·综 述·

糖尿病性黄斑水肿抗-VEGF治疗及其缓释策略的研究进展

周玮平，吴宇霏，陆勤康

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.038
【中图分类号】 R774.5 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)06-0829-05

糖尿病是一种以长期高血糖为特征的慢性代谢性疾病。全球20～79岁人群的糖尿病患病率约为10.5%，到2045年将增加到12.2%。糖尿病视网膜病变（DR）是糖尿病的常见并发症之一，是劳动年龄成人视力损害和失明的主要原因[1]。糖尿病性黄斑水肿（DME）是糖尿病患者视力恶化最常见的原因，其特征是液体在视网膜中心凹聚集。黄斑水肿可以出现在任何阶段和任何类型的DR中。在过去，视网膜激光光凝术一直是DME患者的标准治疗方法[2]。近年来，玻璃体内注射抗血管内皮生长因子（抗-VEGF）药物被认为是治疗DME最有效的方法，是临床上的一线治疗方法[3-4]。但抗-VEGF药物需要定期多次注射才能达到药物在眼内的有效浓度。反复眼内注射给患者造成了沉重的经济和精神负担，随着注射次数的增加，患者发生眼部和全身疾病的风险也急剧增加。此外，部分患者对抗-VEGF药物治疗不敏感，长期反复治疗后出现光感受器变性。因此，有研究尝试将抗-VEGF药物封装在缓释材料中，以减少玻璃体内的注射次数，延长单次注射药物的作用时间，最终达到持续释放和可观的治疗效果。近年来，关于抗-VEGF药物缓释策略的研究不断涌现，本文综述了DME新的药物治疗方法和进展中的抗-VEGF药物缓释策略。

1 目前的治疗方案

临床前和临床研究均证实VEGF在DME和增殖性DR的发生发展中充当重要的角色。因此，抗-VEGF药物被开发用于治疗眼部疾病，大规模的临床试验表明它们对DME有积极作用。目前应用于临床的抗-VEGF药物有六种，这些药物的分子特点及一般特性见表1[5-8]。

1.1 雷珠单抗 雷珠单抗是人源化抗-VEGF单克隆抗体的片段抗原结合（Fab），能结合并抑制VEGF-A的所有异构体。而VEGF-A在新生血管形成和血管渗漏中发挥重要作用。在一项为期12个月的多中心、双盲RESTORE研究中，与激光治疗组相比，雷珠单抗组最佳矫正视力（BCVA）提升十分明显。在平均视网膜中央厚度（CRT）方面，在雷珠单抗组及雷珠单抗+激光组与单纯激光治疗组的对比中也表现出显著差异[9]。此外，在持续24个月的构造相似，三期多中心、双盲、假注射随机对照的RIDE和RISE中，在第24个月时，雷珠单抗组能阅读至少15个ETDRS字母的比例明显高于单纯激光组[10]。DRCR.net实验方案两年随访结果显示，在双眼视力和视野方面雷珠单抗组优于激光组，且两组不良事件发生率无显著差异[11]。

1.2 阿柏西普 阿柏西普是一种重组融合蛋白，由人VEGF受体1和2的胞外结构域与人IgG1的Fc部分融合而成，其特点是与VEGF-A具有高度的结合亲和力[12]。阿柏西普还与VEGF-B和胎盘生长因子结合，而这两者有助于血管通透性和视网膜新生血管形成。在一项持续100周的VIVID和VISTA也表明，玻璃体腔内注射阿柏西普（2q4和2q8）对BCVA的改善明显优于单纯激光治疗[3]。两项T方案试验的两年结果发现，在基线较低的眼中（VA 20/50至20/320），与贝伐珠单抗和雷珠单抗相比，阿

基金项目： 宁波市2025重大科技项目（2021Z054）；宁波市眼科临床医学研究中心（2022L003）；宁波市省市共建重点学科（2016-S05）；宁波市视网膜视神经疾病医学研究重点实验室
作者单位： 315040 宁波，宁波大学附属人民医院
通信作者： 陆勤康，Email：luqinkang@163.com

