

玻璃体腔注射康柏西普和曲安奈德治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的比较研究

台金岭¹, 赵宪孟¹, 李月礼¹, 吴红云²

1. 濮阳市眼科医院(濮阳市第二人民医院) 眼科, 河南 濮阳 457000

2. 赣州市人民医院 眼科, 江西 赣州 341000

摘要: **目的** 分析康柏西普和曲安奈德治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 9 月—2019 年 1 月濮阳市眼科医院收治的非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者 80 例, 随机分为对照组(40 例)和治疗组(40 例)。对照组注射醋酸曲安奈德注射液, 4 mg/次。治疗组注射康柏西普眼用注射液, 0.05 mL/(眼·次)。比较治疗前后两组患者视力和视野调查结果, 眼压、神经纤维层厚度和视盘水肿消退时间, 及玻璃体液中血管内皮生长因子-A(VEGF-A)水平。**结果** 治疗后, 对照组视力和视野总有效率分别为 80.00%和 90.00%, 均显著低于治疗组的 95.00%和 100.00%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者眼压及神经纤维层厚度均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组患者眼压、神经纤维层厚度、视盘水肿消退时间均明显低于对照组($P < 0.05$)。最后 1 次治疗时, 两组患者玻璃体腔中 VEGF-A 水平均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 玻璃体腔注射康柏西普可显著提高非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者的视力和视野, 有效改善治疗临床疗效。

关键词: 康柏西普眼用注射液; 醋酸曲安奈德注射液; 玻璃体; 非动脉炎性前部缺血性视神经病变; 眼压; 血管内皮生长因子; 神经纤维层厚度

中图分类号: R988.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)12-2400-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.023

Comparative study on intravitreal injection of conbercept and triamcinolone in treatment of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy

TAI Jin-ling¹, ZHAO Xian-meng¹, LI Yue-li¹, WU Hong-yun²

1. Department of Ophthalmology, Puyang Eye Hospital, Puyang 475000, China

2. Department of Ophthalmology, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, China

Abstracts: Objective To analyze the clinical efficacy of intravitreal injection of conbercept and triamcinolone in treatment of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. **Methods** Patients (80 cases) with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in Puyang Eye Hospital from September 2017 to January 2019 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups. Patients in the control group were intravitreal administered with Triamcinolone Acetonide Acetate Injection, 4 mg/time. Patients in the treatment group were intravitreal administered with Conbercept Ophthalmic Injection, 0.05 mL/(eye·time). After treatment, treatment results of visual acuity and visual field, intraocular pressure, the thickness of nerve fiber layer, the extinction time of optic disc edema, the VEGF-A level in vitreous humor in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficiency of visual acuity and field in the control group were 80.00% and 90.00%, which were significantly lower than 95.00% and 100.00% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the intraocular pressure and the thickness of nerve fiber layer in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the intraocular pressure, the thickness of nerve fiber layer, the extinction time of optic disc edema in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the VEGF-A level in vitreous humor in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** The intravitreal injection of conbercept can significantly improve the vision and visual field of patients with non-arteritic anterior ischemic optic

收稿日期: 2020-07-07

基金项目: 江西省卫生计生委科技计划资助项目(20187236)

作者简介: 台金岭, 男, 本科, 主治医师, 从事眼科检查诊断及眼底疾病治疗。E-mail: why0814yh@163.com

neuropathy, and effectively improve the clinical efficacy.

Key words: Conbercept Ophthalmic Injection; Triamcinolone Acetonide Acetate Injection; non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy; intraocular pressure; VEGF; thickness of nerve fiber layer

非动脉炎性前部缺血性视神经病变是由于供应筛板前区的小血管闭塞引起前段视神经病变,缺血导致的视乳头及周缘视网膜神经纤维层水肿,视力下降严重,最终视神经萎缩^[1]。非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (NAION) 急性期治疗的关键是迅速消退视盘组织水肿,改善缺血状态,快速减轻视乳头及视网膜神经纤维层水肿,临床多采用全身激素治疗^[2]。老年非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者,通常合并有糖尿病、高血压、高血脂及动脉硬化,糖皮质激素虽然对于减轻水肿有明显效果,但激素的大剂量、长期使用会加重患者的原发病,反而不利于 NAION 水肿的恢复^[3-4]。研究发现康柏西普、贝伐单抗、雷尼单抗通过玻璃体腔注射,抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 蛋白,常规用于新生血管性黄斑变性和其他视网膜血管疾病相关的黄斑水肿^[5],但其在治疗 NAION 中的应用仍鲜有报道。因而本研究选择濮阳市眼科医院收治的 NAION 患者作为研究对象,比较玻璃体腔注射康柏西普和曲安奈德治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 9 月—2019 年 1 月濮阳市眼科医院眼科收治的 80 例非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者作为研究对象,患者男 46 例,女 34 例,左眼 50 例,右眼 30 例,平均年龄 (67.22 ± 3.27) 岁,平均病程 (37.15 ± 3.31) 周。

