

康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性疗效和安全性的 Meta 分析

李春杏, 刘桦

作者单位:(100049)中国北京市,航天中心医院药剂科
作者简介:李春杏,硕士研究生,初级药师,研究方向:临床药学。
通讯作者:刘桦,硕士研究生,主任药师,研究方向:医院药学。
zflhzflh@sina.com
收稿日期:2017-12-05 修回日期:2018-05-07

Treatment for exudative age - related macular degeneration with Conbercept: a Meta-analysis

Chun-Xing Li, Hua Liu

Department of Pharmacy, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Correspondence to: Hua Liu. Department of Pharmacy, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China. zflhzflh@sina.com
Received: 2017-12-05 Accepted: 2018-05-07

Abstract

• AIM: To evaluate the effectiveness and safety of Conbercept for exudative age - related macular degeneration (eAMD) systematically, in order to provide evidence-based reference for clinical use.

• METHODS: We performed a comprehensive search for the randomized controlled trials (RCTs) about conbercept trial group vs control group in the treatment of eAMD published by November, 2017 from PubMed, Cochrane Library, CNKI and Wanfang Database. Studies obtained from eligible database were filtered according to modified Jadad scale, and data were retrieved from those studies for further analysis. Then, we performed a Meta-analysis using RevMan 5.3 and Stata 12.0 statistical software.

• RESULTS: A total of 12 RCTs were included, involving 924 patients. The results of Meta-analysis showed that the central macular retinal thickness (CMT) markedly decreased at 1, 3, 6 and 12mo after treatment; visual acuity at 3 and 6mo and quality of life (QOL) at 6mo were significantly improved; total effective rate of treatment at increased, which was statistically different to control group ($P < 0.05$), but rate of adverse reaction was similar ($P > 0.05$). The long-term effect was better than control group.

• CONCLUSION: The existing evidence supports that conbercept has good therapeutic efficacy and safety for eAMD. It can significantly reduce the CMT, improve the

visual acuity, the quality of life and the total efficiency of treatment, and the long-term effect is better than control group.

• KEYWORDS: conbercept; exudative age - related macular degeneration; effectiveness; safety; Meta - analysis

Citation: Li CX, Liu H. Treatment for exudative age - related macular degeneration with Conbercept: a Meta - analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(6):1028-1033

摘要

目的:评价康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性(exudative age-related macular degeneration, eAMD)的疗效和安全性,为临床用药提供参考。

方法:计算机检索 PubMed 数据库、Cochrane 图书馆、中国知网(CNKI)和万方医学网,收集建库至 2017-11 康柏西普和常规疗法治疗 eAMD 的随机对照研究,提取相关资料并按照修改后的 Jadad 评分量表评价纳入研究文献的质量,采用 RevMan 5.3 和 Stata 12.0 统计软件进行 Meta 分析。

结果:本研究共纳入 12 项随机对照研究,合计 924 例患者。Meta 分析结果显示,与对照组相比,康柏西普显著降低随访 1、3、6、12mo 患者黄斑中心凹视网膜厚度(central macular retinal thickness, CMT);显著提高随访 3、6mo 患者裸视视力及随访 6mo 生活质量;提高治疗总有效率,且康柏西普治疗组较对照组远期疗效更好,但两组患者治疗后不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:康柏西普能够显著降低 eAMD 患者 CMT,改善裸视视力,提高生活质量和治疗总有效率,远期疗效较好,且安全性好。

关键词:康柏西普;湿性年龄相关性黄斑变性;疗效;安全性;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.11

引用:李春杏,刘桦.康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性疗效和安全性的 Meta 分析. *国际眼科杂志* 2018;18(6):1028-1033

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)又称老年性黄斑变性,是一种与年龄相关的致盲性退行性眼底病变,严重威胁老年人视力。临床上主要分为干性(又称萎缩性或非新生血管性)和湿性(又称渗出性或新生血管性),前者视力呈缓慢下降,后者视力常突然下降、视物变形或中心暗点^[1],故湿性年龄相

