

不同联合手术方式治疗增生性糖尿病视网膜病变的有效性及并发症

王萍, 陈松, 何广辉, 郭婧, 李翠萍

作者单位:(300020)中国天津市,天津医科大学眼科临床学院
作者简介:王萍,在读硕士研究生,研究方向:玻璃体与视网膜病。
通讯作者:陈松,毕业于湖南医科大学,博士,主任医师,教授,研究方向:玻璃体与视网膜病。chensong9999@126.com
收稿日期:2017-02-06 修回日期:2017-04-07

Effect and complications of different combined surgeries for proliferative diabetic retinopathy

Ping Wang, Song Chen, Guang-Hui He, Jing Guo, Cui-Ping Li

Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China

Correspondence to: Song Chen. Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China. chensong9999@126.com

Received:2017-02-06 Accepted:2017-04-07

Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy and postoperative complications of different combined surgeries in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** The clinical data of 72 patients (82 eyes) with PDR were retrospectively analyzed. According to the different combined methods, the patients were divided into three groups: Group A (28 eyes) underwent vitrectomy combined with phacoemulsification and intraocular lens (IOL) implantation; Group B (24 eyes) underwent vitrectomy combined with intravitreal injection of conbercept, phacoemulsification and IOL implantation; and Group C (30 eyes) underwent vitrectomy in the first phase, and then underwent silicone oil removed combined with phacoemulsification and IOL implantation in the second phase. Visual acuity and postoperative complications were observed.

• **RESULTS:** The follow-up period was 6-12mo. The mean postoperative LogMAR BCVA of Group A (1.007 ± 0.455), Group B (1.000 ± 0.482) and Group C (1.033 ± 0.531) had all improved than their preoperative BCVA respectively, the difference was statistically significant ($t=5.666, 5.113, 5.496; P<0.05$). There was no statistical difference compared postoperative BCVA among three groups ($F=1.670, P=0.195$). The main postoperative complications were anterior chamber fibrin exudation (Group A: 6 eyes, Group B: 0 and Group C: 1 eyes),

temporary intraocular hypertension (Group A: 5 eyes; Group B: 4 eyes and Group C: 10 eyes), macular edema (Group A: 1 eyes, Group B: 0 and Group C: 0), neovascular glaucoma (Group A: 2 eyes, Group B: 0 and Group C: 0) and rebleeding (Group A: 2 eyes, Group B: 1 eyes and Group C: 3 eyes). There were statistical difference compared anterior chamber fibrin exudation among three groups ($\chi^2=7.556, P=0.008$). The incidence of anterior chamber fibrin exudation in Group A was significantly higher than that in Group B ($\chi^2=5.814, P=0.016$), without significant difference compared with Group C ($\chi^2=4.469, P=0.035$). There was no statistical difference compared other postoperative complications among three groups ($P>0.05$).

• **CONCLUSION:** Each group could help earlier visual rehabilitation and avoid second operation for post-vitrectomy cataract. Compared with the Group C, Group A or Group B is much clearer to observe the ocular fundus and easier to operate. Anterior chamber fibrin is heavier in Group A, intravitreal injection of conbercept can reduce anterior chamber fibrin exudation in combined surgical method.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; vitrectomy; phacoemulsification; intraocular lens implantation; anti-vascular endothelial growth factor drugs; Conbercept

Citation: Wang P, Chen S, He GH, *et al.* Effect and complications of different combined surgeries for proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(5): 970-973

摘要

目的:评价不同的联合手术方式治疗增生性糖尿病视网膜病变患者的有效性及并发症。

方法:回顾性分析PDR患者72例82眼的临床资料。根据手术联合方式不同,分为A组28眼,行玻璃体切割术,同期联合白内障超声乳化术及人工晶状体植入术;B组24眼,行玻璃体腔注射康柏西普及玻璃体切割术,同期联合白内障超声乳化术及人工晶状体植入术;C组30眼,Ⅰ期行玻璃体切割术,Ⅱ期行硅油取出联合白内障超声乳化术及人工晶状体植入术。观察3组术后最佳矫正视力(BCVA)及并发症情况。

