

· 临床研究 ·

两种康柏西普治疗方案治疗息肉样脉络膜血管病变的效果分析

汤然 汤稷旸 韩馨瑶 张琳崎 黎晓新 赵明威 曲进锋

北京大学人民医院眼科 北京大学人民医院眼视光中心 眼病与视光医学研究所 视网膜脉络膜疾病诊治研究北京市重点实验室 北京大学医学部眼视光学院, 北京 100044

通信作者: 曲进锋, Email: qujinfeng_pkuph@126.com

【摘要】 目的 比较治疗-延长(TAE)方案与按需治疗(PRN)方案应用于玻璃体内注射康柏西普治疗息肉样脉络膜血管病变(PCV)的疗效和安全性。方法 采用非随机对照研究方法, 纳入 2016 年 10 月至 2019 年 1 月于北京大学人民医院眼科就诊的未经治疗的 PCV 患者 91 例 91 眼。所有患者确诊后均接受康柏西普 0.5 mg 玻璃体内注射; 按照患者意愿决定其抗 VEGF 治疗方案, 根据治疗方案将患者分为按需治疗组(3+PRN 组)和治疗-延长组(3+TAE 组)。随访时间为 1 年。所有患眼均接受 ETDRS 视力表、光学相干断层扫描(OCT)、荧光素眼底血管造影(FFA)及吲哚菁绿脉络膜血管造影(ICGA)检查, 并记录最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心视网膜厚度(CRT)、最大视网膜厚度(MRT)、色素上皮脱离(PED)高度、脉络膜息肉样病灶数量及面积、视网膜出血面积、分枝状血管网(BVN)面积。比较 2 个组在治疗后 1 年内的治疗间隔时间及治疗次数。结果 治疗后 1 年, 3+PRN 组和 3+TAE 组的 BCVA 提升幅度分别为 5.0(-2.0, 15.0)和 6.0(-1.0, 14.0) 个字母, 组间比较差异无统计学意义($Z = -0.352, P = 0.725$); 2 个组患眼 CRT、MRT、PED 高度变化量比较差异均无统计学意义($Z = -0.145, -0.529, -0.985$, 均 $P > 0.05$); 2 个组患眼息肉数量、息肉面积、不同息肉消退程度眼数、BVN 面积和视网膜出血面积比较差异均无统计学意义($Z = -0.502, -0.300, -0.047, -0.265, -1.243$, 均 $P > 0.05$)。随访 1 年时, 3+PRN 组患眼平均接受康柏西普玻璃体内注射(7.6 ± 0.9)次, 少于 3+TAE 组的(8.4 ± 2.0)次, 差异有统计学意义($t = 2.432, P = 0.019$)。3+PRN 组平均随访次数为(11.3 ± 1.5)次, 明显多于 3+TAE 组的(10.1 ± 1.7)次, 差异有统计学意义($t = 3.403, P = 0.001$)。3+TAE 组患眼负荷治疗期后有 17.1%(6/35)的患者治疗间隔延长至 12 周, 48.5%(17/35)的患者治疗间隔延长至 8 周及以上, 平均最大延长间隔时间为(9.5 ± 2.0)周。随访期间, 3+PRN 组和 3+TAE 组分别有 10 眼和 8 眼接受光动力治疗。结论 3+PRN 和 3+TAE 方案进行康柏西普玻璃体内注射联合光动力补救治疗在改善 PCV 患者的视力和解剖结果方面疗效接近。其中 3+TAE 方案治疗次数增加, 患者随访次数减少。

【关键词】 息肉样脉络膜血管病变; 抗血管内皮生长因子治疗; 康柏西普**基金项目:** 国家重点研发计划项目(2020YFC2008200); 首都临床诊疗技术研究与示范应用专项项目(Z191100006619029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220117-00023

Comparative study of the efficacy of two intravitreal conbercept regimens in the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy

Tang Ran, Tang Jiyang, Han Xinyao, Zhang Linqi, Li Xiaoxin, Zhao Mingwei, Qu Jinfeng

Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital, Eye Diseases and Optometry Institute, Beijing Key Laboratory of Diagnosis and Therapy of Retinal and Choroid Diseases, College of Optometry, Peking University Health Science Center, Beijing 100044, China

Corresponding author: Qu Jinfeng, Email: qujinfeng_pkuph@126.com

【Abstract】 **Objective** To assess the efficacy and safety of the treat-and-extend (TAE) regimen and pro re nata (PRN) regimen of intravitreal conbercept in polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) patients. **Methods** A non-randomized controlled study was performed. Ninety-one patients (91 eyes) diagnosed with treatment-naïve PCV from October 2016 to January 2019 at Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital were enrolled. All the patients received the intravitreal injection of 0.5 mg conbercept. After the initial treatment, the patients were divided into 3+PRN group and 3+TAE group according to their willingness. The follow-up time was one year. All the eyes underwent visual acuity test with ETDRS chart, optical coherence tomography (OCT) examination,

