

抗VEGF药物治疗早产儿视网膜病变的不良反应与管理策略

何梦玲, 皮练鸿*

重庆医科大学附属儿童医院眼科, 重庆

收稿日期: 2025年3月22日; 录用日期: 2025年4月15日; 发布日期: 2025年4月23日

摘要

早产儿视网膜病变(Retinopathy of Prematurity, ROP)是一种发生在早产儿中的一种视网膜血管增殖性疾病。由于受到多种风险因素的共同作用, 早产儿视网膜无法发育至完全状态, 引发视网膜缺血, 进一步致使大量新生血管生成, 甚至出现牵拉性视网膜脱离。目前针对ROP的治疗, 主要包括视网膜激光光凝术、玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物, 以及玻璃体视网膜手术。随着对VEGF在ROP发病机制中作用认识的深入, 玻璃体腔注射抗VEGF药物正逐渐成为ROP治疗的重要选择。ROP的病理机制与VEGF介导的病理性血管增生密切相关, 传统激光治疗虽有效但可能导致近视加重和视网膜结构损伤。抗VEGF药物通过靶向抑制VEGF, 显著改善急性期病变, 且具有微创优势, 逐渐成为一线治疗方案。然而, 其带来的不良反应如局部并发症、全身风险、长期影响等仍需要引起重视, 本文主要就抗VEGF药物治疗ROP的不良反应与管理策略进行如下综述。

关键词

抗VEGF药物, 早产儿视网膜病变, 局部并发症, 全身毒性, 神经发育

Adverse Effects and Management Strategies of Anti-VEGF Therapy for Retinopathy of Prematurity

Mengling He, Lianhong Pi*

Department of Ophthalmology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 22nd, 2025; accepted: Apr. 15th, 2025; published: Apr. 23rd, 2025

Abstract

Retinopathy of Prematurity (ROP) is a retinal vasoproliferative disorder occurring in preterm

*通讯作者。

文章引用: 何梦玲, 皮练鸿. 抗 VEGF 药物治疗早产儿视网膜病变的不良反应与管理策略[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2566-2572. DOI: 10.12677/acm.2025.1541214

infants. Under the influence of multiple risk factors, the immature retina fails to complete normal vascularization, leading to retinal ischemia, pathological neovascularization, and even tractional retinal detachment. Current therapeutic approaches for ROP include retinal laser photocoagulation, intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents, and vitreoretinal surgery. With advancing understanding of VEGF's pivotal role in ROP pathogenesis, intravitreal anti-VEGF therapy has emerged as a critical treatment option. The pathological mechanisms of ROP are closely linked to VEGF-mediated aberrant angiogenesis. While conventional laser therapy remains effective, it may exacerbate myopia and induce structural retinal damage. Anti-VEGF agents, by selectively inhibiting VEGF signaling, significantly ameliorate acute-phase pathology and offer minimally invasive advantages, positioning them as first-line therapeutics. However, their associated adverse effects—including local complications, systemic risks, and long-term sequelae—warrant rigorous attention. This review comprehensively examines the adverse effects and management strategies of anti-VEGF therapy in ROP.

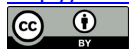
Keywords

Anti-VEGF Agents, Retinopathy of Prematurity (ROP), Local Complications, Systemic Toxicity, Neurodevelopment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 早产儿视网膜病变(ROP)的概述

早产儿视网膜病变(ROP)是一种主要发生在早产儿中的视网膜血管增生性疾病,是儿童失明的主要原因之一[1][2]。ROP作为一种多因素引发的疾病,其具体的病理机制目前尚不完全清晰。多数学者普遍认为,该疾病的主要原因是早产儿视网膜血管发育不良[3]。在妊娠的早期阶段,视网膜处于无血管状态。从16周开始,玻璃体动脉附近的成血管细胞逐渐长入神经纤维层,在36周内会到达鼻侧的锯齿缘,在40周内则会到达颞侧锯齿缘。在这一发育进程里,由视网膜细胞分泌的血管内皮生长因子(VEGF)以及胰岛素样生长因子(IGF-1)发挥着极其关键的作用[4][5]。

1.2. 抗 VEGF 药物在 ROP 治疗中的应用背景

早产婴儿的视网膜血管发育往往是不完全的。缺少血管时,未成熟视网膜处于缺血状态,刺激机体产生 VEGF, VEGF 作用于视网膜促使新生血管的形成[6]。IGF-1 可促进血管内皮细胞增生,也可以通过调控 VEGF 的表达,影响血管的生成[7]。