结果:术后随访6~12mo。A组、B组、C组的术后平均LogMAR BCVA分别为 1.007 ± 0.455 、 1.000 ± 0.482 、 1.033 ± 0.531 ,3组较术前均有较明显的提高,差异有统计学意义($t=5.666, 5.113, 5.496, P<0.05$)。A组、B组和C组的术后BCVA比较,差异无统计学意义($F=1.670, P=$

0.195)。术后并发症:A组发生前房渗出性反应6眼,一过性高眼压5眼,黄斑水肿1眼,新生血管性青光眼2眼,玻璃体再出血2眼;B组发生一过性高眼压4眼,玻璃体再出血1眼。C组发生前房渗出性反应1眼,一过性高眼压10眼,玻璃体再出血3眼。3组间前房渗出性反应的发生率差异有统计学意义($\chi^2=7.556, P=0.008$),A组与B组两两比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.814, P=0.016$);A组与C组两两比较,差异无统计学意义($\chi^2=4.469, P=0.035$)。其他并发症的发生率在3组间差异均无统计意义($P>0.05$)。

结论:两种联合方式均可较早恢复患者视力,避免再次行白内障手术。同期联合方式与二期联合方式相比,术中观察眼底清晰,便于后节操作;同期联合方式前房渗出性反应较重,玻璃体腔注射康柏西普能减轻同期联合方式的前房渗出性反应。

关键词:增生性糖尿病视网膜病变;玻璃体切割术;白内障超声乳化术;人工晶状体植入术;抗 VEGF 药物;康柏西普 DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.5.44

引用:王萍,陈松,何广辉,等.不同联合手术方式治疗增生性糖尿病视网膜病变的有效性及其并发症.国际眼科杂志 2017;17(5):970-973

0 引言

增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 是糖尿病的严重并发症之一。PDR 患者常伴有不同程度的白内障。混浊的晶状体常妨碍玻璃体切割术的进行,且玻璃体切割术后常加重白内障,为复查及二次手术带来困难。随着微创玻璃体切割术和白内障超声乳化术的不断进展,部分术者选择联合手术^[1-2],联合手术在快速重建患者视力、缩短康复时间、减少手术次数、减轻患者负担等方面存在一定优势。但有学者提出,玻璃体切割术联合白内障摘除术有可能会增加虹膜红变及新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 的发生率^[3-4]。近年来,玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物在 PDR 患者的临床应用越来越多,且一直是国内外学者研究的热点^[5-6]。康柏西普是人源化 VEGF 受体抗体,临床上常用于眼底新生血管性疾病的治疗,其用于辅助玻璃体切割术联合白内障超声乳化术治疗 PDR 的研究较少。本研究回顾性分析行玻璃体切割术与白内障超声乳化术经不同的联合辅助方式治疗 PDR 患者的临床资料,比较治疗效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性随机临床对照研究。2015-05/2016-03 就诊于天津市眼科医院行玻璃体切割术联合白内障超声乳化术的 PDR 患者 72 例 82 眼纳入本研究。眼底检查依据我国 1984 年 DR 分期标准^[7],手术前眼底窥不清者以手术中所见为准。所有患者均合并一定程度的白内障,晶状体核硬化程度(按 Emery 硬度分级标准)均为 III ~ IV 级核。其中,25 例 28 眼同期行玻璃体切割术联合白内障超声乳化术及 IOL 植入术(同期组,简称 A 组);20 例 24 眼,同期行玻璃体腔注射康柏西普辅助玻璃体切割术联合白内障超声乳化术及 IOL 植入术(同期辅助组,简称 B 组);27 例 30 眼, I 期行玻璃体切割术, II 期

