

# 雷珠单抗治疗病理性近视继发脉络膜新生血管不同给药方案疗效比较

彭梦颖, 周琼

引用: 彭梦颖, 周琼. 雷珠单抗治疗病理性近视继发脉络膜新生血管不同给药方案疗效比较. 国际眼科杂志 2022; 22(11): 1851-1855

基金项目: 江西省重点研发计划项目 (No.20203BBG73058); 中央引导地方科技发展资金项目 (No.20211ZDG02003)

作者单位: (330000) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科

作者简介: 彭梦颖, 毕业于南昌大学, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 周琼, 毕业于江西医学院, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. [qiongz-ms@126.com](mailto:qiongz-ms@126.com)

收稿日期: 2022-01-11 修回日期: 2022-10-12

## 摘要

**目的:** 观察雷珠单抗不同给药方案治疗病理性近视继发脉络膜新生血管 (PM-CNV) 的疗效, 并探讨影响再治疗的相关因素。

**方法:** 回顾性分析 2015-01/2020-01 于我院确诊为 PM-CNV 并进行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的患者 42 例 43 眼的病历资料, 根据不同给药方案分为 A 组 (3+PRN, 22 例 22 眼) 和 B 组 (1+PRN, 20 例 21 眼)。随访 12mo, 观察并比较两组患者最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑中心凹厚度 (CMT)、脉络膜新生血管 (CNV) 变化情况, 并比较两组患者玻璃体腔注药次数、初始治疗后再治疗率和复发率情况, 分析影响再治疗的相关因素。

**结果:** 治疗后 1、3、6、12mo, 两组患者 BCVA (LogMAR)、CMT 和 CNV 厚度均较治疗前明显改善 ( $P < 0.05$ )。随访 12mo, A 组和 B 组患者玻璃体腔注药次数分别为 3(3, 4)、2(1, 3) 次 ( $P < 0.001$ ); 初始治疗后再注药次数分别为 0(0, 1)、1(0, 2) 次 ( $P = 0.061$ ); 两组患者再治疗率 (32% vs 57%)、复发率 (14% vs 29%) 均无差异 ( $P = 0.095, 0.281$ )。此外, 1+PRN 给药方案、女性、基线 CMT  $> 300\mu\text{m}$  和基线 CNV 面积  $> 1.0\text{mm}^2$  均是影响再治疗的相关因素。

**结论:** 玻璃体腔注射雷珠单抗 1+PRN 和 3+PRN 给药方案均能有效改善 PM-CNV 患者的视力预后和解剖结构, 但 1+PRN 给药方案较 3+PRN 给药方案的注药次数更少, 降低了治疗风险和费用。

**关键词:** 病理性近视; 脉络膜新生血管; 抗血管内皮生长因子; 雷珠单抗; 给药方案

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.11.17

## Comparative study on the efficacy of different dosage regimens of Ranibizumab in the treatment of choroid neovascularization secondary to pathological myopia

Meng-Ying Peng, Qiong Zhou

**Foundation items:** Key Research and Development Project of Jiangxi Province (No. 20203BBG73058); Central Government Guided Local Science and Technology Development Fund Project (No.20211ZDG02003)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

**Correspondence to:** Qiong Zhou. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China. [qiongz-ms@126.com](mailto:qiongz-ms@126.com)

Received: 2022-01-11 Accepted: 2022-10-12

## Abstract

• **AIM:** To observe the efficacy of different dosage regimens of ranibizumab in the treatment of choroid neovascularization secondary to pathological myopia (PM-CNV), and to explore the related factors affecting retreatment.

• **METHODS:** The medical records of 42 patients (43 eyes) diagnosed with PM-CNV in our hospital from January 2015 to January 2020 and treated with intravitreal injection of ranibizumab were retrospectively analyzed. According to different dosage regimens, they were divided into group A (3+PRN, 22 cases with 22 eyes) and group B (1+PRN, 20 cases with 21 eyes). Followed up for 12mo, the changes of best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and choroidal neovascularization (CNV) were observed and compared between the two groups. The times of intravitreal injection, retreatment rate and recurrence rate after initial treatment were compared between the two groups, and the related factors affecting retreatment were analyzed.

