

## 角膜新生血管治疗中以 VEGF/VEGFR 为靶点药物的研究进展

王群 综述 黄一飞 审校

**【摘要】** 角膜是眼屈光间质的重要组成部分,具有透明性、无血管性。透明角膜对维持眼视光功能十分重要。角膜的无血管状态是以低水平的血管生成因子和高水平的抗血管生成因子为基础。在病理情况下,角膜血管生成因子和抑制因子的平衡被打破,从而产生病理性角膜新生血管(corneal neovascularization, CNV)。血管内皮生长因子(VEGF)是目前已知促新生血管生成最主要的生长因子之一。近年来,VEGF 和其受体的靶向抑制药物的有效性及安全性已经在部分新生血管性眼病如年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、新生血管性青光眼、早产儿视网膜病变和 CNV 中得以证实。本文就 CNV 的抗 VEGF 及其受体靶向治疗药物的研究进展加以综述。

**【关键词】** 角膜新生血管; 血管内皮生长因子; 血管内皮生长因子受体; 靶向药物

**Advances in anti-VEGF/VEGFR targeting drugs for corneal neovascularization** Wang Qun, Huang Yifei.  
Department of Ophthalmology, The General Hospital of Chinese People's Armed Police, Medical School of PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: Huang Yifei, Email: huangyf301@gmail.com

**【Abstract】** Cornea is an important part of the refractive media. Healthy cornea is clear and avascular. Corneal avascularity is necessary for the preservation of optimal vision and is maintained by a balance between angiogenic and antiangiogenic factors. In a variety of pathologic conditions, the balance between angiogenic and antiangiogenic factors may be tipped towards angiogenic molecules, leading to corneal neovascularization (CNV). Recent research showed that vascular endothelial growth factor (VEGF) is an important factor responsible for CNV. Over the past several years, the safety and efficacy of several new agents targeting VEGF or VEGF receptor (VEGFR) have been verified in many ocular neovascularization diseases such as age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, retinopathy of prematurity and CNV. These agents not only have revolutionized the therapy of ocular neovascularized disease but also have great potential for other blinding conditions such as CNV. These agents have great potential for the treatment of CNV. This article reviewed the most promising anti-VEGF/VEGFR therapies.

**【Key words】** Corneal neovascularization; Vascular endothelial growth factor; Vascular endothelial growth factor receptor; Targeting drug

正常的角膜是透明的、无血管的组织。在各种致病因素,如严重的化学烧伤、炎症、感染、变性的作用下,新生毛细血管自角膜缘血管网长出,逐渐侵入透明角膜,形成角膜新生血管(corneal neovascularization, CNV),使角膜失去正常的透明性,导致视力减退甚至致盲。CNV 还是造成角膜免疫赦免机制破坏的主要因素,是角膜移植术后发生免疫排斥反应的常见高危因素<sup>[1-2]</sup>。如何减少 CNV 是目前角膜病以及角膜移植排斥的研究热点。目前关于减少 CNV 的研究有以下几方面:

### 1 血管生成相关因子

随着对血管新生的深入了解,各种血管生成因子成为目前的研究焦点,也为新生血管的治疗提供了新的选择。角膜的无血管状态是以低水平的促血管生成因子和高水平的抗血管生成因子为基础,是维持角膜透明和作为重要屈光间质的重要因素。血管生成因子包括:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子- $\beta_1$ 、白细胞介素,基质金属蛋白酶、肿瘤坏死因子、血管生成素、细胞间黏附因子-1 和环氧化酶-2 等。抗血管生成因子包括:可溶性 VEGF receptor 2, VEGFR2), 色素上皮衍生因子、金属蛋白酶组织抑制因子、血管抑素、内皮抑素和催乳素等<sup>[3-4]</sup>。当促血管生成因子和抗血管生成因子之间的平衡被打破,并倾向于促血管生成因子,角膜的无血管状态便会发生改变,新生

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.018

基金项目:国家自然科学基金项目(81271052、31271059);国家重点基础研究发展计划资助项目(2013CB967001)

