

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.10.02

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2022.10.02>

不同剂量康柏西普治疗早产儿视网膜病变的疗效对比

林琳¹, 庄华², 熊永强¹

[1. 厦门大学附属妇女儿童医院(厦门市妇幼保健院)眼科, 福建 厦门 361000;
2. 仙游县妇幼保健院眼科, 福建 莆田 351200]

[摘要] 目的: 观察玻璃体腔内注射不同剂量康柏西普治疗早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)的疗效以及术后的眼压变化。方法: 前瞻性随机对照研究。将2018年1月1日至2021年6月30日在厦门市妇幼保健院确诊为I型阈值前期ROP、阈值期ROP、急进性ROP(aggressive ROP, A-ROP)的患儿纳入研究。随机分为减量组和常量组, 分别玻璃体腔注射10 mg/mL康柏西普注射液0.015 mL(含康柏西普0.15 mg)和0.025 mL(含康柏西普0.25 mg)。测量并记录注射前5 min、注射后5 min、30 min、1 h、12 h及24 h的眼压情况。术后1周开始随访眼底情况。疗效评价分为一次治愈、复发和加重。结果: 共49例98眼纳入研究, 常量组27例54眼, 一次治愈成功率79.6%(43/54), 复发率16.7%(9/54), 加重率3.7%(2/54); 减量组22例44眼, 一次治愈成功率68.2%(30/44), 复发率27.3%(12/44), 加重率4.5%(2/44); 两组间差异无统计学意义($\chi^2=1.672$, $P=0.196$)。治疗前5 min两组眼压差异无统计学意义($P=0.494$); 注药后5 min、1 h、12 h两组眼压差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 注药后24 h两组间的眼压差异无统计学意义($P=0.101$)。常量组注药前5 min和注药后24 h眼压差异有统计学意义($P=0.03$), 减量组注药前5 min和注药后24 h眼压差异无统计学意义($P=0.84$)。结论: 减量剂量康柏西普(0.15 mg)治疗ROP有效, 疗效与常规剂量(0.25 mg)相近, 且术后眼压升高幅度较低, 更快恢复至术前水平, 更安全。

[关键词] 康柏西普; 不同剂量; 早产儿视网膜病变; 玻璃体腔注射康柏西普; 眼压

Comparison of the efficacy of different doses of conbercept in the treatment of retinopathy of prematurity

LIN Lin¹, ZHUANG Hua², XIONG Yongqiang¹

[1. Department of Ophthalmology, Women's and Children's Hospital Affiliated to Xiamen University (Xiamen Maternity and Child Healthcare Hospital), Xiamen Fujian 361000; 2. Department of Ophthalmology, Xianyou Maternity and Child Healthcare Hospital, Putian Fujian 351200, China]

Abstract **Objective:** To evaluate the effectiveness of intravitreal injection of various doses of conbercept in the treatment of retinopathy of prematurity (ROP) and change of intraocular pressure (IOP) after operation. **Methods:** It was a prospective randomized controlled study. Children who were diagnosed with pre-threshold ROP, threshold

收稿日期 (Date of reception): 2022-06-20

通信作者 (Corresponding author): 熊永强, Email: yongqiangx1996@sina.com

phrase ROP, and aggressive ROP (A-ROP) in Xiamen Maternity and Child Healthcare Hospital from January 1, 2018 to June 30, 2021 were included in the study. The children were randomly divided into a reduction group and a constant group, and received intravitreal injection of 10 mg/mL conbercept at 0.015 mL (containing 0.15 mg of conbercept) and 0.025 mL (containing 0.25 mg of conbercept) respectively. IOP was measured and recorded 5 min before injection, 5 min, 30 min, 1 h, 12 h and 24 h after injection. The fundus condition was followed up 1 week after the operation. The efficacy evaluation is divided into one cure, recurrence and exacerbation. **Results:** A total of 98 eyes of 49 cases were included in the study. For 27 cases of 54 eyes in the constant group, the one-time cure success rate was 79.6% (43/54), the recurrence rate was 16.7% (9/54), and the exacerbation rate was 3.7% (2/54). In the reduction group, there were 22 cases (44 eyes). The one-time cure success rate was 68.2% (30/44), the recurrence rate was 27.3% (12/44), and the exacerbation rate was 4.5% (2/44). There was no significant difference between the two groups ($\chi^2=1.672, P=0.196$). There was no significant difference in IOP between the 2 groups 5 min before treatment ($P=0.494$). There were statistically significant differences in IOP between the 2 groups at 5 min after injection, 1 h after injection, and 12 h after injection (all $P<0.05$). There was no difference in IOP between the two groups 24 h after injection ($P=0.101$). There was a statistically significant difference in IOP between 5 min before and 24 h after injection in the constant group ($P=0.03$), and there was no significant difference in IOP between 5 min before and 24 h after injection in the reduction group ($P=0.84$). **Conclusion:** Reduced dose of conbercept (0.15 mg) is effective in the treatment of ROP, and the efficacy is similar to that of conventional dose (0.25 mg). The reduction can help lower the increase of postoperative IOP, returning to the preoperative level more rapidly and safely.

