

# 玻璃体腔注射康柏西普对黄斑水肿患者角膜厚度和内皮细胞的影响

王 华, 席亚慧, 沈兰珂, 贺春香

引用: 王华, 席亚慧, 沈兰珂, 等. 玻璃体腔注射康柏西普对黄斑水肿患者角膜厚度和内皮细胞的影响. 国际眼科杂志 2019; 19(4): 657-659

作者单位: (725000) 中国陕西省安康市中医医院眼科

作者简介: 王华, 毕业于西安交通大学医学院, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜病。

通讯作者: 贺春香, 毕业于暨南大学医学院, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜病. 409569394@qq.com

收稿日期: 2018-11-20 修回日期: 2019-03-12

## 摘要

**目的:** 研究玻璃体腔注射康柏西普对黄斑水肿患者角膜厚度及内皮细胞的影响。

**方法:** 选取 2017-01/12 在本院行玻璃体腔注射康柏西普治疗黄斑水肿的患者 30 例 30 眼, 手术前后使用超声生物显微镜测量中央角膜厚度, 使用角膜内皮计数仪测量患眼中央角膜内皮细胞密度和六角形细胞比例。

**结果:** 本组患者术前和术后 1d, 1wk 角膜中央厚度分别为  $551.68 \pm 12.80$ 、 $552.06 \pm 13.22$ 、 $552.49 \pm 13.83 \mu\text{m}$  ( $P > 0.05$ )。术前和术后 1d, 1wk, 3, 6mo 中央角膜内皮细胞密度分别为  $2551.03 \pm 287.55$ 、 $2563.79 \pm 292.34$ 、 $2543.32 \pm 282.41$ 、 $2526.18 \pm 280.24$ 、 $2519.60 \pm 279.89$  个/ $\text{mm}^2$ , 六角形细胞比例分别为  $(50.23 \pm 7.51)\%$ 、 $(50.93 \pm 8.23)\%$ 、 $(50.60 \pm 7.91)\%$ 、 $(50.40 \pm 7.50)\%$ 、 $(50.93 \pm 8.19)\%$ , 均无明显差异 ( $P > 0.05$ )。

**结论:** 玻璃体腔注射康柏西普是一种安全的治疗黄斑水肿的方法, 在注射后 6mo 内对角膜厚度及内皮细胞无明显影响。

**关键词:** 康柏西普; 角膜厚度; 角膜内皮细胞

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.4.29

## Effects of corneal thickness and endothelial cells in patients with macular edema after intravitreal conbercept

Hua Wang, Ya - Hui Xi, Lan - Ke Shen, Chun - Xiang He

Department of Ophthalmology, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang 725000, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Chun - Xiang He. Department of Ophthalmology, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang 725000, Shaanxi Province, China. 409569394@qq.com

Received: 2018-11-20 Accepted: 2019-03-12

## Abstract

• **AIM:** To study the effect of intravitreal conbercept on corneal thickness and endothelial cells in macular edema patients.

• **METHODS:** Intravitreal conbercept was performed on 30 eyes of 30 patients with macular edema due to different diseases from Jan. 2017 to Dec. 2017 in our hospital. The central corneal thickness was identified by ultrasonic biomicroscope (UBM) before and after surgery. Specular microscopy was also used to detect the density of central corneal endothelial cells and proportion of hexagonal cells before and after surgery.

• **RESULTS:** The central corneal thickness were  $551.68 \pm 12.80 \mu\text{m}$  before surgery,  $552.06 \pm 13.22 \mu\text{m}$  at the first day after surgery and  $552.49 \pm 13.83 \mu\text{m}$  at 1wk after surgery ( $P > 0.05$ ). The density of central corneal were  $2551.03 \pm 287.55/\text{mm}^2$  before surgery, and  $2563.79 \pm 292.34$ ,  $2543.32 \pm 282.41$ ,  $2526.18 \pm 280.24$ ,  $2519.60 \pm 279.89/\text{mm}^2$  at 1d, 1wk, 3mo and 6mo after surgery respectively, meanwhile, the proportion of hexagonal cells were  $(50.23 \pm 7.51)\%$  before surgery, and  $(50.93 \pm 8.23)\%$ ,  $(50.60 \pm 7.91)\%$ ,  $(50.40 \pm 7.50)\%$ ,  $(50.93 \pm 8.19)\%$  at 1d, 1wk, 3mo and 6mo after surgery respectively ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Intravitreal injections of conbercept demonstrated a safety in the treatment of macular edema. It seems no affects on corneal thickness and corneal endothelial cells at 6mo after intravitreal conbercept.