作者单位:100853 北京,中国人民武装警察部队总医院眼科;解放军医学院

通讯作者:黄一飞, Email: huangyf301@gmail.com

血管从角膜缘血管网处长出。

VEGF 是目前已知促新生血管生成最主要的生长因子之一,具有促进血管内皮细胞迁移、增生和血管形成,改变细胞外基质,提高血管通透性等作用。VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F 和胎盘生长因子(placenta growth factor, PLGF)<sup>[5]</sup>。在 VEGF 家族中,VEGF-A 的研究最多且作用最强大,是目前研究发现在血管新生过程中起主要作用的因子;VEGF-B 主要表达在正常的心肌、骨骼肌和膈肌等组织,主要促进血管内皮细胞增生;VEGF-C 和 VEGF-D 有协同作用,主要促进淋巴管上皮细胞的增生,诱导淋巴管的生成和扩张,与肿瘤的淋巴管形成密切相关,其可能在血管新生过程中也发挥着重要作用,但至今并不十分明确;VEGF-E 是由羊口疮病毒染色体组分离得到,具有刺激血管内皮细胞增生、迁移和增强血管通透性的作用,和 VEGF<sub>165</sub> 的生物学效应相似;PLGF 仅表达于胎盘细胞,主要促进胎盘血管形成并调节胎盘滋养层细胞的功能。由于基因转录时对外显子和内显子拼接的不同,VEGF-A 可形成了多种异构体,分别为 VEGF<sub>206</sub>、VEGF<sub>189</sub>、VEGF<sub>165</sub>、VEGF<sub>145</sub> 和 VEGF<sub>121</sub>,分别含有 206、189、165、145 和 121 个氨基酸。VEGF<sub>165</sub> 为主要的异构体,具有肝素结合位点,既可分泌到细胞外液也可结合到细胞表面或细胞外基质,同时含量较其他异构体多,分裂原性也较强,在新生血管生成过程中占主导地位<sup>[6]</sup>。以上 5 种异构体构成的同源二聚体蛋白被称为 VEGF-A。VEGF 通过 VEGFR 介导下游信号转导来发挥生物学作用,目前已发现的 VEGFR 有:VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(Flk-1/KDR)、VEGFR-3(Flt-4)、神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP-1)和神经纤毛蛋白-2(neuropilin-2, NRP-2)。其中 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 属于酪氨酸激酶受体超家族。

## 2 CNV 治疗现状

目前治疗 CNV 的方法有很多,药物治疗方法有激素类药物、非甾体类抗炎药、环孢素 A 和沙立度胺,手术治疗方法有结膜移植、角膜缘干细胞移植、羊膜移植及物理疗法如光动力疗法、激光光凝和细针电凝法等,但这些方法疗效不理想且还可能导致并发症<sup>[7-10]</sup>。临床试验和动物实验证实,炎症和血管化的角膜中 VEGF 表达明显增加<sup>[11-12]</sup>;通过前房注射重组腺病毒介导 VEGF 反义 RNA 不仅特异性下调 VEGF 的表达,而且抑制了角膜化学烧伤初始阶段的炎症反应,二者协同减少化学烧伤诱导的大鼠 CNV 的形成<sup>[13]</sup>;用抗 VEGF 抗体滴眼液来中和 VEGF 可有效抑制角膜移植术后 CNV 的生长并且可抑制植片内炎性细胞的浸润,延长鼠同种异体高危角膜移植模型中角膜植片的存活时间<sup>[14]</sup>。皮下注射 VEGF TrapR1R2 来中和 VEGF 也可以有效抑制角膜移植术后新生血管和新生淋巴管的生长,并延长角膜植片的存活时间<sup>[15]</sup>。

目前抗新生血管治疗大多着眼于干扰 VEGF 通路,其中研究最多的抗血管生成因子靶向药物大多数是以 VEGF 及其相应的酪氨酸激酶受体作为靶点设计而成,主要包括:(1)单克隆抗体,如贝伐单抗(bevacizumab)和兰尼单抗(ranibizumab);

(2)核酸适体,如哌加他尼(pegaptanib);(3)可溶性 VEGF 受体,如阿柏西普(afibercept, EYLEA);(4)酪氨酸激酶受体抑制剂,如索拉菲尼(sorafenib, Nexavar)和舒尼替尼(sunitinib, Sutent)等。下面就以上药物进行详细叙述。

### 2.1 单克隆抗体

**2.1.1 贝伐单抗** 商品名 Avastin,是由 Genentech 公司开发,于 2004 年获得美国 FDA 批准,主要用于治疗晚期结直肠癌。该药物是一种全长的重组人单克隆抗体,包含了 93% 的人源 IgG 片段和 7% 的鼠源结构。该药与 VEGF 有 2 个结合位点,能结合并阻断所有 VEGF-A 异构体(包括 VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>145</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>189</sub> 和 VEGF<sub>206</sub>),抑制内源性 VEGF 的生物活性,从而抑制新生血管的生成<sup>[16]</sup>。已有许多研究证明贝伐单抗可以通过有效促使新生血管萎缩来治疗眼部新生血管性疾病,如渗出性年龄相关性黄斑变性<sup>[17]</sup>、其他疾病伴发的脉络膜新生血管<sup>[18-19]</sup>、新生血管性青光眼<sup>[20]</sup>、增生性糖尿病视网膜病变<sup>[21]</sup>、早产儿视网膜病变<sup>[22]</sup>、黄斑水肿<sup>[23]</sup> 和 CNV<sup>[24-26]</sup> 等疾病。

**2.1.1.1 角膜通透性及给药方式** 贝伐单抗治疗 CNV 的方式有:局部点眼、结膜下注射、基质内注射、前房内注射以及眼内注射。大部分动物实验采用的是局部点眼或结膜下注射。

**局部点眼:**一般认为局部点眼的药物需具备穿透角膜上皮层的能力才会发挥作用,而相对分子质量为 149 000 的贝伐单抗无法穿透角膜上皮层。Dastjerdi 等<sup>[27]</sup> 研究发现,在贝伐单抗点眼后 7 d 健康小鼠角膜上皮层中几乎无法检测到贝伐单抗,而在伴有新生血管的角膜基质中可检测到贝伐单抗。在 CNV 或炎症存在时,贝伐单抗点眼能够穿透角膜上皮屏障并进入前房<sup>[27-28]</sup>,这也是许多实验用贝伐单抗点眼可有效治疗 CNV 的原因。尽管贝伐单抗可穿透伴有 CNV 的角膜上皮层,但是泪液的清除作用也会影响药物的吸收。

