康柏西普对黄斑水肿的疗效和安全性的Meta-分析

李春杏[1]，张亚同[2]
1. 航天中心医院 药剂科，北京 100049
2. 北京医院 药剂科，北京 100730

摘 要：目的 系统评价康柏西普治疗黄斑水肿的疗效和安全性，为临床用药提供参考。**方法** 计算机检索Cochrane图书馆（The Cochrane Library）、PubMed、中国期刊全文数据库（CNKI）和万方医学网，收集康柏西普与对照组比较对黄斑水肿治疗的随机对照试验（RCT），提取相关资料并按照Jadad评分量表评价纳入研究质量，采用RevMan 5.3统计软件进行Meta-分析。**结果** 共纳入21项RCTs，合计1 337例患者。Meta-分析结果显示，与对照组比较，康柏西普显著提高患者随访1个月［MD=0.08，95%*CI*（0.05，0.12），*P*＜0.001］，3个月［MD=0.09，95%*CI*（0.06，0.13），*P*＜0.001］和6个月［MD=0.07，95%*CI*（−0.02，0.17），*P*=0.12］最佳矫正视力（BCVA）及治疗有效率［*RR*=2.15，95%*CI*（1.29，3.57），*P*=0.003］；显著降低患者随访1个月［MD=−79.71，95%*CI*（−107.52，−51.91），*P*＜0.001］、3个月［MD=−61.12，95%*CI*（−82.42，−39.81），*P*＜0.001］和6个月［MD=−67.95，95%*CI*（−201.37，65.46），*P*=0.32］黄斑中心凹视网膜厚度（CMT）；除随访6个月的CMT和BCVA与对照组比较没有统计学差异（*P*=0.12、0.32），其余指标与对照组差异具有显著的统计学意义。剔除治疗方案差异（单次玻璃体腔注药）的一项研究再做Meta-分析后，两组6个月CMT和BCVA与对照组比较具有统计学差异（*P*=0.01、0.001）。不良反应方面，两组不具有统计学差异。**结论** 对于黄斑水肿患者，康柏西普短期内（3个月）比对照组更好的降低黄斑中心凹厚度、改善患者视力、提高治疗有效率，疗效可靠且耐受性好。

关键词：康柏西普；黄斑水肿；疗效；安全性；系统评价；Meta-分析
中图分类号：R969 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-6376（2018）10-1886-09
DOI：10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.028

Meta-analysis of effectiveness and safety of Conbercept treating macular edema

LI Chunxing[1], ZHANG Yatong[2]
1. Department of Pharmacy, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China
2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100073, China

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of Conbercept for macular edema (ME) systematically, in order to provide evidence-based reference for clinical use. **Methods** The pertinent randomized controlled trials (RCTs) about Conbercept trail group and control group in the treatment of ME were retrieved from Cochrane Library, PubMed, CNKI and Wan fang Database. The quality of included studies were evaluated after extracting data and according to modified Jadad scale. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 statistical software. **Results** A total of 21 RCTs were included,involving 1337 patients. The results of Meta-analysis showed that best corrected visual acuity (BCVA) at 1 month [MD=0.08, 95%*CI* (0.05, 0.12), *P*＜0.001], 3 month [MD=0.09, 95%*CI* (0.06, 0.13), *P*＜0.001] and 6 month [MD=0.07, 95%*CI* (−0.02, 0.17), *P*=0.12] and therapeutic efficiency ratio [RR=2.15, 95%*CI* (1.29, 3.57), *P*=0.003] were significantly improved; the central macular thickness (CMT) was markedly decreased at 1 month [MD=−79.71, 95%*CI*(−107.52, −51.91), *P*＜0.001], 3 months [MD=−61.12, 95%*CI* (−82.42, −39.81), *P*＜0.001] and 6 months [MD=−67.95, 95% *CI*(−201.37, 65.46), *P*=0.32] after treatment; and which was statistically different to control group, but BCVA and CMT at 6 months (*P*=0.12 and *P*=0.32). when a different study in treatment regimens was eliminated, then, the BCVA and CMT at 6 months was statistically different to control group (*P*=0.01 and *P*=0.001). **Conclusion** Conbercept has good therapeutic efficacy and safety for ME and effectively decrease CMT, improve BCVA and therapeutic efficiency ratio at the end of 3 months.