fundus fluorescein angiography (FFA) and indocyanine green angiography (ICGA). Best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), maximum retinal thickness (MRT), pigment epithelium detachment (PED) height, the number and area of polypoidal lesions, the area of retinal hemorrhage and the area of branching vascular network (BVN) were recorded. Treatment interval and injection frequencies during the one-year follow-up were compared between the two groups. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by Peking University People's Hospital (No. 2020PHB250-01). Written informed consent was obtained from each patient. **Results** One-year after treatment, the BCVA improvement in the 3+PRN group and 3+TAE group was 5.0 (-2.0, 15.0) and 6.0 (-1.0, 14.0) letters, respectively, showing no significant difference ($Z = -0.352$, $P = 0.725$). No significant differences were found in CRT, MRT and PED height between the two groups ($Z = -0.145$, -0.529 , -0.985 , all at $P > 0.05$). There was no significant difference in polypoidal lesions number, polypoidal lesions area, the number of eyes with different degrees of polyp regression, BVN area and retinal hemorrhage area between the two groups ($Z = -0.502$, -0.300 , -0.047 , -0.265 , -1.243 , all at $P > 0.05$). After the one-year follow-up, the mean injection frequency of 3+PRN group was (7.6±0.9) times, which was lower than (8.4±2.0) times of 3+TAE group, showing a significant difference ($t = 2.432$, $P = 0.019$). The mean follow-up frequency was (11.3±1.5) times of 3+PRN group, which was significantly higher than (10.1±1.7) times of 3+TAE group ($t = 3.403$, $P = 0.001$). For the 3+TAE group, 17.1% (6/35) of patients achieved an extension interval of 12 weeks after the first 3 doses, and 48.5% (17/35) of patients achieved an extension interval of 8 weeks or more, with a mean maximum extension interval of (9.5±2.0) weeks. During the follow-up, 10 patients in 3+PRN group and 8 patients in 3+TAE group received photodynamic therapy as a rescue treatment. **Conclusions** The 3+PRN and 3+TAE regimens of intravitreal injection of conbercept combined with photodynamic therapy as a rescue treatment have similar efficacy in visual and anatomical outcomes for PCV patients. 3+TAE regimen has a higher treatment frequency and fewer follow-up visits.

[**Key words**] Polypoidal choroidal vasculopathy; Anti-vascular endothelial growth factor; Conbercept

Fund program: National Key R&D Program of China (2020YFC2008200); Capital Clinical Diagnosis and Treatment Technology Research and Demonstration Application Project of China (Z191100006619029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220117-00023

息肉样脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 是新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nAMD) 的一种亚型, 主要表现为视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 下分枝状血管网 (branching vascular network, BVN) 息肉样扩张, 导致 RPE 脱离、渗出和视网膜出血^[1-4]。PCV 在亚洲人群中尤为常见, 据估计占亚洲 nAMD 病例的 50%^[5-6]。PCV 的治疗方式很多, 包括局部激光光凝疗法、光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT)、抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 单药治疗以及联合疗法^[7]。局部激光光凝治疗一般用于中心凹外的息肉。PDT 治疗虽然可以在 1~2 年内稳定甚至改善视力, 但长期的视力预后不理想, 且有报道可能出现出血、RPE 撕裂、脉络膜萎缩等并发症^[8-11]。近年来抗 VEGF 单药治疗已被证明对活动性 PCV 具有良好的治疗效果^[12-13]。康柏西普是一种新型融合蛋白, 可抑制 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子表达, 在我国已被批准用于 nAMD 的治疗。康柏西普在治疗 PCV 方面也表现出了良好的临床效果^[13-15]。AURORA 研究中针对 PCV 患者的亚组分析显示,

0.5 mg 康柏西普治疗后 1 年的息肉消退率为 82.6%, 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 平均提高 14.4 个字母, 平均视网膜下液 (subretinal fluid, SRF) 厚度和色素上皮脱离 (pigment epithelial detachment, PED) 高度分别减少了 111.9 和 79.3 μm ^[16-17]。Huang 等^[18]的研究表明, 康柏西普和雷珠单抗在治疗 6 个月时对 PCV 患者的 BCVA 改善效果相似, 康柏西普组息肉完全消退的患者比例更高。目前仍然缺乏针对 PCV 患者不同给药方案治疗效果的对比研究。本研究拟比较康柏西普玻璃体内注射治疗 PCV 的不同方案的疗效和安全性, 以期为临床上抗 VEGF 治疗 PCV 的方法选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用非随机对照研究方法, 纳入 2016 年 10 月至 2019 年 1 月于北京大学人民医院眼科就诊的未经治疗的 PCV 患者 91 例 91 眼, 所有患者均符合 EVEREST 研究^[19]中 PCV 诊断标准, 即脉络膜吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 的前 6 min 观察到典型的结节状强荧光区, 且同时具备

