

• 综 述 •

# 抗 VEGF 药物在眼科临床应用中的安全性研究进展\*

刘玉秀<sup>1</sup>综述, 丁琳<sup>2△</sup>审校

(1. 宝鸡市人民医院眼科, 陕西 宝鸡 721000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院眼科, 新疆 乌鲁木齐 830001)

**[摘要]** 抗血管内皮生长因子(VEGF)药物属生物制剂, 是任何含有生物技术衍生蛋白质作为活性物质的医药产品。随着抗 VEGF 药物研究的不断深入, 其在打破疾病的病理生理过程, 从而进一步抑制疾病的进展方面取得显著疗效。目前, 抗 VEGF 药物已成为治疗眼部许多视网膜疾病的主要手段, 但在治疗疾病的同时也会带来严重的并发症, 如眼内炎、眼压升高、玻璃体积血等。因此, 眼科医生需要更清楚地了解与这些药物相关的眼部潜在不良反应。该文综述了抗 VEGF 药物在眼科的应用及其潜在的不良反应, 眼科医生应重点关注抗 VEGF 药物临床适应证及安全管理措施。

**[关键词]** 抗血管内皮生长因子药物; 眼科; 治疗; 药物相关性副作用和不良反应; 安全; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.21.025 **中图分类号:** R77

**文章编号:** 1009-5519(2023)21-3725-05 **文献标识码:** A

## Research progress of safety of anti-VEGF drugs in clinical application of ophthalmology\*

LIU Yuxiu<sup>1</sup>, DING Lin<sup>2△</sup>

(1. Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Baoji City, Baoji, Shaanxi 721000, China;

2. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

**[Abstract]** Anti-vascular endothelial growth factor(VEGF) drugs belong to biological agents, which are any pharmaceutical products containing biotechnology-derived proteins as active substances. With the increasing research and development of anti-VEGF drugs, they have achieved significant efficacy in breaking the pathophysiological process of the disease and further inhibiting the progress of the disease. At present, anti-VEGF drugs have become the main means of treating many retinal diseases in the eye, but they also bring serious complications, such as endophthalmitis, elevated intraocular pressure, vitreous hemorrhage and so on. Therefore, ophthalmologists need to have a clearer understanding of the potential ocular adverse reactions associated with these drugs. This article reviewed the application of anti-VEGF drugs in the eyes and their potential adverse reactions. Ophthalmologists should focus on the clinical indications and safety management measures of anti-VEGF drugs.

**[Key words]** Anti-vascular endothelial growth factor drugs; Ophthalmology; Therapy; Drug-related side effects and adverse reactions; Safety; Review

抗血管内皮生长因子(VEGF)制剂已成为治疗许多视网膜血管病变的主要手段。VEGF 已被证实是视网膜血管生成疾病的主要致病因子和治疗靶点之一, 其通过阻断 VEGF 受体可以减少血管细胞间黏附分子-1 的表达、白细胞瘀滞等, 从而减少血管渗漏及新生血管形成。抗 VEGF 药物已彻底改变了许多视网膜病变的治疗方法, 如年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞等<sup>[1]</sup>。同时, 也为这些疾病的治疗带来了曙光。目前, 在所有用于玻璃体

内治疗的抗 VEGF 药物, 如贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等均为常用药物。由于动物研究的可预测性有限, 使抗 VEGF 药物的安全性评估更艰难, 所以, 其被批准的适应证及疗效尚不完善, 还在预批准阶段。因此, 抗 VEGF 药物的安全性对评估临床实践中潜在风险至关重要。迄今为止, 已在使用抗 VEGF 药物中发现了各种重要的安全问题。由于其特殊性, 抗 VEGF 药物的安全性逐渐成为广为关注的热点。

