

# 康柏西普治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变的疗效

姚亮, 吕莎莎, 刘子瑶, 冯海晓, 郑玉萍, 王建明, 王峰

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81601222)

作者单位: (710004) 中国陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院眼科

作者简介: 姚亮, 毕业于西安交通大学医学院, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 郑玉萍, 毕业于西安交通大学第二附属医院, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼底病. zheng-tei@163.com

收稿日期: 2017-01-18 修回日期: 2017-04-26

## Observation on the efficacy of Conbercept for chronic central serous chorioretinopathy

Liang Yao, Sha-Sha Lü, Zi-Yao Liu, Hai-Xiao Feng, Yu-Ping Zheng, Jian-Ming Wang, Feng Wang

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81601222)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yu-Ping Zheng. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. zheng-tei@163.com

Received: 2017-01-18 Accepted: 2017-04-26

### Abstract

• AIM: To observe the efficacy of intravitreal conbercept injection for chronic central serous chorioretinopathy (CSC).

• METHODS: Nine eyes of 9 patients diagnosed as chronic CSC between October 2015 to May 2016 were treated with an intravitreal injection of conbercept (0.5mg/0.05mL) (six patients were given the same does of intravitreal injection again at 1mo after the first injection). Follow-up observation was at 1, 2, and 6mo after injection. Observed indicators included best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, optical coherence tomography (OCT), fundus fluorescein angiography (FFA), choroidal indocyanine green angiography (ICGA), macular fovea thickness (CMT), subfoveal choroidal thickness (SFCT).

• RESULTS: Seven of the 9 patients responded significantly to the drug, while 2 patients had no response. The CMT was  $373.12 \pm 72.43 \mu\text{m}$  at baseline, which decreased significantly to  $332.05 \pm 67.13 \mu\text{m}$ ,  $282.24 \pm 62.30 \mu\text{m}$  and  $225.56 \pm 71.08 \mu\text{m}$  at 1, 2 and 6mo after the intravitreal injection. The mean thickness of SFCT was  $422.11 \pm 64.82 \mu\text{m}$  before treatment. The choroidal

thickness of non-responsive patients before treatment was below average, respectively  $353 \mu\text{m}$  and  $365 \mu\text{m}$ . The SFCT of 1, 2, and 6mo after treatment was  $391.45 \pm 75.24 \mu\text{m}$ ,  $365.53 \pm 63.07 \mu\text{m}$ ,  $355.40 \pm 66.65 \mu\text{m}$ . Before treatment and 1mo after, there was no significant difference ( $P = 0.074$ ), but there was statistically significant ( $P < 0.01$ ) between those of before and 2mo and 6mo after. The mean BCVA of the prior treatment was  $0.53 \pm 0.32$ , the after treatment was  $0.65 \pm 0.20$ , there was no different between the two ( $P > 0.05$ ).

• CONCLUSION: Intravitreal conbercept injection in chronic CSC may have some effect in accelerating subretinal fluid resolution and decreasing the CMT. The SFCT within 6mo after treatment was significantly lower than pretreatment. The SFCT may be an indicator of whether patients respond.

• KEYWORDS: conbercept; chronic central serous chorioretinopathy; intravitreal injection

Citation: Yao L, Lyu SS, Liu ZY, et al. Observation on the efficacy of Conbercept for chronic central serous chorioretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(6):1139-1142

### 摘要

目的: 观察玻璃体腔注射康柏西普治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变 (central serous chorioretinopathy, CSC) 的临床疗效。

方法: 选取 2015-10/2016-05 我院门诊确诊的 9 例 9 眼慢性 CSC 患者, 给予玻璃体腔注射 0.5mg/0.05mL 康柏西普治疗 (其中 6 眼 1mo 后再次给予相同剂量的玻璃体腔注射)。注射后第 1、2、6mo 随访观察, 观察指标包括治疗前后的最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA)、眼压、OCT、眼底血管荧光素造影 (fundus fluorescein angiography, FFA)、脉络膜吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA)、黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT)、黄斑中心凹下脉络膜厚度 (subfoveal choroidal thickness, SFCT)。

