

# 康柏西普治疗湿性老年黄斑变性的初步研究

秦莹<sup>1</sup>, 郝少峰<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(046000)中国山西省长治市,长治医学院附属和平医院眼科;<sup>2</sup>(046000)中国山西省长治市,长治医学院附属和济医院眼科

作者简介:秦莹,硕士,主治医师,研究方向:眼底病、眼整形。

通讯作者:秦莹. yy8426@163.com

收稿日期:2017-03-06 修回日期:2017-07-04

## Preliminary study of Conbercept injected intravitreally for the treatment of wet age-related macular degeneration

Ying Qin<sup>1</sup>, Shao-Feng Hao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Heping Hospital, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Heji Hospital, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

**Correspondence to:** Ying Qin. Department of Ophthalmology, Affiliated Heping Hospital, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China. yy8426@163.com

Received:2017-03-06 Accepted:2017-07-04

### Abstract

• **AIM:** To observe the preliminary efficacy of conbercept injected intravitreally for the treatment of wet age-related macular degeneration (wAMD).

• **METHODS:** Seventeen wAMD patients (18 eyes) were selected to receive conbercept injection. All patients were given a single conbercept injection every month, 3 times. Before and after 1, 2, 3mo of the injection, the best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP, measured by Non-contact tonometer), fundus photography, fundus fluorescein angiography (FFA), indocyanine green angiography (ICG), optical coherence tomography (OCT) examination and the complications incidence were compared.

• **RESULTS:** Three months after conbercept injection, the BCVA improved in 15 eyes (83%), stable in 3 eyes (17%). Before treatment, the average central macular thickness was  $421.72 \pm 54.43 \mu\text{m}$ , at 1 and 2 and 3mo after treatment, the average central macular thickness was  $337.89 \pm 25.88 \mu\text{m}$ ,  $293.56 \pm 26.87 \mu\text{m}$ ,  $266.89 \pm 19.10 \mu\text{m}$  respectively. There were significant differences compared with before and after injection ( $P < 0.05$ ). In the final follow up, FFA and ICG showed that the leakage in macular area disappeared in 15 eyes (83%), still existed

in 3 eyes (17%), in those 3 eyes the injection was given for one or two times till the leakage disappeared. Elevated intraocular pressure occurred in 2 cases (26mmHg, 23mmHg), after 1d down to normal. Another patient showed postoperative envy, given left ofloxacin eye drops after 2d, then back to normal. There was no serious ocular adverse reactions.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection conbercept for wAMD can significantly improve the visual function, reduce the macular edema and the leakage with higher safety and less complications. However the prolonged efficacy needs further observation.

• **KEYWORDS:** conbercept; wet age related macular degeneration; choroidal neovascularization

**Citation:** Qin Y, Hao SF. Preliminary study of Conbercept injected intravitreally for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(8):1554-1557

### 摘要

**目的:** 探讨康柏西普(conbercept)玻璃体腔内注射治疗湿性老年性黄斑变性的初步疗效。

**方法:** 研究共纳入17例18眼确诊为湿性老年性黄斑变性的患者,给予康柏西普玻璃体腔内注射治疗,初始治疗3mo,每个月给药1次。评估康柏西普玻璃体内注射前后的最佳矫正视力、眼压、散瞳后眼底照相、眼底荧光素血管造影和吲哚菁绿血管造影结果,观察并对比分析治疗前和治疗后1、2、3mo的最佳矫正视力、眼压、黄斑区的渗漏情况以及视网膜黄斑中心凹的厚度。

**结果:** 患者17例18眼接受玻璃体注射康柏西普治疗后3mo随访时,15眼(83%)的最佳矫正视力不同程度提高,3眼(17%)最佳矫正视力稳定。以Optovue OCT测量18眼治疗前的视网膜黄斑中心凹厚度平均为  $421.72 \pm 54.43 \mu\text{m}$ , 治疗后1、2、3mo平均为  $337.89 \pm 25.88$ 、 $293.56 \pm 26.87$ 、 $266.89 \pm 19.10 \mu\text{m}$ , 与治疗前相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。末次随访时,FFA和ICG检查结果显示,15眼(83%)黄斑区渗漏消失,3眼(17%)黄斑区仍存在渗漏,随后再次行康柏西普玻璃体腔内注射1~2次至黄斑区渗漏消失。患者18眼中,有2眼出现了眼压升高(26,23mmHg),留院观察1d后,眼压恢复至正常水平。1眼接受玻璃体注射后出现球结膜轻度的充血,给予左氧氟沙星滴眼液2d后充血消失。使用该药后未出现与药物相关的严重不良反应。

