

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)18-0105-09
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.18.023



3种抗血管内皮生长因子药物治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性网状 Meta 分析*

姚 晖^{1,2}, 兰忠玲², 郭 平^{1,2}, 吴 皓¹, 黄志恩¹, 吴伟雅^{1,2}, 邵佳佳¹, 余雪容¹

(1. 广东省佛山市第二人民医院, 广东 佛山 528000; 2. 遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563000)

摘要:目的 比较3种抗血管内皮生长因子(VEGF)药物治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性(nAMD)的有效性和安全性。方法 检索PubMed、Web of Science、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)和维普(VIP)数据库,纳入自建库起至2023年5月31日发表的有关雷珠单抗(IVR)、康柏西普(IVC)和阿柏西普(IVA)单药治疗nAMD的随机对照试验(RCT),提取、整理数据。以Cochrane 2.0版偏倚风险评估工具评价文献质量,采用Stata 17.0软件对各结局指标进行网状Meta分析。结果 最终纳入30项RCT,共涉及2901例患者。网状Meta分析结果显示,3种药物的整体有效性相似,但在不同治疗时间点改善最佳矫正视力(BCVA)和降低黄斑中央视网膜厚度(CRT)方面结果有一定差异;治疗3个月后,BCVA和CRT改善效果为IVA>IVR>IVC;治疗12个月后,CRT改善效果为IVC>IVA>IVR;BCVA改善效果为IVA>IVC>IVR。安全性方面,总不良事件发生率、眼部不良事件发生率和结膜出血发生率均为IVC<IVR<IVA,其余安全性指标3种药物结果相似且良好。结论 IVR、IVC和IVA治疗nAMD均有效且各有优势。但由于可纳入的研究文献数量少,研究质量一般,不同治疗时间内3种药物的有效性指标结果存在差异,上述结果仍需大样本、高质量的RCT佐证。

关键词:新生血管性年龄相关性黄斑变性;抗血管内皮生长因子药物;网状Meta分析;雷珠单抗;康柏西普;阿柏西普

Network Meta - Analysis of Three Anti - Vascular Endothelial Growth Factor Drugs in the Treatment of Neovascular Age - Related Macular Degeneration

YAO Hui^{1,2}, LAN Zhongling², GUO Ping^{1,2}, WU Hao¹, HUANG Zhien¹, WU Weiya^{1,2}, SHAO Jiajia¹, YU Xuerong¹

(1. The Second People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong, China 528000; 2. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, China 563000)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of three anti - vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in the treatment of neovascular age - related macular degeneration (nAMD). **Methods** PubMed, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, WanFang, and VIP databases were searched for randomized controlled trials (RCTs) on intravitreal ranibizumab (IVR), conbercept (IVC), and aflibercept (IVA) monotherapy in the treatment nAMD published from the establishment to May 31, 2023. Data were extracted and organized. The Cochrane risk of bias 2.0 tool was used to assess the quality of included studies. Stata 17.0 software

* 基金项目: 广东省医院药学研究基金(澳美基金)[2023A26]; 广东省佛山市自筹经费类科技创新项目(医学类科技攻关)[2320001006530]; 广东省佛山市“十四五”医学高水平重点专科建设项目[FSGSP145068]。

第一作者: 姚晖, 男, 博士, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)fsyaohui@126.com。

2020,74(1):199-211.

[17] 吴灵莉. 盐酸多奈哌齐治疗轻中度血管性痴呆患者的疗效及不良反应分析[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(21): 119-121.

[18] HOMMA A, ATARASHI H, KUBOTA N, et al. Efficacy and Safety of Sustained Release Donepezil High Dose versus Immediate Release Donepezil Standard Dose in Japanese Patients with Severe Alzheimer's Disease: A Randomized, Double - Blind Trial [J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2016, 52(1): 345-357.

[19] 马春来, 李中东, 申慧明, 等. 中国9家三级甲等医疗机构治疗帕金森病处方中延长心脏QT间期药物的调查[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(3): 289-295.

[20] MORI E, IKEDA M, NAGAI R, et al. Long - term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open - label extension of Phase III trial [J]. Alzheimer's Research and Therapy, 2015, 7(1): 5-18.

[21] 汪 龙, 程 军, 朱玲娜. 多奈哌齐致不良反应文献分析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(2): 230-235.

[22] HONG YJ, HAN HJ, YOUN YC, et al. Safety and tolerability of donepezil 23 mg with or without intermediate dose titration in patients with Alzheimer's disease taking donepezil 10 mg: a multicenter, randomized, open - label, parallel - design, three - arm, prospective trial [J]. Alzheimer's Research and Therapy, 2019, 11(1): 37-47.

(收稿日期: 2024-08-16; 修回日期: 2025-03-27)

was used for network Meta - analysis of outcome measures. **Results** A total of 30 RCTs involving 2 901 patients were included. Network meta - analysis showed that the overall efficacy among the three drugs were similar, but differences were observed at different treatment time points in improving best - corrected visual acuity (BCVA) and reducing central retinal thickness (CRT). After three months of treatment, the improvement in BCVA and CRT was ranked as IVA > IVR > IVC; after 12 months of treatment, the improvement in CRT was ranked as IVC > IVA > IVR, while BCVA was ranked as IVA > IVC > IVR. In terms of safety, the incidence of total adverse events, ocular adverse events, and conjunctival hemorrhage were ranked as IVC < IVR < IVA, while other safety outcomes were comparable among the three drugs. **Conclusion** IVR, IVC, and IVA are all effective in the treatment of nAMD, with each has its own advantages. However, due to the limited number of studies available for inclusion and their generally moderate quality, there are differences in efficacy indicators among the three drugs at different treatment time points, further large - scale, high - quality RCTs are needed to validate these findings.

Key words: neovascular age - related macular degeneration; anti - vascular endothelial growth factor agents; network Meta - analysis; ranibizumab; conbercept; aflibercept

