

康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的 Meta 分析

彭立^{1,2}, 张小花¹, 劳娜¹, 谢青¹

引用: 彭立, 张小花, 劳娜, 等. 康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2020; 20(3):455-463

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目 (No.18A200168)
作者单位: ¹(570208) 中国海南省海口市, 中南大学湘雅医学院附属海口医院 海口市人民医院; ²(410000) 中国湖南省长沙市, 中南大学湘雅二医院眼科
作者简介: 彭立, 在读博士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼外伤、眼底疾病。
通讯作者: 谢青, 博士, 主任医师, 眼科主任, 研究方向: 白内障、眼底疾病的诊治. ophth_xq@163.com
收稿日期: 2019-08-27 修回日期: 2020-02-25

摘要

目的: 系统比较康柏西普和雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 (RVO-ME) 的疗效和安全性, 为临床指导用药提供依据。

方法: 全网综合检索关于玻璃体腔内注射康柏西普和雷珠单抗治疗 RVO-ME 的临床随机对照试验文献, 对纳入文献进行风险评估, 并提取相关数据指标。采用 RevMan 5.3 软件进行数据分析, 并采用 Egger 检验评价发表偏倚。
结果: 本研究纳入文献 14 篇, 共计 1 350 眼。康柏西普组和雷珠单抗组患者最佳矫正视力 (BCVA) 在治疗后 2wk, 2、3、6mo 无明显差异, 但在治疗后 1wk [WMD = -0.03, 95% CI (-0.05, -0.02), P < 0.0001] 和 1mo [WMD = -0.03, 95% CI (-0.04, -0.01), P = 0.001] 康柏西普组患者 BCVA 相比雷珠单抗组较好。两组患者黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT) 在治疗后 1、2wk, 1、2、3mo 无明显差异, 但在治疗后 6mo [WMD = -28.77, 95% CI (-54.23, -3.31), P = 0.03] 康柏西普组患者黄斑水肿减轻程度相比雷珠单抗组更明显。玻璃体腔内注射康柏西普和雷珠单抗产生的不良反应情况无差异 [OR = 0.95, 95% CI (0.57, 1.57), P = 0.84], 但康柏西普的平均注射次数较少。

结论: 康柏西普和雷珠单抗均可改善 BCVA, 降低 CMT, 二者在后期视力改善方面无差异, 但康柏西普在改善 CMT 方面更具优势, 且注射次数少, 费用低。

关键词: 康柏西普; 雷珠单抗; 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿; Meta 分析; 疗效; 安全性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.11

Comparative intravitreal Conbercept versus Ranibizumab in macular edema secondary to retinal vein occlusion: a Meta-analysis

Li Peng^{1,2}, Xiao-Hua Zhang¹, Na Lao¹, Qing Xie¹

Foundation item: Scientific Research Projects of Hainan Provincial

Health and Family Planning Industry (No.18A200168)

¹Department of Ophthalmology, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China

Correspondence to: Qing Xie. Department of Ophthalmology, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou People's Hospital, Haikou 570000, Hainan Province, China. ophth_xq@163.com

Received: 2019-08-27 Accepted: 2020-02-25

Abstract

• AIM: To compare the efficacy and safety of intravitreal conbercept and ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO-ME) in order to provide basis for clinical guidance.

• METHODS: The Cochrane Library, Embase, Web of Science, and CNKI, Wanfang data, and VIP database were comprehensively searched for studies comparing conbercept versus ranibizumab in patients with RVO-ME. Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), intraocular pressure (IOP), mean number of intravitreal injections and adverse events were extracted from the final eligible studies. RevMan 5.3 software was used for relevant index data analysis. Random and fixed effect models were employed to evaluate heterogeneity and the publication bias.

• RESULTS: A total of 14 randomized controlled trial (RCT) studies, involving 1350 eyes. There was no significant difference in BCVA improved between the two groups after treatment 2wk, 2mo, 3mo and 6mo, but there was significant difference in BCVA improved after treatment 1wk [WMD = -0.03; 95% CI (-0.05, -0.02); P < 0.0001] and 1mo [WMD = -0.03; 95% CI (-0.04, -0.01); P = 0.001]. The conbercept treatment group had higher CMT reduction compared with ranibizumab treatment group after 6mo treatment, and there was a significant difference [WMD = -28.77; 95% CI (-54.23, -3.31); P = 0.03], and there were no significant difference between two groups in others period of time. There were no significant difference in intraocular pressure (IOP) and adverse events between the two groups [OR = 0.95; 95% CI (0.57, 1.57); P = 0.84]. However, the use of conbercept had a fewer mean number of injections.

• CONCLUSION: CMT and BCVA were improved significantly both in the conbercept and ranibizumab groups. Compared with ranibizumab, conbercept group did not have greater improved BCVA, but with a more

CMT reduction after 6mo. The advantage of conbercept is fewer injections and maybe it is better for treatment of RVO-ME.

• KEYWORDS: conbercept; ranibizumab; macular edema secondary to retinal vein occlusion; Meta-analysis; efficacy; safety

Citation: Peng L, Zhang XH, Lao N, *et al.* Comparative intravitreal Conbercept versus Ranibizumab in macular edema secondary to retinal vein occlusion; a Meta-analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(3):455-463

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是临床常见的一种视网膜血管性疾病,主要临床特征为视网膜静脉扩张、视网膜及视网膜下出血和缺血,黄斑水肿^[1],是引起视力受损的主要原因之一,多发生于老年人,目前中青年人群发病率也在逐年增加^[2]。根据静脉阻塞部位不同临床上将其分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)。RVO 确切的发病机制还不明确,氧化应激是 BRVO 发病的重要因素^[3]。高血压、糖尿病、心血管疾病、高胆固醇血症、高同型半胱氨酸血症、眼压升高和青光眼是 RVO 公认的危险因素^[4],文献报道其发生也可能与凝血酶原基因 G20210A 多态性有关^[5]。Yan 等^[6]研究表明,在 RVO 患者中,视盘周围眼底病变进展较快,这可能反映 RVO 患者存在脉络膜变薄和低灌注。视网膜血管内压力增加和静脉管壁受损可导致内皮细胞损伤,渗漏及炎性因子释放,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等,从而导致黄斑水肿及新生血管的发生^[7]。RVO 继发的进展性黄斑水肿和视网膜新生血管是导致视力严重受损和失明的主要原因^[8]。既往视网膜激光是治疗黄斑水肿的金标准,但对黄斑区不可避免地造成不同程度的损伤,引起视力降低、视野缺损,且无法对黄斑中心凹部位的病变进行治疗^[9]。

