

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

郑翰然¹, 胡艳红², 叶照达²

引用: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. 国际眼科杂志 2023; 23(12):1998-2002

基金项目:福建省中医药科研项目计划(No.2021ZYJC08)

作者单位:¹(350122)中国福建省福州市,福建中医药大学;
²(350003)中国福建省福州市,福建中医药大学附属第二人民医院眼科

作者简介:郑翰然,在读硕士研究生,研究方向:眼科疾病的临床治疗。

通讯作者:胡艳红,毕业于福建中医药大学,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼底病. 12212022@163.com

收稿日期:2023-03-29 修回日期:2023-10-30

摘要

随着人口老龄化程度的加剧,湿性年龄相关性黄斑变性(wARMD)的发病率逐渐上升,新生血管的形成导致黄斑区反复出血,是中老年人失明的主要原因之一。目前临床治疗以玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)为一线治疗方法,但仍有部分患者对抗 VEGF 药物应答不良或无应答,导致临床治疗效果欠佳甚至无效,分析其具体影响因素将有利于指导临床制定方案。本文综述了高龄、疗程、注射次数、新生血管病灶特征、黄斑区结构、眼内房水细胞因子水平及遗传等因素对抗 VEGF 药物治疗应答的影响。此外,周细胞作为一种微血管壁的成分细胞,近年来发现其可影响抗 VEGF 药物治疗的敏感性,本文就周细胞在抗 VEGF 应答不良或不应答中的作用机制及靶向周细胞的解决策略研究现状进行综述。

关键词:湿性年龄相关性黄斑变性(wARMD);脉络膜新生血管;抗血管内皮生长因子(VEGF);周细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.12

Influencing factors of poor response to anti-vascular endothelial growth factor drug therapy for wet age-related macular degeneration and therapeutic strategy of targeting pericytes

Han-Ran Zheng¹, Yan-Hong Hu², Zhao-Da Ye²

Foundation item: Fujian Province Traditional Chinese Medicine Research Project Plan (No.2021ZYJC08)

¹Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian Province, China

Correspondence to: Yan-Hong Hu. Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian Province, China. 12212022@163.com

Received:2023-03-29 Accepted:2023-10-30

Abstract

• With the increasing aging population, the incidence of wet age-related macular degeneration (wARMD) is gradually rising. The formation of neovascularization leads to recurrent hemorrhage in the macular region, which is one of the main causes of blindness in the elderly. Currently, the primary clinical treatment for wARMD is intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs. However, there are still some patients who have poor or no response to anti-VEGF drugs, resulting in suboptimal or ineffective clinical outcomes. Analyzing the specific influencing factors will be beneficial in guiding clinical decision-making. This article reviews the impact of factors such as advanced age, treatment duration, number of injections, characteristics of neovascular lesions, macular structure, intraocular cytokine levels, and genetics on the response to anti-VEGF therapy. In addition, recent studies have found that pericytes, as cellular components of microvascular walls, can influence the sensitivity to anti-VEGF therapy. This review summarizes the current research on the mechanisms of pericytes in poor or non-response to anti-VEGF therapy and discusses targeted strategies focusing on pericytes.

• KEYWORDS: wet age-related macular degeneration (wARMD); choroidal neovascularization; anti-vascular endothelial growth factor (VEGF); pericytes

Citation: Zheng HR, Hu YH, Ye ZD. Influencing factors of poor response to anti-vascular endothelial growth factor drug therapy for wet age-related macular degeneration and therapeutic strategy of targeting pericytes. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(12):1998-2002

0 引言

湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wARMD)是与年龄相关、以黄斑区反复渗出、出血、瘢痕形成为特征,导致中老年人失明的重要黄斑疾病,常发生在45岁以上,并且随着中国人口老龄化的加快,该病发病率有明显的上升趋势。目前,全球 ARMD 的总患病率约为 8.69%,预计到 2040 年,患者数量将增长至 2.88 亿例^[1-2]。

玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是目前 wARMD 的一线治疗方法。但临床发现并非所有 wARMD 患者接受抗 VEGF 药物干预后都能够取得预期疗效, 研究显示有 30% 患者对抗 VEGF 药物应答不良或不应答^[2]。周细胞作为一种微血管壁的成分细胞, 近年来发现其可影响抗 VEGF 药物治疗的敏感性^[3]。因此, 本文就抗 VEGF 药物治疗应答不良或无应答的临床影响因素、周细胞对其影响机制以及解决措施等方面作一综述, 以期临床上治疗 wARMD 方案选择提供参考。

1 wARMD 抗 VEGF 药物治疗应答不良或不应答的影响因素

1.1 年龄 wARMD 患者的高龄状态被认为是抗 VEGF 药物治疗无效的独立风险因素^[4]。与高龄患者比较, 年轻患者在抗 VEGF 药物注射后视力提高更为显著^[5]。经蛋白质组学研究表明与衰老相关的代谢蛋白水平的整体下降、伴侣蛋白和蛋白酶的减少, 可能是年龄影响抗 VEGF 药物治疗疗效的原因^[6]。

1.2 疗程与注射次数 当前抗 VEGF 药物治疗的主要方案如下: 雷珠单抗眼内注射液为 3+PRN 方案, 康柏西普为 3+每 3mo 方案或者 3+PRN 方案, 阿柏西普为 3+每 8wk 方案或者 3+治疗并延长 (treat and extend, T&E) 方案^[2]。关于 wARMD 患者注射次数的最佳上限尚未见报道。有文献报道抗 VEGF 药物治疗的第 1a 平均注射针数为 4.3 ± 0.2 次时, 患者最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 尚可维持在治疗前水平或略有提高, 此后 BCVA 逐渐下降, 甚至低于基线视力^[7]。这说明药物注射次数以及治疗时长是影响抗 VEGF 药物治疗应答效果的因素之一。疗程越长, 注射次数越多, 抗 VEGF 治疗应答越差, 可能与长期抗 VEGF 药物治疗后眼内 VEGF 生理性水平被抑制, 从而引起黄斑区纤维化甚至瘢痕化有关。

1.3 黄斑新生血管病灶对 wARMD 患者抗 VEGF 治疗应答的影响 根据最新的国际 ARMD 命名专家共识, 将脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 更换为黄斑新生血管 (macular neovascularization, MNV)。MNV 是指新生血管长入黄斑区视网膜、视网膜下腔或视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelium, RPE) 下腔, 基于新生血管在视网膜组织中的起源和存在部位不同, MNV 分为 1 型、2 型和 3 型^[2]。相关研究表明, 在 3 次注射抗 VEGF 药物后, 仍有部分总血管长度较高的 MNV 以渗液的形式表现其活性, 这些存在时间较长的 MNV 可表现为视网膜下液 (subretinal fluid, SRF) 和色素上皮脱落 (pigment epithelial detachments, PED) 等更多形态学改变, 可导致其对抗 VEGF 药物应答不良^[8]。另有研究表明, 3 型 MNV 血管表现为视网膜深层毛细血管丛的特化, 3 型 MNV 病变的胶原鞘能够帮助维持结构稳定有关, 导致其对抗 VEGF 药物治疗的应答不良^[9]。总之, 不同特征的 MNV 对抗 VEGF 药物治疗的应答反应存在差异, 临床对 wARMD 患者 MNV 进行评估以及定期复查对于预测抗 VEGF 疗效十分重要, 有利于减少不必要的抗 VEGF 治疗对患者造成的经济负担和心理压力。

1.4 黄斑区结构变化对 wARMD 患者抗 VEGF 治疗应答的影响

1.4.1 视网膜囊样积液 研究发现视网膜囊样积液

(intraretinal cystoid fluid, IRC) 是对抗 VEGF 治疗反应最快的形态学参数, 并且在中断治疗时也最迅速的复发, 被认为是最敏感的形态学参数之一^[10]。Li 等^[11]对 138 例玻璃体腔注射康柏西普的 wARMD 患者随访 12mo, 分析 ETDRS 字母改善的平均变化后发现, 存在 IRC 的患者较平均水平低约 2 个字母, 不存在 IRC 的患者较平均水平高约 2 个字母。

