

康柏西普和雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿有效性的 Meta 分析

余 满,刘秋越,邹 勤,陈彦君,杨小丽

引用:余满,刘秋越,邹勤,等.康柏西普和雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿有效性的 Meta 分析.国际眼科杂志 2020;20(12):2106-2112

基金项目:四川省教育厅立项科研项目(No.17ZA0171)

作者单位:(637000)中国四川省南充市,川北医学院

作者简介:余满,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:杨小丽,毕业于复旦大学,博士,教授,主任医师,川北医学院眼视光学系眼科学教研室主任,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. yangxiaolioculist@163.com

收稿日期:2020-03-19 修回日期:2020-11-04

摘要

目的:系统评价康柏西普和雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿(ME)的疗效、安全性、经济性。

方法:分别在万方数据库、中国生物医学文献服务系统、中国知网、Pubmed、The Cochrane Library Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、Google scholar 等数据库收集自建库至 2020-02-20 关于康柏西普和雷珠单抗治疗 RVO 继发 ME 的对照研究,提取最佳矫正视力、黄斑中心凹视网膜厚度、不良反应发生情况、注射次数等主要结局指标进行系统评价,比较二者的效果。采用 RevMan 5.3 统计软件进行数据的分析。

结果:共纳入 16 项研究,合计患者 1337 例。Meta 分析结果提示,与雷珠单抗相比,康柏西普在采用 1+PRN 注射方案和治疗视网膜分支静脉阻塞(BRVO)继发 ME 患者时,对黄斑水肿的消退效果更明显,但二者注射次数无明显差异;与雷珠单抗相比,康柏西普在采用 3+PRN 注射方案和治疗视网膜中央静脉阻塞(CRVO)继发 ME 患者时,注射次数更少;康柏西普和雷珠单抗在视力改善和不良反应的发生方面无明显差异。

结论:与雷珠单抗相比,康柏西普在不同的注射方案和不同的静脉阻塞类型治疗中体现出更优的效果,即更少的注射次数或更好的黄斑水肿消退效果。

关键词:康柏西普;雷珠单抗;视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.12.19

Systematic evaluation of the efficacy of Conbercept and Ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion

Man Yu, Qiu-Yue Liu, Qin Zou, Yan-Jun Chen, Xiao-Li Yang

Foundation item: Sichuan Provincial Department of Education

Project (No.17ZA0171)

North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Li Yang, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. yangxiaolioculist@163.com

Received:2020-03-19 Accepted:2020-11-04

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy, safety and economy of conbercept and ranibizumab in the treatment of macular edema(ME) secondary to retinal vein occlusion (RVO).

• METHODS: The comparative studies on macular edema secondary to RVO were collected in Wanfang database, CNKI, Pubmed, The Cochrane Library, Google scholar and other databases. The best corrected visual acuity, macular fovea retinal thickness, the number of adverse reactions and the number of injections were systematically evaluated. Compare the effects of the two. RevMan 5.3 statistical software was used to analyze the data.

• RESULTS: A total of 1337 patients were included in 16 studies. The results of systematic evaluation showed that in 1+PRN injection regimen and in the treatment of BRVO secondary ME patients, the regression effect of ME was more obvious, and the injection times were less in 3+PRN injection regimen and treatment of CRVO secondary ME patients. In comparison with the effect of ranibizumab, there was no significant difference in the improvement of visual acuity and the occurrence of side effects when 3+PRN injection was used to treat ME secondary to CRVO. When 1+PRN injection was used to treat Brvo secondary ME, the total number of injections was not statistically significant.

• CONCLUSION: Compared with ranibizumab, conbercept showed better effect in different injection regimens and different types of vein occlusion that is less injection times or better ME regression effect.

• KEYWORDS: Conbercept; Ranibizumab; retinal vein occlusion; macular edema; Meta-analysis

Citation: Yu M, Liu QY, Zou Q, et al. Systematic evaluation of the efficacy of Conbercept and Ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(12):2106-2112

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病性视网膜病变的常见视网膜血管疾病,年龄较大

者发病较多,与心脑血管疾病、糖尿病、开角型青光眼等危险因素关系密切,其类型包括视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)和视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO),其中 BRVO 占 80%^[1-3]。RVO 最常见的并发症有新生血管、黄斑水肿(macular edema, ME)、牵拉性视网膜脱离、新生血管性青光眼,其中 ME 是导致 RVO 患者视力损害的重要原因之一^[4-5]。目前针对 ME 主要有激光、激素药物、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物、手术等单纯或联合治疗^[6-8]。由于传统的光凝、球内注射激素、手术等治疗方案频发疼痛、黄斑功能破坏、继发眼压升高等并发症,加之对 VEGF 在 RVO 继发 ME 发病机制的深入研究,抗 VEGF 药物玻璃体腔注射目前已成为治疗 RVO 继发 ME 的一线方案。目前国内使用较多的抗 VEGF 药物为世界范围最早应用于 ME 治疗的雷珠单抗(Ranibizumab)和国内首个上市的康柏西普(Conbercept)^[9-11],然而对于康柏西普和雷珠单抗治疗 RVO 继发 ME 的效果,各研究试验结果尚不完全统一,因此本研究通过 Meta 分析的方法对 16 项相关研究进行系统性分析,以评价两种药物的疗效、安全性、经济性,为临床工作提供一定的参考。

