

# 早产儿视网膜病变抗 VEGF 治疗进展

丁 瞳, 陈 宜

引用: 丁瞳, 陈宜. 早产儿视网膜病变抗 VEGF 治疗进展. 国际眼科杂志 2023;23(8):1328-1332

作者单位: (100029) 中国北京市, 中日友好医院眼科  
作者简介: 丁瞳, 毕业于北京大学医学部, 博士, 主治医师, 研究方向: 白内障、眼底病。

通讯作者: 陈宜, 毕业于北京大学医学部, 博士, 主任医师, 主任, 研究方向: 儿童眼底病、常见及疑难眼底病、白内障. drchenyi@163.com

收稿日期: 2022-10-01 修回日期: 2023-06-28

## 摘要

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是发生于早产儿的一种未成熟视网膜血管增生性眼病, 是发展中及发达国家儿童致盲的主要因素。ROP 的传统治疗方法是视网膜激光凝或冷冻治疗, 但凝固治疗可导致视网膜永久性破坏, 存在发生视野缺损、高度近视等并发症风险。玻璃体腔注射抗血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 药物治疗 ROP 后视网膜功能的发育比凝固治疗更趋向正常, 再加上操作简便、耗时短等优点, 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物逐渐成为 ROP 的重要治疗方式; 在 I 区 ROP、II 区后部 ROP 和急进型 ROP 治疗中为首选治疗方式。但是抗 VEGF 药物治疗 ROP 所致的严重系统并发症、最低有效剂量及后期复发情况等问题尚待进一步研究。本文将对 ROP 抗 VEGF 治疗现状进行综述。

**关键词:** 早产儿视网膜病变; 血管内皮细胞生长因子 (VEGF); 抗血管内皮细胞生长因子药物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.17

## Progress of anti - vascular endothelial growth factor drugs for the treatment of retinopathy of prematurity

Tong Ding, Yi Chen

Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

**Correspondence to:** Yi Chen. Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China. drchenyi@163.com

Received: 2022-10-01 Accepted: 2023-06-28

## Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP) is a proliferative vascular disorder of the immature retina, and it is a major eye disease that causes blindness in children of developing and developed countries. Retinal laser

photocoagulation and cryotherapy are the conventional treatment used for ROP but could cause permanent damage to retina, with a risk of complications such as visual field defect and high myopia. With more normal growth of retinal function and convenience and shorter time than coagulation therapy, intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents has gradually gained popularity and has even been advocated as the treatment of choice in treating zone I, zone II posterior or aggressive ROP. However, the serious systemic complications, minimum effective dose and late recurrence caused by anti-VEGF drugs in the treatment of ROP still need to be further studied. This review focuses on the use of anti-VEGF agents for the treatment of ROP.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; vascular endothelial growth factor (VEGF); anti - vascular endothelial growth factor agents

**Citation:** Ding T, Chen Y. Progress of anti - vascular endothelial growth factor drugs for the treatment of retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(8):1328-1332

## 0 引言

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是在婴幼儿中最为常见的致盲和致低视力眼病之一, 是一种发生于早产和低出生体质量儿的未成熟视网膜血管增生性疾病<sup>[1-3]</sup>。ROP 的主要病变为视网膜新生血管形成, 通过视网膜激光凝术及冷冻术对视网膜无血管区进行治疗是目前比较有效的治疗 ROP 的方式<sup>[4]</sup>。此类疗法通过破坏病变部的视网膜, 使其成为瘢痕组织从而达到治疗目的, 但同时也存在起效相对滞后、可导致不可逆周边视野缺损等局限性<sup>[5]</sup>。玻璃体腔注射抗血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物治疗 ROP, 避免了视网膜激光、冷冻治疗导致的并发症<sup>[6]</sup>, 逐渐成为治疗 ROP 的普遍手术方式, 并且一些眼科医生提倡其成为治疗急进性后部早产儿视网膜病变 (aggressive posterior ROP, APROP) 及 I 区 ROP、II 区后部 ROP 病变的首选治疗方式<sup>[7-8]</sup>。

