

Bevacizumab 辅助治疗小梁切除术的临床研究进展

陈娟 综述 于文贞 审校

100044 北京大学人民医院眼科

通信作者:于文贞,Email:wenzhen_yu@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.08.015

【摘要】 青光眼是一组以特征性视神经损害和视野缺损为特点的眼病,病理性眼压增高是其主要危险因素,目前的治疗策略主要包括药物控制眼压和手术降低眼压。小梁切除术联合使用抗代谢药物是手术治疗青光眼的常用方法,但由于术后瘢痕形成和并发症多,远期效果尚不能令人满意。已有研究证实,青光眼患者小梁切除术后血管内皮生长因子(VEGF)水平增高,而 VEGF 在滤过术后瘢痕形成过程中有重要作用。Becavizumab 是人重组单克隆抗体,能够与 VEGF 各亚型非特异性结合,从而减少滤过泡瘢痕及减轻抗代谢药物的毒性反应。国外多项研究表明,玻璃体腔、前房、结膜下注射 bevacizumab 和局部点眼均能提高滤过手术成功率。本文就 VEGF 在小梁切除术后滤过泡瘢痕形成中的作用、bevacizumab 辅助治疗小梁切除术治疗机制、给药方式及剂量的研究进展进行综述。

【关键词】 青光眼;小梁切除术;血管内皮生成因子;Becavizumab

基金项目: 国家自然科学基金项目(2101000263)

Recent advances of bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy Chen Juan, Yu Wenzhen

Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Yu Wenzhen, Email: wenzhen_yu@sina.com

[Abstract] Glaucoma is a group of diseases characterized by progressive optic nerve damage and characteristic visual field defect. Increased intraocular pressure is the main risk factor for glaucoma progression. Trabeculectomy combined with adjunctive antimetabolites has been commonly used in glaucoma treatment currently. Several studies have shown that the vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration is increased in the eyes after trabeculectomy treatment, which is certainly related to scar formation. As a humanized recombinant monoclonal antibody, bevacizumab not only limits the formation of scar, but also eliminates the toxic effects of antimetabolites by unselectively binding with different isoforms of VEGF. Many studies found that intravitreal, subconjunctival, intracameral and topic bevacizumab could improve the success rate of trabeculectomy. In this paper, role of VEGF in the formation of follicular scar after trabeculectomy, together with the treatment mechanism, administration method and dosage of adjuvant bevacizumab therapy to trabeculectomy were reviewed.

[Key words] Glaucoma; Trabeculectomy; Vascular endothelial growth factor; Becavizumab

Fund program: National Natural Science Foundation of China (2101000263)

青光眼是全球主要的致盲眼病,临床上以特异性视神经损害和视野缺损为特点,以女性多见,好发于亚洲人群^[1-2]。眼压升高是青光眼的主要危险因素,目前青光眼的治疗策略主要包括药物控制眼压和手术降低眼压。小梁切除术是常用的青光眼术式,手术关键在于术后维持滤过道通畅,但术后组织修复过程中易造成滤过泡瘢痕形成,早期小梁切除手术成功率并不理想^[3]。为改善小梁切除术后的成功率,常辅助应用抗瘢痕形成药物。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)和丝裂霉素 C(mitomycin C, MMC)作为抗代谢药物,已被广泛应用于小梁切除术,其通过干扰 DNA 和蛋白质合成,促进细胞凋亡或损伤,

抑制滤过术后滤过泡成纤维细胞增生,减少滤过通道瘢痕形成,从而提高小梁切除术的成功率^[4-5]。5-FU 和 MMC 辅助治疗小梁切除术的有效性已被大量研究证实,然而,由于抗代谢药物的非选择性作用机制和持续的生物学效应,其在提高手术成功率的同时也带来了低眼压、滤过泡渗漏、滤过泡相关的感染、眼内炎及角膜上皮毒性等严重并发症^[6-7]。因此,寻找一种更安全、有效的药物作为小梁切除术的辅助治疗变得尤为重要。研究证实,青光眼患者小梁切除术后血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平增高^[8],而 VEGF 在滤过术后瘢痕形成过程中有重要作用。Becavizumab 是人重

组单克隆抗体,能够与 VEGF 各亚型非特异性结合,减少滤过泡瘢痕及减轻抗代谢药物的毒性反应。国外多项研究表明,玻璃体腔、前房、结膜下注射 bevacizumab 和局部点眼均能提高滤过手术成功率^[8-13]。近年来,抗 VEGF 治疗成为眼科的研究热点,就 bevacizumab 辅助治疗小梁切除术的临床研究进展进行综述。

