

# 抗血管内皮生长因子在眼科实验室及临床应用中的进展

杨建军<sup>1</sup>, 陈奇<sup>1</sup>, 李敏<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(530001)中国广西壮族自治区南宁市,广西中医药大学;<sup>2</sup>(530021)中国广西壮族自治区南宁市,广西壮族自治区人民医院眼科

作者简介:杨建军,在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜膜疾病。

通讯作者:李敏,毕业于中山大学,硕士,主任医师,副院长,研究方向:玻璃体视网膜膜疾病。limin00899@163.com

收稿日期:2016-08-24 修回日期:2016-10-31

## Status of anti-VEGF drugs *in vitro* and in the treatment of ophthalmic diseases

Jian-Jun Yang<sup>1</sup>, Qi Chen<sup>1</sup>, Min Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Min Li. Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. limin00899@163.com

Received:2016-08-24 Accepted:2016-10-31

### Abstract

• Anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) drugs are widely used in the ophthalmology. The main indications are wet age-related macular degeneration (wAMD). By searching the related literature, we draw a lot of anti-VEGF drugs' rare application case reports and clinical research progress in Ophthalmic diseases except wAMD. There are still gaps between *in vitro* and the clinical use of those researches. The prospect of the application of anti-VEGF drugs is hopeful and attractive. More researches is needed.

• **KEYWORDS:** anti-VEGF; application; advances; microRNA 192

**Citation:** Yang JJ, Chen Q, Li M. Status of anti-VEGF drugs *in vitro* and in the treatment of ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(12):2229-2233

### 摘要

抗血管内皮生长因子 (anti-VEGF) 药物在眼科应用广泛,主要适应证为湿性年龄相关性黄斑变性 (wAMD) 通

过检索国内外相关文献,我们得出很多抗 VEGF 药物在眼科实验室及临床其他疾病的应用个案报道及研究进展,部分为超适应证应用研究,为我们拓展了思维,但到临床应用阶段仍有差距。抗 VEGF 药物应用前景广阔,需更多研究以进一步发掘和明确。

**关键词:** 抗 VEGF; 适应证; 应用进展; microRNA 192

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.12.14

**引用:** 杨建军,陈奇,李敏. 抗血管内皮生长因子在眼科实验室及临床应用中的进展. 国际眼科杂志 2016;16(12):2229-2233

### 0 引言

抗血管内皮生长因子药物在眼科应用广泛,主要适应证为湿性年龄相关性黄斑变性,通过检索国内外相关文献,我们对抗 VEGF 药物在眼科实验室及临床研究进展进行了综述。

### 1 VEGF 实验室研究进展

血管内皮生长因子 (VEGF) 可诱导血管新生。人 VEGF 蛋白是 1989 年成功纯化和鉴定,并测定其基因序列。VEGF 有七个亚型<sup>[1]</sup>: VEGF-A, -B, -C, -D, -E, -F, PlGF。VEGF 为二聚体蛋白,单体无活性。VEGF 至少有 VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF185、VEGF206 等 5 种蛋白形式,其中 VEGF121、VEGF145、VEGF165 是分泌型可溶性蛋白。目前发现有 VEGFR-1, -2, -3 三种受体。在正常成人中,血管内皮细胞不进行有丝分裂且 VEGF 在正常人组织中呈低水平表达。当机体处于生长发育阶段、创口愈合、肿瘤、缺血或炎症等应激情况时,相应组织会出现血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的迁移分裂现象。缺氧、感染、应激或其导致的炎性介质具有直接或间接的促血管新生作用。VEGF 的产生受很多因素的影响,如缺氧诱导因子-1、激活蛋白-1、转路激活子 3、刺激蛋白、基质细胞衍生因子、胰岛素样生长因子-1、血小板等。VEGF 的功能<sup>[1]</sup>主要有:(1)促进血管内皮细胞增殖和新生血管的形成;(2)增加血管通透性;(3)促进淋巴内皮细胞生长;(4)增加组织因子的产生等。由 VEGF 导致的新生血管过度生长会导致很多眼科疾病,如湿性年龄相关性黄斑变性 (wAMD)、新生血管性青光眼等,这些疾病会严重影响视功能甚至致盲。抗 VEGF 药物能与人血管内皮生长因子结合并阻断其生物活性,从而阻止了新生血管的生长,对眼科新生血管性疾病起效。从动物实验看,不同抗 VEGF 药物对角膜基质渗透性不同,局部治疗可抑制大鼠模型的角膜新生血管<sup>[2]</sup>,许多其他疾病的模型也在研究中。斑马鱼胚胎眼新生血管模型是一种较好的体外、体内研究眼部新生血管模型,对抗 VEGF