Keywords conbercept; different doses; retinopathy of prematurity; intravitreal conbercept; intraocular pressure

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是发生于早产儿及低出生体重儿的视网膜血管异常增殖性疾病, 可导致多种视觉损害, 是我国儿童致盲的主要原因之一^[1-2]。随着医疗救治水平的提高, 许多超早产儿(出生胎龄<28周)和极低体重早产儿(出生体重低于1 500 g的早产儿)的存活率提高, ROP的发病率也逐渐提高。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是ROP发病机制中的重要因子, 能促进视网膜新生血管形成^[3-5]。近几年来玻璃体腔注射抗VEGF药物用于治疗ROP被证实有效, 彻底改变了ROP治疗的方式^[6-7]。2022年1月中华医学会儿科学分会眼科学组发布《早产儿视网膜病变治疗规范专家共识》, 明确将玻璃体腔注射抗VEGF药物列为ROP治疗的方式之一^[8]。由于玻璃体腔注射抗VEGF药物能透过玻璃体进入血液系统, 降低早产儿血液中VEGF水平^[9], 对婴幼儿器官及血管发育影响较大。有研究^[10-15]发现: 与常规剂量相比, 各种不同的减量抗VEGF药物治疗ROP的疗效无明显差异, 因此探索玻璃体腔注射抗VEGF药物的最佳剂量尤为重要。本研究通过对比不同剂量的抗VEGF药物

康柏西普治疗ROP的疗效, 探讨康柏西普治疗ROP的合理剂量。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为前瞻性研究。将2018年1月1日至2021年6月30日在厦门市妇幼保健院进行眼底筛查, 确诊为I型阈值前期ROP、阈值期ROP、急进性ROP(aggressive ROP, A-ROP)的患儿纳入本研究。随机将患儿分为常量组和减量组, 分别玻璃体腔注射10 mg/mL康柏西普注射液0.025 mL(含康柏西普0.25 mg)和0.015 mL(含康柏西普0.15 mg)。

1.2 方法

所有患儿术前均用双目间接眼底镜及第三代广角数码视网膜成像系统(RetCam3)进行眼底检查, 按照2014年中华医学会儿科学分会眼底病学组发布的《中国早产儿视网膜病变筛查指南》的标准对病例进行分区分期, 详细记录病变区域、分期、钟点数、有无附加病变、视网膜出血等。

纳入标准: I型阈值前病变ROP、阈值期ROP、A-ROP。排除标准: 既往接受过视网膜激光光凝或其他抗VEGF药物治疗; 患有原始玻璃体增生症、先天性白内障等其他病变; 有家族性视网膜疾病遗传史者; 存在全身严重感染或白细胞计数低, 眼内注射存在感染高风险者。本研究经厦门市妇女儿童医疗中心伦理委员会审批通过, 关于康柏西普玻璃体腔注射治疗的风险及并发症, 患儿监护人均知情同意并签署知情同意书。