## 1 ROP 发病机制

ROP 的病理过程可分为两个阶段: 血管闭塞阶段以及血管增生阶段<sup>[9]</sup>, 第一阶段发生在新生儿出生后至矫正胎龄 30 周, 此期外界环境的高氧导致低氧诱导的 VEGF 水平下调, 视网膜血管生长受到抑制, 高氧促使血管内皮细胞凋亡, 毛细血管退化、闭塞, 产生视网膜缺血、缺氧; 由于此期间眼内 VEGF 水平尚未升高, 因此抗 VEGF 药物在此期禁用。第二阶段为矫正胎龄 31~44 周, 此期由于视网膜发育加快, 代谢提高, 进而导致视网膜相对缺氧, 刺激

未血管化的视网膜产生更多 VEGF, 眼内 VEGF 水平快速升高, 促进视网膜新生血管大量形成, 是 ROP 高发的时期<sup>[10]</sup>。对于 ROP 第二个病理阶段的发现帮助确立了抗 VEGF 药物在 ROP 进展过程使用的时机。

## 2 ROP 抗 VEGF 治疗指征

ROP 的传统治疗方法是视网膜激光光凝或冷冻治疗, 既往观点认为 ROP 的治疗时机为出现阈值病变, 即 I 区/II 区 3 期+, 连续出现 5 个钟点或间断出现 8 个钟点<sup>[10]</sup>。2003 年国际 ROP 合作组为规范视网膜冷冻及光凝治疗适应证, 将原有的阈值期和阈值前期修改为 Type 1 型和 Type 2 型, 即 Type 1 型确定需要进行视网膜激光光凝或冷冻治疗, Type 2 型需要进一步临床观察<sup>[11]</sup>。

随着抗 VEGF 药物应用于 ROP 治疗研究的增多, 抗 VEGF 药物逐渐成为治疗 ROP 的普遍治疗方式, 近年来我国对于 ROP 抗 VEGF 药物治疗指征已有一定共识。我国 2021 年版的《早产儿视网膜病变玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物治疗的专家共识》提出体质量 1500g 以下的 Type 1 型 ROP 为抗 VEGF 药物治疗的适应体<sup>[12]</sup>。2022 年我国《早产儿视网膜病变治疗规范专家共识》提出对于 I 区 ROP、II 区后部 (I 区外 2 个视盘直径的 II 区范围) ROP 和急进型 ROP, 首选抗 VEGF 药物治疗; 对于 II 区非后部 ROP, 现阶段视网膜激光光凝治疗的效果依然为最佳<sup>[7-8]</sup>。

在 4 期或 5 期 ROP 的治疗中, 可将抗 VEGF 药物注射与视网膜激光光凝或玻璃体切除术相结合, 通过联合治疗方案改善治疗效果。研究表明术前 1wk 玻璃体腔注射抗 VEGF 可降低视网膜的新生血管活性<sup>[13]</sup>。此外, 抗 VEGF 治疗还可以应用于激光治疗失败病例的补救治疗中。在一些特殊情况下, 要考虑视网膜激光光凝术或冷冻术以及抗 VEGF 治疗的利弊进行治疗方式的选择<sup>[14-16]</sup>。激光治疗对于机化膜增生者而言具有更好的效果; 而 VEGF 药物则主要治疗屈光间质不清以及瞳孔散大困难的患儿; 有的患儿在长时间的激光治疗下表现出较弱的耐受性, 因此选择抗 VEGF 药物治疗更加合适, 临床中要根据患儿具体情况选择合适的治疗方式。

## 3 抗 VEGF 药物种类及治疗效果

VEGF 在眼球发育过程中是引导血管形成的关键因子。迄今为止, 欧盟已批准雷珠单抗被应用于 ROP 治疗, 而其他抗 VEGF 药物尚处于超适应证用药<sup>[10,17]</sup>。临床中用于 ROP 治疗的 VEGF 抑制剂类药物包括哌加他尼钠、贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等。每种药物都有不同药代动力学效应、分子量、结构及半衰期。

