

# 抗 VEGF 药物在湿性年龄相关性黄斑变性中的应用进展

欧阳灵芝, 邢怡桥

引用: 欧阳灵芝, 邢怡桥. 抗 VEGF 药物在湿性年龄相关性黄斑变性中的应用进展. 国际眼科杂志 2020; 20(1): 74-78

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科中心

作者简介: 欧阳灵芝, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病、白内障。

通讯作者: 邢怡桥, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病、白内障. yiqiao\_xing57@whu.edu.cn

收稿日期: 2019-04-03 修回日期: 2019-11-26

## 摘要

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是导致老年人不可逆失明的主要原因之一, ARMD 致失明患者中, 以脉络膜新生血管 (CNV) 为特征的湿性 ARMD 比例达到 90%。随着我国老年人口比例的不断上升, 湿性 ARMD 已经成为一个日益严重的社会医学问题。目前, 针对湿性 ARMD 的治疗方案主要是抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物的应用, 这类药物抑制了 CNV 的发展, 提高了患者视力, 改善了预后, 降低了致盲率。但是在治疗过程中的无反应、长期用药后的维持和用药后的耐受、不良反应以及用药的经济效益也是我们需要关注的。本文就近年来临床用于治疗湿性 ARMD 的药物进行综述。

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

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.17

## Current advance in the application of anti-vascular endothelial growth factor drugs in wet age-related macular degeneration

Ling-Yi Ouyang, Yi-Qiao Xing

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Yi-Qiao Xing. Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. yiqiao\_xing57@whu.edu.cn

Received: 2019-04-03 Accepted: 2019-11-26

## Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is one of the main causes which lead to irreversible blindness. Wet ARMD, which is featured by choroidal neovascularization (CNV), takes up 90% in ARMD related blind patients. With the increasing population of aged people in China, wet ARMD has become a severe social and medical issues. Currently, management aiming at wet ARMD is

the applications of anti-VEGF agents. Anti-VEGF drugs not only postpone the development of CNV, but also preserve the visual function, improve the prognosis, and reduce the incidence of blindness. However, we still need to focus on the non-response during treatment, long-term maintenance, drug resistance, adverse reactions, and economic effectiveness. Here we review the recent clinical medications on wet ARMD.

• **KEYWORDS:** anti-vascular endothelial growth factor; wet age-related macular degeneration; choroidal neovascularization

**Citation:** Ouyang LY, Xing YQ. Current advance in the application of anti-vascular endothelial growth factor drugs in wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(1): 74-78

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是全球不可逆视力丧失的第三大原因, 也是 50 岁以上人群失明的最常见原因<sup>[1]</sup>。我国的 ARMD 发病率逐年上升。其发病机制尚不明晰, 研究认为可能与炎症、衰老、氧化应激等作用下新生血管刺激因子和抑制因子作用失衡有关<sup>[2]</sup>。根据眼底变化, ARMD 可分为干性和湿性<sup>[3]</sup>, 前者常见地图样萎缩, 后者常见脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV), CNV 导致视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞和视网膜光感受器的正常生理结构和功能破坏, 如果不进行治疗, 这些血管的渗漏会导致黄斑肿胀和损伤, 导致纤维性瘢痕损害视力。湿性 ARMD 占有 ARMD 病例的 10%~15%, 但占 ARMD 相关严重视力丧失病例的 90%<sup>[4]</sup>。目前研究发现, CNV 的形成和眼部血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 密切相关<sup>[5]</sup>。VEGF 是一种二聚体糖蛋白, 分子量为 36~46kDa, 可刺激血管的生长和渗漏, 由 7 个家族组成: VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF), 其中 VEGF-A 的同种型是眼内新生血管形成和眼内通透性升高重要的启动因子。VEGF-A 经剪切可形成不同的同种型, 其中最常见的是 VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF189 和 VEGF206, 其中 VEGF165 同种型是参与新生血管形成最丰富和重要的同种型<sup>[6]</sup>。VEGF 在人体内分布广泛, 眼内的 VEGF 可由视网膜内的多种不同细胞产生。在细胞水平, 扩散性 VEGF 分子和二聚化的 3 个跨膜受体 (VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3) 结合<sup>[7]</sup>, VEGFR-1 以较大的亲和力结合 VEGF165, VEGFR-2 能调节血-视网膜屏障并控制内皮细胞有丝分裂<sup>[8]</sup>。应用抗 VEGF 药物可阻止 CNV 形成, 达到治疗湿性 ARMD 的目的<sup>[9]</sup>。过去的 10a

