

曲安奈德联合阿柏西普治疗雷珠单抗应答不良的湿性年龄相关性黄斑变性

杨倩倩, 刘德成, 关微, 刘懿

引用: 杨倩倩, 刘德成, 关微, 等. 曲安奈德联合阿柏西普治疗雷珠单抗应答不良的湿性年龄相关性黄斑变性. 国际眼科杂志 2023;23(5):852-855

作者单位: (450016) 中国河南省郑州市第七人民医院眼科
作者简介: 杨倩倩, 女, 毕业于新乡医学院, 学士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 刘德成, 男, 毕业于河南医科大学, 学士, 主任医师, 主任, 研究方向: 眼整形、视网膜血管病. LDC87320@163.com
收稿日期: 2022-08-08 修回日期: 2023-04-12

摘要

目的: 比较阿柏西普玻璃体内注射联合曲安奈德后部眼球筋膜下注射治疗抗血管内皮生长因子(VEGF)药物雷珠单抗应答不良的湿性年龄相关性黄斑变性(ARMD)的效果及安全性。

方法: 回顾性队列研究。2018-06/2020-05 对抗 VEGF 药物雷珠单抗治疗应答不良的难治性 ARMD 60 例 60 眼, 随机分为阿柏西普对照组及曲安奈德联合阿柏西普观察组, 每组 30 例 30 眼。两组患者每月 1 次分别行单纯阿柏西普玻璃体内注射或阿柏西普玻璃体内注射联合曲安奈德后部眼球筋膜下注射, 连续注射 3 次。分别于注射前和注射第 3 次后 1、3、6mo 进行复查视力(BCVA)、黄斑中心凹厚度(CMT)及眼压的改变。

结果: 两组患者在治疗后 1、3、6mo 的 BCVA 及 CMT 均明显好转($P < 0.05$)。观察组治疗后 1mo 平均眼压较前升高, 但仍在正常范围, 两组眼压比较有差异(17.50 ± 4.60 vs 18.30 ± 3.73 mmHg, $P < 0.05$)。

结论: 曲安奈德后部眼球筋膜下注射联合阿柏西普玻璃体内注射治疗湿性 ARMD, 有效地减轻黄斑区水肿并改善视力, 更加安全可靠。

关键词: 湿性年龄相关性黄斑变性; 曲安奈德; 阿柏西普; 最佳矫正视力; 中心视网膜厚度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.5.26

Triamcinolone Acetonide combined with Aflibercept in the treatment of wet age-related macular degeneration with poor response to Ranibizumab

Qian-Qian Yang, De-Cheng Liu, Wei Guan, Yi Liu

Department of Ophthalmology, the 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450016, Henan Province, China

Correspondence to: De-Cheng Liu. Department of Ophthalmology, the 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450016, Henan Province, China. LDC87320@163.com

Received: 2022-08-08 Accepted: 2023-04-12

Abstract

• **AIM:** To compare the efficacy and safety of intravitreal injection of aflibercept combined with posterior sub-fascial injection of triamcinolone acetonide in the treatment of wet age-related macular degeneration (ARMD) with poor response to anti-vascular endothelial growth factor drugs.

• **METHODS:** Retrospective cohort study. From June 2018 to May 2020, a total of 60 patients (60 eyes) with refractory ARMD who had poor response to the treatment of anti VEGF drug ranibizumab were randomly divided into the control group of aflibercept and the observation group of triamcinolone acetonide combined with aflibercept, with 30 patients (30 eyes) in each group. Once a month, the patients in the two groups received intravitreal injection of aflibercept alone or intravitreal injection of aflibercept combined with posterior sub-fascial injection of triamcinolone acetonide for three consecutive times. The changes of best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and intraocular pressure were reviewed before injection and 1, 3 and 6mo after the third injection.

• **RESULTS:** The BCVA and CMT of the two groups were significantly improved 1, 3 and 6mo after the injection of the drug ($P < 0.05$). The mean intraocular pressure in the combined group was higher at 1mo after treatment than before, but it still within the normal range. There was a significant difference in intraocular pressure between the two groups (17.50 ± 4.60 vs 18.30 ± 3.73 mmHg, $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Triamcinolone acetonide injection under the posterior fascia of the eyeball combined with intravitreal injection of aflibercept in the treatment of wet ARMD can effectively reduce macular edema and improve vision, which is more safe and reliable.

