

玻璃体腔注射康柏西普与阿柏西普治疗厚脉络膜新生血管病变的疗效比较

王晓宇, 刘 渊, 侯静文, 詹 添, 王爱媛

引用: 王晓宇, 刘渊, 侯静文, 等. 玻璃体腔注射康柏西普与阿柏西普治疗厚脉络膜新生血管病变的疗效比较. 国际眼科杂志 2023;23(11):1902-1906

基金项目: 眼科新技术孵化基金项目 (No.SF160)

作者单位: (110000) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院眼科

作者简介: 王晓宇, 中国医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王爱媛, 教授, 主任医师, 研究方向: 眼底病. wangay@aliyun.com

收稿日期: 2023-05-19 修回日期: 2023-09-26

摘要

目的: 观察比较玻璃体腔注射康柏西普与阿柏西普治疗厚脉络膜新生血管病变(PNV)的临床疗效及安全性。

方法: 回顾性病例对照研究。收集 2018-02/2022-10 于我院确诊为 PNV 的患者 33 例 35 眼, 根据玻璃体腔注射药物分为康柏西普组 14 例 14 眼, 阿柏西普组 19 例 21 眼, 比较两组患者治疗前, 治疗后 1、3、6mo 的最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹下脉络膜厚度(SFCT)、黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)、注药次数及临床并发症的情况。

结果: 治疗后 1、3、6mo, 两组患者的 BCVA、CMT、SFCT 较治疗前均明显改善(均 $P < 0.05$); 在整个随访期间, 两组患者玻璃体腔注射次数分别为 2(2, 3)、2(1.5, 2) 次, 未见明显差异($P = 0.423$); 在应用康柏西普及阿柏西普的治疗过程中, 均未发生严重的并发症。

结论: 玻璃体腔注射康柏西普及阿柏西普均能治疗 PNV, 在提高视力的同时改善解剖结构, 两种药物疗效相似, 均能达到较为理想的临床效果。

关键词: 康柏西普; 阿柏西普; 厚脉络膜新生血管病变; 临床疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.26

Efficacy comparison of intravitreal injection of Conbercept versus Aflibercept in the treatment of pachychoroid neovascularopathy

Xiao-Yu Wang, Yuan Liu, Jing-Wen Hou, Tian Zhan, Ai-Yuan Wang

Foundation item: Ophthalmology New Technology Incubation Fund (No.SF160)

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ai-Yuan Wang. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. wangay@aliyun.com

Received: 2023-05-19 Accepted: 2023-09-26

Abstract

• **AIM:** To observe and compare the clinical efficacy and safety of intravitreal injection of conbercept or aflibercept in the treatment of pachychoroid neovascularopathy (PNV).

• **METHODS:** Retrospective case-control study. A total of 33 patients (35 eyes) diagnosed as PNV in our hospital from February 2018 to October 2022 were divided into 14 cases (14 eyes) in conbercept group and 19 cases (21 eyes) in aflibercept group according to the treatment methods. The best corrected visual acuity (BCVA), subfoveal choroidal thickness (SFCT) and central macular thickness (CMT), injection times and clinical complications of the two groups were compared before and 1, 3 and 6mo after treatment.

• **RESULTS:** BCVA, CMT and SFCT in both groups were significantly improved after 1, 3 and 6mo of treatment (all $P < 0.05$). During the whole follow-up period, the number of intravitreal injections in the two groups were 2 (2, 3) and 2 (1.5, 2) respectively, and there was no significant difference ($P = 0.423$). No serious complications occurred during the treatment of the two groups.

• **CONCLUSION:** Both intravitreal injections of conbercept and aflibercept can treat PNV with similar therapeutic effects. The desired clinical outcome is achieved by improving the anatomy while improving visual acuity.

