较

两组治疗前、治疗后1个月、治疗后3个月的BCVA比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的BCVA有差异($F = 6.453, P = 0.000$);②两组BCVA有差异($F = 11.359, P = 0.000$);③两组BCVA变化趋势有差异($F = 9.694, P = 0.000$)。见表1。

表1 两组治疗前后BCVA比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
A组	0.73 ± 0.15	0.58 ± 0.19 [†]	0.50 ± 0.12 [†]
B组	0.70 ± 0.17	0.54 ± 0.18 [†]	0.43 ± 0.10 [†]

注:†与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后PMT、FMT比较

两组治疗前、治疗后1个月、治疗后3个月的PMT、FMT比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的PMT、FMT有差异($F = 11.448$ 和 12.542 ,均 $P = 0.000$);②两组PMT、FMT有差异($F = 8.286$ 和 9.418 ,均 $P = 0.000$),A组治疗后较B组厚;③两组PMT、FMT变化趋势有差异($F = 9.457$ 和 8.463 ,均 $P = 0.000$)。见表2。

表2 两组治疗前后PMT、FMT水平比较 ($n = 40, \mu\text{m}, \bar{x} \pm s$)

组别	PMT			FMT		
	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
A组	337.62 ± 39.71	300.43 ± 28.65 [†]	288.42 ± 21.37 [†]	328.43 ± 44.65	279.42 ± 28.81 [†]	238.47 ± 18.65 [†]
B组	340.16 ± 38.65	282.76 ± 27.31 [†]	268.35 ± 19.34 [†]	331.26 ± 45.13	264.37 ± 26.58 [†]	216.59 ± 17.36 [†]

注:†与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后 CRT、FAZ 比较

两组治疗前、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月的 CRT、FAZ 比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 CRT、FAZ 有差异 ($F=15.344$ 和 17.623 , 均 $P=0.000$); ②两组 CRT、FAZ 有差异 ($F=12.313$ 和 10.485 , 均 $P=0.000$), A 组治疗后较 B 组厚; ③两组 CRT、FAZ 变化趋势有差异 ($F=17.352$ 和 21.116 , 均 $P=0.000$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后眼内液 IL-6、NOS 水平比较

两组治疗前、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月的眼内液 IL-6、NOS 水平比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的眼内液 IL-6、NOS 水平有差异 ($F=12.537$ 和 8.931 , 均 $P=0.000$); ②两组眼内液 IL-6、NOS 水平有差异 ($F=9.868$ 和 24.262 , 均 $P=0.000$); ③两组眼内液 IL-6、NOS 水平变化趋势有差异 ($F=16.418$ 和 32.116 , 均 $P=0.000$)。见表 4。

表 3 两组治疗前后 CRT、FAZ 比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	CRT/ μm			FAZ/ mm^2		
	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
A 组	436.85 ± 50.23	385.62 ± 40.73 [†]	360.74 ± 24.32 [†]	0.36 ± 0.07	0.30 ± 0.05 [†]	0.27 ± 0.07 [†]
B 组	441.26 ± 51.48	360.27 ± 36.73 [†]	336.58 ± 20.20 [†]	0.38 ± 0.06	0.27 ± 0.06 [†]	0.22 ± 0.05 [†]

注: †与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表 4 两组治疗前后眼内液 IL-6、NOS 水平比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/(pg/mL)			NOS/(u/mL)		
	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
A 组	11.20 ± 2.85	10.15 ± 1.60 [†]	9.34 ± 1.46 [†]	35.85 ± 8.63	50.24 ± 14.37 [†]	73.48 ± 22.37 [†]
B 组	11.24 ± 3.14	8.58 ± 1.31 [†]	8.20 ± 1.18 [†]	36.41 ± 7.82	69.44 ± 20.02 [†]	109.25 ± 28.42 [†]