**结论:** 对于湿性老年性黄斑变性的患者,采用玻璃体腔内注射康柏西普能够有效改善患者的视力,疗效好,见效快,副作用少,安全性也较高。

**关键词:**康柏西普;湿性老年性黄斑变性;脉络膜新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.40

**引用:**秦莹,郝少峰.康柏西普治疗湿性老年黄斑变性的初步研究.国际眼科杂志 2017;17(8):1554-1557

## 0 引言

老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD),也称为年龄相关性黄斑变性,是一种退行性的眼底疾病。本病绝大多数患者发病年龄在50岁以上,多为双眼同时发病,也有先后发病者,表现为中心视力下降、视物变形、周边部或中心视野出现暗点,对老年人的生活质量造成极大的影响,是发达国家老年人失明的最主要原因,世界卫生组织的报告显示,西方发达国家中70岁以上的老年人罹患AMD者甚至可以超过40%以上<sup>[1]</sup>。随着我国医保制度的完善,社会保障体系的发展,人预期寿命的延长,老年人口日渐增多以及老龄化情况日益普遍,黄斑变性的发病率也越来越高,伴随着疾病的逐渐加重,可导致严重的中心视力下降,甚至丧失。一般根据患者的临床表现和眼底病理改变的情况,将AMD分为两种类型:干性(也被称为萎缩性)和湿性(也被称为渗出性),虽然干性AMD患者所占的比例达到80%以上,但是AMD所导致的严重中心视力丧失有90%以上是由湿性AMD引起。湿性AMD发生和发展的重要病理改变是脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的形成,CNV出现后可导致眼底渗出、出血和瘢痕化等改变,对视力的危害更明显,必须给予高度重视。抗VEGF药物玻璃体注射后,能够拮抗VEGF与其受体的特异性结合,从而可以延缓湿性AMD的病情发展。康柏西普(conbercept)是由中国自主研发并获得世界卫生组织认可,国家食品药品监督管理局批准的拥有全部知识产权的I类生物新药。该药物可以阻止所有亚型的VEGF-A和VEGF-B等,因此可以更有效地阻断VEGF通路,从而能够抑制新生血管的生成,可用于治疗湿性AMD等CNV相关的眼底疾病<sup>[2]</sup>。

本研究对在我科确诊的17例18眼湿性AMD(wet age-related macular degeneration, wAMD)患者采用血管内皮生长因子抑制剂康柏西普玻璃体腔内注射(其中双眼1例,同时接受治疗并纳入研究结果),对患者随访并评估治疗前和治疗后患者的最佳矫正视力、眼压、散瞳后的眼底检查、视网膜黄斑中心凹厚度、黄斑区的视网膜渗漏以及并发症等情况,初步评估康柏西普治疗wAMD的效果和安全性,报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择2015-01/06在我院确诊为wAMD的患者17例18眼,其中男11例12眼,女6例6眼,年龄53~76岁(平均 $65.18 \pm 13.5$ )岁。病程1~14(平均 $7.03 \pm 4.1$ )mo。所有接受玻璃体腔注射康柏西普治疗的患者均行最佳矫正视力、眼压(非接触眼压计,Reichert USA)、裂隙灯显微镜、散瞳后间接眼底镜检查眼底情况、散瞳后行眼底照相、光学相干断层扫描(optical coherence

tomography, OCT)、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚菁绿脉络膜血管造影(indocyanine green angiography, ICG)检查。本研究方案已经过医院伦理委员会讨论并通过批准准予实施,纳入研究方案并接受玻璃体注射康柏西普治疗的患者均签署知情同意书。纳入标准:就诊于眼科的患者,经眼底检查、FFA、ICG、OCT检查并确诊的初次发现的wAMD患者,签署知情同意书后接受本治疗方案并能够按时随访。排除标准:(1)患眼曾因黄斑前膜、视网膜增殖等眼底疾病接受过玻璃体手术;(2)患眼曾因新生血管性眼部疾病接受过光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)或接受抗VEGF(如Bevacizumab、Ranibizumab等)玻璃体腔内注射;(3)其它疾病引起的CNV,如病理性近视、息肉状脉络膜血管病变等;(4)全身情况不能耐受治疗者。

