

康柏西普不同给药方案治疗有临床意义的糖尿病性黄斑水肿疗效比较

李彬彬, 谭美华, 殷章亮

引用: 李彬彬, 谭美华, 殷章亮. 康柏西普不同给药方案治疗有临床意义的糖尿病性黄斑水肿疗效比较. 国际眼科杂志 2022; 22(1):130-134

Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. binbin_li2007@163.com
Received: 2021-06-06 Accepted: 2021-12-09

作者单位: (341000) 中国江西省赣州市人民医院眼科
作者简介: 李彬彬, 毕业于中山大学, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 白内障、青光眼、眼底病。
通讯作者: 李彬彬. binbin_li2007@163.com
收稿日期: 2021-06-06 修回日期: 2021-12-09

摘要

目的: 观察康柏西普不同给药方案治疗有临床意义的糖尿病性黄斑水肿 (CSME) 的疗效。

方法: 选取 2019-01/2020-01 赣州市人民医院眼科收治的糖尿病伴有 CSME 患者 65 例为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组 (33 例, 采用康柏西普 5+PRN 方案治疗)、对照组 (32 例, 康柏西普 3+PRN 方案治疗), 治疗后 1、2、3、6、9、12mo 进行视力、光相干断层扫描 (OCT) 检查, 对比两组治疗前后最佳矫正视力 (BCVA, LogMAR)、黄斑中心视网膜厚度 (CMT) 变化, 记录两组平均注射次数、并发症发生情况。

结果: 两组治疗后 1、2、3、6、9、12mo BCVA 均较治疗前改善, CMT 变薄 ($P < 0.05$), 两组间治疗前、治疗后 1、2、3、6、9、12mo BCVA、CMT 比较均无差异 ($P > 0.05$); 观察组平均注射次数 5.81 ± 0.54 次, 较对照组 4.19 ± 0.41 次多 ($P < 0.05$); 术后随访早期, 观察组、对照组分别出现结膜下出血 30 次 (23%)、15 次 (22%), 无差异 ($P > 0.05$), 两组均未见其他严重并发症。

结论: 康柏西普 3+PRN 或 5+PRN 方案治疗糖尿病伴 CSME 均有较好疗效, 可提高视力, 降低 CMT, 两种方案的改善效果相当, 5+PRN 方案可能增加注射次数, 但不良反应可耐受, 安全可靠。

关键词: 康柏西普; 给药方案; 糖尿病; 有临床意义的糖尿病性黄斑水肿

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.29

Therapeutic effects of different dosage regimens of Conbercept on clinical significant diabetic macular edema

Bin-Bin Li, Mei-Hua Tan, Zhang-Liang Yin

Department of Ophthalmology, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Bin-Bin Li. Department of Ophthalmology,

Abstract

• **AIM:** To observe the therapeutic effects of different dosage regimens of conbercept on clinical significant diabetic macular edema (CSME).

• **METHODS:** Totally 65 patients with diabetes and CSME who were admitted to the Ophthalmology Department at Ganzhou People's Hospital between January 2019 and January 2020 were selected as the research subjects, and divided into observation group ($n = 33$, conbercept 5+PRN regimen) and control group ($n = 32$, conbercept 3+PRN regimen) using random number table method. Visual acuity test and optical coherence tomography (OCT) were carried out at 1, 2, 3, 6, 9, 12mo after treatment. Changes in the best corrected visual acuity (BCVA, LogMAR) and central macular thickness (CMT) were compared between the two groups. The mean injection times and complications in the two groups were recorded.

• **RESULTS:** The BCVA was improved and CMT thinned in the two groups at 1, 2, 3, 6, 9, 12mo after treatment ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in BCVA and CMT between the two groups before treatment, and at 1, 2, 3, 6, 9, 12mo after treatment ($P > 0.05$). The mean injection times in observation group was more than that in the control group [(5.81 ± 0.54) times vs (4.19 ± 0.41) times] ($P < 0.05$). In the early stage of postoperative follow-up, there were 30 times (23%) and 15 times (22%) of subconjunctival hemorrhage in observation group and control group, respectively ($P > 0.05$). No other severe complications were observed in the two groups.

