

## Alfibercept 在眼科的应用研究进展

陈曦 综述 解正高 审校

**【摘要】** Alfibercept 是一种新型抗血管内皮生长因子(VEGF)药物,它能与 VEGF-A 和 VEGF-B 的所有亚型以及胎盘生长因子(PIGF)相结合。目前 Alfibercept 已被玻璃体腔注射药治疗一些眼科疾病,如新生血管性年龄相关性黄斑变性(NAMD)、息肉状脉络膜血管病变(PCV)、视网膜中央静脉阻塞(CRVO)、糖尿病黄斑水肿(DME)、角膜新生血管及早产儿视网膜病变(ROP)等。本文将 Alfibercept 和其他抗 VEGF 药物比较,并就其在眼科疾病中的研究进展予以综述,最后提出了 Alfibercept 在眼科疾病的治疗中需要解决的问题和今后的研究方向。

**【关键词】** Alfibercept; 血管内皮生长因子; 玻璃体腔注射; 年龄相关性黄斑变性

**Current advance in the application of Alfibercept in ophthalmology** Chen Xi, Xie Zhenggao. Department of Ophthalmology, Northern Jiangsu People's Hospital, Department of Ophthalmology, Clinical Medical School of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China  
Corresponding author: Xie Zhenggao, Email: zgxie87@163.com

**【Abstract】** As the newest anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drug, alfibercept binds to all forms of VEGF-A, VEGF-B, and PIGF. So far, intravitreal injection of alfibercept has already been used to treat certain ophthalmological diseases, such as neovascular age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, central retinal vascular occlusion, diabetic macular edema, corneal neovascular, and retinopathy of prematurity. In this article, we contrasted alfibercept to the other anti-VEGF drugs, conducted a review of the recent research progress of alfibercept in ophthalmological diseases and introduced the questions which still need to be solved and the probably research direction of alfibercept in the future.

**【Key words】** Alfibercept; Vascular endothelial growth factor; Intravitreal injection; Age-related macular degeneration

Alfibercept 又称 VEGF trap, 是一种完全人源性的重组融合蛋白, 它能与 VEGF-A 和 VEGF-B 的所有亚型以及胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)相结合。Alfibercept 被认为是在目前所有抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物中具有最强 VEGF 亲和力的药物<sup>[1]</sup>。Alfibercept 于 2011 年 11 月 18 日被美国 FDA 批准用于玻璃体腔注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, NAMD)。作为 Trap 家族的一员, Alfibercept 具有捕捉、调控和阻断某些细胞因子的作用。Alfibercept 作为一种抗 VEGF 药物, 被用于治疗一些肿瘤, 同时也应用于眼部疾病的治疗。用于玻璃体腔注射的 Alfibercept 比静脉注射的 Alfibercept 具有更高的纯度, 且药物缓冲液也有所改良, 所以其用于玻璃体腔注射更加温和、舒适<sup>[2]</sup>。

### 1 Alfibercept 与其他抗 VEGF 药物比较的特点

VEGF 是一种参与新生血管形成的重要物质, 具有比组胺

更强的增强血管通透性和使得液体渗出的作用。VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 以及 PIGF。其中 VEGF-A 在正常眼脉管系统以及新生血管组织中表达最丰富<sup>[3]</sup>, 并且无论在生理还是病理状态下都在血管发生中起关键调节作用<sup>[4]</sup>。目前许多研究显示 VEGF 在多种眼部疾病的发生和发展中起重要作用, 抗 VEGF 药物的出现为这些疾病的治疗书写了新的篇章。VEGF-A 包括 VEGF<sub>121</sub>、VEGF<sub>145</sub>、VEGF<sub>165</sub>、VEGF<sub>183</sub>、VEGF<sub>189</sub> 及 VEGF<sub>206</sub> 6 种亚型<sup>[4]</sup>, 其中 VEGF<sub>165</sub> 是 VEGF-A 中较常见且重要的亚型。Pegaptanib 是最早被美国 FDA 批准用于治疗 NAMD 的药物, 其能特异性地结合 VEGF<sub>165</sub>。Bevacizumab 是一种能和全部 VEGF-A 亚型结合的全长单克隆抗体, 目前仅被 FDA 批准用于结肠癌的治疗。Ranibizumab 是合成 Bevacizumab 的同一抗体所产生的 Fab 片段, 它与 VEGF-A 的亲合力更强, 并于 2006 年被 FDA 批准用于玻璃体腔注射治疗 NAMD<sup>[1]</sup>。与 Ranibizumab 和 Bevacizumab 不同, Alfibercept 能够与 VEGF-A 和 VEGF-B 的所有亚型以及 PIGF 相结合; 此外, 它与 VEGF 的亲合力 Kd 值为 0.5 pmol/L, 即使在低浓度时也拥有比 Ranibizumab 和 Bevacizumab 与 VEGF 更强的结合力<sup>[5-6]</sup>。Alfibercept 的相对分子质量为 115 000, 介