1.4.2 黄斑中心凹下脉络膜厚度 有研究发现, 在典型的 wARMD 患者中, 基线的脉络膜厚度、黄斑拱环与抗 VEGF 药物治疗的反应存在显著相关性, 脉络膜厚度越厚, 治疗后反应越差^[12-14]。这与脉络膜增厚的患者黄斑区脉络膜循环障碍、局部血氧供应增高有关^[15]。

1.4.3 黄斑区玻璃体视网膜交界面结构异常 玻璃体黄斑黏连、玻璃体黄斑牵引、黄斑前膜在 wARMD 患者中的发病率明显高于健康人, 由于这三种异常解剖因素的影响, 局部视网膜缺氧程度加重, 导致炎症因子的释放。分析抗 VEGF 治疗无应答的 wARMD 患者的 OCT 结果发现, 约 27.8%~36.0% 的患者合并玻璃体黄斑黏连或玻璃体黄斑牵引, 约 26%~32% 的患者合并黄斑前膜^[16], 恢复解剖结构正常后, 能够提高抗 VEGF 药物的应答效果。

视网膜囊样积液、黄斑中心凹下脉络膜厚度、黄斑区玻璃体视网膜交界面结构异常等黄斑区结构变化均可能导致抗 VEGF 应答效果不良, 临床上可应用 OCT 等检查手段进行评估, 优化治疗方案。

1.5 房水分子生物标志物对 wARMD 患者抗 VEGF 治疗应答的影响 临床存在 wARMD 患者对抗 VEGF 治疗应答不良或者无应答, 提示了眼内可能存在其他细胞因子与 wARMD 发生发展有关。研究发现与正常应答的 ARMD 相比, 不完全应答组房水内可溶性血管细胞黏附分子-1 (sVCAM-1)、生物活性白细胞介素-12 (IL-12p40)、白细胞介素-6 (IL-6)、纤溶酶原激活物抑制剂 1 型 (PAI-1) 和肝细胞生长因子 (HGF) 的信号明显升高^[17]。可见持续性炎症可能是 wARMD 的持续发展和抗 VEGF 治疗应答不良的原因。

1.6 遗传学因素 抗 VEGF 治疗无应答的遗传因素主要包括 VEGF 相关基因、补体因子 H、年龄相关性黄斑病变易感因子 2、高温必需因子 A 及白介素相关基因等^[18]。相关研究表示基因治疗是一种安全、有效的治疗手段^[19]。临床上对排除其他因素后仍无应答者进行相关遗传学检查, 有利于给予个性化治疗, 减少无效注射针数。

上述各大因素对 wARMD 患者抗 VEGF 药物治疗敏感性均有影响, 在治疗过程中应对患者高龄、疗程长或注射次数多、CNV 病灶特征、黄斑区异常结构、眼内房水 IL-6 等细胞因子水平、遗传等因素多方面评估, 但目前临床上尚缺乏相关积分量表或指南指导临床工作者对 VEGF 药物治疗疗效的预测及评估。

2 周细胞在 wARMD 抗 VEGF 药物治疗应答不良或不应答中的作用

近年来, 研究发现, 周细胞作为一种微血管壁的成分细胞, 可通过直接作用和旁分泌途径与血管内皮细胞相互作用, 对血管重塑和维持视网膜血管完整性至关重要, 且周细胞覆盖的微血管对抗 VEGF 治疗应答不良^[3]。周细胞在脉络膜新生血管周围大量存在, 能够促进 CNV 的形成并且影响后期视网膜纤维化^[20], 这为 wARMD 抵抗抗