行硅油取出联合白内障超声乳化术及 IOL 植入术(分期组,简称 C 组)。对比分析 3 组患者的临床资料见表 1,性别($\chi^2=0.304, P=0.859$)、年龄($F=2.174, P=0.120$)、糖尿病病程($F=0.171, P=0.843$)、DR 分期($\chi^2=0.974, P=0.615$)及晶状体核硬化程度($\chi^2=0.097, P=0.953$)的差异均无统计学意义,可以进行比较。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 眼科检查包括验光、裂隙灯显微镜、眼压、间接检眼镜、角膜内皮计数、A/B 超检查、角膜曲率测量及所需 IOL 度数的计算等。排除有全视网膜激光光凝治疗史者、患有 PDR 和白内障之外的可能对本研究结果产生影响的其他眼病者。全身检查包括血压、血糖、血尿常规等,以排除严重的内科疾病。观察指标为 3 组术后 BCVA(LogMAR) 及并发症情况。

1.2.2 手术方法 A 组:手术采用 23G 微创玻璃体切割术,玻璃体切割及超声乳化术采用 Stellaris 一体机完成。常规消毒麻醉后,于 10:00 位作 3.2mm 透明角膜隧道主切口,3:00 位以 15° 穿刺刀行角膜侧切口,前房注入黏弹剂后行连续环形撕囊,撕囊口直径约 5.0mm,进行充分的水分离和水分层,超声乳化吸除晶状体核, I/A 抽吸残余的晶状体皮质。于囊袋内注入黏弹剂后植入折叠式 IOL。10-0 线缝合主切口,形成前房。距角膜缘 3.5mm 作标准方位巩膜切口,尽可能彻底清除前后部及基底部的玻璃体,眼内镊及玻璃体切割头切除增殖膜和新生血管膜,对活动性出血点及时行眼内电凝,或适当升高灌注瓶止血。行气液交换、全视网膜光凝及巩膜外冷冻、解除视网膜牵拉、封闭视网膜裂孔、玻璃体腔内填充硅油。用 7-0 可吸收缝线缝合巩膜切口和球结膜。根据眼底恢复情况,平均 3mo 后行硅油取出术及晶状体后囊膜切除术。B 组:在玻璃体切割术结束时于玻璃体腔内注射 0.05mL 抗 VEGF 药物康柏西普,其他方法均与 A 组相同。C 组: I 期单纯行玻璃体切割术,术中于玻璃体腔内填充硅油。术后平均 3mo 行硅油取出术联合白内障超声乳化术。于 7:00 位角膜缘后巩膜切口放置灌注后行白内障超声乳化术及 IOL 植入术。倒像镜下检查眼底视网膜平伏,于 10:00 位角膜缘后巩膜切口手动抽取玻璃体腔内硅油。行气液交换,彻底清除玻璃体腔内硅油滴。最后行后囊膜切除术。

1.2.3 观察随访 随访时间均为硅油取出术后 6 ~ 12(平均 9 ± 2.5) mo。

统计学分析:采用 SPSS20.0 软件进行数据分析处理。采用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 与百分比 (%) 表示所得数据。性别的组间比较采用卡方检验。年龄、病程及术后 BCVA 的组间比较采用方差分析。DR 分期和晶状体核硬化程度的组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。术后并发症的比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法进行比较。各组内术前与术后 BCVA 的比较采用配对样本 *t* 检验进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视力 记录最后一次随访时的 BCVA。为便于统计,将国际标准对数视力表结果转换为最小分辨角对数 (LogMAR),光感转换为 LogMAR 视力 2.60,手动转换为 LogMAR 视力 2.30,数指转换为 LogMAR 视力 1.85^[8]。3 组手术前后平均 LogMAR BCVA 情况见表 2。A 组、B 组、

表1 三组患者的临床资料比较

分组	例数/眼数	性别 (男/女,例)	年龄(岁)	病程(a)	DR分期 (IV/V/VI,眼)	晶状体核硬化程度 (III/IV,眼)
A组	25/28	15/10	43~72(54.480±8.603)	1~17(8.000±5.354)	9/15/4	17/11
B组	20/24	11/9	54~68(57.450±7.229)	1~16(7.150±3.870)	7/14/3	14/10
C组	27/30	17/10	28~65(50.815±11.287)	1~18(8.667±5.526)	6/19/5	17/13