下列表现之一:(1)ICGA 可见 BVN;(2)结节状病变被弱荧光晕包围;(3)结节状病变有异常血管床滋养;(4)动态 ICGA 可见结节搏动;(5)眼底检查可见视网膜下橘红色隆起病灶;(6)黄斑下大量出血。纳入标准:(1)患眼有累及黄斑中心凹的活动性 PCV,且既往未经治疗;(2)开始康柏西普治疗后半年内未接受过 PDT 治疗,1 年内未接受过其他抗 VEGF 治疗;(3)患者依从性好,接受试验的研究方案,能遵照研究方案定期随访至少 1 年。排除标准:(1)有控制不良的高血压、糖尿病或半年内发生过心脑血管疾病者;(2)口服抗凝药物者;(3)因各种条件限制不能规律随访者;(4)就诊时合并玻璃体交界面疾病或其他可能造成视力下降的视网膜疾病者;(5)就诊时黄斑区存在纤维瘢痕样改变或 RPE 撕裂者。纳入研究的患者年龄 48~84 岁,平均(64.2±7.2)岁;男性 55 例 55 眼,女性 36 例 36 眼。根据患者意愿为其采取不同的治疗方案,并按照治疗方案分为 3+按需治疗(pro re nata, PRN)组 56 例 56 眼和 3+治疗-延长(treat-and-extend, TAE)组 35 例 35 眼。2 个组基线特征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》,研究方案经北京大学人民医院医学伦理委员会批准(批文号:2020PHB250-01)。入组患者均自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 康柏西普玻璃体内注射

所有患者均行康柏西普玻璃体内注射治疗。患眼注药前 3 天均予 0.5% 左氧氟沙星滴眼液点眼,每天 4 次。注射前常规进行表面麻醉,消毒铺巾,5% 聚维酮碘消毒结膜囊,采用一次性无菌注射器(1 ml)从有晶状体眼角膜缘后 4.0 mm 或无晶状体/人工晶状体眼角膜缘后 3.5 mm 处睫状体平坦部处垂直进入玻璃体腔,注射康柏西普 0.5 mg(0.05 ml),结膜囊涂氧氟沙星眼膏后包扎患眼。术后用 0.5% 左氧氟沙星滴眼液点眼,每天 4 次,持续 5 d。

1.2.2 各组康柏西普治疗方案

所有患者均接受每 4 周 1 次,连续 3 次康柏西普玻璃体内注射。在 3 个月的负荷治疗期后,3+PRN 组患者每个月进行随访,如果病变仍有活动性则给予康柏西普注射。3+TAE 组患者在 3 个月的负荷治疗期后继续接受每个月 1 次的玻璃体内注射,直到活动性病变消失及 BCVA 保持稳定(较最近一次随访 BCVA 下降 5 个字母以内),则将下一次的治疗间隔延长 2 周,最长可延长至 12 周,如果随访过程中再次出现病变活动,治疗间隔将缩短 2 周(最短缩短至每 4 周 1 次)。病变活动性判定依据为 BCVA 较上次随访减少 5 个字母以上,或光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)影像显示有视网膜内液(intra-retinal fluid, IRF)或 SRF,或眼

底出现新的出血。所有患者在随访过程中由随访医生评估决定是否需行 PDT 补救治疗。

1.2.3 眼科一般检查

患眼在基线和随访时接受的眼科检查包括:采用 ETDRS 视力表测量 BCVA;采用非接触眼压计(CT800,日本 Topcon 公司)测量眼压;采用裂隙灯显微镜(SL-D2,日本 Topcon 公司)检查眼前节及眼底;采用间接检眼镜(Super Field,美国 Volk Optical 公司)扩瞳后检查眼底;采用眼底照相机(FF450plus,美国 Carl Zeiss Meditec 公司)行彩色眼底照相;分别采用 HRA+OCT 仪(德国 Heidelberg Engineering 公司)和 CIRRUS HD-OCT 仪(美国 Carl Zeiss Meditec 公司)测量视网膜断层形态指标和新生血管相关指标;采用造影

表 1 2 个组基线特征比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics between two groups

基线特征	3+TAE 组(N=35)	3+PRN 组(N=56)	t/Z/ χ^2 值	P 值
年龄 ^a ($\bar{x}\pm s$, 岁)	63.8±7.2	64.4±7.2	-0.622	0.535
性别 ^b [男/女, n]	19/16	36/20	0.956	0.343
BCVA ^c [M(Q ₁ , Q ₃)]	64.0(52.3, 72.0)	64.0(50.0, 72.0)	-0.205	0.838
CRT ^a ($\bar{x}\pm s$, μ m)	407.4±124.4	424.3±138.1	-0.925	0.443
MRT ^a ($\bar{x}\pm s$, μ m)	507.7±147.2	519.6±159.9	-0.554	0.562
伴有 PED ^d [n(%)]	34(97.1)	56(100)	-	0.385
PED 高度 ^a ($\bar{x}\pm s$, μ m)	302.7±173.6	335.1±181.3	-1.291	0.167
伴有 IRF ^b [n(%)]	23(65.7)	42(75.0)	0.910	0.340
伴有 SRF ^b [n(%)]	32(91.4)	51(91.1)	0.003	0.953
息肉个数 ^a ($\bar{x}\pm s$, 个)	3.3±2.5	3.1±2.2	-0.368	0.686
息肉病灶面积 ^c [M(Q ₁ , Q ₃), mm ²]	0.11(0.05, 0.18)	0.11(0.05, 0.21)	-0.409	0.683
BVN 面积 ^c [M(Q ₁ , Q ₃), mm ²]	3.2(1.4, 4.4)	2.6(1.3, 5.0)	-0.372	0.710
视网膜出血面积 ^c [M(Q ₁ , Q ₃), mm ²]	0.00(0.00, 0.36)	0.00(0.00, 0.87)	-1.449	0.147