• **KEYWORDS:** wet age-related macular degeneration; Triamcinolone Acetonide; Aflibercept; best corrected visual acuity; central retinal thickness

Citation: Yang QQ, Liu DC, Guan W, et al. Triamcinolone Acetonide combined with Aflibercept in the treatment of wet age-related macular degeneration with poor response to Ranibizumab. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(5):852-855

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是目前全球最主要的致盲性眼病之一^[1]。其中湿性 ARMD 是以脉络膜新生血管的形成成为主要病理特征^[2-3]。目前临床上将抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物作为治疗湿性 ARMD 的一线药物^[4], 但仍有一部分患者多次抗 VEGF 重复注射同一类药物治疗后, 反应不佳, 出现视力丧失^[5], 即难治性 ARMD。我们 2018-06/2020-05 对雷珠单抗治疗 ARMD 应答不良的患者转换用药, 阿柏西普玻璃体内注射及曲安奈德筋膜下注射联合治疗湿性 ARMD, 其安全性和疗效临床分析, 报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

难治性 ARMD 60 例 60 眼均为玻璃体注射雷珠单抗注射液后治疗效果不佳者 (治疗效果不佳的指标: 初始治疗无应答或反应差, 初始治疗有效停药后复发, 或者开始治疗有效维持期间又反复, 开始治疗无应答是经过 3 针雷珠单抗治疗后, OCT 上皮视网膜渗出液无明显吸收, 最佳矫正视力 (BCVA) 无改变。开始反应较差者是视网膜渗出液与 BCVA 均暂时改善, 但最后渗出液未完全吸收, BCVA 无明显提高, 还有部分患者经过雷珠单抗治疗后视网膜下渗出液吸收, BCVA 明显提高, 中断治疗后或维持治疗期间病情又复发)。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 50 岁; (2) OCT 显示黄斑区视网膜层间囊样水肿或视网膜下积液等 ARMD 表现; (3) 病史 ≥ 6 mo 且 1mo 内未接受抗 VEGF 药物治疗; (4) 前 6mo 内玻璃体注射雷珠单抗注射液治疗 ≥ 4 次; (5) 抗 VEGF 治疗期间持续性存在黄斑囊样水肿和 (或) 视网膜下积液。排除标准: (1) 既往就诊史不详; (2) 屈光介质不清晰, 影响眼底检查者; (3) 患者伴有视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变或其他原因所致的视力下降的疾病; (4) 治疗前 6mo 内或治疗后随访期间接受眼底视网膜光凝治疗者; (5) 临床病历资料不完整者; (6) 肾功能异常者。按单双日就诊分组: 阿柏西普对照组及阿柏西普联合曲安奈德观察组各 30 例 30 眼。其中男 28 例 28 眼, 女 32 例 32 眼; 年龄 51~76 (平均 65.25 ± 9.48) 岁, 平均病史 10.12 ± 4.42 a。两组患者性别、年龄、眼压、治疗前 BCVA (LogMAR)、黄斑中心凹厚度 (CMT) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 经郑州市第七人民医院伦理委员会审核批准, 所有患者均获知情同意并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 观察组治疗方法

后部眼球筋膜下注射曲安奈德联合玻璃体内注射阿柏西普, 常规皮肤消毒后, 盐酸丙美卡因滴眼液滴眼 3 次后, 在颞下方穹窿部结膜下做小切口, 约 1mm, 暴露出巩膜。用自备弧形冲洗针紧贴巩膜壁进入眼球筋膜下约 16mm 处, 将去除赋形剂的 40mg/mL 曲安奈德缓慢注射。而后用 5% 聚维酮碘冲洗结膜囊消毒后进行 3 次皮肤消毒, 然后用 5% 聚维酮碘冲洗结膜囊消毒。有晶状体眼注射部位在角膜缘后 3.5~4.0mm, 无晶状体眼或人工晶状体眼注射部位在角膜缘后 3.0~3.5mm。注入深度至 5~6mm, 注入 0.05mL 阿柏西普后。无菌棉签按压 30s, 涂抗生素眼膏, 遮盖无菌敷料。术后左氧氟沙

星滴眼液滴眼 1~2wk。术后每日行裂隙灯检查观察前房情况及眼压测量。

1.2.2 对照组治疗方法

对照组玻璃体注射阿柏西普方法同观察组玻璃体注射部分。

1.2.3 观察指标

两组患者药物注射前和分别给予单纯阿柏西普眼内注射和阿柏西普联合曲安奈德筋膜下注射 3 次后 1、3、6mo 检查 BCVA (LogMAR)、CMT、眼压测量。

统计学分析: 采用统计学软件 SPSS20.0 进行统计分析。两组观察指标均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 重复测量数据采用重复测量数据的方差分析, 组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后 BCVA、CMT 及眼压进一步的两两比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BCVA

两组治疗前后各时间点 BCVA 比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 7976.93$ 、 $F_{\text{组间}} = 314.51$ 、 $F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 358.15$, 均 $P = 0.0001$)。两组治疗后各时间点 BCVA 均较治疗前明显提高, 且观察组效果优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 CMT

