

玻璃体腔注射雷珠单抗与康柏西普治疗早产儿视网膜病变疗效比较

陈娟^{1,2}, 张韞琦³, 谢素贞⁴, 任建兵², 李静⁴, 聂川², 梁志江⁵, 何其祯⁶, 黄学林⁴, 罗先琼²

引用: 陈娟, 张韞琦, 谢素贞, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗与康柏西普治疗早产儿视网膜病变疗效比较. 国际眼科杂志, 2024, 24(5): 697-703.

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (No. 2019A1515011417); 广东省医学科学技术研究基金项目 (No. A2022221)

作者单位: ¹(511495) 中国广东省广州市, 广州医科大学; ²(511442) 中国广东省广州市, 广东省妇幼保健院²新生儿科; ⁴眼科; ⁵公共卫生科; ³(528000) 中国广东省佛山市妇幼保健院儿科; ⁶(510632) 中国广东省广州市, 暨南大学医学院公共卫生和预防医学系

作者简介: 陈娟, 在读硕士研究生, 研究方向: 儿科、早产儿视网膜病。

通讯作者: 罗先琼, 博士, 主任医师, 儿童内分泌与遗传代谢科主任, 研究方向: 儿科、早产儿视网膜病、儿童内分泌科疾病。luoxqgz@126.com

收稿日期: 2023-12-01 修回日期: 2024-03-29

摘要

目的: 比较早产儿视网膜病变 (ROP) 患儿采用玻璃体腔注射雷珠单抗 (IVR) 与康柏西普 (IVC) 两种药物的治疗效果。

方法: 回顾性研究。纳入我院 2015-01/2023-06 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗的 ROP 患眼 1 100 眼。根据治疗药物的不同, 将患儿分为 IVR 组和 IVC 组。根据 ROP 的病变程度分为急进型 ROP (A-ROP)、I 区 1 型 ROP 和 II 区 1 型 ROP。通过倾向性匹配分析 (PSM) 匹配后对两组复活与再次治疗情况进行比较。随访时间至少至术后 3 mo。

结果: 在 II 区 1 型 ROP 中, IVR 组和 IVC 组的病变复活率及再次治疗率均有差异 ($P < 0.05$); A-ROP 和 I 区 1 型 ROP 中两组病变复活率及再次治疗率均无差异 ($P > 0.05$)。I 区 1 型 ROP 复活风险及再次治疗风险高于 II 区 1 型 ROP, 药物的选择和首次治疗矫正胎龄是术后病变复活及再次治疗的影响因素。

结论: 玻璃体腔注射 IVR 或 IVC 对 II 区 1 型 ROP 的首次治愈效果有明显差异, 且 IVC 组的复活率和再次治疗率远低于 IVR 组。

关键词: 早产儿视网膜病变; 雷珠单抗; 康柏西普; 疗效

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.5.07

Comparison of intravitreal injection of Ranibizumab versus Conbercept in the treatment of retinopathy of prematurity

Chen Juan^{1,2}, Zhang Yunqi³, Xie Suzhen⁴, Ren Jianbing², Li Jing⁴, Nie Chuan², Liang Zhijiang⁵, He Qizhen⁶, Huang Xuelin⁴, Luo Xianqiong²

Foundation items: Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (No. 2019A1515011417); Guangdong Provincial Medical Science and Technology Research Foundation (No. A2022221)

¹Guangdong Medical University, Guangzhou 511495, Guangdong Province, China; ²Department of Neonatology; ⁴Department of Ophthalmology; ⁵School of Public Health, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442, Guangdong Province, China; ³Department of Pediatrics, Foshan Maternal and Child Health Hospital, Foshan 528000, Guangdong Province, China; ⁶Department of Public Health and Preventive Medicine, School of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China

Correspondence to: Luo Xianqiong. Department of Neonatology, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442, Guangdong Province, China. luoxqgz@126.com

Received: 2023-12-01 Accepted: 2024-03-29

Abstract

• **AIM:** To compare the efficacy of intravitreal injection of ranibizumab (IVR) and intravitreal injection of conbercept (IVC) in children with retinopathy of prematurity (ROP).

• **METHODS:** Retrospective study. A total of 1 100 eyes with ROP treated with intravitreal anti-VEGF at our hospital from January 2015 to June 2023 were included. According to the different therapeutic drugs, the children were divided into two groups: IVR group and IVC group. According to the degree of ROP, the patients were divided into three groups: aggressive ROP (A-ROP), Zone I type 1 ROP and Zone II type 1 ROP. The reactivation and retreatment between the two groups were compared after propensity score matching (PSM) analysis, and they were followed-up for at least 3 mo after surgery.

• **RESULTS:** In Zone II type 1 ROP, there was a statistically significant difference in the rates of

reactivation and retreatment between the IVR and IVC groups ($P<0.05$); however, in A-ROP and Zone I type 1 ROP, there were no statistically significant differences in the rates of reactivation and retreatment between the two groups ($P>0.05$). The risk of reactivation and retreatment of Zone I type 1 ROP was higher than the Zone II type 1 ROP. Furthermore, the use of drugs and corrected gestational age of first treatment were influencing factors of lesion recurrence and retreatment.

