

新型抗VEGF疗法在新生血管性年龄相关性黄斑变性中的研究进展



侯慧敏^{1, 2, 3}, 常雪柯^{1, 2, 3}, 张乐颖^{2, 3, 4}, 宋宗明^{1, 2, 3, 4}

1. 郑州大学人民医院眼科 (郑州 450003)

2. 河南省人民医院眼科 (郑州 450003)

3. 河南省立眼科医院眼科 (郑州 450003)

4. 河南大学人民医院眼科 (郑州 450003)

【摘要】 新生血管性年龄相关性黄斑变性 (nAMD) 是导致中老年人视力损害的主要原因之一, 且该疾病的发生率在我国呈上升趋势。血管内皮生长因子 (VEGF) 失调是导致 nAMD 的主要原因。此外, 除 VEGF 之外的多种生长因子、补体系统活化、炎症因素、自噬等多种因素也参与了 nAMD 的发病过程。目前, 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物已成为治疗 nAMD 的一线方案, 但当前的抗 VEGF 药物仍存在许多不足, 如频繁的注射存在多种潜在风险、部分患者反应不敏感、患者的依从性低等, 因此寻找新型治疗药物已迫在眉睫。本文对新上市和正在进行临床试验的新型药物在治疗 nAMD 方面的研究新进展进行综述, 旨在寻求药效更持久、作用更好的治疗方案, 并探索新的治疗靶点, 进一步为推动 nAMD 治疗策略的创新与发展提供参考。

【关键词】 新生血管性年龄相关性黄斑变性; 发病机制; 新型药物

【中图分类号】 R988.1 **【文献标识码】** A

Research progress of novel anti-VEGF therapy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration with novel drugs

HOU Huimin^{1, 2, 3}, CHANG Xueke^{1, 2, 3}, ZHANG Leying^{2, 3, 4}, SONG Zongming^{1, 2, 3, 4}

1. Department of Ophthalmology, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

2. Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

3. Department of Ophthalmology, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

4. Department of Ophthalmology, Henan University People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: SONG Zongming, Email: szmeyes@126.com

【Abstract】 Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is one of the main causes of visual impairment in middle-aged and elderly people, and the incidence of this disease is rising in our country. The imbalance of vascular endothelial growth factor (VEGF) is the main cause of nAMD. In addition, various growth factors other than VEGF, complement system activation, inflammatory factors, autophagy, and many other factors are involved in the pathogenesis of nAMD.

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202404064](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202404064)

基金项目: 中原科技领军人才项目 (224200510013); 河南省立眼科医院基础研究专项项目 (20JCZD001); 河南省重大科技专项项目 (221100310200)

通信作者: 宋宗明, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: szmeyes@126.com

Currently, intravitreal injection of anti-VEGF drugs has become the first-line regimen for the treatment of nAMD, but there are still many shortcomings of the current anti-VEGF drugs, such as multiple potential risks of frequent injections, insensitive responses in some patients, and low compliance of the patients, etc. Therefore, the search for novel therapeutic agents has become urgent. This article provides a review of new developments in the study of novel drugs newly marketed and undergoing clinical trials for the treatment of nAMD, with the aim of seeking longer-lasting and better-acting therapeutic regimens, as well as exploring new therapeutic targets, to further inform the advancement of innovation and development of therapeutic strategies for nAMD.

【Keywords】 Neovascular age-related macular degeneration; Pathogenesis; Novel drugs

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种与年龄相关、慢性进展的致盲性眼病^[1]。随着社会老龄化的日益加剧, 该疾病的发病率显著增加。预计到 2040 年全球范围内 AMD 的患病人数将增至 2.88 亿, 每年约有 50 万人因此类疾病而致盲, 成为第三大致盲原因^[2-4]。

AMD 在临床上分为萎缩型 AMD 和湿性型 AMD, 其中湿性型 AMD 又称为新生血管性 AMD (neovascular age-related macular degeneration, nAMD), 是造成视力损害的主要临床类型^[5]。nAMD 的发病是一个复杂的过程, 主要涉及多种生长因子的相互作用、补体系统的激活、炎症因素的参与以及自噬系统的调节等多个方面。在 nAMD 发病早期, 视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 的吞噬清除功能下降, 视网膜出现玻璃膜疣。在中后期, 脉络膜新生的毛细血管突破断裂的 Bruch 膜形成脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV)。新生血管管壁之间缺乏紧密连接, 管壁脆弱, 极易造成渗漏与出血, 从而造成黄斑区出血、水肿, 若未及时治疗最后可形成视网膜组织瘢痕, 给患者的视功能造成不可逆性的损害^[6-7]。

在抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物出现之前, 治疗 nAMD 的主要方案包括光动力疗法和激光光凝等^[8]。这

