

抗 VEGF 类药物治疗角膜新生血管的研究进展

李世鼎 陈良波 傅瑶

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科, 上海 200011

通信作者: 傅瑶, Email: fuyaofy@sina.com

【摘要】 角膜是构成视觉系统的重要屈光介质, 具有无血管性和透明性。许多生理、病理因素均可破坏促血管生成因子和抗血管生成因子的平衡, 继而诱发角膜新生血管 (CNV)。血管内皮生长因子 (VEGF) 是血管生成的重要介质之一, 在促进 CNV 形成过程中发挥关键作用。既往研究主要通过结膜下注射、基质注射等局部注射方式, 多途径多靶点阻断 VEGF 信号通路, 从而抑制 CNV 的形成。然而, 由于眼部多重生理屏障导致药物生物利用度低、眼表复杂的微环境、药物不良反应以及与眼底新生血管发生机制的差异, 抗 VEGF 疗法在 CNV 的治疗中受到限制。如何提高药物递送效率, 降低不良反应发生率, 减少对正常组织的损伤以及降低医疗成本是目前研究的焦点问题。随着科技的进步, 新型给药方式, 如纳米晶片、脂质体、微孔给药、间充质干细胞、基因治疗等为提高抗 VEGF 类药物治疗 CNV 的效果提供了新思路。本文就 VEGF 促进 CNV 的形成机制, 抗 VEGF 类代表性药物在 CNV 治疗中的应用以及药物递送途径的最新研究进展进行综述。

【关键词】 角膜新生血管; 血管内皮生长因子; 机制; 给药途径

基金项目: 国家自然科学基金 (82271041, 82201136)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230601-00206

Progress in the treatment of corneal neovascularization with anti-VEGF drugs

Li Shiding, Chen Liangbo, Fu Yao

Department of Ophthalmology, The Ninth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Fu Yao, Email: fuyaofy@sina.com

【Abstract】 The cornea is an important refractive medium of the visual system, which is avascular and transparent. Many physiological and pathological factors can destroy the balance of pro-angiogenic factors and anti-angiogenic factors, and then induce corneal neovascularization (CNV). Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most important mediators of angiogenesis and plays a key role in promoting CNV. Previous studies have mainly used local, subconjunctival, stromal injection and other methods to block the VEGF signaling pathway through multiple pathways and targets, thereby inhibiting the formation of CNV. However, the low bioavailability of drugs due to multiple physiological barriers in the eye, the complex microenvironment of the ocular surface, the side effects of drugs, and the differences in the mechanism of neovascularization from the fundus have led to the limitation of anti-VEGF therapy in the treatment of CNV. Improving the efficiency of drug delivery, decreasing adverse reactions, reducing damage to normal tissues, and lowering medical costs are the focus of current research. With the progress of science and technology, new drug delivery methods, such as nanowafers, liposomes, microporous drug delivery, mesenchymal stem cells, gene therapy, etc., have brought new ideas to improve the efficacy of anti-VEGF drugs in the treatment of CNV. In this paper, the mechanism of VEGF-induced CNV formation, the application of representative anti-VEGF drugs in the treatment of CNV, and the latest research progress of drug delivery methods are reviewed.

【Key words】 Corneal neovascularization; Vascular endothelial growth factor; Mechanism; Route of administration

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82271041, 82201136)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230601-00206

角膜是构成视觉系统的重要屈光结构之一,保持无血管性和透明性是角膜生理学的重要特征^[1]。许多生理、病理因素,如佩戴角膜接触镜、角膜感染、角膜缘干细胞缺乏症等均可破坏促血管生成因子和抗血管生成因子的平衡,继而诱发角膜新生血管(corneal neovascularization, CNV)^[2-3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种重要的具有促血管生成活性的生长因子,通过与抗 VEGF 受体(VEGF receptor, VEGFR)结合参与血管内皮细胞的活化、增殖、迁移和分化^[4]。目前,抗 VEGF 药物,如贝伐单抗、雷珠单抗已广泛应用于眼底新生血管的治疗,并取得了显著的治疗效果^[5]。然而,由于多重眼部屏障导致药物治疗效率低、眼表微环境复杂、药物潜在的不良反应、与眼底新生血管发生机制的差别(CNV 在无血管组织上发生)以及缺乏安全高效的递送方式,抗 VEGF 类药物在 CNV 治疗中仍面临诸多挑战。本文就抗 VEGF 类药物以及抗 VEGF 疗法在 CNV 治疗中的应用进行综述,并对有望提升抗 VEGF 治疗效率的高效给药途径进行总结,以期 CNV 的治疗提供新思路。

