

早产儿视网膜病变抗VEGF药物治疗研究进展

夏韵¹, 皮练鸿^{2*}

¹重庆医科大学附属儿童医院眼科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

²国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月8日

摘要

早产儿视网膜病变(Retinopathy of Prematurity, ROP)是一种发育性血管增殖性病变, 发生于视网膜血管化不完全的早产儿的视网膜, 是儿童严重视力障碍的重要原因。血管内皮生长因子(VEGF)是眼部病理性新生血管形成和血管通透性的重要介质, 以VEGF为靶点的玻璃体腔内注射治疗的广泛使用使儿童玻璃体视网膜疾病的治疗发生了革命性的变化, 是眼科和儿科基础及临床研究关注热点。本文就ROP抗VEGF药物治疗研究进展及存在问题做一综述。

关键词

早产儿视网膜病变, 抗VEGF药物, 玻璃体腔注射

Research Progress on Anti-VEGF Drug Therapy for Retinopathy of Prematurity

Yun Xia¹, Lianhong Pi^{2*}

¹Key Laboratory of Pediatric Developmental Diseases, Department of Ophthalmology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Ministry of Education, Chongqing

²National Children's Health and Disease Clinical Medical Research Center, Chongqing

Received: Apr. 7th, 2023; accepted: Apr. 29th, 2023; published: May 8th, 2023

Abstract

Retinopathy of prematurity (ROP) is a developmental angioproliferative lesion that occurs in the retina of premature infants with incomplete retinal vascularization and is an important cause of severe visual impairment in children. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an important

*通讯作者。

mediator of ocular pathological neovascularization and vascular permeability, and the widespread use of intravitreal injection therapy targeting VEGF has revolutionized the treatment of children's vitreoretinal diseases, and is a focus of basic and clinical research in ophthalmology and pediatrics. This article reviews the research progress and existing problems of ROP anti-VEGF drug treatment.

Keywords

Retinopathy of Prematurity, Anti-VEGF Drugs, Intravitreal Injection

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

早产儿视网膜病变(Retinopathy of Prematurity, ROP)是一种发育性血管增殖性病变,发生于视网膜血管化不完全的早产儿的视网膜,以异常血管新生、视网膜缺血、纤维血管增生和进行性玻璃体视网膜牵拉为特征的 ROP 是全球儿童致盲的主要原因[1] [2]。虽然较轻形式的 ROP 可自行消退,无后遗症,一旦进展到严重阶段时需要立即治疗,以防止视网膜脱离、视力损害和永久性失明等严重并发症。ROP 的一线治疗方式包括视网膜激光光凝和抗血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)治疗。冷冻疗法现很少使用,仅用于无法行激光光凝和抗 VEGF 治疗[3]。若 ROP 进展为 4、5 期即视网膜部分脱离或全脱离,则需行玻璃体切割术和巩膜扣带术促进视网膜复位、挽救视力[4] [5]。激光光凝术会造成外周视网膜血管的永久性破坏,存在光凝瘢痕影响周边视野,RAINBOW 试验表明激光治疗 ROP 不良眼部结构发生率较抗 VEGF 治疗高(9.5%/4.0%) [6],目前仍是治疗 ROP 的金标准。ROP 的另一种治疗选择是玻璃体内使用抗 VEGF 药物,通过降低玻璃体液中的 VEGF 水平,从而抑制病理性血管生成,同时可促进未血管化的视网膜继续发育,已成为 ROP 临床实践中的一种新型替代疗法。本综述旨在总结抗 VEGF 治疗的相关证据,重点讨论抗 VEGF 治疗的有效性、安全性和作用机制。