Modern Practical Medicine, June 2024, Vol. 36, No. 6

表 1　抗-VEGF 药物的分子特点及一般特性

药物名称	雷珠单抗	阿柏西普	贝伐珠单抗	康柏西普	布西珠单抗	法瑞西单抗
分子形式	Fab 片段	VEGFR1/2-Fc 融合蛋白	全抗体（IgG1）	VEGFR1/2-Fc 融合蛋白	单链可变片段	抗 -VEGF/抗 Ang-2 人源化双特异性单克隆抗体
分子量	～ 48×10³	97 ～ 115×10³	～ 149×10³	143×10³	26×10³	150×10³
结合分子	VEGF-A	VEGF-A、VEGF-B、PlGF-1、PlGF-2	VEGF-A	VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、PlGF 所有亚型	VEGF-A	VEGF-A、Ang-2
临床剂量	0.50 mg	2.0 mg	1.25 mg	2.0 mg	6.0 mg	6.0 mg
每次注射的相对分子数	0.5 ～ 0.6	1.0	0.4 ～ 0.5	1.0	11.2 ～ 13.3	1.15

注：VEGF 为血管内皮生长因子，Fab 为片段抗原结合，VEGFR 为血管内皮生长因子受体，Fc 为片段结晶，IgG 为免疫球蛋白 G，Ang-2 为血管生成素-2，PlGF 为胎盘生长因子

柏西普表现出更佳的 2 年视力改善，但在 1 年后，阿柏西普对比兰尼单抗的优势减弱[13]。

1.3　贝伐珠单抗　贝伐珠单抗是一种人源化单克隆抗体，分子量为 148 kDa，具有抗-VEGF 活性。作为一种纯抗-VEGF 抗体，其主要作用是阻断新生血管生成和 VEGF 诱导的血管通透性。此外，贝伐珠单抗与 HIF-1α相互作用，降低其对 VEGF 产生的刺激作用。玻璃体内注射贝伐珠单抗极大地改变了以 VEGF 为病因的眼病的治疗前景 [14]。在 DRCRT 方案研究中，贝伐珠单抗组患者第一年的平均视力提高了 13.1 个字母，在第二年年底提高了 10.0 个字母。获得 15 个字母或以上的患者在第一年末为 29%，在第二年末为 35%。平均 CRT 在 1 年内下降 101 μm，在 2 年内下降 286 μm[13]。

1.4　康柏西普　康柏西普是一种重组融合蛋白，与阿柏西普相似，可与 VEGF-A、VEGF-B 和 PlGF 的所有亚型结合。Sailing 试验是一项 12 个月多中心、随机、双盲、平行对照的Ⅲ期临床试验。该研究旨在评价康伯西特治疗 DME 患者的安全性和有效性，结果显示康柏西普组视力和相应解剖改善与 CRT 减少有关[15]。

1.5　布西珠单抗　布西珠单抗是一种单链抗体片段。较小的分子量和无结晶碎片让布西珠单抗比全抗体拥有更好的生物利用度，更佳的组织渗透性和更持久的效果。6 mg 的布西珠单抗产生的摩尔剂量约为阿柏西普（2 mg）的 11 倍和雷珠单抗（0.5 mg）的 22 倍。KITE 和 KESTREL 是持续 2 年的随机、双盲、多中心、主动对照研究。主要目的是评估布西珠单抗（6 mg 和 3 mg）与阿柏西普（2 mg）治疗初诊 DME 患者的有效性和安全性。两项研究都表明，布西珠单抗（6 mg）并不劣于阿柏西普（2 mg）。在解剖方面，布西珠单抗在干燥视网膜内和视网膜下液体方面都有优势。在 52 周时，更多的布西珠组患者达到了 CRT≤280 μm 的预定终点。在安全性方面，两者在严重不良事件方面没有差异[16-17]。