VEGF 药物提供了条件。因此,揭示血管外周细胞的功能及其在各种新生血管性疾病中的机制成为研究的焦点之一。

wARMD 患者眼内微环境不仅与正常人存在差异。同时,其在抗 VEGF 药物治疗后,局部微环境也随之发生改变^[3]。在 wARMD 中,CNV 形成过程中伴随着干细胞因子(stem cell factor, SCF)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、基质衍生因子-1 α (stromal-derived factor-1 α , SDF-1 α)、成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)、胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor, IGF-1)等血管内皮相关因子增加^[21-25],这些因子能够与血管内皮细胞上相关受体结合,进一步促进血小板衍生生长因子-BB(platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB)、PDGF-DD、人肝素结合性表皮生长因子(human heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF)和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)等关键生长因子分泌^[26-27],这些因子分别作用于周细胞上相关受体,招募周细胞,促进周细胞增殖和存活,包绕于血管内皮细胞形成的小管结构外表面。其中,PDGF-BB/PDGF 受体系统对于维持血管的完整性和稳定性重要作用,也是学者们研究较多的通路^[28]。血管内皮细胞分泌和活性 CNV 被认为是 ARMD 患者 PDGF-BB 水平升高的可能来源,CNV 的发生发展可诱导低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)级联,HIF-1 级联不仅可诱导视网膜局部的炎症及缺氧,还可导致 PDGF 和 VEGF-B 表达上调,VEGF/PDGF 相互作用促进 CNV 抵抗 VEGF 抑制剂^[29]。周细胞覆盖于血管内皮细胞形成的血管后,两者间的相互串扰作用增强。如在抗 VEGF 治疗应答不良的 wARMD 患者眼内血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)水平增高^[30]。另外,有研究表明周细胞可以增强 Ang-2 表达^[31]。因此,周细胞增强的 Ang-2 可结合血管内皮细胞上的 Tie-2,该过程诱导了血管内皮细胞中的促生存信号,导致血管通透性增加,血管渗漏加重,甚至导致病理性新生血管的增加^[31],进而影响抗 VEGF 药物治疗应答效果。血管内皮细胞与周细胞间的生物信息相互通讯,进一步促进细胞外基质、平滑肌细胞包绕于小管外形成成熟的血管(图1)。简而言之,wARMD 患者的眼内局部微环境改变促使血管内皮细胞分泌相关因子招募周细胞并覆盖于内皮细胞表面,二者间形成串扰,并促使后续的周细

胞-肌成纤维细胞转化发生,影响抗 VEGF 药物治疗的敏感性^[3]。

3 靶向周细胞的 wARMD 抗 VEGF 药物治疗应答不良或不应答解决策略

新生血管外周细胞的覆盖促进血管成熟或者以及周细胞-肌成纤维细胞转化诱导视网膜纤维化均可影响 wARMD 的 MNV 对抗 VEGF 药物的敏感性。因此,降低周细胞的覆盖或者抑制周细胞-肌成纤维细胞转化过程是目前提高 wARMD 患者抗 VEGF 治疗敏感性的主要策略。

3.1 降低周细胞覆盖率

3.1.1 通过抑制 PDGF 信号通路降低周细胞覆盖率

血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)受体信号通路是周细胞募集过程中的重要部分,参与了生理性及病理性新生血管的生成过程,可通过调控周细胞影响抗 VEGF 药物治疗应答效果^[32]。E10030 是一种 DNA 诱导剂,作为 PDGF 抑制剂,可选择性地与表达在周细胞上的受体相结合,从而对 PDGF 机制通路产生抑制作用。在一项长达 24wk 的临床 II b 期实验中,研究者们发现 PDGF 和 VEGF 的双重作用在剥离周细胞后诱发了新生血管的消退,他们认为,PDGF 抑制剂抑制了非血管成分(肌成纤维细胞和炎症、RPE 和胶质细胞等),从而协助、加强了 VEGF 抑制剂的治疗效果^[33]。阿西替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,主要针对 VEGF 受体 1-3 和 PDGF 受体^[34]。一项体外实验结果显示,阿西替尼能够显著减少周细胞招募,在安全用药剂量下,周细胞增殖的抑制程度依赖于阿西替尼的剂量,能在体内增加新生血管对抗 VEGF 药物的敏感性,并诱导血管消退;并且阿西替尼与多种眼内细胞具有良好的生物相容性,安全系数较高^[31]。上述研究者进行后续研究时发现,虽然阿西替尼联合治疗有调节血管生成的优势,但其导致的基底膜周细胞剥离增多却有可能导致瘢痕物质的沉积,增加病灶纤维化的风险^[35]。因此,仍需更多的实验阐明寻找降低纤维化风险的解决方案。

抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)药物是由抗体通过连接子结合细胞毒性药物组成,药物结合靶点后,内吞入细胞,通常在溶酶体释放细胞毒药物,进行细胞杀伤作用,并且能够减少非靶点介导的毒性作用,增加药物利用率^[36]。在一项研究^[31]中,研究者发现可替

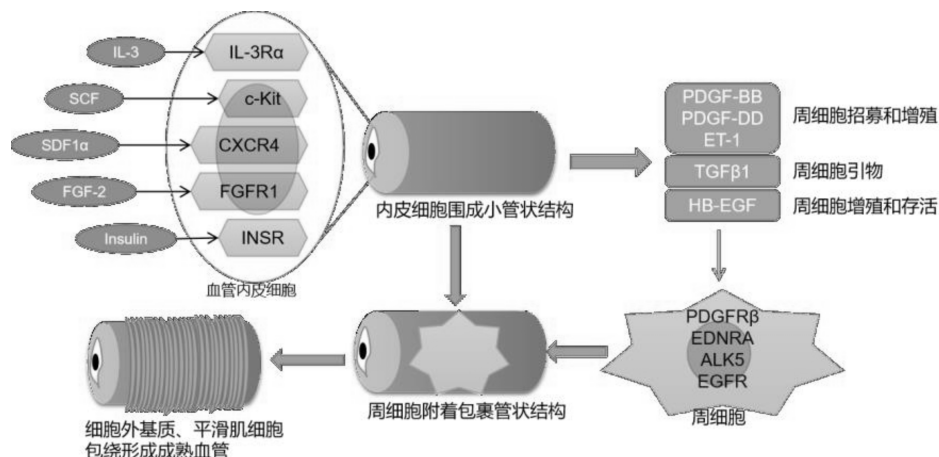


图1 抗 VEGF 治疗应答不良的血管形成过程。

宁-多卡霉素的 ADCs 对小鼠模型中血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR β) 高表达的周细胞具有特异性消融的作用,可有效抑制 CNV 形成,促进视网膜血管重建,改善新生血管的情况;而且由于正常视网膜血管和新生血管之间 PDGFR β 的表达水平有明显差异,ADCs 的毒性被限制,对正常视网膜血管的毒性小,在适宜治疗剂量下,未诱发视网膜的形态或功能异常,也没有引起全身毒性;但剂量过高时,有可能诱发血-视网膜屏障渗漏。

3.1.2 通过抑制 mTOR 通路途径降低周细胞覆盖率 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其信号通路是细胞生长和增殖的主要调节器^[37]。有研究者在对体外 wARM D 模型的实验中发现, mTOR 雷帕霉素能够成功地抑制内皮细胞的形成,与抗 VEGF 药物相当,能够调节 CNV 血管生成中的视网膜周细胞的生长,剂量依赖性的减少周细胞的增殖与迁移,同时干扰了周细胞对内皮血管的稳定作用,甚至能使部分周细胞覆盖的血管萎缩^[38]。