\* 基金项目: 新疆维吾尔自治区科技支疆项目(2020E02127); 新疆维吾尔自治区区域协同创新专项—科技援疆计划项目(2022E02113)。

△ 通信作者, E-mail: Dinglin85600@163.com。

## 1 抗 VEGF 药物概述

VEGF 在人体内分布广泛,其与血管内皮细胞特异性肝素结合后可诱导体内血管异常的新生。因此,在原发病未控制下血管壁的异常病理和生理作用促进抗 VEGF 药物的产生。抗 VEGF 药物是通过重组脱氧核糖核酸技术制造的药物<sup>[2]</sup>,抗 VEGF 药物(主要是单克隆抗体和融合蛋白类)的靶标是在疾病进展中起关键作用的特定蛋白质或受体,可靶向特定的细胞成分以改变疾病特定的分子途径。抗 VEGF 药物的分子大小和结构的复杂性不同,且抗 VEGF 药物的制造过程比一般化合物复杂得多。具体而言,抗 VEGF 药物的生产过程通常会随时间发生变化,不同的抗 VEGF 药物有其主要的功能优势,彼此间存在很大的差异<sup>[3]</sup>。如何正确应用并将合理使用,将此类药品的作用发挥到极致仍需不断地努力创新。

## 2 抗 VEGF 药物在眼科的应用

**2.1 眼部疾病相关黄斑水肿** 引起黄斑水肿的眼部疾病包括糖尿病性视网膜、视网膜静脉阻塞、年龄相关性黄斑病变等<sup>[4]</sup>。目前,对各类引起黄斑水肿的治疗指南一致推荐玻璃体内注射抗 VEGF 药物,其在改善患者视力方面具有显著效果<sup>[5-7]</sup>。CHANDRA 等<sup>[8]</sup>纳入 2008—2009 年使用玻璃体内抗 VEGF 药物的视网膜血管疾病患者,并随访至少 10 年,结果显示,抗 VEGF 药物治疗 10 年内可防止此类患者视力丧失或下降。此外,有研究发现,抗 VEGF 药物对白内障术后黄斑水肿依然有效<sup>[9]</sup>,但长期效果及安全性仍需大量研究证实。

**2.2 眼部新生血管相关疾病** 抗 VEGF 药物在新生血管性疾病中的应用主要包括在脉络膜新生血管病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、早产儿视网膜病变等中的推荐使用<sup>[10-11]</sup>。其中新生血管性青光眼是眼科治疗的难点,抗 VEGF 药物具有促使新生血管消退、降低眼压等作用,为此类疾病的治疗带来新的方法<sup>[12]</sup>。《中国新生血管性青光眼诊疗专家共识(2019 年)》<sup>[13]</sup>指出,抗 VEGF 药物治疗 II 期新生血管性青光眼可降低患者眼压,从而避免手术治疗,但其治疗的长期效果需大量样本量及长期随访进一步研究<sup>[14]</sup>。

**2.3 眼部其他疾病** 葡萄膜炎是一种潜在的威胁视力的疾病,一般给予激素治疗,为避免激素全身和眼部的不良反应,抗 VEGF 药物的出现为此类患者提供了有效的治疗方案<sup>[15]</sup>。此外,翼状胬肉是一种可影响视力的疾病,其中内皮生长因子活化和淋巴微血管的扩张可能是其发病机制之一。有研究发现,结膜下注射抗 VEGF 药物可降低翼状胬肉术后复发率<sup>[16]</sup>。抗 VEGF 药物在视网膜大动脉瘤、脉络膜黑色素瘤、脉

络膜血管瘤<sup>[17]</sup>方面均有效,其可增加深层毛细血管层血流密度、降低黄斑中心凹无血管血流密度等。抗 VEGF 药物在眼科应用甚广,将眼部多种疾病的治疗推到一个新的治疗阶段。

