

术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+玻璃体切割术治疗增殖性糖尿病视网膜病变

韩彦辉, 赵楠, 孟繁超, 于广委, 王东林

引用: 韩彦辉, 赵楠, 孟繁超, 等. 术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+玻璃体切割术治疗增殖性糖尿病视网膜病变. 国际眼科杂志 2023; 23(10): 1732-1736

作者单位: (250200) 中国山东省济南市, 济南明水眼科医院眼底病区

作者简介: 韩彦辉, 本科, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、玻璃体手术。

通讯作者: 王东林, 本科, 主任医师, 研究方向: 眼底病、玻璃体手术. mawdl@sina.com

收稿日期: 2022-10-23 修回日期: 2023-08-23

摘要

目的: 探讨术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+玻璃体切割术 (PPV) 治疗增殖性糖尿病视网膜 (PDR) 病变的疗效。

方法: 回顾性分析。收集 2019-01/2021-06 我院收治的 PDR 患者 154 例 176 眼临床资料。根据治疗方法分为联合治疗组 80 例 92 眼采用术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+PPV 治疗, 对照组 74 例 84 眼仅采用 25G+PPV 治疗。比较两组患者治疗后临床疗效, 手术前后血清脂肪因子 [脂联素 (APN)、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)] 水平。

结果: 术后 1mo 联合治疗组临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。术后 3mo, 两组 RBP4 水平低于术前 ($P < 0.05$), 且联合治疗组术后低于对照组 ($P < 0.05$); 两组血清 APN 显著高于术前 ($P < 0.05$), 联合治疗组高于对照组 ($P < 0.05$)。随访 3mo, 联合治疗组视网膜增殖、术后并发症发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。

结论: 术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+PPV 有利于提高 PDR 治疗效果, 降低并发症发生率, 可能与调控脂肪因子的表达有关。

关键词: 增殖性糖尿病视网膜病变; 25G+玻璃体切割术; 康柏西普; 脂联素; 视黄醇结合蛋白 4

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.24

Efficacy of preoperative intravitreal injection of Conbercept combined with 25G + pars plana vitrectomy in the treatment of proliferative diabetic retinopathy

Yan-Hui Han, Nan Zhao, Fan-Chao Meng, Guang-Wei Yu, Dong-Lin Wang

Department of Fundus, Jinan Mingshui Eye Hospital, Jinan 250200, Shandong Province, China

Correspondence to: Dong-Lin Wang. Department of Fundus, Jinan Mingshui Eye Hospital, Jinan 250200, Shandong Province, China. mawdl@sina.com

Received: 2022-10-23 Accepted: 2023-08-23

Abstract

• **AIM:** To explore the efficacy of preoperative intravitreal injection of conbercept combined with 25G + pars plana vitrectomy (PPV) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** The clinical data of 154 patients (176 eyes) with PDR admitted to our hospital from January 2019 to June 2021 were collected for retrospective analysis. According to the treatment methods, 80 patients (92 eyes) in combined treatment group were treated with preoperative intravitreal injection of conbercept combined with 25G+PPV, and 74 patients (84 eyes) in control group were given 25G + PPV only. The postoperative clinical efficacy and levels of adipokines [adiponectin (APN), retinol binding protein 4 (RBP4)] before and after surgery were compared between both groups of patients.

• **RESULTS:** The combined treatment group showed better clinical efficacy than the control group at 1mo after surgery ($P < 0.05$). Both groups had lower RBP4 levels at 3mo after surgery ($P < 0.05$), with the combined treatment group showing a lower level than the control group ($P < 0.05$). Serum APN levels significantly increased in both groups after surgery ($P < 0.05$), with the combined treatment group having a higher level than the control group ($P < 0.05$). The combined treatment group had lower incidence rates of retinal proliferation and postoperative complications after than the control group 3mo of follow-up ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Preoperative intravitreal injection of conbercept combined with 25G + PPV is beneficial in improving the therapeutic effect of PDR and reducing the incidence rates of complications, which may be related to the regulations of the expressions of adipokines.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; 25G + pars plana vitrectomy; Conbercept; adiponectin; retinol binding protein 4

Citation: Han YH, Zhao N, Meng FC, *et al.* Efficacy of preoperative intravitreal injection of Conbercept combined with 25G+ pars plana vitrectomy in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(10): 1732-1736

