

· 综 述 ·

抗 VEGF 疗法治疗早产儿视网膜病变后复活因素
及防治研究进展

钟育晟 综述 梁建宏 黎晓新 程湧 审校

北京大学人民医院眼科 眼病与视光医学北京市重点实验室, 北京 100044

通信作者:程湧, Email: raccocheng@126.com

【摘要】 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物是目前临床上治疗早产儿视网膜病变(ROP)的一线疗法,具有操作方便、起效快、不良反应小等优势,但在临床应用中可观察到有较高的复活率,限制了其临床应用。正确认识复活的特征对管理患者和开展临床试验具有重要意义,ROP 国际分类法第 3 版更新了关于复活的定义及相关概念。本文总结近年来各研究中抗 VEGF 药物治疗 ROP 后复活的临床表现和机制,并进一步分析与复活相关的高危因素,包括患儿、疾病和药物方面,以期临床能尽早识别并及时进行预防和干预提供指导。但对于 ROP 复活的预防及再治疗,目前临床上尚存在较大争议,未来需积累更多的循证医学证据和进行更大规模的前瞻性研究,从而进一步规范诊疗过程。

【关键词】 早产儿视网膜病变; 血管内皮生长因子; 复活; 预防; 治疗; 综述

基金项目: 北京大学人民医院研究与发展基金(RDL2024-09)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211116-00633

Research progress in reactivation factors and prevention of retinopathy of prematurity after anti-VEGF therapy*Zhong Yusheng, Liang Jianhong, Li Xiaoxin, Cheng Yong**Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital, Beijing Key Laboratory of Ocular Disease and Optometry Science, Beijing 100044, China**Corresponding author: Cheng Yong, Email: raccocheng@126.com*

【Abstract】 The intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents is currently the first-line therapy for retinopathy of prematurity (ROP) in clinical practice. This therapy has several advantages, including ease of operation, rapid onset of action, and minimal adverse reactions. However, the high reactivation rate observed in clinical applications limits its utility. Understanding reactivation characteristics is crucial for patient management and clinical trial design. The International Classification of Retinopathy of Prematurity (Third edition) updated the definition of reactivation and related concepts. This article summarizes the clinical manifestations and mechanisms of ROP reactivation after anti-VEGF therapy in recent studies and analyzes high-risk factors associated with reactivation, including those related to the infant, the disease, and the medication. The goal is to provide guidance for the early identification, prevention, and intervention in clinical practice. Nevertheless, significant clinical controversies remain regarding the prevention and retreatment of ROP reactivation. Future research should accumulate more evidence-based medical data and conduct large-scale prospective studies to further standardize diagnostic and treatment processes.

【Key words】 Retinopathy of prematurity; Vascular endothelial growth factor; Reactivation; Prevention; Treatment; Review

Fund program: Peking University People's Hospital Research and Development Funds (RDL2024-09)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211116-00633

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是儿童致盲的重要原因之一,患儿未完全血管化的视网膜由于氧刺激等原因而发生血管的收缩以及纤维增殖,可进一步导致牵拉性

视网膜脱离,甚至致盲^[1]。激光消融治疗是传统的 ROP 治疗手段,通过破坏周边部的异常视网膜从而终止病变的发展,有效率超过 90%。然而该疗法存在局限性,可能引发不可逆性周

边视野缺损、高度近视等并发症^[2-3]。而玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物通过直接中和 VEGF,避免直接破坏周边视网膜,具有起效快、不良反应小等优势,近年来逐渐成为临床上治疗 ROP 的一线选择,是目前研究的热点。但由于 ROP 在行抗 VEGF 药物治疗后可出现不同程度的复活^[4-5],影响了抗 VEGF 药物在临床上的使用。因此,明确抗 VEGF 药物治疗后复活的高危因素,在随访期间对有高危因素的患儿进行及时的预防和干预,对降低 ROP 复活率具有重要意义。本文综合近年来关于抗 VEGF 药物治疗 ROP 后复活的相关因素及防治研究,进一步探讨和总结,以期临床上抗 VEGF 药物的使用提供指导,更好地对复活进行预防和治疗。