## 3 抗 VEGF 药物在眼部的不良反应

**3.1 眼内炎** 眼内炎是抗 VEGF 药物最常见的不良反应,可表现为轻度或中重度。在所有用于玻璃体内治疗的抗 VEGF 药物中均报道了眼内炎,其发病率各不相同<sup>[18-19]</sup>。感染性眼内炎是最可怕的并发症,国外的一项研究在 20 566 例患者玻璃体内抗 VEGF 药物注射中发现了 27 例患者发生眼内炎,总发生率为 0.13%,并从 18 例(66.67%)中分离出葡萄球菌为阳性<sup>[20]</sup>。另一项研究通过注射贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普的结果显示,与贝伐单抗比较,雷珠单抗、阿柏西普合计患眼内炎的概率增加;单独来看,雷珠单抗、阿柏西普均具有较高的眼内炎发生率,但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );此外,与男性患者比较,女性患眼内炎的概率更高<sup>[21]</sup>。有研究发现,贝伐单抗眼内炎发生率与雷珠单抗比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但注射阿柏西普后眼内炎发生率较高。

**3.2 视网膜及玻璃体疾病** 除眼内炎外,抗 VEGF 药物的眼部不良反应还包括眼压升高、前房积血、玻璃体积血、视网膜脱离和其他微血管眼部事件的风险等<sup>[22]</sup>。增殖期糖尿病性视网膜病变患者中接受玻璃体内注射贝伐单抗的患者牵拉性视网膜脱离发生率为 1.45%~5.20%<sup>[23]</sup>。同样,还有研究报道了患者玻璃体内注射抗 VEGF 药物后发生视网膜动脉阻塞、视网膜血管炎即动脉鞘、斑块沉积、视网膜增白、血管周围炎等<sup>[24]</sup>。

**3.3 巩膜病** 巩膜炎及巩膜脓肿也是玻璃体内注射抗 VEGF 药物后的常见并发症<sup>[25-26]</sup>。曾有文献报道了 1 例中年男性患者,因左眼视网膜中央静脉阻塞并发黄斑囊样水肿而接受每 4~6 周注射 1 次贝伐单抗,经 4 年随访,患者经常在注射后几天开始出现自行缓解的眼痛和眼红;第 39 次贝伐单抗注射后 6 周患者病情较前加重,因而改用阿柏西普降低注射频率后患者上述症状较好转;在第 47 次阿柏西普注射后第 3 天出现新发的剧烈眼痛、畏光和流泪,眼科检查显示脉络膜皱襞,B 超检查证实巩膜明显增厚,从而诊断为后巩膜炎<sup>[27]</sup>。此外,还有文献报道了 1 例中年女性因黄斑水肿每个月注射抗 VEGF 药物,在最后一次就诊时患者出现眼部剧痛伴视力下降,裂隙灯下检查发现注射部位出现巩膜脓肿,进行微生物培养后发现因细菌感染所致,进行抗感染治疗后症状消失<sup>[28]</sup>。

**3.4 青光眼** 在长期应用抗 VEGF 药物注射的患者中高眼压症是其最严重的后果,与既往未患青光眼者

比较,并发青光眼或高眼压患者在多次注射后眼压持续升高发生率更高<sup>[29-30]</sup>。对青光眼患者而言,反复注射可能加速视神经纤维变薄,改变视神经的结构<sup>[31]</sup>。芬兰泰斯眼科中心接受治疗的 6 314 例青光眼患者和 2 166 例黄斑水肿患者进行了随访,通过比较接受与不接受抗 VEGF 药物治疗的青光眼及黄斑水肿患者的视野、眼压和眼底照相发现,其发生率与这 2 种疾病在普通同龄人群中的患病率相似,而在既患有黄斑水肿又患有青光眼的患者中进行抗 VEGF 药物治疗后可加速青光眼的进展<sup>[32]</sup>。

**3.5 增加白内障手术风险** 有研究发现,玻璃体内注射抗 VEGF 药物可增加后期白内障术后后囊破裂的风险<sup>[33-34]</sup>。伦敦大学医学院眼科中心通过收集 4 047 例白内障手术的数据显示,其中 84 例接受过玻璃体内抗 VEGF 药物治疗后白内障术后后囊破裂,随着注射次数的增加风险也增加,每次注射的相对风险增加了 8.6%,>10 次注射的患者白内障术后后囊破裂发生率更高<sup>[35]</sup>。还有文献报道,若穿过晶状体向玻璃体内注射药物可能加速白内障的进展,形成外伤性白内障<sup>[36]</sup>。此外,有研究发现,玻璃体内注射药物后若再进行白内障手术可能增加白内障术后眼内炎的风险<sup>[37]</sup>。

