

康柏西普与雷珠单抗治疗 nARMD 伴纤维血管性色素上皮脱离的效果比较

张香闰^{1,2}, 宋艳萍^{1,2}, 黄珍^{1,2}, 吴乔伟^{1,2}, 陈晓¹, 闫明², 叶娅^{1,2}

引用: 张香闰, 宋艳萍, 黄珍, 等. 康柏西普与雷珠单抗治疗 nARMD 伴纤维血管性色素上皮脱离的效果比较. 国际眼科杂志 2022;22(6):1025-1031

作者单位:¹(510515)中国广东省广州市,南方医科大学第一临床医学院;²(430070)中国湖北省武汉市,中部战区总医院眼科
作者简介:张香闰,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:宋艳萍,主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼底病. songyanping@medmail.com.cn

收稿日期:2022-02-28 修回日期:2022-04-29

摘要

目的:比较康柏西普与雷珠单抗治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性(nARMD)1型黄斑新生血管(MNV)伴纤维血管性色素上皮脱离(fPED)的疗效。

方法:回顾性临床研究。纳入2019-01/2020-12于我院确诊的nARMD 1型MNV伴fPED患者48例48眼,根据治疗药物分为康柏西普组(26例26眼)和雷珠单抗组(22例22眼),均采用3+PRN的治疗方案。随访12mo,观察两组患者最佳矫正视力(BCVA),并采用光相干断层扫描(OCT)测量黄斑中心凹厚度(CFT)、视网膜色素上皮脱离(PED)的消退程度(高度、面积、体积)。

结果:两组患者治疗前BCVA、CFT及PED高度、面积和体积均无显著差异($P>0.05$)。治疗(首次玻璃体内注射)后3、6、12mo两组患者PED高度均较治疗前显著改善($P<0.05$),但PED面积和体积均无显著改善($P>0.05$)。治疗后两组患者BCVA较治疗前均无显著改善($P>0.05$)。治疗后3、6、12mo康柏西普组患者CFT均较治疗前显著改善($P<0.05$),雷珠单抗组仅在治疗后3mo较治疗前显著改善($P<0.05$)。治疗后3、6、12mo两组间BCVA、CFT及PED高度、面积和体积均无显著差异($P>0.05$)。

结论:康柏西普和雷珠单抗治疗nARMD 1型MNV伴fPED均有较好疗效,能降低PED高度及CFT,稳定视力、PED面积和体积,而康柏西普减轻黄斑水肿的持续时间更为持久。

关键词:新生血管性年龄相关性黄斑变性(nARMD);1型黄斑新生血管;纤维血管性视网膜色素上皮脱离;血管生成抑制剂

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.6.28

Comparison of the efficacy of Conbercept and Ranibizumab for nARMD with fibrovascular pigment epithelial detachment

Xiang - Gui Zhang^{1,2}, Yan - Ping Song^{1,2}, Zhen Huang^{1,2}, Qiao - Wei Wu^{1,2}, Xiao Chen¹, Ming Yan², Ya Ye^{1,2}

¹The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China;

²Department of Ophthalmology, Central Theater General Hospital, Wuhan 430070, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Ping Song. The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China; Department of Ophthalmology, Central Theater General Hospital, Wuhan 430070, Hubei Province, China. songyanping@medmail.com.cn

Received: 2022-02-28 Accepted: 2022-04-29

Abstract

• **AIM:** To compare the efficacy of conbercept and ranibizumab on neovascular age-related macular degeneration (nARMD) of type 1 macular neovascularization (MNV) with fibrovascular pigment epithelial detachment (fPED).

• **METHODS:** Retrospective clinical study. From January 2019 to December 2020, 48 patients (48 eyes) of nARMD type 1 MNV patients with fPED diagnosed in our hospital were included and divided into conbercept group with 26 patients (26 eyes) and ranibizumab group with 22 patients (22 eyes) according to the drugs they received. All patients received treatment of 3+PRN. Followed up for 12mo, the best corrected visual acuity (BCVA) of the two groups was observed, and optical coherence tomography (OCT) was used to measure the macula foveal thickness (CFT) and the regression degree (height, area, volume) of retinal pigment epithelial detachment (PED).

• **RESULTS:** There was no significant difference between two groups in BCVA, CFT and PED height, area and volume before treatment ($P>0.05$). The PED height of the two groups was significantly improved at 3, 6 and 12mo after the first intravitreal injection treatment compared with those before treatment ($P<0.05$). But the PED area

and volume were not significantly improved ($P > 0.05$). There was no significant improvement in BCVA between the two groups after treatment compared with those before treatment ($P > 0.05$). The CFT of the conbercept group was significantly improved at 3, 6 and 12mo after treatment compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the ranibizumab group improved significantly only 3mo after treatment ($P < 0.05$). There were no significant differences in BCVA, CFT, and PED height, area and volume between the two groups at 3, 6 and 12mo after treatment ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The conbercept and ranibizumab have good effects on type 1 MNV with fPED in nARMD, which can reduce the PED height and CFT, and stabilize the visual acuity, PED area and volume. However, conbercept can achieve longer reduction of macular edema.

