

## 细胞因子在渗出性年龄相关性黄斑变性中的表达及靶向治疗

谷潇雅 综述 喻晓兵 审校

**【摘要】** 渗出性年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是导致老年人中心视力丧失的重要原因之一, 其病理机制为脉络膜新生血管 (CNV) 的形成。近年来研究者发现, 促血管生成因子与抗血管生成因子的平衡在 CNV 的形成中起重要作用, 其中血管内皮生长因子 (VEGF) 与色素上皮衍生因子 (PEDF) 分别为促血管生成因子与抗血管生成因子的代表性因子。针对这些细胞因子的靶向治疗为渗出性 AMD 的药物治疗提供了新的方向, 目前广泛应用于临床, 抗 VEGF 药物在控制 CNV 并提高患者视力方面具有重要意义。本文就与渗出性 AMD 发病相关的多种细胞因子的作用机制及渗出性 AMD 的靶向治疗研究进展进行综述。

**【关键词】** 老龄; 黄斑变性/药物治疗; 脉络膜新生血管; 细胞因子; 血管内皮生长因子; 色素上皮衍生因子

**Alteration of cytokine expression in exudative age-related macular degeneration and its targeting therapy** Gu Xiaoya, Yu Xiaobing. Beijing Hospital of Ministry of Health, Beijing 100730, China  
Corresponding author: Yu Xiaobing, Email: yuxiaobing@sina.com

**【Abstract】** Exudative age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of central vision loss in elderly population, and its primary pathological mechanism is the formation of choroidal neovascularization (CNV). Recently, it is found that the balance of angiogenesis and antiangiogenic factors plays an important role in the formation of CNV, and the main factors are vascular endothelial growth factor (VEGF) and pigment epithelium-derived factor (PEDF). The targeting therapy for these cytokines provides a new approach to the treatment of exudative AMD. Anti-VEGF therapy is of great effect on controlling CNV and improving visual acuity in exudative AMD patients. The purpose of this review was to summarize current advance in the study of cytokines associated with the pathogenesis of exudative AMD and its targeting therapy.

**【Key words】** Aging; Macular degeneration/drug therapy; Choroidal neovascularization; Cytokine; Vascular endothelial growth factor; Pigment epithelium-derived factor

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是与年龄密切相关的黄斑退行性疾病, 随年龄增长发病率升高。渗出性 AMD 又称新生血管性 AMD, 是发达国家 50 岁以上人群不可逆视力丧失和盲的首要病因, 其主要特征为脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成。异常的 CNV 穿透脉络膜和 Bruch 膜朝向视网膜生长, 同时出现渗出和出血等一系列病理改变, 最终导致中心视力丧失与组织瘢痕形成。渗出性 AMD 发病机制错综复杂, 近年学者提出氧化损伤、免疫炎症反应、老龄与代谢失调、基因突变等诸多学说。在对渗出性 AMD 有了新的理解的同时, 人们发现一些细胞因子, 特别是促血管生成因子与抗血管生成因子的平衡在 CNV 的形成和发展中有重要作用, 从而为渗出性 AMD 药物治疗提供了许多潜在的作用位点。因此针对这些细胞因子的选择性治疗也成为了目前渗出性 AMD 研究的热点。

### 1 血管内皮生长因子及其靶向治疗

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 最早被认为是血管通透因子, 1989 年发现其具有内皮细胞有丝分裂作用而命名为血管内皮生长因子<sup>[1]</sup>。VEGF 的亚型 VEGF-A 是目前已知的最强的促血管生成生长因子。VEGF-A 的作用主要为促进血管生成、增生和存活, 以及增加微血管通透性<sup>[2]</sup>。通过免疫组织化学方法在手术切除的 CNV 病灶中可见 VEGF 及渗出性 AMD 患者玻璃体中 VEGF 水平较健康对照组显著升高, 均提示其在渗出性 AMD 中具有重要作用。除了直接介导血管生成外, VEGF 还能够刺激血管内皮细胞中基质金属蛋白酶的表达, 通过降解细胞外基质而帮助新生血管侵入组织, 使 CNV 不断增长, 同时 VEGF 还促进单核细胞和巨噬细胞的趋化作用。VEGF 在 CNV 发病机制中起关键作用, 因此研究针对 VEGF 的靶向治疗有着重要的临床意义。抗 VEGF 药物不仅能够抑制 CNV 的生长, 还能够降低血管通透性, 缓解黄斑水肿并提高渗出性 AMD 患者的视力。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.020

