

Faricimab 治疗视网膜血管疾病相关黄斑水肿的研究进展

侯心怡¹, 王浩然¹, 代春华², 张靖², 辛梦², 管知新¹, 刘澍^{1,2}

引用:侯心怡,王浩然,代春华,等. Faricimab 治疗视网膜血管疾病相关黄斑水肿的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(8): 1267-1273.

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 2019WS333);滨州医学院科技计划项目(No.BY2020KJ56);滨州医学院教学改革与研究立项项目(No.JYKTLX202284)

作者单位:¹(264100)中国山东省烟台市,滨州医学院第二临床医学院;²(264100)中国山东省烟台市,滨州医学院烟台附属医院眼科

作者简介:侯心怡,本科,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:刘澍,硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. Liushu711009@163.com

收稿日期:2025-04-08 修回日期:2025-06-30

摘要

目前,玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物已成为治疗视网膜静脉阻塞和糖尿病视网膜病变等视网膜血管性疾病相关黄斑水肿的一线治疗方案,但存在治疗效果差异化、疗效持续性不足等局限性。作为应用于眼科的首个双特异性抗体药物, Faricimab 通过同时靶向 VEGF-A 和血管生成素-2(Ang-2)双通路,展现出良好的治疗效果。文章基于近年临床试验及真实世界研究数据,系统阐述了 Faricimab 治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)、视网膜静脉阻塞性黄斑水肿(RVO-ME)及难治性黄斑水肿的研究进展,并分别探讨其相较于其他抗 VEGF 药物的优势。同时,结合 Faricimab 的安全性特征及未来发展趋势,对其在视网膜血管性疾病黄斑水肿治疗领域的前景进行展望。文章旨在为临床优化治疗策略提供循证参考,助力降低黄斑水肿致盲风险。

关键词:Faricimab;糖尿病性黄斑水肿;视网膜静脉阻塞;难治性黄斑水肿;双特异性抗体

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.8.10

Research progress of Faricimab in the treatment of macular edema associated with retinal vascular diseases

Hou Xinyi¹, Wang Haoran¹, Dai Chunhua², Zhang Jing², Xin Meng², Guan Zhixin¹, Liu Shu^{1,2}

Foundation items: Medical and Health Technology Development Plan Project of Shandong Province (No.2019WS333); Science and

Technology Plan Project of Binzhou Medical University (No. BY2020KJ56); Teaching Reform and Research Project of Binzhou Medical University (No.JYKTLX202284)

¹Second Clinical Medical University, Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China

Correspondence to: Liu Shu. Second Clinical Medical University, Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China; Department of Ophthalmology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China. Liushu711009@163.com

Received:2025-04-08 Accepted:2025-06-30

Abstract

• Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents has become the primary treatment for macular edema associated with retinal vascular disease such as diabetic retinopathy and retinal vein occlusion, but there are limitations such as variable treatment efficacy and insufficient durability of therapeutic effects. As the first bispecific antibody applied in ophthalmic treatment, Faricimab achieves favorable outcomes by simultaneously targeting both VEGF-A and angiopoietin-2 (Ang-2) pathways. Based on evidence from recent clinical trials and real-world studies, this article reviews the research progress on Faricimab for the treatment of diabetic macular edema (DME), retinal vein occlusion-associated macular edema (RVO-ME) and refractory macular edema compared to the therapeutic effects of other agents. Additionally, based on Faricimab's safety characteristics and future potential, its therapeutic prospects for macular edema associated with retinal vascular diseases are discussed. This review aims to provide evidence-based references for optimizing clinical treatment strategies, thereby contributing to mitigating the risk of vision loss due to macular edema.

• KEYWORDS: Faricimab; diabetic macular edema; retinal vein occlusion; refractory macular edema; bispecific antibody

Citation: Hou XY, Wang HR, Dai CH, et al. Research progress of Faricimab in the treatment of macular edema associated with retinal vascular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(8): 1267-1273.

0 引言

随着经济条件改善及人口老龄化加剧,致盲性眼病已成为威胁全球视力健康的主要因素。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)和视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)作为常见的视网膜血管性眼病,需高度重视^[1]。DME可出现在糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的各个时期,是DR的严重并发症^[2]。一项涵盖22 896例糖尿病患者的全球研究显示,DR的患病率为34.6%,可导致进行性视力下降和永久性视功能损害^[3]。RVO是仅次于DR的第二位视网膜血管性疾病,约30%患者会继发黄斑水肿(macular edema, ME)。DME和RVO-ME均可导致不可逆性视力丧失,严重影响患者的生活质量,因此早期诊断、及时干预和规范化治疗具有重要的临床意义^[4-5]。

