

VEGF 抑制剂在新生血管性青光眼治疗中的应用

吴平,李平华

作者单位:(400016)中国重庆市,重庆医科大学附属第一医院眼科

作者简介:吴平,在读硕士研究生,研究方向:白内障、青光眼、屈光手术。

通讯作者:李平华,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼、屈光手术。cylipinghua@163.com

收稿日期:2015-06-07 修回日期:2015-10-20

Application of anti-vascular endothelial growth factor on the treatment of neovascular glaucoma

Ping Wu, Ping-Hua Li

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Ping-Hua Li. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. cylipinghua@163.com

Received:2015-06-07 Accepted:2015-10-20

Abstract

• Neovascular glaucoma (NVG) is a common secondary glaucoma, often occurs secondary to diabetic retinopathy, central retinal vein occlusion and retinal ischemia syndrome. Its pathogenesis is complicated. Though conventional treatments can briefly reduce elevated intraocular pressure, degenerate iris neovascularization, the long-term effect for controlling NVG is not obvious. The treatment of NVG ushers in a new dawn with the in-depth study on the pathogenesis of NVG and the use of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors in ophthalmic diseases. In this paper, the applications of VEGF inhibitors on the treatment of neovascular glaucoma are reviewed to provide new thoughts for the treatment of NVG.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; anti-vascular endothelial growth factor

Citation: Wu P, Li PH. Application of anti-vascular endothelial growth factor on the treatment of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(11):1899-1901

摘要

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是一种常见的继发性青光眼,常继发于糖尿病性视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞和视网膜缺血综合征。其发病机制复杂,传统的治疗方式虽然能短暂缓解高眼压、消退虹膜新生血管,但对NVG的长期控制效果并不明显。随着近年来对

NVG发病机制的深入研究及VEGF抑制剂在眼科疾病中的使用,NVG的治疗迎来了新的曙光。本文就VEGF抑制剂在新生血管性青光眼治疗中的应用做一综述,以期NVG的治疗提供新的思路。

关键词:新生血管性青光眼;抗血管内皮生长因子药物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.11.16

引用:吴平,李平华. VEGF抑制剂在新生血管性青光眼治疗中的应用. *国际眼科杂志* 2015;15(11):1899-1901

0 引言

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是体内一种重要的血管生长因子,不但介入机体生长发育及伤口愈合,而且也存在于一些病理过程,如参与形成肿瘤的新生血管^[1]。眼内VEGF浓度高低与眼内新生血管性疾病有着密切联系^[2],而眼内新生血管性疾病可以继发新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)。NVG是继发性青光眼的常见类型,常继发于增殖性糖尿病性视网膜病变、视网膜中央动脉阻塞、缺血性视网膜中央静脉阻塞等疾病,其病因复杂,治疗难度大,且近年来其发病率有逐渐上升的态势,为NVG的治疗带来了新的挑战^[3]。美国FDA于2004年首次批准pegaptanib用于治疗湿性AMD,其后又有多种VEGF抑制剂上市,部分开始应用于NVG及其他类型青光眼的辅助治疗。现对VEGF抑制剂的眼科常用药物及其在NVG疾病中的临床应用作如下综述。

1 VEGF、VEGF抑制剂治疗NVG的机制及常见VEGF抑制剂

1989年Ferrara^[4]首次在牛脑垂体滤泡细胞中提取出了一种可以选择性增强血管内皮细胞分裂及增殖的蛋白质,并将其命名为VEGF。现已发现的VEGF家族成员共八个分别为:VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F、PlGF-1(胎盘生长因子-1)和PlGF-2^[4]。VEGF-A是以二硫键相连的寡二聚体糖蛋白,其发现最早,含量最丰富,功能最强,基因点位:6p21.3,编码基因长14kb(总长28kb),由7个内含子、8个外显子组成,编码的RNA分子质量为(34~45)×10³^[5],因其RNA的不同剪接方式可出现不同的亚型,根据不同的氨基酸数目分别命名:VEGF121、VEGF145、VEGF148、VEGF165、VEGF183、VEGF189及VEGF206^[6]。其中VEGF165为最主要的亚型,广泛存在于人的脑、眼、肺、心等组织中,眼部视网膜的组织中多有VEGF存在,它参与了眼部血管完整性的维持、眼部炎症反应、对抗缺血性视神经病变,但其过度表达会促进血管增殖^[7]。

