

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.01.004
文章编号: 1005-8982 (2023) 01-0019-05

糖尿病专题·论著

多点扫描矩阵激光联合康柏西普治疗重度非增殖型糖尿病视网膜病变的临床效果观察*

尚彦霞¹, 解世朋², 曹晓禄¹, 李欢¹, 马莉珍³, 王莉菲⁴

(河北省眼科医院 1.糖尿病眼病科, 2.中医眼科, 3.医务科, 4.眼底外科, 河北 邢台 054001)

摘要: 目的 观察多点扫描矩阵激光联合康柏西普治疗重度非增殖型糖尿病视网膜病变的临床疗效。
方法 选取2019年1月—2022年1月河北省眼科医院诊治的重度非增殖型糖尿病视网膜病变患者76例, 随机分为对照组(38例, 康柏西普治疗)和联合组(38例, 康柏西普联合多点扫描矩阵激光治疗)。比较治疗前, 治疗后1个月、3个月、6个月后两组最佳矫正视力(BCVA)字符提高数、黄斑中心凹厚度(CMT); 比较两组的临床疗效和不良反应。
结果 两组治疗前, 治疗后1个月、3个月、6个月的BCVA字符提高数及CMT比较, 结果: ①不同时间点的BCVA字符提高数、CMT有差异($P < 0.05$); ②两组的BCVA字符提高数、CMT有差异($P < 0.05$), 联合组与对照组相比BCVA字符提高数比较多, 相对视力改善效果较好, CMT比较低, 相对黄斑区改善效果较好; ③两组的BCVA字符提高数、CMT变化趋势有差别($P < 0.05$)。两组总有效率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 联合组高于对照组。两组随访期间均未发生与治疗相关的严重不良反应。联合组注射后一过性眼压升高及局部球结膜下出血各1例, 未处理即在1周内恢复正常。
结论 多点扫描矩阵激光联合康柏西普可改善重度非增殖型糖尿病视网膜病变视力及黄斑水肿, 提高临床疗效, 且安全可靠。

关键词: 重度非增殖型糖尿病视网膜病变; 多点扫描矩阵激光; 康柏西普

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Clinical observation of multi-point scanning matrix laser combined with Conbercept in treatment of severe non-proliferative diabetic retinopathy*

Shang Yan-xia¹, Xie Shi-peng², Cao Xiao-lu¹, Li Huan¹, Ma Li-zhen³, Wang li-fei⁴

(1. Department of Ophthalmology of Diabetes, 2. Department of Ophthalmology of Traditional Chinese Medicine, 3. Department of Medical, 4. Department of Fundus Surgery, Hebei Eye Hospital, Xingtai, Hebei 054001, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of multi-point scanning matrix laser combined with Conbercept in the treatment of severe non-proliferative diabetic retinopathy. **Methods** Seventy-six patients with severe non-proliferative diabetic retinopathy who visited our hospital from January 2019 to January 2022 were selected and randomly divided into the control group (38 cases, treated with conbercept) and the combined group (38 cases, multi-point scanning matrix laser treatment combined with conbercept therapy). The best corrected visual acuity (BCVA) character improvement, central macular thickness (CMT) before treatment, 1, 3, and 6 months after

收稿日期: 2022-10-02

* 基金项目: 河北省重点研发计划项目(No: 19277710D); 河北卫健委适宜跟踪项目(No: G2019056); 邢台市科技支撑计划项目(No: 2017ZZ013)

[通信作者] 王莉菲, E-mail: wlfhb@126.com; Tel: 15631901807

treatment between the two groups were compared. The clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group 1, 3, and 6 months after treatment, the improvement of BCVA characters and CMT showed: There were differences in BCVA character improvement and CMT between different time points ($P < 0.05$); There were differences in the improvement of BCVA characters and CMT between the control group and the combined group ($P < 0.05$); Compared with the control group, the combined group increased more BCVA letters, had better relative visual acuity improvement, lower CMT, better relative macular improvement effect; The change trend of BCVA or CMT character improvement were different between the control group and the combined group ($P < 0.05$). The total effective rate of the two groups was significantly different ($P < 0.05$), and the combined group was higher than that of the control group. No serious adverse reactions related to treatment occurred during follow-up in both groups. There were 1 case of transient intraocular pressure increase and 1 case of local subconjunctival hemorrhage in the combined group after injection, which returned to normal within 1 week without treatment. **Conclusion** Multi-point scanning matrix laser combined with Conbercept can improve severe non-proliferative diabetic retinopathy visual acuity and macular edema, improve clinical efficacy, and is safe and reliable.

