引文格式:张国明,田娅. 阿柏西普在眼科疾病治疗中的应用[J]. 眼科新进展,2020,40(1):1-5.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0001

【述评】

阿柏西普在眼科疾病治疗中的应用△

张国明　田娅



作者简介:张国明,男,1972年12月出生,博士,主任医师。研究方向:眼底病。E-mail:zhang-guoming@163.com;ORCID:0000-0003-2123-8125

收稿日期:2019-10-10
修回日期:2019-11-12
本文编辑:王燕
△基金项目:深圳市学科布局项目(编号:JCYJ20170817112542555)
作者单位:518040　广东省深圳市,暨南大学第二临床学院深圳市眼科医院、深圳大学眼视光学院(张国明,田娅);550004　贵州省贵阳市,贵州医科大学(田娅)

【摘要】　阿柏西普是一种与血管内皮生长因子-A、B及胎盘生长因子特异性结合的人源化重组融合蛋白,其通过降低血管内皮通透性进而抑制新生血管生成,在病理性血管形成过程中扮演重要角色。近年来,该药在医学领域的应用范围不断扩大,在结直肠癌、卵巢癌、糖尿病性黄斑水肿、老年性黄斑变性、视网膜静脉阻塞及早产儿视网膜病变等治疗中均被广泛应用,并取得较好效果。本文旨在综述阿柏西普的药理学特点及其在眼科疾病中的应用现状、治疗优势,为后续药物研究和临床应用提供更多的治疗策略。
【关键词】　阿柏西普;血管内皮生长因子;眼科
【中图分类号】　R77

随着医学领域治疗水平的不断提升,近几年针对眼科疾病的治疗有了快速发展,但是大多数治疗方法仍无法改善患者视力。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)抑制剂的出现有望提高患者的视力,该类药物主要包括贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普(Aflibercept)、康柏西普。阿柏西普是通过重组DNA技术由中国仓鼠卵巢(Chinese hamsters ovary,CHO)K1细胞生产的融合同源二聚体糖蛋白。目前,阿柏西普和康柏西普作为两种最新的抗VEGF类药物,均属于VEGF重组诱饵受体,具有相似的分子作用机制和药理学特性,对VEGF具有高特异性和亲和力,被广泛应用于眼科疾病的治疗,并取得较好疗效,为国内视力受到严重威胁的患者提供了较好的治疗方案。本文就阿柏西普在视网膜、脉络膜疾病中的疗效、应用前景以及局限性进行论述。

1　阿柏西普及其作用机制

阿柏西普是由血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)胞外结构域(即VEGFR1 Ig2区和VEGFR2 Ig3区)与人免疫球蛋白G1的Fc段相结合的一种重组蛋白,具有半衰期长、与VEGF-A受体亲和性高及抑制新生血管形成等特征[1-2]。VEGF家族主要包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子(placental growth factor,PLGF),是目前公认的促血管生成性细胞因子,其主要作用在于促进血管内皮细胞分裂、增殖及迁移,并增加组织内血管通透性,在生理性与病理性血管形成过程中扮演重要角色[3-4]。阿柏西普作为一种新型的VEGF抑制剂,其与VEGF-A的结合力是同类抗VEGF药物如雷珠单抗、贝伐单抗的数十倍[5]。研究表明,VEGF与眼科视网膜、脉络膜血管疾病,如老年性黄斑变性(age-related macular degeneration,AMD)[6]、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)[7]、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion,RVO)[8]以及早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity,ROP)[9]的发生发展、病理转归密切相关,VEGF可诱导脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)形成,增加血管内皮的通透性,导致渗出、出血及炎症等病理改变,严重威胁患者视功能。而阿柏西普可通过特异性地广泛结合VEGF-A所有亚型和PLGF等VEGF家族及大多数促血管生成细胞因子,抑制VEGF家族与天然VEGFR的结合与激活,进而抑制血管内皮细胞分裂、增殖,降低血管通透性,达到治疗脉络膜、视网膜相关疾病的效果[10]。近年来,由拜耳公司生产的商品名为艾力雅(Eylea,主要成分为阿柏西普)的药物,已在全球100多个国家获准上市,该药适用于DME、AMD、RVO以及病理性近视性脉络膜新生血管(myopic choroid neovascularization,mCNV)等所致的视功能损害。