注:A组:行玻璃体切割术,同期联合白内障超声乳化术及人工晶状体植入术;B组:行玻璃体腔注射康柏西普及玻璃体切割术,同期联合白内障超声乳化术及人工晶状体植入术;C组:I期行玻璃体切割术,II期行硅油取出联合白内障超声乳化术及人工晶状体植入术。

表2 三组手术前后 BCVA 情况 $\bar{x} \pm s$

分组	眼数	术前	术后
A组	28	1.518±0.462	1.007±0.455
B组	24	1.469±0.445	1.000±0.482
C组	30	1.462±0.495	1.033±0.531

注:A组:行玻璃体切割术,同期联合白内障超声乳化术及人工晶状体植入术;B组:行玻璃体腔注射康柏西普及玻璃体切割术,同期联合白内障超声乳化术及人工晶状体植入术;C组:I期行玻璃体切割术,II期行硅油取出联合白内障超声乳化术及人工晶状体植入术。

C组的术后BCVA较术前均有较明显的提高,差异有统计学意义($t=5.666, 5.113, 5.496, P<0.05$)。A组、B组和C组的术后BCVA比较,差异无统计学意义($F=1.670, P=0.195$)。

2.2 术后并发症 A组发生前房渗出性反应者6眼(21%),一过性高血压者5眼(18%),黄斑水肿者1眼(4%),NVG者2眼(7%),玻璃体再出血者2眼(7%);B组发生一过性高血压者4眼(17%),玻璃体再出血者1眼(4%);C组发生前房渗出性反应者1眼(3%),一过性高血压者10眼(33%),玻璃体再出血者3眼(10%)。经统计学分析,3组间前房渗出性反应的发生率差异有统计学意义($P=0.008$),一过性高血压($\chi^2=2.552, P=0.294$)、黄斑水肿($P=0.634$)、NVG($P=0.197$)及玻璃体再出血($\chi^2=0.705, P=0.870$)的发生率差异无统计学意义。A组与B组两两比较,前房渗出性反应的发生率差异有统计学意义($P=0.016$);A组与C组两两比较,前房渗出性反应差异有统计学意义($P=0.035$)。

3 讨论

许多学者发现PDR患者行玻璃体切割术后有75%~100%发展为白内障^[1,9]。为了使患者较早期地恢复视力,减轻患者再次手术的心理和经济负担,部分学者选择玻璃体切割术联合白内障超声乳化术治疗PDR^[1-2]。与II期联合白内障超声乳化术比较,同期联合方式具有一些优势,主要体现在白内障术后为后节操作提供清晰的手术视野,能较彻底地清除玻璃体皮质和增殖膜,为术中、术后充分的视网膜光凝提供保证,进而减少术后增殖,避免视网膜再脱离及出血。同期联合方式也存在一些缺点,本研究中A组有6眼(21%)术后发生前房渗出性反应,3组比较差异有统计学意义。这可能是由于玻璃体积血或混浊导致缺乏红光反射使同期手术时间较长,另外,前节操作对葡萄膜的刺激、黏弹剂的残留、IOL的I期植入、摘除晶状体也可能导致前房渗出性反应发生率较高^[10]。我们发现在同期联合方式的B组中,于玻璃体腔内注射康柏西普后,前房渗出性反应的发生率明显降低。

对于合并白内障的PDR患者,两种联合方式我们均

选择硅油作为眼内填充物。硅油填充相较膨胀气体填充或灌注液填充具有以下几个优点:(1)术后再出血及视网膜脱离发生率; (2)可解除VEGF在玻璃体腔聚集,降低虹膜红变及NVG的发生率; (3)阻断前后节沟通,利于虹膜红变的消退; (4)使患者感觉清晰,较快恢复视力; (5)利于术后补充视网膜激光。基于以上,对于较复杂的联合手术和较严重的PDR,我们考虑使用硅油作为填充物。另外,有学者曾指出硅油具有显著的抗感染作用,并能抑制术后和光凝后的炎症反应^[11]。

