

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research康柏西普对老年糖尿病视网膜病变伴玻璃
体积血患者的临床研究

Clinical trial of conbercept in elderly patients with diabetic retinopathy

梁文章¹, 黄经河¹, 汪艳芳²(1. 贵港市人民医院 眼科, 广西壮族自治区
贵港 537100; 2. 广东省人民医院 眼科, 广东
广州 510000)LIANG Wen-zhang¹,
HUANG Jing-he¹,
WANG Yan-fang²(1. Department of Ophthalmology,
Guigang People's Hospital, Guigang
537100, Guangxi Zhuang Autonomous
Region, China; 2. Department of
Ophthalmology, Guangdong Provincial
People's Hospital, Guangzhou 510000,
Guangdong Province, China)基金项目: 贵港市自筹经费科研基金资助项目
(贵科转 2400003)作者简介: 梁文章(1982-), 男, 副主任医师, 主
要从事眼表、玻璃体视网膜方向的临
床工作和研究通信作者: 黄经河, 主任医师
MP: 18978578869

E-mail: Lwz161024@163.com

摘要:目的 分析康柏西普眼用注射液对老年糖尿病视网膜病变(DR)伴玻璃体
积血患者房水葡萄糖(AHG)、血管内皮生长因子(VEGF)的影响及与血糖的相
关性。方法 选取老年 DR 伴玻璃体积血患者 80 例为研究对象, 均经玻璃体腔
注射康柏西普眼用注射液 0.05 mL, 连续 7 d 后均行玻璃体切割手术治疗, 以血
糖控制是否达标分为达标组和未达标组, 对比 2 组采用康柏西普眼用注射液治
疗前后眼部体征与视力恢复指标[中心凹视网膜厚度(CMT)、出血斑面积、最佳
矫正视力(BCVA)]、房水 AHG、VEGF、炎症因子[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死
因子- α (TNF- α)]、血糖变化, 并采用 Pearson 法分析患者 AHG、VEGF 与其血
糖水平相关性, 经 Logistics 回归法分析血糖控制不达标的独立影响因素。结果
达标组纳入 49 例、未达标组纳入 31 例。治疗后, 达标组和未达标组的 CMT
分别为 (215.63 ± 22.45) 和 $(254.68 \pm 26.73) \mu\text{m}$; 出血斑面积分别为
 (1.18 ± 0.14) 和 $(1.46 \pm 0.17) \text{mm}^2$; BCVA 分别为 0.85 ± 0.07 和 0.71 ± 0.08 ;
房水 AHG 分别为 (4.68 ± 0.54) 和 $(6.27 \pm 0.65) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; VEGF 分别为
 (121.46 ± 13.65) 和 $(158.72 \pm 16.39) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; IL-6 分别为 (18.13 ± 1.89) 和
 $(19.44 \pm 2.31) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; TNF- α 分别为 (6.73 ± 0.75) 和 (7.16 ± 0.73)
 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; 血糖水平分别为 (5.16 ± 0.57) 和 $(7.22 \pm 0.78) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 达标组上
述指标与未达标组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。相关
分析发现, 老年 DR 伴玻璃体积血患者房水 AHG、VEGF、IL-6、TNF- α 与血糖
水平呈正相关, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); Logistics 回归分
析显示, 房水 AHG、VEGF、IL-6 为老年 DR 伴玻璃体积血患者血糖控制不达标
的独立危险因素, 在统计学上差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 老
年 DR 伴玻璃体积血患者经康柏西普眼用注射液治疗后 AHG、VEGF 水平明显
下降, 视力得以恢复, 且 AHG、VEGF 和血糖存在正相关关系, 对其予以监测可用
于判断疗效。

