

年龄相关性黄斑变性治疗方法研究

静晨瑾¹, 叶俊巧²

作者单位:¹(100084)中国北京市,清华大学医院眼科;²(100025)中国北京市,民航总医院眼科
作者简介:静晨瑾,主治医师,研究方向:白内障及眼底疾病。
通讯作者:静晨瑾.xmcao1999@163.com
收稿日期:2010-11-30 修回日期:2010-12-16

Review of the treatments for age-related macular degeneration

Chen-Jin Jing¹, Jun-Qiao Ye²

¹Department of Ophthalmology, Tsinghua University Hospital, Beijing 100084, China; ²Department of Ophthalmology, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100025, China

Correspondence to: Chen-Jin Jing. Department of Ophthalmology, Tsinghua University Hospital, Beijing 100084, China. xmcao1999@163.com

Received:2010-11-30 Accepted:2010-12-16

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is the chief cause of severe and irreversible loss of vision and blindness for elderly people, and it severely affects the elderly and their family members' physical and mental health. Based on the analysis of clinical features and pathogenesis of AMD, the latest clinical applications of AMD treatments are reviewed, and the adaptability of various treatments and their limitations are elaborated and explained.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; choroidal neovascularization; treatment

Jing CJ, Ye JQ. Review of the treatments for age-related macular degeneration. *Guji Yanke Zazhi(Int J Ophthalmol)* 2011;11(2):276-278

摘要

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种导致老年人视力减退和失明的主要疾病,对老年人及其家庭成员的身心健康产生严重影响。我们在分析AMD临床特点及发病机制基础上,对目前应用于临床的最新AMD治疗方法进行综述,并对各种治疗方法的适应性和局限性进行阐述和说明。

关键词:年龄相关性黄斑变性;脉络膜新生血管;治疗方法
DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.02.24

静晨瑾,叶俊巧.年龄相关性黄斑变性治疗方法研究.国际眼科杂志2011;11(2):276-278

0 引言

黄斑是维持形觉、色觉及立体视觉等中心视力最重要的部位,也是人类视觉最敏锐的部位。黄斑变性往往会导致明显的,甚至是不可逆的视力下降,对患者的生存质量影响重大。年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种与年龄相关的重要的致盲眼病,多发生于50岁以上,且患病率随年龄增长而增高^[1]。AMD多表现为一眼先发病,而另一眼后发病,两眼同时发病的情况也存在。发病初期表现为患眼视力模糊,暗适应困难等,随着病情的发展,引起中心视力下降、事物变形等,而且它是不可逆的,很难治愈。

AMD是西方国家老年人低视力和致盲的首要原因。据世界卫生组织不完全统计,全世界至少有1400万人因为AMD失明或视力严重受损^[2,3]。这种疾病会对老年人及其家庭成员的身心健康产生巨大影响,正在成为一个主要的公共健康负担。近年来,我国AMD的发病率有逐年增高的趋势^[4]。随着我国人民生活水平的提高,人均寿命的延长,人们对生活质量越来越重视,影响人视觉健康的眼病日益受到全社会的关注。AMD已成为一种世界范围内日益严重的疾病,是全世界眼科临床研究的热点^[5]。我们对目前应用于临床的最新的AMD治疗方法进行综述,并对其适应性和局限性进行探讨分析。

1 临床特点及分类

根据临床与病理表现,AMD可分萎缩型与渗出型两种,又称为干性和湿性AMD。干性黄斑变性主要为脉络膜毛细血管萎缩、玻璃膜增厚和视网膜色素上皮萎缩等引起的黄斑区萎缩变性导致感光细胞变性。干性黄斑变性占85%左右,由于病因尚不明确,除一些支持疗法外,到目前为止还没有确定有效的治疗方法。干性AMD的病变缓慢,具有发展成为更为严重的湿性AMD的可能性。

湿性黄斑变性,也被称作渗出性或新生血管性AMD,能够导致2/3的中心视力丧失。主要为玻璃膜的破坏,脉络膜血管侵入视网膜下形成脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是湿性AMD的一个显著特征,易出现血管渗漏,引起视网膜出血、水肿及视网膜组织的破坏,成为机化瘢痕,从而导致相应区域视网膜功能的完全丧失,最终致使视觉损伤甚至致盲。流行病学调查显示^[6],AMD患者中,10%的患眼发生CNV,重度视力障碍者中,80%以上的患者有CNV形成,即湿性AMD。眼底一旦发生CNV,特别是发生在黄斑中心凹下的CNV,往往导致视功能严重受损,从而使患者的生存质量明显降低。与干性AMD相比,湿性AMD发展的更为迅速,尽管其仅占10%左右,但因此导致的视力下降却占90%。

