

文章编号 1006-8147(2023)05-0526-06

论 著

# 真实世界下康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效观察

郭娟<sup>1,2</sup>, 任新军<sup>1</sup>, 李筱荣<sup>1</sup>

(1.天津医科大学眼科医院, 眼视光学院, 眼科研究所, 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心, 天津市视网膜功能与疾病重点实验室, 天津 300384; 2.天津大学爱尔眼科医院眼底病科, 天津 300190)

**摘要** 目的: 研究真实世界下玻璃体腔内注射康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)的临床疗效。方法: 回顾性分析2017年11月—2020年10月在天津大学爱尔眼科医院接受康柏西普注射液治疗湿性年龄相关性黄斑变性的92例患者(102眼), 采用治疗前后自身对照, 回顾性病例分析法研究在真实世界下的临床资料, 主要评价指标为患眼1年内的注射次数、第1次治疗前与第1次治疗后1、3、6个月及1年的最佳矫正视力(BCVA)、中央视网膜厚度(CRT)、每位患者第1次注射前后的短期眼压的变化及不良反应。结果: 患者年龄为53~88岁[平均(68.92±9.61)岁], 单眼平均注射次数为(4.06±0.94)次; 治疗后1、3、6个月及1年BCVA、CRT呈逐渐减低并趋于平稳, 与治疗前比较差异有统计学意义(均 $P<0.01$ ), 患者治疗后3、6个月及1年时的BCVA、CRT与治疗前1个月比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。患者第1次注药术后即刻、术后30 min、术后1 h眼压与术前相比差异有统计学意义(均 $P<0.01$ ), 术后30 min、术后1 h、术后2 h、术后第2天眼压与术后即刻相比差异有统计学意义(均 $P<0.01$ )。术后5例出现结膜下出血于2周左右自行吸收, 6例患者眼压高于21 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)于3 d复查时降至正常, 其余均未发生其他严重不良反应。结论: 在真实世界下康柏西普治疗wAMD能明显改善视力, 消除黄斑区CNV, 早期治疗效果尤为明显, 且玻璃体腔注射康柏西普后短时间内眼压轻度升高, 但是波动并不明显。

**关键词** 康柏西普; 玻璃体腔内注射; 年龄相关性黄斑变性; 真实世界

中图分类号 R774.5

文献标志码 A

## Efficacy of Conbercept in the treatment of wet age-related macular degeneration in the real world

GUO Juan<sup>1,2</sup>, REN Xin-jun<sup>1</sup>, LI Xiao-rong<sup>1</sup>

(1. Tianjin Medical University Eye Hospital, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Tianjin key laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin 300384, China; 2. Department of Fundus disease, Aier Eye Hospital, Tianjin University, Tianjin 300190, China)

**Abstract** **Objective:** To study the clinical efficacy of intravitreal injection of Conbercept in the treatment of wet age-related macular degeneration (wAMD) in the real world. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 92 patients (102 eyes) with wet age-related macular degeneration who received Conbercept injection in Aier Eye Hospital of Tianjin University from November 2017 to October 2020. Self-control before and after treatment was used. Clinical data in the real world were studied by retrospective case analysis. The best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), short-term intraocular pressure changes and adverse reactions before and after the first injection in each patient were measured at 1, 3, 6 months and 1 year after the first treatment. **Results:** A total of 102 eyes aged 53–88 years [mean (68.92±9.61) years], the average number of injections in one eye was (4.06±0.94). BCVA and CRT values gradually decreased and stabilized at 1, 3, 6 months and 1 year after treatment, which were significantly different from those before treatment (all  $P<0.01$ ). The BCVA and CRT of patients at 3, 6 months and 1 year after the first treatment was significantly different from that at 1 month after treatment (all  $P<0.05$ ). The intraocular pressure immediately after the first infusion, 30 min after surgery, and 1 h after surgery were significantly different from those before surgery (all  $P<0.01$ ), there were statistically significant differences in postoperative intraoperative pressure 30 min, 1 h, 2 h and 2nd day compared with immediate postoperative pressure (all  $P<0.01$ ). Subconjunctival hemorrhage occurred in 5 patients and was absorbed by itself about 2 weeks after surgery; intraocular pressure in 6 patients was higher than 21 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) and decreased to normal at the re-examination 3 days later; while no other serious adverse reactions occurred in the rest. **Conclusion:** In the real world, the treatment of wAMD with Conbercept can significantly improve visual acuity and eliminate CNV in macular area. The effect of early treatment is particularly obvious, and after intravitreal injection of Conbercept slightly increased in a short time, but the fluctuation of intraocular pressure is not obvious.

