

不同剂量抗血管内皮生长因子药物治疗 ROP 的研究进展

蒋可可 综述 张杰 审校

潍坊眼科医院 国家临床重点专科 正大光明眼科集团, 潍坊 261041

通信作者: 张杰, Email: 15963688601@126.com

【摘要】 随着对血管内皮生长因子(VEGF)在早产儿视网膜病变(ROP)发病机制中作用的研究不断深入。国内外陆续开展了各种抗 VEGF 药物 1/2 成人剂量玻璃体腔注射治疗 ROP 试验并初步取得显著疗效。然而,进一步的研究表明抗 VEGF 药物可以通过玻璃体腔进入全身血液循环,暂时降低患儿的血清 VEGF 水平,从而给处于快速生长发育期的早产儿带来潜在的全身不良反应。目前,国内外专家开始重点关注 1/2 成人剂量治疗 ROP 的全身不良反应风险,并相继开展了各种低剂量抗 VEGF 药物治疗 ROP 的相关研究。目前,大部分研究为小样本回顾性研究,缺乏大样本多中心的前瞻性研究,各剂量抗 VEGF 药物治疗 ROP 均属探索阶段。本文就各剂量抗 VEGF 药物治疗 ROP 的疗效及问题进行综述,为 ROP 的治疗提供参考。

【关键词】 早产儿视网膜病变; 血管内皮生长因子; 血管生成抑制剂; 剂量; 治疗效果

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH411)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200809-00573

Research status of different doses of anti-vascular endothelial growth factor drugs in retinopathy of prematurity

Jiang Keke, Zhang Jie

Weifang Eye Hospital, National Key Clinical Specialty, Zhengda Guangming Eye Group, Weifang 261041, China

Corresponding author: Zhang Jie, Email: 15963688601@126.com

【Abstract】 With the further study of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of retinopathy of prematurity (ROP), a variety of anti-VEGF drugs with 1/2 adult dose have been used at home and abroad to treat ROP, and initially achieved remarkable curative effect. However, further studies have shown that anti-VEGF drugs can enter the systemic circulation through the vitreous cavity, which temporarily reduces serum VEGF levels in children. As a result, it may have potential systemic side effects for premature infants during the period of rapid growth and development. At present, experts at home and abroad have begun to pay attention to the risk of systemic side effects of ROP treated with 1/2 adult dose, and have conducted a variety of low-dose anti-VEGF drugs in the treatment of ROP. However, most of the studies are retrospective studies with small samples, and there is a lack of multicenter prospective studies with large samples. Therefore, all doses of anti-VEGF drugs in the treatment of ROP need to be further investigated. This article reviews the efficacy and problems of different doses of anti-VEGF drugs in the treatment of ROP to provide a reference for the treatment of ROP.

【Key words】 Retinopathy of prematurity; Vascular endothelial growth factor; Angiogenesis inhibitors; Dose; Treatment outcome

Fund program: General Project of Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2021MH411)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200809-00573

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是发生于早产儿的一种增殖性新生血管疾病,其主要病理性改变是视网膜血管闭塞引发缺血缺氧,进而诱发病理性新生血管形成,是导致婴儿盲的主要原因^[1-2]。抗 VEGF 药物在眼科的适应证主要是年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿及脉络膜新生血管等^[3-4]。然而,抗

VEGF 药物治疗 ROP 在全球多为超适应证用药。目前仅有 0.2 mg 雷珠单抗被欧盟批准用于治疗 ROP(2019 年 11 月),但无相应的安全有效剂量标准。鉴于 VEGF 在 ROP 发病机制中的重要作用,眼科临床医师开始尝试应用 1/2 成人剂量抗 VEGF 药物治疗 ROP,并取得初步疗效^[5-9]。然而,目前研究表明各类抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后均可进入全身血液循环

并降低新生儿全身的 VEGF 浓度,从而影响新生儿脑、肺脏、肾脏及视网膜血管等的发育^[10-12]。由于药物的全身暴露性与玻璃体腔注药剂量呈正相关,更多的研究倾向于采用低剂量抗 VEGF 药物治疗 ROP 以减少药物暴露^[13-16]。但各种剂量的选择缺乏理论依据,均属探索阶段,缺乏大样本随机对照的长期研究以评估治疗的安全性。因此,制定 ROP 抗 VEGF 药物治疗的安全、有效的剂量标准成为当务之急。本文就 VEGF 对新生儿眼部及全身发育的作用,以及不同剂量单抗类和融合蛋白类抗 VEGF 药物治疗 ROP 的疗效及问题进行综述,以期对 ROP 的治疗提供参考。

