

玻璃体内注射 bevacizumab 治疗糖尿病视网膜病变

姜 浩 综述 赵堪兴 审校

Current advance in intravitreal bevacizumab treating diabetic retinopathy

Jiang Hao, Zhao Kanxing. Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300022, China

Abstract Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in the development of diabetic retinopathy (DR). It is promising to treat DR using a specific anti-VEGF antibody to inhibit the activity of VEGF. In patients with DR, intravitreal bevacizumab can promote the regression of retinal neovascularization, rapid resolution of vitreous hemorrhage, relieve of macular edema and improvement of visual acuity. The purpose of this article was to review the biological characteristics, safety and effect of intravitreal bevacizumab (Avastin), a full-length humanized monoclonal antibody against VEGF. The application of bevacizumab in the treatment of DR is also discussed.

Key words bevacizumab; diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor

摘要 血管内皮生长因子(VEGF)在糖尿病视网膜病变(DR)的发生发展中起重要作用。通过一种特异的中和性抗 VEGF 抗体抑制 VEGF 的活性是治疗 DR 是一种有效的方法。就全长的人源化鼠单克隆抗 VEGF 中和抗体 bevacizumab 的生物学特性,玻璃体内注射该药的安全性、生物学效应,及其目前在 DR 治疗中的作用及应用情况进行综述。

关键词 bevacizumab; 糖尿病视网膜病变; 血管内皮生长因子

分类号 R 774.1 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)04-0349-04

血管生成在许多眼病的发生发展中起重要作用,如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、早产儿视网膜病变和增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体在正常和病理性血管生成中发挥着至关重要的作用^[1]。眼内 VEGF 的水平与糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)中黄斑水肿、新生血管生成的严重程度相关^[2-3]。近年来,通过用一种特异的中和性抗 VEGF 的抗体 bevacizumab (美国 Genentech 公司)来治疗眼部新生血管疾病成为研究的热点。

1 关于 bevacizumab

1.1 Bevacizumab 的生物学特性

Bevacizumab 是全长的人源化鼠单克隆抗 VEGF 中和抗体,为静脉内应用,被批准用于转移性结肠癌、

直肠癌的治疗。其相对分子质量为 149 000,有 2 个与 VEGF 结合的位点,与 VEGF 和受体结合的部位相结合,可识别 VEGF 的所有亚型^[4]。

1.2 Bevacizumab 的视网膜穿透性

动物实验显示玻璃体内注射全长的单克隆抗体缺乏除了内界膜以外视网膜的穿透性^[5]。Shahar 等^[6]在动物实验中,用免疫组织化学法证实兔眼玻璃体内注射 2.5 mg/0.1 mL bevacizumab 24 h 后,观察到其可穿透全层视网膜,特别是在内界膜、节细胞、内核层和光感受器的内外节层可见到阳性标记,但在视网膜色素上皮层及脉络膜无阳性标记。在某些病例中,整个 Müller 细胞可见阳性标记。Bevacizumab 的全层视网膜穿透性可能是其经玻璃体内注射能取得一定临床疗效的原因。

1.3 Bevacizumab 的半衰期

Bevacizumab 在玻璃体内的半衰期尚不清楚,但另一个相对分子质量与之相似的全长抗体的半衰期是 5.6 d^[7]。另外一种抗 VEGF 的抗体 ranibizumab 在兔眼玻璃体内的半衰期约为 3 d,视网膜内的浓度大约是玻璃体内浓度的 1/3,在 6~24 h 达到高峰^[5]。Bevacizumab

和 ranibizumab 之间分子量的差异提示, bevacizumab 在玻璃体内的半衰期要长于 ranibizumab。但是视网膜内的浓度需要更长的时间达到峰值^[4]。与 ranibizumab 比较, bevacizumab 一个潜在的优势是在眼内半衰期长, 定量给药的频率可能更低^[8]。Krohne 等^[9]通过临床研究证实, 在人眼玻璃体内注射 1.5 mg bevacizumab, 其在房水中的半衰期为 9.82 d。

1.4 玻璃体内注射的安全性

到目前为止, 玻璃体内注射 bevacizumab 相关的临床^[4,6,14-15]和实验研究中未观察到与药物相关的对任何视网膜结构的不良反应^[10-13]。Feiner 等^[4]和 Bakri 等^[15]的动物实验证实了玻璃体内注射 bevacizumab 后, 未发现对视网膜毒性的反应。Shahar 等^[6]给兔眼玻璃体内注射 2.5 mg/0.1 mL bevacizumab, 通过视觉诱发电位和视网膜电图检查, 证实 bevacizumab 对兔眼视网膜无毒性。实验中用药量是目前临床人体用量的 2 倍, 而兔眼的玻璃体腔容积 < 2 mL, 人的玻璃体腔容积为 4~5 mL, 支持玻璃体内注射 bevacizumab 的眼部安全性。