相关研究发现,VEGF可诱导视网膜形成新生血管,VEGF的水平相应降低时视网膜新生血管也相应减少,提示视网膜新生血管的多少与VEGF的水平具有关联性^[8]。

眼底视网膜缺血、缺氧可刺激视网膜组织中 VEGF 高表达,部分 VEGF 扩散至后房,随房水到达虹膜、前房、前房角,诱导相关部位形成新生血管及纤维组织膜,新生血管伴有的纤维组织膜可阻塞小梁网,其后血管膜收缩可致房角粘连,从而引起房角闭塞、房水流出受阻、眼压升高,最终导致 NVG 的发生^[9]。VEGF 抑制剂的作用在于它与 VEGF 特异性结合而干扰 VEGF 与其受体结合,抑制血管细胞间黏附分子-1 的表达、白细胞的淤滞及内屏障的破坏,减少血管渗漏及形成新生血管,从而达到治疗新生血管以及 NVG 的效果^[10]。

目前临床上用于 NVG 治疗的 VEGF 抑制剂主要为:pegaptanib、ranibizumab、bevacizumab、aflibercept 和 conbercept。Pegaptanib 是首先由美国 FDA 于 2004-12 批准上市用于治疗新生血管性 AMD 的一个药物。由 28 个核苷酸组成的适体并通过两条侧链共价链接两条聚乙二醇基团所构成的化合物,能与细胞的 VEGF165 受体结合并抑制 VEGF165 与其受体结合,从而达到抑制 VEGF165 活性的目的,两条链接的聚乙二醇基团支链可使药物的半衰期得以延长^[11]。Pegaptanib 为一种高度选择性 VEGF 抑制剂,只能与完整的 VEGF165 受体结合,不能与 VEGF-A 编码的其他亚型或裂解的 VEGF165 结合^[12]。

Ranibizumab 是首先由美国 FDA 于 2006 年批准用于治疗湿性 AMD 的一种 VEGF 抑制剂。Ranibizumab 为重组人源化单克隆抗体片段即 Fab 片段,是人类 VEGF 亚型单克隆抗体片段的重组体,能直接对抗 VEGF-A,能与人类 VEGF-A 所有亚型特异性结合,从而抑制 VEGF-A 亚型与其受体结合,从而达到血管渗透性的降低、抑制新生血管的形成^[13]。Becavizumab 于 2004-02 首先被美国 FDA 正式批准用于结肠或直肠转移性癌症的治疗,为第一个被批准上市的 VEGF 抑制剂^[14]。2005 年开始应用于眼部新生血管性疾病的治疗,但在眼科疾病的治疗中现在仍为标签外用。Becavizumab 是一种完整重组人类单克隆抗体,由 93% 人源 IgG1 框架区和 7% 鼠单克隆抗体的抗原结合互补区组成,人源结构目的在于延长半衰期并降低免疫源性,机制为 bevacizumab 直接对抗 VEGF-A 亚型(主要为 VEGF165、VEGF121 和 VEGF110)并与其结合,从而抑制新生血管形成^[15]。

Aflibercept 在 2011-11 被美国 FDA 批准用于湿性年龄相关性黄斑变性,2012-09 被 FDA 批准用于视网膜中央静脉阻塞引起的视网膜严重水肿的治疗。它包含了人 VEGF 受体-1 和人 VEGF 受体-2 的关键结构域,与人免疫球蛋白 G1 的可结晶片段(Fc)融合成重组融合蛋白,主要结合 VEGF-A、VEGF-B、PlGF,其药代动力学及较强的亲和力表明,阿柏西普与 VEGF 有潜在的较长的结合作用时间。阿柏西普与 VEGF165 结合的亲和力(Kd=0.5pM)要高于兰尼单抗(ranibizumab, Kd=46pM)和贝伐单抗(bevacizumab, Kd=58pM)^[16]。

Conbercept 是我国 2013 年底批准用于治疗湿性 AMD 的 VEGF 抑制剂。该药是我国首个自主研发的治疗该类疾病的新药,是 VEGF 受体(主要为 VEGFR-1、VEGFR-2)与人免疫球蛋白 G1 的 FC 段基因重组后的融合蛋白,其与 aflibercept 相比,多出了一个低电位的 VEGFR-2 结合域,除了能结合并抑制全部 VEGF-A 亚型,亦能抑制 PlGF 和 VEGF-B,使血管内皮细胞的增殖和血管新生的形成得到抑制^[17]。

