

调控 Ang/Tie 信号通路治疗眼底新生血管性疾病的研究进展

杨婧研 综述 魏文斌 审校

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼内肿瘤诊治研究北京市重点实验室 北京市眼科学与视觉科学重点实验室 医学人工智能研究与验证工信部重点实验室, 北京 100730

通信作者: 魏文斌, Email: tr_weibenbin@163.com

【摘要】 抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗应用于眼底新生血管疾病领域以来,在提高视力、稳定疾病病变和在某些情况下逆转疾病方面显示了卓越的效果。但抗 VEGF 治疗需要频繁玻璃体内注射给药,患者治疗负担重,长期疗效受影响。前期临床研究发现,调控血管生成素(Ang)/含免疫球蛋白样环和上皮生长因子样域酪氨酸激酶(Tie)通路在眼底新生血管疾病的治疗中有较好的效果。目前已发布了 3 个 Ang/Tie 通路阻断药物治疗眼底新生血管疾病的临床研究数据,其中靶向 VEGF-A 和 Ang-2 的双特异性免疫球蛋白 G1 抗体 faricimab 进入了 III 期临床试验并达到终点, faricimab 的 2 种延长治疗间隔(12 周和 16 周)的给药方案均被证实有效。本文基于已发表的研究报告,就调控 Ang/Tie 通路在眼底新生血管性疾病治疗中的作用及临床应用作一综述,总结分析 Ang/Tie 通路的作用机制以及未来药物的应用前景。

【关键词】 眼底新生血管疾病; 抗新生血管生成; Ang/Tie 通路

基金项目: 国家自然科学基金(82220108017、82141128); 北京市自然科学基金(7232024); 首都卫生发展科研专项(首发 2020-1-2052)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220618-00283

Research progress on regulation of Ang/Tie signaling pathway in the treatment of ocular neovascular diseases

Yang Jingyan, Wei Wenbin

Beijing Tongren Eye Center, Beijing Key Laboratory of Intraocular Tumor Diagnosis and Treatment, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Medical Artificial Intelligence Research and Verification Key Laboratory of the Ministry of Industry and Information Technology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wei Wenbin, Email: tr_weibenbin@163.com

[Abstract] The emergence of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy has reduced the overall incidence of blindness from ocular neovascular disease. However, frequent intravitreal injections of anti-VEGF therapy are required, which places a significant burden to patients and affects long-term benefits. The angiopoietin (Ang)/tyrosine kinase with immunoglobulin-like and endothelial growth factor-like domains (Tie) pathways are identified as potentially therapeutic regulators for ocular neovascular disease, with additional benefits over anti-VEGF-A therapy. For ocular neovascular diseases, three molecules targeting the Ang/Tie pathway have been studied in clinical trials and the data released, in which faricimab, a bispecific immunoglobulin G1 antibody targeting VEGF-A and Ang-2, entered phase III studies and met primary clinical endpoints, and two dosing regimens with prolonged treatment intervals (12 and 16 weeks) of faricimab showed reliable efficacy. Overall, the regulation of Ang/Tie pathway provides a new treatment option for ocular neovascular diseases, and it is necessary to deeply understand the mechanism of action of the pathway and accumulate more clinical data in the future.

[Key words] Retinal neovascularization; Anti-neovascularization; Ang/Tie pathway

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82220108017, 82141128); Beijing Natural Science Foundation (7232024); The Capital Health Research and Development of Special (2020-1-2052)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220618-00283

眼底新生血管性疾病是以眼底血管改变为原发性、核心性改变的一类疾病,其临床关注度高,相关研究较活跃。临床常见的眼底新生血管性疾病主要有糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)等^[1]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/VEGF受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)通路是目前公认的调节新生血管生成的重要通路,也是临床应用范围最广的抗新生血管生成治疗靶点^[2]。在过去 15 年间,玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗已成为 nAMD 和 DME 的一线标准治疗,降低了眼底新生血管性疾病的总体致盲率^[3]。目前,抗 VEGF 治疗眼底新生血管性疾病在临床应用中仍存在一定局限性,如抗 VEGF 药物的半衰期较短,需要每月或每 2 个月注射 1 次以确保疗效。频繁的玻璃体内注射抗 VEGF 治疗可能导致部分患者出现应答不佳和抵抗,甚至快速耐药,并且在临床实践中往往因患者依从性差而影响治疗效果。真实世界研究显示患者视力获益与治疗强度相关,中国 nAMD 患者接受抗 VEGF 治疗的依从性差,长期疗效不佳。北京医院对中国 nAMD 患者 5 年的随访结果显示,5 年内患者平均接受的总注射针次为 11.53 次,远低于临床研究中每月 1 次的治疗频次^[4-5]。但即使是在密切监测和坚持最佳给药频率(每 4 周 1 次)的情况下,也仅约 44% 的患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)能达到 0.27 (~20/40 Snellen 视力)^[6-7]。随访结果显示,临床研究期间抗 VEGF 治疗对 BCVA 的改善无法长期维持^[8-9]。此外有研究还发现,超过 60% 的 nAMD 和 DME 患者在停止抗 VEGF 治疗 2 年后仍存在持续性的脉络膜积液和视网膜增厚^[10-11]。因此迫切需要开发新的治疗方法,以减轻治疗负担和维持长期的疗效。

