

# 玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性老年黄斑变性的疗效

丁晓璐, 单武强, 谢桂军, 丁国鹏

作者单位: (721000) 中国陕西省宝鸡市人民医院眼科  
作者简介: 丁晓璐, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、眼底激光治疗。

通讯作者: 单武强, 宝鸡市人民医院党委书记, 副院长, 主任医师, 研究方向: 眼底病、复杂白内障手术及屈光不正的手术矫正治疗. shanwuqiang@163.com

收稿日期: 2016-07-12 修回日期: 2016-10-09

## Observation on the clinical efficacy of intravitreal injection of Conbercept for the treatment of wet age - related macular degeneration

Xiao-Ju Ding, Wu-Qiang Shan, Gui-Jun Xie, Guo-Peng Ding

Department of Ophthalmology, Baoji People's Hospital, Baoji 721000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Wu - Qiang Shan. Department of Ophthalmology, Baoji People's Hospital, Baoji 721000, Shaanxi Province, China. shanwuqiang@163.com

Received: 2016-07-12 Accepted: 2016-10-09

### Abstract

• AIM: To observe the efficacy and safety of intravitreal injection of Conbercept for the treatment of wet age - related macular degeneration (AMD).

• METHODS: Retrospective analysis. A total of 20 patients involving 22 eyes were diagnosed of wet AMD and confirmed by routine ophthalmic examination, fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography. All these affected eyes received intravitreal injection of 10 mg/ml of 0.5mg Conbercept, once monthly, for 3 successive times during the initial treatment. The need for repeated treatment was determined according to patients' disease conditions. The patients were followed up once monthly for  $\geq 6$ mo. The changes in best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and choroidal neovascularization (CNV) lesion leakage of the affected eyes before and after treatment were compared and analyzed.

• RESULTS: Within 1, 3 and 6mo after treatment, the mean BCVA (logMAR) of the affected eyes increased when compared with before treatment; the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). In 1, 3 and 6mo after treatment, the mean CRT of the affected eyes decreased when compared with before treatment; the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). During the last follow-up, FFA showed that macular CNV lesion leakage

disappeared in 20 eyes (90%) while leakage mitigated in 2 eyes (9%). During the follow-up, there were no treatment-related serious ocular complications and systemic serious adverse reactions.

• CONCLUSION: Clinically, intravitreal injection of Conbercept for the treatment of wet AMD can increase visual acuity of the affected eyes. It also can decrease CRT of the affected eyes, and inhibit neovascular leakage. There are no treatment-related adverse reactions.

• KEYWORDS: wet macular degeneration; Conbercept; intravitreal injection; anti-VEGF

Citation: Ding XJ, Shan WQ, Xie GJ, et al. Observation on the clinical efficacy of intravitreal injection of Conbercept for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(11):2088-2090

### 摘要

目的: 观察玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 的有效性及其安全性。

方法: 回顾性分析。经眼科常规检查、荧光素眼底血管造影 (FFA)、相干光断层扫描 (OCT) 检查确诊为湿性 AMD 的患者 20 例 22 眼, 给予所有患眼玻璃体腔注射 10mg/mL 康柏西普 0.5mg, 每月注射 1 次, 连续 3 次为初始治疗, 后根据病情需要决定是否重复治疗。每月随访 1 次, 随访观察  $\geq 6$ mo。对比分析治疗前后患眼最佳矫正视力 (BCVA)、中心视网膜厚度 (CRT) 及黄斑区脉络膜新生血管 (CNV) 病灶渗漏变化情况。

结果: 治疗后 1、3、6mo 患眼平均 BCVA (LogMRA) 均较治疗前提高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗后 1、3、6mo 患眼平均 CRT 均较治疗前降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。末次随访时, FFA 检查, 黄斑区 CNV 病灶渗漏消失 20 眼 (90%); 渗漏减轻 2 眼 (9%)。随访期间未见与治疗相关的严重眼部并发症及全身严重不良反应发生。