3.2 减少周细胞-肌成纤维细胞转化 在一项研究中发现,磷酸化信号转导分子 2/3 (phosphorylated Smad2/3, Smad2/3) 可与 mTOR 途径协同诱导脉络膜周细胞增殖以及周细胞-肌成纤维细胞转化 (pericyte-myofibroblast transition, PMT) 的发生^[39],联合抑制 Smad2/3 和 mTOR 信号通路能够靶向作用于周细胞,发挥显著的抗纤维化作用以改善抗 VEGF 治疗应答效果不良的现象^[39-40]。在激光诱导 MNV 小鼠模型中发现,蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 途径可调节脉络膜上部分周细胞中 mTOR 活性,玻璃体内注射 Akt 抑制剂 MK2206 联合 mTOR 抑制剂雷帕霉素能够安全有效地抑制 MNV 及纤维化,并且早期多次给药的疗效更佳,但其具体机制尚不明确^[39]。

3.3 针对周细胞的基因治疗 如前所述,基因与 wARM D 抗 VEGF 治疗应答不良有关,因此,基因治疗靶向视网膜细胞,从而纠正细胞功能障碍,是值得关注的方法。有研究者筛选出了 pACG2-Peri-A~G 这 7 个能够转导视网膜周细胞的推定突变体,通过动物实验,确定了这些突变点可能在限制硫酸肝素蛋白聚糖结合、逃避小鼠 A20 单克隆抗体的中和、调节抗原性和逃避泛素化方面发挥关键作用,最终提高视网膜周细胞的转导效率^[41]。虽然目前针对周细胞的基因治疗研究较少,但其却为抗 VEGF 治疗应答不良或无应答的研究提供了新的思路。

3.4 通过低能量立体定向放射抑制周细胞作用 低能量立体定向放射是通过低剂量的 X 线照射 ARM D 患者的黄斑区,能够减少炎症反应、抑制成纤维细胞。体外模拟实验表明,该方法可以在不诱发周细胞死亡的前提下,降低细胞活力并抑制增殖,从而对病理性新生血管起抑制作用^[42]。但由于 X 线照射对结构有一定的损伤,该疗法有可能影响视网膜微血管的功能及稳定性,甚至有可能导致病灶周围健康组织被破坏,故对于低能量立体定向放射治疗仍需不断研究、改善,密切监测可能造成的不良后果。

4 小结与展望

抗 VEGF 药物治疗为大多数 wARM D 患者带来了希望,是目前临床主要治疗手段。但对于抗 VEGF 药物治疗应答不良或无应答的患者,眼科医师应当结合患者的情况,对患者抗 VEGF 药物治疗应答效果进行预测,实施个

性化治疗方案,降低患者的经济损失。同时,应积极对抗 VEGF 药物治疗应答不良或不应答机制进行更深入探讨,并重视新药研发以及新治疗策略的研究,中医药作为我国瑰宝,已有研究发现中药单体能够通过调控周细胞-内皮细胞相关 PDGF 受体、VEGF 受体等信号通路而抑制肾组织周细胞-肌成纤维细胞转分化^[43-44],这些中药单体是否能够作为抗 VEGF 药物治疗应答不良或不应答的 wARM D 患者的候选药物,需要进一步的实验研究证实。因此,还需要积极寻找中医药治疗方法和更多的研究探讨其潜在的机制,为 wARM D 患者提供更好的帮助。

