

· 综 述 ·

基因治疗在眼底新生血管性疾病中的应用现状与展望

李云彤¹ 鄢闻嘉² 丁小燕³¹广州普瑞眼科医院屈光手术科, 广州 510000; ²复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科, 上海 200030; ³四川省医学科学院·四川省人民医院眼科 四川省眼科医学中心, 成都 610072

通信作者: 丁小燕, Email: dingxiaoyan@gzzoc.com

【摘要】 以眼底新生血管形成或血管渗漏为特征性疾病, 如新生血管性年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变以及继发性脉络膜新生血管等, 临床常见, 易造成不可逆的视力损伤。目前该类疾病的重要治疗方法为抗血管内皮生长因子治疗, 但该疗法成本高、注射频繁, 患者就医费时费力、经济负担重。因此, 探索更有效和持久的治疗策略意义重大。基因治疗在遗传性视网膜疾病中的成功, 为其在视网膜血管性疾病的应用奠定了理论和实践基础。截至2026年8月, RGX-314、4D-150及LX102等多款抗新生血管基因治疗候选药物已进入Ⅲ期临床试验阶段, 但仍需解决一系列难题才能进入临床应用, 如给药途径的选择、递送载体优化、治疗靶点的探索和长期安全性评估。本文旨在介绍基因治疗的基本要素, 并综述以抗血管内皮生长因子为代表的抗新生血管基因治疗在眼底新生血管性疾病中的研究现状。

【关键词】 基因治疗; 新生血管; 血管内皮生长因子; 年龄相关性黄斑变性; 糖尿病视网膜病变**基金项目:** 国家自然科学基金(82571230, 82271092)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230324-00101

Gene therapy in retinal neovascular disease: a recent updateLi Yuntong¹, Yan Wenjia², Ding Xiaoyan³¹Refractive Surgery Department, Guangzhou Bright Eye Hospital, Guangzhou 510000, China; ²Department of Ophthalmology, Eye and ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200030, China; ³Sichuan Eye Medical Center, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Ding Xiaoyan, Email: dingxiaoyan@gzzoc.com

【Abstract】 Retinal diseases characterized by neovascularization or vascular leakage, such as neovascular age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, and secondary choroidal neovascularization, are common retinal vascular disorders that can result in irreversible vision loss. Currently, the standard treatment for these retinal vascular disorders is intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. However, this treatment is costly, requires frequent injections, and has a high medical and financial burden for patients. Hence, there is an urgent need to develop more effective and longer-lasting therapeutic strategies. The success of gene therapy in inherited retinal diseases has provided both a theoretical foundation and a practical basis for its application to retinal vascular pathologies. As of August 2026, several anti-angiogenic gene therapy candidates, including RGX-314, 4D-150, and LX102, have entered phase III clinical trials. Nevertheless, their translation into routine clinical practice still faces significant challenges, including optimization of administration routes, refinement of delivery vectors, exploration of novel therapeutic targets, and rigorous assessment of long-term safety. This review outlines the fundamental components of gene therapy and summarizes the current state of research on anti-angiogenic gene therapy in the treatment of retinal neovascular diseases.

【Key words】 Gene therapy; Neovascularization; Vascular endothelial growth factor; Age-related macular degeneration; Diabetic retinopathy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82571230, 82271092)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230324-00101

随着遗传学基础研究与应用研究不断取得突破, 基因治疗正成为许多难治性疾病最有潜力的治疗方案。尤其是在眼科

领域, 基因治疗优势显著^[1]: 眼部解剖位置佳、结构层次分明, 便于手术介入与观察评估; 同时眼部相对封闭且具有免疫豁免



特性,可限制基因载体全身扩散,减少免疫反应;此外,双眼成对存在,便于动物实验及临床试验开展自身对照。

2017年,美国食品药品监督管理局批准了首个眼部的基因治疗产品 Luxturna,用于治疗2型 Leber 先天性黑矇^[2],这为视网膜疾病基因治疗的临床应用开创了先河。当前,有数十项视网膜疾病基因治疗的临床试验正在进行,涉及疾病包括 Leber 先天性黑矇、视网膜色素变性、X 染色体连锁视网膜劈裂、Stargardt 病、Best 病等^[3]。但遗传性视网膜疾病发病率低、基因型多样,罕见变异的基因治疗的可行性和效益均面临挑战。相比之下,与眼底新生血管相关的视网膜疾病,如新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)和继发性脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV),患病率高,具有共同的干预靶点,即血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),在基因治疗的应用方面具有巨大潜力^[4]。因此,基于抗 VEGF 及相关通路的基因治疗已成为该领域的研究热点。本综述旨在介绍以抗 VEGF 为代表的抗新生血管基因治疗在眼底新生血管性疾病中的研究现状,包括给药方式、递送载体、治疗靶点等内容,并讨论基因治疗的挑战以及未来发展方向。

1 基因治疗给药方式

眼球结构层次复杂,眼部组织注射方式多样,常见的基因治疗药物眼内给药途径包括玻璃体腔注射、视网膜下注射以及脉络膜上腔注射。3种给药方式比较见表1。

1.1 玻璃体腔注射

玻璃体腔注射是常用的眼内给药方式,具有以下特点:(1)操作简单,门诊可完成。(2)作用范围广,环绕玻璃体腔的细胞均可转导,尤其适用于内层视网膜病灶,但可能引起眼内炎、视网膜脱离和出血^[5-6]。玻璃体腔的腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体基因治疗药物表达可能受限于内界膜、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞等组织结构^[5,7],导致基因转导受阻。玻璃体液中存在的 AAV 中和抗体(neutralizing antibodies, NAb)可能会诱导免疫反应,减弱治疗效果并增加安全风险^[8]。上述部分缺陷可通过 AAV 衣壳改造来克服^[9],主要策略包括:(1)在衣壳蛋白中插入靶向肽/蛋白编码序列,获得靶向特定细胞的重组 AAV;(2)改造衣壳蛋白翻译后修饰位点,改变电荷、亲疏水等特性,提升转导效率,优化

靶向性并规避 NAb;(3)通过定向进化筛选高靶向性衣壳结构。

1.2 视网膜下注射

视网膜下注射部位为光感受器细胞和 RPE 细胞之间的视网膜下腔,局部转导效率高,可持续性表达治疗性蛋白^[5]。并且由于视网膜下间隙的免疫赦免特性,受 AAV NAb 的影响小,能显著降低免疫反应发生风险^[8]。视网膜下注射的安全性、耐受性与目标蛋白的持续表达已在多项临床研究中得到证实^[10]。2025 年欧洲视网膜专家大会上发布了 10 例患者双眼经视网膜下注射间隔给药的临床研究结果:对侧眼间隔 1 年以上注射,安全性与首眼一致,未出现免疫交叉反应,这为双眼患者的视网膜下基因治疗临床应用提供了依据^[11]。

