

# 年龄相关性黄斑变性患者治疗后视功能及生活质量评价

李 鹏<sup>1,2</sup>, 康前雁<sup>2</sup>, 王 莉<sup>3</sup>, 高丹宇<sup>1</sup>

基金项目:陕西省科技厅社发项目(No. 2017SF-288)

作者单位:<sup>1</sup>(710054) 中国陕西省西安市, 中国人民解放军第451 医院眼科;<sup>2</sup>(710061) 中国陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院眼科;<sup>3</sup>(710021) 中国陕西省西安市, 西安医学院医学技术系眼视光教研室

作者简介:李鹏, 毕业于西安交通大学医学院, 在读博士, 副主任医师, 研究方向: 白内障、眼视光学、眼底病。

通讯作者:李鹏. [drlipeng@126.com](mailto:drlipeng@126.com)

收稿日期: 2018-04-16 修回日期: 2018-07-09

## Evaluation of visual function and quality of life in patients with age - related macular degeneration after treatment

Peng Li<sup>1,2</sup>, Qian - Yan Kang<sup>2</sup>, Li Wang<sup>3</sup>, Dan - Yu Gao<sup>1</sup>

**Foundation item:** Social Development Project by Shaanxi Provincial Department of Science and Technology Agency (No. 2017SF-288)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the 451<sup>st</sup> Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China; <sup>3</sup>Department of Medicine Technology Optometry, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Peng Li. Department of Ophthalmology, the 451<sup>st</sup> Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Xi'an 710062, Shaanxi Province, China; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. [drlipeng@126.com](mailto:drlipeng@126.com)

Received:2018-04-16 Accepted:2018-07-09

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the anatomic parameters, visual function and quality of life (QOL) in patients with age-related macular degeneration (ARMD) who were transferred from Ranibizumab to Conbercept.

• **METHODS:** Twenty patients (29 eyes) with angiogenic ARMD who were treated in our hospital in January 2016 to August 2017 because of the poor therapeutic effect of ranibizumab were selected. The main outcome measures were BCVA, contrast sensitivity (CS), mean changes of central retinal thickness (CRT) and 25 visual function questionnaires (NEI VFQ-25) from baseline to 4mo. The statistical data were analyzed by paired *t* test to compare the mean values of continuous variables.

• **RESULTS:** At 4mo after treatment, BCVA were significantly improved compared to before treatment ( $P <$

0.05). The CRT detected by OCT decreased ( $P <$  0.05). CS at different frequency was better than before treatment ( $P <$  0.05). NEI VFQ-25 scores were higher than before treatment ( $P <$  0.05).

• **CONCLUSION:** In the treatment of age-related macular degeneration with conbercept, the visual function and the quality of life are remarkably improved.

• **KEYWORDS:** age - related macular degeneration; contrast sensitivity; visual function

**Citation:** Li P, Kang QY, Wang L, *et al.* Evaluation of visual function and quality of life in patients with age-related macular degeneration after treatment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1521-1524

### 摘要

**目的:** 评估由雷珠单抗转为康柏西普治疗的年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 患者治疗后视功能及生活质量情况。

**方法:** 选取 2016-01/2017-08 我院收治的因雷珠单抗治疗疗效不佳转为康柏西普治疗的新生血管性 ARMD 患者 20 例 29 眼, 比较行玻璃体腔注射康柏西普治疗前和治疗第 4mo 患者最佳矫正视力 (BCVA)、对比敏感度 (CS)、中央视网膜厚度 (CRT) 及生活质量评分情况。

**结果:** 治疗第 4mo, 患者 BCVA 较治疗前改善, 差异有统计学意义 ( $P <$  0.05); OCT 检测 CRT 较治疗前降低, 差异有统计学意义 ( $P <$  0.05); 各空间频率 CS 均较治疗前改善, 差异均有统计学意义 ( $P <$  0.05); NEI VFQ-25 评分总分及各项目评分均较治疗前提高, 差异均有统计学意义 ( $P <$  0.05)

