

玻璃体内注射血管内皮生长因子抑制剂并发症的研究进展

孟丽珠 综述 陈松 审校

Advance in the study of complication of anti-vascular endothelial growth factor following intravitreal injection

Meng Lizhu, Chen Song. Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital, Tianjin Institute of Ophthalmology, Tianjin 300020, China

Abstract The efficacy of intravitreal injection of anti vascular endothelial growth factor(VEGF) drug has been recognized for the treatment of choroidal neovascularization(CNV) secondary to age-related macular degeneration(AMD), central exudative chorioretinopathy and pathological myopia, proliferative diabetic retinopathy(PDR), retinal vein occlusion, retinopathy of prematurity and neovascular glaucoma. The tendency of clinic application of anti-VEGF is increasing. Though the therapeutic effect of anti-VEGF has been confirmed, a variety of complications associated with its usage were reported. This review summared the advancement of the complication in the clinical application of anti-VEGF therapy such as its effect on normal structure and physiological function of eye, intraocular pressure elevation, rips of retinal pigment epithelium(RRPE), retinal detachment(RD), endophthalmitis and systemic side-effects.

Key words vitreous; anti-VEGF drug; complication; choroidal neovascularization

摘要 玻璃体内注射血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂广泛用于年龄相关性黄斑变性(AMD)、中心性渗出性脉络膜视网膜病变及病理性近视引起的脉络膜新生血管(CNV)的治疗,也用于增生型糖尿病视网膜病变(PDR)、视网膜血管阻塞、早产儿视网膜病变及新生血管性青光眼等的治疗,已取得一定的疗效,但玻璃体内注射 VEGF 抑制剂也出现了很多并发症。就玻璃体内注射 VEGF 抑制剂对眼正常结构和生理功能的影响以及引起的眼压升高、视网膜色素上皮撕裂(RRPE)、视网膜脱离(RD)、眼内炎、注射相关损伤、全身不良反应等并发症进行综述。

关键词 玻璃体; 血管内皮生长因子抑制剂; 并发症; 脉络膜新生血管

分类号 R 776.03 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)11-1039-05

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是眼内新生血管形成的主要刺激因子,过度表达会增加血管渗漏和炎症反应的危险性,在脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)和黄斑水肿的发病中起重要作用。VEGF 抑制剂包括 pegaptanib sodium 注射液(商品名 macugen)、ranibizumab 注射剂(商品名 lucentis)和 bevacizumab(商品名 avastin)。macugen 和 lucentis 已被美国食品和药品管理局批准用于眼科临床,而 avastin 最早作为治疗转移性结肠直肠癌的一线用药, Rosenfeld 等^[1]将其用于眼内新生血管性及渗出性疾病的治疗。三者均具有显著的抗新生血管形成及降低血管通透性的作

用,玻璃体内注射作用迅速,多数患者视力提高。VEGF 抑制剂广泛用于治疗各种眼内新生血管性疾病,但玻璃体内注射 VEGF 抑制剂的并发症及对眼的正常结构和生理功能的影响频见报道。现对玻璃体内注射 VEGF 抑制剂的并发症进行综述。

1 对眼的正常结构和生理功能的影响

VEGF 具有重要的生理功能,如维持血管正常通透性和机能、确保视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)和光感受器细胞有足够的血液供应、保护视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)等,因此在正常人眼中必须维持合适的 VEGF 水平。研究表明 VEGF 抑制剂不仅能减少病理性新生血管,而且还会对生理性新生血管产生影响,其长期应用对眼正常生理功能的影响不容忽视^[2]。

本课题为天津市科技支撑重点项目资助(08ZCGYSF01700)

作者单位:300020 天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科医院

通讯作者:陈松(E-mail: chensong20@hotmail.com)