**Key words** Conbercept; intravitreal injection; age-related macular degeneration; real-world

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-037A)

作者简介 郭娟(1987-), 女, 主治医师, 硕士在读, 研究方向: 眼科学; 通信作者: 李筱荣, E-mail: xiaorli@163.com。

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是与黄斑组织结构的老化相关的退行性疾病,是 60 岁以上老年人不可逆性视力损害和失明的主要原因<sup>[1-2]</sup>。目前 AMD 影响着世界 8.69% 的人口,是发达国家致盲的首要原因,欧洲人的患病率最高<sup>[3]</sup>。近年来随着全球人均寿命的增加和饮食等生活方式的西方化,AMD 的发病率随之增加<sup>[4]</sup>,预计到 2040 年 AMD 患者将达到 2.88 亿<sup>[5]</sup>,如此庞大的患者数量将给全球的公共医疗带来巨大的负担<sup>[6]</sup>。目前 AMD 临床上有两种表现型:干性 AMD (dry age-related macular degeneration, dAMD) 和湿性 AMD (wet age-related macular degeneration, wAMD)。dAMD 的特征表现为黄斑区玻璃膜疣 (drusen)、色素紊乱及地图状萎缩。wAMD 是起源于黄斑区脉络膜的异常新生血管伴发视网膜色素上皮层下或视网膜下出血、渗出、积液,最终导致光感受器受损、视力丧失的年龄相关的视网膜变性疾病<sup>[7-8]</sup>。wAMD 的治疗方案有激光治疗、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制剂、光动力疗法、经瞳孔温热疗法、放射疗法及手术治疗等。抗 VEGF 治疗 wAMD 已成为主流的治疗方案<sup>[9]</sup>,目前上市的抗 VEGF 药物有雷珠单抗 (单抗) (ranibizumab)、贝伐单抗 (bevacizumab)、阿柏西普 (aflibercept)、康柏西普 (conbercept)<sup>[10]</sup>。康柏西普是由我国自主研发的一种抗 VEGF 药物,它是一种新型可溶性重组 VEGF 受体蛋白,在 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 wAMD。它是由 VEGF 受体 1、VEGF 受体 2 与人的免疫球蛋白 IgG-1 的部分片段融合而成,分子量约为 142 kD,可与 VEGF-A、VEGF-B、胎盘生长因子结合发挥抗新生血管作用。康柏西普具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点<sup>[11-12]</sup>。虽然国内康柏西普运用已经比较广泛,但是在真实世界下康柏西普治疗 wAMD 疗效的报道并不多,为此,笔者收集了本院近 3 年内注射康柏西普治疗 wAMD 的患者包含息肉样脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 并进行了真实世界研究 (real world study, RWS),分析康柏西普在临床治疗后 1 年的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT)、治疗次数、眼压、黄斑区渗出吸收情况及并发症等情况。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2017 年 11 月—2020 年 10 月在天津大学爱尔眼科医院接受康柏西普注射液治疗 wAMD (含 PCV) 的患者,连续性选取 92 例

