

康柏西普治疗 PCV 的效果及对患者血液流变学的影响

阿依努·努拉厚, 赵勇, 王雁, 张亚妮, 卜倩

引用: 阿依努·努拉厚, 赵勇, 王雁, 等. 康柏西普治疗 PCV 的效果及对患者血液流变学的影响. 国际眼科杂志 2020; 20(4): 664-667

基金项目: 新疆少数民族科技人才特殊培养计划项目 (No. 2019D03024)

作者单位: (830001) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学附属中医医院眼科

作者简介: 阿依努·努拉厚, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 视网膜、玻璃体手术。

通讯作者: 赵勇, 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 视网膜、玻璃体手术. 13999972362@163.com

收稿日期: 2019-10-29 修回日期: 2020-02-28

摘要

目的: 讨论康柏西普治疗息肉样脉络膜视网膜病变(PCV)的效果及对患者血液流变学的影响。

方法: 选择2017-01/2018-04我院眼科收治PCV患者62例,按照治疗方式差异分成两组,每组31例;对照组采用雷珠单抗治疗,观察组接受康柏西普治疗;比较两组眼压、BCVA、黄斑中心凹厚度(CMT)、黄斑中心凹下脉络膜厚度(SFCT)、血液流变学变化、并发症发生情况。

结果: 治疗前两组患者眼压、BCVA、CMT、SFCT均无差异($P>0.05$);随着时间增加,两组患者BCVA升高,CMT、SFCT均降低($P<0.05$);两组患者BCVA、CMT、SFCT均有差异($P<0.05$);治疗前后不同时间两组患者眼压均无差异($P>0.05$)。观察组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数均低于治疗前且低于对照组($P<0.05$),红细胞变形指数高于治疗前且高于对照组($P<0.05$);两组患者并发症发生率无差异(3% vs 6%, $P>0.05$)。

结论: 康柏西普应用于PCV可更提高患者视力,改善血液流变,减轻黄斑水肿等临床症状,且其安全性高,对眼压无影响。

关键词: 康柏西普;息肉样脉络膜视网膜病变;疗效;血液流变学;黄斑中心凹厚度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.19

Effect of Conbercept on treating polypoidal choroidal vasculopathy and its effect on hemorheology of patients

Ayinu · Nulahou, Yong Zhao, Yan Wang, Ya-Ni Zhang, Qian Bu

Foundation item: Special Training Program for Scientific and Technological Talents of Ethnic Minorities in Xinjiang Uygur Autonomous Region (No.2019D03024)

Department of Ophthalmology, Xinjiang Uygur Autonomous Region TCM Hospital, Urumqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yong Zhao. Department of Ophthalmology, Xinjiang Uygur Autonomous Region TCM Hospital, Urumqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 13999972362@163.com
Received:2019-10-29 Accepted:2020-02-28

Abstract

• AIM: To discuss the effect of conbercept in the treatment of polypoid chorioretinopathy (PCV) and its influence on hemorheology.

• METHODS: From January 2017 to April 2018, 62 patients with PCV were enrolled in our hospital. According to the difference of treatment, the patients were divided into two groups, 31 cases in each group. The control group was treated with rapunzumab and the observation group with conbercept. Intraocular pressure, BCVA, CMT, SFCT, hemorheology and complications were compared between the two groups.

• RESULTS: There was no difference in intraocular pressure, BCVA, CMT and SFCT between the two groups before treatment ($P>0.05$). With the increase of time, BCVA increased, CMT and SFCT decreased in both groups ($P<0.05$). BCVA, CMT and SFCT were different between the two groups ($P<0.05$). There was no difference in intraocular pressure between the two groups before and after treatment ($P>0.05$). The whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity and RBC aggregation index in the observation group were lower than those before treatment and lower than those in the control group ($P<0.05$), and the RBC deformation index was higher than that before treatment and higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of complications between the two groups (3% vs 6%, $P>0.05$).

• CONCLUSION: The application of conbercept in PCV can improve the visual acuity, and have a good impact in the hemorheology, reduce the macular edema and other clinical symptoms, and it has high safety and no effect on intraocular pressure.