• **RESULTS:** At 1, 3, 6 and 12mo, the BCVA (LogMAR), CMT and CNV thickness in the two groups were significantly improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ). During the 12mo follow-up, the times of intravitreal injection in group A and group B were 3(3, 4) and 2(1, 3), respectively ( $P < 0.001$ ), and the times of reinjection after the initial treatment were 0(0, 1) and 1(0, 2), respectively ( $P = 0.061$ ). There was no

difference in retreatment rate (32% vs 57%) and recurrence rate (14% vs 29%) between the two groups ( $P=0.095, 0.281$ ). In addition, 1+PRN treatment regimen, female, baseline CMT > 300 $\mu\text{m}$  and baseline CNV area > 1.0 $\text{mm}^2$  were all related factors affecting retreatment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of ranibizumab 1+PRN and 3+PRN can both effectively improve the visual prognosis and anatomical structure of PM-CNV patients, but the 1+PRN treatment has less injection times than the 3+PRN treatment, which reduces the risk and cost of treatment.

• **KEYWORDS:** pathological myopia; choroidal neovascularization; anti-vascular endothelial growth factor; Ranibizumab; dosage regimen

**Citation:** Peng MY, Zhou Q. Comparative study on the efficacy of different dosage regimens of Ranibizumab in the treatment of choroid neovascularization secondary to pathological myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(11):1851-1855

## 0 引言

病理性近视 (pathologic myopia, PM) 表现为近视终生进展并伴有特征性眼底病变,是导致视力不可逆损害的常见原因<sup>[1]</sup>。目前关于 PM 的定义国际上无统一标准,但通常有以下特征:屈光度 $-6.00\text{D}$ 以上;眼轴 $>26\text{mm}$ ;伴有特征性眼底病理改变<sup>[2]</sup>。约 5.2%~11.3%的 PM 患者会继续发脉络膜新生血管 (choroid neovascularization, CNV), 其是 PM 的严重并发症之一<sup>[3]</sup>。近年来,随着抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物的出现并成功应用于其他多种视网膜血管生成性疾病,抗 VEGF 治疗已逐渐成为病理性近视继发脉络膜新生血管 (choroid neovascularization secondary to pathological myopia, PM-CNV) 的首选治疗方法。研究证实,雷珠单抗治疗 PM-CNV 具有长期有效性和安全性<sup>[4]</sup>。2017 年美国眼科学会专家共识推荐 1+PRN 或 3+PRN 的抗 VEGF 给药方案,但该共识对这两种抗 VEGF 给药方案的选择并未给予相关评价<sup>[5]</sup>。本研究对接受雷珠单抗治疗的 PM-CNV 患者进行回顾性观察,对比两种给药方案的疗效、注药次数、再治疗率和复发率,探讨最佳给药方案的选择。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2015-01/2020-01 于南昌大学第一附属医院眼科确诊为 PM-CNV 并进行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗的患者 42 例 43 眼,其中男 12 例 13 眼,女 30 例 30 眼;平均年龄  $50.37\pm 12.03$  岁。根据不同给药方案将患者分为 A 组 (3+PRN, 22 例 22 眼) 和 B 组 (1+PRN, 20 例 21 眼)。纳入标准:(1) 年龄 $>18$  岁;(2) 眼轴长度 $>26.0\text{mm}$ , 等效球镜度 $-6.00\text{D}$ 以上;(3) 经眼底荧光血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 检查确诊为中心凹旁或中心凹下活动性 CNV;(4) 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 发现存在视网膜内或视网膜下积液 (IRF/SRF) 或黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT) 增加;(5) 基线最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)  $\geq 0.05$  (标准对数视力表小数制)。排除标准:(1) 合并其他影响视力的眼病,如青光眼、糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、视网膜脱离等;(2) 特发性 CNV 或其他原因引起的 CNV,如年龄相关性

