

# 湿性年龄相关性黄斑变性的治疗进展

李 铭<sup>1</sup>, 魏 伟<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(210000) 中国江苏省南京市, 南京中医药大学;

<sup>2</sup>(210000) 中国江苏省南京市, 江苏省中医院眼科

作者简介: 李铭, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医眼科。

通讯作者: 魏伟, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 中医眼科。

13951776603@163.com

收稿日期: 2014-01-11 修回日期: 2015-01-12

## Recent advances in treatment of wet age-related macular degeneration

Ming Li<sup>1</sup>, Wei Wei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Wei Wei. Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. 13951776603@163.com

Received: 2014-01-11 Accepted: 2015-01-12

### Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is one of the important eye diseases of the WHO present three big blindness, is one of the main blinding eye disease in people over the age of 50, people over the age of 65, about 2% of the disease caused by monocular blindness, as the population ages, AMD prevalence is increasing in our country. AMD with respect to its clinical manifestations can be divided into dry AMD and wet AMD, wet AMD is the most harmful for the vision of patients, at present there are many treatments for AMD (mainly for wet age-related macular degeneration), mainly including laser treatment, drug therapy, surgical treatment, gene therapy, etc. The treatments of AMD would be illuminated in this article.

• **KEYWORDS:** wet age-related macular degeneration; anti-vascular endothelial growth factor therapy; gene therapy

**Citation:** Li M, Wei W. Recent advances in treatment of wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(2):251-254

### 摘要

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是WHO现阶段三大防盲重点眼病之一,是50岁以上人群主要的致盲眼病之一,65岁以上的人群中,约2%因患本病而导致单眼失明,随着人口老龄化,我国AMD的患病率也在增加。AMD就其临床表现分为干性

AMD和湿性AMD,湿性AMD对患者的视力危害最大,目前AMD的治疗很多(主要是针对湿性AMD),主要包括激光治疗、药物治疗、手术治疗、基因治疗等,以下对近年来湿性AMD的治疗作一综述。

**关键词:** 湿性年龄相关性黄斑变性; 抗血管内皮生长因子治疗; 基因治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.2.16

引用: 李铭, 魏伟. 湿性年龄相关性黄斑变性的治疗进展. 国际眼科杂志 2015;15(2):251-254

### 0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是WHO现阶段三大防盲重点眼病之一,是50岁以上人群主要的致盲眼病之一,65岁以上的人群中,约2%患者因患本病而导致单眼失明<sup>[1]</sup>。目前我国的AMD发病率呈明显的上升趋势。其病因尚不完全清楚,可能与吸烟、遗传、慢性光损害、营养障碍、中毒、免疫性疾病、心血管系统及呼吸系统等全身性疾病等有关,也可能是多种因素复合作用的结果。AMD的发病机制主要涉及慢性炎症,脂褐质和玻璃疣的不断积累,此外有研究认为雌激素具有抗氧化和抗炎能力,也参与AMD的发病机制<sup>[2]</sup>。AMD分为干性和湿性两种,干性AMD的特点为进行性色素上皮萎缩;湿性AMD的特点为色素上皮层下有活跃的新生血管,从而引起一系列渗出、出血、瘢痕改变。虽然湿性AMD发病率明显低于干性AMD,但却是90%以上AMD患者视力损害的主要原因,对视功能危害极大。近年来国内外学者对湿性AMD的治疗方法做了大量研究,本文就目前国内外关于湿性AMD的治疗进展做一综述。

### 1 湿性AMD的治疗

**1.1 激光治疗** 视网膜光凝治疗作用原理是:在眼底荧光血管影(FFA)和吲哚青绿血管造影(ICGA)图像的指导下,对AMD的病灶区进行光凝。光凝目的是使脉络膜新生血管萎缩和玻璃膜疣消退。病变组织中的视网膜色素上皮细胞的黑色素吸收激光所释放出的能量,破坏脉络膜新生血管(CNV)组织,使病灶瘢痕化,进而使渗漏停止。但是其适应证相对比较局限:主要应用于黄斑部中心凹200 $\mu$ m外的CNV。根据黄斑光凝研究标准,所有CNV中只有13%~26%是光凝的适应证。激光光凝治疗对于黄斑部中心凹200 $\mu$ m外的CNV是一种廉价、具有临床价值的治疗方法<sup>[3]</sup>。

**1.2 经瞳孔温热疗法** 经瞳孔温热疗法(TTT)是用810nm波长的半导体红外激光照射病变区,使局部温度升高,以达到治疗黄斑区CNV的目的。TTT治疗可使照射区温度升高5 $^{\circ}$ C~10 $^{\circ}$ C,以封闭CNV。与传统的激光光凝不同,TTT由于温度升高较为温和,因此对邻近组织