2 发病机制

目前,AMD确切的发病机制尚不清楚,一般认为与年龄、人种、遗传、先天缺陷、吸烟、环境因素、饮食习惯、慢性光损害、心血管疾病、营养缺乏、饮酒等因素有关,是多种

因素和环境或是其交互作用而引起一种综合病症^[7]。

2.1 吸烟因素 研究表明^[8],吸烟是发生 AMD 最重要的危险因素。与不吸烟者相比,吸烟者发生干性和湿性 AMD 的相对危险度是 2.54 和 4.55,与曾有吸烟史者相比为 1.29^[9]。吸烟会降低黄斑色素的浓度、降低脉络膜血流、降低血中抗氧化剂水平及 RPE 解毒途径异常等。吸烟者血浆中的烟碱和可铁宁会激活视网膜磷脂酶 A₂,生成炎性介质前列腺素和白三烯的前体花生四烯酸。香烟中的焦油也含有高浓度的氧化剂前体氢醌,氢醌可能引起一些国家中 AMD 患病率升高^[10]。

2.2 饮食习惯 W3 脂肪酸在视网膜组织和眼锥体部位高度浓缩,研究表明高 W3 脂肪酸摄入与低 W3 脂肪酸摄入相比可降低 AMD 的发病风险^[11]。研究发现,维生素 E 对 AMD 具有保护作用,含有生育酚(维生素 E 最主要的存在形式)的营养补剂能显著降低培养的人类视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)的氧化损伤,AMD 患者血浆内的维生素 E 水平显著低于非 AMD 患者^[12]。同时表明,高水平叶黄素/玉米黄素的饮食能降低 AMD 的发病风险。

2.3 心脑血管疾病 AMD 与血管疾病两者的发病机制中均涉及到动脉粥样硬化、炎症和氧化应激,表明两者间存在潜在的关联机制。研究发现,当调整传统的心血管疾病危险因素后,早期 AMD 组的心血管发病率比对照组高 2 倍;只调整年龄和性别后,晚期 AMD 组心血管发病率和卒中发病率比对照组分别高 5 倍和 10 倍^[13]。

2.4 遗传(基因)因素 研究表明,补体因子 H(complement factor H, CFH)、补体 B(complement factor B, CFB)和 C2 基因的单核苷酸多态性与 AMD 发病相关,可能会导致翻译蛋白抑制或调节补体途径的功能丧失^[14]。玻璃膜小疣内含有 C3 和 C5 及其激活的产物、膜攻击复合体和 CFH,说明局部炎症和补体激活级联的激活作用可促进 AMD 发病。

3 治疗方法

3.1 激光光凝治疗 激光光凝(laser photocoagulation)的原理是用高能量激光束所产生的热能,摧毁黄斑区的异常新生血管。常用激光有氩激光 532nm 激光等,可直接破坏 CNV 组织。激光治疗会破坏正常的视网膜组织,仅适合病变不在黄斑中心凹且边界清晰的病灶,若激光打到黄斑中心凹,就会出现不可逆的视力损伤。即使激光治疗初步成功,即新生血管看起来在荧光素血管造影下被封闭,但未来 2a 至少有 50% 的机会出现再次渗漏^[15]。所幸的是,如果发现及时,可通过再次激光治疗来修复渗漏。目前常用的是氩离子激光光凝疗法,仅可用于 10% ~ 20% 的黄斑病变患者。激光光凝是为了封闭已经存在的新生血管,但很难破坏活动性很强的新生血管,也不能阻止新的新生血管的形成,是一种对症治疗。同时,激光稍过量,可以使 CNV 增生,且对附近的正常组织也产生损坏,视功能将受到较大影响,操作必须谨慎。

3.2 手术治疗 通过手术治疗 AMD,如视网膜下新生血管的切除、黄斑转位术、黄斑下出血取出术等都有一定的疗效。手术治疗方法风险较大,需要较高的操作技巧,其风险主要是,一旦术后造成严重的并发症,对黄斑部位将会产生无法弥补的破坏。近年来,国内外学者研究发现^[16],视网膜下新生血管切除联合自体色素上皮移植,对

