

抗 VEGF 药物在眼科学与肿瘤学的应用研究进展

章爽*, 邵毅*, 高桂平

引用:章爽,邵毅,高桂平. 抗 VEGF 药物在眼科学与肿瘤学的应用研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(10):1760-1763

基金项目:江西省自然科学基金资助项目(No. 20181BAB205034);江西省教育厅科学技术研究项目(No. GJJ170048)

作者单位:(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

*:章爽和邵毅对本文贡献一致。

作者简介:章爽,在读硕士研究生,研究方向:角膜病与眼表疾病;邵毅,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:角膜病、眼表疾病。

通讯作者:高桂平,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:角膜病、眼表疾病. m18270712944@163.com

收稿日期:2019-11-19 修回日期:2020-09-01

摘要

新生血管的形成是很多重要眼部疾病的共同病理改变,也是肿瘤生长、转移的基础。本文旨在介绍抗血管内皮生长因子(VEGF)药物在眼科学及肿瘤学领域的联系、应用及相关研究,提出了新的给药途径及目前面临的问题及挑战,以及抗 VEGF 药物在眼科应用中出现的益处与副作用,强调应该加强眼科医师与肿瘤科医师在基础、临床等方面的密切交流与合作。

关键词:血管内皮生长因子;抑制剂;新生血管性眼病;肿瘤学;给药途径

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.21

Research progress of anti-neovascularization drugs in the relationship between ophthalmology and oncology

Shuang Zhang*, Yi Shao*, Gui-Ping Gao

Foundation items: Jiangxi Natural Science Foundation (No. 20181BAB205034); Science and Technology Research Project of Jiangxi Provincial Department of Education (No.GJJ170048)
Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Co-first authors: Shuang Zhang and Yi Shao

Correspondence to: Gui-Ping Gao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. m18270712944@163.com

Received: 2019-11-19 Accepted: 2020-09-01

Abstract

• The formation of neovascularization is not only the common pathological change of many important eye

diseases, but also the basis of tumor growth and metastasis. this article introduced the relationship, application and related research of anti-angiogenic drugs in the field of ophthalmology and oncology, it also introduced the new ways of administration, facing problems and challenges now, as well as the benefits and side effects of neovascularization drugs in ophthalmology application. Through the discussion of this article, we should strengthen the communication and cooperation between ophthalmologists and oncologists in basic and clinical aspects.

• KEYWORDS: vascular endothelial growth factor; inhibitor; neovascular ophthalmopathy; oncology; route of administration

Citation: Zhang S, Shao Y, Gao GP. Research progress of anti-neovascularization drugs in the relationship between ophthalmology and oncology. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(10): 1760-1763

0 引言

正常眼部血管结构及功能的维持依赖于血管生成促进因子和抑制因子的平衡状态,当此种平衡被打破时,新生血管形成的阀门即可开启,眼部新生血管过程涉及各类受体介导的细胞信号通路,其中刺激血管生成作用最强的是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。新生血管的形成在肿瘤生长、侵袭、转移过程中也起着重要作用,以 VEGF 作为靶点的药物为眼科新生血管疾病及肿瘤疾病的治疗开辟了新方向与途径^[1],以 VEGF 介导的信号转导的抗新生血管药物成为目前眼科学及肿瘤学中重要的研究方向,本文将介绍抗 VEGF 药物在眼科学及肿瘤学领域的相关研究、应用及联系,强调眼科学及肿瘤学医师在基础研究和临床研究等方面的密切交流与合作。

1 VEGF 的特性及诱导新生血管形成机制

1.1 VEGF 的特性 VEGF 是一种同源二聚体糖蛋白。人类 VEGF 基因位于染色体 6p21.3,全长 14kb,由 8 个外显子,7 个内含子组成^[2],在 VEGF 家族中,有 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子等 6 个亚型,其中以 VEGF-A 活性最强,是促进新生血管形成的主要血管源性刺激因子,VEGF-B/C/D 促进内皮细胞分裂的作用较弱,可能与淋巴管的发育有关^[3-4]。