• **CONCLUSION:** There is a significant difference in the initial cure effect between the two drugs in Zone II type 1 ROP, with the reactivation and retreatment rates of the IVC group being much lower than those of the IVR group.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; Ranibizumab; Conbercept; efficacy

Citation: Chen J, Zhang YQ, Xie SZ, et al. Comparison of intravitreal injection of Ranibizumab versus Conbercept in the treatment of retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024,24(5):697-703.

0 引言

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是婴儿出生时视网膜血管发育不完全导致的一种致盲性眼病^[1],常发生于早产儿和低出生体质量儿中。严重情况下,ROP 可以导致永久性的视力障碍。在资源有限的地区,氧气使用的不规范,缺乏 ROP 的预防意识,以及早产儿存活率的增加助长了这一疾病发生的数量。20 世纪 90 年代,激光光凝术消融周边无血管区视网膜阻止新生血管的生成成为 ROP 的一线治疗方案。然而,激光光凝术的不良反应较大,包括部分视网膜永久性破坏、视神经萎缩和严重近视^[2]。此后一项前瞻性随访研究也证实了玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗 ROP 的疗效显著^[3]。2013 年颁布的 ROP 的治疗共识建议对于 I 区 3 期伴附加病变的 ROP 可以考虑行抗 VEGF 药物治疗^[4]。玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物是目前治疗 ROP 的有效方法之一,与传统的激光光凝术相比,具有视网膜结构破坏更小、操作更简易、远期后遗症更少等优势。目前临床上用于治疗 ROP 的抗 VEGF 药物包括康柏西普和雷珠单抗。基于此,本研究将比较使用玻璃体腔内注射雷珠单抗或康柏西普治疗 ROP 的临床效果,为临床治疗提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性病例对照研究。选取 2015-01/2023-06 在广东省妇幼保健院新生儿科住院首次治疗使用玻璃体腔注射抗 VEGF 药物的 ROP 患儿 571 例 1 100 眼为研究对象。本研究已通过广东省妇幼保健院伦理委员会审批 (伦理编号:202301324);所有患儿监护人均签署知情同意书。根据治疗药物的不同,将接受治疗的患儿分为玻璃体腔注射雷珠单抗 (intravitreal ranibizumab, IVR) 组和玻璃体腔注射康柏西普 (intravitreal conbercept, IVC) 组。根据 ROP 的严重程度分为急进型 ROP (aggressive ROP,

A-ROP)、I 区 1 型 ROP 和 II 区 1 型 ROP^[5]。A-ROP:发生在 I 区和后极部 II 区进展迅速、常累及 4 个象限的 ROP 类型。I 区:以视乳头中央为中心,视乳头中央到黄斑中心凹距离的 2 倍为半径画圆;II 区:从 I 区外边界延伸到鼻侧锯齿缘的环状区域,其颞侧、上方、下方的距离与鼻侧一致。1 型: I 区的任何病变伴 plus 病变; I 区 3 期或 3 期伴 plus 病变; II 区 2 期伴 plus 病变; II 区 3 期伴 plus 病变。纳入标准:(1)符合《中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014 年)》中的 ROP 诊断标准^[6];(2)分区分型为 A-ROP 和 1 型 ROP;(3)首次治疗单独使用玻璃体腔注射抗 VEGF 药物;(4)至少随访至术后 3 mo。排除标准:(1)初次治疗非单独使用玻璃体腔注射抗 VEGF 药物;(2)合并先天性白内障、青光眼及眼底病变等影响治疗或疗效判断的其他眼部疾病;(3)病历资料不完整;(4)出生胎龄大于 37 周或出生体质量大于 2 500 g。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 由经验丰富的眼科医生进行 ROP 的筛查和诊断,筛查和诊断符合 2014 年《中国早产儿视网膜病变筛查指南》^[6]。所有患儿在检查前给予复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳及 0.5% 盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉。在检查时,使用开睑器撑开患儿眼睑,用广角数码婴幼儿视网膜成像系统 (RetCam-III) 观察患儿眼底。在获得广东省妇幼保健院伦理委员会的批准和患儿监护人的知情且签署知情同意后,眼科医师根据患儿情况与家属商讨治疗方式,治疗由眼科高级职称医师执行。均在确诊后 72 h 内进行玻璃体腔注射雷珠单抗或康柏西普治疗,注药量为 0.25 mg/0.025 mL,术后结膜囊涂左氧氟沙星眼用凝胶预防感染。术后常规进行眼底复查,观察病变退行情况,随访至少至术后 3 mo。若发现病情复活,则根据病情严重程度及与家属沟通后,决定是否需要再次治疗及其治疗方案。