关键词: 康柏西普眼用注射液; 糖尿病视网膜病变; 玻璃体积血; 房水; 血管内皮
生长因子; 血糖; 老年

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.006

中图分类号: R774.1 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)22-3185-06

Abstract: Objective To analyze the effect of conbercept ophthalmic
injection on aqueous humor glucose (AHG) and vascular endothelial
growth factor (VEGF) in elderly patients with diabetes retinopathy (DR)
and vitreous hemorrhage, and the correlation with blood glucose.
Methods A total of 80 elderly patients with DR and vitreous
hemorrhage were selected as the study subjects. All of them received
intravitreal injection of 0.05 mL of conbercept ophthalmic injection for 7
consecutive days, and then underwent vitrectomy. They were divided into

the standard reaching group and the non-standard reaching group according to whether blood glucose control met the standard. The changes in ocular signs and visual recovery indicators [central macular thickness (CMT), hemorrhagic spot area and best corrected visual acuity (BCVA)], aqueous humor AHG, VEGF, inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] and blood glucose before and after conbercept ophthalmic injection treatment were compared between groups. Pearson method was used to analyze the correlation between AHG, VEGF and blood glucose level. Logistic regression method was used to identify the independent influencing factors of inadequate blood glucose control. **Results** 49 patients were included in the standard reaching group, and 31 patients were included in the non-standard reaching group. After treatment, the CMT values of standard reaching and the non-standard reaching groups were (215.63 ± 22.45) and (254.68 ± 26.73) μm , respectively; the bleeding spot areas were (1.18 ± 0.14) and (1.46 ± 0.17) mm^2 , respectively; the BCVA values were 0.85 ± 0.07 and 0.71 ± 0.08 , respectively; the AHG values for aqueous humor were (4.68 ± 0.54) and (6.27 ± 0.65) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; VEGF levels were (121.46 ± 13.65) and (158.72 ± 16.39) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; IL-6 levels were (18.13 ± 1.89) and (19.44 ± 2.31) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; TNF- α levels were (6.73 ± 0.75) and (7.16 ± 0.73) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the blood glucose levels were (5.16 ± 0.57) and (7.22 ± 0.78) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the above indicators of standard reaching group were compared with those of the non-standard reaching group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Correlation analysis found that the levels of aqueous humor AHG, VEGF, IL-6 and TNF- α were positively correlated with blood glucose levels in elderly patients with DR and vitreous hemorrhage ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that aqueous humor AHG, VEGF, and IL-6 were independent risk factors for inadequate blood glucose control in elderly patients with DR and vitreous hemorrhage ($P < 0.05$). **Conclusion** After conbercept ophthalmic injection treatment, there are significant differences in the levels of AHG and VEGF in elderly patients with DR and vitreous hemorrhage, and visual acuity is restored. Moreover, AHG and VEGF are positively correlated with blood glucose. Monitoring them can assist in efficacy evaluation.

Key words: conbercept ophthalmic injection; diabetic retinopathy; vitreous hemorrhage; aqueous humor; vascular endothelial growth factor; blood glucose; elderly

2型糖尿病是糖代谢紊乱的内分泌代谢性疾病,在老年人群中发生率呈现逐年递增趋势^[1]。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,其主要病理改变为高血糖引发的视网膜出血、渗出、微血管瘤及新生血管形成,在增生期DR的典型表现为玻璃体积血^[2]。糖尿病患者更容易发生DR,流行病学发现,在糖尿病患者中DR的全球患病率为22.27%,95%置信区间(95% confidence interval, CI) 19.73%~25.03%,DR的防治是我国亟待解决的公共卫生问题^[3]。DR患者视网膜新生血管与多种细胞因子异常表达有关,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在DR的视网膜新生血管中有重要作用,改善VEGF是治疗新靶点^[4]。葡萄糖(aqueous humor glucose, AHG)是晶状体和其他缺乏血液供应的眼前部组织的营养来源,控制血糖可持续影响葡萄糖通过血眼屏障的通透性^[5]。康柏西普为新型抗VEGF药物,具有靶点多、对VEGF-A亲和力高、作用时间长等优点,但经康柏西普等抗VEGF药物治疗后仍可能出现眼部

