

doi:10.16112/j.cnki.53-1223/n.2019.02.011

雷珠单抗治疗早产儿视网膜病变的研究进展

张阳沫¹,倪宁华²

(1. 大理大学 临床医学院, 云南 大理 671000; 2. 云南省第一人民医院 眼科, 云南 昆明 650093)

摘要:早产儿视网膜病变(ROP)是一种发生在低出生体重早产儿的视网膜血管发育障碍性疾病,ROP的主要病理特点是与微血管异常相关的正常视网膜血管发育抑制。继2011年贝伐单抗消除异常血管生成的研究后,玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子成为ROP的热门治疗方法,为ROP的治疗提供了一种很有前景的选择。与激光治疗相比,避免全麻和破坏性的并发症,从而降低了潜在的风险。考虑到雷珠单抗可能对早产儿有更好的安全性,本文将对玻璃体腔内注射雷珠单抗(IVR)治疗ROP进行综述,主要包括雷珠单抗的治疗剂量、全身安全性、并发症及解剖获益。目前,IVR治疗剂量尚无标准,推荐单次单眼剂量为0.25 mg,但更小剂量(0.15 mg)仍有效且安全,因此,关于治疗剂量仍需要大数据验证。IVR治疗ROP安全、有效,可实现周边网膜完全血管化且获得较好解剖获益,治疗后的主要并发症为视网膜脱离,其他全身并发症罕见。

关键词:早产儿视网膜病变;雷珠单抗;治疗

中图分类号:R779.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1007-855X(2019)02-0075-06

Progress in the Treatment of Retinopathy of Prematurity with Ranibizumab

ZHANG Yangmo, NI Ninghua

(1. Clinical Medical College, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China;

2. Ophthalmology, First people's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650093, China)

Abstract: Retinopathy of Prematurity (ROP) is a kind of retinal vascular dysplasia occurring in low birth weight preterm infants. The main pathological feature of ROP is normal retinal vascular inhibition associated with microvascular abnormalities. Following studies such as the 2011 Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat (BEAT) - ROP study, intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) has become a popular treatment for ROP, which provides a promising choice for the treatment of ROP. General anesthesia and destructive complications are avoided compared with lasers, thus reducing the potential risk. Considering that ranibizumab may be more safe for preterm infants, this article will review the intravitreal injection of ranibizumab (IVR) in the treatment of ROP, including the dosage, systemic safety, complications and anatomical benefits of ranibizumab. At present, there is no standard for the treatment dose of IVR, a single eye dose is recommended to be 0.25 mg, but the lower dose (0.15mg) is still effective and safe. Therefore, the treatment dose still needs to be verified by big data. IVR is safe and effective in the treatment of ROP. Complete vascularization of peripheral omentum and good anatomic benefit can be achieved. Retinal detachment is the main complication after treatment, and other systemic complications are rare.

Key words: retinopathy of prematurity; ranibizumab; treatment

收稿日期:2019-02-25. 基金项目:云南省眼底病研究中心项目(2017NS260).

作者简介:张阳沫(1992-),女,硕士研究生.主要研究方向:眼底病. E-mail:1148053298@qq.com

通信作者:倪宁华(1972-),男,硕士,副主任医师.主要研究方向:眼底病. E-mail:nnh1972@163.com

0 引言

早产儿视网膜病变(ROP)是一种发生在低出生体重早产儿的视网膜血管发育障碍性疾病,是高、中、低收入国家儿童失明及可避免盲的主要原因之一。ROP的主要病理特点是与微血管异常相关的正常视网膜血管发育抑制。ROP、糖尿病性视网膜病变、老年性黄斑变性都属于缺血性视网膜病变(IRs),IRs是一种复杂的视网膜疾病,其中多种因素在疾病不同病理阶段的发展中起着关键作用。越来越多的证据表明氧化应激和炎症过程是IRS发病的重要因素。

