

引文格式:宋晶,熊杰. 康柏西普玻璃体内注射治疗特发性脉络膜新生血管[J]. 眼科新进展,2020,40(2):169-172.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0040

【应用研究】

康柏西普玻璃体内注射治疗特发性脉络膜新生血管

宋晶 熊杰

【摘要】 目的 探究康柏西普玻璃体内注射治疗特发性脉络膜新生血管(idiopathic choroidal neovascularization,ICNV)的疗效。方法 选择2016年1月至2018年1月我院眼科收治的ICNV患者146例(146眼)纳入研究,所有患者均行玻璃体内注射康柏西普治疗,测量治疗前后最佳矫正视力(BCVA)、眼压、黄斑中心凹脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness,SFCT)及上侧脉络膜厚度(superior choroidal thickness,SCT)、下侧脉络膜厚度(inferior choroidal thickness,ICT)、鼻侧脉络膜厚度(nasal choroidal thickness,NCT)、颞侧脉络膜厚度(temporal choroidal thickness,TCT),观察并评价脉络膜新生血管(CNV)渗漏情况,比较患眼治疗前后BCVA、眼压及各区域脉络膜厚度,以及患眼及对侧眼脉络膜厚度差异。结果 与治疗前比较,患眼治疗后1 d、1个月时BCVA均显著提高(均为 $P<0.05$)。患眼治疗前后眼压比较差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。随访12个月时患眼渗漏区面积较治疗前均有下降,CNV渗漏治疗有效率为80.82%。治疗前患眼SFCT、NCT 2.2 mm、TCT 2.2 mm,TCT 3.45 mm均显著高于对侧眼(均为 $P<0.05$);治疗后12个月患眼各部位脉络膜厚度均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$)。治疗过程中及治疗后均未见严重不良反应发生。结论 玻璃体内注射康柏西普可改善ICNV患者视力,减少视网膜渗漏症状,降低SFCT,效果较好。

【关键词】 抗血管内皮生长因子;脉络膜新生血管;康柏西普;脉络膜厚度

【中图分类号】 R773.4

作者简介:宋晶,女,1984年10月出生,江苏连云港人,硕士,主治医师。联系电话:18961325165;E-mail:ssj-eyeye@163.com;ORCID:0000-0001-6696-8688

通信作者:熊杰,男,1973年出生,浙江人,主任医师。主要研究方向:白内障、眼底病。E-mail:18961325039@126.com;ORCID:0000-0001-8371-2596

收稿日期:2019-03-05

修回日期:2019-08-10

本文编辑:付中静

作者单位:222000 江苏省连云港市,连云港市第一人民医院眼科

脉络膜新生血管(CNV)可见于多种疾病,常见的包括年龄相关性黄斑变性、病理性近视、血管样条纹、中心性浆液性脉络膜视网膜病变及外伤等^[1]。特发性脉络膜新生血管(idiopathic choroidal neovascularization,ICNV)多发于较为年轻的患者,发病率仅次于高度近视及年龄相关性黄斑变性^[2-3]。ICNV的发生可伴有视力下降,严重影响患者的日常生活及工作质量。目前研究认为,血管内皮生长因子(VEGF)在CNV发病机制中扮演关键角色,抗VEGF治疗逐渐成为治疗CNV的重要手段,目前抗VEGF治疗已被推荐为多种CNV的一线治疗用药^[4-5]。康柏西普是利用一种重组融合蛋白,可竞争性抑制VEGF与受体结合阻止VEGF家族的激活,从而达到抑制细胞增殖及血管新生的目的。既往关于康柏西普用于CNV治疗方面的报道较多,但其在ICNV治疗中的效果及对其脉络膜厚度影响的相关研究较少。本研究回顾性分析我院采用康柏西普治疗的ICNV患者的临床资料,比较治疗前后患者视力变化、黄斑区CNV形态及黄斑中心凹脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness,SFCT),评价康柏西普治疗ICNV的疗效及安全性,旨在为ICNV的治疗方法选择提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1月至2018年1月我院眼科收治的146例(146眼)ICNV患者资料,其中

男74例,女72例,年龄32~49(40.12±5.66)岁,入组患者均对本研究知情并签署同意书。纳入标准:年龄<50岁;屈光度<-6.00 D;眼底检查可见黄斑区存在类圆形或圆形病灶;光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)仪或光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography,OCTA)检查可见活动性CNV存在,伴有视网膜下液或视网膜水肿;荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA)检查可见黄斑中心凹下CNV伴渗漏;临床资料完整。排除标准:由外伤、遗传性疾病、血管样条纹、脉络膜炎等引起的CNV患者;有玻璃体视网膜手术史者;全身或眼部存在免疫相关性疾病者;既往接受相关治疗的ICNV患者。