然而,视网膜下注射需要先行玻璃体切割术,这增加了继发性白内障和视网膜脱离的风险。该给药方式会将光感受器层与 RPE 层分离,操作本身就可能损伤视网膜^[10]。对于合并视网膜下纤维化的患眼,视网膜与 RPE 粘连紧密,注射时需要提升压力方能形成液泡。受压液体可能从最薄的中心凹处溢出,形成黄斑裂孔;同时,药物可能通过裂孔进入玻璃体腔,降低转导率^[12]。此外,基因的转导和表达受限于泡性分离的小片区域,且注射后水泡的大小和扩散方向难以精准控制,降低了可控性和一致性。虽可通过多部位注射以改善上述缺陷,但这也相应增加并发症发生风险^[10]。

1.3 脉络膜上腔注射

脉络膜上腔注射(巩膜与脉络膜间)创伤性小,无需行玻璃体切割术,在门诊即可操作。与玻璃体腔注射相比,系统性免疫反应可能性更低,对 RPE 和光感受器的转导率更优,药物可扩散至全眼球,转导范围更大^[13]。然而,这也带来了稀释作用,使单个细胞中基因表达水平下降。多部位或多次注射可以增加总表达水平^[14]。由于脉络膜毛细血管的快速清除作用,大多数小分子在脉络膜上的半衰期仅数小时,不利于药物向视网膜的有效转导^[13]。此外,脉络膜上腔给药缺乏转导细胞靶向性,并可能导致局部炎性细胞浸润,尽管脉络膜上腔注射后预计全身吸收有限,但不能完全排除全身暴露的可能性^[15]。

2 基因治疗载体

眼部基因治疗载体主要有病毒载体和非病毒载体两大类。

2.1 病毒载体

病毒具有将遗传物质导入人体细胞,并使其独立完成转录、复制和表达的能力,同时也具有结构简单、易于改造和操作等优点。目前常用的载体主要包括腺病毒、AAV、慢病毒等。

表1 眼部基因治疗的3种给药方式比较

注射方式	特点	主要转导细胞	注意事项
玻璃体腔内注射	操作简单、创伤性小、术后并发症较少	视网膜神经节细胞和 Müller 神经胶质细胞	引起体液免疫反应,影响再次注射时 AAV 表达
视网膜下注射	需行玻璃体切割术;穿刺创伤大,可能导致视网膜脱离或黄斑裂孔;转导效率最高,蛋白表达最持久	RPE 细胞和光感受器细胞	不引起体液免疫反应,双眼间隔给药安全
脉络膜上腔注射	创伤性小、转导范围大,配套专用注射装置,门诊可完成	RPE 细胞、光感受器细胞	不引起体液免疫反应,单眼内可执行多次注射

注:AAV:腺相关病毒;RPE:视网膜色素上皮

2.1.1 腺病毒 腺病毒是一种无包膜的双链DNA病毒,具有宿主范围广、装载容量大、转染效率较高等优点。但因存在不能整合入宿主细胞染色体、免疫原性较强、缺乏靶向性等缺陷,使其在临床应用中受到限制,目前在基因治疗中应用较少。

2.1.2 AAV AAV是一种单链DNA病毒,由蛋白衣壳和单链DNA基因组组成,具有转染效率高、无致病性及免疫原性低等优点^[16]。AAV载体是眼科最常用的基因递送系统,其转导效率依赖于衣壳与靶细胞受体的相互作用,不同的AAV血清型(如AAV2、AAV5、AAV8、AAV9等)可识别不同的细胞受体,从而显示出不同的组织和细胞类型的趋向性(表2)。

由于AAV不能独立复制且包装容量有限,研究人员对野生型AAV进行遗传改造,使其变为适合体内基因递送的重组型AAV(recombinant AAV, rAAV)。rAAV载体的衣壳仍沿用野生型AAV的序列与构造,但衣壳内部的基因组仅保留负责引导病毒复制和包装的反向末端重复序列,以提高装载量并降低免疫原性和毒性。rAAV载体可在较低的载体剂量下增强转基因表达,增加内界膜的穿透,同时减少载体降解^[10]。

为克服天然血清型rAAV载体缺乏靶向特异性,且易被患者预先存在的抗体中和等缺点,研究者采用AAV衣壳工程技术开发新型衣壳突变体。在眼部,AAV2、AAV5、AAV8和AAV9均能实现有效转导,AAV7m8、AAVrh10、AAVAnc80L65、AAVPHP.B等血清型也已被证实可有效转导视网膜细胞^[17],首个获批的视网膜基因疗法Luxturna®即为AAV2载体。然而,AAV载体的靶向特异性和转导效率给药途径影响显著。玻璃体腔注射AAV2载体可在视网膜神经节细胞中实现有效转导^[18],而其他未经工程改造的野生型AAV血清型经玻璃体腔注射无法转导至视网膜细胞^[16]。脉络膜上腔注射易因蛋白酶降解导致效率降低;视网膜下注射则可实现RPE细胞近乎100%的转导,光感受器转导率为20%~80%(取决于血清型和滴度)^[16]。

近年来,新型AAV载体技术取得多项突破:(1)工程化衣壳XMVA09通过玻璃体腔注射即可特异性转导RPE细胞,解决了传统AAV难以靶向外层视网膜的难题;(2)采用共价闭合双链结构的AAV载体-共价闭合末端腺相关病毒(covalently closed-end adeno-associated virus, cceAAV)-及代表药物F-CRG-B191,在非人灵长类和首例人体试验中,抑制CNV效果优于传统AAV,且免疫反应更低。

2.1.3 慢病毒 慢病毒是逆转录病毒科的属科,可将外源基因随机插入靶细胞基因序列,使其长期稳定表达。相比AAV其具有免疫反应弱、容量更大及表达速度更快等优点。慢病毒适用于靶向RPE细胞的基因递送,但对光感受器细胞的转染效率不高^[19]。研究证实啮齿类动物或兔视网膜下注射后2年内仍可稳定表达基因产物^[20]。

整合酶缺陷型慢病毒(integrase-deficient lentivirus, IDLV)由传统慢病毒改造而来,因整合酶功能缺失而无法插入宿主细胞基因组,形成了环状附加体存在于宿主细胞的细胞核中。与传统慢病毒相比,IDLV降低了插入诱变的风险,适用于基因编辑的递送,且不会造成持续的脱靶效应,是一种更安全的载体。相应地,IDLV的转导效率低于整合慢病毒载体^[21]。慢病毒载体经玻璃体腔注射时,对光感受器或RPE细胞的转导效率较低^[20],采用视网膜下腔给药更合适,前期研究采用IDLV向RPE细胞成功递送eGFP和RPE65基因,并在转导后7天至9个月保持稳定表达^[21-22]。目前上海本导基因技术有限公司在开展I期临床研究(NCT05099094),拟评估利用IDLV载体通过脉络膜上腔给药递送抗VEGF-A基因至RPE细胞的安全性及疗效。

