

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

邴荣 赵劲松 黄琳 樊王冬 程小宁

(四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 成都 610041)

摘要 目的:系统评价康柏西普对比雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)的疗效和安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、the Cochrance Library、Web of Science、Embase、Medline、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库,搜集有关康柏西普与雷珠单抗对比治疗 wAMD 的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库至 2019 年 7 月 23 日。由两名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 11 个 RCT,861 只患眼。Meta 分析结果显示:与雷珠单抗相比,康柏西普改善患者最佳矫正视力的效果更佳,差异有统计学意义[MD=-0.02,95%CI(-0.04,-0.00),P=0.04],而在黄斑中央厚度[MD=-2.20,95%CI(-7.21,2.82),P=0.39]、注射次数[MD=-0.48,95%CI(-1.26,0.30),P=0.23]和药品不良反应发生率[RR=1.10,95%CI(0.63,1.90),P=0.75]方面的差异均无统计学意义。**结论:**康柏西普治疗 wAMD 患者可改善患者最佳矫正视力,而黄斑中央厚度、注射次数和安全性方面康柏西普和雷珠单抗相当。受纳入研究数量和质量限制,上述结论尚需更多高质量的研究进一步验证。

关键词 康柏西普;雷珠单抗;湿性年龄相关性黄斑变性;新生血管年龄相关性黄斑变性;Meta 分析;随机对照试验

中图分类号:R774.5 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)05-0305-06

Efficacy and Safety of Conbercept Versus Ranibizumab in the Treatment of Wet Age-related Macular Degeneration: a Meta-analysis

Yan Rong, Zhao Jinsong, Huang Lin, Fan Wangdong, Cheng Xiaoning

West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

ABSTRACT Objective:To systematically review the efficacy and safety of conbercept versus ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration. **Methods:**PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, Embase, Medline, CNKI, WanFang Data and VIP databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on conbercept versus ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration from inception to July 23, 2019. Two reviewers independently screened the literatures, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results:**Totally 11 RCTs involving 861 eyes were included. The results of Meta-analysis showed that, compared with ranibizumab group, the best corrected visual acuity (BCVA) in conbercept group was better (MD=-0.02, 95%CI -0.04 to -0.00, P=0.04). There were no statistically significant differences of central macular thickness (MD=-2.20, 95%CI -7.21 to 2.82, P=0.39), number of injections (MD=-0.48, 95%CI -1.26 to 0.30, P=0.23), adverse drug reactions (RR=1.10, 95%CI 0.63 to 1.90, P=0.75). **Conclusion:**Current evidence shows that conbercept was superior to ranibizumab in improving visual acuity in the treatment of wet age-related macular degeneration, while safety and other aspects are similar. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion further.

KEY WORDS Conbercept; Ranibizumab; Wet age-related macular degeneration; Neovascular age-related macular degeneration; Meta-analysis; Randomized controlled trial

湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)又称新生血管年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD),是年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的一种类型。与干性

AMD相比,wAMD进程较为迅速,而且会导致更为严重的中心视力丧失,虽然wAMD仅占AMD的10%左右,但其约占视力丧失病例的90%^[1]。目前认为,wAMD的病理特征为异常的新生血管在黄斑部的视网膜下生长,形成脉络膜新生血管(choroidal

neovascularization, CNV), 由于 CNV 管壁发育不完整、血管脆性大, 极易发生渗出和破裂出血, 继而结缔组织增生形成瘢痕, 最终导致不可逆性致盲的发生^[2]。而血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体在新生血管的形成过程中具有重要作用, VEGF 表达增加是 CNV 形成的标志^[3], 因此, 抗 VEGF 疗法已成为治疗 wAMD 的新方法, 已被美国眼科协会作为治疗 wAMD 的一线方案^[4]。康柏西普作为我国自主研发的 VEGF 抑制剂, 与雷珠单抗等 VEGF 抑制剂在治疗 wAMD 方面的对比研究较少, 且结果不一致, 故本文采用 Meta 分析方法, 对比康柏西普和雷珠单抗治疗 wAMD 的疗效和安全性, 以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT)。

1.1.2 研究对象 经过眼科常规检查以及眼底荧光素血管造影检查, 光学相干断层扫描检查确诊为湿性黄斑变性的患者, 诊断标准参考我国眼科学会制定的《老年黄斑变性临床诊断标准》^[5]。