**3.6 眼出血** 有研究发现,贝伐单抗与静脉血栓事件、胃肠事件发生率相关,老年患者使用雷珠单抗可增加出血的风险。一项研究采用阿柏西普治疗息肉状脉络膜血管病变时发现,5.5% 的患者出现结膜下出血,此外,5.6% 的患者出现干眼症,其具体原因不明<sup>[38]</sup>。另外有学者发现,患者在注射抗 VEGF 药物后出现结膜下出血,由此证明结膜下出血是注射抗 VEGF 药物术后并发症之一,且与多种因素相关<sup>[39-40]</sup>。WEILL 等<sup>[41]</sup>报道了 1 例老年患者在接受雷珠单抗注射后第 3 天突然视力丧失,第 5 天后出现注射眼剧烈疼痛,检查发现患者玻璃体积血,最终诊断为眼内炎。因此,临床医生应保持警惕,玻璃体积血可能为眼内炎的征兆。

**3.7 其他** BONNIN 等<sup>[42]</sup>发现,6 例患者给予玻璃体内注射抗 VEGF 药物后发生药物超敏反应,临床表现为轻度斑丘疹、紫癜至重度全身性红皮病,可伴或不伴镜下血尿、蛋白尿或发热等全身受累现象,对其进行皮肤活检后证实为 III 型超敏反应。还有文献报道了使用抗 VEGF 药物治疗后眼部出现干眼症状<sup>[43]</sup>及外展神经麻痹<sup>[44]</sup>的病例,但具体原因尚不清楚。彭丽盈等<sup>[45]</sup>报道了 4 例糖尿病性肾病合并糖尿病性视网膜膜病变的患者在用术前血压及血糖均控制良好,注射抗 VEGF 药物前后没有使用其他可能引起肾损害药物,注射药物前进行相关血液检查及影像学检查均

未见明显异常。而给予玻璃体内注射抗 VEGF 药物后加重了肾损害的风险,且肾小球滤过率小于 60 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>) 的患者表现更为明显。因此,应用抗 VEGF 药物期间密切观察可能出现肾脏损伤的可能,并尽可能地及时采取干预措施。

## 4 管理措施

**4.1 抗 VEGF 药物适应证** 抗 VEGF 药物在治疗眼部疾病方面的使用迅速增加,因这些药物为眼部疾病提供了更有针对性的治疗方案。然而,与其他药物一样,眼科医生应合理掌握其适应证和治疗时机,应做到精准化治疗,防止滥用。为降低玻璃体内注射抗 VEGF 药物并发症发生率,手术规范化操作流程及对手术医生进行标准流程培训非常重要。美国医院眼科中心建议从业者遵守以下步骤:(1)应用局部麻醉剂;(2)应用 5% 或 10% 聚维酮碘滴剂和(或)眼周聚维酮碘眼睑制剂;(3)开启药物时用无菌器分离盖子;(4)注射前立即在注射部位重新涂抹聚维酮碘。此外建议在注射过程中术者尽量少说话、避免咳嗽或打喷嚏等,做到可控范围内的相对无菌环境。

**4.2 抗 VEGF 药物的手术操作** 抗 VEGF 药物的手术操作与眼科其他手术相比较容易,对环境设备的要求也相对较低,更便于基层医院开展。但玻璃体内药物注射术操作仍会发生严重并发症,其中最严重者为术后眼内炎的发生,其为可致盲性眼病,必须引起高度重视。规范手术操作流程是减少和避免发生相关并发症的保障。应严格对手术医生进行标准化培训,对手术医生的资历、手术室环境检查评估进行监管。严格遵循和规范手术操作流程,建立区域性培训中心和监管机制,提高手术医生的手术水准。

