

引文格式:李娜,张杰,高荣玉,孙先勇. 单次注射康柏西普治疗渗出型 AMD 患者 RPE 隆起面积与容积变化[J]. 眼科新进展,2016,36(2):172-174. doi:10. 13389/j. cnki. rao. 2016. 0047

【应用研究】

单次注射康柏西普治疗渗出型 AMD 患者 RPE 隆起面积与容积变化

李娜 张杰 高荣玉 孙先勇

作者简介:李娜,女,1990 年 1 月出生,山东日照人,在读硕士研究生。联系电话:15153601282; E-mail: linalighting@163. com

About LI Na: Female, born in January, 1990. Postgraduate student. Tel: 15153601282; E-mail: linalighting@163. com

收稿日期:2015-08-20
修回日期:2015-11-03
本文编辑:周志新
作者单位:261053 山东省潍坊市, 潍坊医学院(李娜);261000 山东省潍坊市, 潍坊眼科医院(张杰,高荣玉,孙先勇)
通讯作者:孙先勇, E-mail: xianyongs1968@aliyun. com
Received date: Aug 20, 2015
Accepted date: Nov 3, 2015
From the Weifang Medical University (LI Na), Weifang 261053, Shandong Province, China; Weifang Eye Hospital (ZHANG Jie, GAO Rong-Yu, SUN Xian-Yong), Weifang 261000, Shandong Province, China
Responsible author: SUN Xian-Yong, E-mail: xianyongs1968 @ aliyun. com

Changes of retinal pigment epithelium uplift area and volume in exudative age-related macular degeneration after once injection of conbercept

LI Na, ZHANG Jie, GAO Rong-Yu, SUN Xian-Yong

【Key words】 exudative age-related macular degeneration; conbercept; retinal pigment epithelium

【Abstract】 Objective To evaluate the changes of retinal pigment epithelium (RPE) uplift area and volume in exudative age-related macular degeneration (AMD) after once injection of conbercept, and evaluate the short-term efficacy and safety of conbercept for AMD. Methods Forty patients (45 eyes) with exudative AMD were chosen, and all cases adopt conbercept injection (0.5 mL, 0.5 mg). The changes of central macular retinal thickness (CMT) and RPE uplift in area and volume at the preoperation and postoperative 1 week, 1 month and 3 months were detected by Cirrus 5000 OCT, and the best corrected visual acuity (BCVA) was also examined. Results At 1 week and 1 month after treatment, BCVA was improved from 1.25 ± 0.79 preoperatively to 0.92 ± 0.66 , 0.94 ± 0.61 (all $P < 0.001$); Within 3 mm in circle RPE uplift in area and volume were respectively dropped from $(2.91 \pm 1.73) \text{ mm}^2$, $(0.50 \pm 0.73) \text{ mm}^3$ to $(2.75 \pm 1.82) \text{ mm}^2$ ($P = 0.024$), $(0.42 \pm 0.71) \text{ mm}^3$ ($P = 0.020$) and $(2.33 \pm 1.85) \text{ mm}^2$ ($P = 0.002$), $(0.32 \pm 0.09) \text{ mm}^3$ ($P = 0.046$). At 3 months after treatment, BCVA was dropped to 1.30 ± 0.82 ; Within 3 mm in circle RPE uplift area and volume were improved to $(2.73 \pm 1.81) \text{ mm}^2$, $(0.51 \pm 0.79) \text{ mm}^3$, there was no statistically significant difference compared with pre-operation (all $P > 0.05$). There was no statistically significant difference in within 5 mm in circle RPE uplift area and volume compared with pre-operation (all $P > 0.05$). CMT was dropped from $(244.56 \pm 25.37) \mu\text{m}$ preoperatively to $(234.91 \pm 21.50) \mu\text{m}$ at 1 month after treatment ($P = 0.044$). Severe ocular complication and systemic adverse reaction has not been found. Conclusion Conbercept can improve BCVA significantly and restore the structure of retina with good security for AMD in short-term.

