

抗 VEGF 药物玻璃体内注射治疗对早产儿视网膜病变神经系统发育的影响

田娅¹ 综述 张福燕¹ 张国明² 审校

¹贵州医科大学临床医学院, 贵阳 550004; ²深圳市眼科医院 深圳市眼病防治研究所 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳大学眼视光学院, 深圳 518040

通信作者: 张福燕, Email: simmonqiu1996@163.com; 张国明, Email: zhang-guoming@163.com

【摘要】 早产儿视网膜病变(ROP)是以视网膜血管异常增生为主要病理特征的儿童致盲眼病。血管内皮生长因子(VEGF)是一种特异性刺激血管内皮细胞增生及新生血管形成的生长因子。早产儿视网膜局部缺血、缺氧环境促使眼内 VEGF 表达代偿性升高,进而诱导视网膜血管病理性生长。玻璃体内注射抗 VEGF 药物可抑制眼内 VEGF 的生物活性,从而延缓视网膜新生血管形成,可有效治疗 ROP。然而,ROP 患者常伴有血-视网膜屏障损伤,导致视网膜微环境稳态失衡,抗 VEGF 药物易透过血-视网膜屏障及血-脑屏障进入全身血液循环,可能导致 ROP 患儿神经系统发育异常。目前抗 VEGF 药物玻璃体内注射是否影响患儿神经系统发育仍是眼科研究的热点。本文就 VEGF 在 ROP 发病机制和神经发育中的作用以及抗 VEGF 药物玻璃体内注射对 ROP 患儿神经系统发育的影响进行综述,以期为临床合理、安全应用抗 VEGF 药物提供依据。

【关键词】 早产儿视网膜病变; 血管内皮生长因子; 血-脑屏障; 神经系统

基金项目: 深圳市医学重点学科建设经费资助项目(SZXK038); 深港联合资助项目(A类)(SGDX20190920110403741)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200731-00548

Effect of anti-VEGF intravitreal injections on the development of nervous system in retinopathy of prematurity

Tian Ya¹, Zhang Fuyan¹, Zhang Guoming²

¹School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; ²Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Eye Institute, Shenzhen Eye Hospital affiliated to Jinan University, School of Optometry, Shenzhen University, Shenzhen 518040, China

Corresponding author: Zhang Fuyan, Email: simmonqiu1996@163.com; Zhang Guoming, Email: zhang-guoming@163.com

[Abstract] Retinopathy of prematurity (ROP) is a blinding eye disease characterized by abnormal proliferation of retinal blood vessels in children. Vascular endothelial growth factor (VEGF) can specifically stimulate retinal vascular endothelial cell proliferation and neovascularization. Retinal ischemia and hypoxia in preterm infants promote the compensatory increase of intraocular VEGF expression, and then induce the pathological growth of retinal vessels. The intravitreal injection of anti-VEGF drugs provides a new therapeutic way for ROP by inhibiting the biological activity of VEGF and delaying retinal neovascularization. However, the blood-retina barrier of children with ROP is likely to be destructed, which can cause the imbalanced homeostasis of the retinal microenvironment. The anti-VEGF drugs can cause irreversible damage to nerve cells through the blood-retina barrier and blood-brain barrier, which affects the development of the nervous system in children with ROP. At present, whether anti-VEGF drugs result in the abnormal development and functional changes of nervous system in premature infants remains unknown and attracts much attention. In this paper, the role of VEGF in the pathogenesis of ROP and neurodevelopment, as well as the effects of anti-VEGF drug intravitreal injections on the neurological development of children with ROP were reviewed to provide the clinical basis for the rational and safe application of anti-VEGF drugs.