2　阿柏西普的临床应用

2.1　阿柏西普治疗AMD　AMD是50岁以上人群较常见的一种黄斑退行性疾病,病变主要累及视网膜黄斑区,导致患者中心视力丧失,近年来,AMD患病率不断上升,是老年人主要致盲眼病之一[11-12]。

AMD早期症状不明显，该期黄斑区病变容易被忽视；晚期AMD主要表现为脉络膜下血管萎缩和新生血管形成等特征性病变[13]。目前，VEGF是CNV形成的重要介质的观点已达成共识，因此，抗VEGF药作为新的药物靶点，成为治疗新生血管性AMD（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）的一线治疗药物。2011年，美国食品和药物管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准了由Regeneron公司研发的Eylea（阿柏西普眼内注射溶液）治疗nAMD，该药对VEGFR高度亲和，且玻璃体内注射后半衰期长，因而具有降低成本和减少注射频率的优势[14]。2018年5月，拜耳公司宣布国家药品监督管理局已批准Eylea用于治疗nAMD，为AMD患者提供了更好的治疗选择。

关于阿柏西普治疗AMD的近期疗效评价和预后，目前已有大量的临床试验研究。在阿柏西普治疗有黄斑下活动性CNV的AMD患者的一项Ⅱ期临床试验中表明[15-16]，阿柏西普可减少患者中央视网膜厚度（central retinal thickness，CRT）或病变处视网膜厚度（lesion thickness，LT），进而减轻水肿、改善病变体积，提高最佳矫正视力（best corrected visual acuity，BCVA），且玻璃体内注射阿柏西普安全效能高，药物并发症少。Braimah等[17]通过对贝伐单抗和雷珠单抗治疗nAMD回顾性研究中发现，贝伐单抗和雷珠单抗对nAMD患者治疗敏感性差，对该类敏感性差的患者改用玻璃体内注射阿柏西普，可明显减少药物注射次数，且药物治疗效果较好，安全性能高。Kim等[18]在一项回顾性研究中对比分析了玻璃体内注射阿柏西普与雷珠单抗治疗AMD后短期内患者脉络膜厚度的变化情况，随访至3个月时，阿柏西普治疗组和雷珠单抗治疗组脉络膜厚度分别由治疗前的（277.5±119.1）μm改善至（254.7±114.5）μm和（255.3±103.9）μm改善至（242.9±104.8）μm，表明阿柏西普在改善AMD患者脉络膜厚度方面相比同类抗VEGF药更具优势。同时，康柏西普治疗AMD的Ⅰ期临床研究发现，康柏西普可改善患者BCVA，减少CRT以及CNV的面积，进一步说明阿柏西普和康柏西普治疗AMD可能达到类似的治疗效果[19]。综上所述，阿柏西普作为治疗AMD的一种新型药物，因具有半衰期长、安全、有效的优势，故相对其他抗VEGF药物能维持更长时间的眼内的药物浓度，进而减少注射频次，避免频繁注药所致眼部不适和意外发生，并且减轻了患者经济负担。

2.2　阿柏西普治疗DME　DME是造成糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）患者视力损害的重要原因，严重影响糖尿病患者生活质量。由于血-视网膜屏障功能破坏，视网膜中心血管渗漏、黄斑区积液，导致患者中心视力模糊、视物变形、BCVA降低。DME主要通过激光和抗炎治疗，其局限在于患者视力改善不明显且并发症较多。抗VEGF药物，如雷珠单抗、阿柏西普及康柏西普等的发现，给DME患者带来较好的治疗效果，其主要通过抑制VEGF通路的激活，从而在改善和稳定DME患者视力方面具有里程碑性的意义，进一步成为治疗DME的一线药物[20-21]。