抗 VEGF 药物因其能预防某些类型的眼内新生血管生成,并具有潜在保护周边视野的优势,同时给药相对容易且治疗反应迅速,已经使越来越多的 ROP 患儿受益。截至目前,欧盟已批准雷珠单抗应用于 ROP 治疗,而其他抗 VEGF 药物则仍处于超适应证用药阶段[8]。在临床实际治疗过程中,哌加他尼钠、贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等 VEGF 抑制剂类药物被应用于 ROP 的治疗。在针对阈值前期、阈值期以及急进性 ROP 的病症治疗时,这些药物都呈现出了十分理想的治疗效果。

1.3. 研究抗 VEGF 药物不良反应的重要性

随着抗 VEGF 药物治疗效果的不断提升, 其在 ROP 治疗中的应用也日益成熟, 作用靶点也在不断扩展。尽管这些治疗方法显著改善了 ROP 的预后, 但仍需关注其潜在的不良反应和长期安全性。未来的研究应致力于开发更具选择性和安全性的治疗策略, 以进一步降低 ROP 导致的视力损害和失明风险。

2. 常用抗 VEGF 药物(如贝伐珠单抗、雷珠单抗等)的作用机制

贝伐单抗(bevacizumab)是首个用于 ROP 治疗的抗 VEGF 药物, 可与所有已知 VEGF 异构体结合, 通过抑制其生物学活性而起作用, 阻止血管渗漏和新生血管的形成, 也是目前应用最广泛的抗 VEGF 药物[9]。雷珠单抗(ranibizumab, 商品名 Lucentis)是一种第二代人源化 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段, 相对分子质量为 48 KD, 对所有活性形式的 VEGF-A 具有亲和力, 能阻止其与 VEGFR1 及 VEGFR2 结合, 从而减少血管内皮细胞增殖、降低血管通透性、抑制新生血管生成。与贝伐单抗相比, 雷珠单抗对 VEGF 的亲和力更高, 全身抑制更小, 半衰期更短[10]。

3. 抗 VEGF 药物治疗 ROP 的不良反应

3.1. 局部不良反应

根据研究表明, 抗 VEGF 药物(贝伐珠单抗、雷珠单抗)治疗早产儿视网膜病变(ROP)的局部不良反应主要包括以下几个方面。

3.1.1. 视网膜病变进展(1.96%~5.5%)

部分患儿在接受抗 VEGF 治疗后, 视网膜病变未能完全消退或出现进展, 可能与疾病本身的严重程度或对药物的治疗反应不足有关。例如, Bazvand F 等人的研究中报告了 17 只眼(1.96%)出现视网膜病变进展, 其中 1 例表现为“挤压现象”(crunch phenomena)[11]。Naravane AV 等人的研究中也提到, 10 只眼(3.9%)在初始注射后出现消退不足或进展, 其中 1 只眼最终发展为 4A 级 ROP 并接受了玻璃体切除术[12]。

3.1.2. 玻璃体出血(0.11%~5.5%)

玻璃体出血是抗 VEGF 治疗后较为常见的局部并发症之一, 但多数病例的出血可自行消退, 无需干预。Bazvand F 等人的研究中报告了 1 只眼(0.11%)出现玻璃体出血, 出血在未干预的情况下自行消退[11]。Maitra P 等人的研究中也报告了 2 只眼(5.5%)在注射后 1 周内出现玻璃体出血, 但均在 1 个月内自行恢复[13]。

3.1.3. 白内障(0.23%~16%)

白内障是抗 VEGF 治疗后较为罕见的并发症, 但在部分病例中仍需手术治疗。Bazvand F 等人的研究中报告了 2 只眼(0.23%)出现局部白内障, 分别在 80 天和 107 天后接受了晶状体切除术[11]。Naravane AV 等人的研究中也报告了 3 只眼(16%)在长期随访中发展为白内障[12]。

3.1.4. 虹膜新生血管消退

部分病例在接受抗 VEGF 治疗后, 虹膜新生血管在 1 周内迅速消退。Maitra P 等人的研究中提到, 4 只眼的虹膜新生血管在注射后 1 周内完全消退[13]。

