

康柏西普不同给药方案治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿

赵宏锬, 吴敏

引用: 赵宏锬, 吴敏. 康柏西普不同给药方案治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿. 国际眼科杂志 2019; 19(4): 567-570

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金项目[No.2017FE467(-195)]; 云南省医学学科带头人培养计划(No.D2017-010)

作者单位: (650021) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第四附属医院 云南省第二人民医院 云南省眼科医院

作者简介: 赵宏锬, 男, 昆明医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 吴敏, 女, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. ynwumin@126.com

收稿日期: 2018-11-23 修回日期: 2019-03-11

摘要

目的: 对比康柏西普 1+PRN 和 3+PRN 方案玻璃体腔注射治疗 BRVO 继发 ME 的短期临床疗效。

方法: 前瞻性随机对照研究, 选取 BRVO 继发 ME 患者共 40 例 40 眼, 随机分入 1+PRN 组 18 眼和 3+PRN 组 22 眼, 对比两组患者 BCVA 和 CMT 变化及平均注药次数, 分析视力预后的影响因素。

结果: 治疗后 6mo, 3+PRN 组 BCVA (LogMAR) 由 0.86 ± 0.22 提高到 0.41 ± 0.12 , CMT 由 $517.4 \pm 75.1 \mu\text{m}$ 降低到 $280.1 \pm 41.8 \mu\text{m}$, 1+PRN 组 BCVA 由 0.79 ± 0.20 提高到 0.42 ± 0.14 , CMT 由 $472.7 \pm 80.7 \mu\text{m}$ 降低到 $271.6 \pm 39.6 \mu\text{m}$, 治疗前后各时间点组间 BCVA 和 CMT 比较无差异 ($P > 0.05$)。3+PRN、1+PRN 组平均注药次数分别为 3.64 ± 0.66 、 2.78 ± 0.94 次 ($P > 0.05$)。多元回归分析中, 年龄、病程、基线 BCVA、椭圆体带完整性表现出和良好的视力预后有关。

结论: 康柏西普 1+PRN 和 3+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME 在短期内可以取得类似的疗效。

关键词: 视网膜分支静脉阻塞; 黄斑水肿; 康柏西普; PRN 方案

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.4.09

Comparison of different dosing regimens of intravitreal conbercept in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion

Hong-Kun Zhao, Min Wu

Foundation items: Yunnan Science and Technology Department - Kunming Medical University Joint Fund for Applied Basic Research

[No. 2017FE467 (-195)]; Training Plan for Medical Subject Leaders in Yunnan (No.D2017-010)

The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; the Second People's Hospital of Yunnan Province; Yunnan Eye Hospital, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Min Wu. The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; the Second People's Hospital of Yunnan Province; Yunnan Eye Hospital, Kunming 650021, Yunnan Province, China. ynwumin@126.com

Received: 2018-11-23 Accepted: 2019-03-11

Abstract

• AIM: To compare the difference of short-term efficacy of the intravitreal injection of conbercept (IVC) 1+PRN and 3+PRN in the treatment of macular edema (ME) secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

• METHODS: In this prospective, randomized, and comparative study, 40 patients who were diagnosed as ME secondary to BRVO were divided randomly into 3+PRN group ($n=22$) and 1+PRN group ($n=18$). Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and mean injection times were compared between two groups in 6mo follow-up period. Baseline predictors of visual acuity (VA) were also investigated.

• RESULTS: After treatment of 6mo, in the 3+PRN group, the BCVA improved from 0.86 ± 0.22 to 0.41 ± 0.12 and CMT decreased from $517.4 \pm 75.1 \mu\text{m}$ to $280.1 \pm 41.8 \mu\text{m}$. The BCVA in the 1+PRN group increased from 0.79 ± 0.20 to 0.42 ± 0.14 and the CMT decreased from $472.7 \pm 80.7 \mu\text{m}$ to $271.6 \pm 39.6 \mu\text{m}$. There was no statistically significant difference in BCVA or CMT between two groups at any time point ($P > 0.05$). During the study period, the mean number of injections were 3.64 ± 0.66 and 2.78 ± 0.94 in 1+PRN group and 3+PRN group respectively ($P > 0.05$). In both groups, age, duration, baseline BCVA and integrity of photoreceptor inner and outer segment (IS/OS) were associated with better VA at the 6mo after the first injection.

• CONCLUSION: In IVC treatment for ME secondary to BRVO, 1+PRN and 3+PRN dosing regimens are both effective and achieved similar functional outcomes.