1.2 VEGF 诱导新生血管形成机制 VEGF 广泛存在于人体内各种器官,在眼部主要分布于视网膜周细胞、血管内皮细胞、色素上皮细胞等。VEGF 是血管内皮细胞的生存因子,可以增加血管内皮细胞的通透性,诱导血管内皮细胞进入有丝分裂阶段,VEGF 与其受体结合后可调节血管渗透压并引起血管内皮细胞增殖及分化的受体信号转导级联,通过直接和间接机制促使血管生成,并促进眼内病理性新生血管的生成^[5]。

2 抗 VEGF 药物在眼科学的应用

2.1 年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 以黄斑部视网膜及其下的视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 和脉络膜发生病变为特点^[6]。脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 生成是湿性 ARMD 的主要病理改变, VEGF 是 CNV 生成必不可少的诱导因子, 在 CNV 的发病过程中发挥重要作用。近年来, 随着医学的发展, 抗 VEGF 药物在 ARMD 的治疗中取得了突破性进展, ARMD 患者长期应用抗 VEGF 药物可有效控制 ARMD 并提升视力, 且安全有效, 现已作为临床治疗 ARMD 的主要用药^[7]。

2.2 新生血管性青光眼 新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 多继发于如视网膜血管栓塞、糖尿病视网膜病变、眼缺血综合征等广泛性视网膜缺血疾病, 临床特点是在原发性眼科疾病的基础上虹膜出现新生血管。视网膜缺氧和毛细血管无灌注是虹膜新生血管形成的根源, 而 VEGF 的高表达是 NVG 新生血管形成的必要条件^[8]。Kim 等^[9]研究纳入 30 例 NVG 患者, 采用抗 VEGF 联合复合小梁切除术治疗, 术前眼压 58.7±5.3mmHg, 术后 1wk 平均眼压控制在 20.4±3.6mmHg, 随访 3mo 眼压稳定。另有研究表明, 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物联合全视网膜光凝及复合小梁切除术能有效减少新生血管的活动性, 降低新生血管的渗透性, 促进虹膜和房角新生血管消退, 有效控制眼压, 同时避免了睫状体冷冻术造成的眼球萎缩及其他副作用^[10-11]。

2.3 早产儿视网膜病变 早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 病理表现为视网膜组织缺氧, 新生血管形成、纤维增殖^[2]。ROP 早期高氧环境使正常血管的发育受到限制, 并出现无完全血管化的视网膜区域, 继而会刺激病理性 VEGF 表达, 诱导病理性新生血管产生, 激光治疗可破坏产生 VEGF 的无血管化视网膜, 但不能阻止存在于玻璃体内高水平的 VEGF 所产生的破坏性作用, 而玻璃体内注射抗 VEGF 药物既可以阻断视网膜产生的 VEGF, 也可以中和玻璃体内高水平的 VEGF, 从而加速新生血管退化, 被用于 ROP 的治疗, 由于增殖期 ROP 玻璃体内 VEGF 水平显著升高, 因此抗 VEGF 药物常用于 ROP 增殖阶段^[12]。

抗 VEGF 药物的治疗目的主要是阻挡不适当的新生血管产生。VEGF 能够促进新生血管的形成, 增加血管通透性, 引起出血及渗漏^[13]。抗 VEGF 药物可与 VEGF 受体结合, 从而抑制新生血管产生^[14]。此外, 在眼科学中, 抗 VEGF 药物还被应用于视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变等相关新生血管性眼科疾病。

2.4 眼部肿瘤 眼内肿瘤致盲率高, 应引起高度重视。与多数肿瘤一样, 眼部肿瘤生长及转移也离不开新生血管生成, 肿瘤细胞可以通过分泌的 VEGF 刺激肿瘤血管内皮细胞增生和促进肿瘤新生血管形成, 进而发生转移。在一些眼内肿瘤免疫组织化学染色研究中发现, 视网膜母细胞瘤^[15]、脉络膜黑色素瘤^[16]、脉络膜骨瘤^[17]及眼眶海绵状血管瘤^[18]的肿瘤细胞中存在高水平 VEGF 表达, 且在血管内皮细胞膜上表达 VEGF 受体, 提示 VEGF 信号传导通路在眼部肿瘤生长过程中起重要作用。基质金属蛋白酶-2 可通过降低视网膜母细胞瘤中 VEGF 表达, 从而降低细胞存活率^[19]。预防性玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物可防止葡萄膜恶性黑色素瘤引起的前段新生血管形

