

# 减量阿柏西普玻璃体腔注射治疗早产儿视网膜病变的疗效评估

龙洋 万伟伟 刘宏卓 万文萃

郑州大学第一附属医院 河南省眼科医院 450052

通信作者: 万文萃, Email: wencuiwan82@126.com

**【摘要】** 目的 观察减量阿柏西普治疗早产儿视网膜病变(ROP)的疗效。方法 采用非随机对照研究设计,纳入 2018 年 12 月至 2020 年 5 月于郑州大学第一附属医院就诊的 ROP 患儿 38 例 76 眼,根据监护人意愿将患儿分为雷珠单抗组 21 例 42 眼和减量阿柏西普组 17 例 34 眼。分别单次玻璃体腔注射雷珠单抗 0.025 ml(0.25 mg)或阿柏西普 0.012 5 ml(0.5 mg)。使用 Retcam 眼底照相观察注射后 1、2、4 周及 2、3、6 个月患者治疗应答情况,并计算 2 个组单次治疗有效率;使用 Icare PRO 磁性回弹式眼压计测量药物注射后 1、10、30 min 眼压;观察 6 个月随访期内眼部及全身并发症情况。结果 单次雷珠单抗和减量阿柏西普玻璃体腔注射后 6 个月随访期内有效率分别为 90.5% (38/42) 和 88.2% (30/34),2 个组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.10, P=0.75$ ),均未见眼部及全身并发症。术后 1 min 和 10 min 雷珠单抗组术眼眼压高于减量阿柏西普组,差异均有统计学意义(均  $P<0.01$ ),2 个组均在术后 30 min 恢复至基线水平。雷珠单抗组 4 眼单次注射治疗无效,其中 2 眼再次注射后有效,1 眼行视网膜激光光凝术治疗后有效;1 眼因急进型后极部 ROP 于治疗后 1 周进展为 5 期 ROP,接受玻璃体切割术后,后极部视网膜复位良好。减量阿柏西普组治疗无效 4 眼,其中 3 眼再次注射阿柏西普后有效,1 眼行视网膜激光光凝术治疗后有效。随访期内 2 个组均未见眼部及全身并发症。结论 减量阿柏西普治疗 ROP 安全、有效,且对眼压影响较小。

**【关键词】** 早产儿视网膜病变/治疗; 血管生成抑制剂/治疗应用; 抗体, 单克隆/治疗应用; 阿柏西普

**基金项目:** 河南省卫生计生科技英才海外研修工程普通培训项目 (2018005)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200705-00477

## Effect of attenuated-dose aflibercept intravitreal injection on retinopathy of prematurity

Long Yang, Wan Weiwei, Liu Hongzhuo, Wan Wencui

The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Wan Wencui, Email: wencuiwan82@126.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of attenuated-dose aflibercept in the treatment of retinopathy of prematurity (ROP). **Methods** A non-randomized controlled study was conducted, and 76 eyes of 38 ROP pediatric patients treated in First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from December 2018 to May 2020 were enrolled. According to the requirements of their guardians, the patients were divided into ranibizumab group with 42 eyes of 21 cases and attenuated-dose aflibercept group with 34 eyes of 17 cases, and received intravitreal injection of ranibizumab 0.025 ml (0.25 mg) or aflibercept 0.012 5 ml (0.5 mg) according to grouping respectively. Retcam fundus photography was used to observe the treatment response at 1 week, 2, 4 weeks and 2, 3, and 6 months after treatment, and the effective rate at the end of follow-up was calculated. The intraocular pressure was measured with Icare PRO magnetic rebound tonometer at 1 minute, 10, and 30 minutes after injection. The ocular and systemic complications were observed during the 6-month follow-up period. All the guardians signed the informed consent prior to treatment. This study was approved by the Ethics Committee of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University (No. 2020-KY-228). **Results** The effective rates of single ranibizumab and attenuated-dose aflibercept were 90.5% (38/42) and 88.2% (30/34), respectively, with no significant difference between the two groups ( $\chi^2=0.10, P=0.75$ ). The intraocular pressure of the ranibizumab group at 1 minute and 10 minutes after the operation were higher than those of the attenuated-dose aflibercept group, and the difference was statistically significant (both at  $P<0.01$ ). The intraocular pressure recovered to the baseline level at 30 minutes after the operation. In the ranibizumab group, 4 eyes were ineffective after a single injection, among which 2 eyes were effective after second intravitreal injection of ranibizumab and 1 eye was effective after retinal laser photocoagulation treatment and 1 eye underwent vitrectomy due to the progress of retinal detachment one week after intravitreal injection, and the posterior retina reattached well. In the attenuated-dose aflibercept group, 4 eyes did not respond to treatment, of which 3 eyes were effective after second