以单抗类药物[雷珠单抗(ranibizumab novartis)]和融合蛋白类药物[阿柏西普(aflibercept)、康柏西普(conbercept)]为代表的抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)制剂已成为治疗ME的主要方案,目前临床应用仍面临诸多挑战:治疗效果的差异化、疗效持续性不足、治疗负担重等。眼科首个获批的双特异性抗体药物Faricimab(商品名Vabysmo Roche)为临床治疗提供了新思路。Faricimab是一种人源化IgG1抗体,同时靶向VEGF-A和血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)两条通路(图1)。VEGF-A是促进血管生成和血管通透性增加的关键因子,Ang-2参与血管不稳定和炎症过程^[6-7],通过双向信号通路抑制, Faricimab能够稳定周细胞、减少渗漏和降低炎症反应,实现更稳定的治疗效果^[8-9]。本文将系统综述Faricimab的作用机制、临床试验结果及最新进展,并探讨该新型双通道靶向药物在眼科领域的应用前景及其潜在的临床价值。

1 ME与信号通路

ME的特征是黄斑区液体的病理性积聚,其机制复

杂,大多数情况与血-视网膜屏障功能障碍有关^[9]。其中,VEGF家族在视网膜血管疾病相关性ME的发病中发挥重要作用。VEGF-A作为关键介质,可显著促进血管新生并增加血管通透性。该因子由多种视网膜细胞分泌,包括周细胞、视网膜色素上皮细胞、星形胶质细胞和微血管内皮细胞^[10]。VEGF-A和受体结合可激活下游信号通路,如磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/AKT通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,介导血管内皮细胞增殖、迁移及血管通透性增加,发生ME^[11]。DME和RVO-ME患者玻璃体腔中除VEGF外,多种细胞因子和炎症因子的水平也明显升高,加剧视网膜组织缺血缺氧^[10,12]。在缺氧和VEGF-A的双重影响下,Ang-2表达上调:一方面增强内皮细胞对VEGF-A的敏感性,形成正反馈,协同驱动新生血管生成;另一方面竞争性结合Tie-2信号通路,降低周细胞稳定性,破坏血-视网膜屏障,加剧血管渗漏和炎症级联反应^[13]。对视网膜血管疾病相关性ME机制的深入研究,不仅可以加深对疾病进展过程的理解,更为靶向VEGF和Ang-2双通道治疗策略提供了理论依据。

2 Faricimab的研发背景

2.1 传统抗VEGF药物的局限性 尽管抗VEGF治疗已成为视网膜血管性ME的一线治疗方案,更新了以药物和激光治疗为主的传统方法^[14],但目前的治疗仍存在多方面的局限:(1)单纯抗VEGF药物作用时间短,疗效维持时间有限,ME易复发。频繁的眼内注射不仅给患者造成沉重的经济和心理压力,也增加了眼内感染、玻璃体出血等并发症的风险^[15-16]。(2)现有治疗在信号通路的靶向性方面存在局限。单克隆抗体类药物(如雷珠单抗)和融合蛋白类药物(如阿柏西普、康柏西普)仅阻断VEGF-A、VEGF-B、PlGF等信号通路,而视网膜血管性疾病的发生发展涉及多条信号通路的交互作用^[17],且长期应用单一靶点药物可能诱导代偿性通路激活,如Ang-2表达上调等,可能导致治疗耐受。此外,患者个体间存在的基因多

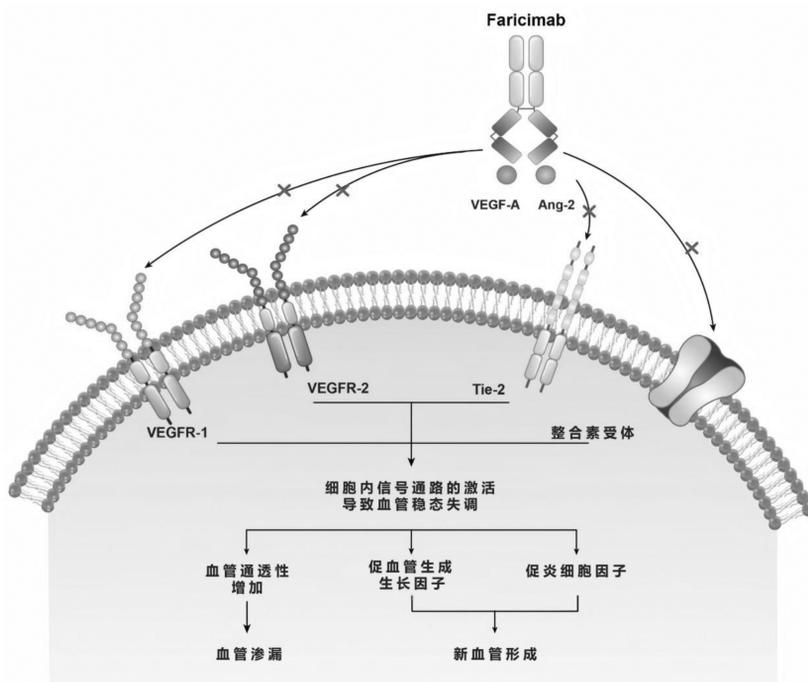


图1 Faricimab双通路作用机制图。

态性也可能影响药物反应性及持续性,需要进一步完善个体化治疗方案^[18]。

理想的治疗方案应该能够维持更久的药效、减少并发症且能够在多个关键信号通路上均发挥作用^[19-20]。在此背景下,同时靶向 VEGF 和 Ang-2 通路的双特异性抗体 Faricimab 为突破上述局限提供了新的思路^[21]。

