

不同药物治疗老年湿性黄斑变性的疗效

张志琴^{1,2}, 白宁艳^{1,2}

作者单位:¹(563003)中国贵州省遵义市,遵义医学院;
²(562400)中国贵州省黔西南州兴义市,遵义医学院第七附属医院眼科

作者简介:张志琴,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:白宁艳,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、眼底病. nybai1107@163.com

收稿日期:2017-01-15 修回日期:2017-05-09

Curative effect of different drugs in treatment of senile wet macular degeneration

Zhi-Qin Zhang^{1,2}, Ning-Yan Bai^{1,2}

¹Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Seventh Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Qianxi'nan Buyi and Miao Autonomous Prefecture 562400, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ning-Yan Bai. Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China; Department of Ophthalmology, the Seventh Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Qianxi'nan Buyi and Miao Autonomous Prefecture, Guizhou Province, China. nybai1107@163.com

Received:2017-01-15 Accepted:2017-05-09

Abstract

• **AIM:** To explore curative effect of different drugs in treatment of senile wet macular degeneration.

• **METHODS:** We selected 98 patients 98 eyes with senile wet macular degeneration from July 2014 to January 2016 in our hospital as the research subjects. They were divided into control group and research group as the administration sequence, 49 patients in each group. Research group was treated with ranibizumab. The control group was treated with Conbercept. Both once per month and for 3mo.

• **RESULTS:** Uncorrected visual acuity, central macular retinal thickness and area of choroidal neovascularization (CNV) leakage before treatment of the two groups were not statistically different ($P>0.05$). At 1, 3 and 6mo after treatment, the uncorrected visual acuity was improved significantly, the central macular retinal thickness decreased significantly, and the area of CNV leakage decreased significantly ($P<0.05$). The differences on uncorrected visual acuity at 1mo after treatment, central macular retinal thickness and area of CNV were statistically significant ($P<0.05$), while those indexes at 3 and 6mo after treatment was not significant ($P>0.05$). In the follow up period, there was no severe complications

in the two groups, such as persistent high intraocular pressure, retinal detachment or tear, endophthalmitis, or other systemic complications. There were subconjunctival hemorrhage in 10 eyes in research group, 8 eyes in control group, all of which recovered within 15d after treatment. Transient elevated intraocular pressure occurred in 7 eyes in research group, in 9 eyes in control group. The complication rates of the two groups were not significant ($P>0.05$).

• **CONCLUSION:** In the clinical treatment of senile patients with wet macular degeneration, treatment effect of Conbercept is not obvious at the early stage, but the effect is equivalent later and more economical.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; conbercept; senile wet macular degeneration; visual function

Citation: Zhang ZQ, Bai NY. Curative effect of different drugs in treatment of senile wet macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(6):1123-1126

摘要

目的:探讨雷珠单抗和康柏西普治疗老年湿性黄斑变性的疗效。

方法:选取2014-07/2016-01在本院接受治疗的老年湿性黄斑变性患者98例98眼作为研究对象。将患者按照入院顺序分为对照组和研究组,每组患者49例,对照组患者采用雷珠单抗进行治疗,研究组患者采用康柏西普进行治疗,两组患者均每月注射一次,连续注射3mo,对比两种药物治疗老年湿性黄斑变性的疗效。

结果:治疗前两组患者裸眼视力、黄斑中心凹视网膜厚度、CNV渗漏面积比较均无统计学意义($P>0.05$),治疗后1、3、6mo裸眼视力均较治疗前显著提高,黄斑中心凹视网膜厚度均较治疗前显著减小,CNV渗漏面积均较治疗前缩小,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。两组间比较,治疗后1mo裸眼视力、黄斑中心凹视网膜厚度、CNV渗漏面积比较均具有统计学意义($P<0.05$),治疗后3、6mo比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访期间两组患者均未见眼部严重并发症发生,如眼压持续升高、视网膜脱离、视网膜撕裂、眼内炎,均无全身严重不良反应的发生。治疗期间研究组发生球结膜下出血10眼,对照组8眼,均于治疗后15d内恢复,研究组发生暂时性眼压升高7眼,对照组9眼,两组并发症发生率比较无统计学意义($P>0.05$)。