• KEYWORDS: conbercept; polypoidal choroidal vasculopathy; therapeutic effect; hemorheology; central macular thickness

Citation: Nulahou A, Zhao Y, Wang Y, et al. Effect of Conbercept on treating polypoidal choroidal vasculopathy and its effect on hemorheology of patients. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(4):664-667

0 引言

息肉样脉络膜视网膜病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 为脉络膜血管疾病, 患者表现为眼底黄斑区橘红样脉络膜视网膜隆起, 部分可见黄斑区视网膜下大范围出血, 视网膜硬性渗出, 脉络膜息肉样病灶和异常分支血管网、末端血管瘤样扩张结节等, 严重影响患者视力^[1]。目前普遍认为该病的发生与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 增加、色素上皮衍生因子降低关系密切^[2]。近年来, 抗 VEGF 药物在眼底血管病变中的应用日渐广泛。康柏西普为重组融合蛋白, 为我国自主研发抗 VEGF 药物, 能有效抑制多种视网膜新生血管性疾病, 常用于年龄相关性黄斑变性的治疗, 但在 PCV 治疗方面的研究报道较少^[3-4]。因此, 本研究将讨论康柏西普对 PCV 的治疗效果及其对患者血液流变学的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2017-01/2018-04 我院眼科收治的 PCV 患者 62 例, 按照治疗方式差异分成两组, 每组 31 例; 对照组男 18 例 18 眼, 女 13 例 13 眼; 年龄 40~86 (平均 60.2±6.8) 岁; 包括右眼病变者 11 例, 左眼病变者 20 例; 血管病变位置在黄斑中心凹下者 17 例, 中心凹旁者 10 例, 近中心凹者 4 例。观察组男 17 例 17 眼, 女 14 例 14 眼; 年龄 42~85 (平均 60.4±6.6) 岁; 包括右眼病变者 10 例, 左眼病变者 21 例; 血管病变位置在黄斑中心凹下者 16 例, 中心凹旁者 10 例, 近中心凹者 5 例。两组患者性别、年龄、病变位置等基础资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究已经获得医院伦理委员会的审查与批准。患者均对本研究知情同意并签订患者知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1) 符合 PCV 的相关诊断标准^[5]; (2) 均经光学相干断层扫描、荧光素眼底血管造影、吲哚菁绿血管造影等检查后确诊; (3) 患者均出现视力降低; (4) 均为单眼发病患者; (5) 患者临床资料齐全完整。

1.1.2 排除标准 (1) 合并其他类型黄斑变性疾病等患者; (2) 合并糖尿病视网膜病变、白内障、青光眼、葡萄膜炎、屈光间质混浊影响成像患者; (3) 严重心、脑、血管疾病患者; (4) 患有肿瘤、精神障碍患者; (5) 有手术史、外伤史或者对本研究使用药物过敏患者; (6) 曾接受眼底激光、抗 VEGF 注射或光动力疗法治疗患者; (7) 治疗依从性低下患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者在治疗前 3d, 均接受妥布霉素眼液 (国药准字 H20044237) 点眼, 4 次/d, 并叮嘱患者保持充足睡眠。治疗当天, 检测患者眼压, 询问患者是否存在不适症状, 告知患者手术操作中的注意事项等, 确保患者手术安全。患者取仰卧位, 常规消毒铺巾, 眼表面结膜囊局部麻醉, 用 50g/L 聚维酮碘溶液 (国药准字 H33021567) 冲洗眼部、结膜囊 3 次, 取 30 号注射针, 在距角膜缘 3.5mm 位置睫状体扁平处进针; 对照组患者在玻璃体内注射雷珠单抗 (进口药品注册证号 S20110085) 0.05mL, 1 次/mo, 观察组接受康柏西普 (国药准字 S20130012) 玻璃体内注射 0.5mg/0.05mL, 1 次/mo; 注射完毕后取棉签轻压针口 10s, 防止反流。而后涂抗生素