3.1.5. 其他

少数病例在长期随访中出现了视盘苍白、周边无血管区(PAR)改变等轻微并发症, 但未报告严重的视网膜脱离或眼内炎。Naravane AV 等人的研究中提到, 2 只眼出现视盘苍白, 4 只眼出现 PAR 区域的“白色无压”改变, 2 只眼出现 PAR 区域的格子样变性, 但这些改变并未导致严重的视力损害[12]。

贝伐珠单抗和雷珠单抗的不良反应谱相似, 但雷珠单抗的复发率较高, 可能与药物半衰期较短有关。例如, Maitra P 等人的研究中提到, 雷珠单抗治疗的眼睛复发时间较短(平均 6 周), 而贝伐珠单抗治疗的眼睛复发时间较长(平均 12 周) [13]。总体而言, 抗 VEGF 药物的局部不良反应发生率较低, 且多数为轻度或可自行恢复, 表明其在 ROP 治疗中具有较高的安全性。

3.2. 全身不良反应

抗 VEGF 药物(如贝伐珠单抗、雷珠单抗、阿柏西普)在治疗 ROP 时可能通过全身 VEGF 抑制引发以下不良反应: Bazvand F 等人的研究表明一例早产儿在接受阿柏西普(Aflibercept)治疗后出现急性缺血性中风, 累及枕叶、顶叶和胼胝体压部。尽管患儿已有肾动脉狭窄和高血压病史, 但研究提示抗 VEGF 药物可能通过全身 VEGF 抑制增加脑血管事件的风险[14], 尤其是在已有血管异常(如肾动脉狭窄)的患儿中[14][15]。长期随访研究表明, 抗 VEGF 治疗(如雷珠单抗)对早产儿的神经发育影响尚不明确, 部分研究提示可能存在神经发育迟缓的风险, 但需要更大样本量和更长时间的随访来验证[16]。

抗 VEGF 药物在 ROP 治疗中的全身不良反应发生率较低, 但在高危患儿中需谨慎使用, 并密切监测血压、神经系统症状和全身发育情况。未来的研究应进一步评估其长期安全性和潜在毒性。

3.3. 长期影响

抗 VEGF 药物(如贝伐珠单抗和雷珠单抗)在 ROP 治疗中的长期影响总体积极, 特别是在 1 区 ROP 中表现出显著的视力改善和近视控制优势[17]。然而, 高剂量抗 VEGF 治疗可能存在晚期复发风险, 而低剂量治疗在促进血管化和安全性方面更具优势。

VEGF 不仅是血管生成的关键因子, 还在神经发育中发挥重要作用, 包括促进神经细胞存活、突触形成和脑内血管生成。早产儿脑发育尚未成熟, VEGF 的全身抑制可能干扰神经血管单元的发育(神经血管耦合), 影响神经元迁移和突触可塑性。因此对神经发育造成影响。其可能的机制主要包括脑部低 VEGF 环境和间接缺血损伤[18]。抗 VEGF 药物可能通过全身吸收降低血液中 VEGF 水平, 导致脑内 VEGF 信号通路抑制, 影响神经干细胞分化和髓鞘形成。而 VEGF 抑制可能加重早产儿已有的脑缺血风险(如脑室周围白质软化), 进一步导致神经发育障碍。但目前对于抗 VEGF 药物对神经发育的长期影响的现有研究尚不明确, 现有证据提示其风险可能被患儿基线高危因素掩盖。临床实践中需权衡视力保护与潜在发育风险, 通过个体化治疗、优化剂量及强化随访降低不确定性。未来研究应聚焦机制探索和高证据等级临床数据, 为安全用药提供依据。

4. 不同剂量抗 VEGF 药物对 ROP 疗效及安全性的影响

抗 VEGF 药物在治疗早产儿视网膜病变中显示出显著疗效, 但剂量选择直接影响治疗效果和安全性。

4.1. 不同剂量对疗效的影响

贝伐珠单抗标准剂量(0.625 mg)可在 48~72 小时内快速消退新生血管, 1 区 ROP 的完全消退率达 96.1%, 且复发率较低(14.8%), 尤其在单次注射后[11][15]。部分研究显示低剂量(0.25 mg)疗效与标准剂量相似, 但复发率可能更高。

