

# PDT 联合抗 VEGF 药物治疗渗出型年龄相关性黄斑变性的研究现状

李 凌, 戚海慧, 马雪英, 张 蓉, 关瑞娟

作者单位: (810007) 中国青海省西宁市, 青海省人民医院眼科  
作者简介: 李凌, 女, 毕业于青海医学院, 硕士研究生导师, 教授, 主任医师, 主任, 研究方向: 白内障、眼底病。

通讯作者: 李凌. Liling6361@126.com

收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2015-01-12

## Research status of photodynamic therapy combined anti-VEGF drugs to treat exudative age-related macular degeneration

Ling Li, Hai-Hui Qi, Xue-Ying Ma, Rong Zhang, Rui-Juan Guan

Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China

Correspondence to: Ling Li. Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China. Liling6361@126.com

Received: 2014-10-08 Accepted: 2015-01-12

### Abstract

• Photodynamic therapy (PDT) is a new technique to diagnose and treat diseases with photodynamic effect produced by photosensitizer and light, and is now a main method of treating exudative age-related macular degeneration (AMD). In recent years, with the development of science and technology, combinations of PDT have become a research hot spot. In this paper, we reviewed the research status of treatments on exudative AMD with PDT combined anti-VEGF drugs.

• KEYWORDS: photodynamic therapy; anti-VEGF drugs; exudative age-related macular degeneration; combination therapy

Citation: Li L, Qi HH, Ma XY, et al. Research status of photodynamic therapy combined anti-VEGF drugs to treat exudative age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(2):247-250

### 摘要

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是一种利用光敏剂和光产生的光动力效应进行疾病诊断和治疗的新技术,

已成为治疗渗出型年龄相关性黄斑变性的主要方法。近年来,随着科学技术的发展,光动力疗法联合治疗已成为研究的热点。本文即对 PDT 联合抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的研究现状作一综述。

关键词: 光动力疗法; 抗 VEGF 药物; 渗出型年龄相关性黄斑变性; 联合疗法

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.2.15

引用: 李凌, 戚海慧, 马雪英, 等. PDT 联合抗 VEGF 药物治疗渗出型年龄相关性黄斑变性的研究现状. *国际眼科杂志* 2015; 15(2):247-250

### 0 引言

老年黄斑变性又称年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD), 多发生于 50 岁以上的患者, 双眼先后或同时发病, 且进行性损害视力, 是一种严重威胁老年人视功能的眼底病变。科学家们致力于 AMD 的研究已经有 100 多年的历史, AMD 在欧美国家已成为老年人失明的首要原因之一, 由于人口日趋老龄化, 在亚洲其发病率亦呈逐渐增多的趋势<sup>[1,2]</sup>。

临床上根据 AMD 的不同表现和病理改变, 将其分为两型, 即萎缩型和渗出型, 前者又称干性老年黄斑变性, 后者又称湿性老年黄斑变性。前者以黄斑区地图状萎缩为特征, 后者以脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成为特征, 常引起出血、纤维瘢痕化。临床近 90% AMD 患者的视力丧失是由 CNV 引起的, 治疗也主要是针对 CNV 的抑制和消除<sup>[3]</sup>。目前, 渗出型 AMD 常见的治疗方法有: 传统激光光凝法、光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)、经瞳孔温热疗法 (TTT)、抗血管内皮生成因子 (VEGF) 药物治疗、糖皮质激素类药物、手术治疗、放射治疗、基因治疗等。但都不能彻底治愈 CNV, 需要重复多次治疗, 使治疗费用增加及并发症增多。近年来, 随着科学技术的发展, 光动力疗法联合治疗已成为主流, 主要是联合糖皮质激素、血管内皮生长因子抑制剂等, 显示出了一定的优势, 目的是减少复发, 减少相关并发症。因此, 针对光动力疗法联合抗 VEGF 药物治疗渗出性年龄相关性黄斑变性进行简单综述。

### 1 光动力疗法概述

光动力疗法作为一种对脉络膜新生血管的选择性治疗, 是借助光敏剂选择性地作用于新生血管, 并通过激光照射产生光化学反应使新生血管萎缩, 从而达到治疗目的<sup>[4,5]</sup>。