眼膏做抗感染处理, 无菌纱布包眼。术后第 2d, 通过 RS-330 的光学相干断层扫描仪 (optical coherence tomography, OCT) 等方式复查患者眼部, 若无异常, 则继续采用妥布霉素眼液点眼 3d, 4 次/d, 持续 1wk。如复查时: (1) 自觉视力降低; (2) 出现新发的黄斑水肿; (3) OCT 检查显示仍旧存在积液。两组患者均参照 3+PRN 方案治疗 (每月 1 针注射, 连续 3 针之后, 根据患者病情决定是否继续注射治疗), 若定期复查时出现 3 项中的 2 项, 对照组重复注射雷珠单抗治疗, 观察组重复注射康柏西普治疗。所有操作均由同一组医护人员负责, 治疗后均对患者随访 12mo。

1.2.2 观察指标 两组患者在各个治疗时间点 (治疗前、治疗 1wk, 1.3、6、12mo), 均接受 FFA、吲哚菁绿血管造影检测。利用国际标准视力表检测两组患者不同治疗时间点的最佳矫正视力 (BCVA), 并将视力结果转换成最小分辨角对数 (LogMAR) 视力记录; 检测两组患者不同治疗时间点的血压; 利用 OCT 检测两组患者黄斑中心凹厚度 (CMT)、黄斑中心凹下脉络膜厚度 (SFCT)。治疗前、治疗 3 次后, 采用 SA-7000 全自动血液流变学分析仪检测两组患者血液流变学指标 (全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数) 变化。评价两组患者治疗及随访 1a 期间并发症发生情况。

统计学分析: 采用 SPSS24.0 对所有数据进行统计学分析, 计量资料结果进行正态性检验后, 符合正态分布则用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 不同时间点重复测定数据采用重复测量方差分析, 两两比较采用 LSD- t 检验; 两组计量资料的比较采用独立样本 t 检验、配对样本 t 检验; 计数资料结果用百分比表示, 采用 χ^2 检验、Fisher 精确检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者眼压、BCVA、CMT、SFCT 对比 治疗前, 两组患者眼压、BCVA、CMT、SFCT 对比, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 随着时间增加, 两组患者 BCVA 明显改善, CMT、SFCT 均降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗 1、3、6、12mo, 两组患者 BCVA、CMT、SFCT 比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患者治疗前后组间及组内各时间点眼压差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 组别与时间均不存在交互作用 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者血液流变学对比 治疗前, 两组患者血液流变学各指标水平相当, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 3 次后, 两组患者血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞聚集指数均较治疗前降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 红细胞变形指数均明显高于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$); 其中观察组血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞聚集指数均明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 红细胞变形指数明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 见表 2。

2.3 两组患者自觉症状及并发症对比 截止末次随访, 两组患者在治疗及随访期间均无视力降低、视网膜下出血、眼内炎症等并发症。观察组仅有 1 例患者出现注射部位结膜下出血, 发生率为 3% (1/31), 对照组有 2 例出现注射部位结膜下出血, 发生率为 6% (2/31); 两组患者并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表1 两组患者治疗前后不同时间眼压、BCVA、CMT、SFCT对比

组别	时间	眼压(mmHg)	BCVA(LogMAR)	CMT(μm)	SFCT(μm)	$\bar{x}\pm s$
观察组 (n=31)	治疗前	15.61±3.31	0.92±0.52	402.37±56.21	423.21±65.38	
	治疗1wk	13.60±2.62	0.83±0.27	358.76±50.29	406.31±66.53	
	治疗1mo	13.79±2.65	0.70±0.31 ^{a,c}	336.09±49.18 ^{a,c}	390.07±74.26 ^{a,c}	
	治疗3mo	13.69±3.01	0.60±0.32 ^{a,c}	275.43±45.27 ^{a,c}	372.08±68.12 ^{a,c}	
	治疗6mo	14.22±2.40	0.55±0.28 ^{a,c}	292.17±50.08 ^{a,c}	354.37±60.86 ^{a,c}	
	治疗12mo	13.47±2.51	0.50±0.31 ^{a,c}	312.26±39.87 ^{a,c}	346.15±60.07 ^{a,c}	
对照组 (n=31)	治疗前	15.63±3.24	0.93±0.51	406.08±58.11	426.54±63.41	
	治疗1wk	13.58±2.61	0.89±0.24	386.54±46.38	418.33±65.21	
	治疗1mo	13.83±2.59	0.83±0.28	356.13±49.16 ^c	401.26±68.17 ^c	
	治疗3mo	13.74±2.81	0.75±0.27 ^c	312.62±44.18 ^c	392.83±65.49 ^c	
	治疗6mo	14.15±2.37	0.70±0.26 ^c	301.28±47.36 ^c	372.52±58.84 ^c	
	治疗12mo	13.42±2.46	0.67±0.24 ^c	322.49±42.67 ^c	360.08±54.33 ^c	
$F_{\text{组间}}, P_{\text{组间}}$		0.010, 0.920	4.374, 0.037	12.830, <0.01	3.922, 0.048	
$F_{\text{时间}}, P_{\text{时间}}$		0.173, 0.912	8.138, <0.01	51.230, <0.01	11.530, <0.01	
$F_{\text{交互}}, P_{\text{交互}}$		0.011, 0.999	0.178, 0.971	1.070, 0.377	0.138, 0.983	

