·临床报告·

阿柏西普和雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效

吴 兵,孙 峰,杨学龙

引用:吴兵,孙峰,杨学龙. 阿柏西普和雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效. 国际眼科杂志 2023;23(8):1395-1398

作者单位:(211300)中国江苏省南京市,江苏大学附属南京市高淳人民医院眼科
作者简介:吴兵,毕业于南京医科大学,硕士,副主任医师,研究方向:白内障、新生血管性眼病的基础与临床研究。
通讯作者:吴兵. anywubing@qq.com
收稿日期:2023-03-04 修回日期:2023-06-26

摘要
目的:比较阿柏西普和雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)的疗效。
方法:前瞻性随机对照试验。纳入 2020-06/2021-09 于我院确诊的非增殖期糖尿病视网膜病变合并 DME 的患者 35 例 60 眼,均采用 3+PRN 方案行玻璃体腔注射治疗,其中 17 例 30 眼接受阿柏西普治疗(阿柏西普组),18 例 30 眼接受雷珠单抗治疗(雷珠单抗组)。随访 12mo,观察两组患者中心凹厚度(CMT)和最佳矫正视力(BCVA)情况,记录玻璃体腔注射次数和并发症发生情况。
结果:治疗后 1、3、6、12mo,阿柏西普组 CMT 和 BCVA 均明显优于雷珠单抗组(均 $P<0.001$)。随访期间,阿柏西普组玻璃体腔注射次数少于雷珠单抗组(4.23±0.86 次 *vs* 6.40±0.97 次,$P<0.05$),两组患者均未出现药物相关不良反应、眼内感染、血管栓塞等严重并发症。
结论:阿柏西普和雷珠单抗治疗 DME 均具有明确的疗效和安全性,相较于雷珠单抗,阿柏西普可能是 DME 患者更有效和方便的治疗选择。
关键词:阿柏西普;雷珠单抗;糖尿病性黄斑水肿;中心凹厚度;最佳矫正视力
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.30

Efficacy of Aflibercept and Ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema

Bing Wu, Feng Sun, Xue-Long Yang

Department of Ophthalmology, Nanjing Gaochun People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Bing Wu. Department of Ophthalmology, Nanjing Gaochun People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China. anywubing@qq.com
Received:2023-03-04 Accepted:2023-06-26

Abstract
• AIM: To compare the efficacy of aflibercept and ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema (DME).
• METHODS: Prospective randomized controlled trial. A total of 35 patients (60 eyes) with non-proliferative diabetic retinopathy complicated with DME confirmed in our hospital from June 2020 to September 2021 were included. Intravitreal injection was performed using the 3+PRN protocol in all cases, of which 17 cases (30 eyes) received aflibercept treatment (aflibercept group) and 18 cases (30 eyes) received ranibizumab (ranibizumab group). The two groups were followed up for 12mo, observing the central macular thickness (CMT) and the best corrected visual acuity (BCVA) of the two groups, and recording the number of intravitreal injections and the occurrence of complications.
• RESULTS: After treatment, CMT and BCVA in the aflibercept group were significantly better than that in the ranibizumab group at 1, 3, 6 and 12 mo (all $P<0.001$). During the follow-up period, the number of intravitreal injections in the aflibercept group was lower than that in the ranibizumab group (4.23±0.86 *vs.* 6.40±0.97, $P<0.05$), there were no serious complications such as drug-related adverse reactions, intraocular infection, and vascular embolism in either group.
• CONCLUSION: Both aflibercept and ranibizumab have clear efficacy and safety in the treatment of DME, and aflibercept may be a more effective and convenient treatment option than ranibizumab for DME patients.
• KEYWORDS: Aflibercept; Ranibizumab; diabetic macular edema; central macular thickness; best corrected visual acuity

Citation: Wu B, Sun F, Yang XL. Efficacy of Aflibercept and Ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi*(*Int Eye Sci*) 2023;23(8):1395-1398

