

# 早产儿视网膜病变药物治疗研究新进展

郑玲<sup>1</sup>, 冯光强<sup>1,2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(510000)中国广东省广州市,广州医科大学;  
<sup>2</sup>(510000)中国广东省广州市妇女儿童医疗中心眼科  
作者简介:郑玲,在读硕士研究生,研究方向:青光眼、眼底疾病、屈光不正。

通讯作者:冯光强,硕士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:儿童常见眼病、青光眼、屈光不正、眼底病。  
gzfgq68@126.com

收稿日期:2013-11-08 修回日期:2014-01-28

## Recent advances of medicine treatment research in retinopathy of prematurity

Ling Zheng<sup>1</sup>, Guang-Qiang Feng<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China;<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Guangzhou Women & Children's Medical Center, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Guang-Qiang Feng. Department of Ophthalmology, Guangzhou Women & Children's Medical Center, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China. gzfgq68@126.com

Received: 2013-11-08 Accepted: 2014-01-28

### Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP) is a vasoproliferative retinopathy with unmyelinated and low weight infants. Now in domestic, the main treatment methods are cryotherapy and laser coagulation, there are some medication treatment researches and fundamental researches that have been reported in recent years. This review describes the application of bevacizumab, ranibizumab and other research-based drugs in new progress of the treatment study for ROP.

• KEYWORDS: retinopathy of prematurity; vascular endothelial growth factor; medication treatment; dosage; experimental study

Citation: Zheng L, Feng GQ. Recent advances of medicine treatment research in retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(3):460-463

### 摘要

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是一种未成熟或低体重出生婴儿的增生性视网膜病变,目前国内临床上治疗主要是冷冻治疗和激光光凝,近年来药物性治疗及基础研究已有一些报道,本文对贝伐单抗、雷珠单抗及其他几个研究性药物治疗 ROP 研究新进展进行综述。

关键词:早产儿视网膜病变;血管内皮细胞生长因子;药物治疗;剂量;实验研究

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.03.21

引用:郑玲,冯光强.早产儿视网膜病变药物治疗研究新进展.国际眼科杂志 2014;14(3):460-463

### 0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP),该病是一种增生性视网膜病变,以视网膜缺血、新生血管形成,可造成视网膜变性、脱离,并发白内障、青光眼、斜弱视,甚至可致盲,目前世界范围内儿童致盲率达6%~18%。低出生胎龄和低体质量是其发病的高危因素,但不同个体间的易感性和临床表现差异较大。大部分学者认为,ROP的发生与早产儿视网膜血管在出生时发育尚不完善有关。血管内皮因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种可溶性二聚体糖蛋白,分子量45~48kD,VEGF家族中以VEGFA参与各种新生血管性眼病作用为主,VEGF与其受体(VEGFR)结合后产生活性,VEGFR属于酪氨酸激酶类,其中VEGFR-1,VEGFR-2在血管内皮细胞上与VEGF有较高的亲和力。VEGFR-1与视网膜血管的定位一致,其生物学效应表现在诱导内皮细胞的迁移,无促内皮细胞的分裂增生作用。而VEGFR-2仅存在于神经视网膜,且VEGFR-2抑制剂对正常发育的血管无影响,但能抑制玻璃体和视网膜新生血管的形成<sup>[1]</sup>。ROP早期时,由于高氧环境通过抑制VEGF mRNA的表达,减少VEGF的生成,是正常的视网膜血管发育受到抑制。而ROP晚期,在相对缺氧状态下,VEGF mRNA及VEGF在视网膜表达增加,且VEGFR-1作用较VEGFR-2小<sup>[2]</sup>,形成视网膜病理性新生血管形成。因此,抗新生血管生成是治疗ROP的一个重要措施。目前国内临床上对于ROP的手术治疗主要包括冷冻治疗、激光治疗和玻璃体切除,冷冻治疗的适应证是ROP阈值病变,激光治疗的适应证是ROP阈值前病变1型和阈值期<sup>[3]</sup>,一旦发生视网膜脱离,则需行玻璃体切除术。近年来国内外在ROP治疗上对于抗新生血管生成药物的临床应用和基础研究已有不少报道,本文对此做一总结。