1 VEGF 的生物学特征及作用机制

VEGF 是一种分泌型生长因子肽,属于一个基因家族,包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、胎盘生长因子^[6]。VEGF-A 是最重要和最有效的血管生成刺激因子,包含由 7 个内含子分隔的 8 个外显子^[7]。VEGF-A 支持血管生成的步骤包括蛋白水解活性、血管内皮细胞增殖及迁移和毛细血管腔形成(图 1)^[8]。

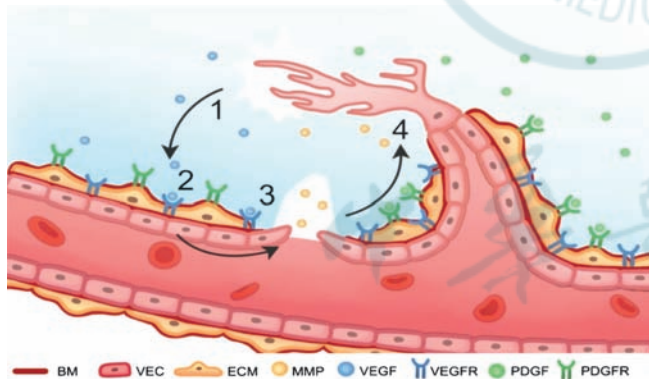


图 1 角膜新生血管形成的简化示意路径 1:角膜损伤产生促血管生成物质 VEGF;2:VEGF 与 VEGFR 结合;3:VEGFR 激活导致周细胞丢失和 VEC 释放 MMP;4:VEC 迁移和增殖侵入角膜基质,导致新生血管生成;同时,VEC 释放 PDGF 与周细胞上的受体结合,引起血管的进一步增殖 BM:基膜;VEC:血管内皮细胞;ECM:细胞外基质;MMP:基质金属蛋白酶;VEGF:血管内皮生长因子;VEGFR:血管内皮生长因子受体;PDGF:血小板衍生生长因子;PDGFR:血小板衍生生长因子受体

2 抗 VEGF 类药物在 CNV 治疗中的应用

抗 VEGF 类药物在 CNV 中的应用主要包括抗 VEGF 单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)受体抑制剂、VEGF trap、小干扰

RNA (small interfering RNA, siRNA)、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)以及多重药物联合使用等。

2.1 抗 VEGF 单克隆抗体

2.1.1 贝伐单抗 贝伐单抗是一种全长人源化鼠单克隆免疫球蛋白 G1 抗体,可与 VEGF-A 的所有亚型结合^[9]。通过局部点眼、结膜下和眼内注射贝伐单抗,可使 CNV 部分减少,并通过加速基底膜再生,提高角膜碱烧伤后的角膜透明度^[10-11]。但贝伐单抗仅对生长活跃的血管有效^[3,12],结膜下注射也应考虑全身吸收的不确定性。

2.1.2 雷珠单抗 雷珠单抗是一种能结合并抑制 VEGF-A 亚型的重组人源化单克隆抗体片段,并具有双重抗血管生成机制,较贝伐单抗具有更强的亲和力及组织渗透性^[13]。但雷珠单抗定价较高,针对 CNV 的相关研究数量偏少、研究样本量不足,不良反应等问题仍有待深入研究。

2.2 酪氨酸激酶抑制剂

阿西替尼、卡博扎替尼和阿帕替尼等酪氨酸激酶抑制剂通过抑制 VEGF 细胞膜受体胞内部分的酪氨酸激酶来阻断 VEGF 活性,从而抑制由 VEGF 介导的 CNV 形成^[14-16]。但这些药物的作用机制、最佳剂量及不良反应等问题有待进一步研究。

2.3 PDGF 受体抑制剂

PDGF 是参与细胞生长、分裂、血管生成及组织重塑的蛋白质^[17]。PDGF 抑制剂可以通过周细胞分离和减少内皮周细胞覆盖来提高角膜血管对抗 VEGF 治疗的敏感性^[18]。在机制层面,Chen 等^[19]通过抑制 PDGF-BB/PDGFR- β 信号通路,从而抑制了小鼠 CNV 形成。这可能为 PDGF 抑制剂靶向治疗 CNV 提供了一种新选择。

2.4 VEGF trap

VEGF trap 作为一种可溶性融合蛋白,旨在隔离、拮抗 VEGF 并防止血管形成^[20-21]。Gore 等^[22]在硫芥诱导的兔 CNV 模型中,于暴露后 2 h 或 9 d 给予结膜下注射 VEGF trap (25 mg/ml),经组织学检查及临床评估,发现该兔模型在暴露后 2 周开始表现出中等程度的血管形成抑制效果,4 周后可显著降低 CNV 程度,并持续 8 周。这揭示了 VEGF trap 强大的抗血管生成功效,同时对减轻化学性眼损伤具有重要价值。