Keywords: severe nonproliferative diabetic retinopathy; multi-spot scanning matrix laser; Conbercept

糖尿病视网膜病变是2型糖尿病高发血管微循环并发症之一，其通过损伤血管内皮细胞功能，破坏视网膜血管屏障，从血管新生、形成血管瘤、黄斑水肿逐渐累及视网膜，是致盲的主要原因之一^[1]。因此，对糖尿病视网膜病变进行早期治疗至关重要。根据视网膜上是否有新生血管网糖尿病视网膜病变分为非增殖型和增殖型两种。目前临床治疗重度非增殖型糖尿病视网膜病变以激光光凝为主，可有效减轻黄斑水肿及视力损害，阻滞其向增殖型发展，但传统激光光凝易导致视网膜瘢痕化，并破坏光感受器细胞，形成视野暗点^[2-3]。多点扫描矩阵激光是一种新型激光技术，相较于传统激光术，具有曝光快、能量密度低及精准定位等优势，临床接受度越来越高^[4]。康柏西普通过与抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体结合抑制VEGF活性及血管新生，药效强、效果持久，在早产儿视网膜病变、新生血管性青光眼等眼底血管性疾病中应用广泛^[5-6]。本研究选取76例重度非增殖型糖尿病视网膜病变患者为研究对象，观察多点扫描矩阵激光联合康柏西普对重度非增殖型糖尿病视网膜病变的临床疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2019年1月—2022年1月河北省眼科医院诊治的重度非增殖型糖尿病视网膜病变患者76例，随机分为对照组和联合组，每组38例。对照组男

性21例，女性17例；年龄45~73岁，平均 (62.51 ± 8.64) 岁；2型糖尿病病程5.5~23.0年，平均 (12.47 ± 3.21) 年；糖尿病视网膜病变病程3~12年，平均 (6.39 ± 1.02) 年。联合组男性22例，女性16例；年龄43~74岁，平均 (61.75 ± 9.33) 岁；2型糖尿病病程6~22年，平均 (12.76 ± 3.14) 年；糖尿病视网膜病变病程2.5~13.0年，平均 (6.88 ± 1.11) 年。两组一般资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准：①符合《眼科疾病诊断治疗学》的重度非增殖型糖尿病视网膜病变诊断标准^[7]，经眼部影像学检查证实；②屈光度数 $\leq \pm 3.00$ D，最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)为0.1~0.4；③单眼病变；④精神正常，可配合治疗与随访。排除标准：①合并视网膜静脉阻塞、病理性高度近视、葡萄膜炎、黄斑裂孔或青光眼等眼病；②眼部手术史或眼底疾病治疗史；③玻璃体大面积积血、机化或增殖者；④荧光素眼底血管造影结果显示毛细血管无灌注或黄斑拱环扩大者；⑤屈光介质浑浊，对眼底治疗及观察具有影响；⑥视网膜脱离者；⑦有既往激光光凝治疗史及玻璃体注射治疗史；⑧主要器官功能不全；⑨妊娠期、哺乳期患者。本研究经医院医学伦理委员会审核批准，所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

对照组采用康柏西普治疗。注射前3 d经0.5%盐酸左氧氟沙星滴眼液(四川禾亿制药有限公司生产,国药准字:H20217124,规格:0.3 mL:1.464 mg)滴眼,4次/d。表皮麻醉,消毒眼睑、铺巾,开睑