**4.3 提高医生的意识** 部分眼科医生缺乏临床经验,对抗 VEGF 药物的认识未完全掌握。在应用抗 VEGF 药物治疗眼病患者时常存在侥幸心理,未能进行正确评估和预判等,因而促成了一些不良反应的发生。因此,眼科医生应了解并接受抗 VEGF 药物治疗患者常见和罕见的眼部不良反应,时常保持防患于未然的态度。面对复杂疾病若需使用时则其诊治必须由多名高资质的医生共同管理。在某些情况下由于出现持续和(或)复发性眼病,必须停止使用药物。全面掌握抗 VEGF 药物的适应证,并密切监测使用抗 VEGF 药物患者的眼部状态。

综上所述,在临床实践中越来越多的抗 VEGF 药物的使用为许多眼部疾病提供了有效的治疗方案。然而,抗 VEGF 药物的潜在风险也不容忽略,眼科医生应密切观察生物制剂治疗后患者的眼部症状,并及时给予相应的治疗措施。了解如何管理和规范使用至关重要。合理掌握其适应证,并评估抗 VEGF 药物

的益处和风险,同时,考虑对患者进行终身随访以确定长期安全性,才能避免一些不良事件的发生。

## 参考文献

- [1] CHENG S Y, PUNZO C. Ocular inflammation with anti-vascular endothelial growth factor treatments[J]. *Hum Gene Ther*, 2021, 32(13/14):639-641.
- [2] SHARMA A, KUMAR N, BANDELLO F, et al. Need of education on biosimilars amongst ophthalmologists; Combating the nocebo effect[J]. *Eye*, 2020, 34(6):1006-1007.
- [3] INGRASCIOTTA Y, CUTRONEO P M, MARIANO I, et al. Safety of biologics, including biosimilars; Perspectives on current status and future direction[J]. *Drug Saf*, 2018, 41(11):1013-1022.
- [4] TAKEDA A, YANAI R, MURAKAMI Y, et al. New insights into immunological therapy for retinal disorders[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1431.
- [5] SOLOMON S D, LINDSLEY K, VEDULA S S, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3):CD005139.
- [6] 罗曼, 陈晓隆. 新生血管性年龄相关性黄斑变性患者玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物治疗进展[J]. *眼科新进展*, 2020, 40(6):582-586.
- [7] VIRGILI G, PARRAVANO M, EVANS J R, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: A network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6):CD007419.
- [8] CHANDRA S, ARPA C, MENON D, et al. Ten-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Eye(Lond)*, 2020, 34(10):1888-1896.
- [9] AKAY F, İŞIK M U, AKMAZ B, et al. Comparison of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents and treatment results in Irvine-Gass syndrome[J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(10):1586-1591.
- [10] MAO J, ZHANG C, LIU C, et al. The efficacy of intravitreal conbercept for chronic central serous chorioretinopathy[J]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019:7409426.
- [11] GONZÁLEZ C R, DÍAZ C M, GARRETÓN C R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs compared to laser photocoagulation for treatment of type 1 retinopathy of prematurity[J]. *Medwave*, 2022, 22(1):e8507.
- [12] MALGI V S, GAWAS L, IYER A S, et al. Clinical profile and outcomes of neovascular glaucoma in the era of anti-vascular endothelial growth factor[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(10):2728-2733.
- [13] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国新生血管性青光眼诊疗专家共识(2019年)[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(11):814-817.
- [14] SIMHA A, AZIZ K, BRAGANZA A, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10):CD007920.
- [15] LASAVE A F, SCHLAEN A, ZEBALLOS D G, et al. Twenty-four months follow-up of intravitreal bevacizumab injection versus intravitreal triamcinolone acetonide injection for the management of persistent non-infectious uveitic cystoid macular edema[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27(2):294-302.
- [16] HUANG S T, TIAN B S, OU X, et al. Safety of anti-vascular endothelial growth factor administration in the ocular anterior segment in pterygium and neovascular glaucoma treatment: Systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(34):e11960.
- [17] 赵玥, 齐艳, 姚牧笛, 等. 动脉瘤型毛细血管扩张症伴黄斑水肿患眼抗血管内皮生长因子药物治疗前后黄斑区血流密度观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(1):10-14.
- [18] COX J T, ELIOTT D, SOBRIN L. Inflammatory complications of intravitreal anti-VEGF injections[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(5):981.
- [19] TORRES-COSTA S, RAMOS D, BRANDÃO E, et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection with and without topical antibiotic prophylaxis[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(2):600-606.
- [20] MISHRA C, LALITHA P, RAMESHKUMAR G, et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injections; Risk factors, microbiology