近 10a 来,玻璃体腔内注射药物彻底改变了视网膜血管疾病伴黄斑水肿的治疗方案,尤其在 RVO 的治疗方面尤为突出^[10]。玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物和皮质类固醇激素已广泛应用于临床,对视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)患者的视觉质量和黄斑形态学改变都有显著的改善作用,且并发症较少^[11],但远期临床疗效仍需随访观察。皮质类激素如地塞米松玻璃体内植入剂在治疗黄斑水肿方面具有良好的疗效,但易引起眼压增高及白内障进展,故而不作为首选治疗方案。雷珠单抗一直是临床上抗 VEGF 治疗的一线用药,因其良好的临床疗效与安全性被美国食品和药物管理局首先批准用于治疗年龄相关性黄斑病变^[12],其效果及安全性已得到证实^[13],但价格较贵。康柏西普是我国自主研发的一种新型抗 VEGF 药物,是一种 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组的融合蛋白^[14],近年来也不断用于临床治疗。二者均通过拮抗 VEGF 降低血管通透性,减少渗漏,消除黄斑水肿。康柏西普于 2013 年底开始在我国应用,目前这种药物尚未进入国际其他市场,本文将系统分析比较康柏西普与雷珠单抗治疗 RVO-ME 的疗效和安全性,为临床实践提供依据及用药参考。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 文献检索 采用主题词联合自由词的模式,系统检索英文数据库 Pubmed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science 和 The Cochrane Central Register of Controlled Trials,中文数据库中国知网、万方和维普数据库。检索时间为 1950-12-31/2019-08-19。英文检索关键词包括“ranibizumab or Lucentis or RhuFab V2 or V2, RhuFab”和“conbercept or KH902 or Lumitin”和“macular edema/odema”或“retinal vein occlusion”;中文检索关键词包括视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、黄斑水肿、雷珠单抗、诺适得、康柏西普、朗沐。此外我们还检索了原始研究的参考文献。

1.1.2 纳入与排除标准

1.1.2.1 纳入标准 (1)研究对象:经眼底血管造影等检查临床确诊的 RVO-ME 患者,接受抗 VEGF 治疗;(2)研究类型:公开发表的对比康柏西普与雷珠单抗疗效的随机对照临床试验资料,语言限中、英文;(3)干预措施:试验组应用康柏西普治疗,对照组应用雷珠单抗治疗;(4)每项研究至少包含最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、OCT 测量黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)、抗 VEGF 药物注射次数、眼压(intraocular pressure, IOP)、不良反应事件其中一个随访观察指标;(5)随访时间 1wk 或以上。

1.1.2.2 排除标准 (1)不符合 RVO 诊断标准的文献;(2)数据描述不一致或者错误的研究;(3)已进行过眼底激光及玻璃体切除手术的患者;(4)纳入患者同时患有其他视网膜相关疾病,如糖尿病视网膜病变等;(5)未设对照组的试验;(6)文献中统计数值型指标时未采用平均值及标准差的数据或数据无法提取或合并的文献;(7)重复发表的文献及重复使用的数据。

1.2 方法 两名独立的研究者检索文献,阅读文献标题和摘要后根据纳入与排除标准进行筛选。对符合标准的文献进行全文搜索并仔细阅读,再次筛选并交叉核对,如遇分歧,经协商一致解决。对入选文献的质量进行评估,采用标准化表格提取数据(第一作者姓名、发表年份、国家、干预方案、研究设计、接受康柏西普或雷珠单抗治疗的患者例数、眼数、随访时间等),并采用 RevMan 5.3 软件进行风险性评估。

统计学分析:采用 RevMan5.3 软件进行纳入研究效应量的分析与合并。二分类变量数据采用 95%置信区间(95% CI)风险比(risk ratio, OR)进行测量。连续变量采用 95%置信区间(95% CI)权重均数差值(weighted mean difference, WMD)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Q 检验或 I^2 检验评价异质性,当 Q 检验的结果提示异质性显著($I^2 \geq 50\%$)时,采用随机效应模型,反之则采用固定效应模型进行数据合并与计算。以 Egger 检验评价是否存在潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息 在上述数据库中键入检索词去重后共检索到文献 113 篇,其中中文 101 篇,英文 12 篇,经阅读摘要及全文后逐层进行筛选,最终纳入分析文献 14 篇。纳入文献筛选流程见图 1,基本信息特征见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价 针对纳入的文献采用 RevMan 5.3 软件,参考“Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”标准进行风险性评估,结果见图 2。低偏