• KEYWORDS: branch retinal vein occlusion; macular edema; conbercept; PRN dosing regimen

Citation: Zhao HK, Wu M. Comparison of different dosing regimens of intravitreal conbercept in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(4): 567-570

0 引言

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 根据发病部位可初步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 常见的并发症有新生血管和黄斑水肿 (macular edema, ME), 而 ME 是 RVO 患者视力下降的主要原因^[1-4]。现阶段研究认为血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在 RVO 继发 ME 中起关键作用, 及早降低眼内 VEGF 浓度可有效缓解 ME^[5-9]。抗 VEGF 治疗现已成为 RVO 继发 ME 的一线疗法, 然而目前尚无统一的、标准的给药方案。本研究对比了康柏西普 1+PRN (pro re nata, PRN) 和 3+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME 的短期临床疗效, 报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为前瞻性随机对照研究, 选取2017-06/2018-06 在云南省第二人民医院眼科确诊为 BRVO 继发 ME 的患者共 40 例 40 眼。纳入标准: (1) 病程 (发现视力下降至初次注药时间) < 6mo; (2) 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 小数视力 0.02~0.5; (3) 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 测量黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) > 250 μ m。排除标准: (1) 既往接受过眼底激光治疗或曲安奈德、地塞米松玻璃体植入剂、抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗; (2) 合并其他可导致 ME 或可使眼内 VEGF 浓度升高的眼部疾病 (如葡萄膜炎、新生血管性青光眼、湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性 ME 等); (3) 合并严重影响患者视力的眼病 (如各种类型的青光眼、角膜病、视网膜脱离等); (4) 发病前 6mo 内有内眼手术史 (如白内障手术) 或随访期间行内眼手术的患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》并通过医院伦理委员会审核批准。本研究共纳入 BRVO 继发 ME 患者 40 例 40 眼, 其中男 24 例 24 眼, 女 16 例 16 眼, 年龄 41~78 (平均 61.2 \pm 9.3) 岁。使用随机数字表将患者随机分入两个治疗组。1+PRN 组 (18 眼): 初始 1 针玻璃体腔注药后改为按需注药。3+PRN 组 (22 眼): 初始每月 1 针, 连续 3mo 负荷治疗后改为按需注药。所有患者在初次注药后每月定期随诊, 重复注药的标准是: CMT>250 μ m 且 BCVA<0.5。两组患者年龄、病程、性别比例以及基线 BCVA 和 CMT 相比差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

1.2 方法 所有患者在初诊时完善以下检查: 裂隙灯下眼部检查、间接眼底镜检查、眼底照相、眼压、BCVA 和 CMT, 排除禁忌证后所有患者均行眼底血管荧光造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查。完善检查、排除手术禁忌并取得患者知情同意后安排玻璃体腔注射, 所有患者每次注药均采用相同的剂量 (康柏西普 0.05mL/0.5mg), 所有玻璃体腔注射均由同一位眼底病医生在无菌手术室完成, 按内眼手术标准常规消毒、铺巾, 50g/L 聚维酮碘冲洗结膜囊, 距角膜缘 4mm 处向玻璃体腔内垂直进针注药。BCVA: 在同一房间采用标准对数视力表测量, 统计时将 BCVA 转换为最小分辨角的对数 (LogMAR) 视力进行统计分析。OCT: 由同一位经验丰富的技师完成测量 CMT, 具体测量方式是在中央凹位置取直径 1mm 的圆点, 计算该范围内从内界膜到视网膜色素上皮层外表面的平均距离。

两位眼底病专家在 OCT 图像下判断基线椭圆体带的完整性, 将其定性为完整或不完整。根据 FFA 结果计算视网膜无灌注区面积, 无灌注区 ≥ 5 个视盘直径定义为缺血性, 无灌注区 < 5 个视盘直径定义为非缺血性。两组患者均在基线和第 3mo 行 FFA 检查, 第 3mo CMT>250 μ m 且较基线下降小于 50 μ m 或发现新生血管时, 在 FFA 指导下行补救激光治疗。所有患者第一次注药后每月随诊至少 6mo, 每次随诊均完善裂隙灯下眼部检查、间接眼底镜检查、眼底照相、眼压、BCVA 和 CMT。对比两组患者基线和治疗后第 1~6mo 的 BCVA 和 CMT 变化情况, 比较第 6mo 两组患者中 BCVA ≥ 0.5 的比例和平均注药次数, 分析视力预后的影响因素。

