

玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普治疗渗出型年龄相关性黄斑变性疗效比较

李忠庆¹, 张风禄², 王真真²

引用: 李忠庆, 张风禄, 王真真. 玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普治疗渗出型年龄相关性黄斑变性疗效比较. 国际眼科杂志 2022;22(4):560-563

作者单位:¹(252000) 中国山东省聊城市, 聊城爱尔眼科医院综合眼科;²(252000) 中国山东省聊城市光明眼科医院眼底外科

作者简介: 李忠庆, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 临床眼科。

通讯作者: 李忠庆. li-00004@163.com

收稿日期: 2021-05-15 修回日期: 2022-02-25

摘要

目的: 探讨玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普治疗渗出型年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 疗效, 并分析对患者最佳矫正视力 (BCVA)、中心凹视网膜厚度 (CRT) 和并发症的影响。

方法: 回顾性分析。收集 2017-01/2020-01 我院收治的渗出型 ARMD 患者 60 例 60 眼临床资料, 按治疗药物不同分为玻璃体腔注射雷珠单抗组 30 眼和玻璃体腔注射康柏西普组 30 眼。比较两组患者治疗前, 治疗 1、2、3mo 时患者 BCVA、CRT、脉络膜新生血管变化和并发症发生情况。

结果: 治疗后 1、2、3mo, 两组患者 BCVA (LogMAR) 较治疗前显著改善 ($P < 0.05$), CRT 较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且玻璃体腔注射康柏西普组治疗 1、2、3mo 的 CRT 显著低于玻璃体腔注射雷珠单抗组 ($P < 0.05$); 两组脉络膜新生血管恢复情况和并发症发生情况比较无明显差异 ($P > 0.05$)。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普治疗渗出型 ARMD 均可取得较好的疗效, 二者在改善视力方面无明显差异, 但康柏西普治疗渗出型 ARMD 在降低 CRT 方面更具有明显优势。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 雷珠单抗; 康柏西普; 中心凹视网膜厚度

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.06

Comparison of efficacy of intravitreal injection of Ranibizumab and Conbercept in the treatment of exudative age-related macular degeneration

Zhong - Qing Li¹, Feng - Lu Zhang², Zhen - Zhen Wang²

¹Department of Comprehensive Ophthalmology, Liaocheng Aier Eye

Hospital, Liaocheng 252000, Shandong Province, China; ²Department of Fundus Surgery, Liaocheng Guangming Eye Hospital, Liaocheng 252000, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhong-Qing Li. Department of Comprehensive Ophthalmology, Liaocheng Aier Eye Hospital, Liaocheng 252000, Shandong Province, China. li-00004@163.com

Received: 2021-05-15 Accepted: 2022-02-25

Abstract

• **AIM:** To explore the efficacy of intravitreal injection of ranibizumab and conbercept in the treatment of exudative age-related macular degeneration (ARMD), and analyze the effects on best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and complications of patients.

• **METHODS:** The clinical data of 60 patients (60 eyes) with exudative ARMD in the hospital between January 2017 and January 2020 were collected for retrospective analysis. According to different treatment drugs, they were divided into intravitreal injection of ranibizumab group (30 eyes) and intravitreal injection of conbercept group (30 eyes). The BCVA, CRT, choroidal neovascularization changes and occurrence of complications were compared between the two groups before treatment and 1, 2 and 3mo after treatment.

• **RESULTS:** After 1, 2 and 3mo treatment, the BCVA (LogMAR) of patients in the two groups was better than that before treatment ($P < 0.05$). The CRT was lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the CRT at 1, 2 and 3mo after treatment in intravitreal injection of conbercept group was lower than that in intravitreal injection of ranibizumab group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the recovery of choroidal neovascularization and the occurrence of complications between the two groups ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Both intravitreal injection of ranibizumab and conbercept can achieve a good efficacy in the treatment of exudative ARMD, and there was no significant difference in the improvement of visual acuity between them. However, conbercept has obvious advantages in reducing CRT in the treatment of exudative ARMD.