1.1.3 干预措施 试验组: 康柏西普眼用注射液玻璃体注射, 对照组: 雷珠单抗注射液玻璃体注射。

1.1.4 结局指标 ①最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA), 用最小分辨视觉的对数值 log-MAR 表示; ②黄斑中央厚度 (central macular thickness, CMT), 单位为微米 (μm); ③CNV 渗漏面积, 单位为平方毫米 (mm^2); ④注射次数; ⑤药品不良反应 (adverse drug reactions, ADR) 发生率。

1.1.5 排除标准 ①非中、英文文献; ②疗程不足 3 个月; ③已进行过眼底激光及玻璃体切除手术的患者; ④未提供充分原始数据, 且索取无果, 无法获取原文的文献; ⑤重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、The Cochrance Library、Web of Science、Embase、Medline、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库, 搜集有关康柏西普与雷珠单抗对比治疗 wAMD 的 RCT, 检索时限均为建库至 2019 年 7 月 23 日。同时追溯纳入研究中的参考文献。中文数据库采用关键词检索, 检索词包括: 黄斑变性、年龄相关性黄斑变性、湿性年龄相关性黄斑变性、新生血管性黄斑变性、雷珠单抗、诺适得、康柏西普、朗沐、KH902; 英文数据库采用主题词检索, 检索

词包括: Macular Degeneration、Age-Related Macular Degeneration、AMD、ARMD、nAMD、wAMD、Ranibizumab、Lucentis、Conbercept、KH902。以 PubMed 为例, 具体检索策略如下。

#1 Macular Degeneration OR Age-Related Macular Degeneration OR AMD OR ARMD OR nAMD OR wAMD

#2 Ranibizumab OR Lucentis

#3 Conbercept OR KH902

#4 #1 AND #2 AND #3

1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评价

将检索到的文献导入 Endnote X7.7.1 软件去重后, 由两名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 则咨询第三位研究者协商解决。文献筛选时首先阅读文题和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文确定是否纳入。资料提取内容包括: ①纳入研究的基本信息; ②研究对象的基线特征; ③干预措施; ④偏倚风险评价的关键要素; ⑤结局指标和结果测量数据。

纳入研究的偏倚风险采用 Cochrane 手册 5.1.0 针对 RCT 的偏倚风险评估工具^[6] 进行评价, 包括: ①随机分组方法; ②分配隐藏的实施; ③盲法的实施; ④结果数据的完整性; ⑤选择性报告; ⑥其他偏倚。

1.4 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类资料采用相对危险度 (RR) 为效应分析统计量, 连续性变量采用均数差 (MD) 为效应分析统计量, 各效应量均给出 95% 置信区间 (CI); 纳入研究结果间的异质性采用 Cochrane Q 检验进行分析, 同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。当 $P > 0.1$, 且 $I^2 < 50\%$ 时, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 反之, 则进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析探讨异质性来源。纳入研究结果若存在明显临床异质性时, 仅采用描述性分析, 并慎重解释研究结果。研究个数 ≥ 10 时采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 94 篇, 经过逐渐筛选后, 最终纳入 11 个 RCT^[7-17]。文献筛选流程及结果见图 1。

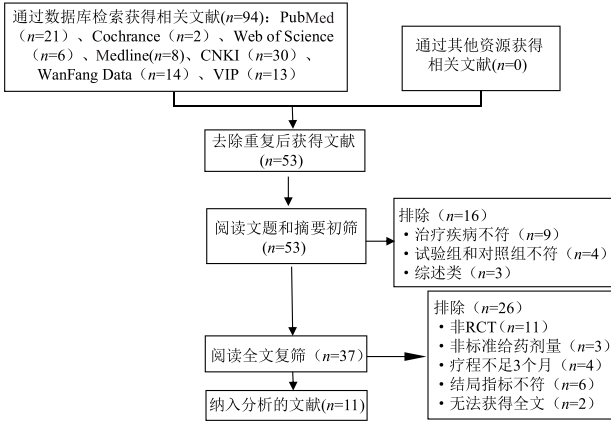


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果

11项研究包括861只患眼,试验组430只,对照组431只,纳入研究的基本特征见表1,偏倚风险评价见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 最佳矫正视力(BCVA) 共纳入6项研究^[8,10,12-14,16],包括420只患眼。固定效应模型Meta分析结果显示,康柏西普在改善患者视力方面的疗效优于雷珠单抗。两组治疗前BCVA差异无统计学意义 $[MD = 0.01, 95\% CI (-0.00, 0.02), P = 0.14]$,而治疗后BCVA差异有统计学意义 $[MD = -0.02, 95\% CI (-0.04, -0.00), P = 0.04]$ 。见图3。

