

创造向未来:湿性 AMD 治疗进展及展望

丁小燕 王志容 孙立梅

中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室,广州 510060

通信作者:丁小燕,Email:dingxiaoyan@gzoc.com

【摘要】 年龄相关性黄斑变性(AMD)是一种中心视力进行性、不可逆性丧失的疾病,是全球 60 岁以上老年人致盲的主要原因。目前抗 VEGF 是该病一线治疗方法,但存在注射频率高、全身不良反应大、对药物应答延迟甚至不应答及耐药性产生等问题。为解决这些问题,目前有多种新型药物处于实验室、临床前研究或临床研究阶段,如新型抗 VEGF 药物、新型给药方式或新型靶点药物等。眼科临床医生应该了解和关注各代抗 VEGF 药物治疗湿性 AMD 的优缺点及其新药的研究进展,更好地为湿性 AMD 患者治疗和服务。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性; 血管内皮生长因子; 单克隆抗体; 融合蛋白

基金项目: 国家自然科学基金项目(81470645); 广州市科技计划科技攻关、生物医药专项(201803010031); 广东省科技计划项目(2016A020215096)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.014

Treatment of wet age-related macular degeneration: Now and future

Ding Xiaoyan, Wang Zhirong, Sun Limei

Zhongshan Ophthalmic Center, State Key Laboratory of Ophthalmology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Ding Xiaoyan, Email: dingxiaoyan@gzoc.com

[Abstract] Wet age-related macular degeneration (AMD), which is the leading cause of visual impairment in elderly people, significantly affects quality of life of millions worldwide. Currently, anti-VEGF is the first-line therapy for wAMD, bringing encouraging results in improving the vision. However, not all of the patients will response to this therapy, moreover, anti-VEGF may be associated with several issues, such as multiple injections, systemic adverse effects, delay or lack of response. With a deep understanding of the mechanism of wAMD, there are rapid developments of new approaches to more effective therapy. Ophthalmologists should pay attention to the advantages and disadvantages of these anti-VEGF drugs as well as the current advances of anti-VEGF drugs in order to provide better treating strategies for wAMD patients better.

[Key words] Age-related macular degeneration; Vascular endothelial growth factor; Monoclonal antibody; Fusion-protein

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470645); Guangzhou Science & Technology Plan and Biomedicine Project (201803010031); Guangdong Science and Technology Project (2016A020215096)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.014

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是全球 60 岁以上老年人致盲的主要原因。AMD 可分为湿性 AMD(wet AMD, wAMD)和干性 AMD(dry AMD, dAMD),其中 wAMD 以黄斑区脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)、视网膜色素上皮脱离、黄斑区水肿和出血为主要特征, dAMD 则以黄斑区地图样萎缩为临床特征,晚期 dAMD 可发展为与 wAMD 共存状态。目前抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药

物的应用仍是治疗 wAMD 的主要方法,主要有贝伐单抗(bevacizumab)、雷珠单抗(ranibizumab)、阿柏西普(aflibecept)和康柏西普(conbercept)。Macugen 是首个治疗 wAMD 的抗 VEGF 药物,迄今已历经 14 年,但 VISION 研究显示,Macugen 治疗后 1 年 23%~33% 患者能保持视力稳定, wAMD 致盲率下降 38%,但不能改善 wAMD 患者的视力^[1]。此后多种抗 VEGF 药物相继问世,为 wAMD 的治疗提供了更多选择。

1 治疗 wAMD 相关药物及临床应用

1.1 贝伐单抗

贝伐单抗是重组人 VEGF 单克隆抗体,于 2004 年成为 FDA 批准上市的首个抑制肿瘤血管新生的药物,眼科学家发现其对眼部新生血管性疾病有潜在的治疗作用,故用于 wAMD 的治疗。Michels 等^[2]于 2005 年首次采用贝伐单抗 5 mg/kg 静脉注射对 9 例视力 0.05~0.5 的 wAMD 患者进行治疗,每隔 2 周用药 1 次,连续 2~3 次,治疗后 12 周患者视力平均提高了 16 个字母(中位数 27 个字母)。2007 年唐仕波等^[3]在国内首次报道了贝伐单抗在 wAMD 中的应用结果。

