

· 专家共识 ·

# 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿 中国专家共识(2021)

阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国共识专家组

通信作者:陈有信,Email:chenyx@pumch.cn

**【摘要】** 糖尿病性黄斑水肿(DME)是糖尿病视网膜病变(DR)常见的严重并发症之一。2017年中国糖尿病患者人数已居全球首位,约有33.62%的DR患者同时患有DME,及时有效地治疗DME对改善患者的视觉质量和生活质量具有重要意义。近年来抗血管内皮生长因子(VEGF)药物和糖皮质激素的玻璃体内注射为DME的治疗开辟了新的途径。VEGF和胎盘生长因子(PGF)在DR/DME的发生和发展过程中具有协同作用,而抗VEGF药物阿柏西普可同时抑制2种细胞因子。研究表明,阿柏西普是一种人源化的VEGF受体融合蛋白,能够与所有类型的VEGF-A及PGF结合。相比单克隆抗体,阿柏西普的亲合力更强,对眼内VEGF的抑制时间更长,可有效改善视力,具有长期疗效,且总体安全性和耐受性良好。阿柏西普已由国家药品监督管理局批准上市,但其在应用过程中临床实践方案的制定仍存在一定困难。针对DME的发病机制以及阿柏西普的药理作用、治疗方案、剂量和安全性问题等,我国眼底病学家充分复习相关文献,对相关内容进行认真评估和分析讨论,并结合临床经验形成阿柏西普玻璃体内注射治疗DME中国专家共识和用药指导意见,为阿柏西普在中国DME治疗中的合理和规范使用提供参考。

**【关键词】** 糖尿病/并发症;糖尿病性黄斑水肿;血管内皮生长因子;玻璃体内注射;疗效;安全性;专家共识;阿柏西普

**基金项目:** 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金项目(2018PT32029)

**指南注册:** 国际实践指南注册平台([www.guidelines-registry.cn](http://www.guidelines-registry.cn)), IPRP-2021CN0049

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210202-00088

## Chinese experts consensus for the intravitreal injection of aflibercept treating diabetic macular edema (2021)

*Intravitreal Injection of Aflibercept for Diabetic Macular Edema Experts Consensus Group*

*Corresponding author: Chen Youxin, Email: chenyx@pumch.cn*

**【Abstract】** Diabetic macular edema (DME) is one of the most common complications of diabetic retinopathy (DR). There was the largest number of diabetic patients in the world in China since 2017, and about 33.62% of Chinese DR patients suffer from DME. Therefore, it is very necessary to give effective management for DME as early as possible. In recent years, intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs and glucocorticoids has provided a novel treatment approach for DME patients. The inhibition of VEGF for treating DME has been widely tested in pivotal and comparative randomized controlled clinical trials. As far as we know, VEGF and placental growth factor (PGF) play a synergistic effect in the pathogenesis of DR/DME, and aflibercept can simultaneously inhibit these two factors after intravitreal injections. Aflibercept is a humanized fusion protein of VEGF receptor, and it can bind to all types of VEGF-A and PGF. The affinity of aflibercept is proved to be stronger, and the acting duration of aflibercept is confirmed to be longer following intravitreal injection in comparison with monoclonal antibody drugs. Clinical practices show that aflibercept can improve visual acuity for a long term and is well tolerated in DME patients. This drug has been approved to apply in ophthalmology in China, but there is still a great challenge in standardization of procedure in clinical practices. An expert proposal of intravitreal injections of aflibercept for DME is put forward and recommended based on the pathogenesis of DME, the pharmacological effects, regimes, dosage and safety of aflibercept, analysis and discussion of literature, and the clinical experience of leading experts in ophthalmology, which will provide a guidance for the reasonable application of aflibercept in the management of Chinese DME patients.

**【Key words】** Diabetes mellitus/complication; Diabetic macular edema; Vascular endothelial growth factor;

Intravitreal injection; Efficacy; Safety; Expert consensus; Aflibercept

**Fund program:** Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2018PT32029)

**Guidelines register:** International Practice Guideline Registry Platform ( www.guidelines-registry.cn ), IPGRP-2021CN0049

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210202-00088

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病常见的并发症之一,也是糖尿病患者盲的主要原因<sup>[1]</sup>。世界糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 的资料显示,估计 2017 年全球糖尿病患者总数为 4.25 亿,到 2045 年将达到 6.29 亿,其中成人 DME 患病率约为 7.6%<sup>[2]</sup>。2017 年中国糖尿病患者人数达 1.144 亿,高居全球首位<sup>[2]</sup>。一项北京眼病研究表明,糖尿病患者中并发糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 者占 37.1%,伴 DME 者占 5.2%<sup>[3]</sup>。这些资料表明,DME 为全社会带来了沉重的卫生、经济负担,寻求有效的干预方法对可治性盲的防控具有重大的社会意义。