1 资料和方法

1.1 资料

检索万方数据库、中国生物医学文献服务系统、中国知网、Pubmed、The Cochrane Library Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、Google scholar 等中、英文数据库自建库至 2020-02-20 的相关文献。纳入标准:(1)研究类型:全文发表的随机对照研究或者队列研究,语言限定为中文或英文;(2)研究对象:临床确诊的视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者;(3)干预措施:分别进行康柏西普和雷珠单抗玻璃体腔注射;(4)结局指标包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(center macular thickness, CMT)、不良反应、注射次数中至少一项;(5)随访至少持续 6mo。排除标准:(1)复发的 RVO 继发 ME 患者;(2)曾行眼内手术,如白内障、玻璃体切除、眼内注射等;(3)干预措施为眼内注射抗 VEGF 药物联合其他方式。

1.2 方法

1.2.1 检索策略

中文数据库检索关键词:“康柏西普”,“雷珠单抗”,“抗血管内皮生长因子”,“视网膜静脉阻塞”,“黄斑水肿”,“Conbercept”,“Ranibizumab”,“anti-VEGF”。英文数据库检索关键词:“Conbercept”,“Ranibizumab”,“anti-VEGF”,“retinal vein occlusion”,“macular edema”。

1.2.2 文献资料的提取和评价

两位研究者按照事先制定好的纳入标准和排除标准独立筛选文献,若有争议,可讨论或请第三人协商。按照事先制作的 EXCEL 表格提取本研究需要的资料,包括作者、发表年份、研究对象、干预措施、干预结局、不良反应、注射次数等。按照 Cochrane 协作网的 RCT 偏倚风险评价工具和队列研究的纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评价纳入研究文献的质量。

统计学分析:使用统计软件 RevMan 5.3 对纳入研究效应量进行合并分析,首先对资料进行异质性检验,如果各研究间无统计学异质性($P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$),则使用固定效应模型进行分析;反之,采用随机效应模型进行分析,

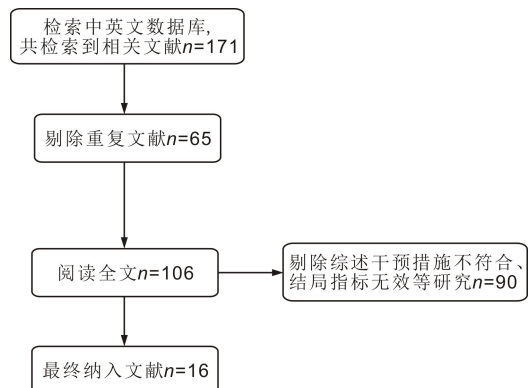


图 1 文献筛选流程。

结果以森林图表示。计量资料(BCVA、CMT、注射次数)使用均数差(mean difference, MD)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)为有效性分析的统计量。计数资料(不良反应例数)使用比值比(odds ratio, OR)及 95% CI 为安全性分析的统计量。发表偏倚采用 Egger 检验及漏斗图进行分析,以评判文章的发表偏倚是否较小。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息及质量评价结果

根据事先制定的检索策略共检索到相关文献 171 篇,剔除重复文献 65 篇,剔除综述、干预措施不符、结局指标无效等研究 90 篇,最终纳入文献 16 篇,其中中文 15 篇^[12-26],英文 1 篇^[27],合计患者 1337 例,使用康柏西普治疗者 685 例,使用雷珠单抗治疗者 652 例。其中随机对照试验 11 项^[14-17,19,21-22,24-27],回顾性队列研究 5 项^[12-13,18,20,23]。文献检索筛选流程见图 1,纳入研究基本信息及质量评价结果见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 首次玻璃体腔注射治疗后 6mo BCVA

8 项研究共纳入患者 441 例($n_{\text{康柏西普}} = 229$, $n_{\text{雷珠单抗}} = 212$),提取所有纳入的研究首次注射后 6mo 的 BCVA 数据进行 Meta 分析,数据用均数±标准差表示,标准差根据 Cochrane handbook 的公式进行换算($R = 0.5$),尝试计算发现异质性较小,故采用固定效应模型,显示各研究组间无显著异质性($P = 0.15$, $I^2 = 35\%$),结果提示,康柏西普和雷珠单抗在治疗 RVO 继发 ME 时,对 BCVA 的改善差异无统计学意义($MD = -0.01$, $95\% CI: -0.04 \sim 0.02$, $P = 0.49$),见图 2。