0 引言

糖尿病是临床常见代谢性疾病之一,近年来糖尿病发病率不断提高,糖尿病相关并发症患病人数也随之增多。据相关资料显示,约有 23% 患者会发展为增殖性糖尿病视网膜膜 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)^[1], PDR 发生主要与波动性高糖诱发的细胞自噬、细胞凋亡、氧化应激、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 大量释放等有关,这些过程均可造成视网膜组织炎症反应、DNA 损伤等,促进疾病进展。玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 是治疗复杂性 PDR 的有效手段,但 PPV 后仍有一定比例患者发生玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离和新生血管性青光眼等并发症^[2]。VEGF 是 PDR 患者视网膜新生血管发生和血-视网膜屏障破坏的重要细胞因子^[3],因此目前部分学者主张应用抗 VEGF 药物联合手术治疗 PDR,以减少视网膜新生血管渗漏和使新生血管消退。25G+PPV 较其他手术系统具有降低医源性损伤和并发症发生率等优势,而康柏西普是新型有效抗 VEGF 药物,故本研究将 25G+PPV 和康柏西普联用,以寻求理想 PDR 治疗方案。此外,近年研究发现,脂肪因子可能参与 PDR 发生机制^[4]。因此本研究分析 154 例 PDR 患者临床资料,以探究 25G+PPV 联合抗 VEGF 药物治疗 PDR 病变的疗效及对脂肪因子的影响,为该联合治疗方案的应用价值及可能的作用机制提供参考数据,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析。收集 2019-01/2021-06 我院收治的 PDR 患者 154 例 176 眼临床资料。根据治疗方法分为联合治疗组 80 例 92 眼采用术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+PPV 治疗,对照组 74 例 84 眼仅采用 25G+PPV 治疗。纳入标准:(1)符合《我国糖尿病视网膜膜病变临床诊疗指南(2014 年版)》^[5]中 PDR 诊断标准,且均经裂隙灯显微镜、眼部 B 超、FFA、OCT 和超声生物显微镜等检查诊断明确;(2)V、VI 期 PDR 患者;(3)糖尿病病史 5a 以上者;(4)临床资料完整。排除标准:(1)严重器官功能不全或合并其他系统疾病;(2)患有青光眼、白内障等其他眼部疾病患者;(3)既往激光及眼部手术史者;(4)1a 内行其他药物玻璃体腔注射者。本研究经我院伦理委员会审批,所有患者均知情同意。

1.2 方法 玻璃体腔注射药前 5d 术眼予以左氧氟沙星滴眼液每天 4 次,严格无菌操作常规消毒术前准备,使用盐酸奥布卡因滴眼液眼表局部麻醉,生理盐水冲洗结膜囊,于角膜缘后 3~4mm 处睫状体平坦部注射康柏西普 0.05mL/0.5mg;注射完毕后用无菌棉签轻压穿刺口,涂妥布霉素地塞米松眼膏,再用无菌纱布遮盖术眼,术后继续使用左氧氟沙星滴眼液每天 4 次;玻璃体腔注射药后 5d 行 25G+PPV。25G+PPV^[6] 治疗方法:术前使用复方托吡卡胺滴眼液散瞳,常规术前准备,2%利多卡因和 75%布比卡因混合液局部注射麻醉,采用 25G+套管穿刺刀系统做常规玻璃体切割三切口,穿刺刀斜行巩膜穿刺入玻璃体腔

内,开启玻璃体切割机,去除中央区玻璃体和血性玻璃体液,注射曲安奈德 0.1mL 后切除玻璃体厚皮质;从视网膜表面仔细剥离新生血管膜及纤维膜;若发生医源性视网膜裂孔,在裂孔周围行激光光凝术封闭裂孔,联合组术中有 6 眼出现医源性视网膜裂孔,对照组有 14 眼出现医源性视网膜裂孔,根据术中情况选择填充硅油或气体;术后封闭 3 个穿刺口,眼表结膜囊内涂妥布霉素地塞米松眼膏;术后 1mo 使用妥布霉素地塞米松滴眼液和左氧氟沙星滴眼液,每天 4 次。

疗效标准^[7]:两组患者均于术后 1mo 评估疗效,根据视力及眼底荧光血管造影变化情况判定,分为显效(视力提高 ≥ 2 行以上,或视力达到 5.0,眼底荧光造影示新生血管基本消失及黄斑水肿明显减轻)、有效(视力提高 ≥ 1 行及无明显变化,新生血管明显减少及黄斑水肿减轻)、无效(视力下降,新生血管及黄斑水肿不变或加重),总有效率=(显效眼数+有效眼数)/总眼数 $\times 100\%$ 。