Feiner 等^[3]认为玻璃体内注射 bevacizumab 对眼造成的毒性反应取决于赋形剂的毒性、注射免疫球蛋白可能诱发的免疫反应及 avastin 对内源性 VEGF 信号的干扰。动物实验表明未注射眼亦可检测到一定浓度的 avastin, 因此不能排除药物经过血液循环吸收后对对侧眼的影响。研究发现兔眼玻璃体内注射 bevacizumab 后注射眼光感受器细胞内节线粒体肿胀、分裂崩解。免疫组织化学染色显示所有的实验眼外丛状层、外核层及光感受器细胞凋亡蛋白表达增加, 对侧眼中也有微量凋亡蛋白表达^[4]。Avery 等^[5]报道 32 例(45 眼)患者玻璃体内注射 bevacizumab 后, 2 例对侧视网膜及虹膜新生血管渗漏轻度减少, 即使是应用极低剂量(6.2 μg), 对侧眼也出现了抗新生血管生成效应。考虑与 avastin 半衰期长, 作用更为长效有关^[6]。Bakri 等^[7]的研究中所有注射眼和对侧眼, RGCs 层出现了轻微的空泡化, 锥体光感受器外节出现了分裂。另一项研究表明玻璃体内注射 bevacizumab 24 h 后, 灵长类动物脉络膜毛细血管内皮细胞明显减少, 4 d 时最低, 2 周后回升, 但仍明显低于对照组。因此不能排除玻璃体内注射 bevacizumab 增加脉络膜毛细血管循环紊乱的危险性, 应当密切监测^[8]。

2 眼压升高

Kim 等^[9]的研究证实玻璃体内注射 VEGF 抑制剂可致暂时性眼压升高, 有青光眼病史者注药后眼压降至正常需要更长的时间。注药后有手动视力时, 延长眼压的监测时间是无意义的。Wu 等^[10]的研究结果显示玻璃体内注射 bevacizumab 30 min 后, 7 例(0.16%)患者出现一过性眼压升高, 局部用药后好转。Falkenstein 等^[11]的研究表明玻璃体内注射 bevacizumab 可导致可预测的容量相关性眼压升高, 注射后 3 min 眼压升高, 10 min 后自然回落, 未出现视网膜中央动脉阻塞, 重复注射不会影响眼压的变化。另一项研究报道注射 macugen 的 1 208 例患者中, 15% 出现短暂的眼压升高, 少数病例出现了视网膜动静脉栓塞^[12]。Bakri 等^[13]报道了 4 例玻璃体内注射 0.5 mg lucentis 后眼压持续升高, 需抗青光眼药物治疗。在 Singh 等^[14]进行的 lucentis 的临床随机对照研究中, 眼压增高亦为常见的不良反应。急性眼压升高可能导致视盘损害, 影响视盘灌注及功能, 对敏感个体具有临床意义, 注射后应密切监测眼压^[15]。

3 RPE 撕裂

RPE 撕裂由 RPE 脱离或 RPE 下的纤维瘢痕组织

收缩引起, 也可继发于激光光凝、光动力疗法、玻璃体内注射 VEGF 抑制剂等新生血管性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD) 的治疗^[16]。RPE 撕裂多发生在第 1 次或第 2 次注射后 4~8 周, 好发于 RPE 脱离的颞侧缘或中心凹的颞侧, 撕裂常为新月形, 荧光素眼底血管造影(fundus fluorescence angiography, FFA) 显示 RPE 撕裂呈边界清楚的窗样缺损区。RPE 撕裂常伴有出血和渗出, 严重的出血漏入玻璃体内可导致患者视力突然丧失。但是部分 RPE 撕裂患者视力稳定, 考虑可能是抗 VEGF 治疗降低了血管的通透性、抑制了血管的形成, 而视网膜下积液的消退亦掩盖了因 RPE 撕裂引起的急性视力下降。同浆液性 RPE 脱离相比, 纤维血管性 RPE 脱离发生 RPE 撕裂的危险性更大^[17]。抗 VEGF 治疗后 RPE 撕裂的发生率为 0.06%~27%^[16-20]。大多数(约 72.7%) RPE 撕裂发生在初次注射后, 提示撕裂的发生与注射剂量无明显相关性^[18]。有研究表明当中心凹下 RPE 细胞完整时, 患者视力较好^[19]。Garg 等^[16]的研究表明, RPE 撕裂均发生在初始治疗的 18 周内, 发生率约为 1.6%, 撕裂前平均视力为 20/100, 撕裂后降为 20/200。当撕裂位于中心凹时, 最终视力会很差。RPE 撕裂发生后继续使用 VEGF 抑制剂, 可能会维持一定的视力。但是没有足够的证据证实哪些情况下继续使用可以提高视力。Lommatzsch 等^[21]的研究亦证实 1.25 mg macugen 无效者, 改用 0.5 mg lucentis 治疗后部分患者视力可稳定提高, 但仍需要大样本的前瞻性研究证实。

