

康柏西普在高原地区对老年性黄斑变性的疗效观察

韩霞,常岩,王婧

作者单位:(810000)中国青海省西宁市,武警青海总队医院眼科
作者简介:韩霞,副主任医师,研究方向:白内障。
通讯作者:韩霞. 13997043107@139.com
收稿日期:2016-09-12 修回日期:2016-11-30

Effect of Conbercept in the treatment of high altitude area patients with senile macular degeneration

Xia Han, Yan Chang, Jing Wang

Department of Ophthalmology, Qinghai Armed Police Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Xia Han. Department of Ophthalmology, Qinghai Armed Police Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China. 13997043107@139.com

Received:2016-09-12 Accepted:2016-11-30

Abstract

• AIM: To observe the treatment of plateau Conbercept age-related macular degeneration (AMD) effect.

• METHODS: A total of 70 cases (80 eyes) with plateau AMD were selected from Jan. 2014 to Jan. 2016 in our hospital. All the patients were randomly divided into observation group of 35 cases (42 eyes) and the control group of 35 cases (38 eyes) respectively. Conbercept and intravitreal triamcinolone injection were done in two groups. The clinical efficacy, the best corrected visual acuity (BCVA), macular central fovea thickness (CRT), intraocular pressure (IOP) and adverse reactions of the two groups were compared.

• RESULTS: The total efficiency of treatment in the observation group (95%) was significantly higher than that of control group (79%) ($P<0.05$). BCVA of 3mo after the treatment, the observation group was significantly higher than that of the control group. CRT, IOP was significantly lower than that of control group ($P<0.05$). In observation group, the adverse reaction rate of 6%, which was significantly lower than that of the control group of 26% ($P<0.05$).

• CONCLUSION: Conbercept in the treatment of plateau area AMD patients have stable efficacy. It can effectively improve the visual acuity and CRT. The adverse reactions were less.

• KEYWORDS: senile macular degeneration; plateau area; Conbercept; effect

Citation: Han X, Chang Y, Wang J. Effect of Conbercept in the treatment of high altitude area patients with senile macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(1):104-106

摘要

目的:观察康柏西普治疗高原地区老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的疗效。

方法:选取2014-01/2016-01我院眼科就诊AMD患者70例80眼,随机分为观察组35例42眼和对照组35例38眼,分别予以康柏西普与曲安奈德玻璃体内注射,对比两组的临床疗效、最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(CRT)、眼压(IOP)及不良反应。

结果:观察组的治疗总有效率为95%,对照组为79%,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后3mo,观察组的BCVA显著高于对照组,而CRT、IOP显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组的不良反应率为6%,低于对照组的26%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论:康柏西普治疗高原地区AMD疗效确切,能够有效改善视力及CRT,且不良反应少。

关键词:老年性黄斑变性;高原地区;康柏西普;疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.1.27

引用:韩霞,常岩,王婧.康柏西普在高原地区对老年性黄斑变性的疗效观察.国际眼科杂志2017;17(1):104-106

0 引言

老年性黄斑变性又称为年龄相关性黄斑病变(age-related macular degeneration, AMD),主要是指视网膜黄斑区发生退行性病变,是导致中老年人群致盲的主要原因。高原地区人群由于紫外线作用强、光照时间长、饮食结构特殊等,AMD发生率较高^[1]。AMD的发病原因及机制非常复杂,目前尚无特效治疗方法。试验研究资料显示,血管内皮生长因子(VEGF)及其受体在AMD的病理过程中具有重要作用,其可促进病理性新生血管生成,引起AMD等眼部血管性疾病^[2]。因此,临床提出采用抗VEGF药物治疗AMD。康柏西普是我国自主研发的一种新型抗VEGF药物,2013年底获国家食药总局批准应用于治疗AMD。本研究对高原地区AMD患者采用康柏西普治疗,获得良好疗效,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2014-01/2016-01我院眼科就诊的AMD患者70例80眼,随机分为两组:观察组35例42眼,男16例17眼,女19例25眼,年龄55~83(平均67.54±4.45)岁;病程0.5~10(平均3.75±0.64)a。对照组35例38眼,男14例15眼,女21例23眼,年龄54~87(平均68.12±4.66)岁;病程0.5~12(平均3.94±0.71)a。纳入标准:(1)符合《老年性黄斑变性临床诊断标准》^[2]中相关诊断标准,且经眼科常规检查、光学相干断层扫描(OCT)及眼底荧光素血管造影(FFA)检查确诊;(2)患者自愿知情且签署了知情同意书。排除标准:(1)年龄<50岁;(2)糖尿病视网膜病变、脉络膜炎或破裂及病理性近视等其他眼部