2 VEGF 抑制剂在 NVG 疾病中的应用

NVG 的传统治疗方式主要是:治疗原发病、缓解视网膜缺血缺氧状态的治疗、降眼压治疗。(1)治疗原发病主要是针对病因,如糖尿病、高血压病、动脉粥样硬化等全身疾病的治疗。(2)缓解视网膜缺血缺氧状态的治疗:1)全视网膜光凝术(panretinal photocoagulation, PRP),主要用于散瞳充分、屈光系统无明显混浊的病例,使缺血区视网膜瘢痕化并缺氧,目的在于血管渗漏的减少及新生血管的消退;2)全视网膜冷凝术,主要用于屈光系统混浊、PRP 效果不好的病例;3)前房角光凝术,PRP 效果并不是非常迅速,则可以考虑联合前房角光凝术,但主要挽救开放的房角,对粘连关闭的房角无效。(3)降眼压治疗:1)药物治疗:主要是减少房水生成或增加房水引流从而降低眼压,主要药物为 β -肾上腺素能阻滞剂、高渗剂、碳酸酐酶抑制剂、 α_2 肾上腺素能兴奋剂。2)手术治疗:如药物不能有效控制眼压,为保存视力和(或)缓解症状则可行手术治疗,手术方式有:滤过性手术,但手术成功率较低,可以联合丝裂霉素、氟尿嘧啶等延长手术效果;引流物植入术,目前成为难治性 NVG 的常见治疗方式;睫状体破坏性手术,此类手术针对 NVG 晚期病例,对于缓解眼痛症状、保留眼球有一定意义。

NVG 的传统单一治疗方式难以地达到控制病情的目的,近来主张针对具体病例的联合治疗方案,即以上治疗方式得综合性应用,其为 NVG 的治疗带来了新的思路,但高复发率、病情及眼压控制的不稳定性及可能导致严重并发症等因素始终存在。随着近年来对 NVG 发病机制的深入认识及 VEGF 抑制剂在眼科疾病的推广和使用,VEGF 抑制剂选择性地控制眼部新生血管的作用为 NVG 的治疗迎来了新的曙光。

早期 VEGF 抑制剂主要用于眼底的新生血管疾病,如湿性 AMD、增殖性糖尿病性视网膜病变、缺血性中央视网膜静脉阻塞等。随着 VEGF 抑制剂在湿性 AMD 中的成功应用和推广,bevacizumab 开始迅速应用于 NVG,近年来关于 bevacizumab 在 NVG 中联合应用的报道广泛而深入,而且对 VEGF 抑制剂在 NVG 中的临床应用研究药物主要为 bevacizumab,其他几类药物相对较少。通过对一系列临床样本的治疗观察,bevacizumab 对 NVG 的治疗是有效的^[18]。

单纯使用 VEGF 抑制剂对于 NVG 早期(虹膜红变期)效果较为明显,但对 NVG 中后期(即 NVG 开角期及 NVG 闭角期)患者效果稍差,部分需要手术干预治疗。Aiello 等^[19]曾报道予玻璃体腔注射 1.25mg/0.05mL 的 bevacizumab(IVB)治疗虹膜新生血管(NVI)和新生血管性青光眼(NVG),对眼压不高的 NVI 患者第一次药物注射后即出现明显的 NVI 消退,虽然部分患者需要重复药物注射;对于眼压升高而未进展为闭角型 NVG 的患者术后出现 NVI 消退伴眼压下降,即使 7/17 眼(41%)需要手术治疗。但已经发展为闭角型的高眼压 NVG 尽管给予玻璃体腔药物注射,有 14/15 眼术后 2mo 需手术干预治疗。

VEGF 抑制剂联合 PRP 治疗 NVG 比单纯 PRP 治疗 NVG 效果更为明显。Tripathi 等^[20]曾报道一个病例回顾对照性研究,对比 PRP 治疗 NVG 与 PRP 联合 IVB 治疗 NVG,结果显示联合治疗后虹膜新生血管消退更为明显、眼压降低更快,这提示 PRP 联合 IVB 治疗可减少 NVG 切开手术治疗的几率。

对于将行青光眼小梁切开术的 NVG 患者,术前使用 VEGF 抑制剂能显著降低术中术后出血可能性,且短期即能出现虹膜新生血管的消退及眼压的降低,但远期效果不确切。在 Kitnarong 等^[21]曾报道,术前行 PRP 和 1.25mg/0.1mL 的 bevacizumab(IVB)玻璃体腔注射的 6 例患者行小梁切除术联合局部应用丝裂霉素,4 例患者术后 1wk 即出现虹膜新生血管(NVI)消退,5 例患者于术后 24wk 内不使用降眼压药物而眼压能控制在 21mmHg 以内。Bochmam 等^[22]将 57 眼患有 NVG 且行小梁切除术联合局部应用丝裂霉素的 6 例患者分别设置对照组,结果提示,术前 1~5d 曾行玻璃体腔注射 1.25mg/0.1mL 的 bevacizumab(IVB)的患者术后前房出血及术后初始眼压明显降低,但 3mo 后两组无明显差异。