器开眼睑,在结膜囊位置滴加 5% 聚维酮碘[北京艾尔瑞宜科技有限公司生产,粤卫消证字(2019)-11-第 0018 号,规格:1%],持续 90 s,生理盐水冲洗,距离角巩膜缘 4 mm 处采用 29 G 针垂直进针,向玻璃体中注射康博西普 0.5 mg/50 μ L。注射完成后用湿润的棉签按压,抗生素处理后用纱布覆盖。使用抗生素滴眼液,4 次/d,连续使用 3 d。

联合组在对照组的基础上联合多点扫描矩阵激光治疗。选用 IQ 577 眼科半导体激光光凝仪(美国 IRIDEX 公司)及 TOPCON PASCAL 多点扫描矩阵激光器(日本拓普康株式会社),先行多点扫描矩阵激光,全视网膜激光光凝,如有黄斑水肿用微脉冲激光治疗黄斑水肿。微脉冲激光治疗:在黄斑区外视网膜行激光能量滴定,逐渐增加激光频率,至视网膜可观察到淡灰色 I 级光斑,记录激光频率,连续输出,曝光时间 0.05 s。多点发射,减半激光频率,激光 0.17 ms,间歇 1 ms,占空比 15%。全视网膜光凝:采用 4 \times 4 多点扫描矩阵模式,1 次性完成治疗,光斑直径:200~500 μ m,0.02 s,600~800 mW,光斑总数 2 400~2 800 点。从视乳头外 1 PD 至周围视网膜的大宽环形区,视乳头黄斑束与颞侧上、下血管弓间的后极部不进行光凝。多点扫描矩阵激光治疗、康柏西普治疗分别由同一位临床经验丰富的医师操作完成。

1.3 观察指标

①治疗前,治疗后 1 个月、3 个月、6 个月两组 BCVA 字符提高数。采用国际标准对数视力表进行 BCVA 检查,统计字符提高数。②治疗前,治疗后 1 个月、3 个月、6 个月两组黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)。经光学相干断层扫描检查两组 CMT。③临床疗效。根据《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》判定^[8]。显效:经视力表检查视力进步>2 行,眼底渗液与出血均显著改善;有效:视力进步 1 行或 2 行,眼底渗液与出血有所改善;无效:视力未进步,眼底渗液与出血未改善甚至更为严重。总有效率=(显效+有效)/总例数 \times

100%。④不良反应。随访 6 个月统计不良反应。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料以均数 \pm 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;计数资料用率(%)表示,比较用 χ^2 检验;等级资料以频数表示,比较用秩和检验。 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前,治疗后 1 个月、3 个月、6 个月的 BCVA 字符提高数比较

两组治疗前,治疗后 1 个月、3 个月、6 个月的 BCVA 字符提高数比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的 BCVA 字符提高数有差别($F=83.635, P=0.000$);②两组的 BCVA 字符提高数有差别($F=58.741, P=0.000$),联合组 BCVA 字符提高数比较多,相对视力改善效果较好;③两组的 BCVA 字符提高数变化趋势有差别($F=62.547, P=0.000$)。见表 1。

表 1 两组治疗前,治疗后 1 个月、3 个月、6 个月的 BCVA 字符提高数比较 ($n=38, \bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	4.25 \pm 0.67	5.47 \pm 0.83 ^①	6.18 \pm 1.63 ^{①②}	6.26 \pm 2.54 ^{①②}
联合组	4.30 \pm 0.71	10.25 \pm 2.29 ^①	15.54 \pm 2.96 ^{①②}	16.31 \pm 3.87 ^{①②}

注:①与治疗前比较, $P<0.05$;②与治疗前 1 个月比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前,治疗后 1 个月、3 个月、6 个月的 CMT 比较

两组治疗前,治疗后 1 个月、3 个月、6 个月的 CMT 比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的 CMT 有差异($F=53.965, P=0.000$);②两组的 CMT 有差异($F=59.873, P=0.000$),联合组 CMT 比较低,相对黄斑区改善效果较好;③两组的 CMT 变化趋势有差异($F=52.996, P=0.000$)。见表 2。

