



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.018

• 临床诊治经验与教训 •

抗血管内皮生长因子联合糖皮质激素治疗糖尿病黄斑水肿的疗效分析

路俊霞 张妍

【关键词】 抗血管内皮生长因子； 糖皮质激素； 糖尿病黄斑水肿； 疗效

糖尿病黄斑水肿是一种常见的糖尿病并发症,可导致患者视力严重下降甚至丧失,糖尿病发生后,患者视网膜血液循环出现障碍,毛细血管通透性增加,血-视网膜的屏障功能受损,导致液体结聚于黄斑区视网膜内、视网膜下细胞外,进而引发黄斑水肿^[1-2]。近年来,唐山康复医疗中心应用抗血管内皮生长因子联合糖皮质激素的方案对糖尿病黄斑水肿患者展开治疗,为进一步探讨其疗效,本研究以我院 2015 年 10 月~2017 年 2 月收治的 86 例糖尿病黄斑水肿患者为研究对象,分为两组后分别予以不同药物方案治疗,现报道如下。

对象与方法

1. 对象:纳入 2015 年 10 月~2017 年 2 月于唐山康复医疗中心治疗的糖尿病黄斑水肿患者 86 例,纳入标准:(1)确诊为 2 型糖尿病并伴有视网膜病变;(2)光学相干断层扫描结果显示存在黄斑水肿。排除标准:(1)合并其他严重糖尿病严重并发症;(2)合并其他严重基础疾病;(3)血糖波动异常;(4)合并眼部感染性疾病或其他原因导致的黄斑水肿。将 86 例患者随机分为对照组和试验组,每组各 43 例,其中对照组男 26 例,女 17 例,年龄 40~78 岁,平均年龄(57.52±6.74)岁;试验组男 25 例,女 18 例,年龄 39~79 岁,平均年龄(57.56±6.73)岁。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经过我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:对照组患者予以玻璃体内注射糖皮质激素(曲安奈德),整个治疗过程严格执行无菌操作,并于注射后常规进行眼压监测,并应用抗生素滴眼液。试验组患者予以玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(VEGF,康柏西普)联合糖皮质激素(曲安奈德)治疗,抗 VEGF 剂量为 0.5 mg,每月注射 1 次,连续治疗 3 次。曲安奈德购自于昆明积大制药股份有限公司,

国药准字:H53021605,康柏西普购自于成都康弘生物科技有限公司,国药准字:S20130012。

(2)观察指标:分别于治疗前及疗程结束后测定以下指标:

①黄斑中心视网膜厚度(CMT)及最佳矫正视力(BCVA):CMT 采用光学相干断层扫描仪测定,BCVA 通过国际标准视力表评估。②血清一氧化氮合酶(NOS)、VEGF 和白细胞介素(IL)-6:采集患者空腹静脉血液标本 2.0 ml,常规离心后提取上清液采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定。③胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9(CTRP9):测定患者空腹血糖、空腹血清胰岛素后计算 HOMA-IR,采用 ELISA 测定 CTRP9。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗前后 CMT 和 BCVA 的比较:治疗前两组患者 CMT 和 BCVA 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者 CMT 均降低,BCVA 均升高,且试验组患者 CMT 低于对照组,BCVA 高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 CMT 和 BCVA 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CMT(μm)	BCVA(Log MAR)
对照组	治疗前	43	735.25±3.51
	治疗后	43	453.87±2.35 ^a
试验组	治疗前	43	735.24±3.52
	治疗后	43	208.13±1.33 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	空腹血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	收缩压 (mmHg)
对照组	43	26/17	57.52±6.74	5.53±2.76	7.86±1.21	5.42±1.13	7.63±1.22	143.56±1.27
试验组	43	25/18	57.56±6.73	5.56±2.74	7.85±1.23	5.43±1.12	7.63±1.24	143.57±1.28
χ^2 值		0.261	0.042	0.045	0.031	0.035	0.029	0.030
P 值		0.671	0.652	0.675	0.716	0.698	0.768	0.778

2. 两组患者治疗前后 NOS、VEGF 和 IL-6 水平的比较: 治疗前两组患者 NOS、VEGF 和 IL-6 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 NOS 均升高, VEGF 和 IL-6 均降低, 且试验组患者 NOS 高于对照组, VEGF 和 IL-6 低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 NOS、VEGF 和 IL-6 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NOS (U/ml)	VEGF (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
对照组	治疗前	43	37.25 \pm 3.51	217.32 \pm 2.23
	治疗后	43	72.87 \pm 2.35 ^a	158.98 \pm 1.15 ^a
试验组	治疗前	43	37.24 \pm 2.52	218.33 \pm 2.24
	治疗后	43	108.13 \pm 1.33 ^{ab}	96.53 \pm 1.85 ^{ab}

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

3. 两组患者治疗前后 HOMA-IR 和 CTRP9 的比较: 治疗前对照组和试验组患者 HOMA-IR 和 CTRP9 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 HOMA-IR 均下降, CTRP9 均升高, 且试验组患者 HOMA-IR 低于对照组, CTRP9 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 HOMA-IR 和 CTRP9 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HOMA-IR	CTRP9 (ng/ml)
对照组	治疗前	43	5.13 \pm 0.33
	治疗后	43	3.52 \pm 0.25 ^a
试验组	治疗前	43	5.12 \pm 0.34
	治疗后	43	2.46 \pm 0.17 ^{ab}

