

临床药理学

雷珠单抗与康柏西普治疗
湿性年龄相关性黄斑变性的效果比较

舒宝君, 雷淑红, 陈瑜, 朱佳丽

(陕西省商洛国际医学中心医院 眼科中心, 陕西 商洛, 726000)

摘要:目的 比较玻璃体腔内注射雷珠单抗与康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)的疗效。方法 80例AMD患者(共80眼)随机分为A组(雷珠单抗治疗)和B组(康柏西普治疗),比较2组的临床疗效和眼部并发症发生率。结果 治疗1个月后,A组视力为 (46.17 ± 2.52) ,B组为 (47.52 ± 2.23) ,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗3个月后,2组视力比较无显著差异($P > 0.05$)。治疗1个月后,A组黄斑中心视网膜厚度为 $(368.79 \pm 40.42) \mu\text{m}$,显著大于B组的 $(350.02 \pm 40.23) \mu\text{m}$ ($P < 0.05$);治疗3个月后,2组黄斑中心视网膜厚度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。B组脉络膜新生血管形成(CNV)渗漏改善率高于A组,眼部并发症总发生率低于A组($P > 0.05$)。结论 康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性患者的前期效果优于雷珠单抗,但随着时间的延长,二者后期疗效相近。

关键词:湿性年龄相关性黄斑变性;康柏西普;雷珠单抗;视网膜厚度

中图分类号: R 774.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2018)17-093-03 DOI: 10.7619/jcmp.201817027

Ranibizumab versus compacept in the treatment of patients
with wet age-related macular degeneration

SHU Baojun, LEI Shuhong, CHEN Yu, ZHU Jiali

(Ophthalmologic Center, Shangluo International Medical Center Hospital in Shaanxi
Province, Shangluo, Shaanxi, 726000)

ABSTRACT: Objective To compare the efficacy of intravitreal injection of ranibizumab and combaripide in the treatment of patients with wet age-related macular degeneration (AMD). **Methods** A total of 80 patients with wet AMD (80 eyes) were randomly divided into group A (ranibizumab treatment) and group B (compacept treatment), and the clinical efficacy and incidence rate of ocular complications were compared between the two groups. **Results** After one month of treatment, the visual acuity of group A was (46.17 ± 2.52) , and was (47.52 ± 2.23) in group B, and there was significant difference ($P < 0.05$). After 3 months of treatment, there was no significant difference in visual acuity between the two groups ($P > 0.05$). After one month of treatment, the macular central retinal thickness in group A was $(368.79 \pm 40.42) \mu\text{m}$, which was significantly higher than $(350.02 \pm 40.23) \mu\text{m}$ in group B ($P < 0.05$). After 3 months of treatment, there was no significant difference in macular central retinal thickness between the two groups ($P > 0.05$). The total improvement rate of CNV leakage in group B was significantly higher than that of group A, and the total incidence rate of eye complications was significantly lower than that of group A ($P > 0.05$). **Conclusion** Conbespond shows a better therapeutic efficiency in early period than ranibizumab in the treatment of patients with wet age-related macular degeneration, but with the extension of time, the two medicines show a similar efficiency in the late stage.

KEY WORDS: wet age-related macular degeneration; compaqtal; ranibizumab; retinal thickness

年龄相关性黄斑变性(AMD)与视网膜色素上皮代谢功能减退有关,是视网膜黄斑区结构的衰老性改变,会造成患者视功能减退,严重者将导致失明^[1]。AMD的发病原因尚不明确,主要与光线的损伤、营养的缺乏、年龄性老化或遗传因素等相关^[2]。研究^[3]显示,人种也是AMD的一个危险因素,白种人的发病率远高于黄种人和黑种人。根据临床表现可将AMD分为干性和湿性两种,虽然湿性AMD的比例仅占10%左右,但临床中90%的视力丧失病例为湿性AMD^[4]。调查^[5]显示,湿性AMD在中国45岁以上人群中发病率约为15%,其中在75~85岁老年人中的发病率高达30%。目前临床治疗主要采用抗血管内皮生长因子(VEGF)药物,常见的有雷珠单抗、贝伐单抗和康柏西普等^[6]。本研究比较雷珠单抗与康柏西普治疗湿性AMD的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年5月—2018年3月本院收治并确诊的湿性AMD患者80例,共80只眼,均为单眼,其中男43例,女37例,年龄60~79岁。纳入标准:所有患者经眼底荧光素血管造影和光学断层扫描确诊为湿性AMD,近3个月未使用过眼部治疗药物,对本研究知情并同意。剔除标准:合并其他眼病患者,既往眼科手术史者,有心、肝、肾等重要脏器疾病患者,妊娠和哺乳期患者,不愿签署研究知情同意书者。将80例患者随机分为2组各40例。A组采用雷珠单抗治疗,男22例,女18例;年龄61~79岁,平均年龄(68.42±2.29)岁,病程5~104月,平均病程(52.37±2.54)月。B组采用康柏西普治疗,男21例,女19例;年龄60~78岁,平均年龄(66.93±2.67)岁,病程6~106月,平均病程(53.07±2.68)月。2组年龄、性别、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

