

不同剂量阿柏西普对雷珠单抗治疗应答不良 PCV 伴浆液性 PED 眼疗效及安全性评价

周朋义 杨琳 许友美 潘萌 郭菊 杜利平 金学民

郑州大学第一附属医院眼科, 郑州 450052

通信作者: 金学民, Email: jinxuemin@zzu.edu.cn

【摘要】目的 观察不同剂量阿柏西普玻璃体腔注射对雷珠单抗治疗应答不良的息肉样脉络膜血管病变(PCV)伴浆液性色素上皮脱离(PED)的疗效及安全性。**方法** 采用非随机对照临床研究方法,于2019年1月至2020年12月纳入郑州大学第一附属医院眼科确诊为顽固性PCV伴浆液性PED患者73例73眼。根据患者对治疗方案的选择意愿将患眼分为2 mg阿柏西普组38眼和4 mg阿柏西普组35眼,分别采用2 mg或4 mg阿柏西普进行玻璃体注射,每月注射1次,连续注射3个月后改为按需给药。分别于注射前及首次注射后1、2、3和6个月采用光相干断层扫描(OCT)仪检测各组PED高度和黄斑中心凹视网膜厚度(CMT),采用对数视力表检测最佳矫正视力(BCVA),并转换为LogMAR视力,记录并比较2个组患眼眼压及术后不良反应。**结果** 2 mg阿柏西普组最终33例完成随访,占86.84%,4 mg阿柏西普组最终30例完成随访,占85.71%。2 mg阿柏西普组注射前及末次随访时PED高度分别为(379.24±95.50)和(280.09±120.50) μm,BCVA分别为0.68±0.27和0.51±0.19,CMT分别为(393.96±100.81)和(291.70±44.09) μm,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。4 mg阿柏西普组注射前及末次随访时PED高度分别为(393.07±93.76)和(278.63±145.07) μm,BCVA分别为0.66±0.31和0.48±0.22,CMT分别为(377.43±79.61)和(284.67±84.88) μm,各自组内注射前后BCVA、PED高度和CMT差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。4 mg阿柏西普组在注射后1个月时CMT显著低于2 mg阿柏西普组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2个组患眼随访期间均未发生视网膜脱离、眼内炎、白内障及持续性眼压升高等与药物、注射相关的严重眼部和全身不良事件。**结论** 不同剂量阿柏西普均可安全有效地治疗对雷珠单抗治疗应答不良的PCV伴浆液性PED,改善视网膜的解剖学结构,提高视力,4 mg阿柏西普可加快CMT和PED恢复。

【关键词】 息肉; 脉络膜新生血管; 色素上皮脱离, 浆液性; 玻璃体注射; 重组融合蛋白/治疗; 疗效; 视力

基金项目: 国家自然科学基金项目(81800832、81970792、8217040); 河南省医学科技攻关项目(201602081)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211206-00671

Effect and safety of aflibercept in the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with ranibizumab-resistant serous pigment epithelial detachment

Zhou Pengyi, Yang Lin, Xu Youmei, Pan Meng, Guo Ju, Du Liping, Jin Xuemin

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Jin Xuemin, Email: jinxuemin@zzu.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the effectiveness and safety of intravitreal injection of different doses of aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) with serous pigment epithelial detachment (PED) resistant to ranibizumab. **Methods** A non-randomized controlled clinical study was conducted. Seventy-three eyes of 73 patients with PCV and serous PED resistant to ranibizumab were enrolled at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2019 to December 2020. All patients were treated by intravitreal injection of 2 mg or 4 mg aflibercept according to patients' willingness. 2 mg aflibercept or 4 mg aflibercept was intravitreally injected monthly for three consecutive months following pro re nata (PRN) regimen in 2 mg aflibercept group (38 eyes) and 4 mg aflibercept group (35 eyes), respectively. PED height and central macular thickness (CMT) were measured by optical coherence tomography, and the best corrected visual acuity (BCVA) was examined with a visual acuity chart and converted to logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR) unit before injection and 1 month, 2, 3, 6 months from the first injection. Intraocular pressure and treatment-related adverse events were recorded. This study adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by an Ethics Committee of The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University (No. 2021-KY-1252). Written informed consent was obtained from each patient prior to entering study