注:对照组:采用雷珠单抗治疗;观察组:接受康柏西普治疗。^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs 同组治疗前。

表2 两组患者血液流变学对比

组别	时间	全血高切黏度(mPa·s)	全血低切黏度(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	红细胞聚集指数	红细胞变形指数	$\bar{x}\pm s$
观察组 (n=31)	治疗前(T1)	7.62±0.85	13.26±1.20	1.81±0.26	6.96±0.81	0.86±0.09	
	治疗3次(T2)	3.92±0.44	10.16±0.95	1.33±0.17	5.04±0.92	1.36±0.14	
对照组 (n=31)	治疗前(T3)	7.63±0.84	13.27±1.21	1.83±0.24	7.01±0.83	0.85±0.10	
	治疗3次(T4)	4.95±0.58	12.11±1.07	1.56±0.23	6.45±0.87	1.05±0.12	
t, P	T1 vs T2	21.523, <0.01	11.277, <0.01	8.603, <0.01	8.721, <0.01	16.727, <0.01	
	T3 vs T4	14.618, <0.01	3.999, <0.01	4.522, <0.01	2.593, 0.012	7.129, <0.01	
	T2 vs T4	7.877, <0.01	7.587, <0.01	4.477, <0.01	6.200, <0.01	9.361, <0.01	

注:对照组:采用雷珠单抗治疗;观察组:接受康柏西普治疗。

3 讨论

PCV 临床治疗原则为消退息肉样病变,提高患者视力,维持视力稳定^[6]。随着抗 VEGF 药物的研发与日渐广泛的应用,研究表明^[7],单独使用抗 VEGF 药物在促进视网膜下液吸收,减轻黄斑水肿,改善患者视力方面取得了较为满意的结果。康柏西普为我国自主研发抗 VEGF 药物,其药效持续时间长,且对 VEGF 亲和力强,能与 VEGF 紧密结合,从而阻断血管生成^[8-9]。但目前临床上关于康柏西普应用于 PCV 治疗的研究较少。本研究对比雷珠单抗治疗,对康柏西普在 PCV 的应用情况进行评价。

本研究结果显示,随着时间增加,两组患者 BCVA 明显改善,CMT、SFCT 均降低($P<0.05$);治疗 1、3、6、12mo,两组患者 BCVA、CMT、SFCT 比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明康柏西普能更有效提高 PCV 患者视力,减轻患者黄斑水肿症状,更有效地缩小甚至消除患者息肉样病灶。与姚亮等^[10]研究结果中 SFCT 的变化趋势具有相似性,与刘华等^[11]的研究结果中 BCVA、CMT 的变化趋势相一致。分析原因,这与康柏西普是一种人源化 VEGF 受体抗体,为重组融合蛋白,其亲和力较强,可以与 VEGF-1 各亚型以及 VEGF-B、PlGF 等结合,起到直接抗 VEGF-A、VEGF-B 的作用有关^[12]。同时,刘华等^[11]在研究中称,1 次注射康柏西普 0.5mg,在用药 15d 后,仍旧能够在患者脉络膜、视网膜等组织中检测到该药物,可能也

与康柏西普药效持续时间更长有关。但本研究结果显示,两组患者治疗前后组间及组内各时间点眼压差异均无统计学意义($P>0.05$);说明康柏西普与雷珠单抗均对 PCV 患者眼压无影响,也从侧面证明了康柏西普与雷珠单抗的使用安全性较高,不会造成患者一过性眼压升高情况。

