

两种抗 VEGF 药物治疗 1 型早产儿视网膜病变的疗效比较

李曼红*, 王亮*, 张自峰, 严宏祥, 武雷, 周毅, 樊静, 苟凯丽, 王雨生

引用: 李曼红, 王亮, 张自峰, 等. 两种抗 VEGF 药物治疗 1 型早产儿视网膜病变的疗效比较. 国际眼科杂志 2021; 21(5): 866-871

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81770936); 陕西省重点研发计划项目 (No.2021SF-159)

作者单位: (710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

*: 李曼红和王亮对本文贡献一致。

作者简介: 李曼红, 毕业于西安交通大学医学院, 副主任医师, 研究方向: 小儿眼底病; 王亮, 毕业于空军军医大学, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病基础与临床研究。

通讯作者: 王雨生, 毕业于第四军医大学, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病、眼外伤、小儿眼底病. wangys003@126.com; 张自峰, 毕业于第四军医大学, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、眼外伤、小儿眼底病. zzzfmmu@163.com

收稿日期: 2020-10-24 修回日期: 2021-04-01

摘要

目的: 比较玻璃体腔注射康柏西普和雷珠单抗治疗 1 型早产儿视网膜病变 (ROP) 的有效性和安全性。

方法: 回顾性收集 2018-08/2020-01 于西京医院眼科确诊为 1 型 ROP, 并进行玻璃体腔注射康柏西普 (IVC 组, 46 例 91 眼) 或雷珠单抗 (IVR 组, 55 例 109 眼) 治疗的患儿临床资料, 比较治疗后两组患儿 ROP 病变消退、复发及再治疗情况, 不良预后及眼部和全身并发症情况。

结果: 纳入患儿 101 例 200 眼中急进型后极部 ROP (AP-ROP) 20 眼, 阈值期 ROP 86 眼, 阈值前期 1 型 ROP 94 眼。两组患儿基线资料及治疗前 ROP 严重程度均无差异 ($P > 0.05$)。IVC 组和 IVR 组一次治愈率无差异 (93.4% vs 87.2%, $P > 0.05$)。一次治疗后 IVC 组复发 6 眼 (6.6%), 平均复发时间为 11.7 ± 4.13 wk, 其中 2 眼再次行 IVC 治疗, 4 眼行视网膜激光光凝治疗, 治疗后病变均消退; IVR 组复发 11 眼 (10.1%), 平均复发时间 9.82 ± 4.02 wk, 其中 4 眼再次行 IVR 治疗, 7 眼行视网膜激光光凝治疗, 治疗后病变均消退; 两组复发率及复发时间均无显著差异 ($P > 0.05$)。IVC 组一次治疗后未见病变进展; IVR 组一次治疗后 3 眼病情进展, 其中 2 眼视网膜增殖加重伴出血, 行视网膜激光光凝治疗, 1 眼进展为牵拉性视网膜脱离, 行玻璃体切除术治疗。两组患儿治疗后均未出现与药物或玻璃体腔注射相关的眼部及全身并发症, IVR 组 3 眼出现颞侧视网膜皱褶, 视网膜血管牵拉致血管弓夹角变小等不良预后。

结论: IVC 和 IVR 均为 1 型 ROP 治疗的有效手段, 两者一次治愈率、复发率无显著差异, 但 IVR 治疗的部分病情严重患儿有出现病变进展或不良预后的可能, 需长期严密观察随访。

关键词: 早产儿视网膜病变; 治疗; 血管内皮生长因子; 复发; 安全性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.24

Comparison of the effectiveness of Conbercept versus Ranibizumab in the treatment of type 1 retinopathy of prematurity

Man-Hong Li*, Liang Wang*, Zi-Feng Zhang, Hong-Xiang Yan, Lei Wu, Yi Zhou, Jing Fan, Kai-Li Gou, Yu-Sheng Wang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81770936); Key Research and Development Program of Shaanxi Province (No.2021SF-159)

Department of Ophthalmology, Eye Institute of Chinese PLA, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Co-first authors: Man-Hong Li and Liang Wang

Correspondence to: Yu - Sheng Wang. Department of Ophthalmology, Eye Institute of Chinese PLA, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. wangys003@126.com; Zi - Feng Zhang. Department of Ophthalmology, Eye Institute of Chinese PLA, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. zzzfmmu@163.com

Received: 2020-10-24 Accepted: 2021-04-01

Abstract

• **AIM:** To compare the effectiveness and safety of intravitreal injection of conbercept (IVC) and intravitreal injection of ranibizumab (IVR) for type 1 retinopathy of prematurity (ROP).

• **METHODS:** A retrospective case series observation was carried out. Clinical data of patients with type 1 ROP treated with IVC (46 cases, 91 eyes) or IVR (55 cases, 109 eyes) from August 2018 to January 2020 in Xijing Hospital were collected. Regression, progression, recurrence, retreatment of ROP, the proportion of adverse outcomes and ocular and systemic complications were all analyzed.

