

玻璃体注射抗 VEGF 药物与持续性眼压升高相关性的 Meta 分析

赵宏伟 胡莲娜 罗灵 刘怡 聂闯 马化文

【摘要】 目的 系统评价玻璃体注射抗 VEGF 药物后持续性眼压升高情况。方法 计算机检索 Pubmed 数据库、EMbase、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库, 纳入玻璃体注射抗 VEGF 药物发生持续性眼压升高的临床研究。由两名评价者独立选择试验研究、提取资料和方法学质量评估。研究数据的统计学分析采用 RevMan 5.0 软件分析。结果 最终纳入 9 篇临床研究, 其中 5 篇文献指出了抗 VEGF 药物的眼内注射与术后眼内压持续性升高相关, 4 篇文献认为无此相关性, 这 4 篇文献中其中 3 篇有对照组统计分析, MINORS 平均得分为 22.7 (22~24), 其他 6 篇 MINORS 平均得分为 11.5 (11~13)。对有对照组统计分析的 3 篇研究进行资料合并后进行了 Meta 分析显示: 抗 VEGF 药物注射与长期眼压升高无明显相关性 ($P=0.55$)。结论 抗 VEGF 药物的眼内注射与术后眼内压持续性升高无必然联系。

【关键词】 眼内压; Meta分析; 玻璃体注射; 抗血管内皮生长因子

Meta-analysis of correlation between intravitreal injection of anti-VEGF drugs and persistent elevation of intraocular pressure Zhao Hongwei, Hu Lianna, Luo Ling, Liu Yi, Nie Chuang, Ma Huawen. Department of Ophthalmology, the 306th Hospital of PLA, Beijing 100101, China
Corresponding author: Luo Ling, Email: ling.luoling1208@gmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate systematically the correlation between persistent intraocular pressure and intravitreal injection of anti-VEGF drugs. **Methods** To search the Pubmed database, EMbase, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Science and Technology Periodicals Database, and to include all clinical studies about the persistent elevation of intraocular pressure after intravitreal injection of anti-VEGF drugs. Two independent reviewers select experimental studies, extract data and assess methodological quality. RevMan5.0 software was used in statistical analysis of research data. **Results** Nine clinical studies were selected. There were five among nine literature to point out the positive correlation of anti-VEGF drugs injection and postoperatively sustained ocular hypertension, and there were four among nine literature to point out no such correlation. Three of four documents had control group statistical analysis, the average score of MINORS was 22.7 (22 to 24). Other six documents average score of MINORS was 11.5 (11 to 13). After these three studies were conducted Meta-analysis of the combined data, and concluded that intraocular injections of anti-VEGF drugs and postoperative persistent elevated intraocular pressure was no significant correlation. **Conclusion** Intraocular injection of anti-VEGF drugs has not necessarily linked with postoperative persistent elevated intraocular.

【Key words】 Intraocular pressure; Meta-analysis; Vitreous injection; Anti-vascular endothelial growth factor

玻璃体注射抗 VEGF 药物对于新生血管性眼底疾病,如年龄相关性黄斑病变(age-related macular degeneration, AMD),高度近视继发脉络膜新生血管及视网膜静脉阻塞和糖尿病视网膜病变继发的黄斑水肿等具有明显抑制新生血管,减轻视网膜水肿。但玻璃体注射抗 VEGF 药物,尤其反复多次的眼内注射是否会引致眼内压持续性升高,并是否需要预防性用降眼压药物等问题目前尚无一致性结论。本文就此关注点,查阅相关文献,采用 Cochrane 系统评价方法,对查阅文献进行了评价报告。

资料与方法

一、试验研究的纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型:临床研究。(2)研究对象:纳入经临床确诊的需行抗 VEGF 玻璃体注射的各类眼底疾病。(3)干预措施:玻璃体注射抗 VEGF 药物(Bevacizumab、Lucentis、Pegaptanib sodium)。(4)结局测量指标:长期的眼压情况。