1.2 雷珠单抗

雷珠单抗采用贝伐单抗 Fab 片段,能特异性地结合并拮抗所有 VEGFA 亚型,包括 VEGF121、145、165、183、189 和 206,亲和力较贝伐单抗更高,是首个能改善 wAMD 患者视力的抗 VEGF 药物,于 2012 年在中国上市。雷珠单抗 III 期临床试验 MARINA 和 ANCHOR 采用每个月玻璃体注射的方法,治疗 12 个月后患者视力平均提高 6.5~7.2 个字母,安慰剂组下降 10.4 个字母^[4],PIER、PrONTO 和 SAILOR 研究表明,3+Prn 用药频率低,视力获益与每个月玻璃体注射相当^[5-7]。比较 FOCUS 和 ANCHOR 研究发现,雷珠单抗联合光动力疗法无法提高患眼视力,可能还会减少视力获益^[4]。

关于贝伐单抗和雷珠单抗治疗疗效的比较结果不一。大样本前瞻性随机对照临床试验证明两者有效性相当^[8],但前者引起全身并发症的可能性略大于后者。IVAN 研究显示,治疗 2 年后贝伐单抗疗效并不劣于雷珠单抗^[9]。此外,BRAMD 研究和 Lucas 研究也显示,雷珠单抗改善患者视力的程度略优于贝伐单抗,而 GEFAL 研究和 MANTA 研究则显示贝伐单抗改善患者视力程度略优于雷珠单抗^[10-13]。目前雷珠单抗玻璃体注射治疗 wAMD 多采用 3+Prn 方案,但部分患者对药物反应不佳,故对雷珠单抗给药剂量、频率和方案等进行探索。Bressler 等^[14]研究发现玻璃体注射雷珠单抗 0.5 mg 对 wAMD 的疗效优于 0.3 mg,但 Sailor 等^[4]的研究显示二者治疗 wAMD 的疗效虽无统计学差异,但 0.5 mg 剂量组患者中风的发生率略高。SAVE 研究证实,2.0 mg 雷珠单抗对难治性 wAMD 效果更佳^[15-16]。关于玻璃体注射频率,国外多采用治疗和延长(treatment & extend, T&E)方案,即每个月均治疗直至病灶稳定,如无渗出或复发则下次随访问隔可增加 2 周,最长可延长到 12 周;如出现病灶活动迹象则间

隔缩短至 4 周,直至病灶稳定,以此反复。每次随访时无论疾病进展情况如何患者都接受治疗。与按月给药方法相比,这种方法明显减少了患者随访和注射次数,但黄斑区解剖学收益和视功能收益与按月给药相当。

1.3 阿柏西普

阿柏西普是一种重组 VEGF 受体融合蛋白,由 VEGF 受体(vesicular endothelial growth factor receptor, VEGFR)1 细胞外结构域 2 和 VEGFR-2 细胞外结构域 3 及人 IgG1 的 Fc 片段组成,可特异性与 VEGF-A、VEGF-B、胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)和(platelet-derived growth factor, PDGF)等以 VEGFR1 或 VEGFR2 为靶点的因子相结合。阿柏西普于 2011 年在美国上市,2018 年在中国上市。国外开展的相关大型随机对照临床试验包括 VIEW1 及 VIEW2,证实每 2 个月玻璃体注射 1 次疗效稳定^[17-19]。研究表明,部分其他药物治疗后病灶复发者或对其他抗 VEGF 药物不应答者用阿柏西普治疗短期内能提高视力,减轻黄斑水肿^[20]。