2.2 双特异性抗体的突破 Faricimab 作为首个获批用于眼科治疗的双特异性抗体,其分子结构设计体现了显著的创新性。该药物通过 knob-and-hole 机制和 CrossMab CH1-CL 技术,具备能够同时且独立地结合 VEGF-A 和 Ang-2 的能力^[22]。Faricimab 分子中的 Fc 片段经过特殊改造,引入了 Triple-A 突变以减少系统性暴露,同时通过 P329G LALA 突变降低了与 Fc γ 受体的结合,从而降低了免疫系统激活的风险。这些分子改造显著提高了药物的安全性。在作用机制方面, Faricimab 通过多重途径发挥治疗作用:(1)阻断 VEGF-A 与 VEGFR-2 结合,抑制视网膜毛细血管内皮细胞的增殖、迁移。(2)通过特异性结合游离的 Ang-2,维持 Ang-1/Tie2 信号通路的活性,促进周细胞修复,减少血管内皮细胞的直接暴露,从而增强血管稳定性^[23]。研究显示,与单独抗 VEGF-A 或 Ang-2 相比, Faricimab 的双重抑制能有效减少视网膜、脉络膜新生血管的渗漏以及炎症反应^[24]。

3 临床研究进展

3.1 Faricimab 治疗 DME 的临床研究 YOSEMITE 和 RHINE 研究的综合分析:

(1) 研究设计与基本信息: YOSEMITE (NCT03622580) 和 RHINE (NCT03622593) 是两项设计相同的 III 期、随机、多中心、双盲、活性对照临床试验,旨在评估 Faricimab 在 DME 患者中的长期疗效和安全性^[7,25]。这两项研究共纳入 1 891 例 DME 患者,随机分为三组:1) Faricimab 6.0 mg, 每 8 wk 给药 1 次 (Q8W); 2) Faricimab 6.0 mg, 采用个体化给药方案 (PTI), 给药间隔可达 4-16 wk; 3) Aflibercept 2.0 mg, 每 8 wk 给药 1 次 (Q8W)。主要终点是第 56 wk 时最佳矫正视力 (BCVA) 相对于基线的平均变化。

(2) 主要疗效结果分析: 研究结果显示 (表 1): 1) 视力改善: 在第 56 wk 时, Faricimab Q8W 组、Faricimab PTI 组和 Aflibercept 组的 BCVA 平均改善分别为 10.7、11.6 和 10.9 个字母 (YOSEMITE 研究), 以及 11.8、10.8 和 10.3 个

字母 (RHINE 研究)。Faricimab 两个给药方案均达到了非劣效于 Aflibercept 的主要终点。2) 解剖学改善: Faricimab 组在中央视网膜厚度 (central subfield thickness, CST) 减少方面表现出更好的效果。在第 56 wk 时, Faricimab Q8W 组和 PTI 组的 CST 减少均显著大于 Aflibercept 组。3) 给药间隔: 在 Faricimab PTI 组中, 约 45% 的受试者在第 52 wk 时达到了 16 wk 给药间隔, 超过 70% 的受试者达到了 12 wk 或更长的给药间隔。4) 安全性: Faricimab 的整体安全性与 Aflibercept 相当, 未发现新的安全性问题。

(3) 解剖学效果深入分析: 为深入了解 Faricimab 的治疗机制, 研究者对 YOSEMITE 和 RHINE 试验的数据进行了进一步分析, 重点关注 Faricimab 对视网膜解剖结构的影响^[26]。一项评估 Faricimab 在 DME 治疗的研究中汇总了四项临床研究 (三项随机对照试验和一项观察性研究) 的数据, 涉及 2 168 例 DME 患者。研究结果显示, Faricimab 在减少视网膜内积液方面效果显著优于传统治疗 (46.84% vs 61.72%, $P < 0.00001$)。更值得注意的是, Faricimab 显著降低 CST, 与抗 VEGF 单药相比减少了 19.06 μm ($P = 0.003$), 基线至最终随访的 CST 改善程度也明显更优 (-203.43 μm vs -184.04 μm , $P = 0.00001$)。这些结果表明, Faricimab 作为双特异性抗 VEGF+Ang-2 药物, 可能通过其独特的作用机制提供更有效的视网膜积液控制, 尤其在某些 DME 患者群体中, 有望成为优化治疗策略的重要选择。