患者 (102 眼),男 56 例,女 36 例,年龄为 53~88 岁 [平均 (68.92±9.61) 岁],均签署知情同意书,并获取医院医学伦理委员会的同意 [伦理备案号:2020KY(L)-43]。纳入标准<sup>[13-14]</sup>: (1) 年龄 ≥ 50 岁。 (2) 新诊断具有活动性脉络膜下新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 的 wAMD。 (3) 未曾接受过玻璃体腔注射治疗。 (4) 随访时间 ≥ 12 个月。 (5) 无青光眼等病史。排除标准: (1) 有干扰临床结果的眼部病变 (如糖尿病性视网膜膜病变及视网膜静脉阻塞等) 或炎症性病变 (如葡萄膜炎等)。 (2) 有其他可能的 CNV 病因的患者。 (3) 既往 3 个月之内的脑梗死及心肌梗死病史。 (4) 既往接受过光动力疗法及激光光凝治疗。 (5) 有严重心血管等全身性疾病。 (6) 因全身疾病使用抗 VEGF 药物。

1.2 研究方法及观察指标 采用治疗前后自身对照,回顾性病例分析法研究。所有患者均采用抗 VEGF 药物每月注射 1 次,连续 3 个月起始治疗后按需治疗,即 3+按需治疗 (pro re nata, PRN) 的给药方案。据研究目的设计《康柏西普临床用药情况调查表》,记录一般情况包括 (注射次数、年龄、性别)、1 年内患者的注射次数、第 1 次注射治疗前与第 1 次治疗后 1、3、6 个月及 1 年的 BCVA、CRT、每个患者第 1 次注射前后的短期眼压的变化及不良反应。眼压用非接触眼压计测量,光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 为德国海德堡 Spectralis OCT。

1.3 治疗过程 每个患者的注射方法都采用文献<sup>[15]</sup>的方法,术前征得患者及家属知情同意并签署知情同意书后,给予康柏西普玻璃体注射治疗。治疗前 3 d, 0.5% 左氧氟沙星滴眼液滴术眼 4 次/d,手术室内按内眼手术要求常规消毒铺巾,给予 4 g/L 的盐酸奥布卡因表面麻醉 10 min 后,结膜囊内注入 5 g/L 的聚维酮碘浸泡 90 s,生理盐水冲洗结膜囊。29 号注射针头在距角膜缘 3.5 或 4.0 mm 处垂直进针,玻璃体腔注入 10 mg/mL 康柏西普 0.05 mL (含康柏西普 0.5 mg),棉棒轻压针口 10 s,防止反流,询问患者能否看清手动,测术后即刻眼压,如无不良反应,给予妥布霉素地塞米松眼膏点眼后包扎术眼,治疗后次日 0.5% 左氧氟沙星滴眼液点术眼,4 次/d,连续点 1 周。双眼患病患者两眼治疗间隔为 1 周以上,无相互影响。按月注射 3 针后根据 BCVA、OCT 及眼底检查结果评价临床疗效并决定是否需要再次注射,再次注射标准参照 OCT 检查结果,若发现与视力下降有关的视网膜下液、间液或 CNV 则再次注射药物。

1.4 统计学处理 本研究运用 SPSS26.0 进行数据整理及统计分析,计数资料用例数和百分比(%)表示,经 Kolmogorov-Smirnov 检验计量资料,符合正态性的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  的形式表示,偏态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$ 。第1次康柏西普玻璃体腔注射后1个月、3个月、6个月、1年的 BCVA、CRT 及第1次玻璃体腔注射后短时间眼压变化的数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验和  $F$  检验(Joint Hypotheses test)检验其不符合正态分布,方差不齐,故采用多个相关样本的非参数检验(Friedman test)对不同时间点之间的数值和差异率进行多重比较。为了便于统计,BCVA 均换算为最小分辨角对数(logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR)视力,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 所有患眼共计接受康柏西普玻璃体腔注射 414 次,单只患眼平均注射次数为  $(4.06 \pm 0.94)$  次。