1 ROP 复活概念及其机制

1.1 ROP 复活的定义及临床表现

既往各研究对于 ROP 复活的定义及表现尚无统一论。在早产儿视网膜病变国际分类法第 3 版(International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third edition, ICROP3)^[6]中建议,临床工作中选用“复活”或“再活化”来描述 ROP 急性病变再现这一现象,以替代既往使用的“复发”一词。该文提出 ROP 再激活中的血管变化包括复发性血管扩张、迂曲、视网膜外新生血管的再次出现或发展为纤维血管嵴和牵拉性视网膜脱离,记录复活时应包括复活病变的程度和位置。总的来说,复活是指 ROP 在治疗中或经过治疗后(激光治疗、抗 VEGF 治疗等)最初病情有所好转后又重新进展,或者在自行退化后发生,主要特征为附加病变、视网膜新生血管、视网膜外纤维增殖的重新出现及进展。其中,视网膜血管化的进展速率以及程度减慢是复活的征象,需要提高警惕。Chen 等^[7]研究发现,抗 VEGF 治疗后若出现血管迂曲表明 VEGF 水平持续升高,可能是复活的早期标志。Mintz-Hittner 等^[8]研究发现,ROP 3 期伴附加病变的复活主要发生在初始嵴、视网膜外纤维血管增殖复合体和血管化的末端,而急进型早产儿视网膜病变(aggressive retinopathy of prematurity, A-ROP)的复活仅发生在血管化的末端,提示复活发生的位置与初始病变的程度可能有关。而 ICROP3 指出,复活除了发生在原有嵴的位置,或者在视网膜内血管生长的前缘外,还可发生在有血管区的后极部,而在临床上常常容易被忽略,需引起重视^[6]。

1.2 ROP 复活的主要机制

目前,抗 VEGF 治疗 ROP 后复活的机制尚不明确,推测主要有:(1)抗 VEGF 药物主要是对 VEGF 的短期阻断,而不是激光诱导的长期下调,存在晚期再激活的可能^[9]。抗 VEGF 药物在眼内的维持时间有限,外周尚未发育完全的血管有可能再次诱发 VEGF 水平升高,当 VEGF 水平高于抗 VEGF 水平时,VEGF 则会继续诱导视网膜异常血管的生成,从而导致 ROP 复活^[10]。(2)在 ROP 的发生过程中,除了 VEGF 外还有其他因子参与,如胰岛素样生长因子 1、血管生成素 1、碱性成纤维细胞生长因子等,这些因子均可以促进新生血管的形成,其中 VEGF 起着核心和关键的作用。但这些因子之间可能存在一种

补偿机制,当 VEGF 水平降低时,可能会诱导其他因子水平的升高来补偿 VEGF 功能的丧失,从而导致 ROP 复活^[11]。

2 ROP 复活因素探讨

2.1 出生体质量及出生孕周

低出生体质量及低出生孕周的 ROP 患儿在抗 VEGF 治疗后复活率更高,是复活的危险因素。Mintz-Hittner 等^[8]在回顾性分析 241 例患儿时发现 ROP 患儿出生体质量每减少 100 g,复活的危险可增加 1.56 倍。低出生孕周患儿易复活是大部分研究所明确的^[12]。Huang 等^[13]研究发现,出生孕周 ≤ 29.5 周的患儿复活率更高。推测主要与视网膜神经及血管的发育程度相关,出生体质量越低、出生孕周越小,视网膜神经及血管的发育越不成熟,未血管化的视网膜则更易受损,从而导致复活率升高。目前,我国对于 ROP 的筛查对象是出生体质量 $< 2\ 000$ g、出生孕周 < 32 周的早产儿^[14],但对于出生体质量和出生孕周更低的患儿治疗后复活风险高,临床医师在对此类患儿随访时应提高警惕。

