

# 玻璃体腔注射康柏西普与雷珠单抗治疗高度近视继发脉络膜新生血管

张彩云<sup>1</sup>, 黎楚岚<sup>1</sup>, 毛剑波<sup>2</sup>, 沈丽君<sup>2</sup>

引用:张彩云,黎楚岚,毛剑波,等. 玻璃体腔注射康柏西普与雷珠单抗治疗高度近视继发脉络膜新生血管. 国际眼科杂志 2022;22(6):1006-1009

基金项目:温州市基础性医疗卫生科技项目(No.Y20210987)  
作者单位:<sup>1</sup>(325027)中国浙江省温州市,温州医科大学附属眼视光医院眼科;<sup>2</sup>(310000)中国浙江省杭州市,浙江省人民医院眼科  
作者简介:张彩云,毕业于温州医科大学附属眼视光学院,硕士研究生,住院医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病。  
通讯作者:沈丽君,毕业于浙江大学医学院,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜疾病. slj@mail.eye.ac.cn  
收稿日期:2021-09-27 修回日期:2022-05-10

## 摘要

**目的:**比较玻璃体腔注射康柏西普与雷珠单抗治疗高度近视继发脉络膜新生血管(CNV)的疗效差异。

**方法:**回顾性队列研究。收集2015-03/2019-08于我院确诊为高度近视继发CNV的患者46例46眼,根据玻璃体腔注射康柏西普或雷珠单抗治疗分为康柏西普组20例20眼,雷珠单抗组26例26眼。比较两组患者治疗前,治疗后1、3、6mo的最佳矫正视力(BCVA)、光学相干断层扫描(OCT)测量的黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)、注药次数及并发症情况。

**结果:**治疗前康柏西普组和雷珠单抗组患者BCVA(LogMAR)分别为 $0.81\pm 0.51$ 、 $0.83\pm 0.66$ ( $P=0.900$ ),治疗后1、3、6mo康柏西普组患者BCVA(LogMAR)为 $0.59\pm 0.33$ 、 $0.49\pm 0.34$ 、 $0.44\pm 0.32$ ,雷珠单抗组为 $0.53\pm 0.54$ 、 $0.47\pm 0.47$ 、 $0.40\pm 0.43$ ,两组治疗后各时间点BCVA均较治疗前有改善(均 $P<0.001$ )。治疗前康柏西普组和雷珠单抗组患者CMT分别为 $242.30\pm 73.27$ 、 $233.38\pm 66.63\mu\text{m}$ ( $P=0.669$ ),治疗后1、3、6mo康柏西普组患者CMT为 $217.00\pm 54.78$ 、 $208.65\pm 55.38$ 、 $206.00\pm 45.34\mu\text{m}$ ,雷珠单抗组为 $197.42\pm 50.47$ 、 $198.38\pm 55.19$ 、 $192.15\pm 51.97\mu\text{m}$ ,两组治疗后各时间点CMT较治疗前均有下降(均 $P<0.05$ )。治疗后1、3、6mo两组间BCVA、CMT和治疗6mo内注药次数比较均无差异(均 $P>0.05$ )。治疗期间所有患者未发生全身不良反应及眼部严重并发症。

**结论:**玻璃体腔注射康柏西普和雷珠单抗治疗高度近视继发CNV,能提高患眼BCVA、降低CMT,疗效相似,均可作为高度近视继发CNV的治疗选择。

**关键词:**高度近视;脉络膜新生血管;康柏西普;雷珠单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.6.24

## Intravitreal Conbercept or Ranibizumab for myopic choroidal neovascularization

Cai-Yun Zhang<sup>1</sup>, Chu-Lan Li<sup>1</sup>, Jian-Bo Mao<sup>2</sup>, Li-Jun Shen<sup>2</sup>

**Foundation item:** Wenzhou Municipal Science and Technology Bureau (No.Y20210987)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Li-Jun Shen. Department of Ophthalmology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. slj@mail.eye.ac.cn

Received: 2021-09-27 Accepted: 2022-05-10

## Abstract

• **AIM:** To compare the efficacy of intravitreal conbercept or ranibizumab for myopic choroidal neovascularization (CNV).