[Key words] Retinopathy of prematurity; Vascular endothelial growth factor; Blood-brain barrier; Nervous system

Fund program: Shenzhen Key Medical Discipline Construction Fund (SZXK038); Shenzhen-Hong Kong Co-financing Project (Category A) (SGDX2019 0920110403741)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200731-00548

随着早产、低出生体质量儿成活率的提高,早产儿眼部并发症也随之增多。早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是由于多种因素导致未成熟视网膜血管闭塞、新生血管异常增生,进而破坏血-视网膜屏障的新生儿眼病,占儿童致盲原因的6%~18%^[1]。目前,视网膜激光光凝术仍是ROP的一线治疗方案,其利用激光的热凝破坏效应促使视网膜的异常新生血管瘢痕化,从而实现治疗ROP的目的^[2]。然而,激光光凝治疗可破坏视网膜结构,导致患儿周边视野缺损并增加其近视的风险。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种特异性刺激血管内皮细胞增生及新生血管形成的生长因子,靶向抑制其生物活性可有效延缓ROP患儿新生血管形成所导致的视力损害^[3-4]。抗VEGF药物,如贝伐单抗和雷珠单抗具有稳定性高、靶向性强、穿透性强、阻断活性显著等特点。随着VEGF在病理性新生血管形成中的重要性越来越明确,抗VEGF药物的应用为眼科新生血管性疾病的治疗提供了新的选择。玻璃体内注射抗VEGF药物已逐渐被应用于ROP临床治疗并取得良好的效果,但ROP易伴随血-视网膜屏障、血-脑屏障破坏以及视网膜微环境改变,致使眼内抗VEGF药物进入全身循环,有损伤神经细胞的可能性^[5]。本文就玻璃体内注射抗VEGF药物对ROP患儿神经系统发育的影响进行综述,以期临床医生合理、安全应用抗VEGF药物治疗ROP提供参考。

1 VEGF在ROP发病中的作用

ROP是以未发育成熟的视网膜血管异常增生为主要病理特征的致盲眼病,其具体发病机制目前尚未完全阐明^[6]。目前认为早产儿视网膜血管微环境中氧浓度改变而诱导的VEGF表达异常成为促使ROP发生和发展的关键环节。早产儿早期视网膜暴露于相对高氧环境中,抑制缺氧诱导因子1的表达,导致大量氧自由基释放并诱发脂质过氧化反应,进而导致视网膜神经节细胞核膜溶解和VEGF产生受阻,使得正常发育的视网膜血管停止向周边视网膜生长发育,后期未完全血管化的视网膜处于病理性缺血缺氧状态,刺激大量VEGF释放,导致视网膜病理性新生血管形成^[7]。VEGF是一类广泛存在于机体各组织器官的同源二聚体糖蛋白,相对分子质量为36 000~45 000,家族成员包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D及胎盘生长因子,并已证实VEGF-A参与ROP的病理过程^[8]。Ashton等^[9]通过建立经典的氧诱导视网膜病变(oxygen induced retinopathy, OIR)动物模型成功模拟了ROP的病理形成过程,为ROP等视网膜血管病变的研究提供了理论基础。Ramshekar等^[10]在OIR模型中发现VEGF-A与VEGF受体2结合,通过受体胞内结构域酪氨酸残基的自磷酸化诱导受体同型二聚或异源二聚和活化激发其生物功能,从而影响生理性和病理性视网膜血管生成以及视网膜结构。下调VEGF表达可改善OIR小

鼠模型视网膜病理性新生血管的形态^[11]。因此,视网膜血管中VEGF稳态是早产儿视网膜血管保持正常发育的关键因素。而VEGF在诱导视网膜新生血管生成中的关键作用则促使研究人员探索抗VEGF药物在ROP管理中的作用。玻璃体内注射抗VEGF药物,如贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普,可阻止或减少病理性视网膜新生血管的生成,目前已成为治疗ROP的常用药物^[12-13]。