些治疗方案并未显著改善患者的视力, 因此目前已经很少使用。另外, 抗氧化维生素、矿物质补充剂以及中成药 (止血祛瘀明目片、和血明目片等) 均具有延缓 nAMD 患者疾病进展的作用, 但目前只能作为辅助手段。VEGF 家族主要包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子 (placenta growth factor, PlGF) 等^[9]。其中, VEGF-A 在促进血管新生、增加血管通透性方面发挥着关键作用, 已被证实是导致 nAMD 的重要因子。除此之外, 其他 VEGF 家族成员在新生血管形成过程中也发挥着不可或缺的作用^[10]。哌加他尼是一种高效结合 VEGF 的 RNA 适配体, 于 2004 年被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗 nAMD, 开启了抗 VEGF 治疗在眼科领域的新时代, 但由于其不良反应明显以及疗效较差, 目前临床应用相对较少^[11]。临床常用的抗 VEGF 药物主要包括两大类: 重组融合蛋白类 (阿柏西普和康柏西普) 和单克隆抗体类 (贝伐单抗和雷珠单抗)^[12-14], 具体见表 1。尽管多数患者在接受抗 VEGF 药物治疗后病情得到改善, 但仍然存在许多问题, 例如需要频繁注射、疾病容易复发、部分患者治疗效果欠佳甚至无效以及患者的依从性低等^[15]。因此, 寻找新的治疗策略已成为当前的热点问题, 本文将对治疗 nAMD 的新型抗 VEGF 疗法的研究进展做一综述, 并汇总了相关的药物信息, 具体见表 2。

表 1 目前临床常用的治疗 nAMD 的抗 VEGF 药物

Table 1. Anti-VEGF drugs currently used in clinical for the treatment of nAMD

药品名	分子结构	分子量 (kDd)	作用靶点	上市时间
贝伐单抗	单克隆 IgG	149	VEGF-A	2004-FDA、2010-CFDA
雷珠单抗	单克隆 IgG 片段	48	VEGF-A	2006-FDA、2012-CFDA
阿柏西普	融合蛋白	115	VEGF-A、VEGF-B、PlGF	2011-FDA、2018-CFDA
康柏西普	融合蛋白	142	VEGF-A、VEGF-B、PlGF	2014-CFDA

注: IgG: 免疫球蛋白 G; CFDA: 中华人民共和国国家食品药品监督管理总局。

表2 治疗nAMD的新型药物

Table 2. Novel drugs for the treatment of nAMD

药品名	药物类型	作用机制	阶段
Brolucizumab	单克隆IgG片段	抗VEGF-A	2019年经FDA批准上市
OPT-302	融合蛋白	抗VEGF-C和VEGF-D	III期临床已启动
Abicipar pegol	DARPin	抗VEGF-A	III期临床完成
Faricimab	单克隆IgG	抗Ang-2和VEGF-A	2022年经FDA批准上市
AXT107	整合素调节肽	VEGFR-2的阻断剂和Tie-2途径的激活剂	临床试验计划中
GB-102	苹果酸舒尼替尼的眼科制剂	VEGFR/PDGFR酪氨酸激酶受体抑制剂	II b期临床完成
E10030	寡核苷酸适配子	抗PDGF-BB和PDGF-AB	III期临床失败
IBI302	融合蛋白	抗VEGF和补体	III期临床正在进行
西罗莫司	雷帕霉素	抗mTOR	II期临床完成
Carotuximab	单克隆IgG	抗内皮糖蛋白	II期临床完成
RGX-314	腺病毒载体	产生类似于雷珠单抗的抗体	III期临床正在进行
ADVM-022	腺病毒载体	产生类似于阿柏西普的抗体	II期临床完成
AAV2-sFLT01	腺病毒载体	阻止VEGF-A与受体结合	II a期临床完成

注: DARPin: 肽基重复蛋白; Ang-2: 血管生成素-2; Tie-2: 上皮生长因子样酪氨酸激酶-2; VEGFR: VEGF受体; PDGF: 血小板源性生长因子; PDGFR: PDGF受体; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。

1 新型抗VEGF药物

1.1 Brolucizumab

Brolucizumab 是一种分子量为 26 kDa 的人源化单链抗体片段。与目前常见的抗 VEGF 药物不同, 该药主要由单抗的可变结构域组成, 可与 VEGF-A 结合并阻止其与受体之间的相互作用^[16]。另外, 该药独特的分子结构使其拥有分子量小、组织穿透性强、药物浓度高、药效持久等优势。Brolucizumab 是目前分子量最小的抗 VEGF 药物, 玻璃体腔注射 0.05 mL 的体积即可达到 6 mg 给药剂量, 其在组织中形成的摩尔浓度高于目前常用的抗 VEGF 药物^[17]。OSPREY 研究 (II 期)、HAWK 和 HARRIER 研究 (III 期) 3 项临床试验均比较了 Brolucizumab 与阿柏西普在初治型 nAMD 患者中的疗效。3 项试验结果一致, 第 48 周时 Brolucizumab 组的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 改善程度不弱于阿柏西普组。Brolucizumab 在改善黄斑中心凹厚度 (central subfield thickness, CSFT) 和视网膜积液方面表现出优效性, 且这种差异可维持到第 96 周。Brolucizumab 的给药间隔可以延长到 12 周, 极大减轻了患者的治疗负担^[18-19]。此外, 所有治疗组的不良事件发生率相似且均较低, 这表明 Brolucizumab 具有良好的安全性。自 2019 年 10 月 FDA 批准 Brolucizumab 用于治疗 nAMD, 该