• **KEYWORDS:** neovascular age - related macular degeneration (nARMD); type 1 macular neovascularization; fibrovascular retinal pigment epithelial detachment; angiogenesis inhibitors

Citation: Zhang XG, Song YP, Huang Z, *et al.* Comparison of the efficacy of Conbercept and Ranibizumab for nARMD with fibrovascular pigment epithelial detachment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(6):1025-1031

0 引言

新生血管性年龄相关性黄斑变性(nARMD)是中老年人视力不可逆丧失的主要眼病^[1]。视力丧失的原因为黄斑新生血管(MNV)对光感受器细胞的破坏及MNV引起的黄斑出血、渗出及瘢痕形成^[2-4]。新近的nARMD命名术语共识提出,根据光相干断层成像(OCT)上MNV与视网膜色素上皮(RPE)的位置,可分为1型MNV(RPE下方)、2型MNV(突破RPE进入外层视网膜之下)、3型MNV(起源于视网膜深层毛细血管)^[5]。在所有的3种类型MNV中,已报告60%~70%为1型MNV,起源于脉络膜毛细血管,未突破RPE层,常伴有纤维血管性色素上皮脱离(fPED)的发生^[5-6]。

抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗可诱导血管重塑的发生,同时使尚未成熟的新生血管(NV)回退,已被广泛用于治疗nARMD的一线用药^[7-8]。但不同类型的MNV对不同的抗VEGF药物的反应和效果不同。Chen等^[9]研究发现阿柏西普治疗1型和3型MNV相关的fPED,3型MNV较1型MNV有更好的视力获益。研究表明1型MNV多为成熟新生血管,对抗VEGF药物应答不良^[10],且1型MNV由于其“隐匿性”,位于RPE之下,长期视力预后欠佳^[9,11]。既往研究表明,62%~80%的nARMD患者均有fPED的形成^[12-13]。fPED在一定程度上能反映新生血管的形态特征,但对抗VEGF药物的治疗反应如何,尚无明确回答。目前对于抗VEGF药物治疗nARMD中的1型MNV伴fPED的研究较少,多为单药研究。既往研究对比不同抗VEGF药物对nARMD的治疗效果,发现康柏西普和雷珠单抗对视力和黄斑中心凹厚度(CFT)的改善效果

相当^[14-15],但对于不同抗VEGF药物治疗1型MNV伴fPED的疗效有无差异,目前相关报道很少^[16]。本研究旨在对比康柏西普和雷珠单抗治疗nARMD中的1型MNV伴fPED的疗效,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。选取2019-01/2020-12于本院眼科检查确诊的nARMD 1型MNV伴fPED患者48例纳入研究,根据接受治疗的药物分为康柏西普组和雷珠单抗组,分别行玻璃体内注射康柏西普和雷珠单抗治疗。纳入标准:(1)符合nARMD的诊断标准^[2]:MNV形成,且新生血管引起的出血、炎性细胞及富含脂质的液体渗出到视网膜下间隙,眼底表现为视网膜水肿、出血、硬性渗出、视网膜神经上皮层或RPE脱离、视网膜下或RPE下纤维血管性增生;OCT、荧光素眼底血管造影(FFA)及吲哚菁绿眼底血管造影(ICGA)均确诊为nARMD;(2)OCT检查存在1型MNV;(3)OCT检查存在视网膜色素上皮脱离(PED),PED高度 $\geq 100\mu\text{m}$;(4)接受连续3次玻璃体内注射抗VEGF药物治疗,并连续随访至少12mo。排除标准:(1)其他原因(如病理性近视、血管样条纹、脉络膜炎等)引起的MNV、息肉样脉络膜血管病变(PCV)、nARMD中2型和3型MNV;(2)无MNV证据的PED、浆液性PED、出血性PED、混合性PED;(3)3mo内曾接受过玻璃体内注射其他药物或6mo内接受过激光光凝及光动力治疗;(4)有青光眼、糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、视网膜脱离等潜在影响视力的眼部疾病。本研究遵循《赫尔辛基宣言》原则,并已通过伦理审查{批准号[2019]011-08},所有患者均对治疗方案知情同意并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼科检查 所有患者治疗前及治疗后每月随访均行详细的眼部检查,包括最佳矫正视力(BCVA)、眼压、眼底、OCT检查,治疗前均行FFA和ICGA检查,首次治疗后评估病情后决定是否再次行FFA和ICGA检查。BCVA记录时转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力。OCT检查对黄斑中心凹进行扫描,扫描模式512 \times 128,扫描范围6mm \times 6mm,扫描深度2mm,采用设备自带软件测量CFT及PED高度、面积和体积,其中CFT指黄斑中心凹内界膜到Bruch膜的垂直距离,采用软件自带工具手动测量;PED高度指扫描区域内PED的最大高度,采用软件自带工具手动测量;PED面积和体积指以黄斑中心凹为中心的扫描区域内PED的面积和体积,采用软件的“Drusen analysis”功能测得,见图1。手动测量结果均由2名经验丰富的医生分别测量2次取平均值^[17-18]。

1.2.2 治疗方法 所有患者均采用3+PRN(pro re nata)治疗方案,每月玻璃体内注射1次,连续3mo,随后每月复查并由同一位医生评估后按需治疗。所有患者玻璃体内药物注射均于手术室无菌条件下进行,术中于颞上方距角巩膜缘3.5~4.0mm处经睫状体平坦部进针,玻璃体内注射10mg/mL康柏西普0.05mL(0.5mg)或10mg/mL雷珠单抗0.05mL(0.5mg),注射完毕后30min测量眼压,给予左氧氟沙星滴眼液点眼,连续3d,每天4次。再治疗标准^[19-20]:

