

# 康柏西普在眼部新生血管性疾病中的应用进展

陈晓冬, 陆慧琴, 王彤

引用: 陈晓冬, 陆慧琴, 王彤. 康柏西普在眼部新生血管性疾病中的应用进展. 国际眼科杂志 2022;22(8):1361-1364

基金项目: 白求恩·朗沐中青年眼科科研基金 (No. BJ-LM202009); 陕西省重点研发计划项目 (No. 2020SF-272, 2022 SF-312); 西安市卫生科研人才培训项目 (No. J201902040)

作者单位: (710002) 中国陕西省西安市第一医院 陕西省眼科研究所 西北大学附属第一医院

作者简介: 陈晓冬, 毕业于中山大学, 博士研究生, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王彤, 毕业于西安交通大学, 硕士研究生, 主任医师, 副院长, 研究方向: 眼底病. wangtong6710@163.com

收稿日期: 2021-11-02 修回日期: 2022-06-30

## 摘要

康柏西普是中国自主研发的一种抗血管内皮生长因子新药。自从 2013 年被中国国家食品药品管理总局批准用于临床, 康柏西普在治疗湿性年龄相关性黄斑变性、脉络膜新生血管、黄斑水肿等眼部新生血管性疾病过程中显示出可靠的安全性和疗效。针对不同的疾病, 康柏西普的治疗策略有所不同。本文就近年来康柏西普在湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、病理性近视脉络新生血管、新生血管性青光眼、未成熟儿视网膜病变、角膜新生血管等眼部新生血管性疾病中的应用进展进行综述, 总结探讨康柏西普的用药适应证、给药方案和治疗效果。期待康柏西普的用药适应证会更广, 给药方案会更多, 为眼部新生血管性疾病的治疗带来新的思路。

**关键词:** 康柏西普; 血管内皮生长因子; 湿性年龄相关性黄斑变性; 脉络膜新生血管; 黄斑水肿; 新生血管性青光眼; 未成熟儿视网膜病变; 角膜新生血管

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.23

## Progress of the application of Conbercept in ocular neovascular diseases

Xiao-Dong Chen, Hui-Qin Lu, Tong Wang

**Foundation items:** Bethune·Lumitin Research Funding for the Young and Middle-aged Ophthalmologists (No. BJ-LM202009); Shaanxi Province Social Development and Technology Research Project (No. 2020SF-272, 2022SF-312); Health Scientific Research and Talents Project of Xi'an City Health Commission in China (No. J201902040)

Xi'an No.1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology; the First Affiliated Hospital of Northwestern University, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Tong Wang. Xi'an No.1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology; the First Affiliated Hospital of Northwestern University, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. wangtong6710@163.com

Received: 2021-11-02 Accepted: 2022-06-30

## Abstract

• Conbercept is a novel anti-vascular endothelial growth factor drug independently developed by China. Since it was approved for clinical application by the State Food and Drug Administration of China in 2013, conbercept has shown reliable safety and efficacy in the treatment of ocular neovascular diseases such as wet age-related macular degeneration, choroidal neovascularization and macular edema. For different diseases, the treatment strategies of conbercept are different. This article mainly reviews the application progress of conbercept in ocular neovascularization related diseases including wet age-related macular degeneration, diabetic macular edema, pathologic myopia choroidal neovascularization, neovascular glaucoma, retinopathy of prematurity and corneal neovascularization, and summarizes and explores the indications, administration scheme and therapeutic effect of conbercept. It is expected that the indications of conbercept will be wider and the administration scheme will be more given, and the usage of conbercept will bring new ideas for the treatment of ocular neovascular diseases.