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)患者约占糖尿病患者的 1/4~1/3,是糖尿病常见并发症之一。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)主要病理机制为高血糖致视网膜内血管壁细胞结构、功能变化,血管通透性增加、渗漏致黄斑部视网膜水肿。早期 DME 无明显症状,随着病情的进展,常导致视力受损。传统的 DME 治疗方法包括基础疾病控制、视网膜激光治疗、玻璃体视网膜手术等。近年研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)与 DME 的发生发展密切相关,抗 VEGF 药物可阻止 VEGF 的作用,降低血管通透性,减少黄斑水肿,达到改善视力的目的。目前,

抗 VEGF 药物已成为 DME 治疗的一线方案,被广泛应用于治疗 DME 和其他视网膜新生血管性病变。雷珠单抗和阿柏西普是临床常用的抗 VEGF 药物,目前尚无充分的证据证明哪种药物更适合于 DME 治疗。本研究旨在比较阿柏西普和雷珠单抗治疗 DME 的效果和药物经济学方面是否存在差异,为临床选择治疗方案提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象　前瞻性随机对照试验。纳入 2020-06/2021-09 于我院确诊的非增殖期糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy,NPDR)合并 DME 的患者 35 例 60 眼。纳入标准:符合美国眼科协会(AAO)糖尿病视网膜病变临床指南(2019)中关于 DR 和 DME 的诊断标准[1]。排除标准:(1)视网膜静脉阻塞、湿性年龄相关性黄斑变性、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、渗出性视网膜炎等引起的黄斑水肿;(2)增殖期糖尿病视网膜病变患者;(3)晶状体混浊影响光学相干断层扫描(OCT)检查;(4)合并其他全身性疾病如高血压、慢性肾病、免疫系统疾病及长期服用慢性病药物者。将纳入患者随机分为两组,雷珠单抗组 18 例 30 眼接受玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,其中男 9 例 14 眼,女 9 例 16 眼,平均年龄 62.77±10.13 岁,糖尿病病程 7.33±1.80a;阿柏西普组 17 例 30 眼接受玻璃体腔注射阿柏西普治疗,其中男 10 例 17 眼,女 7 例 13 眼,平均年龄 63.2±9.79 岁,糖尿病病程 6.17±1.88a。两组患者性别构成、年龄、糖尿病病程等一般资料比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.267$,$P=0.605$;$t=0.168$,$P=0.867$;$t=0.614$,$P=0.542$)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,符合医学伦理要求,经南京市高淳人民医院医学伦理委员会审查备案。纳入患者均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法　纳入患者玻璃体腔注射均采用 3+PRN 方案进行,先初始 3 针治疗,每次间隔 4wk,后根据观察指标决定是否再次行玻璃体腔注射。玻璃体腔再注射标准:OCT 检查提示黄斑水肿持续存在,中心凹厚度(central macular thickness,CMT)不变或较前次检查增加 50μm 以上。玻璃体腔注射方法:术前 3d 常规使用 0.5%左氧氟沙星滴眼液点眼,每天 4 次。术前常规散瞳、消毒铺巾、开睑,两组患者分别取雷珠单抗注射液 0.5mg(0.05mL)或阿柏西普眼内注射溶液 2mg(0.05mL)自角膜缘后 4mm 处,避开血管区,斜穿巩膜板层后垂直于眼球中心刺入玻璃体中央,注入药物后缓慢拔除注射器,棉签压迫注射点 30s,术眼涂加替沙星眼用凝胶。术后使用 0.5%左氧氟沙星滴眼液点眼 3d,每天 4 次。两组患者均于治疗后 3mo 复查视网膜荧光造影,根据造影结果确定激光治疗指征,本研究纳入患者中 13 眼行局灶光凝(均为中度 NPDR 患者),8 眼行全视网膜光凝(均为重度 NPDR 患者,分象限间隔 1wk 进行治疗)。10 眼行白内障手术。

1.2.2 观察指标　分别于首次玻璃体腔注射治疗前 1d,治疗后 1、3、6、12mo 观察并记录 CMT 和最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)情况,为避免操作误差,检查由同一位技师进行。随访 12mo,记录两组患者玻璃体腔注射次数及并发症发生情况。

