

球内注射抗 VEGF 药物对晶状体的影响

李娜, 齐艳华

作者单位: (150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科

作者简介: 李娜, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障的发生及影响因素。

通讯作者: 齐艳华, 毕业于哈尔滨医科大学, 教授, 眼科副主任, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障的发生及影响因素。qyh86605643@126.com

收稿日期: 2017-06-01 修回日期: 2017-09-19

缺乏血管组织结构的影响。本文将主要对晶状体发育早期及白内障术中或术后恰当时机球内注射抗 VEGF 药物后药物对晶状体的影响加以综述。

关键词: 抗 VEGF 药物; 晶状体; 视网膜新生血管性疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.17

引用: 李娜, 齐艳华. 球内注射抗 VEGF 药物对晶状体的影响. 国际眼科杂志 2017;17(11):2065-2068

Effect of anti-VEGF drugs on the lens

Na Li, Yan-Hua Qi

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Yan-Hua Qi. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. qyh86605643@126.com

Received:2017-06-01 Accepted:2017-09-19

Abstract

• Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs can effectively treat the diseases which related with the formation of pathological angiogenesis. However, after the intravitreal injection of anti-VEGF drugs, the distribution of this drugs in our eyes will have certain impact on different organizations, due to its specific mechanism of action. Previously, the studies mainly concentrated on the structures which are rich in vascular tissues. Nevertheless, the structures which are lack of vascular tissues is often overlooked. This article viewed the influence of lens after intravitreal injection of anti-VEGF drugs on early development of the lens, and when it was injected during or after the cataract operation.

• **KEYWORDS:** anti-vascular endothelial growth factor drugs; lens; retinal neovascular disease

Citation: Li N, Qi YH. Effect of anti-VEGF drugs on the lens. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(11):2065-2068

摘要

目前,球内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物对于治疗与病理性血管形成相关眼病的疗效确切。然而,球内注射抗 VEGF 药物后,药物在眼内的分布将使其对眼内各部分组织结构产生一定的影响。基于抗 VEGF 药物作用机制的特异性,以往的研究主要倾向于其对富含血管组织结构的影响,却忽略了其对

0 引言

病理性血管的形成是许多人类疾病如癌症和湿性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的关键标志^[1]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在病理性血管生成的过程中起着关键作用,已成为抗血管生成治疗的重要靶点^[2-3]。抗 VEGF 药物在眼科主要用来治疗视网膜新生血管性疾病。以往我们常用激光治疗这类疾病,但抗 VEGF 药物的出现在很大程度上弥补了激光治疗的不足,它使疾病的预后在整体上得到了显著改善^[4-6]。同时,对这类药物短期安全性评估未见明显的并发症出现^[7-8],这使得球内注射抗 VEGF 药物成为治疗眼内新生血管性视网膜病的主要措施,其在眼科的应用也越来越广泛。此外,对于病情较重的患者往往需要反复注射才能使疾病的发展得到控制,这使我们不得不重视抗 VEGF 药物对眼内各组织结构的影响。已有报道证明,反复球内注射抗 VEGF 药物会引起神经纤维层厚度变薄^[9-10]。但是,基于抗 VEGF 药物作用机制的特异性,我们往往只注意到了它对富含血管组织结构的影响,却忽略了其对缺乏血管组织结构的影响。本文旨在分析球内注射抗 VEGF 药物对晶状体的影响及其可能的发生机制。

1 两类抗 VEGF 药物简介

VEGF 家族中有五个成员: VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)^[11]。其中,VEGF-A 是第一个被发现并且研究最多的成员^[12]。VEGF 的受体包括 VEGFR-1(fl-1)、VEGFR-2(fl-1/KDR)、VEGFR-3(fl-4)、神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NPR1)和 NPR2^[13]。目前针对不同 VEGF 亚型及其受体已研制两类抗 VEGF 药物,即单克隆抗体类和融合蛋白类。

1.1 单克隆抗体类 眼科常用的单克隆抗体类抗 VEGF 药物主要包括贝伐单抗(bevacizumab)和雷珠单抗(ranibizumab)。贝伐单抗是一种重组的人源性单克隆 IgG 抗体,分子量约 148kDa,可特异性地结合 VEGF-A 的各个亚型,在美国是第一个获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药物^[14-16]。由于与其它抗 VEGF 药物相比贝伐单抗的成本较低,所以在眼科也常常被应用。雷珠单抗是一种人