• **KEYWORDS:** Conbercept; Aflibercept; pachychoroid neovascularopathy; clinical efficacy

Citation: Wang XY, Liu Y, Hou JW, et al. Efficacy comparison of intravitreal injection of Conbercept versus Aflibercept in the treatment of pachychoroid neovascularopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(11):1902-1906

0 引言

厚脉络膜新生血管病变 (pachychoroid neovascularopathy, PNV) 在临床表现为与脉络膜增厚和/或 Haller 血管扩张相关的 1 型新生血管的生成, 但不伴有典型的玻璃膜疣等年龄相关性黄斑变性特征的厚脉络膜谱

系疾病^[1]。依据 Warrow 和 Freund 最早提出的厚脉络膜疾病概念,因在厚脉络膜色素上皮病变的眼底观察到 1 型新生血管的形成,并由此提出了 PNV^[2-3]。PNV 被认为是由厚脉络膜表型所引发的病理生理机制改变,该病介于中心性浆液性脉络膜视网膜病变(presence of central serous chorioretinopathy, CSCR)、脉络膜色素上皮病变(pigment epitheliopathy, PPE)和息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)之间,其可能在长期 CSCR 和 PPE 后形成,并在最终进展成为 PCV。抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物作为该疾病的首选治疗方法,既往已有很多研究报道了阿柏西普对 PNV 的治疗起到了一定效果^[4-5],康柏西普作为一种多靶点作用的重组融合蛋白,在临床对于新生血管类疾病发挥了良好表现,当前已报道的关于阿柏西普及康柏西普对比治疗研究多集中在糖尿病视网膜病变及湿性年龄相关性黄斑变性等疾病^[6-7],在 PNV 方面的尚未见报道。本研究将首次对接受康柏西普与阿柏西普治疗的 PNV 患者进行回顾性观察,随访 6mo 内患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)及注药次数,探讨玻璃体腔注射康柏西普在治疗 PNV 上的安全性及有效性。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2018-02/2022-10 于中国医科大学附属盛京医院确诊为 PNV 并进行玻璃体腔注射阿柏西普或康柏西普的患者 33 例 35 眼,其中男 18 例 20 眼,女 15 例 15 眼;平均年龄 50.8 ± 6.2 岁。根据不同给药方案将患者分为 A 组(康柏西普组)和 B 组(阿柏西普组)。纳入标准:(1) I 型 CNV;(2) 双眼 SFCT $\geq 300 \mu\text{m}$ ^[8];(3) 存在 CSCR 或 PPE(包括 RPE 异常、脉络膜血管扩张以及既往 CSCR 病史)。排除标准:(1) 合并其他眼底疾病;(2) 合并视神经病变及影响屈光间质疾病干扰眼底疾病诊断的患者;(3) 既往接受过激光光凝、光动力治疗(PDT)或抗 VEGF 治疗等任何眼内手术治疗的(非复杂的白内障手术除外);(4) 既往有其他严重的全身疾病,包括脑卒中、心肌梗死、恶性肿瘤等;(5) 怀孕及哺乳期妇女;(6) 临床资料不全或其他不能配合完成研究的患者。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、裂隙灯检查、眼底照相、OCT 和眼底血管造影(全身状况不允许的患者需有 OCT 血管成像)。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、SFCT 采用 OCT 自动测量并进行数据记录。

1.2.2 治疗方法 术前常规使用抗生素滴眼液,玻璃体腔注射均在无菌层流手术室内进行,眼周消毒、铺巾、开睑器开睑后使用聚维酮碘及生理盐水冲洗结膜囊,随后采用

30G 注射针头在距角巩膜缘 3.5~4mm 的睫状体平坦部垂直进针,注入药物康柏西普(0.5mg/0.05mL)或阿柏西普(2mg/0.05mL),拔出后使用消毒棉签压迫进针处 30s。患者遵循在首诊注射后采用按需治疗(pro re nata, PRN)的方式,即 1+PRN 方案。若复查时出现视力减退、CMT 增高、OCT 结果可见层间积液其中的两项,则重复进行注射抗新生血管药物。

1.2.3 观察指标 所有患者均于术前,术后 1、3、6mo 进行 BCVA、OCT 检查,比较患者治疗前后 BCVA、CMT 及 SFCT 变化。记录患者在 6mo 内的注药次数,观察治疗后是否出现并发症及药物不良反应。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS 27.0 进行统计分析。对于符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,BCVA、CMT、SFCT 采用重复测量数据的方差分析,组内两两比较时采用 LSD-*t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验;两组治疗前后的比较采用配对样本 *t* 检验;不符合正态分布和方差齐性数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用例数表示,两组间比较采用 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前两组基线资料的比较 A 组 14 例 14 眼, B 组 19 例 21 眼。治疗前两组患者年龄、性别、BCVA、CMT、SFCT 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 治疗效果

