

康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的临床疗效

王敏, 侯力华, 王芳, 张少华, 刘昊

基金项目: 陕西省卫生科研基金资助项目 (No. 2014E12)

作者单位: (712000) 中国陕西省咸阳市第一人民医院眼科医院
咸阳市眼科医院

作者简介: 王敏, 毕业于兰州大学, 眼科学硕士, 副主任医师, 眼底病科主任, 研究方向: 眼底病学。

通讯作者: 王敏. angin2001@126.com

收稿日期: 2017-04-18 修回日期: 2017-09-04

A clinical trial on Conbercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion

Min Wang, Li-Hua Hou, Fang Wang, Shao-Hua Zhang, Hao Liu

Foundation item: Health Research Program of Shaanxi, China (No. 2014E12)

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Min Wang. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China. angin2001@126.com

Received: 2017-04-18 Accepted: 2017-09-04

Abstract

• AIM: To investigate the effect and safety of intravitreal injection of conbercept (0.5mg) on macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO).

• METHODS: According to the selective criteria, from October 2014 to October 2015, 48 cases (48 eyes) of patients with macular edema secondary to CRVO were collected, which were divided randomly into conbercept group (24 cases, 24 eyes) and control group (triamcinolone acetonide 4mg/0.1mL, 24 cases, 24 eyes). The best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, intravitreal injection, fundus oculi, central macular thickness (CMT) and related complications were observed before and 1wk, 1, 3, 6 and 12mo after intravitreal injection.

• RESULTS: There was no difference on BCVA, intraocular pressure, intravitreal injection, fundus oculi and CMT between the two groups before operations ($P > 0.05$). There were no significant differences ($P > 0.05$) of the BCVA between two groups after treatment for 1wk, 1, 3, 6 and 12mo. Before and after treatment, the decrease of CMT in conbercept group was respectively $130.17 \pm 1.72 \mu\text{m}$, $253.33 \pm 3.14 \mu\text{m}$, $318.00 \pm 1.41 \mu\text{m}$, $20.01 \pm 1.21 \mu\text{m}$ and $15.09 \pm 1.41 \mu\text{m}$, and no related complications. The

decrease of CMT in control group was respectively $132.5 \pm 2.07 \mu\text{m}$, $249.67 \pm 1.21 \mu\text{m}$, $317.50 \pm 4.23 \mu\text{m}$, $18.01 \pm 1.41 \mu\text{m}$ and $16.09 \pm 1.31 \mu\text{m}$, and no related complications. There were no significant differences ($F = 6.882$, $P = 0.663 > 0.05$) of CMT between two groups after treatment for 1wk, 1, 3, 6 and 12mo. Injection times were respectively 2.83 ± 0.72 and 3.17 ± 0.71 in control group and conbercept group, and the difference between two groups has no statistical significance ($P > 0.05$). There were 4 cases (17%) of paracentesis of anterior chamber, 3 cases (13%) of intraocular hypertension and 1 case (4%) of complicated cataract in control group. There was no related complications in conbercept group.

• CONCLUSION: Intravitreal injection of conbercept for macular edema secondary to CRVO is effective, safe and less complications.

• KEYWORDS: conbercept; injection intravitreal; macular edema secondary to central retinal vein occlusion

Citation: Wang M, Hou LH, Wang F, et al. A clinical trial on Conbercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17 (10): 1901-1904

摘要

目的: 观察康柏西普 (Conbercept, 0.5mg) 玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的临床疗效和相关并发症。

方法: 将 2014-10/2015-10 临床确诊的 48 例 48 眼视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者纳入本研究, 患者分为康柏西普组 (24 例 24 眼) 和对照组 (曲安奈德, 24 例 24 眼)。对两组患者分别进行玻璃体腔注射治疗, 观察指标包括术前和术后 1wk, 1, 3, 6, 12mo 的最佳矫正视力、眼压、玻璃体注射情况、黄斑中心凹视网膜厚度和相关并发症。