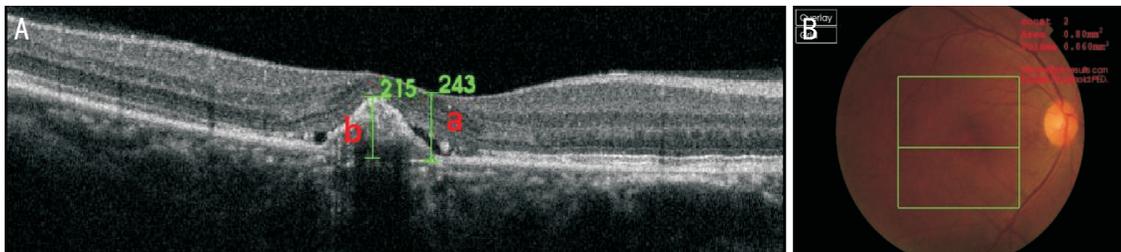


图1 PED及CFT测量方法示意图 A:手动测量CFT和PED高度,其中a表示CFT,为黄斑中心凹内界膜到Bruch膜的垂直距离,b表示PED高度,为扫描区域内PED的最大高度;B:采用软件自带分析功能测得PED面积和体积。

(1)眼底彩照示出现新的黄斑出血;(2)视力丧失0.2LogMAR或以上;(3)OCT检查示黄斑区存在视网膜下积液(SRF)和(或)视网膜层间积液(IRF);(4)OCT检查见PED恶化;(5)FFA检查显示有新的或持续性荧光渗漏,见图2。暂停治疗标准^[21]:(1)连续3次随访BCVA均稳定,且进一步治疗无效;(2)患者自愿停止治疗。

1.2.3 随访观察 所有患者首次注射后每月随访并持续至少12mo,测量治疗前和治疗(首次玻璃体内注射)后3、6、12mo PED高度、面积和体积(主要疗效指标)、BCVA、CFT(次要疗效指标),记录随访过程中玻璃体内注射次数及并发症发生情况。

统计学分析:采用SPSS 25.0软件行统计学分析。对连续性变量行正态性检验,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量方差分析比较两组的组间差异性以及各时间点的时间差异性,各组内的时间差异比较采用LSD-*t*检验,两组间比较采用独立样本*t*检验。计数资料的组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 康柏西普组患者26例26眼,雷珠单抗组患者22例22眼,两组患者年龄、性别、治疗前BCVA、CFT及PED高度、面积和体积比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后PED高度和面积及体积的比较 治疗前后不同时间两组患者PED高度比较,具有时间差异性($F_{\text{时间}} = 6.686, P_{\text{时间}} = 0.003$),治疗后3、6、12mo两组患者PED高度均较治疗前显著改善($P < 0.05$),见表2。治疗前后不同时间两组患者PED面积和体积比较,均无时间差异性($F_{\text{时间}} = 2.156, 2.131, P_{\text{时间}} = 0.130, 0.123$),见表3、4。治疗前后不同时间两组间PED高度、面积、体积比较,均无组间差异性($F_{\text{组间}} = 0.265, 1.471, 0.155, P_{\text{组间}} = 0.609, 0.231, 0.696$)。治疗后3、6、12mo两组间PED高度、面积、体积较治疗前的变化量比较,差异均无统计学意义($t_{\text{高度}} = 0.493, 0.135, 0.557, P_{\text{高度}} = 0.624, 0.893, 0.580$; $t_{\text{面积}} = 0.212, -0.718, -0.445, P_{\text{面积}} = 0.833, 0.476, 0.658$; $t_{\text{体积}} = 0.990, 0.256, 0.342, P_{\text{体积}} = 0.327, 0.799, 0.734$),见图3A~C。

2.3 两组患者治疗前后BCVA的比较 治疗前后不同时间两组患者BCVA比较,无时间差异性和组间差异性($F_{\text{时间}} = 2.137, P_{\text{时间}} = 0.128; F_{\text{组间}} = 0.256, P_{\text{组间}} = 0.615$),见表5。治疗后3、6、12mo两组间BCVA较治疗前的变化量

比较,差异均无统计学意义($t = -0.644, -0.775, -0.302, P = 0.532, 0.442, 0.764$),见图3D。

2.4 两组患者治疗前后CFT的比较 治疗前后不同时间两组患者CFT比较,具有时间差异性($F_{\text{时间}} = 6.065, P_{\text{时间}} = 0.001$),治疗后3、6、12mo康柏西普组患者CFT均较治疗前显著改善($P < 0.01$),治疗后3mo雷珠单抗组患者CFT较治疗前显著改善($P = 0.036$),见表6。治疗前后不同时间两组间CFT比较,无组间差异性($F_{\text{组间}} = 2.165, P_{\text{组间}} = 0.286$)。治疗后3、6、12mo两组间CFT较治疗前的变化量比较,差异均无统计学意义($t = -1.369, -1.959, -0.428, P = 0.178, 0.056, 0.671$),但康柏西普组较雷珠单抗组降低黄斑水肿的持续时间更持久,见图3~5。

2.5 两组注射次数的比较 随访过程中,康柏西普组平均注射次数为 7.4 ± 2.0 次,雷珠单抗组为 7.5 ± 2.2 次,两组注射次数比较,差异无统计学意义($t = -0.115, P = 0.909$)。