药在全世界范围内逐步得到推广和应用, 其在现实世界中的有效性和安全性也得到广泛的关注。

Baumal 等^[20]归纳总结了 Brolucizumab 用于 6 项初治型 nAMD 患者和 16 项既往接受其他抗 VEGF 药物治疗的 nAMD 患者的现实世界的回顾性研究。在初治型的 6 项研究中有 4 项研究显示 BCVA 在使用 Brolucizumab 后得到了显著改善; 在既往接受其他抗 VEGF 药物治疗的 12 项研究中有 3 项研究的 BCVA 有显著改善。对于 CSFT, 在 6 项初治型的研究中均观察到 CSFT 显著下降; 在既往接受其他抗 VEGF 药物治疗的 12 项研究中有 8 项研究的 CSFT 显著下降。现实世界的研究表明, Brolucizumab 能更早吸收视网膜内/视网膜下积液, 且在持续改善解剖结构上具有优势。自 Brolucizumab 上市以来, 与其应用相关的不良事件报告不断出现, 主要包括眼内炎、视网膜血管炎、血管阻塞和严重的视力丧失等。鉴于此, 在注射 Brolucizumab 前后需仔细检查眼部是否有活性炎症的迹象。这不仅有助于预防潜在危险, 还能为及时处理可能出现的并发症做好准备。

1.2 OPT-302

在 nAMD 发病过程中, VEGF-A 和 VEGF-C/D 共同促进血管生成和血管渗漏。VEGF-C/D 不仅与 VEGF-A 有共同的作用受体 (VEGFR-2), 而且还可作用于其他 VEGF 受体 (VEGFR-1、VEGFR-3)^[21]。OPT-302 是一种可溶性融合蛋白,

由 VEGFR-3 的胞外结构域与人 IgG1 的 Fc 片段结合而成, 是 VEGF-C 和 VEGF-D 的阻断剂^[22]。研究表明, 抑制 VEGF-A 可导致 VEGF-C/D 代偿性上调, 这可能是 nAMD 患者对抗 VEGF-A 单一疗法产生耐药的重要原因之一。因此, 联合使用 VEGF-A 抑制剂和 OPT-302 能更广泛地阻断 VEGF 家族信号传导, 或许能进一步改善 nAMD 患者的预后。II 期临床试验结果显示: 与单独雷珠单抗治疗相比, 联合使用雷珠单抗和 2.0 mg OPT-302 在改善 nAMD 患者的视力和解剖结构方面显示出一定优势。值得注意的是, 联合给药组短期眼压升高的发生率较单独雷珠单抗治疗组高, 这可能是由于联合给药组中注射了额外的液体体积所致, 但术后很少有患者需要超过 5 d 的降眼压治疗^[23]。自 2021 年起, 两项全球性的多中心、随机、双盲的 III 期临床试验已启动, 均将招募约 990 名初治型 nAMD 患者, 以对比评估玻璃体内注射 2.0 mg OPT-302 联合 0.5 mg 雷珠单抗或 2.0 mg 阿柏西普与单独使用雷珠单抗或阿柏西普治疗的有效性和安全性。在临床应用, OPT-302 有望与抗 VEGF-A 药物联合使用, 从而为 nAMD 患者带来更大的视力改善。

1.3 Abicipar pegol

Abicipar pegol 是一种基于 DARPin 技术的抗血管生成药物, 可与 VEGF-A 结合。DARPin 是一种人工设计的蛋白质, 基于自然存在的锚定重复结构域进行构建, 其功能在于与特定的目标分子具有高亲和力和特异性结合^[24]。CEDAR 和 SEQUOIA 两项 III 期临床试验, 比较了 Abicipar pegol 与雷珠单抗治疗 nAMD 的效果。结果显示, 在 52 周时, Abicipar pegol 治疗组的 BCVA 的改善并不优于雷珠单抗组, 并且 Abicipar pegol 治疗组眼内炎的发生率高达 15%~16%, 这可能与其分子结构中存在大肠杆菌片段有关^[25]。因此 2020 年 FDA 未批准 Abicipar pegol 生物制剂的上市许可。

2 新型双抗疗法

2.1 抗 VEGF 联合抗 Ang-2

Ang-1 和 Ang-2 均属于血管生长因子, 可与 Tie-2 受体竞争性结合, 在血管稳态、血管生成和血管通透性中发挥关键作用。其中, Ang-1 能促进血管内皮细胞的存活并增强细胞间连接的稳

定性。而 Ang-2 则可降低血管的稳定性, 使血管更易受到 VEGF 和其他促炎性细胞因子的影响。在疾病状态下 Ang-2 的表达增加, 将导致血管渗漏增加和新生血管形成^[26]。研究人员已经设计了几种新药来抑制 Ang-2 的作用, 从而使更多的 Ang-1 激活 Tie-2 受体, 发挥抗血管渗透性和抑制新生血管生成的作用。

