

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

董永孝, 关小荣, 韩文涛, 马 艳, 赵 金, 吕菊迎

咸阳市第一人民医院 眼科, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 评估康柏西普眼用注射液联合小剂量曲安奈德注射液治疗渗出型老年性黄斑变性的临床疗效。**方法** 选取2012年1月—2015年1月在咸阳市第一人民医院眼科就诊并住院治疗的74例渗出型老年性黄斑变性患者,共80只眼。将所有患者以就诊单双号为标准对患者进行分组,其中单号为对照组,双号为治疗组,每组各37例40只眼。对照组球内注射曲安奈德注射液,0.1 mL/次,1次/d。治疗组球内注射曲安奈德注射液减量至0.025 mL/次基础上球内注射康柏西普眼用注射液,0.05 mL/次,1次/月。两组均连续治疗3个月。观察两组视力改善和黄斑部荧光渗漏及遮蔽荧光改善的临床疗效,同时比较两组治疗前后与治疗1、2、3个月黄斑中心凹视网膜厚度、最佳矫正视力、眼压值和生活质量评分。**结果** 治疗3个月后,对照组和治疗组视力改善和黄斑部荧光渗漏及遮蔽荧光改善的总有效率分别为80.00%、95.00%,75.00%、92.50%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗3个月后两组黄斑中心凹视网膜厚度、最佳矫正视力、眼压值比较差异具有统计学意义($P < 0.01$ 、 0.05)。治疗后两组除读和精细工作外其他各项指标均有明显变化($P < 0.05$ 、 0.01)。治疗组第1、2、3个月远视力等、调节能力、读和精细工作、日常生活能力评分均显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 康柏西普眼用注射液联合小剂量曲安奈德注射液治疗渗出型老年性黄斑变性具有较好的临床效果,能有效改善患者视功能,提升生活质量,且不良反应少,安全性较高,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 康柏西普眼用注射液; 曲安奈德注射液; 渗出型老年性黄斑变性

中图分类号: R988.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)03-0358-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.03.021

Clinical observation of conbercept combined with triamcinolone acetonide in treatment of exudative age-related macular degeneration

DONG Yong-xiao, GUAN Xiao-rong, HAN Wen-tao, MA Yan, ZHAO Jin, LÜ Ju-ying

Department of Ophthalmology, The First People's Hospital of Xianyang City, Xianyang 712000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Conbercept Ophthalmic Injection combined with Triamcinolone Acetonide Injection in treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD). **Methods** Patients (74 cases, 80 eyes) with exudative AMD in Department of Ophthalmology of The First People's Hospital of Xianyang City from January 2012 to January 2015 were divided into control and treatment groups according to the visiting single or even numbers, and each group had 37 cases or 40 eyes. The patients in the control group were intraocular injection administered with Triamcinolone Acetonide Injection, 0.1 mL/time, once daily. The patients in the treatment group were intraocular injected with Conbercept Ophthalmic Injection on the basis of control group with Triamcinolone Acetonide Injection 0.025 mL/time, 0.05 mL/time, once monthly. The patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies of vision improvement and improvement of fluorescence leakage and shading in the macular were evaluated. And thickness of the retina, the best corrected visual acuity, intraocular pressure, quality of life in two groups before treatment and after treatment for 1, 2, and 3 months were compared. **Results** After treatment, the efficacy of vision improvement and improvement of fluorescence leakage and shading in the macular in the control and treatment groups were 80.00%, 95.00%, 75.00%, and 92.50%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 3 months, thickness of the retina and the best corrected visual acuity in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.01$). But there was no significant difference on intraocular pressure between two groups. After treatment, quality of life indexes except reading and fine work in two groups had obvious changes, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$, 0.01). After

收稿日期: 2015-10-26

作者简介: 董永孝 (1980—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为白内障及眼内屈光。Tel: 13772571705 E-mail: dyx1377@sina.com

treatment in the 1st, 2nd, and 3rd month, distant visual acuity, adjustment ability, reading and fine work, and daily life ability score in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Conbercept Ophthalmic Injection combined with Triamcinolone Acetonide Injection has clinical curative effect in the treatment of AMD, can effectively improve the visual function, improve the quality of life, and less adverse reaction, high security, which has a certain clinical application value.