intravitreal injection of aflibercept, and 1 eye was effective after retinal laser photocoagulation. No ocular or systemic complications were observed during the followed-up period. **Conclusions** Reduced dose of aflibercept is safe and effective in the treatment of ROP, and has little influence on intraocular pressure.

[**Key words**] Retinopathy of prematurity/therapy; Angiogenesis inhibitors/therapeutic use; Antibodies, monoclonal/therapeutic use; Aflibercept

**Fund program:** Overseas Training Project of Health and Family Planning Science and Technology Talents of Henan Province (2018005)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200705-00477

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是发育未成熟的视网膜血管性疾病。随着围产医学及新生儿护理的发展, 早产儿的出生率和存活率有所提高, 同时 ROP 的发病率也明显升高, 已成为新生儿致盲的主要原因<sup>[1]</sup>。虽然 ROP 的发病机制尚未完全阐明, 目前已有大量研究表明血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在 ROP 发生的正常视网膜血管发育延迟阶段和病理性视网膜新生血管生成阶段均发挥重要作用<sup>[2-6]</sup>。因作用时间快、无需全身麻醉、ROP 附加病变消退快, 抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗已成为 ROP 的主要治疗方法<sup>[7]</sup>。雷珠单抗是治疗新生血管性疾病的靶向单克隆抗体类药物之一, 最近一项多中心随机临床试验 (RAINBOW 试验) 研究结果证实, 雷珠单抗治疗 ROP 较标准化激光光凝疗法眼部不良反应少且安全、有效<sup>[8]</sup>。阿柏西普是全人源化氨基酸序列的重组融合蛋白, 有多靶点、亲和力更强、作用时间长等优势。一项前瞻性研究发现, 阿柏西普治疗 ROP 后 1 年患儿仍有良好的视网膜解剖结构和功能<sup>[9]</sup>。考虑到 VEGF 对新生儿全身器官发育的重要性, 以往 ROP 治疗中雷珠单抗玻璃体腔注射多采用成人剂量的 1/2, 成为 ROP 抗 VEGF 治疗的常用方法。由于阿柏西普的半衰期较雷珠单抗长, 其对早产儿全身发育的影响更大。目前鲜见关于阿柏西普玻璃体腔注射治疗 ROP 的药物量效关系研究。本研究拟对成人剂量 1/4 阿柏西普与成人剂量 1/2 雷珠单抗治疗 ROP 疗效及安全性进行比较, 为 ROP 的临

床治疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用非随机对照临床试验研究设计, 纳入 2018 年 12 月至 2020 年 5 月于郑州大学第一附属医院经眼底筛查确诊为 ROP 且需要进行干预的患儿 38 例 76 眼。ROP 的诊断和分类依据国际 ROP 分类修订标准<sup>[10-11]</sup>。纳入标准: (1) 出生体质量 < 2 000 g; (2) 出生孕周 < 32 周, 对高危患儿, 如长时间吸氧者适当扩大孕周范围; (3) 经广角数码视网膜成像系统 RetCam III (美国 Clarity 公司) 检查存在视网膜阈值期病变和高危型阈值前期病变者。排除标准: (1) 存在危及生命的全身并发症或全身情况差无法耐受治疗者; (2) 患有家族性渗出性视网膜病变、原始永存玻璃体增生症、Coats 病、先天性白内障、视网膜母细胞瘤等其他威胁视力的眼部疾病者。

根据患儿监护人意愿将患者分为雷珠单抗组和阿柏西普组, 其中雷珠单抗组 21 例 42 眼, 接受 1/2 成人剂量的雷珠单抗玻璃体腔注射, 阿柏西普组 17 例 34 眼, 接受 1/4 成人剂量的阿柏西普玻璃体腔注射。术前 2 个组间患儿出生体质量、矫正胎龄、性别和眼底病变程度比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (表 1)。本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准 (批文号: 2020-KY-228), 所有患儿监护人均了解本研究的治疗方法及其目的, 治疗前均签署知情同意书。