• **KEYWORDS:** age - related macular degeneration; Ranibizumab; Conbercept; central retinal thickness

Citation: Li ZQ, Zhang FL, Wang ZZ. Comparison of efficacy of intravitreal injection of Ranibizumab and Conbercept in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(4):560-563

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是 50 岁以上人群不可逆失明和视力损害的最常见原因^[1]。渗出型 (湿性) ARMD 是 ARMD 的一种, 是最严重的视力损害形式, 其特点为黄斑区出现脉络膜新生血管, 最终致使黄斑区渗出、出血以及发生瘢痕改变^[2]。促新生血管生长因子可特异性作用于血管内皮细胞, 从而促进血管内皮细胞增殖, 最终诱导新生血管形成, 并增加血管渗漏以及出血^[3]。有研究发现, 通过阻断血管生长因子表达可促使血管重塑, 从而逆转血管形成^[4]。血管生长因子被认为是治疗视网膜新生血管的治疗靶点之一, 抑制血管生长因子可限制渗出型 ARMD 进展或逆转视力丧失^[5]。报道指出, 抗血管生长因子药物可显著改善 ARMD 患者视力, 降低致盲率。抗血管生长因子药物雷珠单抗和康柏西普可通过抑制血管内皮生长因子, 从而阻断新生血管生长和渗漏^[6]。本研究通过观察玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普治疗渗出型 ARMD 疗效, 并分析对患者最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、中心凹视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 和并发症的影响, 旨在为临床选择治疗药物提供科学指导。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析。收集 2017-01/2020-01 我院收治的渗出型 ARMD 患者 60 例 60 眼临床资料。纳入标准: (1) 符合《中国年龄相关性黄斑变性临床诊断治疗路径》^[7] 中有关渗出型 ARMD 诊断标准; 眼底荧光素血管造影检查和吲哚菁绿血管造影检查明确诊断为渗出型 ARMD; (2) 光学相干断层扫描显示 CRT 增加, 黄斑中心凹变浅或者消失。排除标准: (1) 既往行眼内手术者; (2) 既往行其他抗新生血管治疗、视网膜激光凝治疗者或者光动力治疗者; (3) 合并青光眼、高血压、视网膜脱离以及眼内炎者; (4) 严重全身疾病者。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则, 患者及其家属均签订知情同意书。本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法 玻璃体腔注射前使用左氧氟沙星滴眼液滴眼, 每天 4 次, 连续 3d。术前 15min, 采用盐酸奥布卡因滴眼液滴眼 3 次, 按手术室内眼手术要求, 使用聚维酮碘溶液对眼周皮肤、眼睑、睫毛进行消毒。玻璃体腔注射全部由经验丰富的眼科医生完成, 玻璃体腔注射雷珠单抗组患者接受 0.05mL 雷珠单抗治疗, 玻璃体腔注射康柏西普组患者接受 0.05mL 康柏西普治疗, 均从颞上方距离角膜缘 3.5mm 处经睫状体平坦部垂直于眼球进针。注射后使用无菌干棉签按压 30s, 并使用无菌纱布遮盖术眼, 1h 后打开纱布, 观察眼节前情况, 并测量眼压, 若测量值 > 25mmHg, 认为眼压升高, 则需对患者进行监测, 直至其眼

压降至 25mmHg 以下。术后使用妥布霉素地塞米松滴眼液滴眼, 每天 4~6 次, 连续 5d, 1wk 后复诊。两组患者均每月注射 1 次, 连续注射 3mo。观察指标: (1) 通过国际标准视力表检测两组患者治疗前, 治疗后 1、2、3mo 时 BCVA, 并换算为最小分辨角对数 (LogMAR)。 (2) 通过 OCT 测定两组患者治疗前, 治疗后 1、2、3mo 时 CRT。 (3) 通过眼底荧光素血管造影和吲哚菁绿血管造影检查两组患者脉络膜新生血管恢复情况。 (4) 观察两组患者结膜下出血、暂时性眼压升高、持续性眼压升高、眼内炎、视网膜脱离眼部并发症发生情况。

统计学分析: 采用 SPSS21.0 软件分析处理数据, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 重复测量资料比较采用重复测量数据方差分析, 两两比较采用 SNK-*q* 检验。计数资料采用 *n*(%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验法。 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般资料比较 本研究共纳入渗出型 ARMD 患者 60 例 60 眼。根据治疗药物不同分为两组: 玻璃体腔注射雷珠单抗组 30 例 30 眼, 其中男 19 例, 女 11 例, 年龄 49~81 (平均 67.52 ± 7.48) 岁; 玻璃体腔注射康柏西普组 30 例 30 眼, 其中男 20 例, 女 10 例, 年龄 50~84 (平均 68.33 ± 7.57) 岁。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 两组患者治疗前后 BCVA 组间和交互作用比较差异均无统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 0.984, P_{\text{组间}} = 0.412; F_{\text{交互}} = 1.544, P_{\text{交互}} = 0.684$), 时间比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 35.541, P_{\text{时间}} < 0.001$); 治疗后 1、2、3mo, 两组患者 BCVA 较治疗前显著改善, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

2.3 两组患者治疗前后 CRT 比较 两组患者治疗前后 CRT 比较组间、时间及交互作用差异均有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 8.234, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 26.541, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 12.241, P_{\text{交互}} < 0.001$); 治疗后 1、2、3mo, 两组 CRT 较治疗前显著降低 (*P* < 0.05), 且玻璃体腔注射康柏西普组治疗后的 CRT 显著低于玻璃体腔注射雷珠单抗组 (*P* < 0.05), 见表 2。