统计学分析: 采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析。计数资料用 ($n, \%$) 表示, 采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用重复测量数据的方差分析分析治疗前后 BCVA 及 CMT 变化, 两两比较采用 LSD- t 检验, 各时间点的组间差异比较采用独立样本 t 检验, 两组平均注射次数比较采用独立样本 t 检验, 视力预后的影响因素分析采用多元回归分析 (enter 法), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BCVA 比较 两组患者治疗前后各时间点 BCVA 比较结果显示, 组间 BCVA 差异无统计学意义 ($F=0.749, P=0.159$), 时间因素差异有统计学意义 ($F=26.34, P<0.001$), 时间因素和分组无交互作用 ($F=3.83, P=0.126$)。两组基线 BCVA 比较差异无统计学意义 ($P=0.415$)。两组治疗后第 1~6mo BCVA 与其基线相比差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。组间比较治疗后第 1~6mo 的 BCVA 相比差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。3+PRN 组第 6mo 有 11 眼 (45.5%) BCVA ≥ 0.5 , 1+PRN 组第 6mo 有 8 眼 (44.4%) BCVA ≥ 0.5 , 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.404, P=0.525$), 见表 2。

2.2 两组患者治疗前后 CMT 比较 两组治疗前后各时间点 CMT 比较显示组间 CMT 差异无统计学意义 ($F=0.053, P=0.651$), 时间因素差异有统计学意义 ($F=39.61, P<0.001$), 时间因素和分组无交互作用 ($F=2.41, P=0.112$)。两组基线 CMT 比较差异无统计学意义 ($P=0.786$)。两组治疗后第 1~6mo CMT 与其基线相比差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。组间比较治疗后第 1~6mo 的 CMT 相比差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.3 两组间平均注射次数和补救激光比较 第 6mo, 3+PRN 组平均注药 3.64 \pm 0.56 次, 1+PRN 组平均注药 2.78 \pm 0.94 次, 差异无统计学意义 ($t=-3.385, P=0.121$)。1+PRN 组有 3 眼 (16.7%) 行补救激光治疗, 3+PRN 组同样有 3 眼 (13.6%) 行补救激光治疗, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.071, P=0.789$)。

2.4 视力预后的影响因素 分两组患者视力预后的影响因素, 结果显示年龄、基线 BCVA、病程和椭圆体带完整性与良好的视力预后有关, 基线 CMT 和视网膜灌注情况与视力预后无关 (表 4)。

2.5 术后并发症情况 术后随访中发现结膜下出血 4 眼均自行吸收, 未发现高眼压、眼内炎、白内障进展及心血管事件等严重并发症。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

组别	眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男性(例,%)	病程($\bar{x}\pm s$,mo)	BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	CMT($\bar{x}\pm s$, μm)	缺血性(眼,%)	椭圆体带完整(眼,%)
3+PRN 组	22	61.8 \pm 9.5	14(63.6)	1.6 \pm 1.2	0.86 \pm 0.22	517.4 \pm 75.1	4(18.2)	12(54.5)
1+PRN 组	18	59.6 \pm 10.7	10(55.5)	1.4 \pm 1.1	0.79 \pm 0.20	472.7 \pm 80.7	3(16.7)	9(50.0)
t/χ^2		-0.264	0.269	1.201	-0.967	-1.812	0.016	0.082
P		0.682	0.604	0.069	0.415	0.786	0.900	0.775

表 2 两组患者治疗前后 BCVA 变化

分组	眼数	基线	第 1mo	第 2mo	第 3mo	第 4mo	第 5mo	第 6mo
1+PRN 组	18	0.79 \pm 0.20	0.58 \pm 0.29	0.59 \pm 0.18	0.38 \pm 0.26	0.37 \pm 0.19	0.45 \pm 0.17	0.42 \pm 0.14
3+PRN 组	22	0.86 \pm 0.22	0.55 \pm 0.23	0.53 \pm 0.25	0.36 \pm 0.22	0.32 \pm 0.16	0.42 \pm 0.20	0.41 \pm 0.12
t		-0.967	0.76	1.64	0.86	0.33	0.58	0.44
P		0.415	0.47	0.12	0.18	0.61	0.59	0.29

表 3 两组患者不同时间 CMT 比较

分组	眼数	基线 CMT	第 1mo	第 2mo	第 3mo	第 4mo	第 5mo	第 6mo
1+PRN 组	18	472.7 \pm 80.7	362 \pm 82.9	326 \pm 78.3	312 \pm 76.3	321 \pm 71.9	295 \pm 56.8	271.6 \pm 39.6
3+PRN 组	22	517.4 \pm 75.1	389 \pm 86.2	332 \pm 81.2	299 \pm 79.3	302 \pm 77.6	287 \pm 38.6	280.1 \pm 41.8
t		-1.812	0.86	1.24	0.64	0.25	0.78	-0.60
P		0.786	0.33	0.08	0.56	0.81	0.49	0.88

