

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.06.07

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2022.06.07>

玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性的 5年回顾性研究

许晶晶¹, 王佳宁², 卢颖毅³, 戴虹³

(1. 清华大学医学院, 北京 100084; 2. 北京大学第五临床医学院, 北京医院眼科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 3. 北京医院眼科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

[摘要] 目的: 调查抗VEGF药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)5年的疗效。方法: 2011年至2021年于北京医院眼科诊断为wAMD的患者共84人103只眼进行回顾性分析。抗VEGF治疗采用3+PRN方案。观察5年来的最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)、玻璃体腔注射次数、随访次数和病灶的解剖学变化。结果: 治疗5年后平均BCVA为38.1个字母, 与基线相比下降9.4个字母, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。23.3%的患眼5年后可维持初始视力。5年内平均注射次数为13.8次, 第1年注射次数最多, 平均为4.3次。5年内平均随访次数为24.3次, 仅有34.0%的患眼可遵循每次随访问隔 ≤ 3 个月。5年后有68.0%的患眼出现纤维瘢痕, 27.2%的患眼出现地图样萎缩, 69.0%(71/103)的患眼存在持续的色素上皮脱离(pigment epithelial detachment, PED)。年龄、基线BCVA、是否初始治疗、随访年限、注射次数、中心视网膜厚度(central retina thickness, CRT)、地图样萎缩等对BCVA有显著影响。结论: 多数患者在抗VEGF治疗1年内可维持视力, 但5年以上维持效果不佳。早期诊治、提高注射频率, 可能是未来改善预后的研究方向。

[关键词] 湿性年龄相关性黄斑变性; 抗血管内皮生长因子; 玻璃体腔注射; 5年随访; 回顾性研究

Intravitreal injection of anti-VEGF agents in wet age-related macular degeneration: a 5-year retrospective study

XU Jingjing¹, WANG Jianing², LU Yingyi³, DAI Hong³

(1. School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084; 2. Peking University Fifth School of Clinical Medicine, Department of Ophthalmology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730; 3. Department of Ophthalmology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Abstract Objective: To investigate the efficacy of anti-VEGF injection in the treatment of wet age-related macular

收稿日期 (Date of reception): 2021-09-28

通信作者 (Corresponding author): 戴虹, Email: dai-hong@x263.net

基金项目 (Foundation item): 首都卫生发展科研专项 (2020-2-4051)。This work was supported by the Capital's Funds for Health Improvement and Research, China (2020-2-4051).

degeneration (wAMD) for 5 years. **Methods:** A total of 84 patients (103 eyes) wAMD diagnosed in Department of Ophthalmology in Beijing Hospital from 2011 to 2021 were analyzed retrospectively. 3 + PRN regimen was applied for anti-VEGF treatment. The changes of best corrected visual acuity (BCVA), the number of intravitreal injections and the number of follow-up visits, and the anatomical changes of the lesions in the past 5 years were collected. **Results:** The average BCVA after 5 years was 38.1 letters, indicating a decrease of 9.4 letters comparing to baseline, which was statistically significant ($P < 0.001$). 23.3% of the eyes could maintain the baseline BCVA after 5 years. The average injection times within 5 years was 13.8, and the injection was concentrated in the first year, with an average of 4.3. The average number of follow-up visits within 5 years was 24.3, and only 34.0% of the affected eyes could keep the follow-up interval ≤ 3 months. After 5 years, 68.0% of the eyes developed fibrous scar, 27.2% developed geographic atrophy, and 69.0% (71/103) had consistent pigment epithelial detachment. Factors significantly affect BCVA include: age, baseline BCVA, initial treatment, follow-up time, injection times, central retinal thickness, geographic atrophy and so on. **Conclusion:** Most patients can maintain vision within the first year after anti-VEGF treatment, but the efficacy is poor for more than 5 years. Early diagnosis and treatment, and increased injection frequency may be the research direction for improving prognosis in the future.

Keywords wet age-related macular degeneration; anti-VEGF, intravitreal injection; 5-year follow-up; retrospective study

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种可使中心视力进行性、不可逆性丧失的视网膜退行性疾病,是老年人群致盲的最重要的原因之一,严重影响着患者的生存质量^[1-2]。AMD主要累及黄斑区的视网膜色素上皮(retina pigment epithelium, RPE)、脉络膜等部位^[3]。AMD分为干性及湿性两种类型。湿性AMD(wet AMD, wAMD)又称为新生血管型或渗出型AMD,其主要病理改变为脉络膜新生血管(choroidal neovascular, CNV)以及继发的液体积聚及出血,临床表现为数周至数月内迅速出现视物变形及中心视力丧失。AMD的发病机制尚不明确,可能涉及RPE损伤、线粒体功能障碍、氧化应激、炎症、补体途径激活等方面^[4-7]。