• **RESULTS:** All the 101 infants (200 eyes) with type 1 ROP treated with intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) were enrolled, in which 20 eyes with aggressive posterior ROP (AP-ROP), 86 eyes with threshold ROP, and 94 eyes with type 1 pre-threshold ROP were included. There were no statistical

differences in the basic conditions and the severity of ROP between the two groups before treatment ($P>0.05$). There was no difference in the primary cure rate between IVC and IVR groups (93.4% vs 87.2%, $P>0.05$). A total of 6 eyes (6.6%) developed ROP recurrence in the IVC group, in which 2 eyes received a second IVC, and 4 eyes were treated with laser photocoagulation (LP). In the IVR counterpart, 11 eyes (10.1%) developed ROP recurrence, among them 4 eyes underwent another IVR, and 11 eyes were treated with LP. The recurrence interval was $11.7\pm 4.13\text{wk}$ and $9.82\pm 4.02\text{wk}$ in the IVC and IVR groups. All these results of recurrence showed no significant statistical difference between these two groups ($P>0.05$). There was no progression of ROP appeared in IVC group. The progression of ROP developed in 3 eyes after initial ranibizumab injection, among them retinal fibrous proliferation and hemorrhage treated with LP in 2 eyes, and tractional retinal detachment treated with vitrectomy in 1 eye. No drug or injection related side effect was observed in infants of both groups. There were some adverse prognosis, such as temporal retinal folds, smaller angle between upper and lower temporal retinal vessel trunks caused by retinal vascular traction in 3 eyes in IVR group during the long-term follow up.

• **CONCLUSION:** Both IVC and IVR are effective and safety choices for the treatment of ROP. There was no significant difference between the first cure rate and the recurrence rate. Some of the most severe cases treated by IVR were at risk for progression or poor prognosis that need to be followed up for a long time.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; treatment; vascular endothelial growth factor; recurrence; safety

Citation: Li MH, Wang L, Zhang ZF, *et al.* Comparison of the effectiveness of Conbercept versus Ranibizumab in the treatment of type 1 retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(5):866-871

0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是一种发生在早产儿和低出生体质量儿的增生性视网膜血管病变,若不能及时治疗严重者会发生牵拉性视网膜脱离,导致失明,目前已成为儿童致盲的首位病因^[1-3]。视网膜激光光凝是 ROP 安全有效的一线治疗方案,但对 I 区病变和急进型后极部 ROP (aggressive posterior ROP, AP-ROP)治疗效果欠佳^[4-7]。近年来,随着对 ROP 发病机制的深入研究,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物玻璃体腔注射已成为一种新的有效治疗手段。许多研究也已证实多种抗 VEGF 药物治疗 ROP 安全有效,但各种抗 VEGF 药物疗效的对比观察少有报道^[8-10]。本研究将对康柏西普和雷珠单抗两种常用抗 VEGF 药物治疗 1 型 ROP 的有效性和安全性进行对比分析。

1 对象和方法

1.1 对象 采用回顾性系列病例研究方法。收集 2018-08/2020-01 于西京医院眼科确诊,并进行玻璃体腔注射康柏西普(intravitreal conbercept, IVC)或雷珠单抗

(intravitreal ranibizumab, IVR)治疗的 1 型 ROP 患儿的临床资料。纳入标准:(1)确诊为 1 型 ROP,包括阈值前期 1 型 ROP、阈值期 ROP 或 AP-ROP^[2],ROP 的诊断和严重程度分类采用国际分类标准^[11],并参考中国 ROP 筛查指南(2014 年);(2)全身病情稳定且无明显全身及眼部的抗 VEGF 治疗禁忌证;(3)能按要求进行连续随访至病变退化或进一步治疗。排除标准:(1)既往已行眼部病变的抗 VEGF 治疗或视网膜激光光凝治疗;(2)合并先天性白内障、青光眼及眼底病变等影响治疗或疗效判断的其他眼部病变;(3)合并眼部感染性病变;(4)病历资料不全或未按要求完成随访。本研究纳入 1 型 ROP 患儿 101 例 200 眼,其中男 53 例,女 48 例;单胎 65 例,多胎 36 例;剖宫产 54 例,顺产 47 例;平均出生孕周(gestational age, GA) $29.53\pm 2.35\text{wk}$;平均出生体质量(birth weight, BW) $1218\pm 366\text{g}$;治疗后随访至平均矫正胎龄(postmenstrual age, PMA) $69.78\pm 15.47\text{wk}$ 。对于有抗 VEGF 治疗指征的患儿,详细告知家长康柏西普和雷珠单抗两种药物的差异及目前使用情况,结合家长意愿选择治疗药物,并根据治疗药物的不同将患儿分为康柏西普治疗组(IVC 组)和雷珠单抗治疗组(IVR 组)。本研究实施遵循《赫尔辛基宣言》,并经空军军医大学西京医院伦理委员会审核批准(批文号 KY20202099-C-1)。患儿监护人均对治疗方案知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 由两名经验丰富的儿童眼底病医师进行 ROP 筛查、诊断,根据 ROP 严重程度确定治疗方案和随访计划。眼底检查按照标准方法进行^[12-13]:检查前 2h 禁食、禁水,复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳。检查时,患儿取仰卧位并由助手协助固定头部。0.4% 盐酸奥布卡因眼液表面麻醉后小儿开睑器开睑。通过间接检眼镜结合广角数码儿童视网膜成像系统(RetCam III)对患儿进行眼部检查。详细记录眼底病变位置、范围及严重程度,并通过 RetCam III 采图存档。检查后 0.5% 左氧氟沙星滴眼液点眼预防感染。