Maturi 等^[13]应用 bevacizumab 治疗超过 200 例患者, 短期内具有安全性。另一项研究中, 15 例糖尿病患者玻璃体内注射 1.5 mg bevacizumab, 经 12 周随访, 未观察到葡萄膜炎、眼内炎或视网膜毒性的临床证据, 晶状体状态和眼压无显著改变^[16]。一过性局部不良反应, 包括结膜下出血和异物感, 分别占患者的 26.6% (4/15) 和 6.6% (1/15)。泛美合作视网膜研究组 (PACORES) 的研究报告^[17]中, 8 个拉丁美洲眼科研究机构的 1 265 例患者因 PDR 等眼病接受了玻璃体腔注射 bevacizumab。1 173 例患者经 12 个月的随访, 18 例 (1.5%) 患者出现了全身性不良反应, 包括 7 例 (0.59%) 急性血压升高, 6 例 (0.5%) 脑血管意外, 5 例 (0.4%) 心肌梗死, 2 例 (0.17%) 髂动脉瘤, 2 例 (0.17%) 截趾, 5 例 (0.4%) 死亡。眼部并发症包括 7 例 (0.16%) 细菌性眼内炎, 7 例 (0.16%) 牵引性视网膜脱离, 4 例 (0.09%) 葡萄膜炎, 裂孔源性视网膜脱离和玻璃体积血各 1 例 (0.02%)。结论是 1.25 mg 或 2.5 mg bevacizumab 重复玻璃体注射在 12 个月内是比较安全的, 患者容易接受。

1.5 Bevacizumab 玻璃体内注射的剂量

目前多数研究中的用法为玻璃体内注射 1.25 mg/0.05 mL bevacizumab, 比普通静脉内用量小 300~400 倍, 全身不良反应的发生率较低。但不同疾病的最佳给药浓度及频率目前尚不清楚。

2 玻璃体内注射 bevacizumab 治疗 DR

2.1 对新生血管的作用

2.1.1 新生血管消退 近来有报道玻璃体内注射 bevacizumab 治疗 AMD 和 DR 中与 VEGF 相关的新生血管取得了一定的疗效^[10-11,18-19]。Mason 等^[20]报道 3 例 PDR 患者玻璃体内注射 bevacizumab 后 1~3 周, 视网膜新生血管和视盘新生血管完全消退。Avery 等^[21]的回顾性研究中, 伴有视网膜或虹膜新生血管的 PDR 患者 32 例 (55 眼) 接受了玻璃体内注射 bevacizumab 6.2 μg~1.25 mg, 荧光血管造影显示新生血管的 44 眼在注射 bevacizumab 1 周后, 新生血管渗漏减少; 26 眼中 19 眼 (73%) 视盘新生血管渗漏完全消退; 11 眼中 9 眼 (82%) 虹膜新生血管的渗漏完全消退。新生血管渗漏减少最早见于注射 bevacizumab 后 24 h。但 1 例患者在注射后 2 周就出现渗漏复发, 而其他病例在随访 11 周时无渗漏复发。Jorge 等^[16]对 15 例糖尿病患者进行了前瞻性、非随机的研究, 玻璃体内注射 1.5 mg bevacizumab 后 1 周, 活动性新生血管面积显著降低; 6 周时 15 例患者均无来自于活动性新生血管的荧光渗漏; 12 周时 93% 眼 (14/15) 原新生血管区内出现荧光渗漏, 但活动性新生血管面积比开始时显著减少, 其中 11 例患者 (78.6%) 活动性新生血管面积小于开始时面积的 25%。且所有患者均无新的活动性新生血管或面积的扩大。该研究提示此药物对新生血管的作用是短暂的, 同时也证实了此药物注射与活动性新生血管面积减少之间的关系, 这与其他研究结果一致^[22]。

2.1.2 与同类药物比较 Pegaptanib、ranibizumab 和 bevacizumab 是目前应用于眼科临床的 3 种抗 VEGF 药物。Adams 等^[22]的研究表明, pegaptanib 可以使小面积的视网膜新生血管消退。Ranibizumab 由于其体积小, 与 bevacizumab 相比视网膜穿透性更好。但鉴于 PDR 的新生血管位于视网膜前, 更高的视网膜穿透性并不一定有利^[18]。事实上, 因为 bevacizumab 比 ranibizumab 在眼内有更长的半衰期, 较大的 bevacizumab 可能更有利。Becavizumab 引起的反应迅速, 可能与其拮抗 VEGF 的所有亚型的活性有关, 而 pegaptanib 只结合 VEGF165 或更大的 VEGF 的亚型^[23]。Nagpal 等^[24]对 pegaptanib、ranibizumab 和 bevacizumab 进行了较详细的对比分析, 但三者在治疗 DR 中的作用, 目前尚缺乏大规模随机对照研究进行比较。