表 1 纳入文献的基本信息

纳入研究	国家	疾病	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	眼数	干预措施	随访时间	设计类型
Li 2017 ^[15]	中国	RVO	IVC:57.50±7.39 IVR:59.25±6.40	IVC:18 IVR:17	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	1、2、3、4、5、6mo	RCT
钟伟友 2019 ^[16]	中国	RVO	IVC:54.25±10.33 IVR:55.15±10.27	IVC:127 IVR:118	IVC:0.5mg IVR:0.5mg	1、2wk,1、2、6mo	RCT
赵霞 2019 ^[17]	中国	RVO	IVC:61.1±8.1 IVR:60.8±8.0	IVC:37 IVR:37	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	3、6mo	RCT
章欣怡 2018 ^[18]	中国	RVO	IVC:56.32±6.87 IVR:55.92±5.75	IVC:30 IVR:30	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	3、6mo	RCT
徐凤 2017 ^[19]	中国	BRVO	IVC:56.4±2.7 IVR:56.7±2.3	IVC:20 IVR:20	IVC:0.5mg IVR:0.5mg	1wk	RCT
马倩 2019 ^[20]	中国	CRVO	IVC:52.23±34.12 IVR:52.20±34.25	IVC:35 IVR:35	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	1、3、6mo	RCT
陈潇 2018 ^[21]	中国	RVO	IVC:61.62±4.19 IVR:62.21±3.98	IVC:50 IVR:52	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	1、3、6mo	RCT
陈露 2019 ^[22]	中国	BRVO	IVC:51.74±3.2 IVR:52.10±2.9	IVC:32 IVR:28	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	1、2wk,1、2、3、6mo	RCT
陈蓓 2019 ^[23]	中国	BRVO	IVC:62.56±13.24 IVR:63.38±12.59	IVC:40 IVR:40	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	1、2wk,1、2、3mo	RCT
白石 2017 ^[24]	中国	CRVO	IVC:NA IVR:NA	IVC:40 IVR:40	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	1wk,1、3、6mo	RCT
王登学 2016 ^[25]	中国	BRVO	IVC:60.34±12.84 IVR:62.45±10.65	IVC:20 IVR:20	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	1、2、3、6、9、12mo	RCT
刘家燕 2015 ^[26]	中国	RVO	IVC:57.1±10.2 IVR:55.1±11.2	IVC:21 IVR:15	IVC:0.5mg IVR:0.5mg	1wk,1、2、3mo	RCT
陈婷 2018 ^[27]	中国	RVO	IVC:56.42±6.39 IVR:55.78±6.36	IVC:179 IVR:205	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	1、2、3mo	RCT
欧玉仑 2019 ^[28]	中国	RVO	IVC:57.3±7.2 IVR:58.1±6.5	IVC:22 IVR:22	IVC:0.5mg+PRN IVR:0.5mg+PRN	1wk,1、3、6mo	RCT

注:IVC:玻璃体腔注射康柏西普;IVR:玻璃体腔注射雷珠单抗;RCT:随机对照试验;NA:未提及。

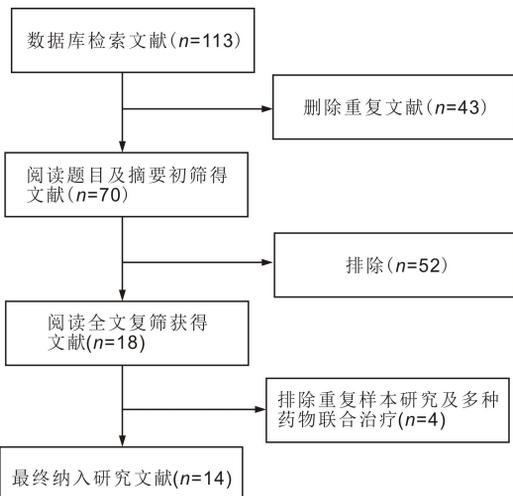


图 1 文献筛选流程及结果。

倚的百分比占绝大多数,表明本研究纳入的文献在较大程度上排除了非盲法及低质量研究。

2.3 结局指标结果评估 本研究纳入文献的评价结局指标结果包括 BCVA(LogMAR)、CMT、IOP、不良反应事件(眼压增高、球结膜下出血、术后感染等)及严重并发症(视网膜出血、视网膜脱离等)情况。

2.3.1 治疗后 BCVA 情况 本研究纳入文献中分别有 5

项($n=296$)、2 项($n=140$)、6 项($n=675$)、5 项($n=595$)、8 项($n=809$)、5 项($n=309$) 研究报道了注射康柏西普/雷珠单抗后 1、2wk,1、2、3、6mo 患者的 BCVA 情况,各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析。Meta 分析结果表明,玻璃体腔内注射康柏西普和雷珠单抗均可改善患者的视力水平,术后 1wk,1mo 康柏西普治疗效果与雷珠单抗相比较好,差异有统计学意义,而术后 2wk,2、3、6mo 两者差异无统计学意义,见图 3,表 2。

2.3.2 治疗后 CMT 情况 本研究纳入文献中分别有 6 项($n=549$)、3 项($n=385$)、11 项($n=1176$)、7 项($n=880$)、12 项($n=1065$)、10 项($n=810$) 研究报道了注射康柏西普/雷珠单抗后 1、2wk,1、2、3、6mo 患者的 CMT 情况,各研究间 $I^2 < 50\%$ 采用固定效应模型分析, $I^2 \geq 50\%$ 采用随机效应模型分析。Meta 分析结果表明,玻璃体腔内注射康柏西普和雷珠单抗均可以减轻黄斑水肿,治疗后 1、2wk,1、2、3mo 康柏西普治疗效果与雷珠单抗相比,差异无统计学意义,而治疗后 6mo 两者差异有统计学意义,见图 4,表 3。

2.3.3 治疗后 IOP 波动情况 本研究纳入文献中分别有 3 项($n=361$)、4 项($n=745$)、4 项($n=745$)和 3 项($n=500$) 研究报道了注射康柏西普/雷珠单抗后 1wk,1、2、3mo 患者 IOP 波动情况,各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型分析。Meta 分析结果表明,玻璃体腔内注射康柏西普和雷珠单抗对眼压波动均无影响,治疗