雷珠单抗标准剂量(0.20 mg)可快速抑制血管活性, 但复发率较高(23.3%), 同时部分病例视网膜血管成熟需延长至 50 周以上[19]。且 Fidler M 等人通过群体 PK/PD 模型证实, 标准剂量在早产儿 ROP 治疗中具有快速眼内清除和短暂全身 VEGF 抑制的特点, 安全性良好, 为临床剂量标准化提供了关键证据[20]。低剂量(0.12 mg)血管化速度更快(50% vs. 21%), 复发风险较低, 更适合极低出生体重儿(<1000 g), 减少全身暴露风险。

阿柏西普单次剂量(1 mg)强效且作用持久, 但可能过度抑制生理性血管化。复发时间较晚(12~18 周), 需警惕晚期无血管区风险[13] [14]。

4.2. 不同剂量对安全性的影响

局部并发症如玻璃体出血, 但其与注射技术相关性高于剂量, 但高剂量可能延长出血吸收时间。高剂量(如阿柏西普 1 mg)可导致全身 VEGF 抑制, 动物模型提示其可能引发高血压、缺血性中风及肺/肾发育异常[14]。低剂量(如雷珠单抗 0.12 mg)全身吸收少, 神经发育延迟风险较低。长期影响中高剂量抗 VEGF 治疗可能加重近视, 但低剂量(如 0.12 mg 雷珠单抗)与激光治疗的屈光结果无差异。低剂量贝伐珠单抗(0.25 mg)在部分研究中未显著增加脑瘫风险, 但高剂量仍需谨慎[15]。

抗 VEGF 药物的剂量选择需基于病变严重程度、患儿基线风险及药物特性综合决策。低剂量在安全性上更具优势, 但可能牺牲部分疗效; 高剂量适用于重症 ROP, 但需警惕全身毒性。未来需通过精准医疗策略(如个体化剂量、联合治疗)优化疗效与安全性, 同时推动新型靶向药物的研发。

现有研究对抗 VEGF 药物治疗 ROP 的剂量选择存在显著异质性, 缺乏统一标准, 且多数研究受限于样本量小、非随机设计和短期随访, 导致剂量-效应关系尚未明确。例如, 雷珠单抗的 CARE-ROP 研究[19]显示 0.12 mg 与 0.20 mg 剂量在血管化速度和复发率上存在差异, 但未明确最佳剂量; Fidler M 等人的 RAINBOW 试验虽证实 0.2 mg 的全身暴露风险低, 却未评估其对长期神经发育的影响[20]。贝伐珠单抗的标准剂量(0.625 mg)虽广泛使用, 但低剂量(0.25 mg)的疗效与安全性争议较大, 部分研究提示其复发风险可能更高。此外, 阿柏西普等长半衰期药物的剂量选择更为复杂, 高剂量虽延长疗效, 却可能加剧全身毒性。当前剂量策略多基于专家共识而非高证据等级数据, 亟需多中心随机对照试验(RCT)结合药代动力学模型, 针对不同病变区域、早产程度和合并症分层制定个体化方案, 同时纳入长期神经发育及全身安全性终点, 以平衡疗效与风险。

5. 不良反应的预防与管理策略

抗 VEGF 药物的使用需严格筛选适应症, 抗 VEGF 药物可优先用于 1 区(Zone I) ROP、高危 ROP(如侵袭性后部 ROP、伴附加病变的 Type 1 ROP), 2 区(Zone II)可结合激光治疗。同时需要优化药物的选择与剂量, 如贝伐珠单抗: 推荐剂量为 0.625 mg, 刺激两下药物全身吸收较少, 复发率较低[11][15]。雷珠单抗: 低剂量(0.12 mg)可能更安全, 血管化更快, 复发风险低于高剂量[19]。在全身风险较高(如高血压、血管异常)的患儿中慎用长半衰期的药物(如阿柏西普) [14]。在治疗前, 对心血管系统及神经系统进行评估, 筛查高血压、肾动脉狭窄等血管异常, 评估早产儿脑损伤史(如脑室内出血), 避免加重神经发育风险。并规范无菌操作技术, 精准注射, 预防眼内炎、降低玻璃体出血风险。