治疗前1 d抗生素眼液每2 h 1次频繁点眼, 治疗于无菌层流手术室进行, 0.2%盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉, 由助手固定住患儿头部。常规消毒铺巾, 开睑器开睑后0.5%聚维酮碘消毒结膜囊, 于颞侧角膜缘后1.0~1.5 mm处进针, 平行眼轴, 向玻璃体腔内注入康柏西普。常量组注入康柏西普0.025 mL, 减量组注入康柏西普0.015 mL。无菌棉签压迫注射口片刻, 妥布霉素地塞米松眼膏涂眼, 纱布包扎。术后局部抗生素眼液点眼7 d, 4次/d。术后前3 d每天检查患儿眼前节情况, 观察有无眼内炎、眼内出血、角膜混浊等情况。术后1周开始进行随访眼底情况, 观察眼底视网膜血管迂曲扩张改善情况及视网膜病变消退情况, 根据眼底检查情况来决定下一次眼底检查的时间间隔。术后随访过程中若出现病变无消退、病变加重或病变复发者, 根据眼底情况再次予玻璃体腔注射康柏西普治疗或视网膜激光光凝治疗。发生视网膜脱离者行玻璃体视网膜手术治疗。

使用手持眼压计(Icare, SW500)测量所有患儿第1次玻璃体腔注射前5 min、注射后5 min、1 h、12 h及24 h的眼压(intraocular pressure, IOP), 每次测量均由同一位医生操作, 在患儿清醒安静状态下用儿童专用开睑器撑开眼睑测量。

1.3 治疗预后判断标准

一次治愈: 经1次治疗后嵴减轻或退化, 纤维组织增殖消退, 附加病变消退或血管迂曲、扩张减轻, 视网膜血管逐渐发育至周边锯齿缘。复发: 治疗后早期眼底病变消退, 但在随访过程中在原病变处再次出现嵴样隆起或纤维血管组织增殖; 原病变消退, 但在血管向锯齿缘发育过程中出现新的病变; 可伴随附加病变或血管迂曲扩张情况再次出现。加重: 附加病变或血管迂曲、

扩张加重, 嵴无减轻退化反而加重。随访终止条件: 1) 视网膜血管化(鼻侧达锯齿缘, 颞侧距锯齿缘1个视盘直径); 2) 矫正胎龄45周, 无阈值前病变或阈值病变, 视网膜血管已发育至III区; 3) 视网膜病变退行。治疗后随访时间均 ≥ 24 周。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行数据分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料用百分比表示, 组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本情况比较

共纳入ROP患儿49例98眼, 其中, 常量组27例54眼, 减量组22例44眼。两组患儿的一般情况基本一致, 性别、单多胎情况、生产方式、出生胎龄、出生体重、吸氧时间、首次治疗时间等差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 两组治疗前病变分类比较

接受玻璃体腔注射康柏西普治疗的49例98眼中, I型阈值前期34眼, 阈值期50眼, A-ROP 14眼。常量组和减量组之间患儿病变的分类差异无统计学意义($P>0.05$, 表2)。

2.3 两组患儿注射不同剂量康柏西普治疗的成功率比较

常量组和减量组治疗的整体成功率差异无统计学意义($P=0.419$, 表3)。常量组27例54眼中, 有43眼经1次注药治疗后治愈, 一次治愈成功率79.6%; 减量组22例44眼中, 有30眼经1次注药治疗后治愈, 1次治愈成功率68.2%, 两组间差异无统计学意义($\chi^2=1.672$, $P=0.196$)。常量组1次治疗后复发9眼, 复发率16.7%, 复发时间为治疗后(8.22 ± 1.20)周, 再次注射0.025 mL康柏西普(含康柏西普0.25 mg)后病变消退; 减量组一次治疗后复发12眼, 复发率27.3%, 复发时间为治疗后(7.58 ± 1.44)周, 再次注射0.015 mL康柏西普(含康柏西普0.15 mg)后病变消退。常量组和减量组首次治疗后复发时间的差异无统计学意义($P>0.05$, 表4)。

常量组和减量组各有2眼在首次治疗后出现病变进展加重, 伴纤维增殖加重, 经视网膜激光光凝治疗后病情稳定。

2.4 两组患儿注药前后不同时间点 IOP 比较

治疗前5 min 常量组和减量组之间患儿IOP差异无统计学意义($P=0.494$); 注药后5 min、注药后

1 h、注药后12 h 常量组与减量组的IOP差异有统计学意义(均 $P<0.05$, 表5, 图1); 注药后24 h 常量组与减量组的IOP差异无统计学意义($P=0.101$)。每组内不同时间点的IOP两两比较, 发现常量组注药前5 min和注药后24 h IOP差异有统计学意义($P=0.03$), 减量组注药前5 min和注药后24 h IOP差异无统计学意义($P=0.84$)。