1.2.2 疗效评价标准 依据手术治疗后原视网膜新生血管的消退,视网膜嵴样变的退行,视网膜血管迂曲扩张的减退,以及视网膜血管周边的生长情况判断疗效^[7]。退行定义为:经过首次治疗后,视网膜病变退行或视网膜血管化完成。复活定义为:在首次治疗后,ROP 病变减轻或消退,但视网膜嵴样变或纤维血管增生再次出现或加重,伴随或不伴随眼底出血。

统计学分析:使用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用率或频数表示,组间比较采用卡方检验。采用倾向性评分匹配法 (PSM) 排除两组间的混杂因素,将出生体质量、出生胎龄、首次治疗时的矫正胎龄、性别作为协变量对 IVC 组和 IVR 组以 1:3 比例进行匹配,设定卡钳值为 0.2。采用 Logistic 回归分析探讨 ROP 术后病变复活及再次治疗与出生体质量、出生胎龄、首次治疗时的矫正胎龄、治疗药物、ROP 病变程度等因素的关系。经单因素回归方法纳入首次治疗时的矫正胎龄、治疗药物、ROP 病变程度为二元 Logistic 回归自变量,由于既往较多文献提到出生体质量、出生胎龄是影响 ROP 术后复活及再次治疗的重要影响因素^[1],因此也纳入 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSM 匹配前后 IVR 组与 IVC 组患儿一般资料比较

共纳入 ROP 患眼 1 100 眼。IVR 组 936 眼,其中 A-ROP 142 眼, I 区 1 型 ROP 126 眼, II 区 1 型 ROP 668 眼。IVC 组 164 眼,其中 A-ROP 30 眼, I 区 1 型 ROP 21 眼, II 区 1 型 ROP 113 眼。IVR 组与 IVC 组患儿的出生胎龄、出生体质量、性别以及首次治疗时的矫正胎龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。为消除两组间的混杂因素影响,平衡组间样本量差异。采用 1:3 PSM 分析中最近邻匹配法,卡钳值取 0.2 对两组数据进行匹配。匹配后,IVR 组 454 眼,其中 A-ROP 82 眼, I 区 1 型 ROP 48 眼, II 区 1 型 ROP 324 眼。IVC 组 155 眼,其中 A-ROP 28 眼, I 区 1 型 ROP 18 眼, II 区 1 型 ROP 109 眼。IVR 组与 IVC 组患儿的出生胎龄、出生体质量、性别以及首次治疗时的矫正

胎龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 PSM 后 IVR 组与 IVC 组患儿首次治疗后病变复活情况

在两组 ROP 患儿 A-ROP 中,IVR 组病变复活率为 25.6%,IVC 组复活率为 10.7%,两组复活率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.715, P=0.099$);在 I 区 1 型 ROP 中,IVR 组复活率为 35.4%,IVC 组复活率为 33.3%,两组复活率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.025, P=0.875$);在 II 区 1 型 ROP 中,IVR 组复活率为 12.7%,IVC 组复活率为 5.5%,IVR 组复活率高于 IVC 组,差异有统计学意义($\chi^2=4.309, P=0.038$),见表 3。IVR 组与 IVC 组治疗前,治疗后 1 wk, 3 mo 的 ROP 患眼眼底照片见图 1。ROP 患眼首次治疗前,首次治疗后 1 wk 及再次治疗前的眼底照片见图 2。IVR 组与 IVC 组首次治疗后复活的间隔时间的比较在不同严重程度 ROP 中差异均无统计学意义($P>0.05$,表 4)。

表 1 PSM 前 IVR 组与 IVC 组患儿一般资料比较

组别	眼数	出生体质量 ($\bar{x}\pm s, g$)	出生胎龄 ($\bar{x}\pm s, 周$)	首次治疗矫正 胎龄($\bar{x}\pm s, 周$)	性别(眼)	
					男	女
A-ROP						
IVR 组	142	1318.24±339.26	30.07±2.00	35.28±1.54	82	60
IVC 组	30	1369.00±291.74	30.21±1.76	35.54±1.22	14	16
t/χ^2		-0.762	-0.353	-0.847	1.233	
P		0.447	0.724	0.398	0.267	
I 区 1 型 ROP						
IVR 组	126	1111.75±264.45	28.24±1.93	36.06±1.82	87	39
IVC 组	21	1151.43±199.91	28.89±1.37	35.42±1.84	10	11
t/χ^2		-0.656	-1.490	1.478	2.758	
P		0.513	0.139	0.141	0.097	
II 区 1 型 ROP						
IVR 组	668	1149.98±351.85	28.50±2.31	37.98±3.20	397	271
IVC 组	113	1211.86±361.65	28.95±2.42	37.85±2.90	65	48
t/χ^2		-1.722	-1.918	0.393	0.146	
P		0.085	0.055	0.695	0.703	