研究而言具有较高的成本-效益比<sup>[3]</sup>,可作为一种快速的研究工具。目前抗 VEGF 药物的发展从最开始的碱基核糖核酸(如 Macugen)到单克隆片段(如 Lucentis 等)再到现在的融合蛋白(如康柏西普、阿柏西普等)经历了大概 3 个阶段,新的研究仍在进行,如 VEGF-Ax 是一个新发现的 VEGFA 亚型,而和 VEGF 的促血管生成作用不同,VEGF-Ax 具有强效的抑制血管生成的作用<sup>[4]</sup>。MicroRNA192 在体内及体外实验表明可通过 mir-192-egr1-hoxb9 信号通路可能比目前的抗 VEGF 抗体有更强的抗新生血管作用<sup>[5]</sup>。P21 活化激酶 1 抑制剂能通过抑制 VEGF、血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 及其下调基因基质金属蛋白酶(MMP)2、9 的表达而阻止肠壁下血管发育和节间血管发育,可作用一种抗 VEGF 抑制剂<sup>[6]</sup>。Vh02 分子,一种新的尿素衍生物,也是一种 VEGFR2 抑制剂,可直接抑制 VEGFR2 在 Tyr1175 信号通路,从而导致 Akt 介导的细胞存活和迁移作用,发挥抗新生血管生成<sup>[7]</sup>。阻断 VEGF 信号通路中的任何一环,都可发挥抗新生血管的作用,研究越深入,抗 VEGF 的队伍将越来越强大。

## 2 眼科常见病抗 VEGF 药物临床应用情况

眼内新生血管性疾病严重影响视力,原来治疗方法较少,疗效较差,但自从抗血管内皮生长因子药物 2005 年面世以来,对眼内新生血管疾病表现出了巨大的潜力,现已成为治疗湿性年龄相关性黄斑变性的一线用药。在眼内其他新生血管性疾病的治疗中也有较确切的临床效果,目前已开展的临床研究试验有治疗脉络膜新生血管的作用、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、毛细血管扩张、中心性浆液性视网膜病变、息肉状脉络膜血管病变、结膜肿瘤和希佩尔-林道综合征临床试验<sup>[8]</sup>、早产儿视网膜病变以及 Coat's 病等。目前眼科医生已将抗 VEGF 药物作为光凝、PDT 等传统治疗外的常用手段。已发展成熟的有治疗糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑囊样水肿、新生血管性青光眼、视网膜静脉阻塞、早产儿视网膜病变、Coat's 病、视网膜大动脉瘤等,这些眼科疾病研究较多,已取得一些肯定性结论,其进展国内已做较多综述及更新<sup>[9]</sup>。在此不再叙述,本文旨在综述关于抗 VEGF 药物在眼部其他疾病的应用及进展。

## 3 眼部其他疾病抗 VEGF 临床应用进展

### 3.1 角膜新生血管性疾病

国外 2010 年已有前瞻性研究<sup>[10]</sup>证实结膜下注射抗 VEGF 药物对角膜新生血管性疾病有效,国内稍后也已有个案报道结膜下注射抗 VEGF 药物对角膜新生血管有效。对于临床上比较关心的是抗 VEGF 药物对角膜形态和内皮细胞有无影响。从目前抗 VEGF 药物治疗糖尿病性黄斑水肿中发现抗 VEGF 药物对角膜形态及对血管内皮细胞无不良影响<sup>[11]</sup>。来自于 2015 年的动物实验<sup>[12]</sup>已证实前房内注射抗 VEGF 药物对角膜厚度、眼压、内皮细胞无明显影响。但尚缺乏人类的随机对照研究来证实。总的来说,角膜新生血管性疾病,抗 VEGF 药物有肯定的疗效和一定的安全性。