2.3.2 黄斑中央厚度(CMT) 共纳入11项研究

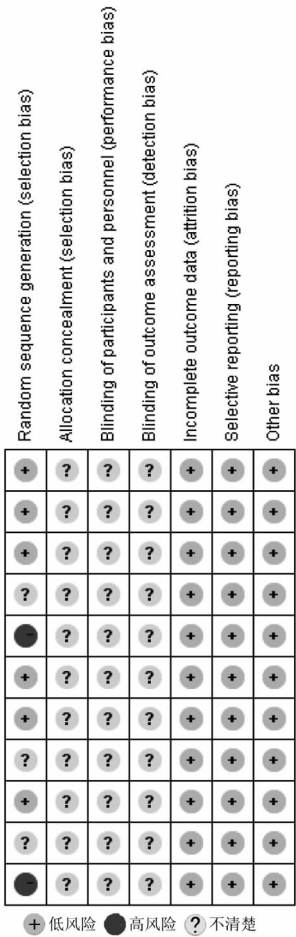


图2 纳入研究的偏倚风险评价结果

表1 纳入研究的基本特征(n, x̄±s)

纳入研究	眼数 (T/C)	男/女		平均年龄 (岁, T/C)	干预措施		疗程(月)	结局指标
		T	C		T	C		
张志琴 2017 ^[7]	49/49	UA	UA	68.02±7.05/ 67.89±7.11	康柏西普 0.5 mg qm	雷珠单抗 0.5 mg qm	3+PRN	②③⑤
张丽丽 2017 ^[8]	20/20	8/12	9/11	68.02±7.05/ 67.89±7.11	康柏西普 0.5 mg qm	雷珠单抗 0.5 mg qm	3+PRN	①②③⑤
梁晓东 2019 ^[9]	30/30	15/15	13/17	66.4±7.5/ 69.2±7.3	康柏西普 0.5 mg qm	雷珠单抗 0.5 mg qm	3	②
吕鹏 2016 ^[10]	42/42	22/20	21/21	60.14±6.08/ 60.03±6.05	康柏西普 0.5 mg qm	雷珠单抗 0.5 mg qm	3+PRN	①②④
佟甜 2019 ^[11]	50/50	31/19	30/20	62.7±5.3/ 62.1±4.9	康柏西普 0.5 mg qm	雷珠单抗 0.5 mg qm	3+PRN	②③④
郑明微 2017 ^[12]	42/43	25/17	26/17	62.75±4.85/ 62.34±4.92	康柏西普 0.5 mg qm	雷珠单抗 0.5 mg qm	3+PRN	①②④
刘光辉 2018 ^[13]	34/35	19/15	20/14	65.34±2.29/ 65.13±2.27	康柏西普 0.5 mg qm	雷珠单抗 0.5 mg qm	3+PRN	①②④
雷建平 2018 ^[14]	30/30	15/15	15/15	63.4±5.2/ 64.7±5.3	康柏西普 0.5 mg qm	雷珠单抗 0.5 mg qm	3+PRN	①②④
舒宝君 2018 ^[15]	40/40	21/19	22/18	70.8±5.7/ 69.2±4.8	康柏西普 1 mg qm	雷珠单抗 1 mg qm	3+PRN	②③⑤
马昊 2019 ^[16]	41/41	20/21	19/22	66.93±2.67/ 68.42±2.29	康柏西普 0.5 mg qm	雷珠单抗 0.5 mg qm	3	①②③
申战省 2017 ^[17]	52/51	33/19	35/16	68.41±2.14/ 69.68±2.03	康柏西普 0.5 mg qm	雷珠单抗 0.5 mg qm	3+PRN	②③④