1.2 纳入标准

(1) 患眼最佳矫正视力 (BCVA) ≤ 0.4 ; (2) 非动脉炎性前部缺血性视神经病变发病时间在 4 周以内; (3) 直接检眼镜检查发现明显的视盘水肿; (4) 患眼视野表现为与生理盲点相连的弓形、半侧或多象限缺损; (5) 荧光素眼底血管造影术 (FFA) 检查显示早期视盘区域性荧光充盈延缓或缺损,中期视盘表面荧光素渗漏,晚期表现为视盘的不均匀或弥漫性强荧光; (6) 无巨细胞性动脉炎的临床和实验室证据,无头痛、发热、下颌运动障碍、颞浅动脉压痛和烧灼感等临床表现,血沉和 C-反应蛋白 (CRP) 检查正常; (7) 患者同意并签订知情同意书。

1.3 排除标准

(1) 患者不同意进行该治疗; (2) 患眼伴有其他的严重疾病,不适合此项治疗或影响治疗后随访观察者; (3) 因自身情况复杂不能耐受手术或药物治疗; (4) 对侧眼有严重病变且 BCVA 低于患眼者; (5) 复发性非动脉炎性前部缺血性视神经病变患眼; (6) 主动申请退出本研究。

1.4 药物

醋酸曲安奈德注射液由浙江仙琚制药股份有限公司生产,规格 5 mL:50 mg/支,产品批号 20170711;康柏西普眼用注射液由成都康弘生物科技有限公司生产,规格 0.2 mL/支,产品批号 20170321。

1.5 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 40 例。其中对照组男 22 例,女 18 例,左眼 24 例,右眼 16 例,平均年龄 (67.15 ± 3.23) 岁,平均病程 (37.31 ± 11.43) 周;治疗组男 24 例,女 16 例,左眼 26 例,右眼 14 例,平均年龄 (67.28 ± 4.12) 岁,平均病程 (36.98 ± 10.21) 周,两组比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均进行血脂、血流变、血压、纤维蛋白原等指标检查,并对异常患者给予对症治疗,且两组均采用基础治疗进行干预,出院后继续服用复方血栓通及活血明目片,长期服用 4 周以上。两组患者治疗前使用盐酸奥布卡因滴眼液进行表面麻醉,后对结膜囊进行常规消毒,采用开睑器进行开睑,鼻下或颞下象限距角巩膜缘后 3.5 mm 垂直巩膜表面,选择 30 g 注射针头经睫状体向玻璃体后部方向进针,缓慢将药物推入,其中对照组注射醋酸曲安奈德注射液,4 mg/次。治疗组注射康柏西普眼用注射液,0.05 mL/(眼·次)。注射完成后迅速出针并采用无菌棉签压迫 15 s,局部滴抗菌素眼膏,并使用无菌纱布包眼。

1.6 疗效评价标准

本组研究治疗结束后对患者的视力及视野变化分级等级分别进行评估^[6],BCVA 的变化采用国际标准视力表检查结果判断,每 1 行为 1 个等级,分为眼前指数、0.02、0.05、0.1~1.0 等共 13 个等级。

无效: BCVA 下降或无变化; 有效: 增加 1~2 个等级; 显效: 增加 3~4 个等级; 佳效: 增加 5 个等级以上或恢复到发病前水平或达到 1.0 以上。

总有效率 = (佳效 + 显效 + 有效) / 总例数

视野变化采用全自动电脑视野计测量。视野的平均敏感度阈值检查结果判断, 平均阈值降低或无变化记为无效, 平均阈值增加在 15% 以下为有效, 增加 15%~30% 记为显效, 增加 30% 以上为佳效。

总有效率 = (佳效 + 显效 + 有效) / 总例数

1.7 观察指标

治疗前后检测患者眼压、使用光学相干层析 (OCT) 成像系统 M4 测量视网膜神经纤维层厚度, 采用压陷式眼压计测量法, 使用一定质量的砝码压陷角膜中央部患者对眼压进行测量, 并记录患者视盘水肿消退时间。第 1 次治疗前及最后 1 次治疗时采集患者玻璃体液, 然后采用酶联免疫吸附法检测患者玻璃体液中血管内皮生长因子-A (VEGF-A) 水平。

1.8 不良反应观察

密切观察治疗期间两组患者不良反应情况。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 20.0 行统计学分析, 采用百分率及卡方检验表示和分析计数资料, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示和分析计量资料, 采用 Logistic 回归分析影响 NAION 的疗效的因素。

