

抗 VEGF-A 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的长期疗效及其影响视力预后的原因分析

杨仕琪 综述 孙晓东 审校

200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科 上海市眼底病重点实验室 上海眼视觉与光医学工程技术研究中心

通信作者:孙晓东, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.03.016

【摘要】 年龄相关性黄斑变性(AMD)是一种慢性、进展性视力损害性疾病。近年来湿性 AMD 治疗方面取得巨大进展,接受眼内注射抗血管内皮生长因子 A(VEGF-A)治疗的湿性 AMD 患者数量迅速增加,并在短期内能够有效控制病情,改善视力。随着治疗和随访周期的延长,抗 VEGF-A 类药物治疗湿性 AMD 的长期疗效成为患者和医生关注的焦点。本文将概述治疗湿性 AMD 的常用抗 VEGF-A 类药物,并对其长期疗效及安全性进行总结,探讨分析长期应用抗 VEGF-A 类药物影响视力预后的原因。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性/湿性; 脉络膜新生血管; 血管内皮生长因子; 长期疗效

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81730026)

Analysis of long-term outcomes and causes influencing visual prognosis in eyes receiving anti-VEGF-A for wet age-related macular degeneration Yang Shiqi, Sun Xiaodong

Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases, Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

【Abstract】 As a progressive chronic disease, age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness worldwide. However, current therapy for AMD shows a dramatic breakthrough. More and more patients with AMD undergo intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) regimen, which has been demonstrated a beneficial therapeutic treatment to improve visual acuity in a short period. The long-term outcomes have come into focus considering prolonged treatment cycle and follow-up period. The long-term outcomes and safety of anti VEGF-A will be reviewed in this article contributing to investigate the causes influencing prognosis of visual acuity after anti VEGF-A treatment.

【Key words】 Age-related macular degeneration, wet; Choroidal neovascularization; Vascular endothelial growth factor; Long-term outcomes

Fund program: National Nature Science Foundation of China (81730026)

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种慢性、进展性视力损害性疾病,同时也是导致全球老年患者视力不可逆性损伤的主要原因^[1]。而随着中国老龄化进程的加速,预计老年人数目将以每年 500 万~800 万的速度增加^[2-3],AMD 患病人数亦有不断升高的趋势^[4]。临床上将 AMD 分为干性 AMD 和湿性 AMD。其中湿性 AMD 的主要病理特征为脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成^[5],同时也是导致 AMD 患者视力下降的主要原因。迄今为止,已有大量研究证明血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)具有强效的促血管生成作用,并且也

是 CNV 形成的主要致病因子^[5-6]。因此,目前 VEGF-A 已经成为湿性 AMD 的主要治疗靶点。大量临床试验和实践发现,眼内注射抗 VEGF-A 治疗湿性 AMD 能够短期(2~3 年)内稳定或改善患者视力。因此抗 VEGF-A 治疗已经成为湿性 AMD 患者的一线治疗方案。然而,AMD 是慢性进展性疾病,抗 VEGF-A 类药物治疗湿性 AMD 的长期疗效成为患者和医生关注的焦点。探讨分析抗 VEGF-A 类药物影响视力预后的原因对进一步优化湿性 AMD 的长期治疗方案,提高远期预后尤为重要。

1 治疗湿性 AMD 的主要抗 VEGF-A 药物及其短期疗效

派加他尼钠(pegaptanib sodium)是第一个被 FDA 批准用

于治疗湿性 AMD 的药物,它可选择性地与 VEGF-A 的主要致病亚型 VEGF-A₁₆₅ 结合。研究表明哌加他尼钠每 6 周 0.3 mg 玻璃体内注射 1 次,治疗 48 周后 70% 湿性 AMD 患者视力下降少于 15 个字母,而假注射处理组仅 55% 患者视力下降少于 15 个字母,二者比较差异有统计学意义^[7]。由于其稳定视力的效果有限,现在哌加他尼钠已被单抗类和融合蛋白类 VEGF 抑制剂替代。