人类视网膜血管的发育大约在妊娠的第16周开始,并在足月结束(即妊娠的第40周)^[1]。该疾病的发病率与婴儿出生时的胎龄密切相关。其与胎龄的相关性源于视网膜是胎儿最后血管化的器官之一。在非常早产的婴儿中,视网膜在出生时几乎没有血管。疾病的发展与视网膜周围血管生长的停止有关,第一阶段是血管闭塞期,在此阶段,视网膜细胞保护因子,如胰岛素样生长因子-1(IGF-1)减少^[2],许多因素让血管变得容易受损,其中就包括供氧量。相比在子宫内,早产儿出生后暴露在较高的氧分压下,这导致低氧驱动的血管内皮生长因子(VEGF)下调,并通过氧化应激和炎症反应使得未成熟的视网膜毛细血管闭塞^[3]。正常和病理性血管生成是正、负调节因子的平衡,血管内皮生长因子-a(VEGF-a,又称VEGF)是血管生成和血管通透性最重要的正调节因子之一。病理条件下,VEGF-a的过度表达通过诱导内皮细胞的增殖、迁移和存活而促进血管生成。第二阶段是新生血管形成期,VEGF代偿性增加,它被认为是引起视网膜血管渗漏的主要原因,VEGF被释放到玻璃体腔内是新生血管形成的主要原因^[4]。血管增生期的ROP治疗应包括减少视网膜缺氧或使用VEGF拮抗剂或其他选择性抗血管生成药物来阻止异常血管生长,但允许正常血管生长的策略。在ROP的第一阶段使用VEGF或VEGF类似物的担心之一是刺激异常血管的生长,同时增加其他组织和器官的通透性。血管内皮生长因子类似物的局部传递,例如局部或玻璃体内注射,在有选择性的类似物可用的情况下,为这种治疗提供了希望。

1 IVR 的优势

卡尼罗等人^[5-7]已经证明,雷珠单抗不会改变成人全身血管内皮生长因子的水平。此外,有研究表明玻璃体腔内注射贝伐单抗(IVB)有视网膜脱离、复发和进展的风险^[8-10]。研究表明,早产儿血液中贝伐单抗的清除至少需要2个月^[11],因为VEGF在器官发生和神经发育中起着重要作用,最近的两项研究已经引起了对单独使用贝伐单抗治疗ROP婴儿神经发育异常的潜在风险的关注^[12-13]。贝伐单抗的长期、系统安全性仍是一个重要的问题。考虑到雷珠单抗可能对早产儿有更好的安全性,本文将对玻璃体腔内注射雷珠单抗(IVR)治疗ROP进行综述,主要包括雷珠单抗的治疗剂量、全身安全性、并发症及解剖获益。雷珠单抗是一种抗VEGF-a的高亲和力的单价单克隆抗体片段(48 kDa)^[14]。它不包含Fc抗体区,因此它被更快地从血液中清除,并且有一个短暂的系统消除半衰期^[15]。因此,雷珠单抗对全身血管内皮生长因子水平的影响是有限的。

2 IVR 治疗阈值、阈值前病变

阈值病变是必须治疗的病变,包括I区或II区的3期病变累计达8个钟点,或者连续5个钟点有病变^[16]。阈值前病变是指存在需要密切关注的病变,但未达到必须治疗的严重程度,非常有可能较快进展为阈值病变。Menke等人^[17]观察到0.3 mg(0.03 mL)雷珠单抗玻璃体腔内注射治疗阈值ROPII区3期Plus病变的早产儿,未进行激光或其他手术治疗。在干预前和每次随访时进行眼底检查。观察干预后一周与干预前一周比较各平均生命参数的变化。6个月后,所有眼睛均显示视网膜完全血管化,无任何疾病复发的迹象。有一例患儿在注射雷珠单抗后观察到上呼吸道感染相关的鼻咽炎,这是雷珠单抗治疗的一种可能的副作用。已观察到雷珠单抗治疗年龄相关性黄斑变性患者三期临床试验中副作用鼻咽炎的发生率为12.5%~16.4%^[18-20]。在本例ROP患儿中,鼻咽炎可能是由于呼吸窘迫综合征而出现呼吸困难的并发症。在雷珠单抗治疗使用剂量上,最担心的是剂量过高或过低,过低将无法达到有效治疗,过高存在影响全