年龄相关性黄斑变性(AMD)是发达国家中老年人群(≥ 50 岁)致盲的主要原因,也是全球第四大致盲性眼病原因和第三大中重度视力障碍原因^[1-2],预计到2040年全球的AMD患者数将接近3亿^[3]。随着人口老龄化加剧,AMD患者数将会进一步增加,不仅影响中老年人的生活质量,也会给社会和家庭带来沉重的经济负担。AMD通常分为非新生血管性(非渗出型或干性)AMD和新生血管性(渗出型或湿性)AMD(nAMD)^[4],目前,前者尚无明确有效的治疗措施,而后的治疗方式主要包括激光光凝、光动力疗法等^[5-6]。其中,VEGF抑制剂是一线治疗方案,能有效减少血管渗漏并消退新生血管,改善患者最佳矫正视力(BCVA)和降低黄斑中央视网膜厚度(CRT),进而改善患者的生活质量^[7-8],我国常用雷珠单抗(IVR)、康柏西普(IVC)、阿柏西普(IVA)3种抗VEGF药物治疗nAMD。研究表明三者均可显著改善BCVA和降低CRT,但同时由于其注射部位及需频繁多次注射的治疗特点,临床常见眼部不良事件,也会引起心脏、神经和皮肤系统等全身性不良事件,影响患者用药依从性^[9-11],且尚无研究报道此3药临床疗效差异及安全性等问题。目前采用的药品临床综合评价法,以满足药品遴选需求为目的^[12],难以解决上述问题。为此,本研究中采用网状Meta分析法^[13],分析评价上述3种抗VEGF药物治疗nAMD的有效性和安全性,为其临床合理应用提供参考。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究对象为国内外公开发表的IVR、IVC、IVA单药治疗nAMD的随机对照试验(RCT),不限制是否使用盲法,语种为中文或英文。干预措施,试验组患者予3种药物中的一种治疗;对照组采用与试验组不同的抗VEGF药或安慰剂治疗;随访时间至少为3个月。结局指标包括,1)有效性指标:①治疗3个月CRT降低;②治疗12个月CRT降低;③治疗3个月BCVA

改善;④治疗12个月BCVA改善。2)安全性指标:⑤总不良事件发生率;⑥眼部不良事件发生率;⑦全身不良事件发生率;⑧一过性眼压升高发生率;⑨结膜出血发生率;⑩眼内炎发生率。

排除标准:非RCT、个案报道、综述、评论、会议文献、基础试验(动物研究、细胞研究、基因研究)等;重复发表的研究,与研究目的无关的文献(不同护理措施获益评估、给药系统获益评估、经济学评价等);试验组或对照组联合激光、光动力疗法、中药等;随访时间不明确和无法获取全文的文献;其他不符合纳入标准的文献。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)和维普(VIP)、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library等数据库,纳入有关IVR、IVC、IVA治疗nAMD患者相关RCT。检索时间为建库至2023年5月31日。检索中文数据库采用主题、关键词、摘要、题名相结合的策略,以“雷珠单抗”“阿柏西普”“康柏西普”“新生血管性年龄相关性黄斑变性”“湿性年龄相关性黄斑变性”“随机”等为检索词;检索英文数据库采用主题词与自由词相结合的方式,以“ranibizumab”“aflibercept”“conbercept”“macular degeneration”“wet macular degeneration”“randomized controlled trial”等为检索词。

1.3 文献筛选与数据提取

将检索的文献导入NoteExpress软件去重处理,由2名研究人员独立按纳入和排除标准筛选文献,若出现分歧,则与第3名研究人员协商解决。文献筛选后,使用Excel 2021软件提取第一作者姓名、发表日期、样本量、治疗方案、随访时间、结局指标等相关信息。

1.4 质量评价

由2名研究人员独立根据Cochrane 2.0版偏倚风险评估工具选择偏倚、分配隐藏、施盲、数据完整性、选择性报告和其他偏倚风险等方面对文献进行质量评价。

1.5 数据处理

数据采用 Stata 17.0 统计学软件中的“mymeta”和“network”程序包进行网状 Meta 分析。计数资料和计量资料分别采用比值比(OR)和均数差(MD)为效应指标,并计算各效应量的 95% 置信区间(CI),当 OR 的 95% CI 不包含 1,或 MD 的 95% CI 不包含 0 时,提示差异具有统计学意义($P < 0.05$)^[14]。采用 Stata / MP 17 软件绘制两两比较森林图,绘制每个干预措施的累积概率图(SUCRA),SUCRA 值越大表明疗效或安全性可能越好^[15];制作网络证据图,图中点越大表示纳入的样本量越多,连线越粗则纳入的干预措施越多;本研究中各结局指标均未形成闭合环,均采用一致性模型分析。对于研究数目较多的结局指标($n \geq 10$),绘制“比较-校正”漏斗图、通过 Egger's 检验及 Begg's 检验进行定性和定量评估是否存在显著发表偏倚。采用 I^2 检验进行异质性验证^[16]。

2 结果

2.1 文献检索与筛选结果

初步检索得相关文献 2 030 篇,筛选后最终纳入 30 篇^[17-46]。文献筛选流程见图 1。

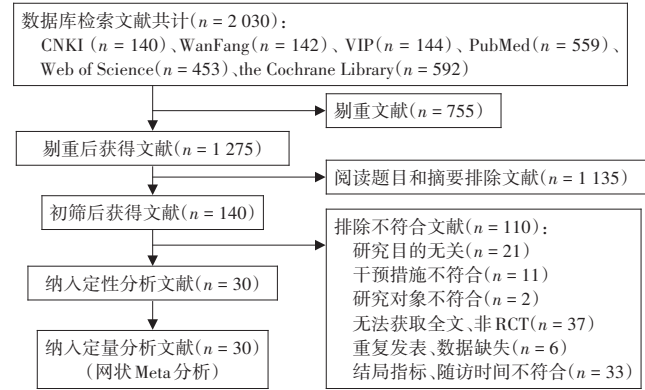


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening flow

2.2 纳入研究基本特征

共纳入 30 篇研究^[17-46],研究^[30-33]中的试验组若为同一药物不同剂量,选择最高剂量分析。文献来源于 3 个国家,其中中国 27 篇,美国 2 篇,澳大利亚 1 篇。纳入文献情况如下,IVC vs. IVR 22 篇,IVA vs. IVR 6 篇,IVR vs. 安慰剂 2 篇。详见表 1,各结局指标 Rank 排序见表 2。

2.3 纳入研究质量评价

随机方法,17 篇达标(采用随机数字表法、动态随机化法、计算机随机分组法),评为“低风险”;1 篇采用就诊顺序分组,评为“高风险”;其余研究未报告具体随机方法,评为“不清楚”。分配隐藏,2 篇达标,评为“低风险”;其余研究未提及分配隐藏方案,评为“不清楚”。施盲,3 篇进行了双盲,评为“低风险”;其余研究中均未提及盲法,评为“不清楚”。所有研究均对数据进行了详

细描述,未发现选择性报告情况,因此在数据完整性和选择性报告结果上均评为“低风险”;其他偏倚风险均评为“低风险”。文献整体质量一般。详见图 2。

2.4 有效性

治疗 3 个月后的 CRT:有 19 项研究^[20-21,23-24,26,28-37,42,44-46]报道,各干预措施间无统计学异质性($P = 83.46\%$, $P = 0.924$),采用随机效应模型。结果显示,IVA 疗效与 IVC [$MD = 4.70, 95\%CI(-21.25, 30.65)$]和 IVR [$MD = 3.68, 95\%CI(-20.31, 27.68)$]相当($P > 0.05$)。详见图 3 A、表 3。SUCRA 概率排序显示,IVA 治疗 3 个月后降低 CRT 的效果更好(见表 2)。敏感性分析森林图见图 4 A。