结果: 两组患者注射前各观察参数对比, 均无统计学差异 ($P > 0.05$)。两组患者间术后 1wk, 1, 3, 6, 12mo 最佳矫正视力改善情况比较, 均无统计学差异 ($P > 0.05$); 术后各时间点黄斑中心凹视网膜厚度与术前相比, 康柏西普组分别下降了 130.17 ± 1.72 、 253.33 ± 3.14 、 318.00 ± 1.41 、 20.01 ± 1.21 、 $15.09 \pm 1.41 \mu\text{m}$, 无注射康柏西普相关并发症发生; 对照组分别下降了 132.5 ± 2.07 、 249.67 ± 1.21 、 317.50 ± 4.23 、 18.01 ± 1.41 、 $16.09 \pm 1.31 \mu\text{m}$, 无注射曲安奈德相关并发症发生。术后各时间点间比较, 两组患者黄斑中心凹视网膜厚度比较, 差异均无统计学意义 ($F = 6.882$, $P = 0.663 > 0.05$); 在注射和观察 12mo 内, 对照组平均注射 2.83 ± 0.72 次, 康柏西普组注射 3.17 ± 0.71 次, 两组在次

数上比较差异无统计学意义($P>0.05$);在并发症和操作过程方面,对照组前房穿刺4眼(17%),术后高血压3眼(13%),经降眼压治疗后眼压控制正常,未出现视神经损害,并发性白内障1眼(4%),康柏西普组均未发生以上相关并发症。

结论:玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿是一种效果明显、并发症少、安全的治疗方法。

关键词:康柏西普;玻璃体腔注射;视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.25

引用:王敏,侯力华,王芳,等.康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的临床疗效.国际眼科杂志 2017;17(10):1901-1904

0 引言

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是常见的导致视力下降的眼底血管阻塞性疾病,其继发黄斑水肿(macular edema, ME)是视力损害的主要原因^[1-2]。在过去的临床研究中,治疗ME比较直接有效的治疗方法主要有黄斑部格栅样光凝、球后或球旁注射皮质类固醇激素、玻璃体腔注射皮质类固醇激素。由于玻璃体腔注射直接,见效快,且全身副作用小,所以近几年在临床中得到了广泛的应用,但是玻璃体腔注射对药物和操作要求较高,所以极少数药物可以用于玻璃体腔注射。在抗新生血管药物问世之前,玻璃体腔注射使用最多的是长效皮质类固醇激素曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA),常用剂量为0.1mL/4mg,其对各种原因导致的黄斑水肿的治疗效果均较显著,但是在后期的观察中有一定的副作用,主要是高眼压症或青光眼、白内障、无菌性眼内炎症反应等,尽管这些副作用发生率较低,但是一旦发生还是会给患者视力带来一定程度的损害^[3-5]。

近年来,已有研究表明抗新生血管药物在具有抑制新生血管形成的同时,还具有抗血管渗漏消除视网膜、黄斑水肿的作用。从早期研究较多的单抗类药物贝伐单抗、雷珠单抗,到最新的抗新生血管融合蛋白类药物康柏西普、阿柏西普,均表现出较强且持久地抑制新生血管和抗血管渗漏消除视网膜、黄斑水肿的作用^[3,6-7]。目前我国临床中主要应用的抗新生血管融合蛋白类药物是康柏西普。但是关于康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的报道不多,为了进一步观察其对视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗作用和副作用,本研究进行相关的前瞻性研究,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 将2014-10/2015-10在我院眼科医院确诊并住院治疗的48例48眼视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者纳入本研究,其中男28例28眼,女20例20眼,年龄50~75(平均 55.6 ± 3.1)岁。纳入标准:(1)均病程 <3 mo,治疗前和随访观察期内未行视网膜激光及球内、球旁、球后注射药物治疗,全身未使用皮质类固醇激素;(2)经眼底检查、血管造影和OCT等检查确诊;(3)除患视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿眼病外,无其他眼部血管阻塞性疾病和可导致黄斑水肿的疾病;(4)排除测量眼压超过正常范围(≥ 21 mmHg)者,排除房角狭窄可能患青光眼者,排除使用康柏西普和TA药物禁忌者;(5)排除由细

菌、病毒等引起的炎症性视网膜中央静脉阻塞者。将纳入患者分为康柏西普组(0.5mg,24例24眼)和对照组(TA,0.1mL/4mg,24例24眼),对两组患者分别进行玻璃体腔注射治疗,观察指标包括术前和术后1wk,1、3、6、12mo的最佳矫正视力、眼压、玻璃体腔情况、眼底情况、黄斑中心凹视网膜厚度和相关并发症。两组入选患者注射前各观察参数对比,均无统计学差异($P>0.05$)。所有入选患者均充分告知所接受的治疗措施、可能发生的注射风险、所注射药物的副作用、处理措施和后期随访。患者根据自身的病情和经济情况自愿选择所注射药物、入组,并签署知情同意书。同时经医院伦理委员会批准同意实施。