1.4 康柏西普

康柏西普是中国首个自主研发的抗 VEGF 药物,是一种新型受体融合蛋白,于 2013 年获得 SFDA 批准用于临床,由 VEGFR-1 的细胞外结构域 2 和 VEGFR-2 的细胞外结构域 3 和 4 及人 IgG1 的 Fc 段组成。与阿柏西普相似,康柏西普通过多靶点作用特异性与 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、PlGF 等结合而发挥治疗作用。III 期临床试验 AURORA 显示,3+Prn 康柏西普 0.5 mg 玻璃体注射治疗后 1 年视力可达 14.31 个字母,康柏西普在对 wAMD 2 种亚型即标准型 wAMD 和息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)的治疗中能抑制新生血管^[21]。亚组分析显示接受康柏西普治疗的 1/2 患者息肉组织完全消退,另有 1/3 患者部分消退^[22]。III 期 Phoenix 研究结果显示,减少给药频率(即 3+q3m 方案),即延长期内每 3 个月玻璃体注射 1 次也能使视力提高并保持稳定,至 12 个月时视力平均提高 9.2 个字母^[23]。

虽然目前临床上治疗 wAMD 的药物不少,但治疗过程中还存在很多问题,如注射频率高、全身不良反应大、对药物应答迟甚至不应答及耐药性的产生等,要解决这些问题还需要研发新的药物。对近年来相关领域的新药研发工作进行综述。

2 抗 VEGF 新药研究现状

2.1 更多视力 & 更少注射:新型抗 VEGF 药物

CNV 的发生和发展受多种因素和因子的调控,

VEGF 是作用最强的促血管生成因子,诱导新生血管生成并使血管通透性增高,相关新药研究都处于临床前研究阶段或临床试验阶段,初步结果已显示出了优于现有药物的疗效,本文以 brolocizumab、abicipar pegol 和可溶性 VEGFR-3 (OPT-302) 为例。

2.1.1 单链抗体 brolocizumab (RTH258) 该药是由诺华公司研发的一种小分子人源化单链抗体,相对分子质量仅为 26 000,小于雷珠单抗的 48 000 和阿柏西普的 115 000,对 VEGF 亲和力更高^[24]。HAWK 和 HARRIER 研究中接受治疗 57% 的患者可实现每 3 个月给药 1 次,复发率低于阿柏西普,给长期治疗的 wAMD 患者带来了希望^[25]。

2.1.2 小分子蛋白 abicipar pedol 该药是由 Allergan 公司研发的新型重组小分子 DARPin 家族蛋白,相对分子质量仅为 34 000,具有高效、穿透性好、稳定性强、溶解性强、亲和力高、特异性高和半衰期长等特点,可阻断 VEGF-A 所有亚型。I 期剂量爬坡试验 REACH 研究中,1.0 mg 和 2.0 mg 剂量组受试者均能明显提高视力,采用 3+Prn 方案观察 6 个月,2.0 mg 剂量组视力提高近 9 个字母,疗效最佳,1.0 mg 剂量组提高 7.1 个字母^[26],该治疗组与对照组疗效比较差异虽无统计学意义,却为 III 临床试验期 CDER (NCT02462928) 和 SEQUOIA (NCT02462486) 的进一步实施奠定了基础,目前两项研究正在进行中。

2.1.3 OPT-302 OPT-302 (Opthea) 包含人 VEGFR-3 的细胞外结构域 1-3 和人 IgG1 Fc 片段,能降低 VEGF-C 和 VEGF-D 活性,减少新生血管的生长和渗漏。由于作用靶点不同且有互补作用,OPT-302 与 VEGF-A 抑制剂可联合使用,以多方位完全阻断 VEGF 家族成员的作用。1/2a 期剂量递增研究显示,OPT-302 单一疗法或与雷珠单抗联合治疗安全性和耐受性均较高^[27],患者视力恢复最佳,尤其是对于抗 VEGF 疗法反应不佳的 wAMD 患者。目前正在进行的 II 期临床研究旨在比较不同剂量 OPT-302 联合用药与单药治疗的疗效 (NCT03345082)。