2.1.3 临床意义 新生血管消退的速度和程度使得玻璃体内注射 bevacizumab 有可能成为某些严重 PDR

治疗的重要辅助措施^[20]。此方法可以作为手术的辅助措施,手术前应用 bevacizumab,可减少术中切割纤维血管组织时的出血,还可以使 PDR 患者的虹膜新生血管消退^[18,21],可以考虑将其应用于玻璃体切割术和新生血管性青光眼小梁切除术前的术前准备^[25-27]。

玻璃体内注射 bevacizumab 可以作为全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)的辅助治疗方法。PRP 是高危 PDR 治疗的标准方法,最大程度地进行 PRP 后仍可有玻璃体出血、视盘新生血管或视网膜新生血管的渗漏。PRP 使新生血管消退时间不等,在此过程中,有发生玻璃体出血和牵引性视网膜脱离的危险^[28]。玻璃体内注射 bevacizumab 可以作为 PRP 的良好补充,它可以使 PDR 的新生血管消退,但这种作用的持续时间尚不清楚。然而,即使效应短暂,在一些临床疾病中仍然有益,如屈光间质混浊妨碍行 PRP 时、合并黄斑水肿的严重 PDR 病例中、行 PRP 同时联合应用玻璃体内注射 bevacizumab,可以控制病变的进展,减少出血,减少黄斑水肿的恶化^[21]。另外有研究表明,PRP 联合玻璃体注射 bevacizumab 与单纯 PRP 治疗 PDR 相比,活动性渗漏新生血管的总面积显著减少^[29]。

2.2 对玻璃体积血的作用

PDR 并发玻璃体积血目前有两种治疗方法:观察至积血吸收到可以行激光光凝或手术清除积血和纤维血管组织同时行激光光凝。而 Spaide 等^[19]提出 VEGF 的抑制可以是第 3 种选择,他报道了 2 例由 PDR 引起的玻璃体积血患者,玻璃体内注射 1.25 mg bevacizumab 后 1 周内视力开始提高。每例患者的玻璃体积血在 1 周时出现部分消散,在 1 个月时几乎完全消散,且两者均有视网膜新生血管消退。分析玻璃体积血迅速消散的原因,认为是玻璃体内注射 bevacizumab 后导致新生血管的消退,从而向玻璃体腔内活动性出血停止,同时积血不断吸收,进而被清除。Moradian 等^[30]的临床研究表明玻璃体注射 bevacizumab 对活动的、进展中的 PDR 有显著的治疗效果,可以使玻璃体积血明显吸收,新生血管消退。

2.3 对黄斑水肿的作用

VEGF 是一个与黄斑囊样水肿发生有关的强有力的血管渗透性因子。VEGF 水平的上调与视网膜屏障的破坏及视网膜的血管通透性增加相关^[31]。因此,药物抑制 VEGF 是治疗视网膜屏障破坏和新生血管生成所致眼病的有效治疗方案^[32]。临床研究表明,玻璃体内注射 bevacizumab 可以减轻视网膜中央静脉阻塞导致的黄斑水肿^[12]、AMD 患者的黄斑水肿^[13,33]

及难治性人工晶状体眼囊样黄斑水肿^[34-35],并使视功能得到改善。近来的研究表明玻璃体内注射 bevacizumab 治疗糖尿病黄斑水肿有一定的疗效。

Arevalo 等^[36]的研究表明,接受至少 1 次玻璃体注射 bevacizumab (1.25 mg 或 2.5 mg)的 64 例糖尿病黄斑水肿患者(78 眼),在 6 个月时视力、OCT、FA 的结果保持稳定或得到改善。Haritoglou 等^[37]报道对 51 例有弥漫性糖尿病黄斑水肿的患者进行了前瞻性非对照研究,所有患者接受玻璃体内注射 1.25 mg / 0.05 mL bevacizumab,即使对光凝术、玻璃体内注射曲安奈德或玻璃体切割术这些治疗以往无效的患者也可见视力提高和视网膜厚度变薄,这种快速的改变最可能是由于毛细血管通透性的降低。如果这是使水肿消退的原因,那么进行长期的维持治疗来保持较好的视力是必需的^[4]。Soheilian 等^[38]比较了 97 例(103 眼)糖尿病黄斑水肿患者 bevacizumab 1.25 mg 玻璃体内注射、bevacizumab 1.25 mg 联合 2 mg 曲安奈德玻璃体内注射及黄斑光凝术 3 种治疗方法的效果。12 周时, bevacizumab 注射组比黄斑光凝组获得了更好的视力,而联合组并未显示出更好的治疗效果。Paccola 等^[39]对曲安奈德与 bevacizumab 单剂量玻璃体注射治疗难治性弥漫性糖尿病黄斑水肿的效果进行了比较,结果曲安奈德表现出一定的优势。