2 结果

2.1 两组患者视力调查结果比较

治疗后, 对照组视力总有效率为 80.00%; 治疗组视力总有效率为 95.00%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者视野调查结果比较

治疗后, 对照组视野总有效率为 90.00%; 治疗组视野总有效率为 100.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗一般情况比较

治疗后, 两组患者眼压及神经纤维层厚度均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者眼压、神经纤维层厚度、视盘水肿消退时间均明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组治疗视力结果比较

Table 1 Comparison on treatment results of visual acuity between two groups

组别	n/例	佳效/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	12	14	6	8	80.00
治疗	40	20	12	6	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组治疗视野结果比较

Table 2 Comparison on treatment results of visual field between two groups

组别	n/例	佳效/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	12	8	16	4	90.00
治疗	40	22	10	8	0	100.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组治疗一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on general treatment conditions between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	眼压/mmHg	神经纤维层厚度/ μm	视盘水肿消退时间/周
对照	40	治疗前	23.71 $\pm$ 3.86	598.16 $\pm$ 83.26	
		治疗后	19.32 $\pm$ 3.62*	329.14 $\pm$ 66.29*	4.31 $\pm$ 0.68
治疗	40	治疗前	23.64 $\pm$ 3.17	595.37 $\pm$ 80.39	
		治疗后	17.28 $\pm$ 4.01* [▲]	265.38 $\pm$ 71.21* [▲]	3.27 $\pm$ 0.59 [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1 mmHg = 133 Pa); 与对照组治疗后比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa); [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组患者玻璃体液中 VEGF-A 水平比较

最后 1 次治疗时两组患者玻璃体腔中 VEGF-A 水平均明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 最后 1 次治疗时治疗组患者玻璃体腔中 VEGF-A 水平明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组玻璃体液中 VEGF-A 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on VEGF-A levels in vitreous humor between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF-A/(pg·mL ⁻¹)	
		第 1 次治疗前	最后 1 次治疗
对照	40	889.18 ± 219.32	464.28 ± 92.11*
治疗	40	894.38 ± 203.87	369.89 ± 67.39*▲

与同组第一次治疗比较: * $P < 0.05$; 与对照组最后 1 次治疗比较:

▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group in the first treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the last treatment

3 讨论

非动脉炎性前部缺血性视神经病变由于供应筛板前区的小血管闭塞导致的前段视神经病变, 缺血导致的视乳头及周缘视网膜神经纤维层水肿, 视力下降严重, 最终视神经萎缩^[7]。快速减轻视乳头水肿, 临床多采用全身激素治疗, 但在糖尿病、高血压等疾病患者中, 全身激素使用存在禁忌^[8]。

研究发现康柏西普注射液通过抑制 VEGF 蛋白, 已常规用于新生血管性黄斑变性和其他视网膜血管疾病相关的黄斑水肿^[9]。理论上, 该疗法也可能减少非动脉炎性前部缺血性视神经病变的血管源性水肿, 解除恶性循环, 保护残存视神经组织^[10]。大剂量应用激素可能造成消化道溃疡出血, 股骨头坏死和精神障碍等严重并发症, 临床也要注意^[11]。研究发现康柏西普、贝伐单抗、雷尼单抗通过玻璃体腔注射, 抑制 VEGF 蛋白^[12]。理论上, 该疗法也可能减少非动脉炎性前部缺血性视神经病变的血管源性水肿, 解除恶性循环, 保护残存视神经组织^[13]。有报道 1 例病程 3 周出现严重视力下降和视盘水肿的非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者, 进行玻璃体腔注射贝伐单抗 (25 g/L), 注射 9 d 后, 视盘水肿明显减轻, 视野也有所改善^[14]。此外, 有报道指出采用雷尼单抗治疗 3 例起病 1~2 d 的非动脉炎性前部缺血性视神经病变, 治疗后 1 周视盘水肿消退, 但并不伴视力、视野的相应改善,

2 例最终均出现视神经萎缩。但玻璃体腔注射康柏西普治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变国内未见相关报道^[15]。此外, 曲安奈德作为中效糖皮质激素类药物, 可减轻炎症, 降低毛细血管通透性, 进而起减轻水肿等临床症状作用, 还可预防缺氧加重, 使细胞内外离子浓度维持在正常水平, 以促使患者的视神经功能尽早恢复^[16]。