黄斑病变、息肉状脉络膜血管病变、点状内层脉络膜病变等;(3) 严重的后巩膜葡萄肿;(4) 既往接受过激光光凝、光动力治疗 (PDT) 或抗 VEGF 药物治疗;(5) 既往接受过任何眼内手术;(6) 既往有其他严重的全身疾病,包括脑卒中、心梗、恶性肿瘤等;(7) 妊娠或哺乳期女性。本研究遵循《赫尔辛基宣言》原则,并经伦理委员会审核批准。所有患者治疗前均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 检查方法** 所有患者治疗前均进行全面的眼科检查,包括 BCVA、眼压、裂隙灯显微镜、眼轴、屈光度、彩色眼底照相、OCT 和 FFA 检查,记录 BCVA、眼压、眼轴、等效球镜度数、CMT、CNV 厚度、面积和位置。BCVA 采用标准对数视力表测得,统计分析时转换为最小分辨角对数视力 [LogMAR 视力,转换公式  $\text{LogMAR} = \lg(1/\text{小数视力})$ ]。CMT 采用 OCT 自动测量。CNV 厚度通过 OCT 测量 CNV 顶部至视网膜色素上皮层 (RPE) 之间的距离,测量 3 次取平均值;CNV 面积通过 FFA 手动圈定早期图像 (20~30s) CNV 的强荧光区域进行测量;CNV 位置通过 FFA 观察,中心凹下 CNV 位于黄斑无血管区中心下,中心凹旁 CNV 位于距黄斑无血管区中心 200 $\mu\text{m}$  以内。

**1.2.2 治疗方法** 玻璃体腔注射雷珠单抗 (intravitreal injection of ranibizumab, IVR) 均在无菌层流手术室进行,采用 30G 注射针头于颞下方距角巩缘 4.0mm 处睫状体平坦部垂直于眼球壁进针,缓慢注入雷珠单抗 0.05mL (10mg/mL)。A 组患者采用 3+PRN 给药方案,即初始治疗的前 3mo 每月进行 1 次 IVR,之后再根据病情需要进行再次治疗;B 组采用 1+PRN 给药方案,即初始只进行 1 次 IVR,之后根据病情需要进行再次治疗。

**1.2.3 随访观察** 所有患者在初始治疗前 3mo 每月随访 1 次,之后每 3mo 随访 1 次,随访 12mo。随访时均行 BCVA、眼压、裂隙灯显微镜、彩色眼底照相、OCT 等检查,均采用与治疗前检查相同的仪器设备。若随访时发现符合以下任何一条再治疗标准,则需要再次进行 IVR:(1) OCT 检查示持续存在 IRF/SRF;(2) CMT 较上一次增加 50 $\mu\text{m}$  以上;(3) FFA 检查示 CNV 病灶持续荧光渗漏。以治疗后 12mo 为疗效判定终点,记录两组患者玻璃体腔注射次数、初始治疗后再注射次数及再治疗率和复发率。复发定义为 CNV 病灶稳定至少 3mo 后,再次出现活动性 CNV,判定标准:(1) OCT 检查表现为新发的 IRF/SRF;(2) FFA 检查表现为新的 CNV 渗漏病灶。若随访时发现符合复发标准中任一条,则需要予以重新治疗。

统计学分析:采用 SPSS 25.0 软件对研究数据进行统计学分析。计量资料均进行正态性检验,服从正态分布采用均数 $\pm$ 标准差表示,重复测量数据的比较采用重复测量方差分析,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内不同时间点比较采用 LSD- $t$  检验;不符合正态分布采用中位数 (四分位间距) 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney- $U$  检验。计数资料用  $n$  或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。采用 Cox 比例风险回归模型分析影响再治疗的相关因素。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 两组患者基线资料比较** 两组患者的性别构成比、年龄及治疗前 BCVA、眼轴、屈光度、CMT、CNV 厚度、面积和位置等基线资料比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 1。