《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南》推荐的 DME 治疗方法包括抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物玻璃体内注射、黄斑区激光光凝疗法、糖皮质激素局部应用和手术疗法<sup>[4]</sup>。在过去 30 多年中,黄斑区激光光凝疗法是 DME 的主要治疗方法,但目前尚无明确证据表明黄斑区激光光凝疗法比抗 VEGF 药物玻璃体内注射疗法效果和安全性更好。既往两项大型临床试验提示,黄斑区激光光凝疗法可减缓视力的丢失,降低致盲风险,但实际上只有 3% 的患者视力得到明显改善<sup>[5-6]</sup>。此外,研究还表明黄斑区视网膜激光光凝疗法可能带来视网膜下纤维化等潜在并发症<sup>[7]</sup>。自 2012 年以来,抗 VEGF 药物和糖皮质激素的玻璃体内注射为 DME 的治疗开辟了新的途径。抗 VEGF 药物玻璃体内注射可特异性地抑制局部组织中 VEGF 的表达,进而抑制新生血管的生成和进展,改善视网膜、脉络膜微血管的通透性<sup>[8-9]</sup>,有效地治疗 DME。目前国内外常应用的抗 VEGF 药物包括贝伐单抗 (眼科疾病的非处方治疗药物)、雷珠单抗、康柏西普和阿柏西普。贝伐单抗是一种人源化重组 VEGF 单克隆抗体,雷珠单抗是一种人源化的 VEGF 重组 VEGF 单克隆抗体片段 (Fab),二者均可抑制人 VEGF-A 表达,但在临床应用中均需要关注其免疫原性所致的不良反应。康柏西普和阿柏西普为非抗体的重组人氨基酸序列蛋白,可最大程度地降低免疫原性<sup>[10]</sup>。康柏西普是由人 VEGF 受体 1 中细

胞外结合区域 2 及 VEGF 受体 2 中细胞外结合区域 3 和 4 与人免疫球蛋白 Fc 片段融合而成的重组融合蛋白,阿柏西普是人 VEGF 受体 1 和受体 2 胞外亲和力最高、充分且必要的结合位点与人 IgG1 的 Fc 片段重组而形成的可溶性融合蛋白<sup>[10]</sup>。VIVID、VISTA 和 VIVID-EAST 研究均证实,阿柏西普玻璃体内注射治疗 DME 后患眼视力和解剖学的恢复均优于黄斑区视网膜激光光凝法。基于美国 DRCR.net Protocol T 研究结果,阿柏西普治疗第 1 年和第 2 年时,在初始视力较差 (ETDRS 字母数 < 69, Snellen 等效视力 20/50 或更差) 的 DME 患者中视力获益优势更为显著。欧洲 EURETINA 指南将抗 VEGF 药物推荐为 DME 治疗的首选药物,而对于基线视力 ETDRS 字母数低于 69 的 DME 患者则首选推荐使用阿柏西普<sup>[11]</sup>。

DME 的治疗是不断复发又不断再治疗的过程,规范的治疗措施可以降低 DME 复发的风险,因此应遵循循证医学研究及临床实践指南的建议或推荐意见来选择合适的治疗方案<sup>[12-13]</sup>。

本专家组于 2019 年 3 月 31 日在北京首次召开了阿柏西普玻璃体内注射治疗 DME 的中国专家共识制定会,会议召集来自北京、上海、温州、广州、郑州、天津、徐州等地的 11 位眼底病诊疗专家、1 位内分泌疾病诊疗专家及 1 位药学专家,采用面对面讨论的方法制定了共识制定流程。全体专家对相关文献进行了检索和阅读,采纳的涉及阿柏西普玻璃体内注射治疗 DME 治疗方案和安全性的文献来自于国内外大型的随机对照临床试验及真实世界研究形成的循证医学证据;此外各位专家还总结了我国 DME 临床诊疗实践,采用现场会议进行面对面交流,并选定共识专家根据专家意见起草共识文件初稿,初稿多次经邮箱发放给各位专家背对背提出修改意见并经过 2 年的反复修订整理,最终达成共识意见。

本专家组对以下 6 个临床前及临床相关问题进行阐述和讨论:(1) 从 DME 的发病机制阐述胎盘生长因子 (placental growth factor, PGF) 和 VEGF 之间的协同作用;(2) 从药理学角度评估不同的抗 VEGF 药物作用机制和药理作用的不同;(3) 阿柏西普是否可以考