2.4 两组患者脉络膜新生血管恢复情况比较 两组患者脉络膜新生血管恢复情况比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 3。

2.5 两组患者并发症发生情况比较 随访期间, 两组患者均未发现持续性眼压升高、眼内炎、视网膜脱离等严重并发症, 玻璃体腔注射雷珠单抗组出现结膜下出血 2 眼 (7%), 玻璃体腔注射康柏西普组 3 眼 (10%), 未经特殊处理 1wk 后恢复正常; 玻璃体腔注射雷珠单抗组出现暂时性眼压升高 3 眼 (10%), 玻璃体腔注射康柏西普组 1 眼 (3%), 局部滴加降眼压滴眼液进行对症处理后可恢复正常, 两组患者并发症发生情况比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。

表1 两组患者治疗前后 BCVA 比较

分组	眼数	治疗前	治疗 1mo	治疗 2mo	治疗 3mo
玻璃体腔注射雷珠单抗组	30	0.78±0.16	0.57±0.12 ^a	0.42±0.11 ^a	0.48±0.09 ^a
玻璃体腔注射康柏西普组	30	0.76±0.15	0.55±0.13 ^a	0.40±0.10 ^a	0.46±0.08 ^a

($\bar{x} \pm s$, LogMAR)

注:^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前。

表2 两组患者治疗前后 CRT 比较

分组	眼数	治疗前	治疗 1mo	治疗 2mo	治疗 3mo
玻璃体腔注射雷珠单抗组	30	398.41±52.55	307.08±29.47 ^a	294.72±26.84 ^a	309.29±34.51 ^a
玻璃体腔注射康柏西普组	30	389.02±52.47	284.60±27.59 ^a	274.46±21.32 ^a	286.11±32.56 ^a
<i>t</i>		0.693	3.050	3.237	2.676
<i>P</i>		0.491	0.003	0.002	0.010

($\bar{x} \pm s$, μm)

注:^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前。

表3 两组患者脉络膜新生血管恢复情况比较

分组	眼数	脉络膜新生血管完全闭合	脉络膜新生血管部分闭合	脉络膜新生血管无变化
玻璃体腔注射雷珠单抗组	30	17(57)	9(30)	4(13)
玻璃体腔注射康柏西普组	30	16(53)	11(37)	3(10)
χ^2 /Fisher		0.067	0.300	-
<i>P</i>		0.795	0.584	1.000

眼(%)

3 讨论

渗出型 ARMD 是老年人视力丧失的主要原因之一,病理特点主要包括视网膜色素上皮、Bruch 膜和脉络膜毛细血管的进行性萎缩,导致脉络膜新生血管形成,进而引起黄斑区渗出和出血,最终对患者视力造成严重影响^[8]。故脉络膜新生血管形成在渗出型 ARMD 发生和发展过程中起着至关重要的作用。玻璃体内注射抗血管生长因子药物是目前治疗 ARMD 的一线治疗方法,抗血管生长因子药物治疗渗出型 ARMD 的有效性也逐渐得到证实^[9]。抑制脉络膜新生血管形成的抗血管生长因子药物已被用于渗出型 ARMD 的临床治疗中,随着抗血管生长因子药物种类日趋增加,进口药物雷珠单抗和国产药物康柏西普在临床中得到广泛应用^[10-11]。

雷珠单抗是一种重组单克隆抗体,能够特异性结合血管生长因子-A 受体,抑制新生血管形成^[12]。闫淑等^[13]通过玻璃体注射雷珠单抗治疗湿性 ARMD 发现,1a 后患者 BCVA 明显升高,CRT 和脉络膜新生血管面积明显降低,且基线视力好、脉络膜新生血管面积小者预后好,反之则预后差。康柏西普是我国自主研发的抗血管生长因子药物,可与血管生长因子-A 受体、血管生长因子-B 受体和血管生长因子-C 受体等结合,抑制血管内皮细胞增殖和血管新生^[14]。宋蔚等^[15]报道表明,玻璃体腔注射康柏西普可有效提高渗出型 ARMD 患者视力,降低 CRT。

为进一步研究玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普治疗渗出型 ARMD 患者的临床疗效,本研究通过对 60 例患者进行临床分组观察。结果显示,两组患者治疗 1、2、3mo BCVA 较治疗前明显改善,提示玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普治疗均可取得一定疗效,可在短期内明显改善患者视力水平。通过比较两组患者治疗前后 CRT 发现,两