2. VEGF 在 ROP 发病中的作用

VEGF,也称为血管通透性因子,最初在体外被描述为内皮细胞特异性有丝分裂原。它是由炎症细胞和造血细胞、内皮细胞等多种细胞产生的,在体内已被确定为胚胎血管发育过程中最不可缺少的血管生成因子[7] [8]。家族成员包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、羊口疮病毒株 VEGF (VEGF-E)以及胎盘生长因子(Placental Growth Factor, PLGF),其中 VEGF-A 是研究最多和作为药理学靶点的家族成员,有控制血管通透性(VEGF-A 诱导血管渗漏的能力是组胺的 50,000 倍)、刺激内皮细胞有丝分裂,通过 Akt 依赖途径促进内皮细胞存活等作用[9] [10]。缺氧诱导因子-1 (HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1, HIF-1)是缺氧条件下 VEGF 的主要调节因子,可高度调节 VEGF-A 的表达。缺氧时, HIF-1 的转录活性增强, HIF-1 是一种氧敏感酶,它使 HIF-1 α c 端反式激活域的天冬酰胺残基羟基化,以取代 p300/CBP 共激活因子 HIF-1 复合体识别广泛靶基因启动子中一致的缺氧反应元件,包括 VEGF、血小板衍生生长因子和转化生长因子- α ,介导包括血管生成在内的缺氧反应,可通过促进新血管形成来适应组织氧合减少,缺氧也可以通过稳定 VEGF 的 mRNA 且不涉及缺氧诱导因子来上调 VEGF 水平[11],相关研究已证实 VEGF 参与 ROP 的病理过程[1] [12]。

ROP的特点是视网膜血管发育异常, 首先是生理性视网膜血管发育延迟, 随后血管增生为玻璃体腔内新生血管。ROP的发病机制包括2个阶段: 血管阻塞阶段和血管增生阶段[13]。第一阶段发生的时间大致从出生后至少到矫正胎龄32周, 此阶段宫外高氧环境及治疗用氧, VEGF水平降低, 正常的视网膜血管生长受到抑制。由于VEGF不升高, 抗VEGF药物在此阶段禁用。第二阶段大约发生在矫正胎龄32至42周, 这一阶段发生ROP风险增加, 随着发育的神经视网膜的代谢需求增加, 视网膜处于缺血缺氧状态, VEGF水平上调, 促进病理性视网膜血管增生, 随后可能出现牵引性视网膜脱离[14]。视网膜微环境中VEGF稳态对早产儿视网膜血管正常发育有关键作用, 这些发现对于在血管增生阶段采用抗VEGF药物治疗ROP具有重要意义。因此, 了解VEGF在ROP不同阶段的表达可能有助于确定ROP治疗的时机。

3. ROP抗VEGF药物及有效性

抗VEGF药物因其具有抑制病理性新生血管形成的能力, 已成为ROP的一个有吸引力的治疗靶点[15], 近年来, 大量研究证明了抗VEGF药物的有效性, 玻璃体腔内给药已成为ROP主流的治疗方式[8][15]。抗VEGF药物在治疗严重ROP(如I区ROP和AP-ROP)中也显示出更好的疗效[16]。与视网膜激光光凝术相比, 抗VEGF治疗具有更大的治疗窗口, 操作更容易和更快, 所需资源(无特殊设备, 无镇静, 消除了全身麻醉的风险)更少, 可应用于存在介质混浊和无法接受激光手术的不稳定婴儿, 可促使ROP病理性血管消退和部分视网膜血管继续发育至原无血管区, 保留视野, 并引起更少的屈光误差。目前, 用于ROP治疗的抗VEGF药物有3类: 单克隆类(贝伐单抗、雷珠单抗), 融合蛋白类(阿柏西普、康柏西普)和单靶点类(哌加他尼钠)。

3.1. 贝伐单抗

贝伐单抗(Bevacizumab)是一种重组人源化鼠IgG单克隆抗体, 相对分子质量为 1.49×10^5 , 可与所有VEGF亚型结合[17], 它在玻璃体中的半衰期很长(成人约5.6天), 注射后血清中峰值水平持续约为2周, 在早产儿中的血清半衰期为21天[18]。它已被广泛用做多种视网膜疾病的玻璃体腔内治疗, 因其广泛的可用性, 低成本和有效性(具有较低的复发次数和较低的报告不良事件), 是迄今为止使用和研究最多的用于治疗ROP的玻璃体腔抗VEGF药物[15][16]。贝伐单抗在ROP中使用频率最高的剂量为0.625 mg(范围0.03 mg~1.25 mg)[19][20], 目前最佳的治疗剂量尚无统一标准。一项多中心随机试验研究BEAT-ROP[2](Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for ROP)确定了玻璃体腔内注射贝伐单抗(IVB)在3期ROP中的疗效, 研究纳入了150例I区或II区3期+ROP患儿, 随机分配至IVB组或激光治疗组。随访至矫正胎龄54周时发现IVB组的复发率更低(6%/26%), 黄斑异位、视网膜脱离等结构异常发生更少。这种差异在I区病变中最明显。IVB组比激光治疗组的复发时间更晚(治疗后平均16.0/6.2周), 表明IVB治疗后的随访时间应该更长。自BEAT-ROP研究发表以来, 已有许多研究人员对IVB治疗ROP进行了评估并肯定其疗效[15][21][22]。