Key words: Conbercept; macular edema (ME); effectiveness; safety; systematic evaluation; Meta-analysis

收稿日期：2018-01-15
第一作者：李春杏，药师，硕士研究生，研究方向为临床药学。Tel：（010）59971487 E-mail：2008yuejuan@163.com
***通信作者：**张亚同，硕士研究生，副主任药师，研究方向为临床药学。Tel：（010）85133637 E-mail：zyt2002888@foxmail.com

黄斑水肿（macular edema，ME）指眼底视网膜对光线最敏感部位黄斑区发生炎性反应、液体渗入，形成水肿，造成视力严重下降，可继发于糖尿病、视网膜分支静脉阻塞、视网膜中央静脉阻塞、葡萄膜炎和其他内眼手术后等[1]。糖尿病性黄斑水肿（diabetic macular edema，DME）是糖尿病患者视力丧失的主要原因[2]，视网膜分支静脉阻塞性黄斑水肿（branch retinal vein occlusion-macular edema，BRVO-ME）和视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿（central retinal vein occlusion-macular edema，CRVO-ME）是继糖尿病性视网膜病变之后最常见的视网膜血管性疾病[3]。

现有的治疗方式有糖皮质激素、抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等药物治疗、激光治疗（全视网膜激光光凝、格栅样激光光凝）、玻璃体切除术以及联合治疗（药物联合激光治疗、药物联合手术治疗）等[1-3]。康柏西普是我国自主研发的治疗类一类生物新药，于2013年获国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准上市用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性，且于2017年进入我国基本医疗保险。其为新一代抗VEGF融合蛋白，能特异性抑制新生血管生成，具有多靶点、亲和力强和作用时间长等特点[4]。目前，临床研究揭示该药临床应用中的疗效尚存一些争议，其对黄斑水肿疗效和安全性证据缺乏。本文将系统分析康柏西普对黄斑水肿的疗效和安全性，为临床实践提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 全文发表的随机对照研究，无论盲与不盲，语种限中文和英文。

1.1.2 研究对象 经眼底检查、裂隙灯显微镜、荧光素眼底血管造影（fundusnuorescein angiography，FFA）、相干光断层扫描（optical eoherencetomography，OCT）检查结合临床症状确诊[5]的成年ME患者，包括DME、BRVO-ME、CRVO-ME等，性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组为单纯玻璃体腔内注射康柏西普0.05～0.1 mL治疗，单次或每月1次，连续3月或联合激光光凝、或联合玻璃体切除术。对照组为单纯玻璃体腔内注射曲安奈德注射液、或注射雷珠单抗注射液、或单纯激光治疗、或单纯玻璃体切除术。

1.1.4 结局指标[6] ①随访1个月最佳矫正视力（best corrected visual acuity，BCVA），②随访个3月BCVA，③随访6个月BCVA，④随访1个月黄斑中心凹视网膜厚度（central macular thickness，CMT），⑤随访3个月CMT，⑥随访6个月CMT，⑦治疗有效率。

1.2 排除标准

（1）回顾性研究，（2）非随机或随机情况不清楚的研究，（3）无对照或自身前后对照的研究，（3）重复发表的研究。

1.3 文献检索

检索Cochrane图书馆（The Cochrane Library）、PubMed、中国期刊全文数据库（CNKI）、万方医学网自建库至2017年12月的全部文献。英文检索词为“Conbercept”，中文检索词为“康柏西普”或“沐朗”与“黄斑水肿”或“DME”或“BRVO-ME或“CRVO-ME”。

1.4 文献提取和质量评价

两位研究者根据入选标准独立进行文献筛选，对符合标准的文献下载全文并仔细阅读，进行再次筛选并交叉核对，如遇分歧，讨论解决。之后按照预先设计好的表格提取所需资料，具体包括作者、发表时间、研究对象、干预措施、结局指标等内容。按照修改后的Jadad量表评价纳入研究的质量[7]，具体包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法、退出与失访等方面。总分为7分，得分1～3分视为低质量研究，4～7分视为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件对纳入研究效应量进行合并分析。如果各研究间Q检验结果满足同质性（$P>0.10$，$I^2\leqslant 50\%$），采用固定效应模型分析；反之，采用随机效应模型分析。对结局指标为连续变量的采用均数差（mean difference，MD）表示；为分类变量的采用风险比（risk ratio，OR）表示；两者效应量均用95%置信区间（95%*CI*）表示。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

初步检索到267篇文献，剔除篇重复的、或不符合纳入标准的研究，最终纳入21项研究[6,8-27]，包括BRVO-ME患者6项研究[8,11-14,22]，CRVO-ME患者5项研究[6,9-10,20,23]，DME患者8项研究[15-19,25-27]，RVO-ME患者[21]和ME患者[24]各1项，见表1。均为中文文献，共计1 337例患者。纳入研究例数为20～120例，年龄为21～87岁。