曲安奈德常用于玻璃体内注射来治疗视网膜血管疾病继发的黄斑水肿。然而,糖皮质激素可以引起严重的眼部并发症,如白内障形成、眼压升高和潜在的视网膜毒性^[40]。对于滴眼液无效、糖皮质激素反应性眼压升高或不愿用糖皮质激素的囊样黄斑水肿患者,玻璃体内注射 bevacizumab 可能是一种较好的治疗方法。

3 展望

玻璃体内注射 VEGF 抑制剂,如 bevacizumab,为多种视网膜疾病,尤其是 DR、AMD 等提供了新的治疗方法,为患者提供了恢复视力的希望。但玻璃体内注射 bevacizumab 的安全性和有效性,重复注射的潜在价值、药物应用的浓度及最佳的注射频率^[1,37],尚需进一步研究。

参考文献

- 1 Ferrara N. VEGF and the request for tumour angiogenesis factor[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2: 795 - 803
- 2 Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005, 243: 3 - 8
- 3 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor

- in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1480 - 1487
- 4 Feiner L, Barr EE, Shui YB, et al. Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes[J]. *Retina*, 2006, 26: 882 - 888
 - 5 Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of ¹²⁵I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration[J]. *Toxicol Pathol*, 1999, 27: 536 - 544
 - 6 Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin)[J]. *Retina*, 2006, 26: 262 - 269
 - 7 Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetic of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46: 726 - 733
 - 8 Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112: 1048 - 1053
 - 9 Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans[J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146: 508 - 512
 - 10 Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2005, 36: 331 - 335
 - 11 Avery RL, Pieramici D, Rabena M, et al. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113: 363 - 372
 - 12 Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2006, 26: 279 - 284
 - 13 Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment [J]. *Retina*, 2006, 26: 270 - 274
 - 14 Manzano RPA, Peyman GA, Khan P, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin) [J]. *Retina*, 2006, 26: 257 - 261
 - 15 Bakri SJ, Cameron D, McCannel CA, et al. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142: 162 - 164
 - 16 Jorge R, Costa RA, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE Study) [J]. *Retina*, 2006, 26: 1006 - 1013
 - 17 Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)); results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(1): 81 - 87
 - 18 Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment[J]. *Retina*, 2006, 26(3): 352 - 354
 - 19 Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage[J]. *Retina*, 2006, 26: 275 - 278
 - 20 Mason JO, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142: 685 - 688
 - 21 Avery RL, Pearlman J, Pieramici D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113: 1695 - 1705
 - 22 Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(1): 23 - 28
 - 23 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science in clinical progress[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25: 581 - 611
 - 24 Nagpal M, Nagpal K, Nagpal PN. A comparative debate on the various anti-vascular endothelial growth factor drugs: pegaptanib sodium (Macugen), ranibizumab (Lucentis) and bevacizumab (Avastin) [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2008, 56: 255 - 256
 - 25 Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection[J]. *Retina*, 2006, 26(3): 354 - 356
 - 26 Kitnarong N, Chindasub P, Methetrairut A. Surgical outcome of intravitreal bevacizumab and filtration surgery in neovascular glaucoma [J]. *Adv Ther*, 2008, 25: 438 - 443
 - 27 Rizzo S, Genovesi-Ebert F, di Bartolo E, et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR) [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246: 837 - 842
 - 28 Davis MD, Blodi BA. Proliferative diabetic retinopathy. // Ryan SJ, Schachat AP, eds. *Retina [M]*. Philadelphia: CV Mosby, 2001: 1309 - 1349
 - 29 Tonello M, Costa RA, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study) [J]. *Acta Ophthalmol*, 2008, 86: 385 - 389
 - 30 Moradian S, Ahmadi H, Malihi M, et al. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246: 1699 - 1705
 - 31 Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44: 2155 - 2162
 - 32 Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2805 - 2816
 - 33 Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2005, 36: 331 - 335
 - 34 Mason JO, Albert MA, Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema[J]. *Retina*, 2006, 26(3): 356 - 357
 - 35 Barone A, Russo V, Prascina F, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema[J]. *Retina*, 2009, 29: 33 - 37
 - 36 Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema; results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up[J]. *Ophthalmology*, 2007, 114: 743 - 750
 - 37 Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema [J]. *Retina*, 2006, 26: 999 - 1005
 - 38 Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema[J]. *Retina*, 2007, 27: 1187 - 1195
 - 39 Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study) [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92: 76 - 80
 - 40 Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retina toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection [J]. *Arch Ophthalmol*, 1992, 110: 259 - 266

(收稿:2008-06-08 修回:2009-02-21)

(本文编辑:王莉红)