• **CONCLUSION:** Both conbercept 3+PRN and conbercept 5+PRN are effective in the treatment of patients with diabetes and CSME. Both can significantly improve the patients' visual acuity and reduce CMT, with equivalent effect. The latter may increase the injection times but its adverse reactions are tolerable. In addition, it is safe and reliable.

• **KEYWORDS:** Conbercept; dosage regimen; diabetes; clinical significant diabetic macular edema

Citation: Li BB, Tan MH, Yin ZL. Therapeutic effects of different dosage regimens of Conbercept on clinical significant diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(1): 130-134

0 引言

近年来随着人们生活水平提高、生活方式改变,糖尿病发病率有逐年升高趋势,而糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最严重并发症之一,糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是DR的表现形式之一,发病率可随糖尿病病程延长而增加。DME是造成视力恶化的主要原因,表现为黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT)增加及视力严重下降^[1],其中有临床意义的黄斑水肿(clinical significant macular edema, CSME)为最直接威胁视力的DME,了解其有效治疗方案有重要意义^[2]。抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)为治疗DME的安全有效、一线治疗方案^[3],其中康柏西普(conbercept)为典型抗VEGF药物,推荐的治疗方案为3+PRN,但在临床实践中,需反复注射,加上药物价格昂贵,这些因素均导致患者依从性较差,使抗VEGF药物治疗DME时无法完全发挥其优势^[4]。早期也有研究^[5]发现康柏西普治疗DME效果显著,但约有30%患者疗效不理想,有吸烟史、糖尿病病程长、舒张压低、高密度脂蛋白水平低、基线CMT薄为危险因素。因此如何降低康柏西普治疗成本、减少注射次数,在临床实践中充分发挥抗VEGF药物治疗优势是目前亟待解决的问题。本文主要分析采用康柏西普5+PRN方案或3+PRN方案治疗糖尿病并发CSME的疗效及安全性,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为随机对照研究,选取2019-01/2020-01赣州市人民医院眼科收治的糖尿病伴有CSME患者65例65眼。纳入标准:(1)均为2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)视网膜病变患者^[6],且为单眼发病;(2)符合CSME判断标准^[7],即黄斑中心500 μm 范围内有视网膜增厚,黄斑中心500 μm 范围内存在硬性渗出伴有邻近视网膜增厚,至少1PD面积的视网膜增厚,其任意部分位于距黄斑中心凹1PD范围内,且最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)为0.05~0.5;(3)有明确糖尿病病史,且接受治疗的患者均进行知情同意书的签字。排除标准:(1)屈光间质混浊不能确定眼底病变由DR所致;(2)既往有白内障及玻璃体等内眼手术史或视网膜激光光凝术、玻璃体腔注药史;(3)既往存在引起黄斑水肿的疾病史或有视神经病变者;(4)血糖、血压、血脂控制不佳或对康柏西普过敏;(5)合并严重肝肾功能异常、心脑血管疾病等全身性疾病;(6)增殖性DR伴有CSME患者。采用随机数字表法将其分为观察组(33例33眼,采用康柏西普5+PRN方案治疗)、对照组(32例32眼,采用康柏西普3+PRN方案治疗),两组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。本次临床试验获得赣州市人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 玻璃体腔注射康柏西普:术前局部应用0.5%左氧氟沙星滴眼液点眼3~5d,后由同一医生于洁净手术室内完成玻璃体腔注射,严格依据眼内手术要求进行消毒及无菌操作。操作方法:患者仰卧于手术台上,以0.5%碘伏消毒,铺无菌巾,贴膜,采用盐酸奥布卡因滴眼液进行表面麻醉,以生理盐水冲洗结膜囊,在角膜缘后3.5~4mm处睫状体平坦部垂直进针,缓慢向玻璃体腔内