注:T:试验组,C:对照组,qm:每月1次,PRN:必要时,UA:无法获取;结局指标:①BCVA,②CMT,③CNV 渗漏面积,④注射次数,⑤药品不良反应发生率。

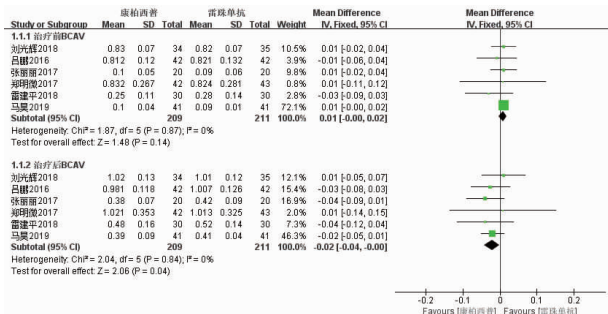


图3 两组治疗前后最佳矫正视力比较的 Meta 分析

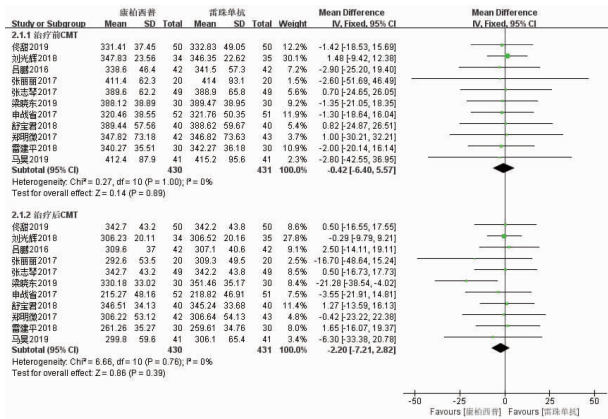


图4 两组治疗前后黄斑中央厚度比较的 Meta 分析

究^[7-17],共 861 只患眼。固定效应模型 Meta 分析结果显示,两组患者的 CMT 在治疗前 $[MD = -0.42, 95\%CI(-6.40, 5.57), P = 0.89]$ 和治疗后 $[MD = -2.20, 95\%CI(-7.21, 2.82), P = 0.39]$ 的差异均无统计学意义。见图 4。

2.3.3 CNV 渗漏面积 6 项研究^[7,8,11,15-17]报道了 CNV 渗漏面积,仅 1 项研究^[7]提供了具体的结果,康柏西普组治疗前为 $(9.32 \pm 1.48) \text{ mm}^2$,治疗后 $(4.98 \pm 1.14) \text{ mm}^2$,雷珠单抗组治疗前为 $(9.29 \pm 1.53) \text{ mm}^2$,治疗后 $(5.11 \pm 1.12) \text{ mm}^2$ 。另外 5 项研究以渗漏停止、渗漏减少、无变化、消失、减少、持续、增加、复发或显效、有效、无效等为结局指标,且未提供统一的判定标准,故无法进行合并分析。

2.3.4 注射次数 共纳入 6 项研究^[10,11-14,17],共 501 只患眼。随机效应模型 Meta 分析结果显示,两组间注射次数的差异无统计学意义 $[MD = -0.48, 95\%CI(-1.26, 0.30), P = 0.23]$ 。见图 5。

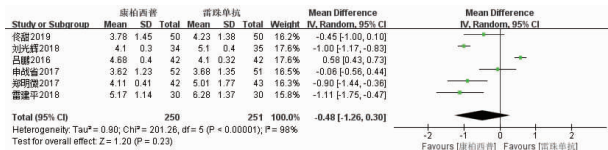


图5 两组注射次数比较的 Meta 分析

2.3.5 ADR 发生率 共纳入 3 项研究^[7,8,15],出现

的 ADR 有球结膜下出血和暂时性眼压升高。固定效应模型 Meta 分析结果显示,两组间总的 ADR 发生率的差异无统计学意义 $[RR = 1.10, 95\%CI(0.63, 1.90), P = 0.75]$ 。各亚组间的发生率差异亦无统计学意义,球结膜下出血 $[RR = 1.27, 95\%CI(0.62, 2.63), P = 0.51]$ 、暂时性眼压升高 $[RR = 0.90, 95\%CI(0.39, 2.10), P = 0.81]$ 。见图 6。