1.6　法瑞西单抗　法瑞西单抗是一种双特异性抗体，同时阻断 Ang-2 和 VEGF-A。在一般情况下，DME 是一种多因素疾病，其中包括炎症反应和血管重构。阻断 Ang-2 可以稳定血管结构，抑制周细胞的持续流失，减少炎症反应，从而提高药物的疗效和耐受性。Boulevard 试验是一项前瞻性、随机、双盲、多中心、Ⅱ期研究，其主要目的是比较法瑞西单抗与雷珠单抗在治疗 DME 患者中的有效性和安全性。在第 24 周，初治 DME 患者的 BCVA 比雷珠单抗提升更明显[18]。

玻璃体内抗-VEGF 治疗是 DME 的一线治疗选择。各项临床研究均表明，抗-VEGF 治疗与激光治疗相比，DME 患者在提高 BCVA 和改善解剖学结构方面具有显著优势。尽管抗-VEGF 治疗 DME 取得了可观的成效，但长期、反复注射不仅会增加眼部不良反应的风险，也给患者带来一定的经济和心理负担。

2　新的治疗方法

2.1　KSI-301　KSI-301 是一种 950 kDa 的新型实验性玻璃体内抗-VEGF 药物，其生物聚合物为 800 kDa。它的设计优化了其大小和摩尔质量，以增加其稳定性、生物相容性和效力。KSI-301 阻断 VEGF-A 的所有异构体，并作为玻璃体内注射使用。它已被证明可高亲和力结合 VEGF-A，高于其同源受体 VEGFR1 和 VEGFR2，并在视网膜和脉络膜中具有很高的生物利用度 [19]。在兔模型中，半衰期在视网膜中为 10.5 d，在脉络膜中为 12.5 d。KSI-301 的临床结果（1a 期和 1b 期）在三种视网膜疾病（AMD、DME 和 RVO）中表现出良好的安全性和有效性[20]。

2.2　Ziv-Aflibercept　Ziv-Aflibercept 含有与阿柏西

普相同的治疗分子，但有更高的渗透压[21]。有研究已经证明玻璃体内注射 Ziv-Aflibercept 无论是短期还是长期治疗都是安全有效的。Ziv-Aflibercept 因为与其他抗 VEGF 药物一样有效，并且具有很高的成本效益，已经在许多国家及地区使用。

作为新兴的抗-VEGF 药物，两者在生物利用度和分子结构上似乎都表现出一定的优势，但需要更大规模的长期随访试验来评估其安全性、持久性和有效性。

3 抗-VEGF 药物缓释策略

3.1 PDS PDS 是一种永久性的、可再填充的植入物，通过一个小切口插入巩膜。植入物中心的自封闭隔膜可以补充药物，从而确保 PDS 不需要从眼睛中取出。雷珠单抗通过被动扩散从植入库向下移动浓度梯度，经过多孔金属释放控制元件持续释放到玻璃体中，以控制释放速率。当雷珠单抗在 PDS 植入物中的初始浓度为 100 mg/ml 时，可达到玻璃体腔内的有效药物浓度，且至少持续 6 个月[22]。

在一项 2 期临床试验中，提示 PDS 在保持视力的同时，有可能减轻 AMD 的治疗负担[22-23]。一项 3 期非劣效性和等效性试验表明，在 36 周内，PDS 组 BCVA 的平均变化为+0.2 字母，而每月服用兰尼单抗组为+0.5 字母。98.4%的患者在最初的 24 周间隔内没有接受补充治疗。此外，PDS 种植体在种植后 1 个月内不良反应发生率较低[24]。

3.2 GB-102 GB-102 是针对 VEGF-A 和 PDGF 的酪氨酸酶抑制剂舒尼替尼的可注射制剂。它能在玻璃体下部形成一个贮存库，然后逐渐释放药物，并随着时间的推移进行生物降解。研究表明，单次注射 GB-102 可在 6 个月后使 AMD 患者获得视觉提升。在 1/2a 期临床研究中，68%的患者在 6 个月时单次注射 GB-102，其 CST 较治疗前明显降低。此外，动物实验表明，玻璃体内单次注射后，GB-102 对 VEGF 和 PDGF 的抑制作用可持续半年[25]。

