

# 雷珠单抗不同用药方案治疗渗出型老年性黄斑变性的近远期效果

李燕, 王鑫, 阚心怡

(复旦大学附属上海市第五人民医院药剂科, 上海 201100)

**【摘要】目的:** 探究雷珠单抗不同用药方案治疗渗出型老年性黄斑变性(wAMD)的近远期效果。**方法:** 回顾性分析1次/月雷珠单抗注射治疗(对照组,  $n=62$ )及注射3次(1次/月)后按需雷珠单抗注射治疗(观察组,  $n=62$ )的wAMD患者的临床资料。比较两组术前及术后1周眼动脉血流动力学情况[收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)、阻力指数(RI)]和术前、术后3个月、术后6个月、术后12个月最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中央视网膜厚度(CMT)、脉络膜新生血管(CNV)渗漏面积差异,并记录两组术后12个月内雷珠单抗使用次数和随访期间并发症发生情况。**结果:** 两组患者手术前后眼动脉血流动力学(PSV、EDV、RI)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组术后各时间点BCVA均较术前升高( $P<0.05$ ),但组内术后6个月与术后12个月BCVA比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),术后6个月和术后12个月的BCVA均高于术后3个月( $P<0.05$ );两组组间各时间点BCVA比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组术后各时间点CMT水平均较术前降低( $P<0.05$ ),但组内术后6个月的CMT水平与术后12个月的CMT水平无统计学差异( $P>0.05$ );术后6个月和术后12个月的CMT水平均低于术后3个月( $P<0.05$ );两组组间各时间点CMT水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组术后各时间点CNV渗漏面积均较术前降低( $P<0.05$ );术后12个月的CNV渗漏面积低于术前后6个月、术后3个月( $P<0.05$ ),术后6个月CNV渗漏面积低于术后3个月( $P<0.05$ );但两组组间各时间点CNV渗漏面积比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组术后12个月内雷珠单抗使用次数低于对照组( $P<0.05$ ),但两组随访期间并发症发生率无统计学差异( $P>0.05$ )。**结论:** 注射3次后按需给药与1次/月给药雷珠单抗治疗对wAMD疗效相似,且均具有较高的安全性,但注射3次后按需给药能降低雷珠单抗原药次数,在药物经济性方面更具有优势。

**【关键词】** 渗出型老年性黄斑变性;雷珠单抗;渗漏面积;眼动脉血流动力学;最佳矫正视力;黄斑中央视网膜厚度;脉络膜新生血管

**【中图分类号】** R945;R774.5 **【文献标志码】** A

## Short-term and long-term effects of different regimens of ranibizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration

LI Yan, WANG Xin, KAN Xin-yi

(Department of Pharmacy, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 201100, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the short-term and long-term effects of different medicine regimens of ranibizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration (wAMD). **Methods:** Clinical data of wAMD patients treated with ranibizumab injection once a month (control group,  $n=62$ ) and on-demand ranibizumab injection after three times injection (once/month, observation group,  $n=62$ ) were retrospectively analyzed. The ophthalmic arterial hemodynamics [peak systolic velocity (PSV), end-diastolic blood flow velocity (EDV), resistance index (RI)] before operation and at 1 week after operation, best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and choroidal neovascularization (CNV) leakage area before operation and at 3, 6 and 12 m after operation were compared between the two groups. The use times of ranibizumab in 12 m after operation and the complications during follow-up were recorded. **Results:** There were no significant differences in ophthalmic arterial hemodynamics (PSV, EDV, RI) between the two groups before and after operation ( $P>0.05$ ). The BCVA in two groups at each time after operation was significantly higher than that before operation ( $P<0.05$ ), but the BCVA at 6 months after operation showed no statistical difference from that at 12 m after operation within the groups ( $P>0.05$ ). The BCVA at 6 and 12 m after operation was obviously higher than that at 3 m after operation ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the BCVA between the two groups at each time ( $P>0.05$ ). The CMT level in the two groups at each time after operation was notably less than that before operation ( $P<0.05$ ), while the CMT level at 6 m after operation showed no statistical significance to that at 12 m after operation within the groups ( $P>0.05$ ). The CMT level at 6 m and 12 m after operation was

significantly lower than that at 3 m after operation ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the CMT level between the two groups at each time ( $P > 0.05$ ). The CNV leakage area at each time after operation was reduced compared with that before operation ( $P < 0.05$ ). The CNV leakage area at 12 m after operation was lower than that at 6 and 3 m after operation ( $P < 0.05$ ), and the CNV leakage area at 6 m after operation was also lower than that at 3 m after operation ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the CNV leakage area between the two groups at each time ( $P > 0.05$ ). The use times of ranibizumab in observation group was significantly lower than that in control group within 12 m after operation ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in the incidence rate of complications during follow-up between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The efficacy of ranibizumab given on demand after three injections is similar to that of ranibizumab given once a month, and both of them have high safety. However, on demand administration after three injections reduce the frequency of ranibizumab use, and have more advantages in drug economy.