• **KEYWORDS:** Conbercept; vascular endothelial growth factor; wet age-related macular degeneration; choroidal neovascularization; macular edema; neovascular glaucoma; retinopathy of prematurity; corneal neovascularization

**Citation:** Chen XD, Lu HQ, Wang T. Progress of the application of Conbercept in ocular neovascular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(8):1361-1364

## 0 引言

康柏西普 (Conbercept) 是中国自主研发的一种抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 新药, 其核心区域是由人血管内皮生长因子受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1) 和 VEGFR2 中的免疫球蛋白样区域与人免疫球蛋白 Fc 片段融合构成, 分子量约为 142kD, 可与 VEGF-A、VEGF-B、胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 结合发挥抗新生血管的作用<sup>[1]</sup>。自从 2013 年康柏西普经中国国家食品药品管理总局批准用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, w-ARMD)<sup>[2-3]</sup>, 又相继被用于治疗脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV)<sup>[4]</sup>、糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME)<sup>[5-6]</sup> 等疾病。本文主要将康柏西普近年来在眼部新生血管相关疾病 w-ARMD、CNV、黄斑水肿 (macular edema, ME)、未成熟儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP)、新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG)、角膜新生血管中的应用进行综述。

## 1 康柏西普在 w-ARMD 中的应用

**1.1 康柏西普对 w-ARMD 的疗效** 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是老年人群重要的致盲眼病,在发达国家占致盲眼病的首位<sup>[7]</sup>。目前临床上通常将 ARMD 分为干性 ARMD (也称为萎缩性 ARMD) 和 w-ARMD (也称为渗出性或新生血管性 ARMD)<sup>[8]</sup>。w-ARMD 其主要的特征是 CNV 形成及其引起的渗出、出血、机化、瘢痕形成等一系列病理变化。近年大量研究显示以 VEGF 和 VEGFR 为靶标的抗 VEGF 药物治疗 w-ARMD 具有显著疗效<sup>[3,9-10]</sup>。康柏西普治疗渗出性 ARMD 的 I 期临床试验研究显示,康柏西普治疗组 28 例 w-ARMD 受试者未出现剂量限制性毒性 (dose-limiting toxicity) 和严重不良事件,血清中未发现康柏西普抗体。康柏西普治疗 42d 后,平均最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 提高 19.6 个字母,约 57% 的受试者比基线视力提高 15 个字母或更高,黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 比基线减少 77.2 $\mu\text{m}$ , CNV 面积平均减少 12.6%<sup>[11]</sup>。康柏西普治疗新生血管性 ARMD 生物安全性和有效性的 AURORA 研究显示,在初始连续 3 次给药后,0.5、2.0mg 康柏西普组 BCVA 比基线分别提高 8.97、10.43 个字母;在第 12mo 时,0.5mg 按需治疗 (pro re nata, PRN) 组、0.5mg 每月 1 次 (quaque 1 month, Q1M) 组、2.0mg PRN 组、2.0mg Q1M 组 BCVA 比基线提高, CMT 比基线降低,所有康柏西普给药组组间比较无显著差异,两个 PRN 组注射次数无统计学差异,提示康柏西普具有较好的生物安全性和耐受性<sup>[12]</sup>。最近由许迅教授研究团队完成的康柏西普治疗新生血管性 ARMD 的 III 期临床试验 PHOENIX 研究显示,在 12mo 内,初始每月给予康柏西普玻璃体腔注射连续 3 次,后续按每 3mo 1 次 (quaque 3 month, Q3M) 的给药方案能有效治疗新生血管性 ARMD,而其它抗 VEGF 药物按照同样的给药方案不能获得相似的临床疗效<sup>[13]</sup>。

**1.2 康柏西普的血液暴露** 康柏西普等抗 VEGF 药物治疗 w-ARMD 的临床疗效显著,给药方案也在不断优化,但是也有研究显示康柏西普等抗 VEGF 药物在玻璃体腔注射后存在外周血暴露的风险。有学者报道玻璃体腔注射康柏西普后的第 1d, 1wk 时血清中 VEGF 蛋白浓度水平显著降低,但这种影响不会持续到治疗后 1mo,相比之下,雷珠单抗对血清中的 VEGF 浓度无显著影响<sup>[14]</sup>。有研究显示分别接受康柏西普和雷珠单抗玻璃体腔注射的两组患者在治疗后第 3d 时血清 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和 VEGF 水平较治疗前均下降,且康柏西普组患者 CRP、VEGF 降低的水平比雷珠单抗组更明显<sup>[15]</sup>。也有研究显示康柏西普治疗组患者血清 VEGF 和 CRP 比雷珠单抗组降低,康柏西普组患者的 CMT、CNV 面积及荧光素渗漏率比雷珠单抗组也明显减少<sup>[16]</sup>。综上所述,康柏西普对 w-ARMD 具有的显著疗效,但是何种给药方案才是康柏西普使用的最佳方案?如何才能使康柏西普的疗效发挥到最大作用?连续性或间断性多次给药是否会引致外周血 VEGF 相关蛋白水平的变化?这些问题目前尚无定论,尚需进一步深入探讨和观察。