排除标准:病例数少于 5 例,操作不规范,随访时间少于 3 个月的文献。

二、检索策略

使用 PUBMED、EMbase、MEDLINE、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库,并查找相关会议文献资料及未发表的文章。采用主题词结合自由词进行检索。英文检索词包括:anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)、Anti-VEGF drugs、intraocular pressure、ocular hypertension 等。中文检索词包括:抗血管内皮生长因子、眼内压、高眼压。对检索到的文献的参考文献进行人工检索,通过查阅后扩大文献范围,初检后没有获取符合检索标准的中文文献。

三、检索流程

具体检索流程见图 1。

四、文献筛选与资料提取

由两位评价者独立阅读文献,再阅读相关文献摘要。对符合入选标准文献阅读全文,分别评价文献质量,遇不同意见讨论解决或咨询第三评价者。符合纳入标准文献提取相关资料,进行文献质量评价。

五、文献质量与证据质量评价

按照 MINORS 方法学评价指标进行质量评价^[1],评价指标共 12 条,包括:(1)研究目的是否明确;

(2)符合纳入标准研究对象是否全部纳入;(3)是否收集了预期的相关数据;(4)终点指标是否恰当;(5)终点指标的评价是否客观;(6)随访时间是否足够长;(7)失访率是否低于 5%;(8)是否估算了样本量;(9)对照组的选择是否恰当;(10)对照组是否同步;(11)组间的基线是否可比;(12)统计分析是否恰当。MINORS 评价指标中,每一条评分为 0~2 分,0 分表示未报道,1 分表示报道了但信息不充分,2 分表示了报道了且提供了充分的信息。前 8 条针对无比较组研究,最高分为 16 分,后 4 条与前 8 条一起针对有比较组的研究,最高分共 24 分。

采用 GRADE (grades of recommendations assessment, development and evaluation) 系统^[2]评价纳入研究的结局指标的证据质量,分为高、中、低和极低 4 个等级。高:进一步研究不可能改变该疗效评估结果的可信度;中等:进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果;低:进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变;极低:任何疗效评估结果都很不确定。

六、统计学分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件。分类变量采用相对危险度 (RR) 或比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 为分析统计量。时各研究结果间的异质性采用 χ^2 检验和 I^2 检验,如 $P \geq 0.05$, $I^2 \leq 50\%$,则各研究间统计学异质性较小,可采用固定效应模型分析;若 $P < 0.05$, $I^2 > 50\%$,则认为研究间存在异质性,采用随机效应模型分析。

结 果

一、文献检索结果

通过检索符合纳入标准的文献为 10 篇,阅读全文后剔除其中 1 篇^[3](病例数过少为 4 例)。最终选择 9 篇进行系统评价。

二、纳入文献特征

在纳入的 9 篇文献中,共涉及眼数 2 413 例,年龄范围 70~80 岁,患者多为老年黄斑病变患者。对于系统评价的评价指标,最初选择包括抗 VEGF 药物类型与注射浓度、长期眼压升高判定标准、平均随访时间、平均药物注射次数、药物注射前 IOP 平均值 (mmHg)、药物注射后 IOP 平均值、发病

眼数、发病眼药物注射次数、IOP 值未升高眼药物注射次数、发病眼 IOP 最高值时间、发病眼随访时间、IOP 值正常眼随访时间。根据初步数据提取的结果,对于数据不足的指标予以剔除,最终用于系统评价的指标确定为抗体类型与注射浓度、平均随访时间、平均药物注射次数、发病眼数、发病眼药物注射次数(表1)。

三、纳入研究的方法学质量评估

根据 MINORS 评价条目,对纳入的 9 篇文献进行了质量评估。其中 3 篇文献为有对照组的研究,6 篇文献为无对照组研究。6 篇无对照组研究的 MINORS 平均得分为 11.5 (11~13), 3 篇有对照组研究的 MINORS 平均得分为 22.7 (22~24), 9 篇文章质量普遍偏低(表2)。

