

康柏西普两种给药方案治疗息肉样脉络膜血管病变的疗效比较

廖周鹏,哈少平,虎学军,刘海军

引用:廖周鹏,哈少平,虎学军,等. 康柏西普两种给药方案治疗息肉样脉络膜血管病变的疗效比较. 国际眼科杂志 2020;20(3):566-570

基金项目:2015年宁夏科技支撑计划(No.2015BY080)

作者单位:(750002)中国宁夏回族自治区银川市,宁夏回族自治区人民医院 宁夏眼科医院 西北民族大学第一附属医院 宁夏致盲性眼病临床医学研究中心

作者简介:廖周鹏,毕业于陕西中医药大学,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病学。

通讯作者:哈少平,毕业于宁夏医科大学,主任医师,硕士生导师,研究方向:青光眼、眼底病学. hashaping@163.com

收稿日期:2019-08-24 修回日期:2020-02-17

摘要

目的:观察康柏西普不同给药方案治疗息肉样脉络膜血管病变(PCV)的效果。

方法:将21例符合入组条件的,就诊于我院的PCV患者随机分为两组,A组:3+Q12W方案(固定给药组),9例9眼,连续3次每4wk玻璃体腔注射0.5mg康柏西普眼用注射液,之后每12wk给药1次;B组:3+TAE方案(延长给药组),12例12眼,连续3次每4wk玻璃体腔注射0.5mg康柏西普眼用注射液,之后根据每次访视评估结果确定下次给药的时间,至下一次访视/治疗间隔最短4wk,最长不超过12wk。分别于治疗12、48wk时比较两组最佳矫正视力(BCVA)及中心视网膜厚度(CRT)及给药的次数。

结果:治疗12、48wk时固定给药组的BCVA分别为74.78±11.23、74.67±13.94个字母,分别比治疗前提高了7.00±4.21、6.89±4.48个字母;在治疗12、48wk时延长给药组BCVA分别为77.83±5.46、77.58±8.59个字母,分别比治疗前提高了8.75±7.54、8.50±5.60个字母。注射后12、48wk固定给药组黄斑CRT分别为276.33±44.34、240.56±40.11μm,分别比治疗前下降了43.22±42.21、79.00±53.64μm;注射后第12、48wk延长给药组黄斑CRT分别为271.58±63.08、241.00±43.91μm,分别比治疗前下降了57.42±45.33、88.00±61.16μm。固定给药组和延长给药组球内注射康柏西普次数分别为6.00±0.00、7.75±1.14次。

结论:两种康柏西普给药方案均可以减轻PCV患者CRT,提高视力,固定给药组球内注射的次数少于延长给药组。

关键词:康柏西普;息肉样脉络膜血管病变;最佳矫正视力;中心视网膜厚度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.38

Comparison of the efficacy of two Conbercept regimens in the treatment of polypoid choroidal angiopathy

Zhou-Peng Liao, Shao-Ping Ha, Xue-Jun Hu, Hai-Jun Liu

Foundation item: 2015 Ningxia Technology Support Plan (No. 2015BY080)

Ningxia Eye Hospital, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region; First Affiliated Hospital of Northwest University for Nationalities; Ningxia Clinical Research Center on Diseases of Blindness in Eye, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Shao-Ping Ha. Ningxia Eye Hospital; People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region; First Affiliated Hospital of Northwest University for Nationalities; Ningxia Clinical Research Center on Diseases of Blindness in Eye, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China. hashaping@163.com

Received:2019-08-24 Accepted:2019-02-17

Abstract

• **AIM:** To observe the efficacy of two conbercept regimens in the treatment of polypoid choroidal angiopathy.