表1 纳入文献基本信息

Table 1 Summary of studies included

作者及发表年	年龄/岁	研究对象	n/例		干预措施		结局指标	Jadad评分
			试验	对照	试验组	对照组		
白　石[6]2017	43～75	CRVO	40	40	A1	B1	①②③④⑤⑥	3
邢战中[8]2016	21～74	BRVO	20	20	A1	B1	③⑥	2
常　鲁[9]2017	44～73	CRVO	25	25	A1	B1	①②④⑤	2
叶群如[10]2017	43～75	CRVO	13	13	A1	B1	①②④⑤	3
张　菁[11]2015	28～80	BRVO	14	11	A1	B1	②⑤	3
刘　隽[12]2017	46～75	BRVO	30	30	A1	B1	③⑥	3
陈君明[13]2016	46～87	BRVO	30	30	A1	B1	①③	2
陈小海[14]2017	28～78	BRVO	60	60	A1	B1	⑦	2
杨　丽[15]2017	45～84	DME	30	30	A1	B1	②③⑤⑥⑦	2
李树铭[16]2017	21～76	DME	50	50	A1	B1	①②③④⑤⑥	2
杜　波[17]2016	-	DME	43	44	A1	B1	①②③④⑤⑥⑦	3
杨　喆[18]2017	25～71	DME	54	54	A2	B1	①②④⑤	3
李柏军[19]2017	28～66	DME	20	20	A2	B1	①②④⑤	2
王登学[20]2016	43～72	CRVO	20	20	A2	B1	①②③④⑤⑥⑦	3
徐　凤[21]2017	36～72	RVO	20	20	单次注射康柏西普0.05mL	单次注射雷珠单抗0.05 mL	②⑤	2
李凤娇[22]2017	-	BRVO	18	17	注射康柏西普0.05 mL（16眼多次注射）+激光治疗（7例）	注射雷珠单抗0.05 mL（16眼多次注射）+激光光凝（9例）	①②③④⑤⑥	3
李　童[23]2017	38～78	CRVO	23	23	注射康柏西普0.05 mL，1次/月×3次	注射雷珠单抗0.05 mL，1次/月×3次	②⑥⑦	2
李　静[24]2016	32～78	ME	39	39	单次注射康柏西普0.05 mL	单次注射曲安奈德1 mg	①④	2
李路明[25]2015	23～71	DME	47	47	单次注射康柏西普0.05 mL	单次注射曲安奈德1 mg	①②	3
戴常明[26]2016	51～81	DME	26	26	玻璃体切割术联合注射康柏西普1.5 mg，1次/月×3月	单纯玻璃体切割术	①②③⑤	3
闫忠阳[27]2017	42～73	DME	51	45	单次注射康柏西普0.05 mL	黄斑区格栅样激光光凝	①⑥	2

-：不详；A1：单次玻璃体腔注射康柏西普注射液（0.05～0.1）mL，1周后行黄斑格栅或视网膜光凝；B1：单纯全视网膜光凝或黄斑格栅样光凝治疗；A2：玻璃体腔注射康柏西普0.05 mL，1周后行激光光凝，1个月和2个月或45天后再次注射康柏西普。

21项研究均为随机对照开放性研究，均未明确交代失访与退出情况，详细描述随机序列产生方法和交代随机分配的研究10项，Jadad评分为3分，只提及随机入组和随机分配的研究11项，Jadad评分为2分。

2.2 Meta-分析结果

2.2.1 随访1、3和6个月BCVA 分别12项（n=880）[6,9,13,16-19,22,24-27]、12项（n=771）[6,9,11,15-19,21-22,25-26]和

10项[6,8,12,15-17,22-23,26-27]（n=656）研究报道了随访1、3和6个月BCVA，异质性检验结果分别为（P＜0.001，I^2=92%）、（P＜0.001，I^2=70%）和（P＜0.001，I^2=95%），均采用随机效应模型分析，见图1。Meta-分析结果显示康柏西普治疗组随访1、3和6个月BCVA比对照组高，与对照组比较差异分别为[MD=0.08，95%CI（0.05，0.12），P＜0.001]、[MD=0.09，95%CI（0.06，0.13），P＜0.001]和[MD=0.07，95%CI（−0.02，0.17），P=0.12]，1和3个月具有显著的统计学意义，6个月的不具有统计学差异。

2.2.2 随访1、3和6个月CMT 分别12项（n=800）[6,9-10,13,16-20,22,24,27]、13项（n=743）[6,9-11,15-22,26]和10项（n=644）[6,8,12,15-17,20,22-23,27]研究报道了随访1、3和6个月的CMT，异质性检验结果分别为（P＜0.001，I^2=95%）、（P＜0.001，I^2=89%）和（P＜0.001，I^2=99%），均采用随机效应模型分析，见图2。Meta-分析结果显示，康柏西普治疗组随访1、3和6个月CMT比对照组低，与对照组差异分别为[MD=−79.71，95%CI（−107.52，−51.91），P＜0.001]、[MD=−61.12，95%CI（−82.42，−39.81），P＜0.001]和[MD=−67.95，95%CI（−201.37，65.46），P=0.32]，1和3个月CMT具有显著的统计学意义，6个月的不具有统计学差异。

2.2.3 治疗有效率 治疗有效率定义为治疗后视力提高≥2行[15,17]或黄斑水肿消退[20,23]，视网膜出血完全或部分吸收[20]。5项研究[14-15,17,20,23]（n=353）报