表1 纳入文献情况

作者	发表年份	年龄(岁)	试验组/对照组(例)	干预措施		结局指标	Jadad 评分(分)
				试验组	对照组		
梅红云 ^[13]	2017	63~72	33/33	康柏西普	维生素 C	②⑧	3
宋蔚 ^[6]	2016	53~82	56/56	康柏西普	维生素 C	①②③⑤⑥	3
李瑛瑛 ^[8]	2017	58~85	27/27	康柏西普	维生素 C	①②③⑤⑥	2
朱媛 ^[7]	2017	60~79	25/25	康柏西普	曲安奈德	①②⑤⑫	3
岳金良 ^[14]	2017	60~82	38/38	康柏西普	曲安奈德	③④⑥⑨	3
王婷芝 ^[17]	2017	60~79	42/42	康柏西普	曲安奈德	⑥⑨	3
潘学良 ^[15]	2017	62~85	38/38	康柏西普	曲安奈德	③④⑥	3
何旭亭 ^[9]	2015	55~72	30/30	康柏西普	曲安奈德	①②⑤⑫	3
任燕 ^[16]	2016	54~78	40/40	康柏西普	曲安奈德	⑧	2
张新 ^[10]	2015	54~89	49/49	康柏西普	经瞳孔温热疗法	①②③⑦⑧⑩⑪	2
李玲 ^[11]	2017	52~83	43/43	康柏西普	经瞳孔温热疗法	①②③⑦⑧⑩⑪	3
秦明明 ^[12]	2016	51~81	41/41	康柏西普	经瞳孔温热疗法	①②⑤	2

注:①②③④分别表示随访1、3、6、12mo CMT;⑤⑥分别表示随访3、6mo 裸眼视力;⑦⑧分别表示随访1、3mo 根据视力和眼底荧光造影检查结果评估治疗总有效率;⑨表示随访6mo 生活质量 Barthel 评分;⑩⑪分别表示随访3、6mo 根据眼底荧光造影检查结果评估治疗总有效率;⑫表示随访3~12mo 不良反应发生率。

关性黄斑变性(exudative age-related macular degeneration, eAMD)是引起视力丧失的最主要原因。Wong 等^[2]研究显示,45~85岁人群中约8.69%为AMD患者,预计到2020年患病人数将达到1.96亿。随着我国经济快速发展和人口老龄化加剧,AMD发病率呈逐年上升趋势,现已成为我国第三大致盲原因^[3]。

AMD的发病机制尚不完全明确,可能的危险因素主要包括年龄、吸烟、大量饮酒、光照、教育程度、心血管疾病、慢性肾病和糖尿病等^[3]。目前对于AMD尚无特效治疗方法,尤其是萎缩性AMD。临床上多数治疗方法是针对eAMD,如曲安奈德、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂雷珠单抗、贝伐单抗和康柏西普等药物治疗、激光治疗和光动力疗法、经瞳孔温热疗法、放射疗法及手术治疗等^[4]。康柏西普是我国自主研发的新一代抗VEGF融合蛋白,特异性与VEGF结合,具有多靶点、亲和力强、作用时间长、价格低廉等优点,给眼病患者带来更多福音^[5]。康柏西普用于治疗eAMD的临床疗效和安全性虽然已有相关临床报道,但国内外尚无康柏西普治疗eAMD临床疗效和安全性的循证医学证据。本研究旨在通过Meta分析全面评估康柏西普治疗eAMD的疗效和安全性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料

计算机检索自建库至2017-11关于康柏西普用于eAMD治疗的相关文献。纳入标准:(1)研究类型:已发表的全文形式随机对照研究,限中文文献和英文文献;(2)研究对象:经常规眼压、视力、眼底及荧光素造影、光学相干断层扫描检查等确诊的成年eAMD患者,性别不限;(3)干预措施:试验组采用玻璃体腔内注射康柏西普0.05~0.1mL治疗,单次注射或每月注射1次,连续注射3mo;对照组采用维生素C注射液保守治疗或玻璃体腔内注射曲安奈德或经瞳孔温热疗法;(4)结局指标:黄斑中心凹视网膜厚度(central macular retinal thickness, CMT)、裸眼视力、眼底荧光造影、生活质量(quality of life, QOL) Barthel评分、治疗总有效率、治疗后不良反应等。排除标准:(1)回顾性研究;(2)非随机或未交待随机情况的研究;(3)无对照或治疗前后对照的研究。