(4) 长期随访结果与临床意义: 2 a 随访结果进一步证实了 Faricimab 的长期疗效和安全性^[25]。在第 100 wk 时, Faricimab 维持了第 56 wk 时的视力改善, 并且在 Faricimab PTI 组中, 约 60% 的患者维持 16 wk 给药间隔, 近 80% 的患者维持 12 wk 或更长给药间隔。YOSEMITE 和 RHINE 试验结果表明, Faricimab 治疗 DME 时具有非劣效的视力改善、更好的解剖学改善、更久的给药间隔以及潜在的附加抗炎效果^[6,27]。在安全性方面, 尚未发现新的问题。Faricimab 为 DME 患者提供了一种更具临床价值的治疗选择。

3.2 Faricimab 治疗 RVO-ME 的临床研究

3.2.1 RVO-ME 的病理生理学研究 RVO 是多种原因引起的视网膜静脉部分或完全阻塞, 导致视网膜静脉系统血液回流障碍, 进而引发血管扩张、渗漏, 视网膜出血和水肿的疾病。根据病变血管的位置不同分为视网膜分支静脉

表 1 Faricimab 与传统抗 VEGF 药物治疗 DME 的疗效对比分析

| 疗效指标 | Faricimab | 传统抗 VEGF 药物 | Faricimab 优势体现 |
|--------------------|--------------------------|--------------------|----------------|
| BCVA 改善 (ETDRS 字母) | | | |
| YOSEMITE 研究 | Q8W: +10.7 PTI: +11.6 | Aflibercept: +10.9 | 非劣效, PTI 组略优 |
| RHINE 研究 | Q8W: +11.8 PTI: +10.8 | Aflibercept: +10.3 | 非劣效, 数值略优 |
| 给药间隔延长 | | | |
| ≥12 wk 间隔患者比例 | >70% | 通常 4-8 wk | 减少治疗负担 |
| ≥16 wk 间隔患者比例 | 约 45% | 罕见 | 显著延长治疗周期 |
| 解剖学改善 | | | |
| CST 减少效果 | 显著大于对照组 | 标准改善 | 更优解剖学控制 |

阻塞(BRVO)和视网膜中央静脉阻塞(CRVO)^[14-15],二者均可损害患者的视功能。最新研究揭示了RVO发生后的级联反应过程:初期表现为血管内皮细胞(endothelial cell, EC)凋亡,随后出现代偿性细胞增生及视网膜水肿消退;晚期表现为持续的周细胞丢失以及EC凋亡和增殖失衡。这个过程涉及多个信号通路的参与^[28],其中,Ang-2/Tie2信号通路的变化与RVO-ME具有较强的相关性。生理状态下,Ang-1通过激活Tie2受体维持血管内皮稳定性,抑制炎症和渗漏。Ang-2作为Ang-1的拮抗剂,在RVO发生时水平明显升高,竞争性结合Tie-2受体,导致周细胞凋亡、内皮细胞失稳、血管通透性增加,同时引发炎症介质渗漏,与VEGF发挥协同作用,血-视网膜屏障受损,发生并加剧ME。

3.2.2 Ⅲ期BALATON和COMINO研究 BALATON(NCT04740905)和COMINO(NCT04740931)是两项评估Faricimab在RVO患者中疗效和安全性的Ⅲ期、随机、多中心、双盲、活性对照临床试验^[29]。BALATON试验针对BRVO患者,而COMINO试验针对CRVO和半视网膜静脉阻塞(HRVO)患者。这两项研究的设计类似,共纳入1282例RVO患者(BALATON:553例;COMINO:729例)。患者被随机分为两组:(1)Faricimab 6.0 mg,前6 mo每4 wk给药1次,之后采用个体化给药方案(PTI),给药间隔可达4-16 wk;(2)Aflibercept 2.0 mg,前6 mo每4 wk给药1次,之后每8 wk给药1次。主要终点是第24 wk时BCVA相对于基线的平均变化。

BALATON和COMINO两项Ⅲ期临床试验的24 wk研究表明Faricimab在RVO-ME患者的治疗中展现了良好的疗效和安全性^[30]。结果显示,两项研究均达到了主要终点(视力改善和CST厚度减少),Faricimab在视力改善方面不劣于Aflibercept。BALATON研究中,Faricimab组和Aflibercept组的BCVA分别提高了16.9和17.5个ETDRS字母;COMINO研究中分别提高了16.9和17.3个字母。两组在CST减少方面相似。值得注意的是,在预设的探索性分析中,Faricimab组比Aflibercept组有更多患者在24 wk时达到黄斑渗漏消失(BALATON:33.6% vs 21.0%;COMINO:44.4% vs 30.0%),表明Faricimab的双重机制可能具有额外的血管稳定效果。安全性方面,Faricimab耐受性良好,安全特性与Aflibercept相当,两组眼部和全身不良事件发生率相似。研究结论支持Faricimab作为RVO-ME治疗的有效选择。

