

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.21.013

玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子对渗出性老年性黄斑变性患者视力恢复的影响*

段清平¹, 赵晓丽²

(1. 武汉艾格眼科医院眼科, 湖北 武汉 420102; 2. 湖北省随州市曾都医院, 湖北 随州 441399)

摘要:目的 探讨玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)对渗出性老年性黄斑变性(wAMD)患者视力恢复的影响。方法 回顾性分析武汉艾格眼科医院2016年1月至12月收治的wAMD患者488例(眼),根据治疗方案的差异分为研究组[康柏西普玻璃体腔内注射,242例(眼)]和对照组[雷珠单抗玻璃体腔内注射,246例(眼)]。结果 治疗后1年,研究组患者眼压(IOP)、黄斑中心凹视网膜厚度(CRT)较对照组低($P < 0.05$),最佳矫正视力(BCVA)较对照组高($P < 0.05$);治疗3个月后,两组血清相关生化指标[C反应蛋白(CRP)、VEGF]和氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、晚期蛋白氧化产物(AOPPs)]水平均低于治疗前($P < 0.05$),且研究组降幅大于对照组($P < 0.05$);研究组注射次数和治疗费用均低于对照组($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 康柏西普和雷珠单抗玻璃体腔内注射均可有效改善wAMD患者的视力,并能控制炎症反应和VEGF水平、降低氧化应激反应,但康柏西普效果更优,经济适用性更好。

关键词:渗出性老年性黄斑变性;康柏西普;雷珠单抗;玻璃体腔内注射;视力;临床疗效

中图分类号:R969.4;R988.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)21-0044-03

Effect of Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor on the Recovery of Visual Acuity in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration

DUAN Yuping¹, ZHAO Xiaoli²

(1. Department of Ophthalmology, Wuhan Eyegood Ophthalmic Hospital, Wuhan, Hubei, China 420102; 2. Suizhou Zengdu Hospital, Suizhou, Hubei, China 441399)

Abstract: Objective To investigate the effect of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor(VEGF) on the recovery of visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration(wAMD). **Methods** The clinical data of 488 patients with wAMD admitted to Wuhan Eyegood Ophthalmic Hospital from January to December 2016 were analyzed retrospectively. According to the different treatment plans, the patients were divided into the study group[the patients were given intravitreal injection of Conbercept, 242 cases(eyes)] and the control group[the patients were given intravitreal injection of Ranibizumab, 246 cases(eyes)]. **Results** One year after treatment, the intraocular pressure(IOP) and central retinal thickness(CRT) in the study group were lower than those in the control group($P < 0.05$), while the best-corrected visual acuity(BCVA) in the study group was higher than that in the control group($P < 0.05$). Three months after treatment, the levels of related serum biochemical indicators[C-reactive protein(CRP), VEGF] and oxidative stress indicators[malondialdehyde(MDA), superoxide dismutase(SOD), advanced oxidation protein products(AOPPs)] in the two groups were lower than those before treatment($P < 0.05$), and the decrease in the study group was more significant than that in the control group($P < 0.05$). The times of injection and the cost of treatment in the study group were lower than those in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Intravitreal injection of both Conbercept and Ranibizumab can effectively improve the visual acuity of patients with wAMD, both of them can control inflammatory reactions and the level of VEGF, and reduce oxidative stress reactions. However, the Conbercept has better effect and economic applicability.

Key words: wet age-related macular degeneration; Conbercept; Ranibizumab; intravitreal injection; visual acuity; clinical efficacy

老年性黄斑变性(AMD)包括萎缩性和渗出性,多发于60岁以上人群,发病率和致盲率均较高^[1]。渗出性老年性黄斑变性(wAMD)以黄斑区出现脉络膜新生血管为主要病理特征,并导致黄斑区出血、渗出及视网膜色素上皮脱落等并发症。目前,临床一线治疗方法是使用抗血管内皮生长因子(VEGF)类药物抑制血管生长,效果

良好,安全性高^[2]。本研究中探讨了玻璃体腔内注射康柏西普和雷珠单抗2种抗VEGF药物对wAMD患者视力恢复的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经眼底血管造影检查确诊,并符合