近年来的研究发现,调控血管生成素(angiotensin, Ang)/含免疫球蛋白样环和上皮生长因子样酪氨酸激酶(tyrosine kinase that contains immunoglobulin-like loops and epidermal growth factor-similar domains, Tie)通路可作为眼底新生血管性疾病临床治疗的新方向。Ang/Tie 通路在调节血管稳定性、生理和病理性血管生成,以及炎症反应中发挥着重要作用,并能与 VEGF 通路协同作用^[12-13]。临床前试验和临床研究证据显示,靶向调节 Ang/Tie 通路或联合作用于 Ang-2/VEGF-A 可恢复血管稳定性和减少炎症,在眼底新生血管性疾病中具有治疗潜力^[14]。

本综述基于现有的研究结果,总结分析了调控 Ang/Tie 通路在眼底新生血管性疾病中的潜在治疗价值和应用前景,以期为我国眼底病的临床诊疗提供新思路,为开展进一步研究提供依据。

1 Ang/Tie 通路在新生血管发生发展中的机制研究

Ang/Tie 通路是介导血管稳定性和血管新生、成熟过程的重要信号通路^[15],由 2 个 I 型酪氨酸激酶受体(Tie1、Tie2)和 4 个配体(Ang-1、Ang-2、Ang-3、Ang-4)构成^[16]。Ang/Tie 通路的受体成分 Tie1 和 Tie2 主要由内皮细胞表达。Tie2 可与 Ang

家族结合,在血管的发育和稳定过程中发挥重要调节作用^[17]。Tie1 不与 Ang 结合,但能通过异二聚化调节 Tie2 活性而影响其信号传导^[18]。目前的研究主要集中于 Ang-1 和 Ang-2 通路(图 1),针对 Ang-3 和 Ang-4 通路的研究相对较少^[13]。

Ang-1 是周细胞和平滑肌细胞表达的旁分泌配体,是一种 Tie2 激活剂。在健康血管中 Ang-1 与内皮细胞上的 Tie2 结合并诱导其磷酸化,信号转导激活下游磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路,诱导内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和生存素(survivin)等基因的表达,促进内皮细胞存活,进而提高血管稳定性^[13,16]。Tie2 磷酸化还可抑制核因子(nuclear factor, NF)- κ B 的激活,进而减少炎症因子细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞间黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达(图 1)。Joussen 等^[19]在糖尿病模型大鼠和小鼠中发现,活化 Ang-1 通路可减少和逆转 DR 中的主要病理性改变。

Ang-2 是主要由内皮细胞表达的自身分泌配体,在高血糖、炎症和缺氧等病理状态下 Ang-2 水平显著上调,从而导致多重病理变化。Ang-2 可竞争性阻断 Ang-1 对 Tie2 的激活,抑制 Tie2 磷酸化,进而影响下游 PI3K/AKT 信号通路的活性,破坏血管稳定性^[20]。内皮细胞中的 Ang-2/Tie2 信号转导可导致周细胞脱落,并提高血管内皮对 VEGF 和其他促炎因子的敏感性^[13,21]。Ang-2 也可与整合素结合,影响下游细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路,诱导周细胞凋亡而引起血管病变^[22-23](见图 1)。Yun 等^[24]开展的基础实验结果显示,阻断 Ang2/ α v β 5 整合素信号通路可有效减弱 Ang2 诱导的星形胶质细胞凋亡,后者与早期糖尿病视网膜血管渗漏相关。