PDT具有组织选择性好、作用表浅、对微血管组织的损伤作用强、是一种局部治疗方法、全身副作用反应少的临床特点。在2000年,以维替泊芬(Verteporfin)作为光敏剂的光动力疗法(V-PDT)被美国食品和药物监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于临床治疗激发于AMD的黄斑下CNV,它为物理性封闭脉络膜新生血管和阻止渗漏,它的优势在于可用于黄斑下CNV的治疗,并不损害神经视网膜和脉络膜而选择性阻塞病理状态的新生血管,避免暗点的形成。其治疗方案参照TAP制定的标准:即根据患者的体表面积,按 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 配制光敏维替泊芬制剂,溶解于5%葡萄糖注射液,配成30mL溶液,在暗室内以 $3\text{mL}/\text{min}$ 在10min内经静脉输注完毕。开始注射药物后15min,用功率密度为 $600\text{mW}/\text{cm}^2$ 、能量密度为 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 、波长689nm半导体激光照射病灶83s,照射光斑覆盖整个病灶。治疗后患者严格避光48h。

在美国最新的PDT治疗AMD及其他疾病引起的CNV的指南<sup>[6,7]</sup>中给出了PDT治疗的选择标准:(1)由AMD引起的CNV(经典型或隐匿型);(2)黄斑中心凹下或传统的激光光凝能够治疗的黄斑中心凹周围区域的CNV;(3)由AMD、病理性近视及其他原因引起的、治疗后结局好于没有治疗的CNV;(4)远期视力的损害会影响患者生活质量的CNV。在以下情况下仍可考虑选择PDT治疗:病灶过大或过小;由AMD以外的疾病引起的隐匿型CNV;患高血压等基础疾病;曾接受过激光光凝治疗。指南还给出了最佳PDT治疗时间,即为初次荧光素血管造影后的1wk内。治疗后每3mo复查,若荧光素血管造影发现有渗漏,则需再次治疗。但若渗漏范围与治疗前相比未发生改变或变小,应推迟再次治疗时间,特别是在黄斑中心凹处无视网膜下积液及荧光素渗漏的情况下。

PDT问世以来,在新生血管、肿瘤和皮肤病等的治疗中都发挥了重要的作用。PDT因其起主要作用的单线态氧生存期短,作用范围小,损伤的范围局限于光敏剂积累区域,故选择性强,能够定向杀伤靶组织,对正常组织的损伤较小,可安全有效地多次使用,且光敏剂仅在光照时才发生作用,副作用较易控制<sup>[8]</sup>。PDT由于其组织选择性好、对微血管组织的损伤作用强和全身副反应少等特点,曾被认为是治疗多种CNV相关眼底病的首选疗法,并主要应用于AMD、息肉样脉络膜血管病变(polyoidal choroidal vasculopathy, PCV)、病理性近视(pathologic myopia, PM)和中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)的治疗中<sup>[9]</sup>。对于CNV,其治疗作用肯定,安全性和特异性高。王永波等<sup>[10]</sup>选择确诊为渗出性AMD的患者21例31眼行PDT治疗结果显示渗出性AMD经PDT治疗后,45.2%患眼在随访期内视力稳定,41.9%患眼视力有不同程度提高;微小典型性的患者视力提高明显。大部分患眼于PDT治疗后眼底出血和渗出减轻。朱彩红等<sup>[11]</sup>确诊37例39眼为脉络膜新生血管(CNV),其中21例22眼为高度近视(PM),13例(眼)为湿性老年性黄斑变性(wAMD),1例(眼)为息肉状脉络膜血管病变(PCV),2例3眼为中心性渗出性脉络膜视网

膜病变(CEC)。CNV处给予PDT治疗,治疗后1,3,6,12mo随访观察眼底情况、最佳矫正视力、OCT检查,每隔3mo复查FFA。结果:PDT治疗后1mo 37/39(94.9%)视力稳定或提高,6/39(15.4%)视力提高,2/39(5.1%)治疗后黄斑区新出现出血而视力下降,均为AMD患者;治疗后3~21mo视力大都保持稳定。OCT检查显示CNV高反射区域缩小,视网膜下液部分吸收,视网膜厚度减少;FFA检查34眼CNV渗漏减少或荧光着染。