• **METHODS:** A retrospective cohort study. This study included 46 patients (46 eyes) with myopic CNV who were treated with conbercept (conbercept group, 20 cases, 20 eyes) or ranibizumab (ranibizumab group, 26 cases, 26 eyes) from March 2015 to August 2019. Central macular thickness (CMT), the number of injections and complications measured by best-corrected visual acuity (BCVA) and optical coherence tomography (OCT) were compared between the two groups before treatment and 1, 3, 6mo after treatment.

• **RESULTS:** Before treatment, the BCVA (LogMAR) of conbercept and ranibizumab groups were  $0.81\pm 0.51$ ,  $0.83\pm 0.66$  ( $P=0.900$ ). After treatment, the BCVA (LogMAR) in the conbercept group at 1, 3 and 6mo were  $0.59\pm 0.33$ ,  $0.49\pm 0.34$ ,  $0.44\pm 0.32$ , in the ranibizumab group were  $0.53\pm 0.54$ ,  $0.47\pm 0.47$ ,  $0.40\pm 0.43$ . The BCVA was significantly improved in both groups after treatment (all  $P<0.001$ ). Before treatment, the CMT of conbercept and ranibizumab groups were  $242.30\pm 73.27$ ,  $233.38\pm 66.63\mu\text{m}$  ( $P=0.669$ ). After treatment, the CMT in the conbercept group at 1, 3, and 6mo were  $217.00\pm 54.78$ ,  $208.65\pm 55.38$ ,  $206.00\pm 45.34\mu\text{m}$ , in the ranibizumab group were  $197.42\pm 50.47$ ,  $198.38\pm 55.19$ ,  $192.15\pm 51.97\mu\text{m}$ . The CMT was significantly decreased in both groups after treatment (all

$P < 0.05$ ). There were no significant differences in the number of injections, BCVA and CMT at each follow-up time points between conbercept and ranibizumab groups (all  $P > 0.05$ ). Systemic adverse reactions and serious ocular complications were not found during the treatment period.

• **CONCLUSION:** Intravitreal conbercept or ranibizumab provide similar efficacy to improve the BCVA and reduce the CMT in the patients with myopic CNV. Both conbercept and ranibizumab could be a choice of treatment for myopic CNV.

• **KEYWORDS:** pathologic myopia; choroidal neovascularization; Conbercept; Ranibizumab

**Citation:** Zhang CY, Li CL, Mao JB, et al. Intravitreal Conbercept or Ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(6):1006-1009

## 0 引言

高度近视继发脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 是高度近视患者视力损害的重要原因之一<sup>[1]</sup>。玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物作为高度近视继发 CNV 的一线治疗方法, 在多项研究中被证实<sup>[2-7]</sup>。其中, 雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普已被广泛应用<sup>[4-7]</sup>。近年来, 国内学者也开始尝试玻璃体腔注射康柏西普治疗高度近视继发 CNV<sup>[8]</sup>, 然而对其与雷珠单抗的疗效比较、注药次数是否有差异等问题尚未可知。本研究旨在通过比较玻璃体腔注射康柏西普与雷珠单抗治疗高度近视继发 CNV 疗效, 观察随访 6mo 内的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT)、玻璃体腔药物注射次数有无差异, 进一步分析玻璃体腔注射康柏西普在治疗高度近视继发 CNV 上的安全性和有效性, 现将结果报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性队列研究。收集我院 2015-03/2019-08 经玻璃体腔注射康柏西普或雷珠单抗治疗的高度近视继发 CNV 患者 46 例 46 眼。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 屈光度为 -6D 及以上或眼轴 > 26mm; (3) 通过光学相干断层扫描 (OCT)、荧光素眼底血管造影 (FFA)、吲哚菁绿血管造影 (ICGA)、光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 诊断为高度近视继发 CNV; (4) CNV 累及黄斑中心凹。排除标准: (1) 合并严重白内障、年龄相关性黄斑变性、黄斑裂孔、黄斑前膜、视网膜脱离等眼科疾病; (2) 既往曾接受抗 VEGF 或其它相关治疗, 如激光、光动力疗法、玻璃体切除术等; (3) 随访时间不足 6mo。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 经医院伦理委员会审核批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 一般检查** 所有患者初诊时均行 BCVA、眼压、裂隙灯显微镜、OCT、FFA、ICGA 检查。BCVA 检查采用国际标准视力表测试, 统计时换算为最小分辨角对数 (LogMAR) 视力记录。眼压采用非接触眼压计进行测量。CMT 采用 OCT 自带软件, 由两位医师分别独立手动测量黄斑中心