四、纳入研究的 GRADE 系统证据质量分级与统计分析

在纳入评价的 9 篇文献中,有 5 篇文献^[4-5,7,9,11]指出了长期眼内压升高与抗 VEGF 药物注射的正相关性。有 1 篇文献^[10]的研究主要强调了眼压升高的程度与抗 VEGF 药物注射的频率没有直接联系。以上 6 篇文献均无对照组设计, GRADE 证据等级为

“极低”,不符合资料合并后的系统分析标准。有 3 篇文献^[6,8,12]关注了与对照组相比处理组的眼压变化,这 3 篇文献 GRADE 证据等级高于以上 6 篇(表3)。对其资料合并后行 Meta 分析结论显示:抗 VEGF 药物注射与长期眼压升高无必然联系($P=0.55$,图2)。结果显示:在无对照组的 5 篇研究中均认为持续性眼压升高与抗 VEGF 药物注射的有正相关性,而对有对照组设计的 3 篇文献行 Meta 分析显示无此相关性。

讨 论

玻璃体注射抗 VEGF 药物可以有效减轻湿性 AMD、高度近视继发脉络膜新生血管、视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变继发黄斑水肿病变程度,对此已有较为广泛一致的认可^[13-16]。但眼内注射尤其反复多次的眼内注射是否能够引起眼压升高,特别是持续性的眼压升高,目前尚无一致结论。本系统评价是对玻璃体注射抗 VEGF 药物引起眼压变化的分析。

1. 关于抗 VEGF 药物:目前用于玻璃体注射的抗 VEGF 药物主要有 3 种: Bevacizumab/Avastin、

表 1 纳入研究文献的基本特征

纳入文献	样本数量/患者数量	平均年龄(岁)	抗 VEGF 药物类型与注射浓度	平均随访时间 [平均值(最小值~最大值)]	平均药物注射次数 [平均值(最小值~最大值)]	发病眼数	发病眼药物注射次数 [平均值(最小值~最大值)]
Hoang(2013) ^[4]	449/328	79.2	Lucentis(0.5 mg/0.05 ml)/ Becavizumab(1.25 mg/0.05 ml)	150.1 周 (9.7~263 周)	21.1 次(3~63 次)	32 只(7.2%)	25.8 次 (11~40 次)
Hoang(2012) ^[5]	207/207	79	Lucentis(0.5 mg/0.05 ml)/ Becavizumab(1.25 mg/0.05 ml)	148.6 周 (9.7~274 周)	20.8 次(3~48 次)	24 只(11.6%)	24.4 次(9~39 次)
Wehrli(2012) ^[6]	465(270 处理组,195 对照组)	75.2	Lucentis(0.5 mg/0.05 ml)/ Becavizumab(1.25 mg/0.05 ml)	103.68 周	8.4 次	处理组 3 只(1.1%),对照组 4 只(2.1%)	8 次(2~14 次)
Pershing(2014) ^[7]	21/18	78.5	Lucentis(0.5 mg/0.05 ml)/ Becavizumab(1.25 mg/0.05 ml)	62 周 (1 d 至 192 周)	9.7 次(1~40 次)	21 只	9.7 次(1~40 次)
Choi(2011) ^[8]	254(155 处理组,99 对照组)/127	81	Lucentis(0.5 mg/0.1 ml)/ Becavizumab(1.25 mg/0.1 ml)/ Pegaptanib sodium(1.6 mg/0.09 ml)	59.7 周	7 次(1~39 次)	处理组 14 只(6%),对照组 2 只(1%)	9.6 次(1~24 次)
Tseng(2012) ^[9]	25/23	81.8	Lucentis(0.5 mg/0.05 ml)/ Becavizumab(1.25 mg/0.05 ml)	47.9 周 (9~159 周)	20 次	25 只	20 次
Yu(2014) ^[10]	53/53	77.4	Lucentis(0.5 mg/0.05 ml)	—	19.88 次 (15~46 次)	53 只	19.88 次 (15~46 次)
Good(2010) ^[11]	215/195	—	Lucentis(0.5 mg/0.05 ml)/ Becavizumab(1.25 mg/0.05 ml)	注射间隔 10 周	7.25~13 次	13 只(6%)	3~7 次
Kim(2013) ^[12]	724	67	Lucentis(0.5 mg/0.05 ml)/ Becavizumab(1.25 mg/0.05 ml)	140 周 (68~300 周)	9.4 次(3~37 次)	处理组 27 只(3.7%),对照组 21 只(3.1%)	3~13 次