2.2.1 两组患者治疗前后视力和解剖参数比较 在初次玻璃体腔注射药物后,随着时间的推移,治疗后 1、3、6mo,两组患者 BCVA 均较治疗前有了明显改善(均 $P < 0.001$),但两组间视力改善方面的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。同时,治疗前后两组患者 CMT 及 SFCT 随时间推移显著降低,差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$),但两组间上述观察指标改善情况的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。典型病例的临床表现及治疗前后对比见图 1~3。

2.2.2 两组患者玻璃体腔注射次数比较 在初次治疗后随访观察的 6mo 内,康柏西普组注药次数为 2(2,3)次,阿柏西普组注药次数为 2(1.5,2)次,两组间的注药次数比较差异无统计学意义($Z = -0.802, P = 0.423$)。

2.3 两组患者并发症发生情况 在所有治疗过程中,康柏西普及阿柏西普各出现结膜下出血 1 例 1 眼,两组患者均未见严重的与手术相关的并发症,如并发性白内障、视网膜脱离、眼内炎等。

3 讨论

PNV 是由 I 型 CNV 发展而来的厚脉络膜病变,其疾病的发生机制是与厚脉络膜的形成密切相关,具体包含脉络膜大血管扩张和通透性增高^[1]。I 型新生血管的形成是 PNV 的特征性改变,其在空间上的分布或出现的位置常常对应局部脉络膜血管增厚、脉络膜毛细血管层变薄和 RPE 异常,在临床上通常将此认为是 PPE 及 CSCR 的晚期并发症。当前在临床上,PNV 的鉴别诊断仍是一个难点。在本次回顾性研究中我们发现,有相当数量的 PNV 在临床上被误诊断为年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)。该病区别于新生血管性

表1 两组患者治疗前视力和解剖参数比较

分组	眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(M/F,例)	BCVA($\bar{x}\pm s$,logMAR)	CMT($\bar{x}\pm s$, μm)	SFCT($\bar{x}\pm s$, μm)
A组	14	51.5 \pm 6.1	7/7	0.98 \pm 0.24	293.57 \pm 42.44	361.71 \pm 20.99
B组	21	50.24 \pm 4.6	11/8	0.95 \pm 0.25	290.52 \pm 45.94	348.90 \pm 20.72
<i>t</i>		0.487	-	0.362	0.198	1.783
<i>P</i>		0.629	0.733	0.719	0.844	0.084

注:A组:康柏西普组;B组:阿柏西普组。-:采用 Fisher 精确检验。

表2 两组患者治疗前后视力和解剖参数比较

组别	时间	BCVA(LogMAR)	CMT(μm)	SFCT(μm)
A组	治疗前	0.98 \pm 0.24	293.57 \pm 42.44	361.71 \pm 20.99
	治疗后 1mo	0.55 \pm 0.22	257.90 \pm 37.979	346.86 \pm 21.31
	治疗后 3mo	0.43 \pm 0.16	258.29 \pm 32.45	340.57 \pm 21.00
	治疗后 6mo	0.38 \pm 0.12	258.07 \pm 32.34	338.14 \pm 19.43
B组	治疗前	0.95 \pm 0.25	290.52 \pm 45.94	348.90 \pm 20.72
	治疗后 1mo	0.56 \pm 0.20	258.29 \pm 32.45	333.62 \pm 21.151
	治疗后 3mo	0.42 \pm 0.18	252.67 \pm 34.12	326.67 \pm 21.15
	治疗后 6mo	0.39 \pm 0.19	251.90 \pm 34.42	325.00 \pm 21.08
<i>F</i> _{时间} , <i>P</i> _{时间}		169.96, <0.001	122.08, <0.001	648.245, <0.001
<i>F</i> _{组间} , <i>P</i> _{组间}		0.010, >0.05	0.511, 0.487	2.504, 0.138
<i>F</i> _{时间\times组间} , <i>P</i> _{时间\times组间}		1.273, 0.297	0.353, 0.563	0.107, 0.749