*基金项目:湖北省自然科学基金[EK2016D230012001443]。

第一作者:段清平,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为眼底病的诊治,(电子信箱)baipyi43467388@163.com。

wAMD 诊断标准^[3];既往无抗 VEGF 治疗史;单眼发病;患者签署知情同意书。

排除标准:严重心、肝、肾疾病,恶性肿瘤;其他原发性眼部疾病;对本研究中拟用药物存在禁忌;近期行眼部手术。

病例选择与分组:选取武汉艾格眼科医院 2016 年 1 月至 12 月收治的 wAMD 患者 488 例(眼),根据不同治疗方案分为研究组[康柏西普玻璃体腔内注射,242 例(眼)]和对照组[雷珠单抗玻璃体腔内注射,246 例(眼)]。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	平均年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	平均眼内压 ($\bar{X} \pm s$,mmHg)	平均动脉压 ($\bar{X} \pm s$,mmHg)
研究组($n=242$)	133/109	67.82 $\pm$ 2.99	14.71 $\pm$ 3.31	97.19 $\pm$ 5.07
对照组($n=246$)	138/108	67.57 $\pm$ 3.27	14.52 $\pm$ 3.92	96.46 $\pm$ 5.13
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

两组患者均采用 3 次注射 + 按需重复治疗的方案^[4],术前后 3 d 均以左氧氟沙星滴眼液滴眼,4 次/日;按内眼手术标准常规消毒铺巾,冲洗患眼结膜囊。研究组患者行表面麻醉后距角膜缘 4 mm 处睫状体平坦部垂直进针,向玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液(成都康弘生物科技有限公司,国药准字 S20130012,规格为 10 mg/mL,每支 0.2 mL)0.05 mL。对照组患者注射雷珠单抗注射液(Novartis Pharma Schweiz AG,进口药品注册证号 S20140003,规格为 10 mg/mL,每支 0.2 mL)0.05 mL,注射完成后以棉棒轻压针口,无菌包扎术眼。

1.3 观察指标

使用 HD 5000 OCT 型光学相干断层扫描仪(德国蔡司公司)测定黄斑中心凹视网膜厚度(CRT)水平,使用国际标准视力表测定最佳矫正视力(BCVA)水平,使用 TX-20 型非接触型眼压计(上海斯欧医疗器械有限公司)测定眼压(IOP)水平;采集患者空腹静脉血,用酶联免疫吸附(ELISA)法测定 C 反应蛋白(CRP)和 VEGF 水平,使用放射免疫法测定丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、晚期蛋白氧化产物(AOPPs)水平。

比较两组患者注射次数、平均医疗费用、不良反应发生率及治疗后 1 年时的疗效(BCVA,IOP,CRT)差异,记录患者治疗前、治疗 3 个月后的血清相关生化指标(CRP,VEGF)及氧化应激指标(MDA,SOD,AOPPs)水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料用百分比(%)表示,行 χ^2 检

验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者注射次数及治疗费用比较($\bar{X} \pm s$)

组别	注射次数	治疗费用(元)
研究组($n=242$)	7.89 $\pm$ 1.95	7 912.17 $\pm$ 894.94
对照组($n=246$)	8.46 $\pm$ 1.29	10 444.23 $\pm$ 1 379.49
t 值	3.814	24.093
P 值	0.000	0.000

表 3 两组患者 BCVA,CRT,IOP 比较($\bar{X} \pm s$)

组别	BCVA	IOP(mmHg)	CRT(μ m)
研究组($n=242$)	57.28 $\pm$ 7.46	12.64 $\pm$ 1.63	240.24 $\pm$ 50.44
对照组($n=246$)	55.96 $\pm$ 6.31	13.24 $\pm$ 2.46	256.66 $\pm$ 59.43
t 值	2.112	3.171	3.288
P 值	0.035	0.002	0.001