表1 两组患者基线资料比较

组别	例数/眼数	男/女(例)	年龄	BCVA	眼压	眼轴	
			( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	( $\bar{x}\pm s$ ,LogMAR)	( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	(mm)	
A组	22/22	7/15	48.86±12.40	1.06±0.36	14.64±3.55	28.67±0.88	
B组	20/21	5/15	51.95±11.72	0.91±0.36	13.90±3.21	28.58±0.95	
$\chi^2$		0.24	0.84	1.40	0.71	0.34	
<i>P</i>		0.625	0.407	0.170	0.483	0.735	
组别	例数/眼数	屈光度	CMT	CNV厚度	CNV面积	CNV位置(眼)	
		( $\bar{x}\pm s$ ,D)	( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )	( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )	( $\bar{x}\pm s$ , $\text{mm}^2$ )	中心凹下	近中心凹
A组	22/22	-12.24±2.81	320.05±73.87	266.64±71.82	1.03±0.65	16	6
B组	20/21	-11.98±2.96	294.81±55.17	230.43±80.05	0.93±0.56	18	3
$\chi^2$		0.30	1.26	1.56	0.55	-	
<i>P</i>		0.767	0.213	0.126	0.585	0.457	

注:A组:采用3+PRN给药方案;B组:采用1+PRN给药方案。-表示采用Fisher确切概率法。

**2.2 两组患者治疗前后视力和解剖参数比较** 治疗前,治疗后1、3、6、12mo两组患者BCVA、CMT和CNV厚度比较,均具有时间差异性( $F=40.55、25.67、33.81$ ,均 $P<0.001$ ),但均无组间差异性( $F=1.09、1.76、1.47$ , $P=0.303、0.192、0.231$ ),随时间变化趋势均无差异( $F=1.53、0.84、1.76$ , $P=0.212、0.508、0.192$ ),见表2。治疗后1、3、6、12mo,两组患者BCVA、CMT和CNV厚度与同组治疗前比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.3 两组患者玻璃体腔注药次数和再治疗率及复发率比较** 随访12mo,A组和B组患者玻璃体腔注药次数分别为3(3,4)、2(1,3)次,差异有统计学意义( $Z=-4.235$ , $P<0.001$ );初始治疗后再注药次数分别为0(0,1)、1(0,2)次,差异无统计学意义( $Z=-1.938$ , $P=0.061$ )。随访期间,A组患者中7眼进行再治疗(32%),B组患者中12眼进行再治疗(57%),两组患者再治疗率比较差异无统计学意义( $\chi^2=2.79$ , $P=0.095$ );A组患者中3眼复发(14%),B组患者中6眼复发(29%),两组患者复发率比较,差异无统计学意义( $P=0.281$ )。

**2.4 影响再治疗的相关因素分析** 将给药方案及患者基线特征等纳入Cox比例风险回归模型分析再治疗的危险因素,结果表明,1+PRN给药方案比3+PRN给药方案发生再治疗的风险更高,且需要更早的再治疗( $HR=7.569$ , $P=0.006$ );女性( $HR=9.417$ , $P=0.013$ )、基线CMT $>300\mu\text{m}$ ( $HR=6.258$ , $P=0.039$ )、基线CNV面积 $>1.0\text{mm}^2$ ( $HR=7.634$ , $P=0.025$ )也是影响再治疗的相关因素,见表3。

