

血管内皮生长因子抑制剂在角膜新生血管治疗中的研究进展

林天兰 综述 周善璧 审校

400016 重庆医科大学附属第一医院眼科

通信作者:周善璧,Email:1021159084@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.018

【摘要】 正常角膜是无血管、完全透明的组织,是眼部重要的屈光介质,但许多眼部疾病均可破坏抗血管生成因子与促血管生成因子之间的平衡,导致病理性角膜新生血管(CNV)的形成。大量研究表明,CNV的形成与血管内皮生长因子(VEGF)信号通路的激活密切相关。通过多靶点多途径阻断该信号通路可以有效抑制新生血管的形成,为CNV的治疗带来了希望。目前,针对新生血管性眼病的新型靶向治疗策略主要包括VEGF抑制剂和以微小RNA(miRNA)为核心的基因治疗,前者主要包括抗VEGF单克隆抗体、核酸适体、VEGF trap、VEGF受体(VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂等。本文将对具有代表性的抗VEGF药物和基因治疗的作用机制、用药疗效、药物安全性及研究现状进行综述。

【关键词】 角膜新生血管;血管内皮生长因子;靶向治疗;微小RNA

基金项目:重庆市医学科研计划项目(2013-1-033)

Research progress of vascular endothelial growth factor inhibitor in the treatment of corneal neovascularization Lin Tianlan, Zhou Shanbi

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Zhou Shanbi, Email: 1021159084@qq.com

[Abstract] Normal cornea is avascular, fully transparent organization, which is important to the eye refraction. However, many eye diseases can destroy the anti-angiogenic factor and pro-angiogenic factors balance, resulting in pathological corneal neovascularization (CNV) formation. Numerous studies show that activation of signaling pathways are closely related to CNV formation and vascular endothelial growth factor (VEGF). Multiple targets and multi-channel blocker can effectively inhibit the signaling pathway of angiogenesis, which brought hope for the treatment of CNV. Currently new targeted treatment strategy to ocular neovascularization include VEGF inhibitors and with the core of miRNA gene therapy. The former mainly include anti-VEGF monoclonal antibodies, aptamers, VEGF trap, VEGF receptor (VEGFR) tyrosine kinase inhibitor, etc. This article reviewed the mechanism of action, drug efficacy, drug safety and research status of representative anti-VEGF drugs and Gene therapy.

[Key words] Corneal neovascularization; Vascular endothelial growth factor; Molecular targeted therapy; MicroRNA

Fund program: Chongqing Medical Scientific Research Program (2013-1-033)

正常角膜是无血管、完全透明的组织,对维持正常视力有至关重要的作用^[1],但在长期佩戴角膜接触镜、化学烧伤、感染、手术及角膜缘干细胞缺乏^[2-3]等病理状态下,新生的毛细血管网就会沿角膜缘血管侵入角膜形成角膜新生血管(corneal neovascularization, CNV)。尽管CNV本身可起到清除感染、促进愈合、抑制角膜基质溶解等积极的作用,但因新生血管结构功能不完善,会破坏角膜的相对免疫赦免状态,造成角膜水肿、瘢痕形成,还可能诱发或加重角膜移植术后排斥反应,严重者致盲^[4]。不同于脉络膜新生血管等其他眼部新生血管性疾病,CNV是在无血管组织上发生的。目前,新生血管性眼病的

治疗主要是针对眼底病所致的新生血管,方法主要包括糖皮质激素、经瞳孔温热疗法、激光光凝术、光动力疗法及手术等。这些方法多缺乏特异性,疗效并不显著,并发症较多,且不能从根本上抑制新生血管,而针对CNV的治疗尚处在起步阶段。近年来被引入眼科领域的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂显示出良好的临床应用前景,越来越多的研究者致力于将VEGF抑制剂应用于CNV的治疗中。