哌加他尼钠 (pegaptanib) 是一种能特异性与 VEGF165 结合的单链核苷酸, 结合后可阻断 VEGF165 的生物活性, 于 2004 年成为第一个获得美国 FDA 批准用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性的抗 VEGF 药物<sup>[9]</sup>。贝伐单抗 (bevacizumab) 是一种可与所有 VEGF 异构体结合并抑制其生物学活性的全长重组单克隆抗体。曾被用于转移性结肠癌的治疗, 目前其应用于 ROP 治疗的研究较多<sup>[18-19]</sup>。雷珠单抗 (ranibizumab) 是一种对 VEGF-A 的所有亚型均有较强亲和力的人源化单克隆抗体 Fab 片段, 欧盟已经批准其被应用于治疗 ROP。由于雷珠单抗具有半衰期较短的特点, 其全身系统性并发症的发生相对较

少<sup>[9,20]</sup>。阿柏西普 (aflibercept) 和康柏西普 (conbercept) 是通过基因重组的方式, 将 VEGF 受体与人免疫球蛋白融合到一起, 可竞争性结合 VEGF 受体, 并且对 VEGF 家族受体起到抑制作用<sup>[12]</sup>。阿柏西普由于其高亲和力及眼内药物代谢半衰期尚未明确, 该药物用于 ROP 玻璃体腔注射需要更多的研究<sup>[21]</sup>。康柏西普对 VEGF-A 及其亚型具有高结合亲和力, 同时在玻璃体腔中具有较长的半衰期<sup>[22]</sup>。

## 4 抗 VEGF 治疗 ROP 技巧及剂量

由于早产儿眼部尚未发育完全, 因而 ROP 患儿玻璃体腔注射的技巧与成人不同, 注射部位、注射针头、注射角度都应加以考虑<sup>[23]</sup>。根据 2021 年《早产儿视网膜病变玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物治疗的专家共识》, 治疗时于角膜缘后 0.75~1.00mm 处使用 30G 注射针头刺入 2~3mm, 保持针头平行于眼轴方向刺入巩膜, 避免进针方向过于倾斜伤及晶状体<sup>[12]</sup>。

ROP 治疗中各种抗 VEGF 药物的应用剂量并没有统一的标准<sup>[24]</sup>。既往多数研究中大部分应用成人剂量的一半剂量给药<sup>[21,25]</sup>, 即应用剂量贝伐单抗为 0.625mg/0.025mL, 雷珠单抗为 0.25mg/0.025mL, 康柏西普为 0.25mg/0.025mL。在 2019 年的 RAINBOW 研究中指出玻璃体腔注射 0.2mg 雷珠单抗的疗效好于单独的视网膜激光光凝治疗及 0.1mg 雷珠单抗治疗<sup>[26]</sup>。由于抗 VEGF 药物不可避免地会从玻璃体腔经血脑屏障吸收进入体循环, 影响到早产儿尚未发育成熟的全身系统, 因此探究最低浓度的有效治疗剂量也是一个关注热点<sup>[27-28]</sup>。

## 5 抗 VEGF 治疗 ROP 的优缺点

### 5.1 抗 VEGF 治疗 ROP 的优势

激光治疗凝固周边视网膜仅能阻止周边无血管化的视网膜生成 VEGF, 而不能降低玻璃体腔已存在的 VEGF; 而抗 VEGF 药物能够与玻璃体腔中的 VEGF 发生中和, 所以抗 VEGF 药物治疗相较于视网膜激光光凝治疗起效更快。此外, 抗 VEGF 药物治疗相较于视网膜激光光凝治疗的优势还有以下几点: (1) 抗 VEGF 治疗对于 I 区 ROP 及 APROP 有更高的成功率, 有多篇文献提出对于后极部的 ROP 应用抗 VEGF 治疗会有更好的预后<sup>[29-30]</sup>; (2) 视网膜激光光凝治疗的条件就是全身麻醉, 并且要在气管处插管, 手术耗时较长, 但是抗 VEGF 治疗手术时间短, 术中无需气管插管, 更适用于全身情况不稳定的患儿; 双目间接检眼镜需要在较高的清晰度下进行, 而抗 VEGF 治疗可以用于屈光间质混浊、晶状体血管膜及强直瞳孔的患儿; (3) 接受抗 VEGF 治疗的 ROP 患儿术后更易保持正视眼的状态, 近视或高度近视的发病率较接受视网膜光凝治疗的患儿低<sup>[20]</sup>。其中的机制可能是抗 VEGF 治疗后可以保留更多的周边视网膜, 使眼前节生长因子存留更多, 眼前节正常发育具备相对平坦的角膜、足够深的前房以及正常厚度的晶状体<sup>[31]</sup>; 最后, 抗 VEGF 治疗可以使视网膜血管向周边进一步发生血管化, 保留更多可继续发育的视网膜组织, 减少因视网膜激光光凝治疗所导致的永久周边视野的缺损<sup>[29,32]</sup>。