并发症,明确康柏西普治疗老年DR治疗效果、机制及安全性有重要意义^[6]。本文旨在分析老年DR伴玻璃体积血患者康柏西普的疗效和安全性,探讨血糖控制和AHG浓度对康柏西普DR治疗作用的影响。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、对照、开放、单中心临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2023年2月至2024年6月以本院眼科收治的老年DR伴玻璃体积血患者入选为研究对象。本研究经贵港市人民医院医学伦理委员会批准(伦理批号:E2023-002-07)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 ①符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)》^[7]中关于糖尿病视网膜病变的诊断标准,眼底改变主要可见微血管瘤、渗出、出血等,玻璃体腔内见血性浑浊,DR处于IV~V期,

B超检查未见视网膜牵拉或脱离,经眼底检查、荧光素眼底血管造影、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)等确诊为DR伴玻璃体积血;②均为2型糖尿病,且单眼发生DR病变;③年龄 ≥ 60 岁,眼内视网膜出现新生血管;④在本次玻璃体腔注射前3个月内未曾接受视网膜激光光凝术及其它治疗。

排除标准 ①合并视网膜动静脉阻塞、葡萄膜炎、青光眼等其他眼部血管性、炎症性病变者;②瞳孔散大在8 mm及以下,前房中轴深度不足2.5 mm,角膜内皮细胞数量 $< 2\,000\text{ cell}\cdot\text{mm}^{-2}$ 者;③伴有翼状胬肉超过角膜缘2 mm等角膜病变者;④患眼既往曾接受玻璃体切割/其他眼底手术者;⑤3个月内曾行抗VEGF药物、视网膜激光光凝疗法者;⑥合并严重器质性病变或肿瘤病变者。

3 药品、试剂与仪器

乳酸左氧氟沙星滴眼液,规格:5 mL/15 mg,批号:220601,批准文号:国药准字H20030604,杭州国药药业股份有限公司生产;盐酸丙美卡因滴眼液,规格:15 mL/75 mg,批号:398178,注册证号:国药准字HJ20160133,比利时 s. a. ALCON - COUVREUR n. V 生产;聚维酮碘溶液,规格:每瓶 180 mL,批号:230102,批准文号:国药准字 H20059904,湖南千金湘江药业股份有限公司生产;康柏西普眼用注射液,规格:10 mg/1 mL,每支 0.05 mL,批号:10120221221,批准文号:国药准字 S20130012,成都康弘生物科技有限公司生产;AHG、VEGF、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)酶联免疫检测试剂盒,均由美国 BD 公司生产。

3D OCT-1 光学相干断层扫描仪,日本拓普康公司产品;Contour Plus 血糖仪,德国拜耳(Bayer)公司产品;Emisean 01 酶标仪,山东时真生物科技有限公司产品。

4 分组与治疗方法

所有受试者均按照《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[8]接受标准的控糖治疗(包括服用降糖药物、 α -糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂等,并予以糖尿病健康教育、生活行为干预、积极心理疏导等),同时经玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液及玻璃体切除术治疗。操作过程:在康柏西普治疗前3 d开始予以左氧氟沙星滴眼液滴眼,每日4次。3 d后于本院手术室进行玻璃体腔注射。术前以奥布卡因滴眼液滴眼,常规消毒铺巾,以7.5%聚维酮碘溶液对结膜囊进行冲洗,固定眼球后于角膜缘内1 mm处开展前房穿刺,抽取未稀释的房水0.1 mL。

在距角膜缘4 mm的睫状体平坦部垂直进针,注射0.05 mL康柏西普眼用注射液,注射完毕以左氧氟沙星滴眼液点眼, *qid*,连续7 d。康柏西普眼用注射液治疗后7 d由同一位医师行玻璃体切割术,并于角膜缘内1 mm处开展前房穿刺,抽取未稀释的房水0.1 mL。以血糖控制是否达标分为达标组和未达标组,达标组的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) $< 7.0\%$,未达标组的HbA1c $\geq 7.0\%$ 。