• **METHODS:** Twenty - one patients with polypoidal choroidal vasculopathy who met the inclusion criteria and were treated in our hospital were randomly divided into two groups. The group A (9 patients and 9 eyes) was treated with 3+Q12W scheme, namely, 0.5mg conbercept ophthalmic injection was intravitreally injected every 4wk for 3 consecutive times, and then 1 time every 12wk. In the group B (12 patients and 12 eyes), 3+TAE scheme was carried out, that is 0.5mg conbercept ophthalmic injection was intravitreally injected every 4wks for 3 consecutive times. The time of next injection was determined according to the evaluation results of each visit. The interval to the next visit/treatment was \geq 4wk and \leq 12wk. The best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and the frequency of injection were compared between the two groups at 12 and 48wk after treatment, respectively.

• **RESULTS:** BCVA of the group A was 74.78±11.23 letters and 74.67±13.94 letters at 12 and 48wk after treatment, which increased by 7.00±4.21 letters and 6.89±4.48 letters at the baseline before treatment, respectively. BCVA in the group B was 77.83±5.46 letters and 77.58±8.59 letters

respectively at 12 and 48wk after treatment, which were 8.75 ± 7.54 letters and 8.50 ± 5.60 letters higher than the baseline before treatment. At the 12 and 48wk after injection, the average CRT in the group A was $276.33 \pm 44.34 \mu\text{m}$ and $240.56 \pm 40.11 \mu\text{m}$, respectively, which were $43.22 \pm 42.21 \mu\text{m}$ and $79.00 \pm 53.64 \mu\text{m}$ lower than the baseline before treatment. At the 12 and 48wk after injection, the average CRT in the group B was $271.58 \pm 63.08 \mu\text{m}$ and $241.00 \pm 43.91 \mu\text{m}$, which were $57.42 \pm 45.33 \mu\text{m}$ and $88.00 \pm 61.16 \mu\text{m}$ lower than the baseline before treatment, respectively. The average times of intravitreal injection of conbercept were 6.00 ± 0.00 and 7.75 ± 1.14 times in the 3+Q12W group and the 3+TAE group, respectively.

• **CONCLUSION:** Two different regimens of conbercept could reduce the CRT and improve the visual acuity of the patients with polypoidal choroidal vasculopathy. And the times of intravitreal injection in the 3 + Q12W administration group were less than those in the 3+TAE administration group.

• **KEYWORDS:** conbercept; polypoid choroidal vasculopathy; best corrected visual acuity; central retinal thickness

Citation: Liao ZP, Ha SP, Hu XJ, *et al.* Comparison of the efficacy of two Conbercept regimens in the treatment of polypoid choroidal angiopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(3):566-570

0 引言

息肉状脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 是以异常扩张的分支状脉络膜血管网 (branching vascular network, BVN) 及其末端的息肉状脉络膜血管扩张为特征的一种疾病, 于 1982 年由 Yannuzzi 等^[1] 在黄斑协会会议首先提出。PCV 是一种不可逆性的致盲性眼病, 较多见于亚洲人群, 既往文献报道在中国人群中的发病率为 $0.3\% \pm 0.1\%$ ^[2]。鉴于 PCV 总体预后较差, 应该对有症状的患者进行积极干预。但目前尚无广泛接受和有效的治疗 PCV 的方法。应用热激光凝 (thermal laser photocoagulation)、光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)、玻璃体内注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 或曲安奈德 (triamcinolone acetate)、气置置换 (pneumatic displacement of blood) 治疗 PCV 及其相关渗出。其中, PDT 是应用最广泛的治疗方法之一, 因为大多数使用 PDT 单纯治疗 PCV 的研究都报告了良好的短期至中期疗效, 视力稳定或改善, 息肉消退率为 $80\% \sim 95\%$ ^[3]。但 PDT 在阻断 BVN^[4] 方面效果不佳。平均最佳矫正视力 (BCVA) 通常低于基线, 在 PDT 单药开始后 3a 或 5a 的复发率为 $59\% \sim 79\%$ ^[5]。此外, 还报告了 PDT 后的几种严重并发症, 如视网膜下大出血、视网膜色素上皮撕裂和视网膜萎缩。各种研究发现, 单用抗血管内皮生长因子 (VEGF) 可减少视网膜下液, 并使视力稳定^[6]。目前国内外有很多关于抗 VEGF 药物如贝伐单抗、雷珠单抗有效治疗 PCV 的文献报道^[7], 但这些抗 VEGF 药物作用靶点单一, 作用时间短。而我国自主研发的抗 VEGF 药物康柏西普具有多靶点、强亲和力、作用时间长等优点^[8-9], 但有关康柏西普治疗 PCV 的疗效和安全性及