大范围浆液性 RPE 脱离及伴隐匿性 CNV 的 RPE 脱离易发生 RPE 撕裂。与 RPE 脱离伴随的渗漏增加或者纤维性渗出的牵引力增加时, RPE 撕裂发生的危险性相应增加。该研究中 RPE 撕裂总发生率为 2.2%, 存在 RPE 脱离时 RPE 撕裂发生率为 17.1%, 而存在 RPE 脱离时 RPE 撕裂自然发生率为 11.9%, 推测抗 VEGF 治疗导致 CNV 收缩加速了这一自然过程^[18]。

RPE 层薄弱区切线方向的收缩力、玻璃体黄斑的机械牵引力在 RPE 撕裂中起重要作用。VEGF 抑制剂使新生血管消退造成的张力增加亦加速了 RPE 撕裂的发生, 尤其是注射前已存在视网膜下出血或纤维组织牵引。血流动力学因素也可能起了重要的作用, RPE 下积液的突然增多导致 RPE 拉伸引发爆发性撕裂, 不健全的 RPE 层无法处理正常量的积液亦会加速这一过程。抗 VEGF 治疗导致纤维血管性 CNV 收缩及眼压的变化也可能起了一定的作用^[17]。Schoepner 等^[22]报道, 接近 35% (15/43) 的患者因 RPE 撕裂导致

视力丧失,3年内对侧眼也因RPE撕裂导致视力丧失,推测RPE撕裂可能存在生物易感性。在首次抗VEGF治疗时,鉴别哪些患者存在RPE撕裂的危险性很重要。高危患者,特别是大范围、不规则PED与CNV共存时,VEGF抑制剂的使用应谨慎,要监测此并发症,并告知患者该并发症为视力预后不佳的征兆^[17]。

4 视网膜脱离

RD的发生率<0.6%,表现为裂孔源性、渗出性或牵拉性RD^[1-2,14,23-24]。Wu等^[10]报道玻璃体内注射bevacizumab后由于纤维组织收缩导致7例发生了TRD,6例行玻璃体切割术后解剖复位满意。Arevalo等^[25]的研究表明严重的PDR患者,玻璃体内注射avastin后,可诱发TRD短期内进展。因新生血管的消退常伴随着纤维组织的过度增生,而纤维增生膜过度收缩可导致TRD发生。一项关于lucentis的前瞻性研究报告20例患者注药后1例黄斑牵拉进展,但最终视力较治疗前仍有所提高^[26]。D'Amico等^[24]报道玻璃体内注射macugen随访1年时,6例(0.08%)发生了RD,其中裂孔源性4例,渗出性2例。随访2年时4例(0.15%)发生RD,均为裂孔源性。

5 眼内炎

随着VEGF抑制剂的广泛应用,眼内炎作为一严重的并发症引起了广泛关注,主要表现为无菌性眼内炎或感染性眼内炎^[27]。

5.1 无菌性眼内炎(免疫性眼内炎)

虽然玻璃体腔是一个免疫赦免区,但是注射抗体仍可能触发免疫应答^[28]。Lucentis免疫应答的剂量依赖性研究支持上述观点,而且证实了免疫应答具有剂量依赖性。Avastin是一个完整的抗体,理论上玻璃体内注射bevacizumab发生补体介导的炎症反应的可能性更高^[14]。动物实验及临床试验均发现avastin分子能很快穿透眼内各组织,在血管壁蓄积,具有潜在的免疫反应性^[29-32]。Heiduschka等^[29]研究发现短尾猴玻璃体内注射bevacizumab后第1天脉络膜和视网膜内层就出现了avastin的免疫反应,随后几天扩散到视网膜外层,尤其是在血管壁和光感受器外节免疫反应更显著。Heiduschka等^[30]发现玻璃体内注射bevacizumab后0.5h内整个视网膜出现了免疫反应,25d后消失。Peters等^[31]研究发现短尾猴玻璃体内注射bevacizumab后,虹膜、前房角和睫状体的血管壁出现avastin的免疫反应,睫状体处的免疫反应在注射后的第14天仍显著。研究报道玻璃体内注射lucentis无菌性眼内炎发

生率不一,分别为1.3%和12.4%^[23-34]。Manzano等^[33]研究兔眼玻璃体内注射bevacizumab后视网膜毒性时发现,avastin用量为5mg时玻璃体内检测到炎症细胞,提示玻璃体内注射bevacizumab不应超过临床推荐剂量。出现无菌性眼内炎时,局部应用阿托品及糖皮质激素可缓解症状^[10]。无菌性眼内炎患者对治疗的反应是否相同、再次注射是否会增加其易感性尚未见报道。