1 VEGF 在小梁切除术后滤过泡瘢痕形成中的作用

小梁切除术后伤口愈合主要经历 4 个阶段:(1)凝血;(2)炎症:炎症细胞、细胞因子和生长因子聚集;(3)增生:成纤维细胞激活、迁移、增生、血管生成和胶原纤维形成;(4)伤口重建:细胞外基质重建、胶原纤维收缩及瘢痕形成。首先,血管和组织损伤导致血浆蛋白、红细胞和血小板漏出,血小板聚集、凝血因子激活,血液凝固。与此同时,组织释放组胺、5-羟色胺、前列腺素类和白三烯,活化血小板释放血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、VEGF 等促进中性粒细胞、单核细胞和成纤维细胞聚集^[4]。单核细胞转化为巨噬细胞,释放转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、PDGF、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、EGF, T 淋巴细胞分泌 FGF-β、PDGF、干扰素 γ 及白细胞介素-4 等。其中 TGF-β 促进间质细胞和成纤维细胞增生、迁移,同时使成纤维细胞进一步转化为肌成纤维细胞。血小板和巨噬细胞释放 VEGF,促进新生血管生成,自此,成纤维细胞、炎症细胞和新生血管形成肉芽组织。瘢痕形成阶段,成纤维细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等分泌基质金属蛋白酶和纤溶酶原激活物促进细胞外基质降解和重建,蛋白多糖、黏多糖沉积,胶原纤维交联,成纤维细胞凋亡,瘢痕组织形成^[14-17]。

研究发现,青光眼患者小梁切除术后房水中 VEGF 水平增高^[8]。手术操作对结膜组织造成的损伤导致血液凝固和炎症细胞聚集,活化的血小板和巨噬细胞等进一步释放 VEGF。VEGF 是调节血管稳态的重要介质,其对滤过泡瘢痕的作用表现在 3 个方面:(1)促进血管新生、血管形成和增加管壁通透性;(2)VEGF 有促进成纤维细胞和炎症细胞迁移的作用;(3)VEGF 诱导 TGF-β1 表达。TGF-β1 是伤口愈合和术后瘢痕形成的重要细胞因子,其主要通过活化 TGF-β1/Smad/Snail 信号通路促进肌成纤维细胞转化:TGF-β1 与受体结合后,活化 TGF-

β1 受体与 Smad2/3 形成复合体,Smad C-末端磷酸化,活化的 Smad 插入细胞核,进一步活化 Snail,从而促进肌成纤维细胞和间叶细胞的转化(图 1)。Park 等^[18]研究表明,VEGF 与小梁切除术后结膜下组织 TGF-β1 的表达呈剂量依赖关系,刺激 TGF-β1/Smad/Snail 信号通路,可促进肌成纤维细胞转化,而抑制 VEGF 表达能够减少滤过泡下瘢痕组织的形成。

2 Bevacizumab 作用机制

VEGF 基因的选择性剪接可产生 VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅ 和 VEGF₁₈₉ 3 个亚型,各亚型氨基酸数目不同,因而具有不同的相对分子量、溶解性和受体结合能力。VEGF 可与 VEGF-R1、VEGF-R2 和 VEGF-R3 3 种酪氨酸激酶受体结合,其中 VEGF-R2 通过激活 MEK/ERK 通路促进细胞迁移和增生。VEGF 各亚型虽与 VEGF-R2 亲和力相同,但是与 VEGF-R 共受体神经纤毛蛋白-1 和硫酸乙酰肝素蛋白多糖亲和力不同,VEGF₁₂₁ 最弱,VEGF₁₈₉ 最强。研究证实,VEGF 各亚型对滤过泡伤口愈合作用不同,其中 VEGF₁₆₅ 和 VEGF₁₂₁ 主要作用于血管生长,而 VEGF₁₈₉ 对纤维化过程更有效,另外, Tenon 囊成纤维细胞增生主要与 VEGF₁₂₁ 和 VEGF₁₈₉ 有关,VEGF₁₆₅ 对其影响较小^[19]。

