

· 专家述评 ·

关注 brolucizumab 对息肉状脉络膜血管病变的治疗作用及其临床应用

刘璟瑶 刘勃实 李筱荣

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室,天津 300384
通信作者:李筱荣,Email:xiaorli@163.com

【摘要】 息肉状脉络膜血管病变(PCV)好发于中老年人群,主要临床特征为脉络膜内异常血管形态,如分支状脉络膜血管网和血管末端息肉样扩张,视网膜下橘红色结节样病变及出血性或浆液性视网膜色素上皮脱离(PED),易造成视网膜出血或玻璃体积血,是主要致盲眼底病变之一。抗血管内皮生长因子(VEGF)药物玻璃体内注射是目前PCV治疗的主要方法,在消除异常血管网和清除息肉样病灶、减轻血管渗出及促进渗出液吸收、改善视力预后方面具有一定的优势,但频繁的玻璃体内药物注射增加了感染的风险,也增加患者的治疗负担。此外,治疗后的高复发率也给临床实践带来了巨大挑战,因此寻求药效持久且经济负担较轻的新型治疗药物是PCV临床研究关注的焦点。brolucizumab是一种新型小分子抗VEGF类人源化单抗药物,具有组织穿透性强、局部药物浓度及生物利用度高、注射剂量小、药效持久和注射间隔时间长等优势,为PCV的临床治疗及患眼预后改善带来了新的希望。目前虽然有较多文献证实了brolucizumab治疗PCV的疗效和安全性,但文献多来自于日本、印度和韩国,仍然缺乏中国的临床实践数据。随着该药物在多个国家的批准上市,相信在不久的将来该治疗方法可惠及更多的PCV患者。我国的眼科医师和研究者应密切关注brolucizumab在PCV治疗中的研究进展。

【关键词】 布西珠单抗; 息肉状脉络膜血管病变; 血管内皮生长因子; 玻璃体内注射; 治疗用途

基金项目: 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-037A)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230315-00087

Paying close attention to the therapeutic effect of brolucizumab on polypoidal choroidal vasculopathy and its clinical application

Liu Jingyao, Liu Boshi, Li Xiaorong

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China
Corresponding author: Li Xiaorong, Email: xiaorli@163.com

【Abstract】 Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) occurs in the middle-aged and elderly population and is characterized by abnormal intrachoroidal vascular patterns such as branching choroidal vascular networks and polypoidal dilatation of vessel terminals, subretinal orange nodular lesions and hemorrhagic or plasma retinal pigment epithelial detachment (PED), which can cause retinal hemorrhage or vitreous hematopoiesis and is one of the major blinding fundus lesions. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs is currently the main method of PCV treatment, and has certain advantages in eliminating abnormal vascular networks and removing polypoidal lesions, reducing vascular exudation and promoting exudate absorption, and improving visual prognosis. However, frequent intravitreal drug injections increase the risk of infection and the treatment burden for patients. In addition, the high recurrence rate after treatment poses a significant challenge to clinical practice, so the search for new therapeutic agents that are durable and less costly is a focus of clinical research in PCV. The literature from abroad suggests that brolucizumab is a novel small-molecule anti-VEGF humanized monoclonal antibody with the advantages of high tissue penetration, high local drug concentration and bioavailability, small injectable dose, long-lasting efficacy and long injection interval, which brings new hope for the clinical treatment of PCV and improving the prognosis of affected eyes. Although the efficacy and safety of brolucizumab in the treatment of PCV have been well

documented, the literature is mainly from Japan, India and Korea, and clinical practice data from China are still lacking. With the approval of the drug in several countries, it is believed that more PCV patients could benefit from this treatment in the near future. Ophthalmologists and researchers in China should closely follow the progress of brolocizumab in the treatment of PCV.