注: †与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

由于糖尿病患者长期受到高血糖的刺激, 易导致血流动力学发生变化, 血管内皮细胞及周细胞出现损伤, 视网膜组织处于缺血缺氧环境中, 受损的微血管渗出蛋白质、液体会在黄斑周围区域大量聚集, 造成黄斑肿胀、增厚、损伤^[11]。此外, 长期处于高糖状态可造成炎症因子及细胞表达因子上调, VEGF 过度表达, 血视网膜屏障受到破坏及血管通透性增强, 增加 DME 发生风险^[12]。因此, 抗 VEGF 药物已成为治疗本病的一线药物。

OCTA 属于一种非侵入式的检查方式, 不仅可为视网膜、脉络膜微血管结构提供精准的三维图像, 准确评估 DME, 还避免了以往眼底血管荧光造影存在渗漏荧光素与荧光遮蔽的问题, 使诊断结果更为精准^[13]。RITA 等^[14]在一项 Meta 研究中报道, 高血压患者黄斑微血管稀疏, 中心凹及旁血管密度降低, 中心凹无血管区面积增加, 疾病的持续时间

和严重程度可能与微血管稀少有关, 充分说明 OCTA 可为高血压患者的疾病评估与诊断提供重要参考。

曲安奈德注射液属于肾上腺皮质激素类药物, 具有较强的抗炎及变态反应作用, 能减轻充血、降低毛细血管的通透性, 对炎症细胞向炎症部位的移动起到抑制作用。康柏西普作为靶向抗 VEGF 药物, 可有效抑制血管内皮细胞生长因子 A 的活性, 在最大程度上减少血管渗漏导致的渗出及水肿等。有研究表明, 康柏西普可阻滞 VEGF 与其受体的结合, 从而抑制血管新生及内皮细胞的增殖, 达到治疗的目的^[15-16]。李彬彬等^[17]研究发现, 康柏西普联合阿托伐他汀有助于改善高脂合并 DME 患者血脂代谢, 减轻黄斑区硬性渗出及黄斑水肿, 改善视力。吴定勇等^[18]研究报道, 抗 VEGF 药物可促使 DME 患者鼻侧睫状后动脉血流动力学、PMT 发生改变, 均与本研究结论近似。

IL-6 属于免疫炎症因子之一, 具有诱导急性蛋白、免疫应答、调节神经内分泌及造血系统等生物活性。临床已有多项报道表明, IL-6 可能通过旁分泌作用促进 DME 患者血管通透性的增加, 且会改变内皮细胞形态, 导致微血管闭塞^[9]。NOS 为一氧化氮合成的关键酶, 可舒张血管, 最大程度上避免血管平滑肌发生不正常迁移, 起到保护血管、改善眼底血液循环的作用。本研究结果提示, 抗 VEGF 药物康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿利于降低 DME 患者眼内液 IL-6 水平, 提高 NOS 活性, 进而延缓病情进展。这主要是由于抗 VEGF 药物康柏西普可保持视网膜血液循环处于正常状态, 有利于缓解缺氧、缺血微环境, 从而有效抑制炎症因子的生成; 此外, 抗 VEGF 药物康柏西普能够舒张血管, 减少白细胞与血小板的损伤, 提高 NOS 的活性^[20-21]。

综上所述, 抗 VEGF 药物康柏西普应用于 DME 的治疗中可有效改善视网膜渗漏及黄斑水肿情况, 降低炎症水平, 而 OCTA 定量分析可提供可靠的检测结果。

参 考 文 献 :