### 5.2 抗 VEGF 治疗的眼部及全身并发症

目前有很多研究都证实了抗 VEGF 药物治疗 ROP 的疗效, 但是对于治疗的安全性并没有明确的结论。虽然目前尚未出现严重治疗副作用的报道, 但是对于抗 VEGF 治疗潜在的局部或

系统性副作用的研究依然是学术界关注的重点。抗 VEGF 治疗相关的眼部并发症包括眼内炎、玻璃体积血、白内障、视网膜出血、视网膜脱离等,尽管玻璃体腔药物注射并发症的发生率相对较低<sup>[33]</sup>,但是出现这些并发症将导致 ROP 患儿视力严重受损,因此抗 VEGF 治疗后要对患儿进行严密的监测。此外,抗 VEGF 治疗中还会出现“crunch phenomenon”,即其中一只眼注射抗 VEGF 药物后可能发展为牵拉性视网膜脱离或引起对侧眼 ROP 的进展<sup>[21,34-35]</sup>。

对于抗 VEGF 药物脑血管事件副作用的研究早在 2009 年对玻璃体腔注入雷珠单抗治疗年龄相关性黄斑变性的临床研究中已有阐述<sup>[36]</sup>。在 ROP 治疗的研究中,贝伐珠单抗作为最常应用的抗 VEGF 药物,具有玻璃体腔注射后较低的全身吸收风险的特点,但是由于应用在血脑屏障尚未发育成熟甚至处于受损状态下的早产儿中,还是有一定全身副作用风险存在的<sup>[37]</sup>。Sato 等<sup>[38]</sup>研究证实 ROP 患儿接受玻璃体腔贝伐珠单抗 1mg 或 0.5mg 剂量注射后全身 VEGF 水平持续降低 2wk。在中国台湾 Wu 等<sup>[39]</sup>的一项研究中发现 ROP 患儿接受贝伐珠单抗治疗后 2mo 内,全身 VEGF 水平持续较低。一项回顾性研究指出贝伐珠单抗治疗后较视网膜激光光凝治疗后严重神经系统发育障碍的发病率增高<sup>[40]</sup>。然而有些研究得出了相反的结论,应用贝伐珠单抗治疗 ROP 5a 后并未发现神经系统发育异常<sup>[41-42]</sup>。这些研究由于存在各种选择误差、干扰因素、以及回顾性研究自身的缺陷,因此证据并非充分,得出了不同的研究结果,更多的试验需要证实抗 VEGF 药物在治疗 ROP 患儿时是否会产生系统并发症<sup>[9]</sup>。

## 6 抗 VEGF 治疗 ROP 复发及治疗

根据 ROP 迁延的病程及抗 VEGF 药物较短的药物代谢时间,理论上 ROP 注药后复发的概率很高<sup>[43]</sup>。目前 ROP 复发的诊断标准尚不统一,在 2022 年《早产儿视网膜病变治疗规范专家共识》中指出抗 VEGF 药物重复治疗指征为:(1) 峰复发或加重;(2) 附加病变复发或加重<sup>[3,44]</sup>。为了预防和及时干预抗 VEGF 治疗 ROP 注药后复发,需要更多进一步的研究对抗 VEGF 药物治疗后 ROP 复发率、复发危险期等进行统计分析和总结,比较探讨复发后再治疗方案<sup>[45]</sup>。