**结膜下注射:**Dastjerdi 等<sup>[27]</sup> 研究证实,在角膜健康的情况下,结膜下注射的贝伐单抗可轻易渗透角膜基质层并进入前房,相比局部点眼,结膜下注射贝伐单抗能更好地发挥作用。在小鼠高危角膜移植模型中,结膜下注射贝伐单抗与局部点眼途径相比,更能显著缩小角膜新生血管的面积和血管的直径,并且获得了更长的角膜移植片存活时间<sup>[29]</sup>。就成本而言,结膜下注射贝伐单抗比局部点眼有更好的效益<sup>[30]</sup>。但多次结膜下注射可导致结膜或巩膜局灶性坏死和上皮层变薄的风险。

**角膜基质内注射:**角膜基质内注射不仅可将 CNV 更好的暴露在药物里,而且可以保证药物治疗浓度不必考虑局部点眼的角膜穿透性和结膜下注射的吸收率<sup>[31]</sup>。Hashemian 等<sup>[32]</sup> 采用角膜深基质内注射治疗不同病因导致的 CNV,相比结膜下注射或是联合疗法,其有效作用时间更长,需要注射次数更少。

**眼内注射:**Dratviman-Storobinsky 等<sup>[33]</sup> 的研究发现眼内注射(玻璃体腔注射或前房注射)贝伐单抗的抗 CNV 效果优于结膜下注射。但是眼内注射的风险和并发症远高于局部结膜下注射,这也是多数研究仍采用安全性更高的局部应用的原因。

**2.1.1.2 治疗 CNV 的有效药物浓度** 贝伐单抗局部点眼多采用浓度 5 ~ 25 mg/ml,2 ~ 5 次/d;结膜下注射多采用 1.25 mg/0.05 ml 到 5.0 mg/0.2 ml,必要时每月重复注射 1 次<sup>[24,34-36]</sup>;角

膜基质内注射则采用质量浓度 2.5 mg/0.2 ml, 每月 1 次, 连续注射 2~3 次<sup>[37-39]</sup>。贝伐单抗的疗效与剂量呈正相关, 贝伐单抗的有效作用时间较短, 要达到最佳疗效不仅要适度增加贝伐单抗的浓度还要增加注射频次, 或者联合其他药物<sup>[40-41]</sup>。

**2.1.1.3 药效差异性** Awadein<sup>[42]</sup> 和 You 等<sup>[43]</sup> 的临床病例报道均表明, 小血管或者血管少的 CNV 患者应用贝伐单抗后新生血管的萎缩尤为显著, 但作用时间短暂。推测产生这种现象的原因可能是新生时间短的血管较已稳定形成的新生血管分泌更多的 VEGF, 已稳定的新生血管对于 VEGF-A 的依赖性要小于新生时间短的血管。另外促血管生成因子的浓度、上皮的屏障功能、CNV 的病因学差异以及除了贝伐单抗能阻断的 VEGF 外的促血管生成因子的作用都可能影响抗 VEGF 治疗的有效性。

**2.1.1.4 安全性** Yoeruek 等<sup>[44]</sup> 的研究结果表明低于 5.0 mg/ml 的贝伐单抗对于培养的人角膜成纤维细胞和角膜内皮细胞没有毒性作用, 而 Kim 等<sup>[45]</sup> 的研究发现 2 mg/ml 的贝伐单抗对人角膜成纤维细胞有毒性作用, 更高浓度的贝伐单抗可引起胞质的减少并抑制角膜成纤维细胞的增生。也有研究发现高浓度贝伐单抗使离体角膜上皮细胞和成纤维细胞的增生延迟; 1.0、1.5、2.5 和 5.0 mg/ml 的贝伐单抗局部点眼均能延迟兔角膜上皮的修复, 抑制整合素的表达<sup>[46]</sup>。但是对于贝伐单抗是否延迟或抑制角膜上皮损伤愈合甚至导致基质层变薄仍存在争议<sup>[47]</sup>, 部分研究报道治疗后角膜厚度增加, 原因可能是贝伐单抗通过抑制 VEGF 来刺激巨噬细胞释放细胞因子, 对角膜重塑产生影响<sup>[48-49]</sup>。

**2.1.1.5 临床适应证** 目前临床研究中贝伐单抗治疗角膜病的应用多为病例报道和回顾性干预性病例系列研究。贝伐单抗已用于治疗感染性角膜炎如疱疹性角膜炎、角膜感染后遗留的角膜瘢痕和角膜溃疡; 免疫性疾病如移植物抗宿主病、Steven-Johnson 综合征、边缘角膜变性、Terrien 角膜溃疡; 外伤性角膜病如角膜化学烧伤等<sup>[24,34,43]</sup>。多数研究报道局部应用贝伐单抗后角膜新生血管面积或密度减少, 仅有 Mackenzie 等<sup>[25]</sup> 和 Bahar 等<sup>[50]</sup> 分别应用贝伐单抗治疗圆锥角膜穿透性移植术后的新生血管和复发性翼状胬肉时无明显疗效, 认为翼状胬肉的形成分子机制复杂, 贝伐单抗仅影响 VEGF 通路, 所以没有明显疗效。

