

# 两种抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑病变的疗效

蔡锡安, 彭 惠

作者单位:(400042) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第一医院眼科

作者简介:蔡锡安, 在职硕士研究生, 主治医师, 研究方向:黄斑病变。

通讯作者:彭惠, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向:眼底病学. 493784434@qq.com

收稿日期:2016-03-31 修回日期:2016-07-10

## Efficacy of two anti-VEGF drugs for age-related macular degeneration

Xi-An Cai, Hui Peng

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China

**Correspondence to:** Hui Peng. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China. 493784434@qq.com

Received:2016-03-31 Accepted:2016-07-10

### Abstract

• **AIM:** To evaluate efficacy of Ranibizumab and Conbercept for wet age-related macular degeneration (wAMD).

• **METHODS:** This was a retrospective case series study. Thirty patients (30 eyes) with wAMD were enrolled to receive intravitreal injections of ranibizumab (0.5mg) on 3 consecutive monthly schedule and 28 patients (30 eyes) with wAMD were enrolled to receive intravitreal injections of conbercept (0.5mg) on 3 consecutive monthly schedule. Best corrected visual acuity (BCVA), optic coherence tomography (OCT) measurement were compared at 1mo after injections.

• **RESULTS:** One month after every injection, the BCVA increased while the central macular thickness (CMT) decreased compared with those before treatment in group A and B ( $P<0.05$ ). BCVA and CMT changes between two groups were no statistically different ( $P>0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Ranibizumab and conbercept therapy can control the prognosis of wAMD and improve the vision effectively. There is no statistical difference on the curative effect between two drugs for 3mo.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; ranibizumab; conbercept

**Citation:** Cai XA, Peng H. Efficacy of two anti-VEGF drugs for age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(8):1501-1503

### 摘要

**目的:** 观察雷珠单抗和康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床疗效。

**方法:** 回顾性病例系列研究。分析 30 例 30 眼雷珠单抗玻璃体腔注射 0.5mg 每月 1 次, 连续 3 次治疗湿性老年黄斑变性的病例和 28 例 30 眼康柏西普玻璃体腔注射 0.5mg 每月 1 次, 连续 3 次治疗湿性老年黄斑变性的病例, 比较两组分别在玻璃体腔注药 1mo 后的最佳矫正视力及 OCT 变化情况。

**结果:** 连续 3 次玻璃体腔注药, 每次治疗后 1mo 与治疗前相比, A 组 BCVA 平均值提高, CMT 平均值降低, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); B 组 BCVA 平均值提高, CMT 平均值亦降低, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 两组间比较 BCVA 变化、CMT 变化差异不具有统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**结论:** 雷珠单抗和康柏西普治疗均能有效控制湿性 AMD 患者病情发展并改善视力, 治疗 3mo 内两种药物疗效的比较无统计学意义。

**关键词:** 年龄相关性黄斑变性; 雷珠单抗; 康柏西普

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.25

**引用:** 蔡锡安, 彭惠. 两种抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑病变的疗效. *国际眼科杂志* 2016;16(8):1501-1503

### 0 引言

老年黄斑变性又称年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD), 大多发生于 45 岁以上的患者, 主要表现为进行性的视力损害。在欧美等发达国家 65 岁以上老年人中最常见的致盲眼病就是 AMD, 随着人口的老齡化, 其他致盲因素的控制, 在亚洲其发病率呈现逐渐增多的趋势<sup>[1-2]</sup>。AMD 在临床上分为干性 (萎缩型) 和湿性 (渗出型) 两种类型, 其中, 湿性年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, wAMD) 是导致视力丧失的主要临床类型<sup>[3]</sup>, 它是以黄斑区出现脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 为特点, 并由此导致黄斑区出血、渗出。促新生血管生长因子 (VEGF) 能够特异地作用于血管内皮细胞, 促使血管内皮细胞增殖, 诱导新生血管生成, 以及血管渗漏增加<sup>[4]</sup>。而通过阻断 VEGF 的表达可使血管重塑, 促使不成熟的新生血管回退。因此 VEGF 被认为是治疗脉络膜及视网膜新生血管最具潜力的靶点<sup>[5]</sup>。最新的研究认为, 抗 VEGF 药物极大的改善了 AMD 患者的预后, 有研究认为在一些国家地区应用 VEGF 拮抗剂后 AMD 所引起的法定盲较前下降了 50%<sup>[6-7]</sup>。抗 VEGF 药物雷珠单抗和康柏西普通过抑制血管内皮生长因子, 阻断新生血管生长及渗漏而发挥作用, 为 wAMD 患者带来了复明的希望。