虽然有些研究指出,PDR患者在接受白内障手术后虹膜红变及新生血管性青光眼的发生率可能会增加^[3-4],在本研究中各组间的发生率差异无统计学意义,或许我们仍需更大样本量的研究来证实。Funatsu等^[12]曾指出增加血管通透性因素,包括VEGF和白细胞素-6,能促进新生血管性青光眼的发展。II期联合方式中保留完整的晶状体屏障、同期联合方式中在I期玻璃体切割术后保留完整的后囊膜以及尽量彻底地切除包含VEGF的玻璃体,均可减少VEGF进入前房,有助于减少术后虹膜和房角新生血管的形成。B组在术中联合使用抗VEGF药物康柏西普为降低虹膜红变或NVG的发生率提供更好的保障。康柏西普是利用生物工程技术生产的重组VEGF受体,通过特异性结合VEGF,抑制VEGF及其受体的信号传递过程从而达到抑制新生血管的目的^[13-14]。无论同期联合或II期联合方式,考虑到玻璃体切割术后眼底病变已基本稳定,我们在硅油取出术后行晶状体后囊膜切除术,以预防后发性白内障,避免再次手术的风险。Lahey等^[9]认为年龄、晶状体核硬化、术中使用硅油或气体是白内障形成的危险因素,为预防后发性白内障的发生,他们也建议施行后囊膜切除术。

黄斑水肿是白内障手术后,尤其是糖尿病患者接受白内障手术后,一个众所周知的常见并发症^[15]。我们观察到A组有1眼术后发生黄斑水肿。Wahab等^[16]指出如果早期在白内障超声乳化术期间行格栅样黄斑光凝或玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗糖尿病黄斑水肿,抗VEGF药物可以迅速、有效地减少眼内VEGF的浓度,使患者具有良好的视力。Olsen^[17]曾报道过使用抗VEGF药物辅助全视网膜光凝治疗PDR患者,抗VEGF药物作为辅助用药,具有减少因激光引起的黄斑、视网膜水肿的作用,同时减少激光的用量,降低对视网膜感光细胞的破坏,减少激光导致的视力下降。还可以减少术中、术后出血,避免长时间的手术操作导致的光损伤和机械损伤^[18]。这些对于较复杂的同期联合手术来说具有显著意义。

康柏西普作为我国全自主研发的一类新药,具有药力持久、药效强等特点,其价格也有明显优势^[19],与进口药相比,更易在我国进行临床推广。有作者对比研究了玻璃体切割术前注射雷珠单抗和康柏西普治疗PDR的临床疗

效,认为两组药物均能良好保护并提高术后患者的视力,降低手术难度,从而减少对视网膜的机械损伤,减少术中、术后并发症发生,而康柏西普组视力在保护和提高视力上更具优势^[20]。Su 等^[21]则指出玻璃体腔注射康柏西普能有效减少 PDR 患者行玻璃体切割术后再出血的风险。综上,我们选择康柏西普作为 I 期联合手术的辅助用药。

玻璃体切割术联合白内障手术已成为治疗 PDR 患者的大势所趋,两种联合方式均能提高患者视力,也各有利弊。同期联合方式与 II 期联合方式相比具有清晰的手术视野,便于后节操作,特别是在处理周边部玻璃体和增殖膜时更加彻底。通过 A 组与 B 组的比较,我们发现在没有抗 VEGF 药物的辅助下,同期联合方式术后前房渗出性反应较重。综合考虑,我们认为针对不同的患者,应采用不同的联合方式:(1)对于晶状体混浊程度较轻的患者,多为年轻患者,他们的玻璃体增殖性病变更往较严重,眼内 VEGF 较多,为降低新生血管性疾病的发生率,慎重起见,考虑 I 期保留完整的晶状体,于 II 期联合白内障手术;(2)对于晶状体混浊明显,特别是核混浊明显的患者, I 期保留晶状体将影响后节操作时,考虑在抗 VEGF 药物康柏西普的辅助下行同期联合白内障手术,以降低术后前房渗出性反应及新生血管性疾病的发生率。康柏西普用于治疗糖尿病视网膜病变的时间尚短,对于康柏西普辅助联合手术的疗效仍需更大样本量的研究来证实。