### 3.2 结膜疾病 翼状胬肉:

国外有一些研究将其归为类似肿瘤性<sup>[13]</sup>疾病,因为其有类似肿瘤的特征,如局部浸

润、上皮细胞化生、致癌病毒的存在(人乳头状瘤病毒)、抑癌基因的失活(如 p53)和杂合性缺失<sup>[14]</sup>。而抗 VEGF 药物最早是应用于肿瘤的,故将抗 VEGF 药物应用于翼状胬肉研究较早,在 2009 年就已有报道结膜下注射抗 VEGF 药物,可引起翼状胬肉的消退<sup>[15]</sup>,随后的研究中显示单剂量 0.3mg 雷珠单抗结膜下注射没有任何副作用,但此剂量对翼状胬肉血管化程度也没有减轻效果<sup>[16]</sup>。后来进行的 0.5mg 抗雷珠单抗结膜下注射,显示在联合手术切除时对翼状胬肉的治疗效果良好<sup>[17]</sup>。随后 2014 年有 Meta 分析 400 多例患者显示安全性良好,对其血管化退缩有效果,但对翼状胬肉复发无明显影响,故需进一步临床观察。对于难治性结膜和角膜鳞状细胞癌结膜下注射抗 VEGF 药物可使病灶消退<sup>[18]</sup>。结膜下注射抗 VEGF 药物可作为手术疗法和冷冻疗法的补充,或放疗和手术切除的替代方法。

### 3.3 葡萄膜疾病 虹膜疾病:

(1) 虹膜新生血管:对于虹膜新生血管形成,发现除了和炎症过程相关,还主要和生长因子相关,这为虹膜新生血管抗 VEGF 治疗提供了理论依据。临床上也观察到 CRVO 患者抗 VEGF 治疗后虹膜新生血管形成过程较其自然形成过程滞后<sup>[19]</sup>。关于抗 VEGF 药物治疗后虹膜和房角新生血管是否真的消退或者说消失,2014 年 Arcieri 等<sup>[20]</sup>发现抗 VEGF 可能导致新生血管消退;2015 年 Ishibashi 等<sup>[21]</sup>发现虽然在裂隙灯检查下虹膜和房角新生血管消退,但眼前节成像显示,新生血管并没有消失,只是抗 VEGF 药物治疗后降低了血管通透性,而新生血管仍在虹膜和房角。这个可能就是新生血管复发的基础,因其新生血管发生的原因尚未消除,故这类患者的治疗可能需要长期的随访和重复的注射,以防其复发。(2) 虹膜转移癌患者:玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗可较好控制局部症状<sup>[22]</sup>,故对于虹膜转移癌患者是一个良好的选择。

脉络膜疾病:病理性近视脉络膜新生血管。目前全世界大约有 14 亿近视患者,其中 6 亿在我国,病理性近视脉络膜新生血管患者逐渐增多,而临床上缺乏有效的治疗方式。2011 年国内已有抗 VEGF 药物应用于本疾病的研究,发现对病理性近视脉络膜新生血管有效。随后发现即使病理性近视视网膜脱离进行玻璃体腔硅油填充后,其脉络膜新生血管玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物也仍有效<sup>[23]</sup>;进行的短期对照试验<sup>[24]</sup>也表明这类患者玻璃体腔注射抗 VEGF 药物效果良好,有较好的解剖和功能的恢复。但是也有研究表明病理性近视脉络膜新生血管(CNV)眼的长期功能预后和黄斑萎缩更相关,而和抗 VEGF 药物治疗的类型无关<sup>[25]</sup>。还有研究认为病理性近视 CNV 注射抗 VEGF 药物后黄斑中心凹下脉络膜厚度短期变薄,随后这种改变又有所恢复,可将黄斑中心凹下脉络膜厚度作为反映疾病的活动和决定对近视 CNV 复发再治疗的判断标准<sup>[26]</sup>,总之,虽然病理性近视的成因还在研究当中,如胆碱能受体在病理性近视中的作用等。但抗 VEGF 药物的这些应用研究表明病理性近视性 CNV 的疗效和患者年龄,黄斑部脉络膜厚度、黄斑萎缩有关,抗 VEGF 在病理性近视 CNV 中的应用为我们提

