病的系统评价[J]. 江西医药, 2018, 53(12): 1425-1426.

2019, 30(17): 2188-2190.

[8] 修静, 马晓燕. 参芪化浊饮对脾肾气虚湿浊型慢性肾衰竭患者中医证候及肾功能指标的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6): 117-119.

[10] 李海良, 张克清. 参芪复脉汤联合西药治疗慢性心衰疗效及对患者心功能的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(2): 163-166.

[9] 赵运, 康启, 王琼, 等. 益气养心汤联合西药治疗慢性心力衰竭的疗效及对患者内生化指标的影响[J]. 海南医学,

(收稿日期: 2022-08-16 修回日期: 2022-12-08)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.08.036

康柏西普不同用药方案治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效及安全性对照研究

姜旭光¹, 苏争宏^{2△}

1. 西安爱尔古城眼科医院眼底病科, 陕西西安 710068; 2. 商洛眼科医院眼底病科, 陕西商洛 726000

摘要:目的 探讨康柏西普不同用药方案治疗湿性年龄相关性黄斑变性(eAMD)的疗效及安全性。

方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月西安爱尔古城眼科医院收治的 120 例 eAMD 患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为 3+Q3M 组和 3+PRN 组, 每组各 60 例。所有患眼玻璃体腔注射康柏西普 0.5 mg/0.05 mL, 3+PRN 组 1 次/月, 连续注射 3 个月, 延长期按需给药; 3+Q3M 组 1 次/月, 连续注射 3 个月, 延长期 1 次/3 个月, 共 6 次。比较两组患者疗效、脉络膜新生血管(CNV)渗漏面积、并发症, 比较两组患者治疗前、治疗后 1、3、6 个月的眼压值、最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹厚度(CMT)。**结果** 3+Q3M 组患者总有效率为 91.67%, 明显高于 3+PRN 组的 81.67%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗后 1、3、6 个月 BCVA 均降低, 且 3+Q3M 组均低于 3+PRN 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗后 1、3、6 个月 CMT 均降低, 且 3+Q3M 组均低于 3+PRN 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 末次随访时 3+Q3M 组患者 CNV 渗出物消失眼数多于 3+PRN 组, CNV 渗出面积减少及渗出面积不变或增加眼数均少于 3+PRN 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 3+Q3M 组患者结膜下出血、眼内异物感、一过性眼压升高等并发症发生率均低于 3+PRN 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 康柏西普 3+PRN、3+Q3M 方案均可有效治疗 eAMD, 3+Q3M 方案提高视力、降低 CMT、减少 CNV 渗漏面积、降低并发症发生率方面均优于 3+PRN。

关键词: 湿性年龄相关性黄斑变性; 康柏西普; 3+PRN; 3+Q3M

中图分类号: R774.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)08-1170-04

年龄相关性黄斑变性(AMD)为常见的致盲性眼病, 高发于老年人群, 严重损伤患者视力。AMD 包括干性、湿性 AMD(eAMD), eAMD 对视力损伤更大, 患者预后更差^[1]。eAMD 患者黄斑部视网膜下形成脉络膜新生血管(CNV), CNV 管壁发育不全, 易破裂出血、增生成瘢痕, 继而致盲^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)及其受体参与了新生血管形成, 所以临床常予以 VEGF 抑制剂等药物治疗 eAMD。康柏西普为新型重组可溶性 VEGF 受体蛋白, 其有多靶点、亲和力强、作用时间长等优势^[3]。康柏西普用药方案包括 PHOENIX 研究证实的 3+Q3M 注射方案和中华医学会眼科学会眼底病学组采用的 1+PRN 方案^[4-5], 目前最佳疗效、安全性尚未明确。本研究比较了 3+Q3M、3+PRN 两种康柏西普用药方案治疗 eAMD 的疗效及安全性, 旨在为方案选择提供理论依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月西安爱尔古城眼科医院收治的 120 例 eAMD 患者作为