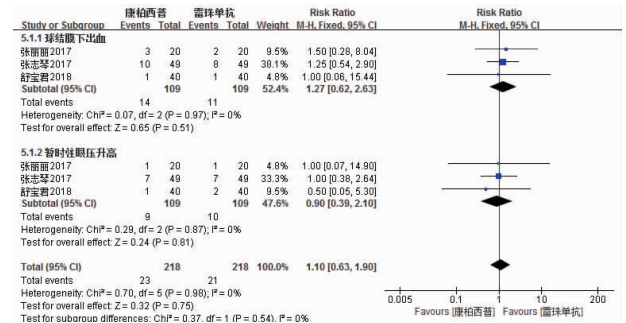


图6 两组药品不良反应发生率比较的 Meta 分析

2.4 发表偏倚

以 CMT 这一结局指标绘制漏斗图,结果显示漏斗图不完全对称,提示可能存在发表偏倚。见图 7。

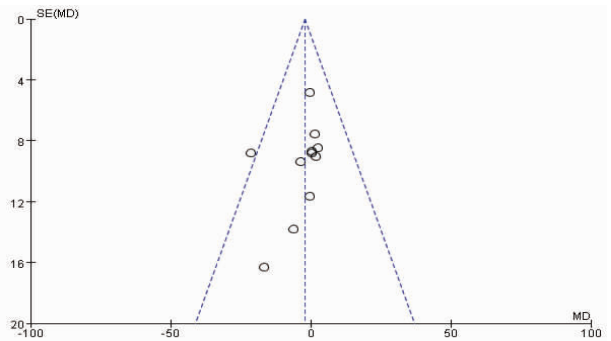


图7 康柏西普与雷珠单抗对比治疗 wAMD 患者 CMT 的漏斗图

2.5 敏感性分析

为考察单项研究对结局指标的影响,逐一剔除各研究后重新进行 Meta 分析,结果未发现影响结局合并效应量的研究。同时采用不同效应量、不同效应模型进行敏感性分析,结果显示各结局指标均较为稳定。

3 讨论

流行病学资料显示,AMD 是 50 岁以上人群主要致盲眼病之一,随着人口老龄化的到来,至 2020 年全球将会有 1.96 亿 AMD 患者,至 2040 年将增至 2.86 亿^[18]。我国的患病率也在逐年增加,65 岁以上人群的发病率为 16.83%^[19]。该病的发病机制尚未完全明确,目前主要有氧化刺激学说、老龄化学

说、炎症免疫学说、新生血管化学说等不同的假说,其中 CNV 是引起 wAMD 病变的重要病理过程^[20]。VEGF(包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子)在视网膜新生血管生成中都是必不可少的重要诱导因子,如能抑制 VEGF 的活性,可有效地控制新生血管的生成。近年来,抗 VEGF 治疗已成为目前的研究热点,其与传统的激光光凝治疗、维替泊芬光动力疗法(PDT)治疗、手术治疗等相比,效果更为确切^[21]。目前国际上常用于治疗 wAMD 的 VEGF 抑制药主要有阿柏西普眼内注射溶液、雷珠单抗注射液和贝伐单抗注射液。而在我国,主要为康柏西普眼内注射溶液和雷珠单抗注射液。康柏西普是由人 VEGF 受体 1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGF 受体 2 中的免疫球蛋白样区域 3 和 4,与人免疫球蛋白 Fc 片段经过融合而成,能作用于多个 VEGF 靶点,包括 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子,于 2013 年被原国家食品药品监督管理总局批准用于 wAMD。雷珠单抗则通过结合 VEGF 家族中的 VEGF-A 而发挥作用,已有多个双盲 RCT 证实雷珠单抗治疗 wAMD 具有良好的安全性和有效性^[23,24]。

本研究结果显示,康柏西普组在改善视力方面优于雷珠单抗组,而黄斑中央厚度、注射次数以及安全性方面两组相似。这一结果与 Wang 等^[25]的研究(纳入 12 项研究,结果表明康柏西普在 BCVA 方面优于雷珠单抗,而在 CMT 和注射次数方面无差异)结果一致,与周洁等^[26]的研究(纳入 14 个研究,结果表明康柏西普和雷珠单抗在 BCVA、CMT 方面无差异)结果不一致。本文排除了上述两篇文章中纳入的回顾性研究等非 RCT 研究,并纳入了近两年新发表的 6 个 RCT,以及对 ADR 这一结局指标进行了 Meta 分析。