### 3 讨论

本研究中,PM-CNV患者接受玻璃体腔注射雷珠单抗的抗VEGF治疗,3+PRN给药方案和1+PRN给药方案均能有效改善PM-CNV患者的视觉功能和解剖参数,获得相似的疗效。Kung等<sup>[6]</sup>研究回顾性对比了不同给药方案的疗效,随访12mo后发现1+PRN组和3+PRN组BCVA改善相似。Calvo-González等<sup>[7]</sup>对雷珠单抗治疗的PM-CNV患者进行了长达约4~5a的随访,结果显示1+PRN组和3+PRN组在改善视力方面疗效相当。Li等<sup>[8]</sup>进行为期1a的前瞻性研究并未发现1+PRN组和3+PRN组在视力和解剖改善方面有统计学差异。上述研究结果与本研究结果相似。然而,Niwa等<sup>[9]</sup>回顾性研究贝伐单

抗两种给药方案的疗效,结果发现3+PRN给药方案的视力预后更佳。Wang等<sup>[10]</sup>系统回顾了3项非随机对照研究,结果发现1a内3+PRN组视力预后略好于1+PRN组。上述研究结果的差异可能与抗VEGF药物种类、样本量大小和随访时间不同有关。

本研究发现,尽管给药方案不同,但多数患者均在初始治疗后前3mo视力得到迅速改善,尤其在首次注药后改善最明显,这种视力改善可以维持到12mo。同样,两组患者CMT和CNV厚度的降低也主要集中在治疗后前3mo,首次注药后下降最明显,这种解剖结构的改善也可以维持到12mo。随访过程中OCT检查观察到治疗后期,CNV病灶及周边外界膜、椭圆体带及嵌合体带缺失或断裂,这可能是患者视力无法进一步改善的原因(图1)。Yan等<sup>[11]</sup>研究结果也显示,不同给药方案治疗后多数患者视力改善和CMT下降主要集中于治疗后前3mo,与本研究结果一致。

本研究结果显示,两种给药方案疗效相当,但1+PRN给药方案平均注药次数明显低于3+PRN给药方案,差异有统计学意义,而两组患者初始治疗后再治疗次数相比,差异无统计学意义。一项单中心前瞻性随机对照研究与本研究结果相似,其中1+PRN组和3+PRN组平均注药次数分别为 $2.04\pm 1.22、3.58\pm 0.72$ 次,差异有统计学意义( $P<0.0001$ ),而初始治疗后再治疗次数分别为 $1.04\pm 0.24、0.58\pm 0.15$ 次,差异无统计学意义( $P=0.12$ )<sup>[7]</sup>。Kung等<sup>[6]</sup>回顾性研究显示,3+PRN方案和1+PRN方案的平均注药次数比较,差异有统计学意义( $P=0.001$ ),而3+PRN组再治疗次数较1+PRN组更少( $P=0.037$ )。另一项非前瞻性随机对照研究结果显示,贝伐单抗治疗PM-CNV的两种给药方案在随访12mo后,视力预后相似,但1+PRN方案较3+PRN方案平均少注药1.1次<sup>[12]</sup>。由于PM-CNV是典型的2型CNV,新生血管突破了RPE层进入神经上皮层,抗VEGF药物更易作用于新生血管并抑制其生长。因此,部分患者注射1次抗VEGF药物后CNV病灶即可消退或稳定。而3+PRN给药方案中无论疗效如何前3mo强制每月注射1次,与1+PRN给药方案相比,总注射次数显然会增加。本研究结果显示,在达到相同疗效的情况下,1+PRN给药方案总注射次数少,降低了治疗风险及治疗费用,减轻了患者的经济负担。此外,雷珠单抗治疗

表2 两组患者治疗前后视力和解剖参数比较

组别	眼数	BCVA(LogMAR)				
		治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
A组	22	1.06±0.36	0.78±0.37	0.69±0.37	0.68±0.39	0.68±0.37
B组	21	0.91±0.36	0.62±0.31	0.59±0.33	0.60±0.32	0.61±0.36