身 VEGF 水平及远期未知相关并发症. 目前没有明确的治疗剂量指南, 毕竟玻璃体内注射是有创性操作, 有眼内炎等相关眼内注射治疗风险, 如果没有必要不应该重复治疗. 早产儿生后的院内抢救、护理对于大多数家庭本身就是较大的经济压力, 如果能有针对 ROP 治疗剂量的小剂量装, 将增加抗 VEGF 使用的依从性. Anna L 等^[21]的一项回顾性病例研究, 研究对象为确诊为 1 型阈值前病变的早产儿, 0.2 mg (0.02 mL) IVR 作为初始治疗, 21 名婴儿的 42 只眼, 平均随访时间 10.1 ± 7.1 个月, 在注射后 1 周内, 所有接受治疗的婴儿新生血管快速消退, 缺血情况得到明显改善. 散瞳验光结果显示平均等效球镜度 +1.00D. 在随访期间发现患儿均有较好视网膜解剖结构获益, 且未发现治疗相关的眼部及全身系统性并发症. 此研究虽然表明该剂量为 1 型阈值前 ROP 有效控制病情的治疗剂量, 但并非最低有效治疗剂量, 且未行血管造影检查, 无法确定长入血管为正常血管. Castellanos 等人^[22]观察 3 例 (6 只眼) 1 型阈值前病变或阈值 ROP, 玻璃体内注射雷珠单抗 0.25 mg/0.025 mL 后 3 年的结局. 药物注射后, 所有眼均被观察到新生血管的完全消退. 在 3 年的随访期内, 正常血管生长继续进入周边视网膜, 眼底所见视网膜平伏, 有良好的解剖获益, 没有任何如视网膜脱离等不利治疗结果. 未观察到与注射本身或药物有关的全身或眼部不良反应. 3 岁时平均视力为 0.17 logMAR, 相当于 Snellen 视力表的 20/30. 眼底荧光血管造影显示, 治疗 1 个月后视网膜迂曲扩张不明显, 无渗漏. 治疗 6 个月后视网膜周围视网膜持续血管化, 无渗漏迹象, 且动静脉分流形成. 该研究证明雷珠单抗对 ROP 患儿有较好的视力获益, 但缺乏大样本数据, 未暴露安全性.

Zhang 等人^[23]描述的一项前瞻性、随机、对照试验, 对比 IVR (0.3 mg/0.03 mL) 与激光治疗 II 区 ROP. II 区 2 或 3 期 Plus 病变的 ROP 患儿被随机分配接受 IVR 单一治疗组或激光治疗组, 25 例 (50 眼) 采用 IVR 单次治疗, 25 例 (50 眼) 采用激光凝治疗, 随访至少 6 个月. 所有复发的眼睛都接受了交叉再治疗. IVR 组 13 例 26 眼, 激光治疗组 1 例 2 例 2 眼. IVR 与激光治疗 II 区 ROP 复发率有显著性差异. 单独 IVR 治疗复发率高于激光治疗. 虽然 IVR 促使视网膜血管的血管化, 但相当大比例的婴儿在单一 IVR 治疗后出现了复发. 因此, 作者认为 IVR 不推荐作为单一疗法治疗 II 区 ROP. 无独有偶, Wong 等人^[24]描述在了一项对 IVR 的研究中报告了 I 区和 II 区病例, 大量眼 (83%) 在最初的 IVR 治疗后复发. 这些研究发现 IVR 是一种更有效且耐受性更好的治疗 I 区和 II 区 ROP 的手段, 尽管复发率较高.

3 IVR 治疗 4 期病变

Cheng 等人^[25]的一项回顾性研究观察 IVR 治疗 4 期 ROP, 此期是由于纤维血管增殖发生牵拉性视网膜脱离 (TRD), 先起于周边, 逐渐向后极部发展; 此期根据黄斑有无脱离又分为 A 和 B, 4A 期无黄斑脱离, 目前已明确的治疗方法包括巩膜扣带和玻璃体切除术, 解剖成功率为 73.2% ~ 92%^[26], 但眼内炎、白内障、眼压升高、屈光不正等不良反应可能会发生. 研究中, 2 名 (4 只眼) 4A 期 ROP 患儿, 接受 0.15 mg/0.015 mL 雷珠单抗玻璃体腔内注射, 分别随访 11 个月、14 个月, 随访期内视网膜复位且完全血管化, 未发现与注射有关的眼部或全身不良反应, 无需重复治疗, 无需额外的玻璃体视网膜手术. 结果表明 IVR 对于 4 期 ROP 可能是一种有效的治疗方法, 可以作为激光治疗 4 期 ROP 的补充. 作者提示, 使用抗 VEGF 药物治疗 ROP 患者需要注意纤维增殖膜急性收缩的风险, 从而加重 TRD. TRD 的发展或进展被认为是由于新生血管迅速退化, 伴有加速的纤维化, 作为对 VEGF 水平下降的反应. 与 VEGF 下降相关的细胞因子如转化生长因子 β (TGF- β) 的活性升高或无明显抑制性, 可能是进行性 TRD 的诱因.