2.2.2 首次玻璃体腔注射治疗后 6mo CMT

16 项研究共纳入患者 1337 例($n_{\text{康柏西普}} = 685$, $n_{\text{雷珠单抗}} = 652$),本研究旨在比较两种抗 VEGF 药物对于黄斑水肿的消退效果,将治疗前与治疗后 6mo 的 CMT 变化差值进行对比,数据用均数±标准差的形式表示,标准差根据 Cochrane handbook 的公式进行换算($R = 0.5$),尝试计算得出异质性较大,进行敏感性分析逐篇剔除未发现异质性来源,故采用随机效应模型继续分析。以注射方案(1+PRN 组、3+PRN 组)和静脉阻塞类型(BRVO 组、CRVO 组、BRVO+CRVO 组)分别进行亚组分析。

根据注射方案分组结果提示,康柏西普和雷珠单抗在采用 1+PRN 注射方案时,康柏西普组 CMT 消退效果优于雷珠单抗组($MD = -54.92$, $95\% CI: -104.48 \sim -5.35$, $P = 0.03$),但是当采用 3+PRN 注射方案时,康柏西普组和雷珠单抗组 CMT 消退差值相比差异无统计学意义($MD = -22.12$, $95\% CI: -45.30 \sim 1.06$, $P = 0.06$)。按照注射方案分