1.2.2 治疗方法 所有抗 VEGF 治疗均由同一名资深儿童眼底病医师进行玻璃体腔药物注射。患儿全身麻醉后,常规消毒铺单,5% 聚维酮碘结膜囊浸润消毒,用 30G 注射针头距角膜缘 1.0~1.5mm 处平行眼轴刺入玻璃体腔,注入康柏西普(0.25mg/0.025mL)或雷珠单抗(0.25mg/0.025mL)。注射后结膜囊涂 0.3% 加替沙星眼用凝胶,常规局部预防感染用药 1wk。治疗后 7d 内复查眼底,并根据病情确定后续随访计划,术后至少随访 6mo,观察至周边视网膜血管化或病变退化^[14],记录治疗后眼部和全身并发症及不良预后情况。

疗效评价:根据治疗后视网膜新生血管的减少和消退,嵴样增生病变的退化,视网膜血管迂曲扩张的减轻,以及视网膜血管向周边生长的情况判断治疗的有效性。经过一次抗 VEGF 治疗后病变退化稳定或视网膜血管化完成判定为一次治愈。复发是指经一次抗 VEGF 治疗 ROP 病变减轻或消退后,视网膜嵴样病变再次出现或增殖加重,或消退的新生血管重新可见。根据复发病变的严重程度,选择再次抗 VEGF 治疗或视网膜激光光凝治疗。病变进展则为一次抗 VEGF 治疗后,病变并未减轻反而增殖或 Plus 病变进一步加重。

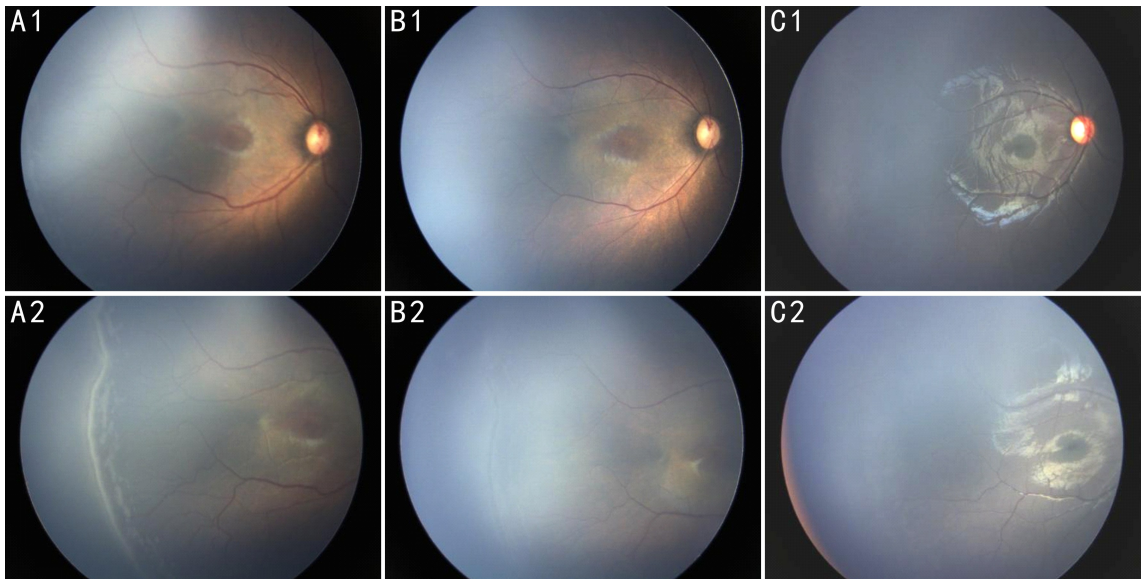


图1 IVC治愈患儿右眼眼底彩照 A1、A2:治疗前后极部视网膜血管轻度迂曲扩张,颞侧Ⅱ区见嵴样隆起,嵴上血管组织增生,诊断为阈值前期1型ROP;B1、B2:IVC治疗后2wk,后极部视网膜血管迂曲扩张减轻,颞侧原嵴样病变明显减退;C1、C2:IVC治疗后2mo,后极部视网膜血管走行良好,原嵴样病灶消退,视网膜血管向周边生长,血管化完成。