具体给药方案的报道却不多。因此, 现将我院一组 PCV 患者采用玻璃体内注射康柏西普不同给药方案治疗效果的观察结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2016-05/2017-12 在我院眼科确诊为 PCV 的 21 例患者为研究对象, 其中男 10 例 10 眼, 女 11 例 11 眼, 年龄 $47 \sim 80$ (63.07 ± 7.60) 岁。病程 $1 \sim 24$ (平均 10.5 ± 4.3) mo。所有患者均行 BCVA 检查、眼底彩色照相、荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA)、光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)。BCVA 检查采用早期治疗糖尿病性视网膜病变的研究视力表 (ETDRS Chart) 4m 距离进行检查。患者随机分为两组, A 组: 3+Q12W 方案 (固定给药组), 9 例 9 眼, 连续 3 次每 4wk 玻璃体腔注射 0.5mg 康柏西普眼用注射液, 之后每 12wk 给药 1 次; B 组: 3+TAE 方案 (延迟给药组), 12 例 12 眼, 连续 3 次每 4wk 玻璃体腔注射 0.5mg 康柏西普眼用注射液, 之后根据每次访视评估结果确定下次给药的时间, 至下一次访视/治疗间隔最短 4wk, 最长不超过 12wk。本研究已获得本院医学伦理委员会的批准。

1.1.1 纳入标准 (1) 签署知情同意书后, 并且愿意按照试验所规定的时间进行随访。(2) 眼底检查可见视网膜下橘黄色病灶;(3) FFA 检查早期黄斑区及视乳头旁有簇状斑点样强荧光, 造影过程中可见荧光渗漏, 晚期呈片状强荧光或轻度渗漏;(4) ICGA 检查显示黄斑区可见特征性的血管瘤样扩张的息肉样病灶, 伴有或不伴有分支的异常脉络膜血管网;(5) OCT 显示视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层呈高而窄像手指样的突起, 其下或 RPE 光带可见结节状改变。

1.1.2 排除标准 (1) 渗出型年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、病理性近视、血管样条纹、视网膜色素上皮撕裂, 黄斑裂孔及中心性浆液性脉络膜视网膜病变等;(2) 既往或现患无法控制的青光眼或接受青光眼滤过手术者;(3) 白内障严重影响观察眼底者;(4) 眼部有活动性感染如睑缘炎、感染性结膜炎、角膜炎及巩膜炎等;(5) 接受过其他治疗手段的, 如手术、光动力疗法及视网膜激光凝等;(6) 血糖及血压控制不理想的糖尿病及高血压患者;(7) 有强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮及白塞氏等全身性免疫疾病者。

1.2 方法 患者注射前 3d 用 5g/L 左氧氟沙星眼液滴眼, 每天 4 次, 告知手术目的、风险及相关注意事项并签署手术同意书。术前常规冲洗泪道。患眼常规消毒铺巾, 丙美卡因眼液术眼表面麻醉 1 次, 稀释碘伏结膜囊停留 30s 消毒, 平衡盐溶液冲洗结膜囊, 选择颞上角角膜缘 4.0mm (有晶状体眼) 或 3.5mm (无晶状体或人工晶状体眼) 处睫状体平坦部垂直进针, 玻璃体内注射康柏西普 0.5mg, 术毕消毒棉棒轻压针口, 观察有无光感及眼压变化, 如患者诉无光感或眼压较高则需前房穿刺放出少许房水 (约 0.05mL) 降眼压。术后妥布霉素眼膏包眼。治疗后第 2d 术眼 5g/L 左氧氟沙星眼液继续滴眼, 每天 4 次, 连续 3d。开始治疗每月 1 次, 连续 3mo。以后根据不同的要求进行随访和重复治疗, 每次随访采用治疗前相同设备及方法进行视力相关指标检查。延长给药组出现以下任一情况时重复注射: 中央视网膜厚度增加 $100 \mu\text{m}$ 或以上; 视力下降