VEGF-A 又称血管通透因子, 是体内重要的具有高度特异性的一种促血管内皮细胞生长因子。研究指出, 在 NAION 的病变过程中, VEGF-A 可起到促进细胞外基质变性、增加血管通透性、加速内皮细胞迁移等作用, 因而有效抑制 VEGF-A 水平对 NAION 的治疗具有十分重要的意义^[17]。本研究结果显示, 相较于注射曲安奈德, 采用玻璃体腔注射康柏西普治疗, 可显著提高患者治疗的视力及视野, 并可有效降低患者眼压及神经纤维层厚度。此外, 治疗组患者视盘水肿消退时间明显低于对照组。对患者玻璃体腔内 VEGF-A 水平进行检测结果显示, 采用康柏西普治疗后可有效降低治疗组患者玻璃体腔内 VEGF-A 水平, 且其水平显著低于对照组。进一步分析影响玻璃体注射康柏西普的因素结果显示, 眼压、神经纤维层厚度、视盘水肿消退时间及玻璃体腔内 VEGF-A 水平均是影响玻璃体注射康柏西普患者视力及视野的独立性影响因素。康柏西普属于靶向 VEGF-A 类的抗体类药物, 其在应用过程中可有效直接的靶向 VEGF-A, 有效控制病灶区的微小血管的生成。本研究结果提示, 在对非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者进行治疗过程中应注重对患者病情进行实时监测, 应时刻注意观察患者眼压、神经纤维层厚度、视盘水肿消退时间情况及玻璃体腔内 VEGF-A 水平, 依照患者病情变化情况及时调整治疗方案, 有助于改善患者治疗疗效, 提高患者视力及视野。此外, 分析发现康柏西普在应用过程中其可能通过靶向调控玻璃体腔内 VEGF-A 水平, 进而有效控制患者病情, 提高其临床疗效, 为激素使用禁忌的非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者提供新的治疗途径。

综上所述, 采用玻璃体腔注射康柏西普治疗后可显著提高非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者的视力和视野, 有效改善治疗临床疗效。

参考文献

[1] Acar U, Kucuk B, Sevinc M K, et al. Intravitreal

- erythropoietin injection in late-stage optic neuropathy: a safety study on human [J]. *Int Ophthalmol*, 2017, 38(8): 1021-1025.
- [2] Chen J, Zhu J, Chen L, *et al*. Steroids in the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: A PRISMA-compliant meta-analysis [J]. *Med (Baltimore)*, 2019, 98(46): e17861.
- [3] 王欣玲, 李雪姣, 阎启昌. 非动脉炎性前段缺血性视神经病变和特发性视神经炎视野改变的比较研究 [J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(3): 213-216.
- [4] Qiao G, Dong W J, Dai Y, *et al*. Diabetic macular edema in proliferative stage treated with anti-vascular endothelial growth factor agent and triamcinolone acetonide by laser-based strategies [J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(7): 1113-1119.
- [5] Cui J, Sun D, Lu H, *et al*. Comparison of effectiveness and safety between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A retrospective case-controlled non-inferiority multiple center study [J]. *Eye*, 2018, 32(2): 391-399.
- [6] 卢海, 金子兵. 眼科学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 北京, 2016: 27-29
- [7] 巩鸿霞, 王兰惠. 光相干断层扫描及其血管成像在非动脉炎性前部缺血性视神经病变中的应用研究现状及进展 [J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(1): 80-82.
- [8] Zhang X, Wu C, Zhou L J, *et al*. Observation of optic disc neovascularization using OCT angiography in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal conbercept injections [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3972.
- [9] 秦莹, 郝少峰. 康柏西普治疗湿性老年黄斑变性的初步研究 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(8): 1554-1557.
- [10] Sadda S R, Falavarjani K G. Hot Topics in Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(4): 535-541.
- [11] Lin Z, Hu Q, Wu Y, *et al*. Intravitreal ranibizumab or conbercept for retinal arterial macroaneurysm: a case series [J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 18.
- [12] 林叶婷, 周琼. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性老年性黄斑变性的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2180-2182.
- [13] Wang J, Lei C, Tao L, *et al*. A safety study of high concentration and high frequency intravitreal injection of conbercept in rabbits [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 592.
- [14] Guy J, Feuer W J, Davis J L, *et al*. Gene therapy for leber hereditary optic neuropathy: low- and medium-dose visual results [J]. *Ophthalmology*, 2017, 123(3): 558-570.
- [15] Sarzi E, Seveno M, Piro-Mégy C, *et al*. OPA1 gene therapy prevents retinal ganglion cell loss in a dominant optic atrophy mouse model [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2468.
- [16] 张轲, 段素芳, 李晓鹏, 等. 曲安奈德联合葛根素治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变 [J]. 眼科新进展, 2012, 32(8): 777-780.
- [17] Barratt S L, Blythe T, Ourradi K, *et al*. Effects of hypoxia and hyperoxia on the differential expression of VEGF-A isoforms and receptors in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 9.