供了一种新的思路,我们假设病理性近视新生血管出现后可能会给脉络膜、视网膜处带来相对更多的血液供应,可能会加快病理性近视的发展,而抗 VEGF 药物注射后对这一进程有一定的阻断作用,而是否增加血液循环本身也是病理性近视的促进因素也不确定。期待更多的研究能为病理性近视、病理性近视 CNV 患者带来福音。其他葡萄膜疾病:在获得的部分脂肪代谢障碍的 CNV 患者,玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗效果良好<sup>[27]</sup>。

**脉络膜肿瘤:**(1)葡萄膜恶性黑色素瘤:葡萄膜恶性黑色素瘤是成人中最常见的原发恶性眼内肿瘤,肝转移最常见,约占 90%,转移后治疗效果和生存时间都将降低。基于抗 VEGF 药物的抗肿瘤机制,已有文献表明抗 VEGF 药物可抑制其生长,抑制其转移。新的研究<sup>[28]</sup>指出,预防性玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物还可防止葡萄膜恶性黑色素瘤在质子疗法后引起的眼前段新生血管形成。故这类疾病在发现后的整个治疗过程中都可应用,越早越好,在质子疗法前使用还可预防眼前段新生血管,提高生活质量。(2)脉络膜血管瘤(CCH):CCH 很少与脉络膜新生血管相关,光动力疗法(PDT)可能加剧 CNV,有研究发现玻璃体内注射抗 VEGF 药物也是一种有效的治疗方法<sup>[29]</sup>。对于 CCH 首选哪种治疗方法我们应该根据临床实际来操作,如考虑到减少治疗后并发 CNV 则可选择抗 VEGF 药物,对抗 VEGF 药物反应迟钝的脉络膜血管瘤,仍可选择光动力治疗。(3)脉络膜转移癌:玻璃体内抗 VEGF 可成功控制脉络膜转移癌的局部症状<sup>[30]</sup>,其治疗可参考恶性肿瘤的葡萄膜黑色素瘤。(4)脉络膜骨瘤:是一种发生于脉络膜组织的良性肿瘤,主要由成熟骨组织构成。该病多见于 20~30 岁的健康女性,因肿瘤生长及视力变化缓慢,所以临床就诊年龄明显晚于肿瘤发生年龄。单眼发病多见,双眼发病仅占 28%,虽然是良性肿瘤,但从 2008 年 Shields 等<sup>[31]</sup>开始,到 2015 年 Lekha 等<sup>[32]</sup>均发现对继发于脉络膜骨瘤的脉络膜新生血管抗 VEGF 治疗长期观察有效,对于效果不佳者,已有个案报道换成阻断多种 VEGF 因子药物-阿柏西普再次尝试后显示效果更好<sup>[33]</sup>。(5)对于少见的儿童胚胎裂闭合不全导致的视网膜、脉络膜缺损相关的脉络膜新生血管膜,可使用抗 VEGF 药物联合光凝治疗<sup>[34]</sup>。(6)继发于弹性假黄瘤的脉络膜新生血管用抗 VEGF 药物治疗有效<sup>[35]</sup>。

**3.4 神经眼科疾病** (1)视盘发育不全:从文献资料分析,视神经发育不全与多种因素有关,其中少数为显性遗传,多数则可能与母体怀孕早期受到药物影响或感染性疾病有关,前者如苯妥英钠、奎宁、麦角酸、可卡因、酒精等;后者如巨细胞病毒、梅毒、风疹感染等。此外,母亲患胰岛素依赖型糖尿病、胎儿酒精中毒综合征、子宫后倾也可增加患病几率。其中倾斜盘综合征与后葡萄膜边缘渗出性改变,使用抗 VEGF 治疗后渗出吸收<sup>[36]</sup>。单向或双向倾斜视盘综合征患者合并复杂脉络膜新生血管,抗 VEGF 治疗后取得了视力的提高<sup>[37]</sup>。(2)缺血性视神经病变:缺血性视神经病变为视神经的动脉血供急性障碍引起的,造成视神经的损害,缺血、缺氧后会引起 VEGF