注:A组:康柏西普组;B组:阿柏西普组。

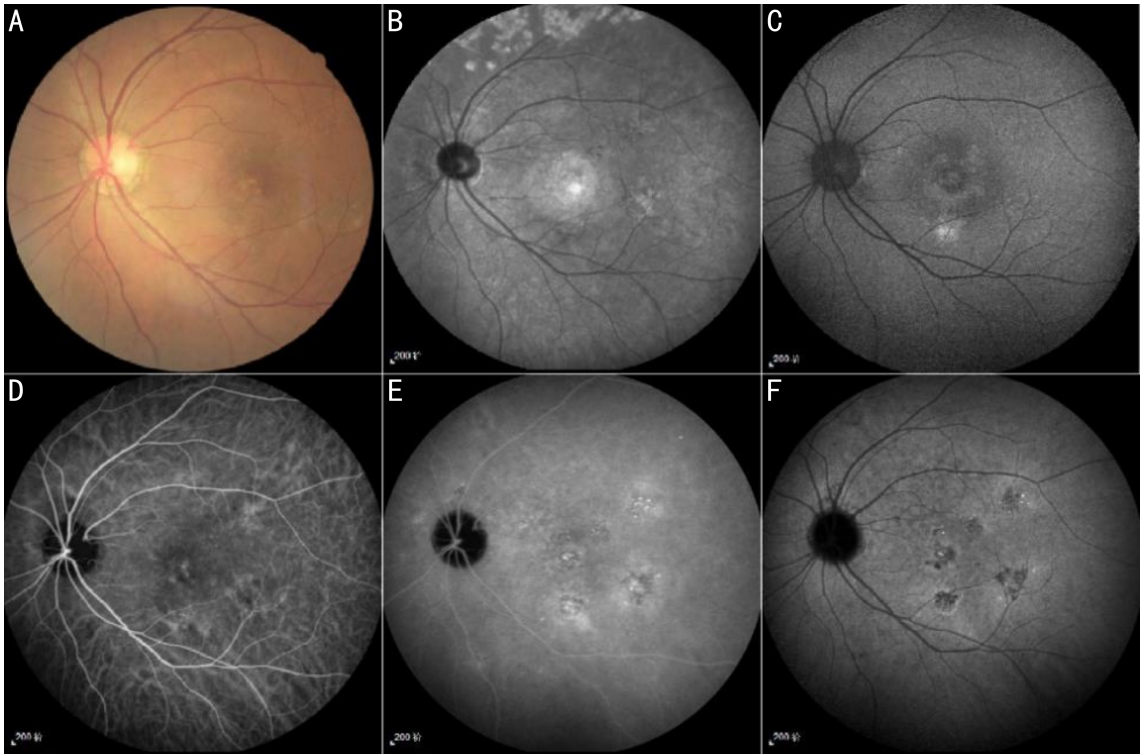


图1 眼底图片 A:眼底照相可见黄斑区色素不均,但未见玻璃膜疣(drusen);B:红外照相可见与眼底照相病灶对应区域的脉络膜深层病损;C:自发荧光可见黄斑区斑片状增强病灶区域;D~F:吲哚菁绿血管造影(IA)早期可见点状病灶,随着时间推移相应病灶处点片状荧光素渗漏,随着背景荧光减弱晚期可见5处点状荧光染色病灶。

ARMD 的关键特征在于发病年龄小、OCT 可见新生血管区对应的脉络膜增厚且无或仅有少量的软性玻璃膜疣^[9]。Pang 和 Freund 提出,在缺乏特征性 ARMD 或退行性改变的情况下,当出现 I 型新生血管形成和脉络膜增厚特征时

应优先考虑 PNV^[1,10]。Hata 等^[11]通过研究眼内 VEGF 浓度发现在 PNV 患者中,其 VEGF 浓度显著低于新生血管 ARMD 患者的 VEGF 浓度。因此,PNV 患者需要的玻璃体腔注药次数通常少于 ARMD 患者。虽然当前临床对于上