【关键词】 渗出型年龄相关性黄斑变性;康柏西普;视网膜色素上皮

【摘要】 目的 观察单次玻璃体内注射康柏西普治疗渗出型年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)患者的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)隆起的面积及容积变化,以评价康柏西普治疗 AMD 的短期疗效及安全性。方法 选取渗出型 AMD 患者 40 例(45 眼),所有患者均行玻璃体内注射康柏西普 0.05 mL(0.5 mg)治疗。术前、术后 1 周、1 个月及 3 个月复诊行 Cirrus 5000 OCT 检查,比较治疗前后最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BVCA)、黄斑中心凹厚度及 RPE 隆起的面积、容积。结果 术后 1 周、1 个月,BCVA(logMAR)由术前 1.25 ± 0.79 分别提升至 0.92 ± 0.66 ($P < 0.001$)和 0.94 ± 0.61 ($P < 0.001$),3 mm 圆内 RPE 隆起面积及容积由术前的 $(2.91 \pm 1.73) \text{ mm}^2$ 、 $(0.50 \pm 0.73) \text{ mm}^3$ 分别降至 $(2.75 \pm 1.82) \text{ mm}^2$ ($P = 0.024$)、 $(0.42 \pm 0.71) \text{ mm}^3$ ($P = 0.020$)和 $(2.33 \pm 1.85) \text{ mm}^2$ ($P = 0.002$)、 $(0.32 \pm 0.09) \text{ mm}^3$ ($P = 0.046$)。术后 3 个月时 BCVA 下降至 1.30 ± 0.82 ,与术前差异无统计学意义($P > 0.05$);3 mm 圆内 RPE 隆起面积及容积增加到 $(2.73 \pm 1.81) \text{ mm}^2$ 、 $(0.51 \pm 0.79) \text{ mm}^3$,与术前相比差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。术后 1 周、1 个月、3 个月 5 mm 圆内 RPE 隆起面积及容积与术前差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。黄斑中心凹厚度仅在术后 1 个月由术前 $(244.56 \pm 25.37) \mu\text{m}$ 降至 $(234.91 \pm 21.50) \mu\text{m}$ ($P = 0.044$)。所有患者均未出现严重眼部并发症及全身不良反应。结论 康柏西普短期内治疗渗出型 AMD 可显著提高视力,恢复视网膜结构,具有良好的安全性。

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是发达国家 50 岁以上人群首要的致盲疾病,发病机制尚不明确,主要学说有视网膜色素上皮衰老机制、氧化损伤机制、血管模式机制及遗传机制等^[1]。根据临床表现,AMD 分为萎缩型及渗出型两种;萎缩型 AMD 的特征为黄斑区地图样萎缩

灶、玻璃膜疣及黄斑区色素异常,渗出型 AMD 的特征为脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)脱离以及 CNV 引起的黄斑区出血、水肿^[2]。萎缩型 AMD 尚无明确治疗方法,治疗方法大多针对渗出型 AMD,主要有光动力学疗法、激光光凝疗法及抗 VEGF 药物疗法等^[3]。近几年来,抗 VEGF 药物疗法成为治疗渗出型 AMD 的主流。康柏西普眼用注射液是我国第一个自主研发的抗 VEGF 新药,系一种 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组的融合蛋白。本研究通过玻璃体内注射康柏西普治疗渗出型 AMD,对比手术前后最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹厚度(central macular retinal thickness, CMT)、RPE 隆起的面积及容积的变化,评价康柏西普治疗渗出型 AMD 的短期疗效及安全性,同时为临床随诊管理玻璃体内注药患者提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取潍坊眼科医院 2014 年 9 月至 2015 年 3 月确诊并收治的渗出型 AMD 患者 40 例(45 眼),随诊 3 个月临床资料完整,其中男 18 例(20 眼),女 22 例(25 眼),年龄 60~85(67.65±8.15)岁。所有患者均行 BCVA、非接触眼压、裂隙灯、眼底、OCT 及 FFA 等眼科检查。