3.3 聚乳酸（PLGA） PLGA 是聚乳酸（PLA）和聚乙醇酸（PGA）的共聚物，其完全可生物降解、自组装纳米微球及高度可塑性的理化性质使 PLGA 成为抗 VEGF 药物眼内缓释装置的极佳候选材料。多孔微粒纳米粒子（NPinPMP）是一种装载贝伐珠单抗的 PLGA 缓释装置。在体外，贝伐珠单抗从 NPinPMP 持续释放 4 个月，保持其单体形式、构象和活性。此外，大鼠玻璃体内注射贝伐珠单抗后，玻璃体内贝伐珠单抗浓度在第 2 周恢复到基线水平，而装载贝伐珠单抗的 NPinPMP 可持续释放 2 个月[26]。Albumin-ated-PLGA-NPs 是另一种装载贝伐珠单抗的缓释装置，能持续释放贝伐珠单抗约 2 个月，并使其在兔玻璃体内的浓度保持在 500 ng/ml 以上，而这是完全阻断 VEGF 诱导血管生成至少 8 周的最低有效浓度[27]。在碱烧伤诱导的角膜新生血管模型和氧诱导的视网膜病变模型中，证明装载贝伐珠单抗的 PLGA 改善了角膜和视网膜新生血管的抗血管生成能力。

3.4 基于水凝胶的缓释系统 水凝胶是由具有高保水能力的亲水聚合物链组成的三维网络，其性质可由单体和交联剂改变，目前已成功应用于软性隐形眼镜（SCLs）、人工晶体和人工泪液，水凝胶作为缓释载体运送抗-VEGF 药物的使用也迅速增加[28-29]。水凝胶作为一种缓释药物系统，可以有效减少眼内注射次数，从而有助于降低侵入性手术引起眼内炎、视网膜脱离和晶状体损伤的风险。其多孔结构保证了可以存储比自由形式更高剂量的药物。研究人员设计出 PolyActive 水凝胶共聚物微粒作为抗-VEGF 载体，并将两种不同的抗-VEGF 结构域抗体（dAb）连接到人类 IgG1 Fc 区域作为二聚体抗-VEGF 分子。体外实验表明，该载体可维持 12 个月以上的缓释活性。体内实验表明，单次玻璃体内注射后，该载体可在 CNV 模型中发挥长达 6 个月的保护作用[30]。另一研究将乙烯基砜功能化透明质酸（HA-vs）和硫代葡聚糖（Dex-SH）进行无催化剂的化学交联，形成的原位水凝胶与贝伐珠单抗一起混合注射到兔玻璃体内。结果显示，该混合物能连续释放贝伐珠单抗并维持其浓度达 6 个月[31]。

3.5 壳聚糖 壳聚糖是一种具有亲水性、生物相容性、生物降解性和黏附性的天然阳离子聚合物。结膜下注射和结膜下给药方式正成为潜在的眼组织治疗方法。以纳米技术为基础制备的贝伐珠单抗壳聚糖包裹 PLGA 纳米粒子（NPs）使贝伐珠单抗通过巩膜的渗透性更好，在巩膜表面的停留时间更长，从而提高药物的停留时间和渗透性。壳聚糖聚电解质复合物（PEC）能持续释放抗-VEGF 抗体，在体外实验

中抑制 VEGF 诱导的内皮细胞增殖和血管生成[32]。

3.6 光响应纳米颗粒 可注射植入物(ISFI)是一种光敏液体，能以微创的方式注入玻璃体。通过光照射角膜，迅速改变其物理性质，形成透明凝胶，实现药物缓释，提高药物的生物利用度。在玻璃体腔中，光敏抗-VEGF 纳米颗粒可以稳定保留被包裹的血管生成抑制剂，且在远紫外光(UV)下触发药物释放长达 30 周。动物实验也证实，它可以抑制大鼠 CNV 的形成，时间长达 10 周[33]。

