

康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性患者应答反应的临床观察

张 司, 李 青, 陈 晖

引用: 张司, 李青, 陈晖. 康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性患者应答反应的临床观察. 国际眼科杂志 2020;20(5):787-790

作者单位: (210008) 中国江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院 南京宁益眼科中心

作者简介: 张司, 毕业于南京大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 陈晖, 毕业于南京医科大学, 硕士, 主任医师, 研究方向: 眼底病、白内障. zhangsi0916@126.com

收稿日期: 2019-11-05 修回日期: 2020-04-15

摘要

目的: 观察康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性(wARMD)患者产生不同应答反应的临床特点及影响因素。

方法: 回顾性分析 2018-01/09 于我院行康柏西普玻璃体腔注射(3+PRN)的 wARMD 患者 56 例 62 眼的临床资料。治疗前后均进行最佳矫正视力(BCVA)和光学相干断层扫描(OCT)检查, 根据注射 3 次后 1mo BCVA 情况评估应答反应并进行分组, BCVA 提高 ≥ 5 个字母者 33 例 35 眼纳入有应答组, 余 23 例 27 眼纳入无应答组, 分析两组患者治疗前后 BCVA、中心视网膜厚度(CRT)情况及相关资料。

结果: 注射 3 次后 1mo, 有应答组患者 BCVA 从基线时 41.83 ± 7.92 个字母提高到 52.52 ± 10.61 个字母 ($t = -6.883, P = 0.02$), 无应答组患者 BCVA 从基线时 43.65 ± 10.42 个字母提高到 44.18 ± 8.47 个字母 ($t = 0.471, P = 0.684$), 且治疗后两组患者 CRT 均较基线有不同程度下降 ($F = 31.47, 27.28$, 均 $P < 0.01$)。基线时, 有应答组患者中黄斑中心凹下椭圆体带较完整者比例 (69%) 明显多于无应答组 (7%), 存在视网膜下液者比例 (86%) 高于无应答组 (44%), 存在视网膜内液者比例 (31%) 低于无应答组 (81%) (均 $P < 0.05$), 但两组患者存在色素上皮脱离者比例无差异 (77% vs 59%, $P > 0.05$)。

结论: 康柏西普可有效减少 wARMD 患者视网膜下积液和视网膜内积液, 不同程度改善患者视力, 视网膜外层结构 (尤其是椭圆体带) 的完整性及存在视网膜下积液的患者治疗后应答反应较好, 而存在视网膜内液患者治疗后应答反应不佳。

关键词: 康柏西普; 湿性年龄相关性黄斑变性; 中心视网膜厚度; 应答反应; 影响因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.09

Clinical observation of Conbercept in the treatment of patients with wet age-related macular degeneration

Si Zhang, Qing Li, Hui Chen

Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing

University Medical School, Nanjing NingYi Eye Center, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hui Chen. Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing NingYi Eye Center, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. zhangsi0916@126.com

Received: 2019-11-05 Accepted: 2020-04-15

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical characteristics and influence factors of different responses in patients with wet age-related macular degeneration (wARMD) treated with intravitreal conbercept.

• **METHODS:** A total of 62 eyes (56 patients) with wet age-related macular degeneration who received intravitreal Conbercept injections (3+PRN) in our hospital from January to September 2018 were retrospectively analyzed. The best-corrected visual acuity (BCVA) and optical coherence tomography (OCT) were performed before and after treatment. Responses were evaluated and grouped according to BCVA after the last injection. 33 cases of 35 eyes with BCVA improvement ≥ 5 letters were included in the response group. 23 cases with 27 eyes were included in the non-response group. Before and after treatment, BCVA, central retinal thickness (CRT) and related data of the two groups were analyzed.