的发生,故抗 VEGF 药物治疗有效,2010 年发现在非动脉炎性缺血性视神经病变(NAION)患者:玻璃体腔注射抗 VEGF 药物可有效地减少患者视神经肿胀,但是却并没有观察到功能好转<sup>[38]</sup>。2013 年一个为期 1a 的临床观察报道急性 NAION 玻璃体注射抗 VEGF 有一定疗效,可提高视力<sup>[39]</sup>,提示抗 VEGF 可能是一个治疗眼部急性 NAION 的方法。

**3.5 其他视网膜疾病** (1)视网膜血管瘤样增生(RAP)患者抗 VEGF 药物的玻璃体内注射可有效维持患者视力稳定<sup>[40]</sup>。单独应用玻璃体腔内抗 VEGF 药物注射治疗或同时联合 PDT 对 RAP 均可取得成效。(2)白塞氏葡萄膜炎继发黄斑囊样水肿患者,玻璃体腔抗 VEGF 药物注射是持久治疗葡萄膜炎黄斑囊样水肿的有效的辅助方式,效果良好<sup>[41]</sup>,并可有效达到视觉上的改善。(3)视盘血管炎:常见于全身性急性或慢性传染病。其引起的黄斑水肿玻璃体抗 VEGF 治疗有效<sup>[42]</sup>。(4)Stargardt 病:指黄斑萎缩并有视网膜黄色斑点沉着,是一种常染色体隐性遗传病,晚期黄斑部可见硬化、萎缩的脉络膜血管,并有色素斑,说明脉络膜毛细血管已被损害,目前无特殊治疗方法。有研究<sup>[43]</sup>发现抗 VEGF 药物治疗后阻止了 CNV 的进展,但无显著的视力提高,且这类患者在抗 VEGF 治疗的随访期间黄斑萎缩明显扩大,故是否应用抗 VEGF 药物,其风险和收益尚需要更长期的重新评估。(5)渗出性(浆液性)视网膜脱离(SRD):浆液性视网膜脱离不合并裂孔,常可于视网膜血管、视网膜色素上皮损害时出现,也可继发于其他疾病。渗出性视网膜脱离可随视网膜下液体移动。较少发生视网膜皱缩和皱襞。渗出性视网膜脱离治疗:首先是病因治疗,然后是冷凝、光凝、放射治疗和手术治疗等。Coats 病可能是引起 SRD 需手术治疗的主要病因,虽然本病术后大部分可获得有用视力,但对于难治性 SRD,如湿性老年性黄斑病变所致 SRD 有研究发现<sup>[44]</sup>,其对抗 VEGF 玻璃体内注射仍有效,但尚缺乏大样本的研究。(6)视网膜毛细血管瘤:在完好的视力和视野患者,抗 VEGF 药物治疗可作为替代治疗<sup>[45]</sup>,一般在第一次注射 4wk 后可观察到视力改善,3mo 后明显起效,并可用 OCT 观察到渗出和黄斑中心凹厚度明显降低<sup>[46]</sup>。(7)视网膜静脉周围炎导致的反复性玻璃体出血患者在光凝缺血区域时可联合抗 VEGF 药物治疗<sup>[47]</sup>,可达到更好的效果,这可能是缺血区域本身会导致 VEGF 的升高,光凝能使 VEGF 更进一步升高,抗 VEGF 药物阻止了这一进程。