雷珠单抗(ranibizumab)是被 FDA 批准的第 2 个治疗 AMD 血管生成的靶向抑制类药物,为人源单克隆抗体 Fab 片段,其可中和具有活性的所有 VEGF-A 亚型,从而抑制新生血管形成。ANCHOR 试验(anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in AMD)和 MARINA 试验(minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular AMD)表明,约 90% AMD 患者在每月给予雷珠单抗注射治疗 2 年后,视力得到稳定或者改善^[8-9]。

贝伐单抗(bevacizumab)是 VEGF 的人源化全长单克隆抗体,可与所有 VEGF-A 亚型结合发挥作用。贝伐单抗于 2004 年 2 月 26 日获得 FDA 的批准,成为美国第一个批准上市的抑制肿瘤血管生成的药物,近年来广泛用于眼内新生血管性疾病的治疗。CATT 试验(comparison of AMD treatments trials)表明,使用雷珠单抗和贝伐单抗对湿性 AMD 患者进行为期 24 个月的治疗后,2 种药物的疗效和安全性相当^[10-11]。

阿柏西普(aflibercept)是一种重组人融合蛋白,由人 VEGFR-1 的结构域 2 和 VEGFR-2 中的结构域 3 融合至人免疫球蛋白 Fc 片段而成,能够结合 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF),从而抑制新生血管形成。VIEW(VEGF trap-eye: investigation of efficacy and safety in wet AMD)研究发现,初始 3 针治疗后,每月或者每隔 2 个月玻璃体内注射阿柏西普与每月注射雷珠单抗治疗湿性 AMD 的安全性及有效性相当,且每隔 2 个月注射的治疗方案将有利于减轻患者的经济负担^[12]。

康柏西普(conbercept)是由 VEGFR-1 的结构域 2 和 VEGFR-2 中的结构域 3、结构域 4 与人免疫球蛋白 Fc 片段经过融合而成,是中国首个全球知识产权的重组融合蛋白类新药,能够结合 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 PIGF。AURORA 试验(assess the safety and efficacy of KH902 in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to AMD)表明,湿性 AMD 患者经康柏西普治疗后视力较治疗前可得到大幅提高,此外中央视网膜厚度较治疗前显著降低^[13]。与阿柏西普一样,作为治疗 AMD 的新一代产品,康柏西普具有多靶点、亲和力强、作用时间长等特点。

2 抗 VEGF-A 治疗湿性 AMD 的长期疗效

AMD 慢性进行性发展的特性决定了对其干预治疗是一个长期过程。随着抗 VEGF-A 治疗时间的延长和经验的积累,其长期疗效及安全性是否与短期治疗情况相一致? 迄今,从起始用药到随访结束超过 5 年的大型临床试验和临床实践的病例

报道并不多,主要集中于雷珠单抗、贝伐单抗和阿柏西普,而康柏西普上市时间较短,目前尚没有 5 年以上的临床数据。下面就以 SEVEN-UP(seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON)研究^[14]和 Peden 等^[15]的研究进行阐述。

SEVEN-UP 研究^[14]旨在评估 ANCHOR 试验、MARINA 试验和 HORIZON(open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to AMD)试验中湿性 AMD 患者应用雷珠单抗治疗的 7 年疗效。ANCHOR 和 MARINA 试验患者每月玻璃体腔注射雷珠单抗或安慰剂,为期 2 年。部分完成 ANCHOR 和 MARINA 试验的患者被筛选进入 HORIZON 试验,HORIZON 试验主要采用按需治疗方案给予雷珠单抗注射,为期 2 年。完成 HORIZON 试验后,患者进入长期随访阶段,此阶段根据各自临床医生的意见,决定应用抗 VEGF-A 治疗(雷珠单抗或贝伐单抗)或者其他 AMD 治疗方案(光动力疗法、糖皮质激素、激光光凝治疗或其他临床试验治疗)的时间间隔。最终共有 65 眼完成 SEVEN-UP 研究,从进入 ANCHOR 和 MARINA 试验至 SEVEN-UP 随访结束平均时间长达 7.3 年。比较试验前后患者视力分布情况,发现治疗后 7 年 36.9% 患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) < 20/200,为低视力状态或致盲状态,较治疗前基线水平增加了 16.9%,提示治疗后存在部分患者远期视力进一步恶化^[14](表 1)。

表 1 SEVEN-UP 研究试验前后不同 BCVA 范围患者分布 [n (%)]^[14]