1 血清 VEGF 对新生儿眼部及全身发育的重要性

血清 VEGF 对新生儿生存和器官的发育至关重要,在新生儿血管、神经系统、肺部发育等方面具有重要作用,现有的研究主要集中在神经系统发育和心血管方面^[12,17-19]。在新生儿脑内,血清 VEGF 具有神经营养功能、神经保护作用,并保护神经元免于缺氧损伤等^[17-18]。同时 VEGF 在自分泌和旁分泌神经元存活中起着重要作用^[19]。VEGF 也是大脑内环境稳定和血管生成的重要分子^[20]。另一方面,眼内注射抗 VEGF 药物后,血清 VEGF 浓度也会降低,对新生儿产生潜在不良反应。在基础研究中, Cam 等^[21]对新生兔进行玻璃体腔注射阿柏西普、贝伐单抗和雷珠单抗,发现这 3 种药物均可诱导新生兔视网膜各层细胞凋亡,并导致血清 VEGF 水平降低。在临床研究中, Fan 等^[20]评估了接受玻璃体腔注射贝伐单抗的 ROP 患儿在矫正胎龄 18 个月时的神经发育结果,发现治疗后幼儿人际关系、社交或语言能力的发展障碍与玻璃体腔注射贝伐单抗显著相关 ($P=0.01$)。推测原因可能是由于玻璃体腔注药后通过抑制血清 VEGF 浓度来抑制中枢神经系统的发育。在心血管方面, Cilsal 等^[22]研究比较了玻璃体腔注射阿柏西普与未治疗的早产儿在矫正胎龄 1 年后的心血管功能相关参数,结果显示治疗组主动脉弹性参数均受损,右心室多普勒血流速度小幅度降低。在眼动脉血管方面, Sukgen 等^[23]研究显示玻璃体内注射阿柏西普治疗 ROP 同样使视网膜中央动脉血管阻力增加,导致血流量减少,且持续时间可达 1 个月。以上 2 项研究推测血管的功能改变可能由于注药后心脏的舒张功能及血管的收缩力增加。血管的生长及功能变化高度依赖 VEGF,但具体机制尚未完全阐明,其是否与血清内 VEGF 的浓度变化有关尚待考证。

婴幼儿正常血清 VEGF 浓度对新生儿的发育至关重要,长期抑制血清 VEGF 可能会通过破坏大脑微环境或抑制血管生成来影响早产儿的神经发育^[24]。但由于新生儿体内血清 VEGF 浓度的变化受各种因子的调节,且玻璃体腔注药仅短暂抑制血清 VEGF 水平。目前的研究仅是对玻璃体腔注射抗 VEGF 药后新生儿血清 VEGF 浓度变化的短期研究,未来还需更多长期的前瞻性研究评估血清 VEGF 的变化对新生儿带来的长期影响。

2 各剂量单抗类抗 VEGF 药物治疗 ROP 的现状

2.1 贝伐单抗

贝伐单抗 (bevacizumab) 1/2 成人剂量为 0.625 mg^[25]。目前开展的贝伐单抗低剂量研究有 0.5、0.375、0.25、0.16、0.125、0.065、0.063 及 0.031 mg 等^[25-28]。2007 年,首次有研究报道使用 0.75 mg 贝伐单抗治疗 ROP^[29],并取得了较好的疗效。Hosseini 等^[30]率先采用 0.625 mg 贝伐单抗治疗 11 例 ROP I 区或 II 区 3 期病变,结果显示所有患儿眼部病变消退且未发现眼部不良反应。然而,该研究中并未阐明选择 1/2 成人剂量的依据。此后,陆续有小样本研究应用该剂量治疗 ROP。BEAT-ROP^[25]是首个应用 1/2 成人剂量贝伐单抗治疗 ROP 的大样本、多中心、前瞻性、随机的临床试验,结果显示贝伐单抗注射组 I 区治愈率 (94%) 显著高于激光光凝组 (78%),与 Roohipoor 等^[6]的结论一致。值得注意的是,该研究中贝伐单抗注射组的复发时间为 (16.0±4.6) 周,长于激光光凝组的 (6.2±5.7) 周,提示注射组复发时间更晚^[24]。类似地, Roohipoor 等^[6]研究也显示,仍有部分患眼在注射后眼内病变化需行第二次注射。甚至有研究报道贝伐单抗早期治疗 ROP 成功后 6 年再次出现病灶活化^[31]。因此,对于玻璃体腔注射 1/2 成人剂量贝伐单抗的患儿,需要长期且密切的随访,警惕晚期复发及重复注射的可能性。