2.2 非病毒载体

非病毒载体介导的基因转导是借助现代物理、化学方法将基因导入靶细胞的技术,主要包括脂质体介导法、受体介导法、纳米微粒介导法及超声微泡造影剂介导法等。2020年以来,非病毒基因递送与基因编辑技术结合取得重要进展,动态共价脂质纳米颗粒可响应视网膜微环境活性氧释放CRISPR-Cas9系统,精准敲低目标基因,且无病毒载体的免疫风险^[23];此外,四面体DNA纳米结构可经眼外给药穿透血眼屏障,实现miRNA的视网膜递送,为无创给药提供了新方向^[24]。目前非病毒载体大多尚处于临床前,暂缺少成熟人体临床试验数据。

3 眼底新生血管性疾病基因治疗的靶点选择

与单基因遗传性视网膜病变不同,眼底新生血管性疾病的基因治疗对靶点细胞或位点特异性要求较低。当前一线方案为抗VEGF通路,此外,PEDF、血小板衍生生长因子、补体、血管抑素、内皮抑素等靶点亦在研发中。近年靶点开发呈两大趋势:一是从单VEGF抑制转向VEGF+Ang-2等多靶点联合,增强抗新生血管和抗渗漏效果;二是从单纯抗血管生成扩展至神经

表2 各类AAV血清型的细胞靶向性

AAV血清型	特点	相关在研药物
AAV2	最早应用的AAV载体;具有泛嗜性,对光感受器细胞、RPE细胞和神经节细胞的转导效率和表达水平良好;但感染范围较窄,易被中和抗体中和	HMR59、rAAV.sFLT-1、AAV2-sFLT-1
AAV2.7m8	经玻璃体腔内注射对视网膜具有高转导效率,感染光感受器细胞	ADVM-022
AAV5	感染视网膜、中枢神经系统、关节滑膜、肺	AdGVPEDF.11D
AAV8	明显肝嗜性,也可感染光感受器细胞,脉络膜上腔注射后对光感受器强转导	RGX-314
AAV9	心肌嗜性,可穿透血脑屏障;脉络膜上腔注射后对视网膜细胞强转导	/
R100	为穿透内界膜屏障定制和优化,玻璃体腔注射可全视网膜转导	4D-150
CceAAV	双链结构,转导效率更高,免疫原性更低	F-CRG-B191
AAV-RPE	玻璃体腔注射可特异性靶向RPE细胞	XMVA09

注:AAV:腺相关病毒;RPE:视网膜色素上皮;cceAAV:共价闭合末端腺相关病毒



保护、补体调控等多机制干预,覆盖更完整病程。具有代表性的眼部抗新生血管基因治疗药物临床试验汇总见表3(截至2026年8月),其中部分项目因疗效或安全性未达预期已停止后续开发。

3.1 转录产物为VEGF拮抗剂的基因治疗药物

3.1.1 RGX-314 RGX-314(Surabgene Lomparovvec, sura-vec, ABBV-RGX-314)为AAV8载体搭载编码VEGF抗体Fab片段(类似雷珠单抗)的基因药物,由美国Regenxbio公与AbbVie合作研发。其I/IIa期(NCT03066258)临床研究纳入42例对抗VEGF治疗依赖且应答良好的nAMD患者,随机分组接受5种剂量的RGX-314视网膜下注射:3×10⁹病毒基因拷贝数(vector genomes, vg)/眼(n=6)、1×10¹⁰ vg/眼(n=6)、6×10¹⁰ vg/眼(n=6)、1.6×10¹¹ vg/眼(n=12)和2.5×10¹¹ vg/眼(n=12)。2026年美国视网膜专家学会报告,最长5年显示RGX-314视网膜下注射有良

好的安全性和耐受性。各队列患者眼内目标蛋白水平呈剂量依赖性,队列3~5患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)和包括中心凹视网膜厚度在内的解剖指标在2年内持续稳定或改善,抗VEGF补充治疗针数显著减少58%~84%^[25]。目前该研究已进入长期随访阶段,以评估单剂RGX-314视网膜下注射的长期安全性和疗效。

RGX-314针对nAMD的2项II期临床AAVIATE(NCT04514653)和BRIDGING研究(NCT04832724)分别纳入了更大样本。AAVIATE研究以雷珠单抗为对照,在115例受试者中评估5种剂量梯度RGX-314通过1次或2次脉络膜上腔给药的疗效和安全性。6个月随访中,85例患者整体耐受性良好, RGX-314治疗组和雷珠单抗对照组患者均显示稳定的BCVA和中心凹视网膜厚度, RGX-314给药后抗VEGF治疗负担显著降低63.8%~84.7%。在第三剂量队列中观察到治疗负担的最大

表3 眼部代表性抗新生血管基因治疗药物临床试验汇总(截至2026年8月)

名称	载体	目标蛋白	注射方式	适应证	试验阶段	进度/已披露信息
RGX-314	AAV8	雷珠单抗	视网膜下	nAMD	I/IIa期	达到主要终点,进入长期随访
			脉络膜上腔	nAMD	II期AAVIATE	中期结果抗VEGF负担降低84.7%
			视网膜下	nAMD	II期Bridging	阶段性结果示高剂量组>60%患者半年无需补充注射
			视网膜下	nAMD	II/III期ATMOSPHERE	已完成1200例入组,顶线数据预计2026年第四季度公布
			视网膜下	nAMD	II/III期ASCENT	
ADVM-022	AAV2.7m8	阿柏西普	脉络膜上腔	DR不合并CIDME	II期ALTITUDE	已启动关键性IIb/III期
			玻璃体腔	nAMD	I期OPTIC	5年注射减少87%,安全性良好
				nAMD	II期LUNA	完成52周随访,结果积极
4D-150	R100	阿柏西普、VEGF-C RNAi	玻璃体腔	DME	II期INFINITY	已终止(高剂量相关毒性)
				nAMD	I/II期PRISM	难治性人群注射减少79%,82%主要人群无需补充注射
				DME	II期SPECTRA	5年随访BCVA改善9.7个字母,注射负担减少78%
KH631	AAV8	康柏西普	视网膜下	nAMD	I期	中国II期完成入组,预计于2026年底启动;美国I期入组完成
LX102	AAV2	抗VEGF融合蛋白	视网膜下	nAMD	III期	入组中
BD311	IDLV	/	脉络膜上腔	nAMD/DME/RVO-ME	I期	截至2026年5月纳入3例
CRG-B191	cccAAV	抗VEGF蛋白	视网膜下	nAMD	I/II期	首例受试者60周BCVA提升15个字母
XMVA09	AAV-RPE	VEGF-A/Ang-2双抗	玻璃体腔	nAMD/DME	II期	2025年5月启动
RetinoStat	EIAV	内皮抑素+血管抑素	视网膜下	nAMD	I期	已完成,部分患者渗漏减少
rAAV.sFLT-1	AAV2	sFLT-1	视网膜下	nAMD	I/IIa期	已完成,安全但未实现持久应答
AAV2-sFLT-1	AAV2	sFLT-1 D2+Fc	玻璃体腔	nAMD	I/II期	进行中
AdGVPEDF.11D	AAV5	PEDF	玻璃体腔	nAMD	I期	剂量>10 ⁸ PU显示病变进展更小
HMR59	AAV2	CD59	玻璃体腔	nAMD/dAMD	I期	已终止

