

康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及安全性分析

陈 潇¹, 赵 明¹, 蒋玉惠¹, 王阜蕾¹, 张 静¹, 周荣乐^{2*}

1. 陕西省杨凌示范区医院眼科, 陕西 杨凌 712100

2. 西安市第四医院眼科, 陕西 西安 710004

摘要: 目的 比较康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 继发黄斑水肿的效果和安全性。方法 将陕西省杨凌示范区医院自 2015 年 6 月—2017 年 1 月纳入的 CRVO 继发黄斑水肿患者 102 例作为研究对象, 随机分为两组, 即使用康柏西普治疗的 A 组 50 例 (50 眼), 使用雷珠单抗治疗的 B 组 52 例 (52 眼), 观察治疗后 1、3、6 个月时患者视力恢复情况和黄斑部视网膜厚度变化情况, 评价不同药物的治疗效果和安全性。结果 治疗 6 个月后 A 组患者视力提高率 (52.00%) 高于 B 组 (30.77%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者的黄斑部视网膜厚度的改善 A 组优于 B 组, 且各个复诊时间点比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率分别为 8.00% 和 11.54%, 差异无统计学意义。结论 康柏西普治疗 CRVO 继发黄斑水肿的临床效果优于雷珠单抗, 但二者的安全性差异不显著, 有待于进一步长期大样本研究证实。

关键词: 黄斑水肿; 玻璃体腔注射; 康柏西普; 雷珠单抗; 安全性

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)02-0279-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.022

Efficacy and safety of Conbercept Ophthalmic Injection and Ranibizumab Injections in the treatment of CRVO macular edema

CHEN Xiao¹, ZHAO Ming¹, JIANG Yuhui¹, WANG Fulei¹, ZHANG Jing¹, ZHOU Rongle²

1. Ophthalmology Department, Yangling Demonstration Zone Hospital, Yangling 712100, China

2. Ophthalmology Department, The Fourth Hospital of Xi'an, Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To study the therapeutic effect and safety of Conbercept Ophthalmic Injection and Ranibizumab Injections in the treatment of retinal central venous obstruction (CRVO) macular edema. **Methods** 102 patients with CRVO macular edema admitted in our hospital from January 2014 to January 2017 were divided into two groups according to the order of admission. In group A, 50 patients (50 eyes) were treated with Conbercept Ophthalmic Injection. In group B, 52 patients (52 eyes) were treated with Ranibizumab Injections. After treatment, the changes of visual acuity and macular fovea were observed at 1 month, 3 months and 6 months after treatment. The therapeutic effect and safety of different drugs. **Results** The improvement rate of visual acuity was 52.00% in group A after 6 months of treatment, which was significantly higher than that in group B (30.77%). The difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the retinal thickness improvement in the macular region of A group was better than that in the B group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of the two groups were 8.00% and 11.54% respectively, the difference was not significant. **Conclusion** Conbercept Ophthalmic Injection and Ranibizumab Injections have good clinical effect and safety in patients with CRVO macular edema, the difference is not significant, and the clinical observation is needed to further expand the number of samples and the drug cycle.

Key words: macular edema; vitreous cavity injection; Conbercept Ophthalmic Injection; Ranibizumab Injections; safety

收稿日期: 2017-09-12

第一作者: 陈 潇 (1979—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为眼科疾病的诊断与治疗。

Tel: 13709129393 E-mail: chenxiao_1979@163.com

*通信作者: 周荣乐 (1983—), 女, 在读博士, 副主任医师, 研究方向为眼科疾病的诊断与治疗。

Tel: 15991851027 E-mail: zhourongle_1983@126.com

黄斑水肿 (macular edema) 指多种因素造成液体进入黄斑区视网膜, 形成水肿, 影响患者视力。视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 是第二位视网膜血管性疾病, CRVO 继发性黄斑水肿非常常见, 严重损害患者视力。过去的30年里激光治疗占主导地位, 可预防视力进一步下降达50%, 但对视力提高作用有限。玻璃体腔注射激素类药物可改善视力, 但因难以控制的高眼压使其应用受到限制^[1-2]。近年来抗新生血管药物玻璃体腔注射成为一线治疗选择。雷珠单抗是单克隆抗体片段, 能够紧密的结合到 VEGF-A 上, 可抑制血管生成^[3]。康柏西普是新一代抗新生血管生长药物, 是一种抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的融合蛋白, 能够有效抑制病理性血管的生成。本文进行了一项前瞻性的研究, 比较康柏西普和雷珠单抗玻璃体腔注射治疗 CRVO 继发黄斑水肿的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015年6月—2017年1月纳入陕西省杨凌示范区医院收治的 CRVO 黄斑水肿患者 102 例, 按入组顺序随机分为两组, 即使用康柏西普治疗的 A 组 50 例 (50 眼), 其中男性 28 例, 女 22 例, 年龄 50~77 岁, 平均年龄 (61.62±4.19) 岁; 使用雷珠单抗治疗的 B 组 52 例 (52 眼), 男 29 例, 女 21 例, 年龄 51~78 岁, 平均年龄 (62.21±3.98) 岁。所有患者均签署知情同意书, 两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 所有患者经眼底检查、荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA)、光学相干断层扫描 (Optical Coherence Tomography, OCT) 等检测方法综合确诊为 CRVO 继发黄斑水肿, 视网膜静脉阻塞病史不超过 3 月, 黄斑中心视网膜厚度超过 250 μm , FFA 检查黄斑荧光素渗漏。