表2 纳入研究文献的方法学质量评价 (MINORS 评分)

纳入文献	研究目的	纳入患者 的连贯性	预期数据 的收集	终点指标 能恰当的反 应研究目的	终点指 标评价 的客观 性	随访时 间是否 充足	失访 率 于5%	是否估 算了样 本量	对照 组 的 选 择 是 否 恰 当	对 照 组 是 否 同 步	组 间 基 线 是 否 可 比	统 计 分 析 是 否 恰 当	评 分
Hoang(2013) ^[4]	2	1	2	2	0	2	2	2	—	—	—	—	11
Hoang(2012) ^[5]	2	1	2	2	0	2	2	2	—	—	—	—	11
Wehrli(2012) ^[6]	2	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	22 ^a
Pershing(2014) ^[7]	2	1	2	2	1	2	2	0	—	—	—	—	12
Choi(2011) ^[8]	2	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	22 ^a
Tseng(2012) ^[9]	2	1	2	2	0	2	2	0	—	—	—	—	11
Yu(2014) ^[10]	2	1	2	2	0	2	2	0	—	—	—	—	11
Good(2010) ^[11]	2	1	2	2	0	2	2	2	—	—	—	—	13
Kim(2013) ^[12]	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	24 ^a

注: ^a有对照组的研究; —为不能获取该信息

表3 不同研究对于抗 VEGF 药物与长期眼压升高相关性的 GRADE 系统证据质量分级

纳入文献	结论	证据质量分级
Hoang(2013) ^[4]	随着抗 VEGF 药物注射次数的增加, 老年黄斑病变患者长期眼压升高的风险也会增加	极低
Hoang(2012) ^[5]	多次的抗 VEGF 药物注射会老年黄斑病变患者长期眼压升高的风险	极低
Wehrli(2012) ^[6]	抗 VEGF 药物注射并不会提高长期眼压升高的风险, 同时, 在处理组与对照组中, 眼压升高的发病率并没有明显的差异	低
Pershing(2014) ^[7]	抗 VEGF 药物注射会导致长期眼压升高, 并且具有明显的延迟及累积效应	极低
Choi(2011) ^[8]	抗 VEGF 药物注射后患者眼压的升高无论是否具有持续性, 并没有一个明显的规律, 本研究中并没有发现抗 VEGF 药物注射与眼压升高的联系	低
Tseng(2012) ^[9]	连续进行抗 VEGF 药物注射可能会导致长期眼压升高	极低
Yu(2014) ^[10]	抗 VEGF 药物高频注射的患者与抗 VEGF 药物低频注射的患者, 二者的眼压升高并没有明显的区别	极低
Good(2010) ^[11]	出现长期眼压升高的可能性与是否注射抗 VEGF 药物呈正相关关系	极低
Kim(2013) ^[12]	抗 VEGF 药物注射与眼压值是否升高无明显联系	低