随着人口老龄化和平均预期寿命的增加,AMD的发病率在发展中国家呈上升趋势,给患者和家庭带来了沉重的经济负担^[8]。临床对于该病的治疗方法包括光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)、手术治疗、玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗、微脉冲激光等。抗VEGF治疗是wAMD和继发于其他原因的CNV的常用治疗方法之一,其疗效和安全性已在国内外多项大样本、多中心随机临床试验中得到证实^[9-15],但长期的疗效及影响疗效的因素是主要关注点。北京医院是国内最早应用抗VEGF药物治疗wAMD的机构^[16]。本研究的目的

是总结抗VEGF药物在5年内对wAMD的长期影响。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析2011年1月至2016年8月在北京医院眼科接受玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗的患者。其中包括初始治疗患者及非初始治疗(曾在外院行抗VEGF治疗、PDT、微脉冲等治疗)患者。纳入标准:1)根据临床指南诊断为湿性年龄相关性黄斑变性^[17];2)根据3+需要时(pro re nata, PRN)治疗方案:先进行每月1次连续3个月的初始抗VEGF治疗,随后根据每月随访结果按需选择治疗(活动性病变有改善但持续存在或新出现活动性病变);3)进行抗VEGF治疗后随访时间超过60个月。在基线检查时,所有眼睛都有活动性病变,表现为视网膜水肿、增厚,或斑片状视网膜出血,眼底荧光造影(fundus fluorescein angiography, FFA)和/或吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查显示CNV渗漏。排除标准:合并其他眼科疾病的患者,如糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、高度近视眼底病变等。

1.2 检查

所有患者每次随访时接受了裂隙灯检查、散瞳眼底检查、最佳矫正视力(best-corrected

visual acuity, BCVA)检查、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查(海德堡, Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), 部分患者接受了FFA/ICGA检查(海德堡, Spectralis HRA, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)。BCVA以4 m或1 m处的糖尿病视网膜病变早期治疗研究小组(Early Treatment Diabetic Retinopathy study, ETDRS)建议的视力表(字母表或数字表)来评估^[18-19], 中心视网膜厚度(central retina thickness, CRT)通过OCT技术测量, 依据cube模式扫描后软件自动计算的直径1 mm内的内界膜层到RPE层的平均厚度。治疗5年时通过眼底图像和OCT检查评估是否有地图样萎缩和/或纤维瘢痕形成。

1.3 治疗方案和随访

患者接受3+PRN治疗方案。玻璃体腔注射药物包括雷珠单抗(0.5 mg), 阿柏西普(2 mg)或康柏西普(0.5 mg)。在一种药物治疗效果不佳时, 患者会切换至另一种药物。3+PRN方案: 初始治疗按负荷剂量每月注射, 共3次, 此后每个月根据OCT检查结果进行再治疗。再治疗标准: 视网膜内或视网膜下液积聚或复发, 或新发的与视力下降相关的出血灶。对于存在稳定型色素上皮脱离(pigment epithelial detachment, PED)或长期存在的视网膜内水肿的患者, 可予以观察。

1.4 统计学处理

使用线性混合模型(linear mixed effects

models)结合方差分析(analysis of variance, ANOVA)验证各因素对BCVA的影响是否显著, 考虑到部分患者双眼均纳入分析, 故将患者个体作为随机截距效应(random intercept effect)以校正双眼的相关性。具体为使用R软件(版本3.6.1)中的lme4软件包(版本1.1-13)中的lmer函数建立线性混合模型, 模型形式为lmer[BCVA~性别*年龄*眼别*是否初始治疗*随访年限*注射次数*随访次数*基线BCVA+(1/患者个体)], 然后用car软件包(版本3.0-4)中的Anova函数对模型完成方差分析。另对于CRT值等临床诊断结果对BCVA的可能影响的显著性分析, 所使用的线性混合模型形式为lmer[BCVA~CRT值*5年时地图样萎缩*5年时纤维瘢痕*5年时PED+(1/患者个体)]。其中对于离散变量, 性别男、眼别为右眼、是初始治疗、5年时出现地图样萎缩、出现纤维瘢痕和出现PED的值设定为1, 反之则为0。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

共纳入84例患者, 其中男45例, 女39例, 年龄为40~91(73.1±8.4)岁。共103只眼, 治疗前BCVA为(47.5±3.0)个字母, CRT为(353.1±18.1) μm。其中初始治疗53只眼, 治疗前BCVA为(54.5±5.0)个字母, CRT为(352.0±25.8) μm。非初始治疗50只眼, 治疗前BCVA为(40.2±2.8)个字母, CRT为(354.3±25.3) μm(表1)。