目前多数关于贝伐单抗的报道都是小样本和非对照的研究, 贝伐单抗的疗效、剂量、最佳治疗频次和安全性仍需大样本量的对照研究来确定。

**2.1.2 兰尼单抗** 商品名 Lucentis, 由 Genentech 公司开发, 2006 年经美国 FDA 批准应用于眼科临床。它是由人工改良鼠多克隆的抗重组的全长 VEGF 抗体, 即由贝伐单抗衍生而来, 是贝伐单抗抗 VEGF 作用的活性片段, 由可降低免疫原性的非结合性人源化片段以及鼠高亲和力和抗原决定簇 2 个部分组成, 又称 rhuFab, 其相对分子质量为 48 000。兰尼单抗能与 VEGF 的所有异构体结合, 阻止 VEGF 与血管内皮细胞表面的 VEGFR1 和 VEGFR2 结合, 从而抑制内皮细胞的增生, 血管的渗漏和新生血管的生成。结膜下注射 1 mg 兰尼单抗可以有效

抑制碱烧伤诱导的大鼠 CNV 和新生淋巴管的生长, 0.5 mg 兰尼单抗结膜下注射也可有效抑制化学烧伤诱导的大鼠 CNV 的生长及成纤维细胞的活动, 但其对于炎症反应无明显的抑制作用<sup>[51-52]</sup>。Finger 等<sup>[53]</sup> 用兰尼单抗治疗难治性结膜鳞状细胞癌, 发现部分患者新生血管消退, 肿瘤体积缩小; 兰尼单抗多次注射, 患者耐受性良好, 未发现全身或局部不良反应。兰尼单抗也用于治疗其他类型角结膜病, 但疗效不确定<sup>[54]</sup>。用于治疗 CNV 的兰尼单抗多为 0.5~1.0 mg, 浓度多为 5~10 mg/ml<sup>[51-54]</sup>。Kim 等<sup>[45]</sup> 研究发现 0.5 mg/ml 的兰尼单抗对人角膜成纤维细胞未发现毒性作用。Benítez-Herreros 等<sup>[55]</sup> 检测了年龄相关性黄斑变性患者玻璃体腔注射 0.5 mg 兰尼单抗后角膜内皮的形态, 发现重复多次注射兰尼单抗没有引起角膜内皮细胞形态、密度和细胞大小的变化。

## 2.2 核酸适体

派加他尼, 商品名 Macugen, 是由 Eyetech 制药公司和辉瑞公司合作开发, 2004 年美国 FDA 批准的第一个可应用于眼内治疗年龄相关性黄斑变性的抗 VEGF 药物。派加他尼是一种选择性 VEGF 拮抗剂, 它可特异地与 VEGF<sub>165</sub> 结合, 并抑制其活性, 阻断其与 VEGFR 的结合, 从而抑制新生血管的生成<sup>[56]</sup>。Ju 等<sup>[57]</sup> 对比了光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT) 与派加他尼在治疗碱烧伤鼠 CNV 的疗效, 发现 PDT 早期已存在的 CNV 有所消退, 但是很快又开始生长; 派加他尼则可以促使已存在的 CNV 消退并有效抑制 CNV 的再生长; 联合 PDT 和派加他尼治疗后可有效阻止了新生血管的再生长, 并且较单独派加他尼疗法更能有效缩小病变范围, 推测 CNV 的再生长是由 VEGF 表达增多引起, 所以派加他尼通过结合 VEGF<sub>165</sub>, 阻止了其 VEGFR-1 的结合, 抑制 CNV 的作用较 PDT 强。

派加他尼和贝伐单抗的区别在于, 派加他尼仅能特异性的结合 VEGF<sub>165</sub>; 尽管 VEGF<sub>165</sub> 是眼新生血管产生过程中占主导地位的因子, 但是其他 VEGF 亚型同样参与血管新生的过程, 所以派加他尼的药效较贝伐单抗弱。

## 2.3 可溶性 VEGFR

阿柏西普, 商品名 VEGF Trap-eye (EYLEA™, 艾力亚), 是将 VEGFR1 和 VEGFR2 的细胞外部分与人免疫球蛋白的 Fc 片段形成融合蛋白, 可结合 VEGF-A 的全部亚型和 PLGF, 与生长因子的双体形成 1:1 的内嵌复合体, 能高亲和力和高特异性地结合并灭活 VEGF。目前临床上应用的抗 VEGF 药物均为非选择性抑制 VEGF 的全部亚型或 VEGF<sub>165</sub> 的完整片段, 如派加他尼只特异性结合 VEGF<sub>165</sub>, 而不结合 VEGF 的其它亚型; 兰尼单抗和贝伐单抗可结合 VEGF 的所有亚型, 但不结合 PLGF; 而 PLGF 是湿性年龄相关性黄斑变性和其他类型的眼部新生血管生成的因素之一。不能靶向性抑制病理性新生血管, 势必会干扰正常血管的构建, 引起新的并发症。相比之下, 阿柏西普能特异性地、高效性地阻断病理性新生血管, 减少非选择性抗 VEGF 的不良作用。与其它单克隆抗体类药物相比, 阿柏西普与 VEGF 结合更牢固, 结合速度更快, 因而低浓度也可很快地结合并中和 VEGF 和 PLGF。实验证明腹腔内注射阿柏西普可有效减少同种异体角膜移植术后小鼠角膜新生血管和淋巴管