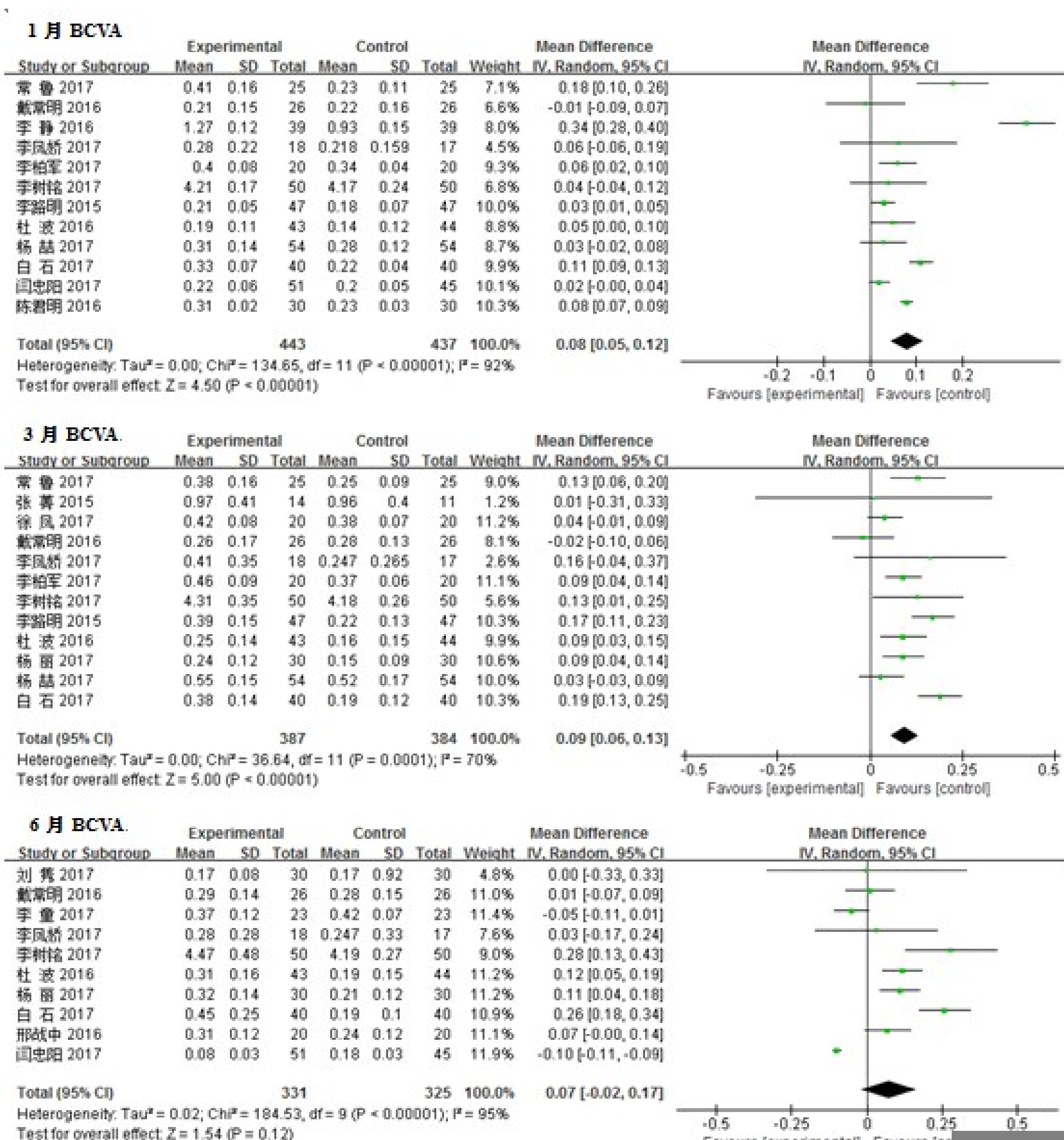

图1 两组患者随访1、3和6月BCVA的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis of BCVA at 1, 3 and 6 months after treatment in two groups