Lukic等[22]在一项回顾性队列研究中纳入92例（102眼）DME患者，接受玻璃体内注射抗VEGF药物制剂阿柏西普，经过为期5个月注射治疗（平均注药频次为6.92次）后，随访1 a结果发现，平均视力由59.7（16.1个字母）改善为69.6（15.2个字母）、平均黄斑中心凹厚度（central macular thickness，CMT）由431 μm降为306 μm，而平均黄斑体积由9.53 mm^3减少为8.43 mm^3，说明玻璃体内注射阿柏西普可显著提高DME患者视力，并改善解剖学结构。Shimizu等[23]回顾性对比分析2014年至2015年间玻璃体内注射阿柏西普治疗40例（46眼）DME患者和玻璃体内注射雷珠单抗治疗36例（49眼）DME患者的BCVA和CMT，结果发现，阿柏西普治疗组患者的BCVA均值明显高于雷珠单抗治疗组，且经玻璃体内注射阿柏西普和雷珠单抗治疗后1个月、3个月、6个月DME患者的CMT均值显著下降；而对玻璃体内注射雷珠单抗治疗后未见好转的AMD患者改为阿柏西普治疗后，发现阿柏西普对雷珠单抗难治性DME患者有一定的治疗效果；说明玻璃体内注射阿柏西普治疗DME对BCVA的改善可能会稳定更久，并且能降低雷珠单抗难治性DME患者的CMT。Ibrahim等[24]通过前瞻性队列研究发现，阿柏西普治疗其他抗VEGF药物疗效欠佳的42例（42眼）DME患者在改为阿柏西普单次给药后，第1个月、2个月、3个月DEM患者的最小分辨角基线对数视力由（0.87±0.23）logMAR分别改善至（0.62±0.29）logMAR、（0.56±0.34）logMAR、（0.46±0.35）logMAR，平均基线黄斑中心凹厚度由（451.57±107.09）μm分别下降至（346.52±79.03）μm、（328.24±81.98）μm、（313.71±85.79）μm，进一步说明玻璃体内注射阿柏西普可暂时改善DME患者视力和视网膜解剖结构。Cai等[25]在临床试验中发现阿柏西普和康柏西普均能安全有效地改善DME患者症状，减轻黄斑水肿，提高视力，但康柏西普目前在临床上的应用相对较少，其治疗效果是否优于阿柏西普尚需进一步证实。阿柏西普具有对VEGF-A亲和力高、可特异性结合PLGF的特征，在眼内的半衰期长，药物持续作用时间长，因此玻璃体内注射阿柏西普对提高DME患者的视力以及减轻黄斑区水肿程度发挥积极作用[26]。目前，阿柏西普已广泛应用于临床治疗DME等类似疾病，虽已取得较好的治疗效果，但对于阿柏西普治疗DME仍然存在随访时间短、远期疗效不确切等不足，需进一步深入研究。而大量研究表明，阿柏西普对DME治疗早

期提高视力、改善眼底结构均有较好效果，值得临床推广应用。

2.3 阿柏西普治疗RVO RVO是老年人视力损害常见的一种视网膜血管疾病，临床表现不一，可表现为突然视力丧失或无症状。RVO的病理生理表现为静脉阻塞视网膜区域因不同程度的缺血、缺氧、渗出，VEGF大量激活释放，进一步增加血管通透性、加速黄斑区水肿和新生血管增殖，造成不同程度病变[27]。因此，玻璃体内注射抗VEGF药物使RVO继发黄斑水肿的治疗发生了突破性的改变，通过抑制VEGF-A，达到缓解并改善黄斑区的症状，目前已被广泛应用于治疗RVO继发的黄斑水肿[28-30]。已有临床研究表明，玻璃体内仅单独注射1次阿柏西普治疗RVO继发的黄斑水肿后，患者的视力便可在短期内提高12～13个字母，且其治疗后视力能维持1 a以上[31]。Lotfy等[32]通过前瞻性随机对照研究发现，将视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion，CRVO)继发黄斑水肿患者通过玻璃体内给药方式随机分为阿柏西普治疗组和贝伐单抗治疗组，发现阿柏西普治疗的39例患者的CMT由475.45 μm显著减少至259.11 μm，BCVA由0.81 logMAR(20/125)显著改善至0.34 logMAR(20/40)，经贝伐单抗治疗的40眼的CMT由460.22 μm显著减少至264.29 μm，BCVA由0.73 logMAR(20/100)显著改善至0.33 logMAR(20/40)，并且阿柏西普治疗组相对于贝伐单抗治疗组，具有给药频次较少、给药间隔时间相对较长、能更好地发挥改善视网膜缺血再灌注的优势。该研究表明，二者虽在治疗CRVO继发黄斑水肿治疗效果上无太大差异，但玻璃体内注射阿柏西普可明显延长给药间隔时间，取得较好治疗效果。Sangroongruangsri等[33]在通过随机对比阿柏西普、贝伐单抗、雷珠单抗治疗RVO继发黄斑水肿的临床试验中，同样也证实了以上观点，阿柏西普在提高视力、减少给药次数等方面较贝伐单抗、雷珠单抗更有优势。有系列研究对阿柏西普和激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion，BRVO)继发黄斑水肿的安全有效性进行Ⅲ期临床对照试验，随访24周发现，相对于激光治疗BRVO继发黄斑水肿，玻璃体内注射阿柏西普治疗能显著提高患者的BCVA、降低CRT，且治疗所致相关并发症发生率较低；随访至52周，结果表明阿柏西普能在眼内较久地发挥治疗作用[17,34-35]。