• **RESULTS:** One month after 3 injections, BCVA in the response group increased from 41.83 ± 7.92 letters at baseline to 52.52 ± 10.61 letters ($t = -6.883, P = 0.02$), and BCVA increased from 43.65 ± 10.42 letters at baseline to 44.18 ± 8.47 letters in the non-response group ($t = 0.471, P = 0.684$). CRT of the two groups after treatment decreased from the baseline ($F = 31.47, 27.28$, all $P < 0.01$). Six months after 3 injections, the proportion of patients with the integrity of the macular fovea ellipsoid in response group (69%) was more than that in the non-responsive group (7%), and the proportion of patients with subretinal fluid (86%) was higher than that without SRF in the response group (44%), the proportion of patients with intraretinal fluid (31%) in the response group was lower than that in the non-response group (81%) (all $P < 0.05$), but there was no difference in the proportion of patients with pigment epithelial detachment between the two groups (77% vs 59%, $P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal injections of conbercept can effectively reduce the subretinal fluid and retinal fluid in patients with wet age-related macular degeneration, and improve the patient's visual acuity. Patients with the integrity of the outer layer of the retina (especially the

ellipsoidal zone) and SRF responded well after treatment, while patients with IRF responded poorly after treatment.
• KEYWORDS: Conbercept; wet age-related macular degeneration; central retinal thickness; responses; influence factors

Citation: Zhang S, Li Q, Chen H. Clinical observation of Conbercept in the treatment of patients with wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(5):787-790

0 引言

年龄相关性黄斑变性(ARMD)是50岁以上老年人黄斑退行性病变^[1]。目前,全球约有ARMD患者近3000万,且每年约有50万人因该病而致盲,截至2040年,全球将有2亿8000万ARMD患者^[2]。随着我国人口老龄化的进展,ARMD患病人数不断增加,眼科医生急需对患者进行有效的治疗来挽救患者的视功能。研究表明,血管内皮细胞生长因子(VEGF)是脉络膜新生血管(CNV)增殖和发展的驱动力^[3]。

目前湿性年龄相关性黄斑变性(wARMD)的治疗方法包括玻璃体内注射VEGF抑制剂、热激光光凝、光动力疗法(PDT)及补充锌和抗氧化的维生素^[4]。最初用于治疗肿瘤的抗VEGF药物现已在国内外被广泛用于治疗wARMD产生的新生血管。根据美国眼科学会(AAO)和欧洲视网膜专家协会(EURETINA)的指南,VEGF抑制剂(如 aflibercept, bevacizumab, ranibizumab)对治疗新生血管性ARMD最有效,被认为是一线治疗方案^[5-6]。目前国内常用的抗VEGF药物包括雷珠单抗和康柏西普。康柏西普是一种重组的可溶性VEGF受体蛋白,由人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片段融合而成。以往的研究已经证明VEGF受体2的结构域4对于受体二聚化是必需的,并且增强VEGF与受体的结合速率^[7]。康柏西普是一种可溶性受体,可与VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C和PLGF结合,并且有很高的结合亲和力,在玻璃体中具有较长的半衰期^[8]。因此,康柏西普可有效结合VEGF,抑制VEGF家族蛋白的活性,减少新生血管生成,减轻黄斑水肿,用于治疗wARMD,但在临床工作中发现行康柏西普玻璃体腔注射后不同患者的治疗反应不一。本研究旨在分析影响不同应答反应的因素,分析应答不佳患者的临床特点。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析2018-01/09于我院行康柏西普玻璃体腔注射的wARMD患者56例62眼的临床资料,其中男33例36眼,女23例26眼;平均年龄70.40±5.27岁;治疗前BCVA 42.74±10.74个字母(ETDRS),中心视网膜厚度(CRT)418.63±66.64μm;1型脉络膜新生血管(CNV)37眼,2型CNV 16眼,混合型CNV 9眼;治疗前出现视网膜下液(SRF)42眼,视网膜内液(IRF)33眼,色素上皮脱离(PED)43眼。纳入标准:(1)年龄大于50岁;(2)既往未行视网膜激光光凝、PDT、玻璃体腔注入激素类药物等治疗的wARMD患者。排除标准:(1)合并高度近视、息肉状脉络膜血管病变(PCV)、视网膜内层血管增生(RAP)、青光眼、糖尿病性视网膜病变、高血压性视网膜病变及其他原因引起黄斑病变的患者;(2)随访期间接受眼部手术