注:(a:独立样本 t 检验;b: χ^2 检验;c:Mann-Whitney U 检验;d:Fisher 精确检验) TAE:治疗-延长;PRN:按需治疗;BCVA:最佳矫正视力;CRT:中心视网膜厚度;MRT:最大视网膜厚度;PED:色素上皮脱离;IRF:视网膜内液;SRF:视网膜下液;BVN:分枝状血管网;-:无数据

Note:(a:Independent samples t-test;b: χ^2 test;c:Mann-Whitney U test;d:Fisher exact test) TAE:treat-and-extend;PRN:pro re nata;BCVA:best corrected visual acuity;CRT:centeral retinal thickness;MRT:maximum retinal thickness;PED:pigment epithelial detachment;IRF:intraretinal fluid;SRF:subretinal fluid;BVN:branching vascular networks;-:no data

仪(HRA2,德国 Heidelberg Engineering 公司)行荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)和 ICGA 检查。

1.2.4 随访及评估指标 所有患者的随访时间为 1 年,患者每月接受随访 1 次。收集 2 个组患眼基线及随访过程中的 BCVA、黄斑中心视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)、最大视网膜厚度(maximum retinal thickness, MRT)、PED 高度、脉络膜息肉样病灶数量及面积、视网膜出血面积和 BVN 面积等指标,比较 2 个组治疗后 1 年各指标变化值是否有显著差异,指标变化值为治疗后 1 年时数值减基线数值;统计 2 个组在治疗后 1 年内的治疗间隔时间及治疗次数。CRT 定义为黄斑中心凹处内界膜与 Bruch 膜之间的距离;MRT 定义为经过黄斑扫描区域内视网膜隆起最高处内界膜与 Bruch 膜之间的距离;PED 高度定义为 RPE 脱离区域内 RPE 最高点与 Bruch 膜之间的距离。CRT、MRT、PED 高度、脉络膜息肉样病灶数量及面积、视网膜出血面积和 BVN 面积均由同一检查医生在不了解治疗方案的情况下采用眼底图像采集设备自带软件内置工具进行手动测量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0(美国 SPSS 公司)统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用独立样本 t 检验;呈偏态分布数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 表达,组间差异比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用频数和百分数表达,组间差异比较采用 χ^2 检验,不满足 χ^2 检验前提条件者组间差异比较采用 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组患眼随访期间视力改善幅度比较

基线时所有患眼 BCVA 为 64.0(50.5, 72.0) 个字母。3 次治疗后,3+PRN 组和 3+TAE 组 BCVA 分别改善了 5.0(0.0, 11.5) 和 5.0(1.0, 10.0) 个字母,组间比较差异无统计学意义($Z = -0.139, P = 0.889$)。随访 1 年时,3+PRN 组和 3+TAE 组 BCVA 分别改善了 5.0(-2.0, 15.0) 和 6.0(-1.0, 14.0) 个字母,组间比较差异无统计学意义($Z = -0.352, P = 0.725$)。接受 PDT 治疗的患者负荷期治疗后 BCVA 较基线时提高了 0.5(-3.0, 4.0) 个字母,随访 1 年时 BCVA 较基线下降了 6.6(3.5, 9.0) 个字母。

2.2 2 个组不同 BCVA 改变程度眼数比较

随访 1 年时,3+PRN 组有 14 眼 BCVA 较基线提

高了 ≥ 15 个字母,占 25.0%;6 眼提高了 10~14 个字母,占 10.7%;8 眼提高了 5~9 个字母,占 14.3%。3+TAE 组 8 眼 BCVA 较基线提高了 ≥ 15 个字母,占 22.9%;4 眼提高了 10~14 个字母,占 11.4%;8 眼提高了 5~9 个字母,占 22.9%。3+PRN 组和 3+TAE 组分别有 4 眼和 2 眼视力减少 ≥ 15 个 ETDRS 字母,分别占 7.1% 和 5.7%。2 个组不同 BCVA 改善程度眼数比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.183, P = 0.757$)。

2.3 2 个组视网膜 OCT 测量相关指标变化量比较

随访 1 年时,3+PRN 组和 3+TAE 组 CRT 分别下降了 84.3(14.9, 167.0) 和 84.0(17.0, 163.3) μm ,差异无统计学意义($Z = -0.145, P = 0.885$)。3+PRN 组和 3+TAE 组 MRT 分别下降了 114.0(19.0, 211.1) 和 119.5(23.5, 239.5) μm ,差异无统计学意义($Z = -0.529, P = 0.597$)。3+PRN 组和 3+TAE 组 PED 高度较基线分别下降了 66.5(11.0, 218.7) 和 57.0(8.87, 140.3) μm ,差异无统计学意义($Z = -0.985, P = 0.325$)。