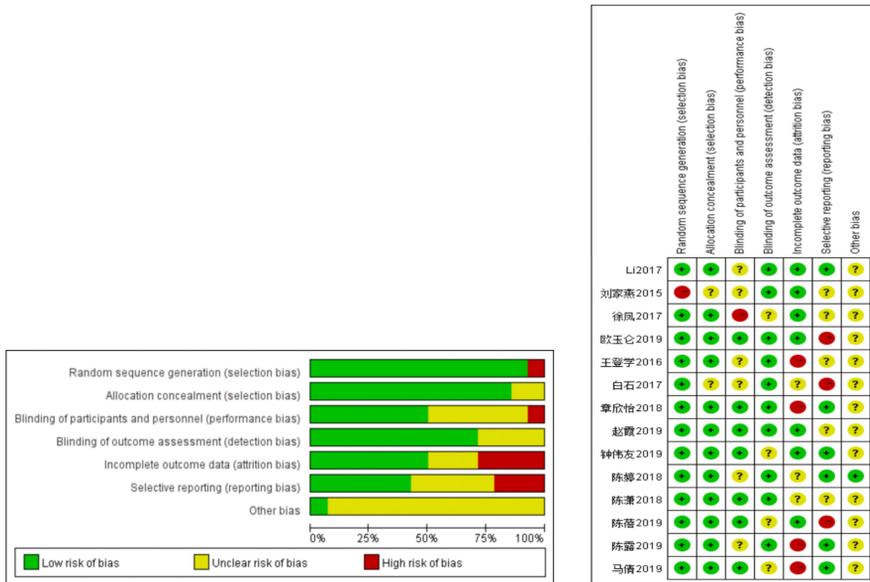


图2 纳入文献的风险评估表 A:纳入文献详细偏倚值;B:纳入文献风险偏倚的百分比评估。

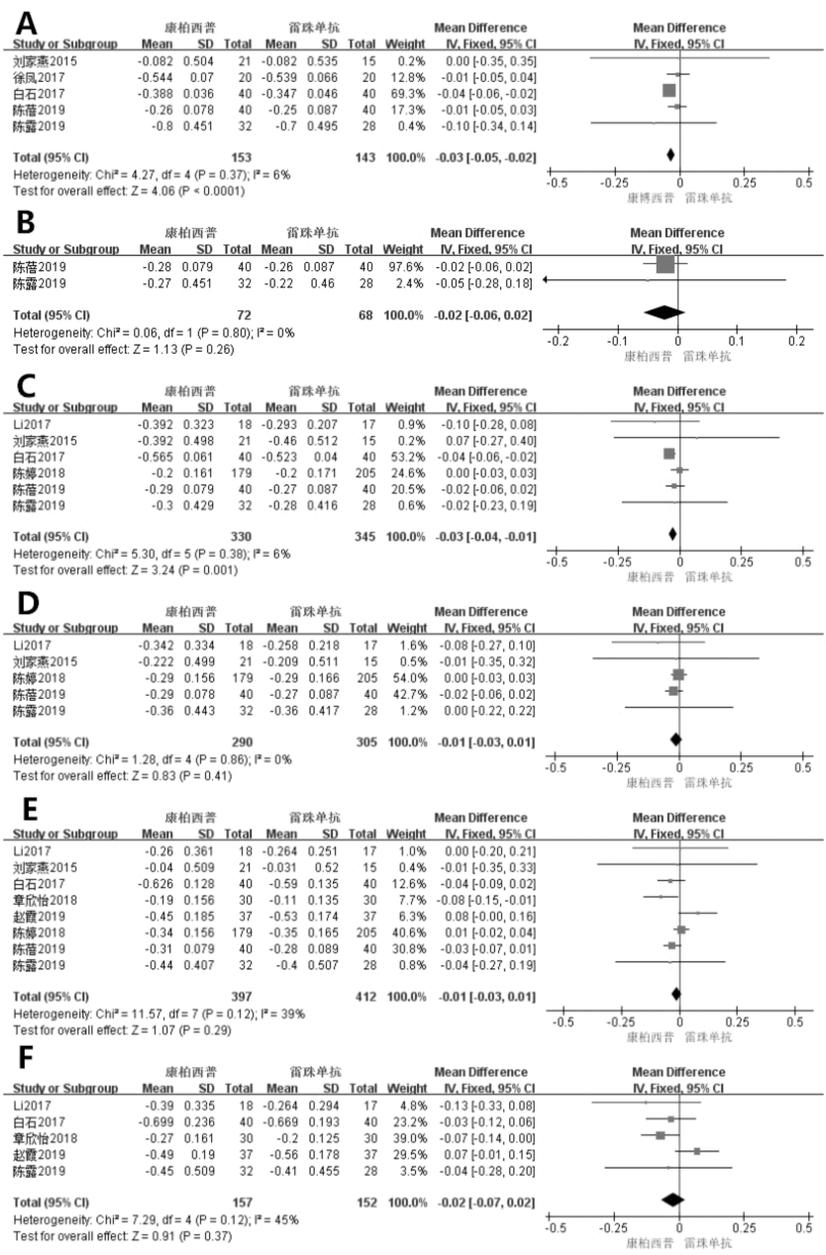


图3 抗 VEGF 治疗后 BCVA 情况 Meta 分析的森林图 A: 治疗后 1wk; B: 治疗后 2wk; C: 治疗后 1mo; D: 治疗后 2mo; E: 治疗后 3mo; F: 治疗后 6mo。

表2 治疗后 BCVA 情况异质性检验和 Meta 分析结果

时间	异质性检验		Meta 分析		
	P	I ²	WMD	95% CI	P
治疗后 1wk	0.37	6%	-0.03	-0.05, -0.02	<0.0001
治疗后 2wk	0.80	0%	-0.02	-0.06, 0.02	0.26
治疗后 1mo	0.38	6%	-0.03	-0.04, -0.01	0.001
治疗后 2mo	0.86	0%	-0.01	-0.03, 0.01	0.41
治疗后 3mo	0.12	39%	-0.01	-0.03, 0.01	0.29
治疗后 6mo	0.12	45%	-0.02	-0.07, 0.02	0.37