结果: 患者 9 例 9 眼中, 7 眼对康柏西普有明显应答, 2 眼患者无应答。玻璃体腔注射前 9 眼患者 CMT 平均值为  $373.12 \pm 72.43 \mu\text{m}$ , 康柏西普治疗后 1、2、6mo 时 CMT 分别为  $332.05 \pm 67.13$ 、 $282.24 \pm 62.30$ 、 $225.56 \pm 71.08 \mu\text{m}$ , 与治疗前相比均具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。9 眼患者治疗前 SFCT 厚度为  $422.11 \pm 64.82 \mu\text{m}$ , 无应答患者治疗前脉络膜厚度低于平均值, 分别为  $353$ 、 $65 \mu\text{m}$ 。9 眼患者治疗后 1、2、6mo 的 SFCT 分别为  $391.45 \pm 75.24$ 、 $365.53 \pm 63.07$ 、 $355.40 \pm 66.65 \mu\text{m}$ , 治疗前与治疗 1mo 相比差异无统计学意义 ( $P = 0.074$ ), 与治疗 2、6mo 相比较有统计学差异 ( $P < 0.01$ )。治疗前平均视力为  $0.53 \pm 0.32$ , 注射后平

均视力为 0.65±0.20,无统计学差异( $P>0.05$ )。

**结论:**慢性 CSC 玻璃体腔注射康柏西普可以有效促进视网膜下液的吸收,降低 CMT。玻璃体腔注药后 6mo 内黄斑中心凹下脉络膜厚度较治疗前显著降低,而黄斑中心凹下脉络膜厚度可能是患者是否应答的一个指标。

**关键词:**康柏西普;慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变;玻璃体腔注射

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.34

**引用:**姚亮,吕莎莎,刘子瑶,等.康柏西普治疗慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变的疗效.国际眼科杂志 2017;17(6):1139-1142

## 0 引言

中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)见于健康状况良好的男性(25~50岁),单眼或双眼发病,通常为自限性,但部分患者可复发,迁延不愈转变为慢性 CSC,从而对视力造成永久性损伤。抗 VEGF 药物治疗慢性 CSC 作为一种新的治疗方法,已见于国内外的报道。康柏西普作为新一代抗 VEGF 融合蛋白,其对于 CSC 的治疗在国内尚未见报道。我们观察了 9 例 9 眼慢性 CSC 患者接受康柏西普治疗后的疗效,现将结果报告如下。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 将 2015-10/2016-05 在西安交通大学第二附属医院眼科确诊为慢性 CSC 的 9 例 9 眼患者纳入本研究。其中男 7 眼,女 2 眼,男女比例为 7:2。患者年龄为 32~56(平均 44.67±7.40)岁。病程持续时间为 6~24(平均 11.41±5.52)mo。纳入标准:(1)OCT 检查可见视网膜神经上皮层或合并 RPE 层浆液性脱离;(2)FFA 检查可见黄斑部视网膜荧光渗漏点;(3)ICGA 检查可见病变区脉络膜血管扩张,晚期高荧光;(4)病程≥6mo;(5)双眼均无黄斑区的其他病变,之前未做过任何治疗;(6)50 岁以上患者,通过吲哚菁绿血管造影检查(indocyanine green angiography, ICGA)排除息肉状脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV),RPE 渗漏点有时可在 ICGA 上表现为点状强荧光,但多在 5min 后出现,伴晚期染色,而息肉灶为血管网末端的异常扩张,在 ICGA 中多早期出现,强荧光的形态多为囊袋样扩张,晚期有时可见冲刷现象。本研究经院伦理委员会同意,所有对象均知晓本次研究,并已签署知情同意书。