2.4 2 个组患眼治疗后息肉样病变变化情况比较

随访 1 年时,3+PRN 组息肉样病变数量由基线时的 (3.1 ± 2.2) 个减少至 (1.0 ± 0.8) 个,息肉样病变面积由 $0.11(0.05, 0.21) \text{mm}^2$ 降至 $0.03(0.00, 0.15) \text{mm}^2$;3+TAE 组息肉样病变数量由 (3.3 ± 2.5) 个减少至 (1.0 ± 0.9) 个,息肉样病变面积由 $0.11(0.05, 0.18) \text{mm}^2$ 降至 $0.03(0.00, 0.13) \text{mm}^2$,组间比较差异均无统计学意义($Z = -0.502, P = 0.616; Z = -0.300, P = 0.764$)。3+PRN 组息肉样病变完全消退者 26 例,占 46.4%,部分消退者 13 例,占 23.2%,息肉增加者 10 例,占 17.8%,数量无变化者 7 例,占 12.5%;3+TAE 组息肉样病变完全消退者 16 例,占 45.7%,部分消退者 9 例,占 25.7%,息肉增加者 5 例,占 14.3%,数量无变化者 5 例,占 14.3%,2 个组间比较差异无统计学意义($Z = -0.047, P = 0.963$)。典型的息肉样病变完全消退的病例如图 1 所示。

2.5 2 个组患眼治疗后 BVN 面积和视网膜出血面积变化比较

随访 1 年时,3+PRN 组 BVN 面积由基线时的 $2.6(1.3, 5.0) \text{mm}^2$ 增加至 $3.8(1.9, 6.4) \text{mm}^2$,视网膜出血面积由 $0.00(0.00, 0.87) \text{mm}^2$ 减少至 $0.00(0.00, 0.10) \text{mm}^2$;3+TAE 组 BVN 面积由 $3.2(1.4, 4.4) \text{mm}^2$ 增加至 $3.4(1.9, 5.8) \text{mm}^2$,视网膜出血面积由 $0.00(0.00, 0.36) \text{mm}^2$ 减少至 $0.00(0.00, 0.08) \text{mm}^2$;组间 BVN 面积变化值和视网膜出血面积变化值比较差异均无统计学意义($Z = -0.265, P = 0.791; Z = -1.243, P = 0.214$)。



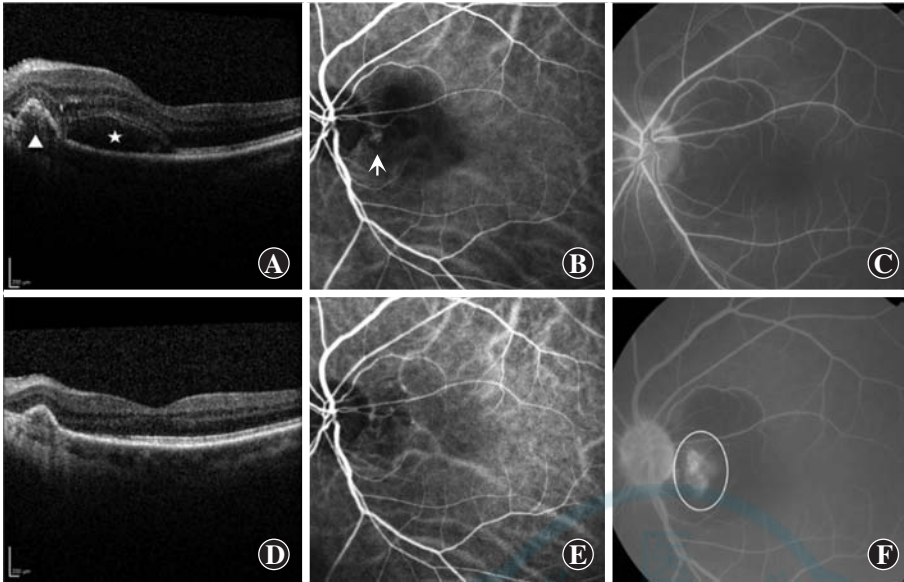


图 1 1 例 65 岁男性左眼息肉样病变完全消退的多模式影像 A: 基线时 OCT 图像 可见局部 PED 尖峰样凸起(三角)和 SRF(星号) B: 基线时 ICGA 图像 可见息肉样病变位置(箭头), 与图 A 相对应 C: 基线时 FFA 图像 可见 SRF 区域局部高荧光 D: 随访 1 年后 OCT 图像 可见 PED 尖峰样凸起高度较基线时下降, SRF 消失 E: 随访 1 年后 ICGA 图像 可见息肉样病变较基线明显消退 F: 随访 1 年 FFA 图像 可见较基线时出现新的荧光渗漏(白圈), 考虑因 SRF 消失后病灶显示更加清楚所致