表1 两组治疗前基本情况比较

Table 1 Comparison of characteristics before the treatment between the 2 groups

组别	例数/眼数	性别/[例(%)]		单多胎/[例(%)]		生产方式/[例(%)]	
		男	女	单胎	多胎	顺产	剖腹产
常量组	27/54	16 (59.3)	11 (40.7)	22 (81.5)	5 (18.5)	14 (51.9)	13 (48.1)
减量组	22/44	13 (59.1)	9 (40.9)	19 (86.4)	3 (13.6)	11 (50.0)	11 (50.0)
χ^2/t		0.00		0.212		0.017	
P		0.990		0.943		0.897	

组别	出生胎龄/周	出生体重/g	吸氧天数	首次治疗时间/周
常量组	27.37 ± 1.93	1 012.59 ± 233.43	68.53 ± 19.34	36.85 ± 2.35
减量组	27.23 ± 1.51	1 020.50 ± 162.39	76.23 ± 14.32	37.68 ± 1.70
χ^2/t	0.284	-0.126	-1.554	—
P	0.777	0.900	0.127	0.172

表2 两组患儿治疗前病变分类比较

Table 2 Comparison of lesion types before the treatment between the 2 groups

组别	例数/眼数	病变分类/[眼(%)]		
		I型阈值前期	阈值期	A-ROP
常量组	27/54	18 (33.3)	28 (51.9)	8 (14.8)
减量组	22/44	16 (36.4)	22 (50.0)	6 (13.6)
χ^2		0.974		
P		0.974		

表3 两组疗效比较

Table 3 Comparison of efficacy between the 2 groups

组别	眼数	疗效/[眼(%)]		
		一次注药治愈	复发	加重
常量组	54	43 (79.6)	9 (16.7)	2 (3.7)
减量组	44	30 (68.2)	12 (27.3)	2 (4.5)
χ^2		1.741		
P		0.419		

表4 两组治疗后复发时间比较

Table 4 Comparison of recurrence time after the treatment between the 2 groups

组别	眼数	复发时间/周
常量组	9	8.22 ± 1.20
减量组	12	7.58 ± 1.44
<i>t</i>		1.076
<i>P</i>		0.296

表5 两组患儿注药前后不同时间点IOP比较

Table 5 Comparison of IOP at different time points before and after receiving conbercept between the 2 groups

组别	IOP/mmHg				
	注药前5 min	注药后5 min	注药后1 h	注药后12 h	注药后24 h
常量组	10.83 ± 1.79	21.72 ± 2.02	17.87 ± 2.11	13.89 ± 1.79	11.56 ± 1.68
减量组	11.07 ± 1.55	18.30 ± 1.36	14.73 ± 1.28	12.14 ± 1.11	11.00 ± 1.61
<i>t</i>	-0.687	9.993	9.078	5.932	1.658
<i>P</i>	0.494	<0.01	<0.01	<0.01	0.101