**1.2 方法** 患者 9 例 9 眼玻璃体腔内注射康柏西普(0.05mg/0.05mL),其中 6 眼患者在第 1 次行玻璃体腔注射后 1mo 再次行相同剂量的玻璃体腔注射。分别于注射前和注射后 1、2、6mo 对所有患者进行随访。所有患者治疗前均行最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)、间接检眼镜、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查。随诊时行最佳矫正视力、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查。OCT 测量的项目为黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)和黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)。视网膜色素上皮层外界和巩膜内界之间的垂直距离为脉络膜厚度<sup>[1]</sup>,CMT 及 SFCT 均由同一位有经验的眼科医生独立完成,分

表 1 患者基本资料及治疗情况

患者编号	性别	年龄(岁)	病程(mo)	注药次数	治疗前 SFCT(μm)	是否应答
1	男	50	8	1	447	是
2	男	46	12	2	353	否
3	男	32	6	2	365	否
4	女	40	10	1	370	是
5	男	56	24	2	565	是
6	女	38	12	1	456	是
7	男	42	15	2	431	是
8	男	47	7	2	400	是
9	男	51	9	2	412	是

表 2 慢性 CSC 患者注药前后 CMT、SFCT 和最佳矫正视力的比较

时间	眼数	CMT(μm)	SFCT(μm)	BCVA
注药前	9	373.12±72.43	422.11±64.82	0.53±0.32
注药 1mo 后	9	332.05±67.13	391.45±75.24 <sup>a,§</sup>	0.59±0.25
注药 2mo 后	9	282.24±62.30 <sup>a,c,§</sup>	365.53±63.07 <sup>a,c</sup>	0.62±0.19
注药 6mo 后	9	225.56±71.08 <sup>a,c,e</sup>	355.40±66.65 <sup>a,c</sup>	0.65±0.20
<i>F</i>		76.32	50.56	3.93
<i>P</i>		<0.01	<0.01	>0.05

注:<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 治疗前;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs 注药后 1mo;<sup>e</sup> $P<0.05$  vs 注药后 2mo;<sup>§</sup> $P<0.05$  vs 注药后 6mo。

别测量 3 次,取平均值作为最终数据。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 统计学软件,治疗前后患者临床指标以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用重复测量资料方差分析进行检验,并采用 LSD-*t* 检验进一步行两两比较,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 康柏西普治疗前后患者应答情况** 在 9 例 9 眼患者中,7 眼患者对康柏西普治疗表现出明显应答,2 眼患者无明显反应。积极应答患者在治疗前的 ICGA 检查中可观察到脉络膜血管粗大,OCT 中脉络膜厚度有明显增厚的现象,在随访过程中可见到视网膜下液吸收的同时,脉络膜厚度亦逐渐下降(图 1)。而无应答的患者与积极应答的患者相比,脉络膜厚度无明显增厚,在治疗过程中亦无明显下降(图 2)。所有患者在治疗过程中及随访期间均无并发症,患者资料及治疗结果见表 1。

**2.2 康柏西普治疗前后患者视力的变化** 玻璃体腔注射康柏西普 6mo 后复查视力,9 眼患者中,5 眼视力提高(56%),3 眼视力未变化(33%),1 眼视力下降(11%)。玻璃体腔注药前平均视力为 0.53±0.32,注药 6mo 后平均视力为 0.65±0.20,两者比较无统计学差异( $P>0.05$ ,表 2)。

**2.3 康柏西普治疗前后黄斑中心凹厚度的变化** 注药后 1mo 复查黄斑中心凹厚度,9 眼患者中,7 眼 CMT 下降(其中 3 眼视网膜下液完全吸收),1 眼 CMT 无明显变化,1 眼 CMT 增加。除 3 眼视网膜下液完全吸收者,其余 6 眼患者再次接受相同剂量的玻璃体腔注射。6mo 后复查 9 眼患者,其中 7 眼 CMT 较注药前下降(其中 6 眼视网膜下液完全吸收),1 眼无明显变化,1 眼 CMT 增加(图 2)。注药前 CMT 平均为 373.12±72.43μm,注药后 2、6mo 时 CMT 分别为 282.24±62.30、225.56±71.08μm,注药前与注药后相比,差异具有统计学意义( $F=76.32, P<0.01$ )。注药后 6mo 与注药后 1、2mo 相比,CMT 继续降低,差异有显著

