

· 专家述评 ·

关注新生血管性年龄相关性黄斑变性的 创新药物治疗

卢颖毅 赵晶 戴虹

北京医院眼科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

通信作者: 戴虹, Email: dai-hong@x263.net

【摘要】 湿性年龄相关性黄斑变性(nAMD)是老年人致盲的主要原因,抗 VEGF 是其主要治疗方法。目前,nAMD 治疗仍面临诸多不足和挑战,开发新的治疗药物和给药方法是其主要研究的方向。近年来治疗 nAMD 的药物研发方向呈现多样化,包括开发新靶点/新机制药物及新型给药方式、优化给药剂量和基因疗法等,达到降低治疗频率、延长治疗间隔、提高患者治疗依从性和长期维持或改善视力的目的。眼科临床医师应对新的药物有较为全面的了解,进而发掘出适合不同 nAMD 亚型患者的优化方案,实现向精准化医疗迈进。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性; 治疗; 抗 VEGF; 创新药物

基金项目: 首都卫生发展科研专项 (2020-2-4051)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20231225-00217

Focusing on innovative drug therapy for neovascular age-related macular degeneration

Lu Yingyi, Zhao Jing, Dai Hong

Department of Ophthalmology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Dai Hong, Email: dai-hong@x263.net

【Abstract】 Wet age-related macular degeneration (nAMD) is the leading cause of blindness in the elderly, and anti-VEGF is its main treatment method. At present, the treatment of nAMD still faces many shortcomings and challenges, and the development of new therapeutic drugs and delivery methods is the research focus. In recent years, the direction of drug research and development for the treatment of nAMD has shown diversification, including the development of new target/mechanism drugs and new drug delivery methods, optimization of drug dosage and gene therapy, etc., in order to reduce treatment frequency, prolong treatment interval, improve patient compliance, and maintain or improve vision in the long term. Ophthalmologists should have a comprehensive understanding of new drugs and explore strategies appropriate for patients with different subtypes of nAMD to achieve a move toward precision medicine.

【Key words】 Age-related macular degeneration; Treatment; Anti-VEGF; Innovative drug

Fund program: Capital's Funds for Health Improvement and Research (2020-2-4051)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20231225-00217

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是全球老年人群视力受损和致盲的主要病因。据估计,2040 年全球 AMD 患者数量将增长至 2.88 亿^[1],2050 年我国 AMD 患者数量可能增长至 5 519 万^[2]。基于病理特征可将 AMD 分为新生血管性(湿性或渗出性)和非新生血管性(干性或萎缩性)。新生血管性 AMD (neovascular age-related macular degeneration, nAMD) 约占 AMD 总发病人群的 10%~20%,而约 90% 出现中心视力急性下降乃至盲

的 AMD 患者是由 nAMD 病变引起的^[3-4]。

目前 nAMD 的一线治疗方案——玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物,虽可明显改善患者视功能,但需频繁注射,加重了患者治疗负担,导致患者治疗依从性降低,从而影响患者视力预后,同时也增加了不良事件发生的风险^[5-6]。部分 nAMD 患者对抗 VEGF 药物治疗反应不佳或无应答^[7]。真实世界报道也提示,nAMD 患者长期治疗视力仍难以维持^[8]。因此,nAMD 的临

床治疗仍存在诸多挑战。

近年来治疗 nAMD 的药物研发方向呈现多样化,包括开发新靶点/新机制药物及新型给药方式、优化给药剂量和基因疗法等,以期增加药物疗效、延长给药间隔时间或减少眼内药物的注射频率。其中,部分创新药物已经成功研发并上市(如法瑞西单抗、布西珠单抗),部分新药或新的治疗方式也在不同阶段的临床试验中取得了突破性进展,有望进一步提高患者治疗依从性和长期维持或改善视力,nAMD 的创新治疗值得关注和期待。

1 从 nAMD 的发病机制中发现药物治疗新靶点

nAMD 的形成是一个进展性的病理过程,早中期 AMD 患者会出现视网膜色素上皮细胞功能障碍、Bruch 膜结构异常以及视网膜色素上皮与 Bruch 膜间玻璃膜疣沉积物,此后局部脉络膜和视网膜可能发生缺血、缺氧,引起促血管生成因子上调,导致脉络膜毛细血管形成新生血管,并穿过 Bruch 膜裂隙进入视网膜色素上皮或神经上皮,形成脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV);而新生血管管壁较脆弱,易发生渗漏和破裂出血,最终发展为 nAMD^[9-10]。

nAMD 的病因及具体机制尚未完全明确,可能与年龄、生活方式、吸烟、环境、遗传、氧化应激、脂质代谢、免疫炎症反应等多种因素相关^[11]。已知的 nAMD 相关病理机制包括:(1)促血管生成因子及其受体信号通路参与新生血管形成 通过激活 VEGF 分子家族/VEGF 受体(VEGF receptors, VEGFR)-1/2/3 信号可促进病理性血管生长和血管通透性增加^[12];近年来研究还显示,血管生成素-2(angiotensin-2, Ang2)可通过竞争性结合具有免疫球蛋白和表皮生长因子同源结构域-2 的酪氨酸激酶(tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2, Tie2),诱导内皮细胞活化和不稳定,导致巨噬细胞和其他炎