表1 两组患儿治疗前基本情况比较

组别	例数	性别(例,%)		胎别(例,%)		生产方式(例,%)		BW ($\bar{x}\pm s$,g)	GA ($\bar{x}\pm s$,wk)	治疗时PMA ($\bar{x}\pm s$,wk)
		男	女	单胎	多胎	剖宫产	顺产			
IVC组	46	22(47.8)	24(52.2)	30(65.2)	16(34.8)	25(54.3)	21(45.7)	1152±285	29.3±1.98	38.5±3.30
IVR组	55	31(56.4)	24(43.6)	35(63.6)	20(36.4)	29(52.7)	26(47.3)	1274±416	29.7±2.63	37.7±2.78
χ^2		0.732		0.027		0.026		-1.74	-0.840	1.356
P		0.392		0.869		0.872		0.084	0.403	0.178

表2 两组患儿治疗前病变严重程度比较 眼(%)

组别	眼数	AP-ROP	阈值期	阈值前期1型
IVC组	91	8(8.8)	35(38.5)	48(52.7)
IVR组	109	12(11.0)	51(46.8)	46(42.2)

表3 两组患儿治疗效果比较 眼(%)

组别	眼数	一次治愈	复发	进展
IVC组	91	85(93.4)	6(6.6)	0
IVR组	109	95(87.2)	11(10.1)	3(2.7)

统计学分析:采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用卡方检验。等级资料的组间比较采用Wilcoxon秩和检验。 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的基本情况比较 IVC组和IVR组分别纳入ROP患儿46例91眼和55例109眼,两组患儿治疗前一般情况基本一致,患儿性别、胎别、生产方式、GA、BW和治疗时PMA等差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 两组患儿治疗前病变严重程度比较 接受抗VEGF治疗的患儿101例200眼中,确诊为AP-ROP者20眼,阈值期ROP者86眼,阈值前期1型ROP者94眼。两组患儿治疗眼的病变严重程度差异无统计学意义($\chi^2=2.217$, $P=0.330$,表2)。

2.3 两组患儿疗效比较 两组患儿治疗后整体疗效无显著差异($Z=-1.505$, $P=0.132$,表3)。IVC组91眼中,一次治疗后至末次随访病情稳定且病变退行者85眼,一次治愈率93.4%;IVR组109眼中,一次治疗后病情稳定且病变退行者95眼,一次治愈率87.2%,两组间差异无统计

学意义($\chi^2=2.153$, $P=0.142$,图1、2)。IVC组一次治疗后复发6眼,复发率6.6%,其中2眼再次行IVC治疗,4眼行视网膜激光光凝治疗,治疗后病变均退行;IVR组一次治疗后复发11眼,复发率10.1%,其中4眼再次行IVR治疗,7眼行视网膜激光光凝治疗,治疗后病变均消退(图3、4)。IVC组复发的平均时间为一次治疗后11.7±4.13wk,IVR组为9.82±4.02wk。IVR组一次治疗后的复发率较IVC组略高且平均复发时间略短,但两者差异均无统计学意义($\chi^2=0.78$, $P=0.377$; $t=0.890$, $P>0.05$)。IVC组首次治疗后未出现病情进展患儿;IVR组首次治疗后3眼出现病情进展,其中2眼视网膜增殖进一步加重,并伴视网膜出血,经视网膜激光光凝治疗后病变稳定,1眼进展为牵拉性视网膜脱离,行玻璃体切除手术治疗。

所有ROP患儿抗VEGF药物玻璃体腔注射治疗后,均未出现角膜水肿、晶状体混浊、眼内炎、医源性视网膜裂孔等与药物或玻璃体腔注射相关的并发症及严重全身不良反应。经长期随访IVC组2眼玻璃体腔增殖膜残留;IVR组3眼出现颞侧视网膜皱褶,视网膜血管牵拉致颞侧血管弓夹角变小等不良预后,3眼玻璃体腔增殖膜残留。

