

玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出性年龄相关性黄斑变性

牛红霞, 吉 昂

作者单位: (100081) 中国北京市海淀区医院眼科

作者简介: 牛红霞, 女, 毕业于首都医科大学, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼底内科。

通讯作者: 牛红霞. niuhongxia0626@126.com

收稿日期: 2018-04-18 修回日期: 2018-07-31

Intravitreal injection of Conbercept in the treatment of exudative age-related macular degeneration

Hong-Xia Niu, Ang Ji

Department of Ophthalmology, Haidian Hospital, Beijing 100081, China

Correspondence to: Hong-Xia Niu. Department of Ophthalmology, Haidian Hospital, Beijing 100081, China. niuhongxia0626@126.com

Received: 2018-04-18 Accepted: 2018-07-31

Abstract

• AIM: To study the clinical efficacy of Conbercept intravitreal injection (0.5mg/0.05mL) in the treatment of exudative age-related macular degeneration (ARMD).

• METHODS: Forty-five patients (45 eyes) with exudative age-related macular degeneration diagnosed in our hospital from July 2015 to January 2016 were retrospectively studied. A monthly intravitreal injection of conbercept was carried out. After 3-month injection, conbercept was given if necessary (3+PRN), and all patients were followed up for 2a. Before and after treatment, the intraocular pressure, the best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) changes were observed.

• RESULTS: The BCVA at 1, 2, 3mo, 1 and 2a after treatment was better than that before treatment ($t=5.208, 5.111, 4.323, 4.701, 5.156; P<0.05$). CMT was significantly lower than before treatment ($t=3.807, 4.556, 2.841, 2.707, 3.145; P<0.05$).

• CONCLUSION: Conbercept injection, as 3+PRN, can effectively improve visual acuity, reduce macular edema.

• KEYWORDS: exudative age-related macular degeneration; conbercept; intravitreal injection

Citation: Niu HX, Ji A. Intravitreal injection of Conbercept in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(9):1696-1698

摘要

目的: 观察玻璃体腔注射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: 回顾性研究我院 2015-07/2016-01 确诊的渗出性 ARMD 患者 45 例 45 眼, 采取每月 1 次玻璃体腔注射康柏西普 (0.5mg/0.05mL), 连续治疗 3mo, 之后按需给药 (3+PRN), 随访 2a。分别观察治疗前和治疗后最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT) 变化情况。

结果: 治疗后第 1、2、3mo, 1、2a 后的 BCVA 较治疗前显著提高, 差异有统计学意义 ($t=5.208, 5.111, 4.323, 4.701, 5.156, P<0.05$), CMT 较治疗前显著减低, 差异有统计学意义 ($t=3.807, 4.556, 2.841, 2.707, 3.145, P<0.05$)。

结论: 康柏西普眼用注射液 3+PRN 方案治疗渗出性 ARMD 可以有效提高视力、减轻黄斑水肿。

关键词: 渗出性年龄相关性黄斑变性; 康柏西普; 玻璃体腔注射

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.32

引用: 牛红霞, 吉昂. 玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出性年龄相关性黄斑变性. 国际眼科杂志 2018;18(9):1696-1698