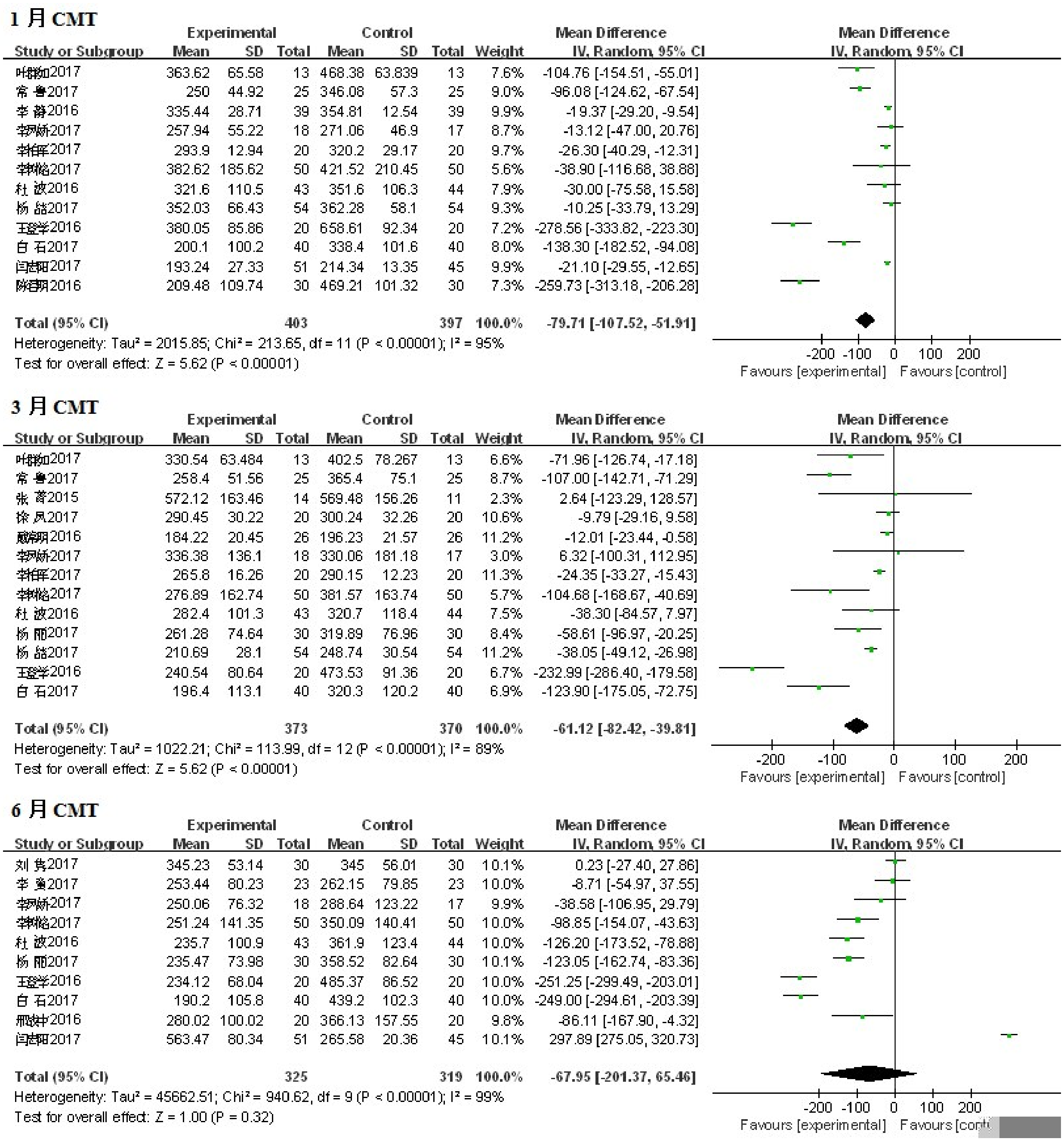

图 2 两组患者随访1、3、6个月CMT的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of CMT at 1, 3 and 6 months after treatment in two groups

道了患者治疗有效率，异质性检验结果为（$P<0.001$，$I^2=89\%$），采用随机效应模型分析，见图3。Meta-分析结果显示，康柏西普治疗组治疗有效率比对照组高，与对照组差异具有显著的统计学意义［$RR=2.15$，95%CI（1.29，3.57），$P=0.003$］。

2.3 亚组分析

分别对RVO-ME和DME患者亚组分析治疗后随访1、3和6个月BCVA及CMT，见表2。RVO-ME和DM患者1和3个月两组BCVA和CMT具有统计学差异性，而6个月BCVA不具有统计学差异，与全组分析一致；RVO-ME患者两组6个月CMT具有统计学差异，而DME患者两组间不具有统计学差异。

2.4 不良反应

9项研究[6,8,10,12,17,19-21,25]（$n=507$）报道了患者不良反应（包括前房炎症、结膜下出血、玻璃体积血、眼压升高、角膜水肿、视网膜增值、视网膜裂孔、注射部位压痛、眼前轻微黑影漂移等），异质性检验结果为（$P=0.009$，$I^2=61\%$），采用随机效应模型分析，见图4。Meta分析结果显示，康柏西普治疗组不良反

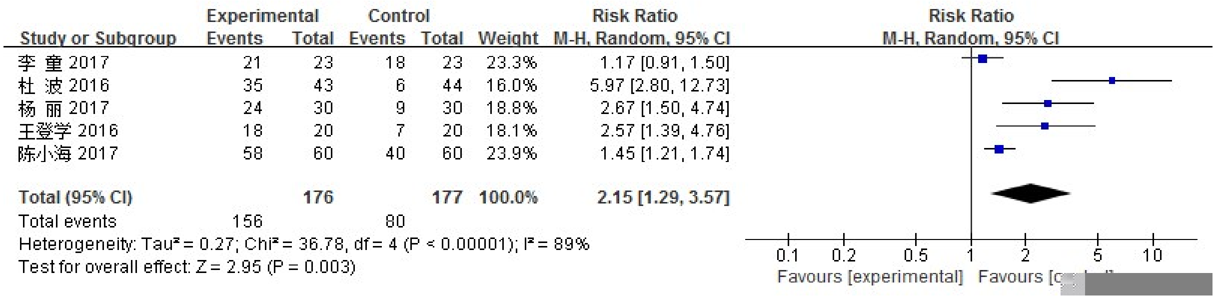

图3　两组患者治疗有效率的Meta-分析森林图

Fig. 3　Forest plot of Meta-analysis of therapeutic efficiency ratio in two groups