的形成,并能有效延长角膜植片存活时间<sup>[15]</sup>。研究发现阿柏西普可抑制缝线诱导的角膜新生血管的作用,该抑制作用在 2.5~25 mg 范围内呈剂量依赖性<sup>[15,58]</sup>。另一个类似阿柏西普的药物,VEGF TrapR1R2,术前腹腔内注射 12.5 mg/kg 可以有效抑制碱性成纤维细胞生长因子诱导的小鼠 CNV<sup>[59]</sup>。

#### 2.4 酪氨酸酶抑制剂

VEGFR 的酪氨酸激酶域是 VEGF 信号转导的起点,该结构域的活性通过受体和配体的结合而被激活,阻断该位点可以有效的抑制 VEGF 介导的血管生成作用,近年来针对酪氨酸激酶这个位点研发出很多具有临床应用前景的小分子化合物,如 PTK787 和 ZK911,这些药物通过抑制受体的磷酸化,阻断相应的信号传导,达到抑制 VEGF 生物学效应的目的。这些药物在抗肿瘤血管方面取得令人鼓舞的效果,也为 CNV 的治疗提供了新的选择。研究发现 PTK787 和 ZK911 不仅可抑制炎症诱发的 CNV,而且可抑制新生淋巴管的形成,抑制免疫反应从而提高角膜移植的成功率<sup>[60]</sup>。口服索拉非尼或舒尼替尼可以通过抑制 VEGF 和抑制磷酸化 ERK 的表达,有效抑制烧伤诱导的大鼠 CNV 形成,且疗效有剂量依赖性<sup>[61-62]</sup>。

#### 2.5 药物之间的疗效比较

Sener 等<sup>[52]</sup>制备大鼠角膜化学烧伤模型,并分别结膜下注射 1.25 mg/0.05 ml 贝伐单抗、0.5 mg/0.05 ml 兰尼单抗和 0.3 mg/0.1 ml 哌加他尼,对比发现,贝伐单抗治疗组的抗炎和抗 CNV 疗效最佳,兰尼单抗和哌加他尼治疗组间疗效没有明显区别。Dursun 等<sup>[51]</sup>和 Kim 等<sup>[63]</sup>的研究结果同样证明贝伐单抗疗效优于兰尼单抗。贝伐单抗和兰尼单抗有相同的作用机制,都能阻断 VEGFA 的所有亚型;兰尼单抗对 VEGF-A 的亲合力是贝伐单抗亲和力的 5~10 倍,但是玻璃体腔注射贝伐单抗(1.25 mg)的半衰期是 4.9 d,而兰尼单抗(0.5 mg)的半衰期是 2.8~3.2 d<sup>[14-15]</sup>。兰尼单抗疗效较贝伐单抗差,其可能因为结膜下注射后 2 者的药代动力学差别。而 Stevenson 等<sup>[64]</sup>的研究表明,兰尼单抗不仅起效早于贝伐单抗,抗 CNV 的疗效也优于贝伐单抗,但差异不具有统计学意义,推测兰尼单抗的相对分子质量小,易于穿透角膜故而疗效更好。麻南等<sup>[65]</sup>对贝伐单抗和兰尼单抗治疗眼部新生血管性疾病的报道进行了 Meta 分析,结果提示贝伐单抗疗效略优于兰尼单抗,但是这些差异不具有统计学意义。玻璃体腔注射兰尼单抗的半衰期较贝伐单抗短,这就意味着要达到同样的治疗效果,兰尼单抗可能需要增加给药次数。

研究表明局部点眼或者结膜下注射酪氨酸酶抑制剂舒尼替尼,可有效抑制缝线诱导的兔 CNV 的形成,且舒尼替尼的抗 CNV 疗效比贝伐单抗更好,差异具有统计学意义<sup>[66-67]</sup>。舒尼替尼的相对分子质量小,易于穿透角膜上皮屏障发挥作用,所以舒尼替尼局部点眼的抗 CNV 的效果优于结膜下注射<sup>[66]</sup>。

### 3 结语

随着对新生血管生成机制研究的不断深入,抗 VEGF 药物逐渐被作为治疗 CNV 性疾病的一种安全、有效的选择。以 VEGF 作用系统为靶点的药物增多,为眼部新生血管性疾病的

治疗带来了新的希望。但是抗 VEGF 药物长期应用的安全性及其远期疗效等问题,还有待更深入的基础研究与大规模多中心前瞻性的临床观察。由于 CNV 分子网络的复杂性,针对单一环节的治疗效果有限,因而未来可考虑联合不同作用机制的血管生长抑制因子同时治疗以期达到更好的疗效。