2.1.1 Faricimab

Faricimab 是一种 150 kDa 大小的创新性双特异性抗体药物, 可同时结合 Ang-2 和 VEGF-A, 成为首款用于治疗眼底新生血管疾病的双抗药物^[27]。该药可降低血管通透性、减轻血管炎症并抑制病理性血管生成, 从而恢复血管系统稳定性。Faricimab 经工程优化后, 不仅显著增强了该药在眼内作用的持久性, 而且大幅缩短了全身暴露时间, 降低了药物相关的不良事件发生的风险。AVENUE 研究 (II 期) 纳入了 263 例 nAMD 患者, 目的是研究 Faricimab 递增剂量给药后的有效性和安全性。结果显示, 所有治疗组在视力和解剖学改善方面无显著差异, 且不良事件的发生率也相当^[28]。STAIRWAY 研究 (II 期) 共纳入了 76 例继发 CNV 形成且未经治疗的 nAMD 患者。经过 52 周的治疗观察, Faricimab 每 12 周给药 1 次、Faricimab 每 16 周给药 1 次和雷珠单抗每 4 周给药 1 次的患者视力分别增加了 10.08、11.42 和 9.59 个字母, 且各治疗组 CSFT 下降程度相当。但 Faricimab 组的注射次数显著少于雷珠单抗组, 显示出该药在减少治疗频率方面的优势^[29]。TENAYA 和 LUCERNE 是两项 III 期多中心、随机、双盲临床试验, 在全球纳入了 1 200 多例 50 岁及以上初治型 nAMD 患者。研究结果显示, Faricimab 组 80% 的患者能够维持 12 周及以上的给药间隔, 60% 的患者甚至能够长达 16 周无需再次给药。另外, Faricimab 组受试者能够获得同样甚至更佳的视力及解剖学改善效果^[30]。2022 年 1 月 28 日 FDA 正式批准 Faricimab 通过玻璃体内注射的方式用于治疗 nAMD。Leung 等^[31] 对 190 只既往接受其他抗 VEGF 药物治疗的 nAMD 患者的眼睛进行了回顾性研究, 关注 Faricimab 在现实世界中的有效性及安全性。结果表明, 经 Faricimab 治疗 35 周左右后, BCVA (LogMAR) 由初始时的 0.30 ± 0.32 改善至 0.27 ± 0.32 (LogMAR 为一种测量视力的单位, 即最小分辨视角的对数)。

同时, CSFT由基线时的 $(312 \pm 87) \mu\text{m}$ 降低至 $(287 \pm 71) \mu\text{m}$ 。另外, Faricimab的平均给药间隔 $[(7.64 \pm 6.2) \text{周}]$ 显著长于雷珠单抗 $[(5.16 \pm 2.0) \text{周}]$ 和阿柏西普 $[(5.57 \pm 3.6) \text{周}]$ 。综上所述, Faricimab在保障良好治疗效果的同时,有效减轻了患者的治疗负担,减少了因频繁注射带来的风险,为患者带来了更加安全有效的治疗手段。

2.1.2 AXT107

AXT107是一种以高亲和力结合整合素 $\alpha_v\beta_3$ 和整合素 $\alpha_5\beta_1$ 的整合素调节肽,是VEGFR-2的阻断剂和Tie-2途径的激活剂。研究发现,与正常血管相比,眼底病理性新生血管中整合素 $\alpha_v\beta_3$ 和整合素 $\alpha_5\beta_1$ 的表达显著增加,通过影响细胞的黏附、迁移、增殖等过程,促进病理性血管的生成^[32]。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 是VEGFR-2的共受体,AXT107结合整合素 $\alpha_v\beta_3$ 后可减少VEGF信号传导。另外,在AXT107的作用下,整合素 $\alpha_5\beta_1$ 的结构被破坏,诱导了Tie-2受体的重组。这一过程将原本具有促炎性作用的Ang-2转化为Tie-2受体的强效激动剂,此时,Ang-2与Ang-1的作用相同,均发挥减轻血管渗透和抑制新生血管生成的作用^[33]。AXT107是一种适合眼内注射的微粒悬浮液,通过玻璃体内注射方式给药,药物沉降到下方玻璃体中,远离视轴,在数月内完全消散^[34]。2020年12月,FDA批准了AXT107的研究性新药申请,用于评估该药在糖尿病性黄斑水肿、nAMD和视网膜静脉阻塞黄斑水肿中的安全性和有效性,为这些患者带来新的治疗希望。

2.2 抗VEGF联合抗PDGF

PDGF是分子量为30 kDa的热稳定糖蛋白,主要包括PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC以及PDGF-DD,但已有研究表明其中促进细胞增殖、迁移活性最高、功能最强的是PDGF-BB^[35]。在眼内PDGF分子主要由血管内皮细胞分泌,并与周细胞上表达的PDGFR结合,使周细胞被募集到血管内皮细胞周围。研究表明,在新生血管形成的2周左右,约80%的新生血管有周细胞包裹。但此时的血管结构与正常的血管结构存在显著差异,周细胞的包裹作用并未增强血管的稳定性^[36]。相反,周细胞还可通过旁分泌作用为血管内皮细胞提供内源性VEGF和其他生长因子,两种细胞相互作用实现“共生”^[37]。因此,部分nAMD患者抗VEGF治疗无应答的原

