

康柏西普治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的临床观察

李 昆¹, 彭 娟², 高丹宇¹

作者单位:¹(710062) 中国陕西省西安市, 中国人民解放军第451医院眼科;²(710054) 中国陕西省西安市, 国际眼科杂志编辑部

作者简介:李昆, 毕业于第三军医大学, 硕士, 主治医师, 研究方向:白内障、眼底病。

通讯作者:李昆. yeyu7022@163.com

收稿日期:2017-07-31 修回日期:2017-10-23

Analysis on Conbercept for exudative age-related macular degeneration

Kun Li¹, Juan Peng², Dan-Yu Gao¹

¹Department of Ophthalmology, No. 451 Hospital of Chinese PLA, Xi'an 710062, Shaanxi Province, China; ²Editorial Office, International Eye Science, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Kun Li. Department of Ophthalmology, No. 451 Hospital of Chinese PLA, Xi'an 710062, Shaanxi Province, China. yeyu7022@163.com

Received:2017-07-31 Accepted:2017-10-23

Abstract

• **AIM:** To analyze the effect of Conbercept for exudative age-related macular degeneration (ARMD).

• **METHODS:** There were 21 eye of 21 patients with exudative ARMD from January 2016 to January 2017 included. All the patients were treated with intravitreal injection of conbercept 0.5mL (0.5mg) and followed up for 3mo. The best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) before and 1wk, 1 and 3mo after treatment were observed.

• **RESULTS:** The BCVA and CMT before and 1wk, 1 and 3mo after treatment were 0.9 ± 1.4 , 0.7 ± 1.2 , 0.5 ± 1.1 and 0.4 ± 0.9 . BCVA after treatment were different at different time ($F = 49.12$, $P < 0.001$); BCVA at 1wk and 1mo after treatment were not different compared with before treatment ($P > 0.05$); that at 3mo were significantly different compared with before ($P < 0.05$). There were 19 eyes with improved BCVA at 3mo after treatment, unchanged in 2 eyes. CMT before and at 1wk, 1 and 3mo were 404.25 ± 68.76 , 354.25 ± 43.12 , 271.75 ± 32.30 , $218.30 \pm 24.70 \mu\text{m}$. CMT at different time were significantly different ($F = 2487.45$, $P < 0.001$); CMT at 1wk, 1 and 3mo were different compared with before treatment ($P < 0.001$). There were no severe complications found.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of conbercept for exudative ARMD is remarkable.

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

Citation: Li K, Peng J, Gao DY. Analysis on Conbercept for exudative age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(12):2342-2344

摘要

目的: 分析康柏西普治疗渗出性年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 的临床疗效。

方法: 选择 2016-01/2017-01 我院眼科收治的渗出性 ARMD 患者 21 例 21 眼为研究对象, 所有患者均行玻璃体腔内注射康柏西普 0.05mL (0.5mg)。术后随访 3mo, 观察术前、术后 1wk, 1、3mo 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 和黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 的变化。

结果: 术前和术后 1wk, 1、3mo 患者 BCVA 分别为 0.9 ± 1.4 、 0.7 ± 1.2 、 0.5 ± 1.1 、 0.4 ± 0.9 。手术前后患者 BCVA 具有时间差异性 ($F = 49.12$, $P < 0.001$)。术后 1wk, 1mo 分别与术前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 3mo 与术前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后 3mo, 视力改善 19 眼, 视力不变 2 眼。术前、术后 1wk, 1、3mo 患者 CMT 分别为 404.25 ± 68.76 、 354.25 ± 43.12 、 271.75 ± 32.30 、 $218.30 \pm 24.70 \mu\text{m}$ 。手术前后患者 CMT 具有时间差异性 ($F = 2487.45$, $P < 0.001$)。术后 1wk, 1、3mo 分别与术前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。未发现与药物有关的全身不良反应及眼部并发症。

结论: 玻璃体腔内注射康柏西普治疗渗出性 ARMD 疗效显著。

关键词: 渗出性年龄相关性黄斑变性; 康柏西普

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.39

引用: 李昆, 彭娟, 高丹宇. 康柏西普治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的临床观察. 国际眼科杂志 2017;17(12):2342-2344