不同临床阶段 眼数	不同 BCVA 范围内患者比例		
	BCVA ≤ 20/200	20/200 < BCVA < 20/40	BCVA ≥ 20/40
治疗前	1 281	257 (20.0)	917 (71.6)
治疗后 7 年	65	24 (36.9)	15 (23.1)

注: BCVA: 最佳矫正视力

比较完成 SEVEN-UP 研究的 65 眼在不同临床试验阶段时的视力情况发现,随着用药后时间的增加,视力稳定或改善的患者(视力改善 ≥ 0 个字母)比例上升,治疗后 7 年比治疗后 2 年增加 27.7%;但治疗后 7 年视力下降 > 15 个字母的患者比例较治疗后 2 年增加 16.9%(表 2)。说明即使在疗程晚期视力下降的危险及疾病活动性仍然持续存在,其中相当一部分患者需要继续使用抗 VEGF-A 以巩固疗效。

表 2 完成 SEVEN-UP 研究的 65 例患者在不同临床试验阶段视力变化情况^[14]

不同临床阶段 眼数	不同视力变化范围患者百分比 (%)		
	视力改善 > 15 个字母	视力改善 ≥ 0 个字母	视力下降 > 15 个字母
治疗后 2 年	65	3.1	15.4
治疗后 4 年	65	2.0	32.0
治疗后 7 年	65	12.3	43.1

在 ANCHOR 和 MARINA 试验结束时(治疗后 2 年),完成 SEVEN-UP 研究的患者平均 EDTRS 视力比基线值增加了 11.2 个字母;至 HORIZON 试验结束时(治疗后 4 年),患者平均视力比基线值增加了 1.7 个字母;当 SEVEN-UP 研究结束时(治疗后 7 年),患者平均视力比基线值减少了 8.6 个字母($P < 0.005$)^[14]。SEVEN-UP 研究数据显示,应用抗 VEGF-A 药物治疗湿性 AMD,患者平均视力呈现一个先上升后下降的曲线,在治疗后 2 年时达到疗效的巅峰,随后视力又逐渐下降。该研究结果说明抗 VEGF-A 的长期疗效不如短期疗效好。

当患者完成 HORIZON 试验进入后期随访阶段时,41% 患者玻璃体腔未注射任何抗 VEGF-A 药物,18% 患者注射抗 VEGF-A 药物 1~5 次,18% 患者注射抗 VEGF-A 药物 6~10 次,23% 患者注射抗 VEGF-A 药物超过 10 次。然而在后期随访阶段注射抗 VEGF-A 药物超过 10 次的患者平均视力与随访阶段之前相比增加 3.9 个字母($P < 0.05$)^[14]。这表明在随访阶段增加抗 VEGF-A 的使用频率会改善视力,并巩固前期疗效。

Peden 等^[15]也开展了针对抗 VEGF-A 治疗湿性 AMD 长期疗效的试验,其与 SEVEN-UP 研究主要不同之处在于整个试验周期连续地、固定间隔给药,所有患者每隔 4~8 周接受 1 次抗 VEGF-A(雷珠单抗、贝伐单抗或阿柏西普)玻璃体腔注射,每年至少接受 6.5 次抗 VEGF-A 药物注射,随访时间为 5~7 年。该研究发现,试验结束后 BCVA $>20/40$ 的患者比例较试验前增加 33.1%,BCVA $<20/200$ 的患者比例较试验前减少 18.6%。就视力变化而言,50% 的患者视力改善 >15 个字母,43.2% 患者视力保持基本稳定,只有 6.8% 患者视力下降 >15 个字母,即 92%~94% 的患者视力趋向于稳定或改善(表 3)^[15]。该结果显示长期规律用药对控制病情及改善视力有益。

表 3 研究治疗前后不同视力范围内患者比例^[15]

时间	眼数	不同视力范围患者比例(%)		
		$\geq 20/40$	20/50-20/100	$\leq 20/200$
治疗前	878	10.1	48.6	41.3
治疗后 7 年	44	43.2	34.1	22.7