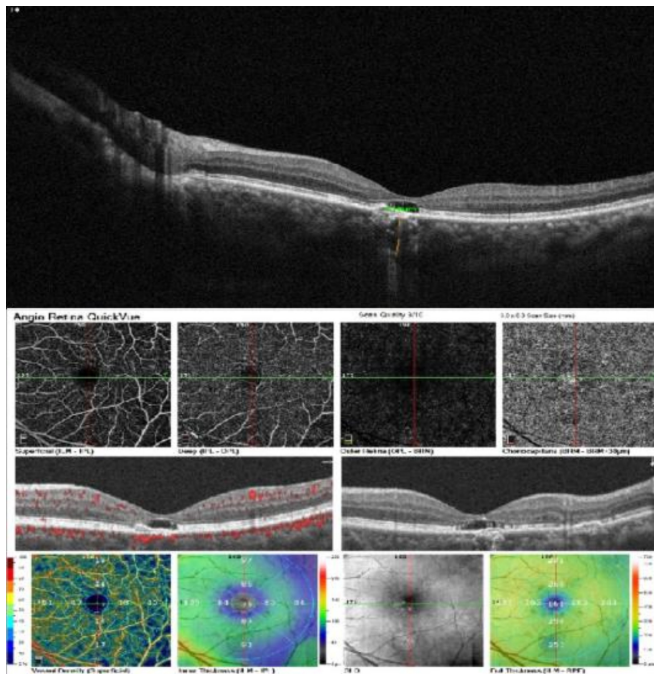


图2 OCT及OCTA图片 OCT可见黄斑区RPE层不规则抬高,少量视网膜下液,SFCT明显增厚,达319 μm ,OCTA示脉络膜新生血管组织。

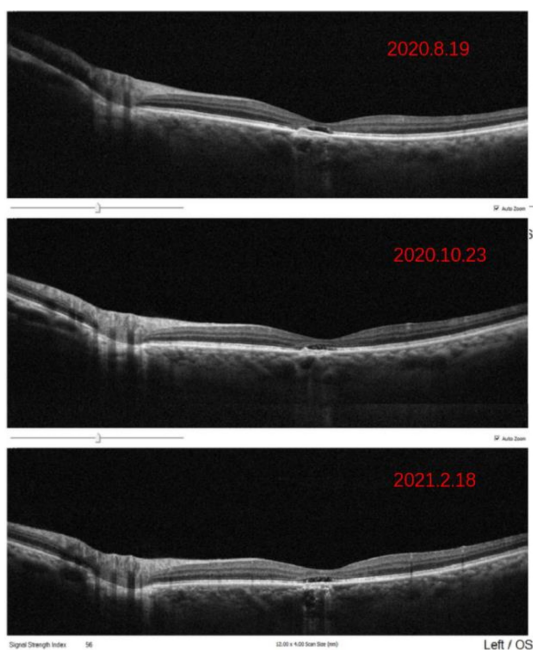


图3 治疗前后对比可发现RPE层逐渐趋于平伏,视网膜下液逐渐减少及SFCT明显降低。

述疾病的主流治疗方式均为抗VEGF药物,但其治疗效果往往具有很大差异。因此,准确的诊断疾病并给予适当的治疗至关重要。

当前PNV的发病机制尚不明确,既往研究结果表明阿柏西普作为多靶点的抗VEGF药物在治疗亚洲人群的厚脉络膜疾病中具有良好表现。部分报告指出在减少脉络膜厚度方面,多靶点的阿柏西普显著优于单靶点药物^[4]。阿柏西普通过抑制VEGF及其受体信号传递来降低眼内VEGF的水平,同时在VEGFR1/2/3、KIT、PDGFRB

等多个靶点发挥作用,从而显著抑制新生血管,减轻血管渗漏;同样康柏西普作为我国自主研发生产的多靶点药物,是一种人源化的VEGF受体抗体,属于重组融合蛋白,具有很强的亲和力,可以与VEGF-1各亚型及VEGF-B、胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)等结合,起到抗VEGF-A、VEGF-B的作用,此外还能通过改善脉络膜微循环,激活色素上皮酶来促进营养物质的输送,进一步使得感光细胞功能得到修复^[12]。当前认为脉络膜厚度调节机制为当病理条件下脉络膜毛细血管异常时,脉络膜基质中的高渗透性大分子积聚,从而引起水分子向脉络膜血管内积聚,导致脉络膜厚度增加。此外,液体也可从视网膜流经病变的RPE而逆流至脉络膜^[13]。而康柏西普与阿柏西普可能就是通过上述机制减轻了脉络膜厚度,促进了视力的恢复。本研究对玻璃体腔注射康柏西普与阿柏西普治疗PNV患者进行了回顾性分析。我们发现,两组患者在治疗后1、2、3mo视力逐渐改善,且相较于治疗前其BCVA均显著改善,差异均有统计学意义($P<0.001$),同时,CMT及SFCT均显著降低,两种药物均表现良好,上述数据在两组间的差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。通过进一步对比发现,虽然无论是阿柏西普组还是康柏西普组其BCVA在治疗后均较治疗前有了明显改善,但在治疗后1、3、6mo的结果比较时,并无明显的差别,通过对数据的再次分析发现是因为在A、B两组中分别有5、7眼出现了在第1mo注射药物后,BCVA在之后治疗过程中不见改善,这提示PNV患者在治疗到一定程度时可能会出现停滞的情况,Sartini等^[14]提出可以通过PDT的方法改善上述的情况。康柏西普既往在糖尿病视网膜病变、脉络膜新生血管、ARMD等多种疾病中显著抑制了新生血管的生长,因此本研究将其与阿柏西普进行对比研究,结果证明康柏西普及阿柏西普均能在短期内改善视力,同时有效诱导黄斑CMT及SFCT降低,均具有较高的安全性。