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是一类老年人高发的常见眼病, 位居发达国家老年人致盲性眼病的首位。目前此病的发病机制尚不明确, 主要的学说有氧化损伤机制、视网膜色素上皮衰老机制、遗传机制及血管模式机制等^[1]。ARMD 根据临床表现分为萎缩性和渗出性两种类型^[2]。萎缩性 ARMD 主要表现为视网膜色素上皮萎缩、玻璃膜增厚、脉络膜毛细血管萎缩导致的视网膜黄斑区萎缩变性, 目前并没有明确的治疗方法。渗出性 ARMD 以脉络膜出现新生

血管、玻璃膜破坏、视网膜色素上皮脱离或盘状纤维化为主要的病理特点,主要的治疗方法包括光动力学疗法、激光光凝疗法、经瞳孔温热疗法、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗等^[3-6],其中以抗 VEGF 药物治疗为一种新的趋势。我国首个自主研发的抗 VEGF 药物——康柏西普眼用注射液已经上市,是一种 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组的融合蛋白^[7]。本研究通过对比渗出性 ARMD 患者玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液前后患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)和黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)的变化,评价康柏西普治疗渗出性 ARMD 的短期疗效及安全性,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性、无对照、开放性研究。选取 2016-01/2017-01 在我院眼科确诊并住院治疗的渗出性 ARMD 患者 21 例 21 眼,其中男 10 例 10 眼,女 11 例 11 眼;年龄 60~85(平均 67.65±8.15)岁。纳入标准:(1)符合 1986 年我国眼科学会制定的《老年性黄斑变性临床诊断标准》^[8];(2)可运用散瞳药物充分散瞳,屈光介质较清晰,通过行裂隙灯检查、眼底检查、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查后确诊为渗出性 ARMD;(3)所有患者在此前都未行治疗。排除标准:(1)患有严重的白内障、角膜白斑、玻璃体变性等疾病,屈光介质混浊;(2)患有高血压性视网膜病变、糖尿病视网膜病变等全身疾病引起的眼部疾病;(3)患有结膜炎、角膜炎、葡萄膜炎等眼部的活动性疾病;(4)既往有过高眼压、青光眼等导致视力损害的疾病;(5)患有尿毒症、脑梗死等危重疾病。本研究经本院伦理委员会审批通过,已告知治疗的益处和风险,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 手术均由同一位经验丰富的医师操作完成。术前 3d,使用左氧氟沙星眼用凝胶点眼,4 次/d。术前 30min 使用盐酸奥布卡因滴眼液点眼,行表面麻醉。按照内眼手术流程,常规消毒铺巾,上开睑器,充分暴露眼球并冲洗结膜囊,固定眼球,在距角膜缘外 3.5mm 处睫状体的扁平部使用 30G 的注射针头穿刺进入玻璃体腔,注入 10mg/mL 康柏西普 0.05mL。棉棒轻压穿刺部位 15s,防止返流。术后观察无眼压偏高、晶状体混浊、玻璃体出血等异常情况,涂红霉素眼膏并包扎术眼。第 2d 换药后给予左氧氟沙星眼用凝胶和氟米龙滴眼液点术眼,4 次/d,连续点 3d。所有患者均行 3+PRN 治疗方案,每月注射 1 次,共注射 3mo,治疗 3mo 后根据病情和疗效变化,判断是否继续注射或停止注射。

1.2.2 随访观察 (1)检查并记录术后 1wk,1,3mo 患者 BCVA 和 CMT 的变化。通过国际标准视力表检测 BCVA,结果转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力进行记录分析。通过 OCT 检查测量 CMT。(2)术后随访 3mo,通过裂隙灯、眼底检查、非接触式眼压测量等方法检查并记录有无球结膜下出血、眼压升高、眼内炎、视网膜脱离、葡萄膜炎等并发症发生。

统计学分析:应用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,BCVA、CMT 采用重复测量数据的方差分析,手术前后各时间点之间差异的比较采用 LSD-*t* 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 BCVA 的比较 术前、术后 1wk,1,3mo 患者 BCVA 分别为 0.9±1.4,0.7±1.2,0.5±1.1,0.4±0.9。手术前后患者 BCVA 具有时间差异性($F=49.12, P<0.001$)。术后 1wk,1mo 分别与术前比较差异无统计学意义($t=0.502, 0.300, P=0.622, 0.767$);术后 3mo 与术前比较,差异有统计学意义($t=2.910, P=0.009$)。术后 3mo,视力改善 19 眼,视力不变 2 眼。