## 2 PDT联合玻璃体内注射抗-VEGF疗法

陆秉文等<sup>[8]</sup>认为渗出型AMD CNV的发生发展是多因素共同作用的结果,理想的治疗目标应该是:CNV病灶的清除、炎症的抑制以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的下调等。且V-PDT单独治疗会导致VEGF和炎症因子释放增加、色素上皮衍生因子表达降低等继发反应,致治疗后不能明显提高视敏度,仅能维持视力的相对稳定、延缓眼底黄斑变性病灶的进展。经过研究者的随访观察及临床研究,发现PDT存在不可忽视的副作用,如治疗后可能发生短期视力下降、长期疗效不稳定、对脉络膜和视网膜的副作用、对全身的副作用——增加死亡率、心肌梗塞的风险、疗效的个体和种族差异、重复治疗率高以及价格昂贵等<sup>[9,12]</sup>。对光动力治疗后CNV的复发原因尚不完全清楚。因此,近年来引入了联合疗法的概念。

血管内皮生长因子(VEGF)是一种分泌性蛋白质,它可以增加血管通透性,引发炎症,诱发新生毛细血管生成。VEGF广泛分布于人和动物体内的多种组织结构中,如大脑、肝脏、肾脏及眼部等,其中在眼部视网膜毛细血管的周细胞、视网膜色素上皮细胞和视网膜内皮细胞均存在VEGF,这对维持眼部血管完整性起了重要作用。在正常情况下,眼部组织中VEGF蛋白或VEGF蛋白的mRNA的表达水平很低,但是在缺血、缺氧、炎症等应激情况下,VEGF的蛋白与mRNA的表达水平均会明显增高,从而诱导病态的新生血管的形成。因此,针对脉络膜新生血管发生的机制,抑制血管生成成为预防和治疗的关键;VEGF是血管生成的关键成分,玻璃体腔内注入抗-VEGF药物抑制了新生血管继续形成和渗漏<sup>[13]</sup>。

目前常用的抗-VEGF的药物有以下两种:兰尼单抗(ranibizumab)和贝伐单抗(bevacizumab)。而bevacizumab和ranibizumab均为VEGF的抗体,其中bevacizumab是一种重组人单克隆抗体,通过抑VEGF达到抑制新生血管生成的作用,而ranibizumab由人工改良鼠多克隆抗重组的全长VEGF抗体衍生而来,它靶向抑制人血管内皮生长因子A(VEGF-A)。它与VEGF-A亚型(即VEGF110, VEGF121, VEGF165)有较高的亲和力,抑制VEGF-A与其受体VEGFR-1和VEGFR-2的结合,从而减少内皮细胞增生、血管渗漏和新生血管形成。Spielberg等<sup>[14]</sup>的研究显示PDT联合玻璃体腔内注射ranibizumab治疗黄斑部CNV安全、有效。Nakamura等<sup>[15]</sup>为38例AMD患者的38眼行兰尼单抗与PDT的联合治疗(玻璃体内注射兰尼单抗0.5mg;1wk内行标准剂量PDT;1mo后行第2次玻璃

体内注射),随访追踪 1a,结果示大部分患者(94.8%)的视敏度与中央黄斑厚度明显改善且复发率小。Saviano 等<sup>[16]</sup>研究证实 PDT 及玻璃体腔内注射 bevacizumab 在联合治疗黄斑部 CNV 方面优于单药治疗。Potter 等<sup>[17]</sup>对 36 例渗出型 AMD 患者行随机双向临床对照试验,第一组接受贝伐单抗联合 V-PDT(25J/cm<sup>2</sup>)治疗,第二组接受贝伐单抗联合减量 PDT(12J/cm<sup>2</sup>)治疗,第三组仅接受贝伐单抗治疗,根据患者初次治疗后每月随访的 OCT 结果决定是否再次注射贝伐单抗或再次行联合治疗,以此连续观察 6mo。试验结果示:第一治疗组患者平均需要 2.8 次贝伐单抗注射,第二组需要 2.5 次,均比第三组需要的 5.1 次明显减少(均为  $P < 0.01$ )。Kim 等<sup>[18]</sup>也证实了 V-PDT 联合 3 次连续的贝伐单抗注射可显著提高视敏度并使黄斑中心凹厚度减少。因此,PDT 联合玻璃体腔内注射 ranibizumab 或 bevacizumab 治疗黄斑部 CNV 疗效优于单药治疗。