2.2 治疗前后视力变化 康柏西普第1次注射治疗前与治疗1、3、6个月及1年内的 BCVA 差异有统计学意义( $Z=4$ , 均  $P < 0.01$ ),术后1个月、3个月较术前逐步提升,术后1个月提高最为明显,6个月至1年逐步达到稳定状态,第1次治疗后3、6个月及1年时的 BCVA 与治疗1个月比较差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表1。

表1 治疗前后 BCVA 数值变化 $[M(Q_1, Q_3)]$

Tab 1 Change of BCVA value before and after treatment  $[M(Q_1, Q_3)]$

时间	BCVA(LogMAR)
术前	1.00(0.50, 1.40)
术后1个月	0.80(0.50, 1.10) <sup>a</sup>
术后3个月	0.70(0.40, 1.10) <sup>ab</sup>
术后6个月	0.70(0.40, 1.00) <sup>ab</sup>
术后1年	0.70(0.40, 1.00) <sup>ab</sup>
Z	4
P	<0.01

注:与术前相比,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与术后1个月相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;BCVA:最佳矫正视力;LogMAR;最小分辨角对数

2.3 治疗前后 CRT 变化 患眼玻璃体腔注射康柏西普治疗前与治疗1、3、6个月及1年的 CRT 值在治疗过程中呈逐渐减低趋势,总体比较有统计学意义( $Z=4$ , 均  $P < 0.01$ ),第1次治疗后1个月与治疗3、6个月及1年比较差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ ),但第1次治疗后3个月、6个月及1年之间比较差异没有统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表2。

2.4 短期内眼压变化情况 第1次注射时的术前眼压与术后即刻、术后30 min、术后1 h 眼压差异存

在统计学意义( $Z=5$ , 均  $P < 0.01$ ),术后30 min、术后1 h、术后2 h、术后第2天眼压与术后即刻相比差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。术后2 h、术后第2天眼压与术前比较差异没有统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表3。

表2 治疗前后 CRT 数值变化 $[M(Q_1, Q_3)]$

Tab 2 CRT values changed before and after treatment  $[M(Q_1, Q_3)]$

时间	CRT( $\mu m$ )
术前	464(368, 579)
术后1个月	323(240, 430) <sup>a</sup>
术后3个月	300(211, 364) <sup>ab</sup>
术后6个月	285(203, 350) <sup>ab</sup>
术后1年	269(210, 348) <sup>ab</sup>
Z	4
P	<0.01

注:与术前相比,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与术后1个月相比,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;CRT:中央视网膜厚度

表3 第1次注药前后眼压值变化 $[M(Q_1, Q_3)]$

Tab 3 Changes of intraocular pressure before and after the first infusion  $[M(Q_1, Q_3)]$

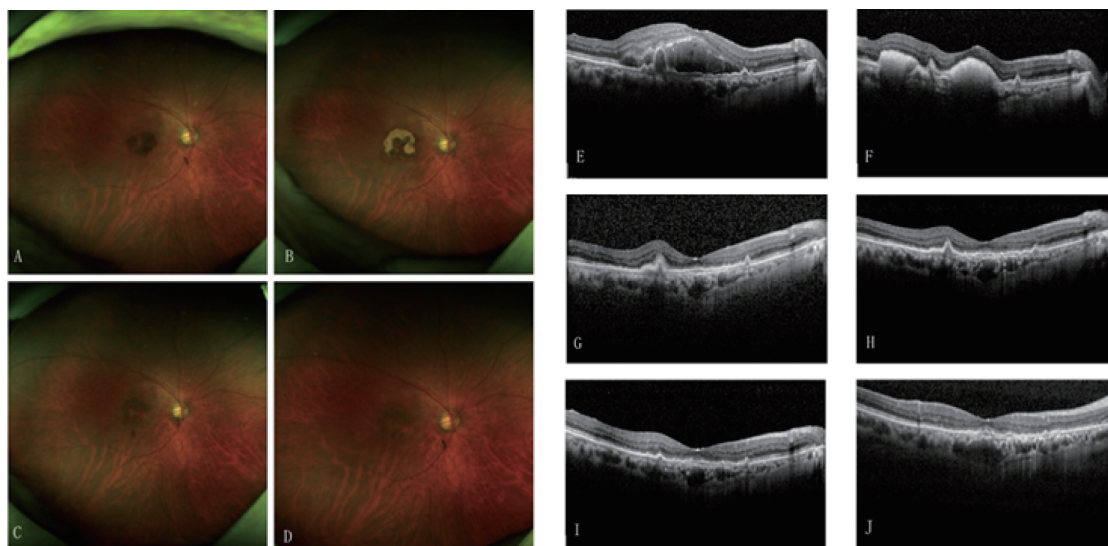
时间	眼压(mmHg)
术前	15.00(13.00, 17.00)
术后即刻	25.50(24.50, 27.30) <sup>a</sup>
术后30 min	16.00(14.00, 17.00) <sup>ab</sup>
术后1 h	15.00(14.00, 17.00) <sup>ab</sup>
术后2 h	16.00(13.00, 16.50) <sup>b</sup>
术后第2天	15.00(13.50, 17.00) <sup>b</sup>
Z	5
P	<0.01