[Key words] Brolocizumab; Polypoidal choroidal vasculopathy; Vascular endothelial growth factors; Intravitreal injections; Therapeutic uses

Fund program: Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-037A)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230315-00087

息肉状脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 目前属于新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nAMD) 的一种亚型, 在亚洲人群中约 50% 的 nAMD 为 PCV。流行病学统计发现, PCV 发病具有性别、年龄倾向, 男性和中老年人群更多见^[1-2]。PCV 的主要临床特征为脉络膜内异常分支状血管网 (branching neovascular network, BNN)、视网膜下橘红色结节样病变 (polypoidal lesions, PL) 及出血性或浆液性视网膜色素上皮脱离 (pigment epithelial detachment, PED), 是造成患者不可逆视力损害甚至盲的主要原因, 其主要治疗目标在于消退息肉样病灶, 抑制脉络膜新生血管的形成以及渗漏^[2-3]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 参与新生血管的形成和维持, 因此抗 VEGF 药物应用成为目前 PCV 的首选治疗方案。临床常用的抗 VEGF 药物包括雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等玻璃体内注射用生物制剂, 对新生血管形成的抑制作用效果显著。然而, 尽管多数患者治疗后病情有所改善, 但病变易复发, 加之常用抗 VEGF 药物普遍价格偏高、作用时效偏短及注射次数偏多等问题, 大大降低了患者治疗的依从性, 给疾病的进展及结局的有效控制带来很大挑战。因此, 减少玻璃体内药物注射次数和降低经济负担是 PCV 新型治疗药物研发的焦点。brolocizumab 为一种近期研发的 nAMD 治疗生物制剂, 目前已用于湿性年龄相关性黄斑变性以及糖尿病性黄斑水肿等疾病的治疗。2 项关于 brolocizumab 治疗 nAMD 的 III 期临床试验 (HAWK 和 HARRIER) 结果显示, 与阿柏西普比较, brolocizumab 能有效促进 RPE 下渗出液的吸收^[4]。结合现有临床实践及循证医学证据, brolocizumab 治疗 PCV 具有一定的临床效果, 为 PCV 的有效治疗带来了新的希望。

1 brolocizumab 概述

brolocizumab (商品名 Beovu, 布西珠单抗) 于 2019 年 10 月获得美国食品药品监督管理局批准用于湿性年龄

相关性黄斑变性的治疗, 于 2022 年 3 月获得欧盟委员会批准开始用于糖尿病性黄斑水肿的治疗, 现已在诸多国家或地区获批并推广应用^[4-6]。

1.1 brolocizumab 的分子结构

brolocizumab 是一种通过 DNA 重组技术, 由大肠杆菌产生的人源单链 Fv 抗体片段 (scFv)。研究表明, VEGF 是一种由二硫键相连的同源二聚体的糖蛋白, 其中以 VEGF-A 活性最强, 与新生血管生成及血管通透性增强等改变关系密切; 同时 VEGF 广泛分布在人体多个组织器官中, 其在眼内视网膜血管周细胞、血管内皮细胞、色素上皮细胞、视网膜神经节细胞等均有表达, 对于维持眼部屏障的完整性发挥重要作用^[7-8]。brolocizumab 能够结合并抑制 VEGF-A 的 3 种主要亚型 VEGF110、VEGF121 和 VEGF165, 通过抑制配体-受体的相互作用来阻断 VEGF 通路, 从而抑制新生血管形成与血管内皮细胞的增生, 降低血管的通透性。与同类治疗药物相比较, brolocizumab 相对分子质量小, 为 26 000 (雷珠单抗、阿柏西普和康柏西普分别为 43 000、115 000 和 143 000), 故其在相同体积溶液内具有更高的药物浓度。

1.2 brolocizumab 的药效学及药代动力学

体外研究表明, brolocizumab 对 VEGF165 的解离常数为 28.4 pmol/L, 可以阻断 VEGF165 与 VEGFR-2 的结合, 其半数抑制浓度 (half inhibitory concentration, IC₅₀) 为 0.86 nmol/L, brolocizumab 还能抑制 VEGF 诱导的人脐静脉内皮细胞增生, IC₅₀ 为 0.19 nmol/L^[9]; 此外研究还发现, brolocizumab 对 VEGF 的亲合力与雷珠单抗相似, 且高于贝伐珠单抗^[3,5,9]。