表1 固定给药组和延长给药组治疗前后 BCVA 变化

($\bar{x} \pm s$, 字母数)

组别	基线	治疗 12wk	治疗 48wk	Sum
固定给药组	67.78±12.07	74.78±11.23	74.67±13.94	72.41±12.43
延长给药组	69.08±8.48	77.83±5.46	77.58±8.59	74.83±8.49
Sum	68.52±9.91	76.52±8.32	76.33±10.97	73.79±10.34
<i>t</i>	0.292	0.752	0.593	0.341
<i>P</i>	0.774	0.468	0.560	0.566

表2 固定给药组和延长给药组治疗前后 CRT 变化

($\bar{x} \pm s$, μm)

组别	基线	治疗 12wk	治疗 48wk	Sum
固定给药组	319.56±29.12	276.33±44.34	240.56±40.11	278.81±49.45
延长给药组	329.00±55.13	271.58±63.08	241.00±43.91	280.53±64.66
Sum	324.95±45.09	273.62±54.62	240.81±41.28	279.79±58.19
<i>t</i>	0.466	0.192	0.024	0.010
<i>P</i>	0.647	0.849	0.981	0.922

≥5 个字母或自觉视力下降;OCT 检查显示新的、复发的或持续的视网膜下或视网膜内积液存在;黄斑区有新的新生血管病灶;FFA 和(或)吲哚菁绿血管造影(ICGA)检查显示 PCV 病灶渗漏增加或有新的病灶出现。

分析比较治疗 12、48wk 与治疗前 BCVA、中心视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)的变化及注射次数等情况。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS19.0 进行分析。计量资料用均数±标准差表示,采用重复测量数据方差分析对治疗前后 BCVA、CRT 数据进行统计学分析。两组注射次数均值比较,采用独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BCVA 的变化 固定给药组治疗后 12、48wk BCVA 分别为 74.78±11.23、74.67±13.94 个字母,较治疗前基线提高了 7.00±4.21、6.89±4.48 个字母,延长给药组治疗后 12、48wk BCVA 分别为 77.83±5.46、77.58±8.59 个字母,较治疗前基线提高了 8.75±7.54、8.50±5.60 个字母(图 1)。重复测量数据方差分析的统计结果表明,测定时间主效应有统计学意义($F_{\text{时间}} = 26.61, P_{\text{时间}} < 0.01$),不同测定时间 BCVA 不同;处理组间主效应分析无统计学意义($F_{\text{组间}} = 0.341, P_{\text{组间}} > 0.05$),组间无差异;测量时间和治疗方法交互分析($F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 0.31, P_{\text{时间} \times \text{组别}} > 0.05$),无交互作用(表 1)。固定给药组基线 BCVA 与 12、48wk 比较,差异均有统计学意义($P = 0.01, < 0.01$),12wk BCVA 与 48wk 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。延长给药组基线 BCVA 与 12、48wk 比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),12wk BCVA 与 48wk 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后 CRT 的变化 固定给药组治疗后 12、48wk CRT 分别为 276.33±44.34、240.56±40.11 μm ,较治疗前基线降低了 43.22±42.21、79.00±53.64 μm 。延长给药组治疗后 12、48wk CRT 分别为 271.58±63.08、241.00±43.91 μm ,较治疗前基线降低了 57.42±45.33、88.00±61.16 μm (图 2)。测定时间主效应分析有统计学意义($F_{\text{时间}} = 30.06, P_{\text{时间}} < 0.01$),不同测定时间 CRT 不同;处理组间主效应分析无统计学意义($F_{\text{组间}} = 0.01, P_{\text{组间}} > 0.05$),组间无差异;测量时间和治疗方法交互分析

