

抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管预后影响因素及预测模型构建

吉秀娟, 李晶晶

引用: 吉秀娟, 李晶晶. 抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管预后影响因素及预测模型构建. 国际眼科杂志, 2024, 24(9): 1466-1470.

作者单位: (041000) 中国山西省临汾市中心医院眼科

作者简介: 吉秀娟, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 眼底。

通讯作者: 李晶晶, 毕业于山西医科大学汾阳医学院, 本科, 副主任医师, 研究方向: 白内障及眼底病变. 896184518@qq.com

收稿日期: 2024-02-18 修回日期: 2024-07-23

摘要

目的: 探讨抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物治疗特发性脉络膜新生血管预后影响因素并构建相关预测模型。

方法: 回顾性纳入 2020-01/2023-06 于我院接受抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管患者 57 例 57 眼, 根据治疗后病灶消退及复发情况分组; 对抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退及新生血管复发的影响因素进行单因素分析。对抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退及新生血管复发的影响因素进行多因素分析。构建抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退的临床预测模型。

结果: 患者抗 VEGF 药物治疗后病灶消退 17 眼 (30%), 复发 13 眼 (23%)。单因素分析结果显示, 病程、基线最佳矫正视力水平及基线黄斑中心凹视网膜厚度均可能与抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退及新生血管复发有关 (均 $P < 0.05$)。Logistic 多因素分析结果证实, 病程、基线最佳矫正视力水平及基线黄斑中心凹视网膜厚度是抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退的影响因素 (均 $P < 0.05$), 而与抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管复发无关 (均 $P > 0.05$)。利用回归模型的影响因素以及 P 值预测概率对抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退进行预测, 约登指数分别为 83.00%、75.74%、45.47%、85.00%。

结论: 抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退与病程、基线最佳矫正视力水平及基线黄斑中心凹视网膜厚度密切相关, 而复发风险尚未得到相应的影响因素; 利用以上 3 个因素构建的数据模型对于患者的抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退预测显示出良好的效能。

关键词: 血管内皮生长因子 (VEGF); 特发性脉络膜新生血管; 预后; 影响因素; 预测模型

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.9.22

Prognostic factors and prediction model construction of idiopathic choroidal neovascularization treated with anti-vascular endothelial growth factor drugs

Ji Xiujuan, Li Jingjing

Department of Ophthalmology, Linfen Central Hospital, Linfen 041000, Shanxi Province, China

Correspondence to: Li Jingjing. Department of Ophthalmology, Linfen Central Hospital, Linfen 041000, Shanxi Province, China. 896184518@qq.com

Received: 2024-02-18 Accepted: 2024-07-23

Abstract

• **AIM:** To investigate the prognostic factors of idiopathic choroidal neovascularization treated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs and construct predictive model.

• **METHODS:** A total of 57 patients (57 eyes) with idiopathic choroidal neovascularization who received the treatment of anti-VEGF in our hospital from January 2020 to June 2023 were retrospectively included and grouped according to regression or recurrence of the disease. Univariate and multivariate analysis was performed on the influencing factor of regression or recurrence of idiopathic choroidal neovascularization lesions treated with anti-VEGF drugs. Clinical prediction model was constructed for the regression of idiopathic choroidal neovascularization lesions treated with anti-VEGF drugs.

• **RESULTS:** After treatment, the lesions disappeared in 17 eyes and recurred in 13 eyes, with incidence rates of 30% and 23%, respectively. The results of univariate analysis showed that the course of disease, baseline best corrected visual acuity, and baseline macular fovea retinal thickness may all be related to the regression or recurrence of idiopathic choroidal neovascularization lesions treated with anti-VEGF drugs (all $P < 0.05$). Logistic multivariate analysis showed that the course of the disease, baseline best corrected visual acuity level, and baseline macular fovea retinal thickness may all be related to the regression of idiopathic choroidal neovascularization treated with anti-VEGF drugs (all $P < 0.05$), while those factors were not related to the recurrence of idiopathic choroidal neovascularization treated with anti-VEGF drugs (all $P > 0.05$). The influencing factors of the regression model and the

P-value prediction probability were used to predict the regression of idiopathic choroidal neovascular lesions treated with anti-VEGF drugs, and the Youden index was 83.00%, 75.74%, 45.47% and 85.00%, respectively.