Key words: Conbercept Ophthalmic Injection; Triamcinolone Acetonide Injection; exudative age-related macular degeneration

根据病理类型老年性黄斑变性包括渗出型和萎缩型两类,前者视力损伤较前者更为明显。促进出血及渗出的吸收,保存或逐步改善患者视功能,阻止病情进展发展至中期或晚期,甚至失明是临床治疗渗出型老年性黄斑变性的重点方向^[1]。目前,维生素B、C、E以及芦丁、活血化瘀中药在临床应用较多,在促进出血及渗出吸收中效果较佳,但疗效发挥较慢^[2]。除以上药物外抗VEGF(血管内皮生长因子)眼内注射药、激光光动力学疗法、经瞳温热疗法等应用较多。康柏西普作为新一代抗VEGF融合蛋白,在改善病渗出型老年性黄斑变性患者视功能中疗效较佳。但此药虽能迅速改善患者视功能,但多治标不治本,加之激光光动力学疗法、经瞳温热疗法等治疗价格较高且易复发,目前尚未普及应用^[3-4]。因此若需从根本上改善患者病情,需结合患者病情给予联合用药治疗。近年来,研究发现抗新生血管药物疗法能显著抑制新生血管形成,曲安奈德属长效糖皮质激素类药,能抑制新生血管形成且在减轻渗出型老年性黄斑变性患者炎症反应中疗效确切^[5]。基于患者角度,本研究将康柏西普联合曲安奈德联合用于渗出型老年性黄斑变性临床治疗,在改善患者病情和视功能方面取得了显著的疗效,且治疗期间不良反应较少,安全性较高。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年1月—2015年1月在咸阳市第一人民医院眼科就诊并住院治疗的74例渗出型老年性黄斑变性患者,共80只眼。所有患者均经吲哚青绿血管造影检查证实,并符合1986年成都第二届全国眼底病学术讨论会《老年性黄斑变性临床诊断标准》^[6],且均为首次治疗;同时排除吲哚青绿血管造影结果不支持诊断,或其他黄斑病变,或眼底检查难以与老年性黄斑变性区分,或不接受本治疗患者。

74例患者中,男44例46只眼,女30例34只眼;年龄46~84岁,平均年龄(65.6±0.5)岁;视力:≤0.02者11只眼,0.03~0.10者32只眼,0.10~0.12者37只眼;受教育程度:小学及以下者17例,中学或中专者43例,大专及以上学历者14例。患者知

情同意并签署知情同意书。

1.2 分组

将所有患者以就诊单双号为标准对患者进行分组,其中单号为对照组,双号为治疗组,每组各37例40只眼。其中对照组男21例22只眼,女16例18只眼;年龄46~83岁,平均年龄(66.3±0.7)岁;视力:≤0.02者5只眼,0.03~0.10者17只眼,0.10~0.12者18只眼;受教育程度:小学及以下者8例,中学或中专者22例,大专及以上学历者7例。治疗组男23例24只眼,女14例16只眼;年龄47~84岁,平均年龄(66.8±0.5)岁;视力:≤0.02者6只眼,0.03~0.10者15只眼,0.10~0.12者14只眼;受教育程度:小学及以下者9例,中学或中专者21例,大专及以上学历者7例。两组一般资料比较无显著差异,符合对照研究条件,具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组球内注射曲安奈德注射液(意大利百时美施贵宝公司生产,规格1 mL:40 mg,产品批号111013),0.1 mL/次,1次/d。治疗组球内注射曲安奈德注射液减量至0.025 mL/次基础上球内注射康柏西普眼用注射液(成都康弘生物科技有限公司生产,规格10 mg/mL,0.2 mL/支,产品批号110921),0.05 mL/次,1次/月。两组均连续治疗3个月。

1.4 疗效判断标准

1.4.1 视力改善疗效判断 根据文献报道^[6],并以SneHen视力表为标准进行判断。显效:与治疗前比较视力提高2行或以上。有效:与治疗前比较视力提高1行或视力由有光感提高到0.1。无效:与治疗前比较视力无明显变化或有下降。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 黄斑部荧光渗漏及遮蔽荧光疗效判断 根据文献报道^[6],并结合眼底血管造影图像进行判断。显效:黄斑部荧光渗漏及遮蔽荧光完全消失或减少>50%。有效:以上症状减少10%~50%。无效:以上症状减少<10%或无明显变化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 黄斑中心凹视网膜厚度 治疗前及治疗后