## 1.2 方法

**1.2.1 康柏西普玻璃体腔内注射** 玻璃体腔内注射均于眼科层流手术室内进行。注射前3d,均给予氧氟沙星滴眼液点双眼,4次/d。进入手术室后,按照内眼手术标准,术前30min充分散瞳,点表面麻醉剂(盐酸丙美卡因滴眼液,点3次),常规以碘伏消毒,铺无菌巾孔,聚维酮碘稀释1倍后冲洗结膜囊,再以乳酸钠林格液充分冲洗。以30号针头抽取康柏西普0.5mg,距离角巩膜缘后3.5mm处,即睫状体平坦处进针后缓慢推注,方向为垂直巩膜表面。注射结束以后,使用无菌棉签压迫穿刺处约1min,术后即刻检查患者视力是否有指数。术毕,结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼药膏,以无菌纱布遮盖,胶布粘贴,术后第1d复查。每月注射1次,共3次。

**1.2.2 观察指标** 治疗后第1d和1、2wk,1、2、3mo随访,随访及评估的指标为最佳矫正视力、非接触眼压计测量眼压、常规眼前节检查、散瞳后检查眼底情况。玻璃体注射康柏西普治疗后1、2、3mo时均给予散瞳后眼底照相,以OCT检测视网膜黄斑中心凹的厚度。末次随访时复查FFA和ICG,如发现CNV仍有渗漏者再次行康柏西普玻璃体腔内注射,注射间隔时间不少于1mo。

**疗效评价标准:**(1)最佳矫正视力:有效:视力提高2行或2行以上;稳定:治疗前视力 $>0.1$ ,视力改变的范围波动在2行以内;无效:视力较治疗前降低2行或以上。治疗前视力 $<0.1$ 者,治疗后视力下降0.04视为无效,提高0.04视为有效。(2)FFA和ICG:CNV扩大:造影晚期有荧光素的渗漏并且面积增加者;CNV闭合:造影晚期荧光素未见明显的渗漏,病灶未见染色的。

**统计学分析:**采用SPSS17.0统计学软件进行统计学分析,玻璃体注射康柏西普治疗前后的视网膜黄斑中心凹厚度用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各个统计亚组之间数据的比较采用重复测量资料方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后最佳矫正视力** 患者17例18眼中,末次随访时,15眼(83%)最佳矫正视力提高,3眼(17%)最佳矫正视力稳定。

**2.2 OCT检查黄斑中心凹视网膜厚度变化** 玻璃体注射康柏西普治疗前,18眼患者视网膜黄斑中心凹厚度平



均  $421.72 \pm 54.43 \mu\text{m}$ , 治疗后 1、2、3mo 平均为  $337.89 \pm 25.88$ ,  $293.56 \pm 26.87$ ,  $266.89 \pm 19.10 \mu\text{m}$ 。与玻璃体注射康柏西普治疗前相比,具有统计学差异(均  $P < 0.05$ )。

**2.3 FFA 和 ICG 检查黄斑区渗漏情况** 患者 17 例 18 眼玻璃体注射康柏西普治疗后,末次随访时,FFA 和 ICG 检查结果显示,15 眼(83%)黄斑区渗漏消失,3 眼(17%)黄斑区仍存在渗漏,随后再次行康柏西普玻璃体腔内注射 1~2 次至黄斑区渗漏消失。

**2.4 不良反应** 治疗完毕时,部分患者主诉异物感,注射部位疼痛,观察 2h 后减轻,第 1d 随访时消失。3 眼出现注射部位或旁边球结膜下小片状出血,1wk 后随访时基本吸收。2 眼患者接受注射治疗后诉眼胀痛,测量眼压分别为 26mmHg 和 23mmHg,未给予降眼压药物治疗,留观 1d 后,患者诉眼胀痛消失,复测眼压正常。1 眼患者接受玻璃体注射后出现球结膜的轻度充血,点左氧氟沙星滴眼液 2d 后充血消失。使用该药后未出现与药物相关的眼内炎等严重不良反应。