0 引言

在过去 10a 中, 世界人口老龄化趋势明显, 渗出性年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 已成为视力低下且致盲的重要原因^[1]。在 ARMD 中, 渗出型 ARMD 约占 20%, 新生血管病灶对黄斑区域的损伤影响显著, 并且病程发展迅速, 导致视力低下且难以逆转。渗出性 ARMD 主要表现为视网膜下新生血管、黄斑出血、水肿、瘢痕等严重病理变化。临床使用光动力治疗, 但其视力提高效果有限, 且护理要求严格, 价格昂贵, 使很多患者无法承受^[2]。近年来血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在新生血管性眼病的发病机制中起着重要作用, 抗 VEGF 药物玻璃体腔注射已成为重要的治疗手段^[3-4], 雷珠单抗 (Ranibizumab) 等抗 VEGF 药物已广泛应用于临床, 已有多项临床研究证实, 其可有效改善 ARMD 患者视力, 副作用较小^[5-8]。康柏西普眼用注射液是新一代抗 VEGF 融合蛋白的制剂, 可以同时作用于多个靶点, 如 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF)^[9], 具有较强的生物学效应^[10]。因而我们观察玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出性 ARMD 患者 45 例 45 眼的疗效和安全性, 现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015-07/2016-01 我院眼科渗出型 ARMD 患者 45 例 45 眼,均经荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundas angiography, FFA)、吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA)、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查确诊为渗出型 ARMD。其中,男 24 例 24 眼,女 21 例 21 眼,年龄 56~80 (平均 67.38±5.55) 岁。所有患者均按照以下标准进行严格筛查:(1) 全身情况良好,无严重心血管和脑血管病;(2) 依从性较好,能坚持完成治疗方案。排除标准:(1) 合并有可引起新生血管形成或黄斑水肿的其他眼部疾病(如糖尿病性视网膜病变、视网膜血管疾病等);(2) 排除息肉状脉络膜血管病变和视网膜血管瘤样增生;(3) 有内眼手术史、视网膜激光光凝史、玻璃体腔给药治疗史或者光动力疗法治疗史;(4) 伴有严重全身性疾病或全身应用抗 VEGF 药物治疗的患者;(5) 屈光间质混浊影响眼底观察和治疗;(6) 除外闭角型青光眼及难以控制的高眼压症。纳入的患眼均检查最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA), OCT 检测黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT), FFA 观察脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 病灶渗漏情况。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 裂隙灯检查所有患者无眼部感染。治疗前 3d 患眼予 5g/L 左氧氟沙星滴眼液,4 次/d。玻璃体腔注射在无菌层流手术室进行,严格遵循无菌原则,且均由同一有经验临床医师操作。盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉,以胰岛素注射器于患眼颞下或鼻下方距角巩缘 4.0mm 处垂直于巩膜面刺入眼内,向玻璃体腔缓慢注入 10mg/mL 康柏西普注射液 0.05mL (含康柏西普 0.5mg)。注射后次日起 5g/L 左氧氟沙星滴眼液连续点眼 7d。所有患眼均采用每 1mo 注射 1 次、连续注射 3mo 后按需治疗 (3+PRN) 的方案治疗。满足以下情况的任意一种均给予重复治疗:(1) CMT 增加 $\geq 100\mu\text{m}$; (2) 新生或持续性视网膜囊样改变,视网膜下液或视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelium, RPE) 脱离;(3) 与以前的视力检查结果比较,BCVA 下降 ≥ 5 个字母数;(4) 新的 CNV 形成或黄斑出血;(5) FFA 和 ICGA 检查发现荧光素渗漏增加或出现新的病变。

1.2.2 观察指标 对比各患眼治疗前和治疗后第 1、2、3mo, 1、2a 的 BCVA, 采用国际标准视力表, 统计学处理时换算为最小分辨角对数 (LogMAR) 视力。采用 HRA2-KT OCT 进行 CMT 检测。

统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差表示。治疗前后 BCVA、CMT 比较采用重复测量方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前 BCVA (LogMAR) 为 0.74 ± 0.17 , 治疗后第 1、2、3mo, 1、2a 的 BCVA 分别为 0.62 ± 0.13 、 0.54 ± 0.12 、 0.45 ± 0.10 、 0.39 ± 0.11 、 0.32 ± 0.14 。治疗前 CMT 为 $454 \pm 43\mu\text{m}$, 治疗后第 1、2、3mo, 1、2a 的 CMT 分别为 239 ± 61 、

234 ± 78 、 225 ± 53 、 224 ± 55 、 $225 \pm 48\mu\text{m}$ 。治疗后第 1、2、3mo, 1、2a 的 BCVA 较治疗前显著提高, 差异有统计学意义 ($t = 5.208$ 、 5.111 、 4.323 、 4.701 、 5.156 , $P < 0.01$), CMT 较治疗前显著减低, 差异有统计学意义 ($t = 3.807$ 、 4.556 、 2.841 、 2.707 、 3.145 , $P = 0.001$)。

在治疗过程中,所有患眼均未出现持续眼压升高、眼内炎、心脑血管意外等并发症。

3 讨论

ARMD 分为萎缩型 (干型) 和渗出性 (湿型), 其中渗出性 ARMD 脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成黄斑结构性损伤, 是造成患者视力丧失的主要原因。疾病的发展严重影响患者的生活和工作, 造成沉重的社会负担, 近年来, 中国 ARMD 的发病率逐年上升^[11]。临床上, 对于渗出性 ARMD 的治疗主要有经瞳孔温热疗法 (transpupillary thermotherapy, TTT)、光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 和玻璃体内注射抗 VEGF 药物^[9]。目前, 临床广泛使用的抗 VEGF 药物雷珠单抗和贝伐单抗 (Bevacizumab) 等都是单克隆抗体, 通过单一靶标竞争抑制 VEGF-A 受体的结合起作用^[12-13]。雷珠单抗是一种重组的人源化抗 VEGF 单克隆抗体片段, 能够结合并抑制 VEGF, 从而抑制新生血管的形成并且增加血管通透性。Rosenfeld 等通过激光诱导 CNV 造模, 临床对照试验发现玻璃体腔内注射雷珠单抗能够抑制 CNV 形成。ANCHOR 是一项为期 2a 的随机、多中心、双盲、对照研究的 III 期临床试验。Brown 等通过 ANCHOR 研究评价雷珠单抗治疗 CNV 的疗效。治疗组中 40% 患者视力较对照组明显提高。MARINA 为一项为期 2a 的多中心、随机、双盲的 III 期临床试验。Rosenfeld 等通过 MARINA 研究评价了雷珠单抗对隐匿型 CNV 的治疗效果^[14]。我国自主研发的康柏西普是 VEGF 受体和人免疫球蛋白 Fc 基因的融合蛋白, 可靶向多个位点, 起到抑制新血管形成的生物学作用^[15], 因而与雷珠单抗对比, 可能亲和力更高, 半衰期更长, 作用靶点更多^[16-17], 但在我国应用时间较短, 大规模临床试验和论著相对较少。