2组均行玻璃体腔注药手术。碘伏冲洗结膜囊,采用爱卡因表面麻醉,用开睑器开睑,采用1.0 mL注射器角膜缘3.5 mm处睫状体平坦部垂直穿刺入玻璃体腔内,A组注射0.1 mL雷珠单抗(商品名:诺适得,瑞士诺华制药有限公司,进口药品注册证号S20140003),B组注射0.1 mL康柏西普(成都康弘生物科技有限公司,国药准

字S20130012),拔针后行抗感染处理。2组患者每月治疗1次,均连续治疗3个月。

1.3 评价指标

2组患者在治疗后1、3个月复查。①采用早期治疗糖尿病性视网膜病变研究(ETDRS)视力表评估患者的裸眼视力水平,以所测得的字母数作为计量资料。②采用光学相干断层扫描仪定量测量黄斑中心视网膜厚度。③采用眼底荧光素血管造影观察脉络膜新生血管形成(CNV)渗漏情况。渗透消失:新生血管不渗漏;渗漏减少:渗漏面积减少超过50%以上;渗漏持续:渗漏面积减少低于50%;渗漏增加:渗漏面积扩大;复发:患者渗漏处消失后又重新渗漏。CNV渗漏总改善率=(消失+减少)/总例数×100%。④观察2组患者眼部并发症。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 19.0进行数据分析处理,计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,利用人工和计算机对数据进行再次核查。组间数据比较行 χ^2 、 t 值检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组视力水平比较

治疗前和治疗后3个月,2组视力水平比较无显著差异($P>0.05$);治疗后1个月,B组视力水平改善程度显著优于A组($P<0.05$),见表1。

表1 2组视力水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
A组	40	35.21±2.27	46.17±2.52	55.24±3.68
B组	40	36.04±2.16	47.52±2.23*	55.01±3.13

与A组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 2组黄斑中心视网膜厚度比较

治疗前和治疗后3个月,2组黄斑中心视网膜厚度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后1个月,2组黄斑中心视网膜厚度比较有显著差异($P<0.05$),见表2。

表2 2组黄斑中心视网膜厚度比较($\bar{x}\pm s$) μm

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
A组	40	388.62±59.67	368.79±40.42	345.24±33.68
B组	40	389.44±57.56	350.02±40.23*	346.51±34.13

与A组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 2组治疗后CNV渗漏情况比较

眼底荧光素血管造影属于有创检查,不适宜

频繁检查,故注射后 1 个月无 CNV 渗漏情况数据。治疗 3 个月后,2 组 CNV 渗漏总改善率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 2 组 CNV 渗漏改善情况比较[n(%)]

渗漏情况	A 组(n=40)	B 组(n=40)
消失	14(35.00)	16(40.00)
减少	13(32.50)	15(37.50)
持续	10(25.00)	7(17.50)
增加	1(2.50)	1(2.50)
复发	2(5.00)	1(2.50)
总改善	27(67.50)	29(72.50)

2.4 2 组不良反应比较

2 组均出现轻微不良反应, A 组不良反应 3 例,包括高眼压 2 例,结膜出血 1 例,不良反应发生率为 7.50%; B 组不良反应 2 例,包括高眼压 1 例,结膜出血 1 例,不良反应发生率为 5.00%。经对症处理后均缓解,未对本研究产生影响。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

研究^[5]显示, AMD 已成为高龄人群中仅次于糖尿病的第 2 位致盲病,而中国的 AMD 老年患者数超过 400 万,严重危害患者的健康。AMD 发病原因尚不清楚,可能与老化、环境影响、遗传因素、后极部视网膜慢性光损伤、自身免疫性疾病和营养缺陷等相关,其中衰老和退变是引发 AMD 的重要因素^[7]。湿性 AMD 主要为玻璃膜损伤,引起 CNV 渗漏,导致黄斑区视网膜或色素上皮有浆液或出血,最终形成机化疤痕^[8]。VEGF 是湿性 AMD 中 CNV 渗漏的重要调节因子之一,因此目前主要采用抗 VEGF 药物来进行治疗。