## 2 康柏西普在 ME 中的应用

**2.1 ME 概述** ME 指视网膜黄斑区出现液体异常渗入形成的水肿。ME 不是一种独立的疾病,它是糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO)、CNV、眼外伤及内眼手术等引起的一种重要并发症。

**2.2 康柏西普对 DME 的疗效** DME 通常由于视网膜微血管发生病变,引起视网膜屏障破坏和血管通透性增加,导致视网膜组织内或视网膜下出现异常液体聚集,黄斑区视网膜水肿增厚,可严重影响视力<sup>[17]</sup>。研究显示 VEGF 异常升高可导致视网膜血管通透性增加,与 DME 发生密切相关<sup>[18]</sup>。目前抗 VEGF 药物玻璃体腔注射已经成为治疗 DME 的一线疗法<sup>[19]</sup>。有研究显示通过玻璃体腔连续注射康柏西普 3 次可使 DME 患者 CMT 降低,黄斑水肿和渗漏减轻,提高患者 BCVA,但是对黄斑中心凹下脉络膜厚度无明显影响,具有良好的疗效及安全性<sup>[20]</sup>;即使单次使用康柏西普玻璃体腔注射也能使 DME 患者黄斑水肿缓解,视力提高,并且黄斑区的形态恢复早于功能恢复<sup>[21]</sup>。与单纯视网膜激光光凝治疗相比,康柏西普玻璃体腔注射和视网膜激光光凝联合治疗可以更显著地改善 DME 患者视力、恢复视网膜功能,并且具有良好的安全性<sup>[22]</sup>。最近的研究显示康柏西普 3+PRN 或 5+PRN 治疗方案对于 DME 安全有效,可提高 BCVA,降低 CMT;5+PRN 方案可能增加注射次数,但不良反应可耐受,安全可靠,此外使用 5+PRN 方案时患眼需较少的 PRN 治疗次数即可维持更加稳定的疗效<sup>[23-24]</sup>。

**2.3 康柏西普对 RVO 继发 ME 的疗效** RVO 是由于多种原因导致视网膜静脉血管阻塞引起的眼底病变,其常见的眼底异常改变包括视网膜静脉迂曲、扩张,视网膜内出血、视网膜水肿和 ME,其中 ME 是引起 RVO 患者视力下降的重要原因。在 RVO 继发 ME 的发病过程中 VEGF 具有重要的致病作用<sup>[25-26]</sup>。有研究显示使用康柏西普玻璃体腔注射能够明显减轻 RVO 患者继发 ME,改善患眼视力,对视网膜分支静脉阻塞患者 ME 的疗效持续时间较长,单次玻璃体腔注射康柏西普的疗效可达 1a<sup>[27]</sup>。有学者发现康柏西普和曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 继发 ME, CMT 无明显差异<sup>[28]</sup>。也有研究采用康柏西普 3+PRN 的给药策略行玻璃体腔注射治疗 CRVO 继发 ME,结果显示患者平均 BCVA 在治疗后第 3、12mo 明显提高, CMT 明显降低,未发现局部及全身严重不良反应<sup>[29]</sup>。此外,有研究显示,玻璃体腔注射康柏西普和全视网膜激光光凝联合治疗可明显改善缺血型 CRVO 患者的视力,减轻 ME,而且复发率更低,并发症更少<sup>[30]</sup>。由于 ME 病因复杂,原发病难以根治,康柏西普和其它抗 VEGF 药物能使 ME 迅速消退或减轻,但其疗效不能持久,因此优化其治疗方案,延长其治疗效果将是我们在临床中需要考虑的一个重要问题。