3.7 脂质体 脂质体是由脂质双分子层组成的小泡，可以同时携带亲水性和亲脂性药物。贝伐珠单抗被封装在纳米级脂质体中，与玻璃腔注射贝伐珠单抗的兔眼相比，接受贝伐珠单抗脂质体的眼中游离贝伐珠单抗的浓度在 42 d 时高出 5 倍。装载贝伐珠单抗的多囊脂质体(Bev-MVL)在大鼠 CNV 模型中，与贝伐珠单抗相比，可在玻璃体液中更有效地维持贝伐珠单抗治疗水平[34]。

4 总结与展望

本文总结了已经在临床中使用和仍在研究阶段的抗-VEGF 药物的现状，以及抗-VEGF 药物最常见的缓释材料。与不断尝试开发各种更有效、半衰期更长及更安全的抗新生血管疗法相比，现有抗-VEGF 药物缓释策略的开发和研究似乎能够更快、更好地解决当前抗-VEGF 药物治疗的局限性。抗-VEGF 药物缓释剂型的优点包括：(1)药物持续释放，具有长期疗效；(2)减少给药频率，提高患者依从性；(3)减少有创操作带来的不良反应；(4)改变药物吸收程度和速率；(5)减少药物使用量，减轻患者经济负担。

目前研究的缓释材料包括可降解材料和不可降解材料。可降解材料由于不需要进行二次手术来移除，现在已成为研究人员的首选。不可降解材料的主要优点是可以反复补充药物，只要植入物对眼睛不产生副作用，就可以长期放置。从而最大限度地延长抗-VEGF 药物的作用时间。此外，光响应纳米颗粒在眼部应用方面也显示出独特的优势，具有以非侵入性方式触发药物按需释放的潜力。然而，光反应策略可能导致远紫外线辐射对眼睛组织的潜在损害，仍需进一步观察研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] HASHEMI H, REZVAN F, PAKZAD R, et al. Global and regional prevalence of diabetic retinopathy: A comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. Semin Ophthalmol, 2022, 37(3): 291-306.

[2] TAKAMURA Y, OHKOSHI K, MURATA T. New strategies for treatment of diabetic macular edema[J]. J Ophthalmol, 2018, 2018: 4292154.

[3] BROWN D M, SCHMIDT-ERFURTH U, DO D V, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema 100-week results from the VISTA and VIVID studies[J]. Ophthalmology, 2015, 122(10): 2044-2052.

[4] ISHIBASHI T, LI X, KOH A, et al. The REVEAL study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2015, 122(7): 1402-1415.

[5] CAI S, YANG Q, LI X, et al. The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 3471-3483.

[6] LIBERSKI S, WICHROWSKA M, KOCIĘCKI J. Aflibercept versus Faricimab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: A review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16):9424.

[7] NGUYEN Q D, DAS A, DO D V, et al. Brolucizumab: Evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2020, 127(7): 963-976.

[8] TADAYONI R, SARAROLS L, WEISSGERBER G, et al. Brolucizumab: A newly developed anti-VEGF molecule for the treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmologica, 2021, 244(2): 93-101.

[9] MITCHELL P, BANDELLO F, SCHMIDT-ERFURTH U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2011, 118(4): 615-625.

[10] NGUYEN Q D, BROWN D M, MARCUS D M, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE[J]. Ophthalmology, 2012, 119(4): 789-801.

[11] Writing Committee for the Diabtic Retinopathy Clnical Research Network, GROSS J G, GLASSMAN A R, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(20): 2137-2146.

[12] HOLASH J, DAVIS S, PAPADOPOULOS N, et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(17): 11393-11398.

[13] WELLS J A, GLASSMAN A R, AYALA A R, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial[J]. Ophthalmology, 2016, 123(6): 1351-1359.