注:与术前相比,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与术后即刻相比,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;1 mmHg=0.133 kPa

2.5 治疗后黄斑区 OCT 影像改变 治疗后12个月视网膜内液体减少56眼(占54.9%),其中42眼(占41.2%)完全消失;视网膜下液减少64眼(占62.7%),其中19眼(占37.3%)完全消失;视网膜色素上皮脱离减少64眼(占62.7%),其中22眼(占21.6%)完全消失。

2.6 wAMD 患者 1例治疗前后眼底照相及 OCT 图。患者男78岁,治疗前可见眼底黄斑区暗红色出血, OCT 见视网膜下积血及色素上皮下积液。治疗后3个月积血减少,治疗后1年黄斑区积血吸收, OCT 检查发现视网膜下液完全吸收,见图1。

2.7 并发症 在患者用药期间,5例出现结膜下出血于2周左右自行吸收,6例患者第2天复查时眼压高于21 mmHg,于3 d 复查时降至正常,未发生眼内炎、视网膜脱离、视网膜色素上皮撕裂等严重不良反应。



注:A:注药前眼底彩色照相显示黄斑区暗红色出血;B:注药后1个月眼底彩色照相显示视网膜下暗红色积血开始吸收,残余黄白色渗出物;C:注药后3个月眼底彩色照相显示视网膜下积血明显减少,视网膜色素上皮积液减少,黄白色渗出吸收;D:注药后12个月眼底彩色照相显示视网膜下积血明显减少,视网膜色素上皮积液完全吸收,可见地图状萎缩;E:注药前 OCT 显示视网膜下积血,视网膜色素上皮积液;F:注药后1个月 OCT 示视网膜下积血开始吸收,残余渗出物;G:注药后3个月 OCT 示视网膜下积血和渗出物完全吸收,视网膜色素上皮积液明显减少;H:注药后6个月 OCT 示视网膜色素上皮积液进一步减少;I:注药后9个月 OCT 示视网膜色素上皮积液吸收,只见小的色素上皮凸起;J:注药后12个月 OCT 示视网膜下积血及视网膜色素上皮积液完全吸收

图1 1例男性患者湿性年龄相关性黄斑变性的眼底照相及 OCT 图片

Fig 1 Fundus and OCT images of a male patient with wet age-related macular degeneration