Peden 等^[15]的研究中 109 眼完成了 5 年的治疗,视力较治疗前平均增加了 14 个字母($P < 0.001$);75 眼坚持用药达 6 年,视力较治疗前平均增加了 12.2 个字母($P < 0.001$);用药后 7 年,最终 44 眼完成整个试验,视力平均增加了 12.1 个字母($P < 0.001$)^[15]。该数据显示采用固定时间间隔给予抗 VEGF-A 注射,长期用药 5~7 年,患者平均视力较用药前改善。

抗 VEGF-A 药物治疗后不良事件主要分为眼内风险和全身不良反应^[16],SEVEN-UP 研究^[14]和 Peden 等^[15]的研究均未发现长期用药引起严重不良事件发生率增加的现象。综合分析 2 个研究可知,长期应用抗 VEGF-A 治疗湿性 AMD 患者存在一部分患者视力恶化,但仍然能有效控制大部分患者病情发展,稳定并改善其视力;且 SEVEN-UP 研究后期随访阶段增加抗 VEGF-A 的使用频率会改善患者视力,提示我们疗程晚期当疾病活动性持续存在时,部分患者需要继续使用抗 VEGF-A 以

巩固前期疗效。Peden 等^[15]的研究显示,患者平均视力仍然是提高的,可能在不考虑经济负担及频繁注射引起不良反应的情况下,连续地、固定间隔给药将带来不错的视力预后;此外,该试验远期视力预后情况优于 SEVEN-UP 研究,还可能与该试验存在 3 种抗 VEGF-A 药物切换有关。我们未来需要更多针对长期用药后疗效及安全性评估的临床试验和临床实践去深度探索湿性 AMD 的治疗方案。

3 长期疗效研究结果分析尚存在不足

从开始用药至随访结束超过 5 年的临床试验和临床实践很少,具有代表性的只有上述 2 项研究,且可能存在以下偏倚。

3.1 样本量偏小

样本量主要取决于研究对象的变化程度、允许范围内的误差大小和推断的置信程度。SEVEN-UP 研究结束时仅剩 65 眼,Peden 试验结束时仅剩 44 眼,因为湿性 AMD 患者病情复杂,对治疗反应不一,故选取几十例患者样本量是偏小的,样本对总体的代表性不够。

3.2 研究方法偏倚

这 2 个研究均采用回顾性分析,且缺乏对照组。未来需要更多针对长期用药后疗效及安全性评估的随机临床试验或临床实践。

3.3 用药偏倚

SEVEN-UP 研究中,患者首先进入 ANCHOR、MARINA 试验,每月接受雷珠单抗(0.3 mg 或 0.5 mg)注射,此阶段治疗相对规范。HORIZON 试验阶段时采取按需治疗,用药间隔相对不固定。当患者结束 HORIZON 试验后,则根据自主求治的积极性和各临床医生的主观意见来决定是否用药或采取其他治疗方式,后期随访阶段不同患者治疗方案差异很大。这些差异不利于区分抗 VEGF-A 长期疗效不理想是由药物本身所致,还是由后期给药间隔不同或没有及时给药巩固疗效所致。同样,Peden 试验虽然采取固定时间间隔给药,但所用的抗 VEGF-A 类药物包括雷珠单抗、贝伐单抗和阿柏西普,药物种类差异或药物切换所致的偏倚不容忽视。

3.4 选择偏倚

失访、退出或执行不严格等均易造成选择偏倚。频繁玻璃体腔注射抗 VEGF-A 将带来经济负担和信心丧失,视力极差的患者可能放弃治疗;而那些病情较轻、视力较好的患者,在视力好转后很容易提早退出试验。故随治疗时间推移,两项试验的参与者均逐渐减少。

3.5 基础效应

当 BCVA $<20/200$ 的患者视力得到改善时,将会对结果产生较大影响^[15]。这部分患者视力的波动可能会夸大平均视力改善的效果。因此,在抗 VEGF-A 治疗 AMD 的长期临床研究中分析并排除这些研究偏倚,有利于客观认识抗 VEGF-A 治疗方案的长期疗效,对今后湿性 AMD 的诊疗具有重要意义。此外,我们还应该探讨分析抗 VEGF-A 治疗后影响视力预后的原因,以进一步优化湿性 AMD 的长期治疗方案。