因可能与周细胞有关,抗PDGF治疗旨在剥离周细胞以增加抗VEGF治疗的效力。

2.2.1 GB-102

GB-102是抗肿瘤药物苹果酸舒尼替尼的新型可注射储存制剂,可同时靶向VEGF-A和PDGF-BB。GB-102眼内注射后在下方玻璃体中形成贮库,其随着时间的推移逐渐被生物降解,并且其抗新生血管生成的作用可持续长达6个月,发挥更为持久的治疗作用^[22]。I期临床试验纳入32例nAMD患者,第3个月和第6个月时分别有88%和68%的患者维持GB-102单次给药,另外还有少数患者维持单次给药长达8个月。在ALTISSIMO(II b期)临床试验中,研究对象为既往治疗过且继发CNV病变的nAMD患者,评估GB-102每6个月给药1次与阿柏西普每2个月给药1次的安全性与有效性。结果显示,GB-102组中有48%的受试者至少6个月内无需额外补充治疗,62%的患者至少4个月内无需额外补充治疗;此外,GB-102组的CSFT下降程度与阿柏西普组相似,但GB-102组的BCVA改善程度比阿柏西普组差^[37]。鉴于以上结果,该临床试验被延长了6个月,以便对试验结果进行更全面的分析,从而明确该药的发展前景。GB102的优势在于其具有较长的治疗间隔,这对减轻患者的治疗负担具有重大意义。

2.2.2 E10030

E10030是一种寡核苷酸适配子,其选择性结合PDGF-BB和PDGF-AB,以阻止其与周细胞上表达的PDGFR结合^[38]。II期临床研究纳入了449例未经治疗的nAMD患者,结果显示E10030具有良好的耐受性,并表现出剂量依赖性。E10030联合雷珠单抗治疗方案优于雷珠单抗单药治疗。在随访24周时,联合治疗组平均增加了6.5个字母^[39]。对两项III期临床试的数据进行分析,E10030联合雷珠单抗治疗没有明显增加视力获益,于是停止了E10030的进一步开发。

2.3 抗VEGF联合抗补体

补体系统主要参与细胞调理作用、细胞溶解和组织炎症,保护机体免受微生物侵害,以及介导细胞碎片从宿主组织中清除。研究发现,nAMD患者的玻璃膜疣中存在补体蛋白及其激活产物。另外,补体蛋白的某些变异可能增加nAMD的发病风险^[40]。补体系统的过度激活,将

导致血管炎症和新生血管生成。因此，补体系统的失调是 nAMD 发病的另一个重要机制。IBI302 是一种新型重组全人源双特异性抗体。其一方面可以结合 VEGF 家族，阻断 VEGF 的信号传导；另一方面可以结合补体成分，抑制补体系统的过度激活^[41]。在 I、II 期临床试验中，IBI302 展现出良好的安全性和有效性。该药可以改善患者的 BCVA、降低 CSFT 并抑制新生血管的渗漏与总面积^[42]。目前 III 期临床试验正在进行中，在关注该药安全性及有效性的同时还特别注重其在抗纤维化和改善黄斑萎缩方面的优势。期待该药可以为患者带来更好的治疗方案以及更长久的视力获益。

2.4 抗 VEGF 联合抗 mTOR

自噬-溶酶体系统是体内重要的蛋白水解系统，在抵御外来病原体和维持免疫稳态方面发挥重要作用。研究发现，在 nAMD 患者的发病过程中，RPE 细胞发生衰老并伴随着自噬能力和溶酶体的清除能力下降，导致代谢废物在细胞内堆积^[43]。抑制 mTOR（一种关键的调节激酶）通路可以有效激活自噬-溶酶体系统，进而减少血管增殖并抑制炎症级联反应。西罗莫司是雷帕霉素的通用名称，其可与 mTOR 结合并使其失活。该药已被 FDA 批准用于预防肾移植术后排斥反应和冠状动脉支架涂层，与传统免疫抑制剂环孢素相比，西罗莫司所需剂量更小，但抗排异作用更强，且带来的全身不良反应更少，因此迅速成为常用的口服免疫抑制剂^[44]。西罗莫司在治疗眼部疾病方面的研究也逐渐被广泛关注。一项 II 期临床试验旨在比较玻璃体内注射西罗莫司联合阿柏西普与单独使用阿柏西普在治疗 nAMD 患者中的安全性和有效性。结果显示，联合治疗组受试者的 CSFT 得到明显改善，但两组的视力改善结果相似；另外，联合治疗组严重的眼部不良事件的发生率较高，主要包括前葡萄膜炎、视网膜中央动脉阻塞和视网膜下出血等，这可能将会限制该药在眼科领域的使用^[45]。

2.5 抗 VEGF 联合抗内皮糖蛋白

内皮糖蛋白是一种表达在血管内皮细胞上的跨膜糖蛋白，在促进血管生成中起重要作用。内皮糖蛋白与 VEGFR-2 结合形成的复合物可促进 VEGF 信号传导，并防止 VEGF 分子在溶酶体中降解。已有研究证实血管内皮细胞中内皮糖蛋

白的基因耗竭和内皮糖蛋白的药理学抑制均可减弱 VEGF 诱导的血管生成作用。在体外实验和动物模型中，抗内皮糖蛋白和抗 VEGF 途径的联合治疗已显示出更强的抗新生血管生成作用^[46]。Carotuximab (DE-122) 是一种抗内皮糖蛋白的抗体，具有强效抗血管生成活性。其是抗肿瘤药物 TRC105 的眼科改良制剂，成为治疗 nAMD 的潜在药物。一项 I 期临床试验的结果显示，Carotuximab 的 4 种递增剂量治疗 nAMD 患者具有良好的安全性和耐受性^[47]。在 II 期临床试验中，联合治疗组与雷珠单抗组相比患者的 BCVA 并无明显改善。