雷珠单抗在 2006 年被美国食品及药物管理局(FDA)批准用于治疗湿性 AMD,是第 2 代的重组鼠抗 VEGF 单克隆抗体,可同时作用于多个 VEGF 亚型及其降解产物,抑制新生血管生成^[9]。康柏西普是中国自主研发的一种全人源化氨基酸序列重组融合蛋白,与 VEGF 亲和力高,可有效抑制受 VEGF 所诱导的血管内皮细胞生长、迁移和血管新生等^[10]。本研究分别采用雷珠单抗(A 组)和康柏西普(B 组)治疗湿性 AMD。治疗 1 个月后, B 组视力显著优于 A 组($P < 0.05$); A 组治疗 1 个月后黄斑中心视网膜厚度为(368.79 ± 40.42) μm , B 组为(350.02 ± 40.23) μm , B 组

黄斑中心视网膜厚度改善情况显著优于 A 组($P < 0.05$); 治疗 3 个月后, 2 组视力和黄斑中心视网膜厚度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明康柏西普治疗湿性 AMD 的前期疗效好,但是后期疗效和雷珠单抗基本相当,与文献报道^[11]相吻合。其原因可能为康柏西普是一种融合蛋白,而雷珠单抗作为单克隆抗体结合的受体较为单一。

牛静宜等^[12]指出,康柏西普和雷珠单抗都可以结合 VEGF-A 受体,而康柏西普还可以结合 VEGF-B、VEGF-C 等受体。本研究中, 2 组 CNV 渗漏治疗改善率相比无显著差异($P > 0.05$),表明康柏西普和雷珠单抗的治疗效果基本一致。有研究^[13-14]指出,康柏西普因其结构特殊,半衰期相对于雷珠单抗较长,因而在眼内作用更为稳定,药效时间较长。关于药物安全性分析, 2 组均有轻微不良反应,经对症处理后均缓解, A 组并发症发生率为 7.50%, B 组为 5.00%,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明康柏西普和雷珠单抗治疗的安全性相当。叶瑞珍等^[15]提出,康柏西普是中国拥有自主知识产权的药物,而雷珠单抗为进口药物,价格接近康柏西普的 2 倍,在两种药物治疗等效性和安全性一致的情况下,康柏西普对于国内患者的性价比更高。

综上所述,康柏西普治疗湿性 AMD 的前期效果优于雷珠单抗,对视力和黄斑中心视网膜厚度改善较好。随着治疗周期的延长,两种药物后期疗效相同,且安全性相近。

参考文献

- [1] 麦洁英, 廖敏华, 刘婷婷, 等. 老年性黄斑变性的患病状况研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(4): 570-572.
- [2] 马映雪, 陈松. 免疫活化和调节异常在老年性黄斑变性发病中的作用研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(1): 100-103.
- [3] Brandl C, Stark K J, Wintergerst M, et al. Epidemiology of age-related macular degeneration [J]. Der Ophthalmologe Zeitschrift Der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 2016, 113(9): 1-8.
- [4] 汪颖, 管怀进, 陆宏, 等. 江苏省启东市农村地区老年性黄斑变性流行病学调查分析[J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(5): 459-461.
- [5] 武明星, 郑政, 周希瓊, 等. 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, 27(2): 223-227.
- [6] 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]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(1): 1-4.

(下转第 98 面)

表3 2组临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

症状	时间	实验组	对照组
头痛	治疗前	2.43 ± 0.92	2.42 ± 0.87
	治疗后	1.11 ± 0.43 *	1.87 ± 0.39
烦躁易怒	治疗前	2.52 ± 0.65	2.47 ± 0.45
	治疗后	0.98 ± 0.31	0.78 ± 0.36
眩晕	治疗前	2.23 ± 1.03	2.26 ± 1.15
	治疗后	1.76 ± 0.21 *	1.24 ± 0.16
失眠多梦	治疗前	1.96 ± 0.21	2.02 ± 0.18
	治疗后	0.76 ± 0.11 *	1.56 ± 0.24
口干舌燥	治疗前	2.12 ± 1.03	2.16 ± 0.82
	治疗后	0.89 ± 0.45 *	1.47 ± 0.35
便秘溲赤	治疗前	2.14 ± 0.32	2.20 ± 0.39
	治疗后	0.56 ± 0.11 *	1.43 ± 0.46