结论: 临床实际应用玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性 AMD 可提高患眼视力, 降低患眼 CRT, 抑制新生血管渗漏, 无与治疗相关的不良反应发生。

关键词: 湿性黄斑变性; 康柏西普; 玻璃体腔注药; 抗 VEGF

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.11.26

引用: 丁晓璐, 单武强, 谢桂军, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性老年黄斑变性的疗效. 国际眼科杂志 2016;16(11):2088-2090

### 0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular

degeneration, AMD)是老年致盲的重要眼病之一,随着我国人口老龄化,近年发病率呈上升趋势。根据眼底表现不同,AMD可分为早期和进展期,早期表现为玻璃膜疣,进展期分为干性AMD和湿性AMD,干性AMD以地图样萎缩为特征,湿性AMD以脉络膜新生血管(CNV)为特征<sup>[1-2]</sup>。导致患者视力严重丧失主要发生在湿性AMD,在湿性AMD中,CNV引起的渗出、出血及纤维瘢痕是导致视力丧失的罪魁祸首<sup>[3-4]</sup>。而血管内皮生长因子(VEGF)在CNV形成过程中起关键作用,因此抗VEGF成为治疗CNV的有效手段<sup>[5]</sup>。康柏西普是我国自主研发的一种新型抗VEGF类药物,于2013年被我国食品药品监督管理局批准用于治疗湿性AMD,现将我院湿性AMD患者20例22眼应用康柏西普治疗疗效的观察结果汇总如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2015-05/12 在我院经临床确诊为湿性AMD的患者20例22眼纳入本研究。其中,男15例17眼,女5例5眼。年龄52~78(平均 $66\pm 3$ )岁。所有患眼均行最佳矫正视力(BCVA)、眼压、眼底彩色照相、FFA和相干光断层扫描(OCT)检查。BCVA检查采用国际标准小数视力表进行检查,统计时换算为最小分辨角对数视力(LogMAR);眼压测量采用日本Topcon公司非接触眼压计进行;眼底彩色照相及FFA检查采用日本Topcon公司眼底造影仪进行;OCT检查采用德国海德堡公司产品进行检查。眼底检查:患眼黄斑区有视网膜下出血、黄白色渗出或青灰色隆起病灶。FFA检查:所以患眼黄斑区CNV病灶均有不同程度的荧光渗漏,按CNV分类标准<sup>[4-5]</sup>:经典型CNV有13眼(59%),轻微典型CNV有4眼(18%),隐匿型CNV有5眼(23%)。OCT检查发现,所有患眼黄斑区均有不同程度视网膜下或视网膜内积液存在。患者初始BCVA眼前手动~0.3,平均LogMAR BCVA为 $1.2\pm 0.59$ 。黄斑中心视网膜厚度为 $324\sim 691$ (平均 $490.08\pm 95.79$ ) $\mu\text{m}$ 。纳入标准:(1)年龄 $\geq 50$ 岁;(2)经本院裂隙灯前置镜,眼底照相、OCT、和FFA检查并结合临床表现诊断为湿性年龄相关性黄斑变性的患者(包括经典型和隐匿型);(3)能按照治疗方案坚持随诊。排除标准:(1)曾接受光动力疗法治疗及玻璃体腔注射其他抗VEGF药物或曲安奈德;(2)排除既往接受过激光光凝术、经瞳孔温热疗法、手术及放射疗法的患者;(3)其他原因引起的黄斑区CNV;(4)无法控制的高眼压或青光眼。所有患者均接受玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液,并详细告知用药的目的、方法、潜在的并发症及所需医疗费用,并签署知情同意书。