性细胞移行增加,血管周细胞脱落和内皮屏障破坏,并增加血管对 VEGF-A 和其他促血管生成因子的敏感性,促进血管渗漏和 CNV 形成^[13];此外,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子、表皮生长因子、血小板源性生长因子等也可作用于血管生成途径^[14]。(2)补体系统激活诱导视网膜色素上皮细胞损伤 AMD 患者病理性玻璃膜疣沉积物和房水中的补体 C3、膜攻击复合物、补体因子 B 和 H 等补体成分水平升高,而补体系统异常激活可导致视网膜色素上皮细胞损伤,诱导 VEGF 表达和参与 CNV 形成^[15]。(3)其他机制 如自噬减少、炎症小体激活等机制也可能与 AMD 发病相关^[10-11]。基于上述发病机制的探索,近年来研究者从中发现了许多新的潜在治疗靶点,如在抗 VEGF 基础上同时阻断 Ang2、FGF、胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)或补体等信号,为 AMD 治疗提供新的治疗方法,改善目前临床治疗上的困境(表 1)。

1.1 靶向抗 VEGF 通路的新型药物

VEGF 被认为是 CNV 发生、发展重要的相关因子,抗 VEGF 治疗已取得明确的疗效,在抗 VEGF 通路上探索新的治疗靶点是目前常用的研究思路。

法瑞西单抗(faricimab)是一种人源化双相特异性 IgG 单抗,包含两个不同抗原结合片段(fragment of antigen binding, Fab),能同时独立结合 VEGF-A 和 Ang2,通过此两种不同信号通路来抑制新生血管形成和血管渗漏,增强血管稳定性,同时减少炎症和延缓纤维化^[16]。该药的片段结晶(fragment crystallisable, Fc)区经过改良,避免了与新生儿 Fc 受体和 Fc- γ 受体的结合,从而减少抗体的全身暴露和缩短系统半衰期,并抑制促炎症反应^[16]。随着 2 项 III 期临床试验 TENAYA 和 LUCERNE 研究^[17]结果的公布,法瑞西单抗已被证明在改善 nAMD 患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、降低中央视网膜厚度(central subfield thickness, CST)程度以及安全性方面

表 1 新靶点/新作用机制的治疗药物汇总

| 作用靶点 | 代表药物 | 作用机制 |
|---------------|----------|---|
| VEGF-A+Ang2 | 法瑞西单抗 | 同时独立结合并中和 VEGF-A 和 Ang2,通过 2 种不同信号通路抑制新生血管形成和血管渗漏 |
| VEGF 和补体 | IBI302 | 同时结合并中和 VEGF 和补体 C3b/C4b,抑制新生血管形成和血管渗漏,并抑制补体经典途径和旁路途径的激活 |
| VEGF 和 FGF | RC-28E | 同时高亲和力和高特异性阻断 VEGF 和 FGF-2,抑制新生血管形成 |
| VEGF-C+VEGF-D | OPT-302 | 选择性结合并中和 VEGF-C 和 VEGF-D,在与抗 VEGF-A 药物联合时可完全阻断 VEGFR 信号通路 |
| 所有 VEGF | CLS-AX | 完全阻断 VEGFR 信号通路 |
| 抗凋亡蛋白 Bcl-xL | UBX-1325 | 抑制衰老细胞赖以生存的蛋白质功能,靶向清除衰老细胞 |