2.2 更方便更持久:新型药物运输系统

2.2.1 Ranibizumab 眼内缓释系统 抗 VEGF 药物每个月注射 1 次给患者及其家庭带来沉重负担。如何减少用药频率及减少治疗风险和创伤是研究者关注的主要方面。Ranibizumab Port 传递系统是一种不可生物降解的眼内药物储存库装置,容量为 750 μl ,经睫状体平坦部 3.2 mm 切口一次性植入可注入 4 ~ 6 个月的治疗量,后期在诊室内即可完成药物再填充^[28]。I 期临床试验显示,接受治疗的患者视力效果与月度使用方

案相当,但存在玻璃体腔积血的风险^[29]。II 期临床试验 LADDER 目前正在进行中,旨在观察该给药系统单次填充能维持的时间 (NCT02510794)。

2.2.2 口服酪氨酸激酶抑制剂 口服给药临床应用方便,无创伤,患者依从性好,可对双眼病灶同时起效。临床上 AMD 的发病往往先后累及双眼,因此 wAMD 治疗若能口服给药将会提高患者治疗的依从性。目前处于临床试验阶段的口服药物主要为酪氨酸激酶抑制剂,包括舒尼替尼 (sunitinib, X-82) 和帕唑帕尼 (pazopanib)。舒尼替尼能抑制 VEGF 和 PDGF 亚型所有受体相关的激酶活性。在治疗 wAMD 的 I 期试验中虽未发现与剂量相关的毒性反应,但仍可见不良反应的发生。研究中 71% 的患者顺利完成了 6 个月的试验,其中 96% 的患者视力保持稳定或提高,视力提高了 3.8 \pm 9.6 个字母,参与研究的 60% 的患者无需进行抗 VEGF 药物治疗,采用抗 VEGF 药物补救治疗频率平均为 0.68 针^[30]。该药目前正进行 II 期试验,旨在减少甚至不用抗 VEGF 药物治疗 (NCT02348359)。帕唑帕尼也用于 wAMD 治疗,药物耐受性优于舒尼替尼。帕唑帕尼治疗 wAMD 的疗效与 CFH Y402H 基因型相关,CFH Y402H 高危型患者对帕唑帕尼反应不佳,需采用抗 VEGF 药物进行挽救治疗,而 CFH Y402H 低危型患者疗效明显,视力平均提高 8 个字母,且不需抗 VEGF 药物进行挽救治疗,这对今后实现 wAMD 的精准治疗意义重大^[31]。

此外,新研发的抗 VEGF 药物 vorolanib (tyrogenex) 口服剂为新型酪氨酸激酶抑制剂,II 期临床试验 APEX 研究旨在比较 vorolanib 和抗 VEGF 药物联合应用与抗 VEGF 单药治疗 wAMD 的疗效,目前正在招募受试者 (NCT02348359)。

2.2.3 全身静脉用药 全身抗血管生成药物也是今后研究方向之一。Sonepcizumab (iSONEP, LT1009; L path Inc) 是抗鞘氨醇 1-磷酸单克隆抗体,鞘氨醇 1-磷酸是生物活性脂,具有增强血管通透性、促炎和纤维化的作用。II 期临床试验 Nexus 评估了每个月静脉注射 iSONEP 的安全性和有效性,同时比较了联合抗 VEGF 治疗 wAMD 的疗效,该研究已完成受试者招募^[32]。

3 相关药物研发进入 VEGF+时代:新靶点药物

新生血管的形成是许多细胞因子参与并相互作用的复杂过程,与血管生成因子和抑制因子之间失衡有关,促血管生成因子如生长因子、炎性细胞因子、瘦素等水平的提高和/或抑制因子如色素上皮衍生因子、血管抑素、内皮抑素等下降是其直接原因,这些因子都成