表 1 各组患儿基线特征比较  
Table 1 Comparison of neonatal demography between the two groups

组别	例数/ 眼数	性别 <sup>a</sup> (男/女, n)	不同 ROP 分区眼数 <sup>b</sup> (n)		出生体质量 <sup>c</sup> [M(Q1, Q3), g]	胎龄 <sup>c</sup> [M(Q1, Q3), 周]	治疗时 PMA <sup>c</sup> [M(Q1, Q3), 周]
			I 区	II 区			
雷珠单抗组	21/42	8/13	14	28	1 071 (850, 1 240)	28.73 (27.43, 29.50)	37.20 (35.43, 39.36)
减量阿柏西普组	17/34	7/10	10	24	1 088 (925, 1 235)	29.05 (26.93, 30.93)	37.51 (35.00, 39.71)
$\chi^2/Z$ 值		0.04	0.13		184.00	192.00	178.00
P 值		0.85	0.72		0.86	0.71	0.90

注: (a: Fisher 精确概率法; b:  $\chi^2$  检验; c: Mann-Whitney 检验) ROP: 早产儿视网膜病变; PMA: 矫正胎龄

Note: (a: Fisher's exact probability method; b:  $\chi^2$  test; c: Mann-Whitney test) ROP: retinopathy of prematurity; PMA: post-menstrual age

## 1.2 方法

**1.2.1 药物玻璃体腔注射** 采用盐酸奥布卡因滴眼液(80 mg/20 ml, 中国参天制药有限公司)点眼行表面麻醉,常规消毒铺巾,置开睑器后聚维酮碘消毒结膜囊,参照分组情况分别用 30 G 注射器抽取阿柏西普 0.012 5 ml (0.5 mg, 德国拜尔公司)或雷珠单抗 0.025 ml (0.25 mg, 瑞士诺华公司),于颞侧角膜缘后 1.0~1.5 mm 穿刺进入玻璃体腔进行注射。术后用妥布霉素地塞米松眼膏涂结膜囊以预防感染。

**1.2.2 术后随访及评估指标** 分别于治疗后 1、2、4 周及 2、3、6 个月进行随访。观察指标:(1)治疗应答情况 使用广角数码视网膜成像系统 RetCam III (美国 Clarity 公司)检查视网膜附加病变、嵴和嵴上新生血管消退情况、视网膜血管向周边发育或瘢痕化情况;在随访时出现视网膜附加病变、嵴不消退者则及时重复注射相同剂量药物,或行视网膜激光光凝治疗。(2)眼部及全身并发症 观察角膜水肿、晶状体混浊、眼内出血、眼内炎、医源性视网膜裂孔,视网膜静脉栓塞等眼部并发症以及脑出血和死亡等全身并发症。(3)眼压变化评估 采用 Icare PRO 磁性回弹式眼压计(芬兰 Icare 公司)于注射前 1 min,注射后 1、10 和 30 min 测定术眼眼压变化。

**1.2.3 疗效判断标准** 首次注射后附加病变消失或血管迂曲减轻、嵴减轻或消退、周边无血管区开始血管化者为有效;后极部血管附加病变无改善,原病变处再次发生嵴样改变或纤维血管增生,随访期内需再次治疗者为无效。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析,患儿出生孕周、出生体质量、治疗时矫正胎龄等计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实呈偏态分布,以  $M(Q1, Q3)$  进行表达,眼压经正态分布检验接近正态分布,以  $\text{mean} \pm \text{SD}$  表达;计数资料以频数和百分率进行表达。雷珠单抗组与减量阿柏西普组间出生孕周、出生体质量、治疗时矫正胎龄差异比较采用 Mann-Whitney 检验,2 个组间玻璃体腔注射前后不同时间点眼压比较采用重复测量两因素方差分析;2 个组间计数资料(疗效)差异比较采用  $\chi^2$  检验,亚分组间计数资料样本量  $< 40$  时,评估指标差异比较采用 Fisher 精确概率法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组术眼玻璃体腔注射不同药物前后疗效比较** 至随访末期,雷珠单抗组单次玻璃体腔注射后有