4 抗 VEGF-A 治疗影响预后视力的原因分析

4.1 年龄增长导致的自然病程进展

衰老是导致眼部生物学改变的常见原因,年龄也是 AMD 最重要的独立危险因素^[17]。随着年龄增长,光感受器细胞外节段逐渐失去正常结构,内节段直径变大,细胞密度变小。视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞也随着年龄增长,其吞噬功能下降,且数量逐渐减少,褐紫质积聚及染色体端粒变短^[18]。长期应用抗 VEGF-A 治疗湿性 AMD 时,年龄增长所致的自然病程进展,可引起视力下降。

4.2 抗 VEGF-A 治疗削弱 VEGF 对视网膜及脉络膜的营养作用,导致 RPE 和脉络膜血管层的萎缩

SEVEN-UP 研究结束时绝大部分患者出现了黄斑区萎缩,约 1/3 患者出现中央纤维化瘢痕,约 1/2 患者出现脉络膜新生血管的渗出^[14]。研究患者眼底解剖学病变与视觉关系时发现,病变区域总面积、黄斑及黄斑中央凹的萎缩与视力下降有关,而视网膜下纤维化、黄斑中央凹下纤维化、脉络膜新生血管区的渗出和出血及脉络膜的厚度等均与视力下降无关^[14]。这提示视力下降很可能与黄斑区萎缩有关。

在生理情况下,RPE 能够产生 VEGF,VEGF 可以与脉络膜血管层的 VEGF 受体结合,然后使脉络膜血管层血管化,为外层视网膜、感光细胞、脉络膜提供营养^[19]。长期使用抗 VEGF-A 后,很可能削弱了 VEGF 对视网膜及脉络膜的营养作用,导致 RPE 和脉络膜血管层的萎缩^[20]。RPE 能为视网膜外层输送来自脉络膜的养分,吞噬光感受器细胞外节段脱落的膜盘和代谢产物,在感光细胞的代谢中起重要作用。故 RPE 和脉络膜血管层萎缩将影响光感受器细胞的功能,引起视力下降。

4.3 抗 VEGF-A 治疗削弱了 VEGF 的神经保护作用,导致感光细胞死亡

除了血管方面外,VEGF 在神经存活方面还发挥着重要作用。神经元表达的 VEGFR-1 和 VEGFR-2 都可以与 VEGF-A 结合。在体内,VEGF-A 可以在视神经离断后修复视网膜神经^[21],保护神经组织免受缺氧处理后引起的缺血-再灌注损伤^[22],并通过神经素受体介导神经保护作用^[23]。VEGF-A 似乎可以直接发挥对神经细胞的保护效应,甚至对神经回路的维持也起着至关重要的作用^[24]。

Suzuki 等^[25]研究发现,光动力疗法联合应用 VEGF 抑制剂可抑制 Akt 通路激活,视网膜内 Bax 表达增加,导致光动力疗法辐射区的感光细胞凋亡。应用 PI3K 抑制因子抑制 Akt 通路激活,同样能使 Bax 表达增加,引起感光细胞凋亡,而 VEGF 在应激状态的视网膜内可激活 Akt 通路,发挥神经保护作用。故 VEGF 作为一种必不可少的细胞因子,在维持正常血管的生长和神经保护作用发挥着重要作用。长期进行抗 VEGF-A 眼内注射治疗将可能导致感光细胞凋亡增加。

4.4 抗 VEGF-A 治疗引起 VEGF 受体数目增多或敏感性增加

抗 VEGF-A 抑制 VEGF 与脉络膜血管层的 VEGF 受体结合,从而抑制血管形成。而长期反复用药后可产生耐药反应,可能导致脉络膜血管层的 VEGF 受体数目代偿性增多,或者

VEGF 受体敏感性增加,进而引起视力下降^[26]。

4.5 抗 VEGF-A 治疗不能抑制其他湿性 AMD 致病通路的激活

除了新生血管形成,湿性 AMD 还与其他致病通路有关,包括脂褐素沉积、氧化应激反应、炎症反应、补体途径激活等^[27],其中炎症反应参与 AMD 的发病和进展^[28],在 CNV 形成中发挥着关键作用^[29]。尽管抗 VEGF-A 类药物可抑制因 VEGF 过量表达引起的 CNV,但不能抑制其他湿性 AMD 致病通路的激活,除 VEGF 外的其他细胞因子或趋化因子在补体激活产物调节下过量产生^[30-31],也可导致湿性 AMD 病程进展。