**3.6 其他疾病** 在增殖性视网膜病变(PDR)患者接受 PPV 前时使用玻璃体内抗 VEGF 药物<sup>[48]</sup>可使手术过程变得相对轻松,切除增殖区较容易,出血相对少。抗 VEGF 药物玻璃体腔注射还可能预防增生性玻璃体视网膜病变(PVR)<sup>[49]</sup>。有个案报道幼年眼睑黄色肉芽肿用抗 VEGF 药物取得了成功治愈<sup>[50]</sup>,但这种疾病本身有一定自限性,故这个结果是疾病本身的自愈,还是抗 VEGF 药物的功效还不太好确定。

## 4 展望

目前而言,抗 VEGF 药物在眼科众多常见新生血管

性疾病临床上发挥了确切的作用,甚至在一些非新生血管性疾病上也表现出巨大的前景,在部分疾病上已成为一线用药,或是重要的替代疗法,或和其他疗法结合表现出了绝佳的潜力,国内外均进行了非常多的研究。但在另外一些眼科疾病上应用较少,可能一是本身一些疾病发病率低,二是其病因和 VEGF 关系不太确切,在这些疾病应用 VEGF 药物上相对慎重,本文搜集的这些眼科少见疾病应用 VEGF 药物后一些疗效较肯定,另一些疗效仍存在争议,部分为超出适应证应用或临床研究,由于样本量少,一些疾病还没有进行系统综述。

关于抗 VEGF 在眼科少见疾病应用中的几个问题:(1)抗 VEGF 药物的应用时机选择,上述文献疾病的抗 VEGF 治疗均是在诊断明确后进行,一般来说肿瘤性疾病是越早越好,而其他疾病明确诊断后什么时候应用仍存争议,且文献相对较少,尚未有统一的意见。(2)使用的方案,眼前段疾病结膜下和前房注射已取得了较多的研究,疗效显著,并可减少球内注射的风险,眼后段则多采取玻璃体腔注射,疗程一直是大家都关心和研究的比较多的问题,个体化给药已取得共识,根据疾病不同,用药剂量和维持量、疗程有待进一步的研究。(3)耐受性,明确临床中使用的抗 VEGF 药物均已通过临床试验,安全性良好,大多数眼科疾病患者临床耐受性良好。而未上市的药物安全性仍有待评估。

随着研究的进展,这些眼科疾病抗 VEGF 药物治疗机会会逐渐增多,也将有更多的相关眼科疾病进行抗 VEGF 药物治疗,已进行的这些研究其疗效也将得到相对正确的判断,这将为 VEGF 药物扩大使用范围,减少一些眼科少见疾病患者的痛苦。期望在不久的将来,新的抗 VEGF 药物或其成熟的新的应用方式,能更好地治疗相关眼病。

#### 参考文献

- 1 Song M, Yang H, Yao S, *et al.* A critical role of vascular endothelial growth factor D in zebrafish embryonic vasculogenesis and angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357(4):924-930
- 2 Sella R, Gal-Or O, Livny E, *et al.* Efficacy of topical aflibercept versus topical bevacizumab for the prevention of corneal neovascularization in a rat model. *Exp Eye Res* 2016;146:224-232
- 3 Rezzola S, Belleri M, Gariano G, *et al.* *In vitro* and *ex vivo* retina angiogenesis assays. *Angiogenesis* 2014;17(3):429-442
- 4 Xin H, Zhong C, Nudleman E, *et al.* Evidence for Pro-angiogenic Functions of VEGF-Ax. *Cell* 2016;167(1):275-284
- 5 Wu SY, Rupaimoole R, Shen F, *et al.* A miR-192-EGFR-HOXB9 regulatory network controls the angiogenic switch in cancer. *Nat Commun* 2016;7:11169
- 6 Jagadeeshan S, Sagayaraj RV, Paneerselvan N, *et al.* Toxicity and anti-angiogenicity evaluation of Pak1 inhibitor IPA-3 using zebrafish embryo model. *Cell Biol Toxicol* 2016;Epub ahead of print
- 7 Phowichit S, Kobayashi M, Fujinoya Y, *et al.* Antiangiogenic Effects of VH02, a Novel Urea Derivative; *In Vitro* and *In Vivo* Studies. *Molecules* 2016;21(9):1258-1275
- 8 Lantry LE. Ranibizumab, a mAb against VEGF-A for the potential treatment of age-related macular degeneration and other ocular complications. *Curr Opin Mol Ther* 2007;9(6):592-602