中,各种各样的抗 VEGF 药物在治疗 CNV 形成的湿性 ARMD 方面取得了不同的成功。本文旨在就目前国内外关于抗 VEGF 药物治疗湿性 ARMD 的进展做一综述,并对未来的治疗方案进行展望。

## 1 用于治疗湿性 ARMD 的抗 VEGF 药物

**1.1 哌加他尼钠** 哌加他尼钠(pegaptanib sodium)是一种选择性的 RNA 适配体,能以高亲和力与 VEGF165 特异性结合,抑制 VEGF165 同种型。经过多年的开发和临床研究,发现哌加他尼钠可选择性地抑制湿性 ARMD 的 CNV 和病理性渗漏,为患者提供治疗益处,延缓病情进展,提高患者生活质量<sup>[10]</sup>,于 2004-12 获得美国食品和药品监督管理局(FDA)批准,是第一种用于治疗湿性 ARMD 的抗 VEGF 药物,其推荐剂量为每 6wk 玻璃体腔内注射 0.3mg,其主要的不良事件(AE)为眼内炎、创伤性晶状体损伤和视网膜脱离<sup>[11]</sup>。虽然有研究表明,哌加他尼钠对于频繁玻璃体腔内注射雷珠单抗(IVR)和/或多次光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗 ARMD 无效的患者有很强的疗效<sup>[12]</sup>,但在视力研究中显示其防止视力丧失的效果远远不如雷珠单抗(Ranibizumab),这种显著的疗效差异可能是因为哌加他尼钠不抑制 VEGF 的其他生物活性异构体,如体内可溶性 VEGF121 片段。由于其仅能稳定患者视力而对其无显著改善作用,疗效不如其他已有的抗 VEGF 药物,哌加他尼钠现已很少用于湿性 ARMD 的治疗。

**1.2 贝伐单抗** 贝伐单抗(Bevacizumab)是重组人源化单克隆抗体片段,由鼠源性抗体和人类 IgG 组成。其抗新生血管的主要机制是抑制 VEGF 与内皮细胞表面的 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合,使内源化 VEGF 的生物活性失效,抑制内皮细胞有丝分裂,减少血管通透性,从而阻断 CNV 的形成<sup>[13]</sup>。2004 年被 FDA 批准用于治疗结/直肠癌,由于贝伐单抗在眼内的半衰期长,可能增加全身不良反应,目前尚未批准用于眼科临床,但该药标签外应用已广泛用于对湿性 ARMD 的临床治疗研究。研究表明,湿性 ARMD 患者玻璃体腔内注射贝伐单抗后 1wk,光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)显示黄斑视网膜中央厚度(central macular retinal thickness, CRT)有显著的改善,在注射后 1mo,荧光素血管造影显示新生血管性病灶无渗漏的迹象,同时在 3mo 内耐受性良好,主要的眼部 AE 为眼内炎、葡萄膜炎、视网膜脱离,并无与药物相关的严重不良事件(SAE)发生<sup>[14]</sup>。在治疗 ARMD 的过程中,与结合维替泊芬和哌加他尼钠的 PDT 相比,贝伐单抗在改善稳定性视力(VA)和逆转视力丧失方面具有优势<sup>[15]</sup>。研究表明,患者在为期 1a 的研究期间每只眼睛平均接受 8.6 次 1.25mg/0.05mL 贝伐单抗注射,VA 平均增加了 5.2 个字母。在使用贝伐单抗治疗的眼睛中,对于具有较差基线视力(VA)的眼睛和接受更多次药物注射的眼睛,VA 的改善更大<sup>[16]</sup>。同时,相同使用频率下,玻璃体腔内注射 1.25mg 贝伐单抗与 0.5mg 雷珠单抗相比,改善基线 VA 方面具有相同的功效<sup>[17]</sup>,但贝伐单抗价格更加经济实惠<sup>[18-19]</sup>。

