三种抗 VEGF 药物疗法对湿性年龄相关性黄斑变的真实世界研究

周维通[1] 栾 晶[2*]

1. 西安医学院医学技术学院，陕西 西安 710021

2. 陕西省感染与免疫疾病重点实验室（西安医学院），西安医学院基础医学部，陕西 西安 710021

摘　要：目的 比较三种抗 VEGF 药物治疗方法对湿性年龄相关性黄斑变（wAMD）的疗效差异。方法 选取 2023 年 12 月至 2024 年 12 月高新医院眼科收治的患者患眼 100 例，分为雷珠单抗组、阿柏 / 康柏西普组、“3+2”组（前三针注射雷珠单抗 + 后两针注射阿柏 / 康柏西普），回顾性分析比较治疗前，2 周，1、3、6、12 个月后患眼的视力、眼内压、黄斑中心凹厚度和注射频次的变化。结果 治疗 12 个月后三组均视力提高和黄斑中心凹厚度降低，较治疗前显著改善，且各组间存在显著性差异（P ＜ 0.05）；眼内压则无显著性差异（P>0.05）；雷珠组的平均注射频次最高，“3+2”组的注射频次最低，具有显著性差异（P ＜ 0.05）。结论 真实世界研究证实，三种抗 VEGF 药物疗法对 wAMD 疗效在提高视力、降低黄斑中心凹厚度以及改变注射频次上存在统计学差异。

关键词：湿性年龄相关性黄斑变性；雷珠单抗；阿柏西普；康柏西普；真实世界

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2023 年 12 月至 2024 年 12 月高新医院眼科门诊收治的患者，以手术方式为“玻璃体腔内注药术”，疾病种类为“年龄相关性黄斑变性”为检索词检索病历管理系统。入选标准：首次就诊明确诊断为 wAMD 活动期；至少连续一年间接受玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗；年龄≥ 50 岁；随访时间≥ 12 个月。排除标准 : 近 3 个月内急性心肌梗死或脑卒中史 ; 既往接受激光光凝或光动力学疗法治疗；合并有其他视网膜病变、青光眼患者，或合并其他严重疾病患者。筛选出满足条件的 wAMD 患者患眼共计 100 例。

1.2 方法

整理每名患者两年间病历信息，根据注射抗 VEGF 药物的类型（雷珠单抗为短效抗 VEGF 药物；阿柏西普和康柏西普为长效抗 VEGF 药物）将 100 名患者分为三类：雷珠组 40 人；阿柏 / 康柏组 30 人；“3+2”组 30 人（即前三针注射雷珠单抗 + 后两针注射阿柏西普）。将各组患者按照就诊日期升序排列，依次统计记录其首次就诊记录、注射日期、复诊记录及每次眼科设备检查结果，整理并导出形成 Excel 表格。

1.3 观察指标

主要观察指标为视力（Visual Acuity，VA）、眼压（ Intra Ocular Pressure， IOP）、黄斑中心凹厚度（Central Macular Thickness，CMT）以及注射频次（Frequency， F）。整理三组患者患眼的 VA、IOP、光学相干断层扫描 (OCT) 检查结果。以患者首次就诊日期的检查结果为基线值，依次记录患者患眼治疗 2 周（W）后、1、 3、6、12 月 (M) 的 VA、IOP 及 CMT，最后比较每组指标间一年内的变化差异。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析，计量资料以（表示，治疗前后比较采用多配对样本的非参数检验，各组件的比较采用单因素方差分析，若方差齐采用采用 LSD–t 检验；若方差不齐则行 Tamhane 检验，以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后三组患眼的视力比较

40 例雷珠组患眼的平均视力 (VA)，见表 1。经抗 VEGF 治疗一年后，雷珠组的 VA 与治疗前的 VA 相比提高（0.34 ± 0.49：0.26 ± 0.78），差异有显著性（Friedman 检验，χ 2=82.79，P=0.000）; 30 例阿柏 / 康柏组患眼的平均 VA。阿柏 / 康柏组的 VA 与治疗前相比提高（0.25 ± 0.23：0.15 ± 0.15），差异有显著性（χ 2=50.79，P=0.000）；30