近年来，随着RVO发病率的增加，治疗上目前虽尚无疗效确切的药物，但阿柏西普治疗该疾病优于同类抗VEGF药治疗，其优势在于明显改善黄斑水肿和结构，且从注药频次相对较少方面考虑，减少了患者就诊次数，增加了患者的满意度和治疗信心，为临床医师提供了相应的诊疗指南。

2.4 阿柏西普治疗ROP ROP是全球范围内儿童致盲的首要疾病，主要发生在早产、低出生体质量、有吸氧史患儿，其特征是视网膜血管增生性病变[36-37]。已有研究表明，ROP早晚期病理改变均不同程度调控VEGF异常表达，进而介导视网膜血管发生增生性病变[38-39]，提示VEGF在ROP病理改变中扮演重要角色。因此，玻璃体内注射抗VEGF药物抑制VEGF的过量表达可能成为治疗ROP的一种有效方法。

Vedantham[40]对玻璃体内注射阿柏西普治疗不同类型ROP进行回顾性研究，结果发现，在接受玻璃体内注射阿柏西普治疗后1周，病变消退程度达100%，其中32.6%患儿仅注射1次后视网膜便完全血管化，且无复发；81.8%的ROPⅠ区血管在治疗后能继续生长，说明阿柏西普治疗ROP在一定程度上具有促进血管生成的作用。Vural等[41]也通过玻璃体内注射阿柏西普治疗Ⅰ型ROP和急性进展性后极部ROP，行荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography，FFA)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography，OCT)观察血管的发育情况和黄斑形态，结果发现，阿柏西普可使视网膜血管和黄斑逐渐发育成熟。另外，Sukgen等[42]比较了阿柏西普和雷珠单抗治疗后极部ROP的预后差异，结果表明，阿柏西普治疗该病的复发率相对较低，且复发的时间也相对较晚。多项研究均表明，阿柏西普可通过抑制VEGF进而恢复视网膜生理性新生血管的形成，干预并改善ROP疾病进展。目前，关于ROP的治疗仍面临着巨大挑战，主要原因在于缺乏相对统一的治疗标准，还需进行大量研究和临床试验，以减少患儿因ROP所致的视力危害，但阿柏西普对ROP治疗后功能和结构以及预后方面均有较好的治疗效果，值得进一步推广。

2.5 阿柏西普治疗眼科其他疾病 阿柏西普对其他大多数眼底血管性疾病也有一定的疗效，如mCNV。病理性mCNV是高度近视人群较常见的一种病变，导致患者视力下降。治疗病理性mCNV传统的方法远期疗效并不满意，而玻璃体内注射VEGF抑制剂能获得良好的治疗效果[43]。在阿柏西普治疗病理性mCNV为期48周的Ⅲ期临床试验中，Ikuno等[44]认为玻璃体内注射阿柏西普能有效改善患者BCVA、降低CRT，达到并较久维持功能和解剖学意义上的作用。在另一项回顾性研究中，Zhou等[45]对康柏西普治疗mCNV患者的疗效以及安全性进行分析评价，研究共纳入160例mCNV患者，在接受康柏西普治疗后，所有眼视力均有明显改善，而且平均CRT也显著降低，随访9个月，继发黄斑劈裂的发生率仅为1.3%，该研究结果表明，玻璃体内注射康柏西普治疗mCNV安全有效。阿柏西普也在不断地应用于息肉状脉络膜血管病(polypoidal choroidal vasculopathy，PCV)、慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy，CSC)、脉络膜炎等眼科疾病的治疗，但在选择治疗的过程中应严格