- [1] QUERQUES G, BORRELLI E, BATTISTA M, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetes: focus on microaneurysms[J]. *Eye*, 2020, 35(1): 142-148.
- [2] AHMED R A, MUNESWAR G N, SWETHA V, et al. Association of intravitreal aflibercept with optical coherence tomography angiography vessel density in patients with proliferative diabetic retinopathy secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmology*, 2020, 138(8): 851-857.
- [3] MIN S K, HWANG J M, YANG H K, et al. Morphologic features of buried optic disc drusen on en face optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography[J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 219: 367-368.
- [4] 任晓慧, 高自清. OCTA 观察糖尿病性黄斑水肿经抗 VEGF 治疗后黄斑区视网膜厚度和血流的变化[J]. *临床眼科杂志*, 2020, 28(3): 202-205.
- [5] MOUSAVI E, KAFIEH R, RABBANI H. Classification of dry age-related macular degeneration and diabetic macular edema from optical coherence tomography images using dictionary learning[J]. *IET Image Processing*, 2020, 57(3): 287-296.
- [6] 马若璇, 冉振龙, 张月玲, 等. 玻璃体内注射康柏西普对糖尿病性黄斑水肿患者黄斑区视网膜血管密度和中心凹无血管区面积的影响[J]. *眼科新进展*, 2020, 40(4): 365-368.
- [7] GREIG E C, BRIGELL M, CAO F, et al. Macular and peripapillary octa metrics predict progression in diabetic retinopathy: a sub-analysis of time-2b study data[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2020, 219: 66-76.
- [8] Fard M A, Subramanian P S. Morphologic features of buried optic disc drusen on en face optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2020, 213: 125-133.
- [9] SUN Z, YANG D, TANG Z, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review[J]. *Eye*, 2020, 35(1): 149-161.
- [10] 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.
- [11] KHALID H, SCHWARTZ R, NICHOLSON L, et al. Widefield optical coherence tomography angiography for early detection and objective evaluation of proliferative diabetic retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 105(1): 118-123.
- [12] VUJOSEVIC S, TOMA C, VILLANI E, et al. Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: oct and oct-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids[J]. *Acta Diabetologica*, 2020, 57(3): 287-296.
- [13] DI Y, LI Z Q, YE J J, et al. The fellow eye effect of unilateral intravitreal conbercept injections in eyes with diabetic macular edema[J]. *Acta Diabetologica*, 2020, 57(8): 1001-1007.
- [14] RITA A, ANDRÉ F, EBRAHIM B, et al. Application of optical coherence tomography angiography macular analysis for systemic hypertension. a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Hypertens*, 2021: DOI: 10.1093/ajh/hpab172..
- [15] CHEN C X, LIU M L, CAO K, et al. Diagnostic value of optical coherence tomography angiography for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmic Res*, 2020, 64(5): 704-712.
- [16] VARADARAJAN A V, BAVISHI P, RUAMVIBOONSUK P, et al. Predicting optical coherence tomography-derived diabetic macular edema grades from fundus photographs using deep learning[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 130.
- [17] 李彬彬, 胡莉群, 谭美华, 等. 康柏西普联合阿托伐他汀治疗高脂血症合并糖尿病性黄斑水肿的疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(22): 41-43.
- [18] 吴定勇. 抗血管内皮生长因子治疗糖尿病性黄斑水肿的效果观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(23): 106-109.
- [19] HE F, YU W H. Longitudinal neovascular changes on optical coherence tomography angiography in proliferative diabetic retinopathy treated with panretinal photocoagulation alone versus with intravitreal conbercept plus panretinal photocoagulation: a pilot study[J]. *Eye*, 2020, 34(8): 1413-1418.
- [20] 徐娜, 高荣玉, 徐鑫彦, 等. 玻璃体腔注射康柏西普对视网膜分支静脉阻塞引发的不同类型黄斑水肿的疗效[J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(8): 619-624.

[21] YOSHIDA S, KUBO Y, KOBAYASHI Y, et al. Increased vitreous concentrations of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular oedema[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(7): 960-966.

(李科 编辑)

本文引用格式: 巨朝娟, 张骞颖, 邢朋欣, 等. 抗血管内皮细胞生长因子治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效及光学相干断层扫描血管造影结果分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 36-41.

Cite this article as: JU C J, ZHANG Q Y, XING P X, et al. Efficacy of anti-vascular endothelial cell growth factor treatment for diabetic macular edema and the value of optical coherence tomography angiography in the outcome measurement[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(10): 36-41.