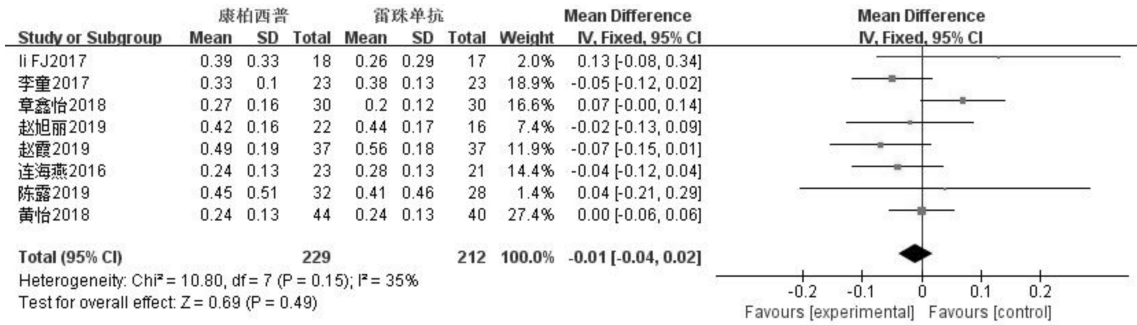


图2 两组患者治疗后BCVA Meta分析森林图。

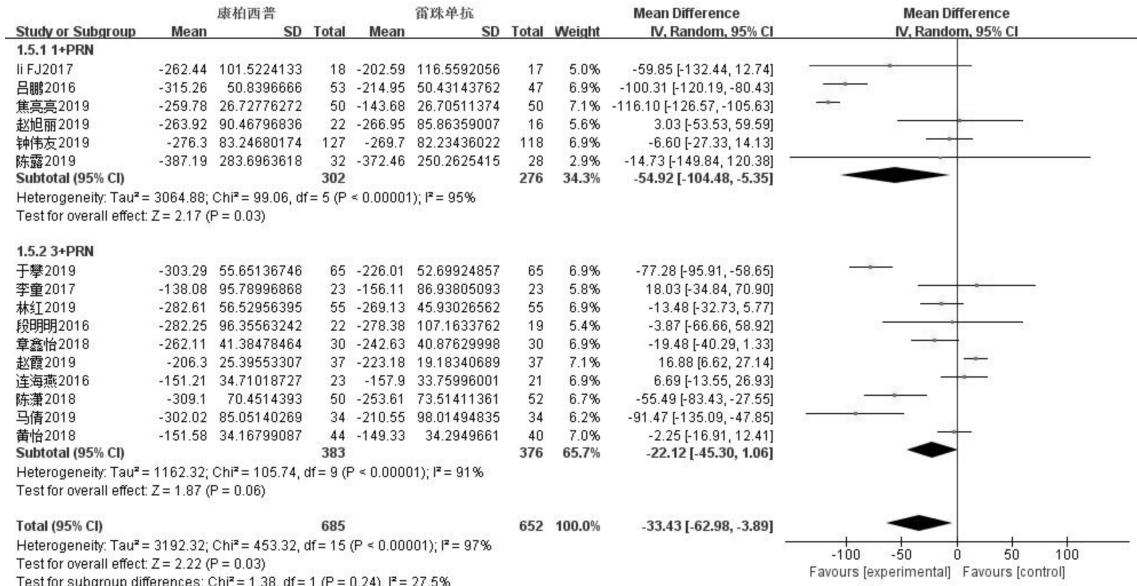


图3 两组患者注射方案亚组的CMT Meta分析森林图。

表1 纳入文献基本信息及质量评价

第一作者	发表年份	康柏西普组(例)	雷珠单抗组(例)	年龄(岁)	RVO类型	注射方案	结局指标	研究类型	评星或评级
吕鹏	2016	53	47	30~72	-	1+PRN	②③	回顾性队列研究	7
赵旭丽	2019	22	16	-	CRVO	1+PRN	①②③④	回顾性队列研究	7
钟伟友	2019	127	118	34~76	-	1+PRN	②③	回顾性队列研究	7
林红	2019	55	55	39~74	CRVO	3+PRN	②③④	回顾性队列研究	7
连海燕	2016	23	21	49~61	CRVO	3+PRN	①②④	回顾性队列研究	7
Li	2017	18	17	-	BRVO	1+PRN	①②③④	RCT	A
焦亮亮	2019	50	50	21~69	-	1+PRN	②③	RCT	B
陈露	2019	32	28	31~74	-	1+PRN	①②③④	RCT	B
于攀	2019	65	65	35~71	BRVO	3+PRN	②	RCT	B
李童	2017	23	23	38~78	CRVO	3+PRN	①②	RCT	B
段明明	2016	22	19	-	-	3+PRN	②③④	RCT	B
章鑫怡	2018	30	30	47~69	-	3+PRN	①②③④	RCT	A
赵霞	2019	37	37	41~74	-	3+PRN	①②	RCT	B
陈潇	2018	50	52	50~78	CRVO	3+PRN	②③	RCT	B
马倩	2019	34	34	40~65	BRVO	3+PRN	②	RCT	B
黄怡	2018	44	40	45~63	CRVO	3+PRN	①②③④	RCT	B

注:①:首次玻璃体腔注射后6mo BCVA;②:首次玻璃体腔注射后6mo CMT;③:不良反应;④:注射次数。-表示未提及。

组的组间差异分析结果($P = 0.24, I^2 = 27.5%$),提示注射方案的不同不是异质性的来源,见图3。

根据静脉阻塞类型的亚组分析提示,康柏西普和雷珠单抗在BRVO继发ME的治疗中(该亚组组内异质性较小,采用固定效应模型),康柏西普对CMT的消退效果更明显($MD = -78.43, 95% CI: -95.11 \sim -61.76, P < 0.00001$),

而在CRVO组和CRVO+BRVO组康柏西普和雷珠单抗对CMT的消退效果差异无统计学意义($P_{CRVO} = 0.29, P_{BRVO+CRVO} = 0.19$)。同时,按照静脉阻塞类型分组的组间差异分析结果($P < 0.00001, I^2 = 93.3%$),提示静脉阻塞类型的不同是本研究的异质性来源,见图4。