BALATON和COMINO试验的72 wk结果,再次评估了Faricimab对RVO-ME患者的疗效、持久性和安全性^[31]。研究设计为两部分:前24 wk患者随机分配接受Faricimab 6.0 mg或Aflibercept 2.0 mg每4 wk 1次(Q4W)治疗;24-72 wk所有患者接受Faricimab按照修改后的延长治疗间隔(T&E)方案给药,根据视网膜中央厚度和最佳矫正视力变化调整给药间隔(每4-16 wk)。主要结果显示:24 wk时获得的视力改善和视网膜中央厚度减少在72 wk时得到维持,BALATON研究(BRVO)中,接受Faricimab的患者平均视力提高18.1个字母,Aflibercept转Faricimab组提高18.8个字母;COMINO研究(CRVO/

HRVO)分别提高16.9和17.1个字母。在两项研究中,超过45%的患者在第68 wk时达到≥每12 wk给药1次,表明Faricimab具有良好的治疗持久性。在安全性方面,Faricimab耐受性良好,安全特征与先前在DME和新生血管性年龄相关性黄斑变性中的表现一致。这些结果证明Faricimab在RVO-ME患者中表现出持续的疗效和良好的安全性,有望通过延长给药间隔显著减轻患者的治疗负担。

3.2.3 Faricimab治疗RVO-ME的优势 Faricimab通过靶向Ang-2和VEGF-A发挥双靶点协同效应,在稳定血管内皮、抑制炎症和重建血-视网膜内屏障的同时,有效减少了血管渗漏和ME,延缓了疾病的进展。在RVO-ME的治疗中具有以下潜在优势:(1)非劣性的视力改善:Faricimab在视力改善方面不劣于现有的Aflibercept标准治疗。(2)快速且持久的解剖学改善:Faricimab可以快速减少CST,并在大多数患者中实现ME的完全消退。这种效果可以持续到72 wk。(3)更长的给药间隔:采用个体化给药方案(PTI)时,大部分患者可以实现12 wk或更长的给药间隔,暗示这一新疗法有望降低患者就诊次数。(4)血管稳定作用:该药通过下调Ang-2的活性,可增强周细胞及血管内皮细胞稳定性,减少血管渗漏。(5)安全性优良:目前临床资料显示,该药安全性符合以往此类患者的研究结果,没有新的不良事件发生。(6)抗炎效果:该药可降低ICAM-1、IL-6等炎症因子,抑制炎症反应。综上所述,Faricimab在保持良好治疗效果的同时,可以显著减少治疗次数,为RVO-ME患者提供了新的治疗选择。但要全面评估其在RVO-ME治疗中的作用,还需要等待大型临床试验的完整结果以及更长期的追踪数据。

3.3 Faricimab治疗难治性ME的临床效果

3.3.1 难治性ME的定义及特征 在视网膜血管性疾病中,难治性ME通常定义为经过规范的抗VEGF治疗后,视网膜水肿持续存在或反复发作。研究显示,许多患者对现有抗VEGF药物,包括雷珠单抗(ranibizumab,0.5 mg)、贝伐单抗(bevacizumab,1.25 mg)或阿柏西普(aflibercept,2.0 mg)的治疗反应不佳^[32]。这类患者往往表现出以下特征:ME持续存在和/或反复复发、玻璃体黄斑交界面异常、药物治疗无效或短期复发等。

3.3.2 难治性ME的治疗进展 BOULEVARD试验的亚组分析特别关注了既往抗VEGF治疗反应不佳的视网膜血管疾病相关性ME患者。在61例既往治疗无效的患者中,接受Faricimab 6.0 mg治疗的患者在24 wk时获得了显著的视力改善(+9.6个字母),优于对照组(+8.3个字母)。更重要的是,在视网膜解剖学结构改善方面,Faricimab组中87.0%患者达到CST≤325 μm的治疗目标,而对照组仅为53.6%^[7],这为难治性ME患者提供了新的治疗策略。

YOSEMITE和RHINE研究数据的后期分析显示,在既往抗VEGF治疗效果不佳的患者中,Faricimab表现出独特的优势。研究发现,这类患者在接受Faricimab治疗后,视网膜内液的完全消退率显著提高,且维持时间更长。具体表现为:(1)视网膜水肿控制:Faricimab组达到首次无

DME的中位时间显著短于对照组。(2)视网膜内液消退:约48%的患者在治疗48 wk时达到完全无视网膜内液的状态。(3)治疗间隔:超过70%的患者能够维持12 wk或更长的给药间隔^[26]。

3.3.3 真实世界的治疗经验 近期真实世界的研究数据进一步证实了Faricimab在治疗难治性ME患者中的显著临床价值。视网膜下液(subretinal fluid,SRF)和视网膜内液(intraretinal fluid,IRF)是DME的重要生物标志物之一,积液通常与较差的视力预后相关。研究表明,对于既往多种抗VEGF药物治疗效果不佳的患者,转换为Faricimab治疗后,黄斑中央厚度较基线显著降低,顽固性组从基线时的 $417.13\pm 55.75\ \mu\text{m}$ 降至6 mo时的 $300.39\pm 39.39\ \mu\text{m}$ ($P<0.001$)。约39%的患者在治疗终点达到完全的积液消退,这一结果优于历史数据^[33]。