作者单位: 100730 卫生部北京医院眼科

通信作者: 喻晓兵, Email: yuxiaobing@sina.com

越来越多的新药已加入了抗 VEGF 药物的行列中。第一个抗 VEGF 药为哌加他尼钠,它是选择性 VEGF 拮抗剂,能够结合 VEGF-A165 及其异构体,并抑制其活性,阻碍其与 VEGF 受体的结合,从而抑制新生血管生成。哌加他尼钠是首个获美国 FDA 批准用于渗出性 AMD 治疗的药物。多项临床研究结果表明,玻璃体腔注射哌加他尼钠在预防 AMD 所致的严重视力下降方面有效<sup>[3-5]</sup>。一项多中心、双盲、随机对照临床研究表明,玻璃体腔注射哌加他尼钠治疗 AMD 患者 CNV 的效果有统计学意义<sup>[7]</sup>。但近年眼科临床中发现哌加他尼钠不能提高或稳定患者的视力,只能延缓渗出性 AMD 的进展,与光动力疗法相比疗效并不显著<sup>[6]</sup>,且哌加他尼钠价格昂贵,因此其应用受到限制。另一通过美国 FDA 批准用于渗出性 AMD 的药物为雷珠单抗,是高亲和力的人单克隆抗体片段,能结合 VEGF-A 及其异构体并使其失活。大型 III 期临床试验 MARINA 研究表明,每个月玻璃体腔注射 1 次雷珠单抗的治疗组中 33% 的患者视力显著提高( $\geq 15$  个字母),95% 的患者视力稳定( $\leq 15$  个字母),与假注射组相比差异有统计学意义<sup>[8]</sup>。大型 III 期随机临床试验 ANCHOR 研究中,雷珠单抗组 40% 的患者视力提高 $\geq 15$  个字母,光动力治疗组仅为 6%,其 1 年及 2 年的随访结果差异均有统计学意义<sup>[9]</sup>。2012 年雷珠单抗通过了中国食品药品监督管理局的审批,正式进入中国市场,成为目前全球应用最多的眼科抗 VEGF 药物。

贝伐单抗是全长重组人单克隆抗体,同雷珠单抗一样可结合 VEGF-A 及其异构体,临床研究证实玻璃体腔注射贝伐单抗治疗渗出性 AMD 和 CNV 有效<sup>[10]</sup>。CATT 研究结果表明,这两种药物治疗后视力改善程度接近,但雷珠单抗降低视网膜厚度方面优于贝伐单抗<sup>[11-12]</sup>。目前美国 FDA 尚未批准贝伐单抗用于眼科临床,因此治疗渗出性 AMD 属于超适应症用药,许多学者并不提倡。由于贝伐单抗疗效明显且价格低廉,因此仍被广泛地用于 CNV 的治疗中。

阿柏西普,即 VEGF-trap,是特殊的抗血管生成物,是人 VEGF 受体 1(VEGFR-1)和 VEGFR-2 细胞外区域部分与 IgG Fc 片段的结合体,其作用机制为阻止 VEGF 与其受体结合,因此能够抑制 VEGF 的所有亚型,与受体的亲和力较雷珠单抗更高,其 II 期临床试验 CLEAR-IT 2 研究结果指出,阿柏西普能够显著降低渗出性 AMD 和 CNV 患者的视网膜水肿<sup>[12]</sup>。比较阿柏西普和雷珠单抗的 VIEW 研究指出,每个月注射 2 mg 阿柏西普组较注射 0.5 mg 雷珠单抗组视力有显著提高<sup>[13]</sup>。阿柏西普 2011 年在美国上市,在中国已进入 III 期临床试验阶段。另一由中国自主研发的抗 VEGF 药物为康柏西普,优势在于用基因工程的方法使药物分子更有效地与 VEGF 结合<sup>[14]</sup>,不仅对 VEGF-A 有很高的亲和力,还能够结合 VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子,能强烈抑制 VEGF 诱导的血管内皮细胞的增生、迁移等病理过程。

近年来,渗出性 AMD 药物的研发着重于提高和延长药效方面,针对 VEGF 信号传导通路有多个正在研究中的作用靶点,包括可拮抗细胞外 VEGF 的药物 AGN 150998/MP0112,该药物属于特殊设计的锚蛋白重复蛋白,与靶蛋白的识别率和结