推注康柏西普0.05mL(0.5mg),注药完毕抽出注射针,以消毒棉签轻压针口,防止返流,检查眼压,若眼压偏高,角膜缘穿刺放出适量房水以降低眼压,采用妥布霉素地塞米松眼膏涂于结膜囊内,一次性敷料包眼。术后次日以0.5%左氧氟沙星滴眼液点眼,4次/天,连续3~5d。其中观察组采用康柏西普5+PRN方案,在初始1针玻璃体腔注射后,连续5mo治疗后改为按需注药。对照组采用康柏西普3+PRN方案,初始1针玻璃体腔注射后,连续3mo治疗后改为按需注药。重复注药标准:CMT>250 μm ,且BCVA<0.5。所有患者在初次注药后每月定期随诊,随访内容包括血糖控制情况、BCVA、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、裂隙灯显微镜、眼底检查等。在各随访时间点,以OCT对黄斑中心的6mm直径范围内进行扫描,取中央1mm直径范围内的CMT进行统计分析,将视力转化为最小分辨角的对数视力(LogMAR)。治疗后前3mo每月随访1次,之后每隔3mo随访1次。

1.2.2 观察指标 治疗后1、2、3、6、9、12mo进行视力、OCT、FFA检查,采用免散瞳眼底照相机和眼底血管造影机、OCT仪等,对比两组治疗前后BCVA、CMT变化,同时记录两组平均注射次数、并发症发生情况,玻璃体腔注射的可能并发症包括注射部位出血、结膜充血、眼内炎、玻璃体体积血、孔源性视网膜脱离、晶状体损伤、葡萄膜炎、牵拉性视网膜脱离等。

统计学分析:采用SPSS23.0软件处理数据,计数资料以%表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料服从正态分布时以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,重复测量数据的比较采用重复测量数据的方差分析,组内各时间点的两两比较采用LSD- t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组BCVA比较 治疗前后不同时间两组BCVA比较,交互和时间有差异($F_{交互}=78.162, P_{交互}<0.05; F_{时间}=24.559, P_{时间}<0.05$),组间无差异($F=5.487, P>0.05$)。观察组治疗后1、2、3、6、9、12mo BCVA高于治疗前,差异有统计学意义($t=22.98, 33.19, 37.91, 42.51, 28.72, 27.57$,均 $P<0.001$)。对照组治疗后1、2、3、6、9、12mo BCVA高于治疗前,差异有统计学意义($t=23.66, 25.45, 34.97, 37.03, 23.57, 25.45$,均 $P<0.001$)。两组间治疗前,治疗后1、2、3、6、9、12mo BCVA比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2,图1。

2.2 两组CMT比较 治疗前后不同时间两组CMT比较,交互和时间有差异($F_{交互}=66.78, P_{交互}<0.05; F_{时间}=145.29, P_{时间}<0.05$),组间无差异($F=4.16, P>0.05$)。观察组治疗后1、2、3、6、9、12mo CMT高于治疗前,差异有统计学意义($t=38.12, 39.81, 42.10, 52.578, 54.550, 62.209$,均 $P<0.001$)。对照组治疗后1、2、3、6、9、12mo CMT高于治疗前,差异有统计学意义($t=39.57, 37.95, 38.82, 46.219, 52.950, 61.295$,均 $P<0.001$)。两组间治疗前、治疗后1、2、3、6、9、12mo CMT均无差异($P>0.05$),见表3,图2。

2.3 两组注射次数比较 观察组33眼中,有20眼(61%)进行了追加注射,其中追加注射1次10眼,追加注射2次7眼,追加注射3次3眼,共注射眼次132次。对照组32眼中,有23眼(72%)进行了追加注射,其中追加注射1次