例“3+2”组患眼的平均 VA。“3+2”组的 VA 与治疗前相比提高（0.28 ± 0.26：0.17 ± 0.17），差异有显著性（χ2=27.49，P=0.032）。三组治疗前后 VA 分析比较。治疗 12M 后，三组间 VA 提高差异具有显著性（F=0.961.P=0.040）。

2.2 治疗前后三组患眼的眼内压比较

40 例雷珠组患眼的平均眼内压 (IOP)。经抗 VEGF 注射治疗一年后，雷珠组的 IOP 与治疗前相比略有升高（14.10 ± 2.59：14.09 ± 3.23），不具有显著性（Friedman 检验，χ2=6.985，P=0.322）；30 例阿柏 / 康柏组患眼的平均 IOP。阿柏 / 康柏组的 IOP 与治疗前相比降低（14.20 ± 2.91：16.1 ± 2.91），差异有显著性（χ2=39.98，P=0.000）；30 例”3+2”组患眼的平均 IOP。”3+2”组的 IOP 与治疗前相比降低（13.39 ± 2.84：15.57 ± 3.47），差异有显著性（χ2=31.99，P=0.000）。三组治疗前后 IOP 分析比较。治疗 12M 后，三组间的 IOP 降低差异不具有显著性（F=0.960.P=0.077）。

2.3 治疗前后三组患眼的黄斑中心凹厚度比较

40 例雷珠组患眼的平均黄斑中心凹厚度（CMT）。经抗 VEGF 注射治疗一年后，雷珠组的 CMT 与治疗前相比降低（289.1 ± 113.92：415.75 ± 232.83），差异有显著性（Friedman 检验，χ2=103.27，P=0.000）；30 例阿柏 / 康柏组患眼的平均 CMT。阿柏 / 康柏组的 CMT 与治疗前相比降低 (313.47.97 ± 183.71：431.8 ± 239.51）、差异有显著性（χ2=66.31，P=0.000）；30 例”3+2”组患眼的平均 CMT。”3+2”组的 CMT 与治疗前相比降低 (286.23 ± 126.00：400.60 ± 130.24），差异有显著性（χ2=82.74，P=0.000）。三组治疗前后 CMT 分析比较。治疗 12M 后，三组间的 CMT 降低差异具有显著性（F=0.962，P=0.039）。

2.4 治疗一年内三组患眼抗 VEGF 药物注射频次比较

三组一年内平均注射频次（F）。雷珠组一年内平均注射频次为（5.20 ± 1.29）次、与其他组相比为最高，差异具有显著性（F=28.250，P=0.000）；阿柏 / 康柏组为（4.97 ± 1.65）次、与其他组差异不具有显著性（F=13.200.25，P=0.067）；“3+2”组为（4.53 ± 0.90）次，与其他组相比为最低，差异具有显著性（F=39.333，P=0.000）。

3 讨论

玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物已成为临床眼科针对 wAMD 的一线治疗方法。抗 VEGF 药物通过拮抗作用抑制新生血管生成、降低血管通透性、从而达到促进视网膜内渗液吸收和改善黄斑水肿的目的。

雷珠单抗是第二代人源化的抗 VEGF 重组鼠单抗 Fab 片段，与血管内皮生长因子 A（VEGF-A）有较高亲和力，起效快，但半衰期短，临床应用通常每隔一个月注射。阿柏西普是全球首个完全人源化受体融合蛋白，具有强效广泛且持续的特点，临床应用通常每隔两个月注射。康柏西普结构和阿柏西普类似，是我国具有完全自主知识产权的抗 VEGF 药物，通常也是每隔两个月注射。近年来新型医保政策将这三种抗 VEGF 药物纳入医保报销范畴，以便满足国内更广大患者的需求。但关于不同抗 VEGF 药物以及不同注射方式之间的差异性研究在国内鲜有报道。