治疗 12 个月后的 CRT:有 5 项研究^[25,38-40,43]报道,各干预措施间无统计学异质性($P = 96.10\%$, $P = 0.483$),采用随机效应模型。结果显示,IVC 疗效与 IVA 相当 [$MD = -20.47, 95\%CI(-90.40, 49.45)$, $P > 0.05$]。详见图 3 B、表 3。SUCRA 概率排序显示,IVC 治疗 12 个月后降低 CRT 的效果更好(见表 2)。敏感性分析森林图见图 4 B。

治疗 3 个月后的 BCVA:不同文献中 BCVA 的评价标准不同,当研究中 BCVA 用早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)视力、小数视力或 Snellen 分数记录测量结果表示时,将其转换为最小分辨角对数(logMAR)视力进行定量分析,使用以下公式进行换算: $\log MAR = -\log(\text{Snellen 分数})$;ETDRS 字母近似得分 = $85 + 50 \times \log(\text{Snellen 分数})$ ^[47]; $\log MAR = \lg(1 / \text{小数视力})$ ^[48]。有 22 项研究^[18,20-24,26-37,41-42,44-46]报道,各干预措施间无统计学异质性($P = 90.00\%$, $P = 0.607$),采用随机效应模型。结果显示,IVA 疗效与 IVC [$MD = 0.06, 95\%CI(-0.05, 0.16)$]和 IVR [$MD = 0.05, 95\%CI(-0.05, 0.15)$]相当($P > 0.05$)。详见图 3 C、表 4。SUCRA 概率排名显示,IVA 治疗 3 个月后改善 BCVA 的效果更好(见表 2)。敏感性分析森林图见图 4 C。

治疗 12 个月后的 BCVA:有 8 项研究^[17-19,25,38-40,43]报道,各干预措施间无统计学异质性($P = 81.72\%$, $P = 0.570$),故采用随机效应模型。结果显示,IVA 疗效与 IVC [$MD = 0.02, 95\%CI(-0.13, 0.17)$, $P > 0.05$]和 IVR [$MD = 0.03, 95\%CI(-0.06, 0.13)$, $P > 0.05$]相当。详见图 3 D、表 5。SUCRA 概率排序显示,IVA 治疗 12 个月后改善 BCVA 的效果更好(见表 2)。敏感性分析森林图见图 4 D。

2.5 安全性

安全性指标中,因全身性不良事件、一过性眼内压升高、眼内炎发生率纳入的研究文献太少,仅进行描述性分析,其中 2 项研究^[17-18]报道了全身性不良反事件

表 1 纳入文献基本信息
Tab. 1 Basic information of included studies

纳入文献	研究地区	患者数(眼数)		性别(男/女,例)		年龄($\bar{X} \pm s$,岁)		干预措施		随访时 长(月)	结局 指标
		T	C	T	C	T	C	T	C		
CHAN ^[17]	美国	54(54)	54(54)	25/29	22/32	79 ± 7.0	77 ± 8.0	IVR 0.5 mg(1次+每3月1次)	安慰剂(1次+每3月1次)	24	④⑤⑦
GILLIES ^[18]	澳大利亚	139(-)	142(-)	63/76	70/72	78.7 ± 7.45	76.6 ± 8.50	IVA 2 mg(3次+T&E)	IVR 0.5 mg(3次+T&E)	12	④
REGILLO ^[19]	美国	61(-)	63(-)	28/33	20/43	78.8 ± 7.9	77.8 ± 7.1	IVR 0.5 mg(3次+每3月1次)	安慰剂(3次+每3月1次)	12	④⑤⑥⑦
白峰 ^[20]	中国	55(55)	55(55)	27/28	25/30	68.5 ± 3.2	69.0 ± 3.1	IVR 0.05 mL(1次)	IVC 0.05 mL(1次)	3	①③
蔡锡安 ^[21]	中国	30(30)	30(30)	-	-	-	-	IVC 0.5 mg(3次)	IVR 0.5 mg(3次)	3	①③
陈彦霓 ^[22]	中国	21(-)	21(-)	11/10	11/10	62.72 ± 9.33	62.53 ± 9.52	IVC 0.5 mg(3次)	IVR 0.5 mg(3次)	3	③
豆秀琼 ^[23]	中国	38(-)	38(-)	22/16	21/17	67.4 ± 3.2	68.5 ± 4.2	IVR 0.05 mL(3次)	IVC 0.05 mL(3次)	3	①③⑤⑥⑨⑩
龚珂 ^[24]	中国	49(-)	49(-)	27/22	28/21	63.87 ± 3.12	64.25 ± 3.12	IVA 0.05 mL(4次)	IVR 0.05 mL(4次)	5	①③⑤⑥
高辉 ^[25]	中国	75(75)	75(75)	41/34	43/32	66.7 ± 2.4	66.3 ± 2.2	IVC 0.05 mL(3次+PRN)	IVR 0.05 mL(3次+PRN)	12	②④⑤⑥⑧⑨
韩嵩 ^[26]	中国	37(37)	37(37)	15/22	18/19	67.76 ± 7.82	68.29 ± 7.63	IVC 0.5 mg(3次)	IVR 0.5 mg(3次)	3	①③⑤⑥⑧⑨
黎昌江 ^[27]	中国	64(64)	64(64)	29/35	28/36	63.34 ± 1.47	63.45 ± 1.42	IVC 0.05 mL(3次)	IVR 0.05 mL(3次)	3	③⑤⑥⑧⑨
林颢 ^[28]	中国	40(-)	40(-)	22/18	21/19	69.33 ± 1.25	69.18 ± 1.39	IVC 0.05 mL(3次)	IVR 0.05 mL(3次)	3	①③
刘光辉 ^[29]	中国	34(34)	34(35)	19/15	20/14	63.4 ± 5.2	64.7 ± 5.3	IVC 0.05 mL(3次)	IVR 0.05 mL(3次)	3	①③
雷建平 ^[30]	中国	30(30)	30(30)	15/15	15/15	70.8 ± 5.7	69.2 ± 4.8	IVC 0.5 mg(3次+PRN)	IVR 0.5 mg(3次+PRN)	6-9	①③
刘荣 ^[31]	中国	30(NA)	30(NA)	-	-	65.5 ± 8.1	65.2 ± 8.3	IVC 1.5 mg(3次)	IVR 0.05 mL(3次)	3	①③
梁晓东 ^[32]	中国	30(-)	30(-)	15/15	13/17	60.14 ± 6.08	60.03 ± 6.05	IVC 0.05 mL(3次)	IVR 0.05 mL(3次)	3	①③
毛蕾 ^[33]	中国	40(-)	40(-)	22/18	19/21	68.79 ± 6.32	69.76 ± 5.79	IVC 0.05 mL(3次)	IVR 0.05 mL(3次)	3	①③⑤⑥
鹿斌 ^[34]	中国	28(28)	28(28)	-	-	-	-	IVA 0.05 mL(3次+PRN)	IVR 0.05 mL(3次+PRN)	6	①③
岳秋萍 ^[35]	中国	30(30)	30(30)	18/12	14/16	65.08 ± 3.89	66.02 ± 3.58	IVA 2 mg(3次)	IVR 0.5 mg(3次)	3	①③⑤⑥⑨
舒宝君 ^[36]	中国	40(40)	40(40)	21/19	22/18	66.93 ± 2.67	68.42 ± 2.29	IVC 0.1 mL(3次)	IVR 0.1 mL(3次)	3	①③⑤⑥⑨
孙婷 ^[37]	中国	50(-)	50(-)	30/20	32/18	66.01 ± 1.11	65.51 ± 3.54	IVC 0.05 mL(3次)	IVR 0.05 mL(3次)	3	①③⑤⑥⑧⑨
申战省 ^[38]	中国	39(39)	40(40)	21/18	23/17	63.92 ± 6.26	62.76 ± 5.25	IVA 0.05 mL(3次+PRN)	IVR 0.05 mL(3次+PRN)	12	②④
申战省 ^[39]	中国	52(52)	51(51)	33/19	35/16	60.94 ± 4.75	60.76 ± 5.21	IVC 0.05 mL(3次+PRN)	IVR 0.05 mL(3次+PRN)	12	②④
佟甜 ^[40]	中国	50(50)	50(50)	31/19	30/20	62.75 ± 4.85	62.34 ± 4.92	IVC 0.05 mL(3次+PRN)	IVR 0.05 mL(3次+PRN)	12	②④
徐一帆 ^[41]	中国	100(100)	100(100)	55/45	52/48	67.14 ± 7.68	66.43 ± 7.87	IVC 0.05 mL(3次)	IVR 0.05 mL(3次)	3	③⑤⑥
许艳 ^[42]	中国	30(-)	30(-)	16/14	11/19	68.1 ± 2.8	68.4 ± 2.5	IVC 0.05 mL(1次)	IVR 0.05 mL(1次)	3	①③
郑洪芳 ^[43]	中国	55(-)	55(-)	28/27	29/26	64.68 ± 4.75	64.75 ± 4.81	IVA 2 mg(3次+PRN)	IVR 0.5 mg(3次+PRN)	12	②④⑤⑥⑨
周莉 ^[44]	中国	42(45)	42(44)	22/20	21/21	63.24 ± 8.56	63.09 ± 8.31	IVC 0.05 mL(3次)	IVR 0.1 mL(3次)	3	①③⑤⑥⑨
张丽丽 ^[45]	中国	20(20)	20(20)	8/12	9/11	66.4 ± 7.5	69.2 ± 7.3	IVC 0.05 mL(3次)	IVR 0.05 mL(3次)	3	①③⑤⑥⑧⑨
钟伟友 ^[46]	中国	86(86)	86(86)	46/40	45/41	64.3 ± 7.1	63.9 ± 7.4	IVR 0.05 mL(3次)	IVC 0.05 mL(3次)	3	①③⑤⑥⑧⑨