3.2. 雷珠单抗

雷珠单抗(Ranibizumab)是一种完全人源化的单克隆抗原结合Fab抗体片段, 相对分子质量为 4.8×10^4 , 来源于贝伐单抗, 对VEGF的所有亚型均有亲和力[17]。与贝伐单抗相比, 雷珠单抗的摩尔效价提高了5~20倍, 对VEGF的亲和力增强, 且血清半衰期(成人2小时)较短, 可能降低其在早产儿中的潜在毒性[6][7]。在早产儿玻璃体腔注射雷珠单抗(IVR)后, 尽管血浆VEGF水平会一过性降低, 其对VEGF的全身作用已被证明比贝伐单抗更短[23]。RAINBOW III期研究的最新结果表明[6], IVR是治疗ROP的有效且耐受性良好的治疗方法。在这项研究中, 使用0.2 mg雷珠单抗治疗的患者成功率为80%(激光治疗患

者的成功率为 66%)。在 24 周时接受眼部检查的 202 例幸存婴儿中, 高剂量 IVR 组 ROP 完全消退率为 100%, 低剂量 IVR 组为 96%, 激光治疗组为 100%。不良眼部结构表现(如, 视网膜血管牵拉、视网膜皱裂、视网膜部分或完全脱离)的发生率分别为 1%、6%和 9%。三组患者在初始治疗后需要进一步治疗的比例相似, 分别为 31%、31%和 30%。此外, 没有发现抑制全身 VEGF 水平的明确证据, 血清雷珠单抗水平缓慢下降。关于 IVR 安全性和眼部功能结局的长期评价(至 5 岁)已纳入正在进行的 RAINBOW 扩展研究。2019 年 9 月 4 日, 雷珠单抗在欧盟已获得了欧盟委员会(欧洲药品管理局)关于早产儿视网膜病的批准[6]。2020 年 10 月, 雷珠单抗在日本被批准用于 ROP 治疗, 剂量为单眼 0.2 mg/次(0.02 ml) [24]。

3.3. 阿柏西普

阿柏西普(Aflibercept)是一种重组融合蛋白, 相对分子质量为 1.15×10^5 , 包含人 IgG 的 Fc 段和人 VEGFR 1 和 VEGFR 2 胞外区的结合部分, 作用于全体 VEGF 家族成员[25]。这些特征使阿柏西普具有高结合亲和力, 成人眼内半衰期为 4.8 天, 血清半衰期比贝伐珠单抗短(成人为 11.4 天)。这种药物能够抑制 VEGF-A 和胎盘生长因子的所有亚型, 在玻璃体内注射阿柏西普(IVA)后, 具有穿透视网膜并进入体循环的能力, 降低 VEGF 的能力可长达 12 周[7] [26]。因此, IVA 在眼内作用时间长、减少 ROP 复发率、减少全身不良反应的潜在优势; 阿柏西普的多靶点特性能加强抗 VEGF 作用, 可能也有助于改善对单靶点抗 VEGF 药物不敏感的 ROP 患儿病情[27]。FIREFLEYE 试验研究表明[28], IVA 治疗 I 型 ROP 成功率高于激光治疗组(86%/82%)。两组初始治疗后需进一步治疗(采用同一种方法或其他方法)的眼数量相近(23%/18%)。阿柏西普组眼部严重副作用发生率较高, 而全身性副作用较少。目前该研究者正在将此研究纳入的婴儿随访至 5 岁, 这将会提供有关该人群玻璃体内注射抗 VEGF 治疗长期安全性的重要信息。目前, 临床应用 IVA 治疗 ROP 患儿多采用单眼单次 1 mg 药物剂量。尽管阿柏西普广泛应用于成人视网膜病变, 但使用阿柏西普治疗 ROP 的经验很少且有相互矛盾报道。早期有效性已在治疗阈值前 ROP、阈值 ROP 和 AP-ROP 的小型研究中得到证实[29] [30]。