排除标准: 感染性疾病、严重心肝肾功能不全的患者, 合并视网膜静脉周围炎、外层渗出性视网膜病变等其他可致黄斑水肿疾病的患者、与本病无关的具有青光眼、白内障、视网膜脱离、黄斑裂孔等疾病的其他眼科疾病患者以及由眼部手术史患者、恶性肿瘤、癫痫等神经系统疾病者予以排除。

1.3 方法

A 组: 术前 3 d 妥布霉素滴眼液, 3 次/d 点患眼。

在玻璃体腔注射前充分冲洗结膜囊。取仰卧位, 按内眼手术消毒铺巾, 使用爱尔卡因眼药滴眼 3 次进行眼球表面麻醉。用注射器抽取康柏西普 (商品名为朗沐, 成都康弘生物科技有限公司生产, 规格 2 mg/0.2 mL), 8:00 位距角膜缘后 3.5 mm 处玻璃体腔穿刺, 注射康柏西普 0.5 mg/0.05 mL。术后抗生素眼水点眼预防感染。每月注射 1 次, 连续注射 3 次。

B 组: 本组患者注射方法、用药剂量均同 A 组, 选择药物为雷珠单抗注射液 (商品名为诺适得, 瑞士 Novartis Pharma Schweiz AG 生产, 规格为 10 mg/mL, 每瓶装量 0.20 mL), 玻璃体注射 0.5 mg/0.5 mL, 每月 1 次, 连续注射 3 次。

1.4 观察指标

初次注射后 1、3、6 个月对两组患者进行复查, 主要评价视力改善情况, 选择 ETDRS 视力表 (4 m) 检查, 视力提高 2 行以上的视为提高, 减少 2 行以上的判为视力下降, 介于两者之间的评为稳定; 评价黄斑中心视网膜厚度改变, 使用 OCT 检查结果进行评价, 选择 3D-OCT-2000 三维光学相干断层扫描仪 (日本拓普康公司) OCT 测量仪, 记录黄斑中心凹 1 mm 周围区域内的视网膜厚度。

记录患者局部及全身的不良反应。

1.5 统计学方法

使用统计学软件 SPSS19.0 对数据进行分析处理, 计数资料以百分率表示, 组间比较使用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用 t 检验。

2 结果

2.1 治疗后患者视力改善情况

治疗后 1 个月两组患者视力提高率分别为 46.00% 和 36.54%, 稳定率为 50.00% 和 46.15%, 差异不显著; 治疗后 3 个月两组患者视力提高率分别为 44.00% 和 30.77%, 稳定率不变, 差异无统计学意义; B 组下降率 (23.08%) 高于 A 组 (6.00%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 6 个月后 A 组患者视力提高率 (52.00%) 高于 B 组 (30.77%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 稳定率和无变化率差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 黄斑部视网膜厚度

治疗后随着时间的延长, 两组患者的黄斑部视网膜厚度逐渐降低, 其中 A 组患者降低明显优于 B 组, 且各个复诊时间点比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 治疗后患者视力改善情况

Table 1 Improvement of visual acuity after treatment

组别	n/例	治疗后 1 个月			治疗后 3 个月			治疗后 6 个月		
		提高/%	稳定/%	下降/%	提高/%	稳定/%	下降/%	提高/%	稳定/%	下降/%
A	50	46.00	50.00	4.00	44.00	50.00	6.00	52.00	46.00	2.00
B	52	36.54	46.15	17.31	30.77	46.15	23.08*	30.77*	48.08	21.15

与 A 组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs A group

表 2 治疗前后黄斑部视网膜厚度比较

Table 2 Comparison on retinal thickness in the macular region before and after treatment

组别	n/例	黄斑部视网膜厚度/ μm			
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A	50	567.62 $\pm$ 78.23	291.03 $\pm$ 62.51*	274.38 $\pm$ 60.81*	258.52 $\pm$ 58.44*
B	52	563.75 $\pm$ 81.20	329.13 $\pm$ 70.25**	318.63 $\pm$ 67.34**	310.14 $\pm$ 62.03**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与 A 组治疗后同期比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs A group after treatment at same time

2.3 患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应发生率分别为 8.00% 和 11.54%，差异无统计学意义，见表 3。

表 3 患者不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison on incidence of adverse reactions in patients