本研究存在一定的局限性:(1)该病发生率较低,临床患者数量相对较少,同时少部分患者由于注药次数过多带来的经济及心理负担过重而导致部分失访,可能会对结果产生一定影响;(2)我们研究的人群都是中国东北地区患者,由于地域及种族群体的限制可能会对药物治疗PNV的疗效产生影响,另外在诊断时尚未考虑到脉络膜厚度受到生理及病理因素的影响,生理上眼轴轴长、年龄与黄斑区的脉络膜厚度呈明显负相关^[15],在病理情况方面,当发生脉络膜低灌注相关眼病时,如青光眼和慢性肾脏疾病,SFCT变薄;而发生脉络膜高灌注相关的视网膜脉络膜病变,如CSCR、I型CNV等,SFCT则明显增加^[16-17]。这提示对于PNV的诊断标准可能需要进一步的完善。尽管如此,本研究结果仍表明玻璃体腔注射康柏西普及阿柏西普均可以起到改善厚脉络膜血管病变的解剖结构和视功能。希望在将来有更多的研究着眼于PNV治疗的研究。

参考文献

1 Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina* 2015;35(1):1-9

2 Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P, *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: definition, pathogenesis, diagnosis, and management. *Ophthalmology* 2018;125(5):708-724

3 Wong WM, Sun W, Vyas C, *et al.* Analysis of the pachychoroid phenotype in an Asian population: methodology and baseline study population characteristics. *Br J Ophthalmol* 2023;107(5):698-704

4 Jung BJ, Kim JY, Lee JH, *et al.* Intravitreal aflibercept and ranibizumab for pachychoroid neovascularopathy. *Sci Rep* 2019;9(1):2055

5 Matsumoto H, Hiroe T, Morimoto M, *et al.* Efficacy of treat-and-extend regimen with aflibercept for pachychoroid neovascularopathy and Type 1 neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62(2):144-150

6 杨平孙, 朱桢桢, 刘一帆. 玻璃体腔注射康柏西普与阿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* 2023;23(4):665-667

7 刘彩玲, 孙继超, 王瑞珠, 等. 康柏西普与阿柏西普治疗糖尿病视网膜病变的效果比较. *中国药物滥用防治杂志* 2023;29(5):854-857

8 Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, *et al.* Pachychoroid disease. *Eye* 2019;33(1):14-33

9 Ostrin LA, Harb E, Nickla DL, *et al.* IMI—the dynamic choroid: new insights, challenges, and potential significance for human myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023;64(6):4

10 Coscas G, Yamashiro K, Coscas F, *et al.* Comparison of exudative age-related macular degeneration subtypes in Japanese and French

patients: multicenter diagnosis with multimodal imaging. *Am J Ophthalmol* 2014;158(2):309-318. e2

11 Hata M, Yamashiro K, Ooto S, *et al.* Intraocular vascular endothelial growth factor levels in pachychoroid neovascularopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):292-298

12 Yang XC, Xu JB, Wang RL, *et al.* A randomized controlled trial of conbercept pretreatment before vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* 2016;2016:2473234

13 Yeung SC, Park JY, Park D, *et al.* The effect of systemic and topical ophthalmic medications on choroidal thickness: a review. *Br J Clin Pharma* 2022;88(6):2673-2685

14 Sartini F, Figus M, Casini G, *et al.* Pachychoroid neovascularopathy: a type-1 choroidal neovascularization belonging to the pachychoroid spectrum—pathogenesis, imaging and available treatment options. *Int Ophthalmol* 2020;40(12):3577-3589

15 Prousalis E, Dastiridou A, Ziakas N, *et al.* Choroidal thickness and ocular growth in childhood. *Surv Ophthalmol* 2021;66(2):261-275

16 Liu YC, Wang Y, Chen S. Detection of macular ganglion cell complex loss and correlation with choroidal thickness in chronic and recurrent central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol* 2023;16(4):579-588

17 Chung SE, Kang SW, Lee JH, *et al.* Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118(5):840-845