Figure 1 Multimodal imaging of the left eye of a 65-year-old male case with complete polypoidal lesion regression A: OCT image at baseline Local spike-like PED (white triangle) and SRF (white star) was seen B: ICGA image at baseline Location of the polypoidal lesion (arrow) was corresponding with the PED in picture A C: FFA image at baseline SRF region was hyperfluorescent D: OCT image after 1-year follow-up Height of spike-like PED decreased and SRF disappeared E: ICGA image after 1-year follow-up Polypoidal lesion regressed compared to image at baseline F: FFA image after 1-year follow-up Fluorescence leakage (white circle) not present at baseline was seen, may due to the clearly display of the lesions after the disappearance of SRF

2.6 2 个组患眼平均接受玻璃体内注射次数、随访次数比较

随访 1 年时, 3 + PRN 组平均注射次数为 (7.6±0.9) 次, 明显少于 3+TAE 组的 (8.4±2.0) 次, 差异有统计学意义 ($t=2.432, P=0.019$)。随访 1 年内, 3+PRN 组平均随访次数为 (11.3±1.5) 次, 明显多于 3+TAE 组的 (10.1±1.7) 次, 差异有统计学意义 ($t=3.403, P=0.001$)。3+TAE 组患眼负荷治疗期后有 17.1% (6/35) 的患眼治疗间隔延长至 12 周, 48.5% (17/35) 的患眼治疗间隔延长至 8 周及以上, 平均最大延长间隔时间为 (9.5±2.0) 周。

2.7 并发症情况

随访期间 2 个组共有 18 眼接受挽救性 PDT, 占 19.8%, 其中 3+PRN 组 10 眼, 3+TAE 组 8 眼。3+PRN 组的 10 眼患眼中, 4 眼出现非出血引起的 BCVA 较基线下降 ≥ 15 个字母; 4 眼 OCT 显示持续性积液, 且 CRT 较基线增加 $\geq 100 \mu\text{m}$; 2 眼彩色眼底照相显示视网膜出血面积较前一次随访增加 ≥ 2 视盘直径范围。3+TAE 组的 8 眼患眼中, 4 眼出现非出血引起的 BCVA

较基线下降 ≥ 15 个字母; 3 眼 OCT 显示持续性积液, 且 CRT 较基线增加 $\geq 100 \mu\text{m}$; 1 眼彩色眼底照相显示视网膜出血面积较前一次随访增加 ≥ 2 视盘直径范围。

3 讨论

PCV 作为 AMD 的一种亚型, 其发病机制尚未完全清楚。已有研究结果证实 PCV 患眼的房水、RPE 细胞和 CNV 中 VEGF 水平明显升高^[19-20]。近年来大量的临床试验也证实玻璃体内注射抗 VEGF 药物对 PCV 具有良好的疗效, 尽管在某些情况下可能需要接受额外的 PDT 治疗^[21]。既往研究认为康柏西普治疗 PCV 具有良好的临床前景^[16-17, 22], 但这些研究的样本量均未超过 60 例, 且多为单臂研究或 3+PRN 方案的回顾性研究。本研究针对 PCV 不同的抗 VEGF 治疗方案进行了对比研究, 对临床工作中 PCV 患者治疗方案的选择具有一定的借鉴意义。

本研究结果显示, 3+PRN 方案和 3+TAE 方案治疗 1 年时 BCVA 改善情况相近, 而 3+TAE 组接受的注射次数较 3+PRN 组多, 但随访次数较 3+PRN 组少; 在 3+TAE 组患者中, 多数患者的治疗间隔可延长至 2 个月及以上, 表明了 3+TAE 方案可以减少患者的就诊次数, 提高患者的治疗依从性。过去针对 nAMD 的研究证明, 与 3+PRN 方案相比, 3+TAE 方案可以保证较高的治疗次数和较低的随访次数, 提高患者的依从性, 已有成为首选方案的趋势^[23-26]。多项研究表明, 采用 TAE 方案进行阿柏西普单药治疗也适用于 PCV 患者^[27-29]。在 PLANET 研究中, PCV 患者从第 2 年起采用 TAE 方案接受阿柏西普治疗, 第 2 年时有 41.2% (60/145) 患者的治疗间隔延长至超过 12 周, BCVA 提升超过 10 个字母^[30]。在 ALTAIR 研究中, 90 例接受阿柏西普治疗的 PCV 患者第 2 年的 BCVA 提升了 3.7~4.9 个字母, 每次延长 2 周的患者中有 54.3% 患者最大治疗间隔 ≥ 12 周^[27]。Teo 等^[29]报道, 40 例 PCV 患者在接受阿柏西普治疗 12 个月后 BCVA 增加了 8.1 个字母, 47.2% 患者的治疗间隔延长至 ≥ 12

周。本研究中治疗间隔延长至 12 周的患者比例为 18.3%，低于既往研究，分析其原因，首先可能由于各研究入组患者的基线特征存在差异，难以直接进行对比；其次各研究中注射的药物和剂量存在差异，可能导致疗效存在差异；同时，本研究随访时间为 1 年，既往研究中部分随访时间达到 2 年，随访时长可能导致本研究中治疗间隔延长至 12 周的患者比例较低，未来可对这些患者进一步随访从而得到长期随访中治疗间隔延长患者的比例。