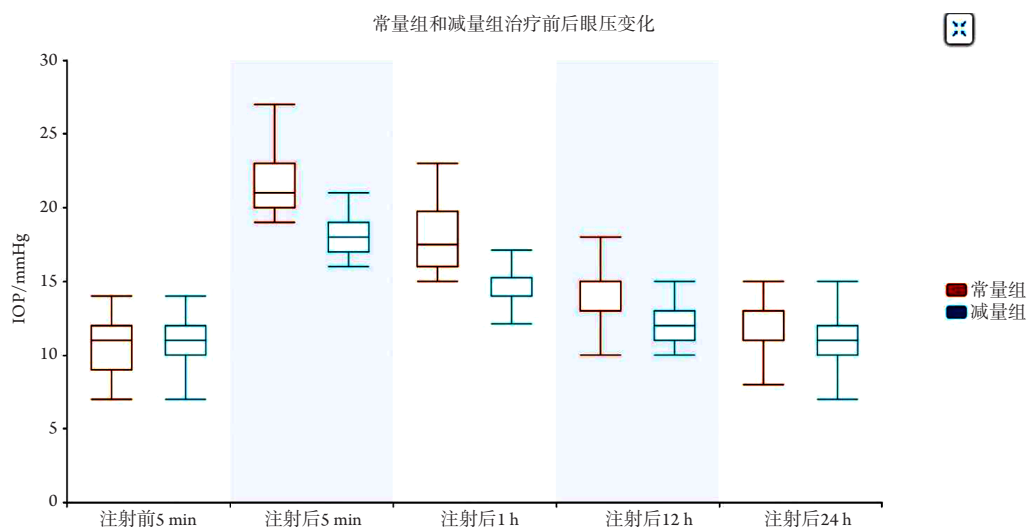


图1 两组治疗前后IOP变化

Figure 1 Changes in IOP before and after the treatment in the 2 groups

2.5 不良反应

术后常量组中有2眼出现局限性视网膜出血, 减量组中有4眼出现局限性视网膜出血, 在随访4~6周后逐渐吸收。剩余两组患儿在随访期间均未发生眼内炎、白内障、角膜水肿等与药物或玻璃体腔注射相关的并发症及不良反应。

3 讨论

近几年来, 玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗ROP由于其操作简单方便、术后并发症少等优点, 逐渐成为ROP治疗的一线方式, 目前治疗ROP常用的抗VEGF药物包括贝伐单抗、雷珠单抗和康

柏西普等^[16-18]。2021年8月17日, 雷珠单抗成为国内第一个获批ROP适应证的抗VEGF药物, 但雷珠单抗在体内的半衰期短、结合位点单一, 许多研究^[19-20]发现雷珠单抗治疗ROP复发率高且复发间隔更短。康柏西普在体内半衰期长, 在眼内的作用时间更长, 与VEGF结合更紧密, 亲和力更强, 与雷珠单抗相比更有优势, 也有大量的研究^[21-24]证实了康柏西普治疗ROP有效, 所以近年来玻璃体腔注射康柏西普治疗ROP的比例越来越高。

研究^[25-26]发现在进行玻璃体腔注射治疗后, 少量抗VEGF药物可通过血液屏障进入全身血液循环, 在一定时间内降低全身血液VEGF的水平。Cheng等^[27]发现ROP患儿在玻璃体腔注射0.25 mg康柏西普后1周, 血液中VEGF-A和VEGF-D水平被抑制, 在第4周才逐渐恢复, 说明玻璃体腔注射康柏西普治疗后, 少量康柏西普可通过血液屏障进入全身血液循环, 使ROP患儿出现了短期系统的VEGF抑制。VEGF对早产儿的生存和器官系统发育尤为重要, 在血管、神经系统、肺部发育和骨骼发育方面有重要作用, VEGF也是眼部视网膜神经血管发育所必须的物质。2021年第3版的早产儿视网膜病变的国际分类(International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition, ICROP3)^[1]发现抗VEGF治疗后永存无血管视网膜(persistent avascular retina, PAR)出现频率更高, 范围更广, 推测与抗VEGF药物在抑制异常新生血管的同时也抑制了正常血管生长有关。目前尚无关于抗VEGF药物治疗后患儿全身安全性的长期随访评估报告, 因此为了减少潜在的全身不良反应的风险, 探索玻璃体腔注射抗VEGF药物的最小有效治疗剂量意义重大。

康柏西普治疗ROP的最佳治疗剂量尚无统一标准, 目前常用剂量为0.25 mg, 为成人剂量的1/2, 这仅仅是因为婴儿玻璃体约为成人的一半, 并无循证医学证据, 由于缺乏相关剂量试验, 康柏西普治疗ROP的最佳剂量尚不明确。但多项研究^[28-30]发现各种不同的减量抗VEGF药物治疗ROP有效, 与常规剂量比疗效相当。由于34周早产儿的玻璃体腔容积约为1.6 mL, 成人的玻璃体腔容积约为4.0 mL, 34周早产儿的视网膜表面积约为450 mm², 成人视网膜表面积的约为1 240 mm², 34周早产儿的玻璃体腔容积及视网膜表面积均接近成人的1/3^[31]。本研究中减量组采用成人的1/3