近年来,随着 ROP 患儿玻璃体腔注药的广泛应用,更多研究开始关注注药的潜在风险。Wu^[11]等、Hong^[32]等及 Kong 等^[33]的研究表明,0.625 mg 贝伐单抗治疗 ROP 后,患儿血清 VEGF 浓度分别持续降低至注药后 8 周、8 周及 6 周。鉴于血清 VEGF 对新生儿早期发育的重要性,国外探讨了低剂量贝伐单抗治疗 ROP 的有效性。例如, Khodabande 等^[14]探讨 0.25 mg 贝伐单抗治疗 1 型阈值前病变,有效率高达 100%。Harder^[15]等开展 0.375 mg 贝伐单抗治疗 ROP I 区或 II 区 3 期伴附加病变,单次注射有效率 100%,仅 1 眼复发,且再次注射有效。以上研究表明较低剂量的贝伐单抗治疗 ROP 同样有效。然而,各种剂量虽疗效相当,但视网膜血管化的时间需值得关注。Şahin^[34]等对比观察 0.0625 mg 与 0.625 mg 贝伐单抗治疗 1 型阈值前病变,发现 2 个组疗效相近,但前者视网膜血管化时间明显缩短 ($P<0.001$),提示低剂量可能加速视网膜的完全血管化。在安全性方面, Sato^[10]等检测了 11 例 ROP 患儿单眼玻璃体腔注射贝伐单抗 0.25 mg 与 0.5 mg 注药前、注药术后 1 天、1 周、2 周的血清 VEGF 浓度,其中 2 个组血清 VEGF 浓度分别为 (1 214±351)、(946±680)、(195±324)、(0±0) pg/ml 与 (1 628±929)、(427±140)、(246±110)、(269±157) pg/ml,表明低剂量贝伐单抗同样会导致 ROP 患儿血清 VEGF 浓度的短期抑制。未来仍需要更多的前瞻性的、大样本长期研究以寻找更合适的剂量,以评估 ROP 患儿注药的短期及长期安全性。

2.2 雷珠单抗

近年来,雷珠单抗 (ranibizumab) 因其分子量更小、穿透性更强及不良反应相对较少而广泛应用于 ROP 的治疗。同时雷珠单抗也是唯一在欧盟获批用于 ROP 治疗的抗 VEGF 药物。雷珠单抗 1/2 成人剂量为 0.25 mg^[7]。目前开展的雷珠单抗低剂量研究包括 0.2 mg^[35]、0.12 mg^[36]及 0.1 mg^[37]。早期研究多对比雷珠单抗 1/2 成人剂量与激光光凝治疗的有效性。

Kang 等^[7]针对 1 型阈值前病变的研究显示, 单次注射 0.25 mg 雷珠单抗的有效率为 90.2%, 高于激光光凝组的 86.3%, 且 95.6% 的眼达到视网膜完全血管化, 眼部并发症发生率明显低于激光光凝组, 差异有统计学意义。虽然 1/2 成人剂量雷珠单抗在疗效和并发症控制上均表现出色, 但部分研究指出, 激光光凝治疗可以作为雷珠单抗治疗后的挽救治疗策略。例如, Huang^[38]等研究中, 94.0% 的眼玻璃体腔注射雷珠单抗 (0.25 mg) 后新生血管消退, 但仍有 53% 的患者接受了激光光凝补充治疗以保持病情稳定。类似地, Feng 等^[39]和 Tök 等^[40]也分别发现 39.0% 和 50.8% 的眼注药后需再次注药或行激光光凝或玻璃体切除等辅助治疗。

