doi:10.11659/jjssx.05E019012

·临床研究·

康柏西普或雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效分析

林 红,曾继红,骆洪梅 (四川大学华西医院眼科,四川 成都 610041)

[摘 要] **目的** 比较经玻璃体手术注射康柏西普或雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞(BRVO)继发黄斑水肿的临床疗效。**方法** 回顾性分析2016年4月至2018年4月我院收治的经玻璃体手术注射康柏西普或雷珠单抗治疗的BRVO继发黄斑水肿110例(110患眼)患者的临床资料,均为单眼,根据注射的药物分为康柏西普组和雷珠单抗组,每组55例。比较2组患者治疗前及治疗后1、3、6个月最佳矫正视力(BCVA)与黄斑中心凹视网膜厚度(CMT),同时比较2组患者术中注射药物次数、治疗有效率、并发症发生情况。**结果** 采用经玻璃体手术注射治疗BRVO继发黄斑水肿过程中,2组患者的BCVA均得到提高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。术后3、6个月康柏西普组的CMT改善效果优于雷珠单抗组,差异有统计学意义($t=2.35$,$P=0.021$;$t=2.60$,$P=0.011$)。2组有效率均较高,且并发症较少,差异无统计学意义($P>0.05$)。康柏西普组术中注射药物次数为(4.13±0.81)次,雷珠单抗组为(4.62±0.62)次,2组比较差异有统计学意义($P=0.000\ 6$)。**结论** 经玻璃体手术注射康柏西普或雷珠单抗治疗BRVO继发黄斑水肿效果均较好,但康柏西普对于CMT改善效果更优、注射次数更少,而且价格相对便宜。

[关键词] 康柏西普;雷珠单抗;视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;玻璃体腔注射

[中图分类号] R774.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-05-05

Comparison on treatment effect of vitreous injection of Conbercept or Lucentis on macular edema in branch retinal vein occlusion

LIN Hong, ZENG Ji-hong, LUO Hong-mei (Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To compare the treatment effect of vitreous injection of Conbercept or Lucentis on macular edema due to branch retinal vein occlusion (BRVO). **Methods** The clinical data of 110 patients of BRVO with macular edema(110 monocular eyes), who were treated with vitreous injection of Conbercept or Lucentis in our hospital from April 2016 to April 2018, were analyzed retrospectively. All the

[基金项目] 四川省干部保健科研课题(川干研2018-119)

[通信作者] 骆洪梅,E-mail:cdluohongmei@163.com

[9] Jellinger, Kurt A. Pathogenesis and treatment of vascular cognitive impairment[J]. Neurodegener Dis Manag, 2014, 4(6): 471-490. doi: 10.2217/nmt.14.37.

[10] 周泽贤. 颈动脉粥样硬化性狭窄对认知功能障碍的临床探讨[J]. 心血管病防治知识, 2015(7): 59-60.

[11] Frisardi V, Solfrizzi V, Capurso C, et al. Is insulin resistant brain state a central feature of the metabolic-cognitive syndrome? [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 21(1): 57-63. doi: 10.3233/JAD-2010-100015.

[12] Li J, Wang YJ, Zhang M, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease[J]. Neurology, 2011, 76(17): 1485-1491. doi: 10.1212/WNL.0b013e318217e7a4.

[13] Martinic-Popovic I, Lovrencic-Huzjan A, Demarin V, et al. Assessment of subtle cognitive impairment in stroke-free patients with carotid disease[J]. Acta clin Croat, 2009, 48(3): 231-240.

[14] Demarin V, Lovrencic-Huzjan A, Basic S, et al. Recommendations for the management of patients with carotid stenosis[J]. Acta clinica Croatica, 2010, 49(1): 101-118. doi: 10.1136/bmj.c1215.

[15] Picchetto L, Spalletta G, Casolla B, et al. Cognitive performance following carotid endarterectomy or stenting in asymptomatic patients with severe ICA stenosis[J]. Cardiovasc Psychiatry Neurol, 2013, 2013: 342571. doi: 10.1155/2013/342571.

[16] Connolly ES, Winfree CJ, Rampersad A, et al. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy[J]. Neurosurgery, 2001, 49(5): 1076-1083. doi: 10.1097/00006123-200111000-00010.