**【Key words】** Exudative age-related macular degeneration; Ranibizumab; Leakage area; Ophthalmic arterial hemodynamics; Best corrected visual acuity; Central macular thickness; Choroidal neovascularization

老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)多由视网膜色素上皮细胞对光感受器外节盘膜吞噬消化能力下降引起,可造成未被完全消化的盘膜残余小体滞留于基底部细胞原浆中,向细胞外排出,形成玻璃膜疣,并继发脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV),引发渗出型老年性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)<sup>[1]</sup>。wAMD是导致中心视力严重损害的疾病,有效治疗至关重要。目前,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗成为wAMD的首选疗法,其中雷珠单抗是较为常用的抗VEGF药物之一,能有效抑制血管新生和细胞增殖,达到治疗wAMD作用<sup>[2]</sup>。既往临床用药方案多为按时、定量、多次(1次/月,12次)的雷珠单抗注射治疗,以改善wAMD患者视力。近年来,国内外学者提出,初始3个月按照1次/月治疗,随后根据随访检查结果,按需治疗,同样也能保证疗效,且可减少用药次数,一定程度上降低了患者的经济负担<sup>[3]</sup>。基于此,本研究回顾性分析该两种治疗方式的临床效果,评估wAMD的最佳疗法。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2017年3月至2018年12月复旦大学附属上海市第五人民医院1次/月雷珠单抗注射治疗(对照组)及注射3次(1次/月)后按需雷珠单抗注射治疗(观察组)的wAMD患者,各62例(眼)临床资料。纳入标准:符合《中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径》<sup>[4]</sup>中wAMD诊断标准者;单眼患病者;年龄 $\geq 50$ 岁者;经糖尿病早期治疗研究(ETDRS)视力表<sup>[5]</sup>检查初始最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)  $> 19$ 个字母;随访时间 $\geq 12$ 个月者;临床资料完整者。排除标准:既往行wAMD相关治疗者;伴视网膜静脉阻塞等视网膜血管病变者;合并糖尿病、高血压、梗塞性心脑血管疾病者;伴葡萄膜炎、眼部感染等其他眼部病变者。

观察组中,男性35例,女性27例;年龄55~77岁,平均(65.18 $\pm$ 9.14)岁;眼压14~21 mmHg,平均(18.05 $\pm$ 2.51) mmHg。对照组中,男性38例,女性24例;年龄56~78岁,平均(66.04 $\pm$ 9.23)岁;眼压14~20 mmHg,平均(17.69 $\pm$ 2.64) mmHg。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

两组患者玻璃体腔注射治疗均由同一组高年资医师完成。对照组给予1次/月雷珠单抗注射治疗:常规消毒、铺巾,行表面麻醉,充分散瞳;使用1 mL注射器,将针尖置于术眼球结膜颞下方距角膜缘3.5~4.0 mm处,睫状体平坦部,向玻璃体内垂直进针;将0.05 mL雷珠单抗(瑞士诺华制药公司)注入,注射完毕使用棉棒轻压针口10 s,涂抹氧氟沙星眼膏(上海通用药业股份有限公司)包扎术眼;且术前3 d及术后3 d均使用氧氟沙星滴眼液(沈阳兴齐眼药股份有限公司)滴术眼,4次/d;共行12次雷珠单抗注射治疗。

观察组予以注射3次(1次/月)后按需雷珠单抗注射治疗:手术方式同上述对照组,注射0.05 mL雷珠单抗,1次/月,连续注射3次,随后按需给药。按需给药标准<sup>[6]</sup>:(1)视力下降 $\geq 5$ 个ETDRS字母;(2)光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查发现视网膜较术前增厚 $\geq 100$   $\mu\text{m}$ ;(3)OCT发现视网膜层间内囊状水肿;(4)OCT发现视网膜下积液;(5)OCT发现浆液性色素上皮层脱离扩大;(6)OCT下见新发视网膜下或视网膜层间出血;出现上述任意一项及以上者行雷珠单抗玻璃体腔注射治疗。

### 1.3 观察指标

(1)术前及术后1周眼动脉血流动力学情况:使用超声诊断仪(美国通用电气公司生产,型号:Logiq7)在患眼球后1.5~2.0 cm范围内行眼动脉血流动力学检测,包括收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV)、阻力指数(resistance index, RI)。