疗效评定标准:(1)显效:视力升高2行及以上和(或)黄斑部位荧光渗漏和遮蔽完全消失或者减少50%以上;(2)有效:视力提升1行或视力由有光感提高到0.1和(或)黄斑部位荧光渗漏和遮蔽减少10%~50%;(3)无效:视力未见明显好转或稍有下降和(或)黄斑部位荧光渗漏和遮蔽减少少于10%。

1.2 方法

1.2.1 文献检索

检索PubMed、Cochrane图书馆、中国知网(CNKI)和万方医学网自建库至2017-11的全部文献。英文检索词为“Conbercept”,中文检索词为“康柏西普”、“黄斑变性”。

1.2.2 文献资料提取和质量评价

由两位研究者根据纳入标准独立进行文献筛选,对符合标准的文献下载全文并仔细阅读,进行再次筛选并交叉核对,如遇分歧,讨论解决。之后按照预先设计好的表格提取所需资料,具体包括作者、发表时间、研究对象、干预措施、结局指标等内容。按照修改后的Jadad量表评价纳入研究文献的质量,具体包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法、退出与失访等。总分为7分,1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

统计学分析:采用RevMan 5.3统计软件对纳入研究效应量进行统计学分析。如果各研究间无统计学异质性($P > 0.10, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行合并分析;反之,采用随机效应模型进行合并分析。对结局指标为连续变量的采用均数差(mean difference, MD)表示;为分类变量的采用比值比(odds ratio, OR)表示;两者效应量均用95%置信区间(confidence interval, CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用Stata 12.0软件 Egger's法检验发表偏倚,当 $P < 0.05$ 表示有发表偏倚;采取逐一排除法进行敏感性分析,观察排除的研究对合并效应值的影响程度。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息和质量评价

初步检索相关文献112篇,剔除重复或不符合纳入标准的相关文献100篇,最终本研究纳入相关文献12篇^[6-17],均为随机对照开放性研究,其中8项研究Jadad评分3分,4项研究Jadad评分2分,均为低质量研究,共纳入患者924例,年龄51~89岁,见表1。