损伤不大。传统的激光光凝使局部温度在极短期内升高42℃。因此造成被照射区的一切组织损伤,不仅CNV受到破坏,CNV邻近的组织也受到破坏。TTT的治疗原理可能是使血管内血栓形成或促使细胞凋亡,或者是由于温度抑制了血管生成因子的作用。虽然目前认为TTT治疗对正常组织没有太大的损害,然而TTT治疗毕竟是一种非特异性的治疗,它既作用于病变组织,也作用于病变周围的组织。Kuo等<sup>[4]</sup>对中国湿性AMD患者进行TTT治疗最终得出结论是:TTT治疗湿性AMD后大多数患者的CNV病灶都可隐匿或变小,患者的视力得到稳定,但是在一部分人中由于激光功率的难控制灼烧视网膜RPE层损坏患者的视力。其疗效还有待进一步临床研究。

**1.3 光动力疗法** 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)也是一种激光治疗方法,其潜在的选择性组织损伤,是优于传统的激光治疗。它是利用光敏剂把光能转化为的化学能特性,数毫秒内集中能量产生直径100nm范围的局部短暂反应,选择性的破坏CNV,并且无热损伤反应。Verteporfin(维替泊芬)是目前唯一被批准应用的光敏剂,可以与CNV内皮细胞大量结合,静脉注射10min后经红色激光照射后造成CNV内皮细胞的损伤并通过血小板聚集和血栓形成引起选择性的CNV闭塞。该疗法破坏CNV的同时保留了视网膜色素上皮细胞和神经视网膜功能,不造成中心视力损坏和视野缺损,PDT是近年湿性AMD治疗较有效且安全的方法,相关研究证明PDT治疗湿性AMD的往往只是暂时性封闭异常血管泄漏,大约3mo后会复发,绝大多数人需要反复治疗<sup>[5]</sup>。PDT治疗过程中也有很多并发症:诱发角膜细胞的坏死和凋亡,暂时性视觉障碍(视力异常、视力下降、视野缺损),光敏性反应(如晒伤)等。另外光敏剂价格昂贵,难以广泛使用。

#### 1.4 抗新生血管生成药物治疗

**1.4.1 糖皮质激素曲安奈德玻璃体内注射** 回顾性研究表明炎症在CNV发展中起着重要作用。Danis等采用临床随机对照试验的方法观察了27例曲安奈德(TA)玻璃体腔注射治疗湿性AMD的效果。随访观察6mo,结果显示接受治疗眼视力及眼底表现均有明显改善。他们认为TA玻璃体腔单次注射可短期地改善AMD患者的视力和眼底表现。但TA玻璃体腔注射并发症较多如白内障,高眼压等,其安全性不高在临床上治疗湿性AMD并未得到认可。

**1.4.2 抗VEGF药物哌加他尼钠** 为选择性血管内皮生长因子(VEGF, VEGF165为主要的异构形式)抑制剂, FDA于2004年批准其用于治疗湿性AMD,这是首个获批准用于治疗AMD的血管生成抑制剂,它能减慢CNV的形成,降低病变血管的渗漏。临床研究表明,其治疗湿性AMD疗效显著,且耐受性良好,有许多患者在应用该药物治疗后仍丧失了视力,由于其治疗后不能稳定视力,哌加他尼钠单用明显不如其他可供应用的抗VEGF制剂。目前该药也未在我国上市。

**1.4.3 抗VEGF药物贝伐单抗** 贝伐单抗是重组的人源化单克隆抗体,通过体内、体外检测系统证实IgG<sub>1</sub>抗体能与血管内皮生长因子(VEGF)结合并阻断其生物活性。2004-02-26获得FDA的批准,是美国第一个获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药,截止目前批准用于

治疗结直肠癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肾细胞癌等恶性肿瘤,其用于治疗湿性AMD是超适应证用药。贝伐单抗包含了人源抗体的结构区和可结合VEGF的鼠源单抗的互补决定区,是通过中国仓鼠卵巢细胞表达系统生产的,分子量大约为149000kDa,其分子量约为下面提及的雷珠单抗的三倍,两者在药物的半衰期和药物渗透效果上存在显著差异,此外贝伐单抗的剂量很大用于眼科需要在医院分装成小剂量使用这也就增加了注射的风险。但是事实不可否认:在雷珠单抗未问世之前,贝伐单抗被全世界绝大部分地区用来治疗湿性AMD。2012-04-30克利夫兰医学中心在一项为期2a的里程碑式药物对比研究<sup>[6]</sup>,最终得出结论:在治疗湿性AMD方面,贝伐单抗和雷珠单抗是等效的,用药2a以上时,这两种药物的死亡率、心梗和卒中的发生率没有差别。由于是超适应证使用目前该药基本被雷珠单抗取代,但是对于一些经济负担重的湿性AMD患者来说仍是首选的药物。