5 观察指标

临床资料 比较达标组和未达标组的临床资料(收集性别、年龄、糖尿病病程、DR病程、DR分期、玻璃体浑浊程度、视力下降持续时间、瞳孔散大、前房中轴深度、角膜内皮细胞数量等)。

眼部体征和视力恢复情况^[9] 在治疗前后,经光学相干断层扫描仪检测2组患者眼部体征,包括心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)、出血斑面积,并经国际标准视力表评估最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)。

房水 AHG、VEGF、炎症因子、血糖水平 在治疗前后,用葡萄糖氧化酶法检测2组患者采集到的房水中AHG水平,用酶联免疫法检测2组患者房水VEGF及炎症因子IL-6、TNF- α 水平,检测严格依据试剂盒说明书进行操作;取2组患者治疗前后空腹静脉血2 mL,经血糖仪行血糖水平检测。

安全性评价 请补充观察患者注射部位出血、结膜充血和眼内压增高等药物不良反应情况。

患者 AHG、VEGF 与血糖水平的相关性 用Pearson线性相关法分析老年DR伴玻璃体积血患者AHG、VEGF与其血糖水平的相关性。

血糖控制不达标的危险因素分析 经Logistics回归法分析血糖控制不达标的独立影响因素。

6 统计学处理

用SPSS 23.0软件进行统计分析。计数资料用率(%)表示,比较用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验、Fisher精确概率法。DR分期、玻璃体浑浊程度等等级资料比较用Wilcoxon秩和检验。计量资料经Shapiro-Wilk正态性检验、Levene检验显示满足正态分布与方差齐性要求,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较用独立样本 t 检验或配对样本 t 检验。Logistics回归法分析血糖控制不达标的独立影响因素。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选80例,入组80例,其中未达标组

31例,达标组和49例。最终均无脱落病例,达标组和未达标组分别有49例、31例纳入统计分析。达标组年龄显著小于未达标组,糖尿病病程和DR病程均显著短于未达标组,糖尿病病情程度、DR分期和玻璃体浑浊程度均显著低于未达标组,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01, P < 0.001$);达标组与未达标组患者的性别、视力下降持续时间、瞳孔散大、前房中轴深度、角膜内皮细胞数量等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

2 2组患者眼部体征及视力恢复情况的比较

治疗后,达标组和未达标组患者的CMT和出血斑面积均显著下降,而BCVA显著增加(均 $P < 0.001$);治疗后,达标组的CMT和出血斑面积均显著低于未达标组,而BCVA较未达标组显著更高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$),见表2。

3 2组患者房水AHG、VEGF、炎症因子和血糖水平的比较

治疗后,2组患者的房水AHG、VEGF、IL-6、TNF- α 及血糖水平均下降,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$);治疗后,达标组的房水AHG、VEGF、IL-6、TNF- α 及血糖水平均低于未达标组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$),见表3。

4 安全性评价

所有患者未出现明显的注射部位出血、结膜充血和眼内压增高情况,安全性良好。

5 房水AHG、VEGF、IL-6、TNF- α 与血糖的相关性分析

房水AHG、VEGF、IL-6、TNF- α 与血糖的相关性分析发现,老年DR伴玻璃体体积血患者房水AHG、VEGF、IL-6、TNF- α 与血糖水平呈正相关,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

6 老年DR伴玻璃体体积血患者血糖控制不达标的危险因素分析

以血糖控制情况为因变量(血糖控制不达标=1,

达标=0),以年龄(实际值)、糖尿病病程(实际值)、DR病程(实际值)、糖尿病病情程度(中度=0,重度=1)、DR分期(Ⅳ期=0,Ⅴ期=1,Ⅵ期=2)、玻璃体浑浊程度(Ⅱ级=0,Ⅲ级=1,Ⅳ级=2)、房水AHG、VEGF、IL-6等为自变量,进行Logistics回归分析。