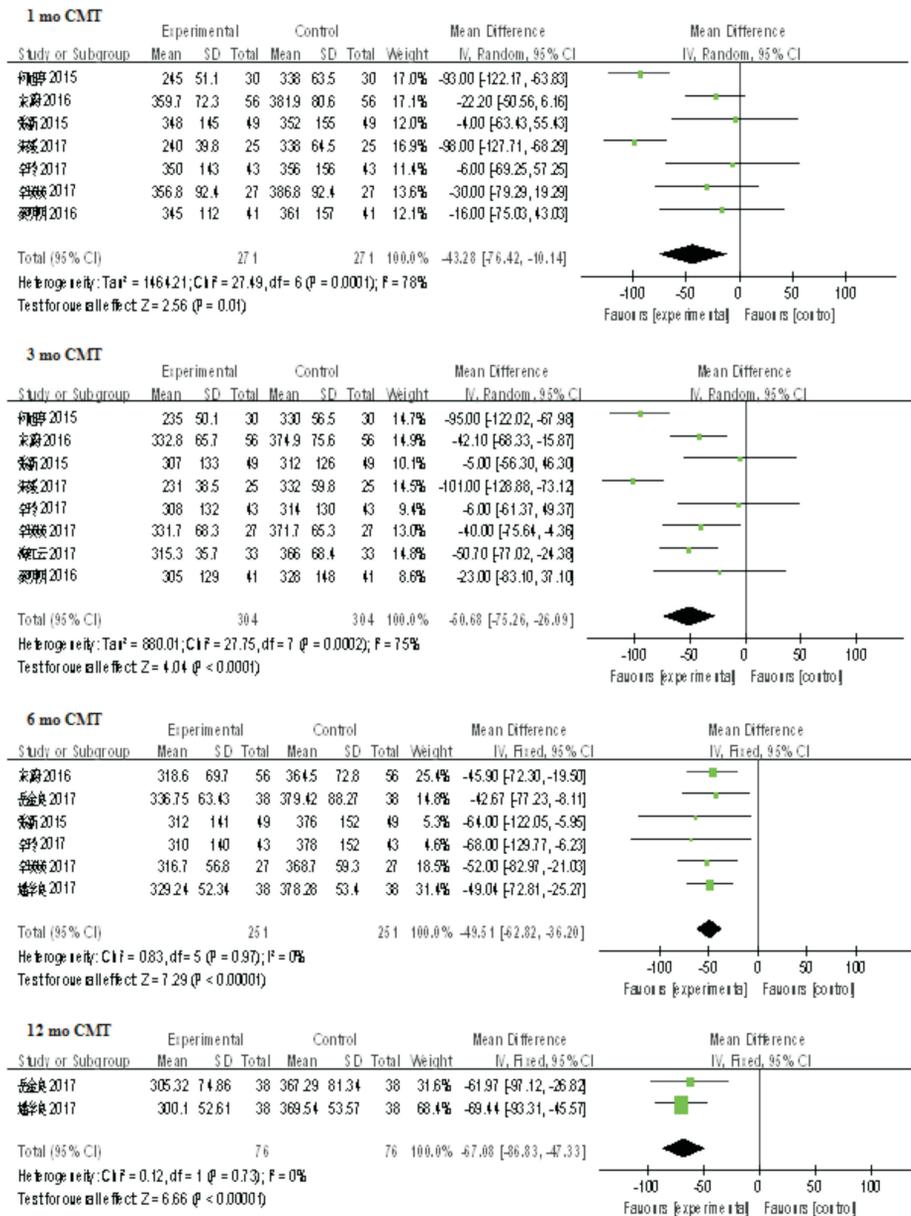


图1 术后不同时间两组患者 CMT Meta 分析森林图。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 黄斑中心凹视网膜厚度 分别有 7 项 ($n = 542$)、8 项 ($n = 608$)、6 项 ($n = 502$) 和 2 项研究 ($n = 152$) 报道了随访 1、3、6、12mo 患者 CMT 情况,各研究间异质性检验结果分别为 ($P < 0.001$, $I^2 = 78\%$)、($P < 0.001$, $I^2 = 75\%$)、($P = 0.97$, $I^2 = 0$) 和 ($P = 0.73$, $I^2 = 0$)。Meta 分析结果显示,试验组随访 1、3、6、12mo CMT 均比对照组低,差异均有统计学意义 [$MD = -43.28$, $95\% CI (-76.42, -10.14)$, $P = 0.001$; $MD = -50.68$, $95\% CI (-75.26, -26.09)$, $P < 0.001$; $MD = -49.51$, $95\% CI (-62.82, -36.20)$, $P < 0.001$; $MD = -67.08$, $95\% CI (-86.83, -47.33)$, $P < 0.001$], 见图 1。

2.2.2 裸视视力 分别有 5 项 ($n = 358$) 和 5 项研究 ($n = 402$) 报道了随访 3、6mo 患者裸视视力情况,各研究间异质性检验结果分别为 ($P = 0.98$, $I^2 = 0$) 和 ($P = 0.58$, $I^2 = 0$)。Meta 分析结果显示,试验组随访 3、6mo 裸视视力均比对照组高,差异均有统计学意义 [$MD = 0.18$, $95\% CI (0.16, 0.21)$, $P < 0.001$; $MD = 0.22$, $95\% CI (0.20, 0.24)$, $P < 0.001$], 见图 2。

2.2.3 生活质量 Barthel 评分 Barthel 指数量表主要用于评估老年人治疗前后独立生活和活动能力的情况,反映了老年人需要护理的程度,评分越高,生活质量越高。本研究纳入的 12 项研究中,其中 2 项研究 ($n = 160$) 报道了随访 6mo 患者生活质量 Barthel 评分,各研究间异质性检验结果为 ($P = 0.16$, $I^2 = 50\%$)。Meta 分析结果显示,试验组患者生活质量 Barthel 评分比对照组高,差异具有统计学意义 [$MD = 9.05$, $95\% CI (6.22, 11.88)$, $P < 0.001$], 表明试验组患者生活质量较对照组高,见图 3。