同样的, Chen 等^[41]研究发现, 0.25 mg 雷珠单抗玻璃体腔注射前, 注射后 1 d、3 d、1 周 ROP 血清 VEGF 平均浓度分别为 226.9、12.8、16.0 及 33.7 pg/ml, 表明雷珠单抗注射后 7 d 内血清 VEGF 明显受到抑制。鉴于 1/2 成人剂量雷珠单抗治疗 ROP 也会降低患儿血清 VEGF 浓度, 国内外研究者开始探讨各更低剂量雷珠单抗治疗 ROP 的有效性及其安全性。Stahl^[36]等进行的随机多中心双盲研究比较了 0.12 mg 和 0.20 mg 雷珠单抗玻璃体腔注射治疗 ROP 的疗效, 发现随访 2 年 0.12 mg 组和 0.20 mg 组的注射有效率分别为 94.4% 和 92.9%; 且 0.12 mg 组生理性视网膜血管化明显优于 0.20 mg 组, 提示更低剂量可能对周边视网膜的血管化更有利, 与 Şahin 等^[34]研究低剂量贝伐单抗的结果相符。Stahl^[42]等还开展了雷珠单抗 0.2 mg、0.1 mg 与常规激光光凝组治疗低出生体质量 (出生体质量 < 1 500 g) ROP 患儿疗效的随机、双盲、多中心的 RAINBOW 试验, 其 II 期临床试验结果显示, 雷珠单抗不同剂量组的有效性均优于激光光凝组, 且眼部不良反应更少。另外在病变消退时间方面, 雷珠单抗 0.2 mg、0.1 mg 组在 ROP 附加病变、3 期病变及急进型后极部 ROP (aggressive posterior ROP, AP-ROP) 病变消退速度显著快于激光光凝组, 但疾病再活化的发生率高于激光光凝组^[43]。同时该研究最新的 5 年研究结果显示, 3 个组患者 5 岁时 ETDRS 视力测试相似, 高度近视率相似, 无显著差异, 但雷珠单抗 0.2 mg、0.1 mg 组近视率略低于激光组^[44]。然而, 目前尚未有研究报道低剂量雷珠单抗治疗 ROP 是否会引起血清 VEGF 浓度的降低。

总体而言, 玻璃体腔注射各剂量单抗类抗 VEGF 药物在治疗 ROP 方面, 尤其是对 I 区及 AP-ROP 显示出更好的疗效。与激光光凝治疗相比, 各剂量贝伐单抗及雷珠单抗更有利于视网膜周边血管化, 且低剂量药物的效果更佳。然而, 各剂量单抗类药物注射后需要长期随访以警惕复发风险, 并需关注药物注射后短期抑制血清 VEGF 浓度可能带来的潜在风险。未来仍需要更多的前瞻性大样本长期研究以评估单抗类药物注射后给 ROP 患儿带来的长期影响。