疾病患者;(3)既往有玻璃体腔注药治疗史、眼部手术史或外伤史、光动力疗法(PDT)治疗史者;(4)合并严重高血压及心、肝、肺、肾功能不全者;(5)合并难以控制性高眼压(IOP)或白内障、青光眼患者。两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患者均采用玻璃体腔注射给药的方式治疗,治疗前3d予以5g/L左氧氟沙星滴眼液滴眼,4次/d。治疗时常规消毒铺巾,予以爱尔卡因表面麻醉,常规进行结膜囊冲洗,应用30号注射针头经角膜缘3.5mm部位睫状体扁平部位穿刺进针至玻璃体腔内,观察组缓慢注入0.05mL 10mg/mL康柏西普眼用注射液,1次/mo;对照组按相同方法注入0.1mL曲安奈德注射液,1次/mo。两组均连续治疗3mo。完成注药后均以无菌棉棒轻压针口10s以免发生反流,并以妥布霉素地塞米松眼膏进行结膜囊内涂抹覆盖。观察治疗前及治疗3mo后,采用OCT仪测定黄斑中心凹视网膜厚度(CRT),采用非接触眼压计测量IOP,由专业眼科医师测定最佳矫正视力(BCVA),统计治疗期间两组药物不良反应相关情况。

疗效标准^[3]:**显效**:治疗后Snellen视力量表检查显示视力提高 ≥ 2 行,伴黄斑区荧光渗漏或遮蔽者减少 $>50\%$; **有效**:治疗后视力提高1行,或光感视力提高至0.1,伴黄斑区荧光渗漏或遮蔽者减少10%~50%; **无效**:未达上述标准;**总有效率**=(显效+有效)/总眼数 $\times 100\%$ 。

统计学分析:采用SPSS18.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料比较经Fisher确切概率法检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组的总有效率为95%,对照组总有效率为79%,两组比较差异有统计学意义($P=0.041$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后BCVA、CRT、IOP比较 治疗前两组患者的BCVA、CRT、IOP比较差异无统计学意义($t=0.169$ 、 1.017 、 0.384 , $P=0.843$ 、 0.065 、 0.482),治疗后3mo,两组患者BCVA均显著提高,CRT、IOP均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组的改善幅度更为显著,组间比较差异有统计学意义($t=1.957$ 、 8.265 、 4.172 , $P=0.040$ 、 0.001 、 0.022),见表2,3。

2.3 两组患者不良反应比较 治疗期间,观察组有1例患者注射后局部球结膜下出血,1例患者一过性IOP升高,不良反应率为6%(2/35);对照组4例患者轻度腰背酸痛,2例患者黄斑出血,2例患者一过性视力降低,1例患者IOP升高,不良反应率为26%(9/35)。观察组的不良反应率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P=0.045$)。

3 讨论

AMD是导致中老年人群致盲的常见多因素疾病,其发病机制目前尚不完全明确,主要与遗传因素、年龄、饮酒、吸烟、免疫代谢异常、眼部或全身疾病、营养不良及光损伤等有关^[4]。新近研究资料显示,紫外线辐射与AMD的发生密切相关,部分长波紫外线(UV-A)可穿透晶状体而直达视网膜,长期UV-A作用可能诱发AMD^[1]。组织形态学研究认为,长期光毒性作用可引起眼底色素上皮基

表1 两组临床疗效比较

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效
观察组	42	25(60)	15(36)	2(5)	40(95)
对照组	38	16(42)	14(37)	8(21)	30(79)

注:观察组:使用康柏西普注射液;对照组:使用曲安奈德注射液。

表2 观察组患者治疗前后BCVA、CRT、IOP比较

时间	BCVA	CRT(μm)	IOP(mmHg)
治疗前	0.13 \pm 0.09	392.34 \pm 134.56	18.55 \pm 6.54
治疗后3mo	0.32 \pm 0.11	119.23 \pm 20.34	12.34 \pm 2.21
t	4.329	17.824	8.107
P	0.021	<0.01	0.001

表3 对照组患者治疗前后BCVA、CRT、IOP比较

时间	BCVA	CRT(μm)	IOP(mmHg)
治疗前	0.12 \pm 0.07	389.13 \pm 141.23	18.12 \pm 5.78
治疗后3mo	0.21 \pm 0.09	233.45 \pm 43.21	16.03 \pm 3.34
t	2.036	10.248	3.178
P	0.039	<0.01	0.028

底膜异常增生,还可导致光感受器线粒体变形,诱发ADM^[5]。高原地区空气的澄明度较高,尘埃颗粒及水蒸气较少,导致其地面紫外线强度较高,加之高原地区的积雪时间较长,故具有更强的反射紫外线。流行病学研究显示,高原地区AMD发病率较高,多以湿性为主,且常伴有脉络膜新生血管(CNV),且随着海拔升高及日照时间的延长呈现升高趋势^[6]。还有学者认为,高原地区人群饮食中蛋白质及脂类含量较高,而维生素含量较少,且常年大量饮酒,氧分压较低,也是导致AMD的重要原因^[7]。高原地区地广人稀,地形特殊、信息传播较为缓慢且交通滞后,人们对AMD的认知及防治意识欠缺,患病后就诊时间普遍延长,治疗难度较大。