两组治疗前后各时间点 CMT 比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 2913.38$ 、 $F_{\text{组间}} = 118.22$ 、 $F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 65.56$, 均 $P = 0.0001$)。治疗后 1、3、6mo, 对照组和观察组 CMT 值均低于治疗前, 且观察组效果优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

2.3 眼压

两组治疗前后各时间点眼压比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 2913.38$ 、 $F_{\text{组间}} = 118.22$ 、 $F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 880.21$, 均 $P = 0.0001$)。治疗后各时间点两组眼压比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。治疗后 1mo, 观察组眼压较治疗前有明显升高, 且仍在正常范围内。

3 讨论

湿性 ARMD 又称新生血管性 ARMD, 其发病机制是在 VEGF 的参与下, 黄斑区出现脉络膜新生血管, 而后突破玻璃膜, 引起视网膜出血、渗出, 最终导致黄斑中央视力丧失^[6]。治疗方法主要包括抗 VEGF 药物玻璃体内注射、视网膜激光光凝、光动力学 (PDT) 等, 其中抗 VEGF 药物雷珠单抗是一线治疗方案^[7]。雷珠单抗是由 VEGF-A 异构体抗体片段与单克隆抗体结合形成的血管生成抑制剂, 通过抑制内皮细胞有丝分裂使 VEGF 失活, 有减少新生血管渗漏、减轻黄斑水肿、改善视力等作用, 在治疗湿性 ARMD 方面取得了显著疗效^[8]。然而, 仍有部分患者在长期使用雷珠单抗治疗后效果不佳, 这可能与耐药现象和快速抗药有关, 耐药现象可能是患眼内 VEGF 及其受体信号转导变化、表达增加或脉络膜新生血管生长刺激物向其他生长因子转移^[9], 快速抗药反应是指短期内使用同种药物后, 对药物的反应敏感性急剧降低, 其可以发生在初始剂量之后^[10]。对于这类对雷珠单抗应答不良的难治型湿性 ARMD 患者, 我们通常转换用阿柏西普眼内注射液, 与雷珠单抗相比, 阿柏西普不仅有更高的亲和力和更长的半衰期, 还可靶向作用于 VEGF 其他家族成员, 抑制新生血管的同时还抑制炎症反应。这种特性产生的效果, 表现出治疗湿性 ARMD 的优势。使 CMT 下降, 而且使血管走形趋于正常形态, 减少缺血性改变^[11]。

表1 两组湿性年龄相关性黄斑变性患者基本情况

组别	眼数	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	眼压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	治疗前 BCVA ($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	CMT ($\bar{x}\pm s$, μm)
对照组	30	13/17	65.20 \pm 9.40	15.27 \pm 1.25	0.81 \pm 0.23	448.65 \pm 82.53
观察组	30	15/15	65.75 \pm 9.46	15.20 \pm 1.22	0.81 \pm 0.22	448.51 \pm 82.75
t/χ^2		0.268	2.552	2.552	2.613	2.586
P		0.605	0.884	0.989	0.916	0.918

注:对照组:采用阿柏西普玻璃体内注射治疗;观察组:采用阿柏西普玻璃体注射联合曲安奈德眼球筋膜下注射治疗。

表2 两组治疗前后不同时间点 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
对照组	30	0.81 \pm 0.23	0.58 \pm 0.16 ^a	0.47 \pm 0.12 ^a	0.43 \pm 0.14 ^a
观察组	30	0.81 \pm 0.22	0.40 \pm 0.18 ^{a,c}	0.41 \pm 0.14 ^{a,c}	0.40 \pm 0.13 ^{a,c}
t		2.613	2.968	3.022	2.826
P		0.916	0.016	0.014	0.026

注:对照组:采用阿柏西普玻璃体内注射治疗;观察组:采用阿柏西普玻璃体注射联合曲安奈德眼球筋膜下注射治疗。^a $P<0.05$ vs 同组治疗前;^c $P<0.05$ vs 对照组。

表3 两组治疗前后不同时间点 CMT 的比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
对照组	30	448.65 \pm 82.53	367.35 \pm 68.03 ^a	341.154 \pm 66.30 ^a	329.12 \pm 51.24 ^a
观察组	30	448.51 \pm 82.75	335.30 \pm 75.44 ^{a,c}	284.55 \pm 75.76 ^{a,c}	263.22 \pm 56.23 ^{a,c}
t		2.586	2.736	2.624	2.088
P		0.918	0.018	0.016	0.012

注:对照组:采用阿柏西普玻璃体内注射治疗;观察组:采用阿柏西普玻璃体注射联合曲安奈德眼球筋膜下注射治疗。^a $P<0.05$ vs 同组治疗前;^c $P<0.05$ vs 对照组。