在抗 VEGF 方面,作为目前治疗脉络膜新生血管的新秀,雷珠单抗在 1999 年进入湿性老年黄斑变性的临床研究,并由两项多中心随机双盲对照的三期临床试验,Marina 和 Anchor 等评估了它的安全性和有效性<sup>[19,20]</sup>。目前国际上推荐的应用剂量为 0.5mg,每月注射 1 次,或者先行每月 1 次连续 3mo 的初始治疗,再依据随访结果采取个性化按需治疗。中国国家食品和药品监督管理局(SFDA)已批准雷珠单抗用于湿性 AMD 的治疗,这是在中国上市的首个且唯一用于眼科的抗 VEGF 类生物制剂药物。Serdarogullari 等<sup>[21]</sup>回顾性分析 63 例 63 眼(雷珠单抗治疗组 35 眼,贝伐单抗治疗组 28 眼)新确诊新生血管年龄相关性黄斑变性患者的资料,得出玻璃体内注射雷珠单抗组在视力和消水肿方面疗效优于贝伐单抗组的结论。

随着贝伐单抗和雷珠单抗的成功研发以及疗效的局限性、不良反应和经济问题的出现,研究者随之对 Aflibercept 进行了研究,Aflibercept 是一种可溶性诱导受体,可结合血管内皮生长因子 A 和胎盘生长因子,从而阻止同源血管内皮生长因子受体的结合和激活,抑制视网膜血管增生,导致新生血管退化;Aflibercept 作为眼科一种新的抗血管生成物,与血液中 VEGF 的亲合力比单克隆抗体高 100~1000 倍,中和 VEGF-A 的效能强于雷珠单抗或贝伐单抗<sup>[22]</sup>。

国内外诸多研究<sup>[23-25]</sup>表明,针对抗 VEGF 药物与 V-PDT 各自的优缺点,将抗 VEGF 药物与 V-PDT 联合应用治疗湿性 AMD,可使视力提高,有良好的疗效和较高的安全性,并且联合治疗还可以减少注药次数。毛羽等<sup>[25]</sup>将渗出型 AMD 患者 30 例 30 眼,分为 ranibizumab 玻璃体腔注射治疗组与 PDT 联合 ranibizumab 玻璃体腔注射治疗组,每组各 15 例 15 眼。治疗及随访时间 6~17mo,平均治疗随访时间 12.5mo。其中,ranibizumab 玻璃体腔注射治疗组玻璃体腔注射 ranibizumab 0.5mg,每个月 1 次,连续注射 12mo;自第一次治疗后每个月随访 1 次。PDT 联合 ranibizumab 玻璃体腔注射治疗组于 PDT 后 24h 内玻

璃体腔注射相同剂量 ranibizumab,第 2,3mo 分别再行相同剂量 ranibizumab 玻璃体腔注射;于 3 次治疗后每个月随访 1 次,随访期内出现重复治疗指征则重复注射 1 次。Ranibizumab 玻璃体腔注射平均次数  $3.7 \pm 1.0$  次,得出结论:ranibizumab 玻璃体腔注射与 PDT 联合 ranibizumab 玻璃体腔注射均为治疗渗出型 AMD 的有效方法,但后者能有效减少 ranibizumab 玻璃体腔重复注射的次数。Potter 等<sup>[17]</sup>认为 PDT 联合抗 VEGF 药物可以提高疗效,减少 CNV 复发,减少 PDT 治疗次数,减少了眼内注射的次数。叶湘湘等<sup>[26]</sup>经研究认为单纯玻璃体腔注射雷珠单抗或 PDT 联合玻璃体腔注射雷珠单抗均能减轻 CNV 渗漏,降低视网膜厚度,改善 ICNV(特发性脉络膜新生血管)患者视力,无严重的眼部和全身不良反应,PDT 联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗可减少玻璃体腔注射的次数。针对渗出型 AMD CNV 这一机制,将 PDT 与玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物联合应用,不仅注重疗效性和安全性,减轻了患者的经济负担,还更加接近了该病的理想治疗目标。

另外,有文章报道<sup>[27]</sup>对不同病程的渗出型 AMD 分别进行雷珠单抗治疗并观察疗效,得出早期治疗疗效优于中期治疗,并能减少治疗次数,启示我们可以从患者发病病程的角度进行早期的联合治疗,从而取得缩小病灶、消退黄斑水肿、改善视功能等显著疗效。

总之,除寻找新的治疗靶点将有可能改善对 AMD 的治疗外,联合疗法为 PDT 在临床的应用提供了新的思路 and 方向,针对 CNV 发生发展的不同阶段、不同环节,目前仍需大样本、多中心、前瞻性的随机对照研究来深入探讨,以期寻求治疗渗出型 AMD 患者的最佳方案,达到最佳的临床疗效并取得最大的社会效益。