目前临床常用的抗 VEGF 制剂主要有 ranibizumab、pegaptanib、alfibercept、conbercept 和 bevacizumab。由于 pegaptanib 选择性作用于 VEGF₁₆₅,而 Tenon 囊成纤维细胞增生主要与 VEGF₁₂₁ 和 VEGF₁₈₉ 有关^[19],故 pegaptanib 对抑制滤过通道瘢痕形成的作用较小。Becavizumab 是人重组单克隆抗体,相对分子质量为 149 000,具有 IgG 抗体结构。Becavizumab 是经 FDA 通过用于结直肠癌治疗的药物,2004 年以后作为适应证外用应用于眼科。血管新生和纤维化是滤过手术失败的主要原因,bevacizumab 能够与 VEGF 各亚型非特异性结合,一方面直接抑制血管新生和成纤维细胞迁移增生,另一方面通过 TGF-β1/Smad/Snail 信号通路抑制肌成纤维细胞转化,从而减少滤过瘢痕形成。实验表明,bevacizumab 不仅能够加强小梁切除术联合使用 MMC 的效果,而且能够减轻 MMC 的毒性反应^[9]。

3 Bevacizumab 辅助治疗小梁切除术的给药方式和剂量

Bevacizumab 辅助治疗小梁切除术的给药方式主要有玻璃体腔注射、结膜下注射、前房注射和滴眼液点眼 4 种。

3.1 Bevacizumab 玻璃体腔注射

由于价格较低且能非特异性抑制 VEGF,bevacizumab 被广泛应用于各种原因引起的黄斑水肿,如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)以及视网膜中央静脉阻塞(central retina vein occlusion, CRVO)等。玻璃体腔注射对新生血管性青光眼有额外的优势:一方面药物在玻璃体腔停留的时间较长;另一方面药物能够直接作

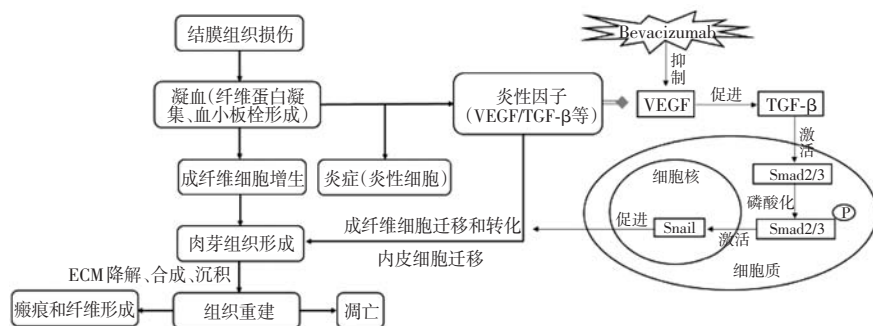


图 1 小梁切除术后滤过泡瘢痕化形成的过程及 bevacizumab 作用位点示意图^[17-18]
VEGF:血管内皮生长因子;TGF:转化生长因子;ECM:细胞外基质

用于 DR、CRAO 等眼底病变,促进新生血管消退^[20-22]。Miki 等^[10]报道了 15 例玻璃体切割术后新生血管性青光眼患者,玻璃体腔注射 1 mg bevacizumab 后进行了小梁切除术,并联合使用 MMC,患者术后 6 个月的手术成功率为 80%,术后 1 年的成功率为 73%,术后成功率较未使用 bevacizumab 玻璃体腔注射组明显升高。

3.2 Bevacizumab 结膜下注射

Bevacizumab 结膜下注射可以直接用于小梁切除术后预防瘢痕形成或用于修复失败的滤过泡,常用的有效剂量为 1.00、1.25 和 2.50 mg。结膜下注射低剂量(0.20 mg) bevacizumab 与安慰剂组相比,对小梁切除术后青光患者的眼压无影响^[23]。Biteli 等^[24]对 25 例经小梁切除术联合结膜下注射 bevacizumab 治疗的患者随访(16.7±6.1)个月,发现患者眼压从(22.7±10.8)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)降至(12.9±4.3)mmHg,差异有统计学意义,且 80% 滤过泡形态良好,术后均未出现严重并发症,证实该方法安全、有效^[24]。Nilforushan 等^[12]和 Akkan 等^[25]的研究亦证明了结膜下注射 bevacizumab 对小梁切除术安全、有效,但是小梁切除术联合使用 MMC 对眼压控制的效果优于结膜下注射 bevacizumab,而 bevacizumab 能使周边滤过泡和滤过泡周围血管化程度降低^[26]。

