

不同方法治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效

白石

作者单位:(473000)中国河南省南阳市,南阳南石医院眼科
作者简介:白石,本科,主治医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病、
青光眼、白内障。
通讯作者:白石.2390365287@qq.com
收稿日期:2016-12-07 修回日期:2017-03-07

Efficacy of intravitreal ranibizumab or Conbercept combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion

Shi Bai

Department of Ophthalmology, Nanshi Hospital of Nanyang,
Nanyang 473000, Henan Province, China

Correspondence to: Shi Bai. Department of Ophthalmology, Nanshi
Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, Henan Province, China.
2390365287@qq.com

Received:2016-12-07 Accepted:2017-03-07

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy of intravitreal ranibizumab or conbercept combined with macular laser grid photocoagulation (MLG) for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

• **METHODS:** Totally 120 patients (120 eyes) with BRVO were randomized into three groups, 40 patients (40 eyes) in each group. Group A received MLG alone; Group B: intravitreal injection of ranibizumab 0.05mL/0.5mg; Group C: intravitreal injection of conbercept 0.05mL/0.5mg. MLG were performed in Group B and Group A at 1wk after injection. At 1mo after injection, all the patients were examined with fundus fluorescein angiography and optical coherence tomography, repeated injections were given if necessary. Repeated injection rate of Group B and C was compared after a six-month follow-up. before and at 1wk, 1, 3, 6mo after treatment, best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) of the two groups were analyzed.

• **RESULTS:** In Group B, there were 4 eyes with 2 consecutive injections, 7 eyes with 3 consecutive injections, and the repeated injection rate was 27.5%. Patients in Group C received injection only once. The repeated injection rate of Group B was higher than that of Group C with significant difference ($P<0.05$). BCVA of the three groups were improved after treatment, CMT was less than those before treatment. BCVA of Group B and C after treatment was better than those of Group A and CMT was less. BCVA of Group C was better than that of Group

B, and CMT was less without significant difference ($P>0.05$). After the follow-up, there were no significant adverse reactions in three groups. The recurrence rate of group A was 25%, no recurrence in Group B and C and the difference was statistically significant ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal ranibizumab or Conbercept combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion is effective. But injection times of Conbercept is less.

• **KEYWORDS:** branch retinal vein occlusion; macular edema; Conbercept; ranibizumab; grid pattern photocoagulation

Citation: Bai S. Efficacy of intravitreal ranibizumab or Conbercept combined with laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(4):648-651

摘要

目的:观察玻璃体腔注射康柏西普与雷珠单抗联合黄斑区格栅样激光光凝(macular laser grid photocoagulation, MLG)治疗视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)继发黄斑水肿(macular edema, ME)的疗效。

方法:按照计算机产生随机数将BRVO继发ME患者120例120眼分为3组,各40例40眼,A组:单纯行MLG;B组:玻璃体腔注射雷珠单抗(0.05mL/0.5mg)1wk后给予MLG治疗;C组:玻璃体腔注射康柏西普(0.05mL/0.5mg)1wk后给予MLG治疗。三组治疗后1mo根据复查FFA、OCT结果对效果不佳患者可重复注射药物。随访6mo,对比B组和C组重复注射率。观察各组治疗前及治疗后1wk,1、3、6mo最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)结果,统计各组并发症。

结果:B组患者连续注射雷珠单抗2次者4眼,连续注射3次者7眼,重复注射率27.5%,C组均注射1次,B组重复注射率比C组高,差异有统计学意义($P<0.05$);三组患者治疗后BCVA较治疗前均得到提高,CMT均较治疗前变薄,但B组和C组治疗后BCVA均高于A组,且CMT低于A组。另外,治疗后C组BCVA高于B组,CMT低于B组,但B组和C组BCVA和CMT比较差异无统计学意义($P>0.05$);直至随访结束,三组患者均无明显不良反应,B组与C组患者均未复发,A组复发率25%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论:玻璃体腔注射康柏西普与雷珠单抗联合激光光凝治疗BRVO继发ME疗效均佳,但康柏西普联合激光治疗注射次数相对较少。