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.020

作者单位: 225001 扬州大学临床医学院眼科 苏北人民医院眼科  
通信作者: 解正高, Email: zgxie87@163.com

于 Bevacizumab (148 000) 和 Ranibizumab (48 000) 之间。其玻璃体腔内半衰期约为 7.1 d, 临床作用时间可达 2.5 个月<sup>[7]</sup>。这些特点使得 Afibercept 有更长的活性作用时间及延长给药时间间隔<sup>[5,7]</sup>。有研究显示, 玻璃体腔注射 Afibercept 后 79 d, 其与 VEGF 的亲合力和注射后 30 d 时相同<sup>[1]</sup>。全身大剂量使用 Afibercept 的不良反映主要是高血压及蛋白尿; 而玻璃体腔注射 Afibercept 的不良反映较少, 包括结膜充血、刺激性眼痛、玻璃体混浊、视网膜色素上皮撕裂等<sup>[1,8]</sup>。Ammar 等<sup>[9]</sup>将体外的多种原代培养眼细胞(包括小梁网细胞、成纤维细胞及视网膜色素上皮细胞)与不同浓度的 Afibercept(最高浓度为 1 mg/mL)共同孵育, 24 h 后评估细胞活力并进行细胞计数, 结果显示 Afibercept 对人眼细胞并无毒性作用。另外一项体外细胞学研究表明 Afibercept 对鼠神经节细胞、人视网膜色素上皮细胞及鼠光感受器细胞 3 种视网膜细胞均无任何毒性作用<sup>[10]</sup>。Afibercept 的价格较 Ranibizumab 低, 且给药间隔较 Ranibizumab 长, 具有较高的性价比<sup>[2]</sup>。

## 2 Afibercept 在眼科疾病中的研究进展

### 2.1 NAMD

NAMD 又称湿性 AMD, 是导致中老年人(年龄大于 40 岁)视力丧失的首要原因之一<sup>[2]</sup>。它的特点是从脉络膜血管中长出新生的异常血管, 并且能够长入视网膜色素上皮层下及视网膜层间。这些新生血管的出血和渗漏可导致视力的永久性丧失<sup>[11]</sup>。尽管新生血管生长的原因并未明确, 但 VEGF 已被证实其在发生和发展过程中起重要作用<sup>[2,12]</sup>。此外, 其他因子如 PIGF 也在动物实验中证实有助于新生血管的形成<sup>[2]</sup>。目前 NAMD 较常用的治疗方法是玻璃体腔注射抗 VEGF 药物, 如 Ranibizumab 和 Bevacizumab, 但是存在重复给药的问题。Afibercept 能够有效结合 PIGF, 并能延长给药间隔<sup>[5,13]</sup>。