## 3 康柏西普在病理性近视脉络新生血管中的应用

高度近视通常又称恶性近视或病理性近视 (pathological myopia, PM),通常指超过 -6.0D 或眼轴长度超过 26mm 的近视<sup>[31]</sup>。PM 继发 CNV (pathologic myopia choroidal neovascularization, PM-CNV) 是造成 PM 患者视力损害的主要原因之一<sup>[32]</sup>。有研究显示,在 PM-CNV 患眼行康柏西普玻璃体腔注射治疗 1、3、6、12mo 后,平均 BCVA 比基线明显提高;治疗 12mo 后,91.9% 患眼中的视网膜积液完全吸收,89.2% 的黄斑部病灶渗漏消失,治疗后 BCVA 字母数的提高与性别、年龄、病程无关,但与治疗前 BCVA 和注射次数呈负相关;治疗后 CMT 的降低程度与性别、年龄、病程、注射次数无明显相关性,与治疗前 CMT 呈正相关,随访期间未出现视网膜脱离、眼内炎、白内障和持续性眼压升高等眼部和全身不良事件<sup>[6]</sup>。也有学者报道,在 PM-CNV 患者玻璃体腔注射康柏西普 4、8、

12wk后, BCVA比基线提高, CMT比基线降低, 未出现眼压升高、眼内炎、玻璃体积血、视网膜脱离和心脑血管并发症<sup>[33]</sup>。此外, 有学者采用1+PRN治疗方案分析康柏西普对PM-CNV的治疗效果, 结果显示86.2%的患者BCVA较基线提高5个字母以上, 21例(72%)患者仅接受1~2次治疗即可有效控制病情<sup>[34]</sup>。最近一项观察随访12mo的研究也显示玻璃体腔注射0.5mg康柏西普对于近视性CNV具有较好的疗效和安全性<sup>[35]</sup>。另有研究显示康柏西普和单抗类的抗VEGF药物雷珠单抗在治疗PM-CNV的过程中具有相似的有效性和安全性<sup>[36]</sup>。最近的一项研究也显示康柏西普可以显著降低PM-CNV患者CMT厚度和CNV面积, 抑制CNV渗漏, 改善BCVA, 增加多焦视网膜电图波幅反应, 恢复黄斑视网膜功能和形态<sup>[37]</sup>。上述研究表明包括康柏西普在内的抗VEGF药物是治疗PM-CNV的重要手段, 值得在将来的临床工作中持续关注和深入探讨。

#### 4 康柏西普在ROP中的应用

ROP又称为早产儿视网膜病变, 是一种发生于早产或孕期营养不良、出生时低体质量儿的视网膜血管增生性疾病, 是世界范围内儿童致盲眼病的首要原因<sup>[38]</sup>。由于VEGF在视网膜正常发育中具有重要生理作用, 大量研究显示VEGF及VEGFR与ROP的发生和发展密切相关<sup>[39-40]</sup>。目前有研究报道包括康柏西普在内的多种抗VEGF药物在严重ROP的治疗中显示出较好的疗效<sup>[41]</sup>。康柏西普对于急性后极部早产儿视网膜病变( aggressive posterior retinopathy of prematurity, AP-ROP)有较好的效果, 既能有效控制病情发展, 又能避免因激光光凝引起的周边视网膜损害, 保护周边视网膜血管继续发育<sup>[42]</sup>。也有研究发现康柏西普低剂量组(0.15mg/0.015mL)和高剂量组(0.25mg/0.025mL)对ROP的治愈率基本一致<sup>[43]</sup>。最近有学者观察了AP-ROP患儿玻璃体腔注射康柏西普后早期的眼压变化, 结果显示玻璃体腔注射康柏西普(0.25mg/0.025mL)后出现一过性的眼压升高, 建议应该关注药物注射后5min的眼压, 以避免眼压升高影响治疗效果<sup>[44]</sup>。上述研究提示康柏西普对于ROP治疗有很大的临床应用价值, 但其有效性和安全性仍需进一步观察, 因此优化其用药策略, 筛选出最佳的ROP治疗方案, 应该是我们关注的一个重点。