• **KEYWORDS:** conbercept; corneal thickness; corneal endothelial cells

**Citation:** Wang H, Xi YH, Shen LK, *et al.* Effects of corneal thickness and endothelial cells in patients with macular edema after intravitreal conbercept. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(4): 657-659

## 0 引言

玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物可有效抑制黄斑区新生血管的生长。但有研究发现多种抗 VEGF 药物可影响角膜缘间充质干细胞的增殖和分化能力<sup>[1]</sup>, 亦能引起角膜内皮细胞的损失<sup>[2]</sup>, 具有一定的角膜细胞毒性作用。康柏西普 (conbercept) 是我国自主研发的抗 VEGF 药物, 具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点<sup>[3]</sup>。截止目前, 康柏西普眼内注射的角膜毒性作用少有报道。故本研究拟通过观察黄斑水肿患者玻璃体腔注射康柏西普后角膜厚度及内皮细胞数量、形态等指标的变化, 评价康柏西普眼内注射的角膜安全性。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 前瞻性研究。选取2017-01/12在本院行玻璃体腔注射康柏西普治疗黄斑水肿的患者30例30眼,年龄55~79(平均67.10±7.32)岁,其中男13例,女17例;原发病为视网膜静脉阻塞者12眼,年龄相关性黄斑变性者12眼,糖尿病视网膜病变者6眼。纳入标准:(1)术前光学相干断层扫描(OCT)检查显示中央黄斑区厚度不低于250 $\mu\text{m}$ ;(2)首次行玻璃体腔药物注射;(3)术前眼压均在正常范围(10~21mmHg);(4)病历资料完整,按时完成随访。排除标准:(1)既往有眼部外伤史、手术史及其它可能影响角膜内皮细胞的眼部疾病史;(2)玻璃体腔注药前3mo内行视网膜光凝治疗;(3)年龄大于80岁;(4)Fuchs角膜内皮细胞变性等特殊的角膜疾病患者;(5)玻璃体腔注药前角膜内皮细胞计数低于1000个/ $\text{mm}^2$ 。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 术前常规进行全身检查及眼科专科检查,排除手术禁忌证。使用复方托吡卡胺充分散瞳,盐酸丙美卡因滴眼液点眼行表面麻醉,10min一次,共3次。常规消毒铺巾贴膜后,开睑器撑开眼睑,使用50g/L聚维酮碘消毒结膜囊,生理盐水冲洗,使用30G针头于眼球8:00位角膜缘后3.5mm睫状体平坦部向眼球中心进针,注入康柏西普0.5mg/0.05mL。术毕结膜下注射妥布霉素4万U+地塞米松5mg,术眼纱布遮盖。术后5g/L左氧氟沙星滴眼液点眼,4次/d,持续1wk。随访期内根据患者黄斑水肿情况再次行玻璃体腔注射药物,每月1次,共4~5次。

**1.2.2 观察指标** 所有患者分别于术前和首次玻璃体腔注药术后1d,1wk使用非接触眼压计检测患眼眼压,使用Aviso超声生物显微镜(UBM)测量中央角膜厚度(选择水平位置角膜顶点处角膜厚度);分别于术前和首次玻璃体腔注药术后1d,1wk,3,6mo使用SP-3000角膜内皮计选择角膜正中位置测量术眼中央角膜内皮细胞密度和六角形细胞比例。