3.4. 康柏西普

康柏西普(Conbercept)是一种重组融合蛋白, 相对分子质量为 1.42×10^5 , 由人 IgG 的 Fc 段、人 VEGFR 1 和 VEGFR 2 胞外区的结合部分以及 VEGFR 2 的第 3 和第 4 IgG 结构域组成, 具有与胎盘生长因子和所有 VEGF 亚型结合的能力。与雷珠单抗和贝伐珠单抗相比, 康柏西普在玻璃体中有更高的 VEGF 结合能力和更长的半衰期, 抗新生血管能力更强[31]。一项多中心前瞻性随机对照试验表明[32], 玻璃体内注射阿柏西普(IVC)和 IVR 治疗 ROP 复发率分别为 16.67%、23.34%, 两组复发率比较差异无统计学意义。IVC 组的两次治疗间隔期为 (8.71 ± 6.62) , IVR 组为 (8.29 ± 2.56) 周。康柏西普用于临床治疗 ROP 的时间较短, 经验有限, 大多数国家缺乏可用性, 鉴于康柏西普可能由于较高的全身吸收而与较低的血清 VEGF 水平有关, 其有效性和安全性尚待大样本、多中心临床试验进行验证。

3.5. 哌加他尼钠

哌加他尼钠是第一个被批准用于治疗成人新生血管性年龄相关性黄斑变性的抗 VEGF 药物。包含 28 个核苷酸的单靶点 RNA 类抗 VEGF 药物, 具有选择性抑制 VEGF-A165 的能力[7]。研究[33]表明与激光联合使用可有效降低 I 型 ROP 早产儿视网膜脱离的风险。目前, 仅有少数研究评估了其在 ROP 中的疗效, 由于其单靶点特性, 对于 VEGF 家族成员病理性作用抑制能力有限, 可作为治疗 ROP 的辅助药物。

4. ROP 抗 VEGF 药物目前存在问题

2013 年美国 ROP 诊疗专家共识首次提出玻璃体注射抗 VEGF 药物治疗 ROP, 至今才有 10 余年历史,

抗 VEGF 治疗 ROP 属于超适应症的, 仅在欧盟和日本被批准用于 ROP 治疗。抗 VEGF 药物与眼部和全身不良反应有关, 其中不良反应包括眼内炎、角膜混浊、白内障、眼压升高、眼内出血和视网膜脱离, 眼部长并发症包括异常血管分支、分流血管和屈光不正如高度近视和散光, 这些并发症在抗 VEGF 疗法与激光治疗联用时更常见[34]。

大部分 ROP 患儿使用的抗 VEGF 药物剂量是成人眼部给药剂量的一半。然而, 研究认为, 由于婴幼儿的玻璃体体积和体重较低, 该剂量相对较高[35]。目前尚不清楚何种剂量和何种抗 VEGF 药物可以安全地抑制视网膜新生血管, 促进无血管的视网膜继续血管化, 而不会损伤神经视网膜或发育中的全身器官, 包括大脑、肺、肝脏等。理想的抗 VEGF 治疗是一种不需要重复注射的药物。抗 VEGF 治疗后是否用激光治疗存在争议, 即使在治疗后一年, 仍存在再激活的风险, 持续性无血管视网膜可能会增加与变薄的无血管视网膜相邻的晚期视网膜撕裂的风险。然而, 尚未确定激光在所有情况下都能防止再激活, 需要长期的研究来解决激光对持续无血管视网膜的影响, 以降低后期视网膜脱离的风险。

抗 VEGF 治疗的潜在局限性是居住在农村和偏远地区婴儿需长期随访, 可能会造成失访, 这是亚洲国家主要关注的问题[36]。由于 VEGF 在视网膜、肺和脑的发育中起重要作用, 需要长期的随访来评估器官系统中的任何发育问题以及评估 ROP 的屈光不正、斜视、全身不良反应(如视网膜缺血、视网膜裂孔、迟发性视网膜脱离等)及复发情况[36]。与激光治疗相比, 抗 VEGF 药物治疗 ROP 的复发率较高, 不同抗 VEGF 药物的复发率不同, 抗 VEGF 药物的长期全身不良反应限制了其广泛使用[15]。

5. 总结

随着新生儿护理的进步和更多早产儿出生, ROP 仍然是一个具有挑战性的疾病。自从 ROP 首次被描述以来, 已经发生了许多变化, 包括在我们对疾病病理生理学的理解中发现潜在的更好的治疗 ROP 的方法。激光治疗已被证明是有效的, 复发率低, 但已知 AP-ROP 和 I 区病变选择激光治疗时不良反应多。抗 VEGF 治疗在诱导 ROP 急性消退方面已被证明是有效的, 但在安全性、给药剂量和复发方面仍存在担忧, 需要更多关于长期安全性的研究, 包括神经发育、给药剂量、给药时间、远期眼部及全身并发症等。