一项 brolocizumab 治疗 nAMD 的 I/II 期临床试验发现, 单次玻璃体内注射 6 mg brolocizumab 后, 血清 C_{max} 和 AUC_{0-∞} 值分别为 8.53 ng/ml 和 83.2 ng/(d·ml), 半衰期为 4.4 d^[10]。动物研究中, 注射相同剂量后, 雷珠单抗在猴视网膜中的达峰时间为 6~24 h, 半衰期为 2.6 d; 阿柏西普在兔视网膜中的达峰时间为 24 h, 半衰期为 3.63 d; 康柏西普在兔视网膜中的达峰时间为 6~12 h, 半衰期为 3.7 d; 而 brolocizumab 在猴视网膜

中的达峰时间仅为 1~6 h,半衰期为 2.4 d^[3,11]。实验研究发现,食蟹猴玻璃体内注射 6 mg brolocizumab 后,血清 brolocizumab 最大浓度约为玻璃体浓度的 1/6 000,而视网膜和视网膜色素上皮/脉络膜中药物浓度分别为玻璃体浓度的 42%和 18%^[12]。兔玻璃体内注射等剂量 brolocizumab 后视网膜中的暴露浓度是雷珠单抗的 2.2 倍,在 RPE/脉络膜中的暴露浓度是雷珠单抗的 1.7 倍^[13]。与同类抗 VEGF 药物比较,尽管 brolocizumab 起效迅速且全身代谢速度较快,但因其具有较强的组织穿透性^[7],故注射后可在视网膜中维持较高水平,从而能够在降低不良事件发生的同时发挥长效作用。

抗 VEGF 药物可以影响卵泡发育、黄体功能和生育能力,或导致胎儿畸形、胚胎-胎儿吸收等^[6,8],因此育龄期及哺乳期女性使用时应关注 brolocizumab 的安全性。

2 brolocizumab 治疗 PCV 的应用研究

2.1 brolocizumab 的有效性

PCV 病变主要起源于 RPE 和 Bruch 膜下方, brolocizumab 用于 PCV 的治疗具有药物浓度高、注射量小、药效持久和注射频率低、组织穿透性强等较多优势。现有的临床应用 brolocizumab 治疗 PCV 有效性的研究主要集中在日本,少量研究在印度及韩国开展。各项研究中 PCV 患者接受 brolocizumab 注射后末次随访时最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 和黄斑中心凹下脉络膜厚度 (subfoveal choroidal thickness, SCT)、RPE 下液体吸收以及息肉样病变消退

率等方面均有一定程度改善(表 1)。

HAWK 研究是一项针对 nAMD 患者的为期 2 年的全球性随机双盲多中心 III 期临床试验, brolocizumab 组患者先接受 3 个月负荷剂量给药,随后采用延长治疗方案,每 12 周玻璃体内注射 1 次,期间如出现疾病进展或复发则调整为每 8 周注射 1 次;阿柏西普组患者采用固定每 8 周注射 1 次的给药方式^[14]。治疗后 2 个组患者 BCVA、CRT 均有明显改善, brolocizumab 组患者在治疗过程中视网膜下液体吸收效果较阿柏西普组更佳,大多数 brolocizumab 组患者采用负荷治疗期后维持每 12 周注射 1 次的治疗方案即可达到较好的视力改善目标^[14]。Fukuda 等^[15]将 brolocizumab 与阿柏西普治疗 PCV 患者的疗效进行对比研究,发现二者在 BCVA 和 CRT 的改善方面均无明显差异,但 brolocizumab 在 SCT 的降低程度及息肉样病变消退率方面优于阿柏西普。与现有其他抗 VEGF 药物的延长治疗方案相比, brolocizumab 的每 12 周注射 1 次为间隔时间最长的治疗方案。Brolocizumab 可延长注药间隔时间,减轻患者的经济负担和感染风险,同时还可以改善患者治疗的依从性。