组别	眼数	CMT(μm)				
		治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
A组	22	320.05±73.78	278.86±57.02	261.95±54.43	249.14±35.17	235.27±28.55
B组	21	294.81±55.17	257.24±41.53	244.62±41.47	234.76±35.29	227.81±36.06

组别	眼数	CNV 厚度(μm)				
		治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
A组	22	266.64±71.82	204.27±57.88	178.86±58.74	164.27±58.03	149.68±59.92
B组	21	230.43±80.05	176.29±65.80	160.81±62.05	149.71±58.88	140.33±45.64

注:A组:采用3+PRN给药方案;B组:采用1+PRN给药方案。

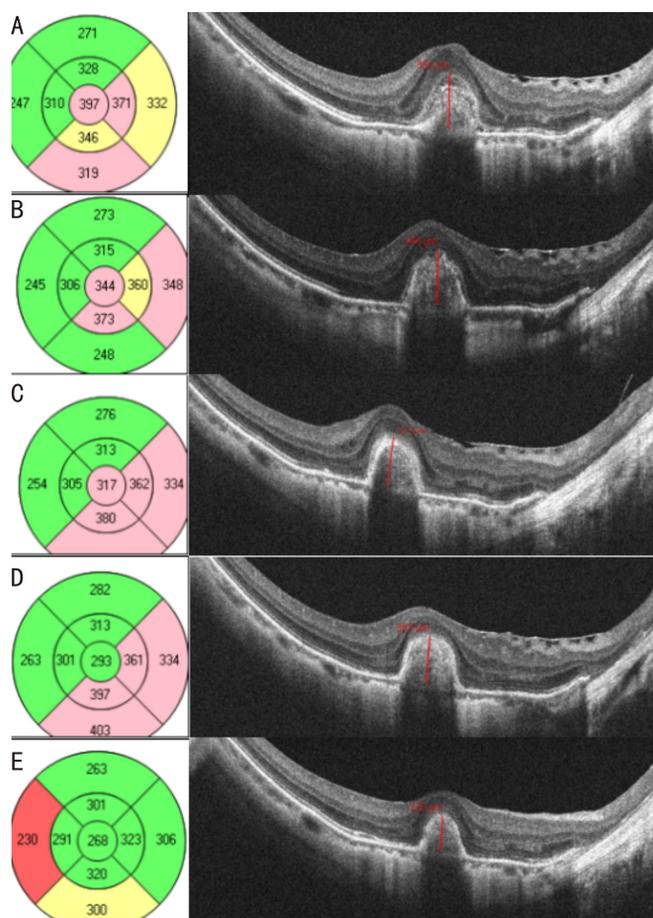


图1 典型病例随访OCT检查结果 男性,53岁,右眼视力下降4mo,诊断右眼PM-CNV,予以玻璃体腔注射雷珠单抗3+PRN给药方案。基线视力0.15,治疗后6mo视力稳定在0.3。OCT检查示治疗后6、12mo CNV病灶周边外界膜、椭圆体带及嵌合体带断裂缺失。A:治疗前;B:治疗后1mo;C:治疗后3mo;D:治疗后6mo;E:治疗后12mo。

PM-CNV的Ⅲ期临床试验(RADIANCE研究)中,也使用了1+PRN给药方案<sup>[13]</sup>。

本研究随访12mo发现,1+PRN组和3+PRN组再治疗率和复发率均无统计学差异。Ng等<sup>[14]</sup>对贝伐单抗治疗PM-CNV的回顾性研究中,3+PRN组再治疗率为28.6%,1+PRN组再治疗率为18.8%,差异无统计学意义。Li等<sup>[8]</sup>关于雷珠单抗治疗PM-CNV的前瞻性研究发现,