虑作为 DME 的一线治疗方案? (4) 阿柏西普治疗 DME 中负荷期强化治疗的重要性; (5) 负荷期后阿柏西普维持治疗的推荐方案和剂量; (6) 阿柏西普治疗中的安全性问题。

## 1 从 DME 的发病机制看 PGF 和 VEGF 的协同作用

视网膜对局部缺血的反应主要是 VEGF 等血管生成因子的产生增加, 包括 VEGF-A、PGF 等多种细胞因子。VEGF-A 与 VEGF 受体 (VEGF receptor, VEGFR)-1 及 VEGFR-2 结合, 促进血管内皮细胞的分裂、增生和迁移, 导致视网膜新生血管的形成<sup>[14]</sup>, 其主要通过与 VEGFR-2 结合而发挥作用。PGF 与促血管生成作用密切相关, 动物实验研究显示, PGF 过表达可引起大鼠眼球微血管异常和血-视网膜屏障的破坏<sup>[15]</sup>。临床研究表明, DME 和 DR 患者玻璃体内 VEGF 和 PGF 的表达水平升高<sup>[16]</sup>。PGF 可以竞争性地与 VEGFR-1 结合, 使得 VEGF-A 更多地与 VEGFR-2 结合。同时 PGF 能够与 VEGF-A 形成异源二聚体, 后者可结合并激活 VEGFR-1, 诱导 VEGFR-1/2 二聚化, 进一步促进血管新生, 加重组织液渗漏, 造成组织水肿<sup>[16-19]</sup>。此外, PGF 可增强 VEGF-A 驱动的血管生成活性, 与 VEGF 发挥协同作用<sup>[16, 20]</sup>。Carmeliet 等<sup>[14]</sup>的研究也验证了 PGF 与 VEGF 的协同作用, 证实 PGF 缺乏会减弱 VEGF 的作用, 而上调 PGF 表达则可激活 VEGFR-1, 特异性地增强血管生成期血管内皮细胞对 VEGF 的反应。上述研究结果表明, 组织中 VEGF 和 PGF 表达升高在 DR/DME 发病中具有协同作用。

与仅对 VEGF 有抑制作用的药物相比, 能够同时抑制 VEGF 和 PGF 表达和活性的药物无疑可为 DME 的治疗带来更好的疗效和视力预后, 特别是对于基线视力水平低的患者<sup>[21]</sup>。

## 2 从药理学角度评估不同抗 VEGF 药物的不同作用

药物注射周期和注射频次取决于药物的药代动力学特性, 因此抗 VEGF 药物的玻璃体内注射次数与疾病的种类和药物特性有关。反复玻璃体内注射药物不仅会增加出血、感染等注射相关并发症发生的风险, 多次治疗也给患者及社会带来较重的经济负担。因此, DME 治疗中选择在眼内作用时间更长、注射次数更少的抗 VEGF 药物是临床医生的最佳选择。

研究表明, 不同抗 VEGF 药物的药理作用有所不同。Papadopoulos 等<sup>[22]</sup>对抗 VEGF 抗体类药物 (雷珠单抗和贝伐单抗) 与可溶性 VEGF 诱饵受体类药物 (阿柏西普) 的药理作用进行比较, 发现可溶性 VEGF

诱饵受体类药物与 VEGF 的亲和力约为单克隆抗体的 100 倍, 而其他 VEGF 融合蛋白药物 (康柏西普) 对 VEGF 的亲和力约为单克隆抗体贝伐单抗的 50 倍, 为雷珠单抗的 30 倍<sup>[23-24]</sup>。另一方面, 可溶性 VEGF 诱饵受体类药物阿柏西普与 VEGF 的结合速率更快, 比贝伐单抗和雷珠单抗分别快 77 倍和 256 倍<sup>[22]</sup>。研究表明, 阿柏西普半衰期更长, 在眼内的作用持久, 如阿柏西普在家兔动物模型的体内实验证实其半衰期约为 4.6 d, 明显长于雷珠单抗的 2.8 d<sup>[25-26]</sup> 和康柏西普的 4.2 d<sup>[23]</sup>。研究发现, 500  $\mu$ g 阿柏西普行兔玻璃体内注射 4 周玻璃体内游离型阿柏西普水平是结合型阿柏西普的 10 倍<sup>[27]</sup>。有研究证明, 阿柏西普、贝伐单抗和雷珠单抗在人玻璃体中的半衰期分别为 11.4、9.82 和 7.19 d<sup>[28-30]</sup>。Do 等<sup>[31]</sup>近期发表的研究结果也显示, 阿柏西普在人眼内的半衰期为 11 d, 研究所得相关药代动力学结果符合临床疗效。