合率均较高。VEGF 与受体结合后可激活其下游的酪氨酸激酶,因此酪氨酸激酶抑制剂也可作为抗 VEGF 药物。目前正在研究中的酪氨酸激酶抑制剂包括 PTK787 (vatalanib)、TG100801、GW786034B (pazopanib)<sup>[15]</sup>、AG-013958、SU11248 (sunitinib)、AL39324 和 SU5416 (semaxanib) 等。此外研究发现,小干扰核糖核酸能够抑制 VEGF 及其受体的产生,为抗 VEGF 药物研究提供了新的方向<sup>[6]</sup>。

## 2 色素上皮衍生因子及其靶向治疗

新生血管形成的过程中除了 VEGF 水平升高直接引起血管生成外,色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)与 VEGF 水平失调也起重要作用。生理状态下, PEDF 由视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞分泌,主要作用为抗血管生成和神经保护作用<sup>[16]</sup>,这在一定程度上可以解释角膜和玻璃体的无血管性与这些部位 PEDF 表达较高有直接关系。免疫组织化学方法发现,与正常眼相比 AMD 患眼 RPE 细胞和 Bruch 膜中 PEDF 的免疫活性显著减低<sup>[17]</sup>。这是由于在缺氧及渗出性 AMD 状态下最初 PEDF 分泌降低,抗血管生成作用减弱,VEGF 水平上调,导致 CNV 面积不断增大。研究发现,渗出性 AMD 患者房水中 VEGF 及 PEDF 水平显著增高,可能与 VEGF 水平上调后 PEDF 的负反馈调节有关,而玻璃体腔内注射雷珠单抗后房水中 VEGF、PEDF 的下降幅度与黄斑病变的改善程度呈正相关<sup>[18-19]</sup>。既往有学者认为 PEDF 对血管的抑制呈现选择性,即只能抑制新生血管的形成,而对那些已经形成的血管则无效, PEDF 的这种特点为抗新生血管治疗提供了合适的作用点。在鼠模型和猪模型中,眼周注射编码 PEDF 的腺病毒载体能够抑制 CNV 的发展<sup>[20]</sup>。表达 PEDF 的腺病毒载体药物 AdGVPEDF. 11D 能够使患眼局部产生一定量的 PEDF,其 I 期临床试验指出,28 例渗出性 AMD 患者玻璃体腔内单次注射一定剂量后 3 个月患者的病灶面积未增加<sup>[21]</sup>。

## 3 肝细胞生长因子及其抗体

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是纤溶酶原衍生的多肽,由间质细胞产生,主要对血管内皮细胞有促分裂作用<sup>[22]</sup>。Hu 等<sup>[23]</sup>通过激光损伤大鼠的 Bruch 膜诱导 CNV 产生,发现 HGF 的 mRNA 和蛋白水平在数小时后即达到顶峰,且免疫组织化学可见 HGF 仅局限于激光损伤部位,由此提示 HGF 可能在早期 CNV 发展中起一定作用。HGF 可使角质化细胞衍生的 VEGF 表达增加,在血管生成过程中与 VEGF 具协同作用,但也有学者认为在特定条件下 HGF 也可抑制 VEGF<sup>[24]</sup>。目前已制备出抗 HGF 的单克隆抗体(L2G7),它能够在体外抑制 HGF 诱导的生物效应,并具有抗肿瘤作用,但目前尚无针对渗出性 AMD 的抗 HGF 药物。

## 4 血小板衍生生长因子-B 及其靶向治疗

血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)在正常生理状态下存在于血小板内,当血液凝固时由崩解的血小板释放出来并被激活,刺激特定细胞趋化与促进细胞生长<sup>[25]</sup>。



在渗出性 AMD 的初始阶段主要是 VEGF 参与 CNV 的形成,一旦新生血管形成后,血管内皮细胞即开始分泌其他因子以增加血管稳定性和内皮细胞分化,此阶段最重要的细胞因子为 PDGF-B。Jo 等<sup>[26]</sup>研究发现,动物 CNV 模型中同时抑制 VEGF-A 和 PDGF-B 较单独阻断 VEGF-A 更能使新生血管发生退化。