表 4 视力预后的影响因素

影响因素	β	标准误	t	P
年龄	0.185	0.581	7.528	0.038
基线 BCVA	0.478	0.689	4.561	0.008
基线 CMT	-0.224	0.167	-1.622	0.197
视网膜灌注情况	0.177	0.447	2.531	0.768
病程	0.527	0.412	3.269	0.037
椭圆体带完整性	-0.215	0.982	-1.947	0.045

3 讨论

抗 VEGF 治疗现已是 RVO 继发 ME 的一线疗法,常见的给药方案有 6+PRN、3+PRN 和 1+PRN 方案,临床上医生通常根据经验选择给药方案。Campochiaro 等^[10-11]探索抗 VEGF 药物治疗 BRVO 继发 ME 最大的随机、双盲、III 期临床试验,试验结果表明雷珠单抗 6+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME 安全有效。Tadayoni 等^[12-13]研究采用雷珠单抗视力稳定标准下的个体化 3+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME,具体方式是连续 3mo 注药后改为按需注药,当发现病情活动或视力下降时重复注药直到连续 3mo 视力稳定,研究结果显示雷珠单抗 3+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME 安全有效。康柏西普是我国自主研发的融合蛋白类抗 VEGF 药物,Sun 等^[14]研究初步证实了康柏西普 3+PRN 方案治疗 RVO 继发 ME 的有效性,第 9mo 的结果显示 BRVO 继发 ME 患者取得了和 Campochiaro 等研究中相似的视力获益,但有 27.6% 的患者接受了 ≤ 6 针的治疗。这提示我们连续 6 针的康柏西普玻璃体腔注射可能导致过度治疗,而每一次注药都会给患者带来更多的经济负担和潜在的感染风险。

在真实世界中,尤其在经济欠发达地区,初始 6 针的负荷治疗很难实现,很多医生选择减少初始负荷治疗的针数,采用 1+PRN 或 3+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME。

Miwa 等^[15]、Alper 等^[16] 为期 12mo 的研究对比雷珠单抗 1+PRN 和 3+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME 的疗效,结果均显示两种给药方案疗效无明显差异。Ito 等^[17]、Ahn 等^[18] 的研究也显示贝伐单抗 1+PRN 和 3+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME 可以取得相似的疗效。在我们的研究中,1+PRN 组和 3+PRN 组第 6mo BCVA 和 CMT 与其基线相比都有显著的改变,组间治疗后第 1~6mo 的 BCVA 和 CMT 相比未见明显差异。所以我们认为康柏西普 1+PRN 和 3+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME 都是有效的,且短期内疗效无明显差异。

我们的研究结果显示 6mo 的随访期内,3+PRN 组平均注药 3.64 \pm 0.56 次,1+PRN 组平均注药 2.78 \pm 0.94 次,差异无统计学意义($P=0.121$),这和以往的研究结果不同。Ahn 等^[18] 对比贝伐单抗 1+PRN 和 3+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME 为期 6mo 的研究中,1+PRN 组和 3+PRN 组平均注药次数分别是 1.8 \pm 0.8、3.4 \pm 0.5 次,1+PRN 组平均注药次数少于 3+PRN 组,差异有统计学意义。Miwa 等^[15]、Alper 等^[16]、Ito 等^[17] 为期 12mo 的研究结果也都显示 1+PRN 方案相比 3+PRN 方案有更少的注射次数。造成这个差异的原因可能包括:(1) 药物种类不同;(2) 随访时间相对较短,我们的研究仅观察到第一次注药后 6mo,在更长的时间内两种方案需要的注射次数可能趋向不同;(3) 重复注药的判断标准不一致,Ito 等^[17] 重复注药的标准是比起上一次随访 CMT 增加 $>100\mu\text{m}$ 或 BCVA 下降 >0.1 (LogMAR 视力),Ahn 等^[18] 重复注药的标准是 CMT $>300\mu\text{m}$ 且 BCVA <0.5 ,而我们的标准是 CMT $>250\mu\text{m}$ 且 BCVA <0.5 。

本组病例研究结果发现年龄、病程和基线 BCVA 与视力预后有关,年龄越小、病程越短、基线 BCVA 越好患者越有可能取得较好视力预后。Tadayoni 等^[12-13] 和 Kim 等^[19] 的研究和我们有相似的结果,但 Ip 等^[20] 研究认为较短的