1.2 入选及排除标准

1.2.1 入选标准 (1)经裂隙灯、眼底、OCT、FFA 检查后明确诊断为渗出型 AMD;(2)屈光介质清晰,瞳孔可以充分散大;(3)患者此前未接受过治疗,此次治疗告知患者应用该药物益处及风险,并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)患有眼部活动性疾病,如角膜炎、结膜炎、葡萄膜炎;(2)患有糖尿病视网膜病变、高血压性视网膜病变等全身疾病引起的眼部疾病;(3)屈光介质混浊,如角膜白斑、严重的白内障及玻璃体变性等;(4)患有一些危重疾病,如尿毒症、脑梗死等;(5)既往有过青光眼、高眼压等导致视力不可逆损害的疾病。

1.3 手术方法 术前 3 d 给予左氧氟沙星滴眼液(可乐必妥)滴术眼,每天 7 次。术前 1 d 生理盐水+妥布霉素冲洗术眼结膜囊及泪道。术前 2 h,复方托吡卡胺滴眼液(美多丽)滴术眼散瞳。手术均在手术室无菌环境下由同一熟练医师进行操作。盐酸奥布卡因滴眼液(倍诺喜)表面麻醉,开睑器开睑,生理盐水冲洗结膜囊。用专用滤过针头及注射器抽取康柏西普眼用注射液(10 mg·mL⁻¹,成都康弘生物科技有限公司),抽入药液后,弃去滤过针头,使用 25G 注射针头,从颞下角膜缘后约 3.5 mm 垂直进针,确认针在玻璃体内后注入药液 0.05 mL/0.5 mg,拔出针头,以无菌棉签摁压注射口,以防药液逆流。

可乐必妥滴术眼,结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏(典必殊眼膏)包术眼。术后 2 周内给予可乐必妥眼液滴术眼,每天 7 次,预防感染。

1.4 观察项目 术前及术后 1 周、1 个月、3 个月均行 BCVA、裂隙灯、眼底、Cirrus 5000 OCT 检查,记录 BCVA、以黄斑为中心 3 mm 圆内 RPE 隆起的面积(3 mm round in circle of RPE uplift area, 3RA)、以黄斑为中心 3 mm 圆内 RPE 隆起的容积(3 mm round in circle of RPE uplift volume, 3RV)、以黄斑为中心 5 mm 圆内 RPE 隆起的面积(5 mm round in circle of RPE uplift area, 5RA)、以黄斑为中心 5 mm 圆内 RPE 隆起的容积(5 mm round in circle of RPE uplift volume, 5RV)、CMT。同一项检查由同一医师操作。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学分析软件进行统计分析,所有数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,BCVA 转换为 logMAR 进行分析。采用配对样本 *t* 检验对手术前后 BCVA、CMT、RPE 隆起的面积及容积进行比较。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BCVA 术后 1 周、1 个月 BCVA 提高,与术前比较差异均有统计学意义(*t* = 4.180、4.364,均为 *P* < 0.001);术后 3 个月 BCVA 下降,与术前比较差异无统计学意义(*t* = -1.290, *P* = 0.206;见表 1)。

2.2 CMT 术后 1 个月 CMT 明显下降,与术前比较差异有统计学意义(*t* = 2.080, *P* = 0.044),术后 1 周、3 个月与术前比较差异均无统计学意义(*t* = -1.776、1.331, *P* = 0.084、0.191;见表 1)。

表 1 手术前后 BCVA、CMT、3RA、3RV、5RA、5RV 比较

($\bar{x} \pm s$)				
项目	术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
BCVA(logMAR)	1.25±0.79	0.92±0.66	0.94±0.61	1.30±0.82
CMT(μm)	244.56±25.37	256.58±31.68	234.91±21.50	237.15±21.06
3RA(S/mm ²)	2.91±1.73	2.75±1.82	2.33±1.85	2.73±1.81
3RV(V/mm ³)	0.50±0.73	0.42±0.71	0.32±0.09	0.51±0.79
5RA(S/mm ²)	5.01±2.87	5.02±2.92	4.35±3.39	4.82±2.91
5RV(V/mm ³)	0.72±0.97	0.72±0.94	0.53±0.81	0.65±0.13