注:AAV:腺相关病毒;nAMD:新生血管性年龄相关性黄斑变性;VEGF:血管内皮生长因子;DR:糖尿病视网膜病变;DME:糖尿病性黄斑水肿;CIDME:累及黄斑中心凹的DME;BCVA:最佳矫正视力;RVO-ME:视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿;cccAAV:共价闭合末端腺相关病毒;EIAV:马传染性贫血病毒;IDLV:整合酶缺陷型慢病毒;PEDF:色素上皮衍生因子;PU:颗粒单位;dAMD:干性年龄相关性黄斑变性



减少,患者在RGX-314给药后的6个月内平均仅接受1.3次补救注射,抗VEGF治疗负担降低了84.7%,其中67%(10/15)的患者给药后6个月内无需额外抗VEGF补救注射^[26]。BRIDGING研究纳入了60例nAMD患者,旨在评估视网膜下注射2种生产工艺、2种剂量(6.4×10^{10} vg/眼和 1.3×10^{11} vg/眼)RGX-314的药效学特征。中期结果显示,RGX-314在2种剂量水平队列中的46例患者均显示良好的耐受性,且高剂量组中抗VEGF补救治疗的负担显著降低,60%以上受试者在随访半年期间无需额外抗VEGF注射^[27]。

RGX-314正在进行Ⅱ/Ⅲ期的2项关键试验ATMOSPHERE(NCT04704921)和ASCENT(NCT05407636),分别评估视网膜下注射RGX-314对比雷珠单抗/阿柏西普对nAMD的疗效和安全性。截至2025年10月,2项研究共纳入1 200例受试者,是全球迄今为止规模最大的眼科基因治疗项目,顶线数据预计于2026年第四季度公布。

RGX-314还有一项Ⅱ期临床ALTITUDE研究(NCT04567550),评估单剂脉络膜上腔注射RGX-314治疗不合并累及中心凹的DME(CIDME, central-involved diabetic macular edema)的中重度DR至轻度增殖性DR患者的疗效和安全性。研究设置3个剂量梯队(2.5×10^{11} vg/眼、 5.0×10^{11} vg/眼、 1.0×10^{12} vg/眼)。截至2025年6月9日,3个剂量均耐受良好,无药物相关严重不良事件;高剂量组经短期类固醇预防后,2年内未观察到眼内炎症。基于ALTITUDE的积极2年期数据,2025年8月Regenxbio宣布启动针对DR的Ⅱb/Ⅲ期关键性NAAVIGATE试验(脉络膜上腔给药),2026年6月完成首例给药。

3.1.2 ADVM-022 ADVM-022(Ixo-vec, ixoberogene soroparvovec)是利用Adverum专研的载体衣壳AAV2.7m8,携带编码阿柏西普的基因治疗药物。Ⅰ期OPTIC临床研究(NCT03748784)纳入30例nAMD受试者,评估2种剂量(2×10^{11} vg/眼和 6×10^{11} vg/眼)ADVM-022玻璃体腔内注射的安全性。2年结果显示ADVM-022整体耐受性良好,轻中度炎症经类固醇可控。随访期间,2种剂量队列患者视力维持,解剖学改善。注射后2年,低剂量组、高剂量组患者平均中央视网膜厚度较基线分别降低92.9、60.2 μm 。80%高剂量组患者及53%低剂量组患者在2年期间无需接受任何抗VEGF药物注射挽救治疗。房水内抗VEGF蛋白表达持续稳定(相当于VEGF单抗药注射后4~6周水平)。后续OPTIC研究5年随访显示患者年化抗VEGF注射次数较基线累计减少87%^[28]。

此外,ADVM-022针对nAMD的Ⅱ期临床LUNA研究(NCT05536973)已完成52周随访,研究评估了2种剂量(2×10^{11} vg/眼和 6×10^{10} vg/眼)联合4种预防性皮质类固醇方案的疗效与安全性。结果显示Ixo-vec在2种剂量水平下均表现出良好的安全性和持久的疗效^[29]。

基于OPTIC和LUNA研究的积极数据,ADVM-022已获得美国食品药品监督管理局授予的快速通道(Fast Track)和再生医学先进疗法(RMAT)认定,评估Ixo-vec对侧眼给药的研究(NCT07630649)也已于2026年6月启动。

ADVM-022针对DME的Ⅱ期临床INFINITY研究

(NCT04418427)已终止。2021年4月28日,INFINITY研究高剂量组中出现1例低眼压、胰腺炎及治疗眼视力丧失的严重不良反应,公司揭盲后发现ADVM-022在DME与nAMD间以及2种剂量间安全性差异显著,且高剂量DME组出现剂量相关性毒性,遂于2021年7月宣布不再开发DME适应证^[30]。

3.1.3 4D-150 4D-150(美国4D Molecular Therapeutics公司)是由4D Molecular专有的递送载体R100搭载表达阿柏西普和VEGF-C RNAi的双重转基因组成。这种双重转基因有效载荷设计能够抑制VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C和胎盘生长因子4种血管生成因子,为首款靶向4种VEGF相关分子的视网膜基因疗法。R100载体是该公司研发并优化的一种具有组织递送特异性的AAV载体,其通过常规玻璃体腔内注射即可在全视网膜实现高效、持久的转基因表达,尤其在黄斑区表达显著。