表1 两组一般资料比较

指标		观察组	对照组	χ^2/t	<i>P</i>
性别(例,%)	男	18(55)	15(47)	0.38	0.54
	女	15(45)	17(53)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		55.41±5.63	54.89±5.53	0.37	0.71
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)		8.53±0.88	8.59±0.84	0.28	0.78
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		5.47±0.56	5.43±0.55	0.29	0.77
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		25.72±2.63	25.81±2.55	0.14	0.89
眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		13.26±1.44	13.35±1.37	0.26	0.80
血压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	收缩压	130.42±14.28	129.55±14.36	0.24	0.81
	舒张压	79.58±8.12	79.63±8.11		
血脂($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	甘油三酯	1.94±0.21	1.90±0.19	0.80	0.42
	总胆固醇	4.02±0.45	4.05±0.41		
糖尿病性黄斑水肿分级(眼,%)	中度糖尿病性黄斑水肿	19(58)	16(50)	0.37	0.54
	重度糖尿病性黄斑水肿	14(42)	16(50)		
糖尿病视网膜病变分期(眼,%)	I~II期	15(45)	16(50)	0.135	0.71
	II~III期	18(55)	16(50)		

注:观察组:采用康柏西普5+PRN方案治疗;对照组:采用康柏西普3+PRN方案治疗。

表2 两组患者治疗前后 BCVA 比较

($\bar{x}\pm s$,LogMAR)

组别	治疗前	治疗后1mo	治疗后2mo	治疗后3mo	治疗后6mo	治疗后9mo	治疗后12mo
观察组	0.65±0.06	0.43±0.05 ^b	0.39±0.03 ^b	0.32±0.04 ^b	0.29±0.04 ^b	0.40±0.04 ^b	0.41±0.04 ^b
对照组	0.67±0.07	0.44±0.04 ^b	0.40±0.05 ^b	0.33±0.04 ^b	0.30±0.04 ^b	0.42±0.05 ^b	0.40±0.05 ^b
<i>t</i>	1.24	0.89	0.98	1.01	1.008	1.783	0.892
<i>P</i>	0.22	0.38	0.33	0.32	0.318	0.079	0.376

注:观察组:采用康柏西普5+PRN方案治疗;对照组:采用康柏西普3+PRN方案治疗。^b*P*<0.01 vs 治疗前。

表3 两组患者治疗前后 CMT 比较

($\bar{x}\pm s$, μm)

组别	治疗前	治疗后1mo	治疗后2mo	治疗后3mo	治疗后6mo	治疗后9mo	治疗后12mo
观察组	564.21±57.85	277.59±28.54 ^b	269.72±27.15 ^b	258.18±25.67 ^b	213.41±20.99 ^b	191.78±20.59 ^b	161.15±16.59 ^b
对照组	563.77±58.19	267.63±26.48 ^b	274.47±28.06 ^b	269.44±27.59 ^b	220.13±23.48 ^b	190.67±21.53 ^b	159.77±16.38 ^b
<i>t</i>	0.031	1.46	0.69	1.70	1.217	0.212	0.337
<i>P</i>	0.976	0.15	0.49	0.093	0.228	0.832	0.737