本研究参照国外文献的纳入和排除标准, 观察了康柏西普注射前后 45 例 45 眼渗出性 ARMD 患者的临床疗效和安全性。采用目前公认效果较好、负担较小的 3+PRN 治疗方法^[18], 观察前 3 次及治疗后 1、2a 的效果。结果表明, 3 次注射后平均 BCVA 明显改善, 治疗 2a 后 43 眼视力改善, 2 眼保持不变。前 3 次注射后平均 CMT 明显改善。经过 2a 观察, 41 眼黄斑水肿明显改善, 无眼压升高, 全身和眼部均无其他严重不良事件发生。每次注射后平均眼压无显著差异。

综上所述, 康柏西普玻璃体腔注射对渗出性 ARMD 具有良好的临床疗效, 可有效改善视力, 减少黄斑水肿和渗漏。作为非单克隆抗 VEGF 药物, 具有多靶点效应, 亲和力强, 药效长久^[19], 治疗效果较好。然而, 如何制定个性化治疗方案, 结合其他药物或治疗方法达到最佳效果, 以及最大限度地避免不良反应仍需进一步探讨。本研究例数较少, 研究时间有限, 今后仍需大样本、多中心、长时间的临床试验进一步深入研究。

参考文献

- 1 Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, et al. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119(3):571-580
- 2 Ueta T, Noda Y, Toyama T, et al. Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ophthalmology* 2014;121(11):2193-2203
- 3 Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22(1):1-29
- 4 Emerson MV, Lauer AK. Current and emerging therapies for the treatment of age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2008;2(2):377-388
- 5 胡军平, 杨华, 李国栋, 等. 光动力疗法联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗湿性渗出性老年性黄斑变性后黄斑区中心视野的改变. *眼科新进展* 2015;35(11):1039-1043
- 6 白蓉, 哈少平, 盛迅伦, 等. 雷珠单抗治疗湿性渗出性老年性黄斑变性疗效观察. *中国实用眼科杂志* 2015;33(2):146-150
- 7 Ueta T, Noda Y, Toyama T, et al. Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ophthalmology* 2014;121(11):2193-2203
- 8 钱彤, 黎晓新, 尹虹, 等. 玻璃体腔注射 avastin 治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察. *眼科研究* 2010;33(1):79-82
- 9 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* 2013;8(8):e70544
- 10 路航, 崔璟琳, 董辉, 等. 康柏西普治疗湿性渗出性老年性黄斑变性的临床疗效观察. *中华眼科杂志* 2015;51(11):818-821
- 11 余岚, 陈长征, 易佐慧子, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出性老年性黄斑变性的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2015;31(3):256-259
- 12 Pielen A, Mirshahi A, Feltgen N, et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol* 2015;93(1):e29-e37
- 13 TsagKataKi M, Papathomas T, Lythgoe D, et al. Twenty-Four-Month Results of Intravitreal Bevacizumab in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Semin Ophthalmol* 2015;30(5-6):352-359
- 14 吉祥, 胡竹林. 年龄相关性黄斑变性的治疗研究进展. *国际眼科杂志* 2011;11(2):279-281
- 15 Qu J, Cheng Y, Li X, et al. Efficacy of intravitreal injection of conbercept in polypoidal choroidal vasculopathy: Subgroup Analysis of the Aurora Study. *Retina* 2016;36(5):926-937
- 16 Kew J, Rees GL, Close D. Muhiplanar reconstructed computed tomography images improves depiction and understanding of the anatomy of the frontal sinus and recess. *Am J Rhinol* 2010;16(2):19-23
- 17 Shelbourne KD, Brueckmann RR. Rush-pin fixation of supracondylar and intercondylar fractures of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 2010;64(2):161-169
- 18 Arikan Yorgun M, ToKlu Y, Mutlu M. Comparison of early dexamethasone retreatment versus standard dexamethasone regimen combined with PRN ranibizumab in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2017;37(1):185-196
- 19 Emerson MV, Lauer AK. Current and emerging therapies for the treatment of age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2008;2(2):377-388