cohort. **Results** Thirty-three patients (86.84%) in 2 mg aflibercept group and 30 patients (85.71%) in 4 mg aflibercept group finished the treatment and follow-up, respectively. The PED, BCVA and CMT before treatment and at the end of follow-up were (379.24±95.50) and (280.09±120.50) μm , 0.68±0.27 and 0.51±0.19, (393.96±100.81) and (291.70±44.09) μm in 2 mg aflibercept group, respectively, showing statistically significant differences (all at $P<0.05$). The PED, BCVA and CMT before treatment and at the end of follow-up were (393.07±93.76) and (278.63±145.07) μm , 0.66±0.31 and 0.48±0.22, (377.43±79.61) and (284.67±84.88) μm in 4 mg aflibercept group, respectively, with statistically significant differences (all at $P<0.05$). The CMT value in 4 mg aflibercept group was significantly lower than that in the 2 mg aflibercept group in one month after injection ($P<0.05$). No severe ocular and systemic adverse events were found during the follow-up, such as retinal detachment, endophthalmitis, cataract, and persistent high intraocular pressure. **Conclusions** Both 2 mg and 4 mg aflibercept can effectively treat ranibizumab-resistant PCV with serous PED, and improve the anatomical structure of retina and BCVA. 4 mg aflibercept can accelerate the recovery of PED and CMT.

[**Key words**] Polyps; Choroidal neovascularization; Pigment epithelial detachment, serous; Intravitreal injection; Recombinant fusion proteins/therapeutic use; Treatment outcome; Visual acuity

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81800832, 81970792, 8217040), Medical Science and Technology Research Program of Henan Province (201602081)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211206-00671

息肉样脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 是一种以脉络膜血管息肉样病变为主要特征, 伴或不伴异常分支血管网, 且常伴有反复浆液性或出血性视网膜色素上皮脱离 (pigment epithelial detachment, PED) 的血管性疾病, 是老年人视力下降或盲的主要原因之一^[1]。在 PCV 患眼房水中, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 呈高表达, 引起血管通透性增加, 出现血管渗漏^[1]。PLANET 研究和 EVEREST II 研究均显示, 抗 VEGF 药物玻璃体腔注射可显著改善 PCV 患者的视功能和解剖预后^[2-3]。PED 的发生与脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 相关, 这些病变会进展成盘状瘢痕, 导致视力下降^[4]。PCV 的治疗药物包括单抗类和融合蛋白类, 其中融合蛋白类药物具有可结合多个治疗靶点、眼内作用时间长、高效的特点, 进而抑制血管内皮细胞的分裂和增生, 降低血管通透性, 从而达到治疗新生血管性眼病的效果^[1]。阿柏西普作为一种融合蛋白类抗 VEGF 药物, 可有效治疗 PCV, 并且对伴有 PED 的 PCV 患者同样具有一定效果^[4]。我国阿柏西普玻璃体腔注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 专家共识中将 PED 列为过度活动性病变, 需接受抗 VEGF 药物玻璃体腔注射^[5]。研究发现, 阿柏西普可改善对雷珠单抗应答不佳 AMD 或 PCV 患者的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 和黄斑区视网膜厚度^[4], 但目前对于雷珠单抗疗效欠佳的 PCV 伴浆液性 PED 患者换用阿柏西普的适用剂量及其疗效报道较少。本研究拟评估不同剂量阿柏西普对雷珠单抗应答不良 PCV 伴浆液性 PED 患

眼的治疗效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用非随机对照临床研究方法, 纳入 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在郑州大学第一附属医院确诊为 PCV 伴浆液性 PED 的患者 73 例 73 眼, 其中右眼 39 眼, 左眼 34 眼。根据患者意愿分为 2 mg 阿柏西普组和 4 mg 阿柏西普组, 分别给予相应剂量的阿柏西普玻璃体腔注射。2 mg 阿柏西普组 38 例 38 眼, 其中右眼 20 眼, 左眼 18 眼; 4 mg 阿柏西普组 35 例 35 眼, 其中右眼 19 眼, 左眼 16 眼。所有患者病程 4~8 个月, 均接受过 3 次及以上的雷珠单抗治疗, 其中 2 mg 阿柏西普组已注射雷珠单抗 3~6 次, 平均 (3.9±1.1) 次。4 mg 阿柏西普组已注射雷珠单抗 3~7 次, 平均 (3.8±1.1) 次。患者纳入标准: (1) 年龄 >50 岁; (2) 符合 PCV 诊断标准^[6]; (3) 伴有活动性 CNV 及浆液性 PED, 且 PED 高度 >100 μm ; (4) 之前至少接受过每月 1 次、连续 3 次雷珠单抗治疗后光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 图像显示视网膜水肿或视网膜下积液较初次治疗前无减轻或黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 较治疗前降低幅度 <10%, PED 高度较治疗前降低幅度 <10%; (5) 近 1 个月内未接受过玻璃体腔药物注射^[7-8]。排除标准: (1) 患有其他导致黄斑水肿或视力改变的疾病, 如视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变等; (2) 屈光间质混浊影响观察; (3) 治疗前 3 个月内有内眼手术史; (4) 治疗前 6 个月内曾接受视网膜激光光凝治疗; (5) 既往接受过光动力疗法; (6) 既往有玻璃体腔注射阿柏