2.2.3 不良反应的发生 11项研究共纳入患者975例

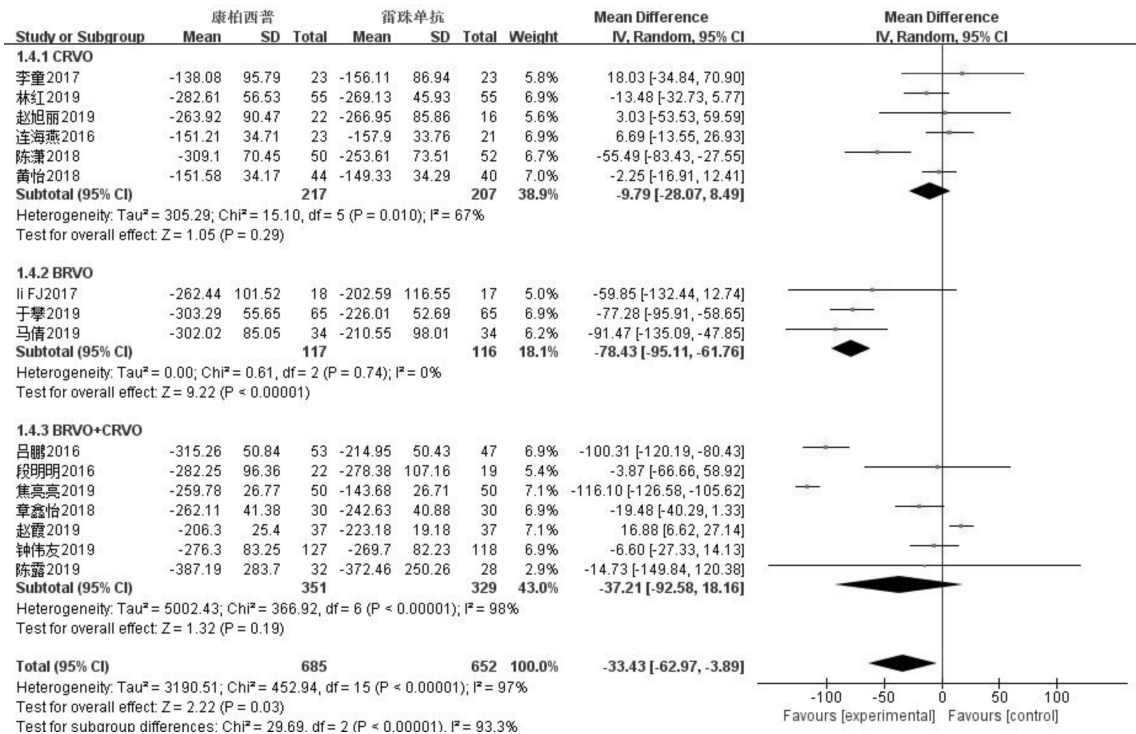


图4 两组患者静脉阻塞类型亚组的CMT Meta分析森林图。

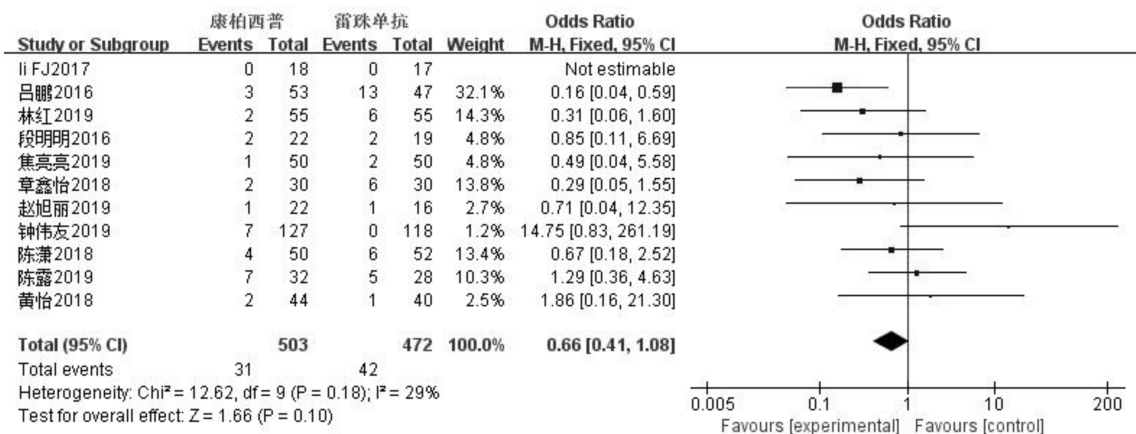


图5 两组患者不良反应 Meta分析森林图。

($n_{\text{康柏西普}} = 503, n_{\text{雷珠单抗}} = 472$), 由于研究提及不良反应时未明确其类型(眼压升高、结膜下出血、眼内炎等), 故本研究仅统计不良反应例数, 不分析其严重程度。提取所有纳入的研究发生不良反应的数据进行 Meta 分析, 采用固定效应模型, 各研究组间无显著异质性 ($P = 0.18, I^2 = 29\%$), 结果提示康柏西普和雷珠单抗在治疗 RVO 继发 ME 时发生不良反应的发生情况差异无统计学意义 ($OR = 0.66, 95\% CI: 0.41 \sim 1.08, P = 0.10$), 见图 5。

2.2.4 注射次数 8 项研究共纳入患者 472 例 ($n_{\text{康柏西普}} = 246, n_{\text{雷珠单抗}} = 226$), 本研究比较两种药物的平均注射次数, 数据用均数±标准差的形式表示。尝试计算得出异质性较大, 进行敏感性分析逐篇剔除未发现异质性来源, 故采用固定效应模型进行分析, 以注射方案 (1+PRN 组、3+PRN 组) 和静脉阻塞类型 (BRVO 组、CRVO 组、BRVO+CRVO 组) 分别进行亚组分析。

根据静脉阻塞类型分亚组, 结果提示, 康柏西普和雷珠单抗的注射次数在 CRVO 继发 ME 的治疗中 (该亚组组内异质性较小, 采用固定效应模型), 康柏西普的注射次数少于雷珠单抗 ($MD = -0.51, 95\% CI: -0.69 \sim -0.34, P <$

0.00001), 但是在 BRVO 组和 BRVO+CRVO 组差异无统计学意义 ($P_{\text{BRVO}} = 0.31, P_{\text{BRVO+CRVO}} = 0.30$)。静脉阻塞类型分组的组间差异分析结果 ($P = 0.93, I^2 = 0\%$) 也提示阻塞类型的不同不是异质性的来源, 见图 6。

根据注射方案分组进行的亚组分析结果提示, 当采用 3+PRN 注射方案时, 康柏西普的平均注射次数少于雷珠单抗组 ($MD = -0.60, 95\% CI: -1.06 \sim -0.14, P = 0.01$), 但在采用 1+PRN 方案时 (该亚组组内异质性较小, 采用固定效应模型), 康柏西普和雷珠单抗组注射次数差异无统计学意义 ($P = 0.14$)。注射方案不同的组间差异分析结果 ($P = 0.24, I^2 = 26.3\%$), 提示注射方案的不同不是异质性的来源, 见图 7。