结论:在对老年湿性黄斑变性患者的临床治疗中,与雷珠单抗治疗方式相比,康柏西普治疗前期效果不明显,但是后期效果相当,并且更加经济实惠。

关键词:雷珠单抗;康柏西普;老年湿性黄斑病变;视功能
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.29

引用:张志琴,白宁艳.不同药物治疗老年湿性黄斑变性的疗效.国际眼科杂志 2017;17(6):1123-1126

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是中央区视网膜慢性进展性疾病,临床上主要分为萎缩型(干性)与渗出型(湿性)两大类:萎缩型 AMD 常表现为双眼视力进行性下降,可见黄斑区色素紊乱,脉络膜毛细血管萎缩和玻璃膜疣的形成。渗出型多为一眼先发病,主要特点是有脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的形成,以及所引起的渗出、出血、机化、瘢痕等一系列病理改变^[1-2]。其病因尚不十分明确,可能与环境、遗传、视网膜光损伤、代谢失衡有关。随着我国人口老龄化的加剧,AMD在我国发病率呈逐年上升的趋势,根据相关调查资料显示,52~64岁老年患者的发病率约为1.6%,75岁以上老年患者的发病率达到28%左右,严重影响患者的生活质量^[3]。许多研究表明血管内皮生长因子(VEGF)在其发病中起了重要作用。在对患者的临床治疗中,主要采用抗新生血管疗法进行治疗^[4]。目前用于治疗该类眼病的抗VEGF药物有5种,分别为哌加他尼(pegaptanib)、雷珠单抗(ranibizumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、阿柏西普(aflibercept)、康柏西普(conbercept)。康柏西普是一种新型受体融合蛋白,已于2013年底获得国家食药总局批准用于AMD的治疗^[5]。我们选取2014-07/2016-01在本院接受治疗的老年湿性黄斑变性患者98例98眼作为研究对象。根据入院顺序分别给予雷珠单抗和康柏西普进行治疗,比较两种药物治疗老年湿性黄斑变性的疗效,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2014-07/2016-01在本院接受治疗的老年湿性黄斑变性患者98例98眼作为研究对象,均为单眼患病,其中男48例,女50例,年龄60~85(平均71.0±2.6)岁。纳入标准:(1)患者经过眼科常规检查以及眼底荧光素血管造影检查,光学相干断层扫描检查确诊为湿性黄斑变性;(2)诊断标准参考我国眼科学会制定的《老年黄斑变性临床诊断标准》;(3)患者不具有影响视网膜功能的其他眼科疾病;(4)患者及家属均知情同意,并可以完成随访。排除标准:(1)玻璃体腔曾经注射过抗VEGF药物或曲安奈德者;(2)曾经接受视网膜激光凝治疗;(3)患有糖尿病、高血压、心肺功能不全等全身系统疾病者;(4)患有高度近视、葡萄膜炎等可能影响视力的其他眼部疾病者;(5)无法接受随访或者依从性差的患者。本研究已经获得我院医学伦理委员会批准,所有患者治疗前均签署知情同意书。将患者按照入院顺序进行分组,对照组患者采用雷珠单抗进行治疗,研究组患者采用康柏西普进行治疗,每组患者49例,两组患者一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

1.2 方法 患者治疗前连续点3d妥布霉素滴眼液,术前15min盐酸奥布卡因滴眼液滴眼3次,进入手术室按照内眼手术进行消毒铺巾,用50g/L聚维酮碘消毒结膜囊,两组均用1mL注射器抽取0.05mL(0.5mg)注射液,研究组为康柏西普眼用注射液,对照组为雷珠单抗注射

液,均颞上方距角膜缘3.5mm经睫状体平坦部垂直眼球进针,将药物注射于玻璃体腔内,注射后用无菌干棉签按压30s,术毕用无菌纱布遮盖术眼,1h后打开纱布观察眼前节情况,测眼压。术后滴妥布霉素滴眼液4~6次/d,连续点5d,1wk复诊。根据首次注射后1mo的复诊情况决定是否重复治疗。与前次复诊比较,患者自觉视力下降、视物变形或OCT检查发现黄斑中心视网膜增厚超过100 μ m再次玻璃体腔注射药物。所有患者均注射治疗3次,观察治疗后1、3、6mo,检查患者裸眼视力,同时运用光学相干断层扫描仪检查患者的黄斑中心视网膜厚度和CNV渗漏情况。