1 VEGF与CNV

CNV的形成是多因素多途径综合调控的过程,其形成机制

目前尚不十分明确,多数学者倾向于细胞因子失衡学说,即当促血管生成因子与抗血管生成因子之间的平衡稳态被打破,就会导致病理性新生血管的形成^[5]。在参与调控新生血管形成通路的诸多因子中,VEGF 被认为是起关键作用的促血管生成因子^[6]。VEGF 是相对分子质量为 48 000 的同源二聚体糖蛋白,其分子家族由 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F 及胎盘生长因子组成,其中 VEGF-A 的作用较突出。在 VEGF-A 的多个异构体中,VEGF-165 是血管生成的主要活化因子^[7]。VEGF 在正常角膜上皮、内皮及角膜缘血管均有表达,其受体广泛存在于血管内皮细胞中。VEGF 能增加血管通透性,促进内皮细胞分裂、增生和迁移^[8]。研究显示,VEGF mRNA 及蛋白表达水平和 CNV 的出现呈正相关,拮抗 VEGF 可以抑制新生血管的形成^[9]。

2 VEGF 抑制剂的分类及作用机制

VEGF 抑制剂根据其作用靶点范围的不同可分为以下几类:抗 VEGF 单克隆抗体(贝伐单抗、雷珠单抗)、核酸适体(派加他尼钠)、VEGF trap(阿柏西普、康柏西普)、VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂(帕唑帕尼)。

2.1 抗 VEGF 单克隆抗体

2.1.1 贝伐单抗 (bevacizumab) 贝伐单抗商品名为 Avastin,是第一代重组人源化鼠单克隆抗体,包括 93% 的人类 IgG 和 7% 的鼠源结构。Avastin 对 VEGF 的所有亚型都具有亲和力,可阻止 VEGF 与内皮细胞表面的 VEGF 受体 1 (VEGF receptor 1, VEGFR1) 和 VEGFR2 结合,使内源性 VEGF 失活,抑制内皮细胞的有丝分裂,降低血管通透性,从而干扰新生血管的形成,具有较显著的抗血管原性和抗纤维化作用^[9]。贝伐单抗被引入眼科领域用于治疗年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变所致的眼内新生血管性增生、黄斑水肿等,并获得良好疗效。Benayoun 等^[10]对 11 例 CNV 患者球结膜下注射 2.5 mg 贝伐单抗,注射后 1 周患者的 CNV 得到较明显控制,但注射后 1 个月后 CNV 增多,表明贝伐单抗短期疗效较确切。Zaki 等^[11]对 10 例不同眼表疾病所致的 CNV 患者结膜下注射贝伐单抗 2.5 mg (0.1 ml),注射后 3 个月 CNV 面积明显减退。Kim 等^[12]对 7 例 10 眼患者给予贝伐单抗滴眼液(质量分数 1.25%)点眼,每日 2 次,点眼后 1 个月内有 7 眼 CNV 减退,但点眼后 2 个月有 6 例出现角膜上皮缺损,1 例发生角膜溶解。Kim 等^[13]研究显示,贝伐单抗可抑制角膜神经生长因子的表达,进而阻止角膜伤口愈合,故其远期效果有待进一步观察。与其他 VEGF 拮抗剂相比,贝伐单抗价格低廉,但随着不良反应的不断出现及其超适应症用药等问题,其在中国眼科领域已逐渐停用,也为该药在 CNV 的研究方面带来不便。

2.1.2 雷珠单抗 (ranibizumab) 雷珠单抗商品名为 Lucentis,是第二代人源化重组鼠单克隆抗体片段,能与所有活化的 VEGF-A 亚型靶向结合,抑制 VEGF 与受体的相互作用,减少血管内皮细胞增生,降低血管通透性,抑制新生血管。雷珠单抗于 2006 年被美国 FDA 批准用于治疗年龄相关性黄斑变性,它较贝伐单抗具有更强的亲和力及渗透性,通过更牢固的分子结

合产生更有效的 VEGF 拮抗作用。Akar 等^[14]将 16 例化学烧伤的大鼠 CNV 模型随机分为 4 个组,分别采用贝伐单抗 (0.05 ml/1.25 mg)、雷珠单抗 (0.05 ml/0.5 mg)、派加他尼钠 (0.05 ml/0.15 mg)、生理盐水 (0.05 ml) 结膜下注射,结果发现前 3 个组均能有效抑制大鼠 CNV。Kim 等^[15]将 16 例 CNV 患者随机分为 2 个组,第 1 组给予结膜下注射贝伐单抗 2.5 mg,第 2 组给予结膜下注射雷珠单抗 1.0 mg,结果发现 2 种药物均能减少 CNV 面积。Dursun 等^[16]在碱烧伤大鼠 CNV 模型中结膜下注射雷珠单抗,观察到新生血管明显消退,同时角膜水肿及混浊程度也有所改善。雷珠单抗虽然价格昂贵,且需要反复多次用药,但其因安全性及治疗效果均优于贝伐单抗,已逐渐成为对抗新生血管性眼病的主流药物。