2.6 两组患者并发症情况 随访过程中,两组患者均未出现持续性眼压升高、眼内炎、RPE撕裂等并发症。

3 讨论

本研究回顾性纳入接受抗VEGF治疗12mo的1型MNV伴fPED患眼48眼,并根据治疗药物不同分为康柏西普组和雷珠单抗组,观察行玻璃体内注射抗VEGF药物治疗后的视功能及解剖学效果。既往研究表明,1型MNV为nARMD中最常见的MNV类型,多伴有fPED形成^[5-6]。fPED在OCT上主要表现为RPE的不规则隆起,其下为中高反射信号,常伴有IRF、SRF、强反射物质及RPE迁移等其他OCT征象^[22]。目前PED的发病机制尚且不清,MNV在其中起着重要作用,不同类型MNV所致的不同类型PED对抗VEGF药物治疗反应不同^[9,22-23]。本研究纳入患者均为1型MNV伴fPED,排除其他类型MNV对PED治疗反应的影响,另外本研究对比分析不同抗VEGF药物治疗1型MNV伴fPED的效果,为治疗药物选择提供参考。本研究主要疗效指标为PED的解剖学参数,次要疗效指标为BCVA和CFT。目前认为fPED形成的主要原因为来自脉络膜的新生血管突破Bruch膜,在RPE下生长,使RPE层抬高隆起,形成fPED^[22]。抗VEGF药物能使新生血管消退,在没有光学相干断层扫描血管成像(OCTA)仪器的条件下,PED的解剖学参数变化可在一定程度上反映新生血管的消退情况,进一步反映疾病的发展过程,因此以其为主要疗效指标。

雷珠单抗为第二代重组人源化单克隆抗体,相对分子质量为48kDa,更容易穿过视网膜,能靶向结合VEGF-A的各种异构体(包括VEGF110、VEGF121、VEGF165),抑

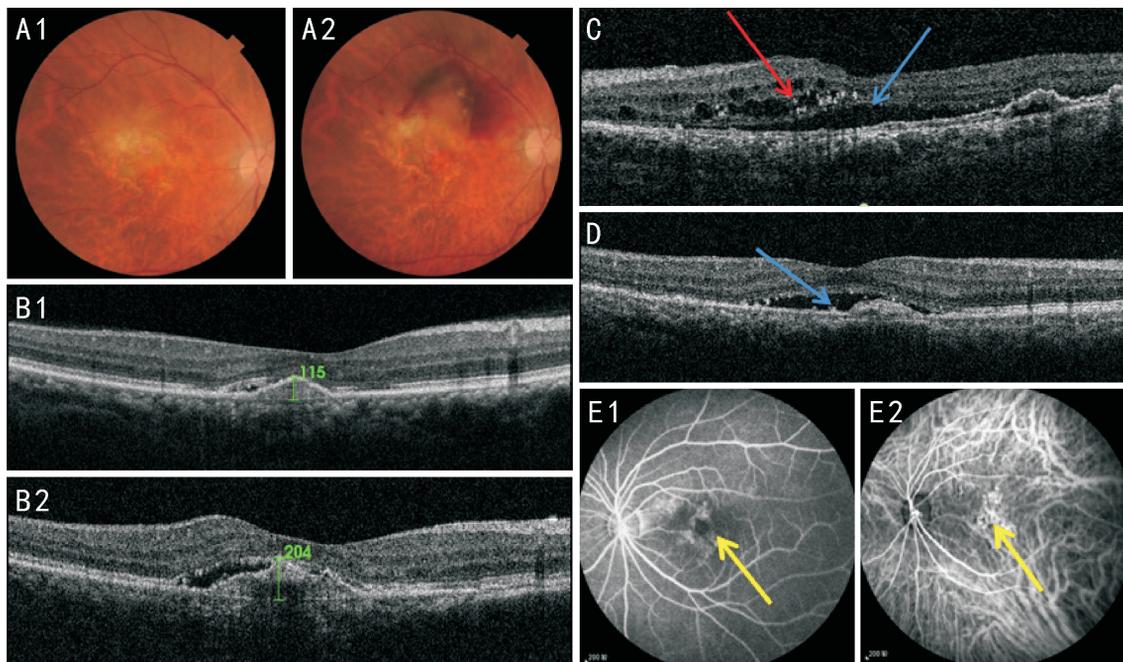


图2 再治疗特征 A1:眼底彩照示无黄斑出血;A2:眼底彩照示出现新的黄斑出血;B1:PED高度为115 μm ;B2:PED恶化,PED高度为204 μm ;C:SRF(蓝箭头)和IRF(红箭头)同时存在;D:存在SRF(蓝箭头);E1:FFA检查示出现黄斑中心凹荧光渗漏(黄箭头);E2:ICGA检查示出现黄斑中心凹荧光渗漏(黄箭头)。