**1.4.4 抗VEGF药物雷珠单抗** 雷珠单抗是一种单克隆抗体片段(Fab),是定点选择性突变的人源性Fab片段,在6个氨基酸关键位点,定点随机突变,构成海量文库,竞争性筛选亲和力最佳品种,上面提及的贝伐单抗也是从其相同亲本鼠抗体获得,雷珠单抗与VEGF受体结合的亲和力相比贝伐单抗提高5~20倍,能更紧密的结合到血管内皮生长因子-A(VEGF-A),它是一种血管生成抑制剂(angiogenesis inhibitor)。此外,雷珠单抗这一Fab片段并未被糖基化,目的是使其进入体循环时在数小时内很快被清除,相对贝伐单抗在人体停留20余天而言,这一设计能减少全身安全性事件风险。美国FDA于2006-06-30批准其用于治疗AMD的患者。2012-06获得中国国家药监局批准上市用于治疗AMD。3期临床试验中第一年的研究数据显示雷珠单抗是安全有效的,研究中分别用0.3mg和0.5mg进行对照,结果是:0.3mg组94%的患眼视力保持不变和提高,0.5mg组96%的患眼视力保持不变和提高<sup>[7]</sup>。目前在临床上推荐用量为0.5mg。临床上标准的治疗方案是每月注射一次,另外还有个性化治疗方案包括“每月注射一次,连续注射3次,若复发继续注射”和“注射后安静即停止,复发继续注射”,与每月注射一次相比个性化治疗方案可能会使视觉质量下降。抗血管内皮生长因子药物玻璃体内注射在很大程度上提高了湿性AMD的视觉质量,但相关风险如视力下降和血管内皮生长因子反复活动,对于相当大的一部分患者来说需要反复注射。此外,新生血管的出现是湿性AMD发展的一个阶段并不是最后的阶段,抑制血管生成对于大多数患者来说只是暂时维持现状。VEGF是正常细胞赖以生存的基本因素之一,相关研究也证明持续阻断VEGF导致的不良反应,如脉络膜视网膜萎缩等<sup>[8,9]</sup>。最新的应用于猴子的临床前研究表明抗VEGF治疗能够使脉络膜毛细血管直径变小,使其萎缩<sup>[10]</sup>。目前从临床疗效上评估雷珠单抗玻璃体内注射对于绝大多数患者来说只是暂时稳定病情,并且需要反复多次注射,这正是需要解决的问题,解决的方向应该是减少治疗次数同时可以稳定病灶。

**1.4.5 阿柏西普眼用注射液** 2011-11-18美国FDA批准阿柏西普眼用注射液(Eylea)用于治疗湿性AMD,目前还没有进入中国,VEGF Trap-Eye为可溶性重组VEGFR

蛋白,由 VEGFR-1、VEGFR-2 以及人类免疫球蛋白 IgG<sub>1</sub> 的部分片段融合而成,含 VEGFR-1 和 VEGFR-2 关键结构域,因此能更广泛结合 VEGF 家族成员。VEGF Trap-Eye 与 VEGF-A 和 VEGF-B 结合,可阻断 VEGFR 下游信号通路,抑制新生血管生成,降低血管通透性。与雷珠单抗不同,VEGF Trap-Eye 亦能结合 PIGF,而 PIGF 被认为在新生血管形成、增加血管通透性方面,与 VEGF-A 起协同作用。尽管 VEGF Trap-Eye 不直接结合 VEGF-C 和 VEGF-D,但其能抑制 VEGF-A 介导的炎症细胞趋化,从而减少 VEGF-C 和 VEGF-D 的产生<sup>[11]</sup>。2013 年初,Heier 等<sup>[12]</sup>发表了以雷珠单抗为对照组评价 VEGF Trap-Eye 玻璃体腔注射治疗 AMD 的随机双盲 III 期临床试验 VIEw 1 和 VIEw 2 的最终结果显示:VEGF Trap-Eye 隔月注射与雷珠单抗每月注射具有相似的有效性和安全性。Eylea 减少了治疗次数,减轻患者的负担,Eylea 是值得期待的新的抗新生血管药物。