2.3 敏感性分析和发表偏倚 采用逐个剔除研究对 Meta 分析的各个指标进行敏感性分析, 显示前后的结果对比比较稳定, 当分析结果提示较高异质性时, 则使用随机效应模型。对各指标进行敏感性分析, 筛选出权重最大或最小的研究, 结果见表 2, BCVA、CMT、不良反应、注射次数与未剔除前的结果一致, 提示本 Meta 分析结果稳定性较好。对各指标进行发表偏倚的 Egger 检验评价, BCVA、CMT、

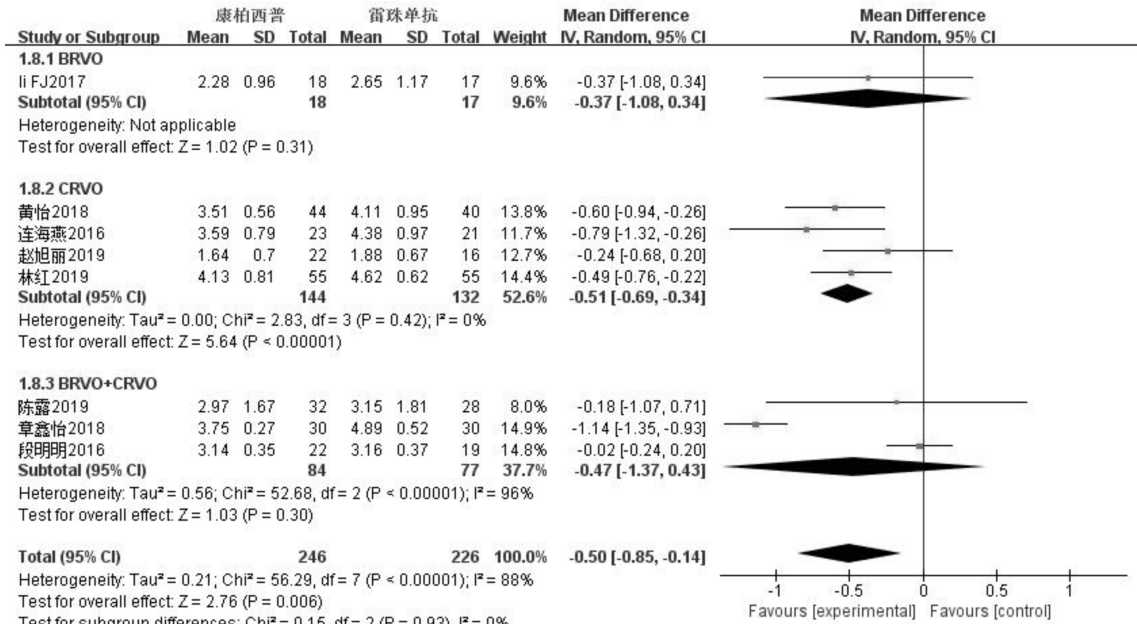


图6 两组患者静脉阻塞类型亚组的注射次数 Meta 分析森林图。

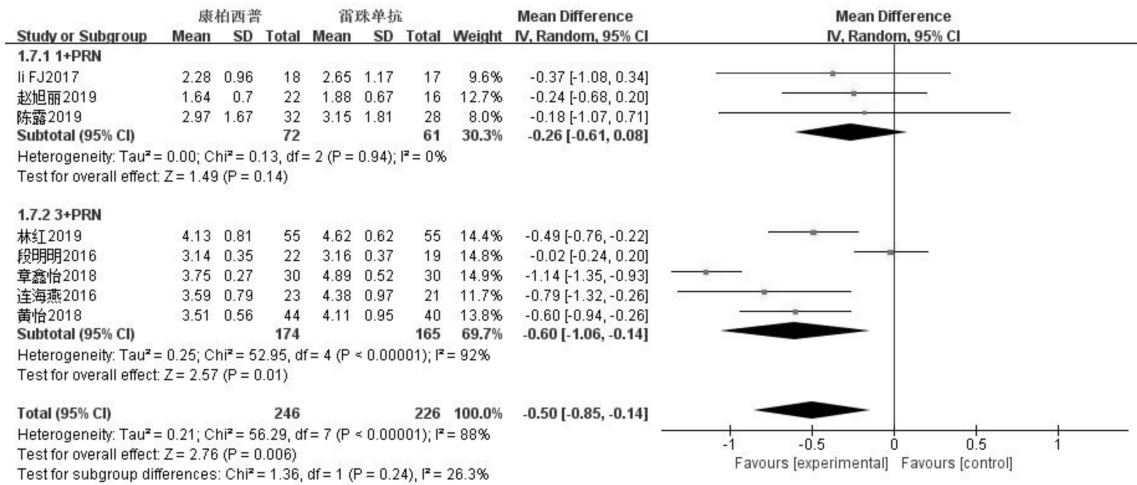


图7 两组患者注射方案亚组的注射次数 Meta 分析森林图。

表2 各指标敏感性分析

指标	剔除权重最大的研究					剔除权重最小的研究				
	剔除文献	MD/OR	95%CI	I ²	P	剔除文献	MD/OR	95%CI	I ²	P
BCVA	黄怡	-0.01	-0.05~0.02	43%	0.42	陈露	-0.01	-0.04~0.02	44%	0.38
CMT	赵霞	-37.41	-66.32~-8.50	95%	0.01	Li	-32.04	-62.45~-1.62	97%	0.04
不良发应	吕鹏	0.90	0.53~1.55	2%	0.71	黄怡	0.63	0.39~1.04	32%	0.07
注射次数	章鑫怡	-0.38	-0.61~-0.14	59%	0.002	陈露	-0.53	-0.9~-0.15	89%	0.006