4 IVR 治疗急进型后极部 ROP (AP-ROP)

AP-ROP 是一种进展迅速的需要治疗的 ROP, 通常发生在 I 区并累及四个象限, 且该位置的新生血管平坦、易忽视, 病情复杂. 常规激光治疗无法一次解决问题, 重复激光消融的风险大大增加, 甚至有累及黄斑的视网膜脱离可能^[27]. VEGF 在 ROP 发病机制中的作用已经明确, 抗 VEGF 治疗 AP-ROP 是目前选择较多的治疗方法. Li 等人^[28]回顾性分析了接受 IVR (0.3 mg, 0.03 mL) 治疗的 32 只眼 (16 只眼) 的 AP-ROP, 并在治疗后进行至少 6 个月随访, 共 25 眼 (78.13%) 视网膜新生血管和病变消退、持续血管化, 并且在整个随访期间没有复发. 7 只眼 (21.88%) 在 2~8 周随访期间复发. 与平均水平相比, 复发的患儿有较

低的出生体重、孕周、出生时间,且所有复发病例的病变位置均位于I区. Qi等人^[29]对83名(160只眼)AP-ROP患儿进行IVR治疗,125只眼(78.1%)表现出良好的解剖结果,无视网膜脱离,其中43只眼(26.9%)一次成功,82只眼(51.2%)是重复治疗的结果.35眼(21.9%)发生了视网膜脱离.该结果的治疗愈率和万文萃等人^[30]的研究结果相一致.该研究还发现,矫正胎龄是视网膜脱离的危险因素,矫正胎龄较大的患儿IVR治疗后更快、更容易进展为视网膜脱离.尽管结果提示IVR是AP-ROP有效的治疗方法,但是应该关注复发、视网膜脱离的相关危险因素,并需要警惕地随访以确保及时的再治疗.最初的IVR对于下一次治疗AP-ROP是非常重要的,有助于视网膜血管向无血管区生长,为激光治疗提供了机会,有效地缩小了激光的范围和对视野的损害.

5 IVR治疗的并发症 TDR

Yonekawa等^[31-32]描述了雷珠单抗或贝伐单抗治疗23例婴儿的35只眼的1型阈值前ROP后形成TRD,其中6只眼(17%)注射0.25mg雷珠单抗.遗憾的是,作者并未对雷珠单抗单独分析.在注射抗VEGF后,进展到RD的时间平均为70d.4例(11%)在1周内脱落,8例(23%)在2周内脱落,17例(49%)在4周内脱落.其中4A期10只眼(29%),4B期13只眼(37%),5期12只眼(34%).双侧RD11例(48%).在双侧病例中,除1例患儿,均两眼在同一次检查时发现TRD.抗VEGF注射后TRD发生时间与矫正胎龄呈负相关($Rho = 20.54; p, 0.01$),与胎龄呈负相关($Rho = 20.30; p = 0.08$),而与出生体重无关.矫正胎龄越大的新生儿进展成4/5期ROP的速度更快,因为新生儿越大,更可能有纤维成分的新生血管,从而进一步收缩、牵拉.IVR治疗的并发症需要进一步研究以确定抗VEGF治疗失败的发生率和危险因素.

6 IVR治疗的解剖结果

一项随机、多中心、双盲试验在德国进行^[33],比较了0.12mg和0.20mg雷珠单抗治疗后极部ROP,纳入研究的ROP为I区、II区3期Plus病变和III区3期.结果显示,接受较低雷珠单抗剂量的眼睛,完全血管化的可能性更大,0.12mg组11只眼(55.0%)完全血管化,0.20mg组仅3眼(16.7%)完全血管化.有正常生理功能的血管生发速度似乎在低剂量组更快.只有血管化的视网膜才有可能有视觉功能,因此,经过抗VEGF治疗后的ROP,实现视网膜完全血管化是理想的结果,这种扩大了有正常生理功能视网膜面积的结果,能够使视觉功能获益.有正常生理功能的视网膜血管的发生减少了视网膜缺血,减少了ROP复发的风险.一个完全血管化的视网膜不太可能通过触发VEGF表达而出现复发ROP.在抗VEGF治疗后,ROP的复发可能超过治疗后的6个月,继续随访,重新出现分界线或嵴样改变是很常见的,在没有活动期表现的情况下,通常不需要再治疗,例如可见的牵引、Plus病变.本研究结果也表明,与贝伐单抗相比,雷珠单抗对全身VEGF的抑制作用较弱.Cheng等人^[34]进行了17例ROP患儿(34只眼)IVR治疗后眼底荧光血管造影(FFA)分析,结果显示34只眼中,全部有指状血管及小动脉-静脉分流FFA表现.爆米花异常也多见(94.1%,32/34眼).此外,在相当一部分病例中(23.5%,8/34眼),有血管与无血管视网膜交界处仍有渗漏.虽然IVR可以有效控制ROP进展,但是应该警惕无血管的周围视网膜和异常血管的发生.FFA能准确显示ROP眼内血管异常,这将有助于评估疾病活动和治疗效果.一致的是,IVB治疗ROP也出现相似结果^[35].21例1型阈值前病变的ROP患儿接受了一眼IVB治疗,对侧眼激光治疗,4岁时行FFA检查,IVB组20只眼均表现为周边网膜异常(无血管区、血管渗漏、分流、异常血管分支和吻合)或后极部异常(高荧光区,缺少中心凹无血管区).这些病变在大多数激光眼中没有观察到.