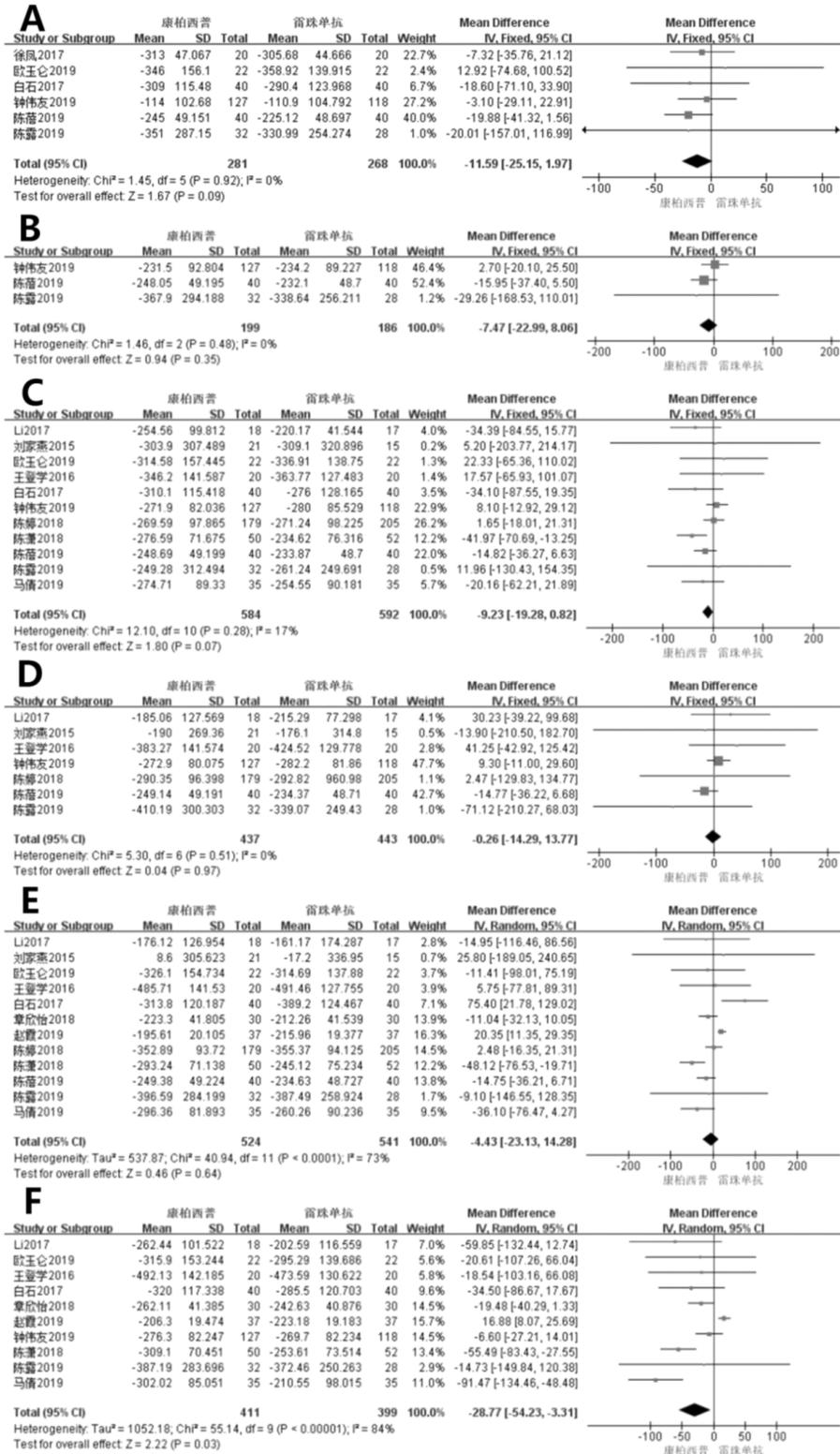


图4 抗 VEGF 治疗后 CMT 情况 Meta 分析的森林图 A: 治疗后 1wk; B: 治疗后 2wk; C: 治疗后 1mo; D: 治疗后 2mo; E: 治疗后 3mo; F: 治疗后 6mo。

表3 治疗后 CMT 情况异质性检验和 Meta 分析结果

时间	异质性检验		Meta 分析		
	<i>P</i>	<i>I</i> ²	WMD	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
治疗后 1wk	0.92	0%	-11.59	-25.15, 1.97	0.09
治疗后 2wk	0.48	0%	-7.47	-22.99, 8.06	0.35
治疗后 1mo	0.28	17%	-9.23	-19.28, 0.82	0.07
治疗后 2mo	0.51	0%	-0.26	-14.29, 13.77	0.97
治疗后 3mo	<0.0001	73%	-4.43	-23.13, 14.28	0.64
治疗后 6mo	<0.000001	84%	-28.77	-54.23, -3.31	0.03

表4 治疗后 IOP 波动情况异质性检验和 Meta 分析结果

时间	异质性检验		Meta 分析		
	<i>P</i>	<i>I</i> ²	WMD	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
治疗后 1wk	<0.00001	95%	1.40	-1.52, 4.32	0.35
治疗后 1mo	<0.00001	97%	0.30	-0.63, 1.24	0.52
治疗后 2mo	<0.00001	99%	1.88	-2.91, 6.66	0.44
治疗后 3mo	0.07	61%	-0.59	-1.67, 0.48	0.28