[17] Janelidze S, Hertze J, Nägga K, et al. Increased blood-brain barrier permeability is associated with dementia and diabetes but not amyloid pathology or APOE genotype[J]. Neurobiol Aging, 2017, 51: 104-112. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.017.

[18] Heyer EJ, Mergeche JL, Bruce SS, et al. Inflammation and cognitive dysfunction in type 2 diabetic carotid endarterectomy patients[J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 3283-3286. doi: 10.2337/dc12-2507.

[19] Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cognitive frailty in older people with type 2 diabetes mellitus: the central role of hypoglycaemia and the need for prevention[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(4): 15. doi: 10.1007/s11892-019-1135-4.

(编辑:魏 源)

patients were divided into Conbercept group and Lucentis group,55 cases in each group. The BCVA and CMT values before treatment and after treatment of 1,3 and 6 months were compared. The injection times,effective rate of the treatment and complications rate were also compared. **Results** In the treatment of BRVO with macular edema by vitreous injection,both two groups got good results on BCVA improvement,with no significant difference($P>0.05$). Conbercept group achieved better CMT improvement after 3 and 6 months than Lucentis group,the differences were significant($t=2.35$,$P=0.021$;$t=2.60$,$P=0.011$). Both groups achieved high effective rates and low complication rate,with no significant difference($P>0.05$). The injection times of Conbercept group was (4.13 ± 0.81),that of Lucentis group was (4.62 ± 0.62),there was significant difference between two groups($P=0.000\ 6$). **Conclusion** Vitreous injection of Conbercept and Lucentis both got good results in the treatment of macular edema due to BRVO. In consideration of better results in improving CMT,less injection times and the lower price,we recommend Conbercept as the optical choice in the treatment of macular edema due to BRVO.

Keywords: Conbercept;Lucentis;branch retinal vein occlusion;macular edema;intravitreal injection

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion,RVO)是由于视网膜血管病变引起的一种常见眼病,按阻塞发生的部位分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion,CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion,BRVO),回流障碍的静脉可导致视网膜广泛出血及黄斑水肿[1]。RVO 所致的黄斑水肿是导致患者视力下降的重要因素,因此也是治疗的重点所在[2]。近年来的研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)与 RVO 后黄斑水肿的产生密切相关,因此经玻璃体手术注射抗 VEGF 药物在 RVO 继发黄斑水肿的手术治疗中越来越受到重视[3]。康柏西普和雷珠单抗是目前常用的两种治疗 RVO 继发黄斑水肿的抗 VEGF 药物,既往有文献报道二者在治疗各种原因所致的黄斑水肿中表现出较好的临床疗效[3-4]。但目前就二者治疗 RVO 继发黄斑水肿的临床疗效尚存在争议[4-6]。为此,本研究收集了我院眼科用康柏西普或雷珠单抗治疗的 BRVO 继发黄斑水肿病例,旨在比较评估两种抗 VEGF 药物的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2016 年4 月至2018 年4 月四川大学华西医院眼科收治的经玻璃体手术注射康柏西普或雷珠单抗治疗 BRVO 继发黄斑水肿的患者 110 例(110 眼),均为单眼发病。其中男 67 例,女 43 例,年龄 39 ~ 74 岁,平均(59.49 ± 7.67)岁。纳入标准:①确诊为BRVO继发黄斑水肿[7];②眼压正常(10 ~ 21 mmHg)。排除标准:①患有高眼压症、青光眼、视网膜病变、眼外伤等其他眼病;②既往有内眼手术史;③严重屈光间质混浊影响眼底观察的疾病;④患有严重的全身性疾病或心、肝、肾等脏器功能障碍、恶性肿瘤;⑤妊娠期及哺乳期妇女。根据注射的药物分为康柏西普组和雷珠单抗组,每组 55 例。2 组患者的临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。本研究经医院伦理委员会批准,患者知情同意。

表 1 2 组患者临床资料比较($n=55$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	糖尿病[例(%)]	高血压[例(%)]
康柏西普组	31/24	60.24 ± 8.49	10 (18.2)	30 (54.5)
雷珠单抗组	36/19	58.75 ± 6.66	11 (20.0)	28(50.9)
χ^2/t	0.95	1.02	0.06	0.15
P	0.33	0.31	0.81	0.70