的患者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,经本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 本研究纳入患者均采用3+PRN的治疗原则,术前征得患者及家属知情同意并签署知情同意书。术前3d术眼点5g/L左氧氟沙星滴眼液,4次/d。手术方法:常规消毒铺巾,4g/L盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉10min后,结膜囊内注入5g/L聚维酮碘浸泡90s,生理盐水冲洗结膜囊,距角膜缘4mm睫状体平坦部垂直进针注入0.5mg/0.05mL康柏西普眼内注射液,棉签压迫进针处,指测眼压情况并询问患者能否看清手动,如无不良反应,结膜囊内涂左氧氟沙星眼用凝胶并用无菌纱布包盖术眼,术后用醋酸泼尼松龙滴眼液及左氧氟沙星滴眼液点眼1wk。所有患者采取前3mo每月注射1次,随后每月行BCVA和光学相干断层扫描(OCT)检查,如出现下列任一情况均需再次注射^[9]:(1)OCT检查发现视网膜内或视网膜下积液再次出现或增加,CRT较前最低值增加超过100μm;(2)BCVA检查字母数减少≥5个字母;(3)新出现、复发或持续的视网膜下液或视网膜内囊样水肿;(4)新出现脉络膜新生血管;(5)眼底血管造影检查发现新发生或持续性新生血管渗漏;(6)新出现黄斑出血或出血面积超过50%视盘面积。

1.2.2 随访观察 所有患者注射3次后每月随访1次,连续随访至少6mo,每次随访均行BCVA和OCT检查,并评估应答反应情况,并记录玻璃体腔重复注射次数及并发症发生情况。BCVA采用ETDRS视力表进行检查。OCT检查测量CRT,每次检测均在同一方位进行扫描,并观察IRF、SRF、PED、黄斑中心凹下椭圆体带较完整性等情况。每项检查均由相同的经验丰富的医师进行。应答反应评估标准:注射3次后1mo,BCVA提高≥5个字母视为有应答,否则视为无应答。

统计学分析:采用SPSS 21.0软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组患者治疗前后CRT的比较采用重复测量数据的方差分析,组间多重比较采用LSD-*t*检验;两组患者治疗前后BCVA的比较采用配对样本*t*检验。计数资料采用*n*(%)表示,两组间比较采用卡方检验。*P*<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 应答反应情况及分组 注射3次后1mo,根据应答反应评估标准,将本研究纳入患者中33例35眼有应答者纳入有应答组,23例27眼无应答者纳入无应答组。基线时,有应答组患者中1型CNV 21眼,2型CNV 11眼,混合型CNV 3眼,其中24眼(69%)黄斑中心凹下椭圆体带较完整;无应答组患者中1型CNV 16眼,2型CNV 5眼,混合型CNV 6眼,其中2眼(7%)黄斑中心凹下椭圆体带较完整,两组患者黄斑中心凹下椭圆体带完整性差异有统计学意义($\chi^2 = 11.88, P < 0.01$)。此外,有应答组患者中30眼(86%)出现SRF,无应答组患者中12眼(44%)出现SRF,差异具有统计学意义($\chi^2 = 11.88, P = 0.001$);有应答组患者中11眼(31%)出现IRF,无应答组患者中22眼(81%)出现IRF,差异具有统计学意义($\chi^2 = 15.338, P < 0.01$);有应答组患者中27眼(77%)出现PED,无应答组患者中16眼(59%)出现PED,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.294, P = 0.130$)。

表 1 两组患者治疗前后 CRT 情况

组别	基线	注射 3 次后 1mo	注射 3 次后 3mo	注射 3 次后 6mo	F	P
有应答组	401.02±127.28	290.32±45.63	326.76±97.81	348.21±100.47	31.47	<0.01
无应答组	436.24±138.92	328.94±62.62	354.63±74.34	377.36±154.02	27.28	<0.01

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

注:有应答组:注射 3 次后 1mo,BCVA 提高 ≥ 5 个字母;无应答组:注射 3 次后 1mo,BCVA 提高 < 5 个字母。

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 情况 注射 3 次后 1mo,有应答组患者 BCVA 从基线时 41.83 ± 7.92 个字母提高到 52.52 ± 10.61 个字母,治疗前后差异有统计学意义 ($t = -6.883, P = 0.02$);无应答组患者 BCVA 从基线时 43.65 ± 10.42 个字母提高到 44.18 ± 8.47 个字母,差异无统计学意义 ($t = 0.471, P = 0.684$)。