5.2 感染性眼内炎

感染性眼内炎是玻璃体内注射VEGF抑制剂的严重并发症,发生率为0.16%~2.9%^[10,23,27,34-40]。Wu等^[10]报道接受玻璃体内注射bevacizumab的1173例患者,7例发生了细菌性眼内炎。培养后发现凝固酶阴性葡萄球菌5例,行玻璃体切割联合玻璃体内注射抗生素治疗;发现金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌各1例,行单纯玻璃体内注射抗生素治疗。最终仍有6例出现了不同程度的视力损害,仅1例保持注射前视力(20/100)。

ANCHOR研究小组报道玻璃体内注射lucentis后3例发生了眼内炎,发生率为1.1%(按注射次数计算为0.05%)^[35]。研究发现玻璃体内注射lucentis和avastin感染性眼内炎的发生率差异无统计学意义^[36]。Gragoudas等^[37]认为玻璃体内注射macugen的并发症与注射其他药物无差异,随访1年时眼内炎的发生率为1.3%,按注射次数计算为0.16%。许宇等^[41]认为糖尿病患者感染性眼内炎的发生可能与其自身抵抗力差、易受到病原微生物侵袭有关。对于术后第1天即出现玻璃体絮状混浊的患者,要高度怀疑眼内炎的可能,密切观察。

无菌操作并不能完全避免感染性眼内炎的发生,因其进展迅速可致视力严重丧失,因此早期诊断并积极治疗至关重要^[38]。研究报道感染性眼内炎细菌培养多为凝固酶阴性葡萄球菌,玻璃体切割联合玻璃体内注射万古霉素、头孢他定等有助于治疗。注射前抗生素的使用是否有效报道不一,注射前5%聚维酮碘清洗结膜囊和严格无菌操作可使眼内炎的发生率降到最低^[10,39]。

6 注射相关损伤

Fung等^[20]通过网络对国际上玻璃体内注射bevacizumab的安全性进行了调查,结果显示注射相关损伤包括角膜擦伤、晶状体损伤、结膜下出血及轻度不适,其中注射部位结膜下出血和结膜充血最常见^[10,14,42]。Pegaptanib Sodium多中心研究组^[43]进行

了随机双盲试验,发现玻璃体内注射 macugen 浅层角膜炎发生率 0.3 mg 组为 29.8%,1 mg 组为 39.6%。Rosenfeld 等^[23]报道晶状体损伤发生率为 0.7%。另有报道创伤性白内障发生率为 0.07%^[24,42]。

7 全身不良反应

VEGF 被认为是最重要的血管生成调节因子和抗癌治疗的靶因子,VEGF 及其受体在正常组织广泛表达,当其功能受抑制时,可导致一系列并发症出现^[44]。Kamba 等^[45]认为使用 VEGF 抑制剂发生不良反应的分子基础为下游细胞信号转导途径被抑制,导致正常的组织器官供应血管的功能紊乱,甚至血管退化。Daher 等^[46]报道使用 avastin 后产生的血管并发症包括局部缺血、心肌梗死、动静脉血栓形成,推测为内皮细胞机能紊乱或被破坏,血小板聚集增加,NO 水平发生变化所致。

