

渗出性老年黄斑变性患者玻璃体腔注射康柏西普前后房水中血管内皮生长因子、色素上皮细胞衍生因子浓度的变化

张英辉, 李建军, 杨洪帅, 王秀超

西电集团医院眼科, 陕西 西安 710077

摘要: **目的** 探讨玻璃体腔注射康柏西普治疗对渗出性老年黄斑变性 (eAMD) 患者的临床疗效及房水中血管内皮生长因子 (VEGF)、色素上皮细胞衍生因子 (PEDF) 水平的变化。**方法** 选取 2013 年 5 月—2017 年 4 月在西电集团医院眼科治疗的 eAMD 患者 75 例 (75 眼) 作为研究对象, 随机分为治疗组和对照组, 分别有 38、37 例。治疗组患者玻璃体腔注入 0.05 mL 康柏西普注射液, 对照组患者注入 0.5 mL 曲安奈德注射液, 比较两组患者治疗前后最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度 (CRT) 以及房水中 VEGF、PEDF 浓度, 并观察术后并发症的发生情况。**结果** 治疗前, 两组 BCVA、CRT、房水中 VEGF、PEDF 浓度均无显著差异; 术后 1、3、6 个月治疗组 BCVA、CRT 均显著高于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组无显著变化。治疗后治疗组 VEGF 显著降低、PEDF 显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组无显著变化。两组治疗期间不良反应的发生情况比较无显著差异。**结论** 玻璃体腔注射康柏西普可以显著降低 eAMD 患者房水中 VEGF 浓度, 提高 PEDF 水平, 改善视力, 疗效显著, 且无严重的并发症, 值得临床应用和推广。

关键词: 渗出性老年黄斑变性; 康柏西普; 血管内皮生长因子; 色素上皮衍生因子

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)09-1703-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.028

Changes of VEGF and PEDF concentrations in aqueous humor before and after intravitreal injection of Conbercept in patients with eAMD

ZHANG Yinghui, LI Jianjun, YANG Hongshuai, WANG Xiuchao

Ophthalmology Department, XD Group Hospital, Xi'an 710077, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of intravitreal injection of conbercept in the treatment of eAMD and the changes of VEGF and PEDF in aqueous humor. **Methods** Selected 75 patients (75 eyes) with eAMD in our hospital from May 2013 to April 2017. All patients were randomly divided into treatment group and control group, each group 37, 38 cases. The levels of VEGF and PEDF in aqueous humor, BCVA, CRT were compared before and after treatment, and the occurrence of postoperative complications was observed. **Results** There was no significant difference in BCVA, CRT and VEGF and PEDF levels before treatment. The levels of BCVA and CRT in the treatment group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), but there was no significant change in the control group. The levels of VEGF were significantly decreased and PEDF was significantly increased in the treatment group after treatment ($P < 0.05$), but there was no significant change in the control group. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusions** Intravitreal injection of Conbercept can significantly reduce the concentration of VEGF in patients with eAMD, improve the level of PEDF. The therapy method can improve vision, significant effect, and no serious complications, worthy of clinical application and promotion.

Key words: exudative age-related macular degeneration; Conbercept; vascular endothelial growth factor; pigment epithelial derived factor

老年性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 属于慢性疾病, 是黄斑区结构的衰老性改变^[1], 多发生在 50 岁以上的老年患者,

是老年人的主要致盲原因, 其发病率随着我国老龄化趋势的加剧呈现出上升趋势^[2]。AMD 在临床上分为干性 (萎缩性) 和湿性 (渗出性) 两大类: 前者

收稿日期: 2017-11-13

第一作者: 张英辉 (1970—), 女, 陕西西安人, 本科, 副主任医师, 研究方向为眼底病。E-mail: zhangyinghui_2017@papmedline.cn

会表现出黄斑区色素紊乱、脉络膜毛细血管萎缩、视力下降、玻璃膜疣形成的症状^[3]；渗出性老年黄斑变性(exudative AMD, eAMD)常有脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的形成,伴有瘢痕、出血、机化、渗出等病理改变^[4],严重时会导致失明。目前常用光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)、玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物等治疗 eAMD^[5]。抗 VEGF 药物能够针对新生血管进行靶向治疗,其中康柏西普是我国自主研发的受体蛋白,2013 年底获批应用于 AMD 的治疗^[6],已广泛应用于临床治疗。