另外有实验研究了结膜下注射 bevacizumab 联合使用 MMC 和单纯使用 MMC 对小梁切除术后滤过泡形态和成功率的影响。Kiddee 等^[27]随访了实施小梁切除术的 39 例原发性开角型青光眼患者,其中结膜下注射 bevacizumab+小梁切除术联合使用 MMC 组 20 眼,小梁切除术联合使用 MMC 组 19 眼,对术后 1 个月滤过泡血管化程度进行 IBAS 评分,结果显示结膜下注射 bevacizumab+小梁切除术联合使用 MMC 组得分为 1.55±0.51,显著低于小梁切除术联合使用 MMC 组的 2.26±0.60,差异有统计学意义;术后 12 个月 2 个组的成功率分别为 85% 和 90%,差异无统计学意义^[27]。Mahdy 等^[28]报道结膜下注射 bevacizumab+小梁切除术联合使用 MMC 不但能提高难治性青少年性青光眼的手术成功率,而且在增加并发症的同时减少抗青光眼药物的使用,获得较好的眼压控制和更长的滤过泡生存期。

3.3 Bevacizumab 前房注射

青光眼患者房水中 VEGF 水平显著增高^[8],另外房水可通过滤过通道弥散到滤过泡下,从而抑制滤过通道瘢痕形成,为前房注射 bevacizumab 辅助小梁切除术提供了可行依据。前房注射 bevacizumab 的有效剂量为 1.25 mg/0.05 ml。Kiddee 等^[27]的一项随机双盲对照试验结果显示,小梁切除术后前房注射 1.25 mg bevacizumab 能显著提高术后完全成功率(完全成功定义为术后眼压与基线值相比至少下降 30%,在不使用抗青光眼药物的前提下眼压在 6~21 mmHg)(81.3% 与 48.5%),但是增加了早期滤过泡漏的风险(34% 与 9%),与对照组比较差异均有统计学意义。Vandewalle 等^[29]的一项 138 例患者的随机双盲对照试验亦证实,前房注射 bevacizumab 组术后 1 年的完全成功率显著高于对照组(完全成功定义为术后眼压与基线值相比至少下降 30%,在不使用抗青光眼药物的前提下眼压

为 5~18 mmHg,视力至少为光感)(71% 与 51%),差异有统计学意义;bevacizumab 组术后 1 年针拨滤过泡比率显著低于对照组(12% 与 33%),2 个组并发症率均较低,且 2 个组间比较差异无统计学意义。

3.4 Bevacizumab 点眼

滴眼液点眼安全、方便,避免了眼内注射感染的风险,患者在院外即可接受治疗。Bevacizumab 滴眼液点眼是治疗角膜新生血管相对安全、有效的方法,短期使用亦可延缓翼状胬肉复发^[30-31]。Bevacizumab 滴眼液常用的有效质量浓度为 4~5 mg/ml,使用频率为每天 2~5 次,角膜上皮完整的患者短期或长期使用相对安全,耐受性好,但角膜缺损和神经营养性角膜病变患者应谨慎使用^[30,32]。Bevacizumab 点眼能迅速降低滤过泡血管化程度,术后早期应用能预防滤过失败,减少囊样滤过泡的形成,对早期滤过失败患者及时应用亦能促进功能滤过泡的形成^[13,33-35]。VEGF 水平在术后 3 d 显著升高,于术后 7 d 达峰值^[18],新生血管形成大多数情况下发生在术后 2 周,因此 bevacizumab 应在小梁切除术后立即使用或出现早期滤过失败征象时使用。

4 小结

小梁切除术的目的是预防切口闭合,为改善术后成功率,常采取辅助抗瘢痕形成药物。与其他抗代谢药物相比,bevacizumab 能够抑制新生血管,对新生血管性青光眼效果显著。此外,与 5-FU 和 MMC 非选择性促进细胞损伤和凋亡不同,bevacizumab 主要针对 VEGF 起作用,因此发生角膜毒性、薄壁滤过泡和滤过泡相关并发症风险较低,并减轻了术后前房积血和炎症反应^[15]。从伤口愈合机制上看,bevacizumab 能够抑制小梁切除术后滤过泡瘢痕形成,但是目前仍缺乏大型随机双盲对照试验证实。此外,bevacizumab 的给药方式(玻璃体腔注射、结膜下注射、前房注射、局部点眼)和给药时机(术前、术中、术后)也存在分歧。因此,bevacizumab 辅助小梁切除术的临床有效性、不同给药方式之间的对比,甚至不同方式联合使用、给药时机的对比仍需要进一步研究。