### 3 讨论

wAMD 作为一种造成老年人不可逆转性失明的主要原因,急需有效而经济的治疗手段。研究表明,血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)是 CNV 形成的关键驱动因子,抗 VEGF 药物能阻止 VEGFR 的激活,从而阻止脉络膜血管生成<sup>[16-17]</sup>。所以目前临床上治疗 wAMD 的主要方法是抗 VEGF 药物,它针对 CNV 有较好的疗效。康柏西普是我国自主研发的抗 VEGF 药物,是将 VEGFR-1 的第二个 Ig 样结构域和 VEGFR-2 的第三、第四个 Ig 样结构域融合到人 IgG1 的 Fc 片段上形成的<sup>[18]</sup>,能结合 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、和 PlGF 的所有亚型,具有高亲和力,且在眼内半衰期长<sup>[19]</sup>,能有效抑制 CNV 的生长,促进其萎缩。康柏西普治疗 wAMD 的一期临床试验<sup>[20]</sup>、AURORA 试验<sup>[21]</sup>、PHOENIX 试验<sup>[22]</sup>结果已经证实了玻璃体腔注射康柏西普治疗 wAMD 患者的安全性和有效性,并且还证实了 3+PRN 方案为更经济且临床效果好,注射次数更少的实用性方案。

本研究使用的真实世界研究是 Williamson 等<sup>[23]</sup>学者在 1966 年提出的一个新的概念,指在真实的医疗、社区或家庭环境下获取数据,进而评价某种治疗措施对患者健康状况影响的研究。本次研究康柏西普真实世界下情况是因为对于一个新的药物,临床前研究只是提供了一些药理作用,个体的药代

动力学指标及可能出现的并发症,然后药物在上市以后人群使用情况,是否会有新的并发症以及使用效果如何,则都需要真实世界研究来完成。

此次研究将 PCV 纳入是因为在 2021 年 PCV 亚太共识中指出亚洲人群中 PCV 是 AMD 的主要原因<sup>[24]</sup>。另外在 2020 年 wAMD 的国际命名共识中,认定 PCV 为 I 型黄斑新生血管(macular neovascularization, MNV)的变异<sup>[25]</sup>。

研究结果显示患者 1 年内平均注射次数为 $(4.06 \pm 0.94)$ 次,注射次数接近 AURORA 试验研究的结果。TOWER 研究是泰国的一项最新真实世界研究,结果显示 1 年内注射次数为 6.06 次<sup>[26]</sup>,高于本研究。视力提高少于本研究,是因为它常规使用的是贝伐单抗,然而贝伐单抗的药代动力学特性表明与其他抗 VEGF 药物相比,其与 VEGF-A 分子的结合力较低<sup>[27]</sup>。通过使用贝伐单抗,患者可能需要更频繁的注射和监测。本研究注射次数低于该研究说明与贝伐单抗相比,康柏西普在治疗 wAMD 方面有维持时间长、视力提高的明显优势。BCVA 和 CRT 变化趋势的对比分析发现,第 1 次术后 1 个月的视力和 CRT 恢复趋势均最明显。术后 3 个月 BCVA 基本趋于稳定。说明早期抗 VEGF 治疗的重要性。治疗后 OCT 影像变化情况说明康柏西普对消除视网膜内液、视网膜下液及视网膜色素上皮液体均有效,与高新晓等<sup>[13]</sup>和张香闰等<sup>[28]</sup>的研究结果一致。且

对视网膜内液的完全消除更明显。

本研究观察了患者第1次玻璃体注药术后短期眼压变化,发现注药后即刻眼压有升高,但很快会降到正常,对眼压不会造成影响,与万承等<sup>[29]</sup>、Sudhalkar等<sup>[30]</sup>、韩嵩<sup>[31]</sup>、Hoguet等<sup>[32]</sup>研究结果一致,但低于Tanwar等<sup>[33]</sup>研究中的数值,是因为垂直注射后会引引起玻璃体液返流,虽然笔者注药后进行按压,但仍会有少量玻璃体液返流,导致眼压降低,Bilgic等<sup>[34]</sup>也阐述了这一点。这说明垂直注射术后眼压波动较小,也未因玻璃体液返流造成眼内炎的概率增加,相对减少了眼压升高对视神经的损害。测量眼压时为了减少眼内炎的发生,笔者使用了非接触眼压计测量,虽然眼压值不是非常准确,但是足可以说明眼压变化趋势。