效者 19 例 38 眼,有效率为 90.5% (38/42),治疗无效并再次行玻璃体腔雷珠单抗注射者 2 例 4 眼,其中 2 眼行再次注射后有效,1 眼行视网膜激光光凝术后有效,急进型后极部 ROP 1 眼治疗后 1 周进展为 5 期 ROP,发生牵拉性视网膜脱离,接受玻璃体切割术,术后后极部视网膜复位良好。减量阿柏西普组患眼单次玻璃体腔注射后有效者 15 例 30 眼,有效率为 88.2% (30/34),其中急进性后极部 ROP 患者双眼治疗后附加病变、嵴消退,治疗后 3 个月血管发育至 II 区(图 1),治疗无效或再次玻璃体注射 2 例 4 眼,其中 3 眼再次注射阿柏西普后有效,1 眼行视网膜激光光凝术后有效。2 个组术眼单次治疗有效率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.10, P = 0.75$ ) (表 2)。

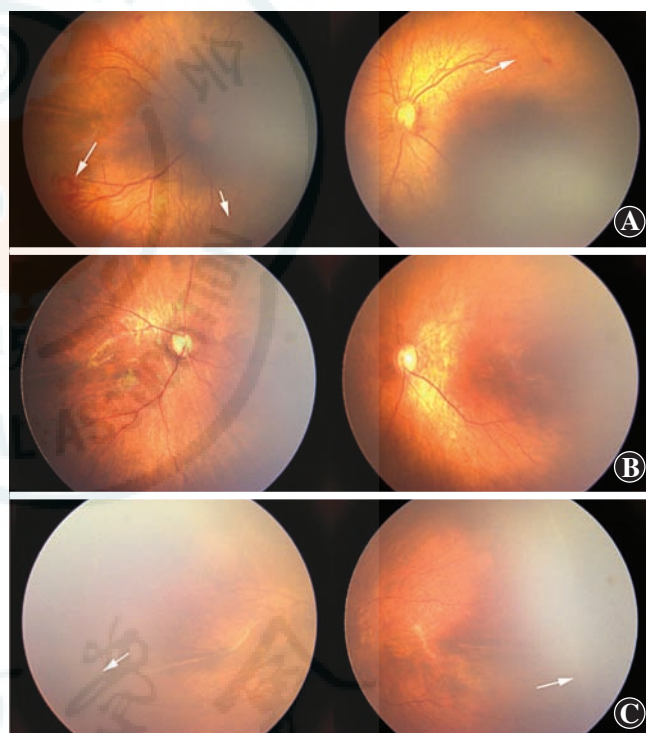


图 1 1 例 ROP 女性患儿减量阿柏西普治疗前后眼底照相 患儿出生胎龄(29+5)周,出生体质量 900 g A: 治疗前双眼急进型后极部 ROP,可见渗漏病变(箭头) B: 治疗后 4 周双眼视网膜附加病变、嵴消退 C: 治疗后 3 个月双眼视网膜血管迂曲、扩张消退,视网膜血管发育至 II 区(箭头)

**Figure 1 Fundus images of a female pediatric patient with ROP before and after attenuated-dose aflibercept treatment** The gestational age of the female pediatric patient was (29+5) weeks and the birth weight was 900 g A: Aggressive posterior retinopathy in both eyes before treatment, the lesion was observed (arrow) B: Additional retinal disease and ridge disappeared after four weeks of treatment C: The tortuous and dilated retinal blood vessels in both eyes disappeared 3 months after treatment, and the retinal blood vessels developed to zone II (arrow)

**表 2 各组术眼单次玻璃体注射不同药物后 6 个月疗效比较 (n)**  
**Table 2 Outcome comparison at 6 months after single intravitreal injection of different drugs between the two groups (n)**

组别	总眼数	有效	无效
雷珠单抗组	42	38	4
减量阿柏西普组	34	30	4
$\chi^2$ 值			0.10
P 值			0.75

( $\chi^2$  检验)  
( $\chi^2$  test)

**2.2 各组术眼玻璃体腔注射不同药物前后眼压比较**

雷珠单抗组与减量阿柏西普组术眼眼压总体比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{分组}} = 16.50, P < 0.01$ ), 其中注射后 1 min 和注射后 10 min 时雷珠单抗组术眼眼压高于减量阿柏西普组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.01$ )。玻璃体腔注射前后不同时间点术眼眼压总体比较差异有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 163.26, P < 0.05$ ), 其中雷珠单抗组和减量阿柏西普组术眼注射后 1 min 眼压均明显高于注射前、注射后 10 min 和注射后 30 min, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.01$ ), 2 个组注射后 30 min 眼压与注射前相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 3)。