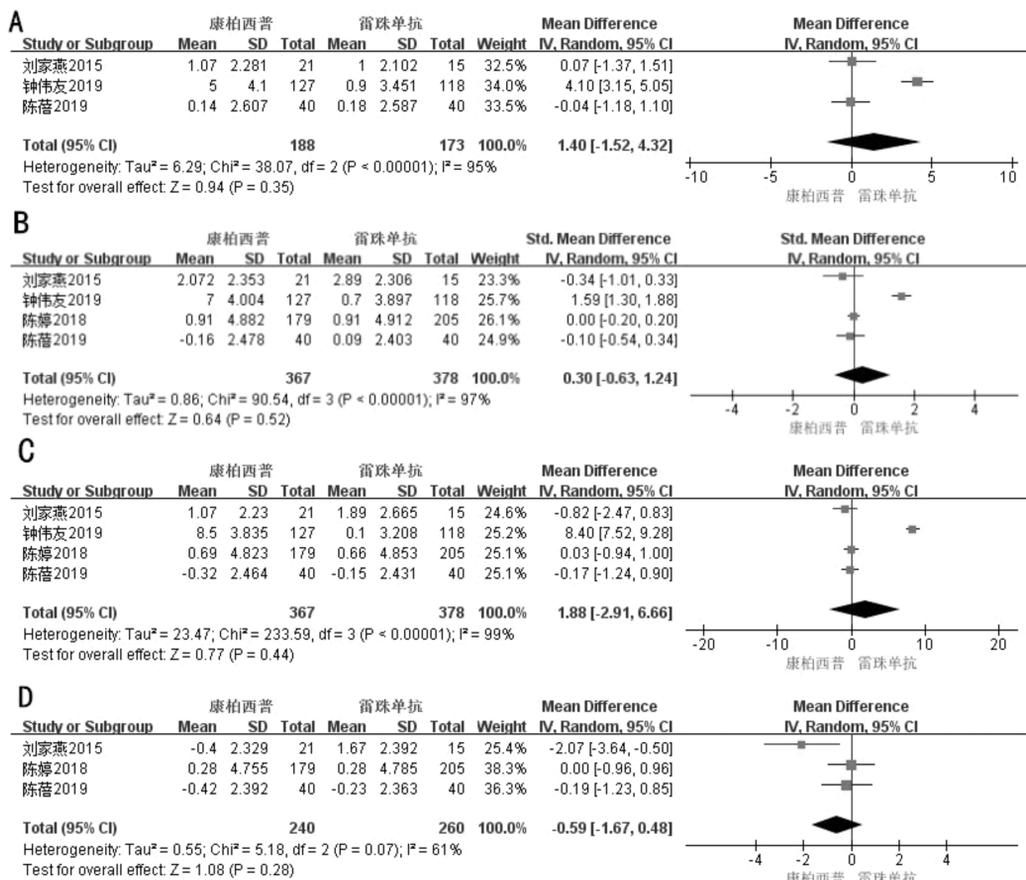


图5 抗 VEGF 治疗后 IOP 波动情况 Meta 分析的森林图 A: 治疗后 1wk; B: 治疗后 1mo; C: 治疗后 2mo; D: 治疗后 3mo。

后 1wk, 1, 2, 3mo 两者之间差异无统计学意义, 见图 5, 表 4。

2.3.4 治疗后不良反应情况比较 本研究纳入文献中有 7 项研究 ($n=931$) 报道了注射康柏西普/雷珠单抗后不良反应事件。合并效应量的异质性检验结果为 ($P=0.37$, $I^2=8%$), 采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果为 [$OR=0.95, 95% CI(0.57, 1.57), P=0.84$], 表明玻璃体腔内注射康柏西普和雷珠单抗产生的不良反应情况差异无统计学意义, 见图 6。

2.3.5 玻璃体腔内注射次数 本研究纳入文献中 8 项研究报告, 雷珠单抗注射组需要更多的注射次数, 玻璃体腔内注射康柏西普和雷珠单抗的平均注射次数见表 5。

2.3.6 安全性 本研究纳入文献均未报道玻璃体腔内注射康柏西普/雷珠单抗治疗过程中出现视网膜出血、视网膜脱离等严重并发症。

2.4 异质性和敏感性分析 在 RevMan5.3 软件中通过逐一剔除单项研究的方法对合并效应量的影响进行敏感性分析, 数据结果与之前变化不明显, 说明结果稳定、可靠。

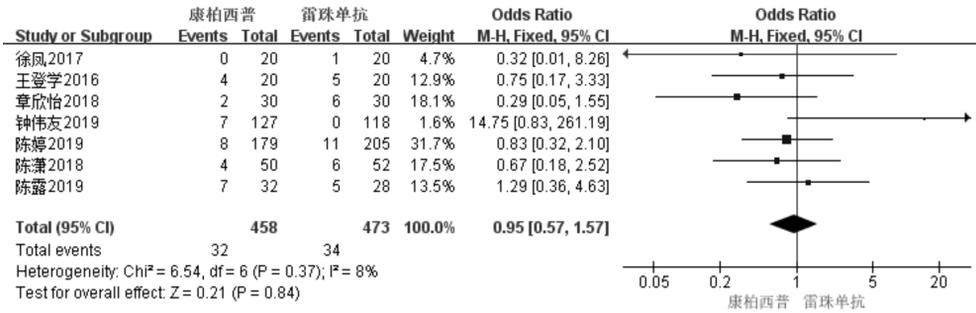


图6 抗 VEGF 治疗后不良反应情况 Meta 分析的森林图。

表5 玻璃体腔内注射平均次数比较

组别	陈露 2019	陈蓓 2019	白石 2017	欧玉仑 2019	陈婷 2019	Li 2017	王登学 2016	章欣怡 2018
康柏西普组	2.97	1.25	1	1.27	1.1	2.28	4.57	3.75
雷珠单抗组	3.15	1.475	1.45	1.36	1.16	2.65	4.79	4.89

表6 BCVA、CMT 和 IOP 变化指标的敏感性分析

时间	指标	剔除权重最大的			剔除权重最小的		
		WMD	95% CI	P	WMD	95% CI	P
治疗后 1wk	BCVA	-0.01	-0.34, 0.02	0.52	-0.03	-0.05, -0.02	<0.0001
	CMT	0.01	-0.05, 0.07	0.73	0.02	-0.07, -0.03	0.39
	IOP	<0.001	-0.89, 0.90	1.00	2.04	-2.01, 6.10	0.32
治疗后 1mo	BCVA	0.01	-0.03, 0.01	0.39	0.03	-0.04, -0.01	0.001
	CMT	-13.08	-24.78, -1.39	0.03	-9.26	-19.33, 0.80	0.07
	IOP	0.40	-0.94, 1.74	0.56	0.50	-0.61, 1.61	0.38
治疗后 2mo	BCVA	-0.02	-0.06, 0.01	0.22	-0.01	-0.03, 0.01	0.41
	CMT	-9.00	-28.40, 10.41	0.36	14.25	-14.25, 13.87	0.98
	IOP	-0.18	-0.84, 0.48	0.59	2.76	-3.02, 8.54	0.35
治疗后 3mo	BCVA	-0.03	-0.05, 0.00	0.06	-0.01	-0.03, 0.01	0.29
	CMT	-10.87	-20.92, -0.81	0.07	6.45	-0.26, 13.16	0.36
	IOP	-1.04	-2.87, 0.80	0.27	-0.09	-0.79, 0.62	0.27
治疗后 6mo	BCVA	-0.01	-0.05, 0.07	0.73	-0.02	-0.07, 0.03	0.39
	CMT	-36.8	-57.35, -15.01	0.0008	-29.27	-55.37, -3.17	0.03