**1.3 雷珠单抗** 雷珠单抗是针对 VEGF-A 的重组人源化单克隆抗体抗原结合片段(Fab)。研究发现贝伐单抗的 Fab 部分(Fab-12)渗透性更强,于是通过基因工程设计,得到了和 VEGF-A 更具亲和力的雷珠单抗。雷珠单抗作用于 VEGF-A 的所有同种型,比仅对 VEGF165 同种型起

作用的抗 VEGF 药哌加他尼钠更有效。它结合 VEGF-A,并阻止 VEGF-A 与内皮细胞表面上的受体(VEGFR-1 和 VEGFR-2)结合,从而降低血管通透性和新生血管的形成<sup>[20]</sup>。自 2006 年引入以来,雷珠单抗改变了新生血管性 ARMD 的治疗,它不仅能够稳定视力,还能提高湿性 ARMD 患者的视力。FDA 的批准使用剂量为 0.5mg 玻璃体腔内注射<sup>[21]</sup>,每月 1 次,直至达到最佳视力且无疾病活动征兆,若不能长期坚持,可在初始 3mo 连续每月注射 1 次后,改为每 3mo 注射 1 次,也可联合实施按需给药(PRN)方案,即 3+PRN 方案。研究表明,按照上述给药方案进行治疗 12wk 后,患者平均 BCVA 显著改善,CNV 面积明显缩小,渗出显著减轻<sup>[22]</sup>。用药后主要的不良反应为眼内炎、葡萄膜炎、眼部血管栓塞或闭塞。回顾研究表明,雷珠单抗和贝伐单抗治疗在提高视力方面的效果没有显著差异<sup>[23]</sup>。但与雷珠单抗相比,贝伐单抗治疗后全身性严重不良事件的风险增加了 17%<sup>[24]</sup>。

**1.4 阿柏西普** 阿柏西普(Aflibercept)是 115kDa 的重组蛋白,其将人 VEGFR-1 的第二细胞外结构域和人 VEGFR2 的第三细胞外结构域与人免疫球蛋白 IgG1 的 Fc 部分融合,是一种可溶性 VEGF 诱饵型受体。阿柏西普和其他抗 VEGF 药物(雷珠单抗和贝伐单抗)相比,除了能结合各种 VEGF-A 同种型外,还能有效地阻断 VEGF-B 和 PLGF,是一种多靶点抗 VEGF 药物,可能具有潜在的附加功效<sup>[25]</sup>。阿柏西普对 VEGFR 的亲合力是贝伐单抗的 120 倍,雷珠单抗的 94 倍<sup>[26]</sup>。2011 年被批准用于 ARMD 引起的黄斑中心下凹 CNV<sup>[27]</sup>。2012 年, FDA 被批准用于治疗湿性 ARMD,推荐的玻璃体内注射剂量为 2.0mg,建议的方案是最初 3mo 每月注射,然后每 2mo 进行 1 次固定给药,治疗 12mo 后,根据个体患者的功能和解剖学实际情况,注射间隔可以延长<sup>[9]</sup>。与单靶点抗 VEGF 药物雷珠单抗和贝伐单抗相比,因为它以更高的亲和力结合 VEGF 家族的多个成员,具有明显的优势。研究表明,在 3mo 的负荷剂量下每 2mo 注射 1 次阿柏西普,维持 1a 后基线 VA 获得良好提高,平均 CRT 得到明显改善<sup>[28]</sup>,且第 2a 注射次数少于注射雷珠单抗的患者,患者花费也明显降低<sup>[29]</sup>。2 次阿柏西普注射后,对雷珠单抗和/或贝伐单抗治疗耐药患者的 CRT 和总视网膜液体积减少,提示对其他抗 VEGF 药物无应答和患有 ARMD 的特殊变体的患者在改用阿柏西普后受益<sup>[30]</sup>。用药后的眼部 AE 主要为眼内炎、眼压升高<sup>[28]</sup>。