2.2 核酸适体

派加他尼钠商品名为 Macugen,是由 28 个碱基构成的核酸单链,属于选择性 VEGF 抑制剂,它仅与 VEGF-A165 结合,阻断其生物活性,而不影响其他 VEGF 异构体活性,已被美国 FDA 批准用于年龄相关性黄斑变性所致的 CNV,对糖尿病视网膜病变引起的黄斑水肿也有一定疗效^[17]。虽然其作用范围窄,在效果上不如贝伐单抗和雷珠单抗,且价格高昂,但具有更好的安全性,不良反应也相对较少。Akar 等^[14]研究表明,结膜下注射派加他尼钠可使 CNV 消退。目前该药在中国尚未上市,并且随着雷珠单抗的广泛应用,该药也将被逐步取代,或成为今后联合治疗 CNV 的二线用药。

2.3 VEGF trap

VEGF trap 属于新型高亲和力 VEGF 抑制剂,通过与 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子特异性结合,阻断相关因子与受体的结合,抑制内皮细胞增生和血管形成^[18]。

2.3.1 阿柏西普 (aflibercept) 阿柏西普商品名为 Eyelea,是由 VEGFR1 和 VEGFR2 的胞外段与人免疫球蛋白 G1 和 Fc 片段融合而成的新型 VEGF 抑制剂,已获美国 FDA 批准用于湿性年龄相关性黄斑变性、视网膜中央静脉阻塞等眼部疾病的辅助药物治疗。Oliveira 等^[19]研究发现,阿柏西普能使小鼠 CNV 的面积明显缩小,角膜移植术后的生存期明显延长,阻止角膜血管化的发生。与雷珠单抗相比,阿柏西普具有更长的半衰期和更高的亲和力。但 Yang 等^[20]研究发现,雷珠单抗可置换出阿柏西普/VEGF 免疫复合物中的阿柏西普,而等剂量的阿柏西普无法达到同等效果,故阿柏西普亲和力高于雷珠单抗的说法仍有待商榷。阿柏西普在用药过程中可能出现结膜下出血、眼压升高、眼内炎及视网膜脱离等^[21]不良反应,尚需在临床实践中进一步观察。

2.3.2 康柏西普 (conbercept) 康柏西普眼用注射液商品名为郎沐,未上市之前名为 HK902,是中国自主研发的重组人 VEGFR-抗体融合蛋白,属于基因工程药物。2013 年 12 月 4 日,国家食品药品监督管理总局批准康柏西普用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性。康柏西普可与 VEGF 基因家族中多个受体结合,从而阻止 VEGF 与血管内皮细胞表面的受体结合,阻断其生物活性^[22]。李宇等^[23]通过动物实验证明,在角膜损伤早期给予康柏西普可以减少 VEGF 的表达,抑制 CNV 的形成,促

进角膜的修复;终止治疗后 2 周,效果仍持续存在,说明角膜损伤后使用康柏西普可以对 CNV 起到持续抑制效果。王芳等^[24]通过缝线法建立大鼠 CNV 模型后随机分为康柏西普治疗组(30 mg/ml)、地塞米松治疗组(质量分数 0.1% 地塞米松)和空白对照组,3 个组均于造模后第 14 天开始给药,均采用隔日球结膜下注射 1 次,每次 0.025 ml,结果发现用药后 14 d、21 d,康柏西普治疗组和地塞米松治疗组的 CNV 面积差异无统计学意义,但均显著低于空白对照组 CNV 面积;角膜基质中 VEGF 表达在造模后 14 d 达高峰,给药后可见 VEGF 逐渐减少,且康柏西普治疗组与地塞米松治疗组效果相当,因此,康柏西普(30 mg/ml)经球结膜下注射给药可使缝线法诱导形成的大鼠 CNV 明显消退,由此证明,康柏西普可有效治疗 CNV。康柏西普与阿柏西普虽结构相似,但前者包含了 VEGFR-2 的第 4 免疫球蛋白区域,具有更强大的亲和力,且半衰期较后者长,故康柏西普在临床使用中较阿柏西普用药频次低。目前,国内多采用 3+Q3M 方案行玻璃体内注射治疗,但仍有视力损害、眼压升高及结膜下出血等不良反应出现。康柏西普治疗 CNV 尚处在动物实验阶段,且可能由于需要多次注药,增加用药风险,也给患者带来较大的心理及经济负担,因此如何选择更为合理的治疗方案及如何最大程度地减轻药物毒性作用和不良反应仍是摆在眼科医师面前的重大课题。

