

## 综述

## 抗 VEGF 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的回顾与展望

王雅芳, 刘 洋, 罗学廷

上海交通大学附属第一人民医院眼科, 国家眼部疾病临床医学研究中心, 上海市眼底病重点实验室, 上海眼视觉与光医学工程技术研究中心, 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心, 上海 200080

**[摘要]** 自雷珠单抗 2006 年上市以来, 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物一直是治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 的一线药物。然而, 临床研究显示, 抗 VEGF 药物治疗若干年后患者视力回到基线水平, 甚至伴视网膜纤维化和地图样萎缩发生, 凸显了抗 VEGF 治疗的局限性。为了改善疗效, 针对传统抗 VEGF 药物的替代和补充治疗相继出现。基因治疗通过介导腺相关病毒载体递送治疗性蛋白实现了长期稳定的抗 VEGF 效果; 联合抗血小板衍生生长因子治疗可能通过周细胞补充抗 VEGF 治疗的局限性; 补体相关的基因治疗则是基于患者对抗 VEGF 治疗反应性差而开拓的又一新领域。该文就抗 VEGF 治疗湿性 AMD 的研究进展做一综述。

**[关键词]** 年龄相关性黄斑变性; 脉络膜新生血管; 血管内皮生长因子

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.04.019 **[中图分类号]** R774.5 **[文献标志码]** A

## Review and prospect of anti-vascular endothelial growth factor treatment for wet age-related macular degeneration

WANG Ya-fang, LIU Yang, LUO Xue-ting

*Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University; National Clinical Research Center for Eye Diseases; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine; Shanghai Engineering Center for Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases, Shanghai 200080, China*

**[Abstract]** Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) has been the first choice in the treatment of wet age-related macular degeneration (AMD), since ranibizumab went on sale in 2006. However, clinical studies have suggested that the visual acuity returned to a baseline level several years after anti-VEGF therapy, with the occurrence of retinal fibrosis and geomorphologic atrophy, highlighting the limit of this treatment. In order to improve the efficacy, replacement and supplementation of traditional anti-VEGF emerged successively. Gene therapy achieved long-term and stable anti-VEGF effect by mediating therapeutic proteins delivered by adeno-associated virus vectors. Treatment combined with anti-platelet-derived growth factor may compensate for the limitations of anti-VEGF therapy through peripheral cells. Complement-related gene therapy is a new field based on the poor reactivity of patients against VEGF. This article reviews the progress of anti-VEGF in the treatment of wet AMD.

**[Key words]** age-related macular degeneration; choroidal neovascularization; vascular endothelial growth factor

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种导致老年人严重视力减退甚至失明的眼病<sup>[1]</sup>。AMD 分为干性和湿性, 分别以地图样萎缩 (geographic atrophy, GA) 和脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 为特征。由于血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是 CNV 生成的关键介质<sup>[2]</sup>, 阻断或中和 VEGF 表达的药物, 如贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普及康柏西普等在近 10 年的临床治疗中成为主要选择。目前, 玻璃体腔内注射抗

VEGF 药物, 存在并发眼内炎、葡萄膜炎、医源性玻璃体出血及视网膜色素上皮撕裂等风险<sup>[3-5]</sup>。由于抗 VEGF 药物半衰期短, 为了维持功效, 需要每 4~8 周进行重复的眼内注射。频繁注射带来的不便及高昂的价格使患者的依从性降低。VEGF 不仅是内皮细胞特异性的因子, 其在视网膜细胞中也广泛表达, 故对维持视网膜的结构和功能具有重要作用<sup>[6]</sup>。长期的抗 VEGF 治疗可能会导致视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 萎缩、脉络膜萎缩及 GA 的发生率升高<sup>[7-9]</sup>。多中心临床研究<sup>[10]</sup>

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81700828); 国家重点研发计划 (2016YFC0904800, 2019YFC0840607); 国家科技重大专项 (2017ZX09304010)。