基于上述药理学研究证据, 本专家组认为, 作为一种融合蛋白类抗 VEGF 药物, 阿柏西普具有诱饵作用, 不仅可与 VEGF-A 结合, 还可与 PGF 结合, 多靶点结合和快速结合速率以及更高的亲和力特点使得其在玻璃体内注射后在眼内组织中维持有效作用的时间更长。

## 3 阿柏西普是否可以考虑作为 DME 一线治疗方案

VISTA 和 VIVID 是阿柏西普治疗 DME 的多中心 III 期临床研究, 该研究对 2 种长期给药方式和黄斑区激光光凝的疗效进行比较<sup>[32]</sup>。2 个试验共纳入患 DME 的 1 型糖尿病或 2 型糖尿病患者 872 例, 患者均接受阿柏西普玻璃体内注射, 每次 2 mg, 每个月注射 1 次, 连续注射 5 个月, 随后每 4 周注射 1 次 (2Q4) 或每 8 周注射 1 次 (2Q8), 并以黄斑区视网膜激光光凝疗法作为对照组。研究的主要结局指标为 52 周时与基线比较的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 变化, 结果显示, 与黄斑区激光光凝疗法比较, 阿柏西普玻璃体内注射能明显改善患者 BCVA, 且患者视力改善可以保持至 148 周, 2Q4 组和 2Q8 组的疗效类似<sup>[33]</sup>。

VIVID-EAST 是中国、韩国和俄罗斯联合开展的阿柏西普治疗 DME 的多中心 III 期临床试验, 其研究设计与 VIVID 一致, 92.3% 的受试者为亚洲人, 结果表明, 研究第 52 周阿柏西普 2Q4 组和 2Q8 组治疗后患眼 BCVA 的提高和中央视网膜厚度值 (central retinal thickness, CRT) 的下降幅度均优于黄斑区激光光凝组<sup>[34]</sup>。

此外,糖尿病视网膜病变临床研究网 DRCR. net Protocol T 实施的多中心研究对阿柏西普、贝伐单抗和雷珠单抗治疗 DME 的疗效进行比较,该研究在美国 89 个中心纳入了 DME 患者 660 例并随机分为 3 个组,分别接受阿柏西普(2.0 mg)、贝伐单抗(1.25 mg)和雷珠单抗(0.3 mg)玻璃体内注射。研究发现从基线到第 12 个月,阿柏西普注射组患眼的平均视力改善显著高于贝伐单抗组(13.3 vs. 9.7,  $P < 0.001$ )和雷珠单抗组(13.3 vs. 11.2,  $P = 0.03$ );其中基线视力字母数 78~69(等效视力 20/32~20/40)组结果显示接受 3 种治疗患者的视力改善差异无统计学意义(均  $P > 0.50$ );而在基线视力字母数  $< 69$ (等效视力  $\leq 20/50$ )组的患者中,阿柏西普平均视力改善显著高于贝伐单抗(18.9 vs. 11.8,  $P < 0.001$ )和雷珠单抗(18.9 vs. 14.2,  $P = 0.003$ )。阿柏西普组、贝伐单抗组、雷珠单抗组 3 种药物注射次数中位数分别为 9、10 和 10 次,差异有统计学意义( $P = 0.045$ )<sup>[21]</sup>。从第 12 个月至第 24 个月,阿柏西普组的患者视力仍可维持<sup>[35]</sup>。因此本专家组认为,阿柏西普玻璃体内注射可作为 DME 的一线治疗方法,且与黄斑区激光光凝疗法相比,阿柏西普玻璃体内注射在改善 BCVA 和降低黄斑中心凹区厚度(central subfield thickness, CST)/CRT 方面效果更好,其主要原因在于:(1)阿柏西普可以快速改善 BCVA 和黄斑水肿,特别是对基线视力字母数低于 69(等效视力  $\leq 20/50$ )的患者;(2)大多数采用阿柏西普治疗的患者不需要额外的黄斑区激光光凝治疗;(3)阿柏西普玻璃体内注射后疗效可维持 2 年;(4)治疗后 2 年,阿柏西普的药-时曲线下面积(area under curve, AUC)值大于贝伐单抗或雷珠单抗<sup>[36]</sup>。