• **CONCLUSION:** The regression of idiopathic choroidal neovascularization treated with anti-VEGF drugs was closely related to the course of disease, baseline best corrected visual acuity level and baseline macular foveal retinal thickness, while the risk of recurrence has not been determined by corresponding influencing factors. The data model constructed by the above three factors has shown good efficiency in predicting the regression of patients with idiopathic choroidal neovascularization lesions treated with anti-VEGF drugs.

• **KEYWORDS:** vascular endothelial growth factor (VEGF); idiopathic choroidal neovascularization; prognosis; influencing factors; predictive model

Citation: Ji XJ, Li JJ. Prognostic factors and prediction model construction of idiopathic choroidal neovascularization treated with anti-vascular endothelial growth factor drugs. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024,24(9):1466-1470.

0 引言

脉络膜新生血管属于脉络膜血管增生性病变,亦是导致视力损害甚至失明的常见原因^[1]。目前研究认为脉络膜新生血管出现与多种眼部疾病关系密切,尤以年龄相关性黄斑变性人群最为常见;但相当部分年龄<50岁患者脉络膜新生血管发生原因尚不明确,此类无明确眼部疾病或全身疾病均归为特发性脉络膜新生血管^[2-3]。目前临床对于特发性脉络膜新生血管治疗主要采用抗VEGF药物玻璃体腔注射方案,具有疗效确切及安全性高等优势^[4];但在临床实际工作中仍有相当部分患者病灶消退欠佳且远期复发。而抗VEGF药物治疗特发性脉络膜新生血管临床预后指标与哪些因素有关尚存争议,更缺乏相关预测模型。基于以上证据,本研究回顾性纳入2020-01/2023-06于我院接受抗VEGF药物治疗特发性脉络膜新生血管患者57例57眼,根据治疗后病灶消退及复发情况分组,探讨抗VEGF药物治疗特发性脉络膜新生血管预后影响因素并构建相关预测模型,旨在为指导后续临床治疗方案制定提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 纳入2020-01/2023-06于我院接受抗VEGF药物治疗的特发性脉络膜新生血管患者57例57眼。根据治疗后黄斑区病灶消退情况分为病灶消退组17例17眼和病灶未消退组40例40眼;根据脉络膜新生血管复发情况分为复发组13例13眼和未复发组44例44眼。纳入标准:(1)经荧光素眼底血管造影及光学相干断层扫描(OCT)确诊为特发性脉络膜新生血管;(2)年龄50岁以内;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他眼部疾病;(2)严重心脑血管疾病;(3)其他原因导致的脉络膜新生血管;(4)既往眼部手术史。本研究方案经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 由专人从医院电子病历系统收集患者

性别、年龄、患眼眼别、病程、抗VEGF药物类型、注射次数、基线最佳矫正视力及基线黄斑中心凹视网膜厚度等资料。

1.2.2 治疗方案 全部患者接受抗VEGF药物玻璃体腔注射,操作于无菌层流手术室完成,于颞上方距角巩膜缘3.5 mm处睫状体平坦部将雷珠单抗或康柏西普穿刺注射;注射完毕后测量患眼眼压并给予左氧氟沙星滴眼,每天4次,连续滴眼3 d。每4 wk随访1次,如黄斑病灶仍然存在则再次进行治疗,直至病灶完全吸收、瘢痕形成或未见活动性出血;之后每3 mo随访1次评估复发情况,复发者则再次接受抗VEGF药物治疗。

1.2.3 评估指标 最佳矫正视力检测采用糖尿病视网膜病变早期研究视力表;采用OCT检测黄斑中心凹视网膜厚度;疗效评估根据黄斑区病灶消退情况,病灶消退判定标准为末次治疗后1 mo黄斑区水肿及脉络膜新生血管消退或仅存瘢痕,黄斑中心凹视网膜厚度下降,视网膜层间积液消失且结构基本恢复^[5],其他则判定为未消退,若黄斑区病灶持续存在,则再次进行治疗,药物及注射剂量同初始治疗,直至病灶完全吸收或瘢痕化,OCT检查未见活动性出血灶;之后每3 mo随访1次,评估复发情况,脉络膜新生血管复发判定标准为最佳矫正视力较治疗后下降,OCT检查可见新鲜出血、视网膜下积液或黄斑水肿^[6]。采用门诊或住院病历查阅方式进行随访,随访截止时间为2023-09,记录复发情况。