### 1.2 方法

治疗方法:术前冲洗泪道,抗生素眼药4~6次/d,点眼3d。无菌层流手术室内,常规消毒铺巾,丙美卡因表面麻醉3次,稀释碘伏溶液结膜囊内停留1min,生理盐水冲洗结膜囊,距角膜缘3.5~4mm处睫状体平坦部垂直进针,玻璃体腔内注入康柏西普0.5mg(0.05 mL),棉棒轻压针口。术后妥布霉素地塞米松眼膏点眼后包眼,治疗次日5g/L左氧氟沙星眼液点眼,4次/d,连续3d。每月注射1次,连续3次为初始治疗,后根据病情需要决定是否重复治疗。参照PrONT0研究中所制定的标准<sup>[6-7]</sup>,自觉视力下降或视力下降 $\geq 5$ 个字母视力;OCT检查显示视网膜下或视网膜内积液存在;黄斑区有新的出血病灶;FFA检查显示CNV病灶渗漏增加或出现新病灶,以上情况出现为重复治疗的指征。

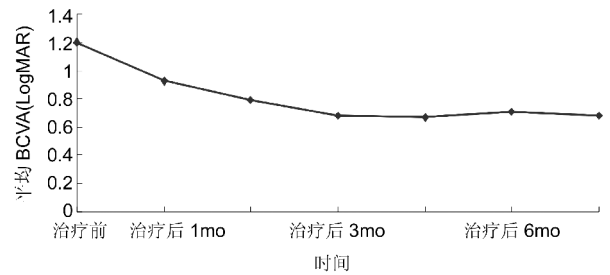


图1 治疗前后患眼平均BCVA变化趋势。

治疗后1wk内每天观察患眼眼前节、眼压及眼底情况。以后每月随访1次,随访期间采用与治疗前相同的设备与方法行眼压、眼底及OCT检查,治疗后6mo随访时行FFA检查。对比观察治疗前后患眼BCVA、黄斑中心视网膜厚度及CNV病灶渗漏变化情况。BCVA $\geq 0.1$ 者,提高 $\geq 1$ 行为视力提高;提高或降低小于1行为视力稳定;降低 $\geq 1$ 行为视力下降。并观察有无眼内炎、青光眼、视网膜脱离和玻璃体积血等术后并发症。

统计学分析:采用SPSS 16.0统计软件对数据进行处理。采用重复测量数据方差分析对治疗前后BCVA、视网膜厚度数据进行统计学分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 注射情况

患者20例22眼实际注射治疗次数2~4(平均3.09)次,本次研究中,2次治疗者2眼(9%),1眼连续2次注射后因视力保持稳定未下降,复查OCT:CNV病灶纤维瘢痕化,网膜层间未见积液,未行第3次注射,末次复查FFA:CNV病灶未见渗漏;另外1眼,连续二次注射,视力保持稳定,末次复查FFA有渗漏,较初始时减轻,因经济原因,未继续治疗。3次注射者16眼(73%),4次治疗者4眼(18%)。第一次注射后所有患眼视网膜水肿均有所减轻。

### 2.2 视力

治疗前基线视力(LogMAR)为 $1.2\pm 0.59$ ,治疗1、3、6mo,患眼平均视力(LogMAR)分别为 $0.93\pm 0.51$ 、 $0.68\pm 0.50$ 、 $0.68\pm 0.50$ 较治疗前提高了 $0.27\pm 0.08$ 、 $0.52\pm 0.09$ 、 $0.52\pm 0.09$ (图1)。治疗后1mo视力提高15眼(68%),稳定7眼(32%)。末次随访时,视力提高19眼(86%),稳定3眼(14%)。重复测量数据方差分析的统计结果表明,主体内效应、主体内对比、主体间效应有明显统计学意义( $F = 24.40, P < 0.01$ ;  $F = 41.39, P < 0.01$ ;  $F = 34.92, P < 0.01$ )。采用LSD-t检验进行治疗前与治疗后1、3、6mo分别两两比较表明,治疗前与治疗后1mo比较没有统计学差异( $P = 0.13$ ),治疗前与治疗后3、6mo相比均有统计学意义( $P = 0.039, 0.039$ )。