比较两组患者手术时间、术中出血、医源性视网膜裂孔、硅油填充情况。术前、术后 3mo,使用国际标准视力表测定两组患者最佳矫正视力 (BCVA),使用光学相干断层扫描检查测定黄斑中心凹厚度,采集患者外周静脉血,使用酶联免疫法测定血清 VEGF、胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor 1, IGF-1)、白介素-19 (interleukin-19, IL-19)、脂联素 (adiponectin, APN) 水平变化,采用双抗体夹心法检测视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein 4, RBP4)。统计随访 3mo 视网膜增殖程度及并发症发生率。

统计学分析:采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量数据采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验,计数资料使用眼 (%) 表示,两组间比较采用 χ^2 检验,两组间等级资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术前一般资料比较 两组患者术前一般资料比较差异均无统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者手术时间和术中情况比较 联合治疗组手术时间低于对照组 ($P < 0.05$),术中出血、医源性视网膜裂孔、硅油填充比例均低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者手术前后 BCVA 和黄斑中心凹厚度比较 术后 3mo,两组患者 BCVA、黄斑中心凹厚度均显著低于术前,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),且术后联合治疗组显著低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组患者手术前后血清 VEGF 和 IGF-1 及 IL-19 水平比较 两组患者术后 3mo 血清 VEGF、IGF-1 及 IL-19 水平均显著低于术前,差异均有统计学意义 ($t_{\text{联合治疗组}} = 41.946, 17.736, 58.012, t_{\text{对照组}} = 29.375, 10.344, 25.282$, 均 $P < 0.01$),且联合治疗组显著低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 4。

2.5 两组患者手术前后血清 APN 和 RBP4 比较 两组患者术后 3mo 血清 APN 显著高于术前, RBP4 显著低于术

表1 两组患者术前一般资料比较

组别	例数 (眼数)	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$,a)	眼压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	高血压 (例,%)	新生血管荧光素渗漏 面积($\bar{x}\pm s$,mm ²)	PDR分期(眼)	
		男	女						V期	VI期
联合治疗组	80(92)	48	32	64.90±7.39	14.59±3.43	16.38±4.25	28(35)	5.34±0.97	77	15
对照组	74(84)	43	31	65.54±7.03	13.88±4.69	16.07±4.34	23(31)	5.20±0.91	72	12
统计值		0.057		0.550	1.078	0.448	0.267	0.985	0.138	
P		0.811		0.583	0.283	0.655	0.606	0.326	0.711	

注:联合治疗组:采用术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+PPV 治疗;对照组:仅采用 25G+PPV 治疗。

表2 两组患者手术时间和术中情况比较

组别	眼数	手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	术中出血(眼,%)	医源性视网膜裂孔(眼,%)	硅油填充(眼,%)
联合治疗组	92	70.54±22.78	4(4.3)	6(6.5)	9(9.8)
对照组	84	97.47±24.39	18(21.4)	14(16.7)	30(35.7)
t/χ^2		7.574	11.713	4.487	23.632
P		<0.01	<0.01	0.034	<0.01

注:联合治疗组:采用术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+PPV 治疗;对照组:仅采用 25G+PPV 治疗。

表3 两组患者手术前后 BCVA 和黄斑中心凹厚度比较

组别	眼数	BCVA(LogMAR)		t	P	黄斑中心凹厚度(μm)		t	P
		术前	术后 3mo			术前	术后 3mo		
		$\bar{x}\pm s$				$\bar{x}\pm s$			
联合治疗组	92	1.80±0.45	0.88±0.26	23.180	<0.01	354.61±34.61	264.89±24.84	26.997	<0.01
对照组	84	1.78±0.43	1.23±0.29	13.142	<0.01	353.31±37.31	288.47±27.66	17.170	<0.01
t		0.301	8.442			0.240	5.959		
P		0.764	<0.01			0.811	<0.01		

注:联合治疗组:采用术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+PPV 治疗;对照组:仅采用 25G+PPV 治疗。