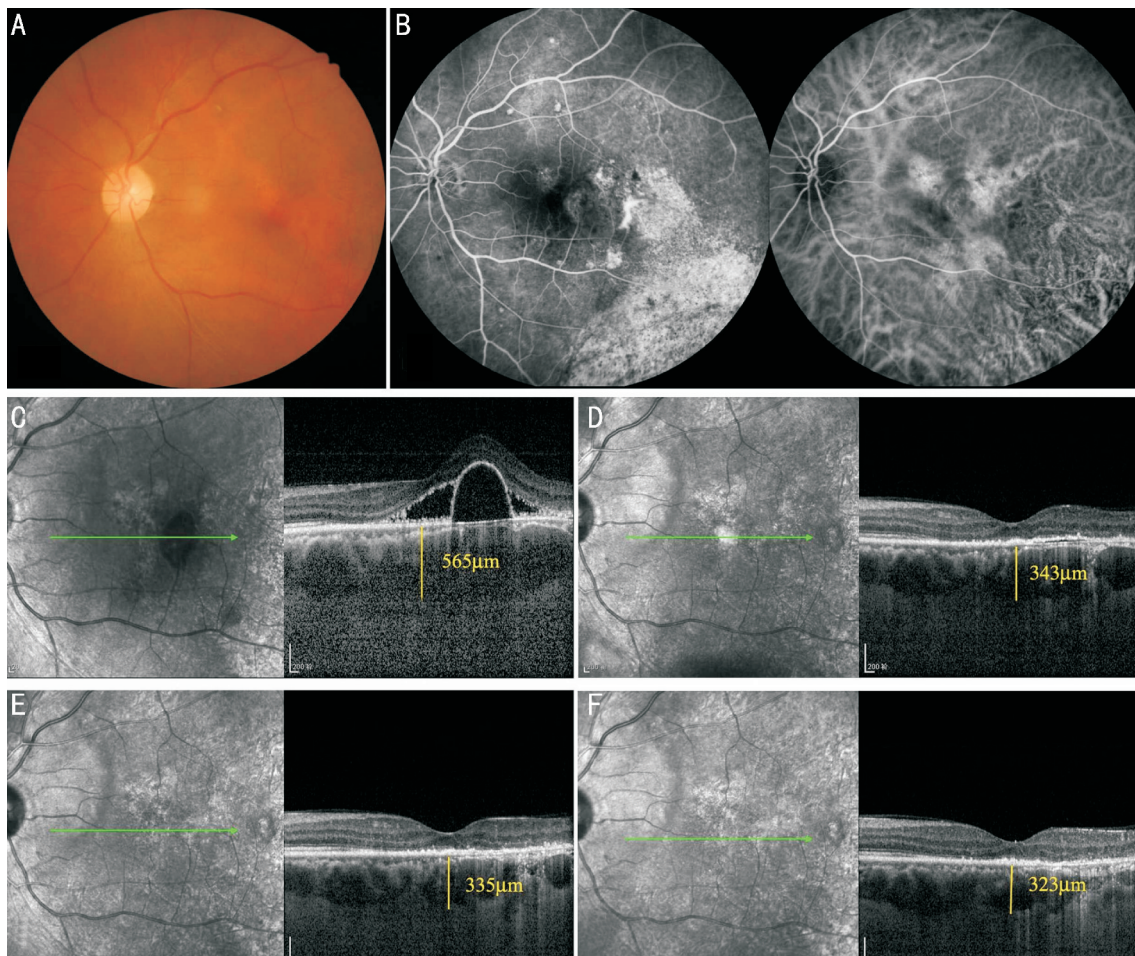


图1 慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变患者(男,56岁),病程2a,玻璃体腔注射康柏西普前后黄斑中心凹下脉络膜厚度变化 A:注药前眼底照片;B:注药前FFA和ICGA图像,FFA和ICGA检查均可见后极部异常强荧光,提示视网膜色素上皮异常和脉络膜血管渗漏,ICGA中脉络膜血管粗大,提示脉络膜呈高灌注状态;C:注药前SFCT为565 $\mu\text{m}$ ;D:注药后1mo时SFCT为343 $\mu\text{m}$ ;E:注药后2mo时SFCT为335 $\mu\text{m}$ ;F:注药后6mo时SFCT为323 $\mu\text{m}$ 。

统计学意义( $P < 0.01$ )。注药前CMT与注药后1mo ( $332.05 \pm 67.13 \mu\text{m}$ )相比,差异无统计学意义( $P = 0.251 > 0.05$ ,表2)。

#### 2.4 康柏西普治疗前后黄斑中心凹下脉络膜厚度的变化

注药前SFCT平均值为 $422.11 \pm 64.82 \mu\text{m}$ ,注药后1、2、6mo时SFCT平均值分别为 $391.45 \pm 75.24$ 、 $365.53 \pm 63.07$ 、 $355.40 \pm 66.65 \mu\text{m}$ ,治疗后与治疗前相比差异具有统计学意义( $F = 50.56, P < 0.01$ )。注药前与注药后2、6mo相比,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),与注药后1mo相比差异无统计学意义( $P = 0.074$ )。注药后2mo与6mo相比,差异无统计学意义( $P = 0.239$ ,表2)。