#### 参考文献

- 1 Koh A, Lim TH, Au Eong KG, et al. Optimising the management of choroidal neovascularisation in Asian patients: consensus on treatment recommendations for anti-VEGF therapy. *Singapore Med J* 2011;52(4): 232-240
- 2 Liu K, Xie B. Today and future of age-related macular degeneration. *ISRN Ophthalmol* 2012;2012:480212
- 3 陆秉文,吴星伟. 雷珠单抗注射液联合光动力疗法与玻璃体内注射 Ranibizumab 治疗渗出型年龄相关性黄斑变性. *眼科新进展* 2014;34(3):268-271,274
- 4 王海燕,王雨生,胡丹,等. 光动力疗法治疗国人常见脉络膜新生血管疾病的二年随访观察. *眼科* 2010;19(4):227-232
- 5 宋玫侠,李上,王丽,等. PDT 联合血栓通治疗 AMD 并发脉络膜新生血管化. *国际眼科杂志* 2013;13(8):1628-1630
- 6 Verteporfin Roundtable Participants. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 2005;25(2):119-134
- 7 Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants, Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group principal investigators, Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group principal investigators. Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002; 22(1):6-18

- 8 陆秉文,吴星伟. 光动力疗法治疗年龄相关性黄斑变性的研究进展. *眼科新进展* 2013;33(4):388-392
- 9 侯乐,谢立科,唐由之,等. PDT的副作用及其防治. *中国中医眼科杂志* 2013;23(4):301-304
- 10 王永波,石安娜,刘维锋,等. 光动力疗法治疗渗出性年龄相关性黄斑变性. *眼科新进展* 2012;32(1):68-70
- 11 朱彩红,张琼,周正申,等. 光动力疗法治疗黄斑部脉络膜新生血管的疗效观察. 第十四届国际眼科学学术会议论文集 2014
- 12 杜军辉,李夏,成静. 光动力疗法联合血管内皮生长因子抑制剂及糖皮质激素治疗脉络膜新生血管疾病的研究进展. *中华临床医师杂志:电子版* 2013;7(15):7180-7182
- 13 葛坚,赵家良,黎晓新. *眼科学*. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2010;314-316
- 14 Spielberg L, Leys A. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with a variable ranibizumab dosing regimen and one-time reduced-fluence photodynamic therapy: the TORPEDO trial at 2 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(7):943-956
- 15 Nakamura T, Miyakoshi A, Fujita K, et al. One-year results of photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(4):654-659
- 16 Saviano S, Piermarocchi R, Leon PE, et al. Combined therapy with bevacizumab and photodynamic therapy for myopic choroidal neovascularization: A one-year follow-up controlled study. *Int J Ophthalmol* 2014;7(2):335-339
- 17 Potter MJ, Claudio CC, Szabo SM. A randomised trial of bevacizumab and reduced light dose photodynamic therapy in age-related macular degeneration: the VIA study. *Br J Ophthalmol* 2010;94(2):174-179
- 18 Kim HW, Kim JL, Lee MH, et al. Combined treatment of photodynamic therapy and bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2011;25(4):231-237
- 19 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-1431
- 20 Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-1444
- 21 Serdarogullari H, Ozturk M, Kayhan U, et al. Comparison of ranibizumab and bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(5):797-801
- 22 肖昂,周琼. Aflibercept 治疗湿性 AMD 和黄斑水肿的相关研究现状. *眼科新进展* 2014;34(6):598-600
- 23 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
- 24 Yanagi Y, Aihara Y, Fukuda T, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab, photodynamic therapy and pegaptanib sodium in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in Japanese. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2011;115(9):825-831
- 25 毛羽,周海英,高丽琴,等. 抗血管内皮生长因子药物玻璃体腔注射以及联合光动力疗法治疗渗出型老年性黄斑变性疗效观察. *中华眼底病杂志* 2011;27(6):520-524
- 26 叶湘湘,陈中山,丁琴,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗与光动力疗法联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗特发性脉络膜新生血管的疗效比较. *中华眼底病杂志* 2013;29(4):362-366
- 27 龚斌,范传峰,王玉. 抗 VEGF 药物(雷珠单抗)治疗不同病程湿性年龄相关性黄斑变性 62 例. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2014;28(5):58-61