表4 两组患者手术前后血清 VEGF 和 IGF-1 及 IL-19 水平比较

组别	例数	VEGF(pg/mL)		IGF-1(ng/mL)		IL-19(pg/mL)	
		术前	术后 3mo	术前	术后 3mo	术前	术后 3mo
		$\bar{x}\pm s$		$\bar{x}\pm s$		$\bar{x}\pm s$	
联合治疗组	80	197.19±28.05	89.89±17.71	170.07±38.32	104.93±27.38	42.54±7.45	10.24±2.51
对照组	74	195.91±27.52	112.30±21.45	168.93±39.87	126.70±30.37	40.58±8.11	21.55±4.84
t		0.305	7.583	0.193	5.001	1.671	19.702
P		0.761	<0.01	0.847	<0.01	0.097	<0.01

注:联合治疗组:采用术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+PPV 治疗;对照组:仅采用 25G+PPV 治疗。

前,差异均有统计学意义($P<0.01$),联合治疗组血清 APN 高于对照组,RBP4 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表5。

2.6 两组患者临床疗效比较 术后 1mo 时,联合治疗组治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.947,P=0.015$),见表6。

2.7 两组患者术后视网膜增殖及并发症比较 术后随访 3mo,联合治疗组 12 眼出现视网膜增殖,对照组 25 眼出现视网膜增殖,联合治疗组视网膜增殖发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=7.392,P=0.007$);联合治疗组术后玻璃体出血 2 眼、对照组玻璃体出血 12 眼,联合治疗组术后并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=8.797,P=0.003$)。

3 讨论

PPV 是目前治疗 PDR 的首选术式,主要通过清除玻璃体积血、解除玻璃体视网膜黏连、牵拉、剥除机化膜以及封闭相关裂孔缓解患者视网膜缺血,恢复患者视力^[8]。目

前 PPV 使用的手术系统中 25G 系统过于纤细柔软,在处理周边玻璃体视网膜中受限,而 25G+手术系统应用于 PPV 中较 23G 医源性损伤及并发症发生率风险更低,但术中仍有一定比例患者出现医源性视网膜裂孔、出血等^[9-11]。有文献指出 VEGF 高表达是视网膜病形成的主要原因,缺血缺氧及糖基化终末产物生成增多等因素均会引起 VEGF 分泌过多,VEGF 高表达可使视网膜新生血管形成和血-视网膜屏障破坏^[12]。而新生血管出血影响 PPV 术野清晰度,且不利于术中分离剥除纤维增殖膜^[13],因此本研究考虑康柏西普联合 PPV 手术治疗,以期降低手术难度。

本研究结果显示,联合治疗组临床疗效优于对照组,手术时间短于对照组,术中出血、医源性视网膜裂孔和硅油填充比例也低于对照组,提示康柏西普联合 25G+PPV 手术在围术期安全性和疗效方面均较单独手术更具有优势,与目前的报道一致^[7]。PPV 手术可直接有效地去除玻璃体积血,解除玻璃体视网膜牵拉,剥离新生血管增殖

表5 两组患者手术前后血清 APN 和 RBP4 比较

组别	例数	APN(mg/L)		<i>t</i>	<i>P</i>	RBP4(μg/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>
		术前	术后 3mo			术前	术后 3mo		
联合治疗组	80	328.45±29.12	370.19±21.35	14.794	<0.01	15.82±2.93	10.96±1.76	18.537	<0.01
对照组	74	324.19±25.67	361.25±22.21	13.317	<0.01	15.06±2.70	12.44±2.02	9.550	<0.01
<i>t</i>		0.960	2.546			1.670	4.857		
<i>P</i>		0.339	0.012			0.097	<0.01		

注:联合治疗组:采用术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+PPV 治疗;对照组:仅采用 25G+PPV 治疗。

表6 两组患者临床疗效比较

组别	眼数	眼(%)			
		显效	有效	无效	总有效率
联合治疗组	92	29(31.5)	56(60.9)	7(7.6)	85(92.4)
对照组	84	17(20.2)	50(59.5)	17(20.2)	67(79.8)