Tanaka 等^[16]针对完成 brolocizumab 玻璃体内注射 3 个月负荷治疗方案(每月注射 1 次)的 PCV 患者进行随访,发现患眼 BCVA 及 CRT 均明显改善,治疗后 3 个月 91% 的患者 RPE 下液体完全吸收,82% 的患者息肉样病变消退。Matsumoto 等^[17-18]的研究也分别观察了 brolocizumab 玻璃体内注射 3 个月负荷治疗及后续 1 年随访过程中 PCV 患者 BCVA 及息肉样病变的变化,接受 3 个月的负荷治疗后患者 BCVA、CRT、SCT 均明显改善,负荷治疗后的 1、2 和 3 个月黄斑区

表 1 各研究中 brolocizumab 玻璃体内注射治疗 PCV 的结局

研究文献	国家	眼数	基线 BCVA	末次 BCVA	基线 CRT(μm)	末次 CRT(μm)	基线 SCT(μm)	末次 SCT(μm)	息肉样病变消退率	无菌性眼内炎发生率
Ogura 等 ^[14]	日本	39	第 46 周/第 96 周较基线平均 ETDRS 字母变化为+10.4/+11.4		250	244	NA	NA	NA	15.4%
Fukuda 等 ^[15]	日本	14	0.27±0.34	0.20±0.24(P=0.21)	280.5±131.7	155.0±27.4(P=0.001)	190.5±73.2	151.6±49.6(P=0.003)	78.6%	14.3%
Tanaka 等 ^[16]	日本	58	0.45±0.39	0.41±0.36(P<0.01)	419±253	399±215(P<0.001)	NA	NA	82%	14%
Matsumoto 等 ^[17]	日本	17	0.28	0.13(P<0.05)	421±53	206±18(P<0.01)	226±35	181±30(P<0.01)	93.3%	11.8%
Matsumoto 等 ^[18]	日本	36	0.24±0.27	0.12±0.23(P<0.001)	301±110	160±49(P<0.001)	264±89	223±81(P<0.001)	78.9%	19.0%
Ito 等 ^[19]	日本	45	0.25±0.30	0.10±0.26(P<0.01)	290±105	173±56(P<0.01)	253±91	206±80(P<0.01)	73.9%	22.1%
Ueda-Consolvo 等 ^[22]	日本	23	0.15±0.14	0.11±0.13(P=0.335)	NA	NA	219±96	205±95(P=0.398)	26.7%	21.7%
Nam 等 ^[23]	韩国	26	0.31±0.28	0.19±0.16(P=0.061)	515.5±235.7	285.9±103.1(P<0.001)	NA	NA	23.1%	0%
Chakraborty 等 ^[24]	印度	21	0.6	0.3(P=0.01)	443±60	289±25(P<0.001)	NA	NA	24%	0%
Hoshino 等 ^[25]	日本	108	0.24±0.28	0.13±0.24(P<0.01)	276±99	162±44(P<0.01)	248±99	208±92(P<0.01)	77.3%	17.5%
Tamashiro 等 ^[26]	日本	18	0.41±0.36	0.32±0.34(P=0.003)	399.1±218.3	208.3±115.3(P<0.001)	234.3±92.6	195.2±83.4(P=0.004)	NA	4%

注:PCV:息肉状脉络膜血管病变;BCVA:最佳矫正视力;CRT:中央视网膜厚度;SCT:黄斑中心凹下脉络膜厚度;NA:未报告(表中 P 值为与相应基线比较结果)