**1.5 康柏西普** 康柏西普(Conbercept)是一种 143kDa 重组抗 VEGF 融合蛋白的抗 VEGF 融合蛋白,由 VEGFR-1 的第二个 Ig 结构域和 VEGFR-2 的第三个和第四个 Ig 结构域组成,对所有的 VEGF 亚型和 PLGF 具有高亲和力。与阿柏西普相比,康柏西普包含了 VEGFR-2(KDR)中的 Ig 样区域 4(KDRd4),它能够有效地改善三维结构和增加二聚作用,从而使康柏西普与 VEGF 紧密结合<sup>[31]</sup>。研究表明,康柏西普对 VEGF 结合率比贝伐单抗高 50 倍<sup>[32]</sup>。有研究证明,玻璃体腔内注射康柏西普后 VEGF 和 PLGF 的浓度降低<sup>[33]</sup>。研究表明,在两个给药组(0.5 和 1.0mg)中,3mo 反复玻璃体内注射康柏西普的患者视力和解剖学均有益处,且具有统计学意义<sup>[34]</sup>。多次玻璃体内注射康柏西普,使得湿性 ARMD 患者的最佳矫正视力(BCVA)显著上升,CRT、病变面积缩小和眼内血管渗漏减少<sup>[35]</sup>,同时康柏西普在 I 期试验中未检测到与药物相关的眼内炎

表1 湿性 ARMD 中抗 VEGF 药物治疗的治疗方案及眼部 AE

药品名	结构体	作用机制	推荐剂量	使用方法	眼部不良事件(AE)
哌加他尼钠	RNA 适体	与 VEGF165 同种型结合	0.3mg, 每 6wk 1 次	玻璃体腔内注射(IVT)	眼痛、眼内炎、创伤性晶状体损伤和视网膜脱离
贝伐单抗	单克隆 IgG	与 VEGF-A 的所有同种型结合	1.25mg, 1 次/mo	IVT	眼内炎、葡萄膜炎、视网膜脱离
雷珠单抗	单克隆 IgG 片段(Fab)	与 VEGF-A 的所有同种型结合	0.5mg, 1 次/mo 至病情稳定或前 3mo 1 次/mo, 以后每 3mo 1 次	IVT	眼内炎、葡萄膜炎、眼部血管栓塞或闭塞
阿柏西普	融合蛋白: VEGFR-2 的 VEGFR-1 的结构域 2 和域 3 与 IgG1 Fc 段融合	与 VEGF-A VEGF-B 和 PLGF 的所有同种型结合	2mg, 前 3mo 1 次/mo, 以后每 2mo 1 次	IVT	眼内炎、眼压升高
康柏西普	融合蛋白: VEGFR-1 的结构域 2 和 VEGFR-2 的结构域 3 和 4 与 IgG1 Fc 融合	与 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C 和 PLGF 的所有同种型结合	0.5mg, 前 3mo 1 次/mo, 以后每 3mo 注射 1 次	IVT	结膜出血、眼压增高
CM082	酪氨酸激酶抑制剂	与 VEGF 和血小板源生长因子(PDGF)结合	每日 1 次 200mg 或者 2 次 100mg 可能为最佳剂量	口服	干眼症、睑板腺功能障碍、视网膜瘢痕和玻璃体漂浮物