### 1 抗 VEGF 药物治疗

1.1 贝伐单抗 贝伐单抗(bevacizumab)是一种149KD重组的人类单克隆IgG1抗体,可与所有已知VEGF-A受体结合,其抗新生血管的主要机制是阻止VEGF与内皮细胞表面的VEGFR1和VEGFR2结合,使其生物活性失效,抑制内皮细胞有丝分裂,减少血管通透性,使血管生成受阻<sup>[4,5]</sup>。贝伐单抗在眼科疾病的应用范围很广,包括老年性黄斑病变(AMD)引起的脉络膜下新生血管(CNV),糖尿病性视网膜病变,黄斑囊样水肿(CME),病理性近视引起的CNV,新生血管性青光眼,近几年来,贝伐单抗开始应用于ROP的治疗,方法是单独玻璃体内注

射贝伐单抗、玻璃体内注射贝伐单抗与传统的光凝治疗及玻璃体切除术等联合应用。有组织学研究证实:接受玻璃体内注射贝伐单抗治疗的 ROP 患者,其眼球发育正常,视网膜各层组织形态无异常,并且存在 VEGF 的表达<sup>[6]</sup>。

**1.1.1 用药时机** 贝伐单抗用于玻璃体腔注射治疗 ROP,早产儿属于特殊人群,其身体各项器官处于生长发育阶段,由于 ROP 只有一次 VEGF 的释放高峰<sup>[7]</sup>,因此其用药时机的把握十分重要。Trese<sup>[8]</sup>报道由于药物的相互作用和视网膜血管的发育,抗 VEGF 药物的治疗应在矫正胎龄大于 30wk。贝伐单抗对于严重 ROP 特别是 ROP I 区 3 期以上的病变有较大优势,Harder 等<sup>[9]</sup>在 1a 的随访中发现单独玻璃体腔注射贝伐单抗比传统的视网膜激光凝固术后散光发生少。Mintz-Hittner 等<sup>[10]</sup>对 11 例 22 眼 1 区 3 期以上 ROP 患儿仅予单次玻璃体腔内注射 0.625mg 贝伐单抗治疗,病变成功消退,周边视网膜也能正常血管化,未见不良反应。由休斯敦德克萨斯医学部资助的一项前瞻性、随机对照、非盲的多中心 II 期临床试验,自 2008/2010 年共收集的 150 例 ROP 患儿,其入选标准是:遵照 AAO, AAP 和 AAPOS 指南筛查的早产儿(出生体质量  $\leq 1500\text{g}$ ,胎龄  $\leq 30\text{wk}$ )中双眼患有 I 区或 II 区 3 期急性 ROP 伴附加病变的患者,性别不限,胎龄至少 22wk。其研究结果显示玻璃体腔注射贝伐单抗对 I 区病变(而非 II 区)治疗效果明显,甚至优于激光治疗<sup>[11]</sup>。Quiroz-Mercado 等<sup>[12]</sup>对患儿 13 例 18 眼 4 期以上 ROP 予单次玻璃体腔内注射贝伐单抗 1.25mg 剂量治疗,术后 12wk 随访发现 16 眼病变均已消失。但是,也有研究发现抗 VEGF 药物治疗 4 期或 5 期的 ROP,由于 VEGF 水平的下降导致新生血管反应性的快速退化和纤维膜的萎缩,这可能会加速视网膜脱离的危险。因此,贝伐单抗在 ROP 1 区 4 期以上的治疗、介于 ROP 1 区与 2 区之间的病例及 ROP 2 区的治疗效果仍待进一步研究。