1.2 治疗方法 所有患者均接受玻璃体内注射康柏西普,治疗前均被告知治疗流程及潜在风险,由患者及家属签署知情同意书。注射前3 d患眼采用左氧氟沙星滴眼液(可乐必妥,国药准字J20100046,日本参天制药株式会社)滴眼,每天4次。玻璃体内注射在无菌手术室进行,患眼球后麻醉,采用100 g·L⁻¹聚维酮碘棉棒进行眼睑及周围皮肤的消毒,铺巾后采用开睑器开睑,使用50 g·L⁻¹聚维酮碘冲洗结膜囊,留置90 s后采用生理盐水冲洗。于颞下角膜缘后4 mm处垂直于巩膜向睫状体平坦部进针,推送0.5 mg(0.05 mL)康柏西普注射液(国药准字S20130012,成都康弘生物科技有限公司),出针后压迫穿刺点10 s,指测眼压正常,观察是否存在玻璃体

积血及药物返流,检查有无光感,无异常后给予妥布霉素地塞米松眼膏(碘必殊,ALCON CUSI 公司生产)包扎。注射4 h后打开敷料,给予左氧氟沙星滴眼液滴眼,每天4次,连用3 d。

注射后1 d、1个月时进行门诊随访,检查患者眼压、眼底及视力变化情况,观察是否有眼压升高、葡萄膜炎、视网膜裂孔、视网膜脱落等情况;根据OCT及FFA检查结果决定是否需再次治疗。

1.3 检查方法 观察治疗前及治疗后1 d、1个月时眼压、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA);分别于治疗前和治疗后12个月时进行OCT检查,测定患者各部位脉络膜厚度;于治疗后12个月时行FFA检查观察CNV渗漏情况。

1.3.1 BCVA 检查 采用国际标准视力表检查患者BCVA,最终结果换算为logMAR视力。

1.3.2 FFA 检查 采用德国海德堡FFA造影机进行检查,检查前明确患者血压、肝肾功能及心电图检查结果有无异常。检查前30 min,向待测眼结膜囊滴入复方托吡卡胺滴眼液散瞳,每5 min一次;充分散瞳后在暗室内进行以下检查:(1)将4.5 mL 无菌生理盐水与0.1 mL 100 g · L⁻¹荧光素钠溶液混合,吸入注射器内备用;(2)预备造影机,帮助患者调整坐位,予以头部固定,位置合适后先进行眼底普通造影,再加用激发滤光片及栅滤光片进行照相;(3)将准备好的荧光素钠稀释液于受试者肘部静脉注射,观察10 min无异常后,开始摄片。根据检查结果评价CNV处渗漏情况。渗漏停止:病灶处CNV不再渗漏或仅轻微染色;渗漏减少:CNV渗漏面积减少50%;渗漏持续:CNV渗漏面积减少小于50%;渗漏增加:CNV渗漏面积较治疗前增加。渗漏停止及渗漏减少定义为治疗有效,治疗有效率=治疗有效例数/总例数×100%。

1.3.3 OCT 检查 采用德国Zeiss Model 5000型OCT,选择加强深度成像模式,受检者取坐位或站位,将下颌及额部固定于下颌托及额托,适当调整眼部位置,在未散瞳状态下扫描黄斑区。采用视网膜厚度分析软件将黄斑区分为9个区域,分别为内环、中环及外环,内环1 mm区域内平均厚度值定义为SFCT,中环(2.2 mm)及外环(3.45 mm)分别被分为

上侧脉络膜厚度(superior choroidal thickness, SCT)、下侧脉络膜厚度(inferior choroidal thickness, ICT)、鼻侧脉络膜厚度(nasal choroidal thickness, NCT)、颞侧脉络膜厚度(temporal choroidal thickness, TCT)4个区域,由此获得SFCT、NCT 2.2 mm、TCT 2.2 mm、SCN 2.2 mm、ICT 2.2 mm、NCT 3.45 mm、TCT 3.45 mm、SCN 3.45 mm、ICT 3.45 mm 9个区域的脉络膜厚度^[6]。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0对数据进行统计学分析,计量资料以频数及率表示,组间比较行卡方检验,计数资料以均数±标准差表示。治疗前后比较先行重复测量方差分析,有意义者再采用配对样本 t 检验;患眼及对侧眼比较行独立样本 t 检验。检验水准: $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者治疗前后BCVA变化 患者治疗前BCVA为0.10~1.00(0.84±0.21)logMAR;治疗后1 d、1个月BCVA分别为(0.66±0.20)logMAR及(0.65±0.19)logMAR,与治疗前比较,治疗后1 d、1个月时BCVA均明显提高(均为 $P<0.05$);治疗后1 d与1个月BCVA比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 患者治疗前后眼压变化 患者治疗前眼压为(15.86±1.74)mmHg(1 kPa=7.5 mmHg);治疗后1 d、1个月眼压分别为(16.02±1.66)mmHg、(15.96±1.78)mmHg,治疗前及治疗后各时间点眼压比较差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$);治疗后1 d与1个月时眼压差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 FFA 检查结果 随访12个月时患者黄斑部渗漏停止、减轻、仍持续者分别为49例、69例、28例,治疗有效率为80.82%。