关键词:视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;康柏西普;雷珠单抗;格栅样光凝疗法

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.14

引用: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

0 引言

视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)为视网膜血管常见疾病,以颞上象限多发,黄斑水肿(macular edema, ME)为常见并发症,也是引起 BRVO 阻塞患者视力下降的主因^[1-3]。在治疗上,黄斑区格栅样激光光凝(macular laser grid photocoagulation, MLG)疗法被认为是视网膜静脉阻塞继发 ME 的标准治疗方法,糖皮质激素也取得较好疗效,但前者对顽固性 ME 的视力改善不佳,后者术后并发症对其临床推广应用产生了限制。另外,如激光脉络膜视网膜静脉吻合术(choroid retinal vein anastomosis, CRVA)、剥除或不剥除视网膜内界膜的玻璃体切除术等新方法也因其疗效的不确切、并发症多而未得到推广应用。近年来,联合治疗较为推崇,激光光凝联合应用抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物逐步被关注,其中,雷珠单抗与康柏西普均取得较好疗效,从而被逐步推广^[4],其作为新药疗效比较,临床相关报道较少。因此,本研究对收治的 BRVO 继发 ME 患者分别采用两种药物联合激光治疗进行疗效对比,旨在为临床用药选择提供依据,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2015-01/2016-01 我院接受诊治的 BRVO 继发 ME 患者 120 例 120 眼,其中男 65 例 65 眼,女 55 例 55 眼;年龄 43~75(平均 62.3±9.6)岁;病程 2~12(平均 9.8±2.5)mo;黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)310.9~760.3(平均 505.4±130.0)μm。按照计算机产生随机数分三组,各 40 例 40 眼,三组性别构成比、年龄、病程、治疗前 CMT、BCVA 等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。诊断依据光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼底照相、眼压等检查确诊^[5]。纳入标准:患者主诉视力下降,确诊后首次治疗;无眼内、外注药史;病程>2mo;散瞳眼底照相可见黄斑区水肿,视网膜静脉迂曲扩张、出血,或伴渗出、棉绒斑;OCT:黄斑区水肿,中心凹曲线消失, CMT 弥漫性增加, >225μm; FFA 示:黄斑区拱环结构破坏,黄斑中心凹弥漫性荧光素渗漏;患者均自愿签署知情同意书,并对疾病治疗有所了解,通过我院伦理委员会批准,积极配合完成随访。排除标准:有青光眼病及家族史,或合并其他影响视力的眼部疾病;合并严重心、脑、肾等重要脏器损伤;对抗 VEGF 药物过敏患者或严重过敏体质者;既往行玻璃体内注射、格栅样激光光凝治疗以及应用过抗 VEGF 药物的患者;眼压异常者。

1.2 方法 A 组单纯行 MLG 治疗。视网膜激光光凝通过黄斑镜,距黄斑中心凹 500μm 外行“C”形格栅样光凝。使用美国 Lumenis 科医人 532nm 激光机,激光参数:功率 80~100mW,光斑直径 100μm,曝光时间 0.1~0.2s, I~II 级光斑,间隔 1 个光斑直径。黄斑区拱环结构以外区域依据无灌注区及新生血管的情况适当调整激光功率、光斑直径以及曝光时间,照射部位 II~III 级光斑。

B 组:注射雷珠单抗前 3d,左氧氟沙星眼液滴眼(每 6h 1 次)。注射前 5min 表面麻醉,1mL 针管(27 号针头)抽取雷珠单抗注射液 0.05mL/0.5mg,于角膜缘后 4mm 处巩膜面进针将液体注入玻璃体腔。注入完毕后无菌湿棉签按压注射点 1min,涂氧氟沙星眼膏并包扎患眼,嘱患者平卧 2h,应用抗生素滴眼液。在第 1 次注射 1wk 后根据 FFA、OCT 结果行 MLG,仪器及操作方法同 A 组。