西普、康柏西普、曲安奈德或其他糖皮质激素类药物史；(7)首次就诊时眼压高于 21 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)；(8)无法配合治疗或首次阿柏西普注射后随访时间 < 6 个月者。2 个组 BCVA、CMT 及 PED 高度等基线水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》，研究方案经郑州大学第一附属医院医学伦理委员会批准 (批文号：2021-KY-1252)。所有患者均自愿参与本研究，并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 阿柏西普玻璃体腔注射 玻璃体腔注射前 1 d 用左氧氟沙星滴眼液点术眼，每日 4 次。按照内眼手术要求，严格遵循无菌治疗原则，以 1 ml 注射器抽取阿柏西普 2 mg (0.05 ml) 或 4 mg (0.1 ml)，于角膜缘后 3.5~4.0 mm 颞上方睫状体平坦部穿刺并注射。注射完毕后无菌棉签压迫注射点，遮盖治疗眼。注射后 1 h 及 1 d 行裂隙灯显微镜检查和眼压测量，次日以左氧氟沙星滴眼液点眼，每日 4 次，连续 7 d^[9]。所有患眼均采用 3+按需治疗 (pro re nata, PRN) 方案，即每月注射 1 次，连续注射 3 个月后依随访情况决定是否重复治疗。参照文献[4]中的方法制定按需治疗标准：(1)对数视力表视力下降 ≥ 1 行；(2)黄斑区视网膜水肿；(3)视网膜下积液；(4)PED 加重。

1.2.2 视网膜 OCT 检查 分别于注射前及注射后每月行扫频源光相干断层扫描 (scanning source optical coherence tomography, SS-OCT) [VG-200D 版，视微影像 (河南) 科技有限公司] 测量受检眼 CMT。以黄斑为中心和以 PED 最大高度处为中心行 6 mm × 6 mm 扫描，CMT 是指黄斑中心凹处内界膜至视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 外缘之间的垂直距离，PED 高度指扫描区域内 PED 的最大高度，通过软件自带测量工具手动测量获得。

1.2.3 随访及评估指标 分别于第 1 次、第 2 次和第 3 次玻璃体注射后 1 个月对治疗眼规律随访和眼科检查，随访时间为 6 个月，各时间点的结果定义为首次注射后 1、2、3、6 个月的数据资料，记录为注射前和注射后 1、2、3、6 个月。比较 2 个组治疗眼注射前及首次注射后 1、2、3、6 个月 BCVA、PED 和 CMT 测量值，其中 BCVA 转换为 LogMAR 视力，测量结果由同一位有经验的医师进行评估。

1.2.4 不良反应观察 记录随访期内眼内炎、结膜下出血、RPE 撕裂、高眼压等并发症发生情况，玻璃体腔注射后 1 h 监测患者眼压，若眼压升高则给予降眼压滴眼液点眼或静脉应用甘露醇降眼压。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实 BCVA、PED 高度及 CMT 数据资料符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 个组注射前与首次注射后 1、2、3 和 6 个月各指标总体差异比较采用重复测量两因素方差分析，多重比较采用 LSD-*t* 检验。2 个组年龄和阿柏西普注射次数数据资料呈偏态分布，以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以频数表示，组间差异比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组受试者完成随访情况

2 mg 阿柏西普组随访过程中失访 5 例，均为无法按时随访，最终 33 例完成随访，占 86.84%。4 mg 阿柏西普组随访过程中失访 5 例，均为异地随访困难无法按时随访，最终 30 例完成随访，占 85.71%。2 个组完成随访者年龄、性别、BCVA、CMT、PED 比较，差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 2)。2 mg 阿柏西普组已注射雷珠单抗 3~6 次，平均 (3.8 ± 1.2) 次。4 mg

阿柏西普组已注射雷珠单抗 3~7 次，平均 (4.0 ± 1.2) 次，差异无统计学意义 ($t = 0.262, P = 0.794$)。

2.2 2 个组阿柏西普注射次数比较

2 mg 阿柏西普组共注射 3~6 次，平均 4.0 (3.0, 4.5) 次。4 mg 阿柏西普组共注射 3~6 次，平均 3.0 (3.0, 4.5) 次，2 个组阿柏西普注射次数比较差异无统计学意义 ($Z = -1.097, P = 0.273$)。

表 1 2 个组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of demographic characteristics of subjects enrolled between two groups