于 AMD 治疗有一定疗效。黄斑下 CNV 膜取出的同时易损害色素上皮细胞,引起脉络膜毛细血管萎缩,导致外层视网膜缺血,感光细胞数量减少和功能的丧失。因此,黄斑下 CNV 取出联合自体色素上皮细胞移植可能会成为一个新突破,给手术治疗带来希望。手术治疗 AMD 在十多年前开展较多,近年较少采用,临床上需要对其风险性进行评估。

3.3 经瞳孔温热疗法 经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)原理是采用一定波长的近红外激光经透明的眼屈光间质,作用于视网膜或脉络膜病灶上,引起细胞的损伤以致坏死,最终导致 CNV 封闭。近红外激光波长一般为 810nm,在视网膜上的辐射率为 7.5W/cm²,穿透力强而屈光间质吸收少,使靶组织缓慢升温 45℃ ~ 60℃(低于传统激光光凝产生的局部温度),非特异性地作用于 CNV,对周围正常组织损伤较小。光热后引起新生血管血栓,从而使血供降低,对新生血管进行封闭,并促进全部或部分出血和渗出的吸收,同时还相对保留一定的视力。根据 CNV 病灶大小,可选择不同直径的光斑,并相应调整激光能量和照射时间(一般为 60s)。为了提高 TTT 的疗效,有研究者先注射小量吲哚菁绿,再用波长 810nm 的红外激光照射,效果较好。TTT 治疗后出现的 RPE 撕裂和黄斑缺血,可能与能量过大或组织反应强有关^[17,18]。如何掌握个体化的激光能量尚无客观指标,有待继续研究。TTT 适合治疗各种 CNV,包括隐匿性和典型性 CNV,有助于延缓病程,改善症状,经治疗后大部分患者病情好转,少部分患者病情得到稳定,生活质量明显提高。该治疗方法突破了激光治疗的禁区,为 AMD 的治疗提供了新的方法。

3.4 光动力疗法 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)采用给患者静脉注射光敏剂,光敏剂和血液内的脂蛋白结合,附着于脂蛋白的光敏剂经血液循环至 CNV 内,然后再用 689nm 二极管激光照射 CNV。其原理是光敏剂受激光照射后,由基态诱发为激发态,释放出大量的能量,作用于分子氧,使组织内的正常氧转变为单态氧和自由基。单态氧与蛋白质、氨基酸及脂质膜等反应,产生过氧化物、烃基及其他自由基等直接作用于脉络膜的新生血管,破坏新生血管内皮细胞,激活血小板引起凝血,抑制不正常血管的生长,形成血栓,使血管闭塞,从而封闭新生血管。

尽管病灶周围的组织也会经血液带进一些光敏剂,但其浓度不如 CNV 内高,而且位于激光照射范围之外,未受到激光激励,不至于出现细胞毒性,故可维持附近组织功能完好。PDT 能够控制视力减退,甚至有时能恢复视力。理论和临床实践都已证实,与热激光光凝治疗相比,PDT 所致损伤较小,而且见效快。研究证实,治疗前视力和 CNV 病变范围是影响视力预后的两个重要因素,当病变范围小、病程早、视力相对尚好时治疗效果^[19]。研究还发现,PDT 治疗后视力提高者,典型性 CNV 略比隐匿性 CNV 患者为高。PDT 是目前临床比较方便、安全和有效的方法,用于治疗老年性黄斑病变的 CNV,特别是中心凹下的 CNV 效果显著。

3.5 药物治疗 药物治疗是近年来 AMD 的 CNV 治疗中出现的热点,主要针对局部抗炎及抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)来进行,国外