注:VEGF:血管内皮生长因子;Ang-2:血管生成素-2;FGF:成纤维细胞生长因子;VEGFR:血管内皮生长因子受体;Bcl: B-细胞淋巴瘤

与阿柏西普相当^[17]。法瑞西单抗可实现较低的给药频次(固定给药间隔 ≥ 12 周的患者比例为 80%);相较于阿柏西普每 8 周 1 次的给药方式,该药每 16 周给药 1 次即可实现在视力和解剖学结构改善方面的持久疗效^[17]。此后长达 2 年的随访数据进一步表明,接受法瑞西单抗治疗的 nAMD 患者可获得长期持续视力获益,固定给药间隔为 16 周的患者比例超过 60%,尤其在改善视网膜层间积液、视网膜下积液和色素上皮脱离方面等表现出较强的疗效^[18]。法瑞西单抗作为首个在眼内应用的双通路特异性抗体,其 III 期研究结果和上市后大量临床应用经验提示该药在提高疗效、延长给药间隔和视力持久获益方面均具有明显优势,可降低患者治疗负担,兼具良好的全身和眼部安全性。基于此,该药自 2022 年 1 月 28 日在美国获批上市后,已在日本、英国、加拿大等 70 多个国家陆续上市用于治疗 nAMD 和糖尿病性黄斑水肿,并于 2023 年 12 月 18 日和 2024 年 1 月 2 日在中国先后获批用于治疗糖尿病性黄斑水肿和 nAMD,使得 nAMD 患者的治疗向前迈出了重要一步。

IBI302 是一种新型双靶点的特异性重组全人源融合蛋白,能同时结合 VEGF 和补体 C3b/C4b;其在抑制新生血管形成、降低血管渗透性和减少血管渗漏的同时,可抑制补体经典途径和旁路途径的激活,减少补体介导的炎症反应、黄斑萎缩和纤维化^[19]。IBI302 的 II 期临床研究初步结果已于 2023 年在美国“血管生成、渗出和变性”年会上公布,发现其在对 nAMD 患者视力(如 BCVA)和解剖学结构(如 CST)方面的改善与阿柏西普疗效相当。基于其可同时抑制补体激活通路,IBI302 在延缓黄斑萎缩和纤维化等方面可能提供额外获益;同时,该药耐受性良好,研究中未发生药物相关的不良事件。目前进一步评估该药疗效与安全性的临床试验正在进行中,包括一项针对中国人群的 III 期研究,相关研究结果值得期待。

RC-28E 是一种重组双诱饵型受体 IgG1 Fc 融合蛋白,可同时以高亲和力和高特异性结合并阻断 VEGF 和 FGF-2 及其下游信号通路,在抑制新生血管形成的同时,也具有预防视网膜纤维化的潜力;IgG1 片段还可延长药物在血清中的半衰期,降低给药频率^[20-21]。目前该药的研发已进入 III 期临床试验阶段(表 2)。

1.2 靶向 VEGF 受体的新型药物

OPT-302 是一种可溶性“trap”融合蛋白,可选择性结合并中和 VEGF-C 和 VEGF-D,从而阻止其激活 VEGFR-2 和 VEGFR-3。VEGF-C 和 VEGF-D 在 VEGF-A

被抑制后会代偿性升高,而 OPT-302 在联合抗 VEGF-A 药物时可实现完全阻断 VEGFR 信号通路,增强抑制新生血管形成和减少血管渗漏^[22]。这种机制上的优势已在 II b 期临床研究中得到初步验证,OPT-302 联合雷珠单抗方案在改善视力方面的临床疗效优于雷珠单抗单药治疗,且 CST 和视网膜下积液等眼部解剖学指标也得到缓解,2 个组眼部 AE 发生率相似^[22]。因此,该药具有满足 nAMD 患者挽救治疗需求的潜力,有望作为一线治疗,为初治 nAMD 患者的管理提供额外获益。此外,这种联合机制有望解决 nAMD 现有治疗药物相关耐药问题,改善患者短期和长期视力结局。

CLS-AX 是一种经脉络膜上腔给药的小分子酪氨酸激酶抑制剂阿西替尼的注射混悬制剂,可选择性靶向所有 VEGF 受体,从而完全阻断 VEGF-A/B/C/D/E 和 PLGF 与受体结合。I/II a 期 OASIS 试验表明,抗 VEGF 治疗后存在持续性疾病活动的 nAMD 患者接受经脉络膜上腔注射 CLS-AX 治疗 6 个月的安全性良好,且视力和解剖学指标也得到改善,治疗负担降低。该药因能够完全阻断 VEGFR 信号通路而具有提高疗效、延长疗效持续时间的潜力;同时,CLS-AX 通过脉络膜上腔注射给药可使药物递送更有针对性、更安全且作用时间更长。然而其确切疗效与安全性还有待未来更多证据支持。

1.3 新作用机制药物

UBX-1325 是一种针对 B-细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 细胞凋亡调节蛋白家族成员 Bcl-xL 的小分子抑制剂,通过抑制衰老视网膜色素上皮细胞赖以生存的蛋白质功能,靶向清除衰老细胞,恢复组织健康,且不伤害周围健康组织。该药还可能减少视网膜炎症和血管渗漏,通过血管重建改变 nAMD 进程^[23]。目前评估该药安全性与耐受性的 I 期研究已经完成,初步显示 nAMD 患者在接受单次玻璃体腔内注射 UBX-1325 后耐受性良好,视力、CST 和视网膜积液也均得到改善^[24]。该药有利于改善视网膜血管,延缓疾病进展,因此在 nAMD 的治疗和预防中具有重要的应用前景。目前,进一步评估 UBX-1325 治疗 nAMD 的 II 期研究也已经完成入组招募(表 2)。