**结论:** 玻璃体腔注射康柏西普治疗 ARMD 可明显改善患者的视功能和生活质量。

**关键词:** 年龄相关性黄斑变性; 对比敏感度; 视功能

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.41

**引用:** 李鹏, 康前雁, 王莉, 等. 年龄相关性黄斑变性患者治疗后视功能及生活质量评价. 国际眼科杂志 2018;18(8):1521-1524

### 0 引言

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是导致视力丧失的主要原因之一, 我国 60 岁以上人群发病率较高, 伴有渗出性脉络膜新生血管 (CNV) 或出血, 是我国第三大致盲眼病<sup>[1]</sup>。研究表明, 血管生成因子如血管内皮生长因子 (VEGF) 等参与 ARMD 的发生和发展。近 10a 来, 随着玻璃体腔内抗 VEGF 治疗的出现和发展, 新生血管性 ARMD 的治疗发生了变化, 与激光光凝和光动力治疗等替代疗法相比, 玻璃体腔内抗 VEGF 治疗在防止新生血管性 ARMD 造成的进行性视力丧失方面更为有效。此外, 抗 VEGF 治疗已被证明能显著改善许多新生血管性

表1 治疗前后患者 BCVA、CRT、CS、NEI VFQ-25 评分情况

| 时间       | 眼数 | BCVA(LogMAR) | CRT( $\mu\text{m}$ ) | CS(c/d)     |             |             | NEI VFQ-25 评分(分) |
|----------|----|--------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
|          |    |              |                      | 3.0         | 6.0         | 12.0        |                  |
| 治疗前      | 29 | 1.25±0.26    | 654.25±202.24        | 1.656±0.332 | 1.567±0.474 | 1.216±0.255 | 55.2±15.2        |
| 治疗第4mo   | 29 | 0.82±0.32    | 323.43±135.14        | 1.538±0.689 | 1.503±0.564 | 1.153±0.764 | 76.3±14.5        |
| <i>t</i> |    | 3.892        | 3.156                | 0.857       | 0.724       | 0.615       | 18.57            |
| <i>P</i> |    | 0.023        | 0.014                | 0.042       | 0.021       | 0.018       | 0.033            |

ARMD 或其他视网膜疾病患者的裸眼视力 (uncorrected visual acuity, UCVA)。目前新生血管性 ARMD 的治疗主要是持续进行玻璃体腔内抗 VEGF 药物注射治疗,通过阻断异常血管的生长控制渗出症状,防止视力丧失,并有可能改善 UCVA。本研究对因雷珠单抗治疗疗效不佳转为康柏西普治疗的新生血管性 ARMD 患者治疗后的视功能和生活质量进行分析,现报告如下。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2016-01/2017-08 我院收治的因雷珠单抗治疗疗效不佳转为康柏西普治疗的新生血管性 ARMD 患者 20 例 29 眼,其中男 13 例 19 眼,女 7 例 10 眼;年龄 60~93(平均 68.2±9.5)岁;康柏西普治疗前 12mo 内玻璃体腔内注射雷珠单抗 3~6(平均 3.5)次。纳入标准:(1)年龄≥60 岁;(2)康柏西普治疗前 12mo 内至少进行了 3 次玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗且效果不佳;(3)停止使用雷珠单抗 3mo 以上。排除标准:(1)接受过眼底激光治疗;(2)有抗 VEGF 药物注射禁忌证者;(3)荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)检查显示明显黄斑区毛细血管无灌注或黄斑拱环扩大;(4)屈光介质混浊影响眼底观察和治疗;(5)严重全身疾病的患者。本研究经本院伦理委员会审批通过。