针对不同不良反应的出现, 需采用不同手段进行处理。从局部不良反应来看, 对于视网膜病变进展的患儿, 若抗 VEGF 后病变未完全消退, 可补充激光治疗, 重复抗 VEGF 注射一般用于复发或进展病例。若术后出现玻璃体出血, 多数可自行消退, 需密切观察, 若持续出血, 考虑玻璃体切除术。术后出现白内障并发症较为罕见, 但若严重影响视力, 可考虑行晶状体切除术。全身不良反应的出现需长期随访, 针对高血压患儿, 应长期监测血压(尤其有血管异常史的患儿), 同时联合儿科心血管团队调整降压药物[14]。因抗 VEGF 药物治疗可能出现神经发育风险, 可定期评估 Bayley 评分[15]早期干预发育迟缓(如物理治疗、语言训练等)。高风险患儿若出现血栓事件必要时联合抗凝治疗, 但应尽量在术前进行风险评估, 避免使用长半衰期药物(如阿柏西普)。

6. 长期随访与患者教育

在接受抗 VEGF 药物治疗后建议在治疗后 1 周、1 个月、3 个月复查, 之后每 3~6 个月复查直至视网

膜血管成熟[19]。检查内容主要包括眼底成像(广域成像/OCT)、屈光状态、眼压等。同时需注意全身发育状态的评估,早产儿生长发育普遍滞后,建议定期儿保,监测体重、身高、头围,评估神经心理发育,可定期使用 Bayley 评分或类似评估工具。同时加强患者教育,确保家长理解随访重要性,避免漏诊复发,教育家长识别高血压、视力下降等症状,及时就医。

7. 未来研究方向

未来可着手开发选择性抑制病理性血管生成的药物研究(如抗 Scg3 抗体)[21],减少全身 VEGF 抑制风险。在 ROP 的治疗方式中,可选择抗 VEGF 联合低剂量激光,降低复发率及不良反应,同时对进行了抗 VEGF 治疗的早产儿进行长期随访及安全性研究,扩大样本量,追踪神经发育、心血管事件至学龄期,指导进一步优化治疗方案,平衡疗效与安全性。

8. 结论

抗 VEGF 药物(如贝伐珠单抗、雷珠单抗)治疗 ROP 的不良反应主要包括局部并发症(如视网膜病变进展、玻璃体出血、白内障)和全身风险(如高血压、神经发育迟缓、罕见的中风事件)。尽管这些不良反应的发生率较低且多数为轻度或可自行恢复,但其潜在危害不容忽视,尤其是在高危患儿中。因此,严格的不良反应监测与管理至关重要,包括治疗前全身评估、规范操作技术、长期随访及多学科协作。未来研究方向应聚焦于开发更具选择性的靶向药物(如抗 Scg3 抗体)、优化剂量与联合治疗方案,并通过大规模长期研究进一步评估抗 VEGF 药物的全身安全性,以最大限度地提高疗效并降低风险。

参考文献

- [1] Bayramoglu, S.E. and Sayin, N. (2022) Factors Associated with Refractive Outcome in Children Treated with Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: The Importance of Retinal Vascularization. *International Ophthalmology*, **42**, 3199-3210. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02321-6>
- [2] Çömez, A., Çelemler, P., Özmen, M.C., Yurttutan, S., Akkececi, N.S., Güngör, K., *et al.* (2022) Retinopathy of Prematurity Incidence and Treatment Modalities in Moderate and Late Preterm Infants: A Study from Two Tertiary Centers. *Canadian Journal of Ophthalmology*, **57**, 195-200. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.03.014>
- [3] Frosini, S., Franco, F., Vicini, G., Nicolosi, C., Varriale, G., Dani, C., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Retinopathy of Prematurity: A Single-Center Retrospective Review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 3337-3342. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1818214>
- [4] Roth, A.M. (1977) Retinal Vascular Development in Premature Infants. *American Journal of Ophthalmology*, **84**, 636-640. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(77\)90377-4](https://doi.org/10.1016/0002-9394(77)90377-4)
- [5] 朱蕊丹, 李绍军. 我国早产儿视网膜病变筛查及治疗现状[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2019, 27(3): 44-47, 32.
- [6] Hartnett, M.E. and Penn, J.S. (2012) Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. *New England Journal of Medicine*, **367**, 2515-2526. <https://doi.org/10.1056/nejmra1208129>
- [7] Li, F., Liu, Y., Ren, L., *et al.* (2018) IGF-1 Regulates Ang II and VEGF Signaling Pathways in Retinal Neovascularization. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 6175-6180.
- [8] Mintz-Hittner, H.A. and Kuffel, R.R. (2008) Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin) for Treatment of Stage 3 Retinopathy of Prematurity in Zone I or Posterior Zone II. *Retina*, **28**, 831-838. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e318177f934>
- [9] Presta, L.G., Chen, H., O'Connor, S.J., *et al.* (1997) Humanization of an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibody for the Therapy of Solid Tumors and Other Disorders. *Cancer Research*, **57**, 4593-4599.
- [10] Chen, Y., Wang, S., Chen, S., Chen, X., Han, L., Zhong, Q., *et al.* (2022) Appropriate Dose of Intravitreal Ranibizumab for ROP: A Retrospective Study. *BMC Ophthalmology*, **22**, Article No. 271. <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02489-6>
- [11] Bazvand, F., Riazi-Esfahani, H., Mirshahi, A., Khodabande, A., Khojasteh, H., Farahani, A.D., *et al.* (2021) Ocular Complications Following Intravitreal Bevacizumab Injection for Retinopathy of Prematurity and Assessment of Risk Factors. *International Journal of Retina and Vitreous*, **7**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s40942-020-00276-3>