**1.4.6 康柏西普眼用注射液** 2013-12-04 国家食品药品监督管理局官网公布,国家食品药品监督管理局批准康柏西普眼用注射液(Conbercept Ophthalmic Injection, KH902)治疗湿性 AMD,是我国自主研发的,系一种 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组的融合蛋白,该药物通过结合血管内皮生长因子 VEGF,竞争性抑制 VEGF 与受体结合并阻止 VEGF 家族受体的激活,从而抑制内皮细胞增殖和血管新生,达到治疗湿性 AMD 的目的。目前在我国大部分地区已经用于临床。

**1.5 联合治疗** 联合治疗最常见的是 PDT 联合玻璃体内注射抗新生血管生成药物或类固醇药物,对于单一药物治疗不敏感或减少注射次数的患者来说是一种选择。Kabeel 等<sup>[13]</sup>对 18 例湿性 AMD 的患者进行 PDT 联合玻璃体内注射 2.5mg 贝伐单抗治疗后观察 6mo,得出联合治疗不仅有助于稳定病灶还能改善患者的视觉质量,联合治疗 6mo 来观察患眼视力平均提高 2.17 行相当于每月注射一次贝伐单抗的结果。这样就为患者减小了注射风险。Kim 等<sup>[14]</sup>对 PDT 联合连续 3 次玻璃体腔贝伐单抗注射治疗湿性 AMD 患者进行 1a 的观察,最终结论:PDT 联合贝伐单抗治疗后 1a 内患者视力及黄斑解剖功能均能得到提高;但同时也指出观察的样本量不大,还需要大样本量的观察。另外还有其他联合治疗如放射治疗联合玻璃体内注射抗新生血管药物,Morales-Canton 等用 16 和 24Gy 低压 X 射线照射联合雷珠单抗治疗湿性 AMD47 眼对其进行 1a 的观察,最终得出结论:两者联合治疗并没有辐射副作用,可以全面的提高患者视力<sup>[15]</sup>。目前临床上放射治疗有待长时间观察,两者联合治疗需要更多的临床研究。

## 1.6 基因治疗

**1.6.1 RNA 干涉** 以 RNAi 为基础的贝伐单抗能够关闭血管内皮生长因子(VEGF)基因,这种基因会刺激老年性黄斑变性患者视网膜上血管的生长。该药物利用短小的干扰 RNA (siRNA) 片段粘连到触发这种生长因子制造的细胞 RNA 分子上。这种 siRNA 携带的一种化合物能将它的靶标 RNA 标记成需要细胞蛋白进行摧毁的形式。细胞内的这种 RNA 量的减少意味着生长因子的减少,因而延缓了血管的扩增<sup>[16]</sup>。I 期临床试验和 II 期临床试验显示贝伐单抗作为雷珠单抗辅助药在治疗湿性老年黄斑变性中呈现出比较好的药理活性,但在安全性方面与

雷珠单抗相比并无明显优势,所以终止了 III 期临床试验。目前 RNA 干涉治疗湿性老年黄斑变性的研究仍在继续,也为湿性老年黄斑变性的治疗带来了希望。

**1.6.2 色素上皮衍生因子** 色素上皮衍生因子(PEDF)抑制新生血管的机制目前尚未明确,可能是通过抑制血管内皮细胞的移行和增殖、促进血管内皮细胞凋亡等途径来起作用。Stellmach 等认为 PEDF 可能是通过促进活化的血管内皮细胞凋亡,使血管内皮细胞对缺氧诱发的新生血管的信号不起反应。PEDF 具有抑制病理性血管新生和神经营养双重生物学功能,既可以有效地抑制血管新生,又能有效地保护神经元,可以在治疗疾病的同时保护视功能,为眼部新生血管性疾病的治疗提供了新的思路。目前 PEDF 对湿性 AMD 的治疗还处于早期阶段,还需大量研究进一步证明其安全性和有效性。

**1.6.3 考步他汀 A4 磷酸盐** 考步他汀 A4 磷酸盐(CA-4-P, Oxigene)使血管塌陷也可以作为治疗湿性 AMD 的一种方法。其 I 和 II 期临床试验显示治疗湿性 AMD 有效并且无剂量不良反应。目前该药仍在临床试验阶段。

**1.7 手术治疗** 主要包括以下手术:黄斑转位术,脉络膜新生血管切除术,色素上皮移植术,感光器移植术。目前这些手术都还处在探索阶段,遇到的共同问题就是:术后视网膜功能的恢复和预防脉络膜新生血管的复发,以及手术本身的并发症<sup>[17,18]</sup>。相对以上的药物治疗来说,手术治疗需要解决很多关键问题。