2.2 视网膜新生血管发生的范围及发生位置

视网膜新生血管发生的范围越大或者发生位置越靠近后极部,则复活率越高,如 I 区病变的患儿。Ling 等^[15]报道 I 区病变的 ROP 患儿复活的风险是 II 区病变患儿的 4.4 倍。推测可能因为 I 区病变的患儿病变靠近视网膜后极部,需要更多时间才能实现视网膜完全血管化^[13],而抗 VEGF 药物在眼内维持时间有限。此外,还有研究推测可能与视网膜血管机制形成有关。I 区的血管主要靠间充质来源的血管前体细胞转化而成,不依赖 VEGF 的调节,而 II 区血管主要靠现有血管出芽形成新血管,依赖 VEGF 的调节,因此推测在治疗依赖 VEGF 的 II 区病变复活率更低^[16]。Lyu 等^[17]研究发现,ROP 患儿视网膜新生血管的范围每增加 1 个钟点,复活的风险增加 2 倍。考虑可能与视网膜缺氧范围大,持续产生的 VEGF 多有关。因此我们推测发生在后极部的病变(如 I 区病变)及新生血管范围大的病变,由于视网膜完全血管化需要更长时间,常规抗 VEGF 治疗可能不足以抑制病变的持续发生,容易复活,需要提高警惕。但这一推测还需要临床上更多证据的支持。

2.3 初始治疗时疾病的严重程度

进行初始治疗时疾病越严重,则复活率越高,如 A-ROP、4-5 期 ROP。Ozdemir 等^[18]通过一项回顾性多中心研究发现,A-ROP、I 区病变和 4-5 期 ROP 具有更高的复活风险。Mintz-Hittner 等^[8]在回顾性分析时发现,接受抗 VEGF 治疗的 A-ROP 组复活率为 31.6%,非 A-ROP 组的复活率为 6.3%,A-ROP 组复活的风险是非 A-ROP 组患儿的 5 倍。推测可能因为 A-ROP 患儿的视网膜血管系统极不成熟,本身血管稳定性较差,抗 VEGF 药物对成熟程度低的血管更加有害,用抗 VEGF 药物会导致原有毛细血管床丧失,从而导致视网膜血管发育不良,出现异常的脉管系统,从而导致视网膜缺血和 VEGF 的持续释放,ROP 再激活^[19]。

2.4 合并全身并发症

合并全身并发症,如 Apgar 评分低、住院时间长、出生后体

质量增加不良等的 ROP 患儿复活率升高。Ling 等^[15]研究发现, Apgar 评分每增加 1 分, 复活风险就会降低 0.8 倍。Mintz-Hittner 等^[8]研究发现, 住院时间每延长 1 周, 复活风险增加 1.04 倍。对于早产儿而言, 住院周期的延长往往提示存在多种需长期住院治疗的 ROP 危险因素, 尤其是当合并需要手术治疗的坏死性小肠结肠炎时。Bin Amro 等^[20]提出, 出生后体重增加不良可能是高危 ROP 的预测因素, 该类患儿可能在抗 VEGF 治疗后更易复活。推测可能与患儿全身情况不佳、全身微循环不良, 引起全身缺血缺氧并诱导 VEGF 的表达升高有关, 使得这类 ROP 患儿的血清或者玻璃体内有更高含量的 VEGF, 而常规的抗 VEGF 治疗并不足以降低其水平, 故易导致 ROP 复活。

2.5 不同种类抗 VEGF 药物的作用

目前, 临床上治疗 ROP 使用较多的药物是贝伐珠单抗、雷珠单抗、阿柏西普和康柏西普。其中, 贝伐珠单抗和雷珠单抗是单克隆抗体类药物, 是人源化的单克隆抗体 Fab 片段, 主要与 VEGF-A 结合从而阻断其与 VEGF 受体 1 和受体 2 结合; 而阿柏西普和康柏西普是融合蛋白类药物, 是人 VEGF 受体 1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGF 受体 2 中的免疫球蛋白样区域 3 和 4 与人免疫球蛋白 Fc 片段合成的受体融合蛋白, 除 VEGF-A 外, 还可与 VEGF-B、VEGF-C 和胎盘生长因子结合, 且与 VEGF 的结合力以及在体内的半衰期也高于单克隆抗体类药物, 在临床治疗上具有一定优势。