### 1.2 方法

**1.2.1 玻璃体腔注射康柏西普** 治疗前所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。所有玻璃体腔注射均由同一医师完成。操作在眼科手术室按无菌手术进行。术前裂隙灯检查排除眼急性炎症。术前 3d,局部使用左氧氟沙星眼液,4 次/d。术前 30min,采用 5g/L 托吡卡胺充分扩张瞳孔,10g/L 奥布卡因眼液滴眼 3 次,50g/L 聚维酮碘消毒眼周、眼睑及睑缘,冲洗结膜囊,上开睑器,以 29G 针于颞下方距角膜缘 4mm 处,向玻璃体腔内垂直进针,注射 0.5mg/0.05mL 康柏西普眼内注射液。开始治疗后,前 3mo 每月注射一次,随后每 2mo 注射一次。

**1.2.2 观察指标** 所有患者分别于行玻璃体腔注射康柏西普治疗前和治疗第 4mo 评估最佳矫正视力(BCVA)、对比敏感度(CS)、中央视网膜厚度(CRT)及生活质量评分。(1)CS:采用带眩光光源(VECTOR VISION CSV-1000E)在 BCVA 状态下检查,实验室设置在暗室中,灯箱是室内唯一的照明光源。测试距离为 2.4m,分别在明视和暗视下进行测量,每次测量前均让受检者在相应环境中适应 10min,每一空间频率均重复测量 5 次。(2)BCVA:采用国际标准视力表检测,结果转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力进行记录分析。(3)CRT:采用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术进行检测。(4)生活质量评分:采用美国国家眼科研究所指定的视功能问卷-25(NEI VFQ-25)评估患者的生活质量,问卷内容包括一般健康状态、总体视觉情况、近距离工作、远

距离工作、社交功能、精神健康状态、社会角色限制、独立性、驾驶、色彩视觉、周边视野等,每题根据患者的主观感受程度分为 5 级,依次计为 0~4 分,分别代表患者可以完成该项工作的 0%(由于视力低下无法完成)、25%(非常困难)、50%(中度困难)、75%(轻微困难)、100%(无困难)。结果将各题得分进行累加,得分越高说明生活质量越好。

统计学分析:使用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差表示,手术前后的比较采用配对样本 *t* 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析法。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

### 2 结果

本研究所有患者均未中断治疗,均完成随访,研究期间无眼内或非眼内等不良事件发生。治疗第 4mo,患者 BCVA 较治疗前改善,差异有统计学意义(*P*<0.05);OCT 检测 CRT 较治疗前降低,差异有统计学意义(*P*<0.05,图 1);各空间频率 CS 均较治疗前改善,差异均有统计学意义(*P*<0.05);NEI VFQ-25 评分较治疗前提高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。治疗第 4mo,患者 NEI VFQ-25 问卷中一般健康状态、总体视觉情况、近距离工作、远距离工作、社交功能、精神健康状态、社会角色限制、独立性、驾驶、色彩视觉、周边视野情况各项评分均较治疗前提高,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。Pearson 相关分析显示,CS 与 CRT 呈正相关(*r*=0.786, *P*<0.001)。

### 3 讨论

雷珠单抗是一种人源化的重组单克隆抗体片段(Fab),可靶向抑制人血管内皮生长因子-A(VEGF-A),其与 VEGF-A 亚型(VEGF110、VEGF121、VEGF165)有较高亲和力,能够抑制 VEGF-A 与其受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合。康柏西普是基因工程抗体类药物,是一种 VEGF 受体融合蛋白,能广泛结合 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子(PlGF)等,其与 VEGF Trap-EYE 结构类似,不同之处是前者包含了 VEGFR-2(KDR)中的 Ig 样区域 4(KDRd4),它能够有效改善三维结构和增加二聚作用,从而使康柏西普与 VEGF 紧密结合。KDRd4 对受体的二聚作用和提高 VEGF 与其受体的结合速率至关重要<sup>[2]</sup>。研究表明,康柏西普与 VEGF 的亲和力高于雷珠单抗,其具有更大的效力和较长的作用时间,对减轻黄斑水肿有显著效果,可能减少用药频率。本研究纳入因雷珠单抗治疗疗效不佳转为康柏西普治疗的新生血管性 ARMD 患者 20 例 29 眼,治疗第 4mo,患者 BCVA(LogMAR)从治疗前的 1.25±0.26 改善为 0.82±0.32, CRT 从治疗前 654.25±202.24 $\mu\text{m}$  改善到 323.43±135.14 $\mu\text{m}$ 。一项 Meta 分析结果发现,更换抗 VEGF 药物治疗耐药的 ARMD 患者,治疗 6mo 后患者 BCVA 改善较小,但差异有统计学意义<sup>[3]</sup>,这与本研究结果一致。