2.2.4 治疗总有效率 根据眼底荧光造影检查结果评估治疗总有效率,分别有 2 项 ($n = 184$) 和 2 项研究 ($n = 184$) 报道了随访 3、6mo 患者治疗总有效率,各研究间异质性检验结果分别为 ($P = 0.59$, $I^2 = 0$) 和 ($P = 0.54$, $I^2 = 0$)。Meta 分析结果显示,试验组(康柏西普治疗)随访 3、6mo 治疗总有效率均高于对照组(经瞳孔温热疗法治疗),但随访 3mo 两组患者治疗总有效率比较,差异无统计学意义 [$OR = 2.86$, $95\% CI (0.98, 8.39)$, $P = 0.06$]; 而随访 6mo 两组患者治疗总有效率比较,差异

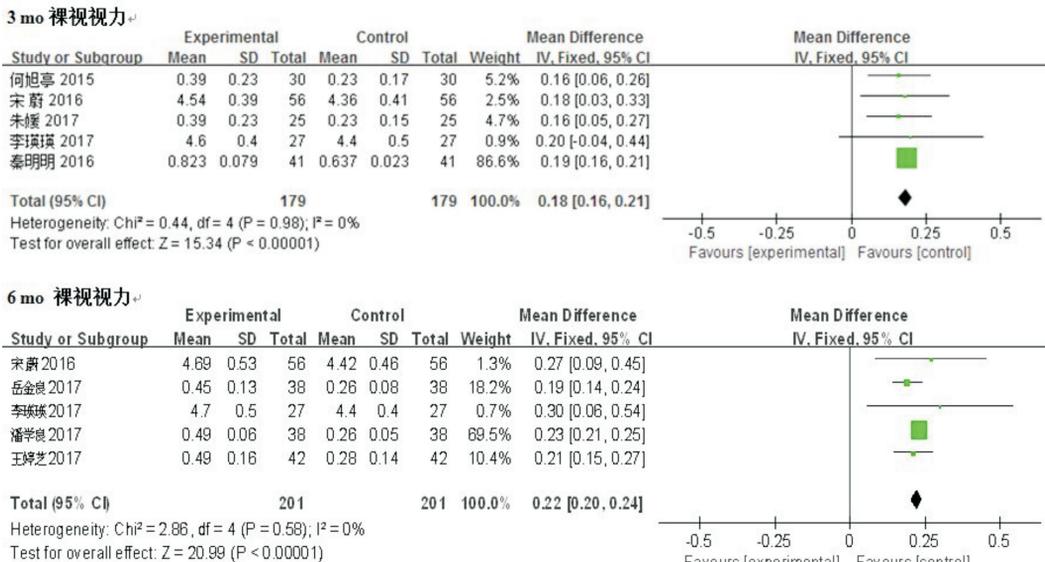


图2 术后不同时间两组患者裸眼视力 Meta 分析森林图。

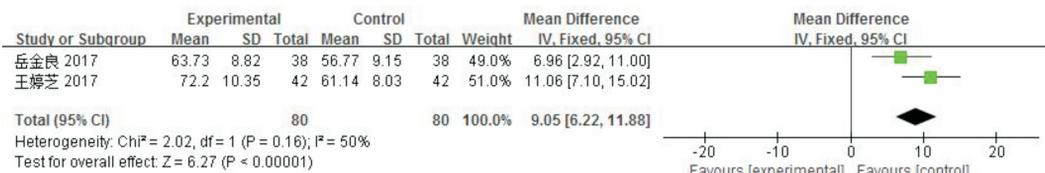


图3 术后不同时间两组患者生活质量 Barthel 评分 Meta 分析森林图。

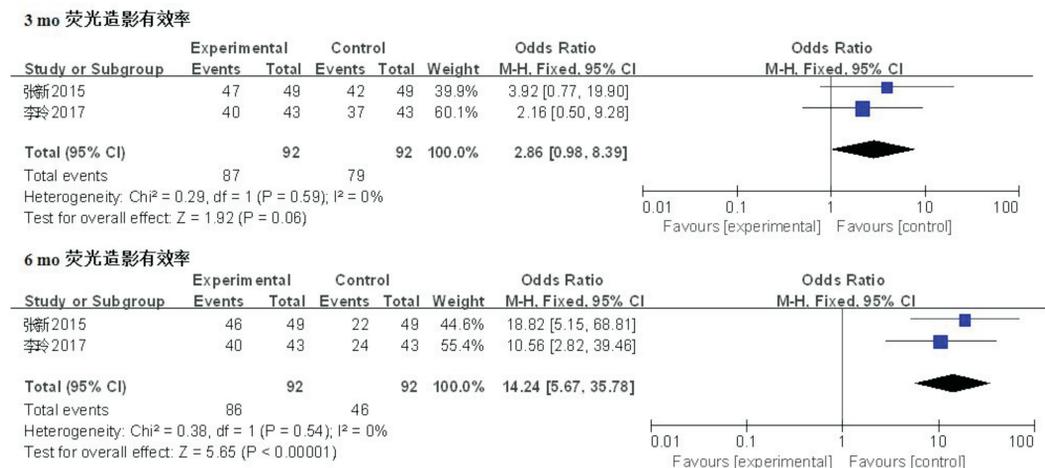


图4 根据眼底荧光造影检查结果评估术后不同时间治疗总有效率 Meta 分析森林图。

有统计学意义 [OR = 14.24, 95% CI (5.67, 35.78), P < 0.001], 见图4。

根据视力和眼底荧光造影检查结果评估治疗总有效率: 分别有2项 (n = 184) 和4项研究 (n = 330) 报道了随访1、3mo患者治疗总有效率, 各研究间异质性检验结果均为 (P = 0.61, I² = 0), 