- profile, and clinical outcomes[J]. *Ocular immunology and inflammation*, 2018, 26 (4): 559-568.
- [21] NEVES DA SILVA H V, PLACIDE J, DUONG A, et al. Ocular adverse effects of therapeutic biologics [J]. *Ther Adv Ophthalmol*, 2022, 14: 251584142111070878.
- [22] PATEL S N, STOREY P P, PANCHOLY M, et al. Changes in management based on vitreous culture in endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 207: 224-231.
- [23] IYER P G, ALBINI T A. Drug-related adverse effects of anti-vascular endothelial growth factor agents [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021, 32 (3): 191-197.
- [24] WITKIN A J, HAHN P, MURRAY T G, et al. Occlusive retinal vasculitis following intravitreal brolocizumab[J]. *J Vitreoretin Dis*, 2020, 4 (4): 269-279.
- [25] SLUCH I M, SIATKOWSKI R L, SHAH V A. Mycobacterium chelonae scleral abscess after intravitreal ranibizumab injection[J]. *Cornea*, 2016, 35(8): 1136-1137.
- [26] SAMANT P M, AGARWALA N S, SARAIYA K A. Scleral abscess after intravitreal bevacizumab and triamcinolone injection[J]. *J Clin Ophthalmol and Res*, 2013, 1(2): 96.
- [27] HÉBERT M, YOU E, GRAVEL J F, et al. Posterior scleritis after biweekly aflibercept intravitreal injections [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022, 28: 101696.
- [28] DEL BARRIO L T, CUADRADO M M, SILVA E C, et al. Severe ocular pain after anti-VEGF intravitreal injection [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2020, 38(2): 86-87.
- [29] HOGUET A, CHEN P P, JUNK A K, et al. The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: A report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126 (4): 611-622.
- [30] LEVIN A M, CHAYA C J, KAHOOK M Y, et al. Intraocular pressure elevation following intravitreal anti-VEGF injections: Short-and long-term considerations [J]. *J Glaucoma*, 2021, 30(12): 1019-1026.
- [31] GÓMEZ-MARISCAL M, MUÑOZ-NEGRETE F J, FERNÁNDEZ G R. Effects of intravitreal anti-vegf therapy on glaucoma-like progression in susceptible eyes [J]. *J Glaucoma*, 2019, 28 (12): 1035-1040.
- [32] PIRINEN I, LEINONEN S, HELMINEN M, et al. Glaucoma progression in patients receiving intravitreal anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Acta Ophthalmol*, 2023, 101(3): 261-265.
- [33] MILLER D C, CHRISTOPHER K L, PATNAIK J L, et al. Posterior capsule rupture during cataract surgery in eyes receiving intravitreal anti-VEGF injections [J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(2): 179-184.
- [34] VELEZ-MONTOYA R, SANCHEZ-SANTOS I, GALVAN-CHAVEZ M, et al. Risk of posterior capsular rupture during phacoemulsification in patients with the history of anti-VEGF intravitreal injections: Results from the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group [J]. *J Ophthalmol*, 2021, 2021: 5591865.
- [35] NAGAR A M, LUIS J, KAINTH N, et al. The risk of posterior capsule rupture during phacoemulsification cataract surgery in eyes with previous intravitreal anti vascular endothelial growth factor injections [J/OL]. *J Cataract Refract Surg*, 2022 [2022-11-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347698/>.
- [36] XU Y, TAN C S. Safety and complications of intravitreal injections performed in an Asian population in Singapore [J]. *Int Ophthalmol*, 2017, 37(2): 325-332.
- [37] HAHN P, YASHKIN A P, SLOAN F A. Effect of prior anti-VEGF injections on the risk of retained lens fragments and endophthalmitis after cataract surgery in the elderly [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(2): 309-315.
- [38] LEE W K, IIDA T, OGURA Y, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(7): 786-793.
- [39] YUN C, OH J, HWANG S Y, et al. Subconjunctival hemorrhage after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth (下转第 3735 页)

2019,9(2):304-315.