组别	眼数	年龄 ^a [$M(Q_1, Q_3)$, 岁]	性别 ^b (男/女, <i>n</i>)	BCVA ^c ($\bar{x} \pm s$, LogMAR)	CMT ^c ($\bar{x} \pm s$, μm)	PED ^c ($\bar{x} \pm s$, μm)
2 mg 阿柏西普组	38	67 (62, 71)	21/17	0.69 ± 0.27	390.26 ± 96.35	376.42 ± 89.80
4 mg 阿柏西普组	35	62 (59, 72)	20/15	0.68 ± 0.30	377.02 ± 74.76	387.71 ± 90.58
Z/ χ^2 / <i>t</i> 值		-1.377	0.026	0.267	0.652	-0.535
<i>P</i> 值		0.169	0.872	0.790	0.517	0.595

注：(a: Mann-Whitney *U* 检验；b: χ^2 检验；c: 独立样本 *t* 检验) BCVA: 最佳矫正视力；CMT: 黄斑中心凹视网膜厚度；PED: 视网膜色素上皮脱离

Note: (a: Mann-Whitney *U* test; b: χ^2 test; c: Independent samples *t* test) BCVA: best corrected visual acuity; CMT: central macular thickness; PED: pigment epithelial detachment

表 2 2 个组完成随访者基线资料比较
Table 2 Comparison of demographic characteristics of subjects with complete follow-up between two groups

组别	眼数	年龄 ^a [M(Q ₁ , Q ₃), 岁]	性别 ^b (男/女)	BCVA ^c ($\bar{x} \pm s$, LogMAR)	CMT ^c ($\bar{x} \pm s$, μm)	PED ^c ($\bar{x} \pm s$, μm)
2 mg 阿柏西普组	33	67(59, 71)	18/15	0.68±0.27	403.96±100.81	379.24±95.50
4 mg 阿柏西普组	30	61(58, 72)	17/13	0.66±0.31	377.43±79.61	393.07±93.76
Z/ χ^2 /t 值		-0.972	0.029	0.250	1.152	-0.589
P 值		0.331	0.866	0.804	0.254	0.558

注: (a: Mann-Whitney U 检验; b: χ^2 检验; c: 独立样本 t 检验) BCVA: 最佳矫正视力; CMT: 黄斑中心凹视网膜厚度; PED: 视网膜色素上皮脱离

Note: (a: Mann-Whitney U test; b: χ^2 test; c: Independent samples t test) BCVA: best corrected visual acuity; CMT: central macular thickness; PED: pigment epithelial detachment

2.3 2 个组注射前后 PED 高度比较

2 个组间 PED 高度总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 0.455, P = 0.502$), 2 个组注射前后不同时间点间 PED 高度总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 14.145, P < 0.001$), 其中各组注射后不同时间点 PED 高度均明显低于注射前, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 2 mg 阿柏西普组注射后 2、3、6 个月 PED 高度明显低于注射后 1 个月, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 3)。

2.4 2 个组末次随访 PED 高度降至 50 μm 以下眼数比例比较

至末次随访时, 2 mg 阿柏西普组和 4 mg 阿柏西

普组 PED 高度降至 50 μm 以下者分别为 3 眼和 6 眼, 分别占 9.09% 和 20.00%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.766, P = 0.381$); 2 mg 阿柏西普组浆液性 PED 完全消除者 2 眼, 4 mg 阿柏西普组浆液性 PED 完全消除者 4 眼, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.305, P = 0.581$)。

2.5 2 个组患眼注射前后 BCVA 比较

2 个组注射前后不同时间点间 BCVA 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 14.131, P < 0.001$), 其中注射后 1、2、3 和 6 个月 BCVA 均较注射前有不同程度提高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。2 个组间 BCVA 总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 0.395, P = 0.532$) (表 4)。

2.6 2 个组注射前后 CMT 比较

2 个组注射前后不同时间点 CMT 总体比较, 差异均有统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 4.272, P = 0.043$; $F_{\text{时间}} = 18.747, P < 0.001$), 其中注射后 1 个月 4 mg 阿柏西普组 CMT 低于 2 mg 阿柏西普组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 各组注射后不同时间点 CMT 均小于注射前,

表 3 2 个组注射前后不同时间点 PED 高度比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)
Table 3 Comparison of PED between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	不同时间点 PED 高度				
		注射前	注射后 1 个月	注射后 2 个月	注射后 3 个月	注射后 6 个月
2 mg 阿柏西普组	33	379.24±95.50	348.18±81.72 ^a	305.42±100.86 ^{ab}	287.70±104.62 ^{ab}	280.09±120.50 ^{ab}
4 mg 阿柏西普组	30	393.07±93.76	299.40±103.29 ^a	275.47±140.87 ^a	274.10±127.09 ^a	278.63±145.07 ^a