#### 5 康柏西普在NVG中的应用

NVG是一种以虹膜表面和前房角出现异常新生血管为特征的继发性青光眼, 与眼部缺血缺氧性血管疾病密切相关<sup>[45]</sup>。NVG发病机制尚未完全明了, 目前主要认为是由于视网膜血管病变, 血液灌注不足引起组织缺氧, 缺氧进一步导致炎症介质和细胞因子产生<sup>[46]</sup>, 其中VEGF可引起视网膜新生血管, 当VEGF向前扩散, 导致前房角和虹膜表面形成新生血管, 新生血管可引起虹膜前黏连, 前房角关闭, 眼压升高, 引起NVG, 导致严重视力损害<sup>[45, 47]</sup>。自从使用抗VEGF药物辅助治疗NVG以来, NVG的疗效有了较大程度改观。有学者先使用康柏西普0.05mL(0.5mg)玻璃体腔注射治疗NVG, 之后行抗青光眼手术及全视网膜激光光凝, 术后随访3mo, 结果显示10眼(58.82%)眼压控制完全成功, 7眼(41.18%)部分成功; 末次随访7眼(41.18%)矫正视力提高, 8眼(47.06%)视力保持稳定, 2眼(11.76%)出现视力降低<sup>[48]</sup>。有研究显示提前5~7d玻璃体腔注射康柏西普, 再行全视网膜激光光凝治疗, 能显著降低NVG患者的眼压, 使视力有不同程度

改善, 从而提高综合治愈率<sup>[49]</sup>; 康柏西普玻璃体腔注射后虹膜和前房角的新生血管明显消退, 及时行EX-PRESS青光眼引流器植入术, 术后视力改善, 眼压控制良好<sup>[50]</sup>。最近有报道显示玻璃体腔注射康柏西普联合改良式小梁切除术和EX-PRESS青光眼引流器植入术可以使难治性NVG患者眼压降低, 术后并发症减少<sup>[51]</sup>。以上研究表明康柏西普可以在NVG的综合治疗中起到显著作用, 但是控制眼压仍然是挽救视力的核心, 因此何时使用康柏西普是治疗最佳时机, 如何才能使其疗效发挥到最大作用, 仍然需要长期研究和观察。

#### 6 康柏西普在角膜新生血管中的应用

许多病理性损害如感染、炎症、缺氧、外伤、角膜变性和角膜移植手术等可促进角膜新生血管形成; 当角膜的相对免疫赦免状态被新生血管破坏, 导致炎症加重和角膜新生血管增加的恶性循环<sup>[52]</sup>。研究表明, 角膜新生血管的形成与VEGF信号通路密切相关, 通过阻断该信号通路可以有效抑制新生血管形成, 为治疗角膜新生血管性疾病提供了重要的理论依据<sup>[53]</sup>。有研究显示通过角膜基质及结膜下注射康柏西普可减少角膜新生血管的面积, 在短期内对视力和眼压无明显影响<sup>[54]</sup>; 也有研究显示使用康柏西普治疗角膜新生血管是一种安全有效的方法, 通过角膜基质内注射比结膜下注射的疗效更好, 康柏西普角膜基质内注射对患者角膜新生血管病变面积控制较好, 是一种值得在临床推广的方法<sup>[55-56]</sup>。上述研究显示康柏西普具有治疗角膜新生血管疾病的潜在优势, 继续深入探讨其临床疗效具有重要意义。

#### 7 小结和展望

眼部新生血管性疾病发病机制复杂, 是目前眼科基础研究和临床研究的一个热点和难点。作为中国自主研发的一种抗VEGF药物, 康柏西普已在多种眼部新生血管性疾病的治疗中发挥良好的作用, 然而其在NVG、ROP、角膜新生血管等疾病中的应用仍然属于标签外使用(off-label), 因此拓宽其用药适应证, 完善其用药方案仍然是一个值得探索的方向。随着临床研究的不断深入, 有理由相信康柏西普未来的用药适应证会更广, 给药方案会更多, 将成为治疗眼部新生血管性疾病的重要手段。