- [40] YI M, ZHENG X, NIU M, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: Current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022,21(1):28.
- [41] CHEN W, CUI Y, WANG J, et al. Effects of downregulated expression of microRNA-187 in gastric cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2018,16(2): 1061-1070.
- [42] JIANG K, ZOU H. MicroRNA-20b-5p overexpression combing Pembrolizumab potentiates cancer cells to radiation therapy via repressing programmed death-ligand 1[J]. *Bioengineered*, 2022,13(1):917-929.
- [43] LIANG Z, XU J, MA Z, et al. MiR-187 suppresses non-small-cell lung cancer cell proliferation by targeting FGF9[J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1):70-80.
- [44] LI C, LU S, SHI Y. MicroRNA-187 promotes growth and metastasis of gastric cancer by inhibiting FOXA2[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1747-1755.
- [45] MILIOTIS C, SLACK F J. miR-105-5p regulates PD-L1 expression and tumor immunoge-

nicity in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 518:115-126.

- [46] YAMASHITA-KASHIMA Y, SHU S, YOROZU K, et al. Mode of action of pertuzumab in combination with trastuzumab plus docetaxel therapy in a HER2-positive breast cancer xenograft model[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):4197-4205.
- [47] NAMI B, MAADI H, WANG Z. The effects of pertuzumab and its combination with trastuzumab on HER2 homodimerization and phosphorylation[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3): 375.
- [48] DONG Y, LI W, GU Z, et al. Inhibition of HER2-positive breast cancer growth by blocking the HER2 signaling pathway with HER2-glycan-imprinted nanoparticles[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(31):10621-10625.
- [49] ZHANG L, JING D, JIANG N, et al. Transformable peptide nanoparticles arrest HER2 signalling and cause cancer cell death in vivo [J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(2):145-153.

(收稿日期:2023-01-10 修回日期:2023-07-21)

(上接第 3729 页)

factor[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015,253(9):1465-1470.

- [40] OKOYE O, OKONKWO O, ODERINLO O, et al. Bilateral concomitant intravitreal anti vascular endothelial growth factor injection: Experience in a Nigerian tertiary private eye care facility[J]. *Niger J Clin Pract*, 2016, 19(4): 544-548.
- [41] WEILL Y, BROSH K, LEVI-VINEBERG T, et al. Vitreous hemorrhage as an early sign of acute bacterial endophthalmitis following intravitreal ranibizumab injection[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(2):799-802.
- [42] BONNIN S, DUPAS B, LAVIA C, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion[J]. *Retina*, 2019, 39

(3):426-434.

- [43] FAN L, LIU L, GAO J, et al. Influence of pars plana vitrectomy on ocular surface using non-invasive keratograph 5M[J/OL]. (2018-12-15) [2022-11-22]. [https://www.researchgate.net/publication/340208548\\_Influence\\_of\\_Pars\\_Plana\\_Vitrectomy\\_on\\_Ocular\\_Surface\\_using\\_Non-Invasive\\_Keratograph\\_5M](https://www.researchgate.net/publication/340208548_Influence_of_Pars_Plana_Vitrectomy_on_Ocular_Surface_using_Non-Invasive_Keratograph_5M).
- [44] CAGLAR C, KOCAMIS S I, DURMUS M. Isolated sixth nerve palsy after intravitreal ranibizumab injection[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016, 35(3):248-250.
- [45] 彭丽盈, 艾三喜, 文煜冰, 等. 玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子药物引起糖尿病肾病患者肾损伤加重四例[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(8):679-682.

(收稿日期:2022-12-18 修回日期:2023-06-20)