目前关于康柏西普治疗 eAMD 的临床疗效的

研究较多,但针对眼内与 CNV 形成相关的细胞因子的报道较少,本研究从患者房水 VEGF、色素上皮细胞衍生因子(pigment epithelium derived factor, PEDF)水平探讨玻璃体腔注射康柏西普对 eAMD 患者的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 5 月—2017 年 4 月在西电集团医院眼科治疗的 eAMD 患者 75 例(75 眼)作为研究对象,随机分为治疗组和对照组,每组分别有 37、38 例患者。两组患者的一般资料比较无显著差异。见表 1。本研究已通过本院伦理委员的审核并获批。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	病程/月
对照	37	28/22	64.2±5.4	6.5±3.6
治疗	38	39/36	63.6±6.7	6.4±4.7

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①经裸眼视力及最佳矫正视力检测、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、裂隙灯检查、眼底荧光血管造影(fluorescence fundus angiography, FFA)眼底照相和脉络膜血管造影(choroidal angiography, ICGA)检查确诊,符合《老年性黄斑变性临床诊断标准》;②大于 50 岁的渗出性 AMD 患者;③治疗组患者接受玻璃体腔内注射康柏西普眼用注射液,并详细告知用药的目的、方法、潜在的并发症及所需医疗费用,患者或其监护人对本研究知情并签署知情同意书。

排除标准:①接受过其他眼科手术或药物治疗的 eAMD 患者;②患有其他眼科疾病的患者;③患者存在玻璃体出血、前方出血等影响房水中 VEGF、PEDF 水平的状况;④合并高度近视眼、糖尿病、高月牙等导致的相关视网膜病变患者;⑤合并心、肝、肾等器质性病变、恶性肿瘤或免疫系统疾病;⑥患有精神障碍无法正常交流、治疗依从性较差的患者。

1.3 治疗方法

所有患者术前连续 3 d 给予患者左氧氟沙星滴眼液滴患眼,4 次/d。患者须在眼科无菌层流手术

室严格无菌条件下进行玻璃体腔注射操作,术前进行常规眼部消毒铺巾,开睑器开睑,用倍诺喜滴眼液进行表面麻醉,用生理盐水冲洗泪道,用 0.5 g/L 碘伏清洗结膜囊并用生理盐水冲洗结膜囊。按照内眼手术标准进行玻璃体注射,用 18G 钝针头抽取药物,用 30 号注射针头刺入眼内,治疗组患者注入 0.05 mL 康柏西普注射液(成都康弘生物科技有限公司,国药准字 S20130012,规格 10 mg/mL,生产批号:201501602、201508610、201606614),对照组患者注入 0.5 mL 曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司,国药准字 H53021605,规格 2 mL:80 mg)。出针后均使用无菌棉签按压穿刺孔 30 s 防止药液反流。术后使用妥布霉素地塞米松眼膏(s.a.ALCON-COUVREURn.v.生产,注册证号 H20130743,规格为妥布霉素 0.3%、地塞米松 0.1%,35 g/支,批号:12I12R、15022G、16G01H)给予点眼并实施一次性敷贴包眼,术后第 2 天使用左氧氟沙星滴眼液[参天制药株式会社能登工厂(日本)生产,国药准字 J20150106,规格 24.4 mg:5 mL,生产批号:CV1501、CV1546、CV1584]5 g/L 进行点眼,连续 3 d,每天 4 次,防止感染,睡眠时取侧卧位以避免药物影响后期视力检查。以上所有操作

均由同一组医师完成。

1.4 观察指标及检测方法

所有患者均需在术前、术后1、3、6个月检查以下项目：①最佳矫正视力（best corrected vision acuity, BCVA）检查 BCVA \geq 0.1，提高 \geq 1行表示视力提高，提高或降低 $<$ 1行表示视力稳定，降低 \geq 1行表示视力下降；②黄斑中心凹视网膜厚度（macular center concave retinal thickness, CRT）检测使用光学相干断层扫描仪进行黄斑中心凹视网膜厚度测量；③并发症发生情况 检查患者眼压、角膜、房水、晶状体、玻璃体和眼底，观察是否出现前房炎症反应、角膜水肿、高眼压、视网膜脱离、玻璃体积血等术后并发症；④治疗组患者需用1 mL空针抽取0.1~0.2 mL的房水，移入已经消毒的effendor管内，放入-80℃冰箱保存。待标本收集齐后使用VEGF试剂盒（RD公司，美国）、PDEF试剂盒（RD公司，美国）通过酶联反应吸附测定法（ELISA）检测VEGF、PDEF水平，试剂盒放入-20℃冰箱保存。