#### 参考文献

- Lu XM, Sun XD. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2311-2320
- de Oliveira Dias JR, de Andrade GC, Novais EA, et al. Fusion proteins for treatment of retinal diseases: aflibercept, ziv-aflibercept, and conbercept. *Int J Retin Vitro* 2016; 2(1): 3
- Zhang JX, Liang Y, Xie J, et al. Conbercept for patients with age-related macular degeneration: a systematic review. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 142
- 曾苗, 宋艳萍, 丁琴. 玻璃体腔注射康柏西普治疗病理性近视脉络膜新生血管疗效观察. *中华眼底病杂志* 2016; 32(1): 17-21
- Cai SW, Yang QH, Li XR, et al. The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 3471-3483
- 周美兰, 韩永钊, 杨瑛, 等. 玻璃体腔内注射康柏西普治疗继发性黄斑水肿疗效观察. *中国医学创新* 2016; 13(31): 134-137
- Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018; 392(10153): 1147-1159
- Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2606-2617
- Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye* 2016; 30(2): 270-286

10 Shao J, Choudhary MM, Schachat AP. Neovascular age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol* 2016; 55: 125-136

11 Zhang M, Zhang JJ, Yan M, et al. A phase I study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 672-678

12 Li XX, Xu GZ, Wang YS, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121(9): 1740-1747

13 Liu K, Song YP, Xu GZ, et al. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of the randomized phase 3 PHOENIX study. *Am J Ophthalmol* 2019; 197: 156-167

14 Jin EZ, Bai YJ, 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

15 魏艳丽, 冉莉君, 廖洪霞, 等. 康柏西普与雷珠单抗对年龄相关性黄斑变性患者血清CRP、VEGF、眼压及视力的影响. *现代生物医学进展* 2018; 18(8): 1515-1518

16 刘荣, 刘长明, 李娜, 等. 康柏西普对年龄相关性黄斑变性患者外周血血管内皮生长因子、眼压及视力变化影响研究. *中国生化药物杂志* 2015; 35(8): 104-106

17 Tan GS, Cheung N, Simó R, et al. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(2): 143-155

18 Usui Y. Elucidation of pathophysiology and novel treatment for diabetic macular edema derived from the concept of neurovascular unit. *JMA J* 2020; 3(3): 201-207

19 卢颖毅, 戴虹. 从最新的指南看糖尿病黄斑水肿的治疗策略和方案. *中华实验眼科杂志* 2018; 36(6): 401-403

20 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

21 张陶然, 王薇, 李明铭, 等. 康柏西普单次玻璃体内注射对糖尿病黄斑水肿患者黄斑形态与功能的影响. *眼科新进展* 2020; 40(8): 761-764

22 梁丽银, 马萍萍, 陈敏瑜, 等. 康柏西普联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效. *国际眼科杂志* 2019; 19(2): 320-322

23 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

24 吴乔伟, 黄珍, 闫明, 等. 康柏西普不同给药方案治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比. *中华眼底病杂志* 2022; 38(1): 40-48

25 Jonas JB, Monés J, Glacet-Bernard A, et al. Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol* 2017; 58: 139-167

26 Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the pathogenesis of macular edema in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol* 2019; 2019: 5185128

27 陆慧琴, 武炳慧, 吴惠琴. 玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞并黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2016; 16(12): 2264-2267

28 王敏, 侯力华, 王芳, 等. 康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的临床疗效. *国际眼科杂志* 2017; 17(10): 1901-19045

29 曾惠阳, 李晓霞, 刘谦, 等. 玻璃体注射康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿一年疗效观察. *眼科* 2019; 28(4): 254-258

30 刘育榕, 刘丁熙, 纪莉莉, 等. 康柏西普联合全视网膜激光光凝治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞的疗效. *国际眼科杂志* 2021; 21(1): 115-119

31 Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, et al. Myopic maculopathy: current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res* 2019; 69: 80-115

32 Cheung CMG, Arnold JJ, Holz FG, et al. Myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2017; 124(11): 1690-1711