表 2 PSM 后 IVR 组与 IVC 组患儿一般资料比较

组别	眼数	出生体质量 ($\bar{x}\pm s, g$)	出生胎龄 ($\bar{x}\pm s, 周$)	首次治疗矫正 胎龄($\bar{x}\pm s, 周$)	性别(眼)	
					男	女
A-ROP						
IVR 组	82	1312.93±366.44	30.29±1.96	35.67±1.37	44	38
IVC 组	28	1318.93±228.94	30.06±1.73	35.34±1.01	14	14
t/χ^2		-0.101	0.559	1.169	0.112	
P		0.920	0.577	0.245	0.738	
I 区 1 型 ROP						
IVR 组	48	1200.21±325.38	28.76±1.98	35.52±1.40	30	18
IVC 组	18	1137.78±213.39	28.58±1.22	35.43±1.99	10	8
t/χ^2		0.754	0.365	0.212	0.264	
P		0.454	0.716	0.833	0.607	
II 区 1 型 ROP						
IVR 组	324	1217.06±355.57	29.04±2.29	38.16±3.45	196	128
IVC 组	109	1210.46±349.64	28.93±2.26	37.79±2.86	61	48
t/χ^2		0.168	0.414	1.038	0.694	
P		0.866	0.679	0.300	0.405	

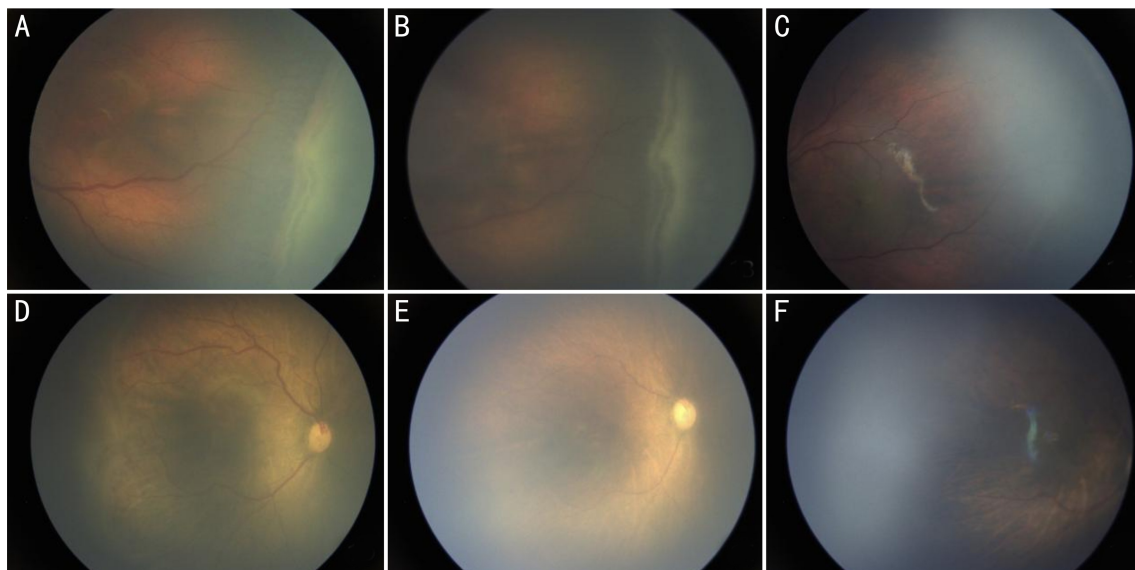


图1 IVR组与IVC组ROP患眼治疗前,治疗后1wk,3mo眼底照片 A-C:经IVR治疗后好转的ROP患眼眼底照片,诊断为“左眼Ⅱ区1型ROP”;A:治疗前,plus病变(+),Ⅱ区出现宽的嵴和增殖膜,嵴上片状出血灶;B:治疗后1wk,plus病变消退,嵴变平变淡、出血吸收;C:治疗后3mo,视网膜血管基本已发育至周边,未见病变复活;D-F:经IVC治疗后好转的ROP患眼眼底照片,诊断为“右眼Ⅱ区1型ROP”;D:治疗前,plus病变(+),可见灰白色嵴样分界线;E:治疗后1wk,plus病变消退,血管变细、变直,嵴样分界线较前明显变平变淡;F:治疗后3mo,视网膜血管基本已发育至周边,未见病变复活。