Avastin 能迅速穿透血-视网膜屏障,且分子量较大、半衰期长,因此可能导致潜在的全身不良反应,如高血压、蛋白尿、伤口愈合不良、血栓栓塞性疾病、心脑血管疾病甚至死亡等^[2]。Shima 等^[47]报道玻璃体内注射 bevacizumab 后全身并发症发生率为 1.13% (8 例),1 例出现脑梗死,2 例收缩压升高,1 例面部皮肤发红,1 例过敏,3 例月经周期不规律。一项评价 bevacizumab 对体循环血压短期效应的研究指出,玻璃体内注射 bevacizumab 可增加血压变化不规律的危险性,尤其对于正在接受抗高血压药物治疗的患者,可导致其高血压状态的持久性^[48]。Wu 等^[10]报道 1 173 例患者玻璃体内注射 bevacizumab 后,随访 12~15 个月,18 例出现全身不良反应,发生率为 1.5%。其中急性血压升高 7 例,发生在注射后 7 h~2 周,均为一过性、轻度升高。另有 6 例发生了脑血管意外,5 例出现了心肌梗死(其中 2 例死亡)。分别于玻璃体内注射 bevacizumab 后 13 个月和 14 个月发生 2 例髂动脉瘤,2 例糖尿病患者玻璃体内注射 bevacizumab 后 2~6 周行截趾手术。Fung 等^[20]网上调查显示上述全身不良反应的发生率均不超过 0.21%。Ziemssen 等^[49]质疑此结论,认为 Fung 等^[20]的调查存在各种偏倚,低估了全身不良反应的发生率。发病率的不同可能与患者样本量、随访时间、回顾性调查的内在偏倚及种族背景差异等有关^[10]。一项 2 期临床随机试验显示,玻璃体内注射 bevacizumab 后 24 周 3 例(3/121)出现肾功能恶化,但无证据表明与 avastin 注射直接相关^[50]。

一项关于 lucentis 的前瞻性研究表明 1 例(1/20)发生了短暂性缺血,该患者有缺血发作的病史^[26]。关

于 lucentis 的安全性,循证医学的研究提示 lucentis 组比对照组缺血的发生率高,注射 0.5 mg 组发生脑卒中的危险性更高^[51]。Dafer 等^[52]报道 0.5 mg lucentis 组缺血性发作发生率为 1.2%,0.3 mg 组为 0.3% ($P = 0.02$),有卒中史者缺血性发作发生的危险性更高。但是 2 种剂量心肌梗死或血管性疾病的发生率差异无统计学意义。Lucentis 和 avastin 可抑制所有的 VEGF 亚型,而 macugen 仅抑制 VEGF₁₆₅,因此 macugen 可能是避免全身不良反应的最佳选择,但仍有应用 macugen 后出现超敏反应的报道^[12]。

8 其他

Fung 等^[20]还报道了视网膜中央动脉阻塞、玻璃体后脱离及视力进行性下降等并发症。大面积的视网膜下出血和玻璃体积血亦有报道,可使最佳矫正视力从 0.9 降至 0.4^[42]。剂量累积造成潜在视神经毒性尚未见报道。

9 展望

综上所述,玻璃体内注射 VEGF 抑制剂广泛用于治疗 CNV、视网膜血管阻塞、PDR 等新生血管性疾病,虽然短期研究多指出其安全性、耐受性较好,但尚缺乏长期的多中心随机对照研究。目前报道的玻璃体内注射 VEGF 抑制剂的并发症种类较多,发生率不一。虽然多为轻度的不良反应,但临床应用仍需谨慎,在关注药物有效性的同时,高危人群中的不良反应亦不容忽视。

参考文献

- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2005, 36: 331 - 335
- Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy [J]. *Diabetologia*, 2008, 51: 1574 - 1580
- Feiner L, Barr EE, Shui YB, et al. Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes [J]. *Retina*, 2006, 26: 882 - 888
- Inan UU, Avcı B, Kusbeci T, et al. Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48: 1773 - 1781
- Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113: 1695
- 魏文斌,莫静. 谨慎开展、科学评价抗新生血管生成类药物治疗脉络膜新生血管 [J]. *中华眼科杂志*, 2008, 44: 193 - 195
- Bakri SJ, Cameron JD, McCannel CA, et al. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142: 162 - 164
- Rosenthal S, Heiduschka P, Julien S, et al. Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab [J]. *Am J*