注:观察组:采用康柏西普5+PRN方案治疗;对照组:采用康柏西普3+PRN方案治疗。^b*P*<0.01 vs 治疗前。

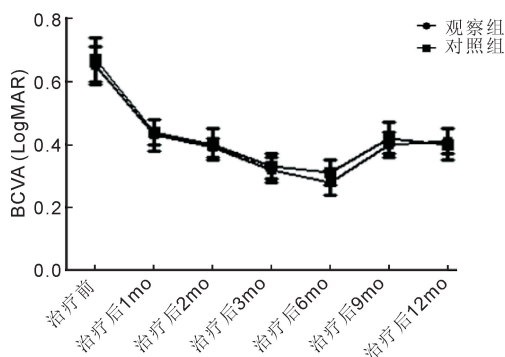


图1 两组治疗前后 BCVA 变化。

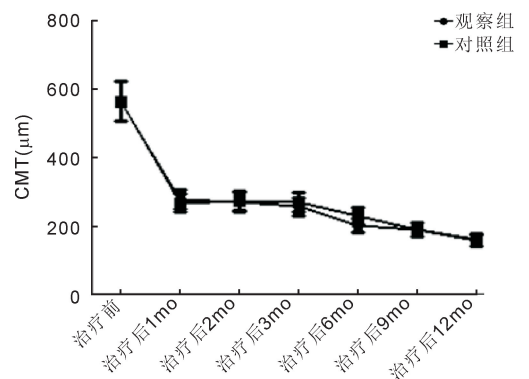


图2 两组治疗前后 CMT 变化。

12眼,追加注射2次8眼,追加注射3次3眼,共注射眼次69次。观察组平均注射次数5.81±0.54次,较对照组(4.19±0.41次)多,差异有统计学意义(*t* = 13.591, *P* < 0.05)。

2.4 并发症 整个随访期间血糖控制效果满意。早期随访(术后1d)发现,观察组、对照组分别出现结膜下出血30次、15次,观察组结膜下出血出现率23%(30/132)与对照

组22%(15/69)比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.025$, *P* > 0.05),两组均未见注射部位出血、结膜充血、眼内炎、玻璃体积血、孔源性视网膜脱离、晶状体损伤、葡萄膜炎、牵拉性视网膜脱离等并发症。

3 讨论

DME为眼底病常见体征,是机体对血-视网膜屏障破坏的非特异性病理反应,在糖尿病患者中发生率高,尤其

是 CSME 是导致糖尿病患者视力减退重要原因^[8]。既往主要采用激素抗炎及激光光凝对 DME 进行治疗,但效果不理想,多数研究^[9-10]发现 DME 的发病与糖尿病患者因视网膜缺血缺氧造成 VEGF 释放较多,继而引起血管通透性增加,而康柏西普为中国自主生产的一种抗 VEGF 药物,可与 IgG-Fc 融合蛋白结合,经阻断 VEGF 信号传递,发挥抑制新生血管生长作用,且和其他同类产品相比,有多作用靶点、作用时间长等优势^[11-12]。抗-VEGF 玻璃体腔注射方案有 5+PRN、3+PRN、1+PRN,为减少负荷治疗次数医师常采用 3+PRN、1+PRN,但较难达到理想疗效,而连续 5 针负荷治疗周期长可能受患者配合依从性影响,早期赵宏锬等^[13]发现,康柏西普 1+PRN 方案及 3+PRN 方案治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿 (branch retinal vein occlusion-macular edema, BRVO-ME) 在短期内可取得类似疗效,且前者注药次数少,更有成本-效果优势,但目前关于康柏西普 5+PRN、3+PRN 给药方案治疗 CSME 的疗效尚缺乏指导性意见。