**[作者简介]** 王雅芳 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: 13162569930@163.com。

**[通信作者]** 罗学廷, 电子信箱: xuetingluo@126.com。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81700828); National Key R&D Program of China (2016YFC0904800, 2019YFC0840607); National Science and Technology Major Project of China (2017ZX09304010)。

**[Corresponding Author]** LUO Xue-ting, E-mail: xuetingluo@126.com。

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210407.1419.024.html> (2021-04-08 11:05:01)。



发现:部分患者在抗 VEGF 治疗 7 年后,其视力降至基线甚至基线水平以下,可伴随黄斑萎缩和纤维化的发生。因此,使用抗 VEGF 药物靶向抑制 CNV 同时,需要注重保护光感受器和 RPE 功能。为了改善湿性 AMD 患者的治疗效果,必须开发出替代或补充治疗来降低视网膜的毒性反应。本文就抗 VEGF 治疗湿性 AMD 的研究进展做一综述。

## 1 Anti-VEGF 基因治疗

基因治疗具备长期稳定表达治疗性蛋白以治疗视网膜疾病的潜力,可以较好地解决抗 VEGF 药物多次注射带来的问题。腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)是用于临床基因治疗较有前景的基因载体之一,其介导的基因递送可使外源基因在体内感染组织长期表达。RPE、Muller 及神经节细胞在病理状态下都存在分泌 VEGF 的可能,这便造成了靶细胞种类多或难以转染的问题。而重组腺相关病毒(recombinant adeno-associated virus, rAAV)介导的分泌基因疗法(secretion gene therapy, SGT)恰好解决这一困扰,其显著优势在于转染的靶细胞不一定是产生 VEGF 的细胞,而是较易获得和高效转染的细胞,紧接着借助组织间液流动和扩散来促进重组病毒产生的治疗剂(分泌蛋白)的分布和递送<sup>[11]</sup>。

### 1.1 AAV-sFLT-1

CNV 的治疗靶点——VEGF 主要通过 FLT-1 (fms 样酪氨酸激酶/VEGFR1) 和 FLK-1/KDR (胎肝激酶/VEGFR2) 高亲和力结合,介导血管生成<sup>[12]</sup>。其中,FLT-1 与 VEGF 的亲和力远高于 FLK-1/KDR。作为处于胞外结构域的 FLT-1 天然存在的截短和分泌形式, sFLT-1 与 VEGF 结合后无法启动信号转导,同时与 FLT-1 和 FLK-1/KDR 的胞外结合区形成异二聚化复合物,最终抑制了 VEGF 的促血管生成的作用<sup>[13]</sup>。

Lai 等<sup>[11]</sup>在大鼠视网膜下注射编码 sFLT-1 的 rAAV 载体,重组载体于注射区域转染细胞,其分泌的 sFLT-1 在视网膜扩散并且具备长期抑制激光诱导的 CNV 的能力。为了进一步观测 AAV-sFLT-1 的长久疗效,该团队使用光感受器特异性 VEGF 上调的 *Vegf029* 转基因小鼠,发现 AAV 的转基因表达持续 8 个月,抑制了新生血管的生成,同时维持了视网膜的形态和功能,且没有出现临床或组织学上可检测到的毒性现象<sup>[14]</sup>。视网膜下注射该病毒载体在眼中诱导瞬时和自限性炎症反应,但是其对 sFLT-1 的表达并没有影响,也未引起局部眼组织以及宿主系统性炎症反应<sup>[15]</sup>。Lai 等<sup>[14]</sup>进一步选择激光诱导猴 CNV 的

模型作为治疗对象,因为猴眼有视网膜-脉络膜循环和黄斑解剖结构,与人眼更为相似。该研究将 AAV 载体注射至黄斑区,其抗血管疗效持续 17 个月,且未造成视网膜的损伤及炎症。