#### 参考文献

- [1] Hori J, Joyce NC, Streilein JW. Immune privilege and immunogenicity reside among different layers of the mouse cornea [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2007, 15 (3) : 225-239. doi:10.1080/09273940701382374.
- [2] Dana MR, Streilein JW. Loss and restoration of immune privilege in eyes with corneal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37 (12) : 2485-2494.
- [3] Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2001, 12 (4) : 242-249.
- [4] Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2007, 26 (1) : 1-37. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.09.002.
- [5] Li X, Eriksson U. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33 (4) : 421-426. doi:10.1016/S1357-2725(01)00027-9.
- [6] Shakiba Y, Mansouri K, Arshadi D, et al. Corneal neovascularization: molecular events and therapeutic options [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2009, 3 (3) : 221-231. doi:10.2174/187221309789257450.
- [7] Kruse FE, Jousseaume AM, Rohrschneider K, et al. Thalidomide inhibits corneal angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1998, 236 (6) : 461-466.
- [8] Gohto Y, Obana A, Kanai M, et al. Treatment parameters for selective occlusion of experimental corneal neovascularization by photodynamic therapy using a water soluble photosensitizer, ATX-S10 (Na) [J]. *Exp Eye Res*, 2001, 72 (1) : 13-22. doi:10.1006/exer.2000.0931.
- [9] Daya SM, Ilari FA. Living related conjunctival limbal allograft treatment of stem cell deficiency [J]. *Ophthalmology*, 2001, 108 (1) : 126-133.
- [10] Pillai CT, Dua HS, Hossain P. Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (8) : 2148-2153.
- [11] Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 41 (9) : 2514-2522.
- [12] Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. VEGF-dependent conjunctivalization of the cornea surface [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 (1) : 117-123.
- [13] Lai CM, Spilbury K, Brankov M, et al. Inhibition of corneal neovascularization by recombinant adenovirus-mediated antisense VEGF RNA [J]. *Exp Eye Res*, 2002, 75 (6) : 625-634. doi:10.1006/exer.2002.2075.
- [14] Yatoh S, Kawakami Y, Imai M, et al. Effect of a topically applied neutralizing antibody against vascular endothelial growth factor on corneal allograft rejection of rat [J]. *Transplantation*, 1998, 66 (11) : 1519-1524.
- [15] Cursiefen C, Cao J, Chen L, et al. Inhibition of hemangiogenesis and lymphangiogenesis after normal-risk corneal transplantation by neutralizing VEGF promotes graft survival [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45 (8) : 2666-2673. doi:10.1167/iovs.03-1380.
- [16] Cohen AF, van Bronswijk H. New medications: bevacizumab [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2006, 150 (40) : 2194-2195.
- [17] Avery RL, Pieramici DJ, Rzbena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113 (3) : 363-372.
- [18] Yamamoto I, Rogers AH, Reichel E, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 (2) :