表1 2组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Standard reaching (<i>n</i> = 49)	Non - standard reaching(<i>n</i> = 31)
Gender		
Male	26(53.06)	18(58.06)
Female	23(46.94)	13(41.94)
Age(years)	64.57 $\pm$ 4.35 [#]	67.78 $\pm$ 6.74
Course of type 2 diabetes	7.15 $\pm$ 0.73 [#]	7.58 $\pm$ 0.77
Course of DR(years)	3.05 $\pm$ 0.34 ^{###}	3.48 $\pm$ 0.35
Severity of type 2 diabetes		
Moderate	34(69.39) ^{##}	12(38.71)
Severe	15(30.61)	19(61.29)
DR staging		
Stage Ⅳ	31(63.27) ^{##}	10(32.26)
Stage Ⅴ	14(28.57)	13(41.94)
Stage Ⅵ	4(8.16)	8(25.80)
Degree of vitreous opacity		
Grade Ⅱ	28(57.14) [#]	10(32.26)
Grade Ⅲ	18(36.73)	14(45.16)
Grade Ⅳ	3(6.13)	7(22.58)
Duration of visual impairment (month)	3.26 $\pm$ 0.35	3.18 $\pm$ 0.32
Pupil dilation(mm)	9.25 $\pm$ 0.53	9.16 $\pm$ 0.74
Depth of anterior chamber axis (mm)	2.87 $\pm$ 0.21	2.89 $\pm$ 0.20
Number of corneal endothelial cells(number $\cdot$ mm ⁻²)	2 169.47 $\pm$ 112.75	2 145.36 $\pm$ 115.68

Standard reaching group: Glycated hemoglobin (HbA1c) < 7.0%; Non - standard reaching group: HbA1c $\geq$ 7.0%; DR: Diabetic retinopathy; Compared with non - standard reaching group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$.

表2 2组患者眼部体征及视力恢复情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of eye signs and visual recovery between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	CMT(μ m)		Bleeding spot area(mm ²)		BCVA	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Standard reaching(<i>n</i> = 49)	314.68 $\pm$ 32.59	215.63 $\pm$ 22.45 ^{***###}	2.46 $\pm$ 0.29	1.18 $\pm$ 0.14 ^{***###}	0.61 $\pm$ 0.08	0.85 $\pm$ 0.07 ^{***###}
Non - standard reaching(<i>n</i> = 31)	313.65 $\pm$ 31.87	254.68 $\pm$ 26.73 ^{***}	2.53 $\pm$ 0.26	1.46 $\pm$ 0.17 ^{***}	0.63 $\pm$ 0.07	0.71 $\pm$ 0.08 ^{***}

CMT: Central macular thickness; BCVA: Best corrected visual acuity; Compared with before treatment in the same group, ^{***} $P < 0.001$; Compared with non - standard reaching group at the same time, ^{###} $P < 0.001$.

表 3 2 组患者房水葡萄糖 (AHG)、血管内皮生长因子 (VEGF)、炎症因子水平和血糖水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of aqueous humor glucose (AHG), vascular endothelial growth factor (VEGF), inflammatory factor levels and blood glucose levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Time	Standard reaching ($n = 49$)	Non - standard reaching ($n = 31$)
AHG (mmol · L ⁻¹)	Before treatment	8.99 ± 1.04	9.05 ± 0.95
	After treatment	4.68 ± 0.54 * * * ###	6.27 ± 0.65 * * *
VEGF (pg · mL ⁻¹)	Before treatment	215.43 ± 26.75	218.34 ± 23.89
	After treatment	121.46 ± 13.65 * * * ###	158.72 ± 16.39 * * *
IL - 6 (pg · mL ⁻¹)	Before treatment	25.67 ± 2.75	26.43 ± 2.84
	After treatment	18.13 ± 1.89 * * * ###	19.44 ± 2.31 * * *
TNF - α (pg · mL ⁻¹)	Before treatment	7.82 ± 0.84	7.88 ± 0.77
	After treatment	6.73 ± 0.75 * * * #	7.16 ± 0.73 * * *
Blood glucose (mmol · L ⁻¹)	Before treatment	10.14 ± 1.52	10.65 ± 1.28
	After treatment	5.16 ± 0.57 * * * ###	7.22 ± 0.78 * * *