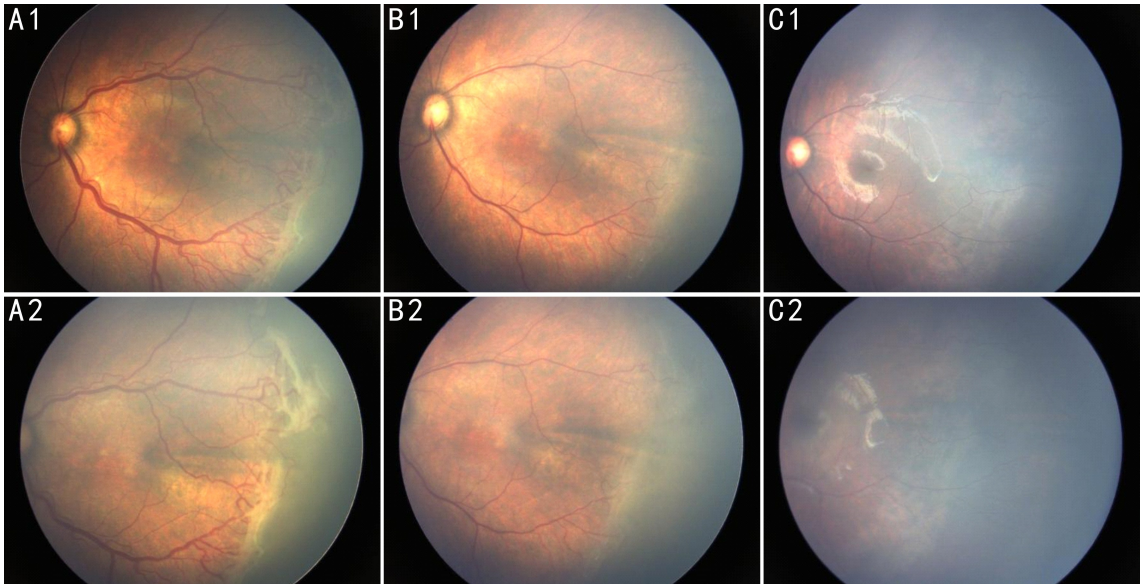


图2 IVR 治愈患儿左眼眼底彩照 A1、A2:治疗前后极部视网膜血管高度迂曲扩张,Ⅱ区嵴样隆起明显,嵴上纤维血管组织增生,嵴前为大面积无血管区,诊断为阈值期 ROP;B1、B2:IVR 治疗后 1wk,视网膜血管迂曲扩张明显减轻,嵴样病灶退行;C1、C2:IVR 治疗后 8mo,视网膜血管走行可,嵴样病变完全消退,视网膜血管向周边延伸,视网膜血管化完成。

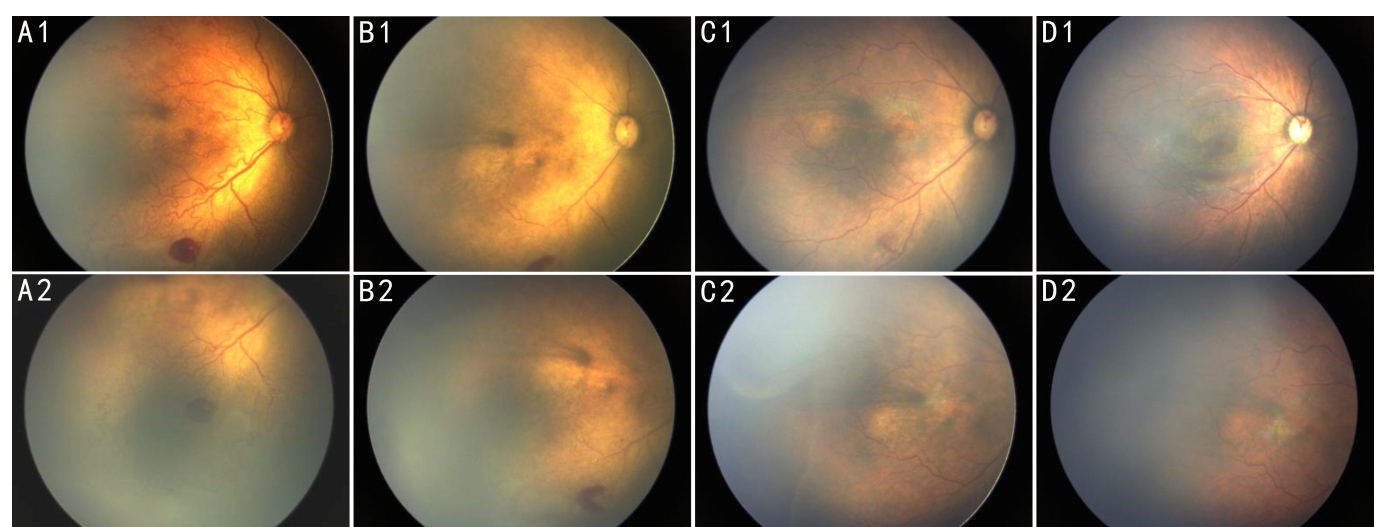


图3 IVC 治疗后复发患儿右眼眼底彩照 A1、A2:治疗前视网膜动脉高度迂曲,视网膜静脉扩张明显,颞侧血管弓夹角变小,近全周的嵴样隆起累及Ⅰ区,嵴样平缓且边界不清伴大范围无血管区,诊断为 AP-ROP;B1、B2:IVC 治疗后 10d,视网膜血管迂曲扩张明显减轻,颞侧视网膜血管平直,嵴样病灶消退,视网膜血管向周边延伸;C1、C2:IVC 治疗后 2mo 病变复发,视网膜颞侧Ⅱ区再次出现嵴样隆起,嵴后血管增生扩张,再次行 IVC 治疗;D1、D2:第二次 IVC 治疗后 1mo,嵴样病变消退,视网膜血管化基本完成。