表1 两组患者治疗前后视力情况

组别	眼数	术前	第1次注药后1mo	第2次注药后1mo	第3次注药后1mo	F	P
A组	30	0.72±0.12	0.60±0.19	0.50±0.20	0.49±0.22	4.391	0.009
B组	30	0.76±0.21	0.58±0.22	0.53±0.26	0.49±0.22	3.214	0.032
F		0.716	0.619	0.303	0.075		
P		0.514	0.823	0.738	0.987		

注:A组:雷珠单抗注射组;B组:康柏西普组。

表2 两组患者治疗前后黄斑中心视网膜厚度比较

组别	眼数	术前	第1次注药后1mo	第2次注药后1mo	第3次注药后1mo	F	P
A组	30	381.00±108.32	287.83±76.84	256.67±66.68	228.33±65.35	8.008	0.000
B组	30	394.67±121.10	292.33±114.79	258.50±89.91	246.33±81.90	5.106	0.004
F		0.232	0.827	0.78	0.58		
P		0.843	0.911	0.955	0.59		

注:A组:雷珠单抗注射组;B组:康柏西普组。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取重庆医科大学附属第一医院眼科2013-06/2015-11期间确诊的湿性老年黄斑变性患者58例60眼,其中女30例30眼,男28例30眼,年龄54~86岁。纳入标准如下:(1)患者有视力下降;(2)眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查确诊为湿性老年黄斑变性患者;(3)光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)显示黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)增加,黄斑中心凹变浅或消失;排除标准:(1)研究对象曾行眼内手术;(2)研究对象曾行视网膜激光光凝治疗或其他抗新生血管的治疗;(3)有高眼压或青光眼病史;(4)有眼内炎、视网膜色素上皮层脱离等。将患者分为两组,A组(30眼,雷珠单抗注射组)单纯行玻璃体腔注射雷珠单抗3次,每月1次;B组(30眼,康柏西普组)单纯行玻璃体腔注射康柏西普3次,每月1次。两组患者年龄、性别和最初矫正视力差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** 向患者和家属充分讲解治疗的风险性,签署手术同意书,常规分别进行雷珠单抗(0.5mg)及康柏西普(0.5mg)玻璃体腔注射。术后3、7、14d复诊,此后每月随访1次。

观察项目:治疗前所有患者均采用Snellen视力表行BCVA检查,眼压、眼前节、眼底照相、OCT、FFA及ICGA检查,以明确诊断。利用OCT检查测量CMT。以黄斑中央内界膜至RPE层的垂直距离为CMT。为最大程度反应视力的变化,将BCVA转化成标准化LogMAR视力。治疗后随访3mo。随访过程中,采用相同设备进行BCVA、眼压、眼底及OCT比较两组治疗前BCVA及CMT,观察每次玻璃体腔注射后1mo两组BCVA增加值及CMT减少值的变化。多数患者经治疗后黄斑水肿减轻、视网膜出血、渗出可见不同程度吸收。其中1例1眼在治疗后,即出现了结膜下大量出血,1mo随访时出血吸收。其余患者均未出现与玻璃体腔注射有关的晶状体损伤、眼内炎、高血压、视网膜脱离等并发症。全身未见明显不良反应。

统计学分析:采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间对比应用单因素方差分析

法,两组间数据比较应用独立样本t检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后术眼视力情况** 两组间相同时间点治疗前后视力情况对比无明显差异( $P>0.05$ ),见表1。经过相应治疗后,A组第1针治疗后视力改善与治疗前相比无明显统计学差异( $P=0.111$ ),第2,3针术后视力改善明显优于治疗前,差异具有统计学意义( $t=-3.4, -3.352, P=0.004, 0.003$ )。B组第1针治疗后视力改善与治疗前相比无明显统计学差异( $P=0.152$ ),第2,3针治疗后视力改善明显优于治疗前,差异有统计学意义( $t=-2.394, -3.002, P=0.018, 0.007$ )。

**2.2 两组患者治疗前后术眼OCT检查情况** 两组间相同时间点治疗前后CMT对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2;经过相应治疗后,A组第1,2,3针治疗后CMT改善明显优于治疗前,差异有统计学意义( $t=-2.43, 3.386, 4.18, P=0.007, 0.001, 0.000$ )。B组第1,2,3针治疗后CMT改善明显优于治疗前,差异有统计学意义( $t=2.125, 3.127, 3.515, P=0.019, 0.002, 0.0015$ )。

## 3 讨论

VEGF是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,通过增加血管通透性,引发炎症,诱导新生毛细血管生成,其中VEGF-A是导致新生血管形成的主要刺激因子<sup>[8]</sup>。VEGF广泛分布于人和动物体内的多种组织结构中,如大脑、肝脏、肾脏及眼部等,VEGF对维持眼部血管完整性起着举足轻重的作用,在眼部视网膜毛细血管的周细胞、视网膜色素上皮细胞和视网膜内皮细胞均存在VEGF。正常情况下,眼部组织中VEGF蛋白或VEGF mRNA的表达水平很低,出现缺血、缺氧、炎症等应激反应时,VEGF的蛋白与mRNA的表达水平平均会明显增高,从而诱导病态的新生血管的形成。因此,预防和治疗的关键就是抑制血管生成;VEGF是血管生成的关键成分,玻璃体腔内注入抗VEGF药物通过拮抗作用抑制新生血管生成、降低血管通透性、调控血-视网膜屏障通透性,从而达到促进视网膜内渗液吸收和改善黄斑水肿的目的<sup>[9]</sup>。