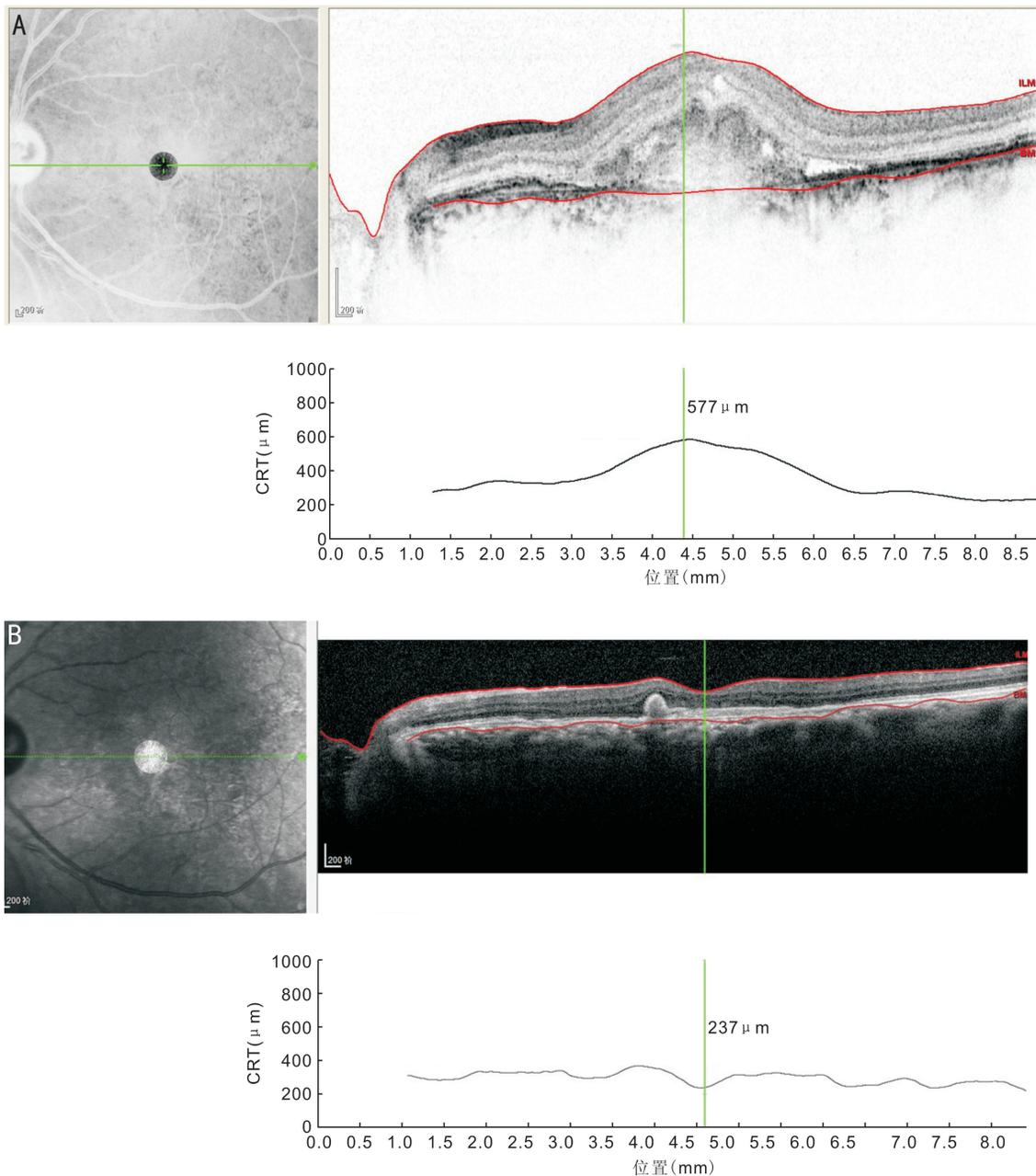


图1 康柏西普治疗前后患者黄斑区 OCT 情况比较 A:治疗前;B:治疗第4mo。

表2 治疗前后患者 NEI VFQ-25 问卷各项目评分情况

( $\bar{x} \pm s$ , 分)

| 项目         | 例数 | 治疗前       | 治疗第4mo    | t     | p     |
|------------|----|-----------|-----------|-------|-------|
| 一般健康(1项)   | 20 | 1.63±0.35 | 2.17±0.54 | 4.25  | <0.05 |
| 总体视觉(2项)   | 20 | 1.35±0.28 | 1.95±0.85 | 9.33  | <0.05 |
| 眼痛(2项)     | 20 | 4.16±1.35 | 5.62±1.12 | 12.22 | <0.05 |
| 近距离工作(3项)  | 20 | 5.65±1.35 | 6.83±1.11 | 11.34 | <0.05 |
| 远距离工作(3项)  | 20 | 6.44±2.23 | 7.36±1.85 | 12.67 | <0.05 |
| 社交功能(2项)   | 20 | 5.76±0.66 | 6.53±0.58 | 5.12  | <0.05 |
| 精神健康(4项)   | 20 | 6.58±1.78 | 7.55±1.51 | 20.33 | <0.05 |
| 社会角色限制(1项) | 20 | 4.34±1.69 | 5.64±1.64 | 12.65 | <0.05 |
| 独立性(3项)    | 20 | 7.15±1.44 | 8.53±1.22 | 2.84  | <0.05 |
| 驾驶(2项)     | 5  | 6.55±1.05 | 7.44±0.95 | 2.75  | <0.05 |
| 色彩视觉(1项)   | 20 | 2.61±0.56 | 3.23±0.62 | 2.02  | <0.05 |
| 周边视野(1项)   | 20 | 2.43±0.52 | 3.65±0.66 | 9.45  | <0.05 |