注: $F_{\text{组别}} = 0.455, P = 0.502$; $F_{\text{时间}} = 14.145, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 1.676, P = 0.168$ 。与各自组内注射前比较, ^a $P < 0.05$; 与各自组内注射后 1 个月比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-t 检验) PED: 视网膜色素上皮脱离

Note: $F_{\text{group}} = 0.455, P = 0.502$; $F_{\text{time}} = 14.145, P < 0.001$; $F_{\text{interaction}} = 1.676, P = 0.168$ 。Compared with respective pre-injection, ^a $P < 0.05$; compared with respective 1-month treatment, ^b $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-t test) PED: pigment epithelial detachment

表 4 2 个组注射前后不同时间点 BCVA 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)
Table 4 Comparison of BCVA between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

组别	眼数	不同时间点 BCVA				
		注射前	注射后 1 个月	注射后 2 个月	注射后 3 个月	注射后 6 个月
2 mg 阿柏西普组	33	0.68±0.27	0.58±0.27 ^a	0.48±0.25 ^a	0.51±0.24 ^a	0.51±0.19 ^a
4 mg 阿柏西普组	30	0.66±0.31	0.53±0.28 ^a	0.47±0.27 ^a	0.44±0.25 ^a	0.48±0.22 ^a

注: $F_{\text{组别}} = 0.395, P = 0.532$; $F_{\text{时间}} = 14.131, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 1.083, P = 0.373$ 。与各自组内注射前比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-t 检验) BCVA: 最佳矫正视力

Note: $F_{\text{group}} = 0.395, P = 0.532$; $F_{\text{time}} = 14.131, P < 0.001$; $F_{\text{interaction}} = 1.083, P = 0.373$ 。Compared with respective pre-injection, ^a $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-t test) BCVA: best corrected visual acuity

差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 2 mg 阿柏西普组注射后 2、3 个月 CMT 均小于注射后 1 个月, 注射后 3 个月 CMT 小于注射后 2 个月, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 4 mg 阿柏西普组注射后 3 个月 CMT 小于注射后 1 个月, 差异有统计学意义 ($P = 0.03$) (表 5)。

2.7 2 个组治疗后不良反应发生情况比较

2 mg 阿柏西普组中有 2 眼注射后 1 h 眼压分别升至 25 mmHg 和 27 mmHg, 分别给予溴莫尼定滴眼液和溴莫尼定滴眼液+噻吗洛尔滴眼液单次点眼, 2 h 后眼压降至正常水平; 5 眼出现结膜下出血, 注射后 2~4 周逐渐消失。4 mg 阿柏西普组中有 4 眼注射后 1 h 眼压分别升至 32、28、27 和 27 mmHg, 给予溴莫尼定滴眼液+噻吗洛尔滴眼液单次点眼 2 h 后眼压降至正常; 6 眼出现结膜下出血, 注射后 2~4 周逐渐消失。

随访期内各组均未见眼内炎、玻璃体积血、视网膜脱离等严重眼部及全身不良反应发生。

3 讨论

PED 在新生血管性 AMD、PCV、中心性浆液性脉络膜视网膜病变等多种脉络膜视网膜疾病中较常见^[10-11]。Au 等^[12]应用雷珠单抗、阿柏西普和贝伐单抗治疗 AMD 伴 PED 患者 88 例, 发现在治疗 1 个月和 12 个月, 阿柏西普组 PED 降幅最大。对于雷珠单抗治疗效果欠佳的 AMD 伴 PED 患者, 经阿柏西普治疗后, 部分患者视功能、视网膜解剖结构得到改善。Broadhead 等^[13]研究发现, 给予顽固性新生血管性 AMD 患者阿柏西普 3 次初始负荷剂量治疗, 然后每 8 周治疗 1 次, 在治疗第 48 周时, 4 眼 PED 消失, 占 9.3%, 18 眼 PED 改善, 占 42%, 24 眼 PED 稳定, 占 56%, 1 眼 PED 恶化, 占 2%, BCVA 与治疗前相比提高

4.6 个字母。邓凯予等^[4]采用阿柏西普 3+PRN 治疗 10 例 PCV 伴 PED 患者, 其中 6 例 PED 下降 25% 以上。本研究选用阿柏西普治疗顽固性 PCV 伴 PED 患者, 发现经不同剂量阿柏西普治疗后患者 BCVA、CMT 及 PED 高度均得到不同程度改善。