Ⅰ/Ⅱ期临床PRISM试验(NCT05197270)包括剂量探索阶段($n=15$)和随机剂量Ⅱ期阶段($n=50$),患者按2:2:1的比例随机接受2种剂量4D-150或阿柏西普治疗。截至2024年9月,剂量探索研究中队列1(3×10^{10} vg/眼, $n=5$)患者接受4D-150治疗后的安全性和耐受性良好。所有患者在注射后12周内观察到4D-150介导的双转基因蛋白的表达,80%的队列1患者在用药后10个月内未接受任何阿柏西普补救治疗。患者年化抗VEGF注射率较基线降低了96.7%。PRISM试验最长2年以上随访数据显示,4D-150在所有患者队列中均表现出持久的疗效。在严重难治性人群中(Ⅰ/Ⅱa期,2年随访),年化注射次数总体减少79%;在主要人群中(Ⅱb期,1.5年随访),82%的患者无需补充注射;在新诊断患者中(Ⅱb期,1.5年随访),92%的患者无需补充注射^[31]。4D公司已开展针对nAMD的Ⅲ期临床试验4FRONT(NCT06864988),为多中心、随机、双盲、以阿柏西普2 mg为对照的研究,其52周顶线数据预计于2027年上半年公布。

4D-150针对DME的Ⅱ期SPECTRA研究(NCT05930561)也公布了积极结果。截至2025年5月的60周数据显示,4D-150在所有时间点和剂量水平均耐受性良好,未观察到眼内炎症。Ⅲ期剂量(3×10^{10} vg/眼)组患者BCVA较基线改善9.7个字母,中央视网膜厚度变薄194 μm ;与阿柏西普相比,注射负担减少了78%^[32]。SPECTRA试验的2年数据预计于2026年下半年公布,DME的全球Ⅲ期试验预计于2026年第三季度启动。

3.1.4 我国在研的抗VEGF基因治疗药物 近年来,国内眼底新生血管性疾病基因治疗药物研发也在稳步推进。KH631(成都弘基生物科技有限公司)是国内首个获批开展治疗nAMD临床试验的基因治疗候选药物。KH631通过AAV8载体递送康柏西普,临床前研究证实其在体外RPE细胞中顺利表达,被转导的RPE细胞可持续分泌目标蛋白,在激光造模小鼠中被证实对CNV具有抑制作用。KH631已在中国和美国同步开展临床试验,2026年美国ARVO年会报告我国的Ⅰ期临床试验结果:所有剂量组中,单次注射KH631耐受性良好,5个剂量组年化注射率分别降低73.3%、64.9%、94.4%、94.9%、93.9%。当前,KH631在中国处于Ⅱ期临床,即将进入Ⅲ期,美国Ⅰ期已完成入组。

LX102注射液是由朗信启昇(苏州)生物制药有限公司自



主研生产的采用 rAAV2 载体表达抗 VEGF 融合蛋白的基因疗法。2023 年 2 月 Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 会议上报告了 LX102 治疗 nAMD 的首批患者 1 年临床研究成果: 6 例患者随机接受 2 种剂量的 LX102-C01 基因治疗随访 12 个月, 未见治疗相关全身不良事件, 所有受试者均无需再进行抗 VEGF 制剂的额外治疗, 且视力与基线相比有所提高, 病灶活动性得到控制^[33]。2026 年 6 月, LX102 的 I 期临床试验结果发表, 12 例 nAMD 患者, 接受单次 LX102 注射 (2×10^{10} 至 1.25×10^{11} vg/眼), 结果显示 LX102 耐受性良好, 无明显炎症, 11 例患者 (91.7%) 在 1 年内无需补充抗 VEGF 治疗^[34]。目前, LX102 已在国内启动 III 期确证性临床研究 (STELLAR, NCT06419608), 并于 2026 年 6 月完成首例患者入组。LX102 是国内首款针对 nAMD 进入 III 期临床的基因治疗候选药物。

BD311 是上海本导基因技术有限公司通过 BDlenti 技术平台研发的基因疗法, 采用非整合慢病毒载体将抗 VEGF 的抗体基因递送到底底, 以达到治疗 nAMD 的目的。截至 2026 年 6 月已完成 3 例临床研究受试者入组。2022 年首例经 BD311 治疗的患者在 1 个月的随访检查中发现, 视网膜下积液部分吸收并出现其他组织学改善迹象, 视功能也有改善, 且未出现任何局部或全身不良反应。

CRG-B191 注射液 (上海科锐医药科技有限公司) 是全球首个采用 cceAAV 的基因治疗药物。cceAAV 的共价封闭端结构域具有病毒包装效率高、杂质少、基因组完整性好和外源基因表达效率高等特点。该产品表达经氨基酸序列优化的抗 VEGF 蛋白, 临床前研究显示, 与表达阿柏西普的传统 AAV 载体相比, CRG-B191 在小鼠和非人灵长类 CNV 模型中均显著降低了 IV 级 CNV 病灶的发生率。2025 年 7 月 7 日, CRG-B191 获得国家药品监督管理局临床试验许可, 用于治疗 nAMD。复旦大学眼耳鼻喉科医院开展 II T 临床研究, 超过 1 年的随访显示安全性和耐受性良好^[35]; 其中首例接受 CRG-B191 治疗的 nAMD 患者已完成 60 周随访, 未接受任何补充治疗, BCVA 稳定提升 15 个字母数。2025 年 11 月, CRG-B191 的 I/II 期临床试验 (CTR20254412) 正式启动, 计划入组 58 例患者, 评估给药后 52 周内安全性。该产品预计在 2027 年初推进至临床 II 期。

XMVA09 注射液 (合肥星眸生物科技有限公司) 是基于全新 AAV 衣壳的 I 类创新药, 通过玻璃体腔注射即可高效转导 RPE 细胞, 是国内首个进入 II 期临床的非天然衣壳眼科 AAV 基因治疗项目。该药物通过 AAV 载体同时携带 VEGF-A 和 Ang-2 双特异性抗体基因, 是全球唯一兼具双靶点和玻璃体腔注射的基因治疗药物。2024 年 3 月, XMVA09 获批进入临床试验, 同年 8 月新增 DME 适应症。在 II T 研究中, 6 例 nAMD 受试者在未接受抗 VEGF 负荷治疗的情况下均表现出良好的治疗效果, 观察期最长的首例患者用药后 15 个月 BCVA 显著增加; 临床获益最优的高剂量组受试者 BCVA 较基线提高 17 个字母。2025 年 4 月, I 期临床试验完成所有受试者入组和治疗, 初步结果显示了良好的安全性和耐受性^[36]。2025 年 5 月, XMVA09 的 II 期临床试验正式启动, 成为全球首个进入 II 期临床的 AAV 双抗治疗药物。