33 焦明菲, 李筱荣. 康柏西普玻璃体腔注射治疗高度近视脉络膜新生血管的临床疗效及安全性分析. *中华实验眼科杂志* 2016; 34(8): 725-728

34 师燕芸, 贾亚丁, 郑浩, 等. 康柏西普眼用注射液治疗继发于病

理性近视的脉络膜新生血管膜的疗效观察. *中国药物与临床* 2017; 17(10): 1520-1522

35 Nie X, Wang YL, Yi H, et al. Intravitreal conbercept for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia in a real-world setting in China; Intravitreal conbercept was safe and effective in treating myopic choroidal neovascularization. *BMC Ophthalmol* 2021; 21(1): 116

36 Chen C, Yan M, Huang Z, et al. The evaluation of a two-year outcome of intravitreal conbercept versus ranibizumab for pathological myopic choroidal neovascularization. *Curr Eye Res* 2020; 45(11): 1415-1421

37 Lu H, Yue T, Liu N, et al. Efficacy of conbercept in the treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 720804

38 Kim SJ, Port AD, Swan R, et al. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol* 2018; 63(5): 618-637

39 Jin EZ, Yin H, Li XX, et al. Short-term outcomes after intravitreal injections of conbercept versus ranibizumab for the treatment of retinopathy of prematurity. *Retina* 2018; 38(8): 1595-1604

40 Hansen ED, Hartnett ME. A review of treatment for retinopathy of prematurity. *Expert Rev Ophthalmol* 2019; 14(2): 73-87

41 Cheng Y, Zhu XM, Linghu DD, et al. Comparison of the effectiveness of conbercept and ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(8): e1004-e1008

42 程湧, 梁建宏, 黎晓新. 康柏西普玻璃体腔注射治疗急性后极部早产儿视网膜病变的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2017; 33(2): 144-147

43 孙爽, 孙先桃, 卢跃兵. 玻璃体内注射不同剂量康柏西普治疗早产儿视网膜病变效果. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2020; 2: 109-112

44 傅征, 杨晖, 洪志斌, 等. 玻璃体内注射康柏西普治疗急性后极部早产儿视网膜病变早期眼压的改变. *眼科新进展* 2021; 41(1): 62-65

45 Havens SJ, Gulati V. Neovascular glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2016; 55: 196-204

46 Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007; 26(5): 470-485

47 Yang HF, Yu XB, Sun XH. Neovascular glaucoma: handling in the future. *Taiwan J Ophthalmol* 2018; 8(2): 60-66

48 鱼喆, 蒲晓莉, 延新年, 等. 玻璃体腔注射康柏西普联合小梁切除术及全视网膜激光凝治疗新生血管性青光眼. *国际眼科杂志* 2018; 18(5): 862-865

49 余敏, 张然, 赵媛. 青光眼引流器植入联合康柏西普治疗新生血管性青光眼. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2016; 38(7): 502-505

50 罗顺利, 许泽广, 梁春正. 复合式小梁切除术联合康柏西普治疗新生血管性青光眼. *眼科新进展* 2016; 36(11): 1076-1078

51 Li P, Liu Q, Liu XM, et al. Clinical research of EX-PRESS drainage device and modified trabeculectomy combined with intravitreal conbercept treatment for neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2022; 15(2): 242-247

52 Nicholas MP, Mysore N. Corneal neovascularization. *Exp Eye Res* 2021; 202: 108363

53 林天兰, 周善璧. 血管内皮生长因子抑制剂在角膜新生血管治疗中的研究进展. *中华实验眼科杂志* 2016; 34(4): 371-374

54 王玮, 徐玲娟, 蔡苏博, 等. 角膜基质及结膜下注射康柏西普治疗角膜新生血管的疗效及安全性. *眼科新进展* 2016; 36(8): 725-727

55 张菁, 柯敏, 郑恬, 等. 角膜基质内与结膜下注射康柏西普治疗角膜新生血管形成的效果比较. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2018; 40(3): 212-215

56 陈文君, 杜艳, 张杰. VEGF抑制剂不同给药方案对角膜新生血管患者眼压、病变面积及安全性的影响. *临床和实验医学杂志* 2020; 19(1): 51-54