C 组:术前用药、麻醉方法同 B 组,使用专用抽吸针头(29G 1mL 注射器)取康柏西普眼用注射液 0.05mL/0.5mg,更换注射器(30G)针头,避开血管,在角膜缘后 4mm 处巩膜面进针将液体注入玻璃体腔。注入完毕后无菌湿棉签按压注射点 1min,涂氧氟沙星眼膏并包扎患眼,嘱患者平卧 2h,术后应用抗生素滴眼液,1wk 后根据 FFA、OCT 结果给予 MLG 治疗(操作同 A 组)。

观察指标:治疗前后采用同一方法和设备对患眼进行检查。共随访 6mo,两组患者根据复查 FFA、OCT 结果,对 ME 无明显减轻或复发(CMT>225μm 或 CMT 增厚>100μm)的患者重复注射药物,注意间隔 1mo,若复查 FFA 提示视网膜有新的无灌注区,则再次补充 MLG 治疗,重复注射药物的厂家、规格及使用剂量与首次相同,对比两组重复注射率(即药物注射>2 次患者例数占各组总例数百分比)。另外,对比观察治疗前及治疗后 1wk、1、3、6mo BCVA、CMT 结果,统计各组不良事件发生情况及复发率。

统计学分析:使用 SPSS13.0 软件包,各组 BCVA、CMT 等计量资料采用均数±标准差形式统计,并采用重复测量数据的方差分析,重复注射率、复发率、不良事件发生率等计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 B 组和 C 组玻璃体腔内注射次数比较 B 组患者注射雷珠单抗 2 次者 4 眼,注射 3 次者 7 眼,注射期间均间隔 1mo。C 组患者均注射 1 次,未进行重复注射康柏西普眼用注射液。B 组重复注射率(27.5%, 11/40)高于 C 组(0),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组和 C 组患者均联合 MLG 治疗,治疗后 3、6mo 经复查 FFA 均未补充 MLG 治疗。

2.2 三组患者治疗前后 BCVA 检查结果 治疗后 1wk、1、3、6mo: A 组 BCVA 均低于 B 组和 C 组(A 组与 B 组、C 组: $F_{1wk}=3.24, 5.26, F_{1mo}=8.94, 8.63, F_{3mo}=5.27, 6.52, F_{6mo}=6.25, 6.10, P$ 均<0.05)。虽然 C 组治疗后 BCVA 高于 B 组,但两组治疗后差异无统计学意义(C 组与 B 组: $F_{1wk}=1.98, F_{1mo}=2.35, F_{3mo}=0.92, F_{6mo}=0.58, P$ 均>0.05)。3 组治疗后 BCVA 均得到提高,各组治疗后 1wk、1、3、6mo 分别与治疗前比较差异均有统计学意义(A 组: $F_{1wk, 1, 3, 6mo}=4.16 \sim 15.56$, B 组: $F_{1wk, 1, 3, 6mo}=9.76 \sim 23.48$, C 组: $F_{1wk, 1, 3, 6mo}=9.04 \sim 19.93, P$ 均<0.05),见表 1。

2.3 三组患者治疗前后 CMT 检查结果 3 组治疗后 CMT 均变薄,与治疗前比较, B 组和 C 组改善明显,差异有统计学意义(B 组: $F_{1wk, 1, 3, 6mo}=9.65 \sim 10.79$, C 组: $F_{1wk, 1, 3, 6mo}=11.71 \sim 12.28, P<0.05$), A 组治疗后 1wk、6mo 与治疗前差异无统计学意义($F_{1wk, 6mo}=3.40, 2.53, P>0.05$);治疗后 1wk、1、3、6mo: A 组 CMT 结果均高于 B 组和 C 组($F_{1wk}=7.78, 8.49, F_{1mo}=4.54, 6.13, F_{3mo}=4.38, 4.96, F_{6mo}=9.89, 10.70, P$ 均<0.05),虽然 C 组治疗后 CMT 低于 B 组,但两组