目前我国使用较多的抗 VEGF 药物是雷珠单抗和康柏西普, 雷珠单抗应用较早且较广泛, 康柏西普近年来也逐渐被应用。但在目前的研究中, 各类抗 VEGF 药物治疗 ROP 后的复活率在数据上相差较大^[21], 可能与各研究中复活定义的异质性有关。近年许多临床回顾性研究发现, 与其他抗 VEGF 药物相比, 雷珠单抗治疗后 ROP 的复活率更高^[22-23]。推测可能由于雷珠单抗在体内半衰期较短, 能更快地从玻璃体内清除, 从而使 ROP 更容易复活^[24]。Ling 等^[15]认为玻璃体腔注射雷珠单抗单药治疗是 ROP 复活的独立危险因素, 雷珠单抗治疗后 ROP 的复活率比贝伐珠单抗升高了 3 倍。Jin 等^[25]通过回顾性研究发现, 雷珠单抗的复活率为 53.6%, 康柏西普的复活率为 15%。Cheng 等^[26]发现雷珠单抗治疗后 ROP 的复活率为 49.09%, 明显高于康柏西普治疗后的 28.57%。Sukgen 等^[27]发现, 雷珠单抗治疗后 ROP 的复活率为 48.1%, 明显高于阿柏西普的 13.9%。但李曼红等^[28]在回顾性分析 101 例 ROP 患儿中发现, 康柏西普组的复活率为 6.6%, 雷珠单抗组为 10.1%, 2 个组间复活率比较差异无统计学意义。Wu 等^[29]的一项多中心、前瞻性、随机对照研究也得出同样结论。虽有大量研究证实雷珠单抗的复活率较高, 但多为小规模病例回顾性分析, 各研究中选取的病例标准、数量存在差异, 因此具体药物的复活率和药物之间的差异仍需更多前瞻性、大规模的临床研究进行验证。

3 ROP 复活的预防及再治疗

抗 VEGF 药物治疗 ROP 后的复活是一个非常重要和具有

挑战性的问题。首先临床医师必须认识到抗 VEGF 药物治疗 ROP 后复活的可能, 尤其对于有复活高危因素的患儿更要提高警惕, 根据具体情况延长随访时间和提高随访频率。Mintz-Hittner 等^[8]研究发现, 贝伐珠单抗的复活风险时间窗为矫正胎龄 45~55 周, 需要再治疗的平均间隔时间为 16.2 周, 复活多在矫正胎龄 68 周之前。对于用雷珠单抗治疗的患儿, 复活时间窗可能会提前。Cheng 等^[26]研究发现, 雷珠单抗的复活间隔为 (7.87±0.65) 周; Sukgen 等^[27]研究发现雷珠单抗的复活间隔为 (8.2±0.92) 周; Lyu 等^[17]研究发现, 雷珠单抗的复活高峰平均在治疗后 8 周左右, 建议随访至矫正胎龄 60 周。因此, 建议重点关注抗 VEGF 治疗后的 4~8 周以及矫正胎龄 45~55 周, 此期间可适当提高随访频率, 安全的末次随访时间至少应到矫正胎龄 70 周^[3]。但这需要积累更多的循证医学证据和更大规模的前瞻性研究进一步确定。

其次, 对于有复活高危因素的患儿, 是否需要提前做好预防措施以降低复活的风险尚无统一结论。部分研究指出, 抗 VEGF 药物剂量越低, 越有助于视网膜血管化的形成, 但抗 VEGF 药物剂量是否对复活有影响尚无明确定论。Wallace 等^[30]通过多中心剂量降级研究发现, 低至 0.031 mg 的贝伐珠单抗对视网膜结构的恢复效果好, 但由于样本量限制, 无法就剂量和复活率变量之间的关系得出结论; 后续研究进一步探索, 提出 0.004 mg 可能是有效治疗 ROP 的最低剂量^[31]。Cheng 等^[32]发现, 低至 0.15 mg 的康柏西普对治疗 ROP 也有效。龙洋等^[33]研究显示, 1/4 成人剂量的阿柏西普与 1/2 成人剂量的雷珠单抗玻璃体腔注射在治疗 ROP 中疗效无显著差异。而 Stahl 等^[34]通过进行多中心随机对照研究表明, 0.12 mg 与 0.20 mg 的雷珠单抗治疗后 ROP 的复活率差异无统计学意义。现有研究虽初步揭示了低剂量抗 VEGF 药物的治疗潜力, 但因样本量、药物类型及剂量梯度设计的差异, 尚未形成剂量与复活率关系的明确结论。未来需进行大样本多中心研究, 系统探讨抗 VEGF 药物的最佳剂量范围及其与 ROP 复活率的相关性。