-
- [12] Naravane, A.V., Belin, P.J., Rubino, S. and Quiram, P.A. (2022) Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity: Long-Term Outcomes Following Intravitreal Bevacizumab. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 778585. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.778585>
- [13] Maitra, P., Prema, S., Narendran, V. and Shah, P.K. (2023) Safety and Efficacy of Intravitreal Anti Vascular Endothelial Growth Factor for Severe Posterior Retinopathy of Prematurity with Flat Fibrovascular Proliferation. *World Journal of Clinical Pediatrics*, **12**, 220-229. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v12.i4.220>
- [14] Bazvand, F., Khalili Pour, E., Gharehbaghi, G., Faghihi, H., Khodabandeh, A., Mehrabi Bahar, M., *et al.* (2020) Hypertension and Ischemic Stroke after Aflibercept for Retinopathy of Prematurity. *International Medical Case Reports Journal*, **13**, 243-247. <https://doi.org/10.2147/imcrj.s258881>
- [15] Zhang, D.L., Yoon, H.H., deRegnier, R.O., Arzu, J. and Rahmani, S. (2022) Postnatal Growth Trajectories and Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity. *Clinical Ophthalmology*, **16**, 2713-2722. <https://doi.org/10.2147/ophth.s378520>
- [16] Al Kalbani, K. and Ganesh, A. (2023) Intravitreal Ranibizumab for Retinopathy of Prematurity: The Ocular and Systemic Safety Profile Query. *Oman Journal of Ophthalmology*, **16**, 397-398. https://doi.org/10.4103/ojo.ojo_226_23
- [17] Murakami, T., Okamoto, F., Kinoshita, T., Shinomiya, K., Nishi, T., Obata, S., *et al.* (2023) Comparison of Long-Term Treatment Outcomes of Laser and Anti-VEGF Therapy in Retinopathy of Prematurity: A Multicentre Study from J-CREST Group. *Eye*, **37**, 3589-3595. <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02559-z>
- [18] Tan, H., Blasco, P., Lewis, T., Ostmo, S., Chiang, M.F. and Campbell, J.P. (2021) Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants with Retinopathy of Prematurity. *Survey of Ophthalmology*, **66**, 877-891. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.02.012>
- [19] Stahl, A., Br nder, M., Lagr ze, W.A., Moln r, F.E., Barth, T., Eter, N., *et al.* (2021) Ranibizumab in Retinopathy of Prematurity—One-Year Follow-Up of Ophthalmic Outcomes and Two-Year Follow-Up of Neurodevelopmental Outcomes from the CARE-ROP Study. *Acta Ophthalmologica*, **100**, e91-e99. <https://doi.org/10.1111/aos.14852>
- [20] Fidler, M., Fleck, B.W., Stahl, A., Marlow, N., Chastain, J.E., Li, J., *et al.* (2020) Ranibizumab Population Pharmacokinetics and Free VEGF Pharmacodynamics in Preterm Infants with Retinopathy of Prematurity in the RAINBOW Trial. *Translational Vision Science & Technology*, **9**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.8.43>
- [21] Dai, C., Waduge, P., Ji, L., Huang, C., He, Y., Tian, H., *et al.* (2022) Secretogranin III Stringently Regulates Pathological but Not Physiological Angiogenesis in Oxygen-Induced Retinopathy. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04111-2>