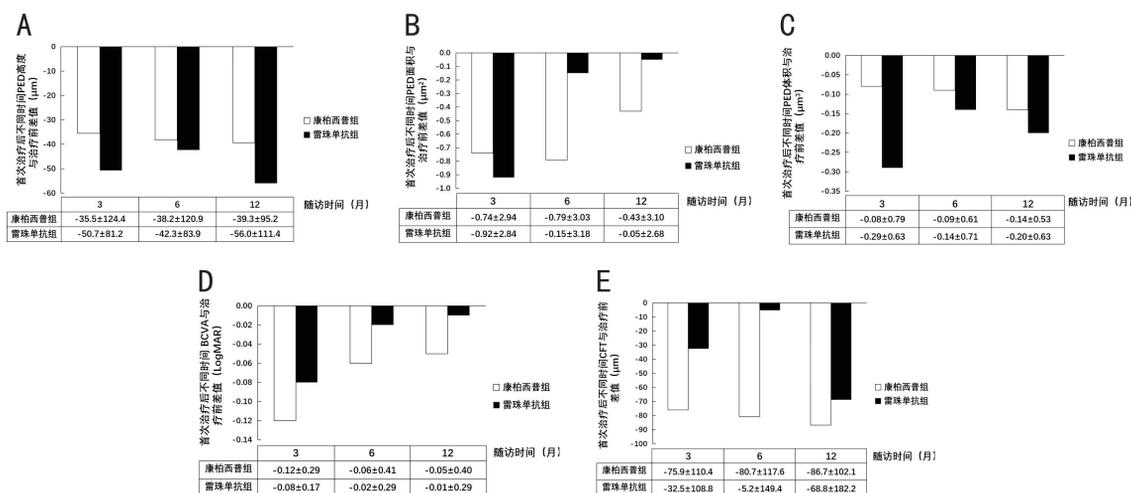


图3 治疗后各观察指标较治疗前的变化量 A:PED高度;B:PED面积;C:PED体积;D:BCVA;E:CFT。

制 VEGF-A 与其受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合^[24]。康柏西普为我国自主研发的新型抗 VEGF 药物,是相对分子质量为 143kDa 的重组融合蛋白,作用原理是康柏西普与 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子(PIGF)结合,竞争性抑制 VEGF 与 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合,半衰期较长,与 VEGF 因子亲和力强,目前已广泛用于临床^[25]。康柏西普与雷珠单抗的不同之处在于,康柏西普中包含了 VEGFR-2 中的 Ig 样区域 4,其能增强二聚作用,并改善三维结构,使康柏西普与 VEGF 因子的结合更紧密。既往研究显示,Ig 样区域 4 对受体的二聚作用及增强 VEGF 与受体结合速率非常重要^[26-27]。MARINA^[28] 和 AURORA^[25] 两项研究均证实其在 nARMD 治疗中的有效性及安全性。本研究发现,康柏西普和雷珠单抗治疗 1 型 MNV 伴 fPED 效果相当,两种药物对患者视功能和解剖学疗效均无显著差异,在 12mo 的随访过程中能稳定患眼视力、PED 面积

和体积,降低 CFT 及 PED 高度,而康柏西普减轻黄斑水肿的持续时间更为持久。

既往研究表明,1 型 MNV 为“隐匿型”黄斑新生血管,新生血管位于 RPE 层下,随着 RPE 的抬高,1 型 MNV 的发展伴随着 fPED 形成^[5,10]。在 nARMD 发展过程中,新生血管形成主要分为新生血管阶段和动脉生成阶段。新生血管阶段主要由 VEGF 因子介导,动脉生成阶段主要由血小板衍生生长因子(PDGF)介导,与血管成熟密切相关^[9]。当处于新生血管阶段时,血管尚未成熟,此阶段使用抗 VEGF 药物可消退新生血管,进而降低 fPED 的高度。当其处于动脉生成阶段时,多为自中央向周围生长的成熟的血管干,其中成熟的血管主要由周细胞包绕血管内皮细胞形成稳定的结构,血管内皮细胞的屏障功能较好,PDGF 因子水平较高,VEGF 因子水平较低,对抗 VEGF 药物的反应欠佳^[29]。多项研究表明 fPED 与不良的治疗效果

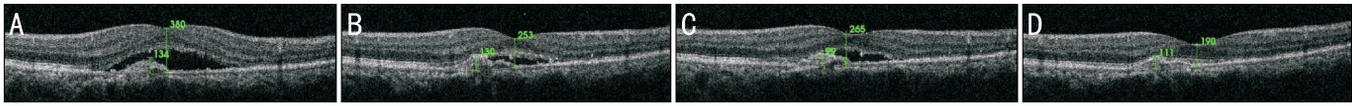


图4 雷珠单抗治疗前后 OCT 图像 贺某,男,62 岁,右眼视力下降 3mo。A~D:治疗前、治疗后 3、6、12mo, PED 高度分别为 134、130、99、111 μm ; CFT 分别为 380、253、265、190 μm , 视网膜下液逐渐吸收。