源性单克隆抗体 Fab 片段,分子量约 48kDa,可特异性地与 VEGF-A 的各个亚型结合,已被批准用于治疗湿性 AMD 及其它新生血管性视网膜病^[16-18]。与贝伐单抗相比,雷珠单抗分子量较小,具有更强的结合力^[16]。

1.2 融合蛋白类 用于眼科的融合蛋白类抗 VEGF 药物主要包括阿柏西普 (aflibercept) 和康柏西普 (conbercept)。阿柏西普分别在 2011-11、2014-10、2015-03 被美国食品和药物管理局批准用于 AMD、视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 后的黄斑水肿 (macular edema, ME) 及糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 的治疗^[19]。阿柏西普眼用制剂 (VEGF Trap-Eye), 是继雷珠单抗之后的新一代抗 VEGF 药物,可直接或间接作用于 VEGF 家族的所有成员,减少新生血管的形成。VEGF Trap-Eye 作用时间持久,临床试验表明,玻璃体腔内注射用于治疗 AMD 可取得与雷珠单抗相似的疗效^[20]。康柏西普经过三期临床试验于 2013-12 被中国食品和药物管理局批准用于治疗 AMD。康柏西普是利用中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞表达系统生产的重组融合蛋白,由人 VEGFR-1 中的免疫球蛋白样区域 2、VEGFR-2 中的免疫球蛋白样区域 3 和 4 与人免疫球蛋白 Fc 片段经过融合而成。与单克隆抗体类药物相比,融合蛋白类抗 VEGF 药物不但可以以更高的结合力与 VEGF-A 结合,还可通过结合 VEGF 的其它亚型发挥更强的抑制血管生成的作用^[21-22],并且这类药物具有更长的半衰期^[11]。

2 VEGF 及其受体在晶状体上的分布及作用

研究证明,VEGF-A 及其受体 VEGFR-2 是 VEGF 及其受体在晶状体上表达的主要亚型^[23]。晶状体特异性表达并激活 VEGF 受体,然后通过 VEGF 来刺激晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 的生长、增殖、存活及分化过程^[24-25]。VEGF-A 的表达可以刺激血管重塑。晶状体发育过程中 VEGF-A 的功能是促使透明毛细血管网的形成和防止轻度核性白内障的发生^[26]。

生理条件下晶状体处于相对缺氧的环境,而缺氧条件可诱导缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和 HIF-2 α 的合成,二者相互协同调节 VEGF 的表达,促进 LECs 的增殖,此过程即为缺氧条件下晶状体细胞的保护过程^[26]。HIF-1 α 抑制剂可在不影响 VEGF 对 LECs 保护作用的同时有效地抑制天然缺氧条件下 LECs 的上皮-基质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程,而这一过程则是促使白内障发生的重要环节^[27]。此外,关小荣^[28] 在研究过氧化氢对 LECs 增殖及 VEGF 表达的影响时发现,低浓度 (1nmol/L ~ 10 μ mol/L) 过氧化氢可使 VEGF 的分泌增加,并且 VEGF 的浓度变化与 LECs 的增殖情况呈正相关。这提示,VEGF 可能作为一种氧化应激产物引起了 LECs 的增殖效应。综上所述,生理条件下,VEGF 在晶状体上的作用主要是促进 LECs 的增殖。

3 抗 VEGF 药物对体外培养的 LECs 的影响

Jun 等^[29] 通过观察不同浓度贝伐单抗作用于人 LECs,分别在分子和细胞层面上证实抗 VEGF 药物贝伐单抗对 LECs 的影响。结果发现:(1) 贝伐单抗以浓度依赖性方式诱导一系列的细胞内反应。在 0.1 ~ 2mg/mL 浓度范围内显示 LECs 的增殖和存活情况随药物浓度的增大

而增加,而浓度为 4mg/mL 时却可使细胞的增殖情况和存活率均下降;(2) 对细胞迁移情况的观察显示:0.1 ~ 4mg/mL 范围内显示为剂量依赖性延迟作用;(3) 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metallo proteinase-9, MMP-9)、波形蛋白 (vimentin) 在 LECs 内的表达均显示为与细胞增殖情况相一致的剂量依赖性变化。基于以上结果,Jun 等^[29] 认为贝伐单抗通过调节 LECs 的 EMT 过程来调节 LECs 的增殖情况。虽然贝伐单抗与临床上眼科常用的其它抗 VEGF 药物存在一定差异,但它们的作用机制却有很多相似之处,如都可以结合 VEGF-A 亚型以抑制血管的生成。这提示我们,球内注射抗 VEGF 药物可能会对晶状体产生类似的影响。