#### 3 讨论

CSC具有自限性,但其复发率高。复发的、慢性迁延的CSC可导致黄斑囊样变性、视网膜萎缩变薄、脉络膜新生血管,最终对视力造成不可逆的损害<sup>[2]</sup>。越来越多的研究发现,脉络膜血管的高渗透性、高灌注性对CSC的发病起着重要作用<sup>[3]</sup>。VEGF可以增加血管的通透性,因而在近年来有研究尝试用玻璃体内注射抗VEGF药物治疗急性或慢性CSC,抗VEGF药物可以降低脉络膜毛细血管通透性,减少脉络膜血流,降低脉络膜组织流体静力压,从而通过阻断视网膜下液的来源来达到缓解CSC的目的<sup>[4-5]</sup>。有关抗VEGF药物治疗CSC的疗效,目前尚无明确结论,例如Morteza等<sup>[6]</sup>对5例复发性CSC患者玻璃体腔内注射贝伐珠单抗(intravitreal bevacizumab, IVB),随访1a,所有患者最佳矫正视力提高,黄斑中心凹厚度显著降低。而

Kim等<sup>[7]</sup>通过对30例CSC患者玻璃体腔注射贝伐珠单抗发现,20例疗效好,10例疗效差。Shin等<sup>[8]</sup>观察24例复发性CSC患者,发现仅有10例患者对玻璃体腔注射贝伐珠单抗(IVB)有应答。这些结果不同的临床试验提示VEGF与CSC有关,但VEGF是何时、以什么方式参与CSC的发病,抗VEGF治疗CSC的患者人群、时机、药物选择等问题还需要更进一步的基础研究及更多的临床试验来考证。但也有学者提出抗VEGF治疗只是加强了血管间的连接,并未解决慢性CSC的发病机制。Lim等<sup>[9]</sup>对慢性CSC患者进行研究,结果显示玻璃体腔注药组与对照组在中心视力以及黄斑中心凹厚度方面并无显著性差异。但Lim的试验并未提及脉络膜厚度的变化,而本试验中我们关注了脉络膜厚度。