3 新型抗 VEGF 策略:miRNA 模拟物及 miRNA 拮抗剂

基因治疗是目前 CNV 研究的最前沿领域,所有参与 VEGF 信号通路的因子均有望成为抗血管生成的靶点。微小 RNA (microRNA, miRNA)是广泛存在于真核生物体内经 Dicer 酶加工后的单链小分子 RNA。Krol 等^[25]研究发现,miRNA 可与靶 mRNA 结合,调控蛋白的翻译过程。毛旖旎等^[26]通过缝线法构建大鼠 CNV 模型,采用基因芯片技术从新生血管化角膜缘中筛选出 16 个差异表达的新生 miRNA,并通过生物检索发现有 6 个 miRNA 调节的靶基因与 VEGF 信号通路密切相关,结果提示 miRNA 作为重要的调控因素可能通过 VEGF 信号通路参与 CNV 的发生。由此可见,可通过上调或下调 miRNAs,构建 miRNAs 模拟物(miRNAmimic)及 miRNA 拮抗剂(anti-miRNA)调控靶 miRNAs 的表达,阻断 VEGF 信号通路,以期达到抑制 CNV 的目的^[27-28]。MiRNAmimic 及 anti-miRNA 有望成为治疗 CNV 的一类新药物。当然,进一步阐明 miRNA 在 CNV 形成中的作用及其具体机制,进而发现一种能全方位调控血管形成,同时又能最大限度减少毒性作用和不良反应的基因位点也成为当前 CNV 研究中的难点。

4 安全性

随着 VEGF 抑制剂广泛应用于眼科领域,新生血管性眼病已进入靶向治疗的新时代。VEGF 抑制剂治疗眼部新生血管时也可根据病灶部位选用局部点眼、结膜下注射、基质内注射、前房内注射及眼内注射^[29]等多种给药途径,从而提高药物利用率。但不可否认的是,VEGF 本身在正常眼中也具有极为重要的作用,所以我们必须警惕滥用 VEGF 拮抗剂以及各种给药方

式带来的潜在风险和问题。目前的研究显示,抗 VEGF 治疗应用于眼部的局部不良反应包括结膜下出血、眼压升高、视网膜脱离、眼内炎、白内障等,非眼部的不良反应包括高血压、心力衰竭、脑血管意外等^[30]。而值得眼科医师注意的是,抗 VEGF 治疗后局部可能出现组织瘢痕化或萎缩以及病灶反复活动,导致视功能严重损害^[31]。在新型 VEGF 抑制剂不断涌现之际,眼科临床工作者必须清醒地意识到 VEGF 抑制剂是把双刃剑,应严格掌控用药指征,重视对其不良反应的观察及防治,做到最大程度地趋利避害。同时,我们也期待更多关于 CNV 抗 VEGF 治疗的远期安全性研究。

5 展望

综上所述,VEGF 抑制剂为 CNV 的治疗带来了新的希望,然而对于其眼部用药的安全性、有效性及远期并发症仍有待进一步探讨和研究。目前,抗 VEGF 治疗的难点在于通过何种安全的靶向给药方式提高生物利用度以及如何尽可能地规避其对人体正常血管的影响,重点在于眼科临床工作中的个体化用药及联合治疗原则。随着研究的不断深入,新型抗 VEGF 靶向治疗有望逐步取代传统治疗方法,成为治疗 CNV 的新生代主力军。