1.2 方法 所有患者治疗前均行最佳矫正视力、裂隙灯、间接检眼镜、眼压、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)等检查。同时行血常规、血生物化学、胸部X线片、心电图、血压等辅助检查。

1.2.1 治疗方法 所有纳入患者常规检查完毕后,评估注射风险,告知患者,签署同意书,安排玻璃体腔注射;注射前1d常规抗生素滴眼液滴眼;注射前30min散瞳,手术室注射,手术台上常规消毒、铺巾,聚维酮碘冲洗结膜囊;抽取所注射药物(康柏西普0.5mg,TA0.1mL/4mg);注射部位一般选在角膜缘后4mm,颞下方注射;注射完毕指测眼压较高者,进行前房穿刺;结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏,无菌纱布遮盖注射眼;嘱患者如有眼部不适,随时就诊,第2d去掉遮盖纱布进行检查。

1.2.2 观察指标 治疗前后均采用相同仪器,同一检查者进行随访和各项相关检查。两组患者观察指标包括术前和术后1wk,1、3、6、12mo的最佳矫正视力、眼压、玻璃体注射情况、黄斑中心凹视网膜厚度和相关并发症。最佳矫正视力变化以治疗前后国际标准视力表检查结果进行评价:患者最佳矫正视力提高2行以上为视力明显提高;最佳矫正视力提高1~2行者为视力提高;最佳矫正视力无提高者为稳定;最佳矫正视力低于原来视力为视力下降(如视力为0.1以下,按5步法测视力,每改变1m算1行;从手动变为指数算1行,指数距离超过20cm为改变2行,30cm为3行)。眼压测量为非接触式眼压计,每天相同的时间测量3次,记录平均值;OCT为第三代频域OCT,每次测量相同的部位;治疗前后和随访期间裂隙灯检查、玻璃体腔情况检查均由同一高年资眼底病主治医师完成,并记录。如果在观察期黄斑中心水肿复发(较上次OCT检查结果增加 $50\mu\text{m}$ 或以上者),将征求患者意见并根据眼部情况,继续追加注射。

统计学分析:采用SPSS17.0软件进行统计学分析。两组患者玻璃体注射次数比较采用独立样本 t 检验,治疗前后最佳矫正视力变化对比采用Wilcoxon秩和检验,OCT测量黄斑部厚度值比较采用重复测量设计的方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者玻璃体注射情况 在注射、观察的12mo内,对照组平均注射 2.83 ± 0.72 次,康柏西普组注射 3.17 ± 0.71 次,两组患者注射次数比较,差异无统计学意义($t=-1.138, P=0.268>0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后视力变化 两组患者术后1wk,1、3、6、12mo最佳矫正视力与术前相比均有所提高,两组患者在术后3mo后视力基本稳定,无明显变化。康柏西普