注:T为试验组,C为对照组;-为未提及,NA为无数据;T&E为治疗延长方案,PRN为必要时使用。表2及图3-图11同。

Note:T indicates trial group;C indicates control group;- indicates not mentioned;NA indicates no data;T&E indicates treat - and - extend regimen;PRN indicates used when necessary (for Tab. 1 - 2 and Fig. 3 - 11).

表 2 各结局指标的 Rank 排序

Tab. 2 Rank order of each outcome measure

干预 措施	治疗后 CRT 变化值(μm)		治疗后 BCVA 变化值(μm)		不良事件发生率(%)		
	3个月	12个月	3个月	12个月	总计	眼部	结膜出血
IVA	63.7	49.4	83.7	73.5	14.6	32.9	23.3
IVC	39.0	81.3	25.2	61.5	74.2	83.5	67.0
IVR	47.3	19.2	41.0	55.7	63.4	73.5	59.6
安慰剂	-	-	-	9.3	47.7	10.2	-

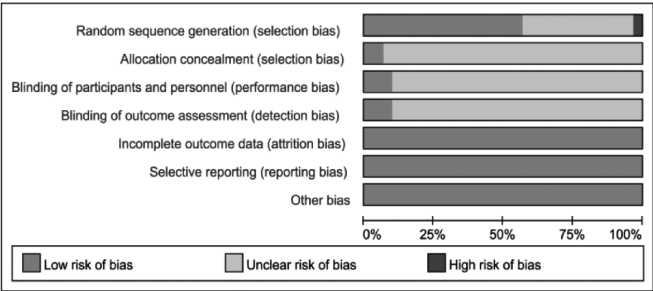
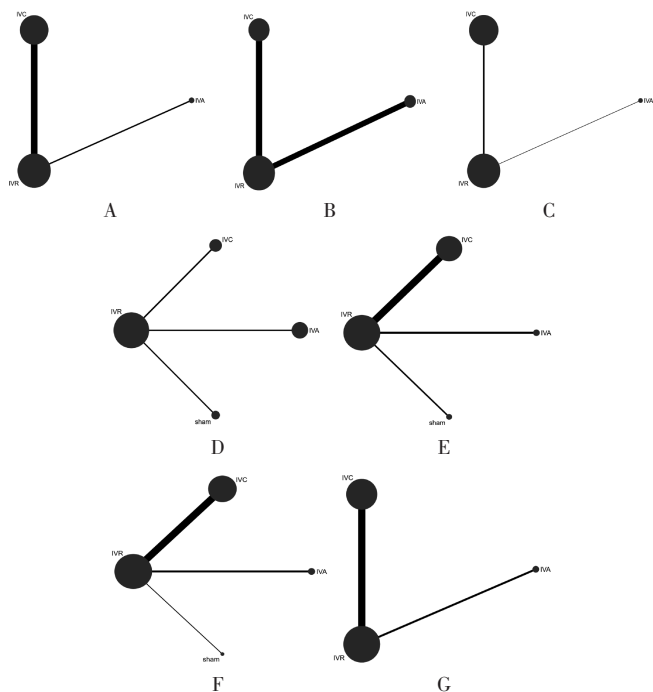


图 2 偏倚风险图
Fig. 2 Risk of bias graph



A. 治疗3个月后的CRT B. 治疗12个月后的CRT C. 治疗3个月后的BCVA D. 治疗12个月后的BCVA E. 总不良事件发生率
F. 眼部不良事件发生率 G. 结膜出血发生率

图3 各结局指标网络证据图

A. CRT after three months of treatment B. CRT after 12 months of treatment C. BCVA after three months of treatment D. BCVA after 12 months of treatment E. Incidence of total adverse events F. Incidence of ocular adverse events G. Incidence of conjunctival hemorrhage