2.5 siRNA

利用 siRNA 沉默 VEGF 基因是另一种抗 VEGF 治疗方法。siRNA 通过降解促血管生成关键因子的 mRNA,从而在基因表达水平上阻断其蛋白质合成,最终实现抑制血管异常增殖和迁移,达到治疗目的^[23-24]。然而,siRNA 目前仍用于动物实验,其安全性和作用持续时间较短仍是目前临床转化研究的瓶颈,今后的研究可以将 siRNA 与纳米技术或重组病毒载体结合,从而实现更持久的效果。

2.6 PEDF

PEDF 是一种定位于角膜上皮和内皮的分泌型糖蛋白,通过抑制 VEGF 介导的血管内皮细胞迁移和增殖,诱导细胞凋亡,发挥抗血管生成作用^[25]。Mahmoudzadeh 等^[26]将 18 只 7-0 缝线诱导的兔 CNV 模型随机分为 3 个组,每 8 h 分别用贝伐单

抗、PEDF 和生理盐水局部点眼,14 d 后贝伐单抗组和 PEDF 组均能有效抑制兔 CNV 形成。以上结果表明,短期局部使用 PEDF 可能是与贝伐单抗同样有效、安全的治疗选择,但其长期疗效仍需进一步的临床试验验证。

2.7 药物联合使用

抗 VEGF 药物与抗炎药物的联合治疗在抑制 CNV 方面具有更高的效率。Lyu 等^[27]开发了一种可以持续释放贝伐单抗和环孢素 A 长达 4 周的纳米杂化物,通过贝伐单抗的抗 VEGF 和环孢素 A 抗炎的协同作用,可有效抑制 CNV 形成。此外,贝伐单抗联合氩激光治疗、光动力学疗法可显著减少 CNV 生成^[28]。由此可见,联合给药为 CNV 的治疗提供了一种新思路。

尽管这些抗 VEGF 药物可以针对新生血管发病机制对因治疗,并在基础研究中取得了不错的治疗效果,但目前临床应用仍较少。表 1 总结了抗 VEGF 疗法的应用及其主要优缺点。

3 给药途径

在既往的研究中,传统给药方式如局部给药、结膜下给药、基质内注射抗 VEGF 类药物逐渐用于 CNV 的诊治,并取得了一定的治疗效果。

3.1 传统途径

3.1.1 局部给药 局部给药是常见的一种给药方式,具有容易获取、侵入性小等优点^[29-30]。局部应用贝伐单抗能有效减少血管增生^[17]。但由于其分子量高,受角膜的亲脂性和亲水性、泪液的冲刷以及各种生理屏障的影响,其生物利用度受限。

3.1.2 结膜下给药 结膜下注射抗 VEGF 类药物提高了药物利用率,减少药物用量,且疗效更佳^[31]。陈孝霞等^[32]在兔 CNV 模型球结膜下注射康柏西普(0.1 ml/1mg),造模后第 7 天与第 14 天,注射组淋巴管和新生血管数量均少于对照组。这表明碱烧伤后早期球结膜下注射康柏西普能有效抑制 CNV 和新生淋巴管生成,其抑制作用可能与降低 VEGF 的质量浓度密切相关。但是,结膜下注射药物临床应用时间较短,同时需反

复给药,并发症发生风险更高,也增加了患者的医疗负担。

3.1.3 基质内注射 基质内注射使角膜血管更容易接触药物,并输送已知浓度的药物。同时,还可以降低因患者依从性低而导致治疗失败的可能性^[33]。Gupta 等^[34]对 14 例慢性深部 CNV 患者定期进行基质内注射贝伐单抗治疗,结果显示,14.2% 的患者新生血管完全消退,57% 的患者成功进行了穿透性角膜移植术,且不良反应小。因此,基质内注射贝伐单抗是治疗慢性 CNV 的一种安全有效的方法,但该方式为有创操作,可能对正常组织造成损害。

3.2 新型给药途径

传统给药途径存在角膜渗透率低、药物清除率高、作用持续时间短等问题,导致疗效欠佳。近年来,随着科技进步,各种新型给药途径不断涌现,为提高抗 VEGF 治疗 CNV 的疗效带来新思路。

3.2.1 纳米技术 理想的眼用纳米载体具有颗粒尺寸较小、生物利用性高、细胞毒性小、可生物降解或生物相容、疗效好等优点^[35]。许多纳米载体,包括纳米晶片、脂质体、纳米胶束等,已被开发用于各种治疗应用。