凹内界膜至视网膜色素上皮下缘的视网膜厚度 3 次, 取最终平均值记录为 CMT 数据。

**1.2.2 治疗方法** 所有患者自主选择注射药物的种类, 患眼在表面麻醉后进行消毒、铺巾、开睑, 于角巩膜缘 3.5~4mm 处垂直于眼球壁进针, 缓缓注入康柏西普注射液 (0.5mg/0.05mL) 或雷珠单抗注射液 (0.5mg/0.05mL), 拔出针头, 用消毒棉签压迫进针处约 30s, 术后注意观察术眼有无出血及眼压情况。患者遵循在首针注射之后按需治疗 (pro re nata, PRN), 即 1+PRN 治疗方案。

**1.2.3 观察指标** 所有患者术前、术后 1、3、6mo 均进行 BCVA、OCT 及 OCTA 检查 (图 1), 比较两组患者治疗前后 BCVA 及 CMT 改变。记录 6mo 随访期内的注药次数, 观察患者治疗后是否出现玻璃体腔注药术并发症及不良药物反应。

统计学分析: 采用统计学软件 SPSS 20.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, BCVA、CMT 采用重复测量数据的方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前一般资料比较** 本研究纳入高度近视继发 CNV 患者 46 例 46 眼, 其中康柏西普组 20 例 20 眼, 雷珠单抗组 26 例 26 眼。两组患者治疗前年龄、性别、BCVA、CMT 比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

**2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较** 两组患者治疗前后 BCVA 时间比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 35.654, P_{\text{时间}} < 0.001$ ), 组间及交互比较差异均无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 0.040, P_{\text{组间}} = 0.843; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.359, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.624$ )。治疗后 1、3、6mo BCVA 较治疗前改善, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 见表 2。