雷珠单抗是一种人源化的重组单克隆抗体片段(Fab),靶向抑制人血管内皮生长因子A(VEGF-A)。它

与 VEGF-A 亚型(即 VEGF110、VEGF121、VEGF165)有较高亲和力,从而抑制了 VEGF-A 与其受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的结合。康柏西普是一种基因工程抗体类药物,能广泛结合 VEGF-A、VEGF-B 及 PlGF 等多个靶点,与 VEGFTrap-Eye 结构类似,不同之处是前者包含了 VEGFR-2(KDR)中的 Ig 样区域 4(KDRd4),它能够有效地改善三维结构和增加二聚作用,从而使康柏西普与 VEGF 紧密结合。KDRd4 对受体的二聚作用和提高 VEGF 与其受体的结合速率至关重要<sup>[10]</sup>。

雷珠单抗治疗经典型或隐匿型 wAMD 的研究小组,进行了随机、双盲、对照的 III 期临床研究显示,可以有效提高大多数患者的视力,有效地控制 wAMD 的进程<sup>[11-14]</sup>。2014 年, Li 等<sup>[15]</sup>评价了玻璃体腔内注射不同剂量康柏西普治疗 wAMD 的随机、双盲、多中心的 II 期临床试验,初始 3mo 每月玻璃体腔内注射康柏西普,之后按需给药,可有效改善视力,显示出良好的治疗效果,并且具有良好的安全性和耐受性。

在本组研究中,应用上述方法,给予患者每月 1 次玻璃体腔内注射雷珠单抗 0.5mg 或康柏西普 0.5mg,连续 3 次,观察每次注射 1mo 后 BCVA 及 CMT 值,两组患者除了最佳矫正视力有统计学意义上的提高外, OCT 显示中央视网膜厚度的减少也具有统计学意义,两组患者的治疗结果表明两种药物均能有效控制湿性 AMD 患者病情发展,减轻黄斑水肿,改善视功能,提高患者的生活质量和信心。

有文献报道多靶点抗 VEGF 药物阿柏西普对雷珠单抗抵抗或者无反应的 AMD 患者有效,表现为 OCT 解剖形态的改善和视力的明显提高,显示多靶点抗 VEGF 药物较单靶点抗 VEGF 药物具体更好的疗效<sup>[16-18]</sup>。本研究中虽然康柏西普相对于雷珠单抗具有更多的靶点,但两种药物治疗的早期疗效并无统计学差异。此种差异可能与本研究的观察时间过短、准入条件、试验方法不同有关。对于多靶点抗 VEGF 药物较单靶点抗 VEGF 药物在治疗 wAMD 上是否具体更好的疗效,是否靶点越多,治疗的疗效就显著、甚至疗效维持时间越长,需要进一步大样本、多中心、长期观察随访。

#### 参考文献

- 1 Koh A, Lim TH, Au Eong KG, et al. Optimising the management of choroidal neovascularization in Asian patients: consensus on treatment recommendations for anti-VEGF therapy. *Singapore Med J* 2011;52(4): 232-240
- 2 Liu K, Xie B. Today and future of age-related macular degeneration. *ISRN Ophthalmol* 2012;2012:480212
- 3 Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114(2):253-262
- 4 Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal

neovascularization *in vivo* by inhibition of vascular endothelial growth factor(VEGF) using soluble VEGF-recept or chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(23):10457-10461

5 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat Med* 2010;16(10): 1107-1111

6 Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol* 2012;153(2):209-213

7 Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379(9827):1728-1738

8 Ferrare N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol* 2001;106(4):148-156

9 Hufendiek K, Hufendiek K, Panagakis G, et al. Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (lucentis) treatment for retinal angiomatous proliferation. *Int Ophthalmol* 2012;32(3):259-268

10 Shinkai A, Ito M, Anazawa H, et al. Mapping of the sites involved in ligand association and dissociation at the extracellular domain of the kinase insert domain-containing receptor for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1998; 273(47): 31283-31288

11 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14):1419-1431

12 Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the anchor study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65

13 Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration on: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150(3): 315-324

14 Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the sustain study. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 663-671

15 Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: aurora study. *Ophthalmology* 2014; 121(9): 1740-1747

16 Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156(1):15-22

17 Chang AA, Li H, Broadhead GK, et al. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(1):188-192

18 Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33(8): 1605-1612