表 4 两组患者血清相关生化指标和氧化应激指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	CRP(mg/L)	VEGF(ng/L)	MDA(μ mol/L)	SOD(U/L)	AOPPs(μ mol/L)
研究组 ($n=242$)	治疗前	149.84 $\pm$ 23.32	9.43 $\pm$ 1.27	9.61 $\pm$ 1.59	639.19 $\pm$ 133.66	6.66 $\pm$ 1.74
	治疗 3 个月后	72.67 $\pm$ 19.93 ^a	6.69 $\pm$ 1.43 ^a	4.78 $\pm$ 1.18 ^a	312.87 $\pm$ 135.80 ^a	3.58 $\pm$ 1.05 ^a
	t 值	39.159	22.287	37.948	26.641	23.576
	P 值	0.000	0.741	0.000	0.000	0.000
对照组 ($n=246$)	治疗前	148.29 $\pm$ 22.23	9.62 $\pm$ 1.20	9.70 $\pm$ 1.50	632.18 $\pm$ 136.31	6.62 $\pm$ 1.69
	治疗 3 个月后	81.40 $\pm$ 19.68	7.17 $\pm$ 1.42	5.32 $\pm$ 1.31	378.22 $\pm$ 159.53	4.14 $\pm$ 1.29
	t 值	35.337	20.669	34.495	18.923	16.304
	P 值	0.000	0.961	0.000	0.000	0.000

注:与对照组同期比较,^a $P<0.05$ 。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	短暂眼压升高	球结膜下出血	低眼压	合计
研究组($n=242$)	11(4.55)	3(1.24)	2(0.83)	16(6.61)
对照组($n=246$)	10(4.07)	6(2.44)	3(1.22)	19(7.72)
χ^2 值	0.068	0.420	0.000	0.227
P 值	0.794	0.517	0.988	0.634

3 讨论

雷珠单抗是治疗 wAMD 的首选药物^[5]。雷珠单抗治疗 wAMD 的起效机制主要在于抑制脉络膜新生血管主要形成因素 VEGF 的水平,但近年来部分学者对影响 wAMD 患者疗效的分析因素结果表明,除 VEGF 外,包括其他细胞因子、补体因子、炎症免疫活化等也在 wAMD 发生、发展中起一定作用^[6],导致雷珠单抗的疗效有个体化差异。

OCT 检查既是 wAMD 的重要鉴别诊断方法,也可观察治疗后患者 CRT 等指标水平来评估用药效果^[7],而治疗后 1 年时 BCVA 即最终视力恢复值是疗效的主要参考指标。本研究结果显示,康柏西普的疗效优于雷珠单抗,与张海霞等^[8]的研究结论一致。康柏西普由

VEGF 受体 1, 2 和免疫球蛋白片段融合而成, 与 VEGF-A 和 VEGF-B 及胎盘生长因子(PIGF)均能结合且亲和性良好^[9], 故较仅能对 VEGF-A 起作用的雷珠单抗更有优势, 且无应答现象的概率更低。通过与 VEGF 竞争性结合, 来抑制其过度表达和对 VEGF 的进一步激活^[10], 以阻碍患者脉络膜新生血管的形成, 并有效改善血管的渗漏状况。本研究中研究组治疗后 VEGF 水平更低, 也支持上述结论。CRP 能介导炎症反应, 在发生感染和创伤时, 激活补体系统和机体其他保护机制, 间接参与 wAMD 病情进展, 雷柏西普在治疗过程中能更有效地控制 CRP 水平, 以协同改善临床疗效。另外, 康柏西普能通过促进眼部的血流动力, 提高血管的微循环^[11], 考虑与增强自身对渗出物质的吸收、降低炎症反应等也有关。

氧化应激在机体衰老过程中发挥重要作用, 因而与许多年龄相关性疾病关系密切。氧化应激反应也参与了 AMD 的发病^[12]。视网膜是一个具有大量活性氧簇的特殊组织, 黄斑部视网膜也表现出高耗氧性。国外相关研究表明, VEGF 表达失调与氧化程度增高有关^[13]。wAMD 患者群体以老年人为主, 多数患者体内抗氧化机能生理性下降, 而在疾病状态下则进一步加重视力损伤和 VEGF 表达失调, 康柏西普能更好地控制 VEGF 水平和炎症反应, 减轻氧化反应, 故有利于提高临床疗效。本研究表明, 研究组各氧化应激产物水平均低于对照组, 支持这一结论, 提示在 wAMD 治疗中抗氧化药物或可发挥一定作用^[14]。