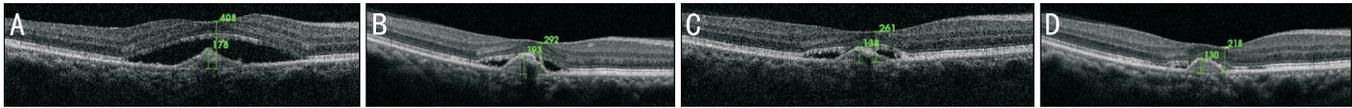


图5 康柏西普治疗前后 OCT 图像 杨某,女,68 岁,右眼视力下降 2mo。A~D:治疗前、治疗后 3、6、12mo, PED 高度分别为 178、193、138、130 μm ; CFT 分别为 408、292、261、218 μm , 视网膜下液逐渐吸收。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	男/女(例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	BCVA ($\bar{x}\pm s$, LogMAR)	CFT ($\bar{x}\pm s$, μm)	PED 高度 ($\bar{x}\pm s$, μm)	PED 面积 ($\bar{x}\pm s$, μm^2)	PED 体积 ($\bar{x}\pm s$, μm^3)
康柏西普组	21/5	68.96 \pm 11.36	0.97 \pm 0.57	384.1 \pm 191.4	299.7 \pm 167.0	8.09 \pm 5.25	0.80 \pm 0.78
雷珠单抗组	14/8	71.60 \pm 8.89	0.86 \pm 0.48	412.0 \pm 253.4	332.1 \pm 206.4	6.12 \pm 5.54	0.80 \pm 1.03
t/χ^2	1.771	-0.881	0.706	-0.434	-0.601	1.260	0.032
P	0.183	0.383	0.483	0.666	0.551	0.214	0.974

表 2 两组患者治疗前后 PED 高度的比较

组别	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo	P_1	P_2	P_3
康柏西普组	299.7 \pm 167.0	264.3 \pm 129.3	261.5 \pm 132.1	260.4 \pm 125.6	0.049	0.040	0.045
雷珠单抗组	332.1 \pm 206.4	281.4 \pm 189.1	289.8 \pm 178.1	276.1 \pm 186.4	0.008	0.028	0.028

注: $F_{\text{组间}} = 0.265, P_{\text{组间}} = 0.609; F_{\text{时间}} = 6.686, P_{\text{时间}} = 0.003; F_{\text{交互}} = 0.231, P_{\text{交互}} = 0.763$ 。 P_1 : 治疗后 3mo vs 治疗前; P_2 : 治疗后 6mo vs 治疗前; P_3 : 治疗后 12mo vs 治疗前。

表 3 两组患者治疗前后 PED 面积的比较

组别	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
康柏西普组	8.09 \pm 5.25	7.34 \pm 5.40	7.30 \pm 4.89	7.66 \pm 4.98
雷珠单抗组	6.12 \pm 5.54	5.20 \pm 4.99	5.98 \pm 5.28	6.07 \pm 5.25

注: $F_{\text{组间}} = 1.471, P_{\text{组间}} = 0.231; F_{\text{时间}} = 2.156, P_{\text{时间}} = 0.130; F_{\text{交互}} = 0.594, P_{\text{交互}} = 0.529$ 。

表 4 两组患者治疗前后 PED 体积的比较

组别	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
康柏西普组	0.80 \pm 0.78	0.73 \pm 1.06	0.72 \pm 0.81	0.67 \pm 0.73
雷珠单抗组	0.80 \pm 1.03	0.51 \pm 0.61	0.66 \pm 0.83	0.60 \pm 0.69

注: $F_{\text{组间}} = 0.155, P_{\text{组间}} = 0.696; F_{\text{时间}} = 2.131, P_{\text{时间}} = 0.123; F_{\text{交互}} = 0.633, P_{\text{交互}} = 0.538$ 。

表 5 两组患者治疗前后 BCVA 的比较

组别	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
康柏西普组	0.97 \pm 0.56	0.84 \pm 0.43	0.90 \pm 0.49	0.92 \pm 0.51
雷珠单抗组	0.86 \pm 0.48	0.78 \pm 0.46	0.88 \pm 0.54	0.84 \pm 0.54

注: $F_{\text{组间}} = 0.256, P_{\text{组间}} = 0.615; F_{\text{时间}} = 2.137, P_{\text{时间}} = 0.128; F_{\text{交互}} = 0.316, P_{\text{交互}} = 0.714$ 。

表 6 两组患者治疗前后 CFT 的比较

组别	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo	P_1	P_2	P_3
康柏西普组	384.1 \pm 191.4	308.2 \pm 165.7	303.4 \pm 169.7	297.4 \pm 177.0	0.002	0.002	<0.001
雷珠单抗组	412.0 \pm 253.4	379.6 \pm 272.4	406.8 \pm 281.8	343.2 \pm 185.8	0.036	0.872	0.091

注: $F_{\text{组间}} = 2.165, P_{\text{组间}} = 0.286; F_{\text{时间}} = 6.065, P_{\text{时间}} = 0.001; F_{\text{交互}} = 1.539, P_{\text{交互}} = 0.214$ 。 P_1 : 治疗后 3mo vs 治疗前; P_2 : 治疗后 6mo vs 治疗前; P_3 : 治疗后 12mo vs 治疗前。

相关^[30-33],而浆液性 PED 的治疗效果较 fPED 效果更好。这种治疗效果的差异可能与 PED 的解剖学结构相关。fPED 更多地表现为纤维血管组织与渗出物的混合物,而浆液性 PED 多由新生血管的通透性增加,液体渗出所致^[22-23,34]。研究认为抗 VEGF 治疗可降低血管通透性,减少渗出,因而对 fPED 效果欠佳^[34-36]。本研究显示抗 VEGF 药物有着较好的治疗效果,尤其是在降低 PED 高度和 CFT 方面,考虑其原因主要与多数患者随访规律,抗 VEGF 药物治疗及时有关,且可能多数患者的新生血管处于新生血管阶段,抗 VEGF 治疗应答较好。