统计学分析:本次研究采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析,两组患者术前一般资料比较采用独立样本 t 检验,两组患者术后不同时间视力、黄斑中心凹视网膜厚度、CNV渗漏面积采用重复测量数据的方差分析,两两比较采用LSD- t 检验,两组患者并发症发生率比较采用卡方检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后不同时间点裸眼视力比较 治疗前两组患者裸眼视力比较差异无统计学意义($t=0.352$, $P>0.05$),治疗后1、3、6mo裸眼视力均较治疗前显著提高,差异具有统计学意义($F=2.485, 14.410$, $P<0.05$)。两组间比较,治疗后1mo裸眼视力比较差异具有统计学意义($t=3.54$, $P<0.05$),治疗后3、6mo比较差异无统计学意义($t=2.29, 0.318$, $P>0.05$),见表2。

2.2 两组患者治疗前后黄斑中心凹视网膜厚度比较 治疗前两组患者黄斑中心凹视网膜厚度比较差异无统计学意义($t=0.206$, $P>0.05$),治疗后1、3、6mo黄斑中心凹视网膜厚度均较治疗前显著减小,差异具有统计学意义($F=4.25, 11.10$, $P<0.05$)。两组间比较,治疗后1mo黄斑中心凹视网膜厚度比较差异具有统计学意义($t=0.34$, $P<0.05$),治疗后3、6mo比较差异无统计学意义($t=8.325, 8.650$, $P>0.05$),见表3。

2.3 两组患者治疗前后CNV渗漏面积比较 治疗前两组患者CNV渗漏面积比较差异无统计学意义($t=0.26$, $P>0.05$),治疗后1、3、6moCNV渗漏面积均较治疗前缩小,差异具有统计学意义($F=11.29, 0.76$, $P<0.05$)。两组间比较,治疗后1moCNV渗漏面积比较差异具有统计学意义($t=2.29$, $P<0.05$),治疗后3、6mo比较差异无统计学意义($t=5.34, 4.72$, $P>0.05$),见表4。

2.4 两组患者并发症比较 随访期间两组患者均未见眼部严重并发症发生,如眼压持续升高、视网膜脱离、视网膜撕裂、眼内炎,均无全身严重不良反应的发生。研究组发生球结膜下出血10眼,对照组8眼,均于治疗后15d内恢复,研究组发生暂时性眼压升高7眼,对照组9眼,两组并发症发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=6.32$, $P>0.05$)。

3 讨论

老年湿性黄斑变性的主要表现为视力的丧失,影响老年患者的生活质量,疾病与患者的年龄存在明显的正相关关系,患者的年龄越大,发病率越高,疾病主要是由患者视网膜色素上皮代谢功能的衰退引起^[6]。患者的主要临床表现可以分为两种类型,第一种是萎缩型,患者的主要临床表现为脉络膜毛细血管萎缩,同时玻璃膜增厚,

表1 两组患者治疗前一般资料比较

分组	眼数	年龄(岁)	病程(mo)	裸眼视力	黄斑中央区厚度(μm)	脉络膜新生血管面积(mm^2)
研究组	49	68.02 \pm 7.05	6.45 \pm 4.25	0.09 \pm 0.02	389.6 \pm 62.6	9.32 \pm 1.48
对照组	49	67.89 \pm 7.11	6.33 \pm 4.47	0.10 \pm 0.03	388.9 \pm 65.8	9.29 \pm 1.53
<i>t</i>		0.246	1.536	2.312	1.827	0.535
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:对照组:采用雷珠单抗进行治疗;研究组:采用康柏西普进行治疗。

表2 两组患者治疗前后裸眼视力比较

组别	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo
研究组	49	0.09 \pm 0.02	0.29 \pm 0.10	0.39 \pm 0.11	0.39 \pm 0.09
对照组	49	0.10 \pm 0.03	0.38 \pm 0.08	0.38 \pm 0.10	0.38 \pm 0.11