为抗新生血管药物的潜在靶点。

3.1 抗血小板衍生生长因子药物

Pegpleranib (Fovista) 是由诺华研发的血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 抑制剂。PDGF 是人体内调控血管周细胞功能的关键因子,能促进周细胞增生、生长和存活,并调控血管成熟过程。其作用机制在于抑制新生血管的周细胞密度,增加新生血管对抗 VEGF 药物的敏感性,故需与抗 VEGF 药物联合应用。在 I 期和 II 期临床试验中,pegpleranib 均显示了良好疗效^[33],II b 期临床试验中其联合雷珠单抗使患者视力平均提高 10.6 个字母,而单独应用雷珠单抗仅提高 6.5 个字母,二者比较差异有统计学意义 ($P = 0.019$)^[34]。III 期临床试验共设计与不同抗 VEGF 药物联合应用的 3 项研究,包括贝伐单抗、雷珠单抗和阿柏西普 (NCT01944839、NCT01940900、NCT01940887),但均未显示出比单药治疗更好的效果 ($P = 0.44 \sim 0.74$),因此研究终止。此外,同类新药 PDGF-beta 抑制剂 rinucumab (regeneron) 也未达到预期目的而终止临床试验^[27]。虽然关于 pegpleranib 和 rinucumab 的尝试未达到预期效果,却带给我们很多有益的提示,如多靶点给药、多药物联合治疗等。

3.2 抗血管生成素药物

血管生成素 (angiogenesis, ANG) 通过与血管内皮细胞的酪氨酸激酶受体 Tie1 和 Tie2 相互作用调控血管生成和血管稳定性,目前已证实其与 wAMD 发生和发展密切相关。ANG1 可强有力地促进 Tie2 受体磷酸化,募集周细胞和平滑肌细胞,从而促进血管稳态,抑制血管渗漏;ANG2 可与 ANG1 竞争性地抑制 Tie2 磷酸化,促进血管增生和渗漏。Nesvacumab (Regeneron) 是针对 ANG2 的单克隆抗体,可阻止 ANG2 与 Tie2 相互作用。相关的 I 期临床试验结果证实了 nesvacumab 的安全性 (NCT01997164),目前正进行 II 期临床试验,目的是评价联合制剂 (aflibercept+nesvacumab) 是否能增强 aflibercept 单独用药的疗效 (ONYX; NCT02713204),另一种双特异性抗体 RG7116 (美国 Roche/Genentech 公司) 也可同时抑制 VEGF 和 ANG2,目前正在进行 II 期临床试验。

AKB-9778 和 ARP-1536 (Aerpio) 是血管内皮细胞特异性磷酸酪氨酸磷酸酶 (vascular endothelial cell-specific phosphotyrosine phosphatase, VE-PTP) 抑制剂,可作用于细胞内,目前均处于临床前阶段。无论 ANG1 或 ANG2 的细胞外水平如何,AKB-9778 均能有效结合并抑制 VE-PTP 细胞内催化结构域,从而恢复 Tie2 活化^[35]。与 AKB-9778 类似,临床前研究已经证

实 ARP-1536 能以剂量依赖方式激活 Tie2 受体^[27]。

3.3 角鲨胺类药物

乳酸角鲨胺 (squalamine) 可抑制 VEGF、PDGF 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibrosis growth factor, bFGF) 等关键因子,从而调控钙调蛋白的结合及其分子伴侣作用信号通路。角鲨胺静脉注射时耐受性差,但 II 期临床试验显示药物耐受性良好。OHR-102 滴眼液点眼对 wAMD,尤其是经典型 CNV 病灶效果好,对隐匿性病灶面积 $< 10 \text{ mm}^2$ 者视力能平均提高 11 个字母 (对照组 5.7 个字母),40% 的受试者视力提高 3 行以上 (对照组 26%)^[36]。该药目前已进入 III 期临床试验阶段 (NCT02727881)。