渗出改善率分别为 47.2%、86.1% 和 94.4%。由此可见,尽管在治疗效果方面存在个体差异,但完成负荷治疗后 3 个月多数患者脉络膜渗出均减少,提示采用 brolocizumab 负荷治疗方案可有效改善视力,减少渗出。该项研究中还显示, brolocizumab 负荷治疗后有 78.9% 的息肉样病变完全消退。对患者采取延长治疗方案并进行 1 年随访发现,患眼 BCVA、CRT、SCT 均明显改善并维持至末次随访,患者平均注射间隔时间为 (14.0±2.9) 周,超过一半的患者未再次出现渗出及息肉样病变^[17]。Ito 等^[19] 对日本 PCV 人群中接受 brolocizumab 玻璃体内注射治疗 1 年的结果进行回顾性分析,发现患者 BCVA、CRT、SCT 均明显改善,息肉样病变完全消退率达 93.3%,而采用雷珠单抗和阿柏西普治疗者负荷期后息肉样病变消退率分别约为 30% 和 50%^[20-21]。与其他抗 VEGF 药物比较, brolocizumab 在息肉样病变消退率方面更具优势,提示 brolocizumab 是治疗 PCV 的有效药物。

Ueda-Consolvo 等^[22] 对接受阿柏西普玻璃体内注射治疗后转变为 brolocizumab 治疗的 PCV 患者进行平均 (59±38) 个月的观察和随访,发现在药物更换后患眼注射间隔时间从 (6.9±1.3) 周延长至 (11.7±3.1) 周,息肉样病变的数量显著减少,体积显著减小。该研究结果发现, brolocizumab 治疗频率与息肉样病变数量的减少之间呈强相关性,与息肉样病变的大小呈中度相关,而阿柏西普治疗频率与息肉样病变数量之间无明显相关性,仅与息肉样病变的大小存在一定的相关性。结合以上研究结果,推测既往接受其他抗 VEGF 药物负荷治疗的患者,后续选择 brolocizumab 治疗对息肉样病变仍然具有较好的减退作用。Nam 等^[23] 对 50 岁以上既往接受过其他抗 VEGF 药物注射治疗但均无明显效果的难治性 PCV 患者进行回顾分析,发现改用 brolocizumab 玻璃体内注射后 1 个月患者 CRT 值明显降低, PED 高度明显降低,宽度缩小, brolocizumab 治疗后 1 个月的反应与其末次随访结局一致,推测难治性 PCV 患者行 brolocizumab 玻璃体内注射起效快速,反应明显,可根据治疗后 1 个月的反应性有效预测患眼的治疗应答及结局。

Chakraborty 等^[24] 在印度开展的研究中纳入了初次治疗的 PCV 患者和难治性 PCV 患者,从接受首剂 brolocizumab 注射起平均随访了 (27.3±3.3) 周,发现患眼 BCVA 和 CRT 均明显改善,24% 的患眼息肉样病变完全消退,其余患眼 PED 高度明显降低,难治性 PCV 眼的视力改善程度略差于初次治疗 PCV 眼,但差异无统计学意义,一定程度上证实 brolocizumab 对难

治性 PCV 的治疗具有较好的效果。

Hoshino 等^[25] 研究发现, brolocizumab 注射在 PCV 患眼 CCT 改善和息肉样病变消退率方面的效果优于阿柏西普。 brolocizumab 治疗后患眼脉络膜厚度明显降低,可能与 brolocizumab 对促进视网膜下液体吸收的效果较好有关^[26-27]。然而, brolocizumab 能否直接降低脉络膜厚度及其机制仍需进一步研究阐明。

上述研究表明, brolocizumab 治疗 PCV 在视力改善、RPE 下液体吸收以及息肉样病变消退等方面的作用要优于其他抗 VEGF 药物,对于接受过其他抗 VEGF 药物治疗的患者,玻璃体内注射 brolocizumab 也能改善视力预后,促进视网膜下积液的吸收。此外, brolocizumab 的注射间隔时间较长,可改善患者对治疗的主观感受并减轻患者的医疗负担。