本研究中,两组患者治疗后 12mo PED 高度均较治疗前显著降低,康柏西普组和雷珠单抗组分别降低 -39.3 ± 95.2 、 $-56.0 \pm 111.4 \mu\text{m}$,其中治疗后 3mo 下降幅度最大,进一步治疗 PED 高度趋于平稳,而 PED 面积和体积均较治疗前无显著改善。Balaskas 等^[37]对 nARMD 伴 fPED 患者 110 眼进行回顾性研究,发现抗 VEGF 治疗后第 12mo PED 高度平均降低 $71.5 \mu\text{m}$,PED 高度改善在治疗后第 3mo 改善最明显,并在 12mo 内保持稳定,Au 等^[32]对 nARMD 伴 fPED 患者 88 例行抗 VEGF 治疗,发现治疗后 12mo 阿柏西普、雷珠单抗、贝伐单抗治疗组 PED 高度较基线显著降低,其中治疗后 1mo PED 高度下降程度最大,这与本研究结果相似,表明抗 VEGF 药物在早期就可对 PED 高度发挥作用,但 PRN 治疗过程中,PED 对抗 VEGF 药物有一定的抵抗作用^[22]。其可能原因为抗 VEGF 治疗过程中,随着抗 VEGF 治疗次数增多,VEGF 水平降低,PDGF 表达升高,新生血管逐渐成熟,继续使用抗 VEGF 治疗效果较差^[9]。与本研究相似的是,上述两项研究中 PED 的最大线性直径、体积均没有明显改善,这表明抗 VEGF 药物对 PED 主要起扁平化作用。Chen 等^[9]对 1 型或 3 型 MNV 相关的 fPED 患者 36 眼进行研究,发现 PED 高度平均减少 $347 \mu\text{m}$ (1 型 MNV 组减少 $380 \mu\text{m}$,3 型 MNV 组减少 $314 \mu\text{m}$),PED 高度变化较本研究明显,考虑为本研究中治疗前 PED 高度较低所致。

本研究结果显示,康柏西普组和雷珠单抗组在治疗后 12mo 视力较治疗前改善分别为 -0.05 ± 0.40 、 $-0.01 \pm 0.29 \text{LogMAR}$,两组视力在随访期间较治疗前无显著改善。Au 等^[32]对使用贝伐单抗、雷珠单抗和阿柏西普治疗的 fPED 患者 88 眼进行为期 12mo 的回顾性研究,结果显示在治疗后 12mo,贝伐单抗组平均视力变化为 -0.01LogMAR ,雷珠单抗组为 0.1LogMAR ,阿柏西普组为 0.03LogMAR ,三组的视力较治疗前均无显著改善。Karampelas 等^[30]对 73 例伴有 fPED 的患者进行回顾性研究,将其分为阿柏西普组和雷珠单抗组,研究发现治疗后第 3mo 视力较基线改变 2 个字母数,治疗后第 12mo 视力较基线改变 3.2 个字母数,视力变化较基线差异及两组间视力变化差异均无统计学意义,这与本研究结果相似。Inoue 等^[23]进行前瞻性研究发现伴 fPED 的 nARMD 患者经 3+PRN 抗 VEGF 治疗后第 3mo 视力较基线显著提高,而在第 6 和(或)12mo 的视力较基线无显著改善。本研究结果也显示类似的趋势,治疗后 3mo 视力改善最明显,后视力改善逐渐减弱。考虑这可能与耐药性及快速抗药反应有关^[38-39]。

此外,本研究发现,康柏西普组患者 CFT 在治疗后 3、6、12mo 均较治疗前显著改善,而雷珠单抗组患者 CFT 在治疗后 3mo 较治疗前显著改善,在治疗后 6mo 较治疗前改善程度降低,治疗后 12mo 较治疗后 6mo 好转,雷珠单抗组视力改善表现为逐渐降低的趋势,考虑雷珠单抗组在治疗期间出现了纤维血管复发,光感受器细胞损伤致视力损坏不可逆,但继续抗 VEGF 治疗可改善患者的解剖学结构,防止疾病进一步恶化。而康柏西普较雷珠单抗减轻黄斑水肿的效果更为持久,减轻黄斑水肿的程度更高,但两组间差异无统计学意义。Cui 等^[14]发现康柏西普对 CFT 的改善程度高于雷珠单抗,但两者无显著差异,与本研究结果相似。Zhang 等^[40]对 1285 例患者进行荟萃研究发现,康柏西普较雷珠单抗降低 CFT 程度更明显,差异有统计学意义,且维持效果更持久。考虑与两种药物的作用机制不同有关,康柏西普分子量较雷珠单抗更大,不仅能与 VEGF-A 结合,还能与 VEGF-B 和 PlGF 结合,抑制作用较雷珠单抗更强。

本研究的不足及局限性主要有以下几点:(1)为单中心回顾性研究,且样本量少,未来需要多中心、大样本的前瞻性研究对本研究的结论加以探讨和论证;(2)本研究未抽取眼内液检测治疗前后患眼的 VEGF 因子浓度以进一步比较两种药物的治疗效果;(3)本研究中心因缺乏 OCTA 仪器,未观察 OCTA 上新生血管形态的变化,但 PED 指标变化能在一定程度上反映新生血管的变化,未来还需进一步研究观察 OCTA 上新生血管形态学特征改变。

综上所述,康柏西普和雷珠单抗治疗 nARMD 中 1 型 MNV 伴 fPED 均有较好疗效,能稳定患眼的视力、PED 面积和体积,降低 PED 高度及 CFT,且康柏西普减轻黄斑水肿的持续时间更为持久。