抗 VEGF 治疗的局限性主要在于无法长期维持新生血管的退化状态,而抗 PDGF 治疗恰好可以解决这个问题。抗 PDGF 的适体 E10030 (fovista) 能够将周细胞与新生血管组织分离,使抗 VEGF 治疗对其发挥作用。Fovista 与抗 VEGF 药物联合治疗渗出性 AMD 的 III 期临床试验正在进行中,专家们期待二者联合能够达到更好地抑制 CNV 的效果。其他针对 PDGF 家族的靶向治疗药物有抗 PDGF-D 的人单克隆抗体 CR002 以及抗 PDGF 受体  $\alpha$  的抗体 3G3,但以上两种抗体并非针对 CNV 的治疗。研究显示 VEGF-trap 和部分酪氨酸激酶抑制剂可抑制 PDGF<sup>[27]</sup>,但目前尚无单独抗 PDGF-B 的药物。

## 5 成纤维细胞生长因子 2 及其靶向治疗

成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2) 是肝素结合生长因子,由血管内皮细胞、成纤维细胞和 RPE 细胞等产生,可引起病理性血管生成<sup>[28]</sup>。FGF-2 单独作用并不能引起 CNV,但可介导 Müller 细胞分泌 VEGF 和 HGF 并促进细胞增生,在 CNV 形成的活跃期起到重要作用<sup>[29]</sup>。Stahl 等<sup>[30]</sup>在体外 RPE 介导的血管生成模型上比较贝伐单抗和抗 FGF-2 抗体的抗血管生成作用,发现二者单用时均不能充分抑制血管内皮细胞的增生,而联合使用则能够起到抑制作用,证实治疗 CNV 时,抗 VEGF 联合抗 FGF-2 可以起到协同作用。FGF-2 信号传导系统的作用机制较复杂,涉及多种细胞因子的相互作用,因此文献报道  $\alpha$  干扰素、 $\beta$  干扰素、肝素酶 I 和肝素酶 III、基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2) 组织抑制剂以及贝伐单抗均可起到抑制 FGF-2 的作用,而 FGF 单克隆抗体也处于研制过程中<sup>[31]</sup>。

## 6 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及其抗体

肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 是由单核-巨噬细胞分泌的促炎性细胞因子,其受体在视网膜和脉络膜均有表达,如脉络膜血管、RPE 和 Müller 细胞等。采用免疫组织化学染色法对手术切除的 AMD 患者的 CNV 进行检测,发现新生血管增生活跃区域 TNF- $\alpha$  染色呈阳性,Cao 等<sup>[32]</sup>发现高风险基因型的 AMD 患者周围血中 TNF- $\alpha$  水平显著增高,均提示 TNF- $\alpha$  是 CNV 形成的重要病理因素。

目前抗 TNF- $\alpha$  药物主要有两种,一种是特异性阻断 TNF- $\alpha$  的人鼠嵌合型单克隆抗体英夫利昔单抗,能够与 TNF 高效地特异性地结合;另一种为全人可溶性受体融合蛋白依那西普,能够特异性地拮抗 TNF- $\alpha$ ,目前二者已获 FDA 批准用于治疗部分风湿免疫性疾病。研究者在对患者静脉注射英夫利昔单抗治疗类风湿性关节炎时发现渗出性 AMD 患者的 CNV 有所缓解<sup>[33]</sup>,由此将英夫利昔单抗用于渗出性 AMD、CNV 的抗 TNF- $\alpha$  药物实验性治疗。小鼠腹腔内或玻璃体腔注射小剂量英夫利

昔单抗或依那西普可以缩小 CNV 病灶<sup>[34]</sup>,但大剂量应用反而使 CNV 病灶增大<sup>[35]</sup>。Theodossiadis 等<sup>[36]</sup>报道了 3 例玻璃体腔注射 0.05 ml 英夫利昔单抗成功治疗渗出性 AMD 的病例。但一项渗出性 AMD 和 CNV 患者玻璃体腔注射英夫利昔单抗的研究指出,小剂量英夫利昔单抗对视网膜有毒性作用,且药物耐受性较差<sup>[37]</sup>,因此英夫利昔单抗治疗 AMD 还处于探索阶段。

## 7 其他参与渗出性 AMD 发病的细胞因子

除 FGF-2 外,RPE 细胞分泌的另一重要细胞因子为转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )。TGF- $\beta$  主要介导细胞外基质合成,因此能够限制新生血管的范围,造成 CNV 的纤维化,在 CNV 的瘢痕期起重要作用。有研究发现 AMD 患者尿液中 TGF 含量增加<sup>[38]</sup>,提示其可能参与 AMD 的发生。胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 是促生长的多肽,在 RPE 细胞中 IGF 能够激活钙离子,使 VEGF 的分泌增加,导致新生血管形成<sup>[39]</sup>。