参考文献

- 1 Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern[®]. *Ophthalmology* 2020; 127(1):1-65
- 2 中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南(2023年). *中华眼科杂志* 2023;59(5):347-366
- 3 陈霞,许迅. 抗血管内皮生长因子药物治疗无应答的原因与应对措施. *中华眼底病杂志* 2016;32(4):444-448
- 4 付燕,张月玲,王丽英,等. 湿性年龄相关性黄斑变性患者抗 VEGF 治疗无效的因素分析和视功能预后. *眼科新进展* 2021;41(3):254-258
- 5 Lanzetta P, Cruess AF, Cohen SY, et al. Predictors of visual outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy: post hoc analysis of the VIEW studies. *Acta Ophthalmol* 2018;96(8):e911-e918
- 6 Karunadharma PP, Kapphahn RJ, Stahl MR, et al. Dissecting regulators of aging and age-related macular degeneration in the retinal pigment epithelium. *Oxidative Med Cell Longev* 2022;2022:1-19
- 7 许晶晶,王佳宁,卢颖毅,等. 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性的 5 年回顾性研究. *眼科学报* 2022;37(7):537-543
- 8 Faatz H, Rothaus K, Ziegler M, et al. The architecture of macular neovascularizations predicts treatment responses to anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Diagnostics* 2022;12(11):2807
- 9 Berlin A, Cabral D, Chen L, et al. Histology of type 3 macular neovascularization and microvascular anomalies in treated age-related macular degeneration. *Ophthalmol Sci* 2023;3(3):100280
- 10 Simader C, Ritter M, Bolz M, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(6):1237-1245
- 11 Li X, Luo HM, Zuo C, et al. Conbercept in patients with treatment-naive neovascular age-related macular degeneration in real-life setting in China. *Retina* 2019;39(7):1353-1360
- 12 Song YY, Jun JH, Kim JT, et al. Characteristics of age-related macular degeneration showing a poor response to three loading doses of anti-vascular endothelial growth factor. *Retina* 2023;43(1):8-15
- 13 朱玉婕,陈茜,魏伟. 脉络膜厚度与年龄相关性黄斑变性发病关系的研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(11):1804-1808
- 14 汪亮,吴文生,周丽,等. OCTA 在湿性年龄相关性黄斑变性疗效评估中的应用. *国际眼科杂志* 2020;20(6):1071-1074
- 15 金益,卢珊珊,陈杨,等. 玻璃体腔注射抗 VEGF 对 ARM D 脉络膜厚度和睫状后动脉血流影响. *国际眼科杂志* 2018;18(12):2244-2247
- 16 张美霞. 关注湿性年龄相关性黄斑变性抗血管内皮生长因子治疗中的无应答病例. *中华眼科杂志* 2014(6):406-410
- 17 Mantel I, Borgo A, Guidotti J, et al. Molecular biomarkers of

neovascular age-related macular degeneration with incomplete response to anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Front Pharmacol* 2020;11:594087

18 许淑霞, 黄世威, 苏冠方. 抗血管内皮生长因子治疗无应答的遗传学因素研究现状. *中华眼科杂志* 2018;54(11):873-878

19 王亚欣, 柯晓云, 陈艳霞, 等. 新生血管性年龄相关性黄斑变性治疗进展. *国际眼科杂志* 2021;21(10):1732-1735

20 Luo XT, Yang SQ, Liang J, et al. Choroidal pericytes promote subretinal fibrosis after experimental photocoagulation. *Dis Models Mech* 2018;11(4):dmm032060

21 Kim KL, Seo S, Kim JT, et al. SCF (stem cell factor) and cKIT modulate pathological ocular neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(10):2120-2131

22 Lavalette S, Raoul W, Houssier M, et al. Interleukin-1 β inhibition prevents choroidal neovascularization and does not exacerbate photoreceptor degeneration. *Am J Pathol* 2011;178(5):2416-2423

23 Hamed S, Egozi D, Dawood H, et al. The chemokine stromal cell-derived factor-1 α promotes endothelial progenitor cell-mediated neovascularization of human transplanted fat tissue in diabetic immunocompromised mice. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132 (2): 239e-250e

24 Yang P, Neal SE, Buehne KL, et al. Complement-mediated release of fibroblast growth factor 2 from human RPE cells. *Exp Eye Res* 2021; 204:108471

25 Usui-Ouchi A, Eade K, Giles S, et al. Deletion of Tgf β signal in activated microglia prolongs hypoxia-induced retinal neovascularization enhancing Igf1 expression and retinal leukostasis. *Glia* 2022; 70 (9): 1762-1776