从机制上来看,Ang-2 和 VEGF-A 可协同驱动血管渗漏、新生血管形成和炎症,这是眼底新生血管性疾病的主要病理因素^[14](图 1)。在转基因小鼠心脏组织中发现,Ang-2 和 VEGF-A 共表达增加的双转基因小鼠表现出异常的血管生成和严重的纤维化^[25];其中纤维化也是 nAMD 不可逆性视力丧失的原因之一^[26]。大量基础研究已充分证明抗 VEGF-A 联合 Ang-2/Tie2 通路阻断治疗新生血管性疾病有额外获益。Kienast 等和 Campochiaro 等的较早期研究提示,抗 VEGF-A 联合 Ang-2 中和抗体或活化 Tie2 可能有助于改善眼底新生血管性疾病的治疗结局^[27-28]。Foxton 等^[29]在脉络膜新生血管疾病小鼠模型中发现,Ang-2 阻断联合抗 VEGF 治疗可较单一方案更有效地减少血管渗漏、视网膜下炎症细胞数量和视网膜细胞凋亡。Kim 等^[30]在 nAMD 小鼠模型中发现,通过使用 Tie2 激活抗体激活 Tie2,不仅可减少脉络膜新生血管和血管渗漏,还能够再生脉络膜毛细血管,减轻抗 VEGF 治疗诱导的脉络膜毛细血管变性,缓解缺氧。Regula 等^[31]开展的葡萄膜炎小鼠模型研究进一步提供了 Ang-2/VEGF-A 双重抑制获益的证据,与未治疗对照组($P < 0.000 01$)或单独抗 VEGF-A 组($P < 0.008 6$)相比,特异性双重抑制 Ang-2/VEGF-A 可以减少白细胞浸润内层视网膜,从而减轻炎症反应。

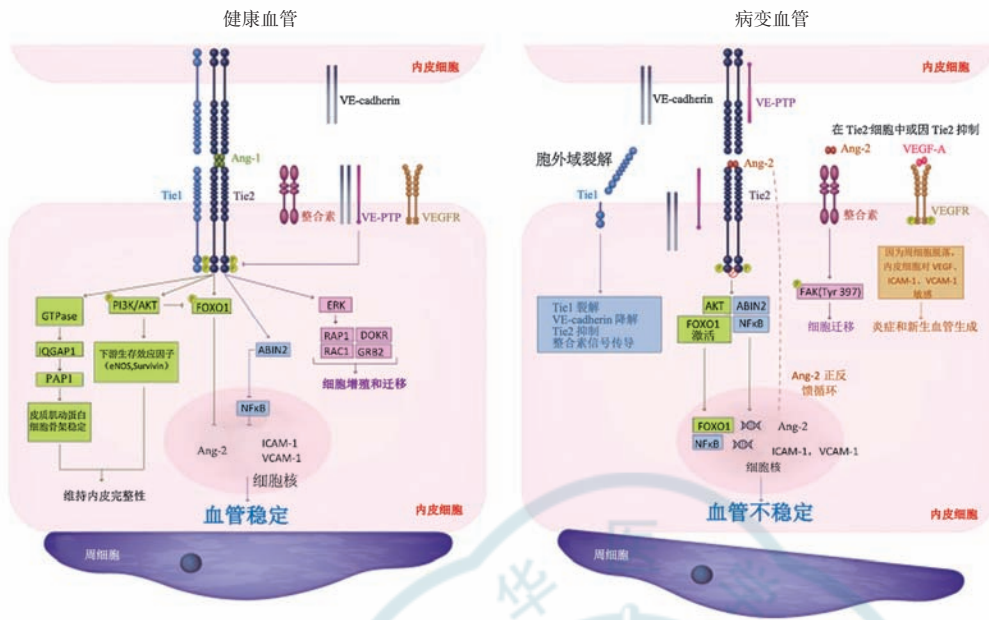


图 1 生理和病理条件下的 Ang/Tie 信号通路作用^[14] Ang-2:血管生成素-2;eNOS:内皮型一氧化氮合酶;ERK:细胞外调节蛋白激酶;FoxO1:叉头状转录因子 O1;ICAM-1:炎症因子细胞间黏附分子 1;NFκB:核因子 κB;PI3K/AKT:磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B;RVO:视网膜静脉阻塞;Tie: 含免疫球蛋白样环和上皮生长因子样域酪氨酸激酶;VCAM-1:血管细胞间黏附分子 1;VE-cadherin:血管内皮钙黏蛋白;VE-PTP:血管内皮酪氨酸磷酸酶;VEGFR:血管内皮生长因子受体