Fig. 3 Network evidence diagram of each outcome measure

表3 治疗3个月(左下)及12个月(右上)后的CRT网状Meta分析

Tab.3 Network Meta - analysis of CRT at three months (lower left) and 12 months (upper right) after treatment

干预措施	IVA	IVC	IVR
IVA	0	20.47(- 90.40,49.45)	14.25(- 40.83,69.32)
IVC	4.70(- 21.25,30.65)	0	34.72(- 13.67,83.11)
IVR	3.68(- 20.31,27.68)	- 1.02(- 12.61,10.57)	0

情况,试验组3例(1例轻度脑血管事件,2例死亡),对照组1例(死亡);6项研究^[25-27,37,45-46]报道了一过性眼内压升高情况,试验组8例,对照组8例;1项研究^[23]报道了眼内炎发生情况,试验组1例,对照组2例。其余安全性指标进行定量分析。

总不良事件发生率:有21项研究报道,但其中5项研究仅能进行定性分析(其中3项在随访期间未发现不良事件,2项仅提到了注射后的总不良事件发生情况,各干预组间的差异无法比较)。最终纳入16项研究^[17,19,23-27,33,35-37,41,43-46],各干预措施无统计学异质性($P=5.18\%$, $P=0.612$),采用固定效应模型。结果显示,各干预措施之间两两比较差异均无统计学意义。详

见图3 E、表6。SUCRA 概率排名显示,IVC 总不良事件发生率最低(见表2)。敏感性分析森林图见图4 E。

眼部不良事件发生率:有15项研究^[19,23-27,33,35-37,41,43-46]涉及眼部不良事件发生率,各干预措施间无统计学异质性($P=0$, $P=0.272$),采用固定效应模型。结果显示,各干预组间两两比较差异均无统计学意义,详见图3 F、表6。SUCRA 概率排序显示,IVC 眼部不良事件发生率最低(见表2)。敏感性分析森林图见图4 F。

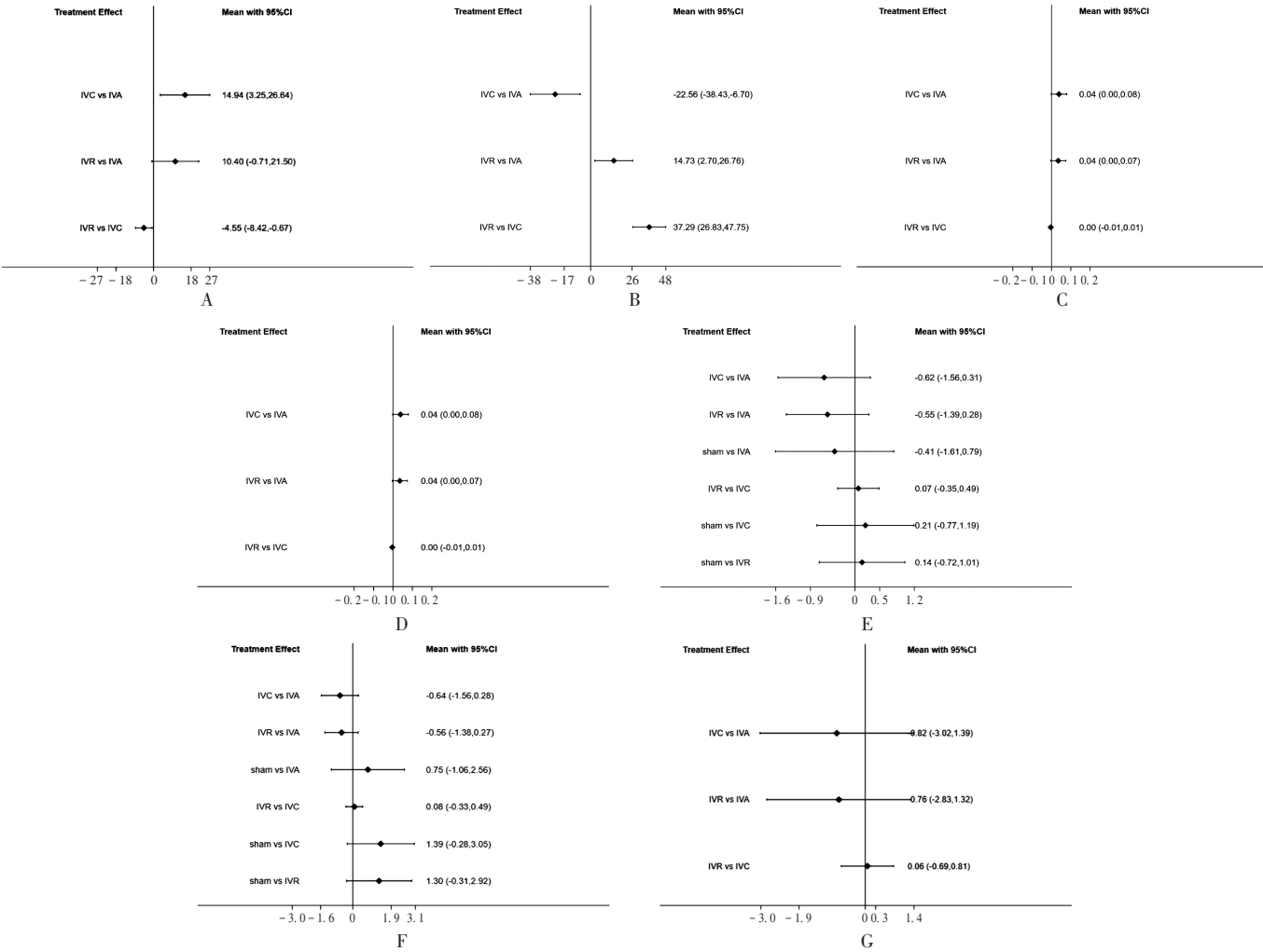
结膜出血发生率:有11项研究^[23,25-27,35-37,43-46]报道,各干预措施间无统计学异质性($P=0$, $P=0.770$),采用固定效应模型。结果显示,各干预组间两两比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见图3 G、表7。SUCRA 概率排序显示,IVC 结膜出血发生率最低(见表2)。敏感性分析森林图见图4 G。

2.6 发表偏倚

因治疗12个月后CRT和BCVA上述2个结局指标纳入的文献较少,绘制漏斗图时可能存在较大偏差,故不进行发表偏倚分析。其余5个结局指标进行发表偏倚分析,结果显示,漏斗图基本对称,且Egger's 检验和Begg's 检验结果也表明无明显发表偏倚(治疗3个月后,CRT 检验 P 值分别为0.954和0.576,BCVA 检验 P 值分别为0.181和0.612;总不良事件发生率检验 P 值分别为0.336和0.192;眼部不良事件发生率检验 P 值分别为0.878和0.921;结膜出血发生率检验 P 值分别为0.60和1.00),但部分研究超出漏斗图范围和较靠近漏斗图底部,提示存在一定的异质性,小样本量研究可能会对研究结果造成影响。详见图5。