参考文献

- 1 Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, et al. Neovascular macular degeneration; a review of etiology, risk factors, and recent advances in research and therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22(3): 1170
- 2 Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018; 392(10153): 1147-1159
- 3 Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016; 54: 64-102
- 4 Wu ZC, Bogunović H, Asgari R, et al. Predicting progression of age-related macular degeneration using OCT and fundus photography. *Ophthalmol Retina* 2021; 5(2): 118-125
- 5 Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology* 2020; 127(5): 616-636
- 6 Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(4): 769-779.e2
- 7 Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98(9): 1144-1167
- 8 van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB, et al. The cost-effectiveness of

bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration – A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One* 2018; 13(5): e0197670

9 Chen XJ, Al-Sheikh M, Chan CK, et al. Type 1 versus type 3 neovascularization in pigment epithelial detachments associated with age-related macular degeneration after anti-vascular endothelial growth factor therapy: a prospective study. *Retina* 2016; 36(Suppl 1): S50-S64

10 Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, et al. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(4): 739-748.e2

11 Li JQ, Xu JY, Chen YY, et al. Efficacy comparison of intravitreal anti-VEGF therapy for three subtypes of neovascular age-related macular degeneration; a systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 1425707

12 Cho HJ, Kim KM, Kim HS, et al. Response of pigment epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2016; 166: 112-119

13 Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, et al. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122(4): 822-832

14 Cui J, Sun D, Lu H, et al. Comparison of effectiveness and safety between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A retrospective case-controlled non-inferiority multiple center study. *Eye (Lond)* 2018; 32(2): 391-399

15 范强, 张萌. 雷珠单抗和康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效比较. *国际眼科杂志* 2018; 18(8): 1451-1453

16 吴昊, 刘帅, 覃勉, 等. 康柏西普与雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性 1 型脉络膜新生血管的临床研究. *巴楚医学* 2020; 3(1): 39-43

17 邓玉梦, 宋艳萍, 黄珍, 等. 年龄和 OCT 特征与抗 VEGF 治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿效果的相关性. *国际眼科杂志* 2021; 21(6): 1062-1067

18 邓凯予, 黄珍, 黄晓莉, 等. 阿柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性合并视网膜色素上皮脱离的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2020; 10: 764-771

19 Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(1): 43-58.e1

20 Huang Z, Ding Q, Yan M, et al. Short-term efficacy of conbercept and ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2019; 39(5): 889-895

21 Starr MR, Kung FF, Mejia CA, et al. Ten-year follow-up of patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 2020; 40(9): 1665-1672

22 Karampelas M, Malamos P, Petrou P, et al. Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2020; 9(4): 739-756

23 Inoue M, Arakawa A, Yamane S, et al. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2013; 33(5): 990-997

24 Blick SKA, Keating GM, Wagstaff AJ. Ranibizumab. *Drugs* 2007; 67(8): 1199-1206

25 Li XX, Xu GZ, Wang YS, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration; results from a 12-month randomized phase 2 study; AURORA study. *Ophthalmology* 2014; 121(9): 1740-1747

26 Chen R, Wu B. Cost-effectiveness of intravitreal conbercept versus other treatments for wet age-related macular degeneration. *Ann Transl Med* 2020; 8(15): 939

27 Jiang PF, Tan HY, Peng QH. Ranibizumab and conbercept for treating wet age-related macular degeneration in China: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(48): e27774

28 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419-1431

29 Tano Y, Ohji M, EXTEND-I Study Group. EXTEND-I; safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010; 88(3): 309-316

30 Karampelas M, Syriga M, Petrou P, et al. Morphometric analysis of fibrovascular pigment epithelial detachments treated with ranibizumab and aflibercept. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32(1): 347-355

31 Kim JH, Kim JY, Lee DW, et al. Fibrovascular pigment epithelial detachment in eyes with subretinal hemorrhage secondary to neovascular AMD or PCV: a morphologic predictor associated with poor treatment outcomes. *Sci Rep* 2020; 10(1): 14943

32 Au A, Parikh VS, Singh RP, et al. Comparison of anti-VEGF therapies on fibrovascular pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(7): 970-975

33 Hoerster R, Muether PS, Sitniska V, et al. Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014; 34(9): 1767-1773

34 de Massoungnes S, Dirani A, Mantel I. Good visual outcome at 1 year in neovascular age-related macular degeneration with pigment epithelium detachment: factors influencing the treatment response. *Retina* 2018; 38(4): 717-724

35 Kim K, Kim ES, Kim Y, et al. Outcome of intravitreal aflibercept for refractory pigment epithelial detachment with or without subretinal fluid and secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2019; 39(2): 303-313

36 Tyagi P, Juma Z, Hor YK, et al. Clinical response of pigment epithelial detachment associated with neovascular age-related macular degeneration in switching treatment from Ranibizumab to Aflibercept. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 148

37 Balaskas K, Karampelas M, Horani M, et al. Quantitative analysis of pigment epithelial detachment response to different anti-vascular endothelial growth factor agents in wet age-related macular degeneration. *Retina* 2017; 37(7): 1297-1304

38 Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, et al. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(1): 14-20

39 Eghøj MS, Sørensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(1): 21-23

40 Zhang JX, Liang Y, Xie J, et al. Conbercept for patients with age-related macular degeneration: a systematic review. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 142