本研究中，有 18 眼在抗 VEGF 治疗 6 个月至 1 年期间接受了 1 次 PDT 治疗，这些患者在随访 1 年时 BCVA 较基线水平下降，是由于患者本身病情较重，还是由于 PDT 治疗后视力下降的风险导致，尚需进一步验证。由于这部分患者联合 PDT 的时间均在抗 VEGF 治疗后 6 个月以上，对于某些患者是否存在联合治疗滞后的因素导致病情恶化，尚有待于进行进一步严格设计的前瞻对照性研究。针对不同基线特征的患者制定不同的 PDT 干预时机也值得进一步研究。

对于 PCV 患者，息肉消退率是评价治疗效果的一个重要指标。在 EVEREST 研究中，雷珠单抗 3+PRN 治疗第 1 年息肉完全消退率为 34.7%，第 2 年为 26.7%^[31]。在 PLANET 研究中，阿柏西普 3+Q8W 组（每 8 周接受一次治疗）治疗第 1 年息肉完全消退率为 38.9%，联合 PDT 组为 44.8%^[13]。其他一些小样本量的研究报道抗 VEGF 单药治疗的息肉消退率在 55%~69%^[28,32]。在 ATLANTIC 研究中，阿柏西普 TAE 组治疗 1 年后息肉完全消退率为 77%^[29]。国内已有许多研究证明康柏西普单药治疗与阿柏西普具有接近的息肉消退率。在 AURORA 亚组分析中报告康柏西普负荷期治疗后息肉完全消退率为 46.4%，采取 PRN 方案治疗 1 年息肉完全消退率为 56.5%^[17]。另外几项研究显示康柏西普采用 3+PRN 方案治疗 1 年时息肉完全消退率为 44%~64%^[14,33]。Huang 等^[18]报道，康柏西普组第 6 个月时息肉完全消退率显著高于雷珠单抗组（47.7% vs. 28.6%）。在本研究中，3+PRN 组与 3+TAE 组在随访 1 年时的息肉消退率差异无统计学意义，与既往研究结果类似。

本研究结果还显示，随访 1 年后，2 个组患眼的 PED 高度均有所下降，但下降幅度小于 MRT 和 CRT，这与既往报道抗 VEGF 治疗对于 PED 特别是 PCV 中常见的出血性 PED 效果较差相一致^[34]。2 个组中 BVN 的面积测量值均有所增加，这可能与治疗后视网膜出血逐渐吸收，被出血掩盖的 BVN 逐渐显露出来有关。另外，既往研究也提出抗 VEGF 治疗虽然能减轻

视网膜水肿，控制病变的活动性，但是并不能很好地消退 BVN，随着随访时间的延长，这些 BVN 可能再次活动或者在末端重新出现息肉状病变，导致 PCV 复发^[35-36]。

本研究存在一定的局限性：首先，本研究没有设定严格的标准，因此很难针对 PDT 补救进行必要性和有效性的评价；其次，没有评价抗 VEGF 药物治疗后脉络膜厚度的变化，也没有进行 OCTA 等检查；再次，随访时间相对较短，PCV 患者往往需要较长时间的随访，在今后的前瞻性研究中希望能延长随访时间，得到更全面的数据。此外，本研究纳入样本量较少，今后仍需进行大样本量、优化设计和长期随访的前瞻性研究以验证本研究的结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 汤然：参与研究实施、数据收集和统计分析、论文撰写及修改；汤稷旸：参与研究指标的测量和数据分析、论文修改；韩馨瑶、张琳崎：参与部分研究指标的检查、数据收集整理及分析、论文修改；黎晓新、赵明威：参与选题、研究设计、论文智力性内容的修改；曲进锋：参与选题、研究设计、试验实施、数据分析和论文智力性内容修改和定稿

参考文献

- [1] Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) [J]. *Retina*, 1990, 10(1): 1-8.
- [2] Imamura Y, Engelbert M, Iida T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2010, 55(6): 501-515. DOI: 10.1016/j.survophthal.2010.03.004.
- [3] Koh AH, Chen LJ, Chen SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment [J]. *Retina*, 2013, 33(4): 686-716. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182852446.
- [4] 陈奇, 杨建军, 李敏. 息肉状脉络膜血管病变的诊治现状与进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17(8): 1457-1460. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.14.
Chen Q, Yang JJ, Li M. Status and progress of diagnosis and treatment of polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Int Eye Sci*, 2017, 17(8): 1457-1460. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.14.
- [5] Wong CW, Yanagi Y, Lee WK, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 53: 107-139. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.002.
- [6] Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR, et al. Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra' - a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 46(2): 189-200. DOI: 10.1111/ceo.13114.
- [7] 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.
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.
- [8] Hirami Y, Tsujikawa A, Otani A, et al. Hemorrhagic complications after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Retina*, 2007, 27(3): 335-341. DOI: 10.1097/01.iae.0000233647.78726.46.
- [9] Leal S, Silva R, Figueira J, et al. Photodynamic therapy with verteporfin in polypoidal choroidal vasculopathy: results after 3 years of follow-up [J]. *Retina*, 2010, 30(8): 1197-1205. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181d37486.