3 讨论

nAMD目前的发病机制较复杂且尚未完全明晰,临床上主要表现为黄斑新生血管形成及视网膜内或下渗出和出血导致液体渗漏^[47-49],严重影响患者视力及生活质量。抗VEGF 药物能有效抑制新生血管形成,减少液体渗漏,并改善或维持患者视力,也是nAMD的标准治疗方案^[50]。IVR、IVC和IVA为临床治疗nAMD的常用抗VEGF 药物。研究发现,通过玻璃体腔注射抗VEGF 药物,可显著抑制VEGF 表达,明显阻断新生血管的生长和渗漏,缓解黄斑水肿,可重建视网膜微结构,使患者获得满意的视力提升^[34]。IVR是人源化的抗VEGF 单克隆抗体生物制剂,可用于包括黄斑囊样水肿、视网膜静脉阻塞在内的多种眼底病的治疗^[51]。IVC属VEGF 受体融合蛋白,具有安全、多靶点、靶向特效的特点,其作用靶点包括VEGF - A、VEGF - B等,可抑制血管内皮细胞增殖、减少血管新生、降低血管的渗透性、减少新生血管活动^[52-53]。IVA属重组人融合蛋白,可明显抑制



A. 治疗3个月后的CRT B. 治疗12个月后的CRT C. 治疗3个月后的BCVA D. 治疗12个月后的BCVA E. 总不良事件发生率
F. 眼部不良事件发生率 G. 结膜出血发生率

图4 敏感性分析森林图

A. CRT after three months of treatment B. CRT after 12 months of treatment C. BCVA after three months of treatment D. BCVA after 12 months of treatment E. Incidence of total adverse events F. Incidence of ocular adverse events G. Incidence of conjunctival hemorrhage

Fig. 4 Sensitivity analysis forest plot

表4 治疗3个月后的BCVA网状Meta分析

Tab.4 Network Meta – analysis of BCVA at three months after treatment

干预措施	IVA	IVC	IVR
IVA	0		
IVC	0.06(- 0.05,0.16)	0	
IVR	0.05(- 0.05,0.15)	0.01(- 0.04,0.03)	0

表5 治疗12个月后的BCVA网状Meta分析

Tab.5 Network Meta – analysis of BCVA at 12 months after treatment

干预措施	IVA	IVC	IVR	sham
IVA	0			
IVC	0.02(- 0.13,0.17)	0		
IVR	0.03(- 0.06,0.13)	0.01(- 0.10,0.11)	0	
sham	0.12(- 0.05,0.28)	0.10(- 0.07,0.27)	0.09(- 0.04,0.22)	0

表6 总不良事件(左下)及眼部不良事件(右上)发生率网状Meta分析

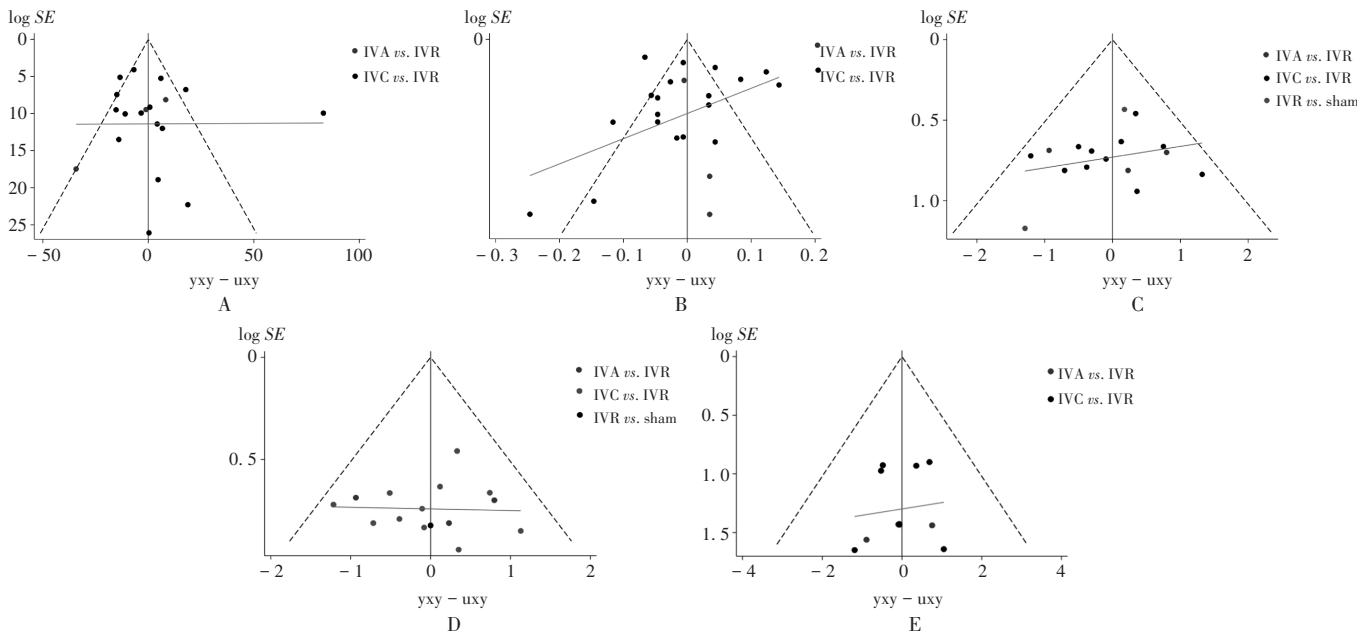
Tab.6 Network Meta – analysis of the incidence of total adverse events (lower left) and ocular adverse events (upper right)

干预措施	IVA	IVC	IVR	sham
IVA	0	-0.64(- 1.56,0.28)	-0.56(- 1.38,0.27)	0.75(- 1.06,2.56)
IVC	-0.63(- 1.54,0.29)	0	0.08(- 0.33,0.49)	1.39(- 0.28,3.05)
IVR	-0.56(- 1.38,0.27)	0.07(- 0.34,0.48)	0	1.30(- 0.31,2.92)
sham	-0.40(- 1.55,0.74)	0.22(- 0.67,1.12)	0.25(- 0.64,0.95)	0

表7 结膜出血发生率的网状Meta分析

Tab.7 Network Meta – analysis of the incidence of conjunctival hemorrhage

干预措施	IVA	IVC	IVR
IVA	0		
IVC	0.82(- 3.02,1.39)	0	
IVR	0.76(- 2.83,1.32)	0.06(- 0.69,0.81)	0



A. 治疗3个月后的CRT B. 治疗3个月后的BCVA C. 总不良事件发生率 D. 眼部不良事件发生率 E. 结膜出血发生率

图5 各结局指标的漏斗图

A. CRT after three months of treatment B. BCVA after three months of treatment C. Incidence of total adverse events D. Incidence of ocular adverse events E. Incidence of conjunctival hemorrhage