真实世界研究早在上世纪 60 年代就被 Barrett 和 Williamson 提出，指在真实医疗环境下获取数据，进而评价某种治疗措施对患者健康状况影响的研究。真实世界研究强调贴近现实环境的治疗或预后，更少地排除研究对象，因而更适用于广泛人群中评价安全性和实效性，更真实地反映患者日常诊疗情况。这会有更多的影响因素，包括基线参数、年龄、就诊距离、收入、政策影响、不同的治疗方案、患者的依从性和随访程度等差异。

本研究 100 例患眼中，按照患者实际治疗情况，按短效 / 长效 / 新医保政策的标准分为三组。三组的例数比为（4:3:3），雷珠组的例数略多于其他两组，原因可能与雷珠单抗临床应用时间长，具有更多的患者基数，这些患者更倾向于选择注射雷珠单抗治疗。比较 VA 结果，治疗一年后三组 VA 改善幅度为（0.08:0.10:0.11）。与其他两组相比，“3+2”组的视力提升幅度最大，差异有显著性（P < 0.05）。尽管治疗一年后雷珠组的平均 VA 最高，但这可能与每月一次的高注射频率而保持较高的药物活性有关；此外，雷珠组在 2W 时，出现了反常的视力下降，这可能跟一开始注射后出现一过性视力下降或其他眼底疾病的影响有关。比较 IOP 结果，治疗一年后三组 IOP 变化为（0.1：-1.9：-2.18），差异没有显著性（P > 0.05）。相较于其他两组，雷珠组 IOP 从 3M 开始，甚至出现了略微升高的情况， IOP 的波动易受许多干扰因素影响（精神 / 药物 / 环境），可能与注射抗 VEGF 药物关系不大。比较 CMT 结果，治疗一年后三组 CMT 的降低幅度为（126.65：118.33：114.37），差异有显著性（P < 0.05）。三组均能显著降低 CMT，雷珠组的降低幅度最大，但“3+2”组的平均厚度最薄，阿柏 / 康柏组的平均厚度最厚，这可能

与黄斑水肿的患者更倾向于选择注射起效快速、消水肿效果明显的雷珠单抗有关。比较注射频次结果（5.20:4.97:4.53），雷珠组和“3+2”组均具有显著性差异（$P < 0.05$）。值得一提的是，真实世界治疗中，患者接受抗 VEGF 主要次数要少于标准的随机对照试验，但这却真实地反映了患者常规的诊疗情况。三组均在 5 次上下波动，这可能跟 2020 新医保政策中每年最多报销 5 针的限制有关；当注射超出 5 次时，过高的价格可能导致患者放弃或拖延至第二年再治疗。尽管如此，相较其他两组，“3+2”组仍能最大限度的降低患者注射抗 VEGF 药物的频次。

综上所述，本研究尚存在一定局限性，纳入例数偏少、缺乏严格的随访时间，存在患者记录缺失等情况。尽管如此，持续一年的真实世界研究结果表明，三种治疗 wAMD 方式在提高 VA，降低 CMT 上均有效且存在显著性差异；“3+2”治疗方式在减少注射频次上效果显著，这体现出新医保政策科学合理的优势。今后有待进一步大样本、长时效的真实世界研究验证其疗效。

参考文献：

[1] 张燕 , 陈有信 . 抗 VEGF 药物治疗 nAMD 的十年中国经验 [J]. 中华眼底病杂志 , 2023,39(2):95–101.

[2] 蔡锡安， 彭惠 . 两种抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑病变的疗效 [J]. 国际眼科杂志， 2016， 16(8):3.

[3] 宋爽，喻晓兵，戴虹 . 玻璃体腔注射雷珠单抗联合曲安奈德或激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察 [J]. 中华眼底病杂志，2015，31(01):18–21.

[4] 张俊华 , 张伯礼 . 真实世界证据在中医药领域应用专家共识 (2023 版) [J]. 中国循证医学杂志 , 2023,23(4):361–368.

作者简介：周维通，硕士，助教，研究方向：眼视光学的临床研究与教学。

通讯作者：栾晶，博士，副教授，研究方向：自身免疫性疾病发病机制研究。

基金项目：西安医学院校级青年基金（2023QN08）。