注:联合治疗组:采用术前玻璃体腔注射康柏西普联合 25G+PPV 治疗;对照组:仅采用 25G+PPV 治疗。

膜,封闭视网膜裂孔,使患者术后不同程度低提高或保留视力^[14]。但由于术中需剥除与视网膜黏连紧密的纤维增殖膜,因此剥离过程中具有一定医源性视网膜裂孔发生风险。康柏西普是一种新型抗 VEGF 药物,与 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子(PIGF)均能结合且亲和性良好,抗 VEGF 效果较雷珠单抗更优^[15-16]。康柏西普通过与 VEGF 竞争性结合,达到阻断眼底部异常增殖新生毛细血管的目的^[17-18]。在 PPV 术前应用康柏西普,能抑制新生血管生长、促使新生血管消退,可以减少术中出血及更换器械止血频率,缩短手术时间^[19];新生血管纤维膜生长明显,新生血管消退,降低医源性视网膜裂孔发生率^[20]。术后随访中数据也指出,联合治疗组视网膜增殖程度和并发症发生率低于对照组,也进一步表明该联合疗法具有良好疗效及安全性。

PDR 的发生发展与炎症反应密切相关^[21]。有研究指出,炎症可促进炎症细胞增殖,致使 IGF-1 分泌增加,从而加速内皮细胞增殖、促进新生血管生成^[22]。近年报道认为,IL-19 也与 PDR 关系密切^[23],有研究证实,IL-19 可诱导单核细胞产生 IL-6、CRP 等炎症因子,促进细胞凋亡^[24];还可直接对血管细胞发挥作用,通过诱导及刺激巨噬细胞,促进 VEGF 血管新生因子分泌,加重神经组织损伤^[25]。本研究发现,术后 3mo,联合治疗组患者 BCVA、黄斑中心凹厚度及血清 VEGF、IGF-1 及 IL-19 水平均优于对照组。考虑其原因为:康柏西普注射直接给药于玻璃体内,克服了血-眼屏障,眼内较高的血药浓度能较大幅度地提高临床疗效,降低患者 VEGF、IGF-1 及 IL-19 指标水平,延缓新生血管生长^[26]。糖尿病患者高血糖状态能使患者血管-视网膜屏障受损,改变眼部局部血流动力学,最终导致视网膜微循环障碍。而康柏西普能优化眼部血流动力学、提高血管微循环,有助于患者整体病情改善^[27],这也与增强自身对渗出物质的吸收、降低炎症反应有关。APN 可抑制肝脏糖异生及肝糖原输出,促进肝脏对葡萄糖直接磷酸化,低水平 APN 可加速 2 型糖尿病及其微血管并发症的发生^[28];RBP4 作为新发现的脂肪因

子,主要由肝脏合成,与 2 型糖尿病及胰岛素抵抗有关,可介导视黄醇转运,影响视网膜结构及功能,参与 PDR 的发生^[29-30]。本研究中,两组术后 3mo 血清 APN 显著高于术前,RBP4 显著低于术前,而术后联合治疗组指标优于对照组,提示康柏西普联合 25G+PPV 手术可能还对调控脂肪因子的表达有利,可能是其疗效显著的原因之一。然而,本研究作为单中心小样本量研究,不具有代表性,研究结论还需后续大样本量多中心研究的证实。另外,目前抗 VEGF 药物与眼科手术的报道均以调控炎症因子或 VEGF 的表达有关,关于二者联合治疗使脂肪因子下调的具体机制尚未得知。我们通过 PubMed 数据库、知网数据库查阅文献,未发现康柏西普及(或)25G+PPV 手术对脂肪因子调节作用的相关报道,其具体作用机制仍待后续研究的论证。

综上所述,25G+PPV 切割术联合抗 VEGF 药物治疗 PDR 效果良好,有利于改善围术期状况,降低术后视网膜增殖、并发症风险,并在调节 VEGF、IGF-1、IL-19 及脂肪因子 RBP4、APN 指标方面发挥积极作用。

参考文献

- 范小娥,柯屹峰,任新军,等.增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后玻璃体再出血危险因素分析.中华实验眼科杂志 2021;39(9):803-810
- 曾筱婷,滕月,俞晓艺,等.增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体腔注射康柏西普治疗前后房水细胞因子变化及其相关性分析.中华眼底病杂志 2020;36(12):948-953
- 司霞,孙楚枫,陈月,等.康柏西普辅助玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变的 Meta 分析.中华实验眼科杂志 2020;38(9):773-780
- Sun HY, Cheng YH, Yan ZP, et al. Mining the proliferative diabetic retinopathy-associated genes and pathways by integrated bioinformatic analysis. *Int Ophthalmol* 2020;40(2):269-279
- 中华医学会眼科学会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年).中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
- 刘媛,杜鹃,杨倩.23G 和 25G 玻璃体切除术后对 PDR 患者角膜荧光素染色、泪膜变化及炎症反应的对比研究.临床眼科杂志 2021;29(3):204-207
- 欧舟,王沁,蒋洁,等.玻璃体腔注射康柏西普联合 PPV 治疗增殖型糖尿病视网膜病变.国际眼科杂志 2021;21(6):986-990
- 郑传珍,任新军,柯屹峰,等.最小量化玻璃体切除术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变的初步观察.中华眼科杂志 2021;57(6):440-446
- 冯燕兵,祝晨婷,和艳艳,等.增生型糖尿病视网膜病变患眼抗血管内皮生长因子药物联合玻璃体切割术后玻璃体再积血的相关危险因素分析.中华眼底病杂志 2020;36(2):99-104