表4 两组治疗前后不同时间点眼压的比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
对照组	30	15.27 \pm 1.25	17.50 \pm 4.60 ^a	15.75 \pm 3.15 ^a	16.55 \pm 3.37 ^a
观察组	30	15.20 \pm 1.22	18.30 \pm 3.73 ^{a,c}	18.65 \pm 2.58 ^{a,c}	17.65 \pm 3.23 ^{a,c}
t		2.552	2.688	3.063	3.042
P		0.989	0.036	0.010	0.008

注:对照组:采用阿柏西普玻璃体内注射治疗;观察组:采用阿柏西普玻璃体注射联合曲安奈德眼球筋膜下注射治疗。^a $P<0.05$ vs 同组治疗前;^c $P<0.05$ vs 对照组。

本研究中,对照组单纯以阿柏西普眼内注射液玻璃体内注射治疗,观察组以阿柏西普玻璃体内注射联合曲安奈德筋膜下注射治疗,两组患者 BCVA 均较治疗前明显提高,且观察组的联合治疗方案较对照组治疗视力提高更快,治疗后不同时点 BCVA 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组在治疗后 1、6mo 时患者 BCVA 最佳,治疗后 3mo 稍差,但仍较治疗前好转。两组治疗后 1、3、6mo CMT 均明显下降,两组各时间点 CMT 均低于治疗前,两组同时间点对比差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后各时间点眼压均有升高,但观察组联合治疗方案升高范围较对照组稍高,但均在正常范围内,组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。

阿柏西普玻璃体内注射联合曲安奈德眼球筋膜下注射有效提高视力,降低湿性 ARMD 患者的 CMT,缓解炎症反应程度,改善视觉功能,且未造成明显的眼压波动^[12],总体而言,相比于单纯阿柏西普玻璃体腔注射,阿柏西普

玻璃体腔注射联合曲安奈德筋膜下注射的临床效果更优,阿柏西普抑制新生血管,曲安奈德抗炎,稳定血管屏障,降低毛细血管通透性,且研究表明,曲安奈德经后筋膜囊注射可在玻璃体内达到较高的药物浓度^[13],且并发症少。两者联合用药后通过不同作用机制在改善湿性 ARMD 中起到了协同作用^[14]。一方面能减少注药次数,另一方面减少激素引发的并发症。

所以,阿柏西普玻璃体内注射联合曲安奈德眼球筋膜下注射,是治疗雷珠单抗治疗应答不佳的难治性 ARMD 患者的有效手段之一。

参考文献

- 1 郑云燕, 张小花, 陈敏华, 等. 阿柏西普治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的应用进展. 国际眼科杂志 2021;21(10):1741-1745
- 2 Ueta T, Noda Y, Toyama T, et al. Systemic vascularsafety of ranibizumab for age-related macular degeneration;systematic review and meta-analysis ofrandomized trials. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2193-2203

3 顾喆瑶, 姚勇, 奚婷, 等. OCTA 观察不同活动性年龄相关性黄斑变性抗 VEGF 治疗的短期效果. 眼科 2021;30(5):349-353
4 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. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2021;23(4):260-266
5 殷心轩, 邢东军, 汪婷丽, 等. 渗出型老年性黄斑变性患者负荷抗血管内皮生长因子药物治疗反应与单核苷酸多态性的相关性研究. 中华眼底病杂志 2021;37(9):693-701
6 Lipez A, Miller L, Kovacs I, et al. Microvascular contributions to age-related macular degeneration (ARMD): from mechanisms of choriocapillaris aging to novel interventions. *Geroscience* 2019;41(6):813-845
7 张司, 李青, 陈晖. 康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性患者应答反应的临床观察. 国际眼科杂志 2020;20(5):787-790
8 陈明, 项宝鑫, 阮余霞, 等. 玻璃体内注射雷珠单抗对渗出型年龄

相关性黄斑变性患者的疗效. 眼科新进展 2018;38(1):77-79, 83
9 Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol* 2012;96(1):1-2
10 文艳, 彭惠. 难治性新生血管性老年性黄斑变性患者改用阿柏西普的研究进展. 中国医药导报 2022;19(30):41-44, 49
11 颜智鹏, 王成虎. 阿柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的短期疗效. 国际眼科杂志 2020;20(7):1253-1256
12 常惠, 张金嵩, 杨倩倩, 等. 曲安奈德联合阿柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿的效果. 中华眼外伤职业眼病杂志 2021;43(7):552-557
13 赵通, 张利, 尹玥, 等. 玻璃体内注射康柏西普联合后筋膜囊注射曲安奈德对视网膜中央静脉阻塞继发顽固性黄斑水肿患者的治疗效果. 眼科新进展 2020;40(4):369-372
14 Campochiaro PA, Wykoff CC, Brown DM, et al. Suprachoroidal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion: results of the tanzanite study. *Ophthalmol Retina* 2018;2(4):320-328

国际眼科杂志中文版 (IES) 近 5 年影响因子趋势图