针对发病机制中新靶点的开发和研究是目前 nAMD 创新药物治疗关注的热点。不论是多靶点还是单靶点药物的开发,其思路均是在抗 VEGF 治疗基础上的联合或增效,以寻求抑制 nAMD 病程中萎缩性和纤维瘢痕性病变发生、发展的药物。

2 优化抗 VEGF 药物的给药剂量和频率

理论上,在一定的范围内通过提高抗 VEGF 药物给药剂量可提供更长时间的玻璃体内有效浓度,带来更持久的治疗效果,从而可能实现在持续控制 nAMD 疾病的情况下,降低给药频率,降低治疗负担,最终改善远期临床结局。近年来,已有临床研究经证明了这种策略的可行性^[25]。

相较于继往使用的阿柏西普 2 mg (50 μ l),阿柏西普 8 mg 是经过优化溶解度、黏度、稳定性和耐受性后设计成的 70 μ l 注射液,其摩尔剂量提高了 4 倍。为期 2 年的 III 期 PULSAR 研究的结果显示,nAMD 患者接受阿柏西普 8 mg 治疗的视力获益与阿柏西普 2 mg 治疗相当,给药间隔 \geq 12 周的患者比例达 83%,显著高于阿柏西普 2 mg 治疗。布西珠单抗 (brolicizumab) 可以高亲和力结合并抑制 VEGF-A,减少血管通透性和新生血管形成。该药因单链抗体片段结构的小分子尺寸和 Fc 缺失而成为了目前分子量最小的抗 VEGF 抗体,具有更高的视网膜与脉络膜渗透性和暴露水平。布西珠单抗单次玻璃体腔内注射给药 6 mg 的摩尔剂量分别比阿柏西普 2 mg 和雷珠单抗 0.5 mg 高 12 倍和 22 倍^[26]。因此在相同半衰期下,高摩尔剂量布西珠单抗在眼内清除的速度较慢,药物作用时间延长。在 III 期 HAWK 和 HARRIER 研究^[27]中,nAMD 患者接受布西珠单抗 6 mg 治疗的视力改善与阿柏西普 2 mg 相当,且疾病活动性、CST 和视网膜积液的改善效果优于阿柏西普 2 mg;超过 50% 的患者达到间隔 12 周给药。治疗长达 96 周的数据进一步证实了布西珠单抗 6 mg 在 nAMD 患者中具有长期视力和解剖学获益,总体耐受性良好^[28]。

在 nAMD 药物研究中采用高摩尔剂量增加视力获益和疗效持久性,在持续控制疾病的情况下延长给药间隔,降低给药频率和治疗负担,对于 nAMD 等慢病的治疗具有改善远期临床结局的意义。

3 改良抗 VEGF 药物给药方式

玻璃体腔内注射是抗 VEGF 药物常用的给药方式,然而这种有创的给药方式可能增加患者的心理和经济负担,降低患者治疗依从性,导致治疗不足。目前多个探索和优化眼部抗 VEGF 药物给药方式的研究正在积极进行中,如可延长抗 VEGF 作用时间的玻璃体内植入剂和港式递送系统 (port delivery system, PDS) 等,或者非侵入性给药方式如局部点眼和口服。

OTX-TKI 是一种阿西替尼玻璃体内水凝胶植入剂,采用生物可降解水凝胶形成一个包裹阿西替尼微晶体的网并逐渐溶解,使其中的阿西替尼持续缓慢释放长达 12 个月。水凝胶技术平台 90% 由水构成,生物兼容性好且无防腐剂,引起炎症反应的风险低。OTX-TKI 治疗 nAMD 的 I 期研究已公布了中期数据,初步显示出总体良好的耐受性,且在改善视力与 CST 方面与阿柏西普每 8 周给药 1 次的疗效相似,73% 的患者无需挽救治疗,抗 VEGF 治疗负担降低 92%。

EYP-1901 是一种采用生物可降解 Durasert[®] 平台递送新一代多靶点酪氨酸激酶抑制剂伏罗尼布的玻璃体内缓释植入剂,靶向抑制所有 VEGFR 和血小板源性生长因子受体。Durasert[®] 平台是一种微型化、可注射、可持续、可生物降解的药物递送系统,能在数周、数月或数年内持续稳定释放药物。EYP-1901 的 I 期 DAVIO 研究^[29]首次报告了其应用于 nAMD 患者可获得较好的全身和眼部安全性,且患者视力和 CST 维持稳定,12 个月内治疗负担降低 73%,35% 的患者无需额外抗 VEGF 治疗。目前,EYP-1901 已经进入 II 期临床研究阶段并已完成入组招募,其相关结果将有助于进一步评估该药的临床应用价值 (表 2)。