#### 4 阿柏西普玻璃体内注射对 DME 中负荷期的强化治疗

DME 的抗 VEGF 治疗方案为,治疗初始通常需要连续玻璃体内注射数月,以实现视力提升的最大化。VISTA 和 VIVID 试验中采用 5 个月阿柏西普负荷剂量、随后每 2 个月注射 1 次的治疗方案<sup>[32]</sup>。英国 Moorfield 眼科研究所进行的真实世界研究表明,在 12 个月内有 86% 的 DME 患者经阿柏西普初始 5 针负荷剂量治疗获得了 +9.9 字母数的视力获益<sup>[37]</sup>,与临床试验获益结果相似。法国 APOLLON 真实世界研究发现,初治 DME 患者经阿柏西普初始 5 针负荷剂量治疗后视力改善  $\geq 10$  个字母数及  $\geq 15$  个字母数的患者比例远高于未经初始 5 针负荷剂量治疗的患者比例(52.5% vs. 37.8%, 35.0% vs. 24.3%)<sup>[38]</sup>。由于亚洲 DME 患者病变的严重程度高于世界其他地区,因此尚

缺乏亚洲特定的 DME 标准治疗指南,因此确定负荷期强化抗 VEGF 治疗方案对于亚洲糖尿病患者具有重要意义<sup>[39]</sup>。

本专家组认为,在多数情况下 DME 治疗应根据 VISTA/VIVID 等研究和已经获批的治疗方案,推荐采用阿柏西普初始 5 个月负荷期治疗。

#### 5 负荷期后阿柏西普维持治疗的推荐方案和剂量

VISTA 和 VIVID 研究显示,在 DME 治疗的 100 周内,采用阿柏西普维持治疗方案(2Q4 和 2Q8)的疗效明显优于黄斑区激光光凝术。DRCR. net Protocol T 研究显示,与雷珠单抗和贝伐单抗玻璃体内注射相比,采用阿柏西普玻璃体内注射治疗需要额外治疗(至少进行 1 次局灶/栅格样光凝)者更少。

根据以上 3 个研究分析的结果和临床经验,本专家组认为维持期治疗推荐采用阿柏西普 2Q8 的方案,或者可采用 DRCR. net Protocol T 研究设定的严格随访的按需治疗(PRN)方案。该研究定义的视力恶化标准为发现视力下降 5 个字母或以上、CRT 超过 10%,此时可进行再次注射治疗<sup>[21]</sup>。而对于药物应答较好者可以根据视力/解剖学结果逐渐延长玻璃体内注射间隔。但是,目前还没有足够的证据确定在给药间隔时长的具体操作规程,如果视力和/或解剖学结果出现恶化,则应参照阿柏西普药物说明书缩短治疗间隔时间。

#### 6 阿柏西普治疗中应注意的安全性问题

##### 6.1 眼部药物相关不良事件

阿柏西普治疗过程中所发生的常见眼部不良事件多与玻璃体内注射操作相关,但发生率较低。阿柏西普玻璃体内注射常见的不良反应为:结膜出血(约占 25%)、视力下降(约占 11%)、眼痛(约占 10%)、白内障(约占 8%)、眼压升高(约占 8%)、玻璃体后脱离(约占 7%)、玻璃体混浊(约占 7%)<sup>[40]</sup>。DRCR. net Protocol T 报告的眼部相关不良事件发生率在各治疗组间比较差异无统计学意义,VISTA/VIVID 研究也得出了类似的结果。在一项 DME 治疗的研究中,阿柏西普组眼内炎症的发生率高于黄斑区激光光凝组,阿柏西普玻璃体内注射眼内炎发生的相对危险度(relative risk, RR)为 2.20(95% CI: 1.03~5.42)<sup>[41]</sup>。Wells 等<sup>[21]</sup>的研究结果显示,阿柏西普玻璃体内注射后眼内炎、视网膜脱离、眼压升高及白内障的发生率与贝伐单抗和雷珠单抗玻璃体内注射比较差异均无统计学意义。

作为治疗用蛋白质类药物,阿柏西普本身存在潜

在的免疫原性。Ⅲ期临床试验中发现,阿柏西普玻璃体内注射后免疫反应的发生率为 1%~3%。阿柏西普药物说明书中也显示,阿柏西普玻璃体内注射后 24~100 周,患者体内阿柏西普抗体的检出率相似,无论是否发生免疫反应,对药物的疗效或安全性均无明显影响。

## 6.2 非眼部药物相关的严重不良事件

DRCR. net Protocol T 研究表明,阿柏西普、贝伐单抗和雷珠单抗 3 种药物玻璃体内注射治疗的 1 年内,DME 患者严重不良事件的发生率和住院率均非常接近,差异均无统计学意义( $P=0.40,0.51$ )。死亡是 DME 最严重的不良事件,而该研究得出阿柏西普组、贝伐单抗组和雷珠单抗组患者用药后全因死亡率分别为 1%、2%和 2%,组间比较差异无统计学意义( $P=0.72$ )<sup>[21]</sup>。VISTA 和 VIVID 研究发现,阿柏西普玻璃体内注射后非眼部严重不良事件和动脉血栓栓塞事件的总发生率为 2.2%,与黄斑区激光光凝治疗组的 3.1%接近,且死亡形式和发生率在各组之间没有差异<sup>[42]</sup>。