2.2 治疗前后 CMT 的比较 术前、术后 1wk,1,3mo 患者 CMT 分别为 404.25±68.76,354.25±43.12,271.75±32.30,218.30±24.70 μm 。手术前后患者 CMT 具有时间差异性($F=2487.45, P<0.001$)。术后 1wk,1,3mo 分别与术前比较,差异均有统计学意义($t=4.475, 6.492, 10.815, P<0.001$)。黄斑水肿消退主要出现在术后 1mo,术后 3mo 趋于平稳。

2.3 并发症发生情况 术后随访 3mo,所有患者均未发生眼压持续升高、眼内炎、视网膜脱离、葡萄膜炎等与治疗相关的严重并发症,全身无严重不良反应。仅注射康柏西普后发生少量球结膜下出血 5 眼,无特殊处理,1wk 内自行吸收。术后发生过短暂的轻微异物感及流泪 8 眼,给予左氧氟沙星滴眼液和重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液点眼 3d 后,症状消失。

3 讨论

年龄相关性黄斑变性是黄斑区结构的衰老性改变^[9]。其主要表现为视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞对视细胞外节盘膜吞噬能力下降,使未被完全消化的盘膜残余小体滞留于基底部细胞原浆中,向细胞外排出并沉积于玻璃膜,形成了玻璃膜疣。由于黄斑部结构及功能的特殊性,此种改变更加明显。玻璃膜疣也可见于正常视力的老年人,但是由此继发的各种病理改变,可导致黄斑部变性^[10],或引起 Bruch 膜断裂,脉络膜毛细血管会通过破裂的玻璃膜进入 RPE 层下及视网膜神经上皮,形成脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)。由于新生血管管壁的结构异常,可导致血管渗漏及出血,进而引发了一系列的继发性病理改变^[11]。ARMD 大多发生于 50 岁以上的老年人,患病率随年龄增长而增加,是当前老年人致盲的重要疾病^[12]。目前治疗渗出性 ARMD 的方法有激光光凝术、经瞳孔温热疗法、药物治疗、光动力学疗法、放射疗法、手术疗法、吲哚菁绿介导的光栓疗法等,手术疗法又包括黄斑下脉络膜新生血管膜取出术、玻璃体手术、黄斑部视网膜转位术、RPE 细胞移植术等。以上疗法在临床上应用多年,有一定的效果,但是往往弊大于利。激光疗法主要是靠热效应来发挥作用,但其热效应并不能选择性针对病理性组织,在其治疗的同时也对浅层视网膜造成了损伤,治疗后会现视野暗点及萎缩斑,尤其在治疗黄斑区病变时会造成视力的损害,得不偿失。光动力学疗法对疾病的发展具有一定的控制作用,可减少疾病对视力的损害,但

治疗后视力提高不明显,在临床上的应用范围有限。手术疗法因手术造成创伤较大,治疗难度也大,且手术风险较高,临床上应用相对较少。相比之下,使用玻璃体腔内注射抗 VEGF 类药物的治疗方法具有副作用较少、视力改善较明显的优点,是目前治疗渗出性 ARMD 的新方法和研究热点。随着医学的不断进步,VEGF 引起了研究者的关注,发现其在 CNV 发生的一系列病理过程中发挥关键作用,VEGF 不仅可以诱导内皮细胞增殖、迁移和新生毛细血管的形成,还增加了血管的通透性。目前临床上应用的抗 VEGF 药物主要包括哌加他尼钠、贝伐单抗、雷珠单抗等,此类药物是通过单靶点、竞争性抑制 VEGF-A 与其受体结合而发挥作用,多为单克隆抗体,但由于治疗次数相对较多,价格相对昂贵,在临床治疗中受到限制。

随着国内外 ARMD 患者逐年增多,医务工作者也在不断探索新的疗效显著的治疗方法。抗 VEGF 药物的临床实验日趋成熟,并从抗肿瘤的治疗方向扩展到了眼科领域,成为治疗 ARMD 的新方法,备受关注。我国自主研发的抗 VEGF 药物——康柏西普注射液是一种 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组形成融合蛋白,可通过作用于 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子,多靶点、竞争性抑制 VEGF 与其受体结合并阻止 VEGF 家族受体的激活,从而抑制内皮细胞增殖和 CNV 形成,达到治疗目的^[13-14]。相比进口的抗 VEGF 药物,康柏西普在治疗渗出性 ARMD 过程中给药频次较少,在药理作用方面具有多靶点、作用时间长、亲和力强的特点,价格也相对略低,在提高治疗效果的同时又减轻了患者的经济负担。