2 VEGF在神经生长发育中的作用

已有研究证实,VEGF可通过激活VEGF受体2及Src激酶改变缝隙连接蛋白43的磷酸化,进而透过血-脑屏障的基底膜进入中枢神经系统进行神经血管重塑,发挥神经元的发育、再生和营养保护等广泛调节作用^[14-15]。在缺氧状态下,机体神经组织中VEGF表达代偿性升高,可与VEGF受体2结合并抑制谷氨酸超载触发的钙离子内流以及高电压激活的钙离子电流,减少缺氧诱导的神经细胞的凋亡,从而保护神经组织^[16-17]。Fröger等^[18]在体外成年大鼠视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)培养液中检测到VEGF表达,VEGF通过RGCs以自分泌方式产生并激活VEGF受体1和VEGF受体2后对RGCs发挥神经保护作用。同时,VEGF抑制剂可抑制RGCs自分泌VEGF,促使青光眼伴年龄相关性黄斑变性或糖尿病黄斑水肿患者的RGCs轴突纤维层明显变薄,导致RGCs进一步损伤。因此推测VEGF是一种视网膜神经元保护性依赖因子,在视网膜局部缺血损伤的适应性反应中起到关键的神经保护作用。VEGF-B是一种具有高度生物活性的神经保护因子,可通过与VEGF受体1和神经毡蛋白1(neuropilin-1, NRP-1)结合提高各类神经元的活力,起到保护神经元的作用^[19]。重组VEGF-B通过VEGF-B/VEGF受体1信号可抑制VEGF-B缺陷小鼠角膜上皮组织中相关凋亡蛋白,如B细胞淋巴瘤因子2(B-cell lymphoma factor-2, Bcl-2)的表达,减少神经细胞凋亡并促进神经细胞再生和神经功能的修复,推测VEGF-B对神经组织生长发育具有积极作用^[20-21]。VEGF还可通过VEGF受体2/磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/丝氨酸苏氨酸激酶(serine threonine kinase, Akt)信号通路激活Akt,使得核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)上调细胞凋亡抑制蛋白1(cellular-inhibitor of apoptosis-1, c-IAP-1)、c-IAP-2和X连锁凋亡抑制蛋白等凋亡蛋白抑制因子,进而发挥神经保护作用^[22]。林霞^[23]建立体外大鼠皮质神经细胞缺氧缺糖再灌注损伤模型,发现VEGF受体2抑制剂SU1498可通过竞争性拮抗VEGF164与其受体结合促进皮质神经细胞凋亡相关蛋白Bcl-2和Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达,抑制神经细胞活力,从而抑制VEGF对神经细胞的保护作用。

综上,VEGF是一种血管源性神经保护因子,在神经系统中

通过抑制细胞凋亡、促进神经再生、应激等多种途径发挥促进神经元分化和修复受损神经元的作用。抑制 VEGF 的活性会降低 VEGF 的神经保护作用,对神经系统的生长发育产生较大影响。玻璃体内注射抗 VEGF 药物后是否会导致神经细胞凋亡进而造成 ROP 患儿神经系统发育异常仍亟待明确。