参考文献

- [1] Wang, H. (2016) Anti-VEGF Therapy in the Management of Retinopathy of Prematurity: What We Learn from Representative Animal Models of Oxygen-Induced Retinopathy. *Eye and Brain*, **2016**, 81-90. <https://doi.org/10.2147/EB.S94449>
- [2] Mintz-Hittner, H.A., Kennedy, K.A. and Chuang, A.Z. (2011) Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *New England Journal of Medicine*, **364**, 603-615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal007374>
- [3] Simpson, J.L., Melia, M., Yang, M.B., et al. (2012) Current Role of Cryotherapy in Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, **119**, 873-877. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.01.003>
- [4] Hubbard III, G.B., Cherwick, D.H. and Burian, G. (2004) Lens-Sparing Vitrectomy for Stage 4 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*, **111**, 2274-2277. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.05.030>
- [5] Repka, M.X., Tung, B., Good, W.V., et al. (2006) Outcome of Eyes Developing Retinal Detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Archives of Ophthalmology*, **124**, 24-30. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.1.24>
- [6] Stahl, A., Lepore, D., Fielder, A., et al. (2019) Ranibizumab versus Laser Therapy for the Treatment of Very Low Birthweight Infants with Retinopathy of Prematurity (RAINBOW): An Open-Label Randomised Controlled Trial. *Lancet*, **394**, 1551-1559. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31344-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31344-3)
- [7] Eldweik, L. and Mantagos, I.M. (2016) Role of VEGF Inhibition in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Seminars in Ophthalmology*, **31**, 163-168. <https://doi.org/10.3109/08820538.2015.1114847>
- [8] Chan-Ling, T., Gole, G.A., Quinn, G.E., Adamson, S.J. and Darlow, B.A. (2018) Pathophysiology, Screening and Treatment of ROP: A Multi-Disciplinary Perspective. *Progress in Retinal and Eye Research*, **62**, 77-119. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.09.002>