**1.1.2 使用剂量** 贝伐单抗治疗 ROP 的最佳推荐剂量仍然是没有得到统一的。Sears<sup>[13]</sup>有研究表明 0.5~1.0mg 剂量的贝伐单抗能中和 1000 倍最高测量的 VEGF 浓度。Niranjan 等<sup>[14]</sup>用贝伐单抗作为单一治疗方案(玻璃体腔注射),剂量从 0.625mg/0.025mL 溶液到 0.75mg/0.025mL,都未显示有全身或局部毒性。大多文献显示,目前采用的玻璃体腔注射贝伐单抗剂量为 0.625mg/0.025mL<sup>[10,15]</sup>,最大剂量为 1.25mg/0.05mL<sup>[11]</sup>。另外也有研究报告 0.375mg 低剂量的贝伐单抗对 ROP 治疗效果与 0.625mg 剂量的效果类似。Harder 等<sup>[16]</sup>对平均出生体质量 630g 患儿 29 例 57 眼进行研究,其中 6 例 12 眼确诊为 1 区 ROP 伴附加病变,余 23 例 45 眼主要是 2 区或部分 1 区视网膜周边部新生血管形成,均采用 0.375mg/0.03mL 玻璃体腔注射贝伐单抗,只有 1 例患儿 ROP 复发,其余患儿经过 4.2mo 的随诊观察均痊愈,并无发现任何因贝伐单抗的应用产生的副作用,因而他们认为低剂量的贝伐单抗(0.375mg/0.03mL)相对于 0.625mg 的剂量来讲,可能是更好的选择。

**1.1.3 存在问题** 贝伐单抗是一种抗癌药物,1.25mg/0.05mL 贝伐单抗在兔眼玻璃体内的半衰期在 4.32~5.95d,贝伐单抗在人玻璃体内半衰期在 6~7d<sup>[17]</sup>,房水中其半衰期 9.82d<sup>[18]</sup>,而在人血清的半衰期则稍长些。尽管在治疗 ROP 方面采用局部注射的方法,但其毒副作用、对早产儿

全身各器官及生长发育的影响仍然需要进一步评估和观察。其次,药物应用剂量的个体化问题也是需要进一步探讨的问题。再者,玻璃体腔内注射的规范化操作与围手术期的预防措施,也是非常值得关注的问题。Sinha 等<sup>[19]</sup>报道 4 例成人接受在标准无菌防护下的手术室进行玻璃体腔注射贝伐单抗(1.25mg/0.05mL),注射后所有患者接受局部使用加替沙星抗生素治疗,第 2d 回院行常规检查,术后第 1d 检查没有患者有任何证据发生眼内炎,但术后 3~5d,4 例患者出现眼前节毒性反应综合征(TASS),他们认为规范的操作同时局部加用抗生素和类固醇药物可能是解决 TASS 的方法。那么,在 ROP 的治疗上,除了规范、标准、熟练进行玻璃体腔注射操作外,也应该注意上述问题的应对措施。

**1.2 雷珠单抗** 雷珠单抗(ranibizumab)是一种重组人源化 IgG1-k 单克隆抗体,可以非特异性抑制所有活化形式的 VEGF-A,可以非特异性抑制所有活化形式的 VEGF-A,作用机制及应用范围基本上与贝伐单抗相同,近年来也应用与 ROP 的治疗,但有关文献报道较少。Maria 等经过 3a 的随访发现 ROP 阈值或阈值前期的早产儿 3 例 6 眼均接受玻璃体腔注射雷珠单抗 0.25mg/0.025mL(相当于成人剂量的一半),注射后患儿视网膜血管正常生长,随访期间并未出现任何系统性不良反应和疾病复发,该研究表明单独玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 ROP 是有效、可行的<sup>[20]</sup>。另外,Chun 等报道个案孕 23wk,出生体质量为 480g 的极低体质量早产儿,在矫正胎龄 33wk 患 1 区 3 期阈值期 ROP,经过玻璃体腔注射贝伐单抗和激光治疗后,视网膜外周纤维组织持续增生,双眼给予 0.25mg/0.025mL 雷珠单抗玻璃体腔注射,术后观察视网膜外周纤维组织增生消失,经过 2a 随访眼底检查是双眼视网膜平坦,血管发育正常,从而认为雷珠单抗的有效性和良好耐受性可能成为是 ROP 的一种补救治疗<sup>[21]</sup>。