3 各剂量融合蛋白类抗 VEGF 药物治疗 ROP 的现状

3.1 康柏西普

目前国内外关于康柏西普 (conbercept) 治疗 ROP 的研究较少。康柏西普 1/2 成人剂量是 0.25 mg。Jin^[8]等对比了康

柏西普 1/2 成人剂量 (0.25 mg) 与雷珠单抗 (0.25 mg) 治疗 ROP (包括 1 型阈值前病变及 AP-ROP) 的效果, 结果显示康柏西普组单次注射有效率 (85%) 高于雷珠单抗组 (57.4%)。但国内的一项多中心研究表明康柏西普组与雷珠单抗组在有效率、复发率及复发时间方面的差异无统计学意义^[45]。类似地, 程湧等^[46]开展康柏西普 (0.25 mg) 治疗 AP-ROP 的单次注射有效率高达 95%。以上研究结果表明玻璃体腔注射 1/2 剂量康柏西普治疗 ROP 阈值期、阈值前病变及 AP-ROP 有效, 且未观察到明显的不良反应。然而, Cheng 等^[47]研究显示, 0.25 mg 康柏西普与雷珠单抗治疗 ROP 的有效率差异无统计学意义, 但康柏西普组 ROP I 区和 II 区复发后注药间隔时间均显著长于雷珠单抗组。这可能与康柏西普的半衰期更长有关, 但仍需前瞻性大样本研究进一步验证。近期, Cheng 等^[48-49]开展了 2 项 0.25 mg 康柏西普玻璃体注射治疗 ROP 后患儿血清 VEGF 的变化, 发现注药后 1 周血清 VEGF 水平显著下降, 至注射后 4 周时基本恢复正常水平。而本研究中心^[50]采用 0.15 mg 低剂量康柏西普治疗 ROP 注药后 1 d 及 7 d 的血清 VEGF 浓度分别为 (25.60±27.71) 和 (42.99±38.01) pg/ml, 明显低于注药前的 (111.21±148.71) pg/ml, 且注药后 7 d 血清 VEGF 浓度明显高于注药后 1 d, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。这 2 项研究表明各剂量康柏西普治疗 ROP 均导致血清 VEGF 浓度降低, 但是低剂量康柏西普的抑制时间相对较短, 未来还需更多的循证医学依据。Cheng 等^[51]根据孕 34 周早产儿玻璃体腔容积约为成人 1/3 的特点, 尝试应用 1/3 成人剂量 (0.15 mg) 康柏西普治疗 ROP II 区 2/3 期+ 的疗效, 结果显示单次注射有效率达 84.2%, 复发二次注射有效率达 15.8%。孙爽等^[52]则比较了 0.15 mg 与 0.25 mg 康柏西普对 1 型阈值前病变的疗效, 发现 2 者疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与张海涛等^[53]的研究结论相一致。在视网膜血管化时间方面, 张海涛等^[53]研究显示 0.15 mg 组与 0.25 mg 组的视网膜血管化时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 阿柏西普

与其他抗 VEGF 药物相比, 阿柏西普 (ablifcept) 对 VEGF 有更强的结合能力且作用持续时间更长^[54]。阿柏西普的 1/2 成人剂量为 1 mg。Salman 等^[55]首次开展 1/2 成人剂量阿柏西普治疗 ROP 1 型阈值前病变, 结果显示单次注射有效率高达 96.2%, 与 Chen 等^[54]研究中 88.2% 的单次有效率相接近。然而, 在治疗阈值病变及 AP-ROP 方面, Vedantham^[56]的研究结果显示单次注射有效率仅为 32.6%。说明 1/2 成人剂量阿柏西普在治疗不同类型 ROP 病变的有效率存在差异。因阿柏西普在眼内作用时间较长, 所以其复发率及复发间隔时间值得关注。Sukgen 等^[57]开展的雷珠单抗 (0.25 mg) 与阿柏西普 (1 mg) 治疗 ROP 的研究显示 2 个组的复发率分别为 48.1% 和 13.9%, 平均复发时间分别为 (8.2±0.92) 周和 (14.2±1.03) 周, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 提示阿柏西普因半衰期长而复发率更低, 复发间隔时间更长。Ekinci 等研究中的低剂量 (0.4 mg) 及 1/2 成人剂量 (1 mg) 阿柏西普在消退率、复发率、额外治疗、视网膜脱离率及最后随访血管发育边界方面的差异

均无统计学意义,2 个组剂量治疗均有效^[58]。而目前国内外尚无关于阿柏西普治疗 ROP 后血清 VEGF 浓度的变化研究。

融合蛋白类抗 VEGF 药物较单抗类治疗靶点更多,半衰期更长。目前的研究表明各剂量融合蛋白类抗 VEGF 药物的有效率、复发时间、平均注射次数均优于单抗类。但现有研究均为小样本、单中心、短期研究,未来需要更多的前瞻性研究加以论证。并且目前关于融合蛋白类抗 VEGF 药物治疗 ROP 的研究甚少,缺乏长期的前瞻性大样本研究。但目前国内已经开展了 0.15 mg 康柏西普治疗 ROP 的多中心研究,期待有更多的前瞻性研究评估 ROP 抗 VEGF 治疗的有效性及其长期安全性。