在难治性DME的治疗方面,El-Badawi团队专门针对既往阿柏西普2 mg治疗反应不佳的DME患者群体进行了一项重要的回顾性单中心研究。该研究纳入了患者50例62眼,这些患者此前接受过大量抗VEGF治疗(平均 17.3 ± 10.7 次注射),且至少接受过6次4 wk间隔的阿柏西普2 mg注射,但仍存在治疗反应不佳(定义为阿柏西普负荷剂量后CST $>325\ \mu\text{m}$ 或较最佳CST增加 $>20\%$ 且治疗间隔 ≤ 8 wk)。该研究对这类患者进行4次Faricimab负荷剂量(4 wk间隔)治疗后,转为延长间隔治疗模式(treat-and-extend)。研究结果显示,12 mo后,53.2%的患者达到了 ≥ 8 wk治疗间隔。患者群体的CST从基线的 $406.4\pm 105.9\ \mu\text{m}$ 显著降低至最终随访时的 $343.1\pm 117.5\ \mu\text{m}$ ($P=0.020$)。有12.9%的患者在最终随访时视力提高 ≥ 10 个字母。整体研究人群的视力从基线时 67.6 ± 11.8 个字母维持至最终随访时的 68.7 ± 14.6 个字母($P=0.572$)。治疗间隔从基线的 6.5 ± 1.8 wk显著延长至最终的 9.2 ± 3.2 wk($P<0.001$),平均每位患者接受 7.92 ± 2.53 次Faricimab注射。在安全性方面,总计491次注射中仅观察到2例既往前葡萄膜炎复发,且局部类固醇治疗后有效,无新的安全性信号出现。该研究表明,对于阿柏西普治疗反应不佳的DME患者,Faricimab具有显著疗效,能够维持视力、改善解剖学结构并延长治疗间隔^[34]。

总体而言,来自临床实践的真实世界研究数据充分证实,Faricimab在难治性DME的治疗中能同时实现显著的解剖学改善和视功能提升,并且能在保证安全性的同时有效减轻患者的治疗负担,但进一步的研究需要更大的样本量和更长的随访时间来验证。

3.3.4 影响Faricimab疗效的患者特征分析 基于现有临床研究数据,以下患者特征可能影响Faricimab的治疗效果,有机会为临床个体化治疗提供参考:(1)疾病活动度与解剖学特征:Faricimab在视网膜水肿控制方面展现出的优势与患者基线疾病特征密切相关,Faricimab组达到首次无DME的中位时间显著短于对照组^[26]。此外,存在SRF、IRF的患者对Faricimab的反应可能更为敏感,这可能与其双靶点抑制机制更有效地控制血管渗漏有关。(2)既往抗VEGF治疗反应性:根据YOSEMITE和RHINE研究的亚组分析,既往抗VEGF治疗反应性是影响

Faricimab疗效的重要因素。研究发现,既往抗VEGF治疗效果不佳的难治性ME患者在接受Faricimab治疗后,视网膜内液的完全消退率显著提高,且维持时间更长^[26],提示多信号通路抑制为临床治疗难治性病例提供了新的治疗方向。

3.4 Faricimab的安全性特征与潜在风险评估 基于YOSEMITE、RHINE、TENAYA和LUCERNE等关键临床试验的安全性数据,Faricimab的不良反应谱与传统抗VEGF药物基本相似。常见眼部不良反应包括结膜下出血、眼压升高、玻璃体混浊和飞蚊症。在全身不良反应方面,临床试验数据显示Faricimab组的全身不良事件发生率与阿柏西普组无显著差异,高血压和动脉血栓栓塞事件的发生率未超过预期背景风险^[7,25]。

然而,由于其双靶点抑制的独特机制和相对较近的上市时间,当前的安全性数据主要来自相对短期的临床试验(最长2 a),对于眼内炎、视网膜血管并发症等罕见不良事件和长期安全性的评估仍需更多时间和更大样本量的研究。持续的上市后监测对于全面评估其安全性特征至关重要,临床医生在使用时应建立适当的监测体系并保持谨慎态度^[35]。

4 未来发展趋势

4.1 多靶点协同治疗策略 当前研究发现,视网膜血管疾病性ME的发病机制涉及多个信号通路。除VEGF、PIGF和Ang-1/2/Tie 2外,研究者正在探索其他潜在的包括酪氨酸激酶信号通路等治疗靶点,OPT-302作为VEGF-C和VEGF-D的抑制剂,在联合现有抗VEGF药物治疗时显示出协同效应^[36-37],这提示未来可能需要考虑更全面的多靶点治疗策略。