注:对照组:采用雷珠单抗进行治疗;研究组:采用康柏西普进行治疗。

表3 两组患者治疗前后黄斑中心凹视网膜厚度比较

组别	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo
研究组	49	389.6 \pm 62.6	355.2 \pm 52.6	341.0 \pm 42.1	342.7 \pm 43.2
对照组	49	388.9 \pm 65.8	345.5 \pm 53.3	341.2 \pm 44.6	342.2 \pm 43.8

注:对照组:采用雷珠单抗进行治疗;研究组:采用康柏西普进行治疗。

表4 两组患者治疗前后 CNV 渗漏面积比较

组别	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo
研究组	49	9.32 \pm 1.48	6.71 \pm 1.21	5.14 \pm 1.01	4.98 \pm 1.14
对照组	49	9.29 \pm 1.53	5.34 \pm 1.03	5.27 \pm 1.13	5.11 \pm 1.12

注:对照组:采用雷珠单抗进行治疗;研究组:采用康柏西普进行治疗。

导致患者的视力逐渐下降^[7]。第二种是湿性病变,患者的玻璃膜受到损伤,造成 CNV 渗透,引发患者的视网膜出现病变。根据相关调查资料显示,52~64 岁老年患者的发病率约为 1.6%,75 岁以上老年患者的发病率达到 28% 左右,是困扰老年人的疾病之一^[8]。渗出型 AMD 因严重影响老年人的生活质量而成为严重的社会公共卫生问题。对于疾病的发病机制研究较为复杂,部分研究学者认为其与代谢失调或者视网膜血液循环有关,还有部分研究学者认为其与遗传基因有关,对其研究机制尚不明确。目前渗出型 AMD 的治疗方法有光动力疗法、经瞳孔湿热疗法、激光光凝、手术治疗及近年来的抗 VEGF 药物治疗^[9]。玻璃体内注射抗 VEGF 药物的原理是通过结合 VEGF 受体,阻止脉络膜新生血管生长,进而减轻视网膜水肿及渗出,最终达到治疗渗出型 AMD 的作用,目前已成为渗出型 AMD 的首选治疗方法^[10-13]。而雷珠单抗和康柏西普是主要的治疗药物。雷珠单抗属于重组单克隆抗体,可以阻断抑制新生血管的形成,对于血管的渗漏控制具有较好的效果。康柏西普是我国自主研发的药物,其 VEGF 受体可以与 VEGF 形成高度的亲和力,从而对人体起到干预作用^[14]。其包含 VEGFR-2 的第 4 免疫球蛋白域(KDR-d4),可以减少 VEGF 与受体的解离速度,从而达到治疗的目的^[15]。在对老年湿性黄斑病变患者的临床治疗中,雷珠单抗以及康柏西普对于疾病均具有一定的治疗效果,但是对于两种药物的治疗效果探究存在一定的差异,部分研究学者认为康柏西普具有较高的临床治疗效果,而还有部

分研究学者认为两者的治疗效果基本相同^[16]。本研究选取 2014-07/2016-01 在本院接受治疗的 98 例老年湿性黄斑变性患者作为研究对象。将患者按照入院顺序分为对照组和研究组,每组患者 49 例,对照组患者采用雷珠单抗进行治疗,研究组患者采用康柏西普进行治疗,两组患者均每月注射一次,连续注射 3mo,对比两种药物治疗老年湿性黄斑变性的疗效。治疗前两组患者裸眼视力和黄斑中心凹视网膜厚度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后 1、3、6mo 裸眼视力均较治疗前显著提高,黄斑中心凹视网膜厚度均较治疗前显著减小,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。两组间比较,治疗后 1mo 裸眼视力、黄斑中心凹视网膜厚度比较均具有统计学意义($P<0.05$),治疗后 3、6mo 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访期间两组患者均未见眼部严重并发症发生,如眼压持续升高、视网膜脱离、视网膜撕裂、眼内炎,均无全身严重不良反应的发生。研究组发生球结膜下出血 10 眼,对照组 8 眼,均于治疗后 15d 内恢复,研究组发生暂时性眼压升高 7 眼,对照组 9 眼,两组并发症发生率比较无统计学意义($P>0.05$)。可见,在患者的临床治疗中,相比于雷珠单抗治疗方式,康柏西普药物治疗前期对患者的视力及黄斑中心凹视网膜厚度的治疗效果并不明显,但是后期的治疗效果基本相同。