本研究表明, 康柏西普与雷珠单抗对比, 平均注射次数和治疗费用均较低, 同时 2 种药品不良反应发生率相近。推测与康柏西普半衰期长、效果更稳定持久有关^[15]。雷珠单抗作为进口药物, 较高的治疗费用一定程度上限制其临床推广, 尽管 2017 年此药被纳入国家医疗保险范围中, 但仍不能满足部分经济水平较低 wAMD 患者的需求。康柏西普临床治疗可达到类似甚至优于雷珠单抗的效果, 性价比和推广可能性远超雷珠单抗, 能使我国 wAMD 患者获益更多。抗 VEGF 药物种类多样, 本研究中仅纳入雷珠单抗作为对照组, 虽能对临床用药指导产生一定积极意义, 但仍需更多的大样本前瞻研究来提升结论的可靠性和科学性。相关学者也可从阿柏西普入手, 进一步比较各抗 VEGF 药物的有效性和安全性。

综上所述, 康柏西普较雷珠单抗调节 VEGF 指标水平和降低机体氧化应激反应效果更佳, 在治疗费用更少的情况下患者治疗后 1 年时最终视力恢复更显著。

参考文献:

[1] 戴琰琰, 蒋正轩, 廖荣丰. 康柏西普治疗渗出性老年性黄斑变性

疗效观察[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(11): 1707-1709.

- [2] 赵度然, 李 志, 李寿玲. Ranibizumab 治疗渗出型老年黄斑变性的 1 年疗效观察及视力恢复的预测因素分析[J]. 临床眼科杂志, 2017, 25(3): 223-227.
- [3] 中华医学会眼科学分会眼底病学组中国老年性黄斑变性临床指南与临床路径制订委员会. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径[J]. 中华眼底病杂志, 2013, 29(4): 343-355.
- [4] 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[J]. Ophthalmology, 2014, 121(9): 1740-1747.
- [5] HOLZ FG, TADAYONI R, BEATTY S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration[J]. British Journal of Ophthalmology, 2015, 99(2): 220-226.
- [6] 戚 沅, 陈长征. 影响渗出型老年性黄斑变性患者玻璃体腔注射雷珠单抗治疗反应的临床特征与基因因素[J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(1): 95-97.
- [7] 孙晓丽, 丛春霞, 李 立, 等. 光相干断层扫描血管成像与传统多模式眼底成像对渗出型老年性黄斑变性脉络膜新生血管诊断与活动性判断的对比观察[J]. 中华眼底病杂志, 2017, 33(1): 10-14.
- [8] 张海霞, 赵娜. 康柏西普与雷珠单抗对老年黄斑病变患者血清 CRP、VEGF 与 CMT、CNV、IOP 的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(10): 134-136.
- [9] 余 岚, 陈长征, 易佐慧子, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效观察[J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(3): 256-259.
- [10] 连海燕, 宋艳萍, 丁 琴, 等. 康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿短期疗效对比观察[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(4): 367-371.
- [11] 谢洪涛, 刘钊臣, 张慧莉. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子治疗渗出型老年性黄斑变性[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(4): 240-242.
- [12] 俞永珍, 邹秀兰, 邹玉平, 等. 氧化应激及抗氧化物在年龄相关性黄斑变性中的作用[J]. 眼科新进展, 2015, 35(5): 489-492.
- [13] MARAZITA MC, ANDREA D, MARQUIONI - RAMELLA MD, et al. Oxidative stress-induced premature senescence dysregulates VEGF and CFH expression in retinal pigment epithelial cells: Implications for Age-related Macular Degeneration[J]. Redox Biology, 2016, 7(C): 78-87.
- [14] 危清泉, 于 靖. 年龄相关性黄斑变性抗氧化剂治疗进展[J]. 眼科新进展, 2017, 37(8): 785-787.
- [15] 赵晨皓, 刘庆淮, 曹二兵, 等. 康柏西普与雷珠单抗治疗年龄相关性黄斑变性的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(10): 1889-1891.

(收稿日期: 2018-10-02; 修回日期: 2019-03-02)