现代病理学研究表明^[13],脉络膜内血液流变学指标水平会受血管的收缩、毛细血管阻塞等因素影响,从而引起腔内灌注压力增加、脉络膜毛细血管渗透性升高等,最终引起患者脉络膜视网膜发生病变。匡慧敏^[14]在研究中称,血液流变学指标异常会引起微循环受阻,造成血液灌注不足,最终引发患者一些病理生理变化,导致患者无法维持机体正常代谢活动。本研究结果显示,观察组治疗 3 次后血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞聚集指数均明显低于治疗前,且低于对照组($P<0.05$),红细胞变形指数明显高于治疗前且高于对照组($P<0.05$);说明康柏西普治疗可能更有利于改善患者血液流变学,刘莉等^[15]的研究也发现康柏西普治疗有利于改善患者血液流变学,这可能是康柏西普是一种全人源化氨基酸序列重组融合蛋白,具有较高的亲和力,可以完全穿透视网膜,从而抑制 VEGF 诱导的血管内皮细胞生长、迁移、出芽及血管新生,从而改善了患者的血液供应能有关^[16]。此外,本研究还观察了两组患者治疗及随访期间自觉症状及并发症的发生情况,结果显示,两组患者治疗及随访期间的并发

症发生率无统计学差异,且未给予特殊处理,在 1wk 后自行吸收。与李娜等^[16]提到的康柏西普可以恢复患者的视网膜结构,且安全性良好,无不良反应的研究结果相一致,说明康柏西普的安全性较高。

综上,康柏西普应用于 PCV 可更有效提高患者视力,改善血液流变情况,减轻患者黄斑水肿等临床症状,且其安全性高,对眼压无影响。但本研究尚未对其远期疗效进行随访观察,还有待继续跟踪随访研究。

参考文献

- 1 Cheung C, Lai T, Ruamviboonsuk P, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology* 2018;125(5):708-724
- 2 Ma HZ, Tang YZ, Zhou HS, et al. Retrospective analysis of anti-VEGF intravitreal injection. *Int Eye Sci* 2017;17(3):559-561
- 3 He XT, Wang DL, Zhang H, et al. Clinical study of Conbercept intravitreal injection for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Int Eye Sci* 2015;15(9):1603-1605
- 4 曹淑娟,姜爱新,项道满. 康柏西普在视网膜静脉阻塞黄斑水肿中的疗效. *实用医学杂志* 2017;33(23):3971-3974
- 5 Lam DS, Kwok AK, Chan CW, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(8):892-897
- 6 凌啟鹏,韩冬梅,吴星伟. 息肉状脉络膜血管病变的治疗进展. *临床眼科杂志* 2018;26(3):281-284

- 7 徐建锋,杨丽君,莫荔,等. 真实世界下玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗眼底疾病的实效性研究. *国际眼科杂志* 2017;17(9):1734-1737
- 8 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
- 9 谢驰,邱翠,方严. 康柏西普治疗眼底血管性疾病的临床观察. *临床眼科杂志* 2016;24(6):527-530
- 10 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
- 11 刘华,许多,陈艳丽,等. 康柏西普治疗息肉状脉络膜血管病变的临床疗效. *眼科新进展* 2018;38(12):1144-1147
- 12 Yang XC, Xu JB, Wang R, et al. A Randomized Controlled Trial of Conbercept Pretreatment before Vitrectomy in Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol* 2016;2016:2473234
- 13 孙连义,赵梅生,李凤至,等. 血塞通对糖尿病视网膜病变患者视网膜微循环的影响. *现代生物医学进展* 2017;17(27):5309-5311, 5353
- 14 匡慧敏. 行气活血祛瘀汤联合复方樟柳碱对中心性浆液性脉络膜视网膜病变视功能及血液流变学影响. *现代中西医结合杂志* 2017;26(12):1311-1314
- 15 刘莉,唐敬巧. 康柏西普联合激光辅助治疗糖尿病视网膜病变的临床观察. *中国药师* 2019;22(4):696-699
- 16 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