3 讨论

从病理学角度讲,ROP 的病变过程可分为血管生长阻滞和血管增殖两个阶段,以 VEGF 为主的多种血管增生因子参与其中^[15]。第一阶段中早产儿从子宫内相对低氧的环境进入母体外相对高氧环境后,相对高氧状态下 VEGF 等因子被抑制,使视网膜血管化进程受阻;第二阶段随着视网膜发育代谢需求的不断增加,前一阶段中生长受阻的视网膜血管无法满足组织的供氧需求,刺激 VEGF 等促血管生长因子水平快速升高,引起视网膜异常血管生成、组织增生,甚至导致视网膜脱离^[11,16]。因此,在 VEGF 升高的第二阶段直接进行抗 VEGF 治疗成为 ROP 治疗的一种选择。多种抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗 ROP 的有效性和安全性也已得到临床证实,并逐渐推广应用,其中雷珠单抗已被欧盟正式批准应用于 ROP 的治疗^[4-5,7,16]。

目前,临床上用于 ROP 治疗的抗 VEGF 药物主要有单克隆抗体类药物和融合蛋白类药物两大类,前者包括贝伐单抗和雷珠单抗,后者包括阿柏西普和康柏西普。雷珠单抗是人源化的单克隆抗体 Fab 片段,主要与 VEGF-A 结合从而阻断其与 VEGF 受体 1 和受体 2 结合^[17]。在 ROP 的治疗中,雷珠单抗应用较早且较广泛,并显示了良好的有效性和安全性^[8,18-19]。康柏西普是由人 VEGF 受体 1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGF 受体 2 中的免疫球蛋白样区域 3 和 4 与人免疫球蛋白 Fc 片段合成的受体融合蛋白,除 VEGF-A 外,还可与 VEGF-B、VEGF-C 和胎盘生长因子结合,且与 VEGF 的结合力也高于雷珠单抗^[20]。近年来,康柏西普也逐渐在 ROP 治疗中应用,并显示了很好的疗效^[9-10,21]。但 IVC 和 IVR 在 ROP 治疗中的对比研究很少,报道结果也并不完全一致^[10,21-22]。本研究对我中心近两年 ROP 患儿行 IVC 和 IVR 治疗的有效性和安全性进