**1.8 细胞治疗** AMD 的细胞治疗研究发展至今已有 40 多年,1997 年 Alverve 等实现了在湿性 AMD 患者视网膜上行人胚胎 RPE 细胞移植,随后其它研究者进行了其它细胞的移植:RPE 细胞、脉络膜-Bruchs-RPE 复合体、虹膜色素上皮(IPE)细胞以及近期的人类胚胎干细胞移植<sup>[19]</sup>。其中 RPE 细胞、脉络膜-Bruchs-RPE 复合体移植操作起来手术步骤复杂,自体同源 IPE 移植相比较来说更容易操作。相关研究也证明了虹膜色素上皮(IPE)细胞与 RPE 细胞在形态上和功能上有很多相似点<sup>[20,21]</sup>。但是这些研究的结果确并不理想,细胞移植后疗效不佳。随后经过大量的研究发现细胞治疗 AMD 要根据黄斑部 RPE 细胞结构是否紧密、光感受器的结构是否紧密以及损害是否是可逆的选择不同的细胞移植。目前细胞治疗仍处在研究阶段中,还需要大量的临床实验。

## 2 总结及展望

治疗 AMD 的方法很多(主要是针对湿性 AMD),但每种方法都有其局限性,临床上我们应根据患者的具体情况给患者制定安全有效的治疗方案,目前被广泛接受的治疗还是药物治疗,但基因疗法、细胞治疗是值得期待的。虽然目前还没有某一种治疗方法彻底治疗 AMD,但是随着科学技术的发展以及国内外眼科医师的努力,未来一定可以攻克这个难题。

### 参考文献

- 1 Lim IS, Mitchell P, Seddon JM, *et al.* Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379:1728-1738
- 2 Fernández-Robredo P, Sancho A, Johnen S, *et al.* Current treatment limitations in age-related macular degeneration and future approaches based on cell therapy and tissue engineering. *Ophthalmology* 2014;10(1):1-13
- 3 王康孙.眼科激光基础与临床.上海:上海科技教育出版社.2008:393-396
- 4 Kuo HK, Kao MT, Chen YJ, *et al.* Transpupillary thermotherapy in

Chinese patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration; Emphasis on the influence of power setting. *Ophthalmologica* 2008;222(2):117-122

5 Szentmary N, Goebels S, Bischoff M, et al. Photodynamic therapy for infectious keratitis. *Ophthalmology* 2012;109(2):165-170

6 Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-1398

7 Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006;113(4):633-637

8 Lally DR, Gerstenblith AT, Regillo CD. Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;123(3):182-188

9 Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120(11):2292-2299

10 Schraermeyer U, Julien S. Effects of bevacizumab in retina and choroid after intravitreal injection into monkey eyes. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(2):157-167

11 Thomas M, Mousa SS, Mousa SA. Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2013;7:495-501

12 Heier JS, Brown DM, Chmura G, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(2):2537-2548

13 Kabeel MM, El-Batarny AM, Tameesh MK, et al. Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy with vertiporfin for

management of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2008;2(1):159-166

14 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 Ophthalmol* 2011;25(4):231-237

15 Morales-Canton V, Quiroz-Mercado H, Velez-Montoya R, et al. 16 and 24 Gy low-voltage X-ray irradiation with ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month outcomes. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):1000-1008

16 Dejneka NS, Kornbrust DJ, Reich SJ, et al. Ocular biodistribution of bevasiranib following a single intravitreal injection to rabbit eyes. *Mol Vis* 2008;28(14):997-1005

17 Falkner-Radler CI, Krebs I, Glittenberg C, et al. Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet and RPE cell-suspension in a randomised clinical study. *Br J Ophthalmol* 2011;95(3):370-375

18 Carr AJ, Smart MJ, Ramsden CM, et al. Development of human embryonic stemcell therapies for age-related macular degeneration. *Trends Neurosci* 2013;36(7):385-395

19 Aisenbrey S, Lafaut BA, Szurman P, et al. Iris pigment epithelial translocation in the treatment of exudative macular degeneration: a 3-year follow-up. *Arch Ophthalmol* 2006;124(2):183-188

20 Miller JW, LeCouter J, Strauss EC, et al. Vascular endothelial growth factor inhibition in intraocular vascular disease. *Ophthalmology* 2013;120(1):106-114

21 Sakimoto S, Sakaguchi H, Ohji M, et al. Consecutive case series with long-term follow-up of full macular translocation for myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2014;10(4):11-15