**1.2.1 雷珠单抗优势** 动物模型显示雷珠单抗在玻璃体内半衰期为 2.8d<sup>[22]</sup>,在无玻璃体眼注射 0.5mg/0.05mL 雷珠单抗在人房水的半衰期为 7.19d,比同种方法检测的贝伐单抗半衰期(9.82d)稍短<sup>[23]</sup>。雷珠单抗在猴的血清中有一个较短的半衰期 3.5d,而贝伐单抗在猴血清中半衰期为 12.3 $\pm$ 2.6d<sup>[24]</sup>,即使是在摘除玻璃体或晶状体的动物模型实验,雷珠单抗半衰期分别是 2.13 $\pm$ 0.05d,1.79 $\pm$ 0.05d 均小于贝伐单抗半衰期<sup>[25]</sup>。由于其半衰期短可能对局部、全身产生的系统性副作用较少,这是雷珠单抗相对于贝伐单抗的优势,同时对于 ROP 治疗雷珠单抗注射的时间间隔比贝伐单抗短,可密切观察病情,缩短诊治病程。

**1.2.2 存在问题** 尽管雷珠单抗有其自身的优势,但其价格却是贝伐单抗的 40 倍左右,从药物治疗性价及市场推广来讲,确实存在很大的障碍。另外,对于相同的 1 区 3 期阈值/阈值前期 ROP 病例雷珠单抗作为单独治疗方案是否优于贝伐单抗?文献[21]中报道的个案,是否雷珠单抗可作为 ROP 的补救治疗呢?因此,多中心大规模的临床研究以及长期的随访、评估仍然是非常必要的。目前临床研究显示贝伐单抗和雷珠单抗治疗 ROP 疗效良好,但其远期效果尚待进一步研究,继续开展治疗 ROP 其他药物的基础性研究工作的必要性也就显而易见了,为 ROP 患儿寻求更加安全、有效、廉价的药物是一项艰巨而有意义的任务。

## 2 基础研究

**2.1 KH902** KH902 是一种人工合成的含人体血管内皮生长因子受体 1 和受体 2 重点区域及人免疫球蛋白 G1 的 Fc 段的融合蛋白<sup>[26]</sup>。Wang 等<sup>[27]</sup>进行动物实验,将 C57BL/6J OIR 小鼠从出生后第 7d 开始暴露于 75% 氧环境中到第 12d 制造小鼠高氧模型,然后给予右眼(治疗组)玻璃体腔注射 KH902(体内研究)10 $\mu$ g,左眼(对照组)玻璃体腔注射 IgG1-Fc10 $\mu$ g。结果示玻璃体腔注射 KH902 降低视网膜无灌注区从对照组 34% 到治疗组 19%,明显降低视网膜渗漏区域从 18% 到 9%。对此认为 KH902 可以作为一种创新的药物治疗 ROP,防止视网膜病理性新生血管形成。

**2.2  $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂** Chiara 等通过缺氧小鼠模型实验结果显示心得安能减少因缺氧条件下的 VEGF 上调、缺氧水平的 IGF-1 mRNA 和 HIF-1 $\alpha$ ,推测在氧诱导视网膜病模型中, $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂能防止视网膜血管化及改善视网膜屏障功能紊乱,但其具体机制仍不明确<sup>[28]</sup>。Filippi 等<sup>[29]</sup>研究的小鼠缺氧模型实验发现心得安能抑制缺氧环境下视网膜细胞过度表达的 VEGF(但不影响含氧量正常的视网膜 VEGF 水平),改善缺氧条件下促血管新生因子的效应,修复部分缺氧诱导的视网膜屏障的功能障碍,并认为这个理论可以用于早产儿的 ROP,过表达的 VEGF 可被心得安抑制,进而治疗 ROP。他们进一步证明口服心得安 0.25mg ~ 0.50mg/(kg·6h)能有效抑制 ROP 2 期患儿进展到 3 期以上,但该药物的应用可能引起低血压、心动过缓等不良反应<sup>[30]</sup>。