PDS 作为一种永久性的药物递送装置,在植入玻璃体腔后,可反复将药物填充至其储液器中并持续释放到玻璃体腔内;雷珠单抗 PDS 已在 III 期临床试验中达到与雷珠单抗玻璃体内注射一致的研究终点^[30]。

脉络膜上腔给药,可以靶向作用于受影响的脉络膜和视网膜组织,不接触前房、角膜及晶状体等非病变区域,从而最大限度地减少与药物脱靶效应相关的风险,提高安全性^[31]。局部滴眼剂,也是一种常见的眼部治疗方法,如酪氨酸激酶抑制剂 PAN-90806 已经开发并进入临床研究阶段,但受限于眼部屏障,使渗透到眼后段靶组织的药物分子有限,此类药物用于 nAMD 的治疗仍面临挑战^[32]。口服药物,因给药方便而有望成为治疗 nAMD 的新型给药方式,如靶向抑制嗜酸性粒细胞趋化因子受体 (趋化因子受体 3) 的 AKST4290,目前在小样本量的 II a 期临床试验中已显示出稳定或改善视力的临床效果^[33]。

改良抗 VEGF 药物给药方式,避免眼内注射创伤及并发症是 nAMD 治疗创新的方向之一。玻璃体内水凝胶植入剂、生物可降解平台单次注射等有望解决患者频繁眼内注射带来的治疗负担,并维持对疾病的长期控制。PDS 植入、脉络膜上腔给药、局部滴眼剂和口服药物方式也可能为玻璃体腔给药依从性差的患者提供了替代解决方案。

4 基因治疗药物

单次基因治疗通过眼内注射给药后,使视网膜和脉络膜中持续稳定产生内源性治疗蛋白,在长期维持疗效的同时,可显著减少或消除频繁的眼内注射给药^[34]。目前进入临床试验阶段的 nAMD 基因治疗药物主要包括 RGX-314、ADVM-022 和 4D-150 等。

RGX-314 是经视网膜下腔或脉络膜上腔给药的重组腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)血清型 8 载体,递送可编码中和 VEGF 活性的抗体 Fab 片段(类似于雷珠单抗)的基因序列^[35]。ADVM-022 是携带阿柏西普编码序列的新型 AAV.7m8 载体(基于 AAV 血清型 2 衣壳经定向进化改造的载体)^[36]。4D-150 由表达阿柏西普和 VEGF-C RNA 干扰(RNA interference, RNAi)的有效载荷及专有的玻璃体内递送载体 R100

组成,其中 VEGF-C RNAi 通过基因沉默降低 VEGF-C 表达,这种双重转基因有效载荷设计可同时抑制 VEGF-A/B/C 和 PLGF^[37]。在单次注射 RGX-314、ADVM-022 或 4D-150 治疗 nAMD 患者的 I ~ II 期研究中,上述基因治疗均显示出良好的安全性和耐受性,患者每年抗 VEGF 注射次数均明显减少,并可维持视力和解剖学获益^[34,37-39]。基于这些初步循证证据,基因治疗显示出长期控制 nAMD 的潜力,未来或有助于降低治疗负担,提高患者治疗依从性和改善患者视力结局。国内也已开展有多项相关研究,进一步评估上述基因治疗药物疗效与安全性的 II 期或 III 期研究也在进行中(表 2)。

