

早产儿视网膜病变治疗新进展

田丽丽^{1,2}, 任兵², 高晓唯²

作者单位:¹(830002)中国新疆维吾尔自治区石河子市,石河子大学医学院;²(830013)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,解放军第474医院 全军眼科中心

作者简介:田丽丽,在读硕士研究生,研究方向:眼底病和眼肌学。

通讯作者:任兵,硕士,主任医师,研究方向:小儿斜弱视与眼底病。Rb54391@sohu.com

收稿日期:2013-09-18 修回日期:2014-01-08

Current treatment progress on retinopathy of prematurity

Li-Li Tian^{1,2}, Bing Ren², Xiao-Wei Gao²

¹Shihezi University School of Medicine, Shihezi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;²Eye Center, No. 474 Hospital of Chinese PLA, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Bing Ren. Eye Center, No. 474 Hospital of Chinese PLA, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. Rb54391@sohu.com

Received:2013-09-18 Accepted:2014-01-08

Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP) is a disease of retinal vascular proliferative lesions which occurs in premature and low birth weight infants. The incidence is increasing in view of the rising numbers of preterm deliveries and improved neonatal care. Traditional modalities of treatment include cryotherapy and laser therapy, which are laborious and require special training. Hence, research is on the way to find novel treatment modalities used for early stage of the disease with the characteristics of easy operation, safety and efficacy. We reviewed the published and unpublished literature on newer methods of ROP management.

• KEYWORDS: retinopathy of prematurity; anti-vascular endothelial growth factor; insulin-like growth factor-1; erythropoietin; gene therapy

Citation: Tian LL, Ren B, Gao XW. Current treatment progress on retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(2):266-269

摘要

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是早产儿和低体质量儿发生的一种视网膜血管增生性病变。近年来随着医疗护理水平不断提高,早产儿的存活率不断提高,ROP的发生率也明显增加。传统治疗方式包括

冷冻治疗和激光治疗,这些治疗对操作医生的技术要求有较高的要求。因此,寻找一种在病变早期应用,且操作简单、安全、有效的治疗方法,已成为研究者的共识。我们就目前治疗ROP的新进展进行综述。

关键词:早产儿视网膜病变;抗血管内皮生长因子;胰岛素样生长因子-1;促红细胞生成素;基因治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.02.18

引用:田丽丽,任兵,高晓唯.早产儿视网膜病变治疗新进展.国际眼科杂志2014;14(2):266-269

0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是未成熟的视网膜血管在发育过程中出现新生血管和纤维增生所致的病变,多见于低出生体质量、低孕周的早产儿^[1],可导致视力下降、视网膜脱离甚至失明,是早产儿的一种严重并发症。近年来随着围产期医疗条件和护理水平的提高,出生体质量低于1000g的超低出生体质量儿存活率不断提高,同时ROP发病率也随之上升^[2]。但ROP的发病机制尚未完全清楚,目前认为ROP是视网膜血管异常改变的疾病,其病理生理的过程主要分为两个阶段:(1)血管闭塞和消失;(2)视网膜血管异常增生。

1980年冷冻疗法成为ROP的治疗标准^[3]。研究显示冷冻治疗可以降低阈值病变的不良视网膜结局风险并改善其功能^[4]。采用冷冻治疗预防视网膜脱离时,会损失相应部分周边视野。阈值病变眼的视野范围较未发生ROP的者小,治疗眼的视野较未治疗眼视野损失的少^[5]。同时冷冻治疗可以引起术后疼痛、眼睑和结膜裂伤水肿、视网膜前出血和玻璃体积血等并发症。

1990年出现了激光治疗,该治疗具有方便,患儿易耐受,并发症少,远期疗效好等特点^[6]。然而,激光光凝遗漏病变区域,误伤黄斑等严重并发症时有发生,还可能出现误伤角膜、虹膜和晶状体,前房积血、视网膜出血,脉络膜破裂等并发症^[6-8]。而且激光治疗所需设备费用高,限制了激光治疗在发展中国家的应用。

目前ROP以手术治疗为主。但经实践证明,手术治疗会造成视野缺损、视力下降甚至失明^[9]。同时,不论激光光凝或冷冻治疗均需医生具有娴熟的间接检眼镜下的巩膜顶压技巧,不适宜推广。因此,寻求一种简单、微创、安全、适于推广的治疗方式迫在眉睫。在这里我们讨论一下这些新的治疗方式。