鉴于用 AAV-sFLT-1 于非人的灵长类动物的视网膜下注射并不会导致严重的不良事件、视力障碍、眼外载体的传播及对机体有害的免疫反应<sup>[16]</sup>,研究者开展了相关的临床试验。I 期临床试验中,6 例继发中心凹下活动性 CNV 的 AMD 患者参与视网膜下 AAV-sFLT-1 的注射研究,在 1 年的随访期间内没有发生归因于 AAV-sFLT-1 的眼部或全身不良事件<sup>[17]</sup>。该试验再次验证了该基因治疗良好的安全性及耐受性。II a 期试验将 32 例活动性的湿性 AMD 患者以 2:1 (基因治疗:对照) 的比例随机化分组,进行 52 周的随访。结果发现: sFLT-1 蛋白在靶组织(视网膜)外的生物分布是有限的和短暂的,并没有引起机体的系统性反应;同时,相较于对照组,基因治疗组的雷珠单抗治疗(有活动性 CNV 时,施行抢救治疗)次数较少<sup>[18]</sup>。I 期和 II a 期入组人员长达 3 年的随访结果显示,接受基因治疗的患者具备良好的耐受性且发生 GA 的倾向性较低,始终保持着较有意义的视觉改善,极具替代传统的抗 VEGF 治疗的潜力<sup>[19]</sup>。

视网膜下注射的方式相较于玻璃体腔注射具有较高的转染效率且不易诱发抗 AAV 血清抗体,但术中需要切除部分玻璃体,因此术后视网膜脱离和白内障的风险也随之而至<sup>[20]</sup>。玻璃体腔注射的侵袭性较小,是长期以来抗 VEGF 采用的给药模式,相关研究同样有所开展。在小鼠高氧诱导的视网膜病变模型中,玻璃体腔注射 AAV2-sFLT-1 有效抑制视网膜血管的生成,同时表达期长达 12 个月且未检测到组织学的毒性<sup>[21]</sup>。在非人灵长类动物的 CNV 模型中, AAV 有效转染细胞,同样有着抑制血管生成的功效<sup>[22]</sup>。通过在食蟹猴眼内施用 AAV2-sFLT-1 后进行彻底和广泛的安全性评估发现: AAV 衣壳可诱发轻度炎症但可自行消退,而视网膜没有组织学和功能学上的损害<sup>[23]</sup>。Heier 等<sup>[20]</sup>开展了玻璃体腔注射 AAV2-sFLT-1 的 I 期临床试验,结果显示安全且耐受性良好。

### 1.2 AAV-VEGF-Trap

研究<sup>[24]</sup>显示,与对照组相比,尽管使用 AAV-sFLT-1 的治疗组的雷珠单抗复治率较低,但仍需要补充推注抗 VEGF 药物,并不能实现基因治疗单次注射的显著优势。这可能是因为与常规使用的抗 VEGF 药物(阿柏西普或雷珠单抗)相比, sFLT-1 对 VEGF-A 的亲和力较低。Aflibercept 是一种重组融合蛋白,由 VEGF 受体-1 和受体-

2的胞外结构域部分同IgG1的Fc部分融合而成<sup>[25]</sup>。有研究<sup>[24]</sup>发现:玻璃体腔注射介导aflibercept过表达的rAAV能够有效抑制激光诱导的小鼠模型中CNV的形成。由于aflibercept过表达可能存在视网膜毒性,需要调节应用时间和剂量,为此该研究引入了由适配体结构域(配体传感原件)与表达平台(核酶)融合而成的核糖开关。活化配体与适配体结构域结合后依次活化核酶,进而改变构象来发挥作用。该开关分为“ON”型及“OFF”型,前者在和适配体结合后,目的蛋白由低表达转为高表达状态,“OFF”型则与之相反<sup>[26]</sup>。Reid等<sup>[24]</sup>将“OFF”型TC45核糖开关(活化配体为四环素)掺入rAAV-aflibercept转基因盒,结果发现口服四环素可以有效抑制眼内aflibercept的表达,CNV的严重程度也随之改变。通过调节口服活化配体的剂量和频率,及时调整转基因的表达,将产生更强的临床适应性且有望实现患者的个性化治疗。目前,该研究尚未开展相关的临床试验。