表2　亚组分析BCVA和CMT

Table 2　BCVA and CMT in subgroup analysis

疾病种类	疗效指标	研究数	样本量	MD	95%*CI*	*P*值
RVO-ME	1个月BCVA	5[6,9,13,22,24]	303	0.16	0.09，0.23	＜0.001
DME		7[16-19,25-27]	577	0.03	0.02，0.04	＜0.001
RVO-ME	3个月BCVA	5[6,9,11,21,22]	230	0.12	0.04，0.20	0.005
DME		6[16-19,25,26]	541	0.08	0.04，0.13	0.001
RVO-ME	6个月BCVA	5[6,8,12,22,23]	201	0.08	−0.07，0.23	0.29*
DME		5[15-17,26,27]	395	0.07	−0.06，0.21	0.27*
RVO-ME	1个月CMT	7[6,9,10,13,20,22,24]	369	−127.30	−195.14，−59.47	＜0.001
DME		5[16-19,27]	431	−21.76	−28.57，−14.95	＜0.001
RVO-ME	3个月CMT	7[6,9-11,20,20-22]	298	−82.62	−148.33，−17.03	0.01
DME		6[15-19,26]	447	−32.68	−47.26，−18.10	＜0.001
RVO-ME	6个月CMT	6[6,8,10,12,20,22,23]	301	−105.78	−209.54，−2.01	0.05
DME		4[15-17,27]	343	−12.06	−271.85，247.73	0.93*

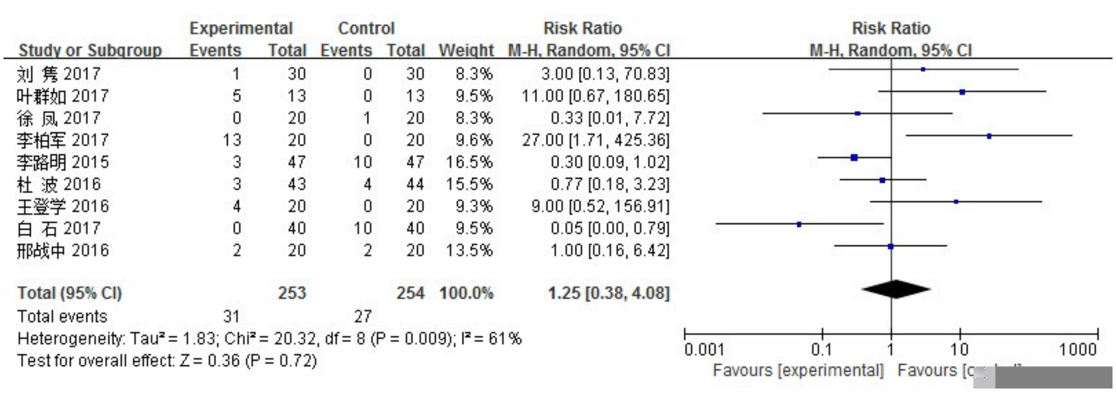

图4　两组患者不良反应Meta分析森林图

Fig. 4　Forest plot of Meta-analysis of adverse reaction in two groups

应与对照组差异不具有显著的统计学意义[*RR*=1.25，95%*CI*（0.38，4.08），*P*=0.72]。

2.5　发表偏倚及敏感性分析

以康柏西普治疗后随访1、3和6个月患者BCVA和CMT，治疗有效率、不良反应等指标绘制倒漏斗图，见图5，提示可能存在发表偏倚。

敏感性分析显示闫忠阳等[27]的研究对两组患者6个月BCVA和CMT影响较大，剔除后，两组6个月BCVA和CMT的Meta-分析结果分别为[MD=0.10，95%*CI*（0.02，0.17），*P*=0.01]，[MD=−109.35，95%*CI*（−176.33，−42.37），*P*=0.001]，差异均具有统计学意义。