由于AMD患者的病情复杂,手术难度及风险较高;经瞳孔散光热疗法以及PDT等虽然操作简便,但价格较为昂贵,容易导致眼部血管组织受损,且复发率较高,目前尚未在临床中普及^[3]。眼内注药是当前临床治疗AMD最常应用的手段,曲安奈德作为一种长效糖皮质激素,能够有效抑制血管新生,对减轻AMD患者的眼部炎症反应具有良好作用,但对视力改善效果并不明显^[8]。临床研究发现CNV是AMD患者视力丧失的关键,而VEGF是血管新生的主要调节因子,故抗VEGF治疗已成为当前AMD治疗的热点。目前,临床用于抗血管新生的抗VEGF药物主要有哌加他尼、雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普与康柏西普五种。其中,哌加他尼是首个获得FDA批准可用于治疗AMD,但其仅能维持视力,无法改善视力;雷珠单抗对多种眼部血管性疾病所致视力损害具有良好疗效,但价格昂贵,临床推广具有较大的局限性;贝伐单抗的全身副反应较多,目前尚未获得批准可用于眼部疾病的治疗;阿柏西普于2011年获得FDA批准应用于AMD的治疗,但目前尚未在国内获得推广^[3]。康柏西普作为新一代抗VEGF药物,克服了既往抗VEGF药物的缺陷并保留了其优势,对于VEGF具有特异性结合作用,相较于其他抗VEGF药物具有多靶点作用、亲和力强以及作用维持时间

长等优点,能够快速有效地抑制 VEGF 激活及其作用,从而抑制病理性新生血管的形成,从而在根本上起到 AMD 防治作用^[2,9]。同时,康柏西普是我国完全自主知识产权研发,相较于其他进口抗 VEGF 药物价格便宜一半左右,便于国内普及应用。牛静宜等^[10]研究显示,康柏西普对湿性 AMD 的疗效与进口药物雷珠单抗相当,具有较高的临床推广价值。

本研究结果显示,观察组采用康柏西普治疗 3mo 后,综合总有效率显著高于对照组曲安奈德治疗效果(95% vs 79%)。提示康柏西普能够更好地改善 AMD 患者的临床症状与视功能,治疗效果确切。刘荣等^[11]研究还发现,康柏西普能够显著下调 AMD 患者的血清 CRP 及 VEGF 水平,且对于荧光素渗漏、CRT 及 CNV 均具有良好控制效果。本研究中,治疗 3mo 后观察组的 BCVA 显著高于对照组,而 CRT、IOP 显著低于对照组,与上述报道相似,提示康柏西普能够更好地改善 CRT,控制 IOP、提高患者的视功能,从而改善临床预后及生活质量。可能是由于康柏西普能够快速有效地抑制病理性新生血管形成,从而减轻眼部血管、神经组织受压,从而减轻视损伤,促进临床症状消退。两组治疗期间均有轻度药物不良反应,但观察组明显低于对照组(6% vs 26%),其中对照组使用的曲安奈德为糖皮质激素类药物,其最为明显的不良反应是库欣综合征,主要临床表现为无力、腰酸背痛、出血以及视力减退,与对照组出血的不良反应基本相似。但是本研究中观察组使用的康博西普为蛋白类生物制剂,与机体的相容性较好,不良反应较少,证实了康柏西普治疗 AMD 安全可靠。

综上所述,康柏西普治疗高原地区 AMD 疗效确切、安全可靠、价格便宜,能够有效控制 IOP 并改善视力。

参考文献

- 1 宋娅琴,李凌,马雪英,等. 光动力疗法治疗高原地区新生血管性年龄相关性黄斑变性疗效观察. 中国实用眼科杂志 2015;33(6):643-646
- 2 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 老年性黄斑变性临床诊断标准. 眼科新进展 1986;6(4):14-15
- 3 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
- 4 何海燕,陈子林. 康柏西普治疗老年性黄斑变性的研究现状. 国际眼科杂志 2015;15(8):1367-1369
- 5 Brockmann C, Brockmann T, Dawczynski J, et al. Influence of seasonal sunlight intensity and iris color on the anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Eye* 2013;27(10):1169-1173
- 6 张招德,林文雅,罗布次仁. 高原地区年龄相关黄斑变性特点与诊治体会. 西藏医药杂志 2008;29(3):9-11
- 7 史凯,张文芳,周晓燕,等. 青海省河南县 40 岁以上世居蒙古族人群眼底病的流行病学调查. 眼科研究 2009;27(3):239-242
- 8 董永孝,关小荣,韩文涛,等. 康柏西普联合曲安奈德治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效观察. 现代药物与临床 2016;31(3):358-362
- 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. 中华眼底病杂志 2015;31(3):256-259
- 10 牛静宜,金玲,刘晓红,等. 雷珠单抗与康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性的疗效对比. 广西医学 2016;38(5):641-643,670
- 11 刘荣,刘长明,李娜,等. 康柏西普对年龄相关性黄斑变性患者外周血血管内皮生长因子、眼压及视力变化影响研究. 中国生化药物杂志 2015;35(8):104-106