每月均采用 OCT-1000 型检测仪测量患者黄斑中心凹视网膜厚度。

1.5.2 最佳矫正视力 治疗前及治疗后每月均根据患者视功能情况,由专业医师测试最佳矫正视力。

1.5.3 眼压值 治疗前及治疗后每月均采用非接触眼压计测量眼压值(NCT)。

1.5.4 生活质量评分 治疗前及治疗后每月均采用中文译本低视力者生存质量量表(CLVQOL)^[7]对两组患者(1)远视力、移动、光感;(2)调节能力;(3)读和精细工作;(4)日常生活能力4个方面情况进行评定,满分100分,得分越高表明各自能力越高。

1.6 不良反应观察

详细观察患者治疗期间不良反应情况并给予针对性处理,同时所有患者均行为期6个月的随访,进一步了解近期不良反应及复发情况。

1.7 统计学方法

所有数据均录入 Excel 记录,应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后两组视力均有明显改善,治疗第1、2个月两组视力改善总有效率比较差异不大。治疗3个月后,对照组和治疗组视力改善的总有效率分别为80.00%、95.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

治疗3个月后,对照组和治疗组黄斑部荧光渗漏及遮蔽荧光改善的总有效率分别为75.00%、92.50%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.2 两组黄斑中心凹视网膜厚度、最佳矫正视力及眼压值变化比较

治疗前,两组黄斑中心凹视网膜厚度、最佳矫正视力及眼压值比较无差异。治疗3个月后两组黄斑中心凹视网膜厚度、最佳矫正视力、眼压值比较差异具有统计学意义($P < 0.01$ 、 0.05),见表3。

2.3 两组生活质量评分比较

治疗前两组生活质量指标(远视力等、调节能力、读和精细工作、日常生活能力)评分比较差异

表 1 两组视力改善临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies of vision improvement between two groups

组别	n/例	观察时间	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	第1个月	19	16	5	87.50
		第2个月	20	16	4	90.00
		第3个月	16	16	8	80.00
治疗	40	第1个月	21	15	4	90.00
		第2个月	22	15	3	92.50
		第3个月	24	14	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组黄斑部荧光渗漏及遮蔽荧光改善临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacies of improvement of fluorescence leakage and shading in macular between two groups

组别	n/例	观察时间	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	第1个月	18	18	4	90.00
		第2个月	22	13	5	87.50
		第3个月	21	9	10	75.00
治疗	40	第1个月	21	17	2	95.00
		第2个月	20	18	2	95.00
		第3个月	18	19	3	92.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组黄斑中心凹视网膜厚度、最佳矫正视力及眼压值变化的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 3 Comparison on thickness of retina, best corrected visual acuity, and intraocular pressure between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	黄斑中心凹视网膜厚度/ μm	最佳矫正视力	眼压值/mmHg
对照	治疗前	391.65 $\pm$ 109.41	0.12 $\pm$ 0.08	14.34 $\pm$ 4.62
	第1个月	352.53 $\pm$ 15.75*	0.13 $\pm$ 0.03	18.25 $\pm$ 8.23*
	第2个月	302.63 $\pm$ 12.86**	0.19 $\pm$ 0.09**	16.21 $\pm$ 6.32
	第3个月	238.78 $\pm$ 15.36**	0.22 $\pm$ 0.11**	17.62 $\pm$ 2.03**
治疗	治疗前	392.78 $\pm$ 107.21	0.10 $\pm$ 0.01	14.33 $\pm$ 4.56
	第1个月	338.78 $\pm$ 14.85* Δ	0.12 $\pm$ 0.05*	20.15 $\pm$ 9.45**
	第2个月	280.67 $\pm$ 13.46** Δ	0.22 $\pm$ 0.06**	19.68 $\pm$ 11.21*
	第3个月	219.12 $\pm$ 12.81** $\Delta\Delta$	0.32 $\pm$ 0.12** $\Delta\Delta$	18.57 $\pm$ 8.76* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ (1 mmHg=133 Pa)* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ vs control group in the same time of treatment (1 mmHg=133 Pa)