26 Bowers SLK, Kemp SS, Aguera KN, et al. Defining an upstream VEGF (vascular endothelial growth factor) priming signature for downstream factor-induced endothelial cell-pericyte tube network coassembly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(12):2891-2909

27 Stratman AN, Schwandt AE, Malotte KM, et al. Endothelial-derived PDGF-BB and HB-EGF coordinately regulate pericyte recruitment during vasculogenic tube assembly and stabilization. *Blood* 2010; 116 (22):4720-4730

28 Liu Y, Noda K, Murata M, et al. Blockade of platelet-derived growth factor signaling inhibits choroidal neovascularization and subretinal fibrosis in mice. *J Clin Med* 2020;9(7):2242

29 Nakazawa Y, Kawano S, Matsui J, et al. Multitargeting strategy using lenvatinib and golvatinib: maximizing anti-angiogenesis activity in a preclinical cancer model. *Cancer Sci* 2015;106(2):201-207

30 Wolf AT, Harris A, Oddone F, et al. Disease progression pathways of wet AMD: opportunities for new target discovery. *Expert Opin Ther Targets* 2022;26(1):5-12

31 Siedlecki J, Wertheimer C, Wolf A, et al. Combined VEGF and

PDGF inhibition for neovascular AMD: anti-angiogenic properties of axitinib on human endothelial cells and pericytes *in vitro*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(5):963-972

32 Lee SJ, Kim S, Jo DH, et al. Specific ablation of PDGFR β -overexpressing pericytes with antibody-drug conjugate potently inhibits pathologic ocular neovascularization in mouse models. *Commun Med* 2021;1:58

33 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. *Ophthalmology* 2017; 124 (2):224-234

34 Giddabasappa A, Lalwani K, Norberg R, et al. Axitinib inhibits retinal and choroidal neovascularization in *in vitro* and *in vivo* models. *Exp Eye Res* 2016;145:373-379

35 Siedlecki J, Asani B, Wertheimer C, et al. Combined VEGF/PDGF inhibition using axitinib induces α SMA expression and a pro-fibrotic phenotype in human pericytes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(6):1141-1149

36 Dahlgren D, Lennernäs H. Antibody-drug conjugates and targeted treatment strategies for hepatocellular carcinoma: a drug-delivery perspective. *Molecules* 2020;25(12):2861

37 Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020;21(4):183-203

38 Asani B, Siedlecki J, Wertheimer C, et al. Anti-angiogenic properties of rapamycin on human retinal pericytes in an *in vitro* model of neovascular AMD via inhibition of the mTOR pathway. *BMC Ophthalmol* 2022;22(1):1-9

39 Zhao ZZ, Zhang YM, Zhang CY, et al. TGF- β promotes pericyte-myofibroblast transition in subretinal fibrosis through the Smad2/3 and Akt/mTOR pathways. *Exp Mol Med* 2022;54(5):673-684

40 Jang HY, Kim SJ, Park KS, et al. Klotho prevents transforming growth factor- β 2-induced senescent-like morphological changes in the retinal pigment epithelium. *Cell Death Dis* 2023;14:334

41 Patel DD, Marsic D, Periasamy R, et al. Identification of Novel Retinal Pericyte-Targeting rAAV Vectors Through Directed Evolution. *Transl Vis Sci Technol* 2022;11(8):28

42 Vounotrypidis E, Hillenmayer A, Wertheimer CM, et al. *In vitro* evaluation of simulated stereotactic radiotherapy for wet age-related macular degeneration on three different cell lines. *Sci Rep* 2021; 11 (1):8068

43 王美子, 王玉, 万毅刚, 等. 黄蜀葵花总黄酮抑制糖尿病肾脏疾病大鼠肾组织周细胞-肌成纤维细胞转分化的作用和机制. *中华中医药杂志* 2022;37(5):2856-2861

44 刘莹露, 石格, 曹东维, 等. 肾脏周细胞-肌成纤维细胞转分化的病理机制及中药的干预作用. *中国中药杂志* 2018; 43 (21): 4192-4197