何旭亭等^[15]认为,玻璃体腔单次注射康柏西普和曲安奈德均可在短期内改善渗出性 ARMD 患者的视功能,短期疗效明显,且无严重并发症,而玻璃体腔注射康柏西普的疗效要优于曲安奈德。张新^[16]研究表明,与经瞳孔温热疗法比较,康柏西普能有效治疗 ARMD,改善患者的视力,减少 CMT,减少眼底异常新生血管,且能有效防止黄斑变性复发。本研究结果显示,在末次随访时患眼 BCVA 较治疗前均明显改善;治疗前后 CMT 也有明显变化,治疗后视网膜下液逐渐吸收,CMT 降低,结构趋于正常。表明康柏西普能有效治疗渗出性 ARMD,改善患者视力,降低 CMT。目前我院治疗渗出性 ARMD 采用玻璃体腔内注射康柏西普,每月注射 1 次,连续注射 3 次,但并不是所有患者连续注射 3 次均可达到比较满意的疗效,考虑可能与患者病情轻重、病程长短、年龄、个体敏感性以及是否存在与全身疾病等因素相关。提示我们要根据患者病情及对该药物的反应性不同,制定个体化的治疗方案,探索在保证疗效的基础上,尽可能延长治疗间隔时间,减少药物副作用及并发症的发生,减轻患者经济负担,提高社会经济效应的治疗途径。虽然抗 VEGF 药物

在临床上有良好的疗效,但安全性仍值得重视,已有报道眼内注射抗 VEGF 药物后出现了视网膜色素上皮撕裂、玻璃体积血、眼内炎等相关并发症^[17],在本研究中尚未发现,提示康柏西普眼内注射安全性较好,但是从药物的研发到应用于临床的时间尚短,安全问题仍不容忽视。由于人群中尤其是偏远贫困地区的患者对此病的认知程度不高,就诊率低,治疗依从性差,所以目前接受康柏西普全程治疗的患者数量有限。对医务工作者而言,尚需不断积累相关临床资料,以便更加客观地评价和分析康柏西普治疗渗出性 ARMD 的临床疗效。

参考文献

- 1 沈降,孙慧敏. 年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗的研究. 中国实用眼科杂志 2006;24(3):236-239
- 2 马臻,王雨生. 干性年龄相关性黄斑变性的药物治疗最新研究进展. 国际眼科杂志 2013;13(2):289-291
- 3 李凌,戚海慧,马雪英,等. PDT 联合抗 VEGF 药物治疗渗出型年龄相关性黄斑变性的研究现状. 国际眼科杂志 2015;15(2):247-250
- 4 张歆,任百超. 年龄相关性黄斑变性的治疗研究新进展. 国际眼科杂志 2007;7(6):1674-1676
- 5 樊利敏,金陈进,刘杏,等. 光动力疗法治疗有无伴发黄斑囊样水肿脉络膜新生血管的疗效观察. 中华眼底病杂志 2010;26(1):13-15
- 6 段宏辉,张龄洁. 曲安奈德联合经瞳孔温热治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效观察. 中国现代医生 2013;51(14):152-153,156
- 7 李娜,张杰,高荣玉,等. 单次注射康柏西普治疗渗出型 AMD 患者 RPE 隆起面积与容积变化. 眼科新进展 2016;36(2):172-174
- 8 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 老年性黄斑变性临床诊断标准. 眼科新进展 1986;6(4):14-15
- 9 李子建,尤珥. 老年性黄斑变性治疗方法研究进展. 中国老年保健医学 2014(4):70-71
- 10 袁援生,吴乐正,吴德正. 老年黄斑变性视功能的转归. 中国实用眼科杂志 1998(1):43-45
- 11 赵世洪,袁毅,栾英,等. 老年黄斑变性的随访. 中国老年学杂志 1998(4):218-219
- 12 高汝龙,莫正政,吕林,等. 玻璃体视网膜手术老年黄斑变性的疗效评价. 中国实用眼科杂志 1998;16(12):30-31
- 13 路航,崔碌琳,董辉,等. 康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床疗效观察. 中华眼科杂志 2015;51(11):818-821
- 14 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
- 15 何旭亭,王大龙,张摇宏,等. 康柏西普玻璃体腔注射治疗湿性年龄相关性黄斑变性. 国际眼科杂志 2015;15(9):1603-1605
- 16 张新. 康柏西普眼用注射液治疗老年性黄斑变性 49 例疗效观察. 中国药业 2015;24(12):21-23
- 17 Bakri SJ, Kitzmann AS. Retinal pigment epithelial tear after - intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):505-507