2.4 患者治疗前患眼及对侧眼脉络膜厚度比较 入组患者中患眼SFCT、NCT 2.2 mm、TCT 2.2 mm、TCT 3.45 mm均显著高于对侧眼,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$);患眼与对侧眼SCT 2.2 mm、ICT 2.2 mm、NCT 3.45 mm、SCT 3.45 mm、ICT 3.45 mm比较,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。见表1。

表1 治疗前患眼及对侧眼各部位脉络膜厚度比较 (x̄±s)

组别	SFCT/ μ m	NCT 2.2 mm/ μ m	TCT 2.2 mm/ μ m	SCT 2.2 mm/ μ m	ICT 2.2 mm/ μ m	NCT 3.45 mm/ μ m	TCT 3.45 mm/ μ m	SCT 3.45 mm/ μ m	ICT 3.45 mm/ μ m
患眼	320.15±40.12	266.45±45.28	288.14±38.51	284.61±44.26	255.61±45.14	211.45±35.62	246.85±38.27	266.54±35.14	254.12±48.51
对侧眼	266.75±30.42	238.10±33.07	245.51±38.61	275.61±35.62	257.51±30.12	212.74±30.77	201.13±42.15	269.71±32.14	250.12±40.13
t 值	12.683	6.046	9.348	1.894	0.419	0.328	9.603	0.796	0.759
P 值	0.000	0.000	0.000	0.059	0.676	0.743	0.000	0.427	0.448

2.5 治疗前及治疗后12个月患眼脉络膜厚度比较 治疗后12个月患眼SFCT、NCT 2.2 mm、TCT 2.2 mm、SCT 2.2 mm、ICT 2.2 mm、NCT 3.45 mm、TCT

3.45 mm、SCT 3.45 mm、ICT 3.45 mm均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$)。见表2。

表 2 治疗前与治疗后 12 个月患眼各部位脉络膜厚度比较

组别	SFCT/ μm	NCT 2.2 mm/ μm	TCT2.2 mm/ μm	SCT 2.2 mm/ μm	ICT 2.2 mm/ μm	NCT 3.45 mm/ μm	TCT 3.45 mm/ μm	SCT 3.45 mm/ μm	ICT 3.45 mm/ μm
治疗前	320.15 \pm 40.12	266.45 \pm 45.28	288.14 \pm 38.51	284.61 \pm 44.26	255.61 \pm 45.14	211.45 \pm 35.62	246.85 \pm 38.27	266.54 \pm 35.14	254.12 \pm 48.51
治疗后 12 个月	264.71 \pm 55.42	226.53 \pm 48.63	241.12 \pm 40.23	244.61 \pm 42.15	211.43 \pm 41.75	188.96 \pm 41.27	210.41 \pm 35.29	231.01 \pm 34.10	202.33 \pm 46.52
t 值	13.878	10.167	14.281	11.071	12.161	6.995	11.848	12.273	13.034
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.6 随访期间 SFCT 变化趋势分析 绘制随访期间患眼 SFCT 变化趋势图可见,随时间延长,整体比较患眼 SFCT 显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);对侧眼不同时间点比较差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$);治疗前及治疗后 1 个月、3 个月、6 个月时患眼与对侧眼比较差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$);治疗后 9 个月、12 个月时患眼与对侧眼比较差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$),见图 1。