(2)手术前后各时间点 BCVA:使用早期糖尿病视网膜膜病变治疗研究(early treatment diabetic retinopathy study,ETDRS)视力表检查两组患眼 BCVA。(3)手术前后各时间点黄斑中央视网膜厚度(central macular thickness,CMT):采用 OCT(德国蔡司公司生产,型号:Model 4000)记录黄斑区视网膜图像,由仪器自动计算患眼 CMT 水平。(4)手术前后各时间点 CNV 渗漏面积:使用荧光素钠眼底血管造影仪(fundus fluorescein angiography,FFA)(日本拓普康公司生产,型号 TRC-50IX)观察患眼眼底动态变化情况,并利用配套分析软件计算 CNV 渗漏面积。(5)术后 12 个月内雷珠单抗使用次数。(6)随访期间并发症发生情况:记录两组结膜下出血、角膜上皮擦伤等并发症发生情况。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,多时间点比较采用重复测量方差分析;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 2 两组手术前后各时间点 BCVA 比较( $\bar{x} \pm s$ ,个字母)

组别	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月	F 值	P 值
观察组( $n=62$ )	41.16 ± 8.09	54.87 ± 10.76*	61.14 ± 11.69*#	61.42 ± 11.44*#	24.561	0.001
对照组( $n=62$ )	38.97 ± 7.63	52.13 ± 10.12*	58.43 ± 10.85*#	58.65 ± 10.71*#	25.147	0.001
$t$ 值	1.551	1.461	1.338	1.392		
P 值	0.124	0.147	0.183	0.167		

\* $P < 0.05$ ,与术前比较;# $P < 0.05$ ,与术后 3 个月比较。

### 2.3 两组手术前后各时间点 CMT 水平比较

两组术后各时间点 CMT 水平均较术前降低( $P < 0.05$ ),但组内术后 6 个月与术后 12 个月 CMT 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 6 个月和术后 12 个月,CMT 水平均低于术后 3 个月( $P < 0.05$ );两组组间各时间点 CMT 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组手术前后各时间点 CMT 水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

组别	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月	F 值	P 值
观察组( $n=62$ )	402.54 ± 78.36	300.56 ± 63.47*	271.55 ± 53.96*#	268.94 ± 54.91*#	21.165	0.001
对照组( $n=62$ )	421.36 ± 81.48	620.16 ± 65.22*	288.19 ± 56.84*#	284.97 ± 57.16*#	21.874	0.001
$t$ 值	1.311	1.696	1.672	1.592		
P 值	0.192	0.093	0.097	0.114		

\* $P < 0.05$ ,与术前比较;# $P < 0.05$ ,与术后 3 个月比较。

## 2 结果

### 2.1 手术前后眼动脉血流动力学比较

两组手术前后眼动脉 PSV、EDV、RI 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组手术前后各时间点 BCVA 比较

两组术后各时间点 BCVA 均高于术前( $P < 0.05$ ),但组内术后 6 个月与术后 12 个月的 BCVA 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 6 个月和术后 12 个月的 BCVA 均高于术后 3 个月( $P < 0.05$ );两组组间各时间点 BCVA 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 手术前后眼动脉 PSV、EDV、RI 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PSV(cm/s)		V(cm/s)		RI	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组( $n=62$ )	15.43 ± 2.14	15.98 ± 2.05	7.89 ± 1.26	8.15 ± 1.35	0.80 ± 0.14	0.78 ± 0.15
对照组( $n=62$ )	15.54 ± 2.32	16.04 ± 2.18	7.94 ± 1.31	8.21 ± 1.42	0.82 ± 0.13	0.80 ± 0.14
$t$ 值	0.274	0.158	0.217	0.241	0.824	0.768
P 值	0.784	0.875	0.829	0.810	0.411	0.444

### 2.4 两组手术前后各时间点 CNV 渗漏面积比较

两组术后各时间点 CNV 渗漏面积均较术前降低( $P < 0.05$ );术后 12 个月 CNV 渗漏面积低于术前后 6 个月、术后 3 个月( $P < 0.05$ ),术后 6 个月 CNV 渗漏面积低于术后 3 个月( $P < 0.05$ );但两组组间各时间点 CNV 渗漏面积比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表4 两组手术前后各时间点 CNV 渗漏面积比较( $\bar{x} \pm s, \text{mm}^2$ )