**2.3 基质细胞衍生因子-1** 基质细胞衍生因子-1(SDF-1)的受体拮抗剂(AMD3100);SDF-1 是一种具有趋化活性的细胞因子,又称 CXCL12,与其受体 CXCR4 构成了 CXCL12-CXCR4 轴。AMD3100 是 CXCR4 的拮抗剂。SDF-1 在诱导血管生长的过程中起关键作用,外源性 SDF-1 可促进缺血视网膜产生新生血管<sup>[31]</sup>。我国学者徐庆玥、袁非等通过对小鼠高氧诱导的实验研究,证实 AMD3100 可能通过拮抗 SDF-1 的受体来减少 SDF-1 与 CXCR4 相结合所产生的效应,从而使 VEGF 的蛋白表达水平降低,抑制新生血管生成。实验结果显示,小剂量 AMD3100(8g/L)可使 VEGF 和 SDF-1 蛋白的表达量显著低于自身对照组,可见 AMD3100 起效剂量极低<sup>[32]</sup>。

**2.4 奥曲肽** 奥曲肽(Octreotide, OA)是一种人工合成的生长抑素类药物,有研究证实,奥曲肽能抑制视网膜新生血管形成和内皮细胞增殖,促使视网膜出血消退,延缓病变进展<sup>[33]</sup>。我国学者采用高氧诱导小鼠模型实验组分别于玻璃体腔注射 0.02,0.1,0.5 $\mu$ g 奥曲肽各 3 $\mu$ L,高氧对照组及健康组分别于玻璃体腔注射生理盐水 3 $\mu$ L,实验结果示奥曲肽对视网膜新生血管抑制作用具有剂量依赖性<sup>[34]</sup>。

**2.5 雌激素** Ma 等<sup>[35]</sup>研究表明生理浓度的雌激素对 VEGF mRNA 有双重调控作用,高氧或正常氧条件下能促进视网膜血管形成,低氧条件下通过 HIF-1 $\alpha$ mRNA 降低 VEGFmRNA 及蛋白的表达,抑制视网膜新生血管形成,并具有剂量-时间依赖性。因此提出生理浓度的雌激素对于 ROP 在一定程度上能其预防保护的作用。

## 3 总结与展望

综上所述,玻璃体腔注射贝伐单抗或雷珠单抗将可能是治疗 ROP 的重要途径,但由于早产儿这类特殊人群

身体各器官均处于生长发育阶段,尽管是局部用药,也需进一步研究了解药物的最优的选择剂量,明确的适用范围,对早产儿身体各器官功能的长期影响及毒副作用。同时,玻璃体腔内注射的规范化操作与围手术期预防措施及并发症等问题也是相当值得关注的。至于其他药物治疗仍处于动物实验阶段,基于 ROP 发病机制的关键因子之一是 VEGF,大多实验目的都是抑制 VEGF 的表达水平及血管生成效应,但值得注意的是 VEGF 参与病理性新生血管形成的同时,在正常血管发育及机体其它生命活动中起重要作用,实验选用的药物起效剂量,发挥抑制 VEGF 作用的同时是否会影响正常的血管发育或其它器官的正常发育以及功能表达都尚未可知,须待进一步的研究。我们期望未来会有更多关于 ROP 药物治疗的报道,解决目前存在的问题,也希望有更加安全、有效、廉价的药物进入临床治疗 ROP。