把握适应证，综合考虑患者的病情以及经济状况等因素。

3　阿柏西普的局限性、优势与应用前景

3.1　阿柏西普的局限性　在临床随访观察中发现，玻璃体内注射阿柏西普治疗眼科相关疾病除了与其他抗 VEGF 药物一样可致患者结膜下出血、眼内感染、眼痛、眼压增高、白内障、玻璃体后脱离甚至视网膜脱离等不良反应外[46-48]，目前针对阿柏西普治疗眼科相关疾病的随访周期较短，研究数量有限，还需大量的临床试验和长期随访进一步评估阿柏西普重复注射或注射剂量增加是否会造成眼部不良事件的发生及视网膜毒性风险的升高，同时应加大样本量比较阿柏西普与其他抗 VEGF 药物在治疗眼科疾病时的药物疗效、安全性和经济性。

3.2　阿柏西普的优势与应用前景　阿柏西普具有如下优势：(1)药物半衰期长，能与大多数 VEGFR 广泛结合且高度亲和，减少注射次数及感染风险；(2)减轻黄斑水肿、缩小水肿面积、维持并改善黄斑结构；(3)显著改善患者的视觉质量；(4)促进和恢复视网膜生理性新生血管的形成。阿柏西普为眼底新生血管生成性病变带来了治疗新方案。就目前的临床应用来看，阿柏西普在治疗眼科疾病方面短期内取得了较好的成绩，可一定程度减轻黄斑水肿、恢复黄斑形态和结构，达到缓解症状并提高视力的目的，提高因器质性眼病视力损害患者的生活质量。

参考文献

[1] AVERY R L, CASTELLARIN A A, STEINLE N C, DHOOT D S, PIERAMICI D J, SEE R, *et al*. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab[J]. *Retina*, 2017, 37(10): 1847-1858.

[2] PAPADOPOULOS Z. Aflibercept: A review of its effect on the treatment of exudative age-related macular degeneration[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2019, 29(4): 368-378.

[3] 何薇，黄棋，余曦，吕红彬. 浅谈在糖尿病性视网膜病变中调节血管内皮生长因子产生的信号通路[J]. 中华眼科医学杂志(电子版)，2018，8(5)：235-240.
HE W, HUANG Q, YU X, LV H B. Exploring the signal pathway regulating vascular endothelial growth factor production in diabetic retinopathy[J]. *Chin J Ophthalmol Med*(*Electron Edit*), 2018, 8(5): 235-240.

[4] STEWART M W. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug[J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(9): 1157-1158.

[5] 雷琦峰，蔡维. 阿柏西普对体外培养的视网膜 Müller 细胞膜离子通道的影响[J]. 国际眼科杂志，2019，19(4)：547-550.
LEI Q F, CAI W. Effects of Aflibercept on ion channel of retinal Müller cell membrane cultured *in vitro*[J]. *Int Eye Sci*, 2019, 19(4): 547-550.

[6] JOANA M, JOAO P C, SARA V P, ARMINDA N, LUIS A P, CANDIDA T T. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies: Current research and future perspectives[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 39: 102-115.

[7] TAPAN B, ANITA K. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 137-148.

[8] CAMPA C, ALIVERNINI G, BOLLETTA E, PARODI M B, PERRI P. Anti-VEGF therapy for retinal vein occlusions[J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17(3): 328-336.

[9] KANDASAMY Y, HARTLEY L, RUDD D, SMITH R. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(1): 21-24.

[10] SARWAR S, CLEARFIELD E, SOLIMAN M K, SADIQ M A, BALDWIN A J, HANOUT M, *et al*. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD011346.

[11] GHEORGHE A, MAHDI L, MUSAT O. Age-related macular degeneration[J]. *Rom J Ophthalmol*, 2015, 59(2): 74-77.

[12] WASEEM M A, SANAA A Y. Recent developments in age-related macular degeneration: a review[J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 1313-1330.

[13] BLACK J R, CLARKlark S J. Age-related macular degeneration: genome-wide association studies to translation[J]. *Genet Med*, 2016, 18(4): 283-289.