3.2 转录其他产物的基因治疗药物

3.2.1 血管抑素和内皮抑素 RetinoStat 是英国牛津生物医药公司 (Oxford Biomedica) 基于马传染性贫血病毒开发的慢病毒载体基因治疗药物, 携带血管抑素和内皮抑素基因, 经视网膜下注射治疗 nAMD。临床前研究在恒河猴和荷兰兔中进行了 6 个月的安全性和生物分布研究, 视网膜下注射 RetinoStat 后, 兔眼玻璃体蛋白于给药后约 1 个月达峰并持续升高; 2 种动物均见轻中度短暂炎症, 1 个月内消退, 未检出抗载体或转基因抗体, 载体局限于眼内^[20]。其 I 期 GEM 临床研究 (NCT01301443) 纳入 21 例晚期 nAMD 患者, 接受视网膜下 2.4×10^4 ($n=3$)、 2.4×10^5 ($n=3$)、 8.0×10^5 ($n=15$) 转导单位 (transducing unit, TU) 3 种剂量治疗, 随访 48。各剂量组耐受性良好, 剂量爬坡研究阶段未显示剂量限制性毒性。受试者房水内皮抑素和血管抑素水平呈剂量依赖性, 2.4×10^5 TU、 8.0×10^5 TU 剂量组受试者内皮抑素和血管抑素水平在注射后 12~24 周达到峰值, 并在第 48 周的最后一次测量中保持稳定。大多数患者 (15/21) 渗漏明显减少且与房水内皮抑素和血管抑素水平密切相关, 然而并没有观察到视网膜下或视网膜内积液的消退, 大部分受试者总体病灶大小没有显著变化^[37]。

3.2.2 sFLT-1 sFLT-1 是可溶性 VEGF 受体, 其 D2 结构域可拮抗 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子。rAAV.sFLT-1 (AVA-101, 澳大利亚 Lions Eye Institute) 经视网膜下注射 rAAV 搭载的 sFLT-1 基因。在猴、大鼠和小鼠视网膜的 CNV 模型中已证实其安全有效^[38-40]。I 期临床研究 (NCT01494805) 纳入活动性 nAMD 患者 8 例, 3:3:2 随机分为低剂量 (1×10^{10} vg, $n=3$)、高剂量 (1×10^{11} vg, $n=3$) rAAV.sFLT-1 或空白对照 ($n=2$), 所有患者均接受雷珠单抗基础治疗, 在第 7 天时按分组接受视网膜下注射^[41]。36 个月随访无眼部或全身不良事件。II a 期研究 (NCT01494805) 纳入 32 例活动性 nAMD, 1 年随访结果提示, 眼部不良事件主要与手术操作相关且可自行消退, 11 例患者在玻璃体切割术后出现白内障进展。治疗组 BCVA 较基线改善了 1.0 个字母, 而对照组下降 5.0 个字母。57% 患者视力得到维持或改善, 中位补救注射次数为 2.0 针, 而对照组为 4.0 针^[42]。2026 年公布的 II a 期数据显示, 单次视网膜下注射 rAAV.sFLT-1 (AVA-101) 在 nAMD 患者中安全, 但未实现持久的应答。

AAV2-sFLT01 (美国 Sanofi Genzyme 公司) 经玻璃体腔注射 AAV2 载体递送 FLT-1 D2 结构域与 IgG1-Fc 组成的 VEGF 中和蛋白。临床前在小鼠和猴眼中长期表达并抑制新生血管, 无组织毒性^[43-44]。I 期试验 (NCT01024998) 纳入 19 例晚期 nAMD 患者, 接受 4 种剂量 (2×10^8 ~ 2×10^{10} vg) 单次注射。剂量爬坡未观察到剂量限制性毒性; 高剂量组 (2×10^{10} vg, $n=10$) 中 2 例出现发热和眼内炎症 (经类固醇治疗缓解)。高剂量组 5 例患者房水 sFLT01 水平在 26 周达峰 (平均 73.7 ng/ml), 52 周时仍维持较高水平 (53.2 ng/ml); 6 例患者积液消退伴视力改善, 5 例无明显变化^[45]。该药现更名为 SAR402663, 正在 I/II 期试验 (NCT06660667) 中, 预计纳入 66 例患者, 主要完成时间为 2027 年 5 月。

3.2.3 AdGVPEDF. 11 色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 具有抗血管生成及神经保护功

能。AdGVPEDF.11是以AAV5为载体、在巨细胞病毒启动子驱动下编码PEDF的基因治疗药物,猪眼CNV模型证实眼内或眼周注射AdGVPEDF.11可显著抑制CNV^[46]。多中心I期剂量爬坡试验在晚期nAMD患者中评估玻璃体腔注射AdGVPEDF.11的安全性,共设 $10^6 \sim 10^{9.5}$ 颗粒单位(particle units, PU)8个剂量水平,随访12个月。各剂量组整体耐受性良好,无剂量限制性毒性、药物相关炎症、眼内炎或严重眼内炎症;剂量 $>10^8$ PU队列患者新生血管病变进展更慢^[47]。

3.2.4 HMR59 补体调节蛋白CD59分布于RPE细胞表面,可抑制补体攻膜复合物的形成。HMR59(AAVCAGsCD59,美国Hemera Biosciences公司)是一种AAV2基因治疗方案,表达可溶性CD59以中断补体级联反应。I期试验(NCT03585556)纳入25例nAMD患者,评估2种剂量药物玻璃体腔注射的安全性与疗效。初步结果显示抗VEGF注射负担减少,未发生药物相关严重不良事件。2020年被强生旗下杨森制药收购后更名为JNJ-1887。其针对地图样萎缩的IIb期Parasol试验(NCT05811351, $n=305$)评估单次玻璃体腔注射后18个月地图样萎缩病灶的改变。因顶线数据未达预期,强生宣布终止该产品的研发。

4 总结与展望

基因治疗通过在体内建立抗VEGF的“工厂”,具有持久的抗新生血管生成及减轻血管渗漏的作用。在以nAMD为代表的眼底血管性疾病的诊疗中,基因治疗不仅改善了治疗效果,同时也减轻了患者的经济和精神负担^[48]。虽然该方法具有很大的应用潜力,但其临床转化仍需克服一系列挑战。基因疗法最大的优势在于治疗效果持久,然而对血管生成及渗漏的抑制需要适度——有临床研究表明,频繁的抗VEGF治疗可能会导致视网膜萎缩或地图样萎缩^[49]。这可能与长期抑制VEGF的生理功能有关,探索可调控的基因治疗可能是解决此类问题的方向。此外,基因治疗的疗效和不良反应与所选择的治疗靶点密切相关,因此对疾病发病机制的探索尤为重要。