高血压和动脉血栓栓塞是抗 VEGF 药物应用后常见的心血管系统不良反应。DRCR. net Protocol T 研究表明,阿柏西普、贝伐单抗和雷珠单抗玻璃体内注射后 3 个组的心血管事件发生率分别为 3%、4%和 5%,差异无统计学意义( $P=0.56$ ),而在该研究事后分析中,雷珠单抗组心脏病和血管疾病事件发生率高于阿柏西普组和贝伐单抗组,差异有统计学意义(不包括高血压时  $P=0.01$ ,包括高血压时  $P=0.04$ )<sup>[21]</sup>。Kitchens 等<sup>[41]</sup>的 meta 分析结果显示,DME 患者采用阿柏西普玻璃体内注射的全因死亡率高于黄斑区激光光凝疗法 [ $RR=3.07(95\% CI:1.05\sim 13.00)$ ],但 2 个组间血管性死亡率、高血压和动脉血栓的发生率比较差异均无统计学意义。该研究中对 4 项的临床研究进行综合评估,发现 3 027 例接受阿柏西普玻璃体内注射治疗的 DME 患者接受治疗的 1 年内发生动脉血栓栓塞者 60 例<sup>[41]</sup>。总体来说,阿柏西普玻璃体内注射的非眼部相关严重不良事件发生率较低。

## 6.3 常见不良反应的管理

药物的玻璃体内注射操作必须遵循严格的无菌注射原则,注射后 1 周内应对患者进行严密监测,一旦发现感染迹象应及早治疗,并指导患者在出现任何提示有眼内炎、视网膜脱离等相关症状时及时就诊。已患有眼部、眼周感染或眼内严重炎症的患者不建议进行药物的玻璃体内注射<sup>[40]</sup>。反复玻璃体内注药存在眼压升高的风险,应密切关注并进行恰当处理。

本专家组对阿柏西普玻璃体内注射的安全性评估意见如下:(1)总体来说,阿柏西普玻璃体内注射的安全性和药物耐受性较好,不良事件发生率低;(2)对于年龄较大、近期有心脑血管病史、糖尿病血糖水平控制不佳的患者在进行治疗方案选择时应进行严格的临床评估。

## 7 结论

与以往的 DME 治疗方法相比,近年来新的 DME 治疗和管理方法使得患者的视力预后明显改善,主要得益于抗 VEGF 药物研发的不断进展和临床诊疗技术的不断进步。近期的研究表明,采用阿柏西普玻璃体内注射治疗 DME 患者的视觉和视网膜解剖参数方面均获得显著性和持续性改善<sup>[36]</sup>,已成为 DME 新的治疗选择。阿柏西普于 2018 年在中国获得批准用于 DME 的治疗,为了规范阿柏西普在中国的 DME 治疗过程中的最佳临床实践,最大限度发挥阿柏西普对 DME 的治疗效果,本专家组针对其在临床应用、最佳治疗方案选择以及安全性等问题进行了文献评估和分析,并结合我国的临床诊疗特点提出了 DME 的阿柏西普玻璃体内注射治疗建议。

本专家组根据文献资料和临床诊疗实践经验达成共识,阿柏西普玻璃体内注射治疗 DME 疗效确切,可推荐为 DME 一线治疗药物,治疗时推荐的负荷剂量为 2 mg 玻璃体内注射治疗 5 个月加 2Q8 维持治疗方案和/或严格随访的 PRN 方案,对于药物治疗应答较好者可以根据视力/视网膜解剖学结果采取逐渐延长玻璃体内注射间隔的策略。

就目前的知识范围内,在明确阿柏西普玻璃体内注射治疗 DME 有效性和安全性的基础上,我们仍需要长期积累中国阿柏西普玻璃体内注射治疗 DME 的方法学及其疗效的循证证据,优化更适合中国 DME 的治疗方案,并评估其治疗的长期安全性。

## 形成共识专家组成员:

### 执笔专家:

陈有信 中国医学科学院 北京协和医院眼科

### 专家组成员:(按姓氏拼音字母排序,不分先后):

常青 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 上海市五官科医院  
金陈进 中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室  
李颀雁 徐州市第一人民医院 徐州市眼病防治所  
李筱荣 天津医科大学眼科医院  
刘晓玲 浙江省眼科医院 温州医科大学附属眼视光医院  
唐仕波 广州爱尔眼科医院  
万光明 郑州大学第一附属医院眼科