**6.1 抗 VEGF 药物治疗 ROP 的复发率及复发危险期** 目前在临床上治疗 ROP 常用的抗 VEGF 药物包括雷珠单抗及贝伐珠单抗等,对于注药治疗后的复发病例文献已有报道,甚至有报道治疗 1.5a 后的迟发性复发病例<sup>[46]</sup>。在 2020 年一项回顾性队列研究中,对 Type 1 型 ROP 患儿分别采取视网膜激光光凝治疗、玻璃体腔注射贝伐珠单抗(IVB)、玻璃体腔注射雷珠单抗(IVR)治疗,研究得出 IVB、IVR 治疗后复发时间多发生于矫正胎龄 50 周,接受视网膜激光光凝治疗的复发时间会更早<sup>[47]</sup>。Wu 等<sup>[23]</sup>IVB 治疗 ROP 患眼 162 眼,治疗后复发率 12.0%,再治疗时间 6.0±3.4wk。Zhou 等<sup>[48]</sup>IVR 治疗患眼 26 眼,治疗后复发率 46.15%,再治疗时间 6.87±3.42wk。回顾文献发现雷珠单抗较同类单克隆抗体类药物药物治疗 ROP 复发率高、复发时间间隔短<sup>[43,49-51]</sup>,推测原因为雷珠单抗半衰期较短所致<sup>[45,52-53]</sup>。

组较雷珠单抗组的复发率更低<sup>[54]</sup>。在 Cheng 等<sup>[14]</sup>的研究中对比了雷珠单抗与康柏西普治疗后的复发情况,指出与雷珠单抗组对比,康柏西普组患者复发率更低。与融合蛋白类药物进行对照试验同样可得出雷珠单抗复发率较高、复发时间间隔短的结论。由于抗 VEGF 药物治疗 ROP 较具体复发时间窗尚不明确,临床医生应掌握不同药物的特点,合理选择药物<sup>[55]</sup>。

此外,对于可能导致 ROP 抗 VEGF 治疗后复发的危险因素目前未有结论,较早的初始治疗时矫正胎龄、I 区 ROP、低 Apgar 评分、多胎等重要危险因素的影响需要进一步长期研究观察<sup>[51,56]</sup>。

**6.2 抗 VEGF 治疗 ROP 随访和复发后再治疗方案及治疗终点** 在完成治疗后,建议 3~7d 内检查眼底<sup>[3]</sup>。面对 ROP 复发,如何选择合适的治疗方案以及判定明确的治疗终点也值得探讨。在《早产儿视网膜病变治疗规范专家共识》中指出对于复发病例的治疗可选择再次抗 VEGF 药物治疗或眼底激光治疗<sup>[41,57]</sup>。在姜燕荣<sup>[55]</sup>对于 ROP 抗 VEGF 术后复发问题的文献中指出,很多患者在接受 VEGF 治疗 2 次之后,就可以对病变加以控制,然而当病例存在异常血管消退慢或视网膜后极部出现异常时,出于对复查以及间隔时间的考虑,可以考虑采用激光治疗作为补充手段。

2021 年的《早产儿视网膜病变玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物治疗的专家共识》<sup>[12]</sup>指出,当病变再次激活时,可以向眼内再次注射药物 3 次以内,同时为了保证治疗效果,可以选择视网膜激光光凝术作为补充治疗。对于治疗终点的判定,文章指出若出现阈值病变、阈值前 1 型病变控制且无复发病变,附加病变消退或血管达 III 区(周边部血管化)等指征,应及时终止抗 VEGF 治疗<sup>[55]</sup>。

## 7 小结

视网膜激光与冷冻治疗曾是比较常见的 ROP 治疗方法,但这些治疗方法存在远期并发症,例如视野缺损、高度近视等风险。抗 VEGF 药物玻璃体腔注射在治疗方式上更加简单,有效且破坏性小,其逐步成为治疗 ROP 的重要手段。目前认为对于 I 区 ROP、II 区后部 ROP 和急进型 ROP,首选抗 VEGF 药物治疗。抗 VEGF 药物导致的严重局部或系统的并发症、治疗 ROP 后期复发情况、治疗的最低有效剂量等问题尚待进一步观察研究。