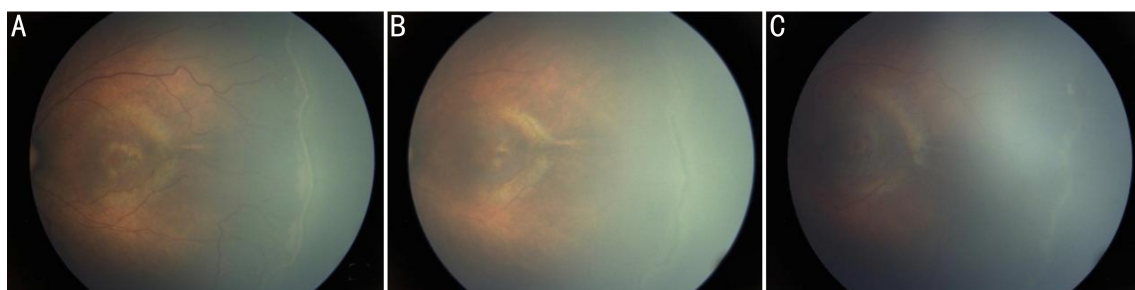


图2 ROP患眼首次治疗前,首次治疗后1wk及再次治疗前的眼底照片 A:首次治疗前,血管扩张、迂曲,Ⅱ区出现嵴、中度隆起、爆米花征,嵴上散在小片状出血灶;B:首次治疗后1wk,血管扩张迂曲消退、嵴消退,出血吸收;C:再次治疗前,首次治疗后5wk,出现了新的嵴、嵴上散在小片状出血灶,病变复活。

表3 PSM后IVR组与IVC组首次治疗后病变复活的比较

组别	A-ROP		I区1型ROP			Ⅱ区1型ROP			眼(%)
	眼数	是	否	眼数	是	否	眼数	是	
IVR组	82	21(25.6)	61(74.4)	48	17(35.4)	31(64.6)	324	41(12.7)	283(87.3)
IVC组	28	3(10.7)	25(89.3)	18	6(33.3)	12(66.7)	109	6(5.5)	103(94.5)
χ^2		2.715			0.025			4.309	
<i>P</i>		0.099			0.875			0.038	

表4 PSM后IVR组与IVC组首次治疗后复活的间隔时间比较 ($\bar{x} \pm s, \text{wk}$)

组别	A-ROP	I区1型ROP	Ⅱ区1型ROP
IVR组	6.95±3.14	6.80±2.88	8.05±3.71
IVC组	10.86±2.48	9.28±4.21	5.55±2.44
<i>t</i>	-2.055	-1.613	1.593
<i>P</i>	0.052	0.122	0.118

2.3 PSM后再次治疗患儿的情况 A-ROP中,IVR组再次治疗16眼(19.5%),IVC组再次治疗2眼(7.1%),差异无统计学意义($\chi^2=1.517, P=0.218$); I区1型ROP中,IVR组再次治疗11眼(22.9%),IVC组再次治疗3眼

(16.7%),差异无统计学意义($\chi^2=0.046, P=0.830$); Ⅱ区1型ROP中,IVR组再次治疗20眼(6.2%),IVC组再次治疗1眼(0.9%),差异有统计学意义($\chi^2=4.882, P=0.027$),见表5。

2.4 ROP患儿首次治疗后病变复活影响因素的分析 以复活为因变量,以病变程度(设置哑变量1=A-ROP、哑变量2=I区1型ROP、哑变量3=Ⅱ区1型ROP,以哑变量3为参照)、治疗药物、出生胎龄、出生体质量、首次治疗矫正胎龄5个影响因素为自变量,进行二元Logistic回归分析,结果显示:I区1型ROP复活风险高于Ⅱ区1型ROP($OR=2.722, 95\%CI=1.435-5.100, P=0.002$);治疗药物是术后复活的影响因素($OR=0.454, 95\%CI=0.246-0.839, P=0.012$),IVR组复活风险高于IVC组;首次治疗

矫正胎龄是术后复活的影响因素 ($OR = 0.723, 95\% CI = 0.640-0.818, P < 0.001$), 首次治疗矫正胎龄越小复活风险越高, 见表 6。

2.5 ROP 患儿再次治疗影响因素的分析 以再次治疗为因变量, 以病变程度 (设置哑变量 1 = A-ROP、哑变量 2 = I 区 1 型 ROP、哑变量 3 = II 区 1 型 ROP, 以哑变量 3 为参照)、治疗药物、出生胎龄、出生体质量、首次治疗矫正胎龄 5 个影响因素为自变量, 进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示: A-ROP 和 I 区 1 型 ROP 再次治疗风险高于 II 区 1 型 ROP ($OR = 2.590, 95\% CI = 1.210-5.542, P = 0.014$; $OR = 3.248, 95\% CI = 1.487-7.096, P = 0.003$); 治疗药物是再次治疗的影响因素 ($OR = 0.301, 95\% CI = 0.121-0.752, P = 0.010$), IVR 组再次治疗风险高于 IVC 组; 首次治疗矫正胎龄是再次治疗的影响因素 ($OR = 0.634, 95\% CI = 0.532-0.755, P < 0.001$), 首次治疗矫正胎龄越小再次治疗风险越高, 见表 7。

2.6 再次治疗患儿的治疗方式 术后共有 53 眼需要再次治疗, 其中 33 眼需激光再次治疗, 2 眼激光联合 IVR 术治疗, 16 眼行 IVR 术, 2 眼行 IVC 术再次治疗。

2.7 抗 VEGF 药物治疗 ROP 并发症发生情况 术后共有 14 眼出现并发症, 6 眼同时出现两种及以上并发症。在随访期间中, IVR 组有 1 眼进展为视网膜脱离, 2 眼散光, 4 眼屈光不正, 4 眼斜视, 4 眼眼球震颤, 2 眼白内障; IVC