肖新华 中国医学科学院 北京协和医院眼科

杨 柳 北京大学第一医院眼科

于伟泓 中国医学科学院 北京协和医院眼科

张 昭 首都医科大学附属北京同仁医院药剂科

张 凤 首都医科大学附属北京同仁医院眼科

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**志谢** 感谢拜耳医药保健有限公司对本共识专家组首次讨论会期间提供的资金帮助

## 参考文献

- [1] Martin DF, Maguire MG. Treatment choice for diabetic macular edema [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(13): 1260–1261. DOI: 10.1056/NEJMe1500351.
- [2] International Diabetes Federation. Diabetes atlas[M]. 8th ed. Brussels; Belgium, 2017.
- [3] Xie XW, Xu L, Jonas JB, et al. Prevalence of diabetic retinopathy among subjects with known diabetes in China: the Beijing Eye Study [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19(1): 91–99. DOI: 10.1177/112067210901900114.
- [4] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 851–865.
- [5] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 [J]. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103(12): 1796–1806.
- [6] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2 [J]. *Ophthalmology*, 1987, 94(7): 761–774. DOI: 10.1016/s0161-6420(87)33527-4.
- [7] Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 1992, 113(6): 652–656. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)74789-0.
- [8] Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4): 900–905. DOI: 10.2337/dc13-1990.
- [9] Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(2): 262–271. DOI: 10.1093/cvr/cvq105.
- [10] Sarwar S, Bakbak B, Sadiq MA, et al. Fusion proteins: aflibercept (VEGF Trap-Eye) [J]. *Dev Ophthalmol*, 2016, 55: 282–294. DOI: 10.1159/000439008.
- [11] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237(4): 185–222. DOI: 10.1159/000458539.
- [12] 戴虹, 卢颖毅. 糖尿病黄斑水肿治疗方案的选择及需要关注的几个问题 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(12): 1061–1064. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.12.002.
- [13] 戴虹, 卢颖毅. 从最新的指南看糖尿病黄斑水肿的治疗策略和方案 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(6): 401–403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.001.
- [14] Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions [J]. *Nat Med*, 2001, 7(5): 575–583. DOI: 10.1038/87904.
- [15] Kowalczyk L, Touchard E, Omri S, et al. Placental growth factor contributes to micro-vascular abnormalization and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17462 [2021-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21408222/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0017462.
- [16] De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity [J]. *Exp Mol Med*, 2012, 44(1): 1–9. DOI: 10.3858/emmm.2012.44.1.025.
- [17] Mitamura Y, Tashimo A, Nakamura Y, et al. Vitreous levels of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *Diabetes Care*, 2002, 25(12): 2352 [2021-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453985>. DOI: 10.2337/diacare.25.12.2352.
- [18] Avitabile T, Azzolini C, Bandello F, et al. Aflibercept in the treatment of diabetic macular edema: a review and consensus paper [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27(6): 627–639. DOI: 10.5301/ejo.5001053.
- [19] Van Bergen T, Etienne I, Cunningham F, et al. The role of placental growth factor (PlGF) and its receptor system in retinal vascular diseases [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 69: 116–136. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.10.006.
- [20] Autiero M, Luttun A, Tjwa M, et al. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders [J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(7): 1356–1370. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00263.x.
- [21] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(13): 1193–1203. DOI: 10.1056/NEJMoa1414264.
- [22] Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(2): 171–185. DOI: 10.1007/s10456-011-9249-6.
- [23] Cai S, Yang Q, Li X, et al. The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3471–3483. DOI: 10.2147/DDDT.S177192.
- [24] Zhang M, Yu D, Yang C, et al. The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor-1c fusion protein on experimental choroidal neovascularization [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(1): 204–210. DOI: 10.1007/s11095-008-9718-9.
- [25] Christoforidis JB, Carlton MM, Knopp MV, et al. PET/CT imaging of I-124-radiolabeled bevacizumab and ranibizumab after intravitreal injection in a rabbit model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8): 5899–5903. DOI: 10.1167/iovs.10-6862.
- [26] Christoforidis JB, Williams MM, Kothandaraman S, et al. Pharmacokinetic properties of intravitreal I-124-aflibercept in a rabbit model using PET/CT [J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(12): 1171–1174. DOI: 10.3109/02713683.2012.727521.
- [27] Furfine E, Coppi A, Koehler-Stec E, et al. Pharmacokinetics and ocular tissue penetration of VEGF Trap after intravitreal injections in rabbits [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(13): 1430 [2021-01-19]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2391293>.
- [28] Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab [J]. *Retina*, 2017, 37(10): 1847–1858. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001493.
- [29] Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146(4): 508–512. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.05.036.
- [30] Krohne TU, Liu Z, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans [J]. *Am*