4 球内注射抗 VEGF 药物对晶状体的影响

4.1 对晶状体发育状况的影响 生理条件下,VEGF 在晶状体上的作用主要是促进 LECs 的增殖,而球内注射抗 VEGF 药物是否会抑制该过程尚有待于研究证明。早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是一种视网膜血管增生性疾病,是儿童失明的重要原因。目前最主要的治疗方法是激光进行外周视网膜消融,但激光治疗会导致周边视网膜的破坏^[30-31],因此越来越多的研究者倾向于其它治疗方法的研究。临床试验发现球内注射抗 VEGF 药物可能会影响 ROP 患儿晶状体的发育状况。Garcia 等^[25] 研究证实晶状体源性的 VEGF-A 是正常透明血管系统 (hyaloid vascular system, HVS) 形成的必要条件,但缺乏这些毛细血管是胎儿和早产儿晶状体发育迟缓最可能的原因。VEGF 在早产儿视网膜血管生成过程中至关重要,近年来抗 VEGF 药物在眼内的应用愈加广泛,研究球内注射抗 VEGF 药物治疗 ROP 的临床试验也越来越多,并且这类临床试验的样本量通常都较大^[32-33]。给予 ROP 患者球内注射抗 VEGF 药物虽然能够抑制 HVS 形成,但是一定要警惕临床试验过程中 ROP 受试者晶状体发育迟缓的情况出现。

4.2 对白内障术后残留晶状体皮质的影响 有研究表明,白内障术后恰当时机球内注射抗 VEGF 药物可预防后发性白内障 (posterior capsular opacification, PCO) 的发生。白内障摘除术或晶状体外伤后,残留的晶状体皮质或 LECs 增殖形成的混浊称为 PCO,它是白内障囊外摘除术后最常见的并发症^[34]。其形成原因主要是 LECs 增殖、迁移、EMT、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积等^[35]。Eldred 等通过对比白内障囊外摘除术后人工晶状体 (IOL) 植入类型对愈后的影响发现,新型 IOL 具有更大的囊袋支撑空间,相对降低了囊袋空间内细胞因子的密度,并抑制了 PCO 的发生^[36]。更值得注意的是,这些细胞因子中 VEGF 发挥了最关键的作用。通过囊袋模型进行相关研究证实,VEGF 是调节细胞存活、增殖及成纤维细胞形成的重要细胞因子。因此,VEGF 已成为预防 PCO 发生的新靶点。IOL 植入后球内注射抗 VEGF 药物,如果药物能够渗入到囊袋中,便可以对抗 VEGF 而使其浓度降低,达到预防 PCO 发生的目的。另外,还有学者发现,对于同时患有 DME 的白内障患者,在白内障手术时玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物已成为预防糖尿病患者术后黄斑水肿

(postsurgical macular oedema, PME)最好的方法,在减轻黄斑水肿的同时也很好地改善了患者的视力^[37]。综上所述,白内障术后恰当时机球内注射抗 VEGF 药物不仅可以治疗视网膜新生血管性疾病,还可能通过减少晶状体囊袋中 VEGF 的浓度抑制白内障术后残留晶状体皮质或 LECs 增殖进而预防 PCO 的发生。

4.3 球内注射抗 VEGF 药物与白内障 白内障术中或术后恰当时机抗 VEGF 药物的应用可预防白内障术后相关并发症的发生。然而,球内注射抗 VEGF 药物操作的不规范也会诱发白内障的发生。对同时患有糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的白内障患者,白内障术后常见的并发症除 PCO 外,还可使视网膜的增殖情况加重^[38-39]。为了降低这种并发症的发病率,学者们进行了大量研究,最终发现,对这类患者在白内障手术时给予玻璃体腔内注射 1.25mg 贝伐单抗可安全有效地预防 DR 和 DME 的进展^[40-41]。对同时患有 DR 的白内障患者,视网膜增殖情况加重的同时偶尔也会伴随出现后囊膜新生血管的形成,这种情况虽不常见却严重影响患者的视力,可使视力从 20/100 下降到手动^[42]。球内注射抗 VEGF 药物贝伐单抗可使后囊膜新生血管消退,有效提高视力的同时还可减少 Nd:YAG 后囊切开时相关并发症的发生^[43]。