3 基因治疗药物

基因治疗为 nAMD 患者带来了新的希望，实现了单次给药后长期持续表达抗 VEGF 蛋白的可能性。基因药物在成功转导后，靶细胞将病毒遗传物质转录并翻译成治疗性蛋白质，然后调节疾病发病过程。基因药物经眼内注射后可以形成局部高浓度；另外，由于血-视网膜屏障存在，限制了药物的全身扩散，并减少了免疫反应^[48]。鉴于以上独特优势以及遗传学基础研究取得的重大进展，基因治疗在眼部疾病中的应用取得了巨大进步。

RGX-314 由腺病毒载体组成，该载体编码 VEGF 抗体片段（类似于雷珠单抗），旨在抑制新生血管的生成并降低血管的渗漏性^[49]。该药主要有两种不同的眼内给药方式，包括视网膜下输送和脉络膜上腔输送。I 期和 II a 期临床试验数据显示，RGX-314 注射具有良好的安全性，其蛋白表达水平具有剂量依赖性。在接受高剂量 RGX-314 基因治疗的患者中，60% 以上的患者在半年随访期间无需额外接受抗 VEGF 药物治疗，且视力和解剖学能够得到改善^[50]。ADVM-022 主要通过玻璃体内注射方式给药，诱导眼内高水平表达抗 VEGF 抗体（类似于阿柏西普）。II 期临床试验结果已经公布，接受 ADVM-022 基因治疗的患者在 2 年随访期间视力和解剖学结果得以改善。此外，患者房水检测结果显示，基因药物注射后的 2 年期间，眼内抗 VEGF 蛋白表达始终平稳维持在较高的水平。该研究中，接受高剂量 ADVM-022 基因治疗的患者中，有 80% 的患者无需额外使用抗 VEGF 药物进行挽救治疗；接受

低剂量 ADVM-022 基因治疗的患者中,这一比例达到了 53%^[51]。AAV2-sFLT01 是内源性 VEGF-A 抑制剂,阻止 VEGF-A 与内皮细胞上的受体正常结合,发挥抗 CNV 形成的保护作用。已公布的 I 期和 II a 期临床试验结果显示,AAV2-sFLT01 单次注射并无显著优势,往往需要注射抗 VEGF 药物进行补充治疗^[6]。

基因治疗的优势在于疗效持久,这或许可以解决常规抗 VEGF 药物需频繁注射的缺点。但有研究表明 VEGF 本身的生理功能受到长期阻断会引起视网膜缺血、黄斑萎缩,这将是频繁的眼内注药与长效药物在临床应用过程中需要注意的问题^[52]。此外,nAMD 的发病机制多种多样,如何为基因治疗提供有效的治疗靶点,则需要对该疾病进行更深层次的探索。

4 结语

伴随着社会老龄化进程的加速,nAMD 的发病率逐年上升,该疾病的防治工作应得到广泛重视。抗 VEGF 药物的出现为 nAMD 的治疗开辟了新的道路,极大地改变了传统的治疗策略。然而,nAMD 的发病是一个复杂的病理过程,多种发病机制都可能成为疾病治疗的关键靶点。双靶点联合治疗已经能够实现技术上的突破,希望双靶点联合治疗相较于单一抗 VEGF 治疗能为患者带来更大的视觉收益。基因治疗作为一种新兴的治疗手段,在 nAMD 的治疗中也显示出了巨大的潜力。RGX-314、ADVM-022 和 AAV2-sFLT01 等基因治疗药物都在进行临床前及 I、II 期临床试验,这为未来基因治疗在 nAMD 领域中的广泛应用奠定了坚实的基础。随着多种生物技术的飞速发展,药物缓释植入物、纳米颗粒技术和水凝胶贮库等新型药物传递系统也逐渐应用于临床^[25]。这些新型技术可以有效延长药物的作用时间,提高药物的生物利用度,从而进一步提高治疗效果。另外,房水检测技术可以了解房水中细胞因子,生长因子等活性物质水平,为制定针对性的治疗方案提供依据^[53]。综上所述,随着科学技术的不断进步和创新药物的持续涌现,nAMD 的治疗领域将迎来更多的突破和显著进展。这些进步将推动治疗方案的个性化与精准化,为患者提供更为高效的治疗选择,从而最大程度地提升治疗效果。

参考文献

- 1 Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration[J]. *Lancet*, 2023, 401(10386): 1459–1472. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)02609-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02609-5).
- 2 Ricci F, Bandello F, Navarra P, et al. Neovascular age-related macular degeneration: therapeutic management and new-upcoming approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8242. DOI: [10.3390/ijms21218242](https://doi.org/10.3390/ijms21218242).
- 3 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]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2): e106–e116. DOI: [10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1).
- 4 李康琪,李龙孝,王婧,等.抗 VEGF 药物用于年龄相关性黄斑变性研究的文献计量分析[J].*药物流行病学杂志*, 2020, 29(1): 61–66. [Li KQ, Li LX, Wang J, et al. Bibliometric analysis of anti-VEGF drugs used in age-related macular degeneration[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2020, 29(1): 61–66.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.01.012](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.01.012).
- 5 Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(5): 616–636. DOI: [10.1016/j.ophtha.2019.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.11.004).
- 6 Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, et al. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(15): 1879–1891. DOI: [10.1080/14656566.2019.1636031](https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1636031).
- 7 孙子雯,汤垟,陈晨,等.年龄相关性黄斑变性的发病机制与抗氧化治疗[J].*国际眼科杂志*, 2020, 20(3): 468–471. [Sun ZW, Tang Y, Chen C, et al. The pathogenesis and antioxidant therapy of age-related macular degeneration[J]. *International Eye Science*, 2020, 20(3): 468–471.] DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.13](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.13).
- 8 Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(29–30): 513–520. DOI: [10.3238/arztebl.2020.0513](https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0513).
- 9 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](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021).