血管内皮酪氨酸磷酸酶 (vascular endothelial tyrosine phosphatase, VE-PTP) 是调控 Ang/Tie 通路信号转导的重要因子,近年来的研究显示 VE-PTP 也可作为眼底新生血管性疾病的潜在治疗靶点。VE-PTP 是一种内皮受体型磷酸酶,因其与血管内皮钙黏蛋白 (vascular endothelial cadherin, VE-cadherin) 结合而命名^[32]。Ang-1 能够将 VE-PTP 招募至内皮细胞的连

接处,VE-PTP 通过与 VE-cadherin 结合而发挥其黏附活性和血管内皮屏障作用^[33]。但 VE-PTP 也可催化 Tie2 的去磷酸化,抑制 Tie2 的活化,进而增加血管通透性^[32]。Shen 等^[34] 对 nAMD 小鼠使用 VE-PTP 抑制剂以激活 Tie2,观察到新生血管生成作用受到抑制。

2 靶向 Ang/Tie 通路治疗眼底新生血管性疾病药物的临床研究进展

靶向调节 Ang/Tie 通路治疗眼底新生血管疾病具有潜在优势,目前进入临床研究的调控方法包括靶向抑制 Ang-2、

抑制 VE-PTP,以及 Ang-2/VEGF 双重抑制。Tie2 多激酶酪氨酸激酶抑制剂目前尚处于早期开发阶段。Ang-1 靶向治疗虽然已在临床前模型中显示出治疗前景,但尚未进入临床试验阶段。在进入眼底新生血管疾病新药研发领域的 Ang/Tie 通路分子靶向药物中,仅抗 VEGF-A/抗 Ang-2 双抗体 faricimab 进入了 III 期临床试验阶段(表 1)。

表 1 Ang/Tie 通路靶向药物研究现状

Ang/Tie 通路靶向药物	作用机制	研究现状
faricimab (RG7716)	靶向 VEGF-A 和 Ang-2 的双特异性免疫球蛋白 G1 抗体	II 期临床研究: DME 人群的 BOULEVARD 研究 (NCT02699450) ^[35] ; nAMD 人群的 AVENUE 研究 ^[36] ; nAMD 人群 STAIRWAY 研究 (NCT03038880) ^[37] III 期临床研究: nAMD 人群的 2 项临床研究 (TENAYA 和 LUCERNE); DME 人群的 2 项临床研究 (YOSEMITE 和 RHINE) ^[38-41] ; RVO 人群的 BALATON 研究 (NCT04740905) 和 COMINO 研究 (NCT04740931)
nesvacumab (REGN910-3)	nesvacumab (靶向中和 Ang-2 的单克隆抗体) 与阿柏西普 (VEGF 抑制剂) 的联合治疗	II 期临床研究: DME 人群的 RUBY 研究 (NCT02712008) ^[42] ; nAMD 人群的 ONYX 研究 (NCT02713204) ^[43]
razuprotafib (AKB-9778)	VE-PTP 的小分子抑制剂	II 期临床研究: RVO 人群的 TEVO 研究 (NCT02387788) ^[44] ; DME 人群的 TIME-2 研究 (NCT02050828) ^[28] ; NPDR 人群的 TIME-2b 研究 (NCT03197870) ^[45]
AMSB103	VEGF/Ang-2 强效双特异性适配子	临床前研究阶段 ^[46]
AXT107	胶原蛋白 IV 合成肽,抑制 VEGF 信号传导和激活 Tie2 途径	nAMD 人群 I / II a 期临床研究 (NCT04746963) ^[47]

注: VEGF-A: 血管内皮生长因子-A; Ang-2: 血管生成素-2; DME: 糖尿病性黄斑水肿; nAMD: 新生血管性年龄相关性黄斑变性; RVO: 视网膜静脉阻塞; NPDR: 非增殖性糖尿病视网膜病变; VE-PTP: 血管内皮酪氨酸磷酸酶; Tie2: 含免疫球蛋白样环和上皮生长因子样域酪氨酸激酶 2; VEGF: 血管内皮生长因子

2.1 nesvacumab 联合阿柏西普

nesvacumab 是一种选择性靶向结合 Ang-2 的单克隆抗体,可联合阿柏西普单次玻璃体内注射给药。一项 I 期临床研究评价了 nesvacumab 联合阿柏西普 (REGN910-3) 治疗 AMD 和 DME 患者的结局,结果显示 nesvacumab 与阿柏西普联合使用较单用阿柏西普的治疗效果延长,且安全性和耐受性良好^[48]。