参考文献

- [1] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 [J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90 (3): 262-267. DOI:10.1136/bjo.2005.081224.
- [2] 文晓霞,谭德文. 青光眼视功能损害及药物治疗研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2010, 10 (1): 97-99. DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.01.031.
Wen XX, Tan DW. Research advances of visual impairment and drug treatment of glaucoma [J]. Int J Ophthalmol, 2010, 10 (1): 97-99. DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.01.031.
- [3] Coleman AL. Advances in glaucoma treatment and management; surgery [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53 (5): 2491-2494. DOI:10.1167/iov.12-94831.
- [4] Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery [J]. Surv Ophthalmol, 2003, 48 (3): 314-346.
- [5] WuDunn D, Cantor LB, Palanca-Capistrano AM, et al. A prospective randomized trial comparing intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C in primary trabeculectomy [J]. Am J Ophthalmol, 2002, 134 (4): 521-528.

- [6] Palanca-Capistrano AM, Hall J, Cantor LB, et al. Long-term outcomes of intraoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in primary trabeculectomy surgery [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116 (2) : 185-190. DOI:10.1016/j.ophtha.2008.08.009.
- [7] Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, et al. Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil [J]. *Ophthalmology*, 1991, 98 (7) : 1053-1060.
- [8] Hu DN, Ritch R, Liebmann J, et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes [J]. *J Glaucoma*, 2002, 11 (5) : 406-410.
- [9] van Bergen T, Vandewalle E, van de Veire S, et al. The role of different VEGF isoforms in scar formation after glaucoma filtration surgery [J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93 (5) : 689-699. DOI:10.1016/j.exer.2011.08.016.
- [10] Miki A, Oshima Y, Otori Y, et al. One-year results of intravitreal bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy for neovascular glaucoma in eyes with previous vitrectomy [J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25 (5) : 658-659. DOI:10.1038/eye.2011.58.
- [11] Fakhraie G, Ghadimi H, Eslami Y, et al. Short-term results of trabeculectomy using adjunctive intracameral bevacizumab: a randomized controlled trial [J/OL]. *J Glaucoma*, 2016, 25 (3) : e182-188 [2017-10-26]. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=25493621>. DOI:10.1097/IJG.0000000000000202.
- [12] Nilforushan N, Yadgari M, Kish SK, et al. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153 (2) : 352-357. DOI:10.1016/j.ajo.2011.08.005.
- [13] Zarei R, Masoumpour M, Moghimi S, et al. Evaluation of topical bevacizumab as an adjunct to mitomycin C augmented trabeculectomy [J]. *J Curr Ophthalmol*, 2017, 29 (2) : 85-91. DOI:10.1016/j.joco.2016.10.003.
- [14] Yamanaka O, Kitano-Izutani A, Tomoyose K, et al. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2015, 15 Suppl 1 : 157 [2017-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4895697/>. DOI:10.1186/s12886-015-0134-8.
- [15] Masoumpour MB, Nowroozzadeh MH, Razeghinejad MR. Current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries [J]. *Open Ophthalmol J*, 2016, 10 : 68-85. DOI:10.2174/1874364101610010068.
- [16] Fan GJC, Nguyen DQ, Soon AG, et al. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery-conventional practices and new perspectives: the role of antifibrotic agents (part I) [J]. *J Curr Glaucoma Pract*, 2014, 8 (2) : 37-45. DOI:10.5005/jp-journals-10008-1159.
- [17] Seibold LK, Sherwood MB, Kahook MY. Wound modulation after filtration surgery [J]. *Surv Ophthalmol*, 2012, 57 (6) : 530-550. DOI:10.1016/j.survophthal.2012.01.008.
- [18] Park HY, Kim JH, Park CK. VEGF induces TGF- β 1 expression and myofibroblast transformation after glaucoma surgery [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182 (6) : 2147-2154. DOI:10.1016/j.ajpath.2013.02.009.
- [19] van Bergen T, Vandewalle E, Moons L, et al. Complementary effects of bevacizumab and MMC in the improvement of surgical outcome after glaucoma filtration surgery [J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93 (7) : 667-678. DOI:10.1111/aos.12766.