### 3 讨论

据国际防盲组织的报道,AMD 位列西方发达经济体致盲原因的首位,虽然我国目前 AMD 的患病率总体上比发达国家的低一些,但是随着我国老年人口占全国人口的比重日渐增大,AMD 的患病率和患病人数可能会不断增加。美国眼科年会报道,全世界存在 3100 万以上的 AMD 患者,而且平均每年大约有数十万人由于罹患 AMD 而失明。国内学者赵欣等<sup>[3]</sup>的一项调查结果报告,2410 例受试者纳入研究,年龄均在 50 岁以上,研究结果显示早期 AMD 占 2.98%,晚期 AMD 占 0.30%,其中晚期渗出性病变占 0.17%。由于罹患 AMD 而引起黄斑区的出血、瘢痕化形成等并发症导致的单眼盲者占 6.49%,双眼盲者占 2.60%。AMD 患者中,表现为早期阶段眼底检查可以发现黄斑区的色素紊乱,黄白色的玻璃膜疣出现,但是目前对于干性 AMD 的治疗方面,还没有发现特别有效的治疗手段。其中 wAMD 表现为 CNV 的形成,以及其导致的渗出、出血、机化、瘢痕形成等,对视力的损害更为严重。国内外研究的热点主要是针对 wAMD,随着对其发病的病理生理研究的逐渐深入,取得了一定的进展<sup>[4]</sup>。

对于 wAMD 的治疗有激光治疗,在眼底照相、FFA 和 ICG 的指导下,激光光凝破坏 CNV,但是适应证局限于黄斑中心凹  $200 \mu\text{m}$  以外的 CNV<sup>[5]</sup>。经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT),采用特殊类型的激光,激发后产生的热量可以作用于脉络膜,并且进行低于阈值的光凝,从而能够使得 CNV 经过光凝后不断出现继发性的萎缩、瘢痕化<sup>[6]</sup>。但是美国眼底病协会的一项研究认为,TTT 对于隐匿性的 CNV 治疗效果不佳,部分患者甚至没有效果。PDT 作为近几年普遍采用的方法,通过了美国食品和药品监督管理局的审批,批准的适应证可以治疗黄斑区中心凹下的 CNV。临床研究显示,经过此方法治疗后,可以在一定程度上降低 AMD 视力下降风险的程度,同时对于隐匿性的 CNV,也有不错的效果<sup>[7]</sup>。

VEGF 的家族包括 VEGF-A、B、C、D、E、PLGF 等,既往的研究认为 VEGF 能够促使血管内皮细胞生长并诱导血管生成,同时研究发现如果 VEGF 表达超过正常的水平,可能会诱发 CNV 形成等眼科疾病。基于对 VEGF 和 CNV 研究的深入,针对 VEGF 的药物如 Bevacizumab、Ranibizumab 不断推出<sup>[8-9]</sup>。康柏西普是由 VEGF 受体 1 中的胞外区域 2 和 VEGF 受体 2 中的胞外区域 3 和 4,与人免疫球蛋白 Fc 片段经过融合形成的,是新一代的人源化重组融合蛋白,与现在常用的抗 VEGF 药物如 Bevacizumab、Ranibizumab 只作用于 VEGF-A 一个靶点相比,VEGF-A、VEGF-B 以及 PlGF 这三个靶点均可以与康柏西普同时起作用。一项由黎晓新教授牵头主持的 II 期临床试验(AURORA 试验)研究治疗湿性 AMD 的 CNV 病变,初步结果显示:只采用康柏西普一种药物玻璃体腔内注射可以有效地治疗息肉样脉络膜血管病变。接受治疗的患者视力较治疗前得到了大幅度的提高,OCT、FFA、ICG 等影像学检查显示眼底解剖学结构也能得到显著改善,息肉样病变明显消退<sup>[2,10]</sup>。LAMP(Treatment of Very-Low-vision Age-related Macular Degeneration Patients with Conbercept)试验是一个前瞻性、单中心、开放性 II 期临床试验,研究对象是极低视力患者(最佳矫正视力  $< 19$  个字母),患有 wAMD(隐匿型 CNV、经典型 CNV 等其它亚型),目的是探讨采用康柏西普眼用注射液行玻璃体腔内注射是否有效和其安全性如何。对于各种湿性 AMD 亚型导致的极低视力的患者,康柏西普玻璃体内注射后,可以明显地改善视力。研究过程中,除了有个别患者出现与其它眼用注射同样的不适(如眼红、一过性眼压升高)外,未出现与康柏西普相关的眼内炎等并发症,显示了良好的安全性和极低的风险。