Lucentis 和 Pegaptanib sodium。均在 2004~2006 年获得美国 FDA 批准。Avastin 是重组的人源化单克隆抗体。其抗血管机制为: 阻止 VEGF 与 VEGFR1 和 VEGFR2 结合, 使内源性 VEGF 的生物活性失效, 抑制内皮细胞有丝分裂, 减少血管通透性, 从而阻断新生血管形成。Lucentis 是一种人源性 VEGF 亚型单克隆抗体片段的重组体。其抗血管机制为: 与 VEGF 高度亲, 通过非特异性的与所有活化形式的 VEGF-A 结合, 抑制 VEGF 和受体的相互作用。从而减少新生血管的生成。Pegaptanib sodium 为选择性血管内皮生长因子拮抗剂, 能特异性与 VEGF-A 相结合, 阻断其生物活性, 且不影响其他 VEGF 异构体的活性。关于是否存在药物本身物理结构原因引起眼压升高, 尚无结论。Kahook 等^[17]认为眼内注射 Bevacizumab 后药物蛋白的浓缩可以阻塞房水的流出通道, 从而引起眼压升高。关于上述 3 种抗 VEGF 药物眼内注射后是否存在眼压的不同也无定论。Good 等^[11]认为 Bevacizumab 比 ranibizumab 更有可能升高眼压。但更多的其他研究者并没有相类似的结果^[4,7-8]

2. 关于抗 VEGF 玻璃体注射后引起的短期眼压升高: 目前, 对于眼内注射抗 VEGF 药物后引起的一过性, 或短期的眼压升高有比较一致的认识, 但是否需要预防性用降眼压药物仍有争论。一般认为, 这种短期或一过性的眼压升高是由于眼内瞬间药物进入玻璃体腔引起的容积变化所致。相关因素包括注射药物的体积、注射后药物回流的量、巩膜硬度、眼球大小及是否行玻璃体切割手术, 且这种短暂的眼压升高通常在术后 30 min 基本降至基线水平^[18]。Güler 等^[19]在比较了注药前及注药后 3 d, 15 d, 1 个月的眼压后发现无显著性差异, 因此认为单次眼内注射 Bevacizumab 短期内不影响眼压。

关于术后一过性的眼压升高是否需要预防性用药方面, 观点也不一致。Carnota-Méndez 等^[20]认为眼内注药前 5 min 预防性局部用降眼压药物尽管可以降低约 3 mmHg 眼压, 但并不能阻止术后一过性的眼压升高, 且术后 15 min 后与不用药相比其眼压回复的速率是没有明显差异的。Chehab 等^[21]眼内注药可以出现瞬间眼压升高, 局部用药可以明显降低这个峰值, 认为术前局限性降眼压药物是可