5 总结和展望

nAMD 发病受多因素和多途径共同作用,且具有

表 2 目前正在开展的 nAMD 随机对照临床试验治疗研究汇总

| 作用机制 | 药物名称 | 研究设计(分期) | 干预 & 分组 | 主要终点 | 研究进度 |
|------------------|----------|-----------------|--|--|-----------------------------|
| 抗 VEGF+新靶点的药物 | 法瑞西单抗 | RCT(IV 期) | 阿柏西普→法瑞西单抗 vs. 法瑞西单抗 | 因视网膜无积液 ≥ 1 次延长注射给药间隔的患眼比例(32 周) | 招募中 |
| | | RCT(III 期) | 法瑞西单抗 | 眼部和非眼部 AEs 发生率和严重程度(48 周) | 停止招募 |
| | IBI302 | RCT(III 期) | IBI302 vs. 阿柏西普 | BCVA-MC(44, 48 和 52 周) | 尚未招募 |
| | | RCT(III 期, 中国) | CTR20232229 | BCVA 较基线的变化(44, 48 和 52 周) | 招募中 |
| 新型靶向 VEGFR 的药物 | RC-28E | RCT(III 期) | RC-28E vs. 阿柏西普 | BCVA-MC(48 周) | 招募中 |
| | | RCT(III 期) | OPT-302 vs. 雷珠单抗 | BCVA-MC(52 周) | 招募中 |
| | OPT-302 | RCT(III 期) | OPT-302 vs. 阿柏西普 | BCVA-MC(52 周) | 招募中 |
| 新作用机制药物 | UBX1325 | RCT(II 期) | UBX1325 vs. 阿柏西普 | TEAEs | 停止招募 |
| | | RCT(III 期) | 阿柏西普 8 mg(q12w) vs. 阿柏西普 8 mg(q16w) vs. 阿柏西普 2 mg(q8w) | BCVA 较基线的变化(48 周) | 停止招募 |
| 优化剂量的抗 VEGF 药物 | 布西珠单抗 | RCT(III 期, 中国) | 布西珠单抗 vs. 阿柏西普 | BCVA 较基线的变化(48 周) BCVA-MC(36~48 周) | 招募中 |
| | | RCT(IV 期) | 布西珠单抗 vs. 阿柏西普 | 中央黄斑厚度(48 周) | 招募中 |
| | | RCT(IV 期) | 布西珠单抗(初始起以 q12w 给药) vs. 布西珠单抗(初始 3 个月 q4w 后 q12w) | 第 40~52 周 BCVA-MC | 停止招募 |
| 改良给药方式的抗 VEGF 药物 | OTX-TKI | RCT(I 期) | OTX-TKI(IVT)依据低、中和高剂量分为 6 组 | TEAEs 的发生率(36 周) | 停止招募 |
| | | RCT(I 期) | OTX-TKI(IVT) vs. 阿柏西普 | TEAEs 的发生率和严重程度(48 周) | 停止招募 |
| | EYP-1901 | RCT(II 期) | EYP-1901(IVT) vs. 阿柏西普 | BCVA-MC(28 周和 32 周) | 停止招募 |
| 基因疗法 | RGX-314 | RCT(II 期) | RGX-314(脉络膜上腔给药) vs. 雷珠单抗 | BCVA-MC(40 周) | 停止招募 |
| | | RCT(II 期) | RGX-314(视网膜下腔给药) | 房水中 RGX-314 靶蛋白浓度(24 周) | 停止招募 |
| | | RCT(II b/III 期) | RGX-314(视网膜下腔给药) vs. 雷珠单抗 | BCVA-MC(54 周) | 招募中 |
| | ADVM-022 | RCT(III 期) | RGX-314(视网膜下腔给药) vs. 阿柏西普 | BCVA-MC(54 周) | 招募中 |
| | | RCT(II 期) | ADVM-022(IVT) | 眼部和非眼部 AEs 发生率和严重程度(54 周) BCVA-MC(54 周) | 招募中 |
| | | 4D-150 | RCT(I/II 期) | 4D-150(IVT) vs. 阿柏西普 | TEAEs 和 SAEs 发生率和严重程度(52 周) |

注: nAMD: 新生血管性年龄相关性黄斑变性; VEGF: 血管内皮生长因子; RCT: 随机对照试验; BCVA: 最佳矫正视力; MC: 较基线水平的平均变化; IVT: 玻璃体内注射; AEs: 不良事件; TEAEs: 治疗期出现的不良事件; SAEs: 严重不良事件; T&E: 治疗-延长给药方案; q8w: 每 8 周给药 1 次; q12w: 每 12 周给药 1 次; q16w: 每 16 周给药 1 次

不同亚型,患者病情也存在差异。抗 VEGF 药物的出现成为 nAMD 治疗的重要转折点,但其无法从发病机制角度解决 nAMD 的发生和发展。近年来,随着该病创新药物和疗法的不断发展,为探索精准医疗提供了有力武器。随着新靶点药物的研发和应用,也将推进研究者对 nAMD 疾病发生、发展过程中不同通路的机制探索,进而发掘出更适合不同亚型患者的优化方案,实现从“同病同治”向“同病异治”的精准化医疗迈进。