[14] KREISL T N, KIM L, MOORE K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor

progression in recurrent glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(5): 740-745.
[15] LIU K, WANG H, HE W, et al. Intravitreal conbercept for diabetic macular oedema: 2-year results from a randomised controlled trial and open-label extension study[J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(10): 1436-1443.
[16] BROWN D M, EMANUELLI A, BANDELLO F, et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema[J]. Am J Ophthalmol, 2022, 238: 157-172.
[17] GARWEG J G. A randomized, double-masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE)[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2020, 237(4): 450-453.
[18] SAHNI J, PATEL S S, DUGEL P U, et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial[J]. Ophthalmology, 2019, 126(8): 1155-1170.
[19] CHANDRASEKARAN P R, MADANAGOPALAN V G. KSI-301: Antibody biopolymer conjugate in retinal disorders[J]. Ther Adv Ophthalmol, 2021, 13: 25158414211027708.
[20] PATEL S S, NAOR J, QUDRAT A, et al.Phase 1 first-in-human study of KSI-301: a novel anti-VEGF antibody biopolymer conjugate with extended durability[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60: 3670-3670.
[21] SINGH S R, DOGRA A, STEWART M, et al. Intravitreal ziv-aflibercept: Clinical effects and economic impact[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017, 6(6): 561-568.
[22] SHARMA A, KUMAR N, PARACHURI N, et al. Ranibizumab port delivery system (RPDS): Realising long awaited dream of prolonged VEGF suppression[J]. Eye, 2020, 34(3): 422-423.
[23] KHANANI A M, CALLANAN D, DREYER R, et al. End-of-study results for the ladder phase 2 trial of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmol Retina, 2021, 5(8): 775-787.
[24] HOLEKAMP N M, CAMPOCHIARO P A, CHANG M A, et al. Archway randomized phase 3 trial of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2022, 129(3): 295-307.
[25] HUSSAIN R M, SHAUKAT B A, CIULLA L M, 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.
[26] YANDRAPU S K, UPADHYAY A K, PETRASH J M, et al. Nanoparticles in porous microparticles prepared by supercritical infusion and pressure quench technology for sustained delivery of bevacizumab[J]. Mol Pharm, 2013, 10(12): 4676-4686.
[27] VARSHOCHIAN R, RIAZI-ESFAHANI M, JEDDI-TEHRANI M, et al. Albuminated PLGA nanoparticles containing bevacizumab intended for ocular neovascularization treatment[J]. J Biomed Mater Res A, 2015, 103(10): 3148-3156.
[28] COOPER R C, YANG H. Hydrogel-based ocular drug delivery systems: Emerging fabrication strategies, applications, and bench-to-bedside manufacturing considerations[J]. J Control Release, 2019, 306: 29-39.
[29] LIM H L, HWANG Y, KAR M, et al. Smart hydrogels as functional biomimetic systems[J]. Biomater Sci, 2014, 2(5): 603-618.
[30] ADAMSON P, WILDE T, DOBRZYNSKI E, et al. Single ocular injection of a sustained-release anti-VEGF delivers 6months pharmacokinetics and efficacy in a primate laser CNV model[J]. J Control Release, 2016, 244: 1-13.
[31] YU Y, LAU L C, LO A C, et al. Injectable chemically crosslinked hydrogel for the controlled release of bevacizumab in vitreous: A 6-month in vivo study[J]. Transl Vis Sci Technol, 2015, 4(2): 5.
[32] FLETCHER N A, KREBS M D. Sustained delivery of anti-VEGF from injectable hydrogel systems provides a prolonged decrease of endothelial cell proliferation and angiogenesis in vitro[J]. RSC Adv, 2018, 8(16): 8999-9005.
[33] HUU V A, LUO J, ZHU J, et al. Light-responsive nanoparticle depot to control release of a small molecule angiogenesis inhibitor in the posterior segment of the eye[J]. J Control Release, 2015, 200: 71-77.
[34] MU H, WANG Y, CHU Y, et al. Multivesicular liposomes for sustained release of bevacizumab in treating laser-induced choroidal neovascularization[J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 1372-1383.

收稿日期：2023-12-10
（本文编辑：陈志翔）