3.4 作用于整合素信号传导通路药物

整合素是调控细胞和细胞外基质之间黏附作用的跨膜蛋白,其中 $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$ 整合素在 CNV 组织中表达, $\alpha v \beta 1$ 和 $\alpha v \beta 5$ 整合素拮抗剂能抑制新生血管形成^[35-43]。Volociximab (美国 Ophthotech 公司) 是一种 $\alpha v \beta 1$ 嵌合单克隆抗体,能特异性阻断纤连蛋白对 $\alpha v \beta 1$ 整合素的作用, I 期临床试验显示玻璃体内注射 volociximab 的安全性与雷珠单抗相当,用药后 9 周视力提高 10.8 个字母^[37]。此外,luminate (ALG-1001) 是小型合成寡肽 (Allegro Ophthalmics 公司),能与整合素受体位点相结合,玻璃体内注射后有效期长达 90 d。I 期临床试验结果显示该药是安全的^[38]。

3.5 特异性免疫疗法相关药物

组织因子由血管内皮细胞和巨噬细胞所分泌,在 CNV 中呈强表达,但在正常微血管组织中却不表达。Iconic Therapeutics 公司研发的 ICON-1 是重组人融合蛋白,可结合组织因子,通过自然杀伤细胞的作用触发内源性细胞毒作用,使 CNV 消退或受到破坏。II 期 EMERGE 结果表明,ICON-1 与雷珠单抗组合玻璃体内注射可提高药物的持久性,再治疗的比率较低,再治疗时间延长 (NCT02358889),但与雷珠单抗单药治疗比较,联合用药的疗效并未提高。

Carotuximab (TRC105; Tracon Pharmaceuticals) 是 endoglin/CD105 抑制剂,眼科用药由 Santen 药物公司研发。Santen 药物公司于 2018 年佛罗里达州迈阿密举行的血管生成研究会议上公布 1/2 期临床试验 (NCT02555306) 数据,12 例患者接受了 4 种不同剂量药物的玻璃体内注射 (每个剂量用于 3 例患者),证实其具有良好的耐受性,OCT 检查显示治疗后中央视网膜厚度有效减少,目前该药物与雷珠单抗联合进行 II 期临床试验 (NCT03211234)。

4 授之以鱼,不如授之以渔:基因疗法研究

Leber 先天性黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA) 中 *RPE65* 基因突变的基因治疗最近获得美国 FDA 批准,激发了人们对基因治疗的兴趣和关注度。采用病毒载体使宿主细胞产生结合 VEGF 的治疗性蛋白质已用于 wAMD 的治疗,单次给药后抗 VEGF 蛋白可在体内持久表达。Adverum Biotechnologies 公司采用腺病毒相关病毒 (adenovirus-related viruses, AAV) 载体行玻璃体腔或视网膜下注射 (AVA-101) 后在体内产生人可溶性 FMS 样酪氨酸激酶 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFLT-1) 持续性与 VEGF 结合^[39]。相关基因疗法的 II 期临床试验令人鼓舞。RegenxBio 公司为 wAMD 治疗患者开发的 AAV8 基因疗法 (RGX-314) 研究结果表明,AAV8 基因在体内持续产生抗 VEGF fab 蛋白,并表现出与雷珠单抗类似的抗 VEGF 活性。目前正在进行 I 期剂量递增临床试验 (NCT01024998)^[40]。

在相关领域新的创新药物研发中,中国也加快了新药研发进程:多靶点药物 IBI302 (信达药业) 是一种抗 VEGF 药物与抗补体通路的联合制剂,其分别连接于 Fc 片段两端,在体外动物实验中显示出对新生血管组织有良好的抑制作用^[41];D2-FC 是华海药业生产的人源化兔单克隆抗体;针对 VEGFR 和 PDGFR 靶点的小分子靶向口服片剂 CM082 (贝达药业)。以上这些药物目前都在临床试验阶段。