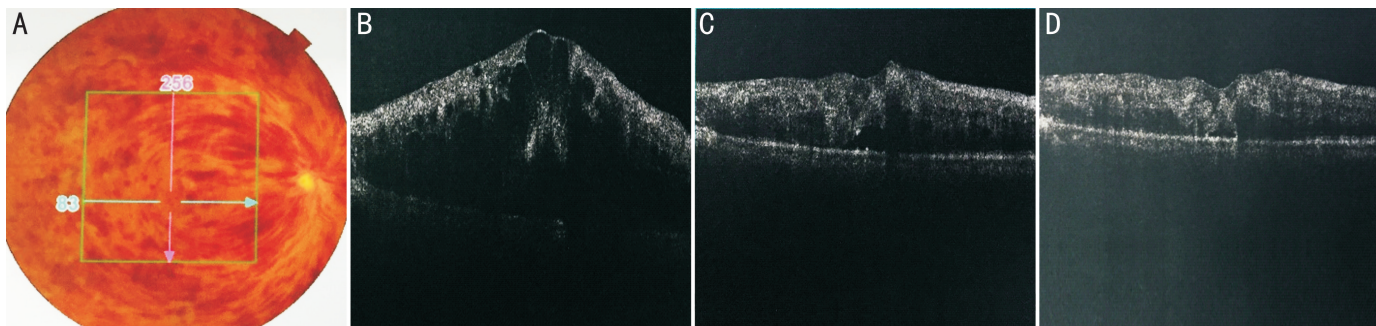


图1 例1 右眼视网膜中央静脉阻塞患者继发黄斑水肿治疗前后眼底改变 A:治疗前眼底;B:治疗前黄斑部;C:注射治疗6mo时黄斑;D:注射治疗12mo时黄斑。

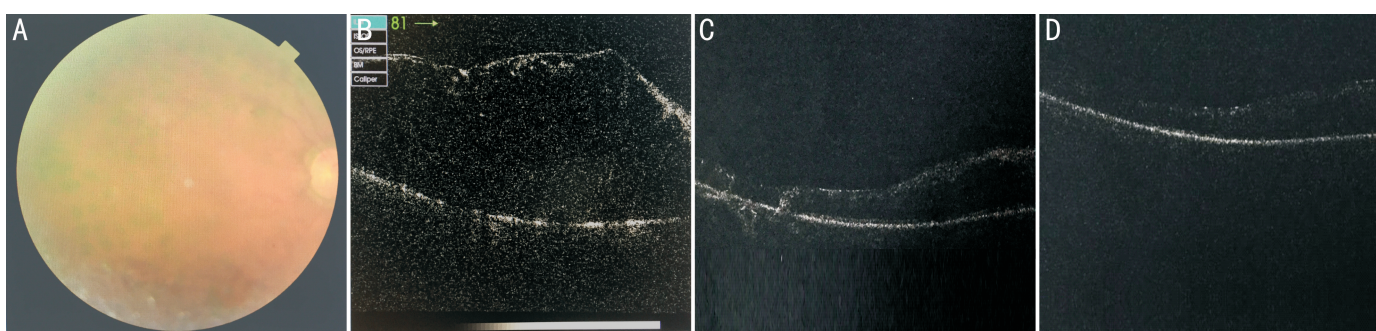


图2 例2 右眼视网膜中央静脉阻塞患者继发黄斑水肿治疗前后眼底改变 A:治疗前眼底彩照(晶状体较混浊);B:治疗前黄斑;C:注射治疗6mo时黄斑;D:注射治疗12mo时黄斑。

表1 两组患者在术后各时间点黄斑中心凹视网膜厚度与术前的差值变化比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	术后 12mo
康柏西普组	24	130.17 \pm 1.72	253.33 \pm 3.14	318.00 \pm 1.41	20.01 \pm 1.21	15.09 \pm 1.41
对照组	24	132.50 \pm 2.07	249.67 \pm 1.21	317.50 \pm 4.23	18.01 \pm 1.41	16.09 \pm 1.31

组视力提高2行以上者18眼(75%),视力提高1~2行者4眼(17%),无变化者2眼(8%),无视力下降者。对照组视力提高2行以上者16眼(67%),视力提高1~2行者3眼(13%),无变化者4眼(17%),视力下降者1眼(4%),两组视力比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患者黄斑中心凹视网膜厚度变化 OCT检查示术后1wk、1、3、6、12mo时黄斑中心凹视网膜厚度与术前相比,康柏西普组分别下降了130.17 \pm 1.72、253.33 \pm 3.14、318.00 \pm 1.41、20.01 \pm 1.21、15.09 \pm 1.41 μm ,无注射康柏西普相关并发症发生(图1~2,2眼视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者治疗前后黄斑水肿变化);对照组分别下降132.50 \pm 2.07、249.67 \pm 1.21、317.50 \pm 4.23、18.01 \pm 1.41、16.09 \pm 1.31 μm ,无注射TA相关并发症发生,两组患者黄斑中心凹视网膜厚度比较,差异均无统计学意义($F=6.882, P=0.663>0.05$,表1)。

2.4 手术前后并发症和操作情况 对照组前房穿刺4眼(17%),术后高眼压3眼(13%),经降眼压治疗后眼压控制正常,未出现视神经损害,并发性白内障1眼(4%),康柏西普组均未发生以上相关并发症。

3 讨论

CRVO发病机制主要是视网膜中央静脉的主干阻塞后静脉回流障碍,引起视网膜出血,合并视网膜静脉血管扩张、迂曲,继发黄斑水肿,出血会随着时间推移吸收,但是黄斑水肿通常持续存在,是目前导致CRVO患者视力较差的主要原因。对于CRVO自然病程的研究表明,初始视