统计学分析:选择统计学软件SPSS25.0处理数据;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验;利用Logistic多因素回归分析筛选影响因素,利用受试者工作特征(ROC)曲线对预测价值进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗VEGF药物治疗特发性脉络膜新生血管预后情况分析 患者57例57眼接受抗VEGF药物治疗后病灶消退17眼,复发13眼,发生率分别为30%、23%。

2.2 抗VEGF药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退影响因素的单因素分析 单因素分析结果显示,病程、基线最佳矫正视力水平及基线黄斑中心凹视网膜厚度可能与抗VEGF药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退有关(均 $P<0.05$),见表1。

2.3 抗VEGF药物治疗特发性脉络膜新生血管复发影响因素的单因素分析 单因素分析结果显示,病程、基线最佳矫正视力水平及基线黄斑中心凹视网膜厚度可能与抗VEGF药物治疗特发性脉络膜新生血管复发有关(均 $P<0.05$),见表2。

2.4 抗VEGF药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退及复发影响因素的多因素分析 以患者是否出现病灶消退及复发为因变量[(0=病灶消退,1=病灶未消退)、(0=未复发,1=复发)],以单因素分析中的阳性结果变量为自变量,进行多因素分析,其中自变量均采取实际测量值,变量的纳入方法为“进入”。Logistic多因素分析结果证实,病程、基线最佳矫正视力水平及基线黄斑中心凹视网膜厚度是抗VEGF药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退的影响因素(均 $P<0.05$,表3),与抗VEGF药物治疗特发

性脉络膜新生血管复发无关(均 $P>0.05$,表4)。

2.5 抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退

临床预测模型构建 利用回归模型的影响因素以及 P 值

预测概率对抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病

灶消退进行预测,约登指数分别为 83.00%、75.74%、

45.47%、85.00%,见表5,图1。

表1 抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退影响因素的单因素分析

指标	病灶消退组($n=17$)	病灶未消退组($n=40$)	t/χ^2	P
男性(例,%)	6(35)	10(25)	0.220	0.639
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	33.89±5.47	36.51±5.33	-1.685	0.098
患眼眼别(眼,%)			0.257	0.612
右眼	6(35)	17(42)		
左眼	11(65)	23(58)		
病程($\bar{x}\pm s$,wk)	111.27±30.53	165.22±32.47	-5.838	<0.001
抗 VEGF 药物类型(眼,%)			3.775	0.052
雷珠单抗	2(12)	15(38)		
康柏西普	15(88)	25(62)		
注射次数($\bar{x}\pm s$,次)	2.49±0.73	2.67±0.80	-0.797	0.429
基线最佳矫正视力($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	0.84±0.23	0.54±0.09	7.609	<0.001
基线黄斑中心凹视网膜厚度($\bar{x}\pm s$, μm)	317.61±23.97	346.28±30.15	-3.476	0.001

表2 抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管复发影响因素的单因素分析

指标	复发组($n=13$)	未复发组($n=44$)	t/χ^2	P
男性(例,%)	4(31)	12(27)	0.011	0.917
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	36.05±5.21	34.11±5.27	1.169	0.247
患眼眼别(眼,%)			0.025	0.874
右眼	5(38)	18(41)		
左眼	8(62)	26(59)		
病程($\bar{x}\pm s$,wk)	166.11±34.23	129.27±31.09	2.474	0.016
抗 VEGF 药物类型(眼,%)			0.068	0.795
雷珠单抗	4(31)	13(30)		
康柏西普	9(69)	31(70)		
注射次数($\bar{x}\pm s$,次)	2.89±0.81	2.67±0.74	0.922	0.361
基线最佳矫正视力($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	0.61±0.11	0.80±0.20	-3.268	0.002
基线黄斑中心凹视网膜厚度($\bar{x}\pm s$, μm)	353.22±32.47	315.27±22.53	-4.381	<0.001

表3 抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退影响因素的多因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
病程	0.043	0.018	5.520	1.044	1.007-1.082	0.019
基线最佳矫正视力	-0.273	0.115	5.684	0.761	0.608-0.953	0.017
基线黄斑中心凹视网膜厚度	0.078	0.036	4.588	1.081	1.007-1.161	0.032
常量	1.996	6.600	0.091	7.358		0.762

表4 抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管复发影响因素的多因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
病程	-0.001	0.016	0.007	0.999	0.967-1.031	0.931
基线最佳矫正视力	0.001	0.042	0.001	1.000	0.922-1.086	0.992
基线黄斑中心凹视网膜厚度	0.007	0.017	0.174	1.007	0.975-1.041	0.677
常量	-1.784	3.834	0.217	0.168		0.642