4 总结及展望

尽管抗 VEGF 药物治疗 ROP 在全球的应用越来越多,但关于其眼部疗效、药物选择、最佳剂量、疾病复发及复治的必要性、长期全身不良反应的可能性以及长期追踪随访的数据甚少,需要更多的前瞻性大样本研究加以论证。另一方面,虽然各种剂量抗 VEGF 药物治疗 ROP 的有效性已被证明,但是以上剂量抗 VEGF 药物治疗 ROP 的临床试验均属于探索阶段,并没有统一的抗 VEGF 药物注射的剂量标准及选择依据。此外,新生儿眼内注药缺乏长期的随访研究,眼内注药给新生儿眼部及全身长期带来的影响未见报道。因此,在临床应用过程中不仅要关注疗效,更应加强对患儿的长期随访,关注药物给新生儿带来的长期安全性影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] VanderVeen DK, Cataltepe SU. Anti-vascular endothelial growth factor intravitreal therapy for retinopathy of prematurity[J]. Semin Perinatol, 2019, 43(6): 375-380. DOI: 10. 1053/j. semperi. 2019. 05. 011.
- [4] Sadda SR, Guymer R, Monés JM, et al. Anti-vascular endothelial growth factor use and atrophy in neovascular age-related macular degeneration: systematic literature review and expert opinion[J]. Ophthalmology, 2020, 127(5): 648-659. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2019. 11. 010.
- [5] Hernández Martínez A, Pereira Delgado E, Silva Silva G, et al. Early versus late switch: how long should we extend the anti-vascular endothelial growth factor therapy in unresponsive diabetic macular edema patients? [J]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30(5): 1091-1098. DOI: 10. 1177/1120672119848257.
- [6] 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[2023-10-14]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/26396701. DOI: 10. 5812/ijp. 2373.
- [7] Roohipour R, Torabi H, Karkhaneh R, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab injection and laser photocoagulation for type I zone II retinopathy of prematurity[J]. J Curr Ophthalmol, 2019, 31(1): 61-65. DOI: 10. 1016/j. joco. 2018. 10. 008.
- [8] Kang HG, Choi EY, Byeon SH, et al. Intravitreal ranibizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: efficacy, anatomical outcomes and safety[J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(9): 1332-1336. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2018-312272.
- [9] Jin E, Yin H, Li X, et al. Short-term outcomes after intravitreal injections of conbercept versus ranibizumab for the treatment of retinopathy of prematurity[J]. Retina, 2018, 38(8): 1595-1604. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001763.
- [10] Zehetner C, Kralinger MT, Modi YS, et al. Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial[J/OL]. Acta Ophthalmol, 2015, 93(2): e154-e159[2023-10-14]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/25488124. DOI: 10. 1111/aos. 12604.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Şahin A, Türkücü FM, Özkurt ZG. A lower dose of intravitreal bevacizumab effectively treats retinopathy of prematurity[J/OL]. J AAPOS, 2018, 22(1): 83[2023-10-14]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/28624502. DOI: 10. 1016/j. jaaapos. 2017. 06. 001.
- [14] Kong L, Bhatt AR, Demny AB, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(2): 956-961. DOI: 10. 1167/iovs. 14-15842.
- [15] Khodabande A, Niyousha MR, Roohipour R. A lower dose of intravitreal bevacizumab effectively treats retinopathy of prematurity[J]. J AAPOS, 2016, 20(6): 490-492. DOI: 10. 1016/j. jaaapos. 2016. 09. 012.
- [16] Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, et al. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity[J]. Acta Ophthalmol, 2014, 92(6): 577-581. DOI: 10. 1111/aos. 12266.
- [17] Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al. Short-term outcomes after very low-dose intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity[J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(6): 698-701. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2020. 0334.
- [18] Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system[J]. J Neurosci, 1999, 19(14): 5731-5740. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 19-14-05731. 1999.
- [19] Jin KL, Mao XO, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in *in vitro* ischemia[J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(18): 10242-10247[2023-10-18]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/10963684. DOI: 10. 1073/pnas. 97. 18. 10242.
- [20] Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, et al. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on Müller cells and photoreceptors[J/OL]. PLoS One, 2008, 3(11): e3554[2023-10-18]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/18978936. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0003554.
- [21] 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.
- [22] Cam D, Berk AT, Miceli SC, et al. Histological and immunohistochemical retinal changes following the intravitreal injection of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab in newborn rabbits[J]. Curr Eye Res, 2017, 42(2): 315-322. DOI: 10. 3109/02713683. 2016. 1164190.
- [23] Cilsal E, Sukgen EA. Cardiovascular assessment after treatment for retinopathy of prematurity: a comparative study between anti-VEGF agent (aflibercept) and laser[J]. Cardiovasc J Afr, 2020, 31(3): 123-129. DOI: 10. 5830/CVJA-2019-058.
- [24] Sukgen EA, Söker G, Koçluk Y, et al. Effect of intravitreal aflibercept