- 10 Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 84: 100954. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2021.100954](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100954).
- 11 Apte RS. Pegaptanib sodium for the treatment of age-related macular degeneration[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(3): 499–508. DOI: [10.1517/14656566.9.3.499](https://doi.org/10.1517/14656566.9.3.499).
- 12 郑翰然, 胡艳红, 叶照达. wARMd 抗 VEGF 治疗应答不良的影响因素及靶向周细胞的治疗策略 [J]. *国际眼科杂志*, 2023, 23(12): 1998–2002. [Zheng HR, Hu YH, Ye ZD. Influencing Factors of adverse response to wARMd anti-VEGF therapy and therapeutic strategies targeting pericytes[J]. *International Eye Science*, 2019, 23(12): 1998–2002.] DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.12](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.12).
- 13 韩梅, 李岩峰, 葛明. Aflibercept 治疗湿性年龄相关黄斑变性的研究概述 [J]. *中国药师*, 2012, 15(6): 884–886. [Han M, Li YF, Ge M. Study summary of Aflibercept in the treatment of wet age-related macular degeneration[J]. *China Pharmacist*, 2012, 15(6): 884–886.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2012.06.054](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2012.06.054).
- 14 王艳, 朱少惠, 杨佳宁, 等. 雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿的快速卫生技术评估 [J]. *中国药师*, 2022, 25(10): 1763–1768. [Wang Y, Zhu SH, Yang JN, et al. Rapid health technology evaluation of Leizumab in the treatment of diabetic macular edema[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(10): 1763–1768.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.10.013](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.10.013).
- 15 Arrigo A, Bandello F. Molecular features of classic retinal drugs, retinal therapeutic targets and emerging treatments[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7): 1102. DOI: [10.3390/pharmaceutics13071102](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071102).
- 16 Kuo BL, Singh RP. Brolucizumab for the treatment of diabetic macular edema[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2022, 33(3): 167–173. DOI: [10.1097/ICU.0000000000000849](https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000849).
- 17 Markham A. Brolucizumab: first approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(18): 1997–2000. DOI: [10.1007/s40265-019-01231-9](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01231-9).
- 18 Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(9): 1296–1304. DOI: [10.1016/j.ophtha.2017.03.057](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.057).
- 19 Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(1): 89–99. DOI: [10.1016/j.ophtha.2020.06.028](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.06.028).
- 20 Baumal CR, Sørensen TL, Karcher H, et al. Efficacy and safety of brolucizumab in age-related macular degeneration: a systematic review of real-world studies[J]. *Acta Ophthalmol*, 2023, 101(2): 123–139. DOI: [10.1111/aos.15242](https://doi.org/10.1111/aos.15242).
- 21 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](https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2030706).
- 22 Hussain RM, Shaikat BA, Ciulla LM, et al. Vascular endothelial growth factor antagonists: promising players in the treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 2653–2665. DOI: [10.2147/DDDT.S295223](https://doi.org/10.2147/DDDT.S295223).
- 23 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](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2023.02.001).
- 24 Moisseiev E, Loewenstein A. Abicipar pegol—a novel anti-VEGF therapy with a long duration of action[J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(4): 605–606. DOI: [10.1038/s41433-019-0584-y](https://doi.org/10.1038/s41433-019-0584-y).
- 25 Samanta A, Aziz AA, Jhingan M, et al. Emerging therapies in neovascular age-related macular degeneration in 2020[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2020, 9(3): 250–259. DOI: [10.1097/APO.0000000000000291](https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000291).
- 26 Hussain RM, Neiweem 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](https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1667333).
- 27 Shirley M. Faricimab: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(7): 825–830. DOI: [10.1007/s40265-022-01713-3](https://doi.org/10.1007/s40265-022-01713-3).
- 28 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](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.2685).