3.2.1.1 纳米晶片 纳米晶片是一种微小的透明圆盘,包含一系列载药纳米储库,可以将药物在数小时至数天内以严格控制的方式释放出来,增加了药物在眼表的停留时间,并随后吸收到周围的眼部组织中^[36]。在 6~8 周小鼠眼烧伤模型中,每日使用 1 次阿昔替尼纳米片的疗效是每日 2 次点眼的 2 倍^[37]。同时,阿昔替尼纳米晶片无毒,不会影响眼部烧伤诱导角膜的伤口愈合及上皮恢复。这些结果证实,即使在较低的给药频率下,阿昔替尼纳米晶片的药物释放效果也优于外用滴眼液,能更有效地抑制 CNV。由于纳米晶片开发中使用的聚合物和药物已经在临床上使用,因此其有望快速推进至临床试验阶段。

3.2.1.2 脂质体 脂质体是由磷脂双层组成的封闭囊泡,水溶性药物可并入其水相,而脂溶性药物则可并入其脂质相^[38]。脂质体作为药物载体具有粒径和电荷易于控制、易修饰、毒性

表 1 抗 VEGF 疗法的优缺点

抗 VEGF 的应用	主要优点	主要缺点
贝伐单抗	可与 VEGF-A 的所有亚型结合,对人类角膜上皮和成纤维细胞无毒,对生长活跃的血管疗效显著	对成熟血管疗效较差,可能导致角膜上皮损伤、基质变薄等并发症
雷尼珠单抗	分子量小,可以更好地穿透角膜,具有双重抗血管生成机制,不影响血管长度	价格较高,关于 CNV 的研究数量、研究样本相对较少,不良反应等方面有待进一步研究
酪氨酸激酶抑制剂	抑制 VEGF 细胞膜受体胞内部分的酪氨酸激酶	作用机制、最佳剂量和不良反应等问题待验证
PDGF 受体抑制剂	通过周细胞分离和减少内皮周细胞覆盖增加角膜血管对抗 VEGF 治疗的敏感性	临床应用价值尚待进一步研究验证
VEGF trap	亲和力高,在眼部的作用时间较长,疗效更好	安全性和有效性仍需进一步研究
siRNA	抗 CNV 效果更显著	仍停留在动物实验,作用时间较短,安全性有待进一步探究
色素上皮衍生因子	具有强大的抗血管生成、免疫调节和神经营养特性,在羊膜移植的抗血管生成作用中起关键作用	安全性仍需进一步的临床试验研究
药物联合使用	同时针对多种发病机制,疗效较好	处于实验研究阶段,其安全用量、不良反应、临床应用机制等方面还需进一步研究

注:VEGF:血管内皮生长因子;CNV:角膜新生血管;PDGF:血小板衍生生长因子;siRNA:小干扰 RNA

小、抗原性低,可在体内生物降解及代谢等多种优势^[39]。Wang 等^[40]开发了负载特异性脱铁抑制剂脂质体,以提高 Fer-1 的生物利用度。脱铁抑制剂脂质体通过抑制脂质过氧化和线粒体破坏,促进角膜损伤愈合,且无明显不良反应。这也为脂质体负载抗 VEGF 相关药物的研发提供了新思路。但是由于脂质体保质期短,载药量有限以及潜在的促炎作用等局限,其在 CNV 中的应用有待进一步研究。

3.2.1.3 纳米胶束 纳米胶束是两亲性共聚物相互作用而自组装的纳米粒子,具有较高的生物相容性、载药量、生物利用度和稳定性^[41]。Han 等^[42]开发了负载卡博他尼(一种酪氨酸激酶抑制剂)阳离子多肽纳米胶束,该纳米胶束通过静电作用粘附在角膜表面的粘蛋白上,避免了快速清除,延长了药物滞留时间,显著抑制了 CNV 形成。因此,纳米胶束作为一种传递机制,在药物递送领域具有广阔的应用前景。但频繁给药和给药深度较浅仍是主要问题,因此如何克服眼部生理障碍以提高药物给药深度和生物利用度仍具有挑战性。

3.2.2 纳米技术与角膜接触镜相结合 将纳米技术与角膜接触镜相结合,可以满足对侵入性更小、安全性更高的药物递送方法的需求^[43]。将纳米颗粒涂覆在角膜接触镜上,具有初始释放量低、载体通过静态相互作用粘附于角膜接触镜表面、药物负载明确等优势。然而,这些用于药物输送的纳米颗粒涂层角膜接触镜仍然面临挑战,包括:(1)需要长时间佩戴,易引发眼部不适;(2)药物释放在晶体前泪膜中,容易被清除;(3)由于药物从纳米粒子中缓慢释放,药物有可能被困在角膜接触镜的混合水凝胶基质中^[44-45]。因此,尚需进一步研究以确保其有效性、安全性和舒适性。