4.2 给药系统的创新 目前新的给药系统的研发也正在积极推进,以降低频繁注射带来的负担。例如PDS(Port Delivery System)的研究为持续性给药提供了新的思路。这种创新的超长效联合缓释装置或与Faricimab的长效特性形成互补,为患者的治疗提供更多选择^[38]。

4.3 人工智能与精准医疗整合 利用AI技术分析ME治疗过程OCT及OCTA生物标志物(biomarker)的影像学变化,有助于疾病的早期诊断和治疗。研究表明,OCT及OCTA可显示视网膜的微小变化(如视网膜厚度、视网膜内层高反射点、视网膜内液容积和位置等)以及脉络膜的厚度和血流变化,有助于预测各类ME的进展和治疗效果^[39],早期负荷使用Faricimab治疗有可能改善患者的长期预后,但这尚需大量临床试验证据^[40]。围绕这些发现也为制定更精准的个体化治疗方案提供了依据。

5 结论与展望

Faricimab作为眼科首个双特异性抗体药物,同时靶向VEGF-A和Ang-2两条信号通路,对视网膜血管疾病性ME实现了更全面的控制。多项III期临床试验结果证实,Faricimab核心作用主要体现在以下方面:(1)疗效显著。视网膜积液得到有效控制,视网膜解剖学结构显著改善,特别是针对难治性ME患者,Faricimab能够实现更快地水肿消退和更显著地视力改善;(2)效果持久。给药间隔的延长,不仅有益于提高患者依从性、减少并发症,还

有望降低直接医疗成本、优化医保资金分配^[41-42]; (3) 可保持与现有抗 VEGF 药物相当的安全性。

结合既往研究结果,本文通过对真实世界研究数据的系统性分析,为 Faricimab 在难治性 ME 的应用方面提供了更为充分的循证医学支持。未来, Faricimab 可以在多靶点协同治疗策略的开发、给药途径的创新以及针对难治性 ME 患者的高剂量治疗模式等方面进行探索,以期推动在眼科治疗领域的创新发展。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 侯心怡论文选题与修改,初稿撰写;王浩然、代春华、张靖、辛梦、管知新文献检索,数据分析;刘澍选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Moon BH, Kim Y, Kim SY. Twenty years of anti-vascular endothelial growth factor therapeutics in neovascular age-related macular degeneration treatment. *Int J Mol Sci*, 2023,24(16):13004.
- [2] 袁小婷, 黄娇, 程晓娟, 等. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(1):82-87.
- [3] Im JHB, Jin YP, Chow R, et al. Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*, 2022,67(4):1244-1251.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组, 匡洪宇. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021年版). *中华糖尿病杂志*, 2021,13(11):1026-1042.
- [5] Zhong YY, Tang C, Zhang LY, et al. Dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(10):1837-1842.
- [6] PenhaFM, Masud M, Khanani ZA, et al. Review of real-world evidence of dual inhibition of VEGF-A and ANG-2 with faricimab in NAMD and DME. *Int J Retina Vitreous*, 2024,10(1):5.
- [7] Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*, 2022,399(10326):729-740.
- [8] 魏新丽, 胡可可, 杜昱如, 等. 新型双特异性单抗 Faricimab 治疗糖尿病性黄斑水肿及年龄相关性黄斑变性的研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(10):1677-1682.
- [9] Haydinger CD, Ferreira LB, Williams KA, et al. Mechanisms of macular edema. *Front Med (Lausanne)*, 2023,10:1128811.
- [10] Khan SM, Liu XX, Nath S, et al. A global review of publicly available datasets for ophthalmological imaging: barriers to access, usability, and generalisability. *Lancet Digit Health*, 2021,3(1):e51-e66.
- [11] Avrutsky MI, Chen CW, Lawson JM, et al. Caspase-9 inhibition confers stronger neuronal and vascular protection compared to VEGF neutralization in a mouse model of retinal vein occlusion. *Front Neurosci*, 2023,17:1209527.
- [12] Tang Y, Cheng Y, Wang S, et al. Review: the development of risk factors and cytokines in retinal vein occlusion. *Front Med (Lausanne)*, 2022,9:910600.
- [13] Rämö JT, Kim LA, Stryjowski T, et al. Targeting the Tie-2

receptor with faricimab in central serous chorioretinopathy: a case series motivated by a genetic finding. *Am J Ophthalmol*, 2025,269:246-254.

[14] 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业委员会, 赵明威, 等. 中国视网膜静脉阻塞临床诊疗路径专家共识. *中华眼底病杂志*, 2024,40(3):175-185.

[15] Rowe LW, Ciulla TA. Long-acting delivery and therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther*, 2024,24(8):799-814.

[16] Ramin S, Rostami F, Ahmadi H, et al. Vision-related quality of life in patients with retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*, 2024,44(1):114.

[17] Agostini H, Abreu F, Bauml CR, et al. Faricimab for neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: from preclinical studies to phase 3 outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(11):3437-3451.