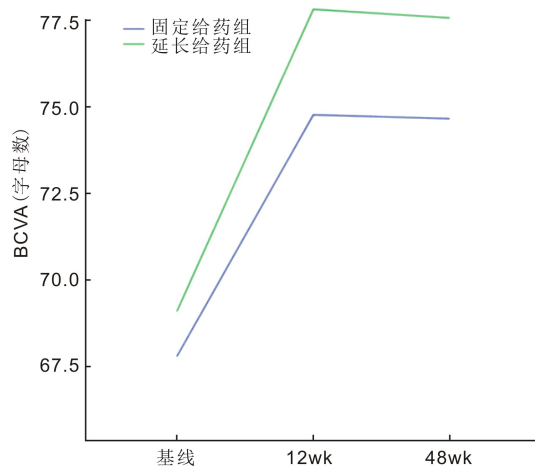


图1 从基线到 48wk 两组 BCVA 均值的变化趋势。

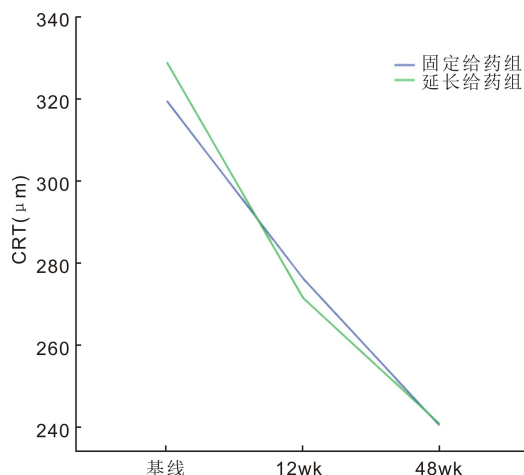


图2 从基线到 48wk 两组 CRT 均值的变化趋势。

($F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 0.22, P_{\text{时间} \times \text{组别}} > 0.05$),无交互作用(表 2)。固定给药组基线 CRT 与 12、48wk 比较,差异均有统计学意义($P = 0.03, < 0.01$),12wk CRT 与 48wk 比较,差异无统计学意义($P = 0.07$);延长给药组基线 CRT 与 12、48wk 比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),12wk CRT 与 48wk 比较,差异无统计学意义($P = 0.08$)。

2.3 两组患者注射次数 两组患者球内注射康柏西普次数为 7.00±1.23 次。固定给药组和延长给药组平均球内

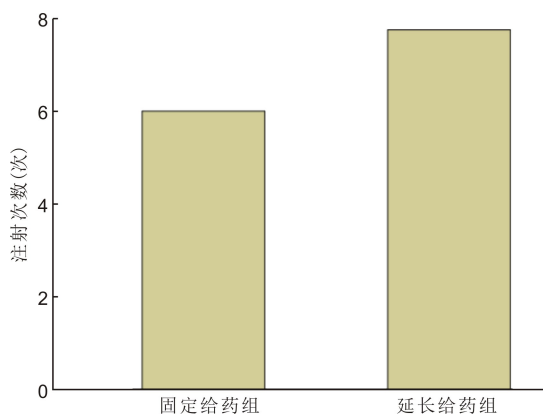


图3 固定给药组和延长给药组注射次数比较。

注射康柏西普次数分别为 6.00 ± 0.00 、 7.75 ± 1.14 次, 差异有统计学意义 ($t = 5.326, P < 0.01$, 图3)。

2.4 不良反应 治疗完毕时, 2 例患者主诉术眼异物感, 疼痛明显, 打开敷料检查发现角膜上皮部分擦伤, 给予小牛血去蛋白提取物眼用凝胶点眼包眼 1d 后症状消失, 3 眼出现注射部位球结膜下小片状出血, 1wk 后随访时基本吸收。使用该药后未出现玻璃体积血、视网膜脱离及与药物相关的眼内炎等严重不良反应。