**表 3 各组术眼玻璃体腔注射不同药物前后不同时间点眼压比较 (mean±SD, mmHg)**  
**Table 3 Comparison of intraocular pressure at different time points between the two groups (mean±SD, mmHg)**

组别	眼数	不同时间点眼压			
		注射前	注射后 1 min	注射后 10 min	注射后 30 min
雷珠单抗组	42	16.19±2.40 <sup>a</sup>	25.78±2.33	18.84±1.14 <sup>a</sup>	16.59±1.47 <sup>a</sup>
减量阿柏西普组	34	15.12±2.44 <sup>a</sup>	20.83±2.48 <sup>b</sup>	16.72±1.73 <sup>ab</sup>	15.68±1.80 <sup>a</sup>

注:  $F_{\text{分组}} = 16.50, P < 0.01$ ;  $F_{\text{时间}} = 163.26, P < 0.01$ ;  $F_{\text{交互作用}} = 12.82, P < 0.01$ 。与各自组内注射后 1 min 比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与各自时间点雷珠单抗组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$  (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) 1 mmHg = 0.133 kPa

Note:  $F_{\text{group}} = 16.50, P < 0.01$ ;  $F_{\text{time}} = 163.26, P < 0.01$ ;  $F_{\text{interaction}} = 12.82, P < 0.01$ 。Compared with post-injection 1 minute respectively, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; Compared with ranibizumab group at different time points <sup>b</sup> $P < 0.01$  (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) 1 mmHg = 0.133 kPa

**2.3 各组全身及眼部并发症比较**

所有患眼均完成玻璃体腔注射治疗及随访, 至末次随访所有患儿均未发现与药物或治疗方式相关的角膜水肿、晶状体混浊、眼内炎、医源性视网膜裂孔等眼部并发症, 未见患儿发生严重全身不良反应。

**3 讨论**

以往的研究表明, 激光光凝术是治疗阈值期和高危型阈值前期 ROP 的标准方法<sup>[10-11]</sup>, 但视网膜激光光凝术后会出现患眼周边视野缺损、远期屈光不正等并发症<sup>[12]</sup>, 自 BEAT-ROP 试验以来, 抗 VEGF 药物已

在治疗 ROP 方面得到广泛应用<sup>[5]</sup>。目前抗 VEGF 药物用于治疗 ROP 的常用剂量为成人剂量的 1/2<sup>[13]</sup>。然而, 34 周时婴儿的玻璃体体积、视网膜表面积均不及成人的 1/2, 眼球质量约为成人的 1/5, 对早产儿来说, 玻璃体腔注射 1/2 成人剂量患儿眼球仍难以耐受; 此外抗 VEGF 药物经玻璃体腔注射后会进入全身循环, 降低患儿血清 VEGF 水平, 而 VEGF 在大多数神经组织和器官的发育中发挥重要作用, 尤其是在新生儿中, 除了发挥促进血管形成作用外, VEGF 也是正常神经视网膜发育所必需的, 故对 ROP 患儿应尽可能寻求更低的抗 VEGF 药物有效剂量。Khodabande 等<sup>[14]</sup>研究发现, 49 眼 1 型 ROP 采用 0.25 mg/0.01 ml 贝伐单抗治疗后第 1 周附加病变和视网膜新生血管即消退, 随访至矫正胎龄 90 周时 ROP 均未见复发, 低剂量抗 VEGF 药物治疗 ROP 是有效的。雷珠单抗是一种人源化单克隆抗体 Fab 片段, 雷珠单抗和贝伐单抗在玻璃体腔注射后都能迅速进入全身循环, 雷珠单抗半衰期更短, 用药后可能比贝伐单抗更安全<sup>[15]</sup>, 但 ROP 复发率较贝伐单抗高<sup>[16]</sup>。新型抗 VEGF 药物阿柏西普是一种重组融合蛋白, 能阻断 VEGF-A、VEGF-B 和胎