表 2 两组治疗前,治疗后 1 个月、3 个月、6 个月的 CMT 比较 ($n=38, \mu\text{m}, \bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组	536.48 \pm 96.52	405.47 \pm 82.10 ^①	320.16 \pm 75.26 ^{①②}	312.21 \pm 78.24 ^{①②}
联合组	541.26 \pm 86.37	315.48 \pm 76.95 ^①	285.13 \pm 35.47 ^{①②}	279.97 \pm 53.10 ^{①②}

注:①与治疗前比较, $P<0.05$;②与治疗前 1 个月比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组临床疗效比较

两组的临床疗效比较,经秩和检验,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组的总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组高于对照组。见表3。

表3 两组临床疗效比较 ($n=38$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率 例(%)
对照组	20	10	8	30(78.95)
联合组	24	12	2	36(94.74)
Z/ χ^2 值		5.332		4.145
P值		0.038		0.042

2.4 不良反应

两组随访期间均未发生与治疗相关的严重不良反应。联合组注射后一过性眼压升高及局部球结膜下出血各1例,未处理即在1周内恢复正常。

3 讨论

糖尿病视网膜病变发病原理与多种糖尿病并发症相似,即患者长期处于高血糖状态,血液黏滞度改变,血小板聚集能力增强,视网膜血液与氧气供应不足,血管生成促进与抑制因子水平失衡,导致血管内皮细胞通透性增强,促进眼底血管新生或异常迁移,而该种新生血管具有密闭性不强、自身收缩作用弱等特征,从而导致一系列眼底并发症^[9-10]。此外,随着糖尿病视网膜病变病情的发展,视网膜屏障被破坏,大量血管内成分外渗并异常凝聚,形成黄斑水肿,表现为视物变形、中心视力减退及中心暗点,如延误治疗,可能导致光感受器凋亡及视力不可逆丧失。

本研究结果显示,治疗后1个月、3个月、6个月联合组BCVA字符提高数均大于对照组,CMT均低于对照组,提示玻璃体中注射康博西普可改善重度非增殖型糖尿病视网膜病变患者的视力及黄斑水肿。激光是治疗糖尿病视网膜病变的重要方式,可破坏视网膜外层高耗氧量视细胞结构,视网膜厚度变薄,有助于外层视网膜中氧气扩散至内层,改善视网膜缺血,抑制因缺血所致的促血管新生因子释放,且可有效封闭黄斑区渗漏血管,在渗透压的作用下促进水分反流从而缓解黄斑水肿,降低疾病发展至增殖期的风险。然而,以往使用

的单点扫描激光因脉冲能量过大,经目标组织吸收后易产生瞬时高温,以横向、纵向方式向周围传导热量,导致视网膜瘢痕化。多点扫描矩阵激光是一种可精准控制激光剂量且可最大限度保护组织的微脉冲激光,其通过缩短曝光时间以实现激光热效应传导范围的良好控制,尽量限制热量向邻近结构的传导范围,减少对内层视网膜的损伤^[11]。此外,多点扫描矩阵激光采用577 nm黄光,可更好地保护黄斑结构。有国外研究发现^[12],糖尿病视网膜病变患者玻璃体腔VEGF及其受体VEGF-A水平异常升高,且与糖尿病视网膜病变严重程度呈正相关。由此可见,抗VEGF药物成为治疗糖尿病视网膜病变的方法之一。康博西普是一种重组抗VEGF融合蛋白,可与所有亚型VEGF-A竞争性结合,并抑制其活性,进而抑制血管内皮细胞增殖与血管新生。此外,通过玻璃体腔注射用药,可促进康博西普扩散至眼部各组织,作用靶点多,可有效提高药物利用效率及亲和力。ZHANG等^[13]研究发现,眼科手术前玻璃体内注射康柏西普,可降低糖尿病视网膜病变患者房水和玻璃体液中VEGF-A和VEGF-B水平,提示康柏西普可有效治疗糖尿病视网膜病变。