组别	n/例	眼痛/ 例	眼压升高/ 例	注射部位出血/ 例	总发生率 /%
A	50	1	2	1	8.00
B	52	2	3	1	11.54

3 讨论

CRVO 继发黄斑水肿主要是由于视网膜静脉回流受阻引起血管内压升高，尤其是毛细血管和小静脉，而静脉受阻产生毛细血管无灌注和组织缺血，从而引发 VEGF 释放，导致血管通透性增加，上述病变引发黄斑水肿发生^[5]。大多数患者对疾病认识不够常延误最佳治疗时期，加重疾病造成不可逆的后果。过去的 30 年里激光治疗占主导地位，可预防视力进一步下降达 50%，但对视力提高作用有限。玻璃体腔注射激素类药物可改善视力，但因难以控制的高眼压使其应用受到限制。循证医学研究表明玻璃体切除手术治疗仅对合并存在玻璃体视网膜界面异常的患者有效^[6-8]。

本研究结果显示，CRVO 继发黄斑水肿患者采用康柏西普和雷珠单抗进行玻璃体腔内注射后，患

者视力、视网膜厚度均得到了明显的改善，其中使用康柏西普组患者改善效果显著优于雷珠单抗组，两组患者治疗的临床总有效率和不良反应发生率比较差异不大，由此可见两种药物都具有治疗疾病的作用，且安全性较高。众所周知，VEGF 主要功能是维持正常的血管功能，其水平异常升高会诱发黄斑区血管的高渗漏和新生血管，因此属于血管性疾病的重要治疗靶点。雷珠单抗注射液是眼科专用的人源化重组单克隆抗体片段，VEGF 是药物的主要治疗靶点，药物通过靶向抑制 VEGF 降低新生血管的生成，缓解血管渗漏引起渗出、水肿和炎症反应^[9-11]，玻璃体腔内注射雷珠单抗能够有效的抑制血管形成和炎症发生，降低血管通透性后利于血-视网膜屏障功能的尽快恢复，雷珠单抗的相对分子质量比较小，能够很快的穿透视网膜，结合到 VEGF 受体上发挥作用^[12-14]。康柏西普是利用中国仓鼠卵巢(CHO)细胞表达系统生产的重组融合蛋白(由人血管内皮生长因子 VEGF 受体 1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGF 受体 2 中的免疫球蛋白样区域 3 和 4，与人免疫球蛋白 Fc 片段经过融合而成)是新一代的抗 VEGF 药，和雷珠单抗相比，该药物具有更高的亲和力，经过玻璃体注射后药物在眼内停留的时间更长，进入血液循环浓度比较低，因此，相较于具有同样药理作用的雷珠单抗来说更具临床价值^[15]。

综上所述，康柏西普治疗 CRVO 继发黄斑水肿

的临床效果优于雷珠单抗,但安全性差异不显著。由于本次研究的样本数量较小,加之研究周期短,因此结论有待于大样本、多中心的随机对照试验证实。

参考文献

- [1] 郑盼盼,姜涛,于梦丹,等. 康柏西普玻璃体腔注射治疗 CRVO 继发黄斑水肿的临床研究 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(31): 154-156.
- [2] 连海燕,宋艳萍,丁琴,等. 康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿短期疗效对比观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(4): 367-371.
- [3] 曾苗,陈中山,宋艳萍,等. 玻璃体腔内注射 TA 与雷珠单抗治疗 CRVO 继发黄斑水肿的对照研究 [J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(8): 1454-1457.
- [4] Campochiaro P A, Clark W L, Boyer D S, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion, the 24-week results of the VIBRANT study [J]. Ophthalmology, 2015, 122(3): 538-544.
- [5] 翟改霞,姜涛,赵善瑶,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 CRVO 继发黄斑水肿的有效性和安全性 [J]. 国际眼科杂志, 2015(10): 1778-1781.
- [6] 马锋伟,杜翠云,程美红,等. 康柏西普与曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿临床疗效的比较 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(9): 837-841.
- [7] 李婷婷,牛彤彤,王海林. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合 Tenon 囊注射曲安奈德治疗 CRVO 继发黄斑水肿 [J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(1): 98-100.
- [8] Tservakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, et al. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (ozurdex) for the treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors [J]. Curr Drug Safety, 2015, 10(2): 117-121.
- [9] 刘军,沈志华,秦波,等. 玻璃体腔联合注射康柏西普及曲安奈德治疗中青年视网膜中央静脉阻塞初步临床观察 [J]. 临床眼科杂志, 2016, 24(3): 215-218.
- [10] 张海英. 康柏西普在视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿中的应用 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(3): 113-114.
- [11] 桂玉敏. 玻璃体注射雷珠单抗治疗糖尿病视网膜病变的临床研究 [J]. 西南国防医药, 2016, 26(5): 508-510.
- [12] 黄晓菁,谭烨,陆士恒,等. 玻璃体注射康柏西普联合减压阀植入治疗新生血管性青光眼的初步观察 [J]. 临床眼科杂志, 2017, 25(2): 162-164.
- [13] 韩姬,王玲,刘伟仙,等. 康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病变患者视力的影响 [J]. 河北医学, 2016, 22(7): 502-506.
- [14] 王琛,李东豪,闻毅颐. 玻璃体内注射康柏西普联合周边视网膜选择性光凝治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及安全性 [J]. 眼科新进展, 2016, 36(5): 471-473.
- [15] 邢凯,亢泽峰. 玻璃体腔内注射康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效分析 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(1): 80-82.