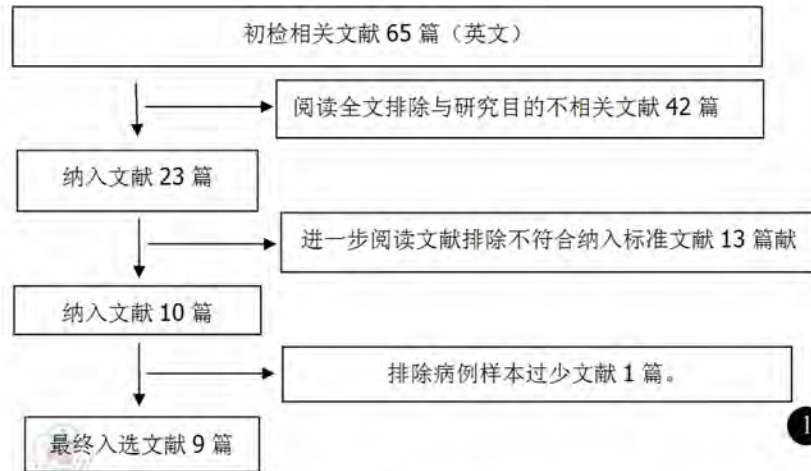


图1 检索流程图

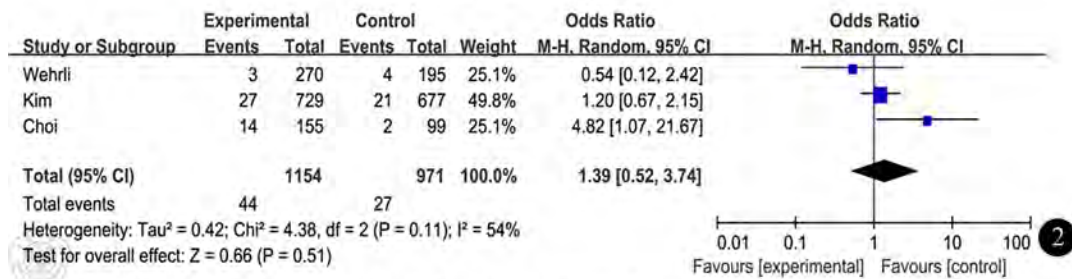


图2 抗VEGF药物注射与对照组长期眼压发生率比较的Meta分析

取的。而 Frenkel 等^[22]认为眼内注药术前预防性用药，不能有效阻止术后眼压峰值，因此该步骤不是必要的。

3. 关于抗 VEGF 玻璃体注射后引起的持续性眼压升高：眼内注射抗 VEGF 药物后引起的短暂性眼压升高由于其危害轻，其临床意义不大。而备受关注的是眼内注射抗 VEGF 药物后是否引起持续性的眼压升高？且如果可以引起眼压升高，其可能机制如何？Bushtey 等^[23]认为反复多次的玻璃体注射可以引起小梁网的永久性损害，从而导致眼压持续性升高。Tseng 等^[11]也认为反复多次眼内注射是眼压持续升高的重要因素，鉴于眼内注射次数较少的比多次眼内注射发生眼压升高的更为明显，因此他认为这种小梁功能的损害并不是永久的。Hoang 等^[12]对此也持同样的观点，认为接受 29 次甚至更多次的眼内注射抗 VEGF 药物后眼压更容易高于基线水平以上 5 mmHg。支持该观点的人认为眼压升高的另外一个原因可能与 Anti-VEGF 的药物学作用相关。他们认为正常的小梁网细胞表达 VEGF 受体，抗 VEGF 药物可能改变了这些细胞的 VEGF 信号和基因表达。而后者及相关蛋白可以调节淋巴管、小梁网及下游的输林管引流功能^[23-27]。

4. 关于本系统评价结论及其局限性：持续性眼

压升高是眼内注射抗 VEGF 药物备受关注的问题。从纳入的相关文献来看，大多数研究为回顾性临床病例分析，有 6 篇系统证据质量低的文献均提出持续性眼压升高与抗 VEGF 药物眼内注射有正相关性，但文献作为 GRADE 系统证据等级质量普遍偏低且没有设立严格的对照组。因此，这些文献不能合并，无法得出统一结论。仅有 3 篇文献有对照组分析，作为论据的等级质量稍高于前者，对证据等级质量稍高的这 3 篇文献合并后行 Meta 分析后发现持续性眼压升高与眼内注射抗 VEGF 药物之间不存在确切相关性。但由于纳入 Meta 分析的文章数量少，证据质量偏低缘故，其论证强度受到严重影响。将此结论在临床上推广需非常慎重。另外，考虑到眼内注药人群疾病的特殊性，眼内注药浓度、类型、频次、基线眼压等众多因素，更为严格的科研设计，提高 GRADE 系统证据等级质量才是完整真实评估持续性眼压升高与眼内注射抗 VEGF 药物相关性的重要依据。但我们认为，尽管本系统评价不能确定二者是否确切相关，但单个分析文献发现反复多次的眼内注射以及本身有青光眼体制的患者进行眼内注药依然是临床医师必须关注的重点。