综上所述,大量基础和临床研究成果已证实,靶向血管生成通路相关信号分子的基因治疗(包括但不限于VEGF治疗)对于眼底血管性疾病预防是安全且有效的。随着更多基础研究的推进及向临床应用的转化,基因治疗将成为眼底血管性疾病治疗新的里程碑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢成都康弘药业集团股份有限公司陶杉杉和李乔老师在收集资料、科学顾问等方面提供的指导和支持

参考文献

- [1] DiCarlo JE, Mahajan VB, Tsang SH. Gene therapy and genome surgery in the retina[J]. J Clin Invest, 2018, 128(6): 2177–2188. DOI: 10.1172/JCI120429.
- [2] Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10097): 849–860. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8.
- [3] Butt FR, Dhivagar T, Li B, et al. Gene therapy for inherited retinal disease: current strategies, personalized medicine, and future implications—a comprehensive review[J]. J Pers Med, 2025, 15(12): 619. DOI: 10.3390/jpm15120619.
- [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] Peng Y, Tang L, Zhou Y. Subretinal injection: a review on the novel route of therapeutic delivery for vitreoretinal diseases[J]. Ophthalmic Res, 2017, 58(4): 217–226. DOI: 10.1159/000479157.
- [6] Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature[J]. Eye (Lond), 2013, 27(7): 787–794. DOI: 10.1038/eye.2013.107.
- [7] Dalkara D, Kolstad KD, Caporale N, et al. Inner limiting membrane barriers to AAV-mediated retinal transduction from the vitreous[J]. Mol Ther, 2009, 17(12): 2096–2102. DOI: 10.1038/mt.2009.181.
- [8] Kansara V, Muya L, Wan CR, et al. Suprachoroidal delivery of viral and nonviral gene therapy for retinal diseases[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2020, 36(6): 384–392. DOI: 10.1089/jop.2019.0126.
- [9] Zhou X, Liu J, Xiao S, et al. Adeno-associated virus engineering and load strategy for tropism modification, immune evasion and enhanced transgene expression[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 7691–7708. DOI: 10.2147/IJN.S459905.
- [10] Ding K, Shen J, Hafiz Z, et al. AAV8-vectored suprachoroidal gene transfer produces widespread ocular transgene expression[J]. J Clin Invest, 2019, 129(11): 4901–4911. DOI: 10.1172/JCI129085.
- [11] Subretinal delivery of investigational ABBV-RGX-314 as a gene therapy for neovascular age-related macular degeneration: Results of bilateral dosing from a fellow eye study[EB/OL]. [2026-08-06]. <https://abstracts.euretin.org/2025/retina25-2244/r/rec9JVSupo2r6yK1N>.
- [12] Ding K, Shen J, Hackett S, et al. Proteosomal degradation impairs transectinosis of AAV vectors from suprachoroidal space to retina[J]. Gene Ther, 2021, 28(12): 740–747. DOI: 10.1038/s41434-021-00233-1.
- [13] Patel SR, Berezovsky DE, McCarey BE, et al. Targeted administration into the suprachoroidal space using a microneedle for drug delivery to the posterior segment of the eye[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(8): 4433–4441. DOI: 10.1167/iovs.12-9872.
- [14] Shen J, Kim J, Tzeng SY, et al. Suprachoroidal gene transfer with nonviral nanoparticles[J]. Sci Adv, 2020, 6(27): eaba1606. DOI: 10.1126/sciadv.aba1606.
- [15] Touchard E, Berdugo M, Bigey P, et al. Suprachoroidal electrotransfer: a nonviral gene delivery method to transfect the choroid and the retina without detaching the retina[J]. Mol Ther, 2012, 20(8): 1559–1570. DOI: 10.1038/mt.2011.304.
- [16] Vandenbergh LH, Auricchio A. Novel adeno-associated viral vectors for retinal gene therapy[J]. Gene Ther, 2012, 19(2): 162–168. DOI: 10.1038/gt.2011.151.
- [17] Charbel Issa P, De Silva SR, Lipinski DM, et al. Assessment of tropism and effectiveness of new primate-derived hybrid recombinant AAV serotypes in the mouse and primate retina[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(4): e60361[2026-07-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23593201/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0060361.
- [18] Ali RR, Reichel MB, De Alwis M, et al. Adeno-associated virus gene transfer to mouse retina[J]. Hum Gene Ther, 1998, 9(1): 81–86. DOI: 10.1089/hum.1998.9.1-81.
- [19] Balagun KS, Binley K, Esapa M, et al. Stable and efficient intraocular gene transfer using pseudotyped EIAV lentiviral vectors[J]. J Gene Med, 2006, 8(3): 275–285. DOI: 10.1002/jgm.845.
- [20] Garoon RB, Stout JT. Update on ocular gene therapy and advances in treatment of inherited retinal diseases and exudative macular degeneration[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2016, 27(3): 268–273. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000256.
- [21] Yew CT, Gurumoorthy N, Nordin F, et al. Integrase deficient lentiviral vector: prospects for safe clinical applications[J/OL]. PeerJ, 2022, 10: e13704[2026-07-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35979475/>.