对于将行青光眼阀植入术的 NVG 患者,术前使用 VEGF 抑制剂能明显降低术后前房出血发生率及明显消退虹膜新生血管。Altinas 等^[23]报道了 28 例行青光眼阀植入的 NVG 合并虹膜新生血管(NVI),27 例术前使用 1.25mg 的 bevacizumab 后房注射,术后均未出现前房出血,且术后 1wk 出现虹膜新生血管(NVI)消退,虽然缺乏对照组,但作者认为术前 VEGF 抑制剂的使用降低了术后前房出血几率、增加了手术安全性、降低了滤过手术失败率。

以上研究证实:对于 NVG 患者的治疗,我们的要尽可能在纤维血管膜和眼前段粘连发展并演发为闭角型青光眼之前进行,此外玻璃腔内 VEGF 抑制剂注射对于 NVG 患者所起的作用可能是短暂的,且部分患者仍需要行 PRP 或青光眼手术治疗,但其快速降低眼压和消退新生血管的作用是肯定的,并且也可为同期或后期的 PRP 或青光眼手术治疗提供一个平稳的过渡。VEGF 抑制剂的使用在 NVG 患者的虹膜红变前期、青光眼前期(虹膜红变期)、青光眼开角期、青光眼闭角期均存在必要性,无论是单一用药还是联合用药,都能减轻 PRP 和 NVG 手术的并发症,提高治疗的成功率,而使达到远期病情稳定的治疗目标变得更为可能。

3 小结

VEGF 抑制剂在 NVG 的治疗中扮演着越来越重要的作用,其作用还在进一步扩展。大量文献报道在早期诊断的高眼压型 NVG 患者中使用 VEGF 抑制剂能明显降低眼压及消退新生血管,增强光凝及手术的效果,对于 VEGF 抑制剂在需要行手术治疗的 NVG 患者中所起的明确作用,需要更深入及严格的前瞻对照试验来明确,这也是今后的研究重点。总之,VEGF 抑制剂在 NVG 的广泛应用为 NVG 的治疗带来了曙光,值得我们更深入的研究。

参考文献

- 1 Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(12): 1644-1650
- 2 Todorich B, Yiu G, Hahn P, et al. Current and investigational pharmacotherapeutic approaches for modulating retinal angiogenesis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(3):375-391
- 3 Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009;24(2):113-121
- 4 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical

- progress. *Endocrine Reviews* 2004;25(4):581-611
- 5 Niu G, Chen X. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. *Curr Drug Targets* 2010;11(8):1000-1017
- 6 Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc* 2012;87(1):77-88
- 7 Adamis AP, Shimad T. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25(2):111-118
- 8 Takagi H. Molecular mechanisms of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Inter Med* 2003;42(3):299-301
- 9 Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105(2):232-237
- 10 Chang YL, Zhang FB, Zeng L. Application of vascular endothelial growth factor inhibitor for retinal neovascularization disease. *Rec Adv Ophthalmol* 2011;31(6):594-597
- 11 Zampros I, Praidou A, Brazitikos P, et al. Antivascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmol* 2012;2012:319728
- 12 Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twentyfour week results of an uncontrolled open label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113(11):2002-2011
- 13 Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113(10):1695
- 14 Schmucker C, Ehlken C, Hansen LL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21(3):218-226
- 15 Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407(6801):242-248
- 16 Ohr M, Kaiser PK. Intravitreal aflibercept injection for neovascular (wet) age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(4):585-591
- 17 Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014; 121(9):1740-1747
- 18 Jeffrey R, Soo H, Leonard K, et al. Recent advances in the management of neovascular glaucoma. *Seminars in Ophthalmology* 2013; 28(3):165-172
- 19 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480-1487
- 20 Tripathi RC, Borisuth NS, Li J, et al. Growth factors in the aqueous humor and their clinical significance. *J Glaucoma* 1994;3(3):248-258
- 21 Kitnarong N, Chindasub P, Metheetrairut A. Surgical outcome of intravitreal bevacizumab and filtration surgery in neovascular glaucoma. *Adv Ther* 2008;25(5):438-443
- 22 Bochmann F, Kaufmann C, Becht CN, et al. ISRCTN12125882 - Influence of topical anti-VEGF (Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma: Study protocol. *BMC Ophthalmol* 2011; 11:1
- 23 Altintas AG, Arifoglu HB, Tutar E, et al. Effect on anterior chamber bevacizumab injection combined with seton implantation in treatment of rubeosis iridis in neovascular glaucoma. *Cutan Ocul Toxicol* 2012; 31(2):124-127