当分析结果具有较高的异质性时,采用随机效应模型。对术后 BCVA、CMT、IOP 变化指标进行敏感性分析,剔除权重重大和权重小的研究结果见表 6,术后 2、3、6mo BCVA 与未剔除前的结果一致;术后 1wk、2、6mo CMT 与未剔除前的结果一致;术后 1wk、1、2、3mo IOP 与未剔除前的结果一致。对术后不良反应进行敏感性分析,剔除权重重大和权重小的研究结果显示 [OR = 1.00; 95% CI (0.55, 1.84); P = 0.99] 和 [OR = 0.73; 95% CI (0.42, 1.26); P = 0.25], 与未剔除前的结果一致。敏感性分析结果提示,该 Meta 分析结果稳定性好。

2.5 发表偏倚分析 发表偏倚采用 Egger 检验进行评价。治疗后 BCVA、CMT、IOP 和不良反应的 Egger 检验结果显示 P = 0.026 ~ 0.904, 其中术后 6mo BCVA 和 CMT 分析结果存在发表偏倚 (P < 0.05), 术后 1wk、1、2、3mo BCVA 和 CMT 分析结果不存在发表偏倚 (P > 0.05); 术后 IOP 和不良反应事件的分析结果不存在发表偏倚 (P > 0.05)。

3 讨论

在我国,康柏西普用已逐渐成为临床一线治疗用药。

在治疗 RVO-ME 方面,已有很多学者将康柏西普与雷珠单抗的疗效进行了对比研究,但目前尚缺乏这些研究数据的系统分类、收集和评估,因此我们对这些研究数据进行 Meta 分析,从临床角度提供了康柏西普和雷珠单抗治疗 RVO-ME 的疗效及安全性的相关信息。

本研究评估了 14 项临床随机对照研究,其中康柏西普组 671 眼,雷珠单抗组 679 眼。纳入研究的发表时间均为 2015~2019 年。治疗后 1~6mo,患者的视力和黄斑水肿都得到明显改善,这与其他研究结果一致^[29]。本研究结果显示,康柏西普组患者在治疗后 1wk、1mo 视力改善情况优于雷珠单抗组,而在治疗后 2wk、1、2、6mo 两组无明显差异,分析这种视力波动不一致可能是因为 BCVA 与黄斑水肿的形态、大小、程度以及光感受器破坏的程序有关^[30]。同时也提示,康柏西普和雷珠单抗治疗 RVO-ME 提高视力的效果相当,但长期的视力改善,可能康柏西普更占优势。我们发现,玻璃体腔内注射康柏西普和雷珠单抗均可以减轻黄斑水肿,治疗后 1、2wk、1、2、3mo 二者治疗效果无显著差异,但治疗后 6mo 康柏西普在减轻黄斑水

肿方面更具优势,提示康柏西普长期控制黄斑水肿的效果较好,这可能与康柏西普的药物结构有关。雷珠单抗能够特异性结合 VEGF-A,不与 VEGF-B 和胎盘生长因子(placental growth factor,PIGF)结合,康柏西普可结合所有 VEGF-A、VEGF-B 和 PIGF,其对 VEGF 表现出更高的亲和力。此外,治疗后 1wk、1、2、3mo 两组患者眼压差异无统计学意义,提示注玻璃体腔内注射康柏西普和雷珠单抗对眼压波动无明显影响,二者均不显著增高眼压。

有研究认为,玻璃体腔内反复注射有增加眼内感染等风险^[31],少数文献报道可能有增加中风或心肌梗死的风险^[32]。本研究发现,康柏西普组患者平均注射次数比雷珠单抗组少,因此康柏西普在降低反复注射产生的风险方面更具优势。本研究对纳入文献中报道的不良事件进行分析发现,两组患者最常见的不良事件是球结膜下出血及一过性眼压增高。球结膜下出血 1wk 内基本能自行吸收,一过性眼压增高在短期内药物处理就能很快恢复正常。纳入文献均未报道玻璃体腔内注射康柏西普/雷珠单抗治疗过程中出现视网膜出血、视网膜脱离等严重并发症,这与多个多中心研究结果一致^[33-34]。也有学者对玻璃体腔内注射地塞米松植入剂和抗 VEGF 药物治疗 RVO 进行了 Meta 分析,结果显示,与地塞米松植入剂相比,抗 VEGF 治疗具有更好的功能和解剖学改善,且降低了眼压升高和白内障形成的风险^[11],因此,抗 VEGF 治疗可作为 RVO 患者的首选治疗方法。

文献报道 VEGF 主要有 7 种亚型,即 VEGF-A/B/C/D/E/F 和 PIGF,目前认为 VEGF-A、VEGF-B 和 PIGF 与血管新生相关。VEGFR 主要有 3 种亚型,即 VEGFR-1/2/3^[35]。雷珠单抗和康柏西普均通过阻断 VEGF 和 VEGFR 的结合发挥治疗作用,但两者结构不同,作用机制略有不同。康柏西普是一种融合蛋白,在与 VEGF 结合方面具有更高的亲和力。综合以上各种因素,RVO-ME 采用康柏西普眼用注射治疗可以改善黄斑水肿,提高患者的视力,其效果与雷珠单抗相当,甚至在长期视力改善及黄斑水肿减轻方面更具有优势。从经济学角度考虑,康柏西普较雷珠单抗价格低,而且较少的注射次数即可达到同样的结果,可以减轻患者的经济负担。但是,本研究仍具有一定的局限性:(1)康柏西普大范围应用于临床治疗的时间较短,且使用范围仅限于国内;(2)本研究仅纳入了 14 项研究,样本量有限;(3)纳入研究的随访时间有限,缺乏多项研究综合治疗后 12mo 甚至更长时间的数据,仍需要进一步的长期随访研究和疗效报告,以确定不同时间点视力以及不同解剖结果的改善情况。

康柏西普能否替代雷珠单抗作为治疗 RVO-ME 首选用药仍需要更多证据及更长的随访时间来证明。同时,我们也需要进一步进行临床研究来比较康柏西普与其结构相似的抗 VEGF 药物的疗效,如阿帕西普等。尽管如此,但是本研究仍然肯定了康柏西普在减轻黄斑水肿和改善患者视力方面的优势,为康柏西普可以作为治疗 RVO-ME 的优选治疗方案提供了有效的临床依据。