3 玻璃体内注射抗 VEGF 药物对 ROP 患儿神经系统发育的影响

研究发现,玻璃体内注射抗 VEGF 药物后全身的血清 VEGF 浓度降低,可能会产生全身不良反应^[24-25]。婴幼儿神经系统处于快速发育期,易受外界不良因素干扰,主要表现为运动、语言、认知等方面改变,严重者可能出现脑损伤和智力低下等神经发育障碍^[26]。考虑到早产、低出生体质量儿心脏、肺脏、肾脏、脑等器官功能尚未发育成熟,器官内源性 VEGF 分泌不足易引起神经系统发育障碍等全身不良事件发生。外源性抗 VEGF 药物的应用可能会进一步降低器官内源性 VEGF 储备能力,使机体处于 VEGF 分泌匮乏的状态,从而可能导致神经损害^[27]。根据抗 VEGF 药物作用靶点不同,雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普用于治疗 ROP 的疗效虽已得到证实,但对眼及全身发育的影响、药物安全性等问题仍存在争议。已有大量关于玻璃体内注射贝伐单抗 (intravitreal injection of bevacizumab, IVB) 治疗 ROP 后患儿神经发育结果的研究。Morin 等^[28]通过回顾性分析 27 例接受 IVB 和 98 例接受视网膜激光光凝治疗的 ROP 患儿发现,与视网膜激光光凝组相比,IVB 组在平均矫正胎龄 18 个月时精细运动方面得分有所降低,差异有统计学意义,发生严重神经发育障碍 (Bayley 评分 < 70、严重脑瘫、需要使用助听器或双眼盲) 的概率升高 3.1 倍,但 2 个组在认知和语言方面得分均无明显差异。Natarajan 等^[29]的多中心回顾性研究表明,出生胎龄 < 27 周的 ROP 患儿接受 IVB 治疗后有较高的死亡率和较差的儿童早期认知能力。最近,Arina 等^[30]通过回顾性研究发现 IVB 治疗 I 型 ROP 可能会增加早产儿人际关系、社交或语言能力方面发育障碍的风险,并建议对行 IVB 治疗的 ROP 患儿神经发育情况进行长期随访。Chou 等^[31]在单中心的前瞻性队列研究中将 186 例早产儿根据病史不同分为无 ROP 早产儿组、ROP 无需治疗组、IVB 单次治疗组、IVB 联合视网膜激光光凝治疗组和视网膜激光光凝单次治疗组,对 101 例早产儿的神经评估结果进行分析发现,各组在 4.5~4.9 岁和 6.1~7.0 岁时的总智商 (full-scale intelligence quotient, FSIQ) 分数相似,差异无统计学意义;IVB 联合视网膜激光光凝治疗组在 4.5~4.9 岁时表现出较高的严重神经发育障碍发生率 (FSIQ < 70),差异有统计学意义,而在 6.1~7.0 岁时各组间严重神经发育障碍发生率的差异无统计学意义。然而,Lien 等^[32]对 33 例接受视网膜激光光凝、12 例接受 IVB 以及 16 例接受 IVB 联合视网膜激光光凝治疗的 I 型 ROP 患儿平均随访 2 年后发现,各组患儿神经发育包括语言技能、解决问题能力、记忆力和模仿能力以及粗大和精细运动技能评分均无明显差异。Fan 等^[33]对 38 例接受 IVB 治疗的 I 型 ROP 以及 31 例无需治疗的退行性 ROP 患儿进行前瞻性队列

研究发现,2 个组患儿平均年龄 1.5 岁时 Bayley 评分、屈光状态以及视力均无明显差异。Chang 等^[34]的回顾性队列研究结果也显示,接受 IVB 治疗的 ROP 患儿与未治疗的退行性 ROP 患儿在矫正胎龄 6 个月和 2 年时的体质量、认知、语言和运动综合评分均无明显差异。因此,玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗 ROP 后是否会对患儿神经系统发育造成影响,临床上仍具有较大争论。

目前,玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗 ROP 的研究多为短期随访观察形式,且早产儿作为特殊群体,ROP 患儿出生胎龄、出生体质量、病情严重程度、镇静麻醉均可影响神经发育结果^[35],因此难以发现神经发育障碍与抗 VEGF 药物治疗之间的独立联系。同时,关于抗 VEGF 药物的选择、注射剂量及次数是否影响 ROP 患儿神经发育也值得关注。尽管目前较缺乏前瞻性长期的大样本研究,但已有研究表明单次玻璃体内注射阿柏西普 0.012 5 ml/0.5 mg 或玻璃体内注射雷珠单抗 (intravitreal injection of ranibizumab, IVR) 0.025 ml/0.25 mg 治疗 ROP 后,所有患儿在治疗后 1、2、4 周及 2、3、6 个月均未观察到与药物或治疗方式有关的眼部及全身严重不良反应^[36]。我们前期的一项多中心前瞻性随机对照试验表明,玻璃体内注射康柏西普 0.25 mg/0.025 ml、IVR 0.25 mg/0.025 ml 治疗 ROP,在术后 6 个月的随访中未观察到与注射相关的全身并发症^[37]。RAINBOW 试验表明,IVR 0.2 mg 治疗 ROP 后 2 年内未发生与干预相关的不良事件,患儿的视觉质量恢复较理想^[38]。同时 2021 年《早产儿视网膜病变的抗 VEGF 疗法临床指南》结合 RAINBOW 试验后也推荐使用该剂量^[39]。该指南还指出,考虑到 ROP 患儿全身安全性问题,复发病例可联合视网膜激光光凝或应间隔 1 个月以上再次接受 IVR 治疗,且对接受玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗的患儿应进行长期随访。