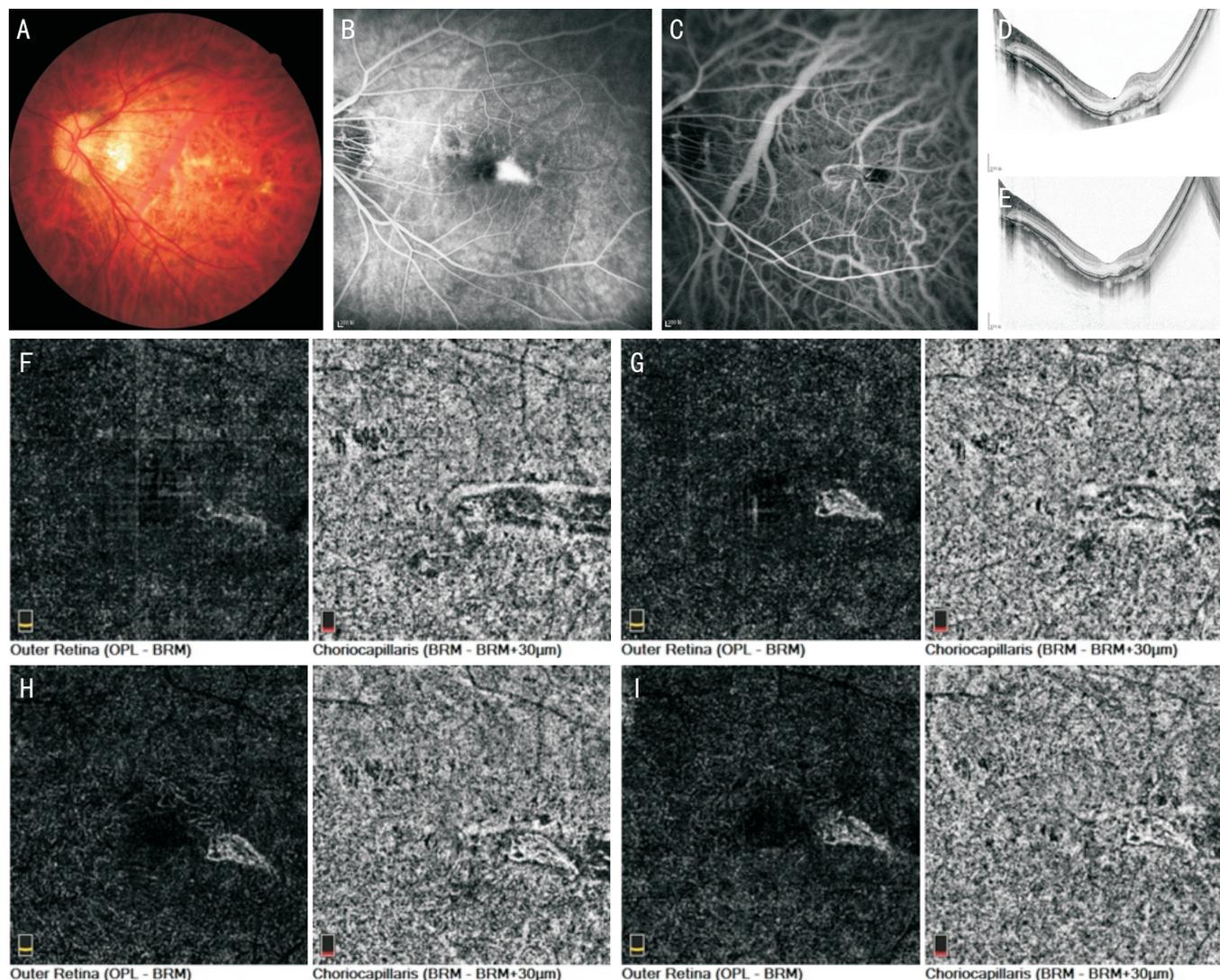
**2.3 两组患者治疗前后 CMT 比较** 两组患者治疗前后 CMT 时间比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 14.226, P_{\text{时间}} < 0.001$ ), 组间及交互差异均无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 0.774, P_{\text{组间}} = 0.384; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.260, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.767$ )。治疗后 1、3、6mo CMT 较治疗前下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**2.4 两组患者平均注药次数比较** 在治疗后随访观察 6mo 内, 康柏西普组平均注药次数为  $2.25 \pm 0.79$  次, 雷珠单抗组平均注药次数为  $1.96 \pm 0.87$  次, 两组患者平均注药次数比较差异无统计学意义 ( $P = 0.252$ )。

**2.5 两组患者并发症发生情况** 所有患者治疗及随访期间未发生感染性眼内炎、无菌性眼内炎、视网膜脱离、青光眼、医源性白内障等眼部并发症及心脑血管疾病等全身不良反应。

## 3 讨论

VEGF 是一种促血管生成和增加血管通透性的细胞因子, 与 CNV 的发病机制密切相关<sup>[9]</sup>。在病理性近视中, 脉络膜血管和/或毛细血管的缺失会造成色素上皮细胞和胶质细胞缺氧, 导致 VEGF 表达上调, 诱导脉络膜血管内皮细胞增殖, 最终导致 CNV 的形成<sup>[10]</sup>。因此, 抗 VEGF 治疗是高度近视继发 CNV 的一线治疗方案<sup>[1]</sup>。目前国内外研究主要集中于雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普以及三种药物之间的比较, 对于康柏西普治疗高度近视继发 CNV 的研究较少, 且尚未有研究比较康柏西普与雷珠单抗之间的差异。



**图1 高度近视继发CNV患者接受抗VEGF治疗前后情况** A:治疗前眼底彩色照片,黄斑区呈弥漫性萎缩,中心凹及颞侧见少量出血;B:治疗前FFA图像,黄斑区颞侧见不规则高荧光渗漏;C:治疗前ICGA图像,可见与FFA高荧光区对应的新生血管;D:治疗前OCT图像,黄斑颞侧神经上皮层下方不规则中高反射灶,视网膜结构隆起;E:首次抗VEGF治疗后6mo的OCT图像(经过2次抗VEGF治疗),黄斑颞侧神经上皮层下方中高反射较治疗前规则、稳定;F:首次抗VEGF治疗后1wk OCTA外层视网膜及脉络膜层的血流成像;G:首次抗VEGF治疗后1mo CNV复发,再次行玻璃体腔注射抗VEGF治疗;H:首次抗VEGF治疗后3mo的OCTA图像,CNV病灶逐渐稳定;I:首次抗VEGF治疗后6mo的OCTA图像,CNV病灶较稳定。