表3 影响再治疗的相关因素分析

相关因素	B	SE	HR	P
3+PRN vs 1+PRN	2.024	0.737	7.569	0.006
男性 vs 女性	2.242	0.904	9.417	0.013
年龄>50岁	-0.085	0.659	0.918	0.897
BCVA(LogMAR)>1.0	-1.270	0.835	0.281	0.128
眼轴>28.5mm	0.769	0.817	2.158	0.347
屈光度<-12.00D	-0.447	0.708	0.639	0.528
基线CMT>300μm	1.834	0.887	6.258	0.039
基线CNV厚度>250μm	-0.274	0.697	0.761	0.695
基线CNV面积>1.0mm <sup>2</sup>	2.033	0.909	7.634	0.025
CNV位于中央凹	1.883	1.065	6.574	0.077

1+PRN组和3+PRN组再治疗率分别为57.7%和41.7%,复发率分别为26.9%和16.7%,再治疗率和复发率均无统计学差异。而Kung等<sup>[6]</sup>回顾性研究发现1+PRN组中68%的患者需要再治疗,3+PRN组中仅23.8%的患者需要再治疗,两组再治疗率差异有统计学意义。上述研究结果的差异可能与再治疗的标准不同有关。Ng等<sup>[14]</sup>研究中再治疗的标准与本研究相似。Kung等<sup>[6]</sup>研究中增加了Snellen视力下降1行以上这条再治疗标准。而Li等<sup>[8]</sup>研究采用了与阿柏西普治疗PM-CNV的Ⅲ期临床试验(MYRROR研究)相同的再治疗标准,即BCVA比上一次减少5个字母以上;CMT比上一次就诊增加50μm;SRF或色素上皮脱离;FFA或眼底检查出现新的或持续的出血或渗漏。本研究中的再治疗标准并未加入视力变化情况,因为视力检查有一定的主观因素,本研究主要根据患者随访的眼底检查、OCT或FFA等客观检查进行评判是否需要再治疗。此外,一项前瞻性非随机研究发现,1+PRN组复发率更高,但该研究未提及复发的定义<sup>[15]</sup>。本研究对复发定义为CNV病灶稳定后至少3mo再次出现活动性CNV,结果显示两种给药方案复发率无统计学差异。研究结果的差异可能与对复发的定义不同有关。所以,关于PM-CNV两种给药方案的再治疗率和复发率究竟是否有差异仍存在争议。但现有的研究结果提示,1+PRN给药方案的再治疗率和复发率均是普遍偏高的。

再治疗率会影响临床上对给药方案的选择,同时,识别影响再治疗的相关因素对于个体化治疗至关重要,尽量

减少过度治疗或治疗不足的风险。本研究利用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,结果表明 1+PRN 给药方案、女性、基线 CMT>300 $\mu\text{m}$  和基线 CNV 面积>1.0 $\text{mm}^2$  是需要再治疗的相关因素。Ng 等<sup>[14]</sup>通过多元 Logistic 回归分析发现,基线 CNV 面积较大和随访时间较长是再治疗的重要预测因素。Li 等<sup>[8]</sup>研究发现,55 岁以上患者再治疗的风险是 55 岁以下患者的 3.57 倍,且 1+PRN 给药方案、女性、CMT>300 $\mu\text{m}$  均是再治疗的相关因素。上述研究得出的部分相关因素与本研究结果一致。Yang 等<sup>[16]</sup>研究中,CNV 复发和未复发患者平均年龄分别为 58.9 $\pm$ 17.1、48.7 $\pm$ 13.8 岁,差异有统计学意义。而本研究并未发现年龄对再治疗的影响,这可能需更大样本的研究进行验证。本研究还发现,与男性患者相比,女性患者再治疗率更高。研究发现,雌激素可能通过雌激素受体  $\beta$  增加 VEGFR2 基因的表达而促进 CNV 的发生<sup>[17]</sup>。因此,推测激素可能是导致女性患者需要多次注药的原因,但有待进一步研究。由于处于活动期的 PM-CNV 通常有视网膜积液或渗出,CNV 厚度很难精确测量。因此,CMT 是较 CNV 厚度能更全面反映 CNV 活动性的指标,这也可以解释在本研究中发现 CMT 是影响再治疗率的相关因素。虽然本研究显示 1+PRN 给药方案是再治疗的相关因素之一,但随访发现 1+PRN 组再治疗风险的增加不会影响视力的改善和解剖结构的恢复,且注射次数明显减少。因此,只有对患者的人口学特征和基线资料进行全面评估,才能更好地选择个性化的最佳给药方案,减少过度治疗或治疗不足的风险,减轻患者的经济负担。