## 8 小结与展望

渗出性 AMD 的发病机制错综复杂,CNV 形成不仅有血管生成过程,还有炎症反应的参与。CNV 发展可以分为初始期、活跃期和退化期等多个阶段,每个阶段均有不同的细胞因子参与。目前认为最重要的 CNV 发病因子为 VEGF 和 PEDF,其在病灶局部的水平和二者间的相对比例与平衡是影响 CNV 进展的重要因素。除此之外,HGF、PDGF-B、FGF-2、TNF- $\alpha$ 、MMPs 等多种细胞因子也直接或间接地参与 CNV 形成。

渗出性 AMD 的病因不明,目前尚无有效的对因治疗方法,但随着现代科学研究的发展,更多先进的技术被应用到 AMD 的预防和治疗领域,阻止 CNV 进展的对症治疗研究进展迅速,针对以上诸多细胞因子的靶向治疗取得了大的突破,其中应用最广泛的当属抗 VEGF 治疗。目前全球已有数百万渗出性 AMD 患者接受雷珠单抗或贝伐单抗的治疗后其 CNV 病变得到了改善,并且视力得以提高。将来通过对参与 AMD 的细胞因子进行更为深入的研究,其靶向治疗手段将会更加多样化。

## 参考文献

- [1] Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid [J]. Science, 1983, 219(4587): 983-985.
- [2] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [J]. Endocr Rev, 2004, 25(4): 581-611. doi: org/10.1210/er.2003-0027.
- [3] 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: org/10.1056/NEJMoa042760.
- [4] Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2006, 113(9): 1508 e1-25. doi: org/10.1016/j.ophtha.2006.02.064.
- [5] D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials [J]. Ophthalmology, 2006, 113(6): 992-1001. doi: org/10.1016/j.