在本研究中,我们对9例9眼慢性CSC患者进行玻璃体腔内注射抗VEGF治疗,其中有7眼患者有明显积极的应答,在注药后的随访过程中,黄斑部视网膜厚度和脉络膜厚度均进行性下降,视网膜下液完全吸收。2眼患者无明显应答。针对抗VEGF治疗的应答性和非应答性的研究,Shin等<sup>[8]</sup>认为年龄可能是原因之一,在他的观察病例中,应答组的患者平均年龄比无应答组的平均年龄大7岁以上,因此对于年龄大的患者可以考虑重复注射。我们的病例样本量较小,9眼患者中仅有2眼无应答,无法进行年龄与抗VEGF治疗应答的相关性分析。但在这2眼无应答的患者中,可以发现共同点是治疗前脉络膜没有明显增厚的现象,分别为 $353 \mu\text{m}$ 和 $365 \mu\text{m}$ ,虽高于正常人,

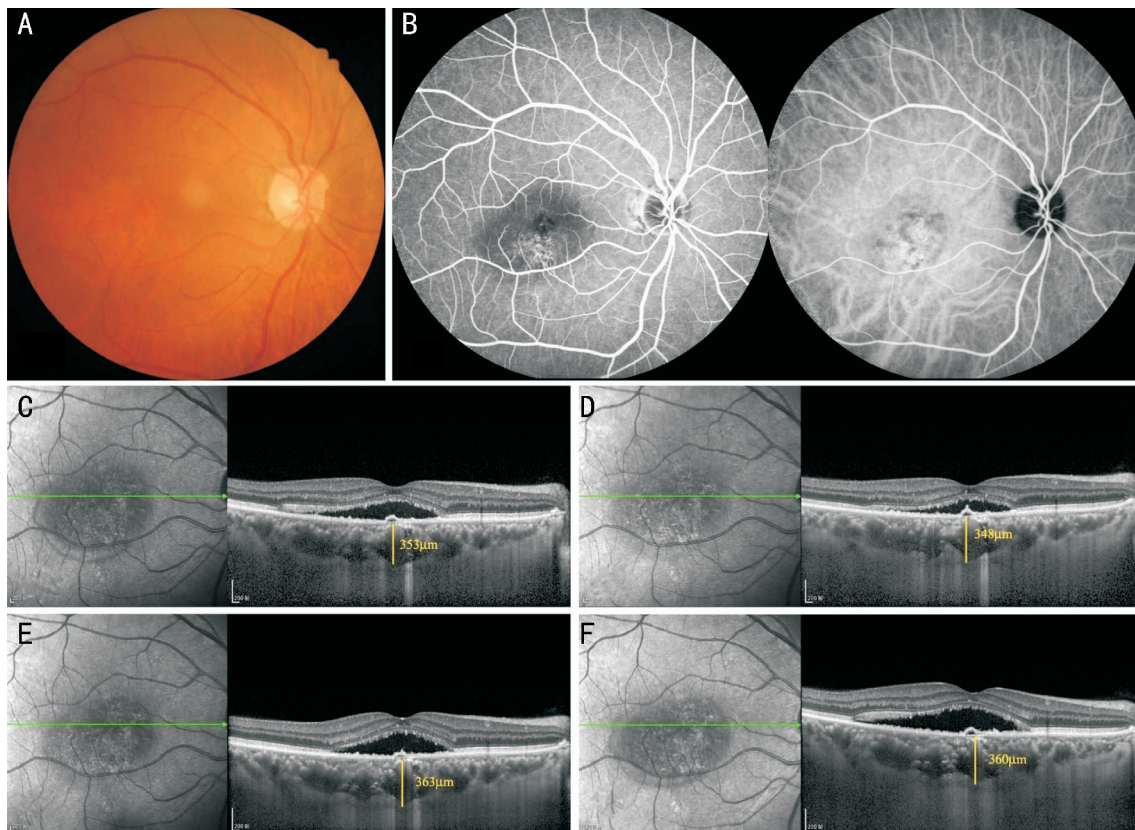


图2 慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变患者(男,46岁),病程12mo,在治疗前后患者视网膜下液无明显吸收,黄斑下脉络膜厚度亦无明显变化 A:注药前眼底照片;B:注药前 FFA 和 ICGA 图像,FFA 中后极部点片状强荧光,提示视网膜色素上皮异常,同步 ICGA 亦有相对应的强荧光点,提示脉络膜血管渗漏。但脉络膜血管管径无明显增粗;C:注药前 SFCT 为 353 $\mu$ m;D:注药后 1mo 时 SFCT 为 348 $\mu$ m;E:注药后 2mo 时 SFCT 为 363 $\mu$ m;F:注药后 6mo 时 SFCT 为 360 $\mu$ m。