1.2 方法

康柏西普组术前 3 d 以左氧氟沙星滴眼液滴手术眼,每天 4 次。所有患者均于手术室行玻璃体注射手术,患者取仰卧位,术前常规消毒铺巾,以爱尔卡因滴眼液滴眼3 次行眼球表面麻醉。开睑器开睑,注射器抽取0.05 mL(10 mg/mL)康柏西普,于距离巩膜缘 3.5 ~4.0 mm 的颞下部位,垂直于巩膜向睫状体平坦部进针,穿刺进入玻璃体腔,缓慢注射药物。注射完毕后缓慢拔出针头,以无菌棉棒压迫止血,涂抹适量抗生素眼膏后包扎眼部,术后给予患者抗感染治疗以预防感染。雷珠单抗组操作同上,术中开睑后注射 0.05 mL(10 mg/mL)雷珠单抗。所有患者每个月经玻璃体腔手术注射药物 1 次,连续注射 3 个月,之后每个月按期复诊,若视力不提高或下降或 CMT > 300 μm,则重复予以相应的抗 VEGF 药物手术注射治疗[8]。

1.3 观察指标

随访至少 6 个月,分别于治疗前及治疗后 1、3、6 个月采用国际标准视力表测量,检测患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA),采用相干光断层扫描测量黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness,CMT)[5-6,9]。记录每位患者治疗过程中的药物注射次数;记录患者随访过程中高眼压、结膜出血、感染性眼内炎及视网膜脱落等并发症发生情况;比较两种治疗方法的有效率,治疗有效的判断标准为视力提高,或黄斑水肿减轻或消退[10]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行数据统计学分析,计量

资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验分析;计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验进行分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 BCVA 比较

2 组患者治疗后 1、3、6 个月 BCVA 呈现稳步上升趋势,且均较治疗前显著提高($P<0.000\ 1$)。而 2 组患者的 BCVA 各时间点比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 2 组患者的 CMT 比较

2 组患者手术注射治疗后 1、3、6 个月 CMT 呈现不断改善趋势,且均较治疗前显著提高,差异有统计学意义($P<0.000\ 1$)。治疗前及治疗后 1 个月比较,2 组CMT 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后3 个月,康柏西普组 CMT 改善效果开始显著优于雷珠单抗组,差异有统计学意义($t=2.35$,$P=0.021$);治疗后 6 个月,康柏西普组 CMT 改善效果进一步显示出显著优势,2 组比较差异有统计学意义($t=2.60$,$P=0.011$),见表 3。由此可推测,从中远期看,应用康柏西普手术注射对于 CMT 的改善效果更好。

2.3 2 组患者术中注射次数、有效率及并发症情况

手术注射治疗开始至治疗后 6 个月,康柏西普组手术注射药物次数少于雷珠单抗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。康柏西普组的治疗有效率与雷珠单抗组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。康柏西普组共有 2 例发生并发症,包括 1 例高眼压和 1 例结膜出血;雷珠单抗组共有 6 例发生并发症,包括 2 例高眼压和 4 例结膜出血;2 组均无视网膜脱落、感染性眼内炎等并发症发生。2 组患者并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 2 2 组患者各时间点 BCVA 比较($n=55$)

组别	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	t	P
康柏西普组	0.09±0.03	0.32±0.07	0.38±0.07	0.45±0.08	20.47;26.33;28.09	<0.000 1
雷珠单抗组	0.10±0.04	0.31±0.06	0.37±0.05	0.43±0.08	21.04;29.20;26.56	<0.000 1
t	0.46	0.63	1.02	1.18		
P	0.65	0.53	0.31	0.24		

表 3 2 组患者各时间点 CMT 比较($n=55$,μM)

组别	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	t	P
康柏西普组	582.30±65.14	357.71±30.01	332.69±26.67	299.69±28.94	23.01;26.06;29.13	<0.000 1
雷珠单抗组	584.82±52.07	366.09±29.71	345.71±30.83	315.69±34.76	26.81;29.04;31.59	<0.000 1
t	0.22	1.46	2.35	2.60		
P	0.83	0.15	0.021	0.011		

表 4 2 组患者注射次数、有效率与并发症比较($n=55$)

组别	注射次数(次)	有效[例(%)]	并发症[例(%)]
康柏西普组	4.13±0.81	53(96.36)	2(3.64)
雷珠单抗组	4.62±0.62	50(90.91)	6(10.91)
χ^2/t	3.54	0.61	1.21
P	0.000 6	0.43	0.27