5 湿性 AMD 的治疗展望

目前,无论采用单抗类还是融合蛋白类药物治疗湿性 AMD,短期内均显示出较好的疗效和安全性。此外,有少量长期随访研究提示,随着治疗时间的延长,虽然存在部分患者视力呈逐渐下降趋势,但是总体上抗 VEGF-A 治疗方案仍能够延缓疾病发展和视力丧失,同时也具有良好的安全性。目前,由于融合蛋白类药物上市时间较短,其长期疗效是否与单抗类药物相类似,还有待于进一步研究。由于中国人群中息肉样脉络膜血管病变发病率较高,因此我们尤其需要收集中国人群的长期治疗和随访的数据,才能更好地优化中国患者的治疗方案。未来在临床上,需继续关注抗 VEGF-A 长期治疗导致视力持续下降的原因和治疗方案优化;在机制研究上,需要进一步明确 AMD 早期发病原因,从源头上进行干预,同时进一步明确 CNV 形成与感光细胞保护的机制,发现新靶点,采用多靶点抗新生血管治疗结合神经保护是未来保护患者视功能的主要措施之一。

参考文献

- [1] Wong TY, Wong T, Chakravarthy U, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(1): 116-126. DOI:10.1016/j.ophtha.2007.03.008.
- [2] Zhou Q, Friedman DS, Lu H, et al. The epidemiology of age-related eye diseases in Mainland China [J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2007, 14(6): 399-407. DOI:10.1080/09286580701331974.
- [3] 李恩来. 基于 ARIMA 模型的中国老龄化人口预测研究 [J]. *老龄化研究*, 2016, 3(1): 1-9. DOI:10.12677/ar.2016.31001.
- [4] Li EL. Research on the prediction of China's aging population based on ARIMA model [J]. *Aging Res*, 2016, 3(1): 1-9. DOI:10.12677/ar.2016.31001.
- [5] Tang Y, Wang X, Wang J, et al. Prevalence and causes of visual impairment in a Chinese adult population: The Taizhou Eye Study [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7): 1480-1488. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.03.022.
- [6] Funk M, Karl D, Georgopoulos M, et al. Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(12): 2393-2399. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.05.039.
- [7] Wong TY, Liew G, Mitchell P. Clinical update: new treatments for age-related macular degeneration [J]. *Lancet*, 2007, 370(9583): 204-206. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61104-0.
- [8] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(27): 2805-2816. DOI:10.1056/NEJMoa042760.
- [9] Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study [J]. *Ophthalmology*, 2009,