研究对象, 采用随机数字表法分为 3+Q3M 组和 3+PRN 组, 每组各 60 例。3+Q3M 组男 37 例, 女 23 例; 共 68 只患眼; 年龄 60~89 岁, 平均(76.94±5.65)岁。3+PRN 组男 38 例, 女 22 例; 共 69 只患眼; 年龄 61~89 岁, 平均(76.96±5.67)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: 经眼科常规检查、荧光素眼底血管造影(FFA)检查均符合 eAMD 诊断标准^[6], 中心凹下或中心凹旁 CNV。排除标准: (1) 严重器质性心、肝、肺、肾功能不全的患者; (2) 其他原因所致 CNV、黄斑前膜、视网膜静脉阻塞等其他视网膜疾病患者; (3) 近期采用抗 VEGF 药物玻璃体腔注射或眼底激光光凝治疗的患者; (4) 除白内障外有眼手术史的患者; (5) 屈光介质混浊, 影响眼底成像的患者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经西安爱尔古城眼科医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 所有患眼均由同一名医生行康柏西普玻

△ 通信作者, E-mail: 3024235299@qq.com.

璃体腔注射。具体方法治疗前 3 d 采用左氧氟沙星滴眼液(参天制药株式会社, 国药准字 J20100046, 0.5%:5 mL)点眼, 4 次/天。术中常规消毒铺巾, 盐酸奥布卡因滴眼液(参天制药株式会社, 批准文号 H20100363, 20 mL:80 mg)结膜囊内滴药行表面麻醉, 每次间隔 2 min, 2 滴/次, 共 3 次。结膜囊内注入 5 g/L 质量分数 5% 聚维酮碘(南京南大药业有限责任公司, 国药准字 H32023739)浸泡 90 s, 生理盐水冲洗。无菌注射针于颞下方角巩膜缘外 3.5 mm 处睫状体平坦部垂直进针, 注入 0.5 mg/0.05 mL 康柏西普眼用注射液(成都康弘生物科技有限公司, 国药准字 S20130012, 10 mg/mL, 每支 0.2 mL), 棉棒压迫进针处 15 s。指测法评估眼压, 眼压较高者行前房穿刺放出少量房水。手术结束后采用妥布霉素地塞米松眼膏(齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20020496, 3 g)涂眼, 包扎术眼。术后 1 d 予以左氧氟沙星滴眼液点眼, 4 次/天, 连续 3 d。3+PRN 组:1 次/月, 连续注射 3 个月, 延长期按需给药。3+Q3M 组:1 次/月, 连续注射 3 个月后延长期 1 次/3 个月, 共 6 次。重复注射标准:(1)光学相干断层扫描检查显示视网膜下或视网膜内存在积液或复发;(2)黄斑区出现新出血灶, 黄斑中心凹厚度(CMT)增加 >100 μm;(3)FFA 检查显示 CNV 病灶渗漏加重或出现新病灶;(4)最佳矫正视力(BCVA)下降 >2 行。

1.3 观察指标及疗效评估标准 比较两组患者疗效、CNV 渗漏面积、并发症, 以及治疗前、治疗后 1、3、6 个月的眼压值、BCVA、CMT。术后第 1 周开始随访, 1 次/月, 共随访 12 个月。(1)疗效评估标准^[7]。显效:视力上升 ≥2 行或黄斑部位荧光渗漏、遮蔽消失或减少 >50%;有效:视力上升 1 行或视力光感提高至 0.1 或黄斑部位荧光渗漏、遮蔽减少 10%~50%;无效:视力无好转或下降或黄斑部位荧光渗漏、遮蔽

减少 <10%。(2)眼压值。采用 CT-80 非接触型自动眼压计(日本 Topcon 公司)检测眼压值, 连续检测 3 次取均值。采用国际标准小数视力表检测 BCVA, 换算成最小分辨角对数视力(LogMAR)统计。采用 OCT-100 光学相干断层扫描仪检测 CMT。采用德国海德堡 Spectralis HRA 视网膜和脉络膜同步造影仪进行 FFA 检查, 评估 CNV 渗漏面积^[8]。(3)并发症。包括结膜下出血、眼内异物感、一过性眼压升高等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 3+Q3M 组患者总有效率为 91.67%, 高于 3+PRN 组的 81.67%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
3+PRN 组	60	20(33.33)	29(48.33)	11(18.33)	49(81.67)
3+Q3M 组	60	32(53.33)	23(38.33)	5(8.33)	55(91.67)