Lanzetta 等<sup>[14]</sup>回顾性分析 2008 年以来各种抗 VEGF 药物治疗 NAMD 的文献, 通过比较玻璃体腔注射 Afibercept 2.0 mg/2 个月, Ranibizumab 0.5 mg/月, Bevacizumab 1.25 mg/月, Ranibizumab 0.5 mg/3 个月, Bevacizumab 1.25 mg/3 个月等多种给药方案, 得出了以下结论: (1) 每月注射 Ranibizumab 或 Bevacizumab 对 NAMD 视力和解剖形态上的改善优于每 3 个月的给药时间, 即频繁给药治疗效果较好; (2) 相比 Ranibizumab, 注射 Bevacizumab 存在更多的严重全身不良反应, 这与给药时间间隔并无明显关联; (3) 每 2 个月注射 Afibercept 与每月注射 Ranibizumab 比较, 给药后 13 个月 2 个组的视力、解剖形态学表现和安全性均无明显差异, 但是 Afibercept 给药频次明显少于 Ranibizumab。其他研究及综述也得出了 Afibercept 的疗效并不优于 Ranibizumab, 但是可减少注射次数<sup>[7,15-17]</sup>, 该结果仍需要时间更长的研究以及更多给药方案进行验证。另一项研究显示, 通过玻璃体腔注射 Afibercept 治疗 NAMD, 即使剂量高达 4.00 mg 依然具有较好的安全性, 且对视力的提高及黄斑区视网膜形态学的改善均明显优于 0.15 mg 注射剂量<sup>[18]</sup>。此外, 多项研究认为对于 Ranibizumab 和/或 Bevacizumab 重复多次玻璃体腔注射后仍然存在顽固性、持续性视网膜下积液的 NAMD 患

者, Afibercept 可以显著改善其解剖形态, 但其是否能够提高患者视力尚有争议<sup>[19-21]</sup>。对于短期的视网膜下积液, 通过玻璃体腔注射 Afibercept 使得渗出液吸收后视网膜功能恢复, 视力能够恢复或改善; 而对于长期的顽固性视网膜下积液, 视网膜功能已遭受不可逆性损伤, 此时 Afibercept 尽管能有效改善视网膜形态, 但视力已不可恢复。

综上所述, Afibercept 对于 NAMD 的治疗较其他抗 VEGF 药物的优点主要体现在: 可以在保证疗效的基础上延长玻璃体腔注射间隔, 从而减少注射次数; 此外, 它对注射 Ranibizumab 和 Bevacizumab 后无效的持续视网膜下积液的 NAMD 患者有较好的疗效。

### 2.2 息肉状脉络膜血管病变

息肉状脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 的典型特征是有异常分支的脉络膜血管网和末梢血管息肉状扩张灶, 多数学者认为 PCV 是一种新生血管病变, 眼底镜下其表现常与 NAMD 相似, 可通过吲哚菁绿血管造影术及光学相干断层扫描等检查鉴别。现治疗 PCV 的方法主要有光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)、抗 VEGF 药物玻璃体腔注射及联合治疗<sup>[22]</sup>。有研究表明, 尽管 PDT 对 PCV 有效, 但可能引起 VEGF 表达上调<sup>[23]</sup>, 故联合抗 VEGF 药物注射能提高 PDT 的疗效。对于 Ranibizumab 产生快速耐药性的患者, 改为注射 Afibercept, 疗效优于 Bevacizumab<sup>[24]</sup>。出现快速耐药性的原因可能是机体产生了抗 Ranibizumab 抗体, 或是该患者对 VEGF-A 通路并不敏感; 如果是前种原因, 通过改变药物的分子结构, 即更换为 Bevacizumab 或 Afibercept 后均有效, 如果是后者, Afibercept 能够与 VEGF-A 和 VEGF-B 的所有亚型以及 PIGF 相结合使其依然有效。该研究仅包括 10 例患者 (10 眼), 且观察时间仅至注药后 3 个月<sup>[24]</sup>。由于治疗 PCV 的抗 VEGF 药物主要是 Ranibizumab 和 Bevacizumab, Afibercept 作为一种新药, 目前尚缺乏其对 PCV 疗效的文献。Afibercept 治疗 PCV 仍然需要大样本、长时间的深入研究。