2.2 brolocizumab 临床应用的安全性

brolocizumab 玻璃体内注射后的不良反应主要为无菌性眼内炎症,主要包括葡萄膜炎、虹膜炎、眼前节炎症、视网膜血管炎以及视网膜分支动脉闭塞,这些反应经及时治疗并未对患者视力结局带来较大影响。Ueda-Consolvo 等^[22] 研究发现, brolocizumab 注射后有 21.7% 的患眼出现眼内炎症反应,经及时治疗视力均恢复至基线视力以上。Fukuda 等^[15] 研究发现, brolocizumab 注射后 1 例患者出现眼前节炎症伴睫状体充血, Ito 等^[19] 研究也发现 1 例患者接受 brolocizumab 玻璃体内注射后出现视网膜炎,这 2 例患者均无明显不适症状,故未能及时诊断和治疗,导致不可逆视力损伤,而在 Matsumoto 等^[17-18] 和 Hoshino 等^[25] 的研究中,阿柏西普玻璃体内注射眼均未出现眼内炎症反应。由此可见, brolocizumab 注射过程中发生的不良事件概率较阿柏西普高,但及时采用糖皮质激素药物治疗后视力未出现明显下降,这也提示眼科医师要密切监测 brolocizumab 玻璃体内注射后患眼有无不适症状并定期进行眼科检查。

有研究对 brolocizumab 玻璃体内注射后发生眼内炎症反应者进行分析发现,女性患者眼内炎症发生率高于男性^[16,28-29]。Matsumoto 等^[17-18] 发现,大部分眼内炎症反应发生于负荷治疗期间的第 2 或第 3 次注射,多见于女性以及 80 岁以上人群。尽管这些研究纳入样本量较小,但仍提示我们, brolocizumab 负荷治疗方案可能并非适用于所有 PCV 患者,此外注射后眼内炎症反应的早期诊断且尽早采用糖皮质激素类药物控制相关炎症反应进展的关键。因此,眼科医师应对 brolocizumab 治疗过程中眼内炎症反应高危眼进行严密监测,以免延误病情。

然而,在 Nam 等^[23]和 Chakraborty 等^[24]的研究中均未观察到 brolicizumab 治疗相关不良事件的发生,可能与研究对象来源不同有关,此外也不能排除较小的周边视网膜改变漏诊的可能。在印度的相关研究中,患者未全部采取每月注射 1 次的负荷治疗方案^[24],此外,目前研究显示经抗 VEGF 药物治疗后,15%~20%伴 PED 患眼可能发生 RPE 撕裂,尤其是 PED 高度 $\geq 600 \mu\text{m}$ 者^[30]。PED 特征、治疗方案、人群特点及纳入的样本量等因素均可能一定程度上导致不同的研究出现结局差异。关于 brolicizumab 玻璃体内注射后眼内炎症反应发生和发展的潜在机制仍有待进一步研究。