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 两组患者治疗前 BCVA 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后 1、3、6 个月 BCVA 均降低, 且 3+Q3M 组均低于 3+PRN 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 CMT 比较 两组患者治疗前 CMT 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后 1、3、6 个月 CMT 均降低, 且 3+Q3M 组均低于 3+PRN 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后 BCVA 比较($\bar{x} \pm s$, LogMAR)

组别	n	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
3+PRN 组	60	0.84 ± 0.25	0.64 ± 0.19*	0.57 ± 0.12*	0.42 ± 0.08*
3+Q3M 组	60	0.85 ± 0.26	0.58 ± 0.16*#	0.43 ± 0.09*#	0.38 ± 0.06*#

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$;与 3+PRN 组同时时间点比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后 CMT 比较($\bar{x} \pm s$, μm)

组别	n	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
3+PRN 组	60	428.57 ± 10.53	338.64 ± 8.11*	243.67 ± 5.34*	201.52 ± 5.05*
3+Q3M 组	60	430.58 ± 10.55	282.45 ± 8.25*#	218.28 ± 5.46*#	176.48 ± 4.42*#

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$;与 3+PRN 组同时时间点比较, # $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者 CNV 渗漏面积情况比较 末次随访时 3+Q3M 组患者 CNV 渗出物消失眼数多于 3+PRN 组, 3+PRN 组患者 CNV 渗出面积减少及渗出

面积不变或增加眼数均少于 3+PRN 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者并发症发生情况比较 3+Q3M 组患

者结膜下出血、眼内异物感、一过性眼压升高等并发症发生率均低于 3+PRN 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 5。

表 4 两组患者 CNV 渗漏面积情况比较[n(%)]

组别	n	渗出物消失	渗出面积减少	渗出面积不变或增加
3+PRN 组	60	34(56.67)	19(31.67)	7(11.67)
3+Q3M 组	60	38(63.33)*	17(28.33)*	5(8.33)*

注:与 3+PRN 组比较,* $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者并发症发生情况比较[n(%)]

组别	n	结膜下出血	眼内异物感	一过性眼压升高
3+PRN 组	60	11(18.33)	4(6.67)	5(8.33)
3+Q3M 组	60	9(15.00)*	0(0.00)*	3(5.00)*

注:与 3+PRN 组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨 论

eAMD 为与年龄相关的致盲性退行性眼底病变,又称为渗出性或新生血管性眼底病变,发病率呈逐年上升趋势。eAMD 患者视力下降进程迅速、视物变形或出现中心暗点,进而引发视力丧失,严重影响老年患者的生活质量^[9]。临床尚无 eAMD 的特效治疗方法,可行激光、光动力、放射、手术治疗。有研究证实,VEGF 表达水平上升为 CNV 形成的标志,所以首选抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗^[10]。

本研究结果显示,3+Q3M 组患者总有效率为 91.67%,高于 3+PRN 组的 81.67%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组患者治疗后 1、3、6 个月 BCVA 均降低,且 3+Q3M 组均低于 3+PRN 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);两组患者治疗后 1、3、6 个月 CMT 均降低,且 3+Q3M 组均低于 3+PRN 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此提示 3+Q3M 在改善 eAMD 患者视力、降低 CMT 方面均优于 3+PRN。

VEGF 为视网膜新生血管形成诱导因子,常见的 VEGF 抑制剂药物有贝伐单抗、雷珠单抗、康柏西普等^[11]。康柏西普为抗 VEGF 融合蛋白,作用于多个 VEGF 靶点,可特异性结合 VEGF,抑制 VEGF 与其受体相互作用,避免形成新生血管;康柏西普抑制 VEGF 及其降解产物活性度,渗透视网膜全层,控制视网膜水肿、渗出^[12-13]。康柏西普与 VEGF 亲和力、结合靶点、作用时间均优于雷珠单抗。既往有研究表明,雷珠单抗每个月注射和阿柏西普起始每个月注射连续 3 针后间隔每 2 个月注射的 3+Q2M 方案可有效治疗 eAMD^[14]。雷珠单抗 3+PRN 治疗后出现视力下降、黄斑积液或中央视网膜厚度增加、新黄斑区出血及 CNV 病灶需再次注射,可减少注射次数。3+Q3M 方案在每个月注射连续 3 针后,延长给药间隔至 3 个月比较后发现,延长给药间隔时间疗效优于传