1 以血管内皮生长因子为靶点治疗

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),属于肝素结合生长因子家族,有五个成员:VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)。其中,VEGF-A首先被发现,简称为VEGF。分泌型VEGF-A是由不同细胞在缺氧和炎症

刺激反应下产生的^[10]。VEGF-A 作用于多种细胞,影响广泛,其主要作用是在生理和病理条件下协调血管生长,促进血管内皮细胞增殖、迁移和血管管腔形成。

目前已确定,VEGF-A165 是调节眼部病理性新生血管的主要因子。抗 VEGF-A165 抑制剂,如贝伐单抗(bevacizumab)和雷珠单抗(lucentis),是目前治疗湿性年龄相关性黄斑变性的常用药物^[11]。

动物实验证实,贝伐单抗能有效抑制视网膜新生血管的形成,并在一定程度上对缺氧造成的视网膜超微结构的损伤具有预防作用^[12]。一些回顾性研究显示,对激光、冷冻治疗无效的 4 期 ROP,有玻璃体出血等处于血管活动期的 ROP,阈值病变的 ROP,在注射贝伐单抗后 72h 内进行激光治疗、玻璃体切割术,效果显著;而且可观察到视网膜血管迂曲扩张程度明显减轻,新生血管膜变白并有不同程度萎缩,即贝伐单抗有效地减轻 ROP 血管活动性^[13-15]。对于后极部急进型 ROP 等血管活动性强的病变,贝伐单抗能有效地降低血管活动性,利于传统治疗进行,甚至能直接消退病变而避免消融治疗^[16]。因此贝伐单抗可辅助激光等常规治疗。为进一步比较玻璃体腔注射贝伐单抗与激光在 ROP 治疗中的疗效,进行了 BEAT-ROP 多中心临床试验。在一个前瞻性随机对照试验中,对于 3⁺期 ROP 患儿,玻璃体腔注射贝伐单抗对 I 区病变(而非 II 区)显现出明显的优势^[17]。在玻璃体腔注射贝伐单抗后,周边视网膜血管继续发育,而传统激光治疗却导致周边视网膜的永久破坏^[18]。而且有研究报道,贝伐单抗能有效的抑制 ROP 新生血管形成,促使血管分界线消失,正常的视网膜血管达到锯齿缘,随访 16mo 无不良的眼部或全身副作用^[15]。有研究证实,短期玻璃体内注射贝伐单抗是有效的、安全的^[19]。因此,在疗效和安全性被验证之后,贝伐单抗单独治疗 3⁺期 ROP 可能不是一种辅助激光治疗或玻璃体切割术的治疗,而可能取代激光治疗作为主要的治疗标准。

哌加他尼钠(pegaptanib sodium),另一种抗 VEGF 药物,其初步治疗 ROP 的经验表明,该药物的耐受性良好,并有助于稳定严重眼底疾病的血管活性^[20]。

玻璃体腔注射抗 VEGF 药物的治疗方法,不需要复杂的设备并能快速执行,而且不存在激光治疗导致的视网膜破坏、视野缺损,但其安全性需长期观察。同时,患儿单侧眼注射贝伐单抗,对侧眼也观察到 ROP 衰退,即单眼注射会对对侧眼产生影响,且其影响难以控制^[16]。玻璃体腔给药最可能的局部并发症是感染和创伤。严格的无菌操作及适当的抗生素应用,可避免感染;创伤则与注射次数的多少有关。

2 以胰岛素样生长因子-1 为靶点治疗

目前研究已表明,婴儿出生后血清低水平胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)与 ROP 发展直接相关^[21]。IGF-1 可以预测婴幼儿发展为严重 ROP 的风险^[22]。在 IGF-1 基因敲除小鼠中,尽管存在 VEGF,但是正常的视网膜血管生长仍被阻滞^[23]。如果早产儿出生时的 IGF-1 水平达到一定量,那么正常血管发育,ROP 不会发生^[24],提示 IGF-1 是 VEGF 信号传导和正常血管发生所必需的。

有人认为,IGF-1 通过一氧化氮合成酶/一氧化氮(NOS/NO)信号转导通路在血管内皮细胞细胞周期和凋亡中起着重要的作用^[25]。IGF-1 的结合蛋白 3

(IGFBP3)调节 IGF-1 的活性^[26],被认为是通过促进 NO 的生成来介导血管修复,这可能是另一个潜在的治疗方法^[27]。Löfqvist 等^[28]发现,血清中较高水平的 IGFBP3 与不太严重的 ROP 的婴儿有关联,为有 ROP 风险的患者的提供了可能的筛查和治疗途径。