3 讨论

RVO 是导致患者视力下降的重要眼病,其中 BRVO 较 CRVO 更为常见,而 BRVO 继发的黄斑水肿是导致患者视力下降的重要原因[1-2]。近年来,抗 VEGF 药物在治疗各种原因所致的黄斑水肿中越来越受到重视[3-4]。康柏西普和雷珠单抗是目前临床常用的抗 VEGF 药物。雷珠单抗是人源化的重组单克隆抗体片段(Fab),可以靶向性抑制 VEGF-A,与 VEGF-A 亚型(即 VEGF110、VEGF121、VEGF165)有较高亲和力,可抑制 VEGF-A 与其受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的结合,从而发挥抑制新生血管形成等作用[5]。康柏西普是我国自主研制的抗 VEGF 药物,是一种 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 片段基因重组的融合蛋白,具有与 VEGF 亲和力高、作用半衰期长的优点。同时,康柏西普不仅可以与 VEGF-A 结合,还可以有效结合VEGF-B、VEGF-C、胎盘生长因子等多种 VEGF 亚型,可更好地抑制 VEGF 与其受体的相互作用[6-7]。但二者在治疗 RVO 继发黄斑水肿方面的疗效尚存在争议[4,8-10]。

既往研究认为,经玻璃体手术注射康柏西普和雷珠单抗均能显著改善 RVO 继发黄斑水肿患者的 BCVA,而两种方法在此方面的疗效并无显著差异[10-14]。但吕鹏等[8]的研究则提示,治疗后 6 个月,康柏西普较雷珠单抗可更显著地改善 RVO 继发黄斑水肿患者的 BCVA;而刘家燕[15]则认为雷珠单抗短期内(1 个月)改善 BRVO 继发黄斑水肿患者视力显著优于康柏西普。本研究结果显示,两种药物均可较好地改善 BRVO 继发黄斑水肿患者的 BCVA,但二者疗效无显著差异。上述研究认为二者对于改善 BCVA 有差异,可能与纳入患者的 RVO 严重程度或 BRVO/CRVO 患者比例不同有关[8,15]。

对于经玻璃体手术注射康柏西普和雷珠单抗在改善 RVO 继发黄斑水肿患者 CMT 方面是否有差异争议较多。针对未区分中央型与分支型的 RVO 继发黄斑水肿患者,徐凤等[9]认为两种药物对于 CMT 的改善没有差异;章欣怡等[11]则认为虽然在治疗后 1 个月和 3 个月两种药物对于 CMT 的改善无差异,但在治疗后 6 个月康柏西普对于 CMT 的改善效果显著强于雷珠单抗;吕鹏等[8]也认为,治疗后 6 个月康柏西普对于 CMT 的改善有显著优势。针对 BRVO 继发黄斑水肿患者,严欢等[14]和刘家燕[15]都认为,在注射后 1、2、3 个月,两种药物对 CMT 的改善均无显著差异,但这两个研究并未对治疗后 6 个月患者的 CMT 进行比较评估。本研究结果显示,BRVO 继发黄斑水肿患者在分别接受两种药物治疗后 1 个月,CMT 并无显著差异;而在治疗后 3 个月,康柏西普对于 CMT 的改善效果开始展现出优势,这种优势在治疗后 6 个月更显著。提示康柏西普与雷珠单抗对于此类患者 CMT 短期内的改善效果相当;中远期改善效果康柏西普优于雷珠单抗。这种较好的 CMT 改善效果对于患者后期视力的康复与维持可能有积极作用,但具体的效应有待延长随访时间进行评估。

在手术注射次数方面,白石[12]和王文亭[16]都认为康柏西普治疗 BRVO 继发黄斑水肿注射次数显著少于雷珠单抗。章欣怡等[11]在 RVO 继发黄斑水肿的研究中也得到了类似的结果。本研究结果也提示治疗中康柏西普手术注射次数较少,加之康柏西普的价格要低于雷珠单抗,因此应用康柏西普在减少针对患者的医疗相关操作的同时也减轻了患者经济负担。在治疗有效率方面,吕鹏等[8]曾报道应用康柏西普治疗 RVO 继发黄斑水肿时,其有效率显著高于雷珠单抗。本研究结果提示,在治疗 BRVO 继发黄斑水肿中,二者有效率均较高,都是理想的备选药物。两种治疗方法都没有较严重的并发症发生,并发症发生率没有显著差异,这与章欣怡等[11]的研究结果类似。