4 小结

玻璃体内注射抗 VEGF 药物是预防和治疗 ROP 视力丧失的有效方法之一,但其是否会造成 ROP 患儿神经系统发育异常目前尚无定论,仍需通过更大样本量和更长随访时间的前瞻性、随机对照的动物和临床试验来明确抗 VEGF 药物对 ROP 患儿神经系统发育产生的影响和潜在风险,并探讨治疗 ROP 的合适的抗 VEGF 药物及剂量,为后期临床上安全、有效地应用抗 VEGF 药物治疗 ROP 及相关眼病提供理论依据和科学指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 田娅:参与资料收集分析、论文撰写;张福燕、张国明:参与选题、文章修改及定稿

参考文献

- [1] Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An update on retinopathy of prematurity (ROP) [J]. Indian J Pediatr, 2017, 84 (12): 930-936. DOI: 10.1007/s12098-017-2404-3.
- [2] 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 [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121 (12): 1684-1694. DOI: 10.1001/archophth.121.12.1684.

- [3] 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 [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124 (5) : 619 - 633. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 12. 025.
- [4] Krohne TU, Müller A, Larsen PP, et al. Long-term effects of anti-VEGF therapy for retinopathy of prematurity [J]. *Ophthalmologie*, 2018, 115 (6) : 464 - 468. DOI: 10. 1007/s00347-018-0700-6.
- [5] Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (7) : 603 - 615. DOI: 10. 1056/NEJMoa1007374.
- [6] Hellström A, Smith LE, Damman O. Retinopathy of prematurity [J]. *Lancet*, 2013, 382 (9902) : 1445 - 1457. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (13) 60178-6.
- [7] Babaei H, Alibabrdel M, Asadian S, et al. Increased circulation mobilization of endothelial progenitor cells in preterm infants with retinopathy of prematurity [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (8) : 6575 - 6583. DOI: 10. 1002/jcb. 26777.
- [8] Goswami B, Goyal M, Beri S, et al. Role of serum levels of vascular endothelial growth factor and its receptor in retinopathy of prematurity [J/OL]. *Iran J Pediatr*, 2015, 25 (4) : e2373 [2021 - 03 - 16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26396701>. DOI: 10. 5812/ijp. 2373.
- [9] Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia [J]. *Br J Ophthalmol*, 1954, 38 (7) : 397 - 432. DOI: 10. 1136/bjo. 38. 7. 397.
- [10] Ramshekar A, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor signaling in models of oxygen-induced retinopathy: insights into mechanisms of pathology in retinopathy of prematurity [J/OL]. *Front Pediatr*, 2021, 9 : 796143 [2022 - 02 - 06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34956992>. DOI: 10. 3389/fped. 2021. 796143.
- [11] 彭芬, 李翠洁, 吴素英, 等. 三七总皂苷通过长链非编码 RNA 对氧诱导视网膜病变小鼠新生血管的抑制作用 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2019, 40 (4) : 529 - 533. DOI: 10. 14188/j. 1671-8852. 2018. 1232.
- Peng F, Li CJ, Wu SY, et al. Panax notoginseng saponins inhibits neo-vascularization of oxygen-induced neonatal retinopathy mouse by lncRNAs [J]. *Med J Wuhan Univ*, 2019, 40 (4) : 529 - 533. DOI: 10. 14188/j. 1671-8852. 2018. 1232.
- [12] Sukgen EA, Söker G, Koçluk Y, et al. Effect of intravitreal aflibercept on central retinal arterial blood flow in type 1 retinopathy of prematurity [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27 (6) : 751 - 755. DOI: 10. 5301/ejo. 5000938.
- [13] Cheng Y, Meng Q, Linghu D, et al. A lower dose of intravitreal conbercept effectively treats retinopathy of prematurity [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 10732 [2021 - 04 - 20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30013230>. DOI: 10. 1038/s41598-018-28987-6.
- [14] Wittko-Schneider IM, Schneider FT, Plate KH. Brain homeostasis: VEGF receptor 1 and 2—two unequal brothers in mind [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70 (10) : 1705 - 1725. DOI: 10. 1007/s00018-013-1279-3.
- [15] Ureña-Guerrero ME, Castañeda-Cabral JL, Rivera-Cervantes MC, et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of Epo and VEGF: perspectives for new therapeutic approaches to neurological diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26 (12) : 1263 - 1276. DOI: 10. 2174/1381612826666200114104342.
- [16] Ma YY, Li KY, Wang JJ, et al. Vascular endothelial growth factor acutely reduces calcium influx via inhibition of the Ca²⁺ channels in rat hippocampal neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87 (2) : 393 - 402. DOI: 10. 1002/jnr. 21859.