采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示, 试验组随访1、3mo治疗总有效率均高于对照组, 但随访1mo两组患者治疗总有效率比较, 差异无统计学意义 [OR = 2.00, 95% CI (0.76, 5.25), P = 0.16]; 而随访3mo两组患者治疗总有效率比较, 差异有统计学意义 [OR = 5.74, 95% CI (2.69, 12.26), P < 0.001], 见图5。

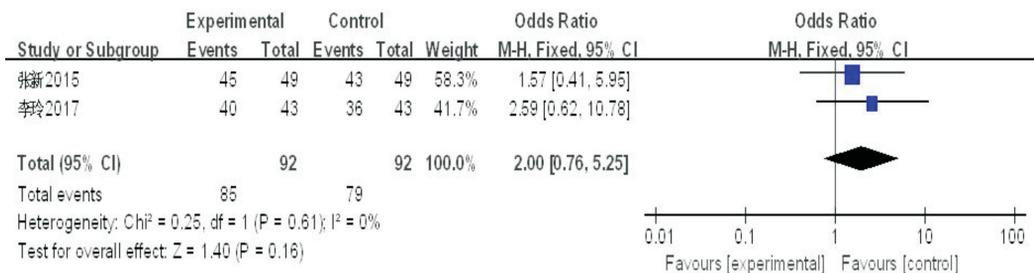
2.2.5 安全性 本研究纳入的12项研究中其中2项研究 (n = 110) 报道了不良反应, 各研究间异质性检验结果为 (P = 0.85, I² = 0), 采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示, 试验组患者不良反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 [OR = 0.26, 95% CI (0.05, 1.31), P = 0.10], 见图6。

2.2.6 发表偏倚和敏感性分析 分别对康柏西普治疗后随访1、3、6mo CMT, 随访3、6mo裸眼视力, 随访3mo治疗总有效率进行 Egger's 检验, 结果显示随访1、3mo CMT 存在发表偏倚 (P = 0.015, 0.010)。分别对康柏西普治疗后随访1、3、6mo CMT, 随访3、6mo裸视视力, 随访3mo治疗总有效率通过逐个排除纳入研究进行敏感性分析, 排除何旭亭等^[9] 和朱媛等^[7] 的研究, 结果显示, 随访1mo CMT Meta分析结果不稳定, 其它效应指标 Meta分析结果均较稳定。