- [10] Wong CW, Cheung CM, Mathur R, et al. Three-year results of polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy: retrospective study and systematic review [J]. *Retina*, 2015, 35 (8) : 1577-1593. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000499.
- [11] 吴婵, 陈有信, 戴荣平, 等. 抗 VEGF 治疗息肉状脉络膜血管病变后并发视网膜色素上皮撕裂一例 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(9) : 790-792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.09.005.
- [12] Cho HJ, Kim JW, Lee DW, et al. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2012, 26 (3) : 426-433. DOI: 10.1038/eye.2011.324.
- [13] 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.
- [14] Qi HJ, Jin EZ, Zhao MW. One-year outcomes of intravitreal conbercept combined rescue therapy for polypoidal choroidal vasculopathy in a Chinese population: a real-life clinical data [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(1) : 51-57. DOI: 10.18240/ijo.2019.01.08.
- [15] 李迎春, 樊映川. 玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性及其息肉状脉络膜血管病变 [J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15 (11) : 2009-2011. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.11.48.
- Li YC, Fan YC. Effect of intravitreal Conbercept on wet age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Int Eye Sci*, 2015, 15 (11) : 2009-2011. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.11.48.
- [16] Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9) : 1740-1747. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.03.026.
- [17] Qu J, Cheng Y, Li X, et al. Efficacy of intravitreal injection of conbercept in polypoidal choroidal vasculopathy: subgroup analysis of the Aurora Study [J]. *Retina*, 2016, 36(5) : 926-937. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000875.
- [18] Huang Z, Ding Q, Yan M, et al. Short-term efficacy of conbercept and ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Retina*, 2019, 39(5) : 889-895. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002035.
- [19] Tong JP, Chan WM, Liu DT, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141 (3) : 456-462. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.10.012.
- [20] Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T, et al. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88 (6) : 809-815. DOI: 10.1136/bjo.2003.032466.
- [21] Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Retina*, 2012, 32 (8) : 1453-1464. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31824f91e8.
- [22] Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92 (5) : 661-666. DOI: 10.1136/bjo.2007.135103.
- [23] Cheng Y, Shi X, Qu JF, et al. Comparison of the 1-year outcomes of conbercept therapy between two different angiographic subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(21) : 2610-2616. DOI: 10.4103/0366-6999.192779.
- [24] Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(12) : 2514-2522. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.009.
- [25] Rufai SR, Almuhtaseb H, Paul RM, et al. A systematic review to assess the 'treat-and-extend' dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration using ranibizumab [J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31(9) : 1337-1344. DOI: 10.1038/eye.2017.67.
- [26] 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.
- 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.
- [27] 路晖, 王少鹏. 雷珠单抗玻璃体腔注射对湿性年龄相关性黄斑变性的治疗方案探讨 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35 (1) : 72-73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.015.
- [28] Ohji M, Takahashi K, Okada AA, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR: a randomized controlled trial [J]. *Adv Ther*, 2020, 37 (3) : 1173-1187. DOI: 10.1007/s12325-020-01236-x.
- [29] Teo K, Jordan-Yu JM, Tan A, et al. Efficacy of a novel personalised aflibercept monotherapy regimen based on polypoidal lesion closure in participants with polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106 (7) : 987-993. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-318354.
- [30] Silva R, Arias L, Nunes S, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat and extend for polypoidal choroidal vasculopathy in the ATLANTIC study: a randomized clinical trial [J]. *Ophthalmologica*, 2022, 245(1) : 80-90. DOI: 10.1159/000518235.
- [31] Wong TY, Ogura Y, Lee WK, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: two-year results of the aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 204 : 80-89. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.02.027.
- [32] Koh A, Lai T, Takahashi K, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135 (11) : 1206-1213. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4030.
- [33] 梁燕华, 宋艳萍, 丁琴, 等. 单纯光动力疗法与玻璃体腔注射雷珠单抗以及两者联合治疗息肉样脉络膜血管病变疗效比较 [J]. *中华眼底病杂志*, 2016, 32 (1) : 31-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2016.01.008.
- Liang YH, Song YP, Ding Q, et al. Efficacy of photodynamic therapy and intravitreal injection of ranibizumab in patients with polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2016, 32 (1) : 31-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2016.01.008.
- [34] Ye LH, Cai Y, Shi X, et al. One-year results of intravitreal conbercept in treatment-naïve subjects with polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(6) : 1455-1462. DOI: 10.1007/s00417-020-04988-y.
- [35] 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.
- [36] Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, et al. Results of 2 years of treatment with as-needed ranibizumab reinjection for polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(5) : 617-621. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302652.

(收稿日期:2023-05-14 修回日期:2023-12-13)

(本文编辑:张宇 骆世平)