力为20/50或更差者,3a后约50%视力下降至20/250或更差,黄斑囊样水肿是引起这些患者视力下降的最主要原因^[1-4]。

关于黄斑水肿的治疗,到目前为止除了病因治疗外,对症治疗主要有黄斑格栅样光凝,玻璃体腔注射TA、雷珠单抗和贝伐单抗,以及融合蛋白类抗VEGF药物康柏西普等。玻璃体腔注射TA(4mg),视力短期内可恢复,水肿会消退,但是随着时间推移和药物的代谢,水肿会再次出现,这时需要再次注射。TA玻璃体腔注射已经很明确的并发症有眼压增高、白内障、无菌性眼内炎,尤其是反复注射发生率更高,这些副作用的存在使得TA的使用受到了很大的限制。有研究已证实,血管内皮生长因子在视网膜中央静脉阻塞的病理生理过程中起着关键的作用,血管内皮生长因子的升高已被证明与缺血性CRVO有关,其可能导致血管内皮细胞增殖,导致渐进性血管闭合和无灌注区^[7]。玻璃体腔注射抗VEGF抗体雷珠单抗、贝伐单抗,已在临床上应用^[8],且效果显著,副作用明显小于TA^[1-6]。

康柏西普是我国唯一一个应用于眼科的抗新生血管融合蛋白,是利用中国仓鼠卵巢CHO细胞表达系统生产的重组融合蛋白(由人血管内皮生长因子VEGF受体1中的免疫球蛋白样区域2和VEGF受体2中的免疫球蛋白样区域3和4,与人免疫球蛋白Fc片段经过融合而成)。临床试验研究已表明,康柏西普通过阻断由VEGF介导的信号传递,抑制病变新生血管的生长,从而治疗多种眼底

新生血管疾病^[9-10],其中包括年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病黄斑水肿(DME)、病理性近视(PM)、视网膜静脉阻塞(RVO)等,且可眼内重复注射,安全性好,副作用较小。与玻璃体腔注射雷珠单抗比较,玻璃体腔注射康柏西普治疗CRVO黄斑水肿能取得相似治疗效果,但注射次数更少^[11]。抗VEGF药物治疗CRVO继发黄斑水肿,主要针对的是非炎症性CRVO,针对年龄较小患者炎症性CRVO,玻璃体腔注射TA效果优于注射抗VEGF药物^[12]。

本研究患者在注射康柏西普后视力得到明显改善,黄斑水肿明显减轻,且注射后无明显相关并发症发生。但由于本研究样本量小,观察时间短,且未纳入年轻患者容易高发,以细菌、病毒和结核等病原菌为病因,或特发性炎症为主要病因的视网膜血管炎引起的视网膜中央静脉阻塞继发的黄斑水肿患者,此类患者在病因治疗的同时,针对黄斑水肿,可能玻璃体腔注射皮质类固醇激素效果优于抗VEGF药物,所以在临床过程中要综合考虑,根据病因和具体病情选择最适合患者的药物,是我们作为临床医生应该考虑的问题。以后还将进行大样本、多中心的研究来进一步证实。

参考文献

- 1 Mcintosh RL, Roger SL, Lim L, *et al.* Natural history of center retinal vein occlusion; an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1113-1123
- 2 Decroos FC, Fekrat S. The natural history of retinal vein occlusion; what do we really know? *Am J Ophthalmol* 2011;151(5):739-741
- 3 Paul Hahn, Prithvi Mruthyunjaya, Sharon Fekrat. *Retina*. Singapore: Elsevier Pte Ltd. Stephen J. Ryan 2013:1039-1047

- 4 Noma H, Funatsu H, Mimura T, *et al.* Macular sensitivity and morphology after intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2012;32(9):1844-1852
- 5 Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, *et al.* A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion; the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127(9):1101-1114
- 6 Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF. Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;144(6):864-871
- 7 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, *et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480-1487
- 8 Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, *et al.* Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion; six-month primary endpoint results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1102-1112
- 9 Li X, Xu G, Wang Y, *et al.* Safety and Efficacy of Conbercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
- 10 Qu J, Cheng Y, Li X, *et al.* Efficacy of intravitreal injection of conbercept in polypoidal choroidal choroidal vasculopathy Subgroup Analysis of the Aurora Study. *Retina* 2016;36(5):926-937
- 11 连海燕,宋艳萍,丁琴,等. 康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿短期疗效对比观察. *中华眼底病杂志* 2016;32(4):367-371
- 12 刘军,沈志华,秦波,等. 玻璃体腔联合注射康柏西普及曲安奈德治疗中青年视网膜中央静脉阻塞初步临床观察. *临床眼科杂志* 2016;24(3):215-218