2.3 两组患者治疗前后 CRT 情况 治疗前后,两组患者 CRT 差异有统计学意义 ($F = 31.47, 27.28$, 均 $P < 0.01$),两组患者注射 3 次后 6mo CRT 均低于基线,差异有统计学意义 ($t = 7.634, 9.174$, 均 $P < 0.01$),见表 1。

2.4 注射次数及并发症情况 注射 3 次后随访至 6mo,有应答组患者玻璃体腔平均注射康柏西普 4.53 ± 1.02 次,无应答组患者平均注射 5.83 ± 2.65 次,所有患者均未出现高眼压、眼内炎、视网膜脱离、眼内出血、葡萄膜炎等与治疗相关的眼部并发症及血栓栓塞事件、脑血管意外等系统性并发症。

3 讨论

wARMD 是威胁 50 岁以上人群视力的眼部疾病,其特征是视网膜色素上皮、视网膜内或视网膜下异常新生血管增生,新生血管的生长受 VEGF 的影响,VEGF 浓度高,新生血管生长迅速,VEGF 浓度低,新生血管生长则减慢。因此,抗 VEGF 药物是目前治疗 wARMD 的有效方法。康柏西普是一种新型 VEGF 拮抗剂,143kDa 的人源化重组抗 VEGF 融合蛋白,可以结合 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 PLGF^[10]。康柏西普对 VEGF 具有更高的亲和力,且在玻璃体中可能具有更长的半衰期。另外,康柏西普对胎盘生长因子具有亲和力,胎盘生长因子是与 CNV 发生发展相关的 VEGF 家族的另一成员^[7]。Liu 等^[11]将 wARMD 患者分为康柏西普治疗组和假注射组,前 3mo 每月注射 1 次,随后每 3mo 注射 1 次,观察起始 3 针后康柏西普治疗组 BCVA 提高较假注射组有显著差异。康柏西普可有效结合 VEGF,减轻视网膜水肿,促进视网膜下液吸收,消退新生血管。在临床应用中,多数 wARMD 患者对康柏西普的应答反应较好,但存在部分患者应答反应不佳。通过本研究发现,部分患者行玻璃体腔注射康柏西普治疗后,黄斑区视网膜水肿减轻,视网膜厚度降低,OCT 检查外层视网膜结构尤其是椭圆体带的完整性对视力提高影响显著,患者椭圆体带恢复越完整,视力提高越明显。研究发现,椭圆体带是视细胞线粒体聚集的位置,椭圆体带的完整性与视力明显相关^[12]。付浴东等^[13]观察不同光相干断层扫描分型糖尿病黄斑水肿玻璃体腔注射雷珠单抗的疗效差异及患眼椭圆体带完整性与视力的相关性,研究结果显示糖尿病黄斑水肿患眼椭圆体带完整性与视力相关,椭圆体带较完整的患眼治疗后视力提高明显。此外,椭圆体带的完整性也是评估视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿消退后^[14]或抗 VEGF 后的视功能预后的重要指标^[15]。本研究中,有应答组患眼黄斑中心凹下椭圆体带的完整性高于无应答组,差异有统计学意义,与以上研究

结果相似。有研究结果显示,基线时存在视网膜内囊肿 (IRC) 的 wARMD 患者的平均 BCVA 明显低于无 IRC 的患者,存在视网膜下积液的患者与无视网膜下积液的患者具有相似的 BCVA 水平,存在色素上皮脱离的患者平均 BCVA 略高于无色素上皮脱离的患者,抗 VEGF 治疗后发现,IRC 对视力提高产生负面影响,但视网膜下积液、色素上皮脱离可能对视力结果产生积极影响^[16]。本研究结果显示,基线时有应答组患者中 30 眼 (86%) 出现视网膜下液,无应答组患者中 12 眼 (44%) 出现视网膜下液,治疗后有应答组患者视力改善较无应答组明显;基线时有应答组患者中 11 眼 (31%) 出现视网膜内液,无应答组患者中 22 眼 (81%) 出现视网膜内液,视网膜内液在无应答组中所占比例较高,推测存在视网膜内液可能不利于患者视力提高。