统计学分析:统计软件采用SPSS 18.0。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用重复测量数据的方差分析比较各时间点测量值的时间差异性,组内两两比较采用LSD-*t*检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 手术前后眼压和中央角膜厚度比较** 术前和术后1d,1wk本组患者患眼眼压分别为15.7±2.8、16.2±2.6、16.7±2.7mmHg,均在正常范围内,差异无统计学意义( $F=1.03, P>0.05$ );角膜中央厚度分别为551.68±12.80、552.06±13.22、552.49±13.83 $\mu\text{m}$ ,差异无统计学意义( $F=0.03, P>0.05$ )。

**2.2 手术前后角膜内皮细胞密度和六角形细胞比例比较** 手术前后,本组患者中央角膜内皮细胞密度和六角形细胞比例比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

## 3 讨论

康柏西普为新一代的抗VEGF融合蛋白,是我国首个获得世界卫生组织国际通用名的拥有完全自主知识产权的生物I类新药。自上市以来,康柏西普在临床的应用逐

表1 手术前后中央角膜内皮细胞密度和六角形细胞比例  $\bar{x}\pm s$

时间	角膜内皮细胞密度(个/ $\text{mm}^2$ )	六角形细胞比例(%)
术前	2551.03±287.55	50.23±7.51
术后1d	2563.79±292.34	50.93±8.23
术后1wk	2543.32±282.41	50.60±7.91
术后3mo	2526.18±280.24	50.40±7.50
术后6mo	2519.60±279.89	50.93±8.19
<i>F</i>	0.07	0.03
<i>P</i>	>0.05	>0.05

渐广泛。有研究发现,康柏西普可结合VEGF-A所有亚型、VEGF-B、VEGF-C及胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF),对VEGF具有很强的亲和力。同时,康柏西普在循环中的半衰期更长,作用时间更为持久,与雷珠单抗相比,玻璃体腔注射康柏西普疗效维持时间更长,可以减少其玻璃体腔注药次数<sup>[4-5]</sup>,从而减轻患者的医疗负担并降低手术风险。虽然康柏西普玻璃体腔注射的临床安全性和有效性已经得到了公认,但注射后并发症仍时有报道,常见并发症为注射部位结膜下出血和术后短期的眼压波动<sup>[6]</sup>,而关于康柏西普对角膜是否有毒性作用,目前报道较少。

正常的角膜内皮细胞是维持角膜透明的重要解剖基础之一<sup>[7]</sup>。研究发现角膜内皮细胞中存在VEGF及其受体的表达<sup>[8-9]</sup>,这使得它们可能与抗VEGF抗体相互作用,影响角膜内皮细胞的功能。另有研究发现前房注射贝伐单抗或雷珠单抗可以影响角膜内皮细胞的超微结构并引起角膜内皮细胞数量的减少<sup>[10]</sup>,Park等<sup>[11]</sup>在前房注射贝伐单抗后检测到角膜内皮细胞中出现巨大细胞,表明抗VEGF药物对角膜内皮细胞存在一定的毒性。玻璃体腔注射后,药物可进入前房并在注射第3d时达到峰值,之后逐渐降低并维持约30d<sup>[12]</sup>,玻璃体腔注射康柏西普后是否引起角膜内皮细胞的临床损害目前尚未明确。

本研究比较了康柏西普玻璃体腔注射前后中央角膜厚度和中央角膜内皮细胞数量、形态的变化。所有术眼手术前后用药均一致,排除其它可能影响角膜厚度及内皮细胞的因素。结果发现,术前、术后1d,1wk中央角膜厚度差异无统计学意义,并且未观察到角膜水肿,表明康柏西普不会引起角膜急性水肿反应,这与Chiang等<sup>[13]</sup>的研究结果相同。此外,角膜内皮细胞数量和形态反映其功能,本研究观察玻璃体腔注射康柏西普前后角膜内皮细胞的变化,发现与术前相比,术后1d,1wk,3,6mo角膜内皮细胞数量及形态无明显改变,表明康柏西普对角膜内皮细胞无明显的毒性作用。Pérez-Rico等<sup>[14]</sup>检测玻璃体腔注射雷珠单抗患者的角膜内皮细胞数量和形态,亦发现类似结果。