- J Ophthalmol, 2012, 154 ( 4 ) : 682 - 686. e2. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2012. 03. 047.
- [ 31 ] Do DV, Rhoades W, Nguyen QD. Pharmacokinetic study of intravitreal aflibercept in humans with neovascular age-related macular degeneration [ J ]. Retina, 2020, 40 ( 4 ) : 643 - 647. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000002566.
- [ 32 ] Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID Studies [ J ]. Ophthalmology, 2015, 122 ( 10 ) : 2044 - 2052. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 06. 017.
- [ 33 ] Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID Studies [ J ]. Ophthalmology, 2016, 123 ( 11 ) : 2376 - 2385. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 07. 032.
- [ 34 ] Chen YX, Li XX, Yoon YH, et al. Intravitreal aflibercept versus laser photocoagulation in Asian patients with diabetic macular edema: The VIVID-East Study [ J ]. Clin Ophthalmol, 2020, 14 : 741 - 750. DOI: 10. 2147/OPHTH. S235267.
- [ 35 ] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial [ J ]. Ophthalmology, 2016, 123 ( 6 ) : 1351 - 1359. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 02. 022.
- [ 36 ] Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, et al. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: Additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial [ J/OL ]. JAMA Ophthalmol, 2016, 134 ( 12 ) : p. 1429 [ 2021-01-23 ]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27711918/>. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2016. 3698.
- [ 37 ] Lukic M, Williams G, Shalchi Z, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema: Moorfields' real-world 12-month visual acuity and anatomical outcomes [ J ]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30 ( 3 ) : 557 - 562. DOI: 10. 1177/1120672119833270.
- [ 38 ] Korobelnik JF, Daien V, Faure C, et al. Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study [ J ]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020, 258 ( 3 ) : 521 - 528. DOI: 10. 1007/s00417-019-04592-9.
- [ 39 ] Cheung GC, Yoon YH, Chen LJ, et al. Diabetic macular oedema: evidence-based treatment recommendations for Asian countries [ J ]. Clin Exp Ophthalmol, 2018, 46 ( 1 ) : 75 - 86. DOI: 10. 1111/ceo. 12999.
- [ 40 ] European Medicines Agency. Product information of Eylea ( aflibercept ) [ EB/OL ]. ( 2021 - 03 - 01 ) [ 2021 - 03 - 19 ]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea/#product-information-section>.
- [ 41 ] Kitchens JW, Do DV, Boyer DS, et al. Comprehensive review of ocular and systemic safety events with intravitreal aflibercept injection in randomized controlled trials [ J ]. Ophthalmology, 2016, 123 ( 7 ) : 1511 - 1520. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 02. 046.
- [ 42 ] Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema [ J ]. Ophthalmology, 2014, 121 ( 11 ) : 2247 - 2254. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2014. 05. 006.

(收稿日期:2021-02-02 修回日期:2021-03-19)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)

读者·作者·编者

## 本刊对医学研究中知情同意和医学伦理学描述的要求

根据国际医学期刊编辑委员会提供的“生物医学期刊投稿统一要求”的表述,本刊对作者撰写稿件时关于“知情同意”和“医学伦理学”的描述提出如下要求:

(1) 知情同意 在未事先获得知情同意的情况下,患者有隐私不被侵犯的权力。患者的身份信息,包括姓名、来源、住院号等均不应该以文字、图片或家系信息的方式在出版物上公开,除非这些信息对于本研究是必需的,如需在出版物上显示,应征得患者(或者父母、监护人)签署的书面同意书。

发表的文章中应该省略不必要的患者个人信息,但难以做到完全匿名时(如在照片中掩盖患者的眼部,不足以保护患者的隐私权),应提供知情同意的信息。如果用改变患者的身份特征(如遗传家系等)以保护患者隐私权的方法,作者应该确保这些改变不影响研究的科学性,并且编辑应在文中对此予以说明。

(2) 医学伦理学 以人体为实验对象的研究,作者应该提及试验步骤是否符合相应的负责机构、国家委员会或 1975 年赫尔辛基宣言(2005 年修订)的医学伦理学标准。如果研究过程对是否符合赫尔辛基宣言有疑问或存在一定的问题,作者应当做出客观说明并解释研究的合理性,提交已通过审查机构的批准情况。以动物为实验对象的研究,作者应当说明是否遵循当地的相关机构、学会(国内或国外)及国家实验动物保护和利用指南。

## 本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来,作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式,但部分来稿中所包含的图片像素较低,这些图片便于网上审稿,并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同,显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像,这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式;而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像,这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量,如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图,请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式,图片的分辨率至少 300 dpi。

(本刊编辑部)