剂量, 即0.15 mg, 常量组采用成人的1/2剂量, 即0.25 mg。

本研究结果显示: 两组患眼1次注药治愈率、复发率和加重率差异无统计学意义, 证实0.15 mg康柏西普治疗ROP有效, 与0.25 mg康柏西普疗效相当。Cheng等^[13]研究发现: 0.15 mg康柏西普治疗ROPII区2期病变或3期伴plus病变, 1次治愈率为84.2%, 复发率为15.8%。孙爽等^[32]比较0.15 mg和0.25 mg剂量康柏西普治疗阈值前I型ROP, 0.15 mg组次单注药成功率为76.92%。本研究中减量组1次注药治愈率为68.2%, 低于Cheng等^[13]和孙爽等^[32]的结果, 分析原因可能原因是本研究中早产儿出生胎龄、出生体重均低于前两个研究, 纳入本研究组的患儿病变程度也较重。

本研究中减量组复发率为27.3%, 较常量组的16.7%高, 差异无统计学意义。张海涛等^[15]研究中减量组(0.15 mg)复发率较对照组(0.25 mg)低, 差异无统计学意义, 与本研究结果不一致, 或许和两个研究中减量组和常量组病变构成类型不一致有关。本研究中减量组复发时间为治疗后(7.58±1.44)周, 常量组复发时间为治疗后(8.22±1.20)周, 两组间复发时间的差异无统计学意义, 但因为每组内不同类型病变的复发眼数均较少, 无法按不同病变类型的复发时间进行统计学分析, 可能存在一定的偏倚。既往有观念认为低剂量的抗VEGF药物治疗ROP更易复发, 虽然本研究统计分析后认为两组间无统计学意义, 但两组间接近1倍差异的复发率可能有一定临床意义, 需要未来扩大样本量进一步分析探讨。

本研究中, 常量组和减量组各有2眼在首次治疗后出现病变进展, 伴纤维增殖加重, 经视网膜激光光凝治疗后病情稳定。分析原因可能是这4眼均为伴有明显的纤维增殖的3期病变, 推测注射抗VEGF药物治疗有可能引起纤维血管膜中血管消退, 加速纤维组织收缩导致病变加重, 严重可引起牵拉性视网膜脱离。提示ROP抗VEGF治疗后, 仍存在病情加重的风险, 应密切随访。对纤维组织增生严重的病变, 选择治疗方式时应慎重, 可首选视网膜激光光凝治疗, 与《早产儿视网膜病变治疗规范专家共识》^[8]中指导的对于II区非后部ROP, 有明显机化膜增生者首选激光治疗的观点相一致。

玻璃体腔注射抗VEGF药物治疗ROP最常见的

不良反应是IOP升高, 研究^[33]发现玻璃体腔注药治疗后, IOP升高为一过性, 在术后5 min升高达到峰值, 随后逐渐下降, 没有反复升高的趋势, 考虑IOP升高与玻璃体腔注射后眼内容积变化有关, 且在术后24 h IOP可基本恢复至基础水平^[34]。有研究^[10]显示玻璃体腔注射标准剂量1/5的贝伐单抗(0.25 mg/0.01 mL)后IOP升高比例明显下降, 但不同剂量抗VEGF药物治疗ROP后不同时间点IOP的变化对比鲜见报道。本研究显示患儿玻璃体腔注药后IOP升高为一过性, 在术后5 min达峰值后逐渐下降, 术后24 h的IOP与术前IOP相近。有研究^[35]报道: 保持小鼠IOP急性升高达到30 mmHg(维持105 min)后, 4周后的视网膜电图的a波、P2、明b波和OPs振幅均显著小于IOP正常组。本研究中患儿注药后IOP均未超过30 mmHg, 提示玻璃体腔注药治疗后造成的IOP升高对视网膜损伤小。但与常量组相比, 减量组康柏西普在注药后5 min、1 h、12 h的IOP升高幅度更低, 且在术后24 h恢复至与术前5 min相当的水平, 不良反应更小, 更安全。