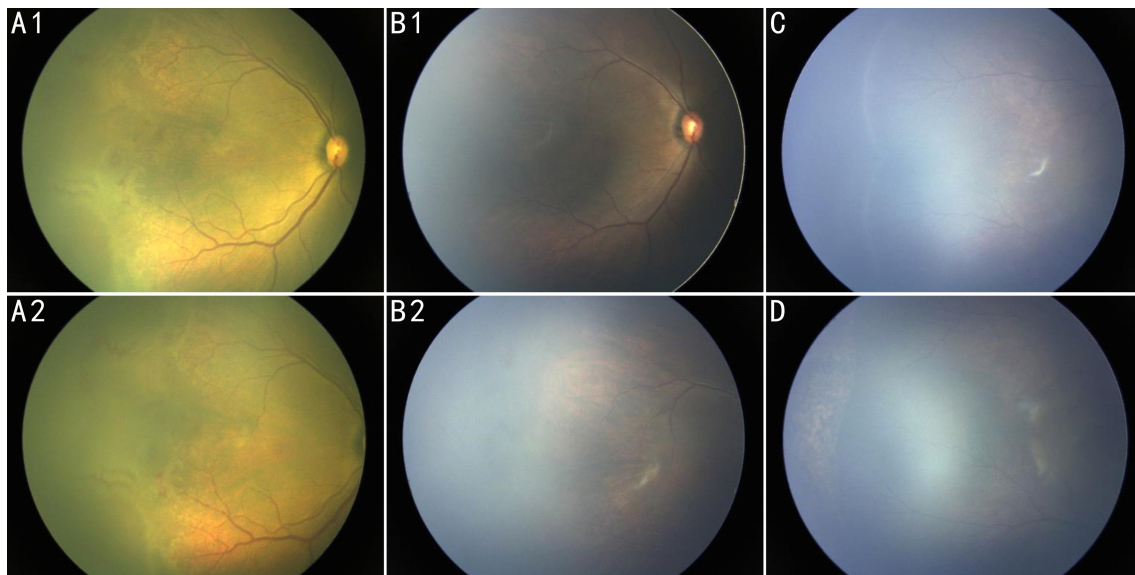


图4 IVR治疗后复发患儿右眼眼底彩照 A1、A2:治疗前后极部视网膜血管迂曲扩张,Ⅱ区近Ⅰ区嵴样隆起明显,嵴上组织增生伴片状出血,嵴后爆米花样改变,诊断为阈值期 ROP;B1、B2:IVR 治疗后 20d,视网膜血管迂曲扩张减轻,嵴样病灶消退,视网膜血管向周边延伸;C:IVR 治疗后 3mo 病变复发,视网膜颞侧再次出现明显的嵴样隆起,予以视网膜激光光凝治疗;D:激光治疗后 2wk,嵴样病变消退,光凝斑分布良好。

行了回顾性对比分析。

本研究共纳入 1 型 ROP 抗 VEGF 治疗患儿 101 例,IVC 组和 IVR 组纳入患儿的基线资料、病变严重程度及起始治疗时间均无明显统计学差异,有良好的可比性。结果显示,康柏西普和雷珠单抗对 ROP 均有较好且相似的疗效。IVC 组的一次治愈率高达 93.4%。既往对康柏西普治疗 ROP 的研究报道较少, Jin 等^[21] 研究显示 85% 的 ROP 经过一次 IVC 治疗后病变退化且保持稳定;近期 Wu 等^[22] 前瞻性研究中,IVC 对 ROP 的一次治愈率达 83.3%;而 Cheng 等^[10] 报道初始行 IVC 治疗,对 I 区 ROP 和 AP-ROP 的有效率为 94.29%,Ⅱ区 ROP 的有效率为 98.79%。不同研究所报道 IVC 治疗有效率的的不同可能与纳入病例数、病情严重程度及疗效判断标准不同有一定关系,而 Cheng 等^[10] 报道的治疗有效率更高,分析与其将初始 IVC 治疗后单次治愈的患儿及复发后再治疗病情稳定的患儿均统计为 IVC 治疗有效有关。本研究中,IVR 组 ROP 的一次治愈率为 87.2%,与 Rainbow 研究中报道的 80% 和 Stahl 等研究中的 88.9% 相近^[8,18]。本研究中 IVC 组与 IVR 组一次治愈率虽无统计学差异,但 IVC 组较 IVR 组略高,这可能与 IVC 组病情相对较轻的 1 型阈值前病变占比相对较高有关。

本研究中,首次抗 VEGF 治疗后,IVC 组复发 6 眼(6.6%),复发平均间隔时间为 11.7±4.13wk;IVR 组复发 11 眼(10.1%),复发平均间隔时间为 9.82±4.02wk。虽然 IVR 组的复发率略高于 IVC 组,且复发间隔时间更短,但统计学分析两组间差异并不显著(均 $P>0.05$),提示康柏西普和雷珠单抗对 ROP 均有良好的治疗效果。IVR 组复发率略高可能与 AP-ROP 和阈值期病变患儿比例略高有关。既往有关 ROP 治疗中康柏西普和雷珠单抗的回顾性研究显示,IVR 组比 IVC 组复发率高且复发间隔更短,I 区 ROP 和 AP-ROP 中 IVR 和 IVC 治疗的复发率分别

为 49.09%(108/220) 和 30.30%(10/33),复发间隔时间分别为 7.87±0.65、10.6±1.53wk;Ⅱ区 ROP 中 IVR 和 IVC 治疗的复发率分别为 23.56%(164/696) 和 13.31%(33/248),复发间隔时间分别为 8.40±0.88、11.4±1.35wk^[10]。Wu 等^[22] 前瞻性多中心随机研究结果显示,IVC 治疗组 ROP 复发率为 16.67%(10/60),复发间隔时间为 8.71±6.62wk,而 IVR 组的复发率和复发间隔时间为 23.33%(14/60) 和 8.29±2.56wk,IVC 和 IVR 两组间的复发率和复发间隔时间均无统计学差异。本研究中 IVC 组和 IVR 组治疗后 ROP 的复发率均低于既往报道,复发间隔时间与 Cheng 等^[10] 报道的Ⅱ区 ROP 相近,但 IVC 组与 IVR 组间无明显统计学差异。不同研究报道治疗效果的差异可能与不同研究中针对复发、再治疗的标准不同有关,也可能与样本量和研究方法的差别有一定关系。