成^[20]。抗 VEGF 药物对于脉络膜血管瘤也是一种有效的治疗方法^[21]。Li 等^[22]研究发现, 给予玻璃体腔内雷珠单抗治疗后, 恶性黑色素瘤细胞增殖能力明显下降, 但在视网膜色素上皮细胞反应并不明显。此外, 脉络膜黑色素瘤及乳腺癌转移至眼部的脉络膜黑色素瘤患者中, 给予玻璃体腔注射贝伐单抗后, 在未来数月内视力保持稳定甚至视力有所提高^[23-24], 表明眼内肿瘤细胞对抗 VEGF 药物较为敏感。但在 Maudgil 等^[25]研究中发现, 脉络膜转移癌患者在注射贝伐单抗后, 肿瘤出现进展的现象。对于眼内肿瘤患者, 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物是一种简单且创伤及伤害较小的方法, 但疗效仍需更多的临床试验及进一步的观察来验证。

3 抗 VEGF 药物及其在眼科学和肿瘤学的应用

在肿瘤学中, 过度的异常血管生成在肿瘤进展中起关键作用, 缺氧不仅可以促进肿瘤细胞分泌促血管生成因子, 还可以促进巨噬细胞和间质成纤维细胞分泌促血管生成因子^[26-27], 而 VEGF 是针对血管内皮细胞作用最强、特异性最高的血管新生促进因子, 其中 VEGF-A 和血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2) 在肿瘤血管生成中起着重要作用^[7], 提示抗 VEGF 药物在眼科学和肿瘤学的应用中存在共同靶点及作用机制。目前, 在眼科学和肿瘤学常用的抗 VEGF 药物及可以共同用于肿瘤科及眼科患者的抗 VEGF 药物主要有雷珠单抗、贝伐单抗、帕唑帕尼。

3.1 雷珠单抗 雷珠单抗是一种人源化的抗体 Fab 片段, 可以结合所有 VEGF-A 异构体, 阻断信号通路。由于缺乏 Fc 抗体区域, 因此雷珠单抗从血液中清除的速度比其他抗 VEGF 药物更快, 并且具有较短消除半衰期^[7]。ARMD 患者长期使用雷珠单抗可有效提高视力且疗效稳定。Jacob 等^[28]研究纳入 69 例 88 眼 ARMD 患者, 所有患者均接受 0.5mg 雷珠单抗治疗后, 75.9% 患眼显示出积极的 (改善或稳定) 效果。Qi 等^[29]研究表明长期使用雷珠单抗治疗可以维持视力, 减少停药后视力损失的风险, 且无严重不良反应。此外, 雷珠单抗还被批准用于治疗糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞等新生血管相关性眼病的治疗^[30-31]。

3.2 贝伐单抗 贝伐单抗于 2004 年获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准, 成为美国第一个被批准的抗血管生成药物—人源化 VEGF 抗体, 被批准用于结直肠癌、晚期非小细胞肺癌、转移性乳腺癌、晚期肾细胞和其他实体肿瘤的血管内皮生长因子抑制剂^[32]。研究表明, 在转移性直肠癌、非小细胞肺癌、转移性乳腺癌、转移性肾癌、III 或 IV 期卵巢癌患者中, 通过在标准化疗中联合贝伐单抗, 与安慰剂联合标准化疗相比, 贝伐单抗联合标准化疗比单纯标准化疗的患者中位总生存期延长^[33]。此外, 贝伐单抗也被应用于眼科相关疾病的研究, Rabena 等^[34]研究发现, 糖尿病视网膜病变或虹膜新生血管患者玻璃体腔内注射贝伐单抗 24h 后所有新生血管出现渗漏减少。Ushida 等^[11]研究也发现增殖性糖尿病视网膜病变患者玻璃体切除术前接受玻璃体腔注射贝伐单抗, 其荧光造影显示新生血管消退, 渗漏减少, 术后平均视力提高。