统方案^[15-16]。

本研究结果显示,末次随访时 3+Q3M 组患者 CNV 渗出物消失眼数多于 3+PRN 组,CNV 渗出面积减少及渗出面积不变或增加眼数均少于 3+PRN 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 3+Q3M 方案可延长给药间隔时间,减少 CNV 渗漏面积。CNV 渗出、出血、纤维瘢痕为 eAMD 视力丧失的主要因素^[17]。

本研究结果显示,3+Q3M 组患者结膜下出血、眼内异物感、一过性眼压升高等并发症发生率均低于 3+PRN 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。抗 VEGF 药物半衰期短,需多次注射;玻璃体腔注射时机与视力损害有关,故需定期复查、重复注射,所以延长注射间隔时间、降低给药频次为研究重点。一定限度内治疗次数越多,视力提升越明显。随着治疗时间延长,3+Q3M 注射次数会少于 3+PRN。重复注射会提高眼内炎等眼部并发症的风险。康柏西普相对分子质量大,穿过血-眼屏障能力受限,可减少并发症、延长作用时间^[18]。

综上所述,康柏西普 3+PRN、3+Q3M 方案均可有效治疗 eAMD,3+Q3M 在提高视力、降低 CMT、减少 CNV 渗漏面积、降低并发症发生率方面均优于 3+PRN。

参考文献

- [1] THOMAS C J, MIRZA R G, GILL M K. Age-related macular degeneration[J]. Med Clin North Am, 2021, 105 (3): 473-491.
- [2] SPAIDE R F, JAFFE G J, SARRAF D, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group[J]. Ophthalmology, 2020, 127(5): 616-636.
- [3] DESIDERI L F, TRAVERSO C E, NICOLÒ M. An update on conbercept to treat wet age-related macular degeneration [J]. Drugs Today (Barc), 2020, 56(5): 311-320.
- [4] GAO L, LIU J, ZHANG P, et al. Clinical outcomes of 1+PRN and 3+Q3M regimens of intravitreal conbercept injection for exudative age-related macular degeneration[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8010.
- [5] LIU K, SONG Y, XU G, et al. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of the randomized phase 3 PHOENIX study[J]. Am J Ophthalmol, 2019, 197: 156-167.
- [6] 陈霞, 许迅. 湿性年龄相关性黄斑变性的治疗进展[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(1): 1-3.
- [7] 张琼, 林仲静, 张士胜, 等. 光学相干断层扫描血管成像在抗血管内皮生长因子药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性效果评价中的应用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(8): 1091-1097.

伤比接触烧伤更严重,需要采取更多的干预措施,但这种损伤目前无最佳的治疗方法,多采用清创、换药、植皮等修复手术治疗^[7]。据文献报道,烧伤深度达到Ⅱ度或更深或被感染应提倡早期伤口修复^[7]。早期清创、皮肤移植可明显减轻患儿疼痛,减少伤口护理,改善外观,尽快恢复手部功能。一项荟萃分析为 PRP 在皮肤移植中的作用提供了证据,局部使用 PRP 具有止血、黏合、抗菌和愈合作用,表明在提高皮肤移植摄取率和减少皮肤移植物的完全损失方面安全且有价值^[3]。

儿童烧伤后因其皮肤比较薄嫩,与成人比较,在相同损伤情况下造成的后果会更严重。在创面愈合过程中由于儿童处于成长期,体内生长激素分泌旺盛,伤口愈合比成人快,愈合后瘢痕不仅表现为生长速度快,而且增生持续时间长、程度重。有些部位的瘢痕挛缩牵拉,甚至会使关节变形或影响生长、发育。据文献报道,因跑步机相关损伤的 69 例儿童中有 55.6% 的患儿运动范围完全恢复,50.8% 手部功能完全恢复^[8],其中 21.0% 的患儿需要植皮手术治疗,手术治疗后 100% 有增生性瘢痕形成。因此,跑步机摩擦烧伤会导致更严重的损伤和功能障碍风险,需要早期进行手术干预。

鉴于本例患儿手背创面较深,创口有红肿、渗出、血管坏死、肌腱外露的情况,本院采用常规治疗控制创面感染,清创后应用自体 PRP 凝胶联合中厚皮片移植术促进创面修复。在几乎无痛苦的情况下创面愈合,同时未产生明显瘢痕,皮肤有弹性,活动度好,左手功能正常,达到理想的疗效。后来本院采用该方法治疗 3 例中位年龄为 5.3 岁、经常规换药治疗 4 周手背创面不愈合的患儿,在 PRP 治疗 21 d 后伤口愈合,恢复良好,随访 6 个月外形和功能恢复满意。