综上所述, 减量剂量康柏西普(0.15 mg)治疗ROP有效, 疗效与常规剂量(0.25 mg)相近, 未发生眼内炎、白内障、角膜水肿等与药物或玻璃体腔注射相关的并发症及不良反应。且减量剂量康柏西普(0.15 mg)治疗ROP术后IOP升高幅度较低, 更快恢复至术前水平, 更安全。

本研究存在以下局限: 1) 研究样本较少, 可能存在偏倚。2) 没有比较更多不同减量剂量康柏西普的疗效。3) 没有抽血对比血液中VEGF水平, 判定不同剂量康柏西普对血液中VEGF的影响差别。4) IOP在早产儿清醒状态下用开睑器撑开测量, 未考虑到患儿眼睑松紧程度及术后因疼痛导致的IOP升高情况。5) 仅测量注药术后5 min、1 h、12 h及24 h的IOP变化, 时间间隔较长, 不能全面地观察到IOP的具体变化情况。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons), 允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享, 即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播, 但在这些过程中必须保留作者署名、

仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

参考文献

1. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International classification of retinopathy of prematurity, third edition[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(10): e51-e68.
2. 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(12): 933-935. Fundus Ophthalmology Group of Chinese Medical Association Ophthalmology Society. Screening guide for retinopathy of premature infants in China (2014)[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2014, 50(12): 933-935.
3. Kandasamy Y, Hartley L, Rudd D, et al. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(1): 21-24.
4. Movsas TZ, Muthusamy A. Associations between VEGF isoforms and impending retinopathy of prematurity[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2020, 80(7): 586-593.
5. Chow SC, Lam PY, Lam WC, et al. The role of anti-vascular endothelial growth factor in treatment of retinopathy of prematurity-a current review[J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36(8): 1532-1545.
6. Beccasio A, Mignini C, Caricato A, et al. New trends in intravitreal anti-VEGF therapy for ROP[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32(3): 1340-1351.
7. Bai Y, Nie H, Wei S, et al. Efficacy of intravitreal conbercept injection in the treatment of retinopathy of prematurity[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(4): 494-498.
8. 中华医学会儿科学分会眼科学组. 早产儿视网膜病变治疗规范专家共识[J]. *中华眼底病杂志*, 2022, 38(1): 10-12. Ophthalmology Group of Pediatrics Society of Chinese Medical Association. Expert consensus on the treatment of retinopathy of prematurity[J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2022, 38(1): 10-12.
9. Wu WC, Shih CP, Lien R, et al. Serum vascular endothelial growth factor after bevacizumab or ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity[J]. *Retina*, 2017, 37(4): 694-701.
10. Khodabande A, Niyousha MR, Roohipoor R. A lower dose of intravitreal bevacizumab effectively treats retinopathy of prematurity[J].