组有 3 眼进展为视网膜脱离。

3 讨论

ROP 病变的严重程度分为 5 期, 从第 1 期的视网膜颞侧周边出现有血管区与无血管区分界线到第 5 期的完全型视网膜脱离逐渐加重。大多数 ROP 的病变是轻度的, 不需要治疗便会自动消退。然而, 病变到达 II 区后部时, 则需及时采取治疗, 以防止视网膜脱离、视力障碍和视力丧失。本研究所分析探讨的 ROP 均处于 2 期或 3 期。从玻璃体腔注射抗 VEGF 药物被报道不仅与传统的治疗手段视网膜激光光凝术和冷冻治疗具有相似的疗效, 而且能较大地减轻治疗创伤风险^[8], 其治疗疗效得到广泛关注。2020-12-10, 日本眼科学会等 4 个委员会联合颁布了全球首个关于抗 VEGF 药物治疗 ROP 患儿的指南《早产儿视网膜病变的抗 VEGF 疗法临床指南》^[9]。但具体哪种抗 VEGF 药物是 ROP 治疗的最佳药物仍然存在争议。

在 ROP 发生的两个阶段, 血管生成的关键调节因子 VEGF 表达水平呈相反趋势。在第一阶段, 血管闭塞阶段 VEGF 表达水平受到抑制, 而在第二阶段血管增殖期, 相对缺氧环境加上缺血性视网膜的高代谢需求导致 VEGF 表达上调。为了探究抗 VEGF 药物为何对治疗 ROP 有效, Peter 及其团队研究结果表明氧诱导视网膜病变小鼠玻璃体腔注射抗 VEGF 抗体后出现视网膜缺血区血运重建, 且病理性新生血管形成受到抑制^[10]。在我国, 目前临

表 5 PSM 后 IVR 组与 IVC 组再次治疗的情况

眼 (%)

组别	A-ROP		I 区 1 型 ROP		II 区 1 型 ROP	
	眼数	是 否	眼数	是 否	眼数	是 否
IVR 组	82	16(19.5) 66(80.5)	48	11(22.9) 37(77.1)	324	20(6.2) 304(93.8)
IVC 组	28	2(7.1) 26(92.9)	18	3(16.7) 15(83.3)	109	1(0.9) 108(99.1)
χ^2		1.517		0.046		4.882
P		0.218		0.830		0.027

表 6 影响 ROP 患眼术后病变复活的二元 Logistic 回归分析

影响因素	β	Wald	P	OR	95% CI
病变程度					
A-ROP vs II 区 1 型 ROP	0.430	1.867	0.172	1.537	0.830-2.874
I 区 1 型 ROP vs II 区 1 型 ROP	1.001	9.775	0.002	2.722	1.435-5.100
治疗药物					
IVR 组 vs IVC 组	-0.790	6.355	0.012	0.454	0.246-0.839
出生胎龄	-0.028	0.081	0.776	0.972	0.799-1.182
出生体质量	<0.001	0.217	0.641	1.000	0.999-1.001
首次治疗矫正胎龄	-0.325	26.673	<0.001	0.723	0.640-0.818

表 7 影响 ROP 患眼再次治疗的二元 Logistic 回归分析

影响因素	β	Wald	P	OR	95% CI
病变程度					
A-ROP vs II 区 1 型 ROP	0.951	6.007	0.014	2.590	1.210-5.542
I 区 1 型 ROP vs II 区 1 型 ROP	1.178	8.734	0.003	3.248	1.487-7.096
治疗药物					
IVR 组 vs IVC 组	-1.200	6.611	0.010	0.301	0.121-0.752
出生胎龄	-0.010	0.006	0.940	0.990	0.762-1.286
出生体质量	<0.001	0.065	0.798	1.000	0.998-1.001
首次治疗矫正胎龄	-0.456	26.128	<0.001	0.634	0.532-0.755

床上常用的抗 VEGF 药物为雷珠单抗、康柏西普和阿柏西普。雷珠单抗是首个被广泛批准用于治疗 ROP 的药物,一项由 26 个国家的 87 个新生儿和眼科医疗中心发起的随机、开放标签、对照、多中心的临床试验研究中,大多数 ROP 患者被治愈^[8]。康柏西普则是我国自主研发的融合蛋白,通过竞争性抑制 VEGF 与受体结合并阻止受体激活,起到抑制血管增生的作用。本项回顾性研究中,经 IVR 或 IVC 治疗后大部分患眼新生血管消退、血管扩张迂曲好转且病情趋向稳定,均证明其对控制 ROP 新生血管的生长具有一定疗效。