本研究存在的局限性:①部分研究因无法提取数据而未纳入分析,影响最终样本量;②纳入研究存在病程、注射次数以及结局指标检测时间不一致等混杂因素;③纳入研究未描述分配隐藏方法以及是否采用盲法,故可能存在选择偏倚、实施偏倚等;④由于康柏西普未在国外上市应用,因此本研究结果仅由国内数据所得。

综上,目前证据表明康柏西普治疗 wAMD 可改善患者视力,降低黄斑中心视网膜厚度,且在提升视力方面优于雷珠单抗,安全性与雷珠单抗相似。但鉴于研究的局限性,尚需更多大样本、多中心、高质量的 RCT 验证。

参 考 文 献

- 1 Nguyen TT, Guymer R. Conbercept (KH-902) for the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015,8(5):541-548
- 2 刘原,张敏,黄滔敏,等. 年龄相关性黄斑变性眼用新制剂的研究进展[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2019,19(3):202-206
- 3 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy [J]. *Nat Med*, 2010,16(10):1107-1111
- 4 American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Age related macular degeneration [R]. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2015:1-18
- 5 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 老年性黄斑变性临床诊断标准[J]. *眼科新进展*, 1986,6(4):14-15
- 6 Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [EB/OL]. (2011) [2019-08-01] <https://www.cochrane-handbook.org>
- 7 张志琴,白宁艳. 不同药物治疗老年湿性黄斑变性的疗效[J]. *国际眼科杂志*, 2017,17(6):122-125
- 8 张丽丽. 康柏西普和雷珠单抗治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的疗效分析[J]. *长治医学院学报*, 2017,31(3):209-212
- 9 梁晓东,黄晓燕,曾振培,等. 康柏西普和雷珠单抗治疗湿性老年性黄斑变性的效果比较[J]. *广东医科大学学报*, 2019,37(2):207-210
- 10 吕鹏,徐浩,王琴,等. 康柏西普和雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床效果对比[J]. *社区医学杂志*, 2016,14(17):30-31
- 11 佟甜,张艳华. 康柏西普和雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的效果对比[J]. *中国当代医药*, 2019,26(14):163-166
- 12 郑明微. 康柏西普与雷珠单抗治疗老年黄斑变性的效果对比观察[J]. *数理医药学杂志*, 2017,30(2):228-229
- 13 刘光辉. 康柏西普与雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的效果对比[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018,5(72):98
- 14 雷建平,胡俊喜. 抗 VEGF 药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效观察[J]. *中国城乡企业卫生*, 2018,12(12):127-128
- 15 舒宝君,雷淑红,陈瑜. 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[J]. *实用临床医药杂志*, 2018,22(17):93-95
- 16 马昊. 两种抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑病变的疗效对比[J]. *大医生*, 2019(1):92-93
- 17 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(2):563-566

- 18 Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Glob Health, 2014,2(2):e106-116
- 19 李娜,孙先勇. 年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状[J]. 中国全科医学, 2016,19(6):724-728
- 20 马爱霞,张冀元. 康柏西普对比雷珠单抗治疗老年黄斑变性的药物经济学评价[J]. 中国药物经济学,2018(9):27-31
- 21 牟佳,周思睿,刘依琳,等. 年龄相关性黄斑变性临床诊疗思:浅析诊疗指南[J]. 中国医师杂志,2018,20(8):1123-1131
- 22 石卫峰,归成,李晓宇,等. 湿性年龄相关性黄斑变性药物治疗进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(18):2161-2164
- 23 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. BMJ, 2006,355(14):1419-1431
- 24 Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study[J]. Ophthalmology, 2009, 116(1):57-65. e5
- 25 Wang LP, Zhang CW, Hua R. Clinical effectiveness of ranibizumab and conbercept for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis [J]. Drug Des Devel Ther, 2018,12:3625-3633
- 26 周洁,浦锦宝,徐柏升. 康柏西普对比雷珠单抗治疗年龄相关性黄斑变性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019,36(14):1819-1825

(2019-08-22 收稿 2019-12-09 修回)