nAMD 创新治疗研发未来可期,目前法瑞西单抗已成功在国内获批临床应用,阿柏西普 8 mg 和布西珠单抗有望很快在中国上市,会给国人 nAMD 的治疗提供新的选择方案。眼科临床医师应对新的药物有较为全面的了解,为 nAMD 患者的视功能维持和改善提供最优治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2): e106-e116 [2013-10-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104651>. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- [2] Song P, Du Y, Chan KY, et al. The national and subnational prevalence and burden of age-related macular degeneration in China [J/OL]. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 020703 [2013-10-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29302323>. DOI: 10.7189/jogh.07.020703.
- [3] Al-Khersan 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.
- [4] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern® [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(1): P1-P65. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.09.024.
- [5] Prenner JL, Halperin LS, Rycroft C, et al. Disease burden in the treatment of age-related macular degeneration: findings from a time-and-motion study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(4): 725-731. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.06.023.
- [6] Baek SU, Park IW, Suh W. Long-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016, 35(4): 310-314. DOI: 10.3109/15569527.2015.1124886.
- [7] Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to anti-VEGF therapy in neovascular AMD: exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 82: 100906. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100906.
- [8] Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, et al. Visual acuity outcomes and anti-vascular endothelial growth factor therapy intensity in neovascular age-related macular degeneration patients: a real-world analysis of 49 485 eyes [J]. *Ophthalmol Retina*, 2020, 4(1): 19-30. DOI: 10.1016/j.oret.2019.05.017.
- [9] Ricci F, Bandello F, Navarra P, et al. Neovascular age-related macular degeneration: therapeutic management and new-upcoming approaches [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8242 [2023-10-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33153227>. DOI: 10.3390/ijms21218242.
- [10] Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, et al. Neovascular macular degeneration: a review of etiology, risk factors, and recent advances in research and therapy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1170 [2023-10-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33504013>. DOI: 10.3390/ijms22031170.
- [11] Deng Y, Qiao L, Du M, et al. Age-related macular degeneration: epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy [J]. *Genes Dis*, 2022, 9(1): 62-79. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.02.009.
- [12] Wolf AT, Harris A, Oddone F, et al. Disease progression pathways of wet AMD: opportunities for new target discovery [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(1): 5-12. DOI: 10.1080/14728222.2022.2030706.
- [13] Joussen AM, Ricci F, Paris LP, et al. Angiotensin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data [J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(5): 1305-1316. DOI: 10.1038/s41433-020-01377-x.
- [14] Siemerink MJ, Augustin AJ, Schlingemann RO. Mechanisms of ocular angiogenesis and its molecular mediators [J]. *Dev Ophthalmol*, 2010, 46: 4-20. DOI: 10.1159/000320006.
- [15] Jensen EG, Jakobsen TS, Thiel S, et al. Associations between the complement system and choroidal neovascularization in wet age-related macular degeneration [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9752 [2023-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33371261>. DOI: 10.3390/ijms21249752.
- [16] Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAB optimized for neovascular eye diseases [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(11): 1265-1288. DOI: 10.15252/emmm.201505889.
- [17] Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials [J]. *Lancet*, 2022, 399(10326): 729-740. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1.
- [18] Khanani AM, Demetriade Anna-Maria, Kotecha A, et al. Faricimab in neovascular age-related macular degeneration: year 2 efficacy, safety, and durability results from the phase 3 TENAYA and LUCERNE trials [C/OL]. *American Society of Retina Specialists Annual Meeting*, July 13-16, 2022, New York [2023-10-16]. <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/ophthalmology/ASRS-2022/asrs-2022-presentation-khanani-faricimab-in-neovascular.html>.
- [19] Ren X, Li J, Xu X, et al. IBI302, a promising candidate for AMD treatment, targeting both the VEGF and complement system with high binding affinity *in vitro* and effective targeting of the ocular tissue in healthy rhesus monkeys [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 145: 352-358. DOI: 10.1016/j.exer.2016.02.004.
- [20] Jiang J, Xu K, Wang L, et al. Pharmacology study of a chimeric decoy receptor fusion protein on retina neovascularization by dual blockage of VEGF and FGF-2 [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 121: 251-259. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.04.043.
- [21] Kou X, Sun Y, Li S, et al. Pharmacology study of the multiple angiogenesis inhibitor RC28-E on anti-fibrosis in a chemically induced lung injury model [J/OL]. *Biomolecules*, 2019, 9(11): 644 [2023-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31652997>. DOI: 10.3390/biom9110644.
- [22] Jackson TL, Slakter J, Buyse M, et al. A randomized controlled trial of OPT-302, a VEGF-C/D inhibitor for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2023, 130(6): 588-597. DOI: 10.1016/j.ophtha.2023.02.001.
- [23] Tsuruda P, Chaney S, Dejda A, et al. UBX1325, a small molecule inhibitor of Bcl-xL, attenuates vascular dysfunction in two animal models of retinopathy [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(8): 1163 [2023-10-16]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2774856&resultClick=1>.
- [24] Bhisitkul R, Klier S, Tsuruda P, et al. UBX1325, a novel senolytic treatment for patients with advanced DME or wet AMD: 24-week results of a phase 1 study [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(7): 4287 [2023-10-18]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2783266&resultClick=1>.
- [25] 阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的治