表1 患者随访数据

Table 1 Patient follow-up data

参数	全部	初始治疗	非初始治疗
患眼数量	103	53	50
BCVA			
基线	47.5 ± 3.0	54.5 ± 5.0	40.2 ± 2.8
5年后	38.1 ± 3.6	46.5 ± 6.3	29.1 ± 3.0
CRT/μm			
基线	353.1 ± 18.1	352.0 ± 25.8	354.3 ± 25.3
5年后	322.6 ± 24.0	312.7 ± 27.5	333.1 ± 39.8

2.2 治疗与随访

33.0%(34/103)的患眼在5年随访过程中仅注射过1种药物, 51.5%(53/103)的患眼注射过2种药物, 15.5%(16/103)的患眼注射过3种药物。5年随访期间, 患眼的BCVA呈逐步下降趋势(图1)。治疗1年后可维持基线视力, 但治疗5年后BCVA为(38.1±3.6)个字母, 与基线BCVA相比下降9.4个字母(表1)。治疗5年后, 仅有23.3%(24/103)的患眼可维持初始视力(BCVA变化<5个字母)。非初始治疗组的基线BCVA及5年后的BCVA相比初始治疗组更差, 两组在5年随访期间的下降趋势相似。

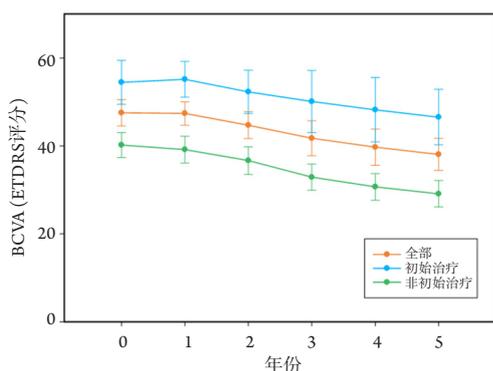


图1 随访期间平均BCVA变化

Figure 1 Average BCVA during follow-up visits

5年内每只患眼注射次数为13.8±0.8。5年间注射次数呈下降趋势, 其中第1年注射次数最多, 为4.3±0.2。初始治疗组与非初始治疗组在第1年注射次数、总注射次数、每年变化趋势上无明显差异(图2)。5年内随访次数为24.3±1.0, 平均每2.5个月随访1次。仅有34.0%(35/103)的患眼可遵循每次随访间隔≤3个月, 此部分随访较为规律的患眼5年后BCVA为(32.0±3.6)个字母, 较基线视力下降5.7个字母; 而随访间隔较长的患眼5年后BCVA为(39.3±5.2)个字母, 较基线视力下降11.4个字母。

治疗5年后CRT为(322.6±24.0) μm, 初始治疗组5年后CRT为(312.7±27.5) μm, 非初始治疗为(333.1±39.8) μm(表1), 较基线CRT无显著变化(图3)。5年后有68.0%(70/103)的患眼出现纤维瘢痕, 27.2%(28/103)的患眼出现地图样萎缩。