病程和 CMT 改变有关和视觉功能的恢复无关。我们的研究中平均病程是 1.5 ± 1.2 mo, Kim 等^[19]的研究是 32 ± 33 d, 而 Ip 等^[19]的研究是 4.4 ± 3.8 mo, 病程长短的差异也许是 Ip 等^[19]得出和我们相反结果的原因。这也间接提示我们长期的 ME 会导致 BRVO 患者视力不可逆的损伤, 发现 ME 后尽早开始抗 VEGF 治疗能取得更多视力上的获益, Campochiaro 等^[10-11]研究也提到了这一点。

一般认为 BRVO 患者 ME 的缓解通常能带来视力上的提高, 然而一些患者在 ME 缓解后视力提高却非常有限, 这种视力恢复的差异可能和中央凹光感受器层的受损情况有关^[21]。很多研究报道过椭圆体带的完整性和 BRVO 继发 ME 患者良好的视力预后有关^[22-24], 我们的研究也提示了这种关联。另外, 研究中缺血性 BRVOME 患者没有表现出更差的视力预后, 这和 Çakmak 等^[25]的结果一致。

我们的研究尚存在很多不足, 首先研究样本量较小、随访时间较短; 其次, 没有采用早期糖尿病视网膜病变治疗研究 (ETDRS) 视力表测量 BCVA, 这导致我们难以观察到 BCVA 的细微改变。在未来需要更大样本量的随机对照研究进一步探索两种方案长期的治疗效果。总而言之, 我们认为康柏西普 1+PRN 和 3+PRN 方案治疗 BRVO 继发 ME 在短期内可以取得类似的疗效, 但是平均注药次数没有统计学差异。另外, 年龄、病程、基线 BCVA 和椭圆体带的完整性与良好的视力预后有关。

参考文献

- 1 Moon BG, Cho AR, Kim YN, et al. Predictors of refractory macular edema after branch retinal vein occlusion following intravitreal bevacizumab. *Retina* 2018;38(6):1166-1174
- 2 Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Branch retinal artery occlusion: natural history of visual outcome. *Ophthalmology* 2009;116(6):1188-1194
- 3 Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res* 2014;41:1-25
- 4 Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence - based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1094-1101
- 5 Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):256-261
- 6 Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2008;22(1):42-48
- 7 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular edema and central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2010;88(6):646-651
- 8 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009;116(1):87-93
- 9 Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, et al. Vascular endothelial

- growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120(4):795-802
- 10 Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. BRAVO Investigators: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion; six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1102-1112
- 11 Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion; 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(8):1594-1602
- 12 Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Individualized stabilization criteria - driven ranibizumab versus laser in branch retinal vein occlusion; six-month results of BRIGHTER. *Ophthalmology* 2016;123(6):1332-1344
- 13 Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion; 24-Month Results of the BRIGHTER Study. *Ophthalmology* 2017;124(12):1778-1787
- 14 Sun Z, Zhou H, Lin B, et al. Efficacy and safety of intravitreal conbercept injections in macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Retina* 2017;37(9):1723-1730
- 15 Miwa Y, Muraoka Y, Osaka R, et al. Ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion one initial injection versus three monthly injections. *Retina* 2017;37(4):702-709
- 16 Alper BH, Çakır A, Özturan ŞG, et al. Comparison of one and three initial monthly intravitreal ranibizumab injection in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2018;11(9):1534-1538
- 17 Ito Y, Saishin Y, Sawada O, et al. Comparison of single injection and three monthly injections of intravitreal bevacizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2015;9:175-180
- 18 Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, et al. Initial dose of three monthly intravitreal injections versus PRN intravitreal injections of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Biomed Res Int* 2013;2013:209735
- 19 Kim SJ, Yoon YK, Kim HK, et al. Baseline Predictors of Visual Acuity and Retinal Thickness in Patients with Retinal Vein Occlusion. *J Korean Med Sci* 2015;30(4):475-482
- 20 Ip MS, Oden NL, Scott IU, et al. SCORE Study report 3; study design and baseline characteristics. *Ophthalmology* 2009;116(9):1770-1777
- 21 Murakami T, Tsujikawa A, Ohta M, et al. Photoreceptor status after resolved macular edema in branch retinal vein occlusion treated with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):171-173
- 22 Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2011;89(1):e35-40
- 23 Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2007;91(12):1644-1649
- 24 马丹丹, 曹凯, 肖媛媛. 预测视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿抗 VEGF 治疗后视力的形态学指标分析. *眼科* 2018;27(2):38-42
- 25 Çakmak HB, Arikan Yorgun M, Toklu Y, et al. Intravitreal PRN ranibizumab treatment for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Turk J Med Sci* 2017;47(1):40-46