据报道,5 例极早早产儿在第 3d 静脉给予重组人 IGF-1 及 rh-IGFBP3,发现能有效增加 IGF-1 的水平,并且是安全的,耐受性良好^[29]。输注新鲜冰冻血浆,作为外源性 IGF-1/IGFBP3,治疗非常严重的早产儿同样有效^[30]。Mecasermin rinfabate 是重组 IGF-1/IGFBP-3 的二元蛋白复合体,能在体内停留较长的时间。该药物正在研究中,其疗效研究并没有公开发表。这种药物的成本非常高,与其他治疗方式相比该药的性价比并不高。

3 以脂肪干细胞为靶点治疗

脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ASCs),是来源于脂肪组织的间充质干细胞,具有多向分化潜能的干细胞。其在体外能够稳定增殖且衰亡率低,同时它具有取材容易、少量组织即可获取大量干细胞的优点^[31]。ASCs 可以非常容易的分化成周细胞^[32],而周细胞覆盖不足的视网膜血管与 ROP 的发病机制有密切关系^[33]。Hsiao 等^[34]的研究表明玻璃体腔注射 ASCs,ASCs 源性的周细胞可以整合到视网膜微血管上,稳定微血管,并保护视网膜血管,防止血管受高氧或缺氧的损伤。与眼球组织相比,属于脂肪组织的 ASCs 生存能力相对更大,它们可能会特别适合应对缺氧的损伤^[34]。ASCs 容易分泌 IGF-1,比其他类型的人骨髓间充质干细胞分泌的更多^[35]。ASCs 可能通过 IGF-1 对视网膜血管的作用稳定微血管,也可能通过调节视网膜微环境发挥其功效^[36,37]。

4 以粒细胞集落刺激因子为靶点治疗

粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF),已被证实能够通过抑制血管内皮细胞从而抑制血管生成^[38]。在大鼠 OIR 模型中,G-CSF 能降低血管闭塞,减少新生血管芽的形成,改善视网膜神经功能和形态改变^[39]。G-CSF 已被证实能增加 IGF-1 的水平,而 IGF-1 促进正常视网膜血管化。因此,G-CSF 可被用于预防 ROP,特别是对于低水平 IGF-1 的婴幼儿。Louisville 大学做了一个回顾性分析,新生儿重症监护病房的 213 例婴儿因非眼科原因接受 G-CSF 治疗,50 例低出生体质量,妊娠 32wk 的早产儿没有接受 G-CSF 治疗的作为对照组,发现只有 10% 的接受 GCSF 的婴儿需要激光治疗,而常规治疗组 18.6% 需要接受激光治疗^[40]。

非格司亭是重组粒细胞集落刺激因子,由重组 DNA 技术产生。在预防早产儿视网膜病变的潜在作用方面目前正在研究,所需的剂量和副作用还没有记载。这种药物价格适中,在我们发展中国家,这将是一个有益辅助治疗 ROP 药物。

5 以 JUN 蛋白激酶抑制剂为靶点治疗

JUN 激酶(JNK),属于丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族^[41]。JNK1-3 调节细胞增殖、迁移、生存及细胞因子产生等关键过程。细胞培养发现,非特异性 JNK 抑制剂影响 VEGF mRNA 稳定性^[42]。因此,JNK1 是缺氧诱导视网膜产生 VEGF 的关键因素,它能够促进缺氧诱导病理性新生血管的形成。ROP 动物模型中,JNK1 缺乏或 JNK 抑制可以减少病理性血管生成并降低视网膜血管 VEGF 的水平^[43]。这些结果表明,JNK1 对视网膜新生血管形

成起着重要的作用,可能是治疗血管过度生成疾病的另一个靶点^[44]。

6 以促红细胞生成素为靶点治疗

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种含氧调节生长因子,其主要功能除了在骨髓中促进红细胞形成外,在血管生成和视网膜病变中可以不依赖 VEGF 发挥作用^[21,44-46]。EPO 在视网膜新生血管形成的确切作用目前还没有得到很好阐明。研究表明,EPO 具有 VEGF 样刺激细胞增殖、迁移、管腔形成等作用^[46]。小鼠 OIR 模型中,在增生期阻断 EPO 能抑制视网膜新生血管^[44]。在同样的模型,最初血管丢失阶段,局部视网膜 EPO 水平被抑制,而在新生血管形成期视网膜 EPO mRNA 水平高度升高。有人认为,早期给予外源性 EPO 对 ROP 有保护作用^[45]。在视网膜病变的第一个阶段,早期补充 EPO,可以促进血管和神经细胞的生长。相反,后期即在新生血管形成阶段进行 EPO 治疗,可能会加剧病理扩散。人们已经发现,在小鼠通过 siRNA 抑制 EPO mRNA 基因的表达,可以有效抑制视网膜新生血管形成,这提示 EPO 的 siRNA 是一种用于治疗增生性视网膜病变有用的干预基因^[21]。