3　讨论

ME是导致视功能损伤的严重因素，虽然目前治疗的可选方案较多，然而各种治疗方案都有局限性，既往激光治疗为ME治疗的金标准，激光不可避

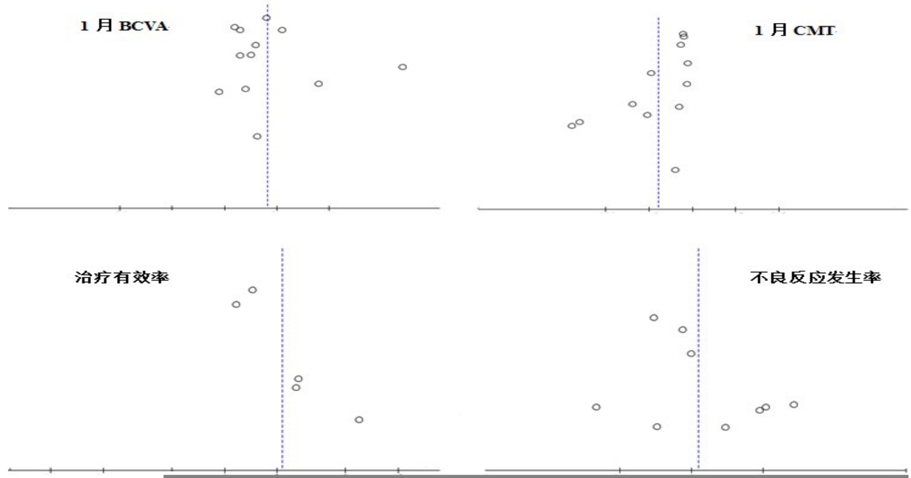

图5 发表偏倚的倒漏斗图

Fig. 5 Inverted funnel plot

免对黄斑区有不同程度损伤，难免引起视力下降、视野缺损，且对病变累及黄斑中心凹治疗受限[28]，而本次Meta-分析结果显示康柏西普治疗组较对照组（单纯激光治疗或曲安奈德）明显改善BCVA和CMT，在视力恢复、黄斑水肿消褪等方面提高治疗率。

本次研究显示康柏西普常见不良反应球结膜下出血，1周后均能自行吸收；一过性眼压升高，未经治疗可自行恢复；高眼压，经常规降眼压治疗后眼压正常，不良反应发生率较对照组（激光光凝或曲安奈德）低，耐受性较好，其他Meta-分析报道也显示曲安奈德较抗VEGF药物明显引起DME患者眼压升高和白内障形成[29-30]，故糖皮质激素不宜作为单独及长期治疗DME的方法，更适合作为一种辅助疗法或在短期治疗方案中使用[31]。

2012年后多个国家或地区将抗VEGF治疗作为DME的一线或核心治疗方案。如2014年美国和2015年澳大利亚的DME治疗指南中将视力＜0.7作为选择抗VEGF治疗的标准，而病变未累及中心凹、视力＞0.7的患者则可采用传统的激光光凝治疗[31]。本Meta分析结果表明，康柏西普治疗组随访6个月BCVA和CMT与对照组不具有统计学差异，根据发病原因为DME和RVO-ME进行亚组分析后得出近似一致的结果，但RVO-ME两组患者6个月CMT与对照组比较具有统计学差异。进一步敏感性分析显示闫忠阳等人[27]的研究对结果影响较大，剔除后再分析发现，6个月BCVA和CMT与对照组具有统计学差异。因纳入的研究康柏西普组治疗方案均为单次玻璃体腔内注药联合激光治疗或多次玻璃体腔内注药，仅闫忠阳等人康柏西普组治疗方案为单次玻璃体腔注药，其随访1月的BCVA和CMT均较对照组明显改善，而6个月远期疗效较差，这说明康柏西普一次性治疗短期内能明显消除糖尿病视网膜病变所致的黄斑水肿、改善黄斑状态，但疗效难以持久，3～6个月的远期疗效有待考证。

由于目前研究数据较少，不便于对随访6个月BCVA和CMT按照康柏西普给药方案不同（单次给药，还是多次给药，单药治疗还是联合治疗）做亚组分析进一步明确不同给药方案的疗效和安全性差异。刘姝林等[32]对抗VEGF药物（哌加他尼钠、雷珠单抗、贝伐单抗）治疗CRVO-ME的Meta分析得出同样的结论，抗VEGF药物治疗CRVO并发黄斑水肿效果明显，但疗效维持时间较短。

所以建议患者根据病情，持续用药或联合治疗，临床各项指标如BCVA、CMT及长期预后可能会更好。中国DME指南建议，抗VEGF连续治疗方案应根据患者的条件、病情来选择或制定，2015年中华医学会眼底病学组对此作了补充，建议采用每月玻璃体腔注射1次，连续3个月后根据病情进行选择的方案，即3+Prn方式，病情稳定后随访间隔时间可改为2～3个月。而国外对DME的抗VEGF治疗多数采用每个月玻璃体腔注射1次，连续注射6个月，以后根据病情选择治疗的方案[31,33]。

本研究最终纳入21项研究，1 337例患者。但本研究尚存在以下不足：纳入的研究均为开放性研究，部分研究在分配隐藏和病例退出/失访等方面未予描述，可能存在实施偏倚，倒漏斗图提示可能存在发表偏倚。分析原因可能系部分纳入研究样本

量较小（n≤20）、不同研究BCVA表达数值不一致（如李树铭等[16]的研究），一些阴性研究结果未被发表。因此，本研究所得结论尚需严格设计的、大样本RCT加以验证。

综上，对于黄斑水肿患者，康柏西普单药一次性治疗短期效果较好，但3月以上的远期效果不理想，因此，建议患者采用3+Prn方案，根据病情制定治疗方案保证长期预后、降低复发率；或采用联合激光，联合玻璃体切除术治疗，可明显改善患者视力，降低黄斑中心凹视网膜厚度，提高总体治疗率。用药过程种该药耐受性较好。

参考文献

[1] 宋阳光. 黄斑水肿治疗研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2015, 28(21): 2904-2905.