3 讨论

eAMD 是导致老年人视力损伤和致盲的主要疾病, 虽然目前治疗方法很多, 但各种方法都有其局限性。激光光凝治疗只能用于神经血管损伤位置明确且不在中央凹的 eAMD, 治疗后复发率高^[18]。目前认为经瞳孔温热疗法对正常组织没有太大损伤, 但其既作用于病变组织, 又作用于正常组织, 特异性较差。玻璃体腔内注射曲安奈德虽可

1 mo 治疗总有效率



3 mo 治疗总有效率

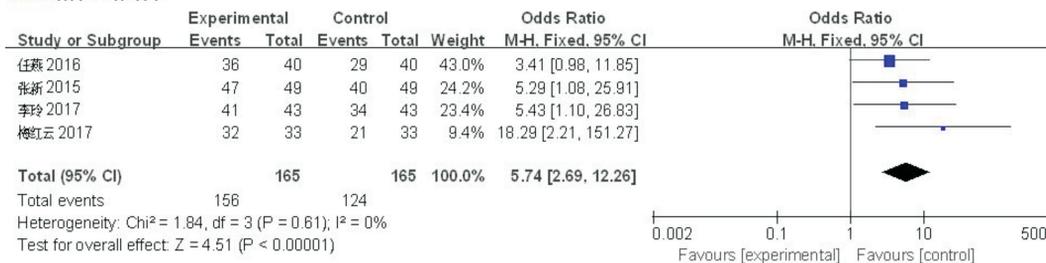


图5 根据视力和眼底荧光造影检查结果评估术后不同时间治疗总有效率 Meta 分析森林图。

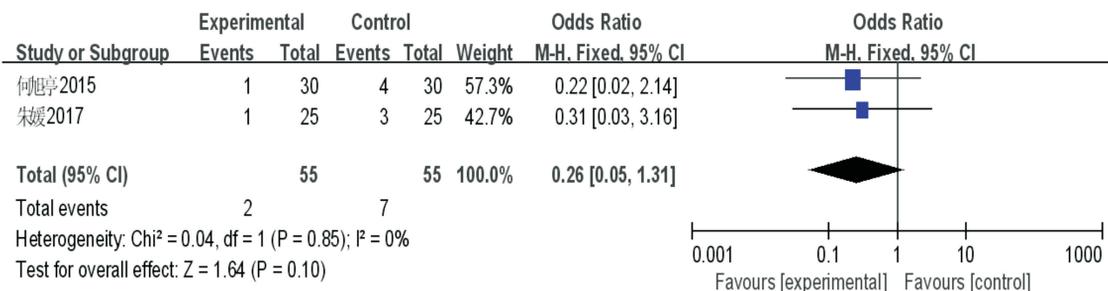


图6 两组患者不良反应发生率 Meta 分析森林图。

在短期内改善患者视力及眼底情况,但白内障、高血压等并发症较多^[19]。抗 VEGF 靶向治疗药物是目前国内外指南推荐的 eAMD 一线治疗药物^[20]。

本研究 Meta 分析结果显示,康柏西普治疗组随访 1、3、6、12mo 患者 CMT 均较维生素 C 注射液保守治疗、曲安奈德、经瞳孔温热疗法等对照组明显降低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),且随着时间延长,康柏西普治疗组较对照组 CMT 降低更明显;随访 3、6mo 患者裸眼视力均较对照组明显改善,其中随访 6mo 较对照组改善更明显;随访 6mo 患者生活质量 Barthel 评分较对照组高;随访 3、6mo 根据眼底荧光造影检查结果评估的治疗总有效率均较对照组显著提高,但随访 3mo 两组间治疗总有效率比较差异无统计学意义,而随访 6mo 两组间治疗总有效率比较差异有统计学意义;随访 1、3mo 根据视力和眼底荧光造影检查结果评估的治疗总有效率均较对照组明显提高,但随访 1mo 两组间治疗总有效率比较差异无统计学意义,而随访 3mo 两组间治疗总有效率比较差异有统计学意义。以上结果表明,玻璃体腔内注射康柏西普治疗 eAMD 具有明显优势。

敏感性分析显示,随访 1mo CMT 结果不稳定,本研究纳入的何旭亭等^[9]和朱媛等^[7]研究中患者基线 CMT 均大于 420 μm ,表明该两项研究中患者病情较重,康柏西普治疗后随访 1mo CMT 约降低 170 μm ,达 250 μm ,而对照组降