康柏西普自上市以来在临床的应用逐渐广泛,大量研究报道了其在临床应用的有效性<sup>[15-16]</sup>,由于其在眼内具有更强的亲和力及更长的半衰期,可能成为患者更佳的药物选择,故其安全性就显得尤为重要。注射部位结膜下出血及术后短期眼压波动等常见并发症,但均可通过药物控制,一般对视力不会产生永久性的损害,但药物玻璃体腔注射的角膜毒性,特别是可能存在的角膜内皮细胞毒性会对角膜甚至是视力造成不可逆性的损害,应该在临床上引

起重视。本研究通过对玻璃体腔注射康柏西普患者手术前后中央角膜厚度及中央角膜内皮细胞数量和形态进行检测,观察其对角膜的毒性作用。结果发现手术前后中央角膜厚度及中央角膜内皮细胞数量、形态差异无统计学意义,表明康柏西普玻璃体腔注射在临床上具有良好的角膜安全性。

综上所述,通过对玻璃体腔注射康柏西普的黄斑水肿患者随访 6mo 发现,0.5mg 康柏西普玻璃体腔注射不会引起术后急性期角膜水肿,对角膜内皮细胞的数量和形态亦无明显影响,是一种安全的治疗黄斑水肿的方法。

#### 参考文献

- 1 Acar U, Erginturk Acar D, Alpaslan Pinarli F, et al. Effect of commonly used intravitreal anti-vascular endothelial growth factor drugs on mesenchymal stem cells derived from the limbus and ciliary body. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(7):587-596
- 2 Hosny MH, Zayed MA, Shalaby AM, et al. Effect of intracameral bevacizumab injection on corneal endothelial cells; an *in vivo* evaluation. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(6):513-517
- 3 Li H, Lei N, Zhang M, et al. Pharmacokinetics of a long-lasting anti-VEGF fusion protein in rabbit. *Exp Eye Res* 2012;97(1):154-159
- 4 Cui J, Sun D, Lu H, et al. Comparison of effectiveness and safety between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A retrospective case-controlled non-inferiority multiple center study. *Eye(Lond)* 2018;32(2):391-399
- 5 Xu Y, Rong A, Xu W, et al. Comparison of 12-month therapeutic effect of conbercept and ranibizumab for diabetic macular edema; a real-life clinical practice study. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):158
- 6 Qiao G, Dong WJ, Dai Y, et al. Diabetic macular edema in proliferative stage treated with anti-vascular endothelial growth factor agent and

- triamcinolone acetonide by laser-based strategies. *Int J Ophthalmol* 2017;10(7):1113-1119
- 7 詹磊,熊思盈,甘孟欣,等.玻璃体切割联合白内障手术对 DR 患者角膜内皮细胞的影响. *国际眼科杂志* 2017; 17(8):1529-1531
- 8 Han KY, Chang JH, Lee H, et al. Proangiogenic Interactions of Vascular Endothelial MMP14 With VEGF Receptor 1 in VEGFA-Mediated Corneal Angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(7):3313-3322
- 9 Zhang X, Di G, Dong M, et al. Epithelium-derived miR-204 inhibits corneal neovascularization. *Exp Eye Res* 2018;167:122-127
- 10 Ari S, Nergiz Y, Aksit I, et al. Evaluation of intracameral injection of ranibizumab and bevacizumab on the corneal endothelium by scanning electron microscopy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;31(2):100-105
- 11 Park HY, Kim SJ, Lee HB, et al. Effect of intracameral bevacizumab injection on corneal endothelium in rabbits. *Cornea* 2008; 27(10):1151-1155
- 12 Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab(Avastin). *Ophthalmology* 2007;114(5):855-859
- 13 Chiang CC, Chen WL, Lin JM, et al. Effect of bevacizumab on human corneal endothelial cells: a six-month follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2008;146(5):688-691
- 14 Pérez-Rico C, Benítez-Herreros J, Castro-Rebollo M, et al. Effect of intravitreal ranibizumab on corneal endothelium in age-related macular degeneration. *Cornea* 2010;29(8):849-852
- 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 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