I 期临床研究结果推动了 2 项 II 期临床研究的开展, RUBY 研究^[42,48] 和 ONYX 研究^[43] 分别在 DME 患者 ($N=302$) 和 nAMD 患者 ($N=365$) 中比较了 nesvacumab+阿柏西普联合治疗与阿柏西普单药治疗的结局。RUBY 研究在治疗 12 周和 36 周时的结果显示,较低剂量 nesvacumab+阿柏西普 (3.0 mg/2.0 mg) 和较高剂量 nesvacumab+阿柏西普 (6.0 mg/2.0 mg) 方案组的 BCVA 改善程度相比阿柏西普单药治疗组无明显差异^[42,49]。ONYX 研究结果与 RUBY 研究类似,治疗 12 周时和 36 周时未观察到 nesvacumab+阿柏西普联合方案相比阿柏西普单药可使初治 nAMD 患者有额外视力改善获益^[43]。基于这 2 项 II 期临床研究结果,Regeneron 公司已宣布停止 REGN910-3 用于 DME 和 nAMD 的开发计划^[50]。

2.2 AKB-9778

AKB-9778 是 VE-PTP 的小分子拮抗剂,通过皮下注射给药,可独立于 Ang-1 或 Ang-2 而激活 Tie2^[51]。I 期临床试验 (NCT01702441) 显示,AKB-9778 的 4 个剂量方案 (5 mg、15 mg、22.5 mg、30 mg,每日 2 次,治疗 4 周) 治疗在 DME 患者中未观察到安全性事件,15 mg 及更高剂量方案可使部分患者的黄斑水肿和视力得到改善^[53]。后续 3 项 II 期临床研究分别探讨了 AKB-9778 在 DME (TIME-2 研究^[28])、中重度非增殖性 DR (nonproliferative DR, NPDR) (TIME-2b 研究^[45])、RVO (TEVO 研究^[44]) 患者中的治疗结果。TIME-2 研究 ($N=144$) 比较了 AKB-9778 联合/不联合雷珠单抗与雷珠单抗单药对 DME 患者的治疗效果,结果显示,治疗 12 周时 AKB-9778 联合雷珠单抗治疗组与雷珠单抗单药治疗组的视力改善程度无明显差异 ($P=0.74$),联合治疗组的黄斑中心凹视网膜厚度下降幅度较雷珠单抗单药治疗组明显增大 ($P=0.008$),而 AKB-9778 单药治疗组的黄斑中心凹视网膜厚度和视力均较基线值无明显改变^[28]。TIME-2b 研究分析 AKB-9778 单药对 DR 患者的影响,结果显示,治疗 48 周时 AKB-9778 治疗组相比安慰剂组并无明显视觉改善 (DRSS 评分两步改善, $P=0.270$)^[45]。

2.3 faricimab

faricimab (RG7716) 是人源化的双特异性单克隆抗体,可同时高效和特异性结合并中和 VEGF-A 和 Ang-2 配体,与结合顺序无关。人源化 Fc 段采用 knob-in-hole 技术并通过修饰 Fc 段减弱炎症反应。faricimab 使用 Roche CrossMAb 专利技术开发,设计用于玻璃体内给药。

faricimab 的 I 期^[53] 和 II 期临床研究^[35-37] 在超过 500 例患者中证实了该药治疗眼底新生血管性疾病的疗效可靠且持久,并显示 2 种延长治疗间隔 (12 周和 16 周) 的给药方案是可行的。研究者由此启动了相关 III 期临床研究,其中 2 项 nAMD III 期临床研究 (TENAYA 和 LUCERNE) 和 2 项 DME III 期临床研

究 (YOSEMITE 和 RHINE) 达到了主要终点^[38-41]。TENAYA 和 LUCERNE 均采用随机、多中心、双盲、全球 III 期临床试验设计,在 1 329 例 DME 患者 (TENAYA 研究 671 例, LUCERNE 研究 658 例) 中评价了 faricimab 与阿柏西普治疗的效果和安全性^[38,39]。YOSEMITE 和 RHINE 均采用随机、多中心、双盲、全球 III 期临床试验设计,在 1 891 例 nAMD 患者 (YOSEMITE 研究 940 例, RHINE 研究 951 例) 中比较了 faricimab 与阿柏西普治疗的效果和安全性^[40-41]。这 4 项 III 期临床研究均根据第 20 周和第 24 周的疾病活动度评估了 faricimab 每 8 周 1 次、12 周 1 次和 16 周 1 次固定间隔给药方案与阿柏西普每 8 周 1 次方案的治疗结果。在治疗第 1 年结束时, TENAYA 研究和 LUCERNE 研究中各有 45.7% 和 44.9% 的患者达到了 16 周的治疗间隔,各有 34% 和 32.9% 的患者达到 12 周的治疗间隔^[56]。YOSEMITE 研究和 RHINE 研究中,治疗第 1 年内分别有 21% 和 20.1% 的患者达到了 12 周的治疗间隔, 52.8% 和 51% 的患者达到了 16 周的治疗间隔,在第 1 年末,约 72% 的患者达到了 12 周或 16 周的间隔^[54]。所有 faricimab 剂量方案组的视力改善均不劣于阿柏西普。III 期临床研究均未报告新的或非预期的安全性事件。