低 85 μm ,达 338 μm ;其它研究中患者基线 CMT 均小于 400 μm ,康柏西普治疗后随访 1mo CMT 约降低 30 ~ 50 μm ,达 350 μm 。分析可能原因有以下几点:(1)康柏西普对 CMT 较高患者初始治疗效果较好;(2)康柏西普作用靶点存在基因多态性,导致某些患者对康柏西普较敏感,治疗效果较好。研究发现,抗 VEGF 药物贝伐单抗在治疗 AMD 时,因受 Y402H CFH 和 ARMS2/HTRA1 基因多态性影响,TC 和 TT 基因型患者视力改善比 CC 基因型患者高 5 倍,而 CC 基因型患者使用雷珠单抗治疗则视力改善效果较差^[21]。

综上所述,康柏西普治疗 eAMD 预后较好,能明显改善病情,远期疗效较好,且安全性好。本研究严格按照纳入标准选择文献,最终纳入 12 篇文献,924 例患者,但仍存在以下不足:纳入文献较少,且均为开放性研究,部分文献在分配隐藏和病例退出/失访等方面未予描述,存在发表偏倚。因此,本研究所得结论尚需严格设计的、大样本的随机双盲对照研究加以验证。

参考文献

- 王小琴,谢青. 年龄相关性黄斑变性的治疗进展. 海南医学 2012; 23(10):127-130
- Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2(2): e106-116

- 3 武明星,郑政,周希媛. 年龄相关性黄斑变性流行病学研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(2):223-227
- 4 李娜,孙先勇. 年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状. 中国全科医学 2016;19(6):724-728
- 5 杜涛. 治疗老年眼底黄斑变性药物康柏西普上市. 中国现代医生 2014;52(25):148
- 6 宋蔚,赵帅,郅瑛,等. 康柏西普玻璃体腔注射治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效. 国际眼科杂志 2016;16(7):1310-1312
- 7 朱媛,杜善双,田芳. 康柏西普玻璃体腔注射治疗湿性老年性黄斑变性临床观察. 陕西医学杂志 2017;46(2):262-263
- 8 李瑛瑛. 玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性(AMD)的有效性及安全性分析. 大家健康(中旬版) 2017;11(3):104-105
- 9 何旭亭,王大龙,张宏,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
- 10 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
- 11 李玲,薛加林,苏静. 康柏西普眼用注射液治疗年龄相关性黄斑病变的临床疗效观察. 海峡药学 2017;29(5):77-79
- 12 秦明明,陈奕,谢美娜,等. 康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性的疗效和安全性. 中国临床药理学杂志 2016;25(6):367-370
- 13 梅红云. 玻璃体内注射康柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性的效果观察. 中外医学研究 2017;15(3):32-33
- 14 岳金良. 玻璃体腔注射康柏西普对湿性老年性黄斑变性患者视力改善及日常生活能力的影响. 山东医学高等专科学校学报 2017;39(3):226-228
- 15 潘学良,潘月,洪薇薇,等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性的临床观察. 中国疗养医学 2017;26(2):212-213
- 16 任燕. 康柏西普治疗湿性黄斑变性的临床效果分析. 医疗装备 2016;29(6):25
- 17 王婷芝. 玻璃体腔注射康柏西普对湿性老年性黄斑变性患者视力及生活质量的影响. 河南医学研究 2017;26(16):3028-3029
- 18 王春明,冯宇梁,李佳,等. 年龄相关性黄斑变性治疗药物研究进展及未来研究方向. 眼科新进展 2015;35(6):597-600
- 19 李铭,魏伟. 湿性年龄相关性黄斑变性的治疗进展. 国际眼科杂志 2015;15(2):251-254
- 20 汪鹭,彭惠. 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的抗 VEGF 药物研究进展. 国际眼科杂志 2016;16(10):1847-1851
- 21 Kuo JZ, Wong TY, Ong FS. Genetic risk, ethnic variations and pharmacogenetic biomarkers in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Expert Rev Ophthalmol* 2013;8(2):127-140