- 157-160. doi:10.1136/bjo.2006.096776.
- [19] Sakaguchi H, Ikuno Y, Gomi F, et al. Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularisation associated with pathological myopia [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 (2) : 161-165. doi:10.1136/bjo.2006.099887.
- [20] Wolf A, von Jagow B, Ulbig M, et al. Intracameral injection of bevacizumab for the treatment of neovascular glaucoma [J]. *Ophthalmologica*, 2011, 226 (2) : 51-56. doi:10.1159/000327364.
- [21] Jorge R, Costa RA, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study) [J]. *Retina*, 2006, 26 (9) : 1006-1013.
- [22] Zhang Q, We IH. Recent advances in retinopathy of prematurity [J]. *Int J Ophthalmol*, 2007, 7 (5) : 1403-1405. doi:10.3969/j.issn.1672-5123.2007.05.060.
- [23] Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema [J]. *Retina*, 2006, 26 (9) : 999-1005.
- [24] Bock F, König Y, Kruse F, et al. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246 (2) : 281-284. doi:10.1007/s00417-007-0684-4.
- [25] Mackenzie SE, Tucker WR, Poole TR. Bevacizumab (avastin) for corneal neovascularization-corneal light shield soaked application [J]. *Cornea*, 2009, 28 (2) : 246-247. doi:10.1097/ICO.0b013e3181861cc9.
- [26] Acar BT, Halili E, Acar S. The effect of different doses of subconjunctival bevacizumab injection on corneal neovascularization [J]. *Int Ophthalmol*, 2013, 33 (5) : 507-513. doi:10.1007/s10792-013-9732-8.
- [27] Dastjerdi MH, Sadrai Z, Saban DR, et al. Corneal penetration of topical and subconjunctival bevacizumab [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (12) : 8718-8723. doi:10.1167/iov.11-7871.
- [28] Yoeruek E, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al. Safety, penetration and efficacy of topically applied bevacizumab: evaluation of eyedrops in corneal neovascularization after chemical burn [J]. *Acta Ophthalmol*, 2008, 86 (3) : 322-328. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.01049.x.
- [29] Dastjerdi MH, Saban DR, Okanobo A, et al. Effects of topical and subconjunctival bevacizumab in high-risk corneal transplant survival [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (5) : 2411-2417. doi:10.1167/iov.09-3745.
- [30] Hashemian MN, Z-Mehrjardi H, Moghimi S, et al. Prevention of corneal neovascularization; comparison of different doses of subconjunctival bevacizumab with its topical form in experimental rats [J]. *Ophthalmic Res*, 2011, 46 (1) : 50-54. doi:10.1159/000322061.
- [31] Vieira AC, Hofling-Lima AL, Gomes JA. Intrastromal injection of bevacizumab in patients with corneal neovascularization [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2012, 75 (4) : 277-279.
- [32] Hashemian MN, Zare MA, Rahimi F, et al. Deep intrastromal bevacizumab injection for management of corneal stromal vascularization after deep anterior lamellar keratoplasty, a novel technique [J]. *Cornea*, 2011, 30 (2) : 215-218. doi:10.1097/ICO.0b013e3181e291a6.
- [33] Dratviman-Storobinsky O, Lubin BC, Hasanreisoglu M, et al. Effect of subconjunctival and intraocular bevacizumab injection on angiogenic gene expression levels in a mouse model of corneal neovascularization [J]. *Mol Vis*, 2009, 15 : 2326-2338.
- [34] Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N, et al. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization; results of a prospective, open-label, non-comparative study [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127 (4) : 381-389. doi:10.1001/archophthalmol.2009.18.
- [35] Jacobs DS, Lim M, Carrasquillo KG, et al. Bevacizumab for corneal neovascularization [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116 (3) : 592-593. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.011.
- [36] Uy H, Chan PS, Edward R. Topical bevacizumab and ocular surface neovascularization in patients with Stevens-Johnson syndrome [J]. *Cornea*, 2008, 27 (1) : 70-73. doi:10.1097/ICO.0b013e318158f6ad.
- [37] Vassileva PI, Hergeldzhieva TG. Avastin use in high risk corneal transplantation [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247 (1) : 1701-1706. doi:10.1007/s00417-009-1170-y.
- [38] Oh JY, Kim MK, Wee WR. Subconjunctival and intracorneal bevacizumab injection for corneal neovascularization in lipid keratopathy [J]. *Cornea*, 2009, 28 (9) : 1070-1073. doi:10.1097/ICO.0b013e31819839f9.
- [39] Yeung SN, Lichtinger A, Kim P, et al. Combined use of subconjunctival and intracorneal bevacizumab injection for corneal neovascularization [J]. *Cornea*, 2011, 30 (10) : 1110-1114. doi:10.1097/ICO.0b013e31821379aa.
- [40] Hoffart L, Matonti F, Conrath J. Inhibition of corneal neovascularization after alkali burn; comparison of different doses of bevacizumab in monotherapy or associated with dexamethasone [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2010, 38 (4) : 346-352.
- [41] Hashemian MN, Moghimi S, Kiumehr S. Prevention and treatment of corneal neovascularization; comparison of different doses of subconjunctival bevacizumab with corticosteroid in experimental rats [J]. *Ophthalmic Res*, 2009, 42 (2) : 90-95. doi:10.1159/000224783.
- [42] Awadein A. Subconjunctival bevacizumab for vascularized rejected corneal grafts [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2007, 33 (11) : 1991-1993.
- [43] You IC, Kang IS, Lee SH, et al. Therapeutic effect of subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization [J]. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87 (6) : 653-658. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01399.x.
- [44] Yoeruek E, Spitzer MS, Tatar O, et al. Safety profile of bevacizumab on cultured human corneal cells [J]. *Cornea*, 2007, 26 (8) : 977-982.
- [45] Kim EK, Kang SW, Kim JY, et al. Modulation of Bevacizumab-Induced Toxicity for Cultured Human Corneal Fibroblasts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (6) : 3922-3931. doi:10.1167/iov.12-11287.
- [46] Kim TI, Chung JL, Hong JP, et al. Bevacizumab application delays epithelial healing in rabbit cornea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (10) : 4653-4659. doi:10.1167/iov.08-2805.
- [47] Kim SW, Ha BJ, Kim EK, et al. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115 (6) : 33-38. doi:10.1016/j.ophtha.2008.02.013.
- [48] Carrasco MA. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization in herpetic stromal keratitis [J]. *Cornea*, 2008, 27 (6) : 743-745. doi:10.1097/QAI.0b013e31815b833a.
- [49] Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113 (7) : 1040-1050. doi:10.1172/JCI200420465.
- [50] Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium [J]. *Curr Eye Res*, 2008, 33 (1) : 23-28. doi:10.1080/02713680701799101.
- [51] 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.
- [52] Sener E, Yuksel N, Yildiz DK, et al. The impact of subconjunctivally injected EGF and VEGF inhibitors on experimental corneal neovascularization in rat model [J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36 (11) : 1005-1013. doi:10.3109/02713683.2011.601840.
- [53] Finger PT, Chin KJ. Refractory squamous cell carcinoma of the conjunctiva treated with subconjunctival ranibizumab (Lucentis): A Two-Year Study [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2012, 28 (2) : 85-89. doi:10.1097/IOP.0b013e3182392f29.
- [54] Mandalos A, Tsakpinis D, Karayannopoulou G, et al. The effect of subconjunctival ranibizumab on primary pterygium; a pilot study [J]. *Cornea*, 2010, 29 (12) : 1373-1379. doi:10.1097/ICO.0b013e3181d927b9.
- [55] Benítez-Herreros J, Pérez-Rico C, Teus MA, et al. Morphometric analysis of corneal endothelium after intravitreal ranibizumab (Lucentis) in age-related macular degeneration treatment [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2010, 85 (10) : 329-332. doi:10.1016/j.oftal.2010.09.011.
- [56] Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative

- age-related macular degeneration[J]. Retina, 2002, 22(2): 143-152.
- [57] Ju M, Mailhos C, Bradley J, et al. Simultaneous but not prior inhibition of VEGF165 enhances the efficacy of photodynamic therapy in multiple models of ocular neovascularization [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(2): 662-670. doi:10.1167/iops.07-0195.
- [58] Bachmann BO, Luetjen-Drecoll E, Bock F, et al. Transient postoperative vascular endothelial growth factor (VEGF)-neutralisation improves graft survival in corneas with partly regressed inflammatory neovascularisation [J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(8): 1075-1080. doi:10.1136/bjo.2008.145128.
- [59] Oliveira HB, Sakimoto T, Javier JA, et al. VEGF Trap1r2 suppresses experimental corneal angiogenesis[J]. Eur J Ophthalmol, 2010, 20(1): 48-54.
- [60] Hos D, Bock F, Dietrich T, et al. Inflammatory corneal (lymph) angiogenesis is blocked by VEGFR-tyrosine kinase inhibitor ZK 261991, resulting in improved graft survival after corneal transplantation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(5): 1836-1842. doi:10.1167/iops.07-1314.
- [61] Seo JW, Chung SH, Choi JS, et al. Inhibition of corneal neovascularization in rats by systemic administration of sorafenib [J]. Cornea, 2012, 31(8): 907-912. doi:10.1097/ICO.0b013e31823f8b9c.
- [62] Detry B, Blacher S, Erpicum C, et al. Sunitinib inhibits inflammatory corneal lymphangiogenesis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(8): 3082-3093. doi:10.1167/iops.12-10856.
- [63] 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.
- [64] Stevenson W, Cheng SF, Dastjerdi MH, et al. Corneal neovascularization and the utility of topical VEGF inhibition: ranibizumab (Lucentis) vs bevacizumab (Avastin) [J]. Ocul Surf, 2012, 10(2): 67-83. doi:10.1016/j.jtos.2012.01.005.
- [65] 麻南, 贺翔鹤. Bevacizumab 与 Ranibizumab 治疗新生血管性眼病的疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(3): 263-267. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2010.03.014.
- [66] 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.
- [67] Pérez-Santonja JJ, Campos-Mollo E, Lledó-Riquelme M, et al. Inhibition of corneal neovascularization by topical bevacizumab (Anti-VEGF) and Sunitinib (Anti-VEGF and Anti-PDGF) in an animal model [J]. Am J Ophthalmol, 2010, 150(4): 519-528. doi:10.1016/j.ajo.2010.04.024.

(收稿日期:2015-06-20)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)

## 消息

## 2016 中国眼底病论坛暨国际视网膜研讨会征文通知

由中国国际科技交流中心主办、中华医学会眼科学分会眼底病学组和《中华眼底病杂志》协办的“2016 中国眼底病论坛暨国际视网膜研讨会”(Annual Meeting of Chinese Ocular Fundus Diseases Society 2016/International Retina Forum, COFDS 2016)将于 2016 年 4 月 13—17 日在福建省厦门市举行,黎晓新教授和许迅教授任大会主席。大会设专家讲座、中日眼科论坛、糖尿病视网膜病变专题、年龄相关性黄斑变性(AMD)专题、高度近视专题、手术专场、影像专场、病例讨论等主题演讲和论文交流,届时将邀请国内外著名眼科学专家就眼底病及其他眼科和视觉科学领域的新技术、新知识以及新经验做专题报告。会议还将举办眼科医疗器械药品展览会。大会组委会欢迎全国的眼科医生踊跃投稿参会,交流和分享最新的研究成果。现将征文有关事宜通知如下:

- 1 会议安排** (1)报到时间:2016 年 4 月 13 日;(2)学术议程:2016 年 4 月 14—16 日;(3)结束时间:2016 年 4 月 17 日;(4)会议地点:厦门国际会议中心酒店;(5)大会语言:中文和英文。
- 2 征文范围** 大会征集以眼底病诊疗为主的眼科和视觉科学领域相关的基础及临床研究论文或经验体会等稿件,来稿请注明以下专业方向:(1)影像;(2)手术;(3)内科诊断;(4)AMD 及血管性疾病;(5)眼内炎症;(6)儿童眼病;(7)高度近视;(8)其他。
- 3 征文要求** (1)来稿需提供约 600 字摘要一份,并注明文题、作者单位、邮编、姓名,正文包括目的、方法、结果和结论。论文要求未在国内公开发行的刊物上发表,作者文责自负,稿件一经投稿概不退稿。(2)本次大会只接收在线投稿,不接收邮寄及电子邮件等形式的投稿,请投稿人登录大会网站(www.cofds.org)进行投稿,来稿务必注明专业方向。(3)本次大会录用的论文将收录会议论文汇编,并通过纸质或电子媒体形式用于会议期间学术交流;被接收为大会发言的论文必须由本人参会发言,不接受代替发言。(4)投稿截止日期:2016 年 1 月 31 日。
- 4 联系方式** 联系人:吴金叶;电话:86-21-36126112,13651798760;电子邮箱:wujinye0603@126.com。

中国科协国际科技交流中心  
中华医学会眼科学分会眼底病学组  
《中华眼底病杂志》  
2015 年 11 月 10 日