- [9] Dvorak, H.F., Brown, L.F., Detmar, M. and Dvorak, A.M. (1995) Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor, Microvascular Hyperpermeability, and Angiogenesis. *The American Journal of Pathology*, **146**, 1029-1039.
- [10] Prager, G.W., Breuss, J.M., Steurer, S., Mihaly, J. and Binder, B.R. (2004) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Induces Rapid Prourokinase (Pro-uPA) Activation on the Surface of Endothelial Cells. *Blood*, **103**, 955-962. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2214>
- [11] Mizukami, Y., Kohgo, Y. and Chung, D.C. (2007) Hypoxia Inducible Factor-1–Independent Pathways in Tumor Angiogenesis. *Clinical Cancer Research*, **13**, 5670-5674. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0111>
- [12] Goswami, B., Goyal, M., Beri, S., et al. (2015) Role of Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor in Retinopathy of Prematurity. *Iranian Journal of Pediatrics*, **25**, e2373. <https://doi.org/10.5812/ijp.2373>
- [13] Chen, J. and Smith, L.E.H. (2007) Retinopathy of Prematurity. *Angiogenesis*, **10**, 133-140. <https://doi.org/10.1007/s10456-007-9066-0>
- [14] Smith, L.E.H. (2008) Through the Eyes of a Child: Understanding Retinopathy through ROP the Friedenwald Lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **49**, 5177-5182. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2584>
- [15] Tran, K.D., Cernichiaro-Espinosa, L.A. and Berrocal, A.M. (2018) Management of Retinopathy of Prematurity—Use of Anti-VEGF Therapy. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **7**, 56-62.
- [16] Wu, A.-L. and Wu, W.-C. (2018) Anti-VEGF for ROP and Pediatric Retinal Diseases. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **7**, 145-151. <https://doi.org/10.22608/201837>
- [17] Kang, H.G., Choi, E.Y., Byeon, S.H., et al. (2018) Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Retinopathy of Prematurity: Efficacy, Safety, and Anatomical Outcomes. *Korean Journal of Ophthalmology*, **32**, 451-458. <https://doi.org/10.3341/kjo.2018.0011>
- [18] Kong, L., Bhatt, A.R., Demny, A.B., et al. (2015) Pharmacokinetics of Bevacizumab and Its Effects on Serum VEGF and IGF-1 in Infants with Retinopathy of Prematurity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **56**, 956-961. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15842>
- [19] Spandau, U. (2013) What Is the Optimal Dosage for Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity? *Acta Ophthalmologica*, **91**, e154. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02552.x>
- [20] Wallace, D. K. (2016) Retinopathy of Prematurity: Anti-VEGF Treatment for ROP: Which Drug And What Dose? *Journal of AAPOS: The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, **20**, 476-478.
- [21] Geloneck, M.M., Chuang, A.Z., Clark, W.L., et al. (2014) Refractive Outcomes Following Bevacizumab Monotherapy Compared with Conventional Laser Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, **132**, 1327-1333. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2772>
- [22] Nicoară, S.D., Nascutzy, C., Cristian, C., et al. (2015) Outcomes and Prognostic Factors of Intravitreal Bevacizumab Monotherapy in Zone I Stage 3+ and Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Journal of Ophthalmology*, **2015**, Article ID: 102582. <https://doi.org/10.1155/2015/102582>
- [23] Hoerster, R., Muether, P., Dahlke, C., et al. (2013) Serum Concentrations of Vascular Endothelial Growth Factor in an Infant Treated with Ranibizumab for Retinopathy of Prematurity. *Acta Ophthalmologica*, **91**, e74-e75. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02469.x>
- [24] 早产儿视网膜病变眼科管理对策委员会(日本眼科学会, 日本视网膜玻璃体学会, 日本小儿眼科学会, 日本眼科医会). 对于早产儿视网膜症的抗 VEGF 疗法的指南[J/OL]. 日本眼科学会杂志, 2020, 124(12). <https://www.nichigan.or.jp/member/journal/guideline/detail.html?%20ItemId=325&dispMid=909>, 2023-05-05.
- [25] Sankar, M.J., Sankar, J. and Chandra, P. (2018) Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Drugs for Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1. Article No. CD009734. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009734.pub3>
- [26] Stewart, M.W., Rosenfeld, P.J., F Penha, F.M., et al. (2012) Pharmacokinetic Rationale for Dosing Every 2 Weeks versus 4 Weeks with Intravitreal Ranibizumab, Bevacizumab, and Aflibercept (Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye). *Retina*, **32**, 434-457. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31822c290f>
- [27] Sukgen, E.A., Söker, G., Koçluk, Y. and Gülek, B. (2017) Effect of Intravitreal Aflibercept on Central Retinal Arterial Blood Flow in Type 1 Retinopathy of Prematurity. *European Journal of Ophthalmology*, **27**, 751-755. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000938>
- [28] Stahl, A., Sukgen, E.A., Wu, W.-C., et al. (2022) Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The FIREFLEYE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **328**, 348-359. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.10564>
- [29] Vedantham, Va. (2019) Intravitreal Aflibercept Injection in Indian Eyes with Retinopathy of Prematurity. *Indian*

- Journal of Ophthalmology*, **67**, 884-888. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_708_18
- [30] Salman, A.G. and Said, A.M. (2015) Structural, Visual and Refractive Outcomes of Intravitreal Aflibercept Injection in High-Risk Prethreshold Type 1 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Research*, **53**, 15-20. <https://doi.org/10.1159/000364809>
- [31] Bai, Y., Nie, H., Wei, S., *et al.* (2019) Efficacy of Intravitreal Conbercept Injection in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *The British Journal of Ophthalmology*, **103**, 494-498. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311662>
- [32] Wu, Z., Zhao, J., Lam, W., *et al.* (2022) Comparison of Clinical Outcomes of Conbercept Versus Ranibizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity: A Multicentral Prospective Randomised Controlled Trial. *The British Journal of Ophthalmology*, **106**, 975-979. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318026>
- [33] Atrata, R., Krejčířová, I., Šenková, K., *et al.* (2012) Intravitreal Pegaptanib Combined with Diode Laser Therapy for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity in Zone I and Posterior Zone II. *European Journal of Ophthalmology*, **22**, 687-694. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000166>
- [34] Pertl, L., Steinwender, G., Mayer, C., *et al.* (2015) A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *PLOS ONE*, **10**, e0129383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129383>
- [35] Huang, Q. and Zhao, P. (2018) Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Retinopathy of Prematurity. *Annals of Eye Science*, **2**, Article No. 47. <https://doi.org/10.21037/aes.2017.02.06>
- [36] Azad, R., Gilbert, C., Gangwe, A.B., *et al.* (2020) Retinopathy of Prematurity: How to Prevent the Third Epidemics in Developing Countries. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **9**, 440-448. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000313>