### 2.3 视网膜中央静脉阻塞

视网膜中央静脉阻塞 (central ocular vein occlusion, CRVO) 是一种发病率仅次于糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的常见视网膜血管疾病, 可因继发性黄斑水肿、视网膜新生血管形成、玻璃体出血及新生血管性青光眼等并发症, 导致视力下降甚至丧失。目前常用治疗 CRVO 的方法有眼底激光、玻璃体腔注射抗 VEGF 药物或激素、手术等<sup>[25]</sup>。尽管 CRVO 治疗方法繁多, 但疗效欠佳。Afibercept 于 2012 年 9 月被批准用于治疗 CRVO 继发性黄斑水肿。6 个月的 COPERNICUS 试验和 GALILEO 试验表明, 每月玻璃体腔注射 Afibercept 2 mg 能够显著提高 CRVO 继发性黄斑水肿患者的最佳矫正视力 (分别能够使得约 56% 和 60% 的患者视力提高 15 个字母以上), 并且能够有效减少中心视网膜厚度, 而其安全性和其他抗 VEGF 药物相似<sup>[26]</sup>。但是有学者认为 Afibercept 并没有体现出明显的优越性<sup>[25]</sup>。未来关于 Afibercept 对于 CRVO 性黄斑水肿的研究应当着重比较其相对于其他抗 VEGF 药物的优越性, 如疗效是否提高、给药间隔是否延长、对其他抗 VEGF 药物

或者激光治疗后无效的患眼是否有效等。

#### 2.4 糖尿病性黄斑水肿

DR 是主要的致盲疾病,其中糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 作为 DR 的常见并发症,严重危害患者视力<sup>[27]</sup>。目前治疗 DME 方法主要包括眼底激光光凝和玻璃体腔注射抗 VEGF 药物或激素等。尽管眼底激光光凝是治疗 DME 的标准疗法,但是并没有显著提高患者视力的作用<sup>[28]</sup>。而抗 VEGF 药物具有提高视力的效果,使其成为现今治疗 DME 的另一选择,但是存在药物重复注射的问题<sup>[29-30]</sup>。DA VINCI II 期临床试验将所有患者被分为以下 5 组:Alfibercept 0.5 mg/月, Alfibercept 2 mg/月, Alfibercept 2 mg/月连续 3 个月后改 2 mg/2 月, Alfibercept 2 mg/月连续 3 个月后改按需注射,以及黄斑区激光光凝作为对照。其中所有 Alfibercept 注射组患者均接受了眼底扇形激光光凝,而黄斑区激光光凝组患者均接受了安慰剂注射。治疗后 6 个月 Alfibercept 组患者平均最佳矫正视力相比黄斑激光治疗组均有显著的提高,视网膜中心厚度明显减少;治疗后 13 个月, Alfibercept 组患者视力仍有提高,而黄斑激光治疗组的患者的视力却下降了约 1.3 个字母<sup>[27]</sup>。玻璃体腔注射 Alfibercept 导致的不良反应较少见,与其他抗 VEGF 药物相似<sup>[31-32]</sup>。有研究显示对 DME 患者进行单次玻璃体腔注射 4 mg Alfibercept 后患者有较好的耐受性,未见明显相关毒性反应<sup>[33]</sup>。对玻璃体腔注射 Ranibizumab 或 Bevacizumab 药物反应迟钝的 DME 患者,通过注射 Alfibercept 可获得视网膜中心厚度减少及视力提高<sup>[34]</sup>。综上所述, Alfibercept 治疗 DME 有效且安全<sup>[35]</sup>。

#### 2.5 角膜新生血管

在正常情况下,角膜作为一种透明的无血管的结缔组织,具有物理屏障以及折射光线的作用。角膜新生血管会阻挡光线,影响视力、影响穿透性角膜移植的预后、导致炎症反应、形成角膜瘢痕和角膜水肿等多种危害。研究表明,当角膜发生损伤或炎症等病理损伤时,VEGF 的表达上调并且促进角膜新生血管形成;而当使用抗 VEGF 药物后,角膜新生血管形成受到抑制。无论是动物实验还是临床试验均证实了抗 VEGF 药物对角膜新生血管形成具有较好的抑制作用<sup>[1]</sup>。目前已有实验显示 Alfibercept 能够抑制损伤和重组牛碱性成纤维细胞生长因子导致的角膜新生血管形成,此外,一项动物实验显示 Alfibercept 还能提高小鼠角膜移植的成功率<sup>[1]</sup>。鉴于目前研究 Alfibercept 对角膜新生血管的文献数目有限,其对角膜新生血管的作用有待进一步的研究。