3 总结与展望

眼底新生血管性疾病是成人尤其是老年人群视力受损和致盲的重要原因。尽管不同眼底新生血管性疾病的病理生理机制和所涉及的血管不尽相同,但异常的新生血管生成和健康血管稳态被破坏是其共有的主要病理特征^[55]。因此,抗新生血管生成和维持血管稳定性、减少炎症是眼底新生血管性疾病重要的治疗策略。VEGF/VEGFR2 通路在调控新生血管生成中的作用已得到证实,抗 VEGF-A 药物可有效减轻黄斑水肿,减少新生血管生成,最终改善或稳定视力^[56-57]。抗 VEGF 药物的出现将眼底血管性疾病从“不可治”变为“可治”,具有里程碑的意义。Ang/Tie 通路在眼底新生血管疾病的生理性和病理性血管不稳定和血管生成中发挥主要作用,调节 Ang/Tie 通路有明确治疗活性,可以对抗 VEGF-A 治疗进行补充,提升血管稳定性。新型影像技术,如光学相干断层扫描血管成像、自适应光学和荧光寿命成像检眼镜等,可提供更全面的眼底状态和治疗效果评估,并有望在标准化检测流程下实现对 Ang/Tie 通路治疗效果的可视化评估。

因此, Ang/Tie 通路作为一个新的治疗靶点,其联合抗 VEGF-A 治疗可能有助于克服当前抗 VEGF 治疗的局限性,为眼底新生血管性疾病提供全新的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Nguyen QD, Heier JS, Do DV, et al. The Tie2 signaling pathway in retinal vascular diseases: a novel therapeutic target in the eye [J/OL]. *Int J Retina Vitreous*, 2020, 6 : 48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33072401>. DOI:10.1186/s40942-020-00250-z.
- [2] 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.