统计学分析:采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数±标准差表示,两组间年龄、病程、玻璃体腔注射次数比较采用独立样本 t 检验;两组间不同时点 CMT、BCVA 比较采用双因素重复测量方差分析,组内不同时点两两比较采用 LSD-t 检验,相同时点两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用频数表示,两组间性别构成比较采用卡方检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 CMT 比较　两组患者治疗前后 CMT 比较,差异有统计学意义($F_{时间}=676.161$,$F_{组间}=21.379$,$F_{时点\times组间}=22.286$,均 $P<0.001$),见表 1。治疗前,两组患者 CMT 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1、3、6、12mo,阿柏西普组 CMT 均明显低于雷珠单抗组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。两组患者治疗后 1、3、6、12mo 的 CMT 均明显低于治疗前,治疗后 3、6、12mo 的 CMT 均明显低于治疗后 1mo,治疗后 6、12mo 的 CMT 均明显低于治疗后 3mo,治疗后 12mo 的 CMT 均明显低于治疗后 6mo,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较　两组患者治疗前后 BCVA 比较,差异有统计学意义($F_{时间}=521.031$,$P_{时间}<0.001$;$F_{组间}=22.018$,$P_{组间}<0.001$;$F_{时点\times组间}=6.298$,$P_{时点\times组间}=0.002$),见表 2。治疗前,两组患者 BCVA 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1、3、6、12mo,阿柏西普组 BCVA 均明显优于雷珠单抗组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。两组患者治疗后 1、3、6、12mo 的 BCVA 均明显优于治疗前,治疗后 3、6、12mo 的 BCVA 均明显优于治疗后 1mo,治疗后 6、12mo 的 BCVA 均明显优于治疗后 3mo,治疗后 12mo 的 BCVA 均明显优于治疗后 6mo,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者玻璃体腔注射次数比较　随访期间,阿柏西普组玻璃体腔注射次数(4.23±0.86 次)明显少于雷珠单抗组(6.40±0.97 次),差异有统计学意义($t=9.17$,$P<0.001$),表明与雷珠单抗相比,阿柏西普治疗 NPDR 合并 DME 时需要重复注射的次数更少,治疗间隔也更长。

2.4 两组患者并发症情况　纳入患者中 7 眼玻璃体腔注射后 1d 眼压较注射前升高 8mmHg 以上,其中 5 眼未超过正常眼压高界值,2 眼超过正常眼压 3mmHg,未处理自行恢复。随访期间,两组患者均未出现药物相关不良反应、眼内感染、血管栓塞等严重并发症。

3 讨论

VEGF 家族有多种亚型,其中仅 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子(PIGF)在血管新生和渗漏中发挥主要作用[2]。VEGF-A、VEGF-B 和 PIGF 主要通过与 VEGFR-1 D2、VEGFR-2 D2 和 VEGFR-2 D3 结合而参与血管新生和渗漏过程[3-4]。阿柏西普和雷珠单抗均是抗 VEGF 药物,均可通过阻断 VEGF 的信号通路减轻黄斑水肿和改善视力[5]。然而,阿柏西普和雷珠单抗的化学结构和作用机制有所不同。雷珠单抗是从相同亲本鼠抗体获得的 Fab 片段[6],通过基因工程对氨基酸序列进行更改,相对分子质量 48kD,对 VEGF 具有高亲和力,可以选择性地靶向 VEGF-A,阻止其与受体的结合,从而抑制血管生成和减轻黄斑水肿[7],玻璃体腔内注药能使药物直接透过视网膜内界膜、视网膜色素上皮层渗透至脉络膜[8]。2012 年,美

表 1 两组患者治疗前后 CMT 比较 ($\bar{x}\pm s$, μm)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
雷珠单抗组	30	399.63±49.11	332.60±45.41[a]	276.33±29.83[a,c]	247.17±20.15[a,c,e]	225.80±10.17[a,c,e,g]
阿柏西普组	30	407.67±47.18	273.23±20.29[a]	231.93±10.27[a,c]	221.73±4.39[a,c,e]	216.67±5.18[a,c,e,g]
t		0.646	6.538	7.708	6.755	4.384
P		0.521	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:[a]P<0.05 *vs* 治疗前;[c]P<0.05 *vs* 治疗后 1mo;[e]P<0.05 *vs* 治疗后 3mo;[g]P<0.05 *vs* 治疗后 6mo。