当空气中足量的氧气进入眼内,破坏了晶状体原有的缺氧环境时,这种破坏作用随即便会引起 TGF- β 的反应性增加,触发 EMT 过程,导致 LECs 的增殖和迁移^[44],诱发白内障的发生。越来越多的研究证明了玻璃体腔内注射药物操作的不规范将导致不等量的气泡进入眼内,当气泡量较大且足以破坏晶状体原有的缺氧环境时,就可以诱发白内障的发生^[45-47]。另外,Hahn 等^[48]用大量的临床研究证实,有玻璃体腔内抗 VEGF 药物治疗史者白内障术后晶状体片段残留和延迟性眼内炎等并发症的发生率显著升高。

5 展望

近年来,球内注射抗 VEGF 药物因其简单、安全、有效等优点已成为视网膜新生血管性疾病治疗的主要方式。同时,这种治疗方式也很可能成为未来预防 PCO 的主要措施。对于同时患有视网膜新生血管性疾病的白内障患者,白内障术中或术后恰当时机抗 VEGF 药物的应用不但可以有效抑制视网膜血管增殖,还可预防 PCO 的发生。另外,白内障术中抗 VEGF 药物的应用还可有效预防后囊膜血管的形成。对于 ROP 患者可以先延缓病情的进展,待晶状体周围的 HVS 消退后再尝试应用抗 VEGF 药物。综上所述,球内注射抗 VEGF 药物是一种具有广阔应用前景的治疗策略,需更多的研究去探索其潜在的治疗价值。

参考文献

- Bressler SB. Introduction; understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;16(10):S1-7
- Folkman J. Angiogenesis; an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 2007;6(4):273-286
- Meyer CH, Helb HM, Eter N. Monitoring of AMD patients on anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment. Practical notes on functional and anatomical examination parameters from drug approval studies, specialist information and case series. *Ophthalmology* 2008;105

(2):125-138

- Battaglia Parodi M, Bandello F. Is Laser Still Important in Diabetic Macular Edema as Primary or Deferral Therapy? *Dev Ophthalmol* 2017; 60:125-130
- Mukkamala L, Bhagat N, Zarbin MA. Practical Lessons from Protocol I for the Management of Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol* 2017; 60:91-108
- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD005139
- Qi HJ, Li XX, Zhang JY, et al. Efficacy and safety of ranibizumab for wet age-related macular degeneration in Chinese patients. *Int J Ophthalmol* 2017;10(1):91-97
- Chappelov AV, Kaiser PK. Neovascular age-related macular degeneration; potential therapies. *Drugs* 2008;68(8):1029-1036
- Du LP, Peng H, Wu Q, et al. Observation of total VEGF level in hyperglycemic mouse eyes after intravitreal injection of the novel anti-VEGF drug conbercept. *Mol Vis* 2015;21:185-193
- El-Ashry ME, Lascaratos G, Dhillon B. Evaluation of the effect of intravitreal ranibizumab injections in patients with neovascular age related macular degeneration on retinal nerve fiber layer thickness using optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1269-1274
- Lu X, Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2311-2320
- Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005;109(3):227-241
- Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, et al. Vascular endothelial growth factor receptor - 2: structure, function, intracellular signaling and therapeutic inhibition. *Cell Signal* 2007;19(10):2003-2012
- Mgdelaïne-Beuzelin C, Pinault C, Paintaud G. Therapeutic antibodies in ophthalmology; old is new again. *MAbs* 2010;2(2):176-180
- Kaplan RI, Chaugule SS, Finger PT. Intravitreal triamcinolone acetate for radiation maculopathy recalcitrant to high-dose intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2017[Epub ahead of print]
- Dorota P, Piotr P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent Eur J Immunol* 2016;41(3):311-316
- Yoon DY, Woo SJ. Intravitreal Administration of Ranibizumab and Bevacizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Ocular Toxocariasis; A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:1-3
- Kikushima W, Sakurada Y, Sugiyama A, et al. Retreatment of oypoidal choroidal vasculopathy after photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab. *Jpn J Ophthalmol* 2017;61(1):61-66
- de Oliveira Dias JR, de Andrade GC, Novais EA, et al. Fusion proteins for treatment of retinal diseases: aflibercept, ziv-aflibercept, and conbercept. *Int J Retina Vitreous* 2016;2:3
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: 96 week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 193-201
- Wang Q, Wu Z, Li T, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo*. *PLoS One* 2013;8(8):e70544
- 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. *Ophthalmology* 2014; 121(9):1740-1747
- Shui YB, Wang X, Hu JS, et al. Vascular endothelial growth factor