3 讨论

PCV 代表着新生血管性年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 的一种亚型还是一种独立的疾病一直争论不定。PCV 是以 BVN 末端息肉样扩张灶 (Polyps) 为特征的, ICGA 显示为特征性的血管瘤样扩张的结构和 (或) 异常的分支血管网。OCT 表现为双层征 (Double-layer-Signer 征)^[10]。PCV 病灶 (Polyps+BVN) 可见于视盘旁、黄斑区, 甚至眼底周边部, 可导致反复发生的黄斑区浆液性或出血性 RPE 脱离 (pigment epithelial detachment, PED) 或神经上皮脱离、视网膜下渗出、视网膜下出血, 最终发生脉络膜视网膜萎缩, 伴或不伴纤维瘢痕形成, 中心视力丧失^[11]。我国 PCV 的致盲率高达 30%, 诊断率仅为 10%^[12]。PCV 的发病率具有一定的种族和性别倾向, 黑种人和黄种人发病率高于白种人, 男性高于女性, 高发病年龄 60~70 岁。

关于 PCV 的治疗目前主要包括激光光凝治疗、PDT、抗血管内皮生长因子疗法及联合治疗。其中抗血管内皮生长因子治疗和光动力疗法被认为是最有效的方法。光动力疗法可使大部分息肉样病灶封闭, 但可引起视网膜下出血、视网膜色素上皮层撕裂和视网膜萎缩等并发症^[11]。而抗 VEGF 药物治疗可以促进视网膜下出血的吸收、提高视力及改善预后, 且治疗后并发出血的可能性很小。康柏西普为一种新的重组融合蛋白, 由 VEGFR1 免疫球蛋白样结构域 2、VEGFR2 免疫球蛋白样结构域 3、4 与人免疫球蛋白 Fc 片段经融合而成, 为 VEGF 诱捕受体可结合 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF), 有效抑制多种视网膜新生血管性疾病^[13]。一项由黎晓新教授牵头主持的 II 期临床试验 (AURORA 试验) 研究治疗湿性 ARMD 的 CNV 脉络膜血管病变, 接受治疗的患者视力较治疗前得到了大幅度的提高, OCT、FFA、ICG 等影像学检查显示眼底解剖学结构也能得到显著改善, 息肉样病变明显消退^[14]。国内也有较多关于康柏西普治疗 PCV 疗效的报道, 但并没有探索出一条治疗

PCV 安全、有效、性价比高的, 适合中国特色的治疗方案。

PCV 已成为视力损害的主要疾病之一。治疗方法不统一, 治疗费用昂贵, 对家庭和社会造成沉重的负担, 严重影响患者的生活质量。如果按目前雷珠单抗常规的治疗方案 3+Prn (初始 3mo 连续每月玻璃体内给药一次, 之后根据病情来决定是否继续注射治疗), 每年的费用大概 5 万元, 加上检查和交通费用大概 6 万元, 如果外出治疗大概 8 万元。2014 年拥有自主知识产权的抗 VEGF 新药康柏西普上市, 与国外上市的阿柏西普具有相似的分子结构, 在前期临床试验中, 在治疗湿性年龄相关性黄斑变性方面, 显示了良好的治疗效果, 价格比雷珠单抗优惠。在治疗 PCV 的患者方面, 康柏西普注射液具有相似的疗效, 我区地处内陆, 经济相对落后, 患者外出就诊相对不便, 如何能找到既能提高治愈率又能减少支出的治疗方案是我区眼科工作者的当务之急。