- [3] Laddha AP, Kulkarni YA. Tannins and vascular complications of diabetes: an update [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56 : 229–245. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.10.026.
- [4] Ciulla TA, Hussain RM, Taraborelli D, et al. Longer-term anti-VEGF therapy outcomes in neovascular age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and vein occlusion-related macular edema: clinical outcomes in 130 247 eyes [J]. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6 (9) : 796–806. DOI: 10.1016/j.oret.2022.03.021.
- [5] Lu Y, Huang J, Zhao J, et al. Effects of intravitreal ranibizumab injection on chinese patients with wet age-related macular degeneration: 5-year follow-up results [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016 : 6538192 [2023-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27885338>. DOI: 10.1155/2016/6538192.
- [6] 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: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053.
- [7] Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (6) : 1064–1077. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.031.
- [8] Maguire MG, Martin DF, Ying GS, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (8) : 1751–1761. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.03.045.
- [9] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (6) : 1351–1359. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.
- [10] Sorour OA, Liu K, Mehta N, et al. Visual and anatomic outcomes of sustained single agent anti-VEGF treatment versus double anti-VEGF switching in the treatment of persistent diabetic macular edema [J/OL]. *Int J Retina Vitreous*, 2020, 6 : 17 [2023-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32523776>. DOI: 10.1186/s40942-020-00220-5.
- [11] Yang S, Zhao J, Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10 : 1857–1867. DOI: 10.2147/DDDT.S97653.
- [12] Jeltsch M, Leppänen VM, Saharinen P, et al. Receptor tyrosine kinase-mediated angiogenesis [J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5 (9) : a009183 [2023-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24003209>. DOI: 10.1101/cshperspect.a009183.
- [13] Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16 (9) : 635–661. DOI: 10.1038/nrd.2016.278.
- [14] Jousseaume AM, Ricci F, Paris LP, et al. Angiopoietin/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.
- [15] Hussain RM, Neiveem AE, Kansara V, et al. Tie-2/angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28 (10) : 861–869. DOI: 10.1080/13543784.2019.1667333.
- [16] Augustin HG, Koh GY, Thurston G, et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10 (3) : 165–177. DOI: 10.1038/nrm2639.
- [17] Teichert M, Milde L, Holm A, et al. Pericyte-expressed Tie2 controls angiogenesis and vessel maturation [J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8 : 16106 [2023-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28719590>. DOI: 10.1038/ncomms16106.
- [18] De Palma M, Naldini L. Angiopoietin-2 TIEs up macrophages in tumor angiogenesis [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (16) : 5226–5232. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0171.
- [19] Jousseaume AM, Poulaki V, Tsujikawa A, et al. Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1 [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160 (5) : 1683–1693. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61115-7.
- [20] Korhonen EA, Lampinen A, Giri H, et al. Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (9) : 3495–3510. DOI: 10.1172/JCI84923.
- [21] Hammes HP, Lin J, Wagner P, et al. Angiopoietin-2 causes pericyte dropout in the normal retina: evidence for involvement in diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (4) : 1104–1110. DOI: 10.2337/diabetes.53.4.1104.
- [22] Felcht M, Luck R, Schering A, et al. Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (6) : 1991–2005. DOI: 10.1172/JCI58832.
- [23] 钱程, 郑维维, 邹伟, 等. Ang/Tie 轴对肿瘤血管生成和转移作用的研究进展 [J]. *药学学报*, 2020, 55 (10) : 2291–2297. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0045.
- Qian C, Zheng WW, Zou W, et al. Research progress on the role of Ang/Tie axis in angiogenesis and metastasis [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2020, 55 (10) : 2291–2297. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0045.
- [24] Yun JH, Park SW, Kim JH, et al. Angiopoietin 2 induces astrocyte apoptosis via $\alpha\text{v}\beta 5$ -integrin signaling in diabetic retinopathy [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7 (2) : e2101 [2023-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890140>. DOI: 10.1038/cddis.2015.347.
- [25] Torricelli AA, Santhanam A, Wu J, et al. The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 142 : 110–118. DOI: 10.1016/j.exer.2014.09.012.
- [26] Friedlander M. Fibrosis and diseases of the eye [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (3) : 576–586. DOI: 10.1172/JCI31030.
- [27] Kienast Y, Klein C, Scheuer W, et al. Ang-2-VEGF-A CrossMab, a novel bispecific human IgG1 antibody blocking VEGF-A and Ang-2 functions simultaneously, mediates potent antitumor, antiangiogenic, and antimetastatic efficacy [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (24) : 6730–6740. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0081.
- [28] Campochiaro PA, Khanani A, Singer M, et al. Enhanced benefit in diabetic macular edema from AKB-9778 Tie2 activation combined with vascular endothelial growth factor suppression [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (8) : 1722–1730. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.04.025.
- [29] Foxton RH, Uhles S, Grüner S, et al. Efficacy of simultaneous VEGF-A/ANG-2 neutralization in suppressing spontaneous choroidal neovascularization [J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11 (5) : e10204 [2023-06-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31040126>. DOI: 10.15252/emmm.201810204.
- [30] Kim J, Park JR, Choi J, et al. Tie2 activation promotes choriocapillary regeneration for alleviating neovascular age-related macular degeneration [J/OL]. *Sci Adv*, 2019, 5 (2) : eaau6732 [2023-06-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30788433>. DOI: 10.1126/sciadv.aau6732.
- [31] 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.
- [32] Nawroth R, Poell G, Ranft A, et al. VE-PTP and VE-cadherin ectodomains interact to facilitate regulation of phosphorylation and cell contacts [J]. *EMBO J*, 2002, 21 (18) : 4885–4895. DOI: 10.1093/emboj/cdf497.
- [33] Wessel F, Winderlich M, Holm M, et al. Leukocyte extravasation and vascular permeability are each controlled *in vivo* by different tyrosine residues of VE-cadherin [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15 (3) : 223–230. DOI: 10.1038/ni.2824.
- [34] Shen J, Frye M, Lee BL, et al. Targeting VE-PTP activates TIE2 and stabilizes the ocular vasculature [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (10) : 4564–4576. DOI: 10.1172/JCI74527.
- [35] Sahni J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema; BOULEVARD phase 2 randomized trial [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126 (8) : 1155–1170. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.03.023.
- [36] Sahni J, Dugel PU, Patel SS, et al. Safety and efficacy of different doses



and regimens of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration; the AVENUE Phase 2 randomized clinical trial [J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138 (9) : 955-963. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2685.