CSME 患者黄斑部视网膜发生多种显微结构改变,表现为视网膜厚度加厚、黄斑容积加大, CMT 增厚,导致不同患者发病后视力有不同改变,而采用 OCT 不仅可直观观察视网膜组织形态,也可对视网膜厚度及脉络膜厚度进行精确测量。早期李双等^[14]发现,玻璃体腔内连续 3 次注射康柏西普治疗 DME,可明显降低患者 CMT,减轻黄斑水肿,提高患者视力,有良好疗效及安全性。本研究也显示,治疗后观察组 BCVA 由治疗前的 0.65 ± 0.06 提高至治疗后 9mo 的 0.40 ± 0.04 , 对照组 BCVA 由治疗前的 0.67 ± 0.07 提高至治疗后 9mo 的 0.42 ± 0.05 , 而 CMT 较治疗前变薄,表明无论是康柏西普 3+PRN 或 5+PRN 方案治疗 CSME 均可较好改善患者视力,减少 CMT。玻璃体腔注射抗-VEGF 类药物不仅可抑制新生血管形成,也可减少血管通透性,利于血-视网膜屏障功能的快速恢复,新一代抗-VEGF 药物康柏西普为全人源化氨基酸序列,其核心区域 VEGF 受体 1 与 2 中免疫球蛋白 B 样区域 2、3、4 可和机体内免疫球蛋白 Fc 段融合,有多靶点、亲和力强、作用时间长及血液循环浓度低等优势,因而成为目前新型抗 VEGF 药物,对 CSME 有较好改善作用^[15]。在两种方案效果对比方面,Chen 等^[16]发现,随时间推移两治疗组 BCVA、CMT 均得到类似改善,因此认为与康柏西普 1+PRN 方案相比,3+PRN 方案在临床应用中并不能带来更好功能结果或更低治疗需求。蔡骥等^[17]的研究显示,1+PRN 与 3+PRN 的康柏西普治疗 BRVO-ME 对 BCVA、CMT 的改善效果无差异。本研究发现,康柏西普 5+PRN 方案与 3+PRN 方案治疗后 1、2、3、6、9、12mo BCVA、CMT 均较治疗前改善,但两组间比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),与陈丛等^[18]的研究结果不同的是,本研究康柏西普 5+PRN 治疗 CSME 患者与 3+PRN 方案比并无明显优势,可能是因为本次样本量小结果有偏倚,未来还需大样本量数据证实。康柏西普的药理机制为通过抑制 VEGF 及其受体信号传递过程,而阻止并减少血管内皮增生,继而抑制新生血管生成,从而减少脉络膜新生血管渗漏及视网膜黄斑区的异常血管生成,使血-视网膜屏障恢复、CMT 减低,起到提高患者视功能的作用,采用 3+PRN 或许可得到与 5+PRN 相似的远期效果。但既往闫忠阳等^[19]也发现,康柏西普玻璃体腔 1+PRN 治疗 DME 短期内有较好疗

效,治疗后 7、14、28d CMT 降低,而治疗后 6mo 黄斑水肿复发、CMT 增加,治疗后 6mo 视力又恢复至治疗前水平,因此其疗效持续时间较短,本研究结果与之不一致,可能与样本量、DME 病变病情不同、康柏西普的治疗方案有关,本研究选择的为 CSME 患者,采用 3+PRN 与 5+PRN 可获得相似的疗效。

在注射次数方面,国内富莉莉等^[20]发现,康柏西普两种给药方案治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿随访 6mo 时,1+PRN 组治疗次数为 1.56 ± 0.70 次,明显少于 3+PRN 组的 3.13 ± 0.35 次,因此对于 RVO 黄斑水肿短期内 1+PRN 治疗方案更有优势。本次观察组平均注射次数 5.81 ± 0.54 次,较对照组 4.19 ± 0.41 次多,与既往研究结果相近,表明 5+PRN 的康柏西普治疗 CSME 可能会增加注射次数及患者痛苦,而 3+PRN 治疗方案可能在降低支出费用、减少注射相关潜在不良时间风险方面有着优势^[21]。而既往 Zeng 等^[22]也报道 3+PRN 方案的康柏西普治疗 CRVO 继发黄斑水肿平均注射次数达 7.6 ± 1.5 次,经 1a 随访证实是安全有效的,本研究结果与之不一致,可能与随访时间有关,本次研究随访时间较短,且患者处于治疗初期依从性可能不佳而影响注射效率,关于本研究结论后期值得深入探讨。

康柏西普应用后可能出现注射部位出血、结膜充血、眼内炎、玻璃体积血、孔源性视网膜脱离、晶状体损伤、葡萄膜炎、牵拉性视网膜脱离等并发症^[23-24]。本次研究发现,术后随访早期(术后 1d),观察组、对照组分别出现结膜下出血次 30 次(23%)、15 次(22%),差异无统计学意义 ($P > 0.05$),两组均未见严重并发症,因而康柏西普 3+PRN 与 5+PRN 方案治疗 CSME 安全性相当。

综上所述,康柏西普 3+PRN 与 5+PRN 方案治疗 CSME 效果相近,但后者可能增加治疗次数,且疗效较难持久,两种方案在改善治疗后 12mo 视力及 CMT 方面效果相当,安全性也相似,临床上可依据患者情况选择方案。当然本研究样本量也较小,随访时间短,抗 VEGF 药物价格昂贵也难以保证两种方案分配在临床上完全做到真正随机化,仍需后期大样本前瞻性的长期随访研究证实。