[14] BA J, PENG R S, XU D, LI Y H, SHI H, WANG Q, *et al*. Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 28(9): 5397-5405.

[15] DAVID M B, JEFFREY S H, THOMAS C, MATTHEW B, PREMA A, GEORGE Y, *et al*. Primary endpoint results of a phase Ⅱ study of vascular endothelial growth factor trap-eye in wet age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(6): 1089-1097.

[16] 邹洪强，田洪芹，张艳平，李荣欣. 阿柏西普治疗眼底血管性疾病的临床研究新进展[J]. 眼科新进展，2017，37(9)：894-897.
ZOU H Q, TIAN H Q, ZHANG Y P, LI R X. Recent advances in clinical research on aflibercept treating fundus vascular diseases[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(9): 894-897.

[17] BRAIMAH I Z, AGARWAL K, MANSOUR A, CHHABLANI J. One-year outcome of intravitreal ziv-aflibercept therapy for non-responsive neovascular age-related macular degeneration[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(1): 91-96.

[18] KIM J H, LEE T G, CHANG Y S, KIM C G, CHO S W. Short-term choroidal thickness changes in patients treated with either ranibizumab or aflibercept: a comparative study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(12): 1634-1639.

[19] ZHANG J X, LIANG Y, XIE J, LI D, HU Q, LI X S, *et al*. Conbercept for patients with age-related macular degeneration: a systematic review[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18, (1): 142.

[20] CHUNMEI C, HONG L. Clinical observations on the use of new anti-VEGF drug, conbercept, in age-related macular degeneration therapy: a meta-analysis[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 51-62.

[21] SCHMIDT E U, GARCIA A J, BANDELLO F, BERG K, CHAKRAVARTHY U, GERENDAS B S, *et al*. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the european society of retina specialists (EURETINA)[J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237(4): 185-222.

[22] LUKIC M, WILLIAMS G, SHALCHI Z, SIM D, PATEL P J, KEANE P A, *et al*. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema: Moorfields' real-world 12-month visual acuity and anatomical outcomes[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2019, 26: 1120672119833270.

[23] SHIMIZU N, OSHITARI T, TATSUMI T, TAKATSUNA Y, ARAI M, SATO E, *et al*. Comparisons of efficacy of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in eyes with diabetic macular edema[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1747108.

[24] IBRAHIM W S, ELDALY Z H, SALEH M G, RATEB M F, ALDOGHAIMY A H. Switching to Aflibercept in diabetic macular edema after unsatisfactory response to other anti-vascular endothelial growth factor drugs[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2019, 33(2): 122-130.

[25] CAI S W, YANG Q H, LI X R, ZHANG Y. The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3471-3483.

[26] MACDONALD D A, MARTIN J, MUTHUSAMY K K, LUO J K, PYLES E, RAFIQUE A, *et al*. Aflibercept exhibits VEGF binding stoichiometry distinct from bevacizumab and does not support formation of immune-like complexes[J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(3): 389-406.

[27] PIERRU A, GIRMENS J F, HERON E, PAQUES M. Retinal vein occlusions[J]. *J Fr Ophtalmol*, 2017, 40(8): 696-705.