AHG: Aqueous humor glucose; VEGF: Vascular endothelial growth factor; IL - 6: Interleukin - 6; TNF - α: Tumor necrosis factor - α; Compared with before treatment in the same group, * * * $P < 0.001$; Compared with non - standard reaching group at the same time, ### $P < 0.001$.

结果显示,房水 AHG、VEGF 和 IL - 6 为老年 DR 伴玻璃体积血患者血糖控制不达标的独立危险因素,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 老年糖尿病视网膜病变 (DR) 伴玻璃体积血患者血糖控制达标的危险因素分析

Table 4 Analysis of risk factors for blood glucose control in elderly diabetic retinopathy (DR) patients with vitreous hemorrhage

Item	OR	95% CI	P
Age	1.52	0.90 - 2.57	0.12
Course of type 2 diabetes	1.33	0.90 - 1.95	0.15
Course of DR (years)	1.45	0.85 - 2.49	0.17
Severity of type 2 diabetes	1.52	0.87 - 2.66	0.14
DR staging	1.76	0.95 - 3.26	0.07
Degree of vitreous opacity	1.64	0.84 - 3.21	0.15
AHG	1.89	1.07 - 3.31	0.03
VEGF	1.69	1.10 - 2.59	0.02
IL - 6	1.24	1.03 - 1.49	0.02

讨 论

老年糖尿病患者若长期血糖控制不佳,可引起视网膜局部血管血流动力学改变,造成视网膜缺血、缺氧,诱发 DR,导致多种炎症细胞因子及促 VEGF 释放,诱导视网膜新生血管形成^[10]。控制血糖可持续影响葡萄糖通过血眼屏障的通透性,对糖尿病眼病的防治具有重要意义,梁道桐等^[11]的研究发现,稳定控制血糖联合康柏西普玻璃体腔注射治疗增殖性 DR 患者临床效果好、安全性高、可明显改善患者视力。由此可见,血糖控制和 AHG 浓度可能影响康柏西普 DR 治疗作用。

CMT、出血斑面积越大提示病情越严重,而 DR 伴玻璃体积血患者的视力也存在受损,BCVA 较低。本研

究显示,2 组治疗后 CMT、出血斑面积均下降,而 BCVA 增加,这与赵晓龙等^[12]的研究结果一致,同时本次达标组治疗后 CMT、出血斑面积低于未达标组,而 BCVA 较未达标组更高,提示康柏西普治疗老年 DR 伴玻璃体积血患者可明显改善其眼部体征,尤其是血糖控制达标者的康柏西普治疗效果更好,可能是因为血糖控制达标者的血糖更低,胰岛素抵抗减少,为康柏西普降低毛细血管通透性,调节视网膜血循环和视力创造了条件,最终有效治疗 DR,减轻其相关症状^[13]。