#### 2.6 早产儿视网膜病变

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是一种常见的导致儿童失明的原因。由于早产儿周边视网膜无血管,导致视网膜不完全血管化。氧化应激是 ROP 产生的主要原因,其中高氧环境诱导的氧化应激为较常见的情况。现有的治疗方法主要是通过激光及冷凝等方法来凝固周边无血管的视网膜。Lutty 等<sup>[36]</sup>通过将新生犬暴露在纯氧环境中制造了犬 ROP 模型,其后对其进行玻璃体腔注射不同浓度的 Alfibercept,结果显示 Alfibercept 能够有效抑制新生血管形成,但是高浓度

Alfibercept 同时抑制了视网膜正常血管的发育,低浓度 Alfibercept 则在不影响视网膜正常血管形成的基础上减少新生血管的作用,这一研究为 ROP 的治疗指明了新的方向。

### 3 结论

Alfibercept 是一种新型抗 VEGF 药物,相比其他抗 VEGF 药物,其具有以下特点:(1)能与 VEGF-A 和 VEGF-B 的所有亚型以及 PIGF 相结合。(2)与 VEGF 有更强的亲和力。(3)半衰期较长,具有更长的给药间隔时间。(4)用于玻璃体腔注射安全性高。(5)对于许多眼科疾病,如 NAMD、PCV、CRVO 性黄斑水肿、DME、角膜新生血管以及 ROP 均有较好的疗效。Alfibercept 相比其他抗 VEGF 药物具有较高的性价比,使其成为令眼科医师期待的药物。作为一种新药,关于 Alfibercept 的研究远比不上 Ranibizumab 和 Bevacizumab 等其他抗 VEGF 药物,所以未来需要更多 Alfibercept 对眼部疾病作用效果、安全性、给药方案或联合其他治疗方法的深入研究,并且需要进一步比较 Alfibercept 对 CRVO 性黄斑水肿及 DME 等常见疾病相较于其他抗 VEGF 药物的优缺点,探讨其作为新型抗 VEGF 药物的优势。

### 参考文献

- [1] 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.survophthal.2012.01.007.
- [2] Ohr M, Kaiser PK. Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2012, 3(4): 153-161. doi:10.1177/2040622312446007.
- [3] Sophie R, Akhtar A, Sepah YJ, et al. Aflibercept: a Potent Vascular Endothelial Growth Factor Antagonist for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Other Retinal Vascular Diseases [J/OL]. *Biol Ther*, 2012, 2: 3 [2015-04-18]. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873045/#\\_ffn\\_sectitle](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873045/#_ffn_sectitle). doi:10.1007/s13554-012-0003-4.
- [4] Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(1): 77-88. doi:10.1016/j.mayocp.2011.10.001.
- [5] Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(5): 667-668. doi:10.1136/bjo.2007.134874.
- [6] Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(2): 171-185. doi:10.1007/s10456-011-9249-6.
- [7] Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, et al. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 711-722. doi:10.2147/DDDT.S40215.
- [8] Saito M, Kano M, Itagaki K, et al. Retinal pigment epithelium tear after intravitreal aflibercept injection [J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 7: 1287-1289. doi:10.2147/OPHT.S47735.
- [9] Ammar DA, Mandava N, Kahook MY. The effects of aflibercept on the viability and metabolism of ocular cells in vitro [J]. *Retina*, 2013, 33(5): 1056-1061. doi:10.1097/IAE.0b013e31827b646d.
- [10] Schnichels S, Hagemann U, Januschowski K, et al. Comparative toxicity and proliferation testing of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab on different ocular cells [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(7): 917-923. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303130.
- [11] Khandhadia S, Cherry J, Lotery AJ. Age-related macular degeneration [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 724: 15-36. doi:10.1007/978-1-4614-0653-2\_2.