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

讨论

糖尿病属于一种常见的慢性、终身性疾病, 发病率较高, 我国患病率约为 9.7%, 糖尿病黄斑水肿为糖尿病常见并发症之一^[3]。大量关于糖尿病发病机制的研究表明, VEGF 水平上升可直接引发糖尿病视网膜病变的相关症状, 因此抗血管内皮生长因子被广泛应用于糖尿病黄斑水肿的治疗^[4]。此外, 糖尿病黄斑水肿多伴有炎症性疾病, 抗炎也是其主要治疗要点, 因此, 临床上多采用糖皮质激素治疗糖尿病黄斑水肿。

本研究发现, 糖尿病黄斑水肿应用抗血管内皮生长因子联合糖皮质激素治疗效果显著, 包括以下几个方面: (1) 可有效改善 CMT 和 BCVA。本研究结果显示, 治疗后试验组患者 CMT 低于对照组, BCVA 高于对照组, 与杨喆等^[5]的研究结果相符, 进一步表明糖尿病黄斑水肿应用抗血管内皮生长因子联合糖皮质激素治疗可有效减轻黄斑中心视网膜损伤, 进而提升视力。(2) 可有效改善 NOS、VEGF 和 IL-6。本研究结果显示, 治疗后试验组患者 NOS、VEGF 和 IL-6 优于对照组, 差异有统计学意义, 与张旭等^[6]的研究结果相似, 表明相较于单独应用糖皮质激素, 联用糖皮质激素与抗 VEGF 治疗糖尿病黄斑水肿更有助于降低相关炎症因子水平, 并抑制新生血管的形成。(3) 可有效改善 HOMA-IR 和 CTRP9。治疗后试验组患者 HOMA-IR 低于对照组, CTRP9 高于对照组, 与洪婷婷等^[7]的研究结果相符, 提示抗血管内皮生长因子联合糖皮质激素治疗糖尿病黄斑水肿可改善 HOMA-IR 和 CTRP9, 进而促进患者病情缓解。

CMT 可反映黄斑区损伤情况, 糖尿病黄斑水肿发生后, 患

者黄斑中心视网膜受损, 视力下降, CMT 上升, BCVA 降低。NOS 是主要血管活血物质, 可促进眼底血管舒张, 使血管壁损伤减轻。VEGF 可对血管内皮细胞增殖、分裂产生促进作用。IL-6 是一种常见的炎症因子, 可间接导致血管通透性上升。HOMA-IR 是反映胰岛功能的主要指标之一, 糖尿病黄斑水肿患者胰岛功能存在障碍, HOMA-IR 水平上升。CTRP9 是脂肪细胞因子, 存在多种正性作用, 可对细胞因子产生抑制性作用, 防止视网膜中病理性的新生血管出现。曲安奈德是一种含氟糖皮质激素, 可抑制炎症因子, 并调节血管内皮细胞外基质, 增强血-视网膜屏障, 还可抑制花生四烯酸, 保护血-视网膜屏障^[8,9]。康柏西普属于重组融合蛋白的一种, 抗血管内皮因子效果显著, 可对血管内皮因子产生诱导作用, 增强血管通透性, 促进黄斑水肿吸收^[4]。曲安奈德联合康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿患者时, 曲安奈德主要发挥抗炎、增强血-视网膜屏障的作用, 康柏西普主要发挥抗血管新生的作用, 两种药物共同发挥协同作用, 可有效改善患者病情, 降低 CMT、BCVA、NOS、VEGF 和 IL-6。曲安奈德联合康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿患者时, 曲安奈德还存在一定降血糖作用, 可改善胰岛功能, 降低 HOMA-IR。除此之外, 曲安奈德还可通过抑制核因子 κB 抑制蛋白 (I κ B)- α 激酶- β 磷酸化达到提升 CTRP9 水平的效果, 促进黄斑水肿过程中 CTRP9 发挥抑制作用, 减轻黄斑水肿, 进而达到缓解患者病情的效果。

综上所述, 予糖尿病黄斑水肿患者抗 VEGF 联合糖皮质激素治疗可改善其病情。但本研究仍有不足之处, 不仅纳入对象数量有限, 且随访时间仅有 3 个月, 未来需展开进一步研究, 以探讨抗血管内皮生长因子联合糖皮质激素治疗糖尿病黄斑水肿的临床应用价值。

参考文献

- [1] 寇豆, 郝晓琳, 张仲臣. 糖尿病黄斑水肿的治疗进展[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(5): 864-868.
- [2] 张磊, 王春. 瓣膜病的治疗进展—以临床指南为指导的标准化治疗[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(7): 437-441.
- [3] 段苗, 胡亚耘, 叶正华, 等. 糖尿病视网膜病变的相关危险因素研究[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(9): 632-633.
- [4] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Afibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial[J]. Ophthalmology, 2016, 123(6): 1351-1359.
- [5] 杨喆, 相义会, 付颖. 康柏西普玻璃体内注射联合眼底激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿患者视力及黄斑中心厚度的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 18(1): 19-22.
- [6] 张旭, 邹红, 缪晚虹. 健脾利水汤联合康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿疗效及对黄斑部视网膜厚度、IL-6、VEGF 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(36): 4037-4039.
- [7] 洪婷婷, 刘广峰, 高新晓, 等. 糖尿病黄斑水肿玻璃体内注射康柏西普的短期疗效和椭圆体带完整性改变的观察[J]. 眼科新进展, 2017, 37(11): 1053-1056.
- [8] Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Reply[J]. Ophthalmology, 2016, 123(2): e12-e13.
- [9] 刘娟, 张少弛, 哈少平. 康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效观察[J]. 中华眼科杂志, 2017, 51(3): 284-286.

(收稿日期: 2019-11-03)

(本文编辑: 余晓曼)