**表1 两组患者治疗前一般资料比较**

分组	眼数	男/女(例)	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	BCVA( $\bar{x}\pm s$ ,logMAR)	CMT( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )
康柏西普组	20	7/13	53.5 $\pm$ 13.2	0.81 $\pm$ 0.51	242.30 $\pm$ 73.27
雷珠单抗组	26	9/17	52.5 $\pm$ 15.5	0.83 $\pm$ 0.66	233.38 $\pm$ 66.63
统计值		0.001	0.220	0.127	-0.431
P		0.978	0.827	0.900	0.669

**表2 两组患者治疗前后BCVA比较**

组别	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo
康柏西普组	20	0.81 $\pm$ 0.51	0.59 $\pm$ 0.33	0.49 $\pm$ 0.34	0.44 $\pm$ 0.32
雷珠单抗组	26	0.83 $\pm$ 0.66	0.53 $\pm$ 0.54	0.47 $\pm$ 0.47	0.40 $\pm$ 0.43

**表3 两组患者治疗前后CMT比较**

组别	眼数	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo
康柏西普组	20	242.30 $\pm$ 73.27	217.00 $\pm$ 54.78	208.65 $\pm$ 55.38	206.00 $\pm$ 45.34
雷珠单抗组	26	233.38 $\pm$ 66.63	197.42 $\pm$ 50.47	198.38 $\pm$ 55.19	192.15 $\pm$ 51.97

雷珠单抗作为目前治疗高度近视继发 CNV 应用最广的抗 VEGF 药物之一,其治疗的安全性和有效性得到了多项研究的证实,阿柏西普和贝伐单抗亦有类似结果。一项为期 12mo 的多中心随机对照 III 期临床试验显示,采用雷珠单抗治疗可以有效维持及改善高度近视继发 CNV 患者的视力,且具有良好的耐受性,相较于光动力疗法,雷珠单抗治疗早期患者视觉改善更显著<sup>[11]</sup>。Gabrielle 等<sup>[4]</sup>及杨琳等<sup>[7]</sup>比较雷珠单抗与贝伐单抗治疗高度近视继发 CNV,结果发现二者均可提高患者视力,改善视网膜结构,疗效相似。Ikuno 等<sup>[6]</sup>对活动性高度近视继发 CNV 行阿柏西普或空白对照治疗,发现阿柏西普治疗组 BCVA 较对照组明显改善,且 CMT 随 BCVA 的提高而降低。

对于康柏西普治疗高度近视继发 CNV,目前国内也有少量研究。何洁云等<sup>[12]</sup>对 19 例高度近视继发 CNV 患者,按照 3+PRN 方案行玻璃体腔注射康柏西普,结果提示首针治疗后效果较为明显,在视网膜结构和视功能上均可达到治疗目的。陈丛等<sup>[8]</sup>则研究不同给药方式对于治疗高度近视继发 CNV 的安全性和有效性,结果发现 1+PRN 和 3+PRN 均能有效降低 CMT,改善视功能,前者治疗次数更少,后者再治疗次数及复发率更低。

上述研究对雷珠单抗及康柏西普治疗高度近视继发 CNV 的疗效进行了一定的证实,然而二者临床疗效、所需注射次数等是否有差异尚未可知。本研究采用雷珠单抗或康柏西普治疗高度近视继发 CNV 并随访观察 6mo,结果显示各随访时间点患者的 BCVA 与 CMT 均得到明显恢复,与上述研究结论类似。我们进一步对雷珠单抗和康柏西普治疗的患者资料进行对比,发现两组患者在治疗后 1、3 和 6mo 的 CMT、BCVA 上无显著差异,提示二者疗效相似,且随访期间未发现与治疗相关的并发症,进一步证实了康柏西普治疗高度近视继发 CNV 的有效性及其安全性。