### 2.3 中心视网膜厚度

黄斑中心视网膜厚度治疗前平均为 $490.08\pm 95.79\mu\text{m}$ ,治疗后1、3、6mo,患眼平均CRT分别为 $361.92\pm 84.22$ 、 $317.92\pm 73.98$ 、 $308.08\pm 54.43\mu\text{m}$ ,较治疗前分别降低了 $128.16\pm 11.57$ 、 $172.16\pm 21.81$ 、 $182.00\pm 41.36\mu\text{m}$ (图2)。重复测量数据方差分析的统计结果表明,主体内效应、主体内对比、主体间效应有明显统计学意义( $F = 40.35, P < 0.01$ ;  $F = 52.99, P < 0.01$ ;  $F = 355.19, P < 0.01$ )。采用LSD-t检验进行治疗前与治疗后1、3、6mo分别两两比较表明,治疗前与治疗后1、3、6mo相比均有统计学意义( $P = 0.004, 0.005, 0.001$ )。

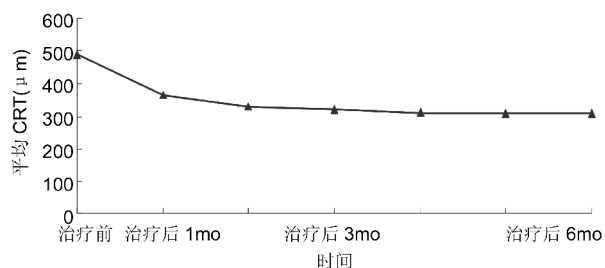


图2 治疗前后患眼平均 CRT 变化趋势。

**2.4 CNV 渗漏** 治疗后 6mo 复查 FFA, 黄斑区 CNV 病灶渗漏消失 20 眼(91%), 渗漏减轻 2 眼(9%)。OCT 检查发现, FFA 检查结果 CNV 病灶渗漏消失所有患眼 CNV 灶纤维瘢痕化, 视网膜水肿消退, 神经上皮脱离消失。

**2.5 治疗后的不良反应** 患者 22 眼中, 注射后出现短暂视物模糊 3 眼(14%); 眼前节可见轻度细胞反应 1 眼(5%); 眼压 >21mmHg (1mmHg = 0.133kPa) 3 眼(14%), 均于手术后 3d 恢复正常; 发生球结膜下出血 6 眼(27%), 均于治疗后 7d 恢复; 眼前黑影漂浮 8 眼(36%), 未做特殊处理, 3d 后自行消失。随访期间均未见玻璃体积血、视网膜色素上皮撕裂、眼压持续升高、眼内炎等与治疗相关的严重并发症, 亦未见全身严重不良反应发生。我们对注射后出现并发症的, 1wk 内均采取每天复查。

### 3 讨论

玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物是目前治疗湿性 AMD 最有效的方法<sup>[5]</sup>。抗 VEGF 药物主要分为三类, 包括人工合成的寡核苷酸适体、单克隆抗体以及受体融合蛋白, 其中的寡核苷酸适体未在我国上市, 单克隆抗体主要包括雷珠单抗 (ranibizumab) 和贝伐单抗 (bevacizumab), 通过单靶点竞争抑制 VEGF-A 受体结合来发挥作用, 雷珠单抗 2012 年在我国获批上市, 已成为治疗湿性 AMD 最主要的抗血管生成药物, 但其费用高昂, 限制了临床广泛使用, 而贝伐单抗尚未获准眼部使用, 且该药分装带来的感染风险不容忽视。VEGF 受体融合蛋白主要包括阿柏西普 (Eylea) 和康柏西普 (Conbercept), 该类药物比单抗类药物有更强的 VEGF 亲和力和更好的药代动力学特征, 其中阿柏西普目前尚未在中国上市, 而康柏西普是我国自主研发的一种新型重组可溶性 VEGF 受体蛋白, 能够结合 VEGF-A 所有亚型、VEGF-B 及胎盘生长因子 (PlGF), 与其他抗 VEGF 药物相比, 受体融合蛋白类药物的作用更加全面, 不仅抑制了 VEGF, 同时还抑制 PlGF, 具有亲和力更强、作用时间长、靶点更多等优点<sup>[8-9]</sup>。其治疗湿性 AMD 的 1、2 期临床试验研究结果也显示了较好的临床效果和安全性<sup>[10-11]</sup>。