### 1.3 RGX-314 (AAV-anti-VEGF Fab)

RGX-314是由Regenxbio公司研制开发的编码单克隆抗体片段基因的NAV AAV8载体,其表达的抗VEGF的Fab结构域可中和VEGF活性。通过该基因疗法,在动物的眼睛中检测到抗VEGF蛋白,抗VEGF Fab mRNA和蛋白在整个视网膜中广泛分布<sup>[27]</sup>。在具有与黄斑变性相似症状的临床前动物模型中,单次视网膜下注射RGX-314后观察到显著的剂量依赖性的血管生长减少,并且延缓了疾病的进展<sup>[27]</sup>。通过RGX-314在非灵长类动物依赖于临床剂量的毒性研究<sup>[28]</sup>发现:1×10<sup>10</sup>vg/眼剂量下的RGX-314没有诱发任何视网膜功能损伤;而在1×10<sup>12</sup>vg/眼的高剂量下出现猴的视网膜电图波幅降低,至3个月时视网膜达到最大程度损害,且稳定于该水平。研究人员对剂量的调控引起重视。该公司发布的临床I期试验数据显示:所有剂量下的RGX-314注射均安全且耐受良好,其蛋白表达水平具有剂量依赖性<sup>[29]</sup>。

## 2 抗血小板衍生生长因子和抗VEGF的联合治疗

病理性新生血管对于单一抗VEGF疗法存在抗性<sup>[30]</sup>。血管内皮细胞可通过分泌血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)募集周细胞<sup>[31]</sup>。周细胞一方面覆盖内皮细胞给予结构的支持,另一方面通过分泌或旁分泌的方式为其提供VEGF给予功能的支持<sup>[31]</sup>,由此来建立成熟的血管系统并减轻了对外源性VEGF的依赖<sup>[32]</sup>。此外,有试验表明:单一的抗VEGF治疗并不

能阻止视网膜下纤维化的发生,患者最终出现不可逆的视力损害<sup>[33]</sup>。脉络膜周细胞在损伤早期渗入视网膜下,参与细胞外基质的沉积,对于纤维化的形成起着重要作用<sup>[34]</sup>。从CNV的形成到其愈合反应后的纤维化,单一抗VEGF治疗的局限性与周细胞密切相关,抗PDGF的治疗也因此逐渐走进人们的视野。E10030(Fovista, Ophthotech公司)是一种32聚乙二醇化的DNA适配子,分别选择性结合PDGF-BB和PDGF-AB的同源二聚体及异二聚体,从而破坏与其同源酪氨酸激酶受体的相互作用<sup>[35]</sup>。E10030可以减少周细胞对血管的覆盖<sup>[36]</sup>。也有研究<sup>[37]</sup>发现,抗PDGF与抗VEGF有协同抑制小鼠CNV生成的作用。