- 疗—延长方案中国共识专家组. 采用治疗—延长方案进行阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性专家共识 (2021 版) [J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39 (7) : 577-584. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210311-00162.
- Treat-and-Extend Regimen for Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration Chinese Experts Consensus Group. Chinese experts consensus of treat-and-extend regimen for management of neovascular age-related macular degeneration by intravitreal injection of aflibercept (2021) [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39 (7) : 577-584. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210311-00162.
- [26] Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, et al. Brolicizumab: a newly developed anti-VEGF molecule for the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. Ophthalmologica, 2021, 244 (2) : 93-101. DOI: 10.1159/000513048.
- [27] Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2020, 127 (1) : 72-84. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.
- [28] 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.
- [29] Abbey AM, Patel SS, Barakat M, et al. The DAVIO trial: a phase 1, open-label, dose-escalation study of a single injection of EYP-1901 (vorolanib in Duraser[®] platform) demonstrating reduced treatment burden in wet age-related macular degeneration [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64 (8) : 931 [2023-10-18]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2786048&resultClick=1>.
- [30] Regillo C, Berger B, Brooks L, et al. Archway phase 3 trial of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration 2-year results [J]. Ophthalmology, 2023, 130 (7) : 735-747. DOI: 10.1016/j.ophtha.2023.02.024.
- [31] Wan CR, Muya L, Kansara V, et al. Suprachoroidal delivery of small molecules, nanoparticles, gene and cell therapies for ocular diseases [J/OL]. Pharmaceuticals, 2021, 13 (2) : 288 [2023-10-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33671815>. DOI: 10.3390/pharmaceutics13020288.
- [32] Rodrigues GA, Lutz D, Shen J, et al. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye: addressing the challenge of preclinical to clinical translation [J]. Pharm Res, 2018, 35 (12) : 245. DOI: 10.1007/s11095-018-2519-x.
- [33] Stewart MW, Garg S, Newman EM, et al. Safety and therapeutic effects of orally administered akst4290 in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration [J]. Retina, 2022, 42 (6) : 1038-1046. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003446.
- [34] Khanani AM. Suprachoroidal delivery of RGX-314 gene therapy for neovascular AMD: the phase II AAVIATE[™] study [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63 (7) : 1497 [2023-10-18]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2779607&resultClick=1>.
- [35] Siddiqui FA AA, Khanani AM. Gene therapy for neovascular AMD [J]. Retinal Physician, 2020, 17 : 36-39.
- [36] Kiss S, Grishanin R, Nguyen A, et al. Analysis of aflibercept expression in NHPs following intravitreal administration of ADV-022, a potential gene therapy for nAMD [J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2020, 18 : 345-353. DOI: 10.1016/j.omtm.2020.06.007.
- [37] Khanani AM, Hershberger VS, Kay CN, et al. Interim results for the phase 1/2 PRISM trial evaluating 4D-150, a dual-transgene intravitreal genetic medicine in individuals with neovascular (wet) age-related macular degeneration [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64 (8) : 5055 [2023-10-22]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2789669&resultClick=1>.
- [38] Sisk R. Subretinal delivery of RGX-314: a gene therapy for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64 (8) : 5061 [2023-10-22]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2791101&resultClick=1>.
- [39] Busbee B, Boyer DS, Khanani AM, et al. Phase 1 study of intravitreal gene therapy with ADV-022 for neovascular AMD (OPTIC Trial) [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62 (8) : 352 [2023-10-22]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2773856>.

(收稿日期:2023-12-25 修回日期:2024-04-13)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释(一)

AMD:年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration)

ANOVA:方差分析(analysis of variance)

BUT:泪膜破裂时间(breakup time of tear film)

DR:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy)

EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis)

EGF:表皮生长因子(epidermal growth factor)

ELISA:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay)

ERG:视网膜电图(electroretinogram)

FFA:荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography)

FGF:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor)

GFP:绿色荧光蛋白(green fluorescent protein)

IFN- γ : γ 干扰素(interferon- γ)

IL:白细胞介素(interleukin)

IOL:人工晶状体(intraocular lens)

IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白(interphotoreceptor retinoid

binding protein)

LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis)

ICGA:吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography)

LECs:晶状体上皮细胞(lens epithelial cells)

miRNA:微小RNA(microRNA)

MMP:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)

mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of

rapamycin)

MTT:四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium)

NF:核转录因子(nuclear factor)

OCT:光学相干断层扫描(optical coherence tomography)

OR:优势比(odds ratio)

PACG:原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma)

PCR:聚合酶链式反应(polymerase chain reaction)

(本刊编辑部)