3.2.3 微孔给药 Zhou 等^[46]在 3 例兔角膜碱烧伤模型中,使用结膜下抗 VEGF 微孔给药系统抑制 CNV 形成、减轻炎症反应、减少基质瘢痕形成,防止内皮细胞丢失。此外,它还从机制层面消除视网膜 VEGF 上调,并在 3 个月内将抗 VEGF 抗体传递到至视网膜,展现了微孔给药用于其他角膜和视网膜血管病变的抗体治疗潜力。但由于微孔给药系统属于植入物,不具备生物降解性。同时,易聚集巨噬细胞及淋巴细胞,引起炎症反应^[47]。所以,具有生物降解性的微孔给药系统仍是目前研发的关键及难点。

3.2.4 间充质干细胞 间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)具有强大的抗炎和血管生成调节特性,在 CNV 治疗中具有潜在应用价值^[48-49]。MSC 可以抑制炎症细胞和 CD68+巨噬细胞向角膜的浸润,下调促炎细胞因子以及促血管生成因子;此外,MSC 还可通过干扰 CD47 和 VEGFR-2 信号传导,抑制 VEGF-Akt-eNOS 通路,上调血小板反应蛋白抑制剂以抑制血管生成^[50-51]。Tang 等^[52]开发了一种基于诱导多能干细胞来源的 MSC 衍生外泌体的热敏水凝胶,通过分泌含有 miR-432-5p 的外泌体来抑制靶基因 *TRAM2* 表达,有效促进角膜上皮修复与基质沉积。但目前关于 MSC 作用机制和安全性的数据大多基于动物模型的临床前研究和人类 MSC 的体外研究,同时,MSC 在体外扩增过程中有转化为不同谱系细胞的固有趋势。因此,必须建立一套稳健的效价分析方法以测定 MSC 的上述

特殊特性,提高 MSC 临床疗效的可预测性。

3.2.5 基因治疗 基因治疗是现代医学研究的热点。基于基因的 CNV 治疗可通过 2 种不同方法进行:(1)基因补充以表达抗血管生成因子;(2)基因抑制以抑制促血管生成因子的合成^[53]。腺病毒载体、慢病毒载体及纳米载体为基因的靶向递送提供了新途径^[54]。Liu 等^[55]开发了一种新型响应性活性氧脂质纳米颗粒,用于细胞内递送 siRNA 至角膜病变部位。该纳米颗粒可通过 CNV 上调的活性氧促进自身降解,进而释放 siRNA 以增强 VEGF 基因沉默效应,从而抑制碱烧伤后 CNV 的形成。尽管基因治疗在有效性方面已显示出应用前景,但在技术和安全性,包括长期表达和非特异性靶向的潜在遗传毒性等方面仍需进一步研究。

综上所述,新型给药方式具有克服眼屏障、延长药物停留时间、降低给药频率、提高患者依从性、减少药物降解、实现药物控释、靶向递送和基因传递等诸多优势。后续研究将更好地兼顾递送载体的生物安全性与有效性,降低生产成本,逐步开展更多基础及临床试验,从而顺利实现临床转化。

4 总结与展望

CNV 的形成和侵袭是一种复杂机制的结果,包括炎症、缺氧、角膜水肿、神经支配异常等,若不及时干预,可能导致严重的视力障碍。而 VEGF 作为关键的血管生成因子,通过与 VEGFR 结合,在血管成熟、建立和侵袭中至关重要。目前,抗 VEGF 类药物如贝伐单抗、雷珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂、PDGF、VEGF trap、siRNA、PEDF 等针对性治疗手段,在 CNV 的治疗上展现了巨大的应用前景。同时,针对多种发病机制的联合给药方案也取得了良好效果。此外,随着医工交叉、基因治疗等新型技术手段的应用,研究者有望利用纳米载体、干细胞等手段进一步提升抗 VEGF 药物的体内治疗效率,为攻克 CNV 的治疗瓶颈提供新手段。