目前有研究者认为激光联合抗 VEGF 治疗可能是降低复活风险的措施之一, 但尚未得到广泛研究。Kim 等^[35]对 18 眼 I 区 ROP 患眼进行了玻璃体腔注射贝伐珠单抗联合激光治疗, 在平均 83.6 周的随访时间内未发现 ROP 复活。而有 1 例 ROP I 区 3 期联合附加病变的患儿在玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光治疗后 4 个月复活。Chan 等^[36]认为对于病情严重、不适合激光治疗的病例, 如 A-ROP、合并屈光介质混浊等的 ROP 患者, 雷珠单抗可能是有用的初始治疗方法, 但 ROP 复活风险高, 大多数情况下需要激光辅助治疗以预防复活。而有研究者持相反意见, 认为抗 VEGF 联合激光治疗可能会造成视网膜屏障破坏, 从而使抗 VEGF 药物更多地逃离眼内, 从而导致 ROP 复活率升高^[8]。此外, 由于抗 VEGF 药物会干扰视网膜血管的正常发育, 导致周边视网膜长期存在无血管区, 有研究者认为残余的无血管区是晚期复活的危险因素, 可能会增加视网膜裂孔和视网膜脱离的风险^[37-38]。Taylor 等^[39]报道了 1 例在抗 VEGF 治疗后未行激光治疗的 ROP 晚期复活病例, 提



出要重视持续无血管区导致复活的长期风险问题。对于周围持续性无血管的视网膜是否需要预防性行外周视网膜激光凝,目前尚无统一论。Yu 等^[40]认为 ROP 行抗 VEGF 治疗后血管的发育会受到抑制而处于不活跃的状态,并且无血管区往往位于周边,通常不会发展到阈值或阈值前阶段,因此预防性激光治疗对于大多数病例来说可能是一种过度治疗。但 Chen 等^[7]认为抗 VEGF 治疗和预防性激光联合应用是有必要的,可将晚期视网膜脱离的风险降至最低。有研究者建议在矫正孕周 60 周后采用预防性激光治疗周围持续性的无血管区,以防止晚期 ROP 复活^[41]。

对于 ROP 复活后的再治疗,需要先明确复活需要再治疗的指征。对于 ROP 复活病例中永久未分化、周围无血管的视网膜, Mintz-Hittner 等^[8]建议除非存在广泛的牵引因素,否则不需要干涉。Toy 等^[42]认为需要根据荧光素眼底血管造影结果判定是否需要 ROP 复活后的再治疗,若周边无血管区超过 2 个视盘直径和周边血管-无血管连接处发生渗漏,则需要再进行治疗以防止视网膜脱离等严重后果的出现。ROP 复活后的再治疗是选择再次注药还是联合激光治疗尚无明确定论。Lyu 等^[17]建议使用激光进行 ROP 复活后的再治疗。Sahinoglu-Keskek 等^[43]提出将抗 VEGF 疗法作为 ROP 的初始治疗以及将眼底激光治疗作为 ROP 复活时的治疗可能是治疗 A-ROP 的最佳选择。Martínez-Castellanos 等^[44]通过分析 672 例接受贝伐珠单抗治疗后的 I 型 ROP 病例资料后建议,若出现 ROP 复活,需根据具体情况进行相应处理。若复活时出现扁平血管,则重复注射贝伐珠单抗;若出现新生血管,则重复注射贝伐珠单抗并联合激光治疗;若出现纤维血管增生或玻璃体牵引,则重复注射贝伐珠单抗联合经睫状体平坦部进行玻璃体切割及激光治疗。但在这基础上需要结合更多的临床证据去扩展以修订指南。