PCV 的高发病率、治疗的复杂性、较高的复发率及其对患者视觉质量和生活质量的影响给相关的临床工作带来了较大挑战,新药研究一直是研究者关注的焦点。目前 PCV 的治疗主要包括抗 VEGF 单药玻璃体内注射疗法或联合光动力疗法,疗效较好,但病情反复者需频繁接受药物玻璃体内注射,诊疗的复杂过程及注射后发生不良反应的风险不但降低了患者诊疗的依从性,也大大增加了患者的经济负担,进而影响疾病的治疗效果和预后^[31]。与同类抗 VEGF 药物相比, brolicizumab 具有分子体积小、组织穿透性强、注射后局部药物浓度高、注射剂量小、药物生物利用度高、药效持久及注射间隔长等优点,但是眼内炎症等不良事件发生的概率也一定程度地升高,因此该药治疗 PCV 的临床应用研究,尤其是疗效和安全性研究仍值得眼科医生密切关注。虽然目前已有的文献证实了 brolicizumab 治疗 PCV 的良好疗效和安全性,但研究人群大多来自日本,还有部分研究对象是印度或韩国人群,我国对 brolicizumab 治疗 PCV 效果和安全性评价尚缺乏相关临床实践数据,需要我国眼科医生关注相关研究结果或参与研究过程,提供更多的临床研究数据资料。总之,基于现有的医疗实践及循证医学数据, brolicizumab 治疗 PCV 具有一定优势,为改善 PCV 的视力预后带来了希望,期待不久的将来有来自我国 PCV 患者的相关临床研究能够进一步验证 brolicizumab 治疗 PCV 的疗效和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sharma A, Parachuri N, Kumar N, et al. Brolicizumab in polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(7): 809-812. DOI:10.1080/14712598.2022.2094239.
- [2] 刘舒,徐晓芳.抗血管内皮细胞生长因子药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性研究现状[J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(12): 962-966. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.013.
- [3] Liu S, Xu XF. Research progress of anti-VEGF for the therapy in wet age-related macular degeneration [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(12): 962-966. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.013.
- [3] 周楠,魏文斌.息肉样脉络膜血管病变诊疗进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(1): 77-80. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.017.
- Zhou N, Wei WB. Current advance of polypoidal choroidal vasculopathy in diagnosis and treatment [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(1): 77-80. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.017.
- [4] 胡可可,吴桐,惠延年,等.新型小分子抗 VEGF 药物 brolicizumab 治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(8): 1277-1280. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.08.
- Hu KK, Wu T, Hui YN, et al. Research progress of novel small molecule anti-VEGF drug brolicizumab in the treatment of diabetic macular edema [J]. *Int Eye Sci*, 2022, 22(8): 1277-1280. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.08.
- [5] Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolicizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial [J]. *Ophthalmol*, 2017, 124(9): 1296-1304. DOI:10.1016/j.ophtha.2017.03.057.
- [6] 吴桐,惠延年,杜红俊.新型小分子抗 VEGF 药物 brolicizumab 治疗新生血管性 ARMD 研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(5): 798-802. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.20.
- Wu T, Hui YN, Du HJ. A novel small molecule anti-VEGF drug brolicizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Int Eye Sci*, 2022, 22(5): 798-802. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.20.
- [7] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264. DOI:10.1016/j.cell.2019.01.021.
- [8] 丁渲恒,彭惠.湿性老年性黄斑变性诊治研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(9): 1510-1514. DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2022.09.017.
- [9] 孙韬华,刘振胜,刘杰.治疗湿性年龄相关性黄斑变性新药: brolicizumab [J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(9): 523-526. DOI:10.14109/j.cnki.xyylc.2020.09.03.
- Sun TH, Liu ZS, Liu J. A new drug in treatment of wet age-related macular degeneration: brolicizumab [J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies*, 2020, 39(9): 523-526. DOI:10.14109/j.cnki.xyylc.2020.09.03.
- [10] Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled study [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1080-1089. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.12.030.
- [11] Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab [J]. *Retina*, 2017, 37(10): 1847-1858. DOI:10.1097/IAE.0000000000001493.
- [12] Nimz EL, Van't Land CW, Yáñez JA, et al. Intraocular and systemic pharmacokinetics of brolicizumab (RTH258) in nonhuman primates [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(12): 4996 [2022-03-02]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2563162>.
- [13] Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, et al. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(15): 1879-1891. DOI:10.1080/14656566.2019.1636031.
- [14] Ogura Y, Jaffe GJ, Cheung C, et al. Efficacy and safety of brolicizumab versus aflibercept in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese participants of HAWK [J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(7):