症或全身 SAE, II 期试验最常见的 AE 为结膜出血、眼压升高<sup>[36]</sup>, 结果表明康柏西普眼部 AE 的发生率较低, 耐受性良好。在根据治疗和延伸(TREX)方案施用, 康柏西普和雷珠单抗在提高 BCVA 和减少 CRT 上具有相似的效果。然而, 在药物治疗间隔长度方面存在统计学差异, 在康柏西普组中, 更多患者达到更长的治疗间隔, 并有机会减轻治疗负担<sup>[37]</sup>。在临床实践中发现, 康柏西普对一些对雷珠单抗和贝伐单抗无反应的患者有效<sup>[38]</sup>。同时有荟萃分析表明, 与雷珠单抗组相比, 康柏西普组治疗后 BCVA 更优<sup>[39]</sup>。康柏西普于 2013 年被批准用于治疗湿性 ARMD, 是我国自主研发的一种抗 VEGF 药物, 推荐使用剂量及方法为: 初始 3mo 每月玻璃体腔内给药 0.5mg/眼/次, 之后每 3mo 玻璃体腔内给药 1 次。其药物疗效好, 能减少给药频次, 提高患者生活质量, 但如何达到最佳疗效并保持疗效的长期性, 减少药物不良反应, 仍需更多的临床试验提供证据。

**1.6 CM082** CM082 是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂、VEGF 和血小板源生长因子(PDGF)双重抑制剂, 是开发用于治疗湿性 ARMD 和其它眼底病变、以及治疗晚期实体肿瘤的口服片剂<sup>[40]</sup>。它是目前全世界唯一在临床试验的、很有希望成功治疗湿性 ARMD 的口服药。CM082 项目是针对目前已上市的靶向抗癌药舒尼替尼(sunitinib)开发的下一代替代产品。CM082 对主要靶点的活性抑制能力较舒尼替尼强。舒尼替尼对多种癌症肿瘤有很好的药效, 但其高毒性使之不能对患者连续给药, 也不能与其他抗癌药联合应用, 大大限制了舒尼替尼的应用和疗效。CM082 项目的研发目标是保留舒尼替尼的药效, 同时大幅降低其毒性。动物实验表明, CM082 治疗 CNV 大鼠后, CNV 损伤程度减轻, 损伤区域明显缩小, 部分出现恢复, 同时和对照组相比, CM082 可抑制 CNV<sup>[41]</sup>。CM082 在美国的临床 I 期试验成功入组了 35 例成年湿性

ARMD 患者, 用以评估 CM082 的安全性和初步疗效, 分为 4 个剂量水平 6 个治疗方案进行评估。结果显示, 受试患者群体视力增加 4.3 个字母, CRT 呈现出在 24wk 减少 48 $\mu$ m 的总体趋势。其中 25 例完成 24wk 治疗的患者中, 15 例患者在无任何抗 VEGF 药物眼底注射的情况下, BCVA 改善了 5.3 个字母。安全性评估显示眼部 AE 主要为干眼症、睑板腺功能障碍、视网膜瘢痕和玻璃体漂浮物, 结果证明 CM082 一般耐受性良好。CM082 具有生物活性并减少玻璃体内抗 VEGF 治疗, 考虑到安全性和有效性, 每日 200mg 是最佳剂量。在该剂量下, 不需要额外的抗 VEGF 注射, 也未发现 SAE, 视敏度和 OCT 也呈现良好的反应, 鉴于 CM082 的半衰期相对较短(<9h), 每日 2 次 100mg 量也可能是合适的<sup>[42]</sup>。2018-02, 四川大学华西医院启动了 CM082 在中国治疗湿性 ARMD 的临床 I 期试验, 初步结果显示与美国同期试验结果基本一致。目前 CM082 的临床 II 期试验正在进行当中, 将就给药剂量、给药模式和适应证进行进一步的探索。就用于治疗湿性 ARMD 的抗 VEGF 药物的机构、作用靶点、推荐治疗方案及眼部 AE 进行总结, 见表 1。

## 2 展望

湿性 ARMD 的发病是一个多种因子参与调节的复杂过程, 抗 VEGF 药物旨在针对 CNV, 提高患者的视力, 改善预后。抗 VEGF 药物在 ARMD 治疗中的应用是目前治疗的主要趋势, 主要的用药方法是玻璃体腔内注射, 每月注射给患者、医院和社会带来巨大的成本和不便, 降低了患者的依从性, 重复注射的要求也迫使许多患者选择效果较差的激光治疗。为了应对这个问题, 目前已有口服抗 VEGF 药物如 CM082 和可以在眼内维持恒定药物浓度至少 5mo 的抗 VEGF 控释水凝胶正在研究当中<sup>[43]</sup>。未来的发展趋势应该不仅仅是不同药物联合应用, 覆盖作用不同的靶点, 同时延长疗效、减少药物应用次数或剂量, 同时也