Fig. 5 Funnel plot of each outcome measure

VEGF-A和VEGF-B,并可抑制胎盘生长因子^[54]。上述3种药物作为医保药物或国家谈判药物,医保报销限定支付范围为“每眼累计最多支付9支,第1年度最多支付5支”,且3种药物支数合并计算。笔者所在医院眼科为佛山市眼科质控中心和市内规模最大的眼科,据统计,2023年眼内注射抗VEGF药物达1 689例次,其中使用IVA 720支、IVR 250支和IVC 1 004支,临床使用量差异可能由疗效、安全性及患者依从性或其他原因导致。通过检索文献发现多篇临床研究显示在有效性和安全性方面,3种药物均能有效降低nAMD患者的BCVA和CRT水平^[34,49,55-56],但鲜见三者系统评价结果,多数是两种抗VEGF药物直接比较的传统Meta分析或临床研究,因此通过网状Meta分析开展3种抗VEGF药物的有效性和安全性评价,对提高眼科临床合理用药具有重要意义。

本研究结果显示,在包含安慰剂的3种干预措施治疗nAMD的有效性结局指标方面,3种药物的有效性相似,均能有效改善视力和解剖功能,但不同的有效性结局指标不一致,治疗nAMD 3个月后,在降低BCVA和CRT效果方面,IVA整体较好,其次是IVR,其敏感性分析与原分析结果一致,结果较可靠;治疗12个月后,IVC在改善CRT方面表现最佳,IVA在改善BCVA方面效果最好,敏感性分析结果与整体分析一致,结果可信。

安全性结局指标中,IVA缺乏全身不良事件、一过

性眼压升高和眼内炎3个结局指标数据,IVC缺乏全身不良事件结局指标数据。因此,关于3种抗VEGF药物治疗nAMD在全身不良事件、一过性眼内压升高和眼内炎方面的差异需进一步研究。如前所述,3种抗VEGF药物治疗nAMD在总不良事件发生率、眼部不良事件发生率、结膜出血发生率方面的两两比较均无显著差异,IVR和IVC的一过性眼内压发生率相似,与已有研究结果^[57-59]一致。另外,本次研究发现,IVC的总不良事件发生率、眼部不良事件发生率、结膜出血发生率均最低,安全性较高,其次是IVR,这可能与药物上市时间不同有一定关联。安全性结局指标的敏感性分析结果与整体分析一致,结果可信。

但该研究结果也存在一定局限性:有效性研究的各个结局指标异质性较大,IVR与IVA对比研究较少,不能进行亚组分析,仅对每个结局指标进行敏感性分析,评估模型的稳健性;部分结局指标中,缺少某一个干预措施,无法进行网状Meta分析,仅对其进行描述分析;纳入分析的研究中,其分配隐藏和盲法多未明确;因多数研究的样本量较少,无法将3种药物按不同剂量和给药频次分别进行网状Meta分析,可能会对研究结果产生影响。

综上所述,本研究中通过网状Meta分析评价真实世界研究中3种抗VEGF药物治疗nAMD的有效性和安全性,为药物合理应用提供参考依据。但本研究仍需要有大样本、高质量、多中心的随机双盲对照试验进一步

验证本研究结果,以更好地指导临床用药。

参考文献

- [1] ASAHI MG, AVAYLON J, WALLSH J, et al. Emerging biological therapies for the treatment of age - related macular degeneration[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2021, 26(2): 193 - 207.
- [2] GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet Glob Health, 2021, 9(2): e144 - e160.
- [3] FLORES R, CARNEIRO Â, VIEIRA M, et al. Age - related macular degeneration: pathophysiology, management, and future perspectives[J]. Ophthalmologica, 2021, 244(6): 495 - 511.
- [4] THOMAS CJ, MIRZA RG, GILL MK. Age - related macular degeneration[J]. Med Clin North Am, 2021, 105(3): 473 - 491.
- [5] HOLLAUS M, BÜHL W, SCHMIDT - ERFURTH U, et al. The challenges of treating neovascular age - related Macular degeneration. Herausforderungen bei der Behandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2022, 239(8): 1033 - 1042.
- [6] STAHL A. The diagnosis and treatment of age - related macular degeneration[J]. Dtsch Arztebl Int, 2020, 117(29): 513 - 520.
- [7] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南(2023年)[J]. 中华眼科杂志, 2023, 59(5): 347 - 366.
- [8] FLAXEL CJ, ADELMAN RA, BAILEY ST, et al. Age - related macular degeneration preferred practice pattern® [J]. Ophthalmology, 2020, 127(1): P1 - P65.
- [9] NG DSC, HO M, IU LPL, et al. Safety review of anti - VEGF therapy in patients with myopic choroidal neovascularization[J]. Expert Opin Drug Saf, 2022, 21(1): 43 - 54.
- [10] IYER PG, ALBINI TA. Drug - related adverse effects of antivascul endothelial growth factor agents [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2021, 32(3): 191 - 197.
- [11] 刘玉秀, 丁琳. 抗 VEGF 药物在眼科临床应用中的安全性研究进展[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(21): 3725 - 3729.
- [12] 程文迪, 金春林, 罗雅双, 等. 眼科抗血管内皮生长因子药品的临床综合评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(10): 52 - 59.
- [13] 赵贵香, 王露, 杨昆, 等. 清热解毒类中药注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2788 - 2801.
- [14] 崔小娇. 他汀类药物对慢阻肺伴肺动脉高压治疗效果的网状 Meta 分析[D]. 成都: 电子科技大学, 2022.
- [15] XIE M, TANG T, LIANG H. Efficacy of single - pill combination in uncontrolled essential hypertension: A systematic review and network meta - analysis [J]. Clin Cardiol, 2023, 46(8): 886 - 898.
- [16] 熊 堉. 替加环素原研药和仿制药的有效性安全性和经济性评价[D]. 成都: 电子科技大学, 2022.
- [17] CHAN CK, LALEZARY M, ABRAHAM P, et al. Prophylactic ranibizumab to prevent neovascular age - related macular degeneration in vulnerable fellow eyes: a randomized clinical trial[J]. Ophthalmol Retina, 2022, 6(6): 484 - 494.
- [18] GILLIES MC, HUNYOR AP, ARNOLD JJ, et al. Macular atrophy in neovascular age - related macular degeneration: a randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL Study)[J]. Ophthalmology, 2020, 127(2): 198 - 210.
- [19] REGILLO CD, BROWN DM, ABRAHAM P, et al. Randomized, double - masked, sham - controlled trial of ranibizumab for neovascular age - related macular degeneration: PIER Study year 1[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145(2): 239 - 248.
- [20] 白 峰, 马新利, 闫 岩, 等. 雷珠单抗与康柏西普治疗老年性黄斑变性疗效的对比[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4): 826 - 828.
- [21] 蔡锡安, 彭 惠. 两种抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(8): 1501 - 1503.
- [22] 陈彦霓, 李文涛, 廖 锐. 探讨康柏西普治疗年龄相关性黄斑变性患者的效果分析[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(3): 134 - 135.
- [23] 豆秀琼. 雷珠单抗眼内注射治疗湿性老年性黄斑变性的临床疗效及其对视力的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(3): 98 - 101.
- [24] 龚 珂, 张妍春, 孙文涛, 等. 雷珠单抗与阿柏西普玻璃体腔注射治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(21): 4129 - 4132.
- [25] 高 烨, 任 洁, 孙驰平. 玻璃体内注射雷珠单抗和康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的效果对比[J]. 医药前沿, 2020, 10(29): 147 - 148.
- [26] 韩 嵩. 玻璃体内注射雷珠单抗治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的疗效及对患者血清 CRP VEGF 眼压和视力的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(9): 1478 - 1482.
- [27] 黎昌江, 李小芳, 陈方安. 对比康柏西普和雷珠单抗治疗新生血管性老年性黄斑变性的效果及 VEGF、PDGF - AA 因子水平[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(9): 2124 - 2126.
- [28] 林 魁, 王 丽, 张子武. 湿性老年性黄斑变性的抗血管内皮生长因子治疗探讨[J]. 中国医药科学, 2022, 12(6): 161 - 164.
- [29] 刘光辉. 康柏西普与雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的效果对比[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(72): 98 - 114.
- [30] 雷建平, 胡俊喜. 抗 VEGF 药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效观察[J]. 中国城乡企业卫生, 2018, 33(12): 127 - 128.
- [31] 刘 荣, 刘长明, 李 娜, 等. 康柏西普对年龄相关性黄斑变性患者外周血管内皮生长因子、眼压及视力变化影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(8): 104 - 106.