- 994-999. DOI:10.1136/bjophthalmol-2021-319090.
- [15] Fukuda Y, Sakurada Y, Matsubara M, et al. Comparison of outcomes between 3 monthly brolicizumab and aflibercept injections for polypoidal choroidal vasculopathy[J/OL]. Biomedicines, 2021, 9(9): 1164 [2022-03-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34572350>. DOI:10.3390/biomedicines9091164.
- [16] Tanaka K, Koizumi H, Tamashiro T, et al. Short-term results for brolicizumab in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration; a Japanese multicenter study [J]. Jpn J Ophthalmol, 2022, 66(4): 379-385. DOI:10.1007/s10384-022-00922-3.
- [17] Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, et al. One-year results of treat-and-extend regimen with intravitreal brolicizumab for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration with type 1 macular neovascularization[J/OL]. Sci Rep, 2022, 12(1): 8195 [2022-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35581196>. DOI:10.1038/s41598-022-10578-1.
- [18] Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, et al. Short-term outcomes of intravitreal brolicizumab for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration with type 1 choroidal neovascularization including polypoidal choroidal vasculopathy[J/OL]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6759 [2022-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33762600>. DOI:10.1038/s41598-021-86014-7.
- [19] Ito A, Maruyama-Inoue M, Kitajima Y, et al. One-year outcomes of intravitreal brolicizumab injections in patients with polypoidal choroidal vasculopathy[J/OL]. Sci Rep, 2022, 12(1): 7987 [2022-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35568780>. DOI:10.1038/s41598-022-12216-2.
- [20] Lim TH, Lai T, Takahashi K, et al. Comparison of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: the EVEREST II Randomized clinical trial [J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(9): 935-942. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2020.2443.
- [21] Morimoto M, Matsumoto H, Mimura K, et al. Two-year results of a treat-and-extend regimen with aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(10): 1891-1897. DOI:10.1007/s00417-017-3718-6.
- [22] Ueda-Consolvo T, Taniguchi A, Numata A, et al. Switching to brolicizumab from aflibercept in age-related macular degeneration with type 1 macular neovascularization and polypoidal choroidal vasculopathy: an 18-month follow-up study[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2023, 261(2): 345-352. DOI:10.1007/s00417-022-05793-5.
- [23] Nam SW, Byun Z, Ham DI, et al. Response to brolicizumab treatment for refractory serous pigment epithelial detachment secondary to polypoidal choroidal vasculopathy [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2022, 22(1): 485 [2022-03-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36514022>. DOI:10.1186/s12886-022-02711-5.
- [24] Chakraborty D, Maiti A, Sengupta S, et al. Initial experience in treating polypoidal choroidal vasculopathy with brolicizumab in Indian eyes—a multicenter retrospective study[J]. Indian J Ophthalmol, 2022, 70(4): 1295-1299. DOI:10.4103/ijo. IJO_2513_21.
- [25] Hoshino J, Matsumoto H, Mukai R, et al. Intravitreal aflibercept versus brolicizumab for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration with type 1 macular neovascularization: comparison of short-term outcomes [J]. Ophthalmologica, 2022, 245(5): 413-420. DOI:10.1159/000526044.
- [26] Tamashiro T, Tanaka K, Itagaki K, et al. Subfoveal choroidal thickness after brolicizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a short-term multicenter study [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022, 260(6): 1857-1865. DOI:10.1007/s00417-021-05517-1.
- [27] Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2021, 128(1): 89-99. DOI:10.1016/j.ophtha.2020.06.028.
- [28] Witkin AJ, Hahn P, Murray TG, et al. Occlusive retinal vasculitis following intravitreal brolicizumab [J]. J Vitreoretin Dis, 2020, 4(4): 269-279. DOI:10.1177/2474126420930863.
- [29] Bauml CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolicizumab [J]. Ophthalmology, 2020, 127(10): 1345-1359. DOI:10.1016/j.ophtha.2020.04.017.
- [30] Khanani AM, Eichenbaum D, Schlottmann PG, et al. Optimal management of pigment epithelial detachments in eyes with neovascular age-related macular degeneration [J]. Retina, 2018, 38(11): 2103-2117. DOI:10.1097/IAE.0000000000002195.
- [31] 周朋义, 杨琳, 许友美, 等. 不同剂量阿柏西普对雷珠单抗治疗应答不良 PCV 伴浆液性 PED 眼疗效及安全性评价 [J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(7): 632-638. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211206-00671.
- Zhou PY, Yang L, Xu YM, et al. Effect and safety of aflibercept in the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with ranibizumab-resistant serous pigment epithelial detachment [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(7): 632-638. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211206-00671.

(收稿日期:2023-05-12 修回日期:2023-06-15)

(本文编辑:尹卫靖 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)