- DOI: 10.7717/peerj.13704.
- [22]Yáñez-Muñoz RJ, Balagán KS, MacNeil A, et al. Effective gene therapy with nonintegrating lentiviral vectors[J]. *Nat Med*, 2006, 12(3): 348–353. DOI: 10.1038/nm1365.
- [23]卫星, 睢瑞芳. 非病毒载体在遗传性视网膜变性基因治疗中的应用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(8): 737–742. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200627-00457.
- Wei X, Sui RF. Non-viral vector for gene therapy in inherited retinal degeneration[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(8): 737–742. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200627-00457.
- [24]Wang Q, Wang Y, Chen L, et al. Extraocular delivery of bioswitchable tri-miR-22-loaded tetrahedral DNA nanostructures for intraocular neovascular and neurodegenerative repair[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2026, 11(1): 50. DOI: 10.1038/s41392-025-02566-4.
- [25]REGENXBIO presents positive long-term data for surabgene lomparvovec in wet AMD and diabetic retinopathy at American society of retina specialists annual meeting | regenxbio inc[EB/OL]. [2026-08-06]. <https://ir.regenxbio.com/news-releases/news-release-details/regenxbio-presents-positive-long-term-data-surabgene-lomparvovec/>.
- [26]REGENXBIO announces positive interim data from phase II AAVIATE® trial of ABBV-RGX-314 for the treatment of wet AMD using suprachoroidal delivery | regenxbio inc[EB/OL]. [2026-08-06]. <https://ir.regenxbio.com/news-releases/news-release-details/regenxbio-announces-positive-interim-data-phase-ii-aaviater/>.
- [27]Frew C. REGENXBIO presents interim data from phase II bridging study evaluating the clinical performance of RGX-314 using the NAVXpress™ manufacturing platform process[EB/OL]. [2026-08-06]. <https://biobuzz.io/news/regenxbio-presents-interim-data-from-phase-ii-bridging-study-evaluating-the-clinical-performance-of-rgx-314-using-the-navxpress-manufacturing-platform-process/>.
- [28]Adverum reports 5-year extension data on wet AMD gene therapy[EB/OL]. [2026-08-06]. <https://glance.eyesoneyecare.com/stories/2026-07-28/adverum-reports-5-year-extension-data-on-wet-amd-gene-therapy/>.
- [29]Adverum biotechnologies announces positive 52-week LUNA and 4-year OPTIC results, and provides key pivotal program design elements[EB/OL]. [2026-08-06]. <https://adverum.com/press-archive/adverum-biotechnologies-announces-positive-52-week-luna-and-4-year-optic-results-and-provides-key-pivotal-program-design-elements/>.
- [30]Adverum provides update on ADVIM-022 and the INFINITY trial in patients with diabetic macular edema[EB/OL]. [2026-08-06]. <https://adverum.com/press-archive/adverum-provides-update-on-advim-022-and-the-infinity-trial-in-patients-with-diabetic-macular-edema/>.
- [31]4DMT presents positive 52-week results from phase 2b cohort of PRISM wet AMD study and long-term durability data supporting 4D-150 4FRONT global registration program | 4D molecular therapeutics[EB/OL]. [2026-08-06]. <https://ir.4dmoleculartherapeutics.com/news-releases/news-release-details/4dmt-presents-positive-52-week-results-phase-2b-cohort-prism-wet/>.
- [32]4DMT presents positive 60-week results from 4D-150 SPECTRA clinical trial in DME and regulatory update | 4D molecular therapeutics[EB/OL]. [2026-08-06]. <https://4dmt.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/4dmt-presents-positive-60-week-results-4d-150-spectra-clinical>.
- [33]Liu Y, Song M, Feng J, et al. Subretinal LX102 gene therapy for neovascular age-related macular degeneration (nAMD): 1 year follow-up of an investigator initiated trial[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2024, 65(7): 4378.
- [34]Li T, Feng J, Yang X, et al. Subretinal rAAV2-based VEGF-Trap gene therapy for neovascular age-related macular degeneration: preclinical assessment and phase 1 trial results[J]. *Cell Rep Med*, 2026, 7(7): 102869. DOI: 10.1016/j.xcrm.2026.102869.
- [35]Shi J, Xu H, Zhao H, et al. Safety and efficacy of cceAAV-affibercept-Fc-YTE (F-CRG-B191): a gene therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2026, 67(4): 47. DOI: 10.1167/iovs.67.4.47.
- [36]Cai Y, Gu Y, Zhang J, et al. An engineered intravitreal injection retinal-pigment-epithelium-tropic adeno-associated virus vector expressing a bispecific antibody binding VEGF-A and ANG-2 rescues neovascular age-related macular degeneration in animal models and patients[J]. *Research (Wash D C)*, 2025, 8: 0717. DOI: 10.34133/research.0717.
- [37]Campochiaro PA, Lauer AK, Sohn EH, et al. Lentiviral vector gene transfer of endostatin/angiostatin for macular degeneration (GEM) study[J]. *Hum Gene Ther*, 2017, 28(1): 99–111. DOI: 10.1089/hum.2016.117.
- [38]Lai CM, Estcourt MJ, Himbeck RP, et al. Preclinical safety evaluation of subretinal AAV2.sFlt-1 in non-human primates[J]. *Gene Ther*, 2012, 19(10): 999–1009. DOI: 10.1038/gt.2011.169.
- [39]Lai CM, Estcourt MJ, Wikstrom M, et al. rAAV.sFlt-1 gene therapy achieves lasting reversal of retinal neovascularization in the absence of a strong immune response to the viral vector[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(9): 4279–4287. DOI: 10.1167/iovs.08-3253.
- [40]Lai CM, Shen WY, Brankov M, et al. Long-term evaluation of AAV-mediated sFlt-1 gene therapy for ocular neovascularization in mice and monkeys[J]. *Mol Ther*, 2005, 12(4): 659–668. DOI: 10.1016/j.yimthe.2005.04.022.
- [41]Rakoczy EP, Lai CM, Magno AL, et al. Gene therapy with recombinant adeno-associated vectors for neovascular age-related macular degeneration: 1 year follow-up of a phase 1 randomised clinical trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10011): 2395–2403. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00345-1.
- [42]Constable IJ, Pierce CM, Lai CM, et al. Phase 2a randomized clinical trial: safety and post hoc analysis of subretinal rAAV.sFLT-1 for wet age-related macular degeneration[J]. *EBioMedicine*, 2016, 14: 168–175. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.11.016.
- [43]Pechan P, Rubin H, Lukason M, et al. Novel anti-VEGF chimeric molecules delivered by AAV vectors for inhibition of retinal neovascularization[J]. *Gene Ther*, 2009, 16(1): 10–16. DOI: 10.1038/gt.2008.115.
- [44]Lukason M, DuFresne E, Rubin H, et al. Inhibition of choroidal neovascularization in a nonhuman primate model by intravitreal administration of an AAV2 vector expressing a novel anti-VEGF molecule[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(2): 260–265. DOI: 10.1038/mt.2010.230.
- [45]Heier JS, Kherani S, Desai S, et al. Intravitreal injection of AAV2-sFLT01 in patients with advanced neovascular age-related macular degeneration: a phase 1, open-label trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10089): 50–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30979-0.
- [46]Saishin Y, Silva RL, Saishin Y, et al. Periocular gene transfer of pigment epithelium-derived factor inhibits choroidal neovascularization in a human-sized eye[J]. *Hum Gene Ther*, 2005, 16(4): 473–478. DOI: 10.1089/hum.2005.16.473.
- [47]Campochiaro PA, Nguyen QD, Shah SM, et al. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial[J]. *Hum Gene Ther*, 2006, 17(2): 167–176. DOI: 10.1089/hum.2006.17.167.
- [48]张玮, 颜华. 基因疗法治疗 nAMD 的相关临床试验及前景展望[J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(8): 749–754. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210113-00033.
- Zhang W, Yan H. Related clinical trials and prospects of gene therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(8): 749–754. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210113-00033.
- [49]Chong Teo KY, Nguyen V, Gemmy Cheung CM, et al. The impact of disease activity on 5-year outcomes in patients undergoing treatment for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2022, 42(1): 95–106. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003267.

(收稿日期:2025-12-20 修回日期:2026-08-06)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