wAMD 是一种由多因素引起的与年龄高度相关的退行性疾病,有多种因素参与其发生和进展机制,包括遗传、表观遗传等因素。虽然抗 VEGF 药物治疗已经取得了一定疗效,但纵观 20 年来的相关研究进展,AMD 的治疗结局由不可避免的视力下降到光动力学疗法时代,已经达到了稳定视力的目标。进入抗 VEGF 药物疗法时代以来,患者已可达到视力提高的期望,相关研究的每一个进步都是人类生物医学研究的一大步。目前在国内外继续开展的相关药物研发为未来 AMD 患者的治疗提供了很多种可能,未来的药物缓释剂、抗 VEGF 药物口服制剂和滴眼液的问世,必将为 wAMD 的临床治疗带来突破性进展。

参考文献

[1] Gonzales CR. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis [J]. *Retina*, 2005, 25 (7) : 815-827.
[2] Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study [J].

Ophthalmology, 2005, 112 (6) : 1035-1047. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.02.007.

- [3] 唐仕波,梁小玲,胡洁,等.玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗年龄相关性黄斑变性的初步临床观察 [J]. *中华眼科杂志*, 2007, 43 (10) : 890-896.
Tang SB, Liang XL, Hu J, et al. A preliminary study on intravitreal injection of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2007, 43 (10) : 890-896.
[4] Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab; Phase III clinical trial results [J]. *Ophthalmol Clin North Am*, 2006, 19 (3) : 361-372. DOI: 10.1016/j.ohc.2006.05.009.
[5] Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2 [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150 (3) : 315-324.
[6] Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration; year 2 of the PrONTO Study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 148 (1) : 43-58.
[7] Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration; evidence from clinical trials [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94 (1) : 2-13. DOI: 10.1136/bjo.2009.159160.
[8] Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (20) : 1897-1908.
[9] Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial [J/OL]. *BMJ Open*, 2014, 4 (7) : e005094 [2018-06-12]. <https://bmjopen.bmj.com/content/4/7/e005094.long>. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005094.
[10] Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM, et al. Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration. the BRAMD Study [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (5) : e0153052 [2018-08-11]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153052>. DOI: 10.1371/journal.pone.0153052.
[11] Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol; two-year results [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (1) : 51-59. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.018.
[12] Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration; results from the GEFAL noninferiority randomized trial [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (11) : 2300-2309. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.06.020.
[13] Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (3) : 266-271. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302391.
[14] Bressler NM, Chang TS, Varma R, et al. Driving ability reported by neovascular age-related macular degeneration patients after treatment with ranibizumab [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (1) : 160-168.
[15] Wyckoff CC, Brown DM, Croft DE, et al. Two Year SAVE Outcomes: 2.0 mg ranibizumab for recalcitrant neovascular AMD [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (9) : 1945-1946.
[16] Brown DM, Chen E, Mariani A, et al. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (2) : 349-354.
[17] Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, et al. First-year visual acuity outcomes of providing aflibercept according to the VIEW Study protocol for age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (2) : 337-343. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.039.
[18] Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of

- individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema; the RESTORE extension study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(5): 1045-1053. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.11.041.
- [19] Ogura Y, Terasaki H, Gomi F, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept injection in wet age-related macular degeneration; outcomes in the Japanese subgroup of the VIEW 2 study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(1): 92-97. DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-305076.
- [20] Lazzeri S, Ripandelli G, Sartini MS, et al. Aflibercept administration in neovascular age-related macular degeneration refractory to previous anti-vascular endothelial growth factor drugs; a critical review and new possible approaches to move forward [J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(4): 397-432. DOI:10.1007/s10456-015-9483-4.
- [21] Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration; results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9): 1740-1747. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.03.026.
- [22] Qu J, Cheng Y, Li X, et al. Efficacy of intravitreal injection of conbercept in polypoidal choroidal vasculopathy: subgroup analysis of the Aurora study [J]. *Retina*, 2016, 36(5): 926-937.
- [23] Liu K, Xu X. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration; results of the randomized phase 3 phoenix study [J/OL]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 23. pii: S0002-9394(18)30571-3 [2018-09-10]. [https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(18\)30571-3/fulltext](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(18)30571-3/fulltext). DOI:10.1016/j.ajo.2018.09.029.
- [24] Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration; a randomized controlled study [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1080-1089. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.12.030.
- [25] Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolicizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration; a randomized trial [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(9): 1296-1304. DOI:10.1016/j.ophtha.2017.03.057.
- [26] Souied EH, Devin F, Mauget-Faysses M, et al. Treatment of exudative age-related macular degeneration with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor; a phase I/II study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(4): 724-732.
- [27] Hussain RM, Ciulla TA. Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration [J]. *Exp Opin Emerg Drugs*, 2017, 22(3): 235-246. DOI:10.1080/14728214.2017.1362390.
- [28] Kang-Mieler JJ, Osswald CR, Mieler WF. Advances in ocular drug delivery; emphasis on the posterior segment [J]. *Exp Opin Drug Deliv*, 2014, 11(10): 1647-1660.
- [29] Lim JJ, Niec M, Wong V. One year results of a phase I study of the safety and tolerability of combination therapy using sustained release intravitreal triamcinolone acetonide and ranibizumab for subfoveal neovascular AMD [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(5): 618-623. DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-306002.
- [30] Jackson TL, Boyer D, Brown DM, et al. Oral tyrosine kinase inhibitor for neovascular age-related macular degeneration; a phase I dose-escalation study [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(7): 761-767.
- [31] Danis R, McLaughlin MM, Tolentino M, et al. Pazopanib eye drops; a randomised trial in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(2): 172-178.
- [32] Schmid MK, Bachmann LM, Fäs L, et al. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration; a trade-off analysis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(2): 141-146. DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-305149.
- [33] Jaffe GJ, Elliott D, Wells JA, et al. A phase I study of intravitreal E10030 in combination with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(1): 78-85. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.09.004.
- [34] Jaffe GJ, Ciulla TA, Ciardella AP, et al. Dual antagonism of PDGF and VEGF in neovascular age-related macular degeneration; a phase II b, multicenter, randomized controlled trial [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(2): 224-234. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.10.010.
- [35] Shen J, Frye M, Lee BL, et al. Targeting VE-PTP activates TIE2 and stabilizes the ocular vasculature [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4564-4576. DOI:10.1172/JCI74527.
- [36] Reynolds AL, Kent D, Kennedy BN. Current and emerging therapies for ocular neovascularisation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801: 797-804. DOI:10.1007/978-1-4614-3209-8_100.
- [37] Ishikawa M, Jin D, Sawada Y, et al. Future therapies of wet age-related macular degeneration [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 138070 [2018-09-11]. <https://www.hindawi.com/journals/joph/2015/138070/>. DOI:10.1155/2015/138070.
- [38] Dalal M, Jacobs-El N, Nicholson B, et al. Subconjunctival Palomid 529 in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(12): 2705-2709. DOI:10.1007/s00417-013-2375-7.
- [39] Rakoczy EP, Lai CM, Magno AL, et al. Gene therapy with recombinant adeno-associated vectors for neovascular age-related macular degeneration: 1 year follow-up of a phase I randomised clinical trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(10011): 2395-2403. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00345-1.
- [40] Constable IJ, Lai CM, Magno AL, et al. Gene therapy in neovascular age-related macular degeneration; three-year follow-up of a phase I randomized dose escalation trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 177: 150-158. DOI:10.1016/j.ajo.2017.02.018.
- [41] Ren X, Li J, Xu X, et al. IBI302, a promising candidate for AMD treatment, targeting both the VEGF and complement system with high binding affinity in vitro and effective targeting of the ocular tissue in healthy rhesus monkeys [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 145: 352-358. DOI:10.1016/j.exer.2016.02.004.

(收稿日期:2018-11-18 修回日期:2018-12-10)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引3~5个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的MeSH数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,各关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)