参考文献

- 李莎. 康柏西普治疗年龄相关性黄斑变性应答性影响因素的分析. 重庆医科大学 2018
- Gelman SK, Gorin MB. Significant macular edema in a patient with cone dystrophy and improvement with acetazolamide treatment. *Retin Cases Brief Rep* 2014;8(4):300-305
- 郭洋, 侯立亭, 胡红霞, 等. 糖尿病黄斑水肿玻璃体腔注射雷珠单抗和康柏西普疗效对比. *国际眼科杂志* 2018;18(1):59-62
- Gao L, Tao Y, Liu M, et al. Different conbercept injection strategies for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Medicine* 2020;99(7):e19007
- 朱婷婷. 玻璃体腔注射康柏西普治疗 2 型糖尿病患者黄斑水肿疗效影响因素研究. 安徽医科大学 2019
- 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(I). *中华糖尿病杂志* 2019;11(2):92-108
- Miwa Y, Muraoka Y, Osaka R, et al. Ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion. *Retina* 2017;37(4):702-709
- 王少程, 林思勇, 邸卓生, 等. 糖尿病患者有临床意义黄斑水肿的脉络膜厚度及相关因素分析. *国际生物医学工程杂志* 2015;38(4):225-229, 后插 3
- Michalska - Małeczka K, Heinke Knudsen A. Optical coherence tomography angiography in patients with diabetic retinopathy treated with

anti-VEGF intravitreal injections: Case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(45):e8379

10 张沧霞, 杨来庆, 葛含笑. 糖明组方联合康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿临床观察. *中国中医眼科杂志* 2019;29(3):211-214, 224

11 李静, 姚霞, 周国宏. 玻璃体内注射康柏西普治疗继发性黄斑水肿的效果观察. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2020;42(1):22-25

12 朱婷婷, 王权, 赵蓉, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿疗效影响因素研究. *中华眼底病杂志* 2018;34(5):436-442

13 赵宏锟, 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

14 李双, 项奕, 梅仲明. 玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效. *中国老年学杂志* 2019;39(21):5198-5201

15 张召弟, 郭晟, 李娟, 等. 康柏西普和雷珠单抗治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿的疗效比较. *广西医学* 2018;40(5):500-502, 517

16 Chen X, Hu TM, Zuo J, *et al.* Intravitreal conbercept for branch retinal vein occlusion induced macular edema: one initial injection versus three monthly injections. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):225

17 蔡琪, 周跃, 黄黎黎, 等. 康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2018;18(5):922-925

18 陈丛, 闫明, 宋艳萍. 康柏西普不同给药方式治疗病理性近视脉络膜新生血管的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2020(8):611-615

19 闫忠阳, 冬敏, 杨娜, 等. 康柏西普玻璃体腔注射治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床效果. *山东医药* 2017;57(37):57-59

20 富莉莉, 荣翱, 苗林, 等. 康柏西普的两种给药方案治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿的短期疗效对比观察. *临床眼科杂志* 2017;25(6):512-516

21 徐娜, 高荣玉, 徐鑫彦, 等. 玻璃体腔注射康柏西普对视网膜分支静脉阻塞引发的不同类型黄斑水肿的疗效. *中华实验眼科杂志* 2018;36(8):619-624

22 Zeng HY, Liu Q, Li XX, *et al.* One-year efficacy of intravitreal conbercept injection for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion in Chinese patients. *Eye (Lond)* 2020;34(8):1459-1464

23 Jin E, Bai Y, Luo L, *et al.* Serum levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of ranibizumab or conbercept for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2017;37(5):971-977

24 张召弟, 郭晟, 帅天姣, 等. 玻璃体内注射康柏西普对弥漫性糖尿病性黄斑水肿的影响. *眼科新进展* 2018;38(1):69-72