PED 分为浆液性、纤维血管性、出血性和混合性, 而抗 VEGF 药物对于浆液性 PED 的治疗效果好于其他类型 PED^[14-15]。Inoue 等^[15]采用 3+PRN 方案对不同类型 PED 伴 CNV 患者行玻璃体腔注射雷珠单抗, 随访 1 年发现 100% 浆液性 PED 患者 PED 高度均下降 100 μm 以上, 优于纤维血管性 PED 的 60.7% 和出血性 PED 的 90.0%。Románek 等^[16]对 36 例 38 眼 PED 伴 CNV 患者玻璃体腔注射阿柏西普, 治疗 12 个月时, PED 高度平均降低 140 μm 。基于上述研究, 本研究选择 PCV 伴浆液性 PED 患者作为研究对象, 发现在末次随访时, 2 mg 阿柏西普组与 4 mg 阿柏西普组 PED 高度分别较治疗前平均降低 99.15 μm 和 114.44 μm , 但组间差异无统计学意义, 且末次随访时 4 mg 阿柏西普组 PED 高度降至 50 μm 以下眼数多于 2 mg 阿柏西普组, 但差异均无统计学意义, 2 个组间 BCVA 相比较, 差异亦无统计学意义。

然而, 有研究显示不同给药剂量对于 PCV 伴 PED 患者的治疗效果存在差异。You 等^[14]对 28 例 33 眼 2 mg 阿柏西普耐受的 AMD 伴 PED 患者采用 4 mg 阿柏西普玻璃体腔注射治疗, 发现患眼黄斑区厚度、视网膜下积液、BCVA 及 PED 均得到不同程度改善。Chan 等^[17]对比了 0.5 mg 和 2 mg 雷珠单抗玻璃体腔注射治疗 PED 患者的效果, 治疗后第 1 个月, 2 mg 雷珠单抗组 PED 高度和黄斑区视网膜厚度降低幅度较 0.5 mg 雷珠单抗组更大, BCVA 改善程度也更高, 但在随访至 12 个月时, 2 个组各参数比较差异无统计学意

表 5 2 个组注射前后不同时间点 CMT 比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)
Table 5 Comparison of CMT between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	不同时间点 CMT				
		注射前	注射后 1 个月	注射后 2 个月	注射后 3 个月	注射后 6 个月
2 mg 阿柏西普组	33	393.96 ± 100.81	312.88 ± 38.32 ^a	298.85 ± 46.65 ^{ac}	273.09 ± 36.48 ^{acd}	291.70 ± 44.09 ^a
4 mg 阿柏西普组	30	377.43 ± 79.61	285.10 ± 32.07 ^{ab}	277.37 ± 47.42 ^a	267.80 ± 38.90 ^{ac}	284.67 ± 84.88 ^a

注: $F_{\text{组别}} = 4.272, P = 0.043; F_{\text{时间}} = 18.747, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 1.315, P = 0.275$ 。与各自组内注射前比较, ^a $P < 0.05$; 与各时间点 2 mg 阿柏西普组比较, ^b $P < 0.05$; 与各自组内注射后 1 个月比较, ^c $P < 0.05$; 与各自组内注射后 2 个月比较, ^d $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) CMT: 黄斑中心凹视网膜厚度

Note: $F_{\text{group}} = 4.272, P = 0.043; F_{\text{time}} = 18.747, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 1.315, P = 0.275$. Compared with respective pre-injection, ^a $P < 0.05$; compared with 2 mg aflibercept group at corresponding time points, ^b $P < 0.05$; compared with respective 1-month treatment, ^c $P < 0.05$; compared with respective 2-month treatment, ^d $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD- t test) CMT: central macular thickness

义。本研究结果也显示,4 mg 阿柏西普组注射后 1 个月,CMT 降幅大于 2 mg 阿柏西普组,而在随后各时间点 2 个组间 CMT 比较差异无统计学意义,推测增加药物剂量后,药物起效时间更快,有益于解剖结构的恢复,但总体疗效并无明显差别。虽然 You 等^[14]对于常规剂量阿柏西普耐受的患眼采用大剂量阿柏西普后获得了有益的结果,但在常规剂量阿柏西普耐受后是否可以增加剂量,仍有待进一步研究。

对于 PED 与视力是否存在相关性尚有争议。在 CATT 研究中,1 142 例新生血管性 AMD 患者在治疗 52 周时,RPE 下积液与不伴有 RPE 下积液患者 BCVA 比较差异无统计学意义^[18];并且在对 523 例新生血管性 AMD 患者随访至 5 年时,伴有黄斑区 RPE 下积液的患者 BCVA(73 个字母)高于无 RPE 下积液患者(60 个字母)以及 RPE 下积液不在黄斑区的患者(60 个字母),差异均有统计学意义($P=0.006,0.010$)^[19]。同样,Broadhead 等^[13]研究发现,AMD 伴 PED 患者治疗前后 PED 高度、宽度、长度改变与 BCVA 无明显相关性。Cheong 等^[11]对伴有 PED 的 AMD 或 PCV 患眼进行研究,发现患眼视力预后与治疗前视力相关,而与是否伴有 PED 无明显相关。但也有研究结果显示,长期 PED 会重新激活 RPE-CNV 复合体,导致 RPE 下渗出物增多,进而造成视力进一步下降,当 PED 与视网膜内囊肿和视网膜下液同时存在时会对基线和随访期间的 BCVA 水平产生显著影响^[20]。因此本研究未纳入单纯 PED 不伴视网膜下积液、视网膜水肿者,且排除玻璃体腔注射术后不伴视网膜下积液、视网膜水肿及无活动性 CNV 者。