本研究 17 例 18 眼至末次随访时,最佳矫正视力提高者为 15 眼(83%),最佳矫正视力稳定者为 3 眼(17%),与治疗前相比较视力有了比较明显的进步。17 例 18 眼治疗后末次评估,FFA 和 ICG 检查显示大部分患者(15 眼,83%)黄斑区渗漏消失,3 眼(17%)黄斑区仍存在渗漏,重复给予玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液后 1~2 次,渗漏明显减轻。由于 FFA 和 ICG 属于有创治疗,不能每次复查时均给予检查,因此在末次随访时发现黄斑区仍存在渗漏者给予追加玻璃体内注射。18 眼治疗前的视网膜黄斑中心凹厚度平均为  $421.72 \pm 54.43 \mu\text{m}$ ,治疗后 1、2、3mo 后平均为  $337.89 \pm 25.88$ ,  $293.56 \pm 26.87$ ,  $266.89 \pm 19.10 \mu\text{m}$ ,与治疗前相比差异具有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),这与国内外的研究基本一致。OCT 是无创性的检查,目前主流的 OCT 分辨率可达到  $2 \mu\text{m}$ ,是黄斑部疾病诊断的主要手段之一。对于治疗后黄斑中心凹厚度、视网膜下积液、判断 CNV 病灶的活动性更有优势,比 FFA、ICG 更为敏感<sup>[11]</sup>。因此,我们在每次注射药物复查时均给予 OCT 检查,了解疾病的变化情况,指导进一步的治疗以及决定是否重复注射药物。

本研究的例数比较少,随访观察的时间较短,需要更长期的随访观察玻璃体注射康柏西普治疗湿性老年黄斑

变性的效果,如何把握重复治疗的指征也需要更多的探索。随着研究的深入,PDT联合玻璃体注射康柏西普或许能带来最佳的疗效。

#### 参考文献

1 Saari JM. Population-based age group specific annual incidence rates of symptomatic age-related macular degeneration. *Open Ophthalmol J* 2014;31;8:95-100

2 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

3 赵欣,田碧琪,郝云赫,等.北京西长安街社区 50 岁以上人群年龄相关性黄斑变性患病率调查. *国际眼科杂志* 2011;11(8):1364-1368

4 Batioglu F, Demirel S, Özmert E, et al. Short-term outcomes of switching anti-VEGF agents in eyes with treatment-resistant wet AMD. *BMC Ophthalmol* 2015;15:40

5 Ying GS, Maguire MG. Development of a risk score for geographic atrophy in complications of the age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology* 2011;118(2):332-338

6 Tranos P, Peter NM, Nath R, et al. Visual function following transpupillary thermotherapy with adjusted laser parameters for the treatment of exudative age-related macular degeneration; a pilot study. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34(3):226-232

7 Piri N, Ahmadieh H, Taei R, et al. Photodynamic Therapy and Intravitreal Bevacizumab with Versus without Triamcinolone for Neovascular Age-related Macular Degeneration; a Randomized Clinical Trial. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(4):469-477

8 段直光,俞丽云,贾云琴,等.贝伐单抗治疗老年性黄斑变性临床观察. *国际眼科杂志* 2014;14(6):1016-1019

9 Han SY, Bae JH, Oh J, et al. Intravitreal ranibizumab for subfoveal choroidal neovascularization from age-related macular degeneration with combined severe diabetic retinopathy. *Diabetes Metab J* 2015;39(1):46-50

10 Wu Z, Zhou P, Li X, et al. Structural characterization of a recombinant fusion protein by instrumental analysis and molecular modeling. *PLoS One* 2013;8(3):e57642

11 Moulton E, Choi W, Waheed NK, et al. Ultrahigh-speed swept-source OCT angiography in exudative AMD. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45(6):496-505