3.3 帕唑帕尼 帕唑帕尼是一种 VEGF 受体的酪氨酸激酶抑制剂, 可拮抗多种 VEGF 受体, 被批准用于治疗晚期肾细胞癌和几种类型的转移性软组织肉瘤, 在转移性软组织肉瘤及晚期肾细胞癌患者中, 帕唑帕尼治疗显示生存期较安慰剂延长^[35-36]。此外, 帕唑帕尼滴眼液也用于继发于 ARMD 的活动性黄斑下 CNV 患者中, Csaky 等^[37]发现, 使

用帕唑帕尼可以提高患者最佳矫正视力(BCVA),且帕唑帕尼各剂量组患者耐受性良好,最常见的眼部不良事件是应用部位疼痛(3%)和注射部位出血(1%),无治疗相关的严重不良事件报告。但帕唑帕尼治疗眼科新生血管性疾病的可行性仍需进一步探讨。

4 眼内反复注射抗 VEGF 药物的副作用

虽然玻璃体腔注射抗 VEGF 药物发现的不良事件报道较少,但由于是有创操作,本身存在着有引起眼内炎、高眼压、视网膜脱离等并发症的可能。此外,由于药物在玻璃体内存在的时间较短,新生血管性眼部疾病常常需要玻璃体腔反复注射抗 VEGF 治疗,而抗 VEGF 药物可导致血清 VEGF 浓度显著降低,研究表明循环 VEGF 在许多组织中维持血管的完整性和通畅性起着重要的作用,包括心肌、脑等,循环 VEGF 的抑制与一氧化氮(NO)和前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)的产生减少以及血管内皮细胞的变性和死亡有关,NO 和 PGE2 浓度的降低常导致外周血管收缩,从而导致高血压,而内皮细胞的变性导致磷脂和细胞外基质暴露于血管腔,有利于血栓形成,从而造成脑血管意外、心肌梗死、短暂性缺血等发作^[38],眼部视网膜屏障可以有效地阻止血清、血浆内容物进入眼睛,但不能阻止一部分注射的药物通过血管渗入血液,因此,反复注射抗 VEGF 药物(特别是 VEGF 受体抑制剂)治疗的患者可能会引起全身及心脑血管疾病等副作用,虽然全身严重不良事件的发生率较低,但在最近发生中风或多次发生中风的患者发生的风险可能较高。此外,使用抗 VEGF 药物治疗的患者可能还会出现蛋白尿或其他肾脏疾病、血细胞计数变化、甲状腺功能障碍、过敏和过敏反应^[39],但仍需更多的临床数据及基础研究去证实。

5 全身应用抗 VEGF 药物的眼部副作用

部分癌症患者在全身使用抗 VEGF 药物时可能会对眼部产生影响,经贝伐单抗治疗的癌症患者同时可能会引起泪液分泌增加,而帕唑帕尼在治疗癌症同时可能会引起患者视力模糊及睫毛变色,这些眼部副作用已经在一些临床反应中被观测到。此外,使用帕唑帕尼治疗的患者出现了类似视网膜脱离和视网膜裂孔的病例^[40]。另外,有1例转移性肾癌患者在接受舒尼替尼治疗后诉双眼视力下降,光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)显示双眼神经感觉性视网膜脱离和弥漫性水肿,停用舒尼替尼治疗 2wk 后, OTC 显示神经感觉性视网膜脱离和视网膜水肿完全消退,表明舒尼替尼可能会引起视网膜神经上皮层脱离^[41-42]。抗 VEGF 药物也可能引起高血压,而系统性高血压可能增加视网膜栓塞、视网膜动脉和静脉阻塞、高血压视网膜病变和视神经病变等眼部副作用^[39]。此外,后部可逆性脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)在经贝伐单抗和一些 VEGFR 抑制剂治疗的患者中被报道,这些患者眼部表现为视力模糊或视力下降,伴有头痛、癫痫、神志不清等神经症状^[42]。