是在越来越多的治疗药物和治疗方案当中,根据患者自身情况,为患者制定最佳的治疗方案。随着人们对 ARMD 发病机制的探索及医学技术的发展,期待未来更有效、更安全、更持久、更简化的药物或治疗方式早日进入临床。

#### 参考文献

- 1 Fernández-Robredo P, Sancho A, Johnen S, *et al.* Current Treatment Limitations in Age-Related Macular Degeneration and Future Approaches Based on Cell Therapy and Tissue Engineering. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 510285
- 2 Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, *et al.* Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73 (9): 1765-1786
- 3 Nebbioso M, Lambiase A, Cerini A, *et al.* Therapeutic Approaches with Intravitreal Injections in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration; Current Drugs and Potential Molecules. *Int J Mol Sci* 2019;20(7):1693
- 4 Weber PA, Wirostko BM, Xu X, *et al.* Newly diagnosed exudative age-related macular degeneration treated with pegaptanib sodium monotherapy in US community-based practices: medical chart review study. *BMC Ophthalmol* 2010;10:2
- 5 Hwang D, Ryou J, Oh JR, *et al.* Anti-Human VEGF Repebody Effectively Suppresses Choroidal Neovascularization and Vascular Leakage. *PLoS One* 2016;11(3):e152522
- 6 Matkar P, Ariyagunarahaj R, Leong-Poi H, *et al.* Friends Turned Foes; Angiogenic Growth Factors beyond Angiogenesis. *Biomolecules* 2017;7(4):74
- 7 Smith GA, Fearnley GW, Tomlinson DC, *et al.* The cellular response to vascular endothelial growth factors requires co-ordinated signal transduction, trafficking and proteolysis. *Biosci Rep* 2015,35(5):e253
- 8 Peach C, Mignone V, Arruda M, *et al.* Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1264
- 9 Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, *et al.* Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1144-1167
- 10 Friberg TR, Tolentino M. Pegaptanib sodium as maintenance therapy in neovascular age-related macular degeneration; the LEVEL study. *Br J Ophthalmol* 2010;94(12):1611-1617
- 11 VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, *et al.* Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113(9):1501-1508
- 12 Shiragami C, Ono A, Kobayashi M, *et al.* Effect of Switching Therapy to Pegaptanib in Eyes With the Persistent Cases of Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Medicine* 2014;93(18):e116
- 13 Ghiaseddin A, Peters KB. Use of bevacizumab in recurrent glioblastoma. *CNS Oncol* 2015;4(3):157-169
- 14 Tufail A, Patel PJ, Egan C, *et al.* Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial); multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459
- 15 Pitlick JM, Vecera KF, Barnes KN, *et al.* Bevacizumab for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ann Pharmacother* 2012;46(2):290-296
- 16 Maberley DAL, Zhang R, Ding L, *et al.* One-year effectiveness study of intravitreal bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration: a population-based retrospective cohort study. *Can J Ophthalmol* 2018;53(6):627-631