Schmidt-Erfurth 等^[17] 研究显示,基线时存在 IRC 的患者抗 VEGF 治疗后 BCVA 提高不明显。色素上皮脱离处的视网膜色素上皮损害可能是疾病活动的主要指标,而继发性囊样变性是视功能最相关的标志。Jaffe 等^[18] 研究表明,抗 VEGF 治疗能够有效治疗 wARMD 并改善视力,且具有残留视网膜内积液患者比没有视网膜内积液的患者具有更差的视力。Li 等^[19] 对 wARMD 患者 138 眼进行康柏西普玻璃体腔注射后观察 12mo 发现,存在 IRC 对视力提高具有负面影响,但视网膜下积液、色素上皮脱离对视力提高可能具有正面影响,IRC 是预测视力不佳的最重要的因素,PED 的存在可能有助于视力的提高。黄定国等^[20] 通过频域光学相干断层扫描观察康柏西普治疗 ARMD 患者黄斑结构的变化,研究结果显示单纯视网膜内积液患者视力预后明显差于单纯视网膜下积液者。

综上所述,视网膜外层结构 (尤其是椭圆体带) 相对完整及存在视网膜下积液的 wARMD 患者对康柏西普治疗的应答效果较好,存在视网膜内积液的 wARMD 患者康柏西普玻璃体腔注射治疗后,患者视力提高不佳,可能与患者病程较长及光感受器细胞功能减退有关。

参考文献

- Ong BB, Ah-Fat FG. Age-related macular degeneration. *Br J Hosp Med (Lond)* 2016; 77(2): C18-21
- Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(12): 1623-1628
- Lai K, Landa G. Current choice of treatments for neovascular AMD. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(1): 135-140
- Zhang J, Liang Y, Xie J, et al. Conbercept for patients with age-related macular degeneration: a systematic review. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 142
- Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98(9): 1144-1167
- American academy of ophthalmology. Age-Related Macular

Degeneration PPP – Updated 2015. <https://www.aao.org/preferred-practicepattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>

7 Zhang M, Yu D, Yang C, *et al.* The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor – fe fusion protein on experimental choroidal neovascularization. *Pharm Res* 2009;26(1):204–210

8 Lu X, Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:2311–2320

9 Schmidt – Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, *et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age – related macular degeneration; ninety – six – week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121(1):193–201

10 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

11 Liu K, Song YP, Xu GZ. Conbercept for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration; Results of the Randomized Phase 3 PHOENIX study. *Am J Ophthalmol* 2019; 197: 156–167

12 Curcio CA, Sparrow JR, Bonilha VL, *et al.* Cellular characterization of OCT and outer retinal bands using specific immunohistochemistry markers and clinical implications. *Ophthalmology* 2018; 125 (7): e47–e48

13 付浴东, 孟旭霞, 王萍, 等. 不同光相干断层扫描分型糖尿病黄斑水肿玻璃体腔注射雷珠单抗的疗效差异及患眼椭圆体带完整性与

视力的相关性. *中华眼底病杂志* 2017; 33(2): 129–133

14 Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, *et al.* Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2007;91(12): 1644–1649

15 Ashraf M, Souka A, Adelman R. Predicting outcomes to anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in diabetic macular oedema: a review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1596–1604

16 Waldstein SM, Simader C, Staurengi G, *et al.* Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2016; 123(7):1521–1529

17 Schmidt – Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, *et al.* Pigment Epithelial Detachment Followed by Retinal Cystoid Degeneration Leads to Vision Loss in Treatment of Neovascular Age – Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122(4):822–832

18 Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, *et al.* Macular morphology and visual acuity in the comparison of age – related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013;120(9):1860–1870

19 Li X, Luo H, Zuo C, *et al.* Conbercept in patients with treatment-naive neovascular age-related macular degeneration in real-life setting in China. *Retina* 2019; 39(7): 1353–1360

20 黄定国, 岑令平, 张安琳, 等. 频域光学相干断层扫描观察康柏西普治疗老年性黄斑变性患者黄斑结构的变化. *眼科新进展* 2018; 38(12):1157–1160