组别	术前	术后3个月	术后6个月	术后12个月	F值	P值
观察组(n=62)	3.25 ± 0.61	2.51 ± 0.52*	2.19 ± 0.46*#	1.61 ± 0.32*#Δ	19.876	0.001
对照组(n=62)	3.41 ± 0.62	2.66 ± 0.53*	2.31 ± 0.44*#	1.70 ± 0.34*#Δ	19.422	0.001
t值	1.448	1.591	1.484	1.518		
P值	0.150	0.114	0.140	0.132		

\* $P < 0.05$ ,与术前比较;# $P < 0.05$ ,与术后3个月比较;Δ $P < 0.05$ ,与术后6个月比较。

## 2.5 两组术后12个月内雷珠单抗使用次数比较

观察组术后12个月内雷珠单抗使用次数为(7.45 ± 1.29),低于对照组的(12.00 ± 0.00)次( $t = 27.773, P < 0.001$ )。

## 2.6 两组随访期间并发症发生情况

观察组并发症共出现3例(4.84%),2例球结膜下出血,1例角膜上皮擦伤;对照组并发症共出现2例(3.23%),1例球结膜下出血,1例角膜上皮擦伤;两组随访期间并发症发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

wAMD引发的CNV形成,使血管渗漏,黄斑区视网膜出血,严重影响中心视力,自然愈后极差<sup>[7]</sup>。目前,临床研究<sup>[8]</sup>发现,血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)是最强的促血管生成生长因子,能在促进血管生成、增生、存活的同时,增加微血管通透性,使wAMD患者CNV的形成增多,导致病情进展。而雷珠单抗是一种人源化抗VEGF单克隆抗体片段,是在鼠抗VEGF-A单克隆抗体前体基础上截取编码结合VEGF-A分子段的基因序列,并将其插入大肠杆菌载体,形成重组人源化单克隆抗体Fab片段,其受体结合部位是VEGF-A,而对VEGF-A亚型均有较强的亲和力,达到强效抗VEGF-A作用<sup>[9]</sup>。因此,雷珠单抗治疗wAMD受到学术界的广泛关注,但雷珠单抗治疗方案在临床上仍存在着不少争议。对此,本研究就1次/月及注射3次(1次/月)后按需给药的2种雷珠单抗给药方案对wAMD的影响展开分析,以评估wAMD的最佳疗法。

本研究结果显示,两组术后各时间点CMT水平均较术前降低,并在术后6个月降至最低,后趋于稳定。说明不同给药方案雷珠单抗玻璃体腔注射治疗,均能发挥其抗VEGF-A作用,使患者CMT降低,而在术后6个月后治疗效果达到饱和<sup>[10]</sup>。另外,两组组间各时间点CMT水平比较,差异无统计学意义。提示1次/月与注射3次后按需给药对CMT的

影响效果相似。此外,两组术后各时间点CNV渗漏面积均较术前降低,且两组组间各时间点比较,差异无统计学意义。分析其原因可能与雷珠单抗玻璃体腔注射能通过其抗VEGF-A作用,影响CNV结构,抑制CNV形成及增生,使渗漏面积降低;而注射3次后按需给药即可达到按时给药的效果有关<sup>[11]</sup>。此外,两组术后各时间点BCVA均较术前升高,而两组组间各时间点比较,差异无统计学意义。这也进一步证明,注射3次后按需给药与1次/月给药雷珠单抗玻璃体腔注射治疗均能达到良好疗效,使患者视力改善,与相关研究<sup>[12]</sup>的结论基本一致。观察组术后12个月内雷珠单抗使用次数低于对照组,也提示注射3次后按需给药可在保证较好治疗效果的同时,减少雷珠单抗使用次数,减轻患者经济负担,适于临床应用<sup>[13]</sup>。

本研究还对两种给药方案安全性进行评估,发现两组手术前后眼动脉血流动力学(PSV、EDV、RI)比较,差异无统计学意义。究其原因可能与雷珠单抗相对分子质量小、半衰期短,进入血清较少,血清含量低,使其玻璃体腔注射对眼球后血流动力学影响较小有关<sup>[14]</sup>。两组随访期间并发症发生率均较低,差异无统计学意义。这表明雷珠单抗玻璃体腔注射的两种给药方案均具有良好的安全性,临床使用价值较高,与国内学者研究结果一致<sup>[15]</sup>。

综上所述,注射3次后按需给药与1次/月给药雷珠单抗治疗均能改善wAMD患者CNV渗漏面积及CMT水平,并纠正患者BCVA,亦具有较高安全性,但注射3次后按需给药可在减少雷珠单抗使用次数的同时,保证疗效,临床实用性更佳。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 赵度然,李志,李寿玲.Ranibizumab治疗渗出型老年黄斑变性的1年疗效观察及视力恢复的预测因素分析[J].临床眼科杂志,2017,25(3):223-227.

(下转第404页)