7 展望

总之,玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物为ROP治疗提供了一个有前景的选择,它的优点是激光治疗相比,时间消耗更少,避免全麻和进一步的视网膜病变,从而降低了潜在的风险,具有潜在的视觉效益.IVR理想的剂量和长期的系统安全性尚属未知.到目前为止,大多数数据是贝伐单抗的报告和研

究.与贝伐单抗治疗相比,雷珠单抗的半衰期较短,是一种很有吸引力的治疗方案;然而,与贝伐单抗治疗的婴儿相比,它也可能会更容易复发.IVR可使新生血管迅速消退,促进周边视网膜血管化.理论上可以避免激光带来的破坏性结果,然而,根据我们的结果,单一IVR治疗Ⅱ区ROP的效果不如传统的激光治疗效果持久,因此,单一IVR不推荐用于Ⅱ区的治疗.考虑到中国普通家庭的经济能力,常规激光治疗Ⅱ区ROP优于IVR.关于ROP的相关治疗尚未写入指南,抗VEGF需谨慎选择、严格把握适应症(对于Ⅰ区或者AP-ROP有优势);对其安全性及可能的并发症应足够重视,治疗前充分告知家属该疗法的疗效和安全性,因其属于适应症外药物,需征得同意,并签署知情同意书.对于不具备内眼手术或者儿童后段手术条件的医疗单位,更应慎重开展此疗法,以免造成不可挽救的严重后果.目前,仍需要更多的样本和更长的后续研究来建立理想的IVR剂量用于不同种族的阈值ROP.在今后的研究中,应评估IVR治疗ROP的安全性,并对不同分区ROP进行细化分析.

参考文献:

- [1] Roth, Alan M. Retinal Vascular Development in Premature Infants[J]. American Journal of Ophthalmology, 1977, 84(5): 636 - 640.
- [2] Hellstrom A, Engstrom E, Hard A L, et al. Postnatal Serum Insulin - Like Growth Factor I Deficiency Is Associated With Retinopathy of Prematurity and Other Complications of Premature Birth[J]. PEDIATRICS, 2003, 112(5):1016 - 1020.
- [3] Rivera, José Carlos, Sapieha P, Joyal, Jean - Sébastien, et al. Understanding Retinopathy of Prematurity: Update on Pathogenesis[J]. Neonatology, 2011, 100(4):343 - 353.
- [4] 杨峥嵘,陈臻,倪宁华.联合抗VEGF药物激光治疗糖尿病视网膜病变对预后的影响分析[J].昆明理工大学学报(自然科学版),2016,41(6):88 - 91.
- [5] Carneiro A M, Costa R, Falcão MS, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age - related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab[J]. Acta Ophthalmologica, 2012, 90(1):e25 - e30.
- [6] Mireskandari K, Adams G G W, Tehrani N N. Recurrence of retinopathy of prematurity following bevacizumab monotherapy: is it only the tip of the iceberg? [J]. JAMA ophthalmology, 2013, 131(4):544 - 545.
- [7] Tahija S G, Hersetyati R, Lam G C, et al. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity[J]. British Journal of Ophthalmology, 2014, 98(4):507 - 512.
- [8] Wallace D K, Kraker R T, Freedman S F, et al. Assessment of lower doses of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: a phase I dosing study[J]. JAMA ophthalmology, 2017, 135(6):654 - 656.
- [9] Avery R L, Castellarin A A, Steinle N C, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab[J]. Retina (Philadelphia, Pa.), 2017, 37(10):1847.
- [10] Wu W C, Shih C P, Lien R, et al. Serum vascular endothelial growth factor after bevacizumab or ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity[J]. Retina, 2017, 37(4):694 - 701.
- [11] Kong L, Bhatt A R, Demny A B, et al. Pharmacokinetics of Bevacizumab and Its Effects on Serum VEGF and IGF - 1 in Infants With Retinopathy of Prematurity[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015, 56(2):956 - 961.
- [12] Lien R, Yu M H, Hsu K H, et al. Neurodevelopmental outcomes in infants with retinopathy of prematurity and bevacizumab treatment[J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0148019.
- [13] Morin J, Luu T M, Superstein R, et al. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity[J]. Pediatrics, 2016, 137(4):e20153218.
- [14] Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti - vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age - related macular degeneration[J]. Retina, 2006, 26(8):859 - 870.
- [15] Xu L, Lu T, Tuomi L, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age - related macular degeneration: a population approach[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2013, 54(3):1616 - 1624.
- [16] 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.
- [17] Menke M N, Framme C, Nelle M, et al. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II,