1.5 统计学分析

SPSS 20.0分析数据，计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较用 t 检验；计数资料用率表示，使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后 BCVA 比较

治疗前，两组 BCVA 无显著差异，术后1、3、

6个月治疗组 BCVA 均显著高于治疗前，同组治疗前后比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），而对照组无显著变化。见表2。

2.2 两组治疗前后 CRT 比较

治疗前，两组 CRT 无显著差异，术后1、3、6个月治疗组 CRT 均显著高于治疗前，同组治疗前后比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），而对照组无显著变化。见表3。

2.3 两组治疗前后房水 VEGF、PEDF 浓度比较

治疗前，两组房水 VEGF、PEDF 无显著差异；术后1、3、6个月治疗组 VEGF 均显著降低、PEDF 均显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），而对照组无显著变化。见表4。

2.4 两组术后并发症的发生情况

两组治疗期间均为出现严重的不良反应，治疗组有1例出现低眼压症状，1例在注射后1周发生球结膜下出血症状，在7 d内自行恢复，两组不良反应的发生情况比较无显著差异（ $\chi^2 = 2.001$ ， $P = 0.157$ ）。

3 讨论

AMD 是中年人和老年人常见的眼部疾病，可导致患者视力迅速下降甚至失明，严重影响患者的日常生活与身心健康。临床上将 AMD 分为干性和湿性两大类，干性 AMD 主要特征是视网膜色素上皮、脉络膜毛细血管和光感受器发生进行性萎缩，故又称

表2 两组术前术后 BCVA 比较

Table2 Comparison on BCVA before and after operation between two group

组别	n/例	BCVA			
		术前	术后1个月	术后3个月	术后6个月
对照	37	0.16 \pm 0.05	0.18 \pm 0.07	0.19 \pm 0.09	0.19 \pm 0.08
治疗	38	0.16 \pm 0.04	0.34 \pm 0.12 ^{*#}	0.36 \pm 0.11 ^{*#}	0.36 \pm 0.13 ^{*#}

与同组治疗前比较：^{*} $P < 0.05$ ；与对照组治疗同期比较：[#] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组术前术后 CRT 比较

Table3 Comparison on CRT before and after operation between two groups

组别	n/例	CRT/ μ m			
		术前	术后1个月	术后3个月	术后6个月
对照	37	356.5 \pm 69.4	350.9 \pm 66.5	344.6 \pm 65.9	331.2 \pm 58.8 [*]
治疗	38	362.4 \pm 76.1	321.3 \pm 57.7 ^{*#}	314.3 \pm 53.8 ^{*#}	308.6 \pm 60.4 ^{*#}

与同组治疗前比较：^{*} $P < 0.05$ ；与对照组治疗同期比较：[#] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组术前术后房水 VEGF、PEDF 浓度比较

Table 4 Comparison on VEGF, PEDF levels before and after operation between two groups

组别	n/例	时间	VEGF/ (pg·mL ⁻¹)	PEDF/ (ng·mL ⁻¹)
对照	37	术前	156.34±49.65	216.59±51.68
		术后 1 个月	149.52±42.39	224.36±61.54
		术后 3 个月	141.46±37.24	226.21±61.75
		术后 6 个月	137.87±34.17*	227.39±56.97
治疗	38	术前	164.57±51.32	213.65±71.62
		术后 1 个月	92.65±26.42*#	261.52±60.98*#
		术后 3 个月	89.76±27.61*#	265.39±59.39*#
		术后 6 个月	89.69±26.72*#	269.16±63.23*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

为萎缩性 AMD, 占 AMD 的 90%; 湿性 AMD 有成为 eAMD, 主要特征是 CNV 的形成, 由于新生血管较脆弱, 破裂出血或血液成分漏出均可导致视网膜脱离形成黄斑水肿, 致使视力大幅度下降, 占 AMD 的 10%, 但 90% 导致视力下降^[9]。随着医疗水平的不断提高, 已有放射治疗、经瞳孔温热疗法、药物等治疗 eAMD, 其中玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物是治疗 eAMD 的新途径, 具有安全性高、疗效显著等优点, 是目前治疗 eAMD 的首选疗法^[10]。