Jaffe等<sup>[30]</sup>进行了在玻璃体腔内联合注射E10030和雷珠单抗的为期12周的I期临床试验:在E10030剂量递增下(0.03~3 mg),机体的耐受性良好,并未检测到眼内和系统毒性;并且,患者的视敏度(visual acuity, VA)得以提升且中心凹厚度下降,CNV减退。由此可见,E10030和雷珠单抗的联合治疗具有有利的短期安全性<sup>[30]</sup>。在对449例患者为期24周随访的II期临床试验中,从抗VEGF单一疗法(平均VA: 6.5个ETDRS字母数)、0.3 mg E10030联合治疗(平均VA: 8.8个ETDRS字母数)及1.5 mg E10030联合治疗(平均VA: 10.6个ETDRS字母数)的疗效来看,其剂量-反应关系是明显的;同时,1.5 mg E10030联合治疗下患者的VA改善度的相对大小逐渐增加<sup>[35]</sup>。回顾性掩蔽分析显示E10030联合治疗与抗VEGF单药治疗比较,在限制纤维化的发展方面更有效<sup>[35]</sup>。然而,Ophthotech公司发布III期临床试验结果:1.5 mg E10030联合阿柏西普或贝伐单抗治疗12个月,相较于对照组,平均VA变动基本少于1个ETDRS字母数,且记录数据无统计学意义<sup>[38]</sup>。有研究<sup>[39]</sup>发现:接受抗VEGF治疗后2年,将近半数患者出现了眼底纤维化。由此推测,由于该III期试验采用1年作为评估终点,此时,患者眼底可能还处于CNV反复生成的时期,尚未进入纤维化阶段,使得抗PDGF药物尚且无法发挥作用,导致最终试验结果不甚理想。此外,随机临床试验发现:在抗VEGF治疗后第1年观测到VA的改善,而在第2年VA的改善度维持或提高<sup>[40]</sup>。也许III期试验的治疗效果在短期之内无法体现,适当延长治疗终点可能会观察到VA较为明显的改善。

## 3 补体相关基因治疗

机体对抗VEGF药物的反应性受到了补体因子H



(complement factor H, CFH) 风险等位基因的影响<sup>[41]</sup>。CFH 基因负责编码补体旁途径的主要调节因子。高风险 CFH 基因型可能通过增加老化脉络膜毛细血管周围的攻膜复合物 (membrane attack complex, MAC) 的沉积来影响罹患 AMD 的风险<sup>[42]</sup>。此外, 研究发现: 补体通路中复合物的沉积可能通过破坏脉络膜毛细血管中的内皮细胞导致血管密度降低, 进而促进玻璃膜疣 (RPE 异常代谢物沉积) 的形成, 最终介导 GA 的发生<sup>[43]</sup>。而 GA 正好是长期抗 VEGF 出现的不良反应之一。保护脉络膜内皮细胞免受补体介导的裂解损伤的方法将有望弥补这一缺点, 更有效地治疗 AMD。在激光诱导的 CNV 模型中, MAC 有显著沉积的现象<sup>[44]</sup>。CD59, 也称为反应性裂解的保护素或膜抑制剂, 可以有效地抑制膜上 MAC 的形成<sup>[45]</sup>。

动物研究发现: 视网膜下注射表达 hCD59 (human CD59) 的重组腺病毒 (adenovirus, Ad) 载体能够有效阻碍 RPE 细胞上 MAC 沉积及免除 MAC 介导的损伤和囊泡

化<sup>[46]</sup>。通过视网膜下注射的 Ad 载体或玻璃体腔注射的 AAV 载体递送人可溶性 CD59 (AdCAGsCD59/AAVCAGsCD59) 皆能有效地减少小鼠 CNV 斑点上 MAC 的沉积并抑制 CNV<sup>[47]</sup>。已有研究招募了玻璃体腔注射 AAVCAGsCD59 的 I 期临床试验患者 (NCT03585556)。

## 4 总结

在湿性 AMD 的治疗中, 反复注射抗 VEGF 药物一方面造成治疗的不便, 另一方面可能存在视网膜毒性, 最终导致患者的视力无法得到较好的提升。为了弥补该疗法的弊端, 其相应的基因治疗联合 PDGF 和补体相关的治疗方法不断推陈出新, 逐渐从临床前研究走向临床试验, 为 AMD 现有的治疗提供了新的思路, 也给患者带来了新的希望。通过对注射剂量、注射方式等进行充分评估, 抗 VEGF 的替代或补充治疗的安全性、耐受性及有效性正逐步提高。