2.3 RPE 隆起面积及容积

2.3.1 3RA 及 3RV 术后 3RA 减少,术后 1 周、1 个月与术前比较差异均有统计学意义(*t* = 2.339、3.330, *P* = 0.024、0.002),术后 3 个月与术前比较差异无统计学意义(*t* = 1.759, *P* = 0.086)。术后 3RV 下降,术后 1 周、1 个月与术前比较差异均有统计学意义(*t* = 2.412、2.051, *P* = 0.020、0.046),术后 3 个月与术前比较差异无统计学意义(*t* = -0.256, *P* = 0.799;见表 1)。

2.3.2 5RA 及 5RV 术后 1 周、1 个月及 3 个月 5RA 与术前差异均无统计学意义(均为 *P* > 0.05)。术后 1 周、1 个月及 3 个月 5RV 与术前差异均无统计学意义(均为 *P* > 0.05;见表 1)。

2.4 并发症 所有患者均未出现眼内炎、视网膜裂

孔等严重眼部并发症,未见全身不良反应。7 眼术后出现结膜下出血,随诊至术后 1 个月完全吸收;1 眼角膜上皮损伤,出现流泪、异物感等不适,给予小牛血去蛋白提取物凝胶(速高捷)包眼 1 d 后角膜上皮修复。

3 讨论

AMD 严重威胁着老年人的视力,可能是一种由多种因素共同作用而导致的疾病,因其发病机制尚不明确,从而缺乏有效治疗方法。邹海东等^[4]在上海市静安区曹家渡街道 50 岁以上人群中随机抽取 1063 人进行 AMD 患病率研究,研究表明 AMD 的患病率与年龄呈正相关,且渗出型 AMD 对视力的损害远大于萎缩型 AMD。渗出型 AMD 病变部位抑制血管生成与促进血管生成的平衡被打破,进而产生 CNV^[5]。渗出型 AMD 的治疗主要针对抑制 CNV 的生长及 CNV 的渗漏^[6]。VEGF 是启动新生血管生长的重要细胞因子。赵敏等^[7]采用酶联免疫吸附法测定房水中的 VEGF 及 VEGF165b 浓度,发现渗出型 AMD 患者房水中的 VEGF 浓度明显高于年龄相关性白内障患者。FORD 等^[8]通过实验证明 VEGF 是促进 CNV 形成的重要因素,进而形成渗出型 AMD。因此近几年来,抗 VEGF 药物治疗渗出型 AMD 成为焦点。

自康柏西普上市以来,在临床上迅速推广。康柏西普可以特异结合 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子,相对分子量约为 143 000,是 100% 人源化重组融合蛋白,包括人 VEGF-1 免疫球蛋白样区域 2、人 VEGF-2 免疫球蛋白样区域 3、4 及人 IgG1 的 Fc 段^[9]。重组人 IgG1 的 Fc 段能使康柏西普半衰期延长,从而延长药物作用时间^[10]。试验证明每次注射剂量 0.5 mg 和 2.0 mg 的治疗效果无差异^[11]。本研究选用 0.5 mg 作为试验用剂量。ZHANG 等^[12]研究表明康柏西普单次注射可以显著提高视力,未见全身不良反应及药物依赖毒性。本研究中玻璃体内注射康柏西普术后 1 周及 1 个月 BCVA 明显提高,3RA、3RV 明显下降,CMT 于术后 1 个月较术前显著下降。术后 3 个月时所有检查数据均较术前差异无统计学意义,由此可见单次玻璃体内注射康柏西普在 1 个月内疗效显著。