总之,随着对 CNV 形成机制认识的不断加深,抗 VEGF 类药物的研发设计、针对多种发病机制联合用药以及开发出更高效安全的药物载体是未来的发展方向。同时,药物和递送系统必须兼顾安全性与有效性,以及制剂的临床转化前景,这也对药物载体的递送效率、生物相容性、生物降解性以及制备工艺可行性提出了更高的要求。此外,还需要构建与人类更为接近的眼科疾病动物模型,并进一步完善治疗效果评价体系,以便更好地预测递送载体的安全性与有效性。目前,抗 VEGF 药物及其递送途径仍需进一步临床研究,相信在不久的将来,可以在 CNV 中实现更加广泛的应用。

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] Kumar A, Yun H, Funderburgh ML, et al. Regenerative therapy for the cornea[J]. Prog Retin Eye Res, 2022, 87: 101011. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.101011.
- [2] Roshandel D, Eslani M, Baradaran-Rafii A, et al. Current and emerging therapies for corneal neovascularization[J]. Ocul Surf, 2018, 16(4): 398-414. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.06.004.
- [3] Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on

- pathophysiology, investigations & management[J]. *Rom J Ophthalmol*, 2019, 63(1) : 15-22.
- [4] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. *Cell*, 2020, 176(6) : 1248-1264. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
- [5] Liu X, Guo A, Tu Y, et al. Fruquintinib inhibits VEGF/VEGFR2 axis of choroidal endothelial cells and M1-type macrophages to protect against mouse laser-induced choroidal neovascularization[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11) : 1016. DOI: 10.1038/s41419-020-03222-1.
- [6] 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.
- [7] Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4) : 1264. DOI: 10.3390/ijms19041264.
- [8] Nicholas MP, Mysore N. Corneal neovascularization[J]. *Exp Eye Res*, 2021, 202 : 108363. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108363.
- [9] 王群, 黄一飞. 角膜新生血管治疗中以 VEGF/VEGFR 为靶点药物的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(12) : 1138-1143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.018.
Wang Q, Huang YF. Advances in anti-VEGF/VEGFR targeting drugs for corneal neovascularization [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(12) : 1138-1143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.018.
- [10] 周洪伟, 王同松, 张松梅, 等. 贝伐单抗对小鼠单纯疱疹病毒性角膜炎角膜新生血管和瘢痕形成的抑制作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(12) : 1085-1091. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.12.007.
Zhou HW, Wang TS, Zhang SM, et al. Inhibitory effects of bevacizumab on corneal neovascularization and scarring in mice with herpes simplex keratitis[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(12) : 1085-1091. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.12.007.
- [11] Al-Debasi T, Al-Bekairy A, Al-Katheri A, et al. Topical versus subconjunctival anti-vascular endothelial growth factor therapy (bevacizumab, ranibizumab and aflibercept) for treatment of corneal neovascularization[J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2017, 31(2) : 99-105. DOI: 10.1016/j.sjopt.2017.02.008.
- [12] Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182 : 152-160. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.012.
- [13] 林天兰, 周善璧. 血管内皮生长因子抑制剂在角膜新生血管治疗中的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(4) : 371-374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.018.
Lin TL, Zhou SB. Research progress of vascular endothelial growth factor inhibitor in the treatment of corneal neovascularization[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(4) : 371-374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.018.
- [14] Shi S, Peng F, Zheng Q, et al. Micelle-solubilized axitinib for ocular administration in anti-neovascularization[J]. *Int J Pharm*, 2019, 560 : 19-26. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.051.
- [15] Han H, Yin Q, Tang X, et al. Development of mucoadhesive cationic polypeptide micelles for sustained cabozantinib release and inhibition of corneal neovascularization [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(23) : 5143-5154. DOI: 10.1039/d0tb00874e.
- [16] Lee JE, Kim KL, Kim D, et al. Apatinib-loaded nanoparticles suppress vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and experimental corneal neovascularization[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12 : 4813-4822. DOI: 10.2147/IJN.S135133.
- [17] Feizi S, Azari AA, Safapour S. Therapeutic approaches for corneal neovascularization[J]. *Eye Vis (Lond)*, 2017, 4 : 28. DOI: 10.1186/s40662-017-0094-6.