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] Schnabolk G. Systemic inflammatory disease and AMD comorbidity[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1185: 27-31.
- [2] Wu MJ, Liu YM, Zhang H, et al. Intravenous injection of l-aspartic acid  $\beta$ -hydroxamate attenuates choroidal neovascularization via anti-VEGF and anti-inflammation[J]. Exp Eye Res, 2019, 182: 93-100.
- [3] Hasanreisoglu M, Mahajan S, Ozdemir HB, et al. Fungal endogenous endophthalmitis during pregnancy as a complication of *in-vitro* fertilization[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2019: 1-4.
- [4] Sachdeva MM, Moshiri A, Leder HA, et al. Endophthalmitis following intravitreal injection of anti-VEGF agents: long-term outcomes and the identification of unusual micro-organisms[J]. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2016, 6(1): 2.
- [5] Kook D, Wolf A, Neubauer AS, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal injection of bevacizumab for AMD. Frequency and progress[J]. Ophthalmology, 2008, 105(2): 158-164.
- [6] Brar VS, Sharma RK, Murthy RK, et al. Bevacizumab neutralizes the protective effect of vascular endothelial growth factor on retinal ganglion cells[J]. Mol Vis, 2010, 16: 1848-1853.
- [7] Garweg JG. Atrophy of the macula in the context of its wet, age-related degeneration: an inescapable consequence of anti-VEGF therapy? [J]. Ophthalmology, 2016, 113(12): 1036-1045.
- [8] Gemenetzi M, Lotery AJ, Patel PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents[J]. Eye (Lond), 2017, 31(1): 1-9.
- [9] Young M, Chui LC, Fallah N, et al. Exacerbation of choroidal and retinal pigment epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration[J]. Retina (Philadelphia, Pa), 2014, 34(7): 1308-1315.
- [10] Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP)[J]. Ophthalmology, 2013, 120(11): 2292-2299.
- [11] Lai YK, Shen WY, Brankov M, et al. Potential long-term inhibition of ocular neovascularisation by recombinant adeno-associated virus-mediated secretion gene therapy[J]. Gene Ther, 2002, 9(12): 804-813.
- [12] Decaussin M, Sartelet H, Robert C, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival[J]. J Pathol, 1999, 188(4): 369-377.
- [13] Kendall RL, Wang G, Thomas KA. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 226(2): 324-328.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Rakoczy PE, Magno AL, Lai CM, et al. Subanalysis of data from rAAV. sFlt-1 phase 1 and 2a randomized gene therapy trials for wet age-related macular degeneration[R]. Honolulu: Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2018.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] MacLachlan TK, Lukason M, Collins M, et al. Preclinical safety evaluation of AAV2-sFLT01: a gene therapy for age-related macular degeneration[J]. Mol Ther, 2011, 19(2): 326-334.
- [24] Reid CA, Nettesheim ER, Connor TB, et al. Development of an inducible