参考文献

- [1] DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea [J]. J Cataract Refract Surg, 2011, 37 (3): 588-598. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037.
- [2] Ozkan J, Mandathara P, Krishna P, et al. Risk factors for corneal inflammatory and mechanical events with extended wear silicone hydrogel contact lenses [J]. Optom Vis Sci, 2010, 87 (11): 847-853. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181f6f97d.
- [3] Chang JH, Garg NK, Lunde E, et al. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review [J]. Surv Ophthalmol, 2012, 57 (5): 415-429. DOI: 10.1016/j.survop.2012.01.007.
- [4] Cejková J, Ardan T, Cejka C, et al. Favorable effects of trehalose on the development of UVB-mediated antioxidant/pro-oxidant imbalance in the corneal epithelium, proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase induction, and heat shock protein 70 expression [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2011, 249 (8): 1185-1194. DOI: 10.1007/s00417-011-1676-y.
- [5] Ellenberg D, Azar DT, Hallak JA, et al. Novel aspects of corneal angiogenic and lymphangiogenic privilege [J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29 (3): 208-248. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.01.002.
- [6] Maddula S, Davis DK, Maddula S, et al. Horizons in therapy for corneal angiogenesis [J]. Ophthalmology, 2011, 118 (3): 591-599. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.041.
- [7] Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF [J]. Open Ophthalmology J, 2013, 7: 4-10. DOI: 10.2174/1874364101307010004.
- [8] Kurihara T, Westenskow PD, Friedlander M. Hypoxia-inducible factor (HIF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in the retina [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 801: 275-281. DOI: 10.1007/978-1-4614-3209-8_35.
- [9] Ko BY, Kim YS, Baek SG, et al. Inhibition of corneal neovascularization by subconjunctival and topical bevacizumab and sunitinib in a rabbit model [J]. Cornea, 2013, 32 (5): 689-695. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182801645.
- [10] Benayoun Y, Adenis JP, Casse G, et al. Effects of subconjunctival bevacizumab on corneal neovascularization: results of a prospective study [J]. Cornea, 2012, 31 (8): 937-944. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823f8d71.