- [18] Giannaccare G, Pellegrini M, Bovone C, et al. Anti-VEGF treatment in corneal diseases [J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(12) : 1159-1180. DOI: 10.2174/1389450121666200319111710.
- [19] Chen L, Wu H, Ren C, et al. Inhibition of PDGF-BB reduces alkaline-induced corneal neovascularization in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4) : 238. DOI: 10.3892/mmr.2021.11877.
- [20] Le V, Hos D, Hou Y, et al. VEGF TrapR1R2 suspended in the semifluorinated alkane F6H8 inhibits inflammatory corneal hem- and lymphangiogenesis[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(11) : 15. DOI: 10.1167/tvst.9.11.15.
- [21] Zhang W, Schönberg A, Bock F, et al. Posttransplant VEGFR1R2 trap eye drops inhibit corneal (lymph)angiogenesis and improve corneal allograft survival in eyes at high risk of rejection[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2022, 11(5) : 6. DOI: 10.1167/tvst.11.5.6.
- [22] Gore A, Kadar T, Cohen M, et al. The use of aflibercept (VEGF trap) in mitigating sulfur mustard-induced corneal neovascularization in a rabbit model[J]. *Toxicol Rep*, 2023, 10 : 206-215. DOI: 10.1016/j.toxrep.2023.01.013.
- [23] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. *Cell*, 2020, 176(6) : 1248-1264. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
- [24] Lin FL, Wang PY, Chuang YF, et al. Gene therapy intervention in neovascular eye disease: a recent update[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(10) : 2120-2138. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.06.029.
- [25] Wang Y, Liu X, Quan X, et al. Pigment epithelium-derived factor and its role in microvascular-related diseases[J]. *Biochimie*, 2022, 200 : 153-171. DOI: 10.1016/j.biochi.2022.05.019.
- [26] Mahmoudzadeh R, Heidari-Keshel S, Mehrpour M, et al. Comparison of topical pigment epithelium-derived factor (PEDF) with topical bevacizumab for accelerating the regression of corneal neovascularization in an experimental model of rabbit corneal angiogenesis [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(7-8) : 1471-1477. DOI: 10.1080/09273948.2020.1751211.
- [27] Lyu N, Zhao Y, Xiang J, et al. Inhibiting corneal neovascularization by sustainably releasing anti-VEGF and anti-inflammation drugs from silica-thermogel nanohybrids[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 128 : 112274. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112274.
- [28] Lakshmi M, Susvar P, Popet K, et al. Subconjunctival bevacizumab and argon laser photocoagulation for preexisting neovascularization following deep lamellar anterior keratoplasty [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(7) : 1193-1194. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1583_18.
- [29] Onugwu AL, Nwagwu CS, Onugwu OS, et al. Nanotechnology based drug delivery systems for the treatment of anterior segment eye diseases [J]. *J Control Release*, 2023, 354 : 465-488. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.01.018.
- [30] Wels M, Roels D, Raemdonck K, et al. Challenges and strategies for the delivery of biologics to the cornea[J]. *J Control Release*, 2021, 333 : 560-578. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.04.008.
- [31] Sella R, Ben Ishai M, Livny E, et al. Subconjunctival aflibercept for the treatment of formed corneal neovascularization [J]. *Eye Contact Lens*, 2021, 47(4) : 180-184. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000709.
- [32] 陈孝霞, 李旌, 辜臻晟. 球结膜下注射康柏西普对兔角膜新生血管和淋巴管的抑制作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(7) : 581-588. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190327-00149.
Chen XX, Li J, Gu ZS. Inhibiting effect of subconjunctivally injected conbercept on experimental corneal neovascularization and lymphangiogenesis in rabbit[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(7) : 581-588. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190327-00149.
- [33] 陈文君, 杜艳, 张杰. VEGF 抑制剂不同给药方案对角膜新生血管患者眼压、病变面积及安全性的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(1) : 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.01.014.
Chen WJ, Du Y, Zhang J. Effects of different dosage regimens of VEGF inhibitors on intraocular pressure, lesion area and safety of CNV patients[J]. *J Clin Exp Med*, 2020, 19(1) : 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.01.014.
- [34] Gupta AA, Mammo DA, Page MA. Intrastromal bevacizumab in the