- on central retinal arterial blood flow in type I retinopathy of prematurity [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27(6): 751–755. DOI: 10. 5301/ejo. 5000938.
- [24] 田妮, 张福燕, 张国明. 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[J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(3): 271–275. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200731-00548. Tian Y, Zhang FY, Zhang GM. Effect of anti-VEGF intravitreal injections on the development of nervous system in retinopathy of prematurity[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(3): 271–275. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200731-00548.
- [25] Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+retinopathy of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(7): 603–615. DOI: 10. 1056/NEJMoa1007374.
- [26] Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al. Assessment of lower doses of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: a phase I dosing study[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(6): 654–656. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2017. 1055.
- [27] Diki S, Ceylan OM, Demirel S, et al. Which dose of bevacizumab is more effective for the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity: lower or higher dose? [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2018, 81(1): 12–17. DOI: 10. 5935/0004-2749. 20180005.
- [28] Hillier RJ, Connor AJ, Shafiq AE. Ultra-low-dose intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a case series[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(2): 260–264. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2017-310408.
- [29] Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(11): 1727–1730. DOI: 10. 1007/s00417-007-0661-y.
- [30] Hosseini H, Khalili MR, Nowroozizadeh S. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II [J/OL]. *Retina*, 2009, 29(4): 562 [2023–10–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262431>. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e31819a98a9.
- [31] Yasin A, Sinha S, Smith R, et al. Reactivation of retinopathy of prematurity six years after intravitreal injection of bevacizumab [J]. *J AAPOS*, 2023, 27(4): 236–239. DOI: 10. 1016/j. jaapos. 2023. 05. 008.
- [32] Hong YR, Kim YH, Kim SY, et al. Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab injection[J]. *Retina*, 2015, 35(9): 1772–1777. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000000535.
- [33] Kong L, Demny AB, Sajjad A, et al. Assessment of plasma cytokine profile changes in bevacizumab-treated retinopathy of prematurity infants[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 1649–1654. DOI: 10. 1167/iovs. 15-18528.
- [34] Şahin A, Gürsel-Özkurt Z, Şahin M, et al. Ultra-low dose of intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity [J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(2): 417–421. DOI: 10. 1007/s11845-017-1684-y.
- [35] Ells AL, Wesolosky JD, Ingram AD, et al. Low-dose ranibizumab as primary treatment of posterior type I retinopathy of prematurity [J]. *Can J Ophthalmol*, 2017, 52(5): 468–474. DOI: 10. 1016/j. jcjo. 2017. 02. 012.
- [36] Stahl A, Krohne TU, Eter N, et al. Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(3): 278–286. DOI: 10. 1001/jamapediatrics. 2017. 4838.
- [37] Ahmed IS, Hadi AM, Hassan HH. Efficacy of ultra-low-dose (0.1 mg) ranibizumab intravitreal injection for treatment of prethreshold type I retinopathy of prematurity: a case series[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2020, 30(1): 40–47. DOI: 10. 1177/1120672118812266.
- [38] Huang Q, Zhang Q, Fei P, et al. Ranibizumab injection as primary treatment in patients with retinopathy of prematurity: anatomic outcomes and influencing factors [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(8): 1156–1164. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2017. 03. 018.
- [39] Feng J, Qian J, Jiang Y, et al. Efficacy of primary intravitreal ranibizumab for retinopathy of prematurity in China [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(3): 408–409. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 10. 032.
- [40] Tök L, Seyrek L, Yalçın TÖ. Low-dose ranibizumab administration in retinopathy of prematurity [J]. *Int Ophthalmol*, 2022, 42(5): 1545–1552. DOI: 10. 1007/s10792-021-02145-w.
- [41] Chen X, Zhou L, Zhang Q, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels before and after intravitreal ranibizumab injection for retinopathy of prematurity [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019: 2985161 [2023–10–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31236289>. DOI: 10. 1155/2019/2985161.
- [42] 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.
- [43] Fleck BW, Reynolds JD, Zhu Q, et al. Time course of retinopathy of prematurity regression and reactivation after treatment with ranibizumab or laser in the RAINBOW trial [J]. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6(7): 628–637. DOI: 10. 1016/j. oret. 2022. 02. 006.
- [44] Marlow N, Reynolds JD, Lepore D, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): five-year outcomes of a randomised trial [J/OL]. *EclinicalMedicine*, 2024, 71: 102567 [2024–06–16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38638400>. DOI: 10. 1016/j. eclim. 2024. 102567.
- [45] 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]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(7): 975–979. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2020-318026.
- [46] 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[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(2): 144–147. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 02. 008. Cheng Y, Liang JH, Li XX. Intravitreal injection of conbercept for aggressive posterior retinopathy of prematurity [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2017, 33(2): 144–147. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 02. 008.
- [47] Cheng Y, Zhu X, Linghu D, et al. Comparison of the effectiveness of conbercept and ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(8): e1004–e1008 [2023–10–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32385940>. DOI: 10. 1111/aos. 14460.
- [48] Cheng Y, Zhu X, Linghu D, et al. Serum levels of cytokines in infants treated with conbercept for retinopathy of prematurity [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12695 [2023–10–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32728160>. DOI: 10. 1038/s41598-020-69684-7.
- [49] Cheng Y, Sun S, Deng X, et al. Systemic conbercept pharmacokinetics and VEGF pharmacodynamics following intravitreal injections of conbercept in patients with retinopathy of prematurity [J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(9): 1295–1300. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2021-319131.
- [50] 蒋可可, 于鹏林, 李姝婵, 等. 玻璃体腔注射个体化剂量康柏西普治疗早产儿视网膜病变的疗效观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2021, 37(5): 338–343. DOI: 10. 3760/cma. j. cn11434-20200810-00385. Jiang KK, Yu PL, Li SC, et al. Individual dose of intravitreal conbercept for efficacy in retinopathy of prematurity [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2021, 37(5): 338–343. DOI: 10. 3760/cma. j. cn11434-20200810-00385.
- [51] 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 [2023–10–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30013230> DOI: 10. 1038/s41598-018-28987-6.