表 2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 ($\bar{x}\pm s$, LogMAR)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
雷珠单抗组	30	0.81±0.11	0.62±0.09[a]	0.52±0.09[a,c]	0.44±0.07[a,c,e]	0.39±0.06[a,c,e,g]
阿柏西普组	30	0.80±0.11	0.52±0.08[a]	0.41±0.05[a,c]	0.38±0.05[a,c,e]	0.32±0.05[a,c,e,g]
t		0.375	4.743	5.603	4.329	4.534
P		0.709	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:[a]P<0.05 *vs* 治疗前;[c]P<0.05 *vs* 治疗后 1mo;[e]P<0.05 *vs* 治疗后 3mo;[g]P<0.05 *vs* 治疗后 6mo。

国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准雷珠单抗可用于 DME 的治疗。阿柏西普是用中国仓鼠卵巢细胞(CHO)进行重组生产的人 VEGFR1 和 VEGFR1 细胞外段与人 IgG1 Fc 段[9]的融合蛋白,相对分子质量 115kD,是能与 VEGF 和 PIGF 结合的可溶性诱饵受体,作用于 VEGF-A、VEGF-B 和 PIGF,具有更高的选择性和亲和力[10],抑制其与 VEGF 受体的结合和激活,从而抑制脉络膜血管新生[11]。2014 年,阿柏西普被美国 FDA 批准用于 DME 的治疗。阿柏西普即便在低浓度时也能有效阻断 VEGF[12],且作用时间持久,从而延长注射间隔,减少注药次数,这可能是阿柏西普在治疗 DME 方面表现更好的原因之一。一项回顾性研究发现,阿柏西普治疗黄斑水肿的疗效更为显著,且注射频率较低[13],与本研究结果一致。既往研究发现,在治疗 DME 方面,阿柏西普的疗效和安全性均优于雷珠单抗[14-15]。

本研究中,两组患者治疗前基线 CMT 和 BCVA 均无显著差异,治疗后相同时点比较,阿柏西普组 CMT 和 BCVA 均优于雷珠单抗组,提示阿柏西普应用于 DME 的疗效优于雷珠单抗。这可能与相较于同类药物,阿柏西普具有更高的结合 VEGF 受体的能力有关[16],竞争性地与 VEGF 受体结合,减少眼内 VEGF 水平,从而抑制新生血管形成,减少黄斑渗漏,减轻黄斑水肿。本研究结果与既往研究[17]一致,为阿柏西普应用于 DME 的临床治疗提供了有力的证据。此外,本研究结果表明,阿柏西普组玻璃体腔注射次数低于雷珠单抗组,分析可能与阿柏西普半衰期长于雷珠单抗,在眼内存留时间较长有关,故应用阿柏西普治疗 DME 可以减少重复注射次数,相应减轻注射并发症,具有更好的耐受性和安全性,且相较于雷珠单抗,阿柏西普应用于 DME 的治疗具有疗效更优、注射次数更少、眼内安全的特点,可以为临床治疗 NPDR 合并 DME 提供更有效的选择。然而,本研究存在一定的局限性:(1)本研究纳入的样本量相对较小,需要进一步进行大样本、多中心的临床研究来验证上述结论;(2)本研究随访时间较短,仅进行了为期 12mo 的随访观察,需要进行更长时间的随访以确定两种药物的长期疗效和安全性;(3)本研究仅观察了 NPDR 合并 DME 患者的治疗效果,对于其他类型的 DR 患者是否适用这一结论仍需进一步验证。此外,虽然阿柏西普的注射次数较少,但其价格高于雷珠单抗,可能会对患者的维持治疗产生一定影响,因此需要结合实际情况选择合适的治疗方案。

综上所述,相较于雷珠单抗,阿柏西普治疗 NPDR 合并 DME 具有较好的疗效和较低的用药频率。这为临床治疗 DME 提供了更优的选择。然而,DR 的治疗是系统工程,需要诸多治疗方案相结合,单药抗 VEGF 治疗的远期疗效尚待进一步研究。随着医疗技术的不断进步,新型治疗手段如基因治疗[18]、干细胞治疗[19]等也在不断涌现,这些治疗手段具有更好的个体化、针对性和安全性,有望成为未来 DR 治疗的重要选择。最后,值得注意的是,预防和控制 DR 仍然是治疗的重点[20]。严格控制血糖、血压、血脂等因素,改善生活方式,及早发现并治疗 DR,均是预防和治疗 DR 的重要措施。因此,对于糖尿病患者,应定期进行眼科检查和控制好糖尿病病情,是预防和治疗 DR 的关键。