[2] 王星力, 黄韵洁, 陈晓隆. 糖尿病性黄斑水肿治疗进展 [J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(5): 519-522.

[3] 李小霞, 游志鹏. 视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展 [J]. 实用临床医学, 2015, 16(3): 98-101.

[4] 马林凤. 治疗老年眼底黄斑变性药物康柏西普上市 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(24): 184.

[5] 季　玲, 陈婷妍, 梁　勇. 糖尿病性黄斑水肿的早期诊断与治疗 [J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(10): 1809-1811.

[6] 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 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(4): 648-651.

[7] 李春杏, 刘　桦. 托伐普坦治疗肝硬化腹水伴低钠血症疗效与安全性的Meta分析 [J]. 中国药房, 2018, 29(6): 833-838.

[8] 邢战中, 吕　杰, 李冬梅, 等. 3种治疗视网膜分支静脉阻塞并发黄斑水肿方法的疗效观察 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2016, 16(5): 333-336.

[9] 常　鲁, 许　丽, 李聪伶. 玻璃体内注射康柏西普联合激光治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿临床观察 [J]. 青岛医药卫生, 2017, 49(2): 81-83.

[10] 叶群如, 唐　聪. 康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿的临床疗效 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(8): 132-133.

[11] 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光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿疗效观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(1): 22-26.

[12] 刘　隽, 杨晓春 ,梅　妍, 等. 康柏西普玻璃体腔注射联合黄斑格栅样激光光凝治疗非缺血性视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2017, 33(2): 119-123.

[13] 陈君明, 李　爽, 苏伟隆, 等. 康柏西普联合激光治疗视网膜分支静脉阻塞合并的黄斑囊性水肿的临床疗效 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(21): 139-139, 140.

[14] 陈小海, 蔡自海, 许森泉. 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的效果分析 [J]. 吉林医学, 2017, 38(1): 35-37.

[15] 杨　丽. 激光光凝联合康柏西普玻璃体腔注射治疗糖尿病黄斑水肿的效果观察 [J]. 内蒙古医学杂志, 2017, 49(2): 193-195.

[16] 李树铭. 玻璃体腔注射康柏西普联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(26): 96-98.

[17] 杜　波, 朱　涛, 徐夏冰, 等. 康柏西普联合激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿43例临床分析 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(31): 6148-6151.

[18] 杨　喆, 相义会, 付　颖. 康柏西普玻璃体内注射联合眼底激光光凝治疗对糖尿病性黄斑水肿患者视力及黄斑中心厚度的影响 [J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(1): 19-22.

[19] 李柏军, 沈志华, 刘身文, 等. 玻璃体腔注射康柏西普联合黄斑区格栅样光凝治疗DME [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(6): 1108-1111.

[20] 王登学. 康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿的对比研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016: 1-55.

[21] 徐　凤, 王梅艳, 李之忠, 等. 康柏西普与雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿的效果对比分析 [J]. 海峡药学, 2017, 29(5): 87-88.

[22] 李凤娇. 玻璃体腔内注射康柏西普治疗黄斑水肿的疗效观察[D]. 济南: 山东大学, 2017:1-82

[23] 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 [J]. 中国保健营养, 2017, 27(11): 150.

[24] 李　静. 康柏西普玻璃体腔内注射治疗黄斑水肿疗效观察 [J]. 中国保健营养, 2016, 26(26): 66-67.

[25] 李路明. 康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病变黄斑水肿患者视力的影响分析 [J]. 饮食保健, 2015, 2(22): 13, 18.

[26] 戴常明, 王文奇, 李超鹏, 等. 康柏西普联合玻璃体切割治疗弥漫性糖尿病黄斑水肿的临床研究 [J]. 河北医学, 2016, 22(12): 2021-2023.

[27] 闫忠阳. 球后及玻璃体腔注射曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的临床疗效观察 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010: 1-31.

[28] 刘　卫. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2015, 15(4): 236-239.

[29] 麻　南, 李　丹, 高付林, 等. 首选玻璃体腔注射贝伐单

抗与曲安奈德对比治疗糖尿病性黄斑水肿疗效及安全性差异的荟萃分析 [J]. 眼科, 2012, 21(1): 60-64.

[30] 高锦展. VEGF抑制剂、激素及联合应用治疗糖尿病黄斑水肿有效性及安全性的Meta分析 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015: 1-45.

[31] 戴 虹, 卢颖毅. 糖尿病黄斑水肿治疗方案的选择及需要关注的几个问题 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(12): 1061-1064.

[32] 刘姝林, 陈有信. 抗VEGF药物治疗视网膜中央静脉阻塞并发黄斑水肿的Meta分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(1): 56-61.

[33] Boyer D S, Nguyen Q D, Brown D M, et a1. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: long -term outcomes of the phase Ⅲ RIDE and RISE trials [J]. Ophthalmology, 2015, 122(12): 2504-2513.