- ophtha. 2006. 02. 027.
- [6] Emerson MV, Lauer AK. Current and emerging therapies for the treatment of age-related macular degeneration [J]. *Clin Ophthalmol*, 2008, 2(2): 377-388.
- [7] 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: org/10. 1056/NEJMoa054481.
- [8] 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. doi: org/10. 1016/j. ophtha. 2008. 10. 018.
- [9] Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(3): 363-372. doi: org/10. 1016/j. ophtha. 2005. 11. 019.
- [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: org/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: org/10. 1016/j. ophtha. 2012. 03. 053.
- [12] Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, et al. A phase I study of intravitreal vascular endothelial growth factor trap-eye in patients with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(11): 2141-2148. doi: org/10. 1016/j. ophtha. 2009. 04. 030.
- [13] 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): 193-201. doi: org/10. 1016/j. ophtha. 2013. 08. 011.
- [14] Li H, Lei N, Zhang M, et al. Pharmacokinetics of a long-lasting anti-VEGF fusion protein in rabbit [J]. *Exp Eye Res*, 2012, 97(1): 154-159. doi: org/10. 1016/j. exer. 2011. 09. 002.
- [15] Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, et al. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(10): 1573-1580. doi: org/10. 1517/13543780903201684.
- [16] Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis [J]. *Science*, 1999, 285(5425): 245-248. doi: 10. 1126/science. 285. 5425. 245.
- [17] Bhutto IA, Uno K, Merges C, et al. Reduction of endogenous angiogenesis inhibitors in Bruch's membrane of the submacular region in eyes with age-related macular degeneration [J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(5): 670-678. doi: org/10. 1001/archophth. 126. 5. 670.
- [18] Tong JP, Chan WM, Liu DT, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(3): 456-462. doi: org/10. 1016/j. ajo. 2005. 10. 012.
- [19] Ahn JK, Moon HJ, Changes in aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor after ranibizumab alone or combined with verteporfin for exudative age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 148(5): 718-724. doi: org/10. 1016/j. ajo. 2009. 06. 012.
- [20] Saishin Y, Silva RL, Kachi S, et al. Periocular gene transfer of pigment epithelium-derived factor inhibits choroidal neovascularization in a human-sized eye [J]. *Hum Gene Ther*, 2005, 16(4): 473-478. doi: org/10. 1089/hum. 2005. 16. 473.
- [21] Campochiaro PA, Nguyen QD, Shah SM, et al. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial [J]. *Hum Gene Ther*, 2006, 17(2): 167-176. doi: org/10. 1089/hum. 2006. 17. 167.
- [22] Nakamura Y, Morishita R, Higaki J, et al. Hepatocyte growth factor is a novel member of the endothelium-specific growth factors; additive stimulatory effect of hepatocyte growth factor with basic fibroblast growth factor but not with vascular endothelial growth factor [J]. *J Hypertens*, 1996, 14(9): 1067-1072.
- [23] Hu W, Criswell MH, Fong SL, et al. Differences in the temporal expression of regulatory growth factors during choroidal neovascular development [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(1): 79-91. doi: org/10. 1016/j. exer. 2008. 10. 014.
- [24] Min JK, Lee YM, Kim JH, et al. Hepatocyte growth factor suppresses vascular endothelial growth factor-induced expression of endothelial ICAM-1 and VCAM-1 by inhibiting the nuclear factor-kappaB pathway [J]. *Circ Res*, 2005, 96(3): 300-307. doi: org/10. 1161/01. RES. 0000155330. 07887. EE.
- [25] Campochiaro PA, Glaser BM. Platelet-derived growth factor is chemotactic for human retinal pigment epithelial cells [J]. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103(4): 576-579.
- [26] Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization [J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(6): 2036-2053. doi: org/10. 2353/ajpath. 2006. 050588.
- [27] Adamis AP. The rationale for drug combinations in age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2009, 29(6 suppl): 42-44. doi: org/10. 1097/IAE. 0b013e3181ad2500.
- [28] Basiglio C, Moscatelli D. The FGF family of growth factors and oncogenes [J]. *Adv Cancer Res*, 1992, 59: 115-165.
- [29] Hollborn M, Jahn K, Limb GA, et al. Characterization of the basic fibroblast growth factor-evoked proliferation of the human Muller cell line, MIO-M1 [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 242(5): 414-422. doi: org/10. 1007/s00417-004-0879-x.
- [30] Stahl A, Paschek L, Martin G, et al. Combinatory inhibition of VEGF and FGF2 is superior to solitary VEGF inhibition in an in vitro model of RPE-induced angiogenesis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247(6): 767-773. doi: org/10. 1007/s00417-009-1058-x.
- [31] de Oliveira Dias JR, Rodrigues EB, Maia M, et al. Cytokines in neovascular age-related macular degeneration: fundamentals of targeted combination therapy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(12): 1631-1637. doi: org/10. 1136/bjo. 2010. 186361.
- [32] Cao S, Ko A, Partanen M, et al. Relationship between systemic cytokines and complement factor H Y402H polymorphism in patients with dry age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(6): 1176-1183. doi: org/10. 1016/j. ajo. 2013. 08. 003.
- [33] Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Sfrikakis PP. Regression of neovascular age-related macular degeneration following infliximab therapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139(3): 537-540. doi: org/10. 1016/j. ajo. 2004. 09. 058.
- [34] Shi X, Semkova I, Muther PS, et al. Inhibition of TNF-alpha reduces laser-induced choroidal neovascularization [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(6): 1325-1334. doi: org/10. 1016/j. exer. 2006. 07. 007.
- [35] Olson JL, Courtney RJ, Mandava N. Intravitreal infliximab and choroidal neovascularization in an animal model [J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125(9): 1221-1224. doi: org/10. 1001/archophth. 125. 9. 1221.
- [36] Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfrikakis PP, et al. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147(5): 825-830. doi: org/10. 1016/j. ajo. 2008. 12. 004.
- [37] Giganti M, Beer PM, Lemanski N, et al. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade) [J]. *Retina*, 2010, 30(1): 71-80. doi: org/10. 1097/IAE. 0b013e3181bee3b3.
- [38] Guymer RH, Tao LW, Goh JK, et al. Identification of urinary biomarkers for age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7): 4639-4644. doi: org/10. 1167/iiov. 10-7120.
- [39] Rosenthal R, Wohlleben H, Malek G, et al. Insulin-like growth factor-1 contributes to neovascularization in age-related macular degeneration [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323(4): 1203-1208. doi: org/10. 1016/j. bbr. 2004. 08. 219.

( 收稿日期: 2014-07-09 )

( 本文编辑: 尹卫靖 杜娟 )