- [17] Zechariah A, ElAli A, Doepfner TR, et al. Vascular endothelial growth factor promotes pericyte coverage of brain capillaries, improves cerebral blood flow during subsequent focal cerebral ischemia, and preserves the metabolic penumbra [J]. *Stroke*, 2013, 44 (6) : 1690 - 1697. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 111. 000240.
- [18] Froger N, Matonti F, Roubéix C, et al. VEGF is an autocrine/paracrine neuroprotective factor for injured retinal ganglion neurons [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 12409 [2021 - 04 - 25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32710087>. DOI: 10. 1038/s41598-020-68488-z.
- [19] Parker MW, Guo HF, Li X, et al. Function of members of the neuropilin family as essential pleiotropic cell surface receptors [J]. *Biochemistry*, 2012, 51 (47) : 9437 - 9446. DOI: 10. 1021/bi3012143.
- [20] Guaiquil VH, Pan Z, Karagianni N, et al. VEGF-B selectively regenerates injured peripheral neurons and restores sensory and trophic functions [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (48) : 17272 - 17277 [2021 - 05 - 01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25404333>. DOI: 10. 1073/pnas. 1407227111.
- [21] Jean LeBlanc N, Guruswamy R, ElAli A. Vascular endothelial growth factor isoform-B stimulates neurovascular repair after ischemic stroke by promoting the function of pericytes via vascular endothelial growth factor receptor-1 [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55 (5) : 3611 - 3626. DOI: 10. 1007/s12035-017-0478-6.
- [22] 汤加, 陈有信. 血管内皮生长因子的神经保护作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38 (1) : 64 - 67. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 01. 013.
- Tang J, Chen YX. Neuroprotective effect of vascular endothelial growth factor [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38 (1) : 64 - 67. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 01. 013.
- [23] 林霞. 血管内皮生长因子对神经细胞的保护作用及机制 [J]. *实用医学杂志*, 2008, 24 (14) : 2378 - 2380. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2008. 14. 007.
- Lin X. The protective effect and mechanism of vascular endothelial growth factor on nerve cells [J]. *J Prac Med*, 2008, 24 (14) : 2378 - 2380. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2008. 14. 007.
- [24] Wu WC, Lien R, Liao PJ, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133 (4) : 391 - 397. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2014. 5373.
- [25] Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153 (2) : 327 - 333. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2011. 07. 005.
- [26] Chan SH, Johnson MJ, Leaf AA, et al. Nutrition and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a systematic review [J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105 (6) : 587 - 599. DOI: 10. 1111/apa. 13344.
- [27] Hård AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment—a review [J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100 (12) : 1523 - 1527. DOI: 10. 1111/j. 1651-2227. 2011. 02445. x.
- [28] Morin J, Luu TM, Superstein R, et al. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity [J/OL]. *Pediatrics*, 2016, 137 (4) : e20153218 [2021 - 05 - 10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27244705>. DOI: 10. 1542/peds. 2015-3218.
- [29] Natarajan G, Shankaran S, Nolen TL, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants with retinopathy of prematurity by treatment [J/OL]. *Pediatrics*, 2019, 144 (2) : e20183537 [2021 - 05 - 10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31337693>. DOI: 10. 1542/peds. 2018-3537.
- [30] Arima M, Akiyama M, Fujiwara K, et al. Neurodevelopmental outcomes following intravitreal bevacizumab injection in Japanese preterm infants with type 1 retinopathy of prematurity [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15 (3) : e0230678 [2021 - 05 - 16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32196539>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0230678.
- [31] Chou HD, Shih CP, Huang YS, et al. Cognitive outcomes following

- intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: 4-to 6-year outcomes in a prospective cohort [J]. *Am J Ophthalmol*, 2022, 234 : 59-70. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2021. 06. 034.
- [32] Lien R, Yu MH, Hsu KH, et al. Neurodevelopmental outcomes in infants with retinopathy of prematurity and bevacizumab treatment [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (1) : e0148019 [2021-05-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26815000>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0148019.
- [33] Fan YY, Huang YS, Huang CY, et al. Neurodevelopmental outcomes after intravitreal bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity: a prospective case-control study [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126 (11) : 1567-1577. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2019. 03. 048.
- [34] Chang YS, Chen YT, Lai TT, et al. Involution of retinopathy of prematurity and neurodevelopmental outcomes after intravitreal bevacizumab treatment [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14 (10) : e0223972 [2021-05-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31618256>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0223972.
- [35] Allred EN, Capone A Jr, Fraioli A, et al. Retinopathy of prematurity and brain damage in the very preterm newborn [J]. *J AAPOS*, 2014, 18 (3) : 241-247. DOI: 10. 1016/j. jaapos. 2014. 01. 014.
- [36] 龙洋, 万伟伟, 刘宏卓, 等. 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 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39 (1) : 47-52. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200705-00477.
- Long Y, Wan WW, Liu HZ, et al. Effect of attenuated-dose aflibercept intravitreal injection on retinopathy of prematurity [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39 (1) : 47-52. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200705-00477.
- [37] Wu Z, Zhao J, Lam W, et al. Comparison of clinical outcomes of conbercept versus ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity: a multicenter prospective randomised controlled trial [J/OL]. *Br J Ophthalmol*, 2021 (2021-02-26) [2021-06-26]. [http://dx.doi.org/10. 1136/bjophthalmol-2020-318026](http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318026). [published online ahead of print].
- [38] Marlow N, Stahl A, Lepore D, et al. 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study) : prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5 (10) : 698-707. DOI: 10. 1016/S2352-4642 (21) 00195-4.
- [39] 杨小元, 蔡瑜婷, 李芸. 日本眼科学会《早产儿视网膜病变的抗 VEGF 疗法临床指南》解读 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39 (11) : 1003-1009. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20210520-00313.
- Yang XY, Cai YT, Li Y. Interpretation of *Clinical Guideline for Anti-vascular Endothelial Growth Factor Therapy of Retinopathy of Prematurity* by Japanese Ophthalmological Society [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39 (11) : 1003-1009. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20210520-00313.

(收稿日期:2021-07-06 修回日期:2022-02-07)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再评的稿件,如 2 个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知能进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者,视作自行撤稿。

本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范,如发生下列情况本刊将予以撤稿处理:(1)编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误,以致于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)未被允许的重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后,本刊编辑部将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明,刊登前编辑部和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放,以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

(本刊编辑部)