- [20] Yazdani S, Hendi K, Pakravan M, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma; a randomized controlled trial [J]. *J Glaucoma*, 2009, 18 (8) : 632-637. DOI:10.1097/IJG.0b013e3181997211.
- [21] Cornish KS, Ramamurthi S, Saidkasimova S, et al. Intravitreal bevacizumab and augmented trabeculectomy for neovascular glaucoma in young diabetic patients [J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23 (4) : 979-981. DOI:10.1038/eye.2008.113.
- [22] Canut MI, Alvarez A, Nadal J, et al. Anterior segment changes following intravitreal bevacizumab injection for treatment of neovascular glaucoma [J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5 : 715-719. DOI:10.2147/OPTH.S17350.
- [23] Sedghipour MR, Mostafaei A, Taghavi Y. Low-dose subconjunctival bevacizumab to augment trabeculectomy for glaucoma [J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5 : 797-800. DOI:10.2147/OPTH.S17896.
- [24] Biteli LG, Prata TS. Subconjunctival bevacizumab as an adjuvant in first-time filtration surgery for patients with primary glaucomas [J]. *Int Ophthalmol*, 2013, 33 (6) : 741-746. DOI:10.1007/s10792-012-9704-4.
- [25] Akkan JU, Cilsim S. Role of subconjunctival bevacizumab as an adjuvant to primary trabeculectomy: a prospective randomized comparative 1-year follow-up study [J]. *J Glaucoma*, 2015, 24 (1) : 1-8. DOI:10.1097/IJG.0b013e318287abf3.
- [26] Kaushik J, Parihar JK, Jain VK, et al. Efficacy of bevacizumab compared to mitomycin c modulated trabeculectomy in primary open angle glaucoma: a one-year prospective randomized controlled study [J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42 (2) : 217-224. DOI:10.3109/02713683.2016.1164188.
- [27] Kiddee W, Orapiriyakul L, Kittigoonpaisan K, et al. Efficacy of adjunctive subconjunctival bevacizumab on the outcomes of primary trabeculectomy with mitomycin c: a prospective randomized placebo-controlled trial [J]. *J Glaucoma*, 2015, 24 (8) : 600-606. DOI:10.1097/IJG.0000000000000194.
- [28] Mahdy RA, Al-Mosallamy SM, Al-Aswad MA, et al. Evaluation of the adjunctive use of combined bevacizumab and mitomycin c to trabeculectomy in management of recurrent pediatric glaucoma [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30 (1) : 53-58. DOI:10.1038/eye.2015.182.
- [29] Vandewalle E, Abegão PL, van Bergen T, et al. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomized study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98 (1) : 73-78. DOI:10.1136/bjophthalmol-2013-303966.
- [30] Koenig Y, Bock F, Horn F, et al. Short-and long-term safety profile and efficacy of topical bevacizumab (Avastin) eye drops against corneal neovascularization [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247 (10) : 1375-1382. DOI:10.1007/s00417-009-1099-1.
- [31] Fallah MR, Khosravi K, Hashemian MN, et al. Efficacy of topical bevacizumab for inhibiting growth of impending recurrent pterygium [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35 (1) : 17-22. DOI:10.3109/02713680903395273.
- [32] Habet-Wilner Z, Barequet IS, Ivanir Y, et al. The inhibitory effect of different concentrations of topical bevacizumab on corneal neovascularization [J]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88 (8) : 862-867. DOI:10.1111/j.1755-3768.2009.01571.x.
- [33] Klos-Rola J, Tulidowicz-Bielak M, Zarnowski T. Effects of topical bevacizumab application on early bleb failure after trabeculectomy: observational case series [J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 7 : 1929-1935. DOI:10.2147/OPTH.S45210.
- [34] Bhasker SK, Saxena S, Singh K. Post-trabeculectomy topical bevacizumab preventing bleb failure: a preliminary study [J]. *J Ocul Biol Dis Infor*, 2012, 5 (3-4) : 89-95. DOI:10.1007/s12177-013-9108-3.
- [35] Zarnowski T, Tulidowicz-Bielak M. Topical bevacizumab is efficacious in the early bleb failure after trabeculectomy [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89 (7) : e605-606 [2017-11-08]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1755-3768.2009.01795.x>. DOI:10.1111/j.1755-3768.2009.01795.x.

(收稿日期:2018-03-25 修回日期:2018-05-21)

(本文编辑:刘艳)

更正

《中华实验眼科杂志》2018 年第 36 卷第 7 期 481~488 页中国眼遗传病诊疗小组 中国眼科遗传联盟所著《眼遗传病基因诊断方法专家共识》一文中, 李宁东教授作者单位“北京市儿童医院”应为“首都医科大学附属北京儿童医院 国家儿童医学中心”, 特此更正。

(本刊编辑部)