- stage 3 with plus disease[J]. *Bmc Ophthalmology*, 2015, 15(1):1-6.
- [18] Tano Y, Ohji M, Group E S. Long-term efficacy and safety of ranibizumab administered pro re nata in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration in the EXTEND-I study[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2011, 89(3):208-217.
- [19] Silva R D, Axersiegel R, Eldem B, et al. The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(1):130-139.
- [20] Lang G E, Berta A, Eldem B M, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the Restore extension study[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(10):2004-2012.
- [21] Ells A L, Wesolosky J D, Ingram A D, et al. Low-dose ranibizumab as primary treatment of posterior type I retinopathy of prematurity[J]. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 2017, 52(5):468-474.
- [22] Castellanos M A M, Schwartz S, Garcia-Aguirre G, et al. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2013, 97(7):816-819.
- [23] Zhang G, Yang M, Zeng J, et al. Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone II treatment-requiring retinopathy of prematurity[J]. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 2017, 37(4):710.
- [24] Wong R K, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Ranibizumab Treatment[J]. *Retina*, 2015, 35(4):675-80.
- [25] Cheng H C, Lee S M, Hsieh Y T, et al. Efficacy of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents for stage 4 retinopathy of prematurity[J]. *Retina*, 2015, 35(4):660-666.
- [26] Lakhanpal R R, Sun R L, Albin T A, et al. Anatomic success rate after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4A or 4B retinopathy of prematurity[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(9):1569-1573.
- [27] Dresner K A, Trese M T, Capone A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity[J]. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 2010, 30(4 Suppl):37-40.
- [28] Li X J, Yang X P, Sun S, et al. Intravitreal Ranibizumab for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity[J]. *Chinese medical Journal*, 2016, 129(23):2879.
- [29] Qizhe T, Hong Y, Mingwei Z, et al. Outcomes and prognostic factors for aggressive posterior retinopathy of prematurity following initial treatment with intravitreal ranibizumab[J]. *BMC Ophthalmology*, 2018, 18(1):150.
- [30] 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进性后部型早产儿视网膜病变[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(6):554-557.
- [31] Yokoi T, Yokoi Y, Kobayashi Y, et al. Evaluation of Scleral Buckling for Stage 4A Retinopathy of Prematurity by Fluorescein Angiography[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2009, 148(4):0-5500.
- [32] Yonekawa Y, Wu W C, Nitucescu C E, et al. Progressive retinal detachment in infants with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab[J]. *Retina*, 2018, 38(6):1079-1083.
- [33] Stahl A, Krohne T U, Eter N, et al. Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial[J]. *JAMA pediatrics*, 2018, 172(3):278-286.
- [34] Cheng Y, Liu T G, Li W Y, et al. Fluorescein angiography of retinal vascular involution after intravitreal injection of ranibizumab for retinopathy of prematurity[J]. *International journal of ophthalmology*, 2019, 12(1):79-82.
- [35] Lepore D, Quinn G E, Molle F, et al. Follow-up to age 4 years of treatment of type 1 retinopathy of prematurity intravitreal bevacizumab injection versus laser: fluorescein angiographic findings[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(2):218-226.