盘生长因子的所有亚型, 眼内作用时间更长<sup>[17]</sup>。ROP 与其他以玻璃体 VEGF 升高为特征的新生血管性视网膜疾病不同, 主要在于患者的 VEGF 水平突然升高, 故首次应用与 VEGF 亲和力更高的药物可有效降低眼内 VEGF 水平, 尽早获得良好的视网膜解剖和功能结局<sup>[18]</sup>。Salman 等<sup>[19]</sup>于 2015 年首次证实单次注射阿柏西普治疗 ROP 高危阈值前期病变有效, 术眼可取得良好的视网膜结构、视觉质量和屈光效果。

Sukgen 等<sup>[20]</sup>研究发现, 阿柏西普治疗的单次有效率为 86.1% (62/72)。Chen 等<sup>[9]</sup>的前瞻性研究结果显示, 使用 1/2 成人剂量阿柏西普单次有效率为 88.2% (15/17)。本研究结果发现, 1/4 成人剂量阿柏西普玻璃体腔注射后 6 个月视网膜附加病变完全消退, 迂曲、扩张的血管走行正常, 嵴及视网膜前出血吸收, 视网膜血管发育至周边锯齿缘或已瘢痕化, 单次注射治疗有效率与 1/2 成人剂量注射结果相似。雷珠单抗组 1 眼治疗进展为 5 期 ROP, 可能与急进性后部型 ROP (aggressive posterior ROP, AP-ROP) 进展迅速、病变涉及 4 个象限、血管短路发生于视网膜内的特点有关, 也

可能与患儿治疗前存在脑积水、视网膜氧分压波动有关。减量阿柏西普治疗组 1 例 AP-ROP 治疗后 4 周有效, 2 例 AP-ROP 治疗结局的差异可能与是否并发全身疾病有关(减量阿柏西普组患儿未并发全身疾病)。Sukgen 等<sup>[20]</sup>研究表明, 雷珠单抗和阿柏西普治疗 ROP 后复发时间具有差异, 可能与阿柏西普具有更长的眼内作用时间有关, 但本研究结果未发现二者的差异, 可能与样本量较小或与阿柏西普用药剂量较小有关。研究表明, 即使不存在先天性青光眼, 早产儿眼压仍高于足月儿<sup>[21]</sup>, Du 等<sup>[22]</sup>研究发现降低小鼠视网膜缺血模型眼压可增加视网膜血管密度, 恢复大部分细胞结构。本研究结果表明, 1/4 成人剂量的阿柏西普玻璃体腔注射后 10 min 和 30 min 眼压较 1/2 成人剂量雷珠单抗低, 血压相同时, 正常范围内稍低的眼压有利于增加眼内灌注<sup>[23]</sup>, 故 1/4 成人剂量的阿柏西普治疗后可能更有利于眼内灌注。