玻璃体内注射药物治疗眼部疾病常见的不良反应有结膜下出血、异物感、角膜上皮缺损、暂时性眼压升高、角膜水肿等^[13]。如注药时未遵守严格无菌操作或操作不当,可发生严重的眼部不良反应,如眼内炎、视网膜裂孔等,全身不良反应包括高血压、心力衰竭、休克等。本研究中未出现眼内炎、视网膜裂孔及全身不良反应。表明康柏西普治疗渗出型 AMD 具有良好的安全性。

OCT 是临床中常用的无创、非接触式影像检查技术,能在二维平面上直观地观察视网膜各层结构。

本研究应用蔡司 Cirrus 5000 OCT 进行黄斑区扫描检查,Cirrus 5000 OCT 通过视网膜的弧度计算患者正常 RPE 形态并确定为参考面,将实际测量的 RPE 平面与参考面相叠加,高出参考面的区域即确定为 RPE,进而可以定量分析 RPE 隆起的面积与容积,从而将随诊方式由二维平面推向三维。玻璃体内注药的有效性主要体现在视网膜结构的恢复和功能的改善。本研究中 3RA 和 3RV 在术后 1 周及 1 个月均较术前减少,且差异均有统计学意义,而 CMT 只在术后 1 个月时与术前差异有统计学意义,证明 RPE 隆起的面积及容积较 CMT 测量更为敏感。5RA 及 5RV 变化无统计学意义,可能与病例样本数少,扫描范围过大,病灶相对扫描范围过小,导致细小变化不能准确计算有关。

综上所述,短期内康柏西普注射治疗渗出型 AMD 能够显著提高视力,恢复视网膜结构,且具有良好的安全性,但本研究样本数有限,随访时间仅 3 个月,对于康柏西普的长期疗效及安全性仍需大样本、多中心随机临床对照试验进行研究。

参考文献

- [1] 沈降,孙慧敏. 年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗的研究[J]. 中国实用眼科杂志,2006,24(3):236-239.
- [2] CAMPOCHIARO PA, SOLOWAY P, RYAN SJ, MILLER JW. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration[J]. *Mol Vis*, 1999, 5: 34-38.
- [3] 张歆,任百超. 年龄相关性黄斑变性的治疗研究新进展[J]. 国际眼科杂志,2007,7(6):1674-1676.
- [4] 邹海东,张哲,许迅,汪枫桦,张世杰. 上海市静安区曹家渡街道年龄相关性黄斑变性的患病率调查[J]. 中华眼科杂志,2005,41(1):15-19.
- [5] CARMELIET P, JAIN RK. Angiogenesis in cancer and other disease[J]. *Nature*, 2000, 407(6801):249-257.
- [6] NG EW, ADAMIS AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Can J Ophthalmol*, 2005, 40(3):352-368.
- [7] 赵敏,白玉婧,王斌,梁建宏,赵明威,黎晓新,等. 年龄相关性黄斑变性及息肉状脉络膜血管病患者房水中不同亚型 VEGF 含量的测定[J]. 中华实验眼科杂志,2014,32(12):1084-1087.
- [8] FORD KM, D'AMORE PA. Molecular regulation of vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium[J]. *Mol Vis*, 2012, 18:519-527.
- [9] 何海燕,陈子林. 康柏西普治疗老年性黄斑变性的研究现状[J]. 国际眼科杂志,2015,15(8):1367-1369.
- [10] 邵彦,李筱荣. 抗血管内皮生长因子药物治疗年龄相关性黄斑变性的现状[J]. 眼科,2007,16(4):282-284.
- [11] LI X, XU G, WANG Y, XU X, LIU X, TANG S, 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.
- [12] ZHANG M, ZHANG J, YAN M, LUO D, ZHU W, KAISER PK, et al. A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(4):672-678.
- [13] SHEN W, LEE SR, ARAUJO J, CHUNG SH, ZHU L, GILLIES MC. Effect of glucocorticoids on neuronal and vascular pathology in a transgenic model of selective Müller cell ablation[J]. *Glia*, 2014, 62(7):1110-1124.
- [14] CARMEN AP, JAMES GF, JOEL SS. Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases[M]. New York: SLACK Incorporated, 1996:17-31.