- management of corneal neovascularization: a retrospective review [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020, 258(1): 167-173. DOI: 10.1007/s00417-019-04519-4.
- [35] Tang Z, Fan X, Chen Y, et al. Ocular nanomedicine[J/OL]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(15): e2003699[2025-10-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150092/. DOI: 10.1002/adv.202003699.
- [36] Coursey TG, Henriksson JT, Marciano DC, et al. Dexamethasone nanowafer as an effective therapy for dry eye disease [J]. J Control Release, 2015, 213: 168-174. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.07.007.
- [37] Yuan X, Marciano DC, Shin CS, et al. Ocular drug delivery nanowafer with enhanced therapeutic efficacy [J]. ACS Nano, 2015, 9(2): 1749-1758. DOI: 10.1021/nm506599f.
- [38] Li S, Chen L, Fu Y. Nanotechnology-based ocular drug delivery systems: recent advances and future prospects [J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 232. DOI: 10.1186/s12951-023-01992-2.
- [39] Dymek M, Sikora E. Liposomes as biocompatible and smart delivery systems- the current state [J]. Adv Colloid Interface Sci, 2022, 309: 102757. DOI: 10.1016/j.cis.2022.102757.
- [40] Wang K, Jiang L, Zhong Y, et al. Ferrostatin-1-loaded liposome for treatment of corneal alkali burn via targeting ferroptosis[J/OL]. Bioeng Transl Med, 2022, 7(2): e10276[2025-10-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35600640/. DOI: 10.1002/btm2.10276.
- [41] Morita T, Mukaide S, Chen Z, et al. Unveiling the interaction potential surface between drug-entrapped polymeric micelles clarifying the high drug nanocarrier efficiency [J]. Nano Lett, 2021, 21(3): 1303-1310. DOI: 10.1021/acs.nanolett.0c03978.
- [42] Han H, Yin Q, Tang X, et al. Development of mucoadhesive cationic polypeptide micelles for sustained cabozantinib release and inhibition of corneal neovascularization [J]. J Mater Chem B, 2020, 8(23): 5143-5154. DOI: 10.1039/d0tb00874e.
- [43] Maulvi FA, Desai DT, Shetty KH, et al. Advances and challenges in the nanoparticles-laden contact lenses for ocular drug delivery [J]. Int J Pharm, 2021, 608: 121090. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121090.
- [44] Maulvi FA, Patel PJ, Soni PD, et al. Novel poly(vinylpyrrolidone)-coated silicone contact lenses to improve tear volume during lens wear: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. ACS Omega, 2020, 5(29): 18148-18154. DOI: 10.1021/acsomega.0c01764.
- [45] Kates MM, Tuli S. Complications of contact lenses [J]. JAMA, 2021, 325(18): 1912. DOI: 10.1001/jama.2020.20328.
- [46] Zhou C, Singh A, Qian G, et al. Microporous drug delivery system for sustained anti-VEGF delivery to the eye [J]. Transl Vis Sci Technol, 2020, 9(8): 5. DOI: 10.1167/tvst.9.8.5.
- [47] Zhao Y, Voyer J, Li Y, et al. Laser microporation facilitates topical drug delivery: a comprehensive review about preclinical development and clinical application [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2023, 20(1): 31-54. DOI: 10.1080/17425247.2023.2152002.
- [48] Mansoor H, Ong HS, Riau AK, et al. Current trends and future perspective of mesenchymal stem cells and exosomes in corneal diseases [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(12): 2853. DOI: 10.3390/ijms20122853.
- [49] Jiang D, Chen FX, Zhou H, et al. Bioenergetic crosstalk between mesenchymal stem cells and various ocular cells through the intercellular trafficking of mitochondria [J]. Theranostics, 2020, 10(16): 7260-7272. DOI: 10.7150/thno.46332.
- [50] Kaur S, Martin-Manso G, Pendrak ML, et al. Thrombospondin-1 inhibits VEGF receptor-2 signaling by disrupting its association with CD47 [J]. J Biol Chem, 2010, 285(50): 38923-38932. DOI: 10.1074/jbc.M110.172304.
- [51] Bazzazi H, Zhang Y, Jafarnejad M, et al. Computer simulation of TSP1 inhibition of VEGF-Akt-eNOS: an angiogenesis triple threat [J]. Front Physiol, 2018, 9: 644. DOI: 10.3389/fphys.2018.00644.
- [52] Tang Q, Lu B, He J, et al. Exosomes-loaded thermosensitive hydrogels for corneal epithelium and stroma regeneration [J]. Biomaterials, 2022, 280: 121320. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121320.
- [53] Liu S, Romano V, Steger B, et al. Gene-based antiangiogenic applications for corneal neovascularization [J]. Surv Ophthalmol, 2018, 63(2): 193-213. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.10.006.
- [54] Amador C, Shah R, Ghiam S, et al. Gene therapy in the anterior eye segment [J]. Curr Gene Ther, 2022, 22(2): 104-131. DOI: 10.2174/1566523221666210423084233.
- [55] Liu A, Liang C, Liu J, et al. Reactive oxygen species-responsive lipid nanoparticles for effective RNAi and corneal neovascularization therapy [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(15): 17022-17031. DOI: 10.1021/acsami.1c23412.

(收稿日期:2025-10-18 修回日期:2026-05-22)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有量量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为2条时本刊采用 ng/(kg·min) 的形式,而不用 ng/kg/min 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 ng/L±18.2 ng/L”可以表示为“(75.4±18.2) ng/L”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为*A*。

根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH₂O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa,1 cmH₂O=0.098 kPa)。

(本刊编辑部)