综上所述,在治疗 BRVO 继发黄斑水肿时,经玻璃体手术注射康柏西普和雷珠单抗对视力的改善效果均较好,具有较好的安全性和有效性。而康柏西普对于 CMT 的改善效果更好,且治疗中手术注射次数较少,加之考虑到康柏西普价格相对便宜,因此,更推荐在治疗 BRVO 继发黄斑水肿时选择经玻璃体手术注射康柏西普。

[参考文献]

[1] 张 旭,邹 红,缪晚虹. 高血压患者血小板变化与视网膜静脉阻塞的关系[J]. 医学临床研究,2017, 34(2):360 - 361. doi:10.3969/j. issn. 1671 - 7171. 2017. 02. 050.

[2] Lucatto FA, Magalhes-Junior O, Prazeres MB, et al. Incidence of anterior segment neovascularization during intravitreal treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion [J]. Arq Bras Oftalmol, 2017,80(2):97 - 103. doi:10.5935/0004 - 2749. 20170024.

[3] Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Effect of Bevacizumab *vs.* Aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion:the SCORE2 randomized clinical trial [J]. JAMA,2017,317(20):2072 - 2087. doi:10.1001/jama. 2017. 4568.

[4] 石 蕊,杨 乐,齐 赟,等. 康柏西普和雷珠单抗治疗黄斑水肿有效性的 Meta 分析[J]. 国际眼科杂志,2017,17(12):2242 - 2247. doi:10.3980/j. issn. 1672 - 5123. 2017. 12. 13.

[5] 蔡锡安,彭 惠. 两种抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑病变的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2016,16(8):1501 - 1503. doi: 10.3980/j. issn. 1672 - 5123. 2016. 8. 25.

[6] 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]. 中国全科医学,2015,10(5):502 - 506. doi:10.3969/j. issn. 1007 - 9572. 2015. 05. 005.

[7] Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect in vivo[J]. PloS One,2013,8(8):e70544. doi:10.1371/journal. pone. 0070544. eCollection 2013.

[8] 吕 鹏,徐 浩,王 琴,等. 康柏西普与雷珠单抗对视网膜静脉阻塞黄斑水肿的治疗效果比较[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(19):2239 - 2400.

[9] 徐 凤,王梅艳,李之忠,等. 康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿的效果对比分析[J]. 海峡药学,2017,29(5):87 - 88. doi:10.3969/j. issn. 1006 - 3765. 2017. 05. 036.

[10] 刘 杰,张晓峰. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿与视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的疗效对比 [J]. 临床眼科杂志,2015,23(3):220 - 223. doi:10.3969/j. issn. 1006 - 8422. 2015. 03. 010.

[11] 章欣怡,郑小薇,吴锐彬,等. 玻璃体腔内注射康柏西普与雷珠单抗治疗中老年视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效比较[J]. 中国老年学杂志,2018,38(6):1414 - 1416. doi:10. 3969/j. issn. 1005 - 9202. 2018. 06. 057.

[12] 白 石. 不同方法治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效[J]. 国际眼科杂志,2017,17(4):648 - 651. doi:10. 3980/j. issn. 1672 - 5123. 2017. 4. 14.

[13] 陈子畅,袁进萍,樊 芯. 雷珠单抗与康柏西普玻璃体腔注射治疗糖尿病黄斑水肿的效果对比[J]. 宁夏医学杂志,2016,38(12):1147 - 1149. doi:10. 13621/j. 1001 - 5949. 2016. 12. 1147.

[14] 严 欢,龚立艳,李 立. 对比康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效[J]. 临床眼科杂志,2018,26(1):5 - 9. doi:10. 3969/j. issn. 1006 - 8422. 2018. 01. 002.

[15] 刘家燕. 两种抗 VEGF 药物玻璃体腔注射在治疗视网膜分支静脉阻塞伴黄斑水肿的疗效观察[D]. 成都:成都中医药大学,2015.

[16] 王文亭. 抗 VEGF 药物治疗视网膜分支静脉阻塞的临床研究[D]. 北京:首都医科大学,2017.

(编辑:杨 颖)