表1 三组患者治疗前后 BCVA 比较

分组	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
A 组	40	0.11±0.02	0.16±0.06	0.22±0.04	0.19±0.12	0.19±0.10
B 组	40	0.09±0.04	0.20±0.05	0.30±0.04	0.35±0.15	0.42±0.21
C 组	40	0.09±0.03	0.22±0.04	0.33±0.07	0.38±0.14	0.45±0.25

注:A组:单纯行 MLG;B组:玻璃体腔注射雷珠单抗(0.05mL/0.5mg)1wk 后给予 MLG 治疗;C组:玻璃体腔注射康柏西普(0.05mL/0.5mg)1wk 后给予 MLG 治疗。

表2 三组患者治疗前后 CMT 比较

分组	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
A 组	40	505.4±129.7	410.5±119.5	338.4±101.6	320.3±110.2	439.2±102.3
B 组	40	500.7±134.0	210.3±110.6	224.7±121.4	211.5±112.0	215.2±100.2
C 组	40	510.2±126.2	201.0±100.4	200.1±100.2	196.4±113.1	190.2±105.8

注:A组:单纯行 MLG;B组:玻璃体腔注射雷珠单抗(0.05mL/0.5mg)1wk 后给予 MLG 治疗;C组:玻璃体腔注射康柏西普(0.05mL/0.5mg)1wk 后给予 MLG 治疗。

治疗后 CMT 差异无统计学意义 ($F_{1wk} = 0.39, F_{1mo} = 0.99, F_{3mo} = 0.60, F_{6mo} = 1.09, P$ 均 > 0.05), 见表 2。

2.4 三组患者复发率和并发症比较 随访 6mo 结束, A 组经 FFA、OCT 等检查, 10 眼复发, 复发率 25%, 其他两组未见复发, 三组复发率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察期间三组患者均未发生眼内炎症、飞蚊症、结膜下出血、一过性眼压增高等不良反应。

3 讨论

BRVO 较中央静脉阻塞多见, 患病机制尚不明确, 可能由动脉血供不足、静脉管壁受损、血流动力学异常、动静脉交叉处动脉管壁增厚、压迫静脉所引起。由于阻塞部位多发生在动静脉交叉处, 因此, 主要原因可能是硬化的小动脉压迫共同鞘膜内的视网膜静脉, 从而引发静脉内血液湍流, 血管内皮细胞发生损伤后引发血栓形成, 进而造成血管阻塞。另外, 也可由血管炎症等原因引起。其并发症多样, 如 ME、玻璃体出血、青光眼以及视网膜新生血管等, 其中以 ME 多见。ME 是指黄斑部位细胞外的液体积聚, 包括黄斑囊样水肿及不定型黄斑水肿, 为血-视网膜内、外屏障功能损害后液体渗漏引起的细胞外水肿, 其患病机制仍需不断研究探索。

MLG 疗法主要通过激光的热效应降低病变区域视网膜耗氧量, 改善黄斑区血液循环, 从而调整病变区缺血缺氧情况, 且可减少血液回流, 达到缓解 ME 作用, 是 BRVO 继发 ME 的主要治疗方法, 但对顽固性 ME 视力改善不理想^[6]。MLG 联合抗 VEGF 治疗具有互补或协同作用, 可减少并发症及反复治疗次数, 且临床证实药物联合激光较单一用药更具显著疗效^[7]。本研究中, 单一激光治疗的 A 组疗效差于联合用药组 (B 组和 C 组), B 组和 C 组治疗后 1wk, 1, 3, 6mo 检查 BCVA 结果均高于 A 组, 且 CMT 均低于 A 组。A 组复发率也较高, 达 25%, 可能因为 MLG 仅封闭了病变血管, 减轻了黄斑水肿所引发的视力减退或丧失, 但对于视网膜明显增厚的黄斑水肿效果不佳, 随着病程进展, 顽固性病变更易复发。因此, 我们认为 MLG 联合抗 VEGF 药物效果更佳。这与曹薇等^[8]研究结论相同, 其研究比较玻璃体内雷珠单抗单次注射联合 MLG 与单独 MLG 治疗 BRVO 引起的 ME 的疗效, 结果显示联合治疗的患者治疗后与治疗前基线视力差异显著, 而单纯 MLG 患