- [12] Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies [J]. *Surv Ophthalmol*, 2003, 48(3): 257-293.
- [13] 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.
- [14] Lanzetta P, Mitchell P, Wolf S, et al. Different antivascular endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration; a literature review [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(12): 1497-1507. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303394.
- [15] Scott AW, Bressler SB. Long-term follow-up of vascular endothelial growth factor inhibitor therapy for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013, 24(3): 190-196. doi: 10.1097/ICU.0b013e32835fefee.
- [16] Thomas M, Mousa SS, Mousa SA. Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 7: 495-501. doi:10.2147/OPTH.S29974.
- [17] Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1): 193-1201. doi:10.1016/j.ophtha.
- [18] Nguyen QD, Campochiaro PA, Shah SM, et al. Evaluation of very high- and very low-dose intravitreal aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(6): 581-588. doi:10.1089/jop.2011.0261.
- [19] Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab and/or bevacizumab [J]. *Retina*, 2013, 33(8): 1605-1612. doi:10.1097/IAE.0b013e32828e8551.
- [20] 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/OPTH.S33372.
- [21] Cho H, Shah CP, Weber M, et al. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(8): 1032-1035. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303344.
- [22] McCleary CD, Guier CP, Dunbar MT. Polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Optometry*, 2004, 75(12): 756-770.
- [23] Lally DR, Gerstenblith AT, Regillo CD. Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012, 23(3): 182-188. doi: 10.1097/ICU.0b013e328352411c.
- [24] Miura M, Iwasaki T, Goto H. Intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy after developing ranibizumab tachyphylaxis [J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 7: 1591-1595. doi:10.2147/OPTH.S50634.
- [25] Hahn P, Fekrat S. Aflibercept for central retinal vein occlusion: an ongoing revolution or are we spinning in place? [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(3): 415-417. doi:10.1016/j.ajo.2012.10.015.
- [26] Evoy KE, Abel SR. Aflibercept: newly approved for the treatment of macular edema following central retinal vein occlusion [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(6): 819-827. doi:10.1345/aph.1R705.
- [27] Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, et al. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management [J]. *Can J Ophthalmol*, 2013, 48(1): 22-30. doi: 10.1016/j.cjco.2012.11.012.
- [28] Bandello F, Berchicci L, La Spina C, et al. Evidence for anti-VEGF treatment of diabetic macular edema [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 48(Suppl 1): 16-20. doi:10.1159/000339843.
- [29] Ford JA, Lois N, Royle P, et al. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis [J/OL]. *BMJ Open*, 2013, 3(3): e002269 [2015-04-13]. <http://bmjopen.bmj.com/content/3/3/e002269.long>. doi:002210.001136/bmjopen-002012-002269.
- [30] Stewart MW. Critical appraisal of ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema [J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 7: 1257-1267. doi:10.2147/OPTH.S36443.
- [31] Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(9): 1819-1826. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.018.
- [32] Parravano M, Menchini F, Virgili G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (4): CD007419 [2015-04-23]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007419.pub2/abstract>; jsessionid = EA1B817B608D67C485FBDDEE214A0B1F.f02t03. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub2.
- [33] Do DV, Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema [J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(2): 144-149. doi:10.1136/bjo.2008.138271.
- [34] Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab [J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 1715-1718. doi:10.2147/OPTH.S81523.
- [35] Chang AA, Hong T, Ewe SY, et al. The role of aflibercept in the management of diabetic macular edema [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4389-4396. doi:10.2147/DDDT.S62778.
- [36] Luttly GA, McLeod DS, Bhutto I, et al. Effect of VEGF trap on normal retinal vascular development and oxygen-induced retinopathy in the dog [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7): 4039-4047. doi:10.1167/iovs.10-6798.

(收稿日期:2015-07-03)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)

读者·作者·编者

## 本刊对一稿两投的处理

作者投稿请勿一稿两投或一稿多投。本刊编辑部发现一稿两投并经证实后,稿件将不予审理并对作者进行告知。如果发现一稿两用,本刊将做出如下处理:(1)在本刊杂志及网站上刊登撤销该论文及该文系重复发表的声明,并在中华医学会系列杂志上通报。(2)向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。(3)2年内拒绝发表其作为第一作者或通信作者的任何来稿。

文章未在公开发表物上发表者,以不同文字分别投往国外期刊和国内期刊以供不同受众者阅读者不属于一稿两投的行为,但本刊严格遵照国际医学期刊编辑委员会《国际生物医学期刊投稿统一要求》([http://www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html)),属于以不同语言文字二次发表者,请作者在首次接受稿件的期刊发表后1周再另行投稿,并请提供首次发表期刊同意以不同语言发表的同意函。

(本刊编辑部)