- anti-VEGF rAAV gene therapy strategy for the treatment of wet AMD[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11763.
- [25] Ohr M, Kaiser PK. Intravitreal aflibercept injection for neovascular (wet) age-related macular degeneration[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(4): 585-591.
- [26] Groher F, Suess B. Synthetic riboswitches: a tool comes of age[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1839(10): 964-973.
- [27] Regenxbio announces IND active for phase I trial of RGX-314 to treat wet age-related macular degeneration[EB/OL]. (2017-02-14) [2020-07-01]. <https://regenxbio.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/regenxbio-announces-ind-active-phase-i-trial-rgx-314-treat-wet>.
- [28] Arkady L, Erik W, Tomas SA, et al. Safety of subretinal delivery of RGX-314 (AAV8-anti-VEGF fab) in the non-human primate as assessed by full-field ERG[R]. Honolulu: Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2018.
- [29] Regenxbio announces additional positive interim phase I trial update for RGX-314 for the treatment of wet AMD at the American academy of ophthalmology 2018 meetingannual [EB/OL]. (2018-10-26)[2020-07-01]. <https://regenxbio.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/regenxbio-announces-additional-positive-interim-phase-i-trial>.
- [30] Jaffe GJ, Elliott D, Wells JA, et al. A phase 1 study of intravitreal E10030 in combination with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2016, 123(1): 78-85.
- [31] Caporarello N, D'Angeli F, Cambria MT, et al. Pericytes in microvessels: from "mural" function to brain and retina regeneration[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): E6351.
- [32] Trost A, Lange S, Schroedl F, et al. Brain and retinal pericytes: origin, function and role[J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10: 20.
- [33] Ishikawa K, Kannan R, Hinton DR. Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration[J]. Exp Eye Res, 2016, 142: 19-25.
- [34] Luo XT, Yang SQ, Liang J, et al. Choroidal pericytes promote subretinal fibrosis after experimental photocoagulation[J]. Dis Model Mech, 2018, 11(4): dmm032060.
- [35] 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.
- [36] Mitchell TS, Bradley J, Robinson GS, et al. RGS5 expression is a quantitative measure of pericyte coverage of blood vessels[J]. Angiogenesis, 2008, 11(2): 141-151.
- [37] Jo N, Mailhos C, Ju MH, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization[J]. Am J Pathol, 2006, 168(6): 2036-2053.
- [38] Ophthotech Corporation. Ophthotech announces results from third phase 3 trial of Fovista® in wet age-related macular degeneration[EB/OL]. (2017-08-14) [2020-07-01]. <https://www.businesswire.com/news/home/20170814005286/en/Ophthotech-Announces-Results-Phase-3-Trial-Fovista>.
- [39] Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. Ophthalmology, 2014, 121(3): 656-666.
- [40] Sharma S, Toth CA, Daniel E, et al. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. Ophthalmology, 2016, 123(4): 865-875.
- [41] Mohamad NA, Ramachandran V, Ismail P, et al. Analysis of the association between CFH Y402H polymorphism and response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD)[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2018, 18(3): 260-267.
- [42] Toomey CB, Johnson LV, Bowes Rickman C. Complement factor H in AMD: bridging genetic associations and pathobiology[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 62: 38-57.
- [43] Mullins RF, Schoo DP, Sohn EH, et al. The membrane attack complex in aging human choriocapillaris: relationship to macular degeneration and choroidal thinning[J]. Am J Pathol, 2014, 184(11): 3142-3153.
- [44] Bora PS, Sohn JH, Cruz JM, et al. Role of complement and complement membrane attack complex in laser-induced choroidal neovascularization[J]. J Immunol, 2005, 174(1): 491-497.
- [45] Schnabolk G, Beon MK, Tomlinson S, et al. New insights on complement inhibitor CD59 in mouse laser-induced choroidal neovascularization: mislocalization after injury and targeted delivery for protein replacement[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2017, 33(5): 400-411.
- [46] Ramo K, Cashman SM, Kumar-Singh R. Evaluation of adenovirus-delivered human CD59 as a potential therapy for AMD in a model of human membrane attack complex formation on murine RPE[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(9): 4126-4136.
- [47] Cashman SM, Ramo K, Kumar-Singh R. A non membrane-targeted human soluble CD59 attenuates choroidal neovascularization in a model of age related macular degeneration[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e19078.

[收稿日期] 2020-01-11

[本文编辑] 吴 洋

## 学术快讯

### 上海交通大学中国医院发展研究院范先群教授关于“疫情期间青少年儿童眼健康”的决策咨询报告获得重要成果转化

近日, 经中国智库研究与评价中心审核, 上海交通大学中国医院发展研究院成功入选“中国智库索引”(Chinese Think Tank Index, CTTI) 名单。中国医院发展研究院2020年出版《健康中国决策咨询》50余期, 涵盖疫情防控、科技创新、医疗卫生管理、医学教育等方面。中国医院发展研究院院长范先群教授带领团队, 发挥眼科学等科研优势, 制定的关于“疫情期间青少年儿童眼健康”的决策咨询报告近日获得重要成果转化。