不同研究报道的 IVR 与 IVC 对 ROP 的治疗疗效存在一定差异。国内外研究发现,IVR 首次治疗 ROP 复活率为 11.19%–26.0%^[11–13],IVC 首次治疗后病变复活率为 6.25%–16.7%^[12–14]。本研究结果显示,PSM 后 A-ROP 组中 IVR 组与 IVC 组病变复活率分别为 25.6%、10.7%; I 区 1 型 ROP 组中 IVR 组与 IVC 组病变复活率分别为 35.4%、33.3%; II 区 1 型 ROP 组中 IVR 组与 IVC 组复活率分别为 12.7%、5.5%。既往有研究认为,康柏西普和雷珠单抗对 ROP 的病变复活无差异^[15],但本研究通过组间分析比较发现 II 区 1 型 ROP 组中 IVR 组首次治疗后病变复活率远高于 IVC 组,研究提示康柏西普比雷珠单抗更具有治疗优势。但是在 A-ROP 和 I 区 1 型 ROP 中,IVR 组病变首次治疗后复活率虽高于 IVC 组,但两组间显示无统计学差异。纳入本研究的 A-ROP 组和 I 区 1 型 ROP 组样本量相对较少,可能因此不能很好地展示两种药物治疗效果的差别。不同分区的 ROP 中,IVR 与 IVC 的疗效存在不同,提示抗 VEGF 药物的最佳选择可能与 ROP 的分区有关。本研究发现两组药物治疗的复活率有明显差异可能与其药理学特征有关。雷珠单抗通过靶向抑制 VEGF-A 与 VEGF 结合而发挥抗 VEGF 的作用,而康柏西普可抑制多种 VEGF 亚型^[16],且抑制持续时间比雷珠单抗更长^[17]。

了解 ROP 的复活时间对于早期识别 ROP 的复活与再次治疗具有重要意义。本研究在随访过程中发现 IVR 组与 IVC 组病变复活患眼的术后复活间隔时间无统计学差异。分析其可能原因是本研究随访时间有限,有研究学者提出病变早期复活与晚期复活,早期复活一般发生在抗 VEGF 药物治疗的 6–16 wk,而晚期复活通常发生在 16 wk 或更晚,由于本研究的随访时间为术后 3 mo,可能忽略了部分晚期复活病例^[18]。

本研究在再次治疗的分析中,发现 II 区 1 型 ROP 组中再次治疗有显著的统计学差异,IVR 组比 IVC 组再次治疗率更高。王宗华等^[19]认为在 II 区 ROP 中 IVR 组比 IVC 组复活后再次治疗率高,IVR 组复活后再次治疗率为 37%,IVC 组复活后再次治疗率为 19%。Jin 等^[20]同样也报道了 IVR 组比 IVC 组病变复活需再治疗率高,且使用雷珠单抗的再次治疗率为 53.6%。IVR 组病变复活后需再次治疗率高的原因可能是与雷珠单抗半衰期短^[11],被迅速从体循环中清除,导致对 VEGF 抑制持续时间短。IVR 组需要再次治疗的患眼更多,这也进一步表明康柏西普治疗 ROP 的疗效更佳,再治疗风险更低,避免因治疗次数的增加而产生的并发症风险。不同研究间再次治疗率的差异可能与地区间患儿基线信息、疾病的分区、治疗时间以及疗效判定标准等不同有关。

考虑到多数患者病变复活与再次治疗往往是多种因素共同作用的结果,我们还分析了影响病变复活与再次治疗的危险因素分析,尽量详尽分析引起病变复活与再次治疗的各种可能因素,从而合理选择治疗方案,提高下一步治疗的预见性。研究表明,抗 VEGF 药物治疗后 ROP 复活的风险与低出生体质量、住院时间长、A-ROP、暴露于高氧环境时间过长有关^[21–22]。Mintz-Hittner 等^[23]发现,A-ROP 患儿比 3+期 ROP 患儿的病变复活率高,而且随着 ROP 患儿住院时间的延长,病变复活的风险程度随之增加。本研究经过 Logistic 回归分析,结果显示 I 区 1 型 ROP 复活风险及再次治疗风险高于 II 区 1 型 ROP,药物的选择和首次治疗矫正胎龄是术后病变复活的影响因素。在以往的研究中提示 A-ROP 病变复活的风险增加,本研究结果并未发现 A-ROP 病变复活的风险增加,可能受到 A-ROP 样本量较小的影响。另外,有研究提出,首次治疗的给药时机也很重要。在矫正胎龄小于 35 周开始抗 VEGF 药物治疗并不能有效阻止 2 期 ROP 中 VEGF 的产生。与既往的研究相比,本研究增加了再次治疗风险因素的分析,结果显示 A-ROP 与 I 区 1 型 ROP 再次治疗风险高于 II 区 1 型 ROP,IVR 组再次治疗风险高于 IVC 组,首次治疗矫正胎龄越小再次治疗风险越高。但本研究 IVC 组再次治疗样本量较少,需要大样本、多中心进一步研究。