本研究表明对于雷珠单抗疗效欠佳的 PCV 合并浆液性 PED 患者,更换为 2 mg 或 4 mg 阿柏西普后仍可有效改善患者视力和视网膜解剖结构。与 2 mg 的常规剂量阿柏西普相比,4 mg 的大剂量阿柏西普可使注射后第 1 个月 CMT 下降更快,但并不能获得更多的视力收益,因此对于尚未经融合蛋白类药物治疗的顽固性 PCV 合并浆液性 PED 患者,可选择常规剂量阿柏西普进行治疗。

本研究中,随访期内未见眼内炎、RPE 撕裂、持续高眼压等并发症发生,但 2 mg 阿柏西普组和 4 mg 阿柏西普组分别出现 2 例、4 例眼压短期升高。玻璃体腔注药后眼压升高多为注药后即出现的急性高眼压,但这种高眼压通常是短暂的并且耐受性良好。有研究表明,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物后高眼压与注射总次数增加(2 年内注射 14 次以上,3 年内 20 次以上者)有关^[21]。

值得注意的是,换药治疗并不局限于单抗类药物更换为融合蛋白类抗 VEGF 药物,对于阿柏西普反应欠佳的 AMD 及 PED 患者,更换为雷珠单抗可能同样有效^[22-23]。

本研究局限性在于纳入样本量较小,随访时间也较短,未来需要纳入更大的患者队列,延长随访时间,设计更合理的随机对照研究来验证研究结果。对于常规剂量阿柏西普耐受的 PCV 伴 PED 患者是否可以增加用药剂量也有待进一步开展大样本、前瞻性、长期的随访研究,以探讨 PCV 伴 PED 更好的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

作者贡献声明 周朋友:试验设计、数据采集和分析、文章撰写;杨琳、许友美、潘萌、郭菊:数据采集、分析数据;杜利平:试验设计、文章审阅和修改;金学民:试验设计、试验指导、文章审阅和修改

参考文献

- [1] 周楠,魏文斌. 息肉样脉络膜血管病变诊疗进展[J]. 中华实验眼科杂志,2019,37(1):77-80. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.017.
- [2] Zhou N, Wei WB. Current advance of polypoidal choroidal vasculopathy in diagnosis and treatment[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(1): 77-80. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.017
- [3] Lee WK, Iida T, Ogura Y, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET Study: a randomized clinical trial [J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136(7): 786-793. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2018.1804.
- [4] Lim TH, Lai T, Takahashi K, et al. Comparison of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: the EVEREST II randomized clinical trial [J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(9): 935-942. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2020.2443.
- [5] 邓凯予,黄珍,黄晓莉,等.阿柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性合并视网膜色素上皮脱离的疗效观察[J].中华眼底病杂志,2020,36(10):764-771. DOI:10.3760/cma.j.cn511434-20200608-00266.
- [6] Deng KY, Huang Z, Huang XL, et al. The effect of aflibercept in the treatment of exudative age-related macular degeneration combined with retinal pigment epithelial detachment [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2020, 36(10): 764-771. DOI:10.3760/cma.j.cn511434-20200608-00266.
- [7] 阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的治疗-延长方案中国共识专家组. 采用治疗-延长方案进行阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性专家共识(2021版)[J]. 中华实验眼科杂志,2021,39(7):577-584. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210311-00162.
- [8] Treat-and-Extend Regimen for Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration Chinese Experts Consensus Group. Chinese experts consensus of treat-and-extend regimen for management of neovascular age-related macular degeneration by intravitreal injection of aflibercept (2021) [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39(7): 577-584. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210311-00162.
- [9] Cheung C, Lai T, Teo K, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: consensus nomenclature and non-indocyanine green angiograph diagnostic criteria from the Asia-Pacific Ocular Imaging Society PCV Workgroup [J]. Ophthalmology, 2021, 128(3): 443-452. DOI:10.1016/j.ophtha.2020.08.006.
- [10] Kim K, Kim ES, Kim Y, et al. Outcome of intravitreal aflibercept for refractory pigment epithelial detachment with or without subretinal fluid and secondary to age-related macular degeneration [J]. Retina, 2019,