参考文献

1 Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, *et al*. Diabetic retinopathy preferred practice pattern. *Ophthalmology* 2020;127(1):66-145

2 Zhou HY, Zhao XY, Wang SR, *et al*. Determination of vascular endothelial growth factor-B concentrations in aqueous humor and plasma of neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy patients before and after anti-VEGF therapy. *Ophthalmol Ther* 2023;12(2):827-837

3 Fursova AZ, Derbeneva AS, Vasilyeva MS, *et al*. New findings on pathogenetic mechanisms in the development of age-related macular degeneration. *Vestn Oftalmol* 2022;138(2):120-130

4 Xu Q, Gong CJ, Qiao L, *et al*. Downregulation of angiogenic factors in aqueous humor associated with less intraoperative bleeding in PDR patients with NVG receiving conbercept: a randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol* 2022;22(1):224

5 Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V, *et al*. Tie-2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28(10):861-869

6 DelGuidice CE, Ismaiel OA, Mylott WR, *et al*. Comparison of methods for quantitative analysis of ranibizumab and bevacizumab in human plasma using various bioanalytical techniques, including microfluidic

immunoassay, triple quadrupole, and high - resolution liquid chromatography-tandem mass spectrometry approaches. *J Pharm Biomed Anal* 2022;217:114823

7 Lee A, Shirley M. Ranibizumab: a review in retinopathy of prematurity. *Paediatr Drugs* 2021;23(1):111-117

8 Kredi G, Iglicki M, Gomel N, *et al*. Risk factors and clinical significance of prechoroidal cleft in eyes with neovascular age-related macular degeneration in Caucasian patients. *Acta Ophthalmol* 2023;101(3):e338-e345

9 Abdo AIK, Ngoh YY, Lew MH, *et al*. Generation of human scFv-IgG1Fc antibodies for detection of lymphatic filarial recombinant antigens, BmR1 and BmSXP. *Biotechnol Appl Biochem* 2022;69(1):70-76

10 Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, *et al*. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase Ⅲ pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2022;238:157-172

11 Hong HK, Park YJ, Kim DK, *et al*. Preclinical efficacy and safety of VEGF-grab, a novel anti-VEGF drug, and its comparison to aflibercept. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(13):22

12 Kaya M, Öztürk T, Koçak N, *et al*. Ranibizumab or aflibercept monotherapies in treatment-naive eyes with diabetic macular edema: a head-to-head comparison in real-life experience. *Turk J Ophthalmol* 2023;53(1):30-36

13 Kiss S, Malangone-Monaco E, Wilson K, *et al*. Real-world injection frequency and cost of ranibizumab and aflibercept for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *J Manag Care Specialty Pharm* 2020;26(3):253-266

14 Reibaldi M, Fallico M, Avitabile T, *et al*. Frequency of intravitreal anti-VEGF injections and risk of death: A systematic review with Meta-analysis. *Ophthalmol Retina* 2022;6(5):369-376

15 Kuo BL, Singh RP. Brolucizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2022;33(3):167-173

16 王秀先, 张培成, 谢静, 等. 阿柏西普与雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效比较. 国际眼科杂志 2021;21(12):2183-2186

17 邵毅, 周召, 葛倩敏. 糖尿病视网膜病变及黄斑水肿诊疗规范: 英国皇家眼科医师学会指南解读. 眼科新进展 2021;41(7):601-607

18 周琦, 陆方, 叶河江. 生物钟基因在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用机制研究进展. 中华眼底病杂志 2023;39(1):78-82

19 赵红梅, 王华. 间充质干细胞治疗糖尿病周围神经病变的研究进展. 同济大学学报(医学版) 2023;44(1):132-137

20 万光明, 薛瑢. 从视网膜氧化应激与微血管改变谈糖尿病视网膜病变的发病机制和防治策略. 眼科新进展 2022;42(7):505-509