此外,本研究结果显示,联合组临床总有效率高于对照组,提示多点扫描矩阵激光联合康柏西普可提升重度非增殖型糖尿病视网膜病变治疗效果。康柏西普不仅可直接抑制眼底血管新生,还可有效弥补激光导致的眼底组织损伤,两种治疗方式协同发挥新生血管抑制作用,减轻眼底组织炎症,改善临床疗效^[14]。因眼球具有特殊的结构与生物学特性,在向玻璃体内注射康柏西普的过程中可能出现晶状体囊膜损伤、玻璃体出血、眼压升高及眼内炎等不良反应^[15]。本研究结果显示,两组随访期间均未发生与治疗相关的严重不良反应,轻微不良反应未处理即可在短期内恢复正常,提示该治疗方式不会导致不良反应明显增加,安全可靠。

综上所述,多点扫描矩阵激光联合康柏西普可改善重度非增殖型糖尿病视网膜病变视力及黄斑水肿,提高临床疗效,且安全可靠。本研究因外界条件限制随访时间较短,尚需进行大样本的长期随访研究,进一步探讨多点扫描矩阵激光联

合康柏西普治疗重度非增殖型糖尿病视网膜膜病变的远期疗效。

参考文献:

- [1] VALDEZGUERRERO A S, QUINTANA-PÉREZ J C, ARELLANO-MENDOZA M G, et al. Diabetic retinopathy: important biochemical alterations and the main treatment strategies[J]. *Can J Diabetes*, 2021, 45(6): 504-511.
- [2] TOMITA Y, LEE D, TSUBOTA K, et al. Updates on the current treatments for diabetic retinopathy and possibility of future oral therapy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(20): 4666.
- [3] 崔梦琪, 袁斌, 张婷, 等. 单点与多点扫描模式激光治疗糖尿病视网膜膜病变疗效比较[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2021, 23(5): 356-361.
- [4] 梁丽银, 马萍萍, 陈敏瑜, 等. 雷珠单抗联合 577 nm 多点扫描矩阵激光光凝治疗 DME[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(6): 966-969.
- [5] BAI Y C, NIE H J, WEI S Y, et al. Efficacy of intravitreal conbercept injection in the treatment of retinopathy of prematurity[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(4): 494-498.
- [6] SHI L K, YANG J, LIN J Y. What is the impact of intravitreal injection of conbercept on neovascular glaucoma patients: a prospective, interventional case series study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 128.
- [7] 郝友娟. 眼科疾病诊断治疗学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2010: 52-53.
- [8] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 851-865.
- [9] SIMÓ -SERVAT O, HERNÁNDEZ C, SIMÓ R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes[J]. *Ophthalmic Res*, 2019, 62(4): 211-217.
- [10] SACHDEVA M M. Retinal neurodegeneration in diabetes: an emerging concept in diabetic retinopathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2021, 21(12): 65.
- [11] 朱向东, 赵伟, 孙敏. 阈下微脉冲激光与多点扫描激光治疗糖尿病性黄斑水肿的临床疗效[J]. *中国激光医学杂志*, 2020, 29(1): 6-10.
- [12] SAHNI J, PATEL S S, DUGEL P U, et al. Simultaneous inhibition of angiotensin-2 and vascular endothelial growth factor-A with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial[J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(8): 1155-1170.
- [13] ZHANG Y D, GAO Z, ZHANG X M, et al. Effect of intravitreal conbercept injection on VEGF-A and -B levels in the aqueous and vitreous humor of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4): 332.
- [14] PRANATA R, VANIA A. Intravitreal conbercept improves outcome in patients undergoing vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Evid Based Med*, 2020, 13(2): 116-124.
- [15] NIE X, WANG Y L, YI H, et al. Intravitreal conbercept for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia in a real-world setting in China : intravitreal conbercept was safe and effective in treating myopic choroidal neovascularization[J]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 116.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 尚彦霞, 解世朋, 曹晓禄, 等. 多点扫描矩阵激光联合康柏西普治疗重度非增殖型糖尿病视网膜膜病变的临床效果观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(1): 19-23.

Cite this article as: SHANG Y X, XIE S P, CAO X L, et al. Clinical observation of multi-point scanning matrix laser combined with Conbercept in treatment of severe non-proliferative diabetic retinopathy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(1): 19-23.