参 考 文 献

[1] Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for

- non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712-716.
- [2] 曾宪涛, 冷卫东, 李胜, 等. 如何正确理解及使用 GRADE 系统[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 985-990.
- [3] Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, et al. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008, 246(7): 955-958.
- [4] Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy[J]. Retina, 2013, 33(1): 179-187.
- [5] Hoang QV, Mendonca LS, Delia Torre KE, et al. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections[J]. Ophthalmology, 2012, 119(2): 321-326.
- [6] Wehrli SJ, Tawse K, Levin MH, et al. A lack of delayed intraocular pressure elevation in patients treated with intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab[J]. Retina, 2012, 32(7): 1295-1301.
- [7] Pershing S, Bakri SJ, Moshfeghi DM, et al. Ocular hypertension and intraocular pressure asymmetry after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2013, 44(5): 460-464.
- [8] Choi DY, Ortube MC, McCannel CA, et al. Sustained elevated intraocular pressures after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib[J]. Retina, 2011, 31(6): 1028-1035.
- [9] Tseng JJ, Vance SK, Della Torre KE, et al. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. J Glaucoma, 2012, 21: 241-247.
- [10] Yu AL, Seidensticker F, Schaumberger M, et al. Evaluation of intraocular pressure elevation after multiple injections of intravitreal ranibizumab[J]. Clin Ophthalmol, 2014, 11(8): 743-747.
- [11] Good TJ, Kimura AB, Mandava N, et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents[J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(8): 1111-1114.
- [12] Kim YJ, Sung KR, Lee KS, et al. Long-Term Effects of Multiple Intravitreal Anti- Vascular Endothelial Growth Factor Injections on Intraocular Pressure[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(6): 1266-1271.
- [13] Wang E, Chen Y. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis[J]. Retina, 2013, 33(7): 1375-1392.
- [14] Weinberg DV, Shapiro H, Ehrlich JS. Ranibizumab treatment outcomes in phakic versus pseudophakic eyes: an individual patient data analysis of 2 phase 3 trials[J]. Ophthalmology, 2013, 120(6): 1278-1282.
- [15] Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 31; 1: CD009510.
- [16] Virgili G, Parravano M, Menchini F, et al. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12: CD007419.
- [17] Kahook MY, Liu L, Ruzycski P, et al. High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab[J]. Retina, 2010, 30(6): 887-892.
- [18] 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(6): 930-934.
- [19] Güler M, Capkın M, Simşek A, et al. Short-term Effects of Intravitreal Bevacizumab on Cornea and Anterior Chamber[J]. Curr Eye Res, 2014.
- [20] Carnota-Méndez P, Méndez-Vázquez C, Otero-Villar J, et al. Effect of prophylactic medication and influence of vitreous reflux in pressure rise after intravitreal injections of anti-VEGF drugs[J]. Eur J Ophthalmol, 2014, 24(5): 771-777.
- [21] Chehab H, Le Corre A, Giraud JM, et al. Efficacy of prophylactic treatment of intraocular pressure spikes due to intravitreal injections[J]. J Fr Ophthalmol, 2012, 35(8): 614-621.
- [22] Frenkel MP, Haji SA, Frenkel RE. Effect of prophylactic intraocular pressure-lowering medication on intraocular pressure spikes after intravitreal injections[J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(12): 1523-1527.
- [23] Bushley DM, Parmley VC, Paglen P. Visual field defect associated with laser in situ keratomileusis[J]. Am J Ophthalmol, 2000, 129(5): 668-671.
- [24] Perkusman KM, Stamer WD. Protein markers and differentiation in culture for Schlemm's canal endothelial cells[J]. Exp Eye Res, 2012, 96(1): 82-87.
- [25] Paylakhi SH, Yazdani S, April C, et al. Non-housekeeping genes expressed in human trabecular meshwork cell cultures[J]. Mol Vis, 2012, 18: 241-254.
- [26] Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis[J]. Blood, 2008, 12(6): 2318-2326.
- [27] Singh D. Conjunctival lymphatic system[J]. J Cataract Refract Surg, 2003, 29(4): 632-633.

(收稿日期: 2014-08-07)

(本文编辑: 戚红丹)

赵宏伟, 胡莲娜, 罗灵, 等. 玻璃体注射抗 VEGF 药物与持续性眼压升高相关性的 Meta 分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(21): 3857-3862.