与对照组比较, *P < 0.05。

体的降压作用逐渐减弱,而夏枯草的茎、叶、穗以及全草均具有较好的降压作用。丹参主要用于胸痹心痛和脘腹胁痛的治疗,对女性的月经不调具有较好的调节作用;丹皮对热入营血、温毒发斑、吐血衄血以及夜热早凉等有明显的治疗效果。芍药可养血敛阴,柔肝止痛,发挥平抑肝阳等作用,同时具有显著的降血脂和抗动脉硬化作用。何首乌提取物对高血脂具有一定的抑制作用,可较好地稳定患者血浆中的总胆固醇、甘油三酯、游离胆固醇以及胆固醇酯等指标,进而延缓动脉粥样硬化的形成。泽泻具有利水渗湿、泄热以及抑菌等作用,生山楂消食健胃、活血化瘀、止痢;甘草可发挥较好的清热解毒、祛痰止咳以及防治肿瘤等功效;陈皮对心血管系统有较好的改善作用,陈皮煎剂能够有效地兴奋心肌,但是药物剂量过大会出现反抑制,使得血管产生较为轻度的收缩,迅速升高血压,陈皮中的果胶可预防高脂饮食导致的动脉硬化等相关疾病^[10]。

综上所述,采用苯磺酸氨氯地平片联合夏枯

草汤治疗老年高血压患者的疗效显著,可改善患者的血管内皮功能指标、临床症状积分、血压、心率,不良反应较少,值得临床应用。

参考文献

[1] 朱芹英,任永学,黄学莲.夏枯草汤治疗老年高血压的疗效及对ET-1的影响[J].中药材,2016,39(3):669-671.

[2] 郑华.夏枯草汤治疗老年高血压的疗效及对ET-1、NO的影响[J].临床检验杂志:电子版,2016,5(3):153-155.

[3] 李乃谦.夏枯草汤治疗老年高血压临床疗效及对患者血压、血浆ET-1、NO水平影响研究[J].亚太传统医药,2017,13(16):148-149.

[4] 邹春玲.夏枯草汤对老年高血压患者血压及血管内皮功能的影响[J].中外医疗,2017,36(4):172-173.

[5] 谢建文,庞国敏,乡杰祥.夏枯草汤治疗老年高血压的临床疗效研究[J].中国现代药物应用,2017,11(12):179-180.

[6] 黄伟明.夏枯草汤配合苯磺酸氨氯地平片治疗老年高血压的效果评价[J].内蒙古中医药,2017,36(9):57-58.

[7] 李建英,鲍喜静,张翠静,等.夏枯草汤联合卡托普利和二甲双胍治疗2型糖尿病合并高血压疗效观察[J].河北医药,2016,38(19):2954-2956.

[8] 于海艳,任吉祥,贾朝旭,等.夏枯草治疗高血压的最新进展及评析[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(1):144-145.

[9] 付境红.分析夏枯草汤治疗高血压疾病的临床疗效以及对血管内皮功能的影响[J].中国伤残医学,2015(7):120-121.

[10] Lurbe E, Agabitoirese E, Cruickshank J K, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents[J]. Anales De Pediatria, 2016, 85(4): 167-169.

[11] 黄伟明.夏枯草汤配合苯磺酸氨氯地平片治疗老年高血压的效果评价[J].内蒙古中医药,2017,36(9):57-58.

(上接第95面)

[7] 钟欣,李凌,秦志宏,等.不同高海拔地区年龄相关黄斑变性的患病特点及相关因素[J].中国老年学杂志,2016,36(21):5429-5431.

[8] 吴宪巍.玻璃体与湿性年龄相关性黄斑变性间关系研究进展[J].临床眼科杂志,2016,24(1):83-86.

[9] 白蓉,哈少平,盛迅伦,等.雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性疗效观察[J].中国实用眼科杂志,2015,33(2):146-150.

[10] 朱磊,田晓燕,刘涛,等.玻璃体内注射康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床观察[J].眼科新进展,2017,37(5):473-476.

[11] 申战省,陈梦平.康柏西普与雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性对比观察[J].中国实用眼科杂志,2017,

35(6):563-566.

[12] 牛静宜,金玲,刘晓红,等.雷珠单抗与康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性的疗效对比[J].广西医学,2016,38(5):641-643,670-670.

[13] 严欢,龚立艳,李立,等.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.

[14] 王建伟,接传红,吴正正,等.代谢因素对康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿的影响[J].中国中医眼科杂志,2017,27(5):322-325.

[15] 叶瑞珍,徐建峰. Spectralis OCT 在康柏西普治疗 AMD 随访中的应用[J].临床眼科杂志,2016,24(1):62-64.