- [32] 梁晓东,黄晓燕,曾振培,等. 康柏西普和雷珠单抗治疗湿性老年性黄斑变性的效果比较[J]. 广东医科大学学报, 2019,37(2):207-210.
- [33] 毛 蕾,刘 玮,胡明生. 康柏西普与雷珠单抗对湿性年龄相关性黄斑变性患者视力及黄斑中心凹视网膜厚度的影响[J]. 中国医学创新,2022,19(31):42-46.
- [34] 庞 斌,张德崇. 阿柏西普与雷珠单抗治疗新生血管性AMD的临床疗效对比分析[J]. 中国医药指南,2023,21(6):30-33.
- [35] 岳秋萍,陈 悦. 玻璃体内注射阿柏西普与雷珠单抗治疗黄斑变性的效果比较[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2019,41(6):401-405.
- [36] 舒宝君,雷淑红,陈 瑜,等. 雷珠单抗与康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的效果比较[J]. 实用临床医药杂志, 2018,22(17):93-95.
- [37] 孙 婷,宋 展,臧 影,等. 探讨康柏西普与雷珠单抗治疗年龄相关性黄斑变性患者疗效及对房水细胞因子的影响[J]. 系统医学,2022,7(11):17-21.
- [38] 申战省,陈梦平. 阿柏西普与雷珠单抗治疗湿性黄斑变性的效果比较[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志,2022,44(1):38-42.
- [39] 申战省,陈梦平. 康柏西普与雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性对比观察[J]. 中国实用眼科杂志,2017,35(6):563-566.
- [40] 佟 甜,姜艳华. 康柏西普和雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的效果对比[J]. 中国当代医药,2019,26(14):163-166.
- [41] 徐一帆,王瑞峰,付 政,等. 玻璃体内注射康柏西普与雷珠单抗治疗湿性黄斑变性的效果及安全性比较[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(2):55-57.
- [42] 许 艳. 雷珠单抗与康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效对比[J]. 基层医学论坛,2019,23(25):3613-3614.
- [43] 郑洪芳. 雷珠单抗与阿柏西普治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的临床疗效对比[J]. 首都食品与医药,2021,28(14):67-68.
- [44] 周 莉,周 正,韦晓丹,等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性的有效性及安全性分析[J]. 实用老年医学,2018,32(2):144-146.
- [45] 张丽丽. 康柏西普和雷珠单抗治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的疗效分析[J]. 长治医学院学报,2017,31(3):209-212.
- [46] 钟伟友,罗佩芳. 雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性[J]. 深圳中西医结合杂志,2019,29(10):170-171.
- [47] GREGORI NZ, FEUER W, ROSENFELD PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements[J]. Retina, 2010,30(7):1046-1050.
- [48] 杨 洋. 康柏西普对比雷珠单抗的真实世界有效性及安全性研究[D]. 烟台:烟台大学,2023.
- [49] KOROBELNIK JF, DELCOURT C, CREUZOT - GARCHER C, et al. Real - life management of neovascular age - related macular degeneration (nAMD) in France: a nationwide observational study using retrospective claims data[J]. J Med Econ,2021,24(1):1087-1097.
- [50] NGUYEN QD, DAS A, DO DV, et al. Brolucizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age - related macular degeneration[J]. Ophthalmology,2020,127(7):963-976.
- [51] 张 菁,蔡小军,陈晓敏,等. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜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(1):22-26.
- [52] 王丽萍,李捍民. 康柏西普联合多种方法综合治疗新生血管性青光眼[J]. 国际眼科杂志,2017,17(2):332-334.
- [53] NGUYEN QD, SHAH SM, KHWAJA AA, et al. Two - year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ - 2) study[J]. Ophthalmology,2010,117(11):2146-2151.
- [54] CHANG ET, JOSAN AS, PUROHIT R, et al. A Network Meta - Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept and Laser for Retinopathy of Prematurity[J]. Ophthalmology,2022,129(12):1389-1401.
- [55] WOO SJ, CHO GE, CHO JH. Short - term efficacy and safety of ranibizumab for neovascular age - related macular degeneration in the real world: a post - marketing surveillance study[J]. Korean J Ophthalmol,2019,33(2):150-166.
- [56] 陆利萍. 两种抗 VEGF 药物治疗 wAMD 的疗效观察与对比[D]. 重庆:重庆医科大学,2022.
- [57] LOW A, FARIDI A, BHAVSAR KV, et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal antivascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta - analysis[J]. Br J Ophthalmol,2019,103(4):442-451.
- [58] WANG X, YU C, YANG J, et al. Comparison of efficacy and safety between conbercept and ranibizumab in neovascular age - related macular degeneration: a meta - analysis of randomized controlled trials[J]. Ophthalmic Res,2022,65(2):140-151.
- [59] 鄢 荣,赵劲松,黄 琳,等. 康柏西普对比雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志,2020,29(5):305-310.

(收稿日期:2024-08-21;修回日期:2025-03-27)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或中国药业在线投稿系统