临床研究支持这些动物模型的观察。据报告,27 例 4 期 ROP 婴儿玻璃体 EPO 水平明显高于对照组,在中重度血管活性的 ROP 患儿,并与 VEGF 的水平明显相关,这表明 EPO 可能有助于 ROP 的发展^[21]。一项 Meta 分析表明,早期(8d 以内)使用 rhEPO 明显增加 ROP 的风险,而晚期(8d 以后)却不会^[21]。rhEPO 对 ROP 的发展来说是一个重要的独立的危险因素^[47]。在用药时间及其 rhEPO 给药剂量方面还需要进一步研究。

7 基因疗法

一系列小规模研究发现基因和严重 ROP 及 ROP 治疗失败存在某些联系^[48]。可能是眼部新生血管中的操纵子和剪接基因,破坏了血管生成的微环境^[49]。Good 等^[50]认为,大鼠模型中将基因转入血管是可能的。他们发现,在视网膜血管表达方面,与其他载体相比,腺病毒的效率最高。基因治疗从控制 ROP 的基因水平进行调控蛋白的表达,从而干扰视网膜高氧后新生血管的表达,具有广阔的研究前景,尤其对预防 ROP 或治疗早期(阈值前期)ROP 具有决定性的意义,但目前基因治疗只处于动物实验研究阶段。

综上所述,目前处于研究阶段的治疗方法,如抗 VEGF 药物玻璃体腔内注射、IGF-1、基因治疗等都具有早期预防 ROP 发生发展的优点,如果能够应用于临床,由于其具有安全、有效、简便的特点,会有广阔的应用前景。

参考文献

- 黎晓新. 我国早产儿视网膜病变特点和筛查指南. 中华眼底病杂志 2004;20(6):384-386
- O'Connor AR, Spencer R, Birch EE. Predicting long-term visual outcome in children with birth weight under 1001g. *J AAPOS* 2007;11(6):541-545
- Palmer EA, Phelps D. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1986;77(3):428-429
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome - structure and function. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(10):1408-1416

- 5 Quinn GE, Dobson V, Hardy RJ, et al. Visual fields measured with double-arc perimetry in eyes with threshold retinopathy of prematurity from the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. *Ophthalmology* 1996;103(9):1432-1437
- 6 单海冬, 赵培泉, 黄欣, 等. 经双目间接检眼镜激光光凝治疗严重早产儿视网膜病变. 中华眼底病杂志 2008;24(1):13-16
- 7 McNamara JA. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1993;4(3):76-80
- 8 赵培泉, 单海冬, 程朝晖, 等. 阈值前病变 1 型和阈值期早产儿视网膜病变的激光和冷冻治疗. 中华眼底病杂志 2005;21(5):278-281
- 9 Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Current Drug Targets* 2005;6(4):511-524
- 10 Qazi Y, Maddala S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet* 2009;88(4):495-515
- 11 Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20(3):158-165
- 12 宋徽, 任兵, 高晓唯. Bevacizumab (Avastin) 对眼科疾病的治疗作用. 国际眼科杂志 2008;8(6):1230-1232
- 13 许宇, 朱颖, 李家恺, 等. 4 期早产儿视网膜病变玻璃体视网膜手术前玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 bevacizumab 的安全性和有效. 中华眼底病杂志 2012;28(1):11-14
- 14 Law JC, Recchia FM, Morrison DG, et al. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14(1):6-10
- 15 Quiroz-Mercado H, Ustariz-González O, Martinez-Castellanos MA, et al. Our experience after 1765 intravitreal injections of bevacizumab: the importance of being part of a developing story. *Semin Ophthalmol* 2007;22(2):109-125
- 16 李家恺, 赵培泉. 贝伐单抗在早产儿视网膜病变治疗中的应用. 国际眼科纵览 2010;34(4):234-237
- 17 Mintz - Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-615
- 18 Moshfeghi DM, Berrocal AM. Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: incorporating the BEAT - ROP results into clinical practice. *Ophthalmology* 2011;118(7):1227-1228
- 19 Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010;30(4):S24-S31
- 20 Darlow BA, Gilbert C, Quinn GE, et al. Promise and potential pitfalls of anti-VEGF drugs in retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):986
- 21 Chen J, Connor KM, Aderman CM, et al. Suppression of retinal neovascularization by erythropoietin siRNA in a mouse model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1329-1335
- 22 Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124(12):1711-1718
- 23 Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(10):5804-5808
- 24 Hellström A, Engström E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112(5):1016-1020
- 25 Ma QL, Yang TL, Yin JY, et al. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in regulating cell cycle progression. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;389(1):150-155