综上所述,本研究采用的玻璃体腔注射雷珠单抗的两种给药方案均能有效改善 PM-CNV 患者的视力并降低 CMT 和 CNV 厚度。与 3+PRN 给药方案相比,1+PRN 给药方案只需更少的注药次数就可以达到相似的疗效,这大大降低了治疗风险和费用。虽然 1+PRN 给药方案的再治疗风险更高,但不影响最终的视觉和解剖预后。根据患者的人口学特征和基线资料制定个性化的给药方案将是未来 PM-CNV 的治疗趋势。本研究的局限性为回顾性研究,且样本量较小,通过 OCT 手动测量 CNV 厚度及通过 FFA 手动测量 CNV 面积均可能导致测量误差,有必要扩大样本量、延长随访时间,改进测量设备,进行前瞻性随机对照研究,以进一步验证相关结论。

#### 参考文献

- 1 Du R, Xie SQ, Igarashi-Yokoi T, et al. Continued increase of axial length and its risk factors in adults with high myopia. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139(10): 1096
- 2 魏文斌,董力. 重视病理性近视眼的眼底并发症,提升病理性近视眼综合防治水平. *中华眼科杂志* 2021; 57(6): 401-405

- 3 Ohno-Matsui K, Wu PC, Yamashiro K, et al. IMI pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62(5): 5
- 4 Wasiluk E, Wojnar M, Obuchowska I, et al. Long-term outcomes of the intravitreal injection of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Int Ophthalmol* 2020; 40(4): 833-839
- 5 Cheung CMG, Arnold JJ, Holz FG, et al. Myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2017; 124(11): 1690-1711
- 6 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
- 7 Calvo-González C, Reche-Frutos J, Fernández-Vigo JI, et al. Long-term outcomes of two different initial dosing regimens of intravitreal ranibizumab used to treat myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmologica* 2017; 238(4): 196-204
- 8 Li SS, Ding XY, Zhang JY, et al. Two different initial treatment regimens of ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: 12-Month results from a randomized controlled study-response. *Clin Exp Ophthalmol* 2019; 47(5): 685-686
- 9 Niwa Y, Sawada O, Miyake T, et al. Comparison between one injection and three monthly injections of intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmic Res* 2012; 47(3): 135-140
- 10 Wang EQ, Chen YX. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis. *Retina* 2013; 33(7): 1375-1392
- 11 Yan M, Huang Z, Lian HY, et al. Conbercept for treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(5): e813-e814
- 12 Wakabayashi T, Ikuno Y, Gomi F. Different dosing of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization because of pathologic myopia. *Retina* 2011; 31(5): 880-886
- 13 Wolf S, Balciumiene 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
- 14 Ng DSC, Kwok AKH, Tong JMK, et al. Factors influencing need for retreatment and long-term visual outcome after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2015; 35(12): 2457-2468
- 15 Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Amat-Peral P. Myopic choroidal neovascularization treated by intravitreal bevacizumab: comparison of two different initial doses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(4): 595-599
- 16 Yang HS, Kim JG, Kim JT, et al. Prognostic factors of eyes with Naïve subfoveal myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(6): 1201-1210.e2
- 17 Nuzzi R, Scalabrin S, Becco A, et al. Gonadal hormones and retinal disorders: a review. *Front Endocrinol* 2018; 9: 66