6 全身应用抗 VEGF 药物的眼科益处

癌症患者使用抗 VEGF 药物虽然可能会引起一些眼部副作用,但同时可能会对一些同时患有眼科疾病的癌症患者带来益处。ARMD 患者分别用全身性贝伐单抗或安慰剂治疗,在 24wk 的随访中,贝伐单抗组的病变大小和黄斑病变更明显减小^[43]。Shouten 等^[44]比较分别通过静脉注射和玻璃体腔注射贝伐单抗的效果,在 ETRS 视力表中静脉注射贝伐单抗的患者视力比玻璃体腔注射贝伐单抗

者提高明显,平均中央视网膜厚度的变化也较明显。因此,在一些患有眼部疾病的癌症患者,静脉注射抗 VEGF 药物不仅可以延长患者的生存期,而且同时可以治疗眼部疾病,具有同玻璃体腔注射抗 VEGF 药物同样的益处。当然,眼科医生应该严格把握全身应用抗 VEGF 药物的指征,对其全身应用应当持谨慎态度。

7 口服 VEGF/VEGFR 抑制剂的应用

反复玻璃体腔注射抗 VEGF 药物可能会增加一些眼部并发症的发生率,因此,为了避免潜在的并发症,需要探索新的抗 VEGF 药物的输送方法。替沃扎尼(Tivozanib)是一种有效的 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂,可抑制 3 种 VEGF 受体,对 VEGF 受体激酶显示出很强的选择性,实现对 VEGF 通路的抑制^[45]。在小鼠 CNV 模型中发现,口服替沃扎尼[1mg/(kg·d)]可抑制 CNV 的荧光素渗漏和 CNV 膜的生长^[46]。替沃扎尼除了抑制细胞外 VEGF 介导的 VEGF 受体磷酸化外,还可以抑制细胞内 VEGFR2 信号通路,从而诱导更强的血管内皮细胞凋亡。此外,替沃扎尼目前还被应用于肾细胞癌的临床研究以及与乳腺癌、结直肠癌和其他胃肠道癌患者的化疗联合使用,是一种具有前景的抗肿瘤口服药物^[47]。在小鼠模型中发现,口服阿西替尼(Axitinib)可有效抑制 CNV 进展,提示阿西替尼可能作为 ARMD 的潜在治疗替代药物^[48]。口服 VEGFR 抑制剂可能是治疗新生血管性眼科疾病的临床试验候选药物,用于治疗 CNV 具有很大的潜力,然而,这仍需更多的研究进一步确定最佳剂量和治疗作用机制,以确定治疗新生血管性眼科疾病的适用性。

8 小结与展望

抑制 VEGF/VEGFR 信号传导的抗新生血管药物为肿瘤学和眼科学疾病的治疗提供了新思路,并发挥了确切的作用,在眼科学一些新生血管相关性疾病的治疗中已成为主要用药,但反复多次玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,可能会引起相关眼部并发症。口服 VEGF/VEGFR 抑制剂的应用虽然具有一定的疗效,但因报道的临床病例数据及研究仍然较少,故其具体的治疗作用及疗效还有待进一步探讨。此外,对于肿瘤疾病,抗血管生成只能抑制肿瘤的生长与转移,不能达到消灭肿瘤细胞的目的,停药后肿瘤仍恢复生长,肿瘤并发眼部疾病的患者全身应用抗 VEGF 药物虽然可能具有双重益处,但也具有引起全身及心脑血管疾病等副作用的风险,如何在保证治疗作用的同时减轻全身副作用,仍需要更多的研究及实验。使用抗 VEGF 药物时,在许多情况下,眼科检查可以快速发现癌症患者可能产生的副作用,反之亦然,内科医生的检查可能会揭示眼科患者产生的全身副作用,因此,临床治疗中需加强肿瘤科和眼科医生之间的密切合作,及时评估患者出现的副作用,及时终止较为严重的副作用。关于抗 VEGF 药物在临床使用过程中仍有很多问题有待解决,对于使用剂量及适应证仍需进行进一步的把控。此外,口服 VEGF/VEGFR 抑制剂可能是新生血管性疾病治疗的临床试验候选药物,其用于治疗新生血管性疾病具有很大的潜力。而小干扰 RNA(siRNA)类药物、VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂、整合素抑制剂、mTOR 抑制剂等新兴的治疗方法也有望成为新的靶点,为患者创造更多的福音,当然这需要对其进行更深入地研究和探讨。