抗 VEGF 治疗后,本研究中 IVR 组 3 眼出现病情进展(2 眼为严重阈值期病变,1 眼为 AP-ROP),其中 1 眼(AP-ROP)进展为牵拉性视网膜脱离;而 IVC 组未见病情进展者。经长期观察随访,最终病变残留或不良预后的 8 眼,均为 AP-ROP 或严重阈值期病变患儿。IVC 组 2 眼玻璃体腔增殖膜残留;而 IVR 组除 3 眼玻璃体腔增殖膜残留外,3 眼出现颞侧视网膜皱褶、颞侧血管弓夹角变小等不良预后,这可能与 IVR 组病情较重的 AP-ROP 和严重阈值期病变患儿相对较多有关。这提示 ROP 抗 VEGF 治疗后,存在一定病情进展和复发的风险,尤其是病情严重的 AP-ROP 和阈值期病变也有引起不良预后的可能,这与既往其他研究^[8,10] 结果相似。因此,ROP 抗 VEGF 治疗后,需要更长期密切地随访直至视网膜血管化或病情完全稳定^[17]。对于出现的复发病变或不良预后要及时处理,尽最大可能减轻患儿的眼部损害。

既往关于 ROP 治疗疗效的研究虽较多见,但有关康柏西普和雷珠单抗两种抗 VEGF 药物对 ROP 疗效的对比

研究较为少见。本研究结果证实了康柏西普和雷珠单抗两种抗 VEGF 药物对 ROP 治疗的有效性和安全性,且两种药物疗效无显著性差异。IVC 治疗较 IVR 的一次治愈率相对较高,复发率略低,复发间隔略长,但两者均无明显统计学差异,可能与 IVC 组病情相对较轻的 1 型阈值前病变比例略高有关。虽然抗 VEGF 治疗后病变进展、复发和不良预后的比例较低,但仍有出现视网膜脱离等严重并发症的风险,须严格把握适应证,谨慎使用并密切长期随访,尽最大可能减少抗 VEGF 治疗带来的风险。由于本研究为单中心回顾性分析,可能存在一定选择偏倚,且样本量偏小,尚需更大样本的多中心前瞻性研究,进一步研究 IVC 和 IVR 对 ROP 治疗的有效性和安全性,最大可能减轻 ROP 给患儿带来的危害。

参考文献

- 1 王亮, 张自峰, 李曼红, 等. 早产儿视网膜病变的自然退化. 中华眼科杂志 2021; 2(57): 150-155
- 2 Fierson WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2018; 142(6): e20183061
- 3 Chen YH, Lien RI, Tsai S, et al. Natural history of retinopathy of prematurity: two-year outcomes of a prospective study. *Retina* 2015; 35(1): 141-148
- 4 熊期, 张超, 蔡小军, 等. 抗 VEGF 与激光治疗 1 型早产儿视网膜病变的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2021; 21(2): 285-290
- 5 尹玥, 陈宜, 王志军. 抗 VEGF 治疗在儿童眼底病中的应用. 国际眼科杂志 2021; 21(1): 85-88
- 6 Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, et al. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology* 2015; 122(5): 1008-1015
- 7 方思文. 早产儿视网膜病变的治疗. 中华实验眼科杂志 2020; 38(1): 77-80
- 8 Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10208): 1551-1559

- 9 Cheng Y, Meng QY, Linghu DD, et al. A lower dose of intravitreal conbercept effectively treats retinopathy of prematurity. *Sci Rep* 2018; 8(1): 10732
- 10 Cheng Y, Zhu XM, Linghu DD, et al. Comparison of the effectiveness of conbercept and ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(8): e1004-e1008
- 11 International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 991-999
- 12 王雨生, 张自峰, 李曼红, 等. 西安地区早产儿视网膜病变筛查的初步结果. 中华眼科杂志 2010; 2: 119-124
- 13 王雨生. 图说小儿眼底病. 北京: 人民卫生出版社 2018: 7-11
- 14 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014 年). 中华眼科杂志 2014; 50(12): 933-935
- 15 Hellstrom A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013; 382(9902): 1445-1457
- 16 李丹, 董宇. 早产儿视网膜病变发病基础及抗 VEGF 药物治疗研究进展. 眼科新进展 2016; 36(4): 396-400
- 17 Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(8): 859-870
- 18 Stahl A, Krohne TU, Eter N, et al. Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2018; 172(3): 278-286
- 19 Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, et al. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(7): 816-819
- 20 Zhang M, Yu DC, Yang C, et al. The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor-fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization. *Pharm Res* 2009; 26(1): 204-210
- 21 Jin EZ, Yin H, Li XX, et al. Short-term outcomes after intravitreal injections of conbercept versus ranibizumab for the treatment of retinopathy of prematurity. *Retina* 2018; 38(8): 1595-1604
- 22 Wu ZQ, Zhao JF, Lam W, et al. Comparison of clinical outcomes of conbercept versus ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity: a multicenter prospective randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2021[Online ahead of print]