- 9 关文涛. 抗血管内皮生长因子药物治疗角膜新生血管性疾病的研究进展. *医学综述* 2014;20(7):1177-1179
- 10 Gueudry J, Richez F, Tougeron-Brousseau B, *et al.* Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *J Fr Ophthalmol* 2010;33(9):630-636
- 11 Guzel H, Bakkak B, Koylu MT, *et al.* The effect and safety of intravitreal injection of ranibizumab and bevacizumab on the corneal endothelium in the treatment of diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;1-4 Epub ahead of print
- 12 Ari S, Nergiz Y, Aksit I, *et al.* Evaluation of intracameral injection of ranibizumab and bevacizumab on the corneal endothelium by scanning electron microscopy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(2):100-105
- 13 Ebrahimi ME, Kordi-Tamandani DM, Arish M. A novel approach to investigation of the pathogenesis of pterygium based on assessment of promoter hyper-methylation and expression profile of CTLA4 gene; A credible report of CTLA4 gene expression in human eye tissue. *Gene* 2016;583(2):130-133
- 14 Dos RGM, de PR, Júnior A, *et al.* Pterygium in patients from Goiania, Goiás, Brazil. *Genet Mol Res* 2015;14(2):6182-6188
- 15 Mansour AM. Treatment of inflamed pterygia or residual pterygial bed. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):864-865
- 16 Mandalos A, Tsakpinis D, Karayannopoulou G, *et al.* The effect of subconjunctival ranibizumab on primary pterygium: a pilot study. *Cornea* 2010;29(12):1373-1379
- 17 Galor A, Yoo SH, Piccoli FV, *et al.* Phase I study of subconjunctival ranibizumab in patients with primary pterygium undergoing pterygium surgery. *Am J Ophthalmol* 2010;149(6):926-931
- 18 Finger PT, Chin KJ. Refractory squamous cell carcinoma of the conjunctiva treated with subconjunctival ranibizumab (Lucentis): a two-year study. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012;28(2):85-89
- 19 DeCroos FC, Todorich B, Alshareef R, *et al.* Neovascular events in eyes with central retinal vein occlusion undergoing serial bevacizumab or ranibizumab intravitreal injections: a retrospective review. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(4):461-468
- 20 Arcieri ES, Paula JS, Jorge R, *et al.* Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma undergoing Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Acta Ophthalmol* 2015;93(1):e1-6
- 21 Ishibashi S, Kondo H. Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection on Iris and Iridocorneal Angle Neovascularization in Neovascular Glaucoma. *J UOEH* 2015;37(4):299-304
- 22 Seidman CJ, Finger PT, Silverman JS, *et al.* Intravitreal bevacizumab in the management of breast cancer IRIS metastasis. *Retin Cases Brief Rep* 2016;16(3):262-268
- 23 Chhablani J, Narayanan R. Anti-VEGF therapy in a silicone oil-filled myopic eye with choroidal neovascularisation. *BMJ Case Rep* 2015 Apr 13;2015
- 24 Yang X, Dai H. Intravitreal ranibizumab for the treatment of pathological myopia associated with choroidal neovascularization in Chinese patients. *Chin Med J (Engl)* 2014;127(16):2906-2910
- 25 Farinha CL, Baltar AS, Nunes SG, *et al.* Progression of myopic maculopathy after treatment of choroidal neovascularization. *Ophthalmologica* 2014;231(4):211-220
- 26 Ahn SJ, Park KH, Woo SJ. Subfoveal Choroidal Thickness Changes Following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Myopic Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(10):5794-5800