参考文献

- 1 闫瑾, 刘美欣. 抗 VEGF 药物治疗眼部新生血管性疾病. 中国实用眼科杂志 2014; 32(2): 97-100
- 2 李丹, 董宇. 早产儿视网膜病变发病基础及抗 VEGF 药物治疗研究

- 进展. 眼科新进展 2016; 36(4): 396-400
- 3 卜荔. 抗 VEGF 药物治疗新生血管性眼病的研究进展. 临床眼科杂志 2011; 19(1): 91-94
- 4 Ventrie P, Leporini C, Aloe JF, et al. Anti-vascular endothelial growth factor drugs safety and efficacy in ophthalmic diseases. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4(Suppl1): S43-S46
- 5 周洪伟, 吴强. 血管内皮生长因子及其受体与眼底新生血管. 国际眼科杂志 2007; 7(3): 791-795
- 6 白玉婧, 黎晓新. 抗新生血管药物在年龄相关性黄斑变性中的应用. 中国眼耳鼻喉科杂志 2015; 15(4): 227-231
- 7 汤万波, 王俊玲, 王旻, 等. 抗血管内皮生长因子药物在年龄相关性黄斑变性治疗中的应用. 世界临床药物 2017; 38(4): 18-22
- 8 刘琳琳, 王辉, 蒋贻平, 等. 联合抗 VEGF 药物的综合疗法治疗新生血管性青光眼的临床疗效. 眼科新进展 2018; 38(11): 72-75
- 9 Kim M, Lee C, Payne R, et al. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma; A review. *Surv Ophthalmol* 2015; 60(6): 524-535
- 10 楚启萌, 具尔提·阿不都卡地尔. 抗血管内皮生长因子药物在新生血管性青光眼治疗中的应用. 国际眼科杂志 2016; 16(1): 73-75
- 11 Ushida H, Kachi S, Asami T, et al. Influence of preoperative intravitreal bevacizumab on visual function in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 2013; 49(1): 30-36
- 12 Mintz-Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. *Early Hum Dev* 2012; 88(12): 937-941
- 13 Volz C, Pauly D. Antibody therapies and their challenges in the treatment of age-related macular degeneration. *Eur J Pharm Biopharm* 2015; 95(Pt B): 158-172
- 14 周美兰, 韩永钊, 杨瑛, 等. 玻璃体内注射康柏西普治疗继发性黄斑水肿疗效观察. 中国医学创新 2016; 13(31): 134-137
- 15 Fortunato P, Pillozzi S, Tamburini A, et al. Irresponsiveness of two retinoblastoma cases to conservative therapy correlates with up-regulation of hERG1 channels and of the VEGF-A pathway. *BMC Cancer* 2010; 10: 504
- 16 徐强, 赵桂秋, 赵洁, 等. 血管生成相关因子在脉络膜黑色素瘤中的表达. 中华实验眼科杂志 2012; 30(7): 598-602
- 17 Lekha T, Renuka NS, Prasad HN. Anti-vascular Endothelial Growth Factors for Choroidal Neovascularization Secondary to Choroidal Osteoma: Long-term Results. *Oman J Ophthalmol* 2015; 8(3): 185-187
- 18 兰松. VEGF 及 TGF- α 在颅内海绵状血管瘤中的表达及意义. 中南大学 2007
- 19 Webb AH, Gao BT, Goldsmith ZK, et al. Inhibition of MMP-2 and MMP-9 decreases cellular migration, and angiogenesis *in vitro* models of retinoblastoma. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 434
- 20 Mantel I, Schalenbourg A, Bergin C, et al. Prophylactic use of bevacizumab to avoid anterior segment neovascularization following proton therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(4): 693-701
- 21 Hua R, Zhao N, Hu Y, et al. Circumscribed choroidal hemangioma associated with choroidal neovascularization in a HIV-infected case: Photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11(3): 441-443
- 22 Li J, Cui Y, Wang Q, et al. The proliferation of malignant melanoma cells could be inhibited by ranibizumab via antagonizing VEGF through VEGFR1. *Mol Vis* 2014; 20: 649-660
- 23 Anselem L, Cerverae E, Diazllopis M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal metastasis secondary to breast carcinoma: shortterm follow-up. *Eye(Lond)* 2007; 21(4): 566-567
- 24 崔艳艳. 抗血管内皮生长因子玻璃体内注射治疗眼内肿瘤—病例报告及综述. 中南大学 2016
- 25 Maudgil A, Sears KS, Rundle PA, et al. Failure of intravitreal bevacizumab in the treatment of choroidal metastasis. *Eye(Lond)* 2015; 29(5): 707-711
- 26 Gacche RN. Compensatory angiogenesis and tumor refractoriness. *Oncogenesis* 2015; 4(6): e153