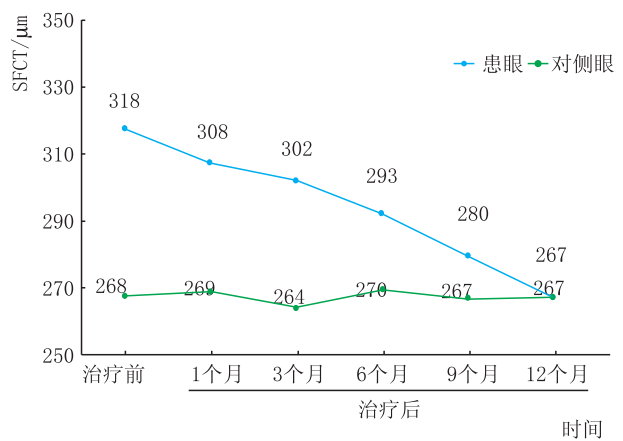


图 1 患眼及对侧眼不同时间点 SFCT 变化情况

2.7 并发症 治疗后 2 例出现结膜下轻微出血,未进行特殊处理,于治疗后 2 周完全吸收。随访期间未出现视网膜裂孔、视网膜脱离、眼内炎及眼压持续升高等治疗相关严重并发症,未见全身不良反应发生。

3 讨论

ICNV 可引发视力下降及视网膜渗出,若长期发展不加以干预可造成永久性视物变形,严重者甚至视力丧失。本研究对康柏西普治疗后患者视力情况进行分析,结果显示,治疗后患者视力有所改善,提示康柏西普对于改善 ICNV 患者视力具有一定效果;采用 FFA 观察 CNV 出血、渗出情况,结果显示,治疗后渗出病例显著减少,治疗有效率达 80.82%,提示康柏西普在改善患者视力、减少渗漏等方面具有较好的效果,与朱磊等^[7]报道结果相似。本研究使用的康柏西普是一种可溶性重组 VEGF 受体,可通过竞争性结合 VEGF 亚型,减少内皮细胞促血管生成,抑制血管渗漏及新生血管形成,提高患者视力,降低血管渗漏发生^[8]。

脉络膜作为视网膜主要营养供应来源,其正常结构及功能改变可引发眼部功能的变化,因此,黄斑区脉络膜厚度变化可能是预测病情发展程度、评价治疗效果的有利指标^[9]。既往国外一项研究证实,抗 VEGF 药物可明显降低 CNV 患者黄斑区脉络膜厚度^[10]。本研究采用 OCT 进行脉络膜厚度的测量,并对黄斑区中心及距中心环状距离内的变化情况进行分析,比较治疗前患眼及对侧眼各部位脉络膜厚度,结果显示,与对侧眼相比,患眼 SFCT、NCT 2.2 mm、TCT 2.2 mm、TCT 3.45 mm 均存在一定程度升高,提示 ICNV 可存在黄斑区脉络膜不同程度加厚现象,与既往诸多报道一致^[11-12]。本研究观察康柏西普治疗前后患眼脉络膜厚度,结果显示,患者不同部位黄斑区脉络膜厚度均显著降低,提示康柏西普可能通过降低患者黄斑区脉络膜厚度以提高患者视力;与对侧眼比较,患眼治疗前及治疗后 1 个月、3 个月、6 个月时脉络膜厚度有差异,而治疗后 9 个月、12 个月时无明显差别,提示康柏西普在治疗后 9 个月时已达到较为理想的治疗效果。既往关于康柏西普在治疗 ICNV 患者脉络膜厚度方面的研究较少。Kiernan 等^[13]证实玻璃体内注射 VEGF 可显著降低近视性 CNV 患者 SFCT,改善患者视力,与本研究结果相似。玻璃体内注射抗 VEGF 药物也具有一过性眼压升高、感染、出血、青光眼等风险,本研究中仅 2 例患者出现结膜下轻微出血症状,提示安全性尚可。尽管如此,玻璃体内注射之前对患者眼部病理情况进行综合性检查非常重要。

综上,玻璃体内注射康柏西普可改善 ICNV 患者视力,减少视网膜渗漏症状,降低 SFCT,效果较好。

参考文献

[1] 占宗议,李梓敬,丁小燕. 病理性近视继发脉络膜新生血管诊疗现状与进展[J]. 中华眼底病杂志,2016,32(1):104-107.
ZHAN Z Y, LI Z J, DING X Y. Choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: a recent update on diagnosis and treatment[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2016, 32(1): 104-107.

[2] WANG Q, CHAN S Y, JONAS J B, WEI W B. Optical coherence tomography angiography in idiopathic choroidal neovascularization[J]. Acta Ophthalmol, 2016, 94(4):415-417.

[3] 王林妮,李志清. 应用 OCT 血管成像技术随访雷珠单抗治疗特发性脉络膜新生血管一例[J]. 中华实验眼科杂志,2016,34(3):217-218.
WANG L N, LI Z Q. Application of OCT angiography in the treatment of idiopathic choroidal neovascularization with ranibizumab in one case[J]. Chin J Exp Surg, 2016, 34(3): 217-218.