综上所述,在治疗儿童难愈合创面时应提倡早期

伤口修复,自体 PRP 凝胶联合皮片移植术可实现慢性创面早期封闭,改善病变区微环境,提高伤口愈合速率,减轻患儿疼痛感,减少瘢痕组织形成。希望更多的外科医生将 PRP 纳入儿童皮肤移植方案中,使患儿获得更好的疗效。

参考文献

- [1] 王国旗,唐佩福.慢性创面的治疗进展[J].解放军医学院学报,2018,39(5):444-446.
- [2] JASEEM M, ALUNGAL S, SHAMSUDEEN J. Effectiveness of autologous PRP therapy in chronic nonhealing ulcer:a 2-year retrospective descriptive study[J]. J Family Med Prim Care, 2020,9(6):2818-2822.
- [3] CHEN J, WAN Y, LIN Y, et al. The application of platelet-rich plasma for skin graft enrichment: a meta-analysis [J]. Int Wound J, 2020, 17(6): 1650-1658.
- [4] 中国医疗保健国际交流促进会骨科分会.富血小板血浆在骨关节外科临床应用专家共识(2018年版)[J/CD].中华关节外科杂志(电子版),2018,12(5):596-600.
- [5] 任少强,杨静,杨子政.中厚皮片在慢性创面修复中的应用[J].中国美容医学,2020,29(7):77-80.
- [6] MARCHALIK R, RADA E M, ALBINO F P, et al. Upper extremity friction burns in the pediatric patient: a 10-year review[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2018, 6(12): e2048.
- [7] ZHOU R, QIU L, XIAO J, et al. Early wound repair versus later scar repair in children with treadmill hand friction burns[J]. J Burn Care Res, 2022, 43(1): 269-276.
- [8] MARCHALIK R, RADA E M, ALBINO F P, et al. Upper extremity friction burns in the pediatric patient: a 10-year review[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2018, 6(12): e2048.
- [9] 盛小红,辛向阳,王利明,等.雷珠单抗联合曲安奈德治疗湿性年龄相关性黄斑变性疗效观察[J].新乡医学院学报,2020,37(2):131-135.
- [10] 杨主敏,黄星,刘淑卿,等.OCTA评价康柏西普对湿性年龄相关性黄斑变性的治疗效果[J].贵州医科大学学报,2021,46(5):596-599.
- [11] 欧阳灵艺,邢怡桥.抗 VEGF 药物在湿性年龄相关性黄斑变性中的应用进展[J].国际眼科杂志,2020,20(1):74-78.
- [12] 李春杏,刘桦.康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性疗效和安全性的 Meta 分析[J].国际眼科杂志,2018,18(6):1028-1033.
- [13] 鄢荣,赵劲松,黄琳,等.康柏西普对比雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性疗效和安全性的 Meta 分析[J].药物流行病学杂志,2020,29(5):305-310.
- [14] 李燕,汪亮,徐晓晨.OCTA评价康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效[J].国际眼科杂志,2018,18(7):1305-1309.
- [15] 张鹏,高蕾,王淑静,等.康柏西普不同玻璃体腔注射方案治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效及安全性比较[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2021,23(4):260-266.
- [16] 高新晓,马子程,严然,等.玻璃体腔内注射康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的真实世界结果[J].中国医药,2020,15(5):783-786.
- [17] GAO L, TAO Y, LIU M, et al. Different concept injection strategies for the treatment of exudative age-related macular degeneration: A retrospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(7): e19007.
- [18] 陈丛,闫明,宋艳萍.康柏西普对病理性近视脉络膜新生血管的疗效及视力预后相关性研究[J].眼科新进展,2020,40(6):569-573.
- [19] 路航,崔璟琳,董辉,等.康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床疗效观察[J].中华眼科杂志,2015,51(11):818-821.

(收稿日期:2022-05-27 修回日期:2022-12-18)

(收稿日期:2022-09-11 修回日期:2023-01-01)

(上接第 1172 页)