- 27 Payne SJ, Jones L. Influence of the tumor microenvironment on angiogenesis. *Future Oncol* 2011; 7(3): 395-408
- 28 Jacob J, Brié H, Leys A, et al. Six-year outcomes in neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(1): 81-90
- 29 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
- 30 孟凡毅, 任艳竹, 张婉婷. 雷珠单抗联合激光治疗糖尿病视网膜病变的疗效. 国际眼科杂志 2018; 18(4): 638-641
- 31 严欢, 龚立艳, 李立. 对比康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效. 临床眼科杂志 2018; 26(1): 5-9
- 32 Costagliola C, Morescalchi F, Duse S, et al. Systemic thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for neovascular age-related macular degeneration; an update. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(10): 1299-1313
- 33 Cernak M, Nogova L. Current antiangiogenic agents in oncology and ophthalmology. *Neoplasma* 2016; 63(1): 10-17
- 34 Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) In The Treatment Of Macular Edema Secondary To Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2007; 27(4): 419-425
- 35 Graaf WD, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379(9829): 1879-1886
- 36 Sternberg CN, Davis ID, Mardiyak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma *oma*; results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1061-1068
- 37 Csaky KG, Dugel PU, Pierce AJ, et al. Clinical evaluation of pazopanib eye drops versus ranibizumab intravitreal injections in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122(3): 579-588
- 38 Zarbin MA. Anti-VEGF agents and the risk of arteriothrombotic events. *Asia Pac J Ophthalmol(Phila)* 2018; 7(1): 63-67
- 39 Wong TY, Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; 369(9559): 425-435
- 40 Wegner A, Khorammia R. Neurosensory retinal detachment due to sunitinib treatment. *Eye(Lond)* 2011; 25(11): 1517-1518
- 41 Renouf DJ, Velazquez JP, Simpson R, et al. Ocular toxicity of targeted therapies. *J Clin Oncol* 2016; 30(26): 3277-3286
- 42 Saraceno L, Vito AG, Michele C, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after long-term treatment with low-dose sunitinib; a case report. *Neurol Sci* 2017; 38(6): 1119-1121
- 43 Schmid KE, Krebs I, Gruenberger B, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for exudative neovascular age-related macular degeneration, the beat-AMD-study. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(7): 914-919
- 44 Schouten JS, Hei EC, Webers AB, et al. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(3): 453-454
- 45 Wood JM, Bold G, Buchdunger E, et al. PTK787/ZK 222584, a Novel and Potent Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinases, Impairs Vascular Endothelial Growth Factor-induced Responses and Tumor Growth after Oral Administration. *Cancer Res* 2000; 60(8): 2178-2189
- 46 Kang S, Roh YJ, Kim IB. Antiangiogenic effects of tivozanib, an oral VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, on experimental choroidal neovascularization in mice. *Exp Eye Res* 2013; 112: 125-133
- 47 Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma; Results From a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(30): 3791-3799
- 48 Kang S, Roh CR, Cho WK, et al. Antiangiogenic effects of axitinib, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase, on laser-induced choroidal neovascularization in mice. *Curr Eye Res* 2013; 38(1): 119-127