注射次数、不良发应的发生 P 值分别为 0.555、<0.001、0.687、0.342,提示 BCVA、注射次数、不良发应情况的分析结果不存在发表偏倚 (P>0.05),而关于 CMT 消退程度的分析结果存在发表偏倚 (P<0.05),漏斗图见图 8。

3 讨论

目前针对 RVO 继发 ME 主要有激光、激素药物、抗 VEGF 药物、手术等单纯或联合治疗^[6-8]。随着对 VEGF 在 ME 形成中的作用机制的深入研究,证实黄斑持续缺血可导致 ME,而无灌注或低灌注状态的视网膜区域会产生异常的 VEGF,且 VEGF 的升高与 ME 严重程度呈正相关。因此抗 VEGF 药物已经成为 RVO 继发 ME 治疗的一线方

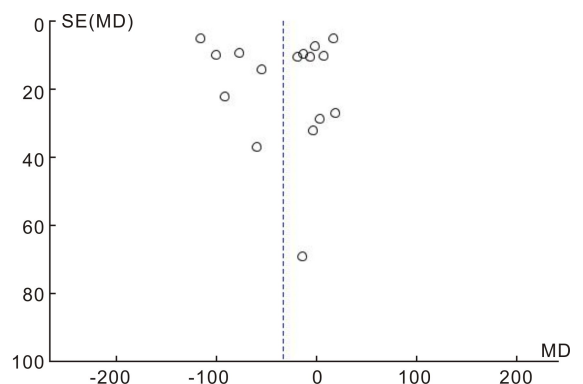


图8 CMT发表偏倚分析漏斗图。

案,但关于不同的抗 VEGF 药物在治疗相关视网膜血管性疾病的疗效、安全性仍存在一定的争议。目前国内使用较多的抗 VEGF 药物为雷珠单抗和康柏西普,二者的蛋白片段结构有差异,雷珠单抗的结合位点有 VEGF-A,康柏西普的结合位点有 VEGF-A、VEGF-B、PIGF,康柏西普拥有更多的结合位点,但结构不同的两种药物疗效、安全性、经济性等仍存在争议^[9-11]。

本研究纳入 16 项相关研究进行系统性分析,以评价目前在国内使用较为广泛的两种抗 VEGF 药物的疗效、安全性、经济性。研究结果显示,康柏西普和雷珠单抗对患者首次治疗后 6mo 时的视力均有一定程度的改善,但二者的视力改善程度相比差异无统计学意义。在 ME 消退程度的比较中,当采用 1+PRN 注射方案时和在治疗 BRVO 继发 ME 中,康柏西普显示出更优的疗效,而在采用 3+PRN 注射方案和治疗 CRVO 组或 BRVO+CRVO 组中,二者相比差异无统计学意义,但 Egger 检验提示其存在发表偏倚,推测可能是由于康柏西普为国内首个抗 VEGF 药物,纳入研究多为国内研究,医生、患者可能更肯定其疗效。在不良反应发生方面,本研究纳入的 16 项研究中均未出现严重的不良反应(如视网膜脱落、眼底出血、眼内炎等),二者不良反应发生率相比差异无统计学意义,但 Liao 等^[28]研究指出,康柏西普与雷珠单抗相比发生前房反应风险更大,可能是由于康柏西普是人免疫球蛋白 Fc 区和 VEGF 受体关键域组成的融合蛋白,而雷珠单抗是免疫球蛋白 Fab 片段,不存在 Fc 区。在注射次数的比较中,采用 3+PRN 注射方案和治疗 CRVO 继发 ME 时,康柏西普组的平均注射次数少于雷珠单抗组,在临床工作中能让患者减轻经济负担及有更好的注射依从性,也可以减少注射不良反应的发生,而在使用 1+PRN 方案和治疗 BRVO 组或 BRVO+CRVO 组时,二者的注射次数差异不具有统计学意义。