## 参考文献

- 1 Barry GP, Yu YX, Ying GS, et al. Retinal detachment after treatment of retinopathy of prematurity with laser versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology* 2021;128(8):1188-1196
- 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). *中华眼科杂志* 2014;50(12):933-935
- 3 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. *中华眼底病杂志* 2022;38(1):10-13
- 4 Daruich A, Bremond-Gignac D, Behar-Cohen F, et al. Retinopathy of prematurity: from prevention to treatment. *Med Sci* 2020;36(10):900-907
- 5 尹雪, 杨晖, 傅征, 等. 早产儿视网膜病变抗 VEGF 治疗后复发的危险因素分析. *国际眼科杂志* 2020;20(6):1105-1108
- 6 林琳, 熊永强, 吕月娥, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗早产儿视网膜病变疗效观察. *中国斜视与小兒眼科杂志* 2022;30(1):32,后插 6-后插 8

- 7 VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor therapy for primary treatment of type 1 retinopathy of prematurity: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2017;124(5):619-633
- 8 Çómez A, Karaküçük Y, Özmen MC, *et al.* The results of intravitreal bevacizumab monotherapy for treating aggressive posterior retinopathy of prematurity and Type 1 retinopathy of prematurity. *Eye* 2021;35(12):3302-3310
- 9 Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1(1):CD009734
- 10 尹玥, 陈宜, 王志军. 抗 VEGF 治疗在儿童眼底病中的应用. 国际眼科杂志 2021;21(1):85-88
- 11 Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-1694
- 12 海峡两岸医药卫生交流协会眼科专业委员会小儿视网膜学组, 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 早产儿视网膜病变玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物治疗的专家共识. 中华眼底病杂志 2021;37(11):836-840
- 13 Xu Y, Zhang Q, Kang XL, *et al.* Early vitreoretinal surgery on vascularly active stage 4 retinopathy of prematurity through the preoperative intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol* 2013;91(4):e304-e310
- 14 Cheng Y, Zhu XM, Linghu DD, *et al.* Comparison of the effectiveness of conbercept and ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2020;98(8):e1004-e1008
- 15 Nicoara SD, Cristian C, Irimescu I, *et al.* Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: outcomes after 7 years of treatment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014;51(1):39-45
- 16 程湧, 梁建宏, 黎晓新. 康柏西普玻璃体腔注射治疗急性后极部早产儿视网膜病变的疗效观察. 中华眼底病杂志 2017;33(2):144-147
- 17 Mintz-Hittner HA, Jr Kuffel RR. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28(6):831-838
- 18 苏满想, 张国明, 刘春民. Bevacizumab 在早产儿视网膜病变治疗中的应用研究进展. 眼科新进展 2009;29(3):227-230
- 19 Bazvand F, Riazi - Esfahani H, Mirshahi A, *et al.* Ocular complications following intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity and assessment of risk factors. *Int J Retina Vitreous* 2021;7(1):5
- 20 Kong QH, Ming WK, Mi XS. Refractive outcomes after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(2):e042384
- 21 Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, *et al.* Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(7):1061-1063
- 22 Bai YC, Nie HJ, Wei SY, *et al.* Efficacy of intravitreal conbercept injection in the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2019;103(4):494-498
- 23 Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, *et al.* An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *Am J Ophthalmol* 2013;155(1):150-158. e1
- 24 Lorenz B, Stieger K, Jäger M, *et al.* Retinal vascular development with 0.312mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity. *Retina* 2017;37(1):97-111
- 25 彭琴, 王俊勇, 刘秋平. 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗早产儿视网膜病变的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(11):1894-1897
- 26 Stahl A, Lepore D, Fielder A, *et al.* Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10208):1551-1559
- 27 Wu WC, Lien RY, Liao PJ, *et al.* Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(4):391-397
- 28 Wu WC, Shih CP, Lien RY, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor after bevacizumab or ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Retina* 2017;37(4):694-701
- 29 Mintz - Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, *et al.* Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-615
- 30 Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, *et al.* Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2015;122(5):1008-1015
- 31 Wu WC, Lin RY, Shih CP, *et al.* Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2012;119(9):1907-1916
- 32 Klufas MA, Paul Chan RV. Intravitreal anti-VEGF therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2015;52(2):77-84
- 33 Enríquez AB, Avery RL, Bauml CR. Update on anti-vascular endothelial growth factor safety for retinopathy of prematurity. *Asia Pac J Ophthalmol* 2020;9(4):358-368
- 34 Wood EH, Rao P, Moysidis SN, *et al.* Fellow eye anti-VEGF 'crunch' effect in retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018;49(9):e102-e104
- 35 Bromeo AJ, Veloso A, Lerit SJ, *et al.* Tractional retinal detachment ('crunch' phenomenon) from intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection in central retinal vein occlusion. *BMJ Case Rep* 2021;14(4):e240506
- 36 Ueta T, Yanagi Y, Tamaki Y, *et al.* Cerebrovascular accidents in ranibizumab. *Ophthalmology* 2009;116(2):362
- 37 Raghuram K, Isaac M, Yang JM, *et al.* Neurodevelopmental outcomes in infants treated with intravitreal bevacizumab versus laser. *J Perinatol* 2019;39(9):1300-1308
- 38 Sato T, Wada K, Arahori H, *et al.* Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012;153(2):327-333. e1
- 39 Wu AL, Wu WC. Anti-VEGF for ROP and Pediatric Retinal Diseases. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(3):145-151
- 40 Celik P, Ayranci Sucakli I, Kara C, *et al.* Bevacizumab and neurodevelopmental outcomes of preterm infants with retinopathy of prematurity: should we still worry? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(3):415-422
- 41 Martínez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernández-Rojas ML, *et al.* Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity

- up to 5 years of follow-up. *Retina Phila Pa* 2013;33(2):329-338
- 42 Murakami T, Sugiura Y, Okamoto F, *et al.* Comparison of 5-year safety and efficacy of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab injection in retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259(9):2849-2855
- 43 Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina* 2015;35(4):675-680
- 44 Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, *et al.* International classification of retinopathy of prematurity, third edition. *Ophthalmology* 2021;128(10):e51-e68
- 45 杨茜, 黄欣. 抗血管内皮生长因子药物治疗早产儿视网膜病变的复发研究现状及进展. *中华眼底病杂志* 2019;6:617-620
- 46 Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, *et al.* Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2016;94(6):e417-e420
- 47 Ling KP, Liao PJ, Wang NK, *et al.* Rates and risk factors for recurrence of retinopathy of prematurity after laser or intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monotherapy. *Retina* 2019;40(9):1793-1803
- 48 Zhou Y, Jiang YR, Bai YJ, *et al.* Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(1):31-36
- 49 Zhang GM, Yang MM, Zeng JA, *et al.* Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone II treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina* 2017;37(4):710-717
- 50 Yi Z, Su Y, Zhou YY, *et al.* Effects of intravitreal ranibizumab in the treatment of retinopathy of prematurity in Chinese infants. *Curr Eye Res* 2016;41(8):1092-1097
- 51 Chan JJT, Lam CPS, Kwok MKM, *et al.* Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. *Sci Rep* 2016;6:27082
- 52 Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, *et al.* Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2013;97(4):454-459
- 53 Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, *et al.* Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12):1636-1641
- 54 Sukgen EA, Koçluk Y. Comparison of clinical outcomes of intravitreal ranibizumab and aflibercept treatment for retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(1):49-55
- 55 姜燕荣. 关注早产儿视网膜病变抗血管内皮生长因子药物治疗的结局和终点. *中华眼底病杂志* 2019;35(2):115-118
- 56 陈宜, 冯婧, 孟宪芬, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗早产儿视网膜病变疗效观察. *中华眼底病杂志* 2015;31(1):6-9
- 57 Toy BC, Schachar IH, Tan GSW, *et al.* Chronic vascular arrest as a predictor of bevacizumab treatment failure in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2016;123(10):2166-2175