[37] Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, et al. Efficacy of every four monthly and quarterly dosing of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration; the STAIRWAY phase 2 randomized clinical trial [J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138 (9) : 964-972. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2699.

[38] ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab in participants with neovascular age-related macular degeneration (TENAYA) [DB/OL]. [2024-04-11]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823287>.

[39] ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab in participants with neovascular age-related macular degeneration (LUCERNE) [DB/OL]. [2024-04-11]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823300>.

[40] ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab (RO6867461) in participants with diabetic macular edema (YOSEMITE) [DB/OL]. [2024-04-11]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03622580>.

[41] ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab (RO6867461) in participants with diabetic macular edema (RHINE) [DB/OL]. [2024-04-11]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03622593>.

[42] ClinicalTrials.gov. Anti-vascular endothelial growth factor plus anti-angiopoietin 2 in fixed combination therapy; evaluation for the treatment of diabetic macular edema (RUBY) [DB/OL]. [2024-04-11]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02712008>.

[43] ClinicalTrials.gov. Anti-angiopoietin 2 plus anti-vascular endothelial growth factor as a therapy for neovascular age related macular degeneration; evaluation of a fixed combination intravitreal injection [DB/OL]. [2024-04-11]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02713204>.

[44] ClinicalTrials.gov. Open label study to assess the efficacy and safety of AKB-9778 in subjects with macular edema due to RVO [DB/OL]. [2024-04-11]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02387788>.

[45] ClinicalTrials.gov. The TIME-2b study; a study of AKB-9778, a novel tie 2 activator, in patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) (TIME-2b) [DB/OL]. [2024-04-11]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03197870>.

[46] S Ferguson, DA Long, Q Yang, et al. A bispecific aptamer targeting both VEGF and angiopoietin-2 for treating retinal diseases [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(9) : 3665.

[47] ClinicalTrials.gov. Safety and bioactivity of AXT107 in subjects with neovascular age-related macular degeneration (SHASTA) [DB/OL]. [2024-04-11]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746963>.

[48] Brown DM, Boyer DS, Csaky K, et al. Intravitreal nescvacumab (antiangiopoietin 2) plus aflibercept in diabetic macular edema; phase 2 RUBY randomized trial [J]. Retina, 2022, 42(6) : 1111-1120. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003441.

[49] Heier JS, Ho AC, Boyer DS, et al. Intravitreal nescvacumab (anti-angiopoietin-2) plus aflibercept in neovascular AMD; phase 2 ONYX randomized trial [J]. J Vitreoretin Dis, 2023, 7(1) : 8-15. DOI: 10.1177/24741264221126061.

[50] Regeneron provides update on Eylea (aflibercept) injection and nescvacumab (Ang2 antibody) combination program [EB/OL]. (2017-11-27) [2023-04-10]. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-provides-update-eylea-aflibercept-injection-and/>.

[51] Campochiaro PA, Peters KG. Targeting Tie2 for treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema [J/OL]. Curr Diab Rep, 2016, 16(12) : 126 [2023-06-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27778249>. DOI: 10.1007/s11892-016-0816-5.

[52] Campochiaro PA, Sophie R, Tolentino M, et al. Treatment of diabetic macular edema with an inhibitor of vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase that activates Tie2 [J]. Ophthalmology, 2015, 122(3) : 545-554. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.023.

[53] Chakravarthy U, Bailey C, Brown D, et al. Phase I trial of anti-vascular endothelial growth factor/anti-angiopoietin 2 bispecific antibody RG7716 for neovascular age-related macular degeneration [J]. Ophthalmol Retina, 2017, 1(6) : 474-485. DOI: 10.1016/j.oret.2017.03.003.

[54] Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et al. Faricimab; two in the bush is proving better than one in the hand? [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2022, 30(7-8) : 1961-1963. DOI: 10.1080/09273948.2021.1931350.

[55] Heier JS, Singh RP, Wyckoff CC, et al. The angiopoietin/tie pathway in retinal vascular diseases; a review [J]. Retina, 2021, 41(1) : 1-19. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003003.

[56] Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(6) : 385-403. DOI: 10.1038/nrd.2015.17.

[57] 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.

(收稿日期:2023-07-26 修回日期:2024-03-07)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

眼科常用英文缩略语名词解释(二)

RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
 POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
 RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)
 RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
 RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
 RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
 S I t: 基础泪液分泌试验 (Schirmer I test)
 shRNA: 短发夹 RNA (short hairpin RNA)
 siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)

α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)
 TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
 TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
 TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
 UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
 VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
 VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)