- Ophthalmol, 2007, 143: 995 - 1002
- 9 Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, et al. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146: 930 - 934
 - 10 Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin (R)): results of the (PACORES) [J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246: 81 - 87
 - 11 Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) [J]. *Retina*, 2007, 27: 1044 - 1047
 - 12 Pegaptanib; new drug. In macular degeneration; too many risks for too little benefit [editorial]. *Prescribe Int*, 2006, 15: 127 - 129
 - 13 Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, et al. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab [J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246: 955 - 958
 - 14 Singh RP, Kaiser PK. Role of ranibizumab in management of macular degeneration [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2007, 55: 421 - 425
 - 15 Utman SA, Dhillon B. Re: Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) [J]. *Retina*, 2008, 28: 667 - 668
 - 16 Garg S, Brod R, Kim D, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 36: 252 - 256
 - 17 Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium; an old problem in a new era [J]. *Retina*, 2007, 27: 523 - 534
 - 18 Chan CK, Meyer CH, Gross JG, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2007, 27: 541 - 551
 - 19 Kook D, Wolf A, Neubauer AS, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal injection of bevacizumab for AMD. Frequency and progress [J]. *Ophthalmologie*, 2008, 105: 158 - 164
 - 20 Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide [J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90: 1344 - 1349
 - 21 Lommatzsch AP, Heimes B, Gutfleisch M, et al. Treatment of vascularised serous pigment epithelium detachment in AMD-observations after changing the intravitreal agent due to lack of response [J]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2008, 225: 874 - 879
 - 22 Schoepfner G, Chuang EL, Bird AC. The risk of fellow eye visual loss with unilateral pigment epithelial tears [J]. *Am J Ophthalmol*, 1989, 108: 683 - 685
 - 23 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1419 - 1431
 - 24 D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration; two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113: 992 - 1001
 - 25 Arevalo JF, Maia M, Flynn HW, Jr, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92: 213 - 216
 - 26 Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147: 298 - 306
 - 27 Lemley CA, Han DP. Endophthalmitis: a review of current evaluation and management [J]. *Retina*, 2007, 27: 662 - 680
 - 28 Feiner L, Barr EE, Shui YB, et al. Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes [J]. *Retina*, 2006, 26: 882 - 888
 - 29 Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48: 2814 - 2823
 - 30 Heiduschka P, Julien S, Hofmeister S, et al. Bevacizumab (avastin) does not harm retinal function after intravitreal injection as shown by electroretinography in adult mice [J]. *Retina*, 2008, 28: 46 - 55
 - 31 Peters S, Heiduschka P, Julien S, et al. Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab in the anterior chamber angle, iris and ciliary body of the primate eye [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92: 541 - 544
 - 32 Pieramici DJ, Avery RL, Castellarin AA, et al. Case of anterior uveitis after intravitreal injection of bevacizumab [J]. *Retina*, 2006, 26: 841 - 842
 - 33 Manzano RP, Peyman GA, Khan P, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin) [J]. *Retina*, 2006, 26: 257 - 261
 - 34 Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et al. Ranibizumab combined with verteporfin PDT in neovascular AMD (FOCUS): year 2 results [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145: 862 - 874
 - 35 Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116: 57 - 65
 - 36 Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145: 879 - 882
 - 37 Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2805 - 2816
 - 38 Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Incidence and management of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection [J]. *Eye*, 2009, [Epub ahead of print]
 - 39 Mason JO, 3rd, White MF, Feist RM, et al. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection [J]. *Retina*, 2008, 28: 564 - 567
 - 40 Aggio FB, Farah ME, de Melo GB, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection [J]. *Eye*, 2007, 21: 1408 - 1409
 - 41 许宇, 黄欣, 赵培泉, 等. 抗血管内皮生长因子单克隆抗体 Bevacizumab 玻璃体腔注射后眼内炎一例 [J]. *中华眼底病杂志*, 2008, 24: 225 - 226
 - 42 Pedersen R, Soliman W, Lund-Andersen H, et al. Treatment of choroidal neovascularization using intravitreal bevacizumab [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85: 526 - 533
 - 43 Pegaptanib Sodium Multi-center Study Group. Pegaptanib sodium one-year treatment study for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2008, 112: 590 - 600
 - 44 Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E, et al. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2008, 3: 132 - 143
 - 45 Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96: 1788 - 1795
 - 46 Daher IN, Yeh ET. Vascular complications of selected cancer therapies [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5: 797 - 805
 - 47 Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab [J]. *Acta Ophthalmol*, 2008, 86: 372 - 376
 - 48 Rasier R, Artunay O, Yuzbasioglu E, et al. The effect of intravitreal bevacizumab (avastin) administration on systemic hypertension [J]. *Eye*, 2009, 23: 1714 - 1718
 - 49 Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. The international intravitreal bevacizumab safety survey [J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90: 1440 - 1441
 - 50 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase 2 randomized clinical trial of Intravitreal Bevacizumab for DME DR Clinical Research Network [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114: 1860 - 1867
 - 51 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1419 - 1431
 - 52 Dafer RM, Schneck M, Friberg TR, et al. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab; a review of risk [J]. *Semin Ophthalmol*, 2007, 22: 201 - 204

(收稿: 2009-02-15 修回: 2009-09-10)

(本文编辑: 尹卫靖)