参考文献

- 1 Chung TY, Chung H, Lee JH. Combined surgery and sequential surgery comprising phacoemulsification, pars plana vitrectomy, and intraocular lens implantation: comparison of clinical outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(11):2001-2005
- 2 Canan H, Sizmaz S, Altan-Yaycioglu R. Surgical results of combined pars plana vitrectomy and phacoemulsification for vitreous hemorrhage in PDR. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1597-1601
- 3 Tseng HY, Wu WC, Hsu SY. Comparison of vitrectomy alone and combined vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation for proliferative diabetic retinopathy. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23(7):339-343
- 4 Silva PS, Diala PA, Hamam RN, et al. Visual outcomes from pars plana vitrectomy versus combined pars plana vitrectomy, phacoemulsification, and intraocular lens implantation in patients with diabetes. *Retina* 2014;34(10):1960-1968
- 5 王德功,陈松,王昀,等.玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 辅助微创玻璃体视网膜手术治疗严重增生型糖尿病视网膜病变的临床观察. *中华眼底病杂志* 2014;30(2):136-140

- 6 Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD008214
- 7 中华医学会眼科学分会眼底病学组.糖尿病视网膜病变分期标准. *中华眼底病杂志* 1985;21:113
- 8 Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 1997;13(4):388-391
- 9 Lahey JM, Francis RR, Kearney JJ. Combining phacoemulsification with pars plana vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: a series of 223 cases. *Ophthalmology* 2003;110(7):1335-1339
- 10 刘文洁,李筱荣,胡博杰.联合手术和分期手术治疗增生型糖尿病视网膜病变的长期随访观察. *中华眼底病杂志* 2009;25(1):18-21
- 11 颜华,李军.硅油抑制单纯疱疹病毒 1 型的体外实验研究. *眼外伤职业眼病杂志附眼科手术* 2007;29(10):751-754
- 12 Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Risk evaluation of outcome of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy based on vitreous level of vascular endothelial growth factor and angiotensin II. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):1064-1068
- 13 Ruch C, Skiniotis G, Steinmetz MO, et al. Structure of a VEGF-VEGF receptor complex determined by electron microscopy. *Nat Struct Mol Biol* 2007;14(3):249-250
- 14 Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results. *Eye (Lond)* 2014;28(1):9-15
- 15 Herrmann WA, Heimann H, Helbig H. Cataract surgery. Effect on the posterior segment of the eye. *Ophthalmologie* 2010;107(10):975-984
- 16 Wahab S, Ahmed J. Management of cataract with macular oedema due to diabetes mellitus type-II and hypertension with grid laser prior to surgery and intra-vitreous bevacizumab (Avastin) preoperatively. *J Pak Med Assoc* 2010;60(10):836-839
- 17 Olsen TW. Anti-VEGF pharmacotherapy as an alternative to panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *JAMA* 2015;314(20):2135-2136
- 18 Kohno R, Hata Y, Mochizuki Y, et al. Histopathology of neovascular tissue from eyes with proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol* 2010;150(2):223-229
- 19 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(8):e70544
- 20 孙梅,李明新.糖尿病视网膜病变围手术期的抗 VEGF 研究. *国际眼科杂志* 2015;15(10):1772-1774
- 21 Su L, Ren X, Wei H, et al. Intravitreal conbercept (KH902) for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2016;36(5):938-943