本研究结果表明, 减量阿柏西普玻璃体腔注射治疗 ROP 短期是安全有效的, 采用 1/4 成人剂量阿柏西普治疗 ROP 与 1/2 成人剂量雷珠单抗玻璃体腔注射疗效无明显差异且对眼压的波动影响更小, 低剂量的阿柏西普玻璃体腔注射可能降低抗 VEGF 药物对早产儿全身发育的影响。本研究的局限性在于纳入的样本量较小, 术后随访时间较短, 药物对眼部及全身的长期影响仍待观察, 我们仍需继续观察阿柏西普玻璃体腔注射后对早产儿生长发育的影响, 也有待进一步开展大样本、前瞻性、长期的随访研究以分析各类抗 VEGF 药物在 ROP 治疗中的长期疗效及安全性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 纪鹏, 郑华宾. 滨州地区早产儿眼病筛查及随访分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(11): 877-878. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 11. 012.
- [2] Penn JS, Madan A, Caldwell RB, et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease[J]. Prog Retin Eye Res, 2008, 27(4): 331-371. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2008. 05. 001.
- [3] Alon T, Hemo I, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity[J]. Nat Med, 1995, 1(10): 1024-1028. DOI: 10. 1038/nm1095-1024.
- [4] Bai Y, Ma JX, Guo J, et al. Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization[J]. J Pathol, 2009, 219(4): 446-454. DOI: 10. 1002/path. 2611.
- [5] 方思文, 马翔. 早产儿视网膜病变的治疗[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(1): 77-80. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 01. 016.  
Fang SW, Ma X. Treatment on retinopathy of prematurity[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(1): 77-80. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 01. 016.
- [6] Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, et al. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 62: 77-119. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2017. 09. 002.
- [7] Wang SD, Zhang GM. Shenzhen Screening for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a Meta-analysis[J]. Int J Ophthalmol, 2020, 13(5): 806-815. DOI: 10. 18240/ijo. 2020. 05. 17.
- [8] 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[J]. Lancet, 2019, 394(10208): 1551-1559. DOI: 10. 1016/S0140-6736(19)31344-3.
- [9] Chen YT, Liu L, Lai CC, et al. Anatomical and functional results of intravitreal aflibercept monotherapy for type 1 retinopathy of prematurity: one-year outcomes[J]. Retina, 2020, 40(12): 2366-2372. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000002754.
- [10] Fierson WM. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity [J/OL]. Pediatrics, 2018, 142(6): e20183061 [2020-05-25]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/30478242/. DOI: 10. 1542/peds. 2018-3810.
- [11] 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)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(12): 933-935. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2014. 12. 017.
- [12] Yang CS, Wang AG, Sung CS, et al. Long-term visual outcomes of laser-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years[J]. Eye (Lond), 2010, 24: 14-20. DOI: 10. 1038/eye. 2009. 63.
- [13] 万文萃, 刘宇莹, 尹向可, 等. 玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物治疗急性后部型早产儿视网膜病变[J]. 眼科新进展, 2015, 35(6): 554-557. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2015. 0150.  
Wan WC, Liu YY, Yin XK, et al. Intravitreal injection of ranibizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2015, 35(6): 554-557. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2015. 0150.
- [14] Khodabande A, Niyousha MR, Roohipoor R. A lower dose of intravitreal bevacizumab effectively treats retinopathy of prematurity[J]. J AAPOS, 2016, 20(6): 490-492. DOI: 10. 1016/j. jaapos. 2016. 09. 012.
- [15] Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD[J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98(12): 1636-1641. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2014-305252.
- [16] Arámbulo O, Dib G, Iturralde J, et al. Analysis of the recurrence of plus disease after intravitreal ranibizumab as a primary monotherapy for severe retinopathy of prematurity[J]. Ophthalmol Retina, 2018, 2(8): 858-863. DOI: 10. 1016/j. oret. 2017. 11. 012.
- [17] Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2012, 119(12): 2537-2548. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2012. 09. 006.
- [18] Lyu J, Zhang Q, Chen C, et al. Ranibizumab injection and laser photocoagulation to treat type 1 retinopathy of prematurity after 40 weeks post menstrual age: a retrospective case series study [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2019, 19(1): 60 [2020-03-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/30808338/. DOI: 10. 1186/s12886-019-1067-4.
- [19] Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity[J]. Ophthalmic Res, 2015, 53(1): 15-20.

DOI:10.1159/000364809.

[20] Sukgen EA, Koçluk Y. Comparison of clinical outcomes of intravitreal ranibizumab and aflibercept treatment for retinopathy of prematurity [J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(1): 49-55. DOI: 10.1007/s00417-018-4168-5.

[21] Karahan E, Zengin MO, Tuncer I, et al. Correlation of intraocular pressure with central corneal thickness in premature and full-term newborns [J]. Eur J Ophthalmol, 2015, 25(1): 14-17. DOI: 10.5301/ejo.5000494.

[22] Du R, Wang X, Shen K, et al. Decreasing intraocular pressure

significantly improves retinal vessel density, cytoarchitecture and visual function in rodent oxygen induced retinopathy [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(2): 290-300. DOI: 10.1007/s11427-018-9559-x.

[23] Ricci B. Intraocular pressure in premature babies in the first month of life [J]. J AAPOS, 1999, 3(2): 125-127. DOI: 10.1016/s1091-8531(99)70083-2.