组患者治疗 1、2、3mo CRT 与治疗前比较,差异均有统计学意义,且玻璃体腔注射康柏西普组治疗后的 CRT 均低于玻璃体腔注射雷珠单抗组,表明康柏西普治疗渗出型 ARMD 较雷珠单抗在降低 CRT 方面具有明显优势。Jin 等^[16]文献研究也显示,对渗出型 ARMD 患者进行玻璃体注射雷珠单抗或康柏西普,结果表明,使用康柏西普注射后 1d,1wk 时患者血清中血管生长因子水平明显低于注射前,而雷珠单抗注射后 1d,1wk,1mo 血清中血管生长因子水平无明显变化。分析原因,康柏西普是一种可溶性受体诱饵,与血管生长因子有较高的亲和力,不仅可与结合血管生长因子-A 受体结合,还可与血管生长因子-B 受体和血管生长因子-C 受体等结合,从而阻断血管生长因子与其受体结合,在玻璃体中有较长的半衰期;而雷珠单抗结合血管生长因子受体较单一,在玻璃体中半衰期较短,其药物有效浓度降低更快。此外,两组患者脉络膜新生血管恢复情况和并发症发生情况比较无明显差异,证明玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普治疗渗出型 ARMD 在短期内安全性较好。但本研究样本量较小,研究时间较短,针对玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普治疗渗出型 ARMD 的疗效和安全性尚需进行多中心、大样本以及延长随访时间来进行研究和评估。

综上所述,玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普治疗渗出型 ARMD 安全有效,二者在改善视力方面无明显差异,但康柏西普治疗渗出型 ARMD 在降低 CRT 方面具有明显优势,可为临床选择治疗药物提供科学指导,值得临床借鉴。

参考文献

1 卢怡洁,秦珊,秦波.诱导多能干细胞治疗年龄相关性黄斑变性的研究进展.国际眼科杂志 2019;19(10):1692-1695

- 2 Ammar MJ, Hsu J, Chiang A, *et al.* Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2020;31(3):215-221
- 3 Zhu J, Peng Q, Su T, *et al.* Assessment of three successive treatments of ranibizumab on neovascular macular degeneration by OCT angiography. *Exp Ther Med* 2021; 21(1):59-67
- 4 Hussain RM, Ciulla TA. Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Emerg Drugs* 2017;22(3):235-246
- 5 Muñoz-Ramón PV, Hernández Martínez P, Muñoz-Negrete FJ. New therapeutic targets in the treatment of age-related macular degeneration. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2020;95(2):75-83
- 6 Liu WS, Li YJ. Comparison of conbercept and ranibizumab for the treatment efficacy of diabetic macular edema: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol* 2019;12(9):1479-1486
- 7 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国年龄相关性黄斑变性临床诊断治疗路径. *中华眼底病杂志* 2013;29(4):343-355
- 8 蒋鹏飞, 彭俊, 曾志成, 等. 散血明目片联合康柏西普眼用注射液对湿性年龄相关性黄斑变性患者视网膜厚度的影响. *中医杂志* 2020;61(2):136-141
- 9 杜雪利, 李文博, 胡博杰. 渗出型年龄相关性黄斑变性治疗中抗血管内皮生长因子药物治疗中更换应用的研究进展. *中华眼底病杂志* 2018;34(5):498-503
- 10 Chen C, Yan M, Huang Z, *et al.* The Evaluation of a Two-Year Outcome of Intravitreal Conbercept versus Ranibizumab for Pathological Myopic Choroidal Neovascularization. *Curr Eye Res* 2020; 45(11):1415-1421
- 11 郑元建, 韩慧, 朱月莹. 玻璃体内注射雷珠单抗与康柏西普治疗特发性脉络膜新生血管的临床疗效对比. *眼科新进展* 2020;284(2):82-84
- 12 Bandello F, Staurengi G, Ricci F, *et al.* Safety and tolerability of ranibizumab in uni/bilateral neovascular age-related macular degeneration: 12-month TWEYES study. *Br J Ophthalmol* 2020;104(1):64-73
- 13 闫淑, 邵玲, 杜敏, 等. 湿性年龄相关性黄斑变性玻璃体注射雷珠单抗治疗一年后视力的影响因素. *眼科* 2019;28(6):433-437
- 14 Li X, Zhang Y, Zhang Z, *et al.* One-Year Outcomes of Intravitreal Conbercept for Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* 2019;62(2):93-100
- 15 宋蔚, 赵帅, 郅璞, 等. 康柏西普玻璃体腔注射治疗渗出型年龄相关性黄斑变性的疗效. *国际眼科杂志* 2016;16(7):1310-1312
- 16 Jin E, Bai Y, Luo L, *et al.* Serum levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of ranibizumab or conbercept for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2017;37(5):971-977