表5 抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退临床预测效能分析

项目	最佳截断值	ROC 曲线下面积	预测灵敏度(%)	预测特异度(%)	约登指数(%)
病程	155.96	0.946	83.00	100.00	83.00
基线最佳矫正视力	0.78	0.935	87.50	88.24	75.74
基线黄斑中心凹视网膜厚度	334.99	0.772	57.50	88.24	45.74
回归模型 P 值预测概率	91.02	0.982	85.00	100.00	85.00

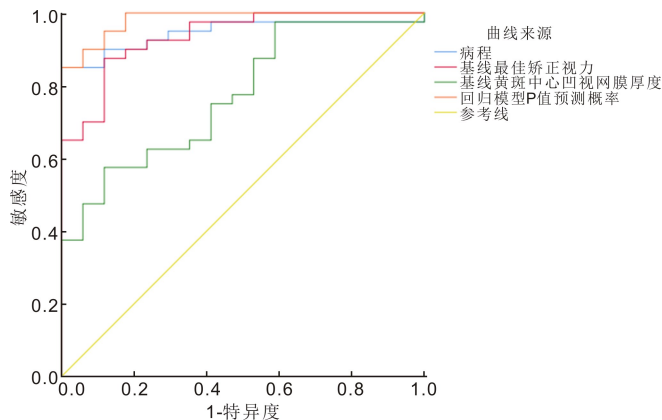


图1 抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退临床预测模型 ROC 曲线。

3 讨论

以往对于特发性脉络膜新生血管治疗多采用激光光凝、放疗热疗及外科手术等手段,但上述疗法存在远期预后差及并发症众多等问题,难以满足临床需要^[7]。近年来抗 VEGF 药物开始应用于脉络膜新生血管的治疗,通过与血管内皮特异性受体结合有效拮抗血管生成,降低血管壁通透性,从而达到减轻黄斑水肿及出血的目的^[8]。已有研究显示,以雷珠单抗为代表的抗 VEGF 药物能够有效促进脉络膜新生血管视力恢复及黄斑中心凹视网膜厚度降低^[4,9];其中患眼经玻璃体腔注射抗 VEGF 药物 12 mo 后最佳矫正视力提高达 10 个字母以上,且随访未见明显并发症^[10]。

本研究纳入接受抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管患者 57 例 57 眼治疗后病灶消退 17 眼,复发 13 眼,发生率分别为 30%、23%,与以往报道结果基本一致^[11]。对于特发性脉络膜新生血管患者预后评估至今仍缺乏权威指标,荧光素眼底血管造影尽管能够评估病灶渗漏及活动度,但属于有创检查,无法作为临床常规检查及随访手段^[12-13]。目前 OCT 形态学改变及最佳矫正视力仍是特发性脉络膜新生血管预后评估常用手段^[14];但对于特发性脉络膜新生血管预后影响因素有哪些仍存在诸多争议,缺乏充足临床证据。

本研究单因素和多因素分析结果显示,病程、基线最佳矫正视力水平及基线黄斑中心凹视网膜厚度均是抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退的影响因素;提示特发性脉络膜新生血管病灶患者病程越短,病变损伤程度越轻微,则接受抗 VEGF 药物治疗效果更佳,从而更为有效促进病灶消退及结构恢复,这一结果与以往报道相符^[4];分析原因可能为特发性脉络膜新生血管患者因血管壁具有较高通透性,房水中炎症细胞因子表达亢进,导致视网膜外层细胞功能损伤;而对于病程较短及病变更轻微患者往往未出现不可逆视网膜功能损伤,故及时介入进行抗血管生成治疗能够有效减轻炎症反应从而促使病灶消退^[15]。

对于抗 VEGF 药物治疗后特发性脉络膜新生血管患者复发的影响因素,本研究亦进行初步探索,结果显示病程、基线最佳矫正视力水平及基线黄斑中心凹视网膜厚度

等均与抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管复发无关,有报道认为特发性脉络膜新生血管患者长期治疗后影响病情进展因素较为复杂,单纯通过基线情况可能无法准确预测复发风险,与本研究结果相符^[16]。