- 26 Jogie-Brahim S, Feldman D, Oh Y. Unraveling insulin-like growth factor binding protein-3 actions in human disease. *Endocr Rev* 2009;30(5):417-437
- 27 Kielczewski JL, Jarajapu YPR, McFarland EL, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates vascular repair by enhancing nitric oxide generation. *Circ Res* 2009;105(9):897-905
- 28 Löfqvist C, Chen J, Connor KM, et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(25):10589-10594
- 29 Löfqvist C, Niklasson A, Engström E, et al. A pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 complex to preterm infants. *Pediatr Res* 2009;65(5):574-579
- 30 Hansen-Pupp I, Engström E, Niklasson A, et al. Fresh-frozen plasma as a source of exogenous insulin-like growth factor-I in the extremely preterm infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):477-482
- 31 Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, et al. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature* 2012;481(7382):457-462
- 32 Hughes S, Gardiner T, Baxter L, et al. Changes in pericytes and smooth muscle cells in the kitten model of retinopathy of prematurity: implications for plus disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(3):1368-1379
- 33 Mendel TA, Clabough EBD, Kao DS, et al. Pericytes derived from adipose-derived stem cells protect against retinal vasculopathy. *PLoS One* 2013;8(5):e65691
- 34 Hsiao ST, Asgari A, Lokmic Z, et al. Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue. *Stem Cells Dev* 2011;21(12):2189-2203
- 35 Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(15):6241-6245
- 36 Hou D, Youssef EAS, Brinton TJ, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery implications for current clinical trials. *Circulation* 2005;112(Suppl 9):150-156
- 37 Tura O, Crawford J, Barclay GR, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) depresses angiogenesis *in vivo* and *in vitro*: implications for sourcing cells for vascular regeneration therapy. *J Thromb Haemost* 2010;8(7):1614-1623
- 38 Kojima H, Otani A, Oishi A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates oxidative stress-induced apoptosis in vascular endothelial cells and exhibits functional and morphologic protective effect in oxygen-induced retinopathy. *Blood* 2011;117(3):1091-1100
- 39 Bhola R, Purkiss T, Hunter S, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009;13(5):450-453
- 40 Karin M, Gallagher E. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance. *IUBMB Life* 2005;57(4-5):283-295
- 41 Pagès G, Berra E, Milanini J, et al. Stress-activated protein kinases (JNK and p38/HOG) are essential for vascular endothelial growth factor mRNA stability. *J Biol Chem* 2000;275(34):26484-26491
- 42 Guma M, Rius J, Duong-Polk KX, et al. Genetic and pharmacological inhibition of JNK ameliorates hypoxia-induced retinopathy through interference with VEGF expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(21):8760-8765
- 43 Haribalaganesh R, Sheikpranbabu S, Banumathi E, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits erythropoietin-induced retinal endothelial cell angiogenesis by suppression of PI3K/Akt pathway. *Exp Eye Res* 2010;90(6):726-733
- 44 Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005;353(8):782-792
- 45 Chen J, Connor KM, Aderman CM, et al. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008;118(2):526-533
- 46 Sato T, Kusaka S, Shimojo H, et al. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116(9):1599-1603
- 47 Suk KK, Dunbar JA, Liu A, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS* 2008;12(3):233-238
- 48 Kwinta P, Tomasiak T, Klimek M, et al. Wheezing in very low birth weight infants: sequence of early neonatal lung injury or increased susceptibility for allergic reactions? Follow-up study up to age of 5-7 years. *Przegl Lek* 2006;64(Suppl 3):118-121
- 49 Rolling F. Recombinant AAV-mediated gene transfer to the retina: gene therapy perspectives. *Gene Ther* 2004;11(Suppl 1):S26-S32
- 50 Good WV, Gendron RL. Gene therapy for retinopathy of prematurity: the eye is a window to the future. *Br J Ophthalmol* 2001;85(8):891-892