(收稿日期:2020-07-05 修回日期:2020-12-11)

(本文编辑:张宇)

· 病例报告 ·

侵犯骨质的特发性眼眶炎性假瘤诊疗一例

白惠玲<sup>1</sup> 马建民<sup>1</sup> 刘勤<sup>2</sup> 马建军<sup>2</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室; <sup>2</sup>甘肃省人民医院眼科 730000  
白惠玲, 进修医师, 现在甘肃省人民医院眼科 730000

通信作者: 马建民, Email: jmama@sina.com

基金项目: 北京市医院管理中心“登峰”计划项目 (DFL20190201)

Diagnosis and treatment of idiopathic orbital inflammatory pseudotumor that damages bone: a case report

Bai Huiling<sup>1</sup>, Ma Jianmin<sup>1</sup>, Liu Qin<sup>2</sup>, Ma Jianjun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China

Bai Huiling is working at Department of Ophthalmology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Ma Jianmin, Email: jmama@sina.com

Fund program: Beijing Hospital Management Center "Mountain Peak" Project (DFL20190201)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190701-00283

患者,女,48岁,蒙古族,因右眼内眦部红肿半年、发现泪囊区肿物3个月于2019年6月至北京同仁医院就诊。自述有高血压、高血脂病史7年。患者全身淋巴结无肿大,胸部X线摄片及腹部B型超声检查未见明显异常。眼部检查:右眼泪囊区可触及约10 mm×8 mm肿物(图1),质硬,活动度差,边界欠清晰,无压痛。泪道冲洗右侧上冲上返,下冲下返;眼眶CT扫描示右侧泪囊区占位性病变,眼眶内下壁骨质破坏(图2);眼眶MRI扫描示右侧眼眶泪囊及鼻泪管区可见不规则形肿块,边界清晰,前后径约27.2 mm,左右径约15.6 mm,上下径约26.6 mm,病变与脑灰质相比T1WI呈等、低信号,T2WI呈等、低信号,信号不均匀,DWI呈等、低信号,ADC图呈低信号,增强后病变明显均匀强化,动态强化曲线呈平台型;病变累及右侧内直肌、下斜肌、下直肌及下眼睑,右侧眼球受压前移,右侧眼眶泪囊及鼻泪管区占位性病变累及周围骨质、眼外肌及下眼睑,泪囊区恶性肿瘤可能性大(图3)。入院诊断:右眼泪囊区肿物(性质待查)。经患者同意全身麻醉

下行右侧眶内肿物切除术,术中见肿物累及泪囊区、鼻泪管及眶内鼻侧组织,眶内下骨壁骨质有破坏。组织病理学检查示致密纤维结缔组织慢性炎症,伴纤维化及灶状淋巴细胞和浆细胞聚集浸润(图4);免疫组织化学染色示ALK(-)、Bcl-2(+), CD138(-)、CD20(+), CD21(FDC网+), CD3(+), CD34(血

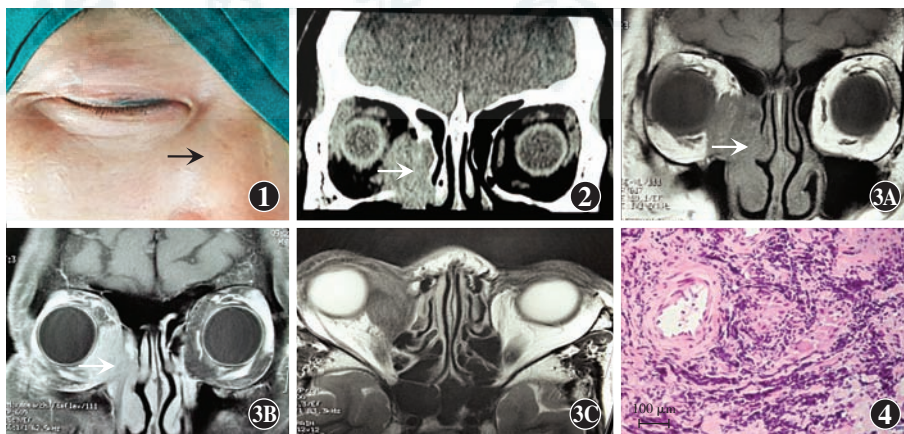


图1 患者右眼眼部外观 可见右侧泪囊区隆起(箭头) 图2 眼部CT像 可见右侧泪囊区占位,眼眶内下壁骨质破坏(箭头) 图3 眼部MRI像 右侧泪囊区及鼻泪管区不规则形肿块,累及右侧内直肌、下斜肌、下直肌及下眼睑(箭头) 图4 右眼泪囊区肿物组织病理学检查(HE×200, 标尺=100 μm) 可见致密纤维结缔组织,伴纤维化及灶状淋巴细胞和浆细胞聚集