- 116(1) : 57-65. e5. DOI:10.1016/j.ophtha.2008.10.018.
- [9] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. N Engl J Med, 2006, 355(14) : 1419-1431. DOI:10.1056/NEJMoa054481.
- [10] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1102673.
- [11] Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results[J]. Ophthalmology, 2012, 119(7) : 1388-1398. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.03.053.
- [12] Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2012, 119(12) : 2537-2548. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
- [13] 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.
- [14] Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP) [J]. Ophthalmology, 2013, 120(11) : 2292-2299. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.03.046.
- [15] Peden MC, Suñer IJ, Hammer ME, et al. Long-term outcomes in eyes receiving fixed-interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2015, 122(4) : 803-808. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.11.018.
- [16] 韩菲, 陈有信. Ranibizumab 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的安全性分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(11) : 1036-1041. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.11.021.
- Han F, Chen YX. A safety evaluation of ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29(11) : 1036-1041. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.11.021.
- [17] Seth A, Cui J, To E, et al. Complement-associated deposits in the human retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(2) : 743-750. DOI: 10.1167/iovs.07-1072.
- [18] 何世坤, 姜岩. 衰老与年龄相关性黄斑变性[J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(3) : 278-282.
- He SK, Jiang Y. Aging and age-related macular degeneration[J]. Chin J Ophthalmol, 2006, 42(3) : 278-282.
- [19] Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, et al. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(44) : 18751-18756. DOI: 10.1073/pnas.0905010106.
- [20] Young M, Chui L, Fallah N, et al. Exacerbation of choroidal and retinal pigment epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration[J]. Retina, 2014, 34(7) : 1308-1315. DOI:10.1097/IAE.0000000000000081.
- [21] Kilic U, Kilic E, Järve A, et al. Human vascular endothelial growth factor protects axotomized retinal ganglion cells in vivo by activating ERK-1/2 and Akt pathways[J]. J Neurosci, 2006, 26(48) : 12439-12446. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0434-06.2006.
- [22] Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury[J]. Am J Pathol, 2007, 171(1) : 53-67. DOI:10.2353/ajpath.2007.061237.
- [23] Cariboni A, Davidson K, Dozio E, et al. VEGF signalling controls GnRH neuron survival via NRP1 independently of KDR and blood vessels[J]. Development, 2011, 138(17) : 3723-3733. DOI: 10.1242/dev.063362.
- [24] Brockington A, Heath PR, Holden H, et al. Downregulation of genes with a function in axon outgrowth and synapse formation in motor neurones of the VEGFdelta/delta mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J/OL]. BMC Genomics, 2010, 11 : 203 [2016-02-11]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346106. DOI: 10.1186/1471-2164-11-203.
- [25] Suzuki M, Ozawa Y, Kubota S, et al. Neuroprotective response after photodynamic therapy: role of vascular endothelial growth factor[J/OL]. J Neuroinflammation, 2011, 8 : 176 [2016-01-23]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22171708. DOI: 10.1186/1742-2094-8-176.
- [26] Channa R, Sophie R, Bagheri S, et al. Regression of choroidal neovascularization results in macular atrophy in anti-vascular endothelial growth factor-treated eyes[J]. Am J Ophthalmol, 2015, 159(1) : 9-19. DOI:10.1016/j.ajo.2014.09.012.
- [27] Nowak JZ. AMD-the retinal disease with an unprecised etiopathogenesis; in search of effective therapeutics [J]. Acta Pol Pharm, 2014, 71(6) : 900-916.
- [28] Martine JJ, Ho L, Ly LV. 炎症和老化在年龄相关性黄斑变性和葡萄膜黑色素瘤中的作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(1) : 1-7. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.001.
- Martine JJ, Ho L, Ly LV. The role of inflammation and aging in age-related macular degeneration and uveal melanoma[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(1) : 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.001.
- [29] Winterhalter S, Jousen AM, Pleyer U, et al. Inflammatory choroidal neovascularisations[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2012, 229(9) : 897-904. DOI:10.1055/s-0032-1315249.
- [30] Liu B, Wei L, Meyerle C, et al. Complement component C5a promotes expression of IL-22 and IL-17 from human T cells and its implication in age-related macular degeneration[J]. J Transl Med, 2011, 9 : 1-12. DOI:10.1186/1479-5876-9-111.
- [31] Liu J, Jha P, Lyzogobov VV, et al. Relationship between complement membrane attack complex, chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) and vascular endothelial growth factor in mouse model of laser-induced choroidal neovascularization [J]. J Biol Chem, 2011, 286(23) : 20991-21001. DOI:10.1074/jbc.M111.226266.

(收稿日期:2016-12-20 修回日期:2018-01-29)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

本刊征稿启事

《中华实验眼科杂志》是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办、河南省眼科研究所 河南省立眼科医院承办的眼科专业学术期刊,月刊,每月10日出版。本刊的报道范围主要为眼科基础和临床研究领域领先的科研成果,主要栏目设有专家述评、实验研究、临床研究、调查研究、综述、病例报告等,学术内容涉及眼科疾病的基因学研究、基因诊断和基因靶向治疗、眼科遗传学研究、分子生物学研究、眼科微生物学研究、眼科药理学研究、眼科生物材料研究、眼科表观遗传研究、眼科疾病的动物模型、眼科疾病的流行病学研究、眼科疾病的多中心或单中心随机对照临床试验、循证医学临床实践及眼科疾病的临床研究等。本刊拟刊出海外学者的中文或英文原创性论文或评述类文章,欢迎国内外眼科研究人员踊跃投稿。

(本刊编辑部)