4 小结与展望

玻璃体腔注射抗 VEGF 药物是治疗 ROP 的有效方法,其有效率高、不良反应小、操作方便等优点备受眼科医师的青睐,但由于存在不同程度的复活,且临床上对于复活高危因素方面缺乏系统前瞻性的研究探讨,眼科医师在使用抗 VEGF 药物时存在一定顾虑。因此,需进一步明确抗 VEGF 药物治疗 ROP 的复活高危因素,对具有复活高危因素的患儿提高警惕,制定降低 ROP 复活风险的治疗方案,尽早进行预防。在随访期间对于有复活迹象的患儿提高随访频率,明确复活再治疗的指征,根据患儿实际情况制定适宜的再治疗方案。希望未来能进行更多大规模随机对照试验,如抗 VEGF 药物剂量与复活之间的关系,ROP 复活高危因素、预防及再治疗等研究,以进一步规范抗 VEGF 治疗流程,降低复活带来的不良后果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity [J]. Lancet, 2013, 382 (9902): 1445–1457. DOI: 10. 1016/S0140-6736(13)60178-6.

[2] 田娅,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.

[3] Li Z, Zhang Y, Liao Y, et al. Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP) [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2018, 18(1): 19 [2024-10-24]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5789737/>. DOI: 10. 1186/s12886-018-0685-6.

[4] Tran KD, Cernichiaro-Espinosa LA, Berrocal AM. Management of retinopathy of prematurity—use of anti-VEGF therapy [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2018, 7(1): 56–62. DOI: 10. 22608/APO. 2017436.

[5] Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Esfahani M, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2016, 94(6): e417–420 [2024-10-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009449/>. DOI: 10. 1111/aos. 13008.

[6] Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International classification of retinopathy of prematurity, third edition [J/OL]. Ophthalmology, 2021, 128(10): e51–e68 [2024-10-28]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10979521/>. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2021. 05. 031.

[7] Chen TA, Shields RA, Bodnar ZH, et al. A spectrum of regression following intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 198: 63–69. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2018. 09. 039.

[8] Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy [J]. Ophthalmology, 2016, 123(9): 1845–1855. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 04. 028.

[9] Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection [J]. Arch Ophthalmol, 2012, 130(8): 1000–1006. DOI: 10. 1001/archophthalmol. 2012. 592.

[10] Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: has the time come? [J]. Neonatology, 2014, 106(3): 254–260. DOI: 10. 1159/000365132.

[11] Xiang N, Zhao MJ, Li XY, et al. Redundant mechanisms for vascular growth factors in retinopathy of prematurity *in vitro* [J]. Ophthalmic Res, 2011, 45(2): 92–101. DOI: 10. 1159/000316134.

[12] Iwahashi C, Utamura S, Kuniyoshi K, et al. Factors associated with reactivation after intravitreal bevacizumab or ranibizumab therapy in infants with retinopathy of prematurity [J]. Retina, 2021, 41(11): 2261–2268. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000003196.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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 [J]. Retina, 2020, 40(9): 1793–1803. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000002663.

[16] Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease [J]. Am J Ophthalmol, 2006, 142(1): 46–59. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2006. 02. 018.

[17] Lyu J, Zhang Q, Chen CL, et al. Recurrence of retinopathy of prematurity after intravitreal ranibizumab monotherapy: timing and risk factors [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(3): 1719–1725. DOI: 10. 1167/iovs. 16-20680.