- expression and signaling in the lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ;44(9):3911-3919
- 24 Saint-Geniez M, Kurihara T, D'Amore PA. Role of cell and matrix-bound VEGF isoforms in lens development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):311-321
- 25 Garcia CM, Shui YB, Kamath M, et al. The function of VEGF-A in lens development; Formation of the hyaloid capillary network and protection against transient nuclear cataracts. *Exp Eye Res* 2009 ;88(2):270-276
- 26 Neelam S, Brooks MM, Patrick R, et al. Lenticular cytoprotection. Part I: The role of hypoxia inducible factors-1 α and -2 α and vascular endothelial growth factor in lens epithelial cell survival in hypoxia. *Mol Vis* 2013;19:1-15
- 27 Cammarata PR, Neelam S, Brooks MM. Inhibition of hypoxia inducible factor - 1 α downregulates the expression of epithelial to mesenchymal transition early marker proteins without undermining cell survival in hypoxic lens epithelial cells. *Mol Vis* 2015; 21:1024-1035
- 28 关小荣. 过氧化氢对人晶状体上皮细胞增生及 VEGF 表达的影响. *国际眼科杂志* 2008; 8(3):479-482
- 29 Jun JH, Sohn WJ, Lee Y, et al. Effects of anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody (bevacizumab) on lens epithelial cells. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1167-1174
- 30 Eldweik L, Mantagos IS. Role of VEGF Inhibition in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Semin Ophthalmol* 2016;31(1-2):163-168
- 31 Kana H, Mayet L, Soma D, et al. The efficacy of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor as primary treatment of retinopathy of prematurity; Experience from a tertiary hospital. *S Afr Med J* 2017;107(3):215-218
- 32 Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, et al. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009734
- 33 Pert L, Steinwender G, Mayer C, et al. 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* 2015;10(6):e0129383
- 34 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2005:541
- 35 Awasthi N, Guo S, Wagner BJ. Posterior capsular opacification; a problem reduced but not yet eradicated. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4):555-562
- 36 Alon R, Assia E, Kleinmann G. Prevention of posterior capsule opacification by an intracapsular open capsule device. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(7):4005-4013
- 37 Boscia F, Giancipoli E, Pinna A, et al. Management of macular oedema in diabetic patients undergoing cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(1):23-28
- 38 Hauser D, Katz H, Pokroy R, et al. Occurrence and progression of diabetic retinopathy after phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(2):428-432
- 39 Hong T, Mitchell P, de Loryn T, et al. Development and progression of diabetic retinopathy 12 months after phacoemulsification cataract surgery. *Ophthalmology* 2009;116(8):1510-1514
- 40 Salehi A, Beni AN, Razmjoo H, et al. Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab injection in patients with cataract and coexisting diabetic retinopathy; prospective randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(3):212-218
- 41 Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 2009;116(6):1151-1157
- 42 Sanchez-Castro GY, Hitos-Fajer A, Mendoza-Schuster E, et al. Posterior capsule opacification and neovascularization treated with intravitreal bevacizumab and Nd:YAG capsulotomy. *Clin Ophthalmol* 2008;2(3):657-660
- 43 Eren E, Küçükerdönmez C, Yilmaz G, et al. Regression of neovascular posterior capsule vessels by intravitreal bevacizumab. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(6):1113-1115
- 44 Bao XL, Song H, Chen Z, et al. Wnt3a promotes epithelial-mesenchymal transition, migration, and proliferation of lens epithelial cells. *Mol Vis* 2012;18:1983-1990
- 45 Lim WS, Sikandar M, Jackson H. Air entry into the anterior chamber post intravitreal injection of Eylea. *BMJ Case Rep* 2016;2016
- 46 Erdogan G, Gunay BO, Unlu C, et al. Management of iatrogenic crystalline lens injury occurred during intravitreal injection. *Int Ophthalmol* 2016;36(4):527-530
- 47 Smith CA, Newson TA, Hutnik CM, et al. Identification of anomalous features of intravitreal injections using micro-computed tomography. *Curr Eye Res* 2013;38(3):375-380
- 48 Hahn P, Yashkin AP, Sloan FA. Effect of prior anti-VEGF injections on the risk of retained lens fragments and endophthalmitis post cataract surgery in the elderly. *Ophthalmology* 2016;123(2):309-315