我们对 20 例 22 眼湿性 AMD 患者进行康柏西普注射前后的随访观察, 除 2 眼因某些原因未能完成 3 次以上注射以外, 其他 20 眼(91%) 均按连续 3 次注射后按需给药方案, 结果显示, 治疗 1mo 后, 患眼平均 BCVA 较治疗前基线视力提高了 0.27±0.08, 因提升幅度偏小, 治疗前与治疗 1mo 比较没有统计学差异 (P=0.13)。而治疗 3mo 后, 患眼平均 BCVA 较治疗前提高了 0.52±0.09, 与治疗前比较有统计学意义 (P=0.039); 治疗 6mo 后, 与治疗前基线视力比较, 患眼平均 BCVA 提高幅度与治疗 3mo 后基本相同, 说明康柏西普治疗 3 次改善视力明显较一次好, 而 3mo 后视力基本保持稳定。黄斑中心视网膜平均厚度

治疗后 1、3、6mo 与治疗前比较, 分别降低了 128.16±11.57、172.16±21.81、182.00±41.36μm, 以治疗后前 1mo 黄斑中心视网膜厚度降低最明显, 3mo 后降低幅度明显减小。我们的观察结果与国内类似研究结果报道相似<sup>[12-13]</sup>。治疗 3mo 后变化幅度不明显, 考虑可能是随着病程延长, 病灶内纤维组织成分渐增多, 治疗敏感性下降, 故后期不明显<sup>[14]</sup>。

末次随访 FFA, 90% 黄斑区渗漏完全消失, 而这部分患眼 OCT 检查发现 CNV 灶基本纤维瘢痕化, 视网膜水肿消退, 神经上皮脱离消失。由此, 我们认为康柏西普在恢复视网膜结构、封闭 CNV、减轻黄斑水肿效果显著。是否较单抗类药物更有效抑制 CNV, 尚需对比观察, 进一步临床证实。

本次观察结果初步证实了, 玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性 AMD 可以提高患眼视力, 改善黄斑区渗漏现象, 未见明显全身及局部副作用, 安全性好。但由于本研究存在样本量小、随访时间短, 且缺少对照等不足, 尚需大样本, 长期随访研究评估远期疗效, 进而提出经济有效的个体化治疗方案。

### 参考文献

- 1 白玉婧, 黎晓新. 新生血管性老年黄斑变性药物治疗面临的挑战与未来的发展趋势. 中华眼底病杂志 2016;32(1):3-7
- 2 Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related Macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(4):844-851
- 3 Takashi U, Yasuo N, Takuhiro Y, et al. Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ophthalmology* 2014; 121(11):2193-2203
- 4 Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):cd005139
- 5 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 I 临床路径制定委员会. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径. 中华眼底病杂志 2013;29(4):343-355
- 6 Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An opticalcoherenec tomography-guided variable dosing regimen withintravitreal Ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):566-583
- 7 Rosefeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab; phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19(3):361-372
- 8 Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect in vivo. *PLoS One* 2013;8(8):70544
- 9 Wu Zh, Zhou P, Li X, et al. Structural characterization of a recombinant fusion protein by instrumental analysis and molecular modeling. *PLoS One* 2013;8(3):57642
- 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 Zhang M, Zhang JJ, Yan M, et al. KH902 Phase 1 Study Group. A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118(4):672-678
- 12 路航, 崔璟琳, 董辉, 等. 康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床疗效观察. 中华眼科杂志 2015;51(11):818-821
- 13 曾仁攀, 梁小琼, 王国平, 等. 新型抗 VEGF 融合蛋白 Conbercept 玻璃体腔注射治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效评价. 临床眼科杂志 2015;23(3):216-219
- 14 戴虹, 卢颖毅. 全面评估抗血管内皮生长因子药物治疗新生血管性老年黄斑变性的影响因素, 努力提高治疗效果的综合收益. 中华眼底病杂志 2016;32(1):8-11