对于高度近视继发 CNV 的抗 VEGF 治疗方案,目前国内多采用 1+PRN<sup>[13]</sup>。有学者探讨 1+PRN 与 3+PRN 方案的差异,认为二者在治疗高度近视继发 CNV 的效果上并无明显区别,但 1+PRN 方案所需治疗次数少,3+PRN 需再治疗次数更少<sup>[8,14]</sup>。Parravano 等<sup>[15]</sup>遵循 1+PRN 治疗方案,对高度近视继发 CNV 患者进行 2a 的治疗随访,最终玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的平均次数为 3.3±1.8 次。本研究亦采用 1+PRN 方案,在 6mo 的随访中,康柏西普注药次数为 2.25±0.79 次,雷珠单抗为 1.96±0.87 次,差异无统计学意义。

综上所述,玻璃体腔注射康柏西普治疗高度近视继发 CNV,在短期内可提高患眼的 BCVA、降低 CMT,与雷珠单抗相比,二者在疗效及注药次数上无明显差异。两种抗 VEGF 药物均可作为高度近视继发 CNV 患者治疗的选择。

本研究为回顾性研究,随访时间相对较短,关于康柏西普和雷珠单抗治疗在长期疗效上的差异可待进一步研究。

#### 参考文献

- Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, *et al.* Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res* 2018;63:92-106
- Toto L, di Antonio L, Costantino O, *et al.* Anti-VEGF therapy in myopic CNV. *Curr Drug Targets* 2021;22(9):1054-1063
- Ng DSC, Ho M, Iu LPL, *et al.* Safety review of anti-VEGF therapy in patients with myopic choroidal neovascularization. *Expert Opin Drug Saf* 2022;21(1):43-54
- Gabrielle PH, Nguyen V, Creuzot-Garcher C, *et al.* Vascular endothelial growth factor inhibitors for predominantly Caucasian myopic choroidal neovascularization: 2-year treatment outcomes in clinical practice: data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Acta Ophthalmol* 2022;100(1):e288-e296
- Erden B, Bölükbaşı S, Baş E, *et al.* Comparison of intravitreal aflibercept and ranibizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization: one-year results-A retrospective, comparative study. *J Ophthalmol* 2019;2019:8639243
- Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, *et al.* Intravitreal aflibercept injection in patients with myopic choroidal neovascularization: the MYRROR study. *Ophthalmology* 2015;122(6):1220-1227
- 杨琳, 金学民, 周朋义. 贝伐单抗和雷珠单抗玻璃体腔注射治疗病理性近视脉络膜新生血管的疗效对比观察. *中华眼底病杂志* 2017;33(2):139-143
- 陈丛, 闫明, 宋艳萍. 康柏西普不同给药方式治疗病理性近视脉络膜新生血管的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2020;36(8):611-615
- Balser C, Wolf A, Herb M, *et al.* Co-inhibition of PGF and VEGF blocks their expression in mononuclear phagocytes and limits neovascularization and leakage in the murine retina. *J Neuroinflammation* 2019;16(1):26
- Wakabayashi T, Ikuno Y, Oshima Y, *et al.* Aqueous concentrations of vascular endothelial growth factor in eyes with high myopia with and without choroidal neovascularization. *J Ophthalmol* 2013;2013:257381
- Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, *et al.* RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology* 2014;121(3):682-692.e2
- 何洁云, 谢美娜, 彭涛. 玻璃体腔注射康柏西普治疗高度近视患者脉络膜新生血管. *国际眼科杂志* 2018;18(12):2264-2268
- Cheung CMG, Arnold JJ, Holz FG, *et al.* Myopic choroidal neovascularization: review, guidance, and consensus statement on management. *Ophthalmology* 2017;124(11):1690-1711
- Kung YH, Wu TT, Huang YH. One-year outcome of two different initial dosing regimens of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2014;92(8):e615-e620
- Parravano M, Ricci F, Oddone F, *et al.* Long-term functional and morphologic retinal changes after ranibizumab and photodynamic therapy in myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2014;34(10):2053-2062