但与本组患者平均脉络膜厚度  $422 \pm 64 \mu\text{m}$  相比,明显偏低。这 2 眼患者玻璃体腔内注药 1mo 后视网膜下液虽然有少量吸收,但脉络膜厚度无变化,即使重复注药,脉络膜厚度仍无变化,而视网膜下液反而增多(图 2)。而对抗 VEGF 治疗有积极应答的患者,黄斑部脉络膜厚度在治疗前均明显增厚(图 1),这一现象提示了脉络膜厚度可能是 CSC 患者是否应答抗 VEGF 治疗的一个指标。但由于本研究病例数量小,所得结果可能存在一定的偏差,所以后期我们需要收集更大样本的病例来进一步研究黄斑部脉络膜厚度的变化。

与其他研究不同的是,本组所有患者均接受康柏西普进行玻璃体腔内抗 VEGF 治疗,康柏西普是一种 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组的融合蛋白,临床研究表明该药高亲和力地结合 VEGF-A 的所有亚型和胎盘生长因子,竞争性抑制 VEGF 与受体结合,并阻止 VEGF 家族受体的激活,从而抑制 VEGF 促血管通透、内皮细胞增殖和血管新生的一系列作用<sup>[10]</sup>。关于康柏西普治疗慢性 CSC,目前国内外尚未见报道。有研究发现康柏西普对息肉状脉络膜血管病变(PCV)治疗的有效性要强于传统的抗 VEGF 药物雷珠单抗(ranibizumab)和贝伐单抗(bevacizumab)<sup>[11]</sup>,而慢性 CSC 和 PCV 都隶属于脉络膜增厚性疾病,都具有脉络膜增厚、脉络膜血管渗漏、脉络膜点状高荧光等特征,由于 CSC 和 PCV 可能具有相同的发病机制,二者对不同种类的抗 VEGF 药物也可能具有相似的反应。虽然本研究的样本量较小,但 9 眼患者中有 7 眼均对康柏西普有效应答,这也提示在对慢性 CSC 的药物选择上,康柏西普可能更佳。然而,各种药物的疗效是否具有明显差异还需要更细致的分组研究。

#### 参考文献

- 1 Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):49-50
- 2 陶少武,申然,杨丽萍,等. 中心性浆液性脉络膜视网膜病变激光治疗前后中心视野的对比研究. *中国实用眼科杂志* 2007;25(7):738-739
- 3 Marmor MF, Tan F. Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1999;117(3):184-188
- 4 Piccolino FC, Borgia L. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 1994;14(5):231-242
- 5 Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121(2):26-34
- 6 Morteza E, Alireza R, Mehdi Y. Intravitreal bevacizumab for treatment of refractory central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2012;26(2):139-142
- 7 Kim DY, Joe SG, Yang SJ, et al. The association between choroidal thickness variations and response to intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2015;29(3):160-167
- 8 Shin KH, Kim JH, Cho SW, et al. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Recurrent Central Serous Chorioretinopathy in Patients Who Had Previously Responded Well to the Same Therapy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016;32(7):425-430
- 9 Lim JW, Ryu SJ, Shin MC. The effect of intravitreal bevacizumab in patients with acute central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2010;24(3):155-158
- 10 Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related degeneration: results from a 12 month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
- 11 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其息肉状脉络膜血管病变. *国际眼科杂志* 2015;15(11):2009-2011