者无显著差异, 且治疗后 12mo BCVA 与治疗前比较, BCVA (LogMAR) 提高 0.3 以上者; 单纯 MLG 治疗的患者仅占 25%, 联合治疗的患者占 65%, 治疗后 12mo, 联合治疗患者 CMT 下降优于单纯 MLG 患者。再次证实联合治疗 BRVO 引起的 ME 较单独 MLG 疗效更好。

在联合药物的选择上, 本研究选择抗 VEGF 药物。主要因为 ME 是 BRVO 患者视力下降的主要原因, 为血-视网膜内、外屏障功能损害后液体渗漏引起的细胞外水肿。而视网膜屏障功能的损坏又与缺血状态下的一部分内源性细胞因子的释放存在相关性, 其中包括 VEGF^[9]。抗 VEGF 药物竞争性抑制 VEGF 与受体结合, 遏制了血管渗漏及新生血管形成, 达到抑制 ME 的目的, 1wk 后行 MLG 又封闭了渗漏、扩张的毛细血管, 进而减轻视网膜水肿。目前已证实抗 VEGF 对视网膜静脉阻塞伴 ME 的发展具有关键调控作用^[10-11]。用于治疗视网膜静脉阻塞患者继发 ME 的抗 VEGF 药物分别为派加他尼、贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普。派加他尼只能维持视力, 不可提高视力。贝伐单抗主要用于结肠癌、肺癌、恶性胶质瘤, 但未批准用于治疗眼部视网膜静脉阻塞。雷珠单抗为第二代人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段, 视网膜穿透性好, 玻璃体内的生物利用度较高, 2006 年上市, 2010 年被 FDA 批准用于视网膜静脉阻塞继发 ME 的治疗。阿柏西普为重组融合蛋白, 2011 年被批准用于治疗湿性 ARMD。康柏西普是应用生物工程技术生产的新型受体融合蛋白, 其在阿柏西普的结构基础上增加了 VEGF 受体 2 的免疫球蛋白样区域 4, 于 2013 年获得国家食药总局批准用于 ARMD 的治疗^[12]。

雷珠单抗和康柏西普通过对抗 VEGF、抑制血管生成、降低血管通透性, 进而促进视网膜内渗液的吸收, 改善黄斑水肿。大量临床报道也证实了两药的疗效^[13-16]。在药物选择上, 关于两药比较的资料较少, 吕鹏等^[17]研究结果显示: 采用康柏西普治疗的试验组 (53 例) 与采用雷珠单抗治疗的对照组 (47 例), 在治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿 6mo 后, 试验组黄斑中心厚度 $290.39 \pm 32.46 \mu\text{m}$ 明显低于对照组 $389.64 \pm 54.38 \mu\text{m}$; 治疗后的 BCVA (0.42 ± 0.08) 也高于对照组 (0.26 ± 0.07), 认为康柏西普疗效更佳。我们的结果显示: 两组治疗后 BCVA 均得到提高,