综上,康柏西普和雷珠单抗相比,对于 ME 的消退,采用 1+PRN 注射方案时或在治疗 BRVO 继发 ME 中更推荐使用康柏西普,采用 3+PRN 注射方案或针对 CRVO 继发 ME 时,康柏西普的注射次数更少。提示在临床工作中应根据患者选择的注射方案和 RVO 类型合理选择药物。虽然本研究显示两种药物治疗后临床不良反应的发生情况差异无统计学意义,但有研究提示球内注射康柏西普、阿柏西普等融合蛋白具有更高的眼内非感染性炎症的发生率^[29-30]。因此,尽管康柏西普具有更多结合位点,在本研究中提示了相对较好的临床效果,但由于其融合蛋白的特性,安全性有待进一步研究。由于本研究纳入文献较少,文献的质量参差有别,文献数据存在一定的异质性,且存在部分发表偏倚,对于远期疗效、复发患者的疗效,雷珠单抗与康柏西普或者阿柏西普等是否存在较大的疗效差异尚不明确,本研究结论尚需未来更多研究数据进行支持。

参考文献

1 Rogers S, Mcintosh RL, Cheung N, *et al.* The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-319

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):1094-1110

3 Mcintosh RL, Rogers SL, Lim L, *et al.* Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence - based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117(6):1113-1123

4 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

5 Călugăru D, Călugăru M. Bevacizumab treatment of macular edema in CRVO and BRVO: long - term follow - up (BERVOLT study: bevacizumab for RVO long - term follow - up). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(5):1023-1024

6 Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, *et al.* Comparative efficacy of pure yellow (577 - nm) and 810 - nm subthreshold micropulse laser photocoagulation combined with yellow (561 - 577 - nm) direct photocoagulation for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59(1):21-28

7 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

8 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 oedema and central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2010; 88(6):646-651

9 Hanhart J, Rozenman Y. Comparison of Intravitreal Ranibizumab, Aflibercept, and Dexamethasone Implant after Bevacizumab Failure in Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Occlusions. *Ophthalmologica* 2017; 238(1-2):110-118

10 Ferrara N, Damico L, Shams N, *et al.* Development of ranibizumab, an anti - vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age - related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(8):859-870

11 Xu Y, Rong A, Bi Y, *et al.* Intravitreal Conbercept Injection with and without Grid Laser Photocoagulation in the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema in Real - Life Clinical Practice. *J Ophthalmol* 2016; 2016:2143082

12 赵旭丽, 阳光, 张娣, 等. 康柏西普与雷珠单抗治疗非缺血型视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的对比观察. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2019; 19(1):39-42

13 钟伟友, 罗佩芳. 玻璃体内注射药物对继发黄斑囊样水肿的疗效分析. *深圳中西医结合杂志* 2019; 29(8):156-157

14 陈露, 李明新. 玻璃体内注射雷珠单抗与康柏西普对视网膜静脉阻塞继发黄斑囊样水肿的疗效比较. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2019; 19(1):26-30

15 焦亮亮. 玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞并黄斑水肿患者的临床疗效. *中国校医* 2019; 33(9):694-695, 701

16 段明明. 雷珠单抗与康柏西普治疗黄斑水肿的短期临床观察. *广州医科大学* 2016

17 黄怡, 郭传贤, 叶绵云, 等. 不同方案治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿的短期疗效观察. *实用医院临床杂志* 2018; 15(1):118-120

18 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

19 陈潇, 赵明, 蒋玉惠, 等. 康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及安全性分析. *药物评价研究* 2018; 41(2):279-282

20 连海燕, 宋艳萍, 丁琴, 等. 康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿短期疗效对比观察. *中华眼底病杂志* 2016; 32(4):367-371

21 于攀. 康柏西普和雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的效果对比. *中国现代药物应用* 2019; 13(15): 125-126

22 李童, 张雷, 王晶, 等. 康柏西普和雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿的效果比较. *中国保健营养* 2017; 27(11):150

23 林红, 曾继红, 骆洪梅. 康柏西普或雷珠单抗治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效分析. *局解手术学杂志* 2019; 28(11): 882-885

24 赵霞. 康柏西普玻璃体腔内注射在视网膜静脉阻塞患者中的疗效及对局部微循环的影响. *中外医学研究* 2019; 17(7):19-21

25 章欣怡, 郑小薇, 吴锐彬, 等. 玻璃体腔内注射康柏西普与雷珠单抗治疗中老年视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效比较. *中国老年学杂志* 2018; 38(6):1414-1416

26 马倩, 陈子畅, 章圣夫, 等. 雷珠单抗和康柏西普玻璃体腔注射

治疗视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿的疗效对比. *宁夏医学杂志* 2019; 41(7):650-652

27 Li F, Sun M, Guo J, *et al.* Comparison of Conbercept with Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Current Eye Research* 2017; 42(8):1174-1178

28 Liao X, Jin C, Chen W, *et al.* Quantification of anterior chamber reaction after intravitreal injections of conbercept and ranibizumab: a pilot study. *Eye* 2020; 34(3):595-596

29 Williams PD, Chong D, Fuller T, *et al.* Noninfectious vitritis after intravitreal injection of anti-VEGF agents: variations in Rates and Presentation by Medication. *Retina* 2016; 36(5):909-913

30 Souied EH, Dugel PU, Ferreira A, *et al.* Severe Ocular Inflammation Following Ranibizumab or Aflibercept Injections for Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Claims Database Analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2016; 23(2):71-79