湿性黄斑病变患者会存在相应的 CNV 渗透症状,脉络膜新生血管是其特征性表现,到晚期正常的视网膜色素上皮、感光细胞层及脉络膜多层组织被破坏,造成视力下降^[5,17],对患者的疾病康复具有一定的影响。在对患者的临床治疗中,雷珠单抗以及康柏西普对于患者的治疗具有一定的效果,但是对其具体效果的研究尚不明确。本次研究中虽然治疗后 6mo CNV 渗漏面积比较无统计学意义,但研究组渗漏面积明显小于对照组,可见在对老年湿性黄斑变性患者的临床治疗中,相比于雷珠单抗治疗方式,采用康柏西普治疗方式可以更好地控制患者的 CNV 渗漏。康柏西普作为我国第一个自主研发的抗 VEGF 药物,能有效改善患者的视力,减轻 CNV 的渗漏,而且相对于雷珠单抗更加便宜,在长期治疗过程中可减轻患者的经济负担,且不良反应较轻,患者满意度高,本次样本量较小,后期将收集更多样本资料进行分析论证。

综上,在对老年湿性黄斑变性患者的临床治疗中,相比于雷珠单抗治疗方式,康柏西普治疗方式的前期效果并不明显,但是后期效果相当。而且康柏西普治疗方式可以有效地控制患者的 CNV 渗漏,更加经济实惠。

参考文献

1 武明星,郑政,周希媛. 年龄相关性黄斑变性流行病学研究进展.

国际眼科杂志 2015;15(2):223-227

2 武明星. 亚洲人群 CFH 基因多态性 rs1061170 和 rs1410996 与年龄相关性黄斑变性相关性研究的 Meta 分析. 重庆医科大学 2015

3 Zhang M,Zhang J,Yan M,*et al.* A phase 1 study of KH902,a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age - related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118(4):672-678

4 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

5 何海燕,陈子林. 康柏西普治疗老年性黄斑变性的研究现状. 国际眼科杂志 2015;15(8):1367-1369

6 Chen X,Li J,Li M,*et al.* KH902 suppresses high glucose - induced migration and sprouting of human retinal endothelial cells by blocking VEGF and PlGF. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(3):224-233

7 陈年均,李明新. 康柏西普对人视网膜 Müller 细胞生长和水通道蛋白 4 表达的影响. 中国眼耳鼻喉科杂志 2015;5:318-323

8 李迎春,樊映川. 玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性及息肉状脉络膜血管病变. 国际眼科杂志 2015;15(11):2009-2011

9 De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med* 2012;44(1):1-9

10 栾兰,姚勇. 湿性年龄相关性黄斑病变的治疗进展. 眼科新进展 2013;33(4):397-400

11 Johnston SS, Wilson K, Huang A,*et al.* Retrospective analysis of first-line anti-vascular endothelial growth factor treatment patterns in wet age-related macular degeneration. *Adv Ther* 2013; 30(12):1111-1127

12 蒋瑶祁,彭辉灿. VEGF 家族及其受体与视网膜新生血管形成. 国际眼科杂志 2006;6(5):1113-1116

13 宋蔚,赵帅,郅瑛,等. 康柏西普玻璃体腔注射治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效. 国际眼科杂志 2016;16(7):1310-1312

14 Wang Q,Li T,Wu Z,*et al.* Novel vegf decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2014;8(8):e70544

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 Wysokinski D,Danisz K,Blasiak J,*et al.* An association of transferrin gene polymorphism and serum transferrin level with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2013;106:14-23

17 Ueta T, Noda Y, Toyama T,*et al.* Systemic vastemic safety of ranibizumab for age-related macular degeneration; systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ophthalmology* 2014;121(11):2193-2203