- 17 Martin DF, Maguire MG, Fine SL, *et al.* Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-1398
- 18 George PP, Decastro MJ, Heng BH. The methodological quality of systematic reviews comparing intravitreal bevacizumab and alternates for neovascular age related macular degeneration; A systematic review of reviews. *Ind J Ophthalmol* 2014;62(7):761-767
- 19 Kumluang S, Ingsrisawang L, Sangroongruangsri S, *et al.* A real-world study of effectiveness of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection for treating retinal diseases in Thailand. *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1):82
- 20 Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging* 2013;8:467-483
- 21 Clearkin L, Ramasamy B, Wason J, *et al.* Anti-VEGF intervention in neovascular AMD; benefits and risks restated as natural frequencies. *BMJ Open Ophthalmol* 2019;4(1):e257
- 22 Woo SJ, Cho GE, Cho JH. Short-term Efficacy and Safety of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration in the Real World: A Post-marketing Surveillance Study. *Korean J Ophthalmol* 2019;33(2):150-166
- 23 Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, *et al.* A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab; off-label versus goldstandard. *PLoS One* 2012;7(8):e42701
- 24 Wu B, Wu H, Liu X, *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab for ophthalmic diseases related to neovascularisation; a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2014;9(7):e101253
- 25 Kaiser PK, Kodjikian L, Korobelnik J, *et al.* Systemic pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of intravitreal aflibercept injection in patients with retinal diseases. *BMJ Open Ophthalmol* 2019;4(1):e185
- 26 Ashraf M, Souka A. Aflibercept in age-related macular degeneration; evaluating its role as a primary therapeutic option. *Eye* 2017;31(11):1523-2536
- 27 Osaadon P, Fagan XJ, Lifshitz T, *et al.* A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2014;28(5):510-520
- 28 Weber M, Velasque L, Coscas F, *et al.* Effectiveness and safety of intravitreal aflibercept in patients with wet age-related macular degeneration treated in routine clinical practices across France: 12-month outcomes of the RAINBOW study. *BMJ Open Ophthalmol* 2019;4(1):e109
- 29 Siempis T, El AM, Patel R, *et al.* Twenty-four-month real-world visual outcomes of intravitreal aflibercept as monotherapy for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Oman J Ophthalmol* 2019;12(2):99-103
- 30 Griffin DR, Richmond PP, Olson JC. Intravitreal Aflibercept Outcomes in Patients with Persistent Macular Exudate Previously Treated with Bevacizumab and/or Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol* 2014;2014:1-6
- 31 Wang Q, Li T, Wu Z, *et al.* Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect in vivo. *PLoS One* 2013;8(8):e70544
- 32 Cai S, Yang Q, Li X, *et al.* The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema. *Drug Des Dev Ther* 2018; 12: 3471-3483
- 33 Zhou J, Liu Z, Chen M, *et al.* Concentrations of VEGF and PIGF Decrease in Eyes After Intravitreal Conbercept Injection. *Diabetes Ther* 2018;9(6):2393-2398
- 34 Zhang J, Liang Y, Xie J, *et al.* Conbercept for patients with age-

related macular degeneration; a systematic review. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):142

35 Wu BH, Wang B, Wu HQ, *et al.* Intravitreal conbercept injection for neovascular age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol* 2019;12(2):252-257

36 Sun X, Lu X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Dev Ther* 2015; 9: 2311-2320

37 Cui J, Sun D, Lu H, *et al.* Comparison of effectiveness and safety between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A retrospective case - controlled non - inferiority multiple. *Eye* 2018;32(2):391-399

38 Li X, Xu G, Wang Y, *et al.* Safety and Efficacy of Conbercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121(9):1740-1747

39 Wang L, Zhang C, Hua R. Clinical effectiveness of ranibizumab and conbercept for neovascular age-related macular degeneration; a meta-analysis. *Drug Des Dev Ther* 2018;12:3625-3633

40 Bendell JC, Patel MR, Moore KN, *et al.* Phase I, First-in-Human, Dose - Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Vorelanib in Patients with Advanced Solid Tumors. *Oncologist* 2019;24(4):455

41 危清泉, 任成达, 时慧, 等. 口服酪氨酸激酶抑制剂 CM082 对实验大鼠脉络膜新生血管的影响. *眼科新进展* 2016;36(5):414-418

42 Jackson TL, Boyer D, Brown DM, *et al.* Oral Tyrosine Kinase Inhibitor for Neovascular Age - Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(7):761-767

43 Yu Y, Lin X, Wang Q, *et al.* Long - term therapeutic effect in nonhuman primate eye from a single injection of anti-VEGF controlled release hydrogel. *Bioeng Transl Med* 2019;4(2):e10128