本研究中,抗 VEGF 药物治疗术后共有 14 眼出现并发症,6 眼同时出现两种及以上并发症。在随访期间两种药物治疗后出现的并发症均较少,说明两种药物治疗的短期安全性良好。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究为单中心,病例数量有限,且样本均来源于广东省,可能更体现中国较发达省份的治疗情况。(2)患儿检查、治疗不是在同一时期进行,药物的选择可能存在医生的主观偏好偏倚。(3)由于康柏西普在临床上用于治疗 ROP 的时间较短,因此仍有更多病例有待收集。(4)需要更多的长期观察研究进一步评估两种药物治疗 ROP 的术后并发症与预后影响。(5)本研究采用 PSM 法对各组样本进行匹配,缩小各组样本量差异,使各组的数据具有可比性,以减少偏倚风险,从而使得结果更准确,但由于匹配后的眼数减少,影响结果的信度,从而存在一定的局限性。

综上所述,本研究显示,玻璃体腔注射雷珠单抗或康柏西普均是治疗 ROP 的有效方式。进一步分组发现对于 II 区 1 型 ROP 组,IVC 的病变复活率和再次治疗率远低于 IVR。因本研究的局限性,有关其长期预后和安全性,仍需前瞻性、多中心、大样本、长期随访研究进一步验证。

参考文献

- [1] Sabri K, Ells AL, Lee EY, et al. Retinopathy of prematurity: a global perspective and recent developments. *Pediatrics*, 2022, 150(3):e2021053924.
- [2] Gundlach BS, Kokhanov A, Altendahl M, et al. Real-world visual outcomes of laser and anti-VEGF treatments for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 2022, 238:86–96.
- [3] Marlow N, Stahl A, Lepore D, et al. 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(10):698–707.

- [4] Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2013,131(1):189-195.
- [5] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病专委会. 中国早产儿视网膜病变分类和治疗专家共识(2023年). *中华眼底病杂志*, 2023,39(9):720-727.
- [6] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年). *中华眼科杂志*, 2014,50(12):933-935.
- [7] 费萍, 赵培泉. 早产儿视网膜病变国际分类(第3版)国际指南解读. *中华眼底病杂志*, 2021,37(12):915-919.
- [8] Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 2019,394(10208):1551-1559.
- [9] 杨小元, 蔡瑜婷, 李芸. 日本眼科学会《早产儿视网膜病变的抗VEGF疗法临床指南》解读. *中华实验眼科杂志*, 2021,39(11):1003-1009.
- [10] Heiduschka P, Plagemann T, Li L, et al. Different effects of various anti-angiogenic treatments in an experimental mouse model of retinopathy of prematurity. *Clin Exp Ophthalmol*, 2019,47(1):79-87.
- [11] Chang E, Josan AS, Purohit R, et al. A network meta-analysis of retreatment rates following bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, and laser for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 2022,129(12):1389-1401.
- [12] Wu ZQ, Zhao JF, Lam W, et al. Comparison of clinical outcomes of conbercept versus ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity: a multicentre prospective randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol*, 2022,106(7):975-979.
- [13] 刘桂娜, 胡明, 蒋安娜, 等. 四川地区早产儿视网膜病变的临床特征及抗血管内皮生长因子药物治疗分析. *中华眼底病杂志*, 2023,39(2):170-178.
- [14] 王飞, 孙爽, 孙先桃. 康柏西普与雷珠单抗治疗早产儿视网膜病变效果比较. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2021,43(10):791-796.
- [15] 李曼红, 王亮, 张自峰, 等. 两种抗VEGF药物治疗1型早产儿视网膜病变的疗效比较. *国际眼科杂志*, 2021,21(5):866-871.
- [16] Zhang X, Wu J, Wu C, et al. Comparison of aqueous humor levels of PlGF and VEGF in proliferative diabetic retinopathy before and after intravitreal conbercept injection. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020,162:108083.
- [17] Zhang HT, Yang X, Zheng FF, et al. Changes in serum concentrations of vascular endothelial growth factors - A and B after intravitreal injection of ranibizumab and conbercept for retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica*, 2023,246(2):81-89.
- [18] Tsai AS, Chou HD, Ling XC, et al. Assessment and management of retinopathy of prematurity in the era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF). *Prog Retin Eye Res*, 2022,88:101018.
- [19] 王宗华, 李秋平, 杨秀梅, 等. 康柏西普和雷珠单抗治疗早产儿视网膜病变的疗效分析. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2021,23(11):858-863.
- [20] Jin E, Yin H, Li X, et al. Short-Term Outcomes after Intravitreal Injections of Conbercept Versus. *Retina*, 2018,38(8):1595-1604.
- [21] 杨茜, 黄欣. 抗血管内皮生长因子药物治疗早产儿视网膜病变的复发研究现状及进展. *中华眼底病杂志*, 2019,35(6):617-620.
- [22] 尹雪, 杨晖, 傅征, 等. 早产儿视网膜病变抗VEGF治疗后复发的危险因素分析. *国际眼科杂志*, 2020,20(6):1105-1108.
- [23] Mintz - Hittner HA, Gelonek MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology*, 2016,123(9):1845-1855.