参考文献

- 1 Ho M, Liu DT, Lam DS, et al. Retinal Vein Occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina* 2016; 36(3): 432-448
- 2 Thapa R, Bajimaya S, Paudyal G, et al. Prevalence, pattern and risk factors of retinal vein occlusion in an elderly population in Nepal: the Bhaktapur retina study. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 162

- 3 Long P, Yan W, He M, et al. Protective effects of hydrogen gas in a rat model of branch retinal vein occlusion via decreasing VEGF- α expression. *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1): 112
- 4 Leoncini G, Signorello MG, Segantin A, et al. In retinal vein occlusion platelet response to thrombin is increased. *Thromb Res* 2009; 124(6): e48-55
- 5 Zou Y, Zhang X, Zhang J, et al. Genetic correlation between Prothrombin G20210A polymorphism and retinal vein occlusion risk. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52(4): e8217
- 6 Yan YN, Wang YX, Yang Y, et al. 10-year fundus tessellation progression and retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2018; 18; 11(7): 1192-1197
- 7 Hahn P, Fekrat S. Best practices for treatment of retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23(3): 175 - 181
- 8 McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1113-1123
- 9 杨瑞芳, 杜红艳. 视网膜静脉阻塞治疗新进展. *国际眼科杂志* 2016; 16(9): 1655-1660
- 10 Garweg JG, Zandi S. Retinal vein occlusion and the use of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex[®]) in its treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(7): 1257-1265
- 11 Gao L, Zhou L, Tian C, et al. Intravitreal dexamethasone implants versus intravitreal anti-VEGF treatment in treating patients with retinal vein occlusion: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1): 8
- 12 Ferro Desideri L, Barra F, Ferrero S, et al. Clinical efficacy and safety of ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19(8): 735-751
- 13 Khanani AM, Gahn GM, Koci MM, et al. Five-year outcomes of intravitreal drug therapy for neovascular age-related macular degeneration in eyes with baseline vision 20/60 or better. *Clin Ophthalmol* 2019; 13(13): 347-351
- 14 Peng Y, Zhang X, Mi L, et al. Efficacy and safety of conbercept as a primary treatment for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 87
- 15 Li F, Sun M, Guo J, et al. Comparison of Conbercept with Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Curr Eye Res* 2017; 42(8): 1174-1178
- 16 钟伟友, 罗佩芳. 玻璃体内注射药物对继发黄斑囊样水肿的疗效分析. *深圳中西医结合杂志* 2019; 29(8): 156-157
- 17 赵霞. 康柏西普玻璃体腔内注射在视网膜静脉阻塞患者中的疗效及对局部微循环的影响. *中外医学研究* 2019; 17(7): 19-21
- 18 章欣怡, 郑小薇, 吴锐彬, 等. 玻璃体腔内注射康柏西普与雷珠单抗治疗中老年视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效比较. *中国老年学杂志* 2018; 38(6): 1414-1416
- 19 徐凤, 王梅艳, 李之忠, 等. 康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿的效果对比分析. *海峡药学* 2017; 29(5): 87-88
- 20 马倩, 陈子畅, 章圣夫, 等. 雷珠单抗和康柏西普玻璃体腔注射治疗视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿的疗效对比. *宁夏医学杂志* 2019; 41(7): 650-652
- 21 陈潇, 赵明, 蒋玉惠, 等. 康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及安全性分析. *药物评价研究* 2018; 41(2): 279-282
- 22 陈露, 李明新. 玻璃体内注射雷珠单抗与康柏西普对视网膜静脉阻塞继发黄斑囊样水肿的疗效比较. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2019; 19(1): 26-30
- 23 陈蓓, 陈凡. 非缺血型视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿抗 VEGF 治疗的疗效研究. *国际眼科杂志* 2019; 19(3): 426-429
- 24 白石. 不同方法治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效. *国际眼科杂志* 2017; 17(4): 648-651
- 25 王登学. 康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水

肿的对比研究. 南昌大学 2016

26 刘家燕. 两种抗 VEGF 药物玻璃体腔注射在治疗视网膜分支静脉阻塞伴黄斑水肿的疗效观察. 成都中医药大学 2015

27 陈婷, 朱登峰, 杨玲. 视网膜光凝联合雷珠单抗或康柏西普对 RVO 继发 ME 的疗效. 国际眼科杂志 2018; 18(9): 1594-1598

28 欧玉仑, 周小平, 谢丽莲, 等. 抗 VEGF 联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿. 国际眼科杂志 2019; 19(7): 1162-1165

29 Lloyd Clark W, Liu M, Kitchens J, et al. Baseline characteristics associated with early visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1): 11

30 Hua R, Li C, Hu Y, et al. The discrepancy between central foveal thickness and best corrected visual acuity in cystoid macular edema secondary to central retinal vein occlusion after intravitreal lucentis? injection. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2015; 12(2): 310-313

31 Reibaldi M, Pulvirenti A, Avitabile T, et al. Pooled estimates of incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular

endothelial growth factor agents with and without topical antibiotic prophylaxis. *Retina* 2018; 38(1): 1-11

32 Kwon JW, Jee D, La TY. The association between myocardial infarction and intravitreal bevacizumab injection. *Medicine* 2018; 97(13): e0198

33 Winterhalter S, Eckert A, Vom Brocke GA, et al. Real-life clinical data for dexamethasone and ranibizumab in the treatment of branch or central retinal vein occlusion over a period of six months. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(2): 267-279

34 Chatziralli I, Theodosiadis G, Moschos MM, et al. Ranibizumab versus aflibercept for macular edema due to central retinal vein occlusion: 18-month results in real-life data. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255(6): 1093-1100

35 Chen S, Ye ZQ, Li ZW, et al. Wenyang Huoxue Jiedu formula inhibits thincap fibroatheroma plaque formation via the VEGF/VEGFR signaling pathway. *J Ethnopharmacol* 2018; 12(219): 213-221