[18] Kazantzis D, Machairoudia G, Kroupis C, et al. Complete blood count-derived inflammation indices and retinal vein occlusion: a case-control study. *Ophthalmol Ther*, 2022,11(3):1241-1249.

[19] Babel A, Chin EK, Almeida D. Interventional retrospective case series of patients undergoing treatment intervals of more than twenty-four (24) weeks with faricimab. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2025,2025:8843375.

[20] Fasler K, Muth DR, Cozzi M, et al. Dynamics of treatment response to faricimab for diabetic macular edema. *Bioengineering (Basel)*, 2024,11(10):964.

[21] Nicolò M, Ferro Desideri L, Vagge A, et al. Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021,30(3):193-200.

[22] Surowka M, Schaefer W, Klein C. Ten years in the making: application of CrossMab technology for the development of therapeutic bispecific antibodies and antibody fusion proteins. *MAbs*, 2021,13(1):1967714.

[23] DowneyL, Sivaprasad S, Chhabra R, et al. Dual pathway inhibition with faricimab for previously treated neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular oedema: guidance from a UK panel of retina specialists. *Eye (Lond)*, 2024,38(16):3077-3086.

[24] Canonica J, Foxtton R, Garrido MG, et al. Delineating effects of angiopoietin-2 inhibition on vascular permeability and inflammation in models of retinal neovascularization and ischemia/reperfusion. *Front Cell Neurosci*, 2023,17:1192464.

[25] Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*, 2022,399(10326):741-755.

[26] Lim JI, Amador MJ, Dhoot DS, et al. Anatomic control with faricimab versus aflibercept in the YOSEMITE/RHINE trials in diabetic macular edema. *Ophthalmol Retina*, 2025;S2468-S6530(25)00049-1.

[27] Nichani PAH, Popovic MM, Mihalache A, et al. Efficacy and safety of intravitreal faricimab in neovascular age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Ophthalmologica*, 2024,247(5-6):355-372.

[28] Qu S, Zou Y, Yang L, et al. The progress of assessment methods and treatments of neovascular glaucoma secondary to central retinal vein occlusion. *Front Med (Lausanne)*, 2024,10:1280776.

- [29] Hattenbach LO, Abreu F, Arrisi P, et al. BALATON and COMINO: phase III randomized clinical trials of faricimab for retinal vein occlusion: study design and rationale. *Ophthalmol Sci*, 2023, 3(3): 100302.
- [30] Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, et al. Efficacy and safety of faricimab for macular edema due to retinal vein occlusion: 24-week results from the BALATON and COMINO trials. *Ophthalmology*, 2024, 131(8):950-960.
- [31] Danzig CJ, Dinah C, Ghanchi F, et al. Faricimab treat-and-extend dosing for macular edema due to retinal vein occlusion: 72-week results from the BALATON and COMINO trials. *Ophthalmol Retina*, 2025:S2468-S6530(25)00104-6.
- [32] You QS, Gaber R, Meshi A, et al. High-dose high-frequency aflibercept for recalcitrant neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2018, 38(6):1156-1165.
- [33] Chakraborty D, Das S, Maiti A, et al. Clinical evaluation of faricimab in real-world diabetic macular edema in India- a multicenter observational study. *Clin Ophthalmol*, 2025, 19:269-277.
- [34] El-Badawi K, Scrivens B, Eke O, et al. Twelve-month outcomes of faricimab for patients with sub-optimally responsive diabetic macular oedema: a retrospective single-centre study. *Clin Ophthalmol*, 2025, 19: 1583-1591.
- [35] Liu CY, Li SZ, Wang ZY, et al. Safety profile of faricimab: a multi-source pharmacovigilance analysis using FAERS and JADER. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2025, 26(1):82.
- [36] Patel P, Sheth V. New and innovative treatments for neovascular age-related macular degeneration (nAMD). *J Clin Med*, 2021, 10(11):2436.
- [37] Hussain RM, Shaukat BA, Ciulla LM, et al. Vascular endothelial growth factor antagonists: promising players in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:2653-2665.
- [38] Wykoff CC, Campochiaro PA, Pieramici DJ, et al. Pharmacokinetics of the port delivery system with ranibizumab in the ladder phase 2 trial for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11(5):1705-1717.
- [39] 李洋, 解颖, 董志军. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿中 OCT 生物标志物的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024, 24(6):912-916.
- [40] Chaudhary V, Mar F, Amador MJ, et al. Emerging clinical evidence of a dual role for Ang-2 and VEGF-A blockade with faricimab in retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2025, 263(5): 1239-1247.
- [41] Yanagi Y, Tsujimura J, Ohno S, et al. Cost-effectiveness analysis of bispecific antibody faricimab for treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema in Japan. *J Med Econ*, 2025, 28(1):448-459.
- [42] Diack C, Avery RL, Cheung CMG, et al. Ocular pharmacodynamics of intravitreal faricimab in patients with neovascular age-related macular degeneration or diabetic macular edema. *Transl Vis Sci Technol*, 2024, 13(11):13.