在本次研究中,利用 Logistic 回归模型分析所得到的 3 个影响因素以及该模型的 P 值进行了患者抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退的 ROC 曲线预测。从所得到的结果可见,各个指标对于患者的结果预测均具有一定的效能,特别是模型的 P 值,其综合了 3 个指标的内容,预测的效能更加提升。这种预测模型的建立能够有效地指导医务人员在工作中对该类患者的脉络膜新生血管病灶消退达成准确的预测,同时回归方程的使用也使这种预测的操作便利性改善。但研究所纳入的分析样本量较少,所得到的预测方程尚需要更多的数据进行修正,这也有待在今后的工作中进一步的完善。本研究不足:属于单中心回顾性报道,纳入样本量相对较少,且随访跨度较大,后续仍有待更大样本前瞻性多中心研究确证。

综上所述,抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退与病程、基线最佳矫正视力水平及基线黄斑中心凹视网膜厚度密切相关,而复发风险尚未得到相应的影响因素;利用以上 3 个因素构建的数据模型对于患者的抗 VEGF 药物治疗特发性脉络膜新生血管病灶消退预测显示出良好的效能,值得在工作中深入分析。

参考文献

- [1] 彭梦颖,周琼.雷珠单抗治疗病理性近视继发脉络膜新生血管不同给药方案疗效比较.国际眼科杂志,2022,22(11):1851-1855.
- [2] Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, et al. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the Minerva study. *Retina*, 2018,38(8):1464-1477.
- [3] Singh SR, Fung AT, Fraser-Bell S, et al. One-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in peripapillary choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 2020,104(5):678-683.
- [4] Wu QR, Chen XY, Feng K, et al. Evaluation of efficacy and recurrence for anti-vascular endothelial growth factor therapy in idiopathic choroidal neovascularization. *BMC Ophthalmol*, 2020,20(1):115-121.
- [5] Zhu W, Hao YL, Yuan ZF, et al. Long-term outcomes of high-dose conbercept treatment for myopic choroidal neovascularization and idiopathic choroidal neovascularization. *Ophthalmic Res*, 2023,66(1):636-644.
- [6] 郑翰然,胡艳红,叶照达.wARMED 抗 VEGF 治疗应答不良的影响因素及靶向周细胞的治疗策略.国际眼科杂志,2023,23(12):1998-2002.
- [7] Sahu Y, Chaudhary N, Joshi M, et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy: a review of literature with clinical update on current management practices. *Int Ophthalmol*, 2021,41(2):753-765.
- [8] Ozveren M. Results of intravitreal anti-VEGF injection in choroidal neovascularization caused by pathologies other than age-related macular degeneration. *Beyoglu Eye J*, 2020,5(2):129-134.
- [9] Guo SC, Yin HF, Zheng MJ, et al. Cytokine profiling reveals increased serum inflammatory cytokines in idiopathic choroidal neovascularization. *BMC Ophthalmol*, 2019,19(1):94.
- [10] Zhou PY, Yang L, Jin XM. Ranibizumab versus bevacizumab for

the treatment of idiopathic choroidal neovascularization: 2-Year results. *Eur J Ophthalmol*, 2016,26(3):262-267.

[11] Wu PP, Shi DP, Chen XL, et al. Long-term efficacy of intravitreal conbercept injection in the treatment of idiopathic choroidal neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020,36(2):116-121.

[12] Cennamo G, Massa L, Montanaro L, et al. Morphovascular changes after anti-VEGF intravitreal injection for a choroidal neovascularization secondary to COVID-19 infection in a pediatric patient. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023,42:103577.

[13] Finn AP, Fujino D, Lum F, et al. Etiology, treatment patterns, and outcomes for choroidal neovascularization in the pediatric population;

an intelligent research in sight (IRIS®) registry study. *Ophthalmol Retina*, 2022,6(2):130-138.

[14] Zhang T, Wang Y, Yan WJ, et al. Choroidal neovascularization in pediatric patients; analysis of etiologic factors, clinical characteristics and treatment outcomes. *Front Med*, 2021,8:735805.

[15] 胡伟男, 蔡文婷, 邹爱琪, 等. 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸修饰的星型高分子负载雷珠单抗对脉络膜新生血管靶向治疗作用. *眼科新进展*, 2021,41(2):130-135.

[16] Viana AR, Lemos J, Oliveira MA, et al. Intravitreal aflibercept for idiopathic choroidal neovascularisation in paediatric age. *BMJ Case Rep*, 2023,16(1):e252270.

国际眼科杂志中文版 (IES) 近 5 年影响因子趋势图