- [52] 孙爽, 孙先桃, 卢跃兵. 玻璃体内注射不同剂量康柏西普治疗早产儿视网膜病变效果[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2020, 42(2): 109-112. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-1477. 2020. 02. 006.
Sun S, Sun XT, Lu YB. The efficacy among different dose of intravitreal conbercept injection for the treatment of retinopathy of prematurity[J]. Chin J Ocular Trauma Occup Eye Dis, 2020, 42(2): 109-112. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-1477. 2020. 02. 006.
- [53] 张海涛, 杨鑫, 万素华, 等. 不同剂量康柏西普玻璃体腔注射治疗早产儿视网膜病变的疗效对比[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(8): 595-599. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511434-20200219-00066.
Zhang HT, Yang X, Wan SH, et al. Comparison of the effect of intravitreal injection of conbercept with different doses in the treatment of retinopathy of prematurity[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2020, 36(8): 595-599. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511434-20200219-00066.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Vedantham V. Intravitreal aflibercept injection in Indian eyes with retinopathy of prematurity[J]. Indian J Ophthalmol, 2019, 67(6): 884-888. DOI: 10. 4103/ijo. IJO_708_18.
- [57] Sukgen EA, Koçluk Y. Comparison of clinical outcomes of intravitreal ranibizumab and aflibercept treatment for retinopathy of prematurity[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(1): 49-55. DOI: 10. 1007/s00417-018-4168-5. DOI: 10. 1016/j. jaapos. 2023. 05. 008.
- [58] Ekinci DY, Vural AD. Comparison of two different doses of intravitreal aflibercept in the treatment of retinopathy of prematurity[J/OL]. J AAPOS, 2021, 25(2): 93. e1-93. e5 [2024-06-17]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33905838>. DOI: 10. 1016/j. jaapos. 2020. 11. 020.

(收稿日期: 2023-11-20 修回日期: 2024-06-19)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ; 中位数用英文斜体大写 M , 标准差用英文大写 SD , 样本均数的标准误用英文小写 σ_x , t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希腊文小写 χ^2 , 相关系数用英文小写 r , 秩相关分析相关系数用 r_s , 确定系数用 R^2 , 自由度用希腊文小写 ν ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间(CI)。

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。(4)对论文的诚信负责。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任人。

作者署名的名次应对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

(本刊编辑部)