开展较早。(1)糖皮质激素:曲安奈德(triamcinolone acetonide)作为人工合成的含氟长效糖皮质激素,可稳定血-视网膜屏障,减少渗出,促进吸收,减轻炎症反应并可抑制新生血管形成。但单纯玻璃体腔内注射曲安奈德治疗AMD不能有效的阻止患者视力下降。若与PDT联合治疗,可很好抑制PDT治疗后的局部炎症反应和血管生长因子的释放,能够减少复发,改善视力。但它也有引起眼压升高及白内障形成等副作用须要解决。醋酸是副作用少的糖皮质激素,一定剂量的anecortave acetate能够维持原有视力,抑制CNV损伤的扩大。(2)VEGF拮抗剂:CNV确切发生机制目前尚不完全清楚,但可通过改变血管生长因子和血管抑制因子的平衡来控制CNV的发生。VEGF及其受体系统在新生血管形成过程中起着非常重要的作用。血管内皮生长因子表达增加是CNV形成的主要原因。抑制VEGF的表达可相应地抑制CNV,促进CNV渗液的吸收。目前,玻璃体腔内注射抗VEGF的药物已成为治疗CNV的重要手段之一^[20]。Pegaptanib(商品名macugen)是一种改良的寡聚核苷酸,是首个被美国食品和药物管理局批准治疗AMD的药物,可与VEGF 165特异结合,阻碍其与VEGF的受体结合,从而抑制新生血管的形成。Bevacizumab(商品名avastin)是一种人源化抗VEGF单克隆抗体,通过阻断VEGF与氨酸激酶的结合而达到抑制新生血管生成的作用。它因价格便宜且副作用小,在临床应用较广泛,目前国内主要应用此药。Ranibizumab(商品名lucentis)是重组的人源化的抗VEGF单克隆抗体片段,其分子量小,在药物通透性上有优势。它可与VEGF的所有异构结合并使其失活,从而抑制新生血管的形成及增加血管通透性。此外还有VEGF-frap,主要针对VEGF受体系统。Bevasiranib是一种小分子干扰RNA,其作用机制为RNA干扰现象,能有效抑制新生血管生长并改善视力。以上抗VEGF药物为AMD的治疗带来希望。(3)其他药物:美国国家眼科研究所对AMD治疗方法研究中发现,对于某些AMD患者,维生素C、E、 β -胡萝卜素、锌和铜可以降低干性AMD的视力丧失风险。

4 结论

目前还没有成功预防或有效治疗AMD的方法和手段,各种治疗方法均存在一定的局限性和副作用。CNV的发生是一个复杂的过程,某一种治疗方法并不能完全阻断CNV的发生、发展和患者视力的改善。目前国外出现了多种联合治疗方法,如玻璃体腔内注射曲安奈德与PDT联合抗VEGF抗体治疗等方法。此外,美国最新研究显示,注射干细胞至体内具有保护光感受器,维持视功能以及挽救血管病变的能力,该治疗方法还在进一步研究中,并未应用到临床。另外,基因疗法也正在研究中,未来有望在AMD的治疗上有突破性进展。

参考文献

1 Hogg RE, Chakravarthy U. Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(3):249-276
2 Bartlett H, Eperjesi F, Ali A, et al. Risk factors associated with

age-related macular disease. *Optom Practise* 2004;5:15-32
3 Owen CG, Fletcher AE, Donoghue M, et al. How big is the burden of visual loss caused by age related macular degeneration in the United Kingdom? *Br J Ophthalmol* 2003;87:312-317
4 Li Y, Xu L, Wang YX, et al. Prevalence of age-related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):788-793
5 张歆,任百超. 年龄相关性黄斑变性的治疗研究新进展. 国际眼科杂志 2007;7(6):1674-1676
6 Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:741-747
7 王宜强,董晓光. 年龄相关性黄斑变性的流行病学和病因学研究进展. 中华眼科杂志 2005;41(4):377-381
8 Klein R, Klein BEK, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:103-110
9 Klein R, Klein BE, Marino EK. Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology* 2003;110(1):25-33
10 Thornton J, Edwards R, Mitchell P. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005;19:935-944
11 Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006;124(7):995-1001
12 Lu L, Hackett SF, Mincey A. Effects of different types of oxidative stress in RPE cells. *J Cell Physiol* 2006;206(1):119-125
13 Tan JS, Wang JJ, Liew G. Age-related macular degeneration and mortality from cardiovascular disease or stroke. *Br J Ophthalmol* 2008;92(4):509-512
14 Sivaprasad S, Adewoyin T, Bailey TA. Estimation of systemic complement C3 activity in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125(4):515-519
15 Neelam K, Nolan J, Chakravarthy U, et al. Psychophysical function in age-related maculopathy. *Surv Ophthalmology* 2009;54(2):167-210
16 Kaplan HJ, Tezel TH, Berger AS, et al. Human photoreceptor transplantation in retinitis pigmentosa: a safety study. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1168-1172
17 Connolly BP, Regillo CD, Eagle RC. The histopathologic effects of transpupillary thermotherapy in human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:415-420
18 张承芬. 积极开展黄斑病变的临床科研. 中华眼底病杂志 2004;20(5):271-274
19 Potter MJ, Szabo SM. One year outcomes after photodynamic therapy in patients with age-related macular degeneration with poor baseline visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(8):1026-1028
20 Kaiser PK. Antivasular endothelial growth factor agents and their development; therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-668