- 29 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](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.2699).
- 30 Heier JS, Khanani AM, Quezada RC, 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00010-1).
- 31 Leung EH, Oh DJ, Alderson SE, et al. Initial real-world experience with faricimab in treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration[J]. *Clin Ophthalmol*, 2023, 17: 1287–1293. DOI: [10.2147/OPHT.S409822](https://doi.org/10.2147/OPHT.S409822).
- 32 Bhatwadekar AD, Kansara V, Luo Q, et al. Anti-integrin therapy for retinovascular diseases[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(9): 935–945. DOI: [10.1080/13543784.2020.1795639](https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1795639).
- 33 Lima ESR, Mirando AC, Tzeng SY, et al. Anti-angiogenic collagen IV-derived peptide target engagement with $\alpha(v)\beta(3)$ and $\alpha(5)\beta(1)$ in ocular neovascularization models[J]. *iScience*, 2023, 26(2): 106078. DOI: [10.1016/j.isci.2023.106078](https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106078).
- 34 Ferro DL, Traverso CE, Nicolò M. The emerging role of the Angiopoietin-Tie pathway as therapeutic target for treating retinal diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(2): 145–154. DOI: [10.1080/14728222.2022.2036121](https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2036121).
- 35 Gianni-Barrera R, Butschkau A, Uccelli A, et al. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(4): 883–900. DOI: [10.1007/s10456-018-9634-5](https://doi.org/10.1007/s10456-018-9634-5).
- 36 La Mendola D, Trincavelli ML, Martini C. Angiogenesis in Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10962. DOI: [10.3390/ijms231810962](https://doi.org/10.3390/ijms231810962).
- 37 Hussain RM, Ciulla TA. Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2017, 22(3): 235–246. DOI: [10.1080/14728214.2017.1362390](https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1362390).
- 38 Cao J, Zhang F, Xiong W. Discovery of aptamers and the acceleration of the development of targeting research in ophthalmology[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 4421–4430. DOI: [10.2147/IJN.S418115](https://doi.org/10.2147/IJN.S418115).
- 39 Jaffe GJ, Ciulla TA, Ciardella AP, et al. Dual antagonism of PDGF and VEGF in neovascular age-related macular degeneration: a phase iib, multicenter, randomized controlled trial[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(2): 224–234. DOI: [10.1016/j.ophtha.2016.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.10.010).
- 40 Kato Y, Oguchi Y, Omori T, et al. Complement activation products and cytokines in pachychoroid neovascularopathy and neovascular age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(13): 39. DOI: [10.1167/iovs.61.13.39](https://doi.org/10.1167/iovs.61.13.39).
- 41 Yang S, Li T, Jia H, et al. Targeting C3b/C4b and VEGF with a bispecific fusion protein optimized for neovascular age-related macular degeneration therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(647): j2177. DOI: [10.1126/scitranslmed.abj2177](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj2177).
- 42 Jia H, Li T, Sun J, et al. A novel bispecific fusion protein targeting C3b/C4b and VEGF in patients with nAMD: a randomized, open-label, phase 1b study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2023, 248: 8–15. DOI: [10.1016/j.ajo.2022.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.11.016).
- 43 Golestaneh N, Chu Y, Xiao YY, et al. Dysfunctional autophagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1): e2537. DOI: [10.1038/cddis.2016.453](https://doi.org/10.1038/cddis.2016.453).
- 44 Nguyen LS, Vautier M, Allenbach Y, et al. Sirolimus and mTOR inhibitors: a review of side effects and specific management in solid organ transplantation[J]. *Drug Saf*, 2019, 42(7): 813–825. DOI: [10.1007/s40264-019-00810-9](https://doi.org/10.1007/s40264-019-00810-9).
- 45 Rowe LW, Minturn RJ, Burgett LA, et al. Intravitreal sirolimus with adjunct aflibercept versus aflibercept monotherapy for persistent, exudative age-related macular degeneration: a pilot study[J]. *Int J Retina Vitreous*, 2023, 9(1): 1. DOI: [10.1186/s40942-022-00437-6](https://doi.org/10.1186/s40942-022-00437-6).
- 46 Rossi E, Bernabeu C. Novel vascular roles of human endoglin in pathophysiology[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(9): 2327–2338. DOI: [10.1016/j.jtho.2023.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.06.007).
- 47 Gonzalez VH, Berger B, Goldberg R, et al. Safety and tolerability of intravitreal carotuximab (DE-122) in

- patients with persistent exudative age-related macular degeneration: a phase I study[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(14): 27. DOI: [10.1167/tvst.10.14.27](https://doi.org/10.1167/tvst.10.14.27).
- 48 Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, et al. Review of gene therapies for age-related macular degeneration[J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36(2): 303–311. DOI: [10.1038/s41433-021-01842-1](https://doi.org/10.1038/s41433-021-01842-1).
- 49 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](https://doi.org/10.1172/JCI129085).
- 50 Tolentino MJ, Tolentino AJ. Investigational drugs in clinical trials for macular degeneration[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(10): 1067–1085. DOI: [10.1080/13543784.2022.2113375](https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2113375).
- 51 Khanani AM, Boyer DS, Wykoff CC, et al. Safety and efficacy of ixoberogene soroparvovec in neovascular age-related macular degeneration in the United States (OPTIC): a prospective, two-year, multicentre phase 1 study[J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 67: 102394. DOI: [10.1016/j.eclinm.2023.102394](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102394).
- 52 Blasiak J, Pawlowska E, Ciupińska J, et al. A new generation of gene therapies as the future of wet AMD treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2386. DOI: [10.3390/ijms25042386](https://doi.org/10.3390/ijms25042386).
- 53 Felfeli T, Juncal VR, Hillier RJ, et al. Aqueous humor cytokines and long-term response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 206: 176–183. DOI: [10.1016/j.ajo.2019.04.002](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.04.002).

收稿日期: 2024 年 04 月 10 日 修回日期: 2024 年 05 月 30 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