抗 VEGF 药物主要分为人工合成的寡核苷酸受体、单克隆抗体以及受体融合蛋白 3 大类^[11], 康柏西普是我国自主研发的受体蛋白, 2013 年底获批应用于治疗 AMD, 可特异性地与 VEGF 结合, 具有亲和力强、多靶点、作用时间长等优势能更有效地抑制 VEGF 诱导的血管内皮细胞生长, 迁移, 出芽及血管新生^[12]。本研究结果显示, 治疗组患者治疗后 BCVA 显著提高、CRT 显著下降, 且疗效显著优于同期对照组, 未出现严重的不良反应, 说明康柏西普治疗 eAMD 安全性好、能恢复视网膜结构、可提高视力。余岚等^[13]研究表明, 玻璃体腔注射康柏西普治疗 eAMD 可降低患眼 CRT、提高视力, 与本研究结果一致。

目前 VEGF 水平异常是 AMD 的发病机制之一, 抗 VEGF 药物通过玻璃体腔内注射与受体结合, 一致并阻止脉络膜新生血管的生长和发展, 减轻视网膜水肿和渗出, 起到治疗 eAMD 的效果^[14]。人的眼部血管系统在正常情况下 VEGF、PEDF 等因子是处于相对平衡的状态, 若受到炎症、缺血、缺氧等创伤, 眼部血管系统正常的结构、功能会发生改变, 这种平衡状态会遭到破坏, 致使眼部形成新生的血管^[15]。本研究结果显示, 治疗组患者治疗后房水中 VEGF 浓度显著降低、PEDF 水平显著提高, 与彭

清等^[16]研究显示抗新生血管药物可以降低脉络膜视网膜病变患者房水 VEGF 水平, 提高视力, 改善眼底病灶一致。以上研究结果表明康柏西普能够显著改善 eAMD 患者房水 VEGF、PEDF 浓度, 调节眼部正常结构和功能。

综上所述, 玻璃体腔注射康柏西普可以显著降低患者房水中 VEGF 浓度, 提高 PEDF 水平, 改善视力, 疗效显著, 且无严重的并发症, 值得临床应用和推广。

参考文献

- [1] 许凯, 梁丽娜. 干性年龄相关性黄斑变性的治疗研究进展 [J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(11): 1134-1136.
- [2] 武明星, 郑政, 周希瓊. 年龄相关性黄斑变性流行病学研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(2): 223-227.
- [3] 沈涵, 刘庆淮, 袁松涛. 老年性黄斑变性视网膜色素上皮细胞替代治疗研究进展 [J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(1): 92-96.
- [4] 张季瑾, 徐凤. 老年黄斑变性的临床治疗研究新进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(12): 2352-2355.
- [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.
- [6] 王春明, 冯宇梁, 李佳, 等. 年龄相关性黄斑变性治疗药物研究进展及未来研发方向 [J]. 眼科新进展, 2015, 35(6): 597-600.
- [7] Fung A E, Lalwani G A, Rosenfeld P J, et al. An optical coherence tomography-guided variable dosing regimen with intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration [J]. Am J Ophthalmol, 2007, 143(4): 566-583.
- [8] Rosenfeld P J, Chang R M, Lalwani G A. Ranibizumab: phase III clinical trial results [J]. Ophthalmol Clin North Am,

- 2006, 9(3): 361-372.
- [9] 冉 颖. 湿性 AMD 的治疗进展 [J]. 当代医学, 2016, 22(30): 8-9.
- [10] 曾仁攀, 梁小琼, 王国平, 等. 新型抗 VEGF 融合蛋白 Conbercept 玻璃体腔注射治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效评价 [J]. 临床眼科杂志, 2015, 15(3): 216-219.
- [11] 陈彦霓, 陈子林. 抗 VEGF 药物治疗新生血管性眼病的现状与展望 [J]. 医学综述, 2016, 22(8): 1550-1553.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 戴 虹, 卢颖毅. 影响抗 VEGF 药物治疗湿性 AMD 疗效的因素和对策 [J]. 华实验眼科杂志, 2016, 34(1): 1-4.
- [15] 陈小红, 王云鹏, 陈梅珠. VEGF 和 PEDF 在增殖性糖尿病视网膜病变中的研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(1): 55-57.
- [16] 彭 清, 董 洋, 刘晶晶, 等. 抗新生血管药物治疗中心性渗出性脉络膜视网膜病变患者房水中 VEGF 浓度变化与治疗效果的相关性 [J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(11): 892-895.