视觉功能评价是通过视觉系统测定视觉与外界环境的整体交互作用质量,包括CS检测等。日常视觉能力如

阅读、识别面孔、驾驶、电话和家用电器使用等取决于高对比度视力以外的视觉部分,包括近视力、色觉和对眩光的

敏感性。CS能够测量个体检测低对比度图像的能力及感知明暗之间差异的能力,使用低对比度图像进行CS检测,能够检测出可能被掩盖的部分细微视力变化<sup>[4-5]</sup>。CS被认为是标准视力测试的一种辅助手段,可以更好地评估视力,也可以作为评估多种眼部疾病(如糖尿病性眼病、黄斑变性、白内障、青光眼、外伤性脑损伤、弱视、视神经紊乱)的有效指标,也可用于评估包括驾驶、行动能力、阅读速度与视觉有关的一般生活质量及全面评估视觉功能和视觉质量的最终结果。此外,CS在测量高视觉需求患者(如运动员、公共服务人员)的视力方面具有潜在的应用价值。UCVA和CS均与进行日常视觉相关活动的的能力有关,并被认为是决定视力损害和生活质量的重要参数。临床上UCVA通常被用作主要结果指标,也作为视功能缺陷和改善的有效和可靠指标。UCVA测量时,向患者展示具有高对比度的单个光学类型(通常是字母、数字或几何符号)。然而,日常环境并不总是像被看到的标准视力图所显示的那样均为高对比度,故使用CS测量并识别低对比度模式下可能不明显的视觉功能损害。Bellmann等<sup>[6]</sup>研究发现,虽然UCVA和CS治疗ARMD中表现出一定的相关性,但并不能准确地显示视觉功能丧失的平行进展。本组患者治疗第4mo,各空间频率CS均较治疗前显著改善,表明评估CS的变化可作为一种临床上有意义的治疗效果的衡量指标,用于评估抗VEGF治疗后的视觉质量。Pauleikhoff<sup>[7]</sup>回顾性分析新生血管性ARMD的发展和和治疗结果发现,降低UCVA和CS进一步丢失的风险可能会使新生血管性ARMD患者保持更好的视功能。

NEI VFQ-25问卷能反映患者的视觉功能,评估与视力相关的生活质量或视觉功能,对评估慢性眼病患者的主观健康状况及视觉功能起到一定作用。越来越多的研究表明,视功能问卷调查比单纯测量患者的单眼视力或者双眼视力能更好地反映患者的满意度<sup>[8-9]</sup>。Wang等<sup>[10]</sup>和Chan等<sup>[11]</sup>研究也将此问卷用于评估治疗前后与视力相关的生活质量<sup>[10-11]</sup>。本研究结果与基线评分相比,所有的患者治疗第4mo NEI VFQ-25总分总体改善,表明NEI VFQ-25用于评估视功能的有效性。

综上所述,玻璃体腔注射康柏西普治疗ARMD可明显改善患者的视功能和生活质量。本研究的局限性在于

样本量较少,随访时间较短,在以后的研究中将增加样本量进行长期随访研究。此外,CS测定是一种简单、可重复的标准化技术,故在ARMD、糖尿病黄斑水肿(DME)、视网膜静脉阻塞等疾病的临床研究中可作为一项有价值的参考指标。

#### 参考文献

- 1 王敬敬,王康. 年龄相关性黄斑变性多因素分析及基因多态性研究进展. 中国实用眼科杂志 2016;34(10):1029-1032
- 2 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. 国际眼科杂志 2016;16(8):1501-1503
- 3 Seguin-Greenstein S, Lightman S, Tomkins-Netzer O. A meta-analysis of studies evaluating visual and anatomical outcomes in patients with treatment resistant neovascular age-related macular degeneration following switching to treatment with aflibercept. *J Ophthalmol* 2016; 2016:4095852
- 4 Monés J, Rubin GS. Contrast sensitivity as an outcome measure in patients with subfoveal choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Eye(Lond)* 2005;19(11):1142-1150
- 5 Owsley C. Contrast sensitivity. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16(2):171-177
- 6 Bellmann C, Unnebrink K, Rubin GS, et al. Visual acuity and contrast sensitivity in patients with neovascular age-related macular degeneration. Results from the Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration (RAD) Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(12):968-974
- 7 Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: natural history and treatment outcomes. *Retina* 2005;25(8):1065-1084
- 8 Steinberg EP, Tielsch JM, Schein OD, et al. The VF-14. An index of functional impairment in patients with cataract. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(5):630-638
- 9 Riusala A, Sarna S, Immonen I. Visual function index (VF-14) in exudative age-related macular degeneration of long duration. *Am J Ophthalmol* 2003;135(2):206-212
- 10 Wang CW, Chan CL, Jin HY. Psychometric properties of the Chinese version of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Optom Vis Sci* 2008;85(11):1091-1099
- 11 Chan CW, Wong D, Lam CL, et al. Development of a Chinese version of the National Eye Institute Visual Function. *Br J Ophthalmol* 2009;93(11):1431-1436