- 39(2): 303-313. DOI:10. 1097/IAE. 0000000000001947.
- [8] Kocak I. Intravitreal aflibercept in treatment-resistant pigment epithelial detachment[J]. *Int Ophthalmol*, 2017, 37(3): 531-537. DOI: 10. 1007/s10792-016-0294-4.
- [9] 杨琳, 金学民, 周朋义. 贝伐单抗和雷珠单抗玻璃体腔注射治疗病理近视脉络膜新生血管的疗效对比观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(2): 139-143. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 02. 007.
- Yang L, Jin XM, Zhou PY. Intravitreal injection of bevacizumab or ranibizumab for the treatment of pathological myopia choroidal neovascularization [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2017, 33(2): 139-143. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 02. 007.
- [10] Khanani AM, Eichenbaum D, Schlottmann PG, et al. Optimal management of pigment epithelial detachments in eyes with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2018, 38(11): 2103-2117. DOI:10. 1097/IAE. 0000000000002195.
- [11] Cheong KX, Grewal DS, Teo K, et al. The relationship between pigment epithelial detachment and visual outcome in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(12): 2257-2263. DOI: 10. 1038/s41433-020-0803-6.
- [12] Au A, Parikh VS, Singh RP, et al. Comparison of anti-VEGF therapies on fibrovascular pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(7): 970-975. DOI:10. 1136/bjophthalmol-2016-309434.
- [13] Broadhead GK, Hong T, Zhu M, et al. Response of pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2015, 35(5): 975-981. DOI:10. 1097/IAE. 0000000000000409.
- [14] You QS, Gaber R, Meshi A, et al. High-dose high-frequency aflibercept for recalcitrant neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2018, 38(6): 1156-1165. DOI:10. 1097/IAE. 0000000000001726.
- [15] Inoue M, Arakawa A, Yamane S, et al. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Retina*, 2013, 33(5): 990-997. DOI:10. 1097/IAE. 0b013e3182755793.
- [16] Románek J, Palyzová H, Grygar J, et al. Aflibercept for vascularised serous pigment epithelial detachment: one-year anatomical and functional results[J]. *Cesk Slov Oftalmol*, 2020, 76(2): 88-93. DOI: 10. 31348/2020/16.
- [17] Chan CK, Sarraf D, Abraham P. Treatment outcomes of conventional or high-dose ranibizumab for vascularized pigment epithelial detachment based on lesion subtypes [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2018, 28(6): 677-683. DOI:10. 1177/1120672117747034.
- [18] Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(9): 1860-1870. DOI:10. 1016/j. ophtha. 2013. 01. 073.
- [19] Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(2): 252-260. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2018. 08. 035.
- [20] Cheong KX, Teo K, Cheong C. Influence of pigment epithelial detachment on visual acuity in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Surv Ophthalmol*, 2021, 66(1): 68-97. DOI:10. 1016/j. survophthal. 2020. 05. 003.
- [21] Levin AM, Chaya CJ, Kahook MY, et al. Intraocular pressure elevation following intravitreal anti-VEGF injections: short- and long-term considerations[J]. *J Glaucoma*, 2021, 30(12): 1019-1026. DOI:10. 1097/IJG. 0000000000001894.
- [22] Davoudi S, Roohipourmoallai R, Guerin CM, et al. Exacerbation of pigment epithelial detachment following aflibercept: a case of bevacizumab rescue [J/OL]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021, 24: 101216 [2022-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693076>. DOI:10. 1016/j. ajoc. 2021. 101216.
- [23] Marquis LM, Mantel I. Beneficial switch from aflibercept to ranibizumab for the treatment of refractory neovascular age-related macular degeneration[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(8): 1591-1596. DOI:10. 1007/s00417-020-04730-8.

(收稿日期:2022-01-11 修回日期:2022-06-11)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿:登录中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)→点击页面右上角的“注册”→选项注册账号→返回首页→点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型),投稿后请注意自留原稿,并保留论文相关的原始资料,以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”,填写有关项目并请每位作者亲笔签字,加盖第一作者单位公章后寄 2 份至本刊编辑部,其中作者签名顺序和作者单位署录名称应与投稿时文章中署录的相一致,如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章不属于一稿两投,但投稿时应向编辑部说明,非中文文字期刊已发表的文稿再次在本刊投稿须征得首次发表期刊和本刊编辑部的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突,如该研究被某机构资金资助的声明等利益关系。(3)如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊和中国中文核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,月刊,96 面,每月 10 日出版,每期定价 26 元,邮发代号:36-13,国内外公开发售,欢迎到各地邮局订阅或直接与本刊编辑部联系订购。联系电话:0371-87160872。

(本刊编辑部)