[4] 靖鹏举,李海威,崔静,朱冬梅. 抗 VEGF 药物治疗特发性 CNV 的效果及对眼压、BCVA、mfERG 的影响[J]. 国际眼科杂志, 2018,18(2):353-355.
JING P J, LI H W, CUI J, ZHU D M. Analysis on the effect of

- anti-VEGF drugs on IOP, BCVA and mfERG changes in patients with idiopathic CNV [J]. *Int Eye Sci*, 2018, 18(2): 353-355.
- [5] 程子芳, 王海燕, 王雨生. 抗血管内皮生长因子药物治疗新生血管性老年性黄斑变性应答不良及无应答现象机制研究的进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(2): 199-202.
- CHENG Z F, WANG H Y, WANG Y S. Progress in the study of anti-vascular endothelial growth factor application for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and the mechanism of poor and non-response [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2017, 33(2): 199-202.
- [6] LIU B, LI B, ZHANG J. Optical coherence tomography angiography of pathological myopia sourced and idiopathic choroidal neovascularization with follow-up [J]. *Medicine*, 2016, 95(14): e3264.
- [7] 朱磊, 田晓燕, 刘涛. 玻璃体内注射康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床观察 [J]. *眼科新进展*, 2017, 37(5): 473-476.
- ZHU L, TIAN X Y, LIU T. Intravitreal injection of conbercept for wet age-related macular degeneration [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(5): 473-476.
- [8] YIN H, FANG X, MA J, CHEN M, YANG Y, GUO S. Idiopathic choroidal neovascularization; intraocular inflammatory cytokines and the effect of intravitreal ranibizumab treatment [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 31880.
- [9] HWANG D E, RYOU J H, OH J R, HAN J W, PARK T K, KIM H S. Anti-human VEGF rebody effectively suppresses choroidal neovascularization and vascular leakage [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152522.
- [10] PENG Y, ZHANG X, MI L, LIU B, ZUO C, LI M, *et al*. Efficacy and safety of conbercept as a primary treatment for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy [J]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1): 87.
- [11] PADRÓN-PÉREZ N, ARIAS L, RUBIO M, LORENZO D, GARCÍA-BRU P, CATALÀ-MORA J, *et al*. Changes in choroidal thickness after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor in pachychoroid neovascularopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(2): 111-117.
- [12] CHENG Y, SHI X, QU J F, ZHAO M W, LI X X. Comparison of the 1-year outcomes of conbercept therapy between two different angiographic subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(21): 2610-2616.
- [13] KIERNAN D F, MIELER W F. Intraocular corticosteroids for posterior segment disease: 2012 update [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(12): 1679-1694.

Intravitreal injection of Conbercept in treatment of patients with idiopathic choroidal neovascularization

SONG Jing, XIONG Jie

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: XIONG Jie, E-mail: 18961325039@126.com

[Abstract] Objective To investigate the curative effect of intravitreal injection of Conbercept in the treatment of idiopathic choroidal neovascularization (ICNV). **Methods** Totally 146 ICNV patients (146 eyes) admitted to our Ophthalmology Department from January 2016 to January 2018 were enrolled in the study. All patients underwent intravitreal injection of Conbercept. The best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), subfoveal choroidal thickness (SFCT), superior choroidal thickness (SCT), inferior choroidal thickness (ICT), nasal choroidal thickness (NCT) and temporal choroidal thickness (TCT) before and after treatment were measured. Leakage condition of choroidal neovascularization (CNV) was observed and evaluated. BCVA, IOP and choroidal thickness in each region, and difference in choroidal thickness between affected eyes and contralateral eyes were compared before and after treatment. The choroidal thickness of the affected eye and contralateral eye were compared. **Results** Compared with that before treatment, BCVA of the affected eyes significantly improved at 1 day and 1 month after treatment (both $P < 0.05$). There were no significant differences in IOP of the affected eyes before and after treatment (both $P > 0.05$). The leakage area of the affected eyes decreased after 12 months of follow-up. The response rate of CNV leakage treatment was 80.82%. The SFCT, NCT 2.2 mm, TCT 2.2 mm and TCT 3.45 mm of the affected eyes were significantly higher than those of the contralateral eyes (all $P < 0.05$). Compared with that before treatment, the choroidal thickness in all sites of affected eyes significantly decreased at 12 months after treatment (all $P < 0.05$). There were no serious adverse reactions during or after treatment. **Conclusion** Intravitreal injection of Conbercept can improve the visual acuity of ICNV patients, reduce the symptoms of retinal leakage, and reduce SFCT that has a good effect.

[Key words] anti-vascular endothelial growth factor; choroidal neovascularization; Conbercept; choroidal thickness