69.0%(71/103)的患眼存在持续的PED(纤维血管性PED和浆液性PED)。80.6%(83/103)的患眼无活动性病变。

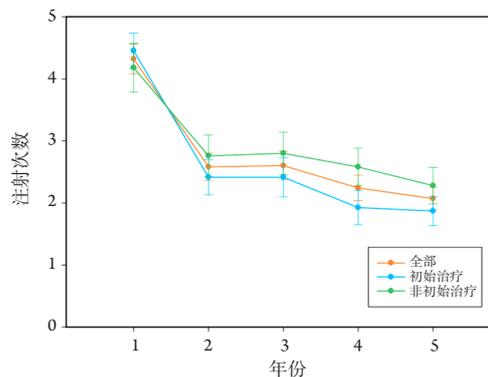


图2 随访期间平均每年注射次数

Figure 2 Average injection times per year during follow-up visits

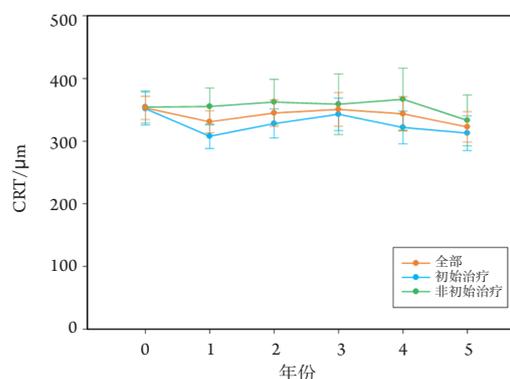


图3 随访期间平均CRT变化

Figure 3 Average CRT during follow-up visits

2.3 影响视力的因素

使用线性混合模型结合方差分析对可能影响BCVA的因素进行了分析(表2), 其中对BCVA存在显著影响的因素包括年龄、基线BCVA、是否初始治疗、随访年限、注射次数、CRT、地图样萎缩。而性别、眼别、随访次数、是否存在纤维瘢痕及PED对BCVA的影响不显著。其中年龄较小、基线视力较好、初始治疗、随访年限较短、注射次数较多、CRT较低、无地图样萎缩的患者倾向于获得更好的视力。

表2 影响BCVA的因素

Table 2 Factors Affecting BCVA

参数	斜率	标准误	t	P
性别	-0.109	0.093	-1.179	0.765
年龄	-0.381	0.103	-3.705	<0.001
眼别	0.022	0.052	0.423	0.215
基线BCVA	0.665	0.080	8.270	<0.001
是否初始治疗	0.258	0.071	3.654	<0.001
随访年限	-0.293	0.061	-4.781	<0.001
注射次数	0.357	0.105	3.400	<0.001
随访次数	-0.133	0.104	-1.275	0.820
CRT	-0.126	0.134	-0.944	<0.001
5年时地图样萎缩	-0.111	0.193	-0.573	<0.001
5年时纤维瘢痕	-0.322	0.179	-1.794	0.526
5年时PED	-0.168	0.125	-1.344	0.658

2.4 并发症

103只患眼在5年间接受了共计1 423次玻璃体腔注射, 未见眼内炎、外伤性白内障、青光眼、视网膜脱离、脉络膜爆发性出血等累及视力的严重并发症。由于疫情和病历资料的限制, 未统计结膜下出血、角膜上皮损伤等玻璃体腔注射导致的轻度并发症。

3 讨论

本研究报告了抗VEGF治疗湿性年龄相关性黄斑变性的5年随访结果, 发现年龄、基线BCVA、是否初始治疗、随访年限、注射次数、CRT、地图样萎缩等因素对BCVA存在显著影响。年龄较大、基线视力较差、非初始治疗的患者预后可能更差。非初始治疗的患者大多曾行PDT治疗或于外院行不规范的抗VEGF治疗, 而初始治疗的患者处于病程中更早的阶段, 基线视力更好, 预后较非初始治疗的患者更好。因此, 早期发现和及时治疗可能改善患者的预后。

患者的BCVA与随访年限存在显著关联。在治疗第1年患者可维持基线BCVA, 但治疗5年后的BCVA较基线下降了9.4个字母。尽管抗VEGF治疗在短期内可维持患者的视力, 但AMD患者的长期视力

获益仍然欠佳。这与国外其他研究^[9-12]结果类似。

本研究中5年间平均注射次数为13.8次, 其中第1年注射次数最多, 平均为4.3次。初始治疗组与非初始治疗组注射次数无显著差异。注射次数可能与长期视力预后相关。更高的注射频率可能有助于长期维持基线视力^[13-14]。

5年间平均随访次数为24.3次, 平均每2.5个月随访1次。在治疗前期患者的随访频率较高, 但后期多数患者随访问隔较长, 仅有34.0%的患眼每次随访问隔≤3个月。本研究未发现随访次数对视力的显著影响, 可能与视力较好的患者倾向于随访问隔更长有关。3+PRN的治疗方案要求患者每月随访, 但长期和频繁的复诊给医生和患者都带来了极大的负担。部分研究建议采用治疗延长(treat and extend, T&E)方案, 在视力稳定、无黄斑出血和视网膜水肿的情况下, 随访问隔可增加至6周。如果没有变化, 则随访时间继续延长, 最长可至3个月, 在日本、加拿大、芬兰等地的临床试验均取得了较好的视力预后^[20-22]。但在实际的临床诊疗过程中, 极少有患者能严格遵循医嘱, 规律随访。

在随访后期, BCVA的显著下降可能与地图样萎缩相关。本研究未显示纤维瘢痕化与PED对视力的影响。其他可能影响视力的形态学因素包括视

网膜内液、视网膜萎缩变薄、中心凹地图样萎缩的发展或恶化以及病灶的扩大等^[10]。

本研究仍存在一定局限性。在5年的治疗过程中,一种药物治疗效果不佳时,患者会切换至另一种药物。本研究表明:34只(33.0%)患眼仅注射过一种药物,其余67.0%的患眼均注射过两种或两种以上药物。因此无法根据药物类型不同进行分组分析,但根据以往的临床经验,3种抗VEGF药物在治疗效果上未见明显差异。其次,由于临床资料不足,无法根据AMD疾病的亚型分析不同亚型的治疗效果。另外,由于资料的局限性,未能调查和分析患者长期随访过程中存在的合并症及玻璃体腔注射导致的并发症等。