- J AAPOS, 2016, 20(6): 490-492.
11. Ells AL, Wesolosky JD, Ingram AD, et al. Low-dose ranibizumab as primary treatment of posterior type I retinopathy of prematurity[J]. *Can J Ophthalmol*, 2017, 52(5): 468-474.
 12. Şahin A, Gürsel-Özkurt Z, Şahin M, et al. Ultra-low dose of intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity[J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(2): 417-421.
 13. Cheng Y, Meng Q, Linghu D, et al. A lower dose of intravitreal conbercept effectively treats retinopathy of prematurity[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10732.
 14. 蒋可可, 于鹏林, 李姝婵, 等. 玻璃体腔注射个体化剂量康柏西普治疗早产儿视网膜病变的疗效观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2021, 37(5): 338-343.
JIANG Keke, YU Penglin, LI Shuchan, et al. Individual dose of intravitreal conbercept for efficacy in retinopathy of prematurity[J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2021, 37(5): 338-343.
 15. 张海涛, 杨鑫, 万素华, 等. 不同剂量康柏西普玻璃体腔注射治疗早产儿视网膜病变的疗效对比[J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(8): 595-599.
ZHANG Haitao, YANG Xin, WAN Suhua, et al. Comparison of the effect of intravitreal injection of conbercept with different doses in the treatment of retinopathy of prematurity[J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2020, 36(8): 595-599.
 16. Gunay M, Sukgen EA, Celik G, et al. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and laser photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity in Turkey[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(3): 462-469.
 17. Marlow N, Stahl A, Lepore D, et al. 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(10): 698-707.
 18. Jin E, Yin H, Li X, et al. Short-term outcomes after intravitreal injections of conbercept versus ranibizumab for the treatment of retinopathy of prematurity[J]. *Retina*, 2018, 38(8): 1595-1604.
 19. Chan JJT, Lam CPS, Kwok MKM, et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27082.
 20. Süren E, Özkaya D, Çetinkaya E, et al. Comparison of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept in retinopathy of prematurity treatment[J]. *Int Ophthalmol*, 2022, 42(6): 1905-1913.
 21. Cheng Y, Zhu X, Linghu D, et al. Comparison of the effectiveness of conbercept and ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity[J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(8): e1004-e1008.
 22. Wu Z, Zhao J, Lam W, et al. Comparison of clinical outcomes of conbercept versus ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity: a multicentral prospective randomised controlled trial[J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(7): 975-979.
 23. 张海涛, 万素华, 靳玮, 等. 康柏西普玻璃体腔注射治疗早产儿视网膜病变的疗效观察及其影响因素分析[J]. *中华眼底病杂志*, 2019, 35(2): 171-175.
ZHANG Haitao, WAN Suhua, JIN Wei, et al. Efficacy and related factors of intravitreal injection with conbercept for retinopathy of premature[J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2019, 35(2): 171-175.
 24. Linghu D, Cheng Y, Zhu X, et al. Comparison of intravitreal anti-VEGF agents with laser photocoagulation for retinopathy of prematurity of 1,627 eyes in China[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 911095.
 25. Chen X, Zhou L, Zhang Q, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels before and after intravitreal ranibizumab injection for retinopathy of prematurity[J]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019: 2985161.
 26. Kong L, Demny AB, Sajjad A, et al. Assessment of plasma cytokine profile changes in bevacizumab-treated retinopathy of prematurity infants[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 1649-1654.
 27. Cheng Y, Zhu X, Linghu D, et al. Serum levels of cytokines in infants treated with conbercept for retinopathy of prematurity[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12695.
 28. Tök L, Seyrek L, Yalçın Tök Ö. Low-dose ranibizumab administration in retinopathy of prematurity[J]. *Int Ophthalmol*, 2022, 42(5): 1545-1552.
 29. Şahin A, Gürsel-Özkurt Z, Şahin M, et al. Ultra-low dose of intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity[J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(2): 417-421.
 30. Han J, Kim SE, Lee SC, et al. Low dose versus conventional dose of intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity: a case series with paired-eye comparison[J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(4): e475-e478.
 31. Scars JE. Anti-vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity[J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(11): 1437-1438.
 32. 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[J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2020, 42(2): 109-112.
SUN Shuang, SUN Xiantao, LU Yuebing. The efficacy among different dose of intravitreal conbercept injection for the treatment of retinopathy of prematurity[J]. *Chinese Journal of Ocular Trauma and Occupational Eye Disease*, 2020, 42(2): 109-112.

33. Kato A, Okamoto Y, Okamoto F, et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab for retinopathy of prematurity[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2019, 63(3): 262-268.
34. 傅征, 杨晖, 洪志斌, 等. 玻璃体内注射康柏西普治疗急进性后极部早产儿视网膜病变早期眼压的改变[J]. *眼科新进展*, 2021, 41(1): 62-65.
- FU Zheng, YANG Hui, HONG Zhibin, et al. Intraocular pressure changes in early stage of aggressive posterior retinopathy of prematurity treated by vitreous injection of conbercept[J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2021, 41(1): 62-65.
35. Bui BV, Batcha AH, Fletcher E, et al. Relationship between the magnitude of intraocular pressure during an episode of acute elevation and retinal damage four weeks later in rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70513.

(责任编辑: 陈凌燕; 责任编辑: 李扬桦)

本文引用: 林琳, 庄华, 熊永强. 不同剂量康柏西普治疗早产儿视网膜病变的疗效对比[J]. *眼科学报*, 2022, 37(10): 786-794. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.10.02

Cite this article as: LIN Lin, ZHUANG Hua, XIONG Yongqiang. Comparison of the efficacy of different doses of conbercept in the treatment of retinopathy of prematurity[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2022, 37(10): 786-794. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.10.02