10 张金平, 任新军, 郑传珍, 等. 玻璃体切割手术完毕注射康柏西普辅助治疗增生型糖尿病视网膜病变玻璃体积血的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2020;36(2):105-109

11 王伟, 李魁雁, 张正培, 等. 角膜保护剂与平衡盐溶液在增生性糖尿病视网膜病变微创玻璃体手术中对眼表保护作用的比较. *中华实验眼科杂志* 2021;39(11):982-988

12 柳洁平, 付艳广, 张俊广, 等. 血清 ICAM-1、VEGF 水平与糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的关系. *山东医药* 2020;60(16):47-49

13 柯丹丹, 孙旭芳. 抗血管内皮生长因子药物在增生型糖尿病视网膜病变中的应用新进展. *中华眼底病杂志* 2021;37(2):162-168

14 康建芳, 孙昊, 冯军. 康柏西普联合依帕司他治疗糖尿病视网膜病变患者的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2021;37(9):1048-1051

15 李璐希, 姜钊, 陈莲, 等. 康柏西普治疗不同类型糖尿病黄斑水肿的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2021;37(9):702-708

16 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

17 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

18 蒋莉, 罗小玲, 秦波, 等. 康柏西普玻璃体内注射与其联合黄斑区激光光凝对糖尿病黄斑水肿的疗效比较. *中华实验眼科杂志* 2022;40(1):41-46

19 Liu H, Ma Y, Xu HC, *et al.* Updates on the management of ocular vasculopathies with VEGF inhibitor conbercept. *Curr Eye Res* 2020;45(12):1467-1476

20 Pranata R, Vania A. Intravitreal conbercept improves outcome in patients undergoing vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020;13(2):116-124

21 Ra H, Lee AN, Lee J, *et al.* Cytokines associated with hemorrhage in

proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* 2021;41(5):1845-1853

22 张敏, 马卫国, 李蓉, 等. IGF-1 及 SHBG 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关关系. *川北医学院学报* 2021;36(4):437-440

23 刘院斌, 郭俊儿, 张博. 康柏西普对增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体中血管内皮生长因子和白细胞介素-19 表达的影响. *中国新药与临床杂志* 2021;40(4):300-303

24 丁秋爱, 董乐, 游志鹏. 增生型糖尿病视网膜病变患者血清及玻璃体中 IL-19 和 VEGF 表达水平的研究. *免疫学杂志* 2018;34(5):443-448

25 Shen YC, Cao H, Chen FE, *et al.* A cross-sectional study of vitreous and serum high mobility group box-1 levels in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2020;98(2):e212-e216

26 Zhang YD, Gao Z, Zhang XM, *et al.* Effect of intravitreal conbercept injection on VEGF-A and-B levels in the aqueous and vitreous humor of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Exp Ther Med* 2021;21(4):332-339

27 刘矫连, 左慧懿, 袁昕. 康柏西普玻璃体腔注射联合全视网膜光凝术治疗合并黄斑水肿的重度非增殖性糖尿病视网膜病变. *山东医药* 2020;60(30):89-91

28 Yang HS, Choi YJ, Han HY, *et al.* Serum and aqueous humor adiponectin levels correlate with diabetic retinopathy development and progression. *PLoS One* 2021;16(11):e0259683

29 Kim N, Priefer R. Retinol binding protein 4 antagonists and protein synthesis inhibitors: potential for therapeutic development. *Eur J Med Chem* 2021;226:113856

30 Han WT, Wei HG, Kong WZ, *et al.* Association between retinol binding protein 4 and diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2020;57(10):1203-1218