CMT均变薄,与治疗前比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而两组治疗后:虽然使用康柏西普的C组在治疗6mo后BCVA(0.44 ± 0.24)高于使用雷珠单抗的B组(0.42 ± 0.20),CMT($190.2 \pm 105.9 \mu\text{m}$)低于B组($215.2 \pm 100.3 \mu\text{m}$),但经统计学处理两组BCVA、CMT检查结果差异并无统计学意义($P > 0.05$),两药疗效相当。但在玻璃体内注射用药次数上,本研究B组患者连续注射雷珠单抗2次者4眼,连续注射3次者7眼,重复注射率27.5% ($11/40$),C组患者玻璃体内注射康柏西普均为1次。相对来说,康柏西普减少了注射次数,更具优势。康柏西普通过与VEGF结合,竞争性抑制VEGF与受体结合,抑制VEGF家族各类的激活,阻止血管内皮细胞进行有丝分裂和增殖,抑制新生血管的生成,虽然雷珠单抗与VEGF-A受体结合位点的亲和力也较高,但临床有报道认为康柏西普较雷珠单抗对VEGF具有更高的亲和力,安全性更高^[17-18]。这有可能也是康柏西普减少了注射次数的原因。另外,雷珠单抗重复注射率高也可能和患病时间较长、黄斑中心凹脱离高度、范围较大有关。本研究病历数量较少,观察时间仅治疗后6mo,存在不足,仍需大规模、长时间的研究来证实。

综上所述,玻璃体腔注射康柏西普与雷珠单抗联合激光治疗BRVO继发ME疗效均佳,但康柏西普联合激光减少了注射次数,相对更具优势。

参考文献

- 1 艾伦,姚静.美国威尔斯眼科医院临床眼科图谱和精要:视网膜病.上海:上海科学技术出版社 2005:101
- 2 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
- 3 Manabe K, Tsujikawa A, Osaka R, et al. Metamorphopsia associated with branch retinal vein occlusion. *PLoS One* 2016;28(4):e0153817
- 4 Yu L, Liang XH, Ferrara N. Comparing protein VEGF inhibitors: in vitro biological studies. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;408(2):276-281
- 5 张承芬.眼底病学.第2版.北京:人民卫生出版社 2010:560-575

- 6 Huang ZL, Lin KH, Lee YC, et al. Acute vision loss after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) associated with ocular ischemic syndrome. *Ophthalmologica* 2010;224(2):86-89
- 7 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凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察. *中华眼底病杂志* 2015;31(1):22-26
- 8 曹薇,张美萍,陈建梅,等.雷珠单抗玻璃体内注射联合视网膜激光凝与单独激光治疗黄斑水肿效果对比. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2016;38(9):659-664
- 9 Salam A, DaCosta J, Sivaprasad S. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2010;94(7):821-826
- 10 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vascular endothelial growth factor receptor - 2 in macular oedema with retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2012;48(1):56-58
- 11 Noma H, Mimura T. Aqueous soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 2013;38(12):1288-1290
- 12 陆秉文,吴星伟.视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展. *中华眼底病杂志* 2013;29(6):640-644
- 13 邢凯,亢泽峰.玻璃体腔内注射康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效分析. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2016;30(1):80-82
- 14 徐晓芳,何芳邻,姜婧,等.雷珠单抗联合格栅样激光凝治疗视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿疗效观察. *临床眼科杂志* 2015;15(2):130-134
- 15 范金连,曾琦,段国平.玻璃体内注射康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的临床研究. *医学临床研究* 2016;18(1):83-85
- 16 刘雪莲,牟洁,颜学梅,等.雷珠单抗联合激光治疗视网膜分支静脉阻塞所致黄斑水肿的临床研究. *河北医学* 2015;16(12):2006-2008
- 17 吕鹏,徐浩,王琴,等.康柏西普与雷珠单抗对视网膜静脉阻塞黄斑水肿的治疗效果比较. *齐齐哈尔医学院学报* 2016;37(19):2399-2400
- 18 Zhang M, Zhang J, Yan M, et al. Recombinant anti - vascular endothelial growth factor fusion protein efficiently suppresses choroidal neovascularization in monkeys. *Mol Vis* 2008;10(14):37-49