研究中仅有少量患者术后出现结膜下出血、眼压一过性升高,并无眼内炎、视网膜脱离、视网膜色素上皮撕裂等严重并发症出现,所以康柏西普玻璃体腔内注射是比较安全有效的。

综上所述,本研究从视力及黄斑中心解剖结构两方面证实了玻璃体腔注射康柏西普治疗wAMD安全有效且早期抗VEGF治疗尤为重要,垂直注射不会引起眼压太大的波动及增加眼内炎发生率。但由于本研究样本量较小,时间较短,有关玻璃体腔注射康柏西普治疗wAMD的长期疗效和安全性、合理治疗方案等仍需要较大的样本量、多中心和长时间随访进一步验证。并且康柏西普玻璃体注药术后眼压一过性的升高是否会对视神经造成损伤,尤其是多次玻璃体注射的患者是否会产生累加效应,仍需要临床进一步大样本的研究证明。

#### 参考文献:

- [1] 丁小燕,王志容,孙立梅. 创造向未来:湿性AMD治疗进展及展望[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(1): 63-68.
- [2] PENGFEI J, HANYU T, QINGHUA P. Ranibizumab and conbercept for treating wet age-related macular degeneration in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(48): e27774.
- [3] PUGAZHENDHI A, HUBBELL M, JAIRAM P, et al. Neovascular macular degeneration: a review of etiology, risk factors, and recent advances in research and therapy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1170.
- [4] CHAPMAN N A, JACOBS R J, BRAAKHUIS A J. Role of diet and food intake in age-related macular degeneration: a systematic review[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2019, 47(1): 106-127.
- [5] WONG W L, SU X, LI X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Glob Health, 2014, 2(2): 106-116.
- [6] CABRAL DE GUIMARAES T A, DAICH VARELA M, GEORGIU M, et al. Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions[J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(3): 297-304.
- [7] MEHTA H, TUFAIL A, DAIEN V, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 65: 127-146.
- [8] 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[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(8): 1361-1364.
- [9] SANTARELLI M, DIPLLOTTI L, SAMASSA F, et al. Advances in pharmacotherapy for wet age-related macular degeneration[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(12): 1769-1781.
- [10] KATAJA M, HUJANEN P, HUHTALA H, et al. Outcome of anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration in real-life setting[J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(7): 959-965.
- [11] LU X, SUN X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 2311-2320.
- [12] 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*[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e70544.
- [13] 高新晓, 马子程, 严然, 等. 玻璃体腔内注射康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的真实世界结果[J]. 中国医药, 2020, 15(5): 783-786.
- [14] GARWEG J G, GERHARDT C, KODJIKIAN L, et al. Real-life experience with aflibercept and ranibizumab in the treatment of newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration over 24 months[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2017, 33(7): 567-572.
- [15] 张司, 李青, 陈晖. 康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性患者应答反应的临床观察[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(5): 787-790.
- [16] SPILSBURY K, GARRETT K L, SHEN W Y, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization[J]. Am J Pathol, 2000, 157(1): 135-144.
- [17] ISHIBASHI T, HATA Y, YOSHIKAWA H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1997, 235(3): 159-167.
- [18] YU D C, LEE J S, YOO J Y, et al. Soluble vascular endothelial growth factor decoy receptor FP3 exerts potent antiangiogenic effects[J]. Mol Ther, 2012, 20(5): 938-947.
- [19] LI H, LEI N, ZHANG M, et al. Pharmacokinetics of a long-lasting anti-VEGF fusion protein in rabbit[J]. Exp Eye Res, 2012, 97(1): 154-159.
- [20] ZHANG M, ZHANG J, YAN M, et al. KH902 Phase 1 study group. A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2011, 118(4): 672-678.
- [21] LI X, XU G, WANG Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-