本研究可能为患者的抗VEGF长期随访研究提供资料。本研究结果表明:针对wAMD的抗VEGF治疗短期内可维持视力,但长期预后不佳。wAMD患者的长期预后与年龄、基线视力、是否初始治疗、随访年限、注射频率、CRT、地图样萎缩的发生等因素有关。早期诊治、提高注射频率,可能是未来改善预后的研究方向。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons),允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享,即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播,但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问:<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

参考文献

- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(8): 1077-1084.
- Apte RS. Age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 539-547.
- Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration[J]. *Lancet*, 2018, 392(10153): 1147-1159.
- Kaarniranta K, Uusitalo H, Blasiak J, et al. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 79: 100858.
- Armento A, Ueffing M, Clark SJ. The complement system in age-related macular degeneration[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(10): 4487-4505.
- Deng Y, Qiao L, Du M, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy[J]. *Genes Dis*, 2022, 9(1): 62-79.
- Tan W, Zou J, Yoshida S, et al. The role of inflammation in age-related macular degeneration[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(15): 2989-3001.
- Keenan TDL, Cukras CA, Chew EY. Age-related macular degeneration: epidemiology and clinical aspects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1256: 1-31.
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Maguire MG, Martin DF, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(8): 1751-1761.
- 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.
- Berg K, Roald AB, Navaratnam J, et al. An 8-year follow-up of anti-vascular endothelial growth factor treatment with a treat-and-extend modality for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(8): 796-802.
- Haddad WM, Minous FL, Legeai J, et al. Long-term outcomes and incidence of recurrence of neovascularization in treated exudative age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2017, 37(5): 951-961.
- Starr MR, Kung FF, Mejia CA, et al. Ten-year follow-up of patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections[J]. *Retina*, 2020, 40(9): 1665-1672.
- Kung FF, Starr MR, Bui YT, et al. Long-term follow-up of patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections[J]. *Ophthalmol Retina*, 2020, 4(11): 1047-1053.
- Stattin M, Forster J, Graf A, et al. Five-year outcomes of a personalized pro re nata treatment regimen with anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(1): e131-e133.
- Lu Y, Huang J, Zhao J, et al. Effects of intravitreal ranibizumab injection on chinese patients with wet age-related macular degeneration: 5-year

- follow-up results[J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 6538192.
17. 中华医学会眼科学分会眼底病学组中国老年性黄斑变性临床指南与临床路径制订委员会. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径[J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29(4): 343-355.
The Clinical Guideline and Clinical Pathway Development Committee of Age-Related Macular Degeneration, Ocular Fundus Diseases Society, Chinese Ophthalmological Society, Chinese Medical Association. Clinical pathway of age-related macular degeneration in China[J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2013, 29(4): 343-355.
 18. Jolly JK, Juenemann K, Boagey H, et al. Validation of electronic visual acuity (EVA) measurement against standardised ETDRS charts in patients with visual field loss from inherited retinal degenerations[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(7): 924-931.
 19. Chaikitmongkol V, Nanegrungsunk O, Patikulsil D, et al. Repeatability and agreement of visual acuity using the ETDRS Number Chart, Landolt C Chart, or ETDRS Alphabet Chart in eyes with or without sight-threatening diseases[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(3): 286-290.
 20. Maruko I, Ogasawara M, Yamamoto A, et al. Two-year outcomes of treat-and-extend intravitreal aflibercept for exudative age-related macular degeneration: a prospective study[J]. *Ophthalmol Retina*, 2020, 4(8): 767-776.
 21. Garretón R, González R. Treat and extend compared to pro re nata regimen in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Medwave*, 2020, 20(8): e8024.
 22. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, et al. Efficacy of a treat-and-extend regimen with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(3): 244-250.

本文引用: 许晶晶, 王佳宁, 卢颖毅, 戴虹. 玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性的5年回顾性研究[J]. *眼科学报*, 2022, 37(7): 537-543. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.06.07

Cite this article as: XU Jingjing, WANG Jianing, LU Yingyi, DAI Hong. Intravitreal injection of anti-VEGF agents in wet age-related macular degeneration: a 5-year retrospective study[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2022, 37(7): 537-543. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.06.07