- [18] Ozdemir HB, Ozdek S, Ozen Tunay Z, et al. Clinical characteristics and treatment response of treatment requiring retinopathy of prematurity (ROP) in Big Premature Infants in Türkiye: BIG-ROP Study Group Report No 2 (BIG-ROP STUDY) [J/OL]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2025, 10(1): e002081 [2025-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40473274/>. DOI: 10.1136/bmjophth-2024-002081.
- [19] Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, et al. Severe recurrent fibrovascular proliferation after combined intravitreal bevacizumab injection and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity [J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2021, 15(6): 772-777. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000887.
- [20] Bin Amro A, Alnuaimi R, Chan T, et al. Different retinopathy of prematurity severity and outcomes in triplets: a case report [J/OL]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2020, 8: 2050313X20944306 [2024-11-02]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7550963/>. DOI: 10.1177/2050313X20944306.
- [21] 蒋可, 张杰. 不同剂量抗血管内皮生长因子药物治疗 ROP 的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2024, 42(7): 669-674. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200809-00573.
- Jiang KK, Zhang J. Research status of different doses of anti-vascular endothelial growth factor drugs in retinopathy of prematurity [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2024, 42(7): 669-674. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200809-00573.
- [22] Gunay M, Sukgen EA, Celik G, et al. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and laser photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity in Turkey [J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(3): 462-469. DOI: 10.1080/02713683.2016.1196709.
- [23] Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment [J]. *Retina*, 2015, 35(4): 675-680. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000578.
- [24] Hu Q, Bai Y, Chen X, et al. Recurrence of retinopathy of prematurity in zone II stage 3+ after ranibizumab treatment: a retrospective study [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017: 5078565 [2025-01-10]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5401749/>. DOI: 10.1155/2017/5078565.
- [25] 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.
- [26] 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 [2025-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385940/>. DOI: 10.1111/aos.14460.
- [27] 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.
- [28] 李曼红, 王亮, 张自峰, 等. 两种抗 VEGF 药物治疗 1 型早产儿视网膜病变的疗效比较 [J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(5): 866-871. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.24.
- Li MH, Wang L, Zhang ZF, et al. Comparison of the effectiveness of Conbercept versus Ranibizumab in the treatment of type 1 retinopathy of prematurity [J]. *Int Eye Sci*, 2021, 21(5): 866-871. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.24.
- [29] 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/bjophthol-2020-318026.
- [30] Wallace DK, Dean TW, Hartnett ME, et al. A dosing study of bevacizumab for retinopathy of prematurity: late recurrences and additional treatments [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(12): 1961-1966. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.05.001.
- [31] 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.
- [32] 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 [2025-01-10]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6048142/>. DOI: 10.1038/s41598-018-28987-6.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Kim J, Kim SJ, Chang YS, et al. Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity [J]. *Retina*, 2014, 34(1): 77-82. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318296e26d.
- [36] Chan J, Lam C, Kwok M, et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27082 [2025-01-10]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4891718/>. DOI: 10.1038/srep27082.
- [37] Arima M, Fujii Y, Sonoda KH. Translational research in retinopathy of prematurity: from bedside to bench and back again [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 331 [2025-01-10]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7830975/>. DOI: 10.3390/jcm10020331.
- [38] 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 [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(9): 2849-2855. DOI: 10.1007/s00417-021-05137-9.
- [39] Taylor K, Ghergherechi L, Rao P, et al. Very late-onset reactivation of retinopathy of prematurity post anti-VEGF bevacizumab treatment for type 1 ROP: a case report [J]. *J AAPOS*, 2021, 25(3): 180-184. DOI: 10.1016/j.jaapos.2021.02.004.
- [40] Yu Y, Wang J, Chen F, et al. Study protocol for prognosis and treatment strategy of peripheral persistent avascular retina after intravitreal anti-VEGF therapy in retinopathy of prematurity [J/OL]. *Trials*, 2020, 21(1): 493 [2025-01-17]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7278113/>. DOI: 10.1186/s13063-020-04371-6.
- [41] Barnett JM, Hubbard GB. Complications of retinopathy of prematurity treatment [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021, 32(5): 475-481. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000783.
- [42] Toy BC, Schachar IH, Tan GS, et al. Chronic vascular arrest as a predictor of bevacizumab treatment failure in retinopathy of prematurity [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(10): 2166-2175. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.06.055.
- [43] Sahinoglu-Keskek N, Akkoyun I, Torer B. Favorable outcomes in the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(1): 179-183. DOI: 10.1177/1120672119886989.
- [44] Martínez-Castellanos MA, González-H León A, Romo-Aguas JC, et al. A proposal of an algorithm for the diagnosis and treatment of recurrence or treatment failure of retinopathy of prematurity after anti-VEGF therapy based on a large case series [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(4): 767-772. DOI: 10.1007/s00417-020-04605-y.

(收稿日期: 2025-01-20 修回日期: 2025-07-07)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