- 27 Broadhead GK, Chang A. Choroidal neovascularization in acquired partial lipodystrophy. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(3):439-441
- 28 Mantel I, Schalenbourg A, Bergin C, et al. Prophylactic use of bevacizumab to avoid anterior segment neovascularization following proton therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):693-701
- 29 Hua R, Zhao N, Hu Y, et al. Circumscribed choroidal hemangioma associated with choroidal neovascularization in a HIV-infected case: photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014;11(3):441-443
- 30 Detorakis ET, Agorogiannis G, Drakonaki EE, et al. Successful management of choroidal metastasis with intravitreal ranibizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2012;43 Online:e47-51
- 31 Shields CL, Salazar PF, Demirci H, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) and ranibizumab (lucentis) for choroidal neovascularization overlying choroidal osteoma. *Retin Cases Brief Rep* 2008;2(1):18-20
- 32 Lekha T, Renuka NS, Prasad HN. Anti-vascular endothelial growth factors for choroidal neovascularization secondary to choroidal osteoma: Long-term results. *Oman J Ophthalmol* 2015;8(3):185-187
- 33 Saitta A, Nicolai M, Neri P, et al. Rescue therapy with intravitreal aflibercept for choroidal neovascularization secondary to choroidal osteoma non-responder to intravitreal bevacizumab and ranibizumab. *Int Ophthalmol* 2015;35(3):441-444
- 34 Goodwin P, Shields CL, Ramasubramanian A, et al. Ranibizumab for coloboma-related choroidal neovascular membrane in a child. *J AAPOS* 2009;13(6):616-617
- 35 Ebran JM, Mimoun G, Cohen SY, et al. Treatment with ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to a pseudoxanthoma elasticum: Results of the French observational study PiXEL. *J Fr Ophthalmol* 2016;39(4):370-375
- 36 Hirano Y, Yasukawa T, Tsukada A, et al. Resolution of exudative changes refractory to ranibizumab after aflibercept injections at the margin of inferior staphyloma in tilted disc syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(3):384-386
- 37 Cohen SY, Dubois L, Nghiem-Buffet S, et al. Spectral domain optical coherence tomography analysis of macular changes in tilted disk syndrome. *Retina* 2013;33(7):1338-1345
- 38 Pece A, Querques G, Quinto A, et al. Intravitreal ranibizumab injection for nonarteritic ischemic optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(5):523-527
- 39 Saatci AO, Taskin O, Selver OB, et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab injection in acute nonarteritic ischemic optic neuropathy: a long-term follow up. *Open Ophthalmol J* 2013;7(1):58-62
- 40 Inoue M, Arakawa A, Yamane S, et al. Long-term results of intravitreal ranibizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation and utility of an advanced RPE analysis performed using spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2014;98(7):956-960
- 41 Bae JH, Lee CS, Lee SC. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. *Retina* 2011;31(1):111-118
- 42 Erdurman FC, Durukan AH, Mumcuoglu T, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema due to optic disc vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17(1):56-58
- 43 Battaglia PM, Munk MR, Iacono P, et al. Ranibizumab for subfoveal choroidal neovascularisation associated with Stargardt disease. *Br J Ophthalmol* 2015;99(9):1268-1270
- 44 Fajnkuchen F, Cohen SY, Thay N, et al. Bridge arch-shaored serous retinal detachment in age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36(3):476-482
- 45 Chelala E, Dirani A, Fadlallah A. Intravitreal anti-VEGF injection for the treatment of progressive juxtapapillary retinal capillary hemangioma: a case report and mini review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2013;7(7):2143-2146
- 46 Kramann CA, Schöpfer K, Lorenz K, et al. Intravitreal ranibizumab treatment of retinal angiomatous proliferation. *Acta Ophthalmol* 2012;90(5):487-491
- 47 Cp J, Al G, Jd L. Combination of intravitreal bevacizumab and peripheral photocoagulation; an alternative treatment in eales disease. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2013;2(2):30-34
- 48 Pakzad-Vaezi K, Albiani DA, Kirker AW, et al. A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45(6):521-524
- 49 Pennock S, Kim D, Mukai S, et al. Ranibizumab is a potential prophylaxis for proliferative vitreoretinopathy, a nonangiogenic blinding disease. *Am J Pathol* 2013;182(5):1659-1670
- 50 Ashkenazy N, Henry CR, Abbey AM, et al. Successful treatment of juvenile xanthogranuloma using bevacizumab. *J AAPOS* 2014;18(3):295-297