我们的研究显示: 两种不同的给药方案均可以有效治疗息肉样脉络膜血管病变。固定给药组和延长给药组患者在治疗 12wk 时 BCVA 提高较快, 两组患者在治疗 48wk 后视力提高的幅度较小, 治疗前后视力变化有统计学意义, 但组间比较差异无统计学意义。中心视网膜厚度方面的改变与视力的提高基本一致。在我们的研究中, 固定给药组和延长给药组在 48wk 内平均给药分别为 6.00 ± 0.00 、 7.75 ± 1.14 次, 两组间比较差异有统计学意义。这提示我们是否应该针对该疾病制订统一治疗方案, 探索一条在保证疗效的基础上, 尽可能地相对减少注射次数, 避免一些不良反应, 且能节省患者花费, 提高社会经济收益的治疗途径。通过此项研究我们探索出治疗 PCV 安全、有效、性价比高的, 适合中国特色的治疗方案, 尤其适合经济不发达地区的推广模式。

虽然玻璃体内注射治疗眼部疾病有着良好的疗效, 但其安全性亦不容忽视。其主要的并发症有角膜水肿、眼前段炎症反应、一过性眼压升高, 也有报道注射后视网膜色素上皮撕裂、玻璃体出血、眼内炎及心脑血管疾病和脑卒中等并发症发生^[15-16]。我们的研究中 2 例患者主诉术眼异物感, 疼痛明显, 打开敷料检查发现角膜上皮部分擦伤, 给予小牛血去蛋白提取物眼用凝胶点眼包眼 1d 后症状消失, 3 眼出现注射部位球结膜下小片状出血, 1wk 后随访时基本吸收。使用该药后未出现玻璃体积血、视网膜脱离及与药物相关的眼内炎和脑卒中等心脑血管严重不良反应。

综上所述, 本研究的结果证实玻璃体腔注射康柏西普治疗息肉样脉络膜血管病变安全有效, 但由于本研究样本量较小, 随访时间较短, 更长期的疗效和安全性需要进一步观察, 并且仅纳入了 BCVA 及中心视网膜厚度两项指标来判定疗效, 没有对病灶大小等其他方面进行对比分析, 这使得该研究具有一定的局限性。两种给药方案治疗 PCV 的远期疗效仍需大样本、多中心、长期随访的临床试验研究来探讨。

参考文献

- 1 Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPC). *Retina* 1990; 10: 1-8
- 2 Li Y, You QS, Wei WB, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in adult chinese: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121 (11): 2290-2291
- 3 Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, et al. Indocyanine green angiography:

guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;144:7-14

4 Lee WK, Lee PY, Lee SK. Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: vaso-occlusive effect on the branching vascular network and origin of recurrence. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:108-115

5 Kang HM, Kim YM, Koh HJ. Five-year follow-up results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;155:438-447

6 Yamashiro K, Tomita K, Tsujikawa A, et al. Factors associated with the response of age-related macular degeneration to intravitreal ranibizumab treatment. *Am J Ophthalmol* 2012;154:125-136

7 贾云琴, 宋艳萍. 特发性息肉样脉络膜血管病变的治疗研究进展. *中国实用眼科杂志* 2016;34(3):201-205

8 Yang X, Xu J, Wang R, et al. A Randomized Controlled Trial of Conbercept Pretreatment before Vitrectomy in Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol* 2016;2016:2473234

9 Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8:e70544

10 Tan CS. The Role of Optical Coherence Tomography Angiography in

Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(12):1316-1317

11 陈奇, 杨建军, 李敏. 息肉样脉络膜血管病变的诊治现状与进展. *国际眼科杂志* 2017;17(8):1457-1460

12 陆秉文, 吴星伟. 息肉样脉络膜血管病变的治疗研究进展. *中华眼底病杂志* 2014;30(3):322-325

13 Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747

14 Qu J, Cheng Y, Li X, et al. Efficacy of intravitreal injection of conbercept in polypoidal choroidal vasculopathy: Subgroup Analysis of the uroraStudy. *Retina* 2016;36:926-937

15 Cho HJ, Kim HS, Yoo SG, et al. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36:1851-1859

16 Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1144-1167