不大。治疗后两组除读和精细工作外其他各项指标均有明显变化 ($P < 0.05$, 0.01); 治疗组第1、2、3个月远视力等、调节能力、读和精细工作、日常生活能力评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组不良反应比较

两组患者均进行为期6个月的随访, 随访率100%, 无1例失访。治疗期间观察及随访发现, 两组均未发生眼内炎、视网膜脱落等严重并发症, 或皮肤光毒性反应及全身不良反应。其中对照组腰酸背痛5例, 一过性视力下降3例, 黄斑出血2例, 其他1例(主要为眼压升高), 不良反应率29.73%;

治疗组发生腰酸背痛2例, 一过性视力下降、黄斑出血各1例, 不良反应率5.41%。两组不良反应率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表5。

3 讨论

老年性黄斑变性多病发于45岁以上人群, 患者多为双眼先后发病, 随之视力急促下降并伴有暗点挡住视野, 严重影响视力, 该病病因尚未明确, 临床也尚无明确有效的治疗方案或手段。渗出型老年性黄斑变性是老年性黄斑变性的一种, 病变主要经渗出前、渗出、结痂3个过程, 早期临床主要表现为视网模糊、视网扭曲变形^[8]。大多数患者视功能

表4 两组生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 4 Comparison on quality of life between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	远视力等/分	调节能力/分	读和精细工作/分	日常生活能力/分
对照	治疗前	39.12 $\pm$ 2.48	12.42 $\pm$ 1.03	11.32 $\pm$ 3.01	31.52 $\pm$ 2.68
	第1个月	42.33 $\pm$ 2.52**	14.23 $\pm$ 3.07**	12.18 $\pm$ 2.17	35.23 $\pm$ 2.92**
	第2个月	45.68 $\pm$ 2.81**	19.86 $\pm$ 2.81**	14.12 $\pm$ 2.54**	40.18 $\pm$ 2.89**
	第3个月	50.08 $\pm$ 3.01**	24.36 $\pm$ 3.08**	17.85 $\pm$ 3.17**	45.26 $\pm$ 3.62**
治疗	治疗前	38.23 $\pm$ 2.52	12.12 $\pm$ 1.01	11.68 $\pm$ 3.23	31.46 $\pm$ 2.71
	第1个月	46.33 $\pm$ 2.18** Δ	17.81 $\pm$ 5.36** Δ	13.25 $\pm$ 2.26* Δ	39.74 $\pm$ 2.87** Δ
	第2个月	50.12 $\pm$ 2.72** Δ	25.08 $\pm$ 4.26** Δ	16.85 $\pm$ 2.17** Δ	44.25 $\pm$ 3.02** Δ
	第3个月	55.45 $\pm$ 3.06** Δ	30.12 $\pm$ 3.01** Δ	20.18 $\pm$ 2.54** Δ	47.85 $\pm$ 3.45** Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: $\Delta P < 0.05$ (1 mmHg=133 Pa)* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment (1 mmHg=133 Pa)

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腰酸背痛/例	一过性视力下降/例	黄斑出血/例	眼内压升高/例	不良反应率/%
对照	40	5	3	2	1	29.73
治疗	40	2	1	1	0	10.81*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

明显降低,且伴有阅读、色觉等异常。原因可能是当视网膜、色素上皮有浆状或有血液渗出时,眼部中心视力则会急速下降,眼底可见黄斑部视网膜下新生血管膜,神经性上皮浆状性脱离,出血可位于视网膜色素上皮、神经上皮或神经上皮内,视网膜下出血量大而急,可突破视网膜内界膜进入玻璃体内,促使视野模糊。患者久治不愈,黄斑病变则易瘢痕化,对患者视功能和日常生活影响更大。