[28] LOLA A, COLIN B. Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflflibercept for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: A UK healthcare perspective[J]. *Adv Ther*, 2016, 33(1): 116-128.
[29] KIDA T. Mystery of retinal vein occlusion: vasoactivity of the vein and possible involvement of endothelin-1[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4816527.
[30] ASHRAF M, SOUKA A A, SINGH R P. Central retinal vein occlusion: modifying current treatment protocols[J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(4): 505-514.
[31] WANG J K, SU P Y, HSU Y R, CHEN Y J, CHEN F T, TSENG Y Y. Comparison of the efficacy of intravitreal aflibercept and Bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion[J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 8421940.
[32] LOTFY A, SOLAIMAN K A M, ABDELRAHMAN A, SAMIR A. Efficacy and frequency of intravitreal aflibercept versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion[J]. *Retina*, 2018, 38(9): 1795-1800.
[33] SANGROONGRUANGSRI S, RATANAPAKORN T, WU O, ANOTHAISINTAWEE T, CHAIKLEDKAEW U. Comparative efficacy of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Expert Rev Clin Phar*, 2018, 11(9): 903-916.
[34] CAMPOCHIARO P A, CLARK W L, BOYER D S, HEIER J S, BROWN D M, VITTI R, *et al*. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(3): 538- 544.
[35] CLARK W L, BOYER D S, HEIER J S, BROWN D M, HALLER J A, VITTI R, *et al*. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT Study[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(2): 330-336.
[36] GILBERT C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control[J]. *Early Hum Dev*, 2008, 84(2): 77-82.
[37] BASHINSKY A L. Retinopathy of prematurity[J]. *N C Med J*, 2017, 78(2): 124-128.
[38] SMITH L E. Pathogenesis of retinopathy of prematurity[J]. *Semin Neonatol*, 2003, 8(6): 469-473.
[39] 李丹, 董宇. 早产儿视网膜病变发病基础及抗 VEGF 药物治疗研究进展[J]. 眼科新进展, 2016, 36(4): 396-400.
LI D, DONG Y. Research progress on foundation and anti-VEGF drug therapy of retinopathy of prematurity[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(4): 396-400.
[40] VEDANTHAM V. Intravitreal aflibercept injection in Indian eyes with retinopathy of prematurity[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(6): 884-888.
[41] VURAL A, PERENTE İ, ONUR Ĭ U, ERIS E, SEYMEN Z, HERGUNSEL G O, *et al*. Efficacy of intravitreal aflibercept monotherapy in retinopathy of prematurity evaluated by periodic fluorescence angiography and optical coherence tomography[J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(10): 2161-2169.
[42] SUKGEN E A, KOCLUK Y. Comparison of clinical outcomes of intravitreal ranibizumab and aflibercept treatment for retinopathy of prematurity[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(1): 49-55.
[43] ZHANG Y, HAN Q, RU Y, BO Q, WEI R H. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: from molecular characterization to update on clinical application[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3413-3421.
[44] IKUNO Y, OHNO-MATSUI K, WONG T Y, KOROBELNIK J, VITTI R, LI T, *et al*. Intravitreal Aflibercept injection in patients with myopic choroidal neovascularization: The MYRROR study[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1220-1227.
[45] ZHOU Y, YANG S, YUAN Y, SONG M, KUANG F, LIU K, *et al*. Progression and new onset of macular retinoschisis in myopic choroidal neovascularization eyes after Conbercept therapy: a post-hoc analysis[J]. *Eye (Lond)*, 2019, [Epub ahead of print].
[46] STEWART M W. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept[J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6: 1175-1186.
[47] SCOTT I U, VANVELDHUISEN P C, IPp M S, BLODI B A, ODEN N L, AWH C C, *et al*. Effect of Bevacizumab *vs* Aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: The SCORE2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(20): 2072-2087.
[48] 徐蓓, 赵志刚, 刘桂英. 治疗黄斑疾病的新型血管内皮生长因子抑制剂阿柏西普[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(6): 617-619.
XU B, ZHAO Z G, LIU G Y. Aflibercept, a new VEGF inhibitors for macular disease[J]. *Chin J New Drug*, 2013, 22(6): 617-619.

Advances in application of Aflibercept for treatment of ocular diseases

ZHANG Guoming[1], TIAN Ya[2]

1. *Shenzhen Eye Hospital, the Second Clinical College of Jinan University Shenzhen Eye Hospital, the School of Optometry & Ophthalmology of Shenzhen University, Shenzhen* 518040, *Guangdong Province, China*
2. *Guizhou Medical University, Guiyang* 550004, *Guizhou Province, China*

【Abstract】 Aflibercept is a humanized recombinant fusion protein that specifically binds to vascular endothelial growth factor-A, B and placental growth factor. It plays an important role in pathological angiogenesis by reducing vascular endothelial permeability and thereby inhibiting neovascularization. In recent years, Aflibercept has been widely used in the treatment of colorectal cancer, ovarian cancer, diabetic macular edema, age-related macular degeneration, retinal vein occlusion and retinopathy of prematurity, and achieved good results. The article has reviewed the pharmacological characteristics of Aflibercept and its current application status and therapeutic advantages in ocular diseases, so as to provide more treatment strategies for subsequent drug research and clinical drug selection.

【Key words】 Aflibercept; vascular endothelial growth factor; ophthalmology