- month randomized phase 2 study: AURORA study[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9): 1740–1747.
- [22] LIU K, SONG Y, XU G, et al. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of the randomized phase 3 PHOENIX study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 197: 156–167.
- [23] WILLIAMSON T R, BARRETT G V. Feasibility of measuring eye movements in real-world and simulated driving situations[J]. *Percept Mot Skills*, 1966, 23(1): 329–330.
- [24] CHEUNG CMG, LAI TYY, TEO K, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: consensus nomenclature and non-indocyanine green angiograph diagnostic criteria from the Asia-Pacific ocular imaging society PCV workgroup[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(3): 443–452.
- [25] SPAIDE R F, JAFFE G J, SARRAF D, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(5): 616–636.
- [26] THONGSUWAN S, HANUTSAHA P, CHANTARASORN Y, et al. Treatment outcome of wet age-related macular degeneration management in thailand: a retrospective real-world study (TOWER study)[J]. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11(2): 739–757.
- [27] PAPADOPOULOS N, MARTIN J, RUAN Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab[J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(2): 171–185.
- [28] 张香闰, 宋艳萍, 黄珍, 等. 康柏西普治疗新生血管性老年性黄斑变性中 1 型黄斑新生血管合并不同类型视网膜色素上皮脱离的疗效观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2022, 38(3): 217–224.
- [29] 万承, 林仲, 林克, 等. 不同药物玻璃体内注射后短期眼压变化[J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2022, 44(7): 486–491.
- [30] SUDHALKAR A, BILGIC A, VASAVADA S, et al. Current intravitreal therapy and ocular hypertension: a review[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(2): 236–243.
- [31] 韩嵩. 玻璃体内注射雷珠单抗治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的疗效及对患者血清 CRP VEGF 眼压和视力的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(9): 1478–1482.
- [32] HOGUET A, CHEN P P, JUNK A K, et al. The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(4): 611–622.
- [33] TANWAR S, SHARMA A K, SRIVASTAVA R M, et al. Comparison between two intravitreal injection techniques with respect to fluid reflux, intraocular pressure, and therapeutic effect[J]. *Oman J Ophthalmol*, 2021, 14(1): 33–37.
- [34] BILGIC A, KODJIKIAN L, CHHABLANI J, et al. Sustained intraocular pressure rise after the treat and extend regimen at 3 years: aflibercept versus ranibizumab[J]. *Ophthalmol*, 2020, 2020: 7462098. (2023-02-11 收稿)

(上接第 499 页)

- tion[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 14413–14421.
- [26] XIAO Y, PENG H, HONG C, et al. PDGF promotes the Warburg effect in pulmonary arterial smooth muscle cells via activation of the PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4): 1603–1613.
- [27] WERLE M, KREUZER J, HOFELE J, et al. Metabolic control analysis of the Warburg-effect in proliferating vascular smooth muscle cells[J]. *J Biomed Sci*, 2005, 12(5): 827–834.
- [28] CHEN J, ZHANG M, LIU Y, et al. Histone lactylation driven by mROS-mediated glycolytic shift promotes hypoxic pulmonary hypertension[J]. *J Mol Cell Biol*, 2023, 14(12): mjac073.
- [29] SCHAD J F, MELTZER K R, HICKS M R, et al. Cyclic strain up-regulates VEGF and attenuates proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. *Vasc Cell*, 2011, 3: 21.
- [30] YAO Q P, ZHANG P, QI Y X, et al. The role of SIRT6 in the differentiation of vascular smooth muscle cells in response to cyclic strain [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 49: 98–104.
- [31] WANG N, WANG W, WANG X, et al. Histone lactylation boosts reparative gene activation post-myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2022, 131(11): 893–908.
- [32] CUI H, XIE N, BANERJEE S, et al. Lung myofibroblasts promote macrophage profibrotic activity through lactate-induced histone lactylation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(1): 115–125.
- [33] GU J, ZHOU J, CHEN Q, et al. Tumor metabolite lactate promotes tumorigenesis by modulating MOESIN lactylation and enhancing TGF- $\beta$  signaling in regulatory T cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(12): 110986. (2023-03-20 收稿)