## 参考文献

- 1 徐庆玥,袁非. 血管内皮生长因子在早产儿视网膜病变中的作用研究进展. 国际眼科纵览 2009;33(5):340-344
- 2 Luo XQ, Liu GS, Lai RQ. Expression and action of vascular endothelial growth factor and its receptor in a rat model of retinopathy of prematurity. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004;42(7):511-515
- 3 项道满,陆晓和,陈峰,等. 表面麻醉下激光间接检眼镜早产儿视网膜光凝手术临床分析. 实用医学杂志 2011;27(11):1990-1992
- 4 Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593-4599
- 5 于同利,毕宏生. Avastin 在眼科应用的研究进展. 国际眼科杂志 2008;8(4):810-812
- 6 Kong L, Mintz - Hittner HA, Penland RL, et al. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy of retinopathy of prematurity: amorphologic study. *Arch Ophthalmol* 2008;126(8):1161-1163
- 7 Stone J, Chan-Ling T, Peèr J, et al. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(2):290-299
- 8 Trese MT. Anti-angiogenesis therapy for early and late retinopathy of prematurity. *Angiogenesis Meeting* 2007;23-24
- 9 Harder BC, Schlichtenbrede FC, Von Baltz S, et al. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):1119-1124
- 10 Mintz - Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28(6):831-838
- 11 Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-615
- 12 Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28(3 Suppl):S19-25
- 13 Sears JE. Anti-vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2008;92(11):1437-1438
- 14 Niranjana HS, Benakappa N, Reddy KB, et al. Retinopathy of prematurity-promising newer modalities of treatment. *Indian Pediatrics* 2012;49(2):139-143
- 15 Mintz - Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. *Early Hum Dev* 2012;88(12):937-941
- 16 Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, et al. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2013 Sep 11[Epub ahead of print]

- 17 Xu Y, You Y, Du W, *et al.* Ocular pharmacokinetics of bevacizumab in vitrectomized eyes with silicone oil tamponade. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5221-5226
- 18 Krohne TU, Eter N, Holz FG, *et al.* Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):508-512
- 19 Sinha S, Vashisht N, Venkatesh P, *et al.* Managing bevacizumab-induced intraocular inflammation. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(4):311-313
- 20 Castellanos MA, Schwartz S, Garcia-Aguirre G, *et al.* Short-term outcome after intravitrealranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2013;97(7):816-819
- 21 Lin CJ, Chen SN, Huang JF. Intravitrealranibizumab as salvage therapy in an extremely low - birth - weight infant with rush type retinopathy of prematurity. *Oman J Ophthalmol* 2012;5(3):184-186
- 22 Christoforidis JB, Carlton MM, Knopp MV, *et al.* PET/CT imaging of I-124 - radiolabeled bevacizumab and ranibizumab after intravitreal injection in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5899-5903
- 23 Krohne TU, Liu Z, Holz FG, *et al.* Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012;154(4):682-686
- 24 Hard AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment - a review. *Acta Paediatr* 2011;100(12):1523-1527
- 25 Christoforidis JB, Williams MM, Wang J, *et al.* Anatomic and pharmacokinetic properties of intravitreal bevacizumab and ranibizumab after vitrectomy and lensectomy. *Retina* 2013;33(5):946-952
- 26 Jin K, He K, Teng F, *et al.* FP3; a novel VEGF blocker with antiangiogenic effects *in vitro* and antitumor effects *in vivo*. *Clin Transl Oncol* 2011;13(12):878-884
- 27 Wang F, Bai Y, Yu W, *et al.* Anti-angiogenic effect of KH902 on retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(9):2131-2139
- 28 Ristori C, Filippi L, Dal Monte M, *et al.* Role of the adrenergic system in a mouse model of oxygen-induced retinopathy: antiangiogenic effects of  $\beta$ -adrenoreceptor blockade. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):155-170
- 29 Filippi L, Cavallaro G, Fiorini P, *et al.* Study protocol; safety and efficacy of propranolol in newborns with retinopathy of prematurity. *BMC Pediatrics* 2010;10:83
- 30 Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, *et al.* Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr* 2013;163(6):1570-1577
- 31 Unoki N, Murakami T, Nishijima K, *et al.* SDF-1/CXCR4 contributes to the activation of tip cells and microglia in retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3362-3371
- 32 徐庆玥,袁源智,王历阳,等. AMD3100 对小鼠高氧诱导视网膜病变中新生血管的抑制作用. *中华眼科杂志* 2012;48:350-355
- 33 Garcia de la Torre N, Wass JA, Turner HE. Antiangiogenic effects of somatostatin analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(4):425-441
- 34 何华,李双农. 奥曲肽对氧诱导视网膜新生血管抑制作用的研究. *中国药物与临床* 2010;10(3):295-297
- 35 Ma X, Bi H, Qu Y, *et al.* The contrasting effect of estrogen on mRNA expression of VEGF in bovine retinal vascular endothelial cells under different oxygen conditions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(6):871-877