- [11] Zaki AA, Farid SF. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization [J]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88 (8) : 868-871. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01585.x.
- [12] Kim SW, Ha BJ, Kim EK, et al. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization [J/OL]. *Ophthalmology*, 2008, 115 (6) : e33-e38 [2015-08-23]. [http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(08\)00176-0/fulltext](http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(08)00176-0/fulltext). DOI:10.1016/j.ophtha.2008.02.013.
- [13] Kim EC, Lee WS, Kim MS. The inhibitory effects of bevacizumab eye drops on NGF expression and corneal wound healing in rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (9) : 4569-4573. DOI: 10.1167/iovs.09-4937.
- [14] Akar EE, Oner V, Küçükerdönmez C, et al. Comparison of subconjunctivally injected bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib for inhibition of corneal neovascularization in a rat model [J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6 (2) : 136-140. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.02.05.
- [15] Kim JH, Seo HW, Han HC, et al. The effect of bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of corneal neovascularization: a preliminary study [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2013, 27 (4) : 235-242. DOI:10.3341/kjo.2013.27.4.235.
- [16] Dursun A, Arici MK, Dursun F, et al. Comparison of the effects of bevacizumab and ranibizumab injection on corneal angiogenesis in an alkali burn induced model [J]. *Int J Ophthalmol*, 2012, 5 (4) : 448-451. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2012.04.08.
- [17] Sivaprasad S, Browning RC, Starita C. An open-label, one-year, noncomparative study to evaluate the safety and tolerability of intravitreal pegaptanib sodium in patients with diabetic macular edema [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8 : 1565-1571. DOI:10.2147/OPHT.S68498.
- [18] Cao J, Zhao L, Li Y, et al. A subretinal matrigel rat choroidal neovascularization (CNV) model and inhibition of CNV and associated inflammation and fibrosis by VEGF trap [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (11) : 6009-6017. DOI:10.1167/iovs.09-4956.
- [19] Oliveira HB, Sakimoto T, Javier JA, et al. VEGF Trap (R1R2) suppresses experimental corneal angiogenesis [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2010, 20 (1) : 48-54.
- [20] Yang J, Wang X, Fuh G, et al. Comparison of binding characteristics and in vitro activities of three inhibitors of vascular endothelial growth factor A [J]. *Mol Pharm*, 2014, 11 (10) : 3421-3430. DOI: 10.1021/mp500160v.
- [21] Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration; focus on aflibercept [J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6 : 1175-1186. DOI:10.2147/OPHT.S33372.
- [22] 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.
- [23] 李宇, 邓应平, 张明, 等. KH902 抑制大鼠角膜新生血管的实验研究 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2013, 44 (1) : 64-67. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2013.01.039.
- Li Y, Deng YP, Zhang M, et al. An experimental study on inhibition effects of KH902 on rat corneal neovascularization [J]. *J Sichuan University (Med Sci Edit)*, 2013, 44 (1) : 64-67. DOI:10.13464/j.scuxbyxb.2013.01.039.
- [24] 王芳, 邓应平, 张明. KH902 对大鼠缝线法致眼角膜新生血管的治疗效果评价 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2014, 45 (3) : 419-423. DOI:10.13464/j.scuxbyxb.2014.03.014.
- Wang F, Deng YP, Zhang M. Effect of KH902 in inhibiting suture induced corneal neovascularization [J]. *J Sichuan Univer (Med Sci Edit)*, 2014, 45 (3) : 419-423. DOI:10.13464/j.scuxbyxb.2014.03.014.
- [25] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11 (9) : 597-610. DOI:10.1038/nrg2843.
- [26] 毛旖旎, 胡燕, 侯胜平, 等. 大鼠角膜缘新生血管微小 RNA 与血管内皮生长因子相关性分析 [J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39 (8) : 1090-1094. DOI:10.13406/j.cnkicyxb.000324.
- Mao YN, Hu Y, Hou SP, et al. Correlation between microRNA expression profiles and VEGF of corneal neovascularization in rats [J]. *J Chongqing Med Univer*, 2014, 39 (8) : 1090-1094. DOI:10.13406/j.cnkicyxb.000324.
- [27] Jamaluddin MS, Weakley SM, Zhang L, et al. miRNAs: roles and clinical applications in vascular disease [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2011, 11 (1) : 79-89. DOI:10.1586/erm.10.103.
- [28] Chan YC, Roy S, Khanna S, et al. Downregulation of endothelial microRNA-200b supports cutaneous wound angiogenesis by silencing GATA binding protein 2 and vascular endothelial growth factor receptor 2 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (6) : 1372-1382. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248583.
- [29] Biagi C, Conti V, Montanaro N, et al. Comparative safety profiles of intravitreal bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib: the analysis of the WHO database of adverse drug reactions [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70 (12) : 1505-1512. DOI: 10.1007/s00228-014-1755-1.
- [30] 王群, 黄一飞. 角膜新生血管治疗中以 VEGF/VEGFR 为靶点药物的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33 (12) : 1138-1143. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.018.
- Wang Q, Huang YF. Advances in anti-VEGF/VEGFR targeting drugs for corneal neovascularization [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33 (12) : 1138-1143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.018.
- [31] 戴虹, 卢颖毅. 影响抗 VEGF 药物治疗湿性 AMD 疗效的因素和对策 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (1) : 1-4. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.001.
- Dai H, Lu YY. Influence factors and strategies of anti-VEGF therapy for wet AMD [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (1) : 1-4. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.001.

(收稿日期:2015-12-11)

(本文编辑:刘艳 张宇)

读者·作者·编者

本刊对作者单位的著录要求

作者投稿时应著录作者单位,列于文题和作者姓名下方,如:“650032 昆明,云南省第一人民医院眼科(李×、王×);510630 广州,暨南大学附属第一医院眼科(刘×)”。院所名体现城市名者不必重复,例如“100005 北京市眼科研究所(张××)”。文稿中仅有 1 名作者或几名作者同属一个单位者,只标注邮政编码、城市、单位,不必标注姓名。作者中第一作者的工作单位变更时,则用括号注出,例如:“(陈×,现在××医院眼科)”。作者单位的英文译名放在英文文题及作者姓名的汉语拼音下方。

论文的作者单位应以论文中材料和临床资料的资源归属及完成研究和写作的单位作为作者单位,为了保护作者单位的知识产权,作者投稿后不得随意变更第一作者的署名单位名称。如有特殊情况需变更作者单位时作者须提供主要负责人的签名同意证明信并经原单位科研管理部门批准。多个研究单位共同参与研究时应分别以中文列出。

(本刊编辑部)