治疗渗出型老年性黄斑变性主要有中西医结合药物治疗、经瞳孔温热疗法等,但前者疗效慢,后者易破坏眼部血管组织,且复发率较高。有研究表明,渗出型老年性黄斑变性主因新生血管发生异常并在黄斑部视网膜下生长而致病,进而引发视网膜水肿、出血,最终导致患者视功能受损^[9]。曲安奈德属肾上腺皮质激素类药,在抑制新生血管形成中具有显著的疗效。但长期使用易引起眼内压升高等并发症,临床用药应引起重视。近年来,医疗技术的发展,玻璃体内注射 VEGF 治疗技术不断提高并在临床广泛应用。康柏西普属新一代抗 VEGF 融合蛋白,是生物 1 类新药,其在抗血管内皮生长因子、抑制病理性血管生成具有显著的疗效。研究表明,康柏西普能特异性结合 VEGF,且具有亲和力强、多靶点、作用时长等优势,在治疗渗出型老年性黄斑变性中疗效显著^[10]。其虽能有效地改善渗出型老年性黄斑变性患者黄斑渗血等病症,但在阻止患者视力下降方面的疗效却欠佳。综合曲安奈德抑制新生血管、改善视力和康柏西普抑制 VEGF 活性,缓解眼充血、眼内严重等优势,将其联合用于渗出型老年性黄斑变性的临床治疗可取得显著的疗效。

本研究结果显示,治疗后 3 个月治疗组视力、黄斑部荧光渗漏及遮蔽荧光改善总有效率均显著高于对照组 ($P<0.05$)。提示联合用药能显著改善渗出型老年性黄斑变性患者视功能和临床症状,疗效确切。从治疗后 1~3 个月该组黄斑中心凹视网膜厚度、最佳矫正视力值看,前者每月平均值均显著低于对照组 ($P<0.05$),后者治疗 3 个月后平均值显著低于对照组 ($P<0.05$)。提示联合用药对改善黄斑中心凹视网膜厚度疗效更佳,且患者矫正视力逐步提升。治疗后 1~3 个月该组患者生活质量各指标值均显著高于对照组 ($P<0.05$)。提示联合用药治

疗下,患者视功能逐步恢复,临床症状逐步改善,其各方面生活、功能质量也得以显著提升。另外,两组虽均无严重并发症发生,但该组轻微并发症率明显低于对照组 ($P<0.05$)。提示联合用药治疗渗出型老年性黄斑变性不良反应轻、少,安全性较高。

综上所述,康柏西普作为新一代抗 VEGF 融合蛋白,能特异性结合 VEGF,对改善渗出型老年性黄斑变性患者病理性症状,缓解或阻止患者病情。而曲安奈德能有效抑制新生血管形成,能有效减轻因新生血管病发压迫眼部组织或神经,进而减轻或阻止因此给患者视功能带来的损伤。两者联合使用对改善渗出型老年性黄斑变性患者视功能和病理性症状疗效更佳,但基于本研究样本量小,且随访时间短,具体疗效评估还有待进一步研究和证实。

参考文献

- [1] 李子建,尤 玥.老年性黄斑变性治疗方法研究进展[J].中国老年保健医学,2014,12(4):70-71.
- [2] 曾自明,彭清华,李 波,等.滋阴活血法治疗早期老年黄斑变性的临床观察[J].中国中医药信息杂志,2000,20(1):35-36.
- [3] 李 凌,戚海慧,马雪英,等.PDT 联合抗 VEGF 药物治疗渗出型年龄相关性黄斑变性的研究现状[J].国际眼科杂志,2015,15(2):247-250.
- [4] 樊利敏,金陈进,刘 杏,等.光动力疗法治疗有无伴发黄斑囊样水肿脉络膜新生血管的疗效观察[J].中华眼底病杂志,2010,26(1):13-15.
- [5] 段宏辉,张龄洁.曲安奈德联合经瞳孔温热治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效观察[J].中国现代医生,2013,51(14):152-153,156.
- [6] 中华医学会眼科学会眼底病学组.老年性黄斑变性临床诊断标准[J].眼底病,1987(3):封三.
- [7] 邹海东,张 哲,许 迅,等.低视力者生活质量量表中文版的研制和信度与效度考评[J].中华眼科杂志,2005,41(3):246-251.
- [8] 周才喜,张胜娟,苑志峰,等.老年中心性浆液性脉络膜视网膜病变的光学影像学表现[J].国际眼科杂志,2010,10(2):336-338.
- [9] 孟艳玲,徐凌忠.玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性的临床观察[J].潍坊医学院学报,2015(2):100-101.
- [10] 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.