细胞因子属于多肽/糖蛋白,极微量细胞因子即可发挥生物学效应,其中 VEGF 在 DR 视网膜局部呈高表达,并随病程延长,其表达量和表达范围均逐渐增加^[14];IL - 6 为广泛的多效应细胞因子,可诱导分化 B 淋巴细胞与 T 淋巴细胞,参与炎症反应,也可促进新生血管形成^[15];TNF - α 则属于非糖基化蛋白,能促进淋巴细胞增生,趋化单核细胞等释放出炎症介质,诱导炎症反应^[16]。玻璃体能较好地反映细胞因子水平,但提取玻璃体样本易引起视网膜脱离、玻璃体积血等并发症,而房水中细胞因子由视网膜产生并通过多种途径进入到房水循环中,可在一定程度上反映其在眼内组织的表达情况^[17]。葡萄糖从血液渗入前房的方式是浓度梯度的被动转运、纤毛上皮细胞促进扩散,控制血糖可持续影响葡萄糖通过血眼屏障通透性,高 AHG 浓度在眼部疾病中具有重要作用且与患者血糖水平相关^[18]。本次发现,治疗后达标组房水 AHG、VEGF、IL - 6、TNF - α 及血糖水平低于未达标组,同时相关分析发现,老年 DR 伴玻璃体积血患者房水 AHG、VEGF、IL - 6、TNF - α 与血糖水平呈正相关。这提示血糖控制和 AHG 浓度可能影响康柏西普治疗 DR 的作用,而其血糖控制水平可能影响其 AHG

及康柏西普的房水 VEGF 调节作用。既往也有研究^[19]表明,高 AHG 浓度与糖尿病合并白内障等眼部疾病中具有重要作用,且与患者血糖水平相关。GOMEL 等^[20]经分析发现,糖尿病患者择期白内障手术后血糖控制对 AHG 水平有一定影响,AHG 水平与血糖水平之间存在显著相关性($r = 0.63$),其中老年患者 $r = 0.89$ ($P < 0.01$),女性 $r = 0.74$ ($P < 0.01$),短期疾病(< 10 年)患者 $r = 0.80$ ($P < 0.01$),口服降糖治疗患者 $r = 0.74$ ($P < 0.01$),血糖控制不佳与 AHG/血糖比值增加密切相关,反映了前房葡萄糖通透性增加。

本研究 Logistics 回归分析也显示,房水 AHG、VEGF、IL-6 为其血糖控制不达标的独立危险因素,表明房水 AHG、VEGF、IL-6 是老年 DR 伴玻璃体积血患者血糖控制不达标的危险因素。高 AHG 可导致晶状体上皮细胞 N-糖基化异常,发生氧化应激反应,和多元醇通路激活^[21],最终导致渗透平衡障碍,VEGF 及 IL-6 等细胞因子浓度发生改变^[22],葡萄糖浸润速度与血液中葡萄糖浓度上升导致的被动扩散率呈正比,对于接受康柏西普等抗 VEGF 药物治疗的老年 DR 患者,监测其血糖控制水平和房水 AHG、VEGF 等或可判断康柏西普的抗 VEGF 治疗作用^[23-24]。

本研究提示:老年 DR 伴玻璃体积血患者在接受康柏西普治疗后 AHG、VEGF 水平明显下降,视力得以恢复,且 AHG、VEGF 和血糖浓度呈正比,DR 患者血糖控制水平对其接受康柏西普治疗的抗 VEGF 效应有一定影响。

参考文献:

- [1] 王海彦,桑丽丽. 阿格列汀联合二甲双胍治疗老年2型糖尿病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(2):170—174.
- [2] 陈宇,陈小愚,苏冠旬,等. 六味地黄丸及其类方联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效的 Meta 分析[J]. 世界中医药,2023,18(7):993—1007.
- [3] TEO Z L, THAM Y C, YU M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and Meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(11): 1580—1591.
- [4] 曾筱婷,滕月,俞晓艺,等. 增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体腔注射康柏西普治疗前后房水细胞因子变化及其相关性分析[J]. 中华眼底病杂志,2020,36(12):948—953.
- [5] KANG E Y, SHEN C R, HUANG X C, et al. Noncontact optical device for measuring blood glucose in aqueous humor: A pilot clinical study investigating correlation with blood glucose levels[J]. *J Biomed Opt*, 2024, 29(4): 047001.
- [6] 庞午,王浩,张铭连,等. 普罗碘铵联合康柏西普对糖尿病视网膜病变玻璃体积血的疗效评价[J]. 中华实验眼科杂志,2021,39(7):639—640.
- [7] 中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)[J]. 中华眼底病杂志,2023,39(2):99—124.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315—409.
- [9] 张金平,任新军,郑传珍,等. 玻璃体切割手术完毕注射康柏西普辅助治疗增生型糖尿病视网膜病变玻璃体积血的疗效观察[J]. 中华眼底病杂志,2020,36(2):105—109.
- [10] 谢红,骆艺,张景,等. 复方血栓通胶囊联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 现代药物与临床,2022,37(7):1560—1564.
- [11] 梁道桐,陈达钻,黄立,等. 稳定控制血糖联合康柏西普玻璃体腔注射治疗增殖性糖尿病性视网膜病变临床观察[J]. 内科,2017,12(4):458—460.
- [12] 赵晓龙,贾天琦,滕岩. 玻璃体注射康柏西普联合激光光凝术治疗增殖性糖尿病视网膜病变的效果及对视力功能的影响[J]. 临床误诊误治,2022,35(11):98—101.
- [13] 谢红,骆艺,张景,等. 复方血栓通胶囊联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 现代药物与临床,2022,37(7):1560—1564.
- [14] 曹丽,吴华,邵凯哲. 微动力负压微创敷料在促进难愈性烧伤创面愈合及降低创面感染中的应用价值[J]. 感染、炎症、修复,2025,26(2):106—110.
- [15] 李紫云,方曙静,宋美谕,等. 持续冲洗联合 VSD 治疗对开放性骨折患者创面修复和血清 CRP、IL-6、ESR 水平的影响[J]. 转化医学杂志,2025,14(9):104—108.
- [16] 程刚,张世渊,贾禄,等. 超声引导下星状神经节阻滞对神经重症胃肠功能障碍患者影响的随机对照研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2025,19(4):78—81.
- [17] 刘院斌,郭俊儿,张博. 康柏西普对增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体中血管内皮生长因子和白细胞介素-19 表达的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2021,40(4):300—303.
- [18] REN R, ZHANG G W, YANG W Y, et al. Concentrations of glucose metabolites in the aqueous humour of diabetic cataract eyes[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2023, 33(5):1931—1938.
- [19] 胡丰平. 糖尿病合并白内障患者房水葡萄糖与血糖、糖化血红蛋白间相关性分析[J]. 实用防盲技术,2022,17(1):28—29,9,封4.
- [20] GOMEL N, BAREQUET IS, LIPSKY L, et al. The effect of the glycemic control on the aqueous humor glucose levels in diabetic patients undergoing elective cataract surgery [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(2):415—421.
- [21] LÓPEZ-CONTRERAS A K, MARTÍNEZ-RUIZ M G, OLIVERA-MONTAÑO C, et al. Importance of the use of oxidative stress biomarkers and inflammatory profile in aqueous and vitreous humor in diabetic retinopathy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9):891.
- [22] 朱澜澜,高自清,戴青. 房水中 IL-6、TNF- α 和 VEGF 的变化与糖尿病性黄斑水肿的相关性研究[J]. 临床眼科杂志,2022,30(4):316—320.
- [23] ALEEM S B, FAROOQ A, JANJUA T A. Comparison of oxidant and antioxidant status in the aqueous humour of cataract patients with and without type 2 diabetes mellitus[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2023, 33(9):1019—1022.
- [24] 陈洁,李宾毅,陈鸿,等. 眼内炎性细胞因子联合 VEGF 浓度在老年糖尿病性视网膜病变中的临床价值[J]. 中国老年学杂志,2023,43(10):2444—2447.

(收稿日期 2025-05-15)