

现阶段治疗干性年龄相关性黄斑变性临床试验的总结与分析

孔云珠, 龚轶, 邵彦

引用: 孔云珠, 龚轶, 邵彦. 现阶段治疗干性年龄相关性黄斑变性临床试验的总结与分析. 国际眼科杂志, 2024, 24(8): 1240-1245.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81900891)

作者单位: (300384) 中国天津市, 天津医科大学眼科医院 眼视光学院 眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室

作者简介: 孔云珠, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底疾病。

通讯作者: 邵彦, 毕业于天津医科大学, 博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 眼底疾病. sytmueh@163.com

收稿日期: 2023-11-01 修回日期: 2024-06-17

摘要

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是老年人不可逆性盲的主要原因之一。抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物已经成为新生血管性 ARMD 的一线治疗方法, 极大地改变了其预后, 但干性 ARMD 还是缺乏有效的治疗手段, 以预防为主, 目前几种临床治疗方法正在探索中, 包括抗氧化治疗、补体治疗、神经保护治疗、基因治疗等。文章主要是对现有的治疗干性 ARMD 的临床试验及其进展进行归纳, 以提供治疗干性 ARMD 的未来前景。一些临床试验已经得出了治疗干性 ARMD 有希望的结论, 相信在不久的将来, 会有越来越多的临床试验取得成功, 为干性 ARMD 患者提供更有效的治疗方法。

关键词: 干性年龄相关性黄斑变性; 治疗方法; 临床试验; 预防; 治疗前景

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.8.11

Summary and analysis of clinical trials for the treatment of dry age - related macular degeneration

Kong Yunzhu, Gong Yi, Shao Yan

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81900891)

Tianjin Medical University Eye Hospital; School of Optometry; Eye Institute; National Clinical Medical Research Center for Ocular Diseases, Tianjin Municipality Division; Tianjin Key Laboratory of Retinal Function and Diseases, Tianjin 300384, China

Correspondence to: Shao Yan. Tianjin Medical University Eye Hospital; School of Optometry; Eye Institute; National Clinical Medical Research Center for Ocular Diseases, Tianjin Municipality Division; Tianjin Key Laboratory of Retinal Function and Diseases, Tianjin 300384, China. sytmueh@163.com

Received: 2023-11-01 Accepted: 2024-06-17

Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is one of the leading causes of irreversible blindness in the elderly. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs have become the first-line treatment for neovascular ARMD, which has greatly changed the prognosis. However, dry ARMD still lacks effective treatment means, focusing on prevention. At present, several clinical treatment methods are being explored, including antioxidant therapy, complement therapy, neuroprotective therapy, gene therapy, etc. This review mainly summarizes the existing clinical trials and their progress on the treatment of dry ARMD, in order to provide future prospects for the treatment of dry ARMD. A number of clinical trials have already produced promising results for the treatment of dry ARMD, and it is believed that more and more clinical trials will be successful in the near future to provide more effective treatments for patients with dry ARMD.

• **KEYWORDS:** dry age-related macular degeneration; treatment method; clinical trial; prevention; treatment prospect

Citation: Kong YZ, Gong Y, Shao Y. Summary and analysis of clinical trials for the treatment of dry age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(8): 1240-1245.

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是一种与年龄密切相关的视网膜脉络膜退行性疾病, 据世界卫生组织统计, ARMD 是导致患者视力受损的第三大原因^[1]。随着生活水平的提高, 人类预期寿命的增加, ARMD 的发生率也会随之增加, 预计 2050 年, 欧洲 60 岁及以上老年人患病人数将增加 15%^[2]。ARMD 在临床上主要分为两种类型, 萎缩型 (干性) ARMD 和渗出型 (新生血管性) ARMD^[3], 而干性 ARMD 占 85%-90%^[4], 目前主要以预防为主, 仍缺乏有效的治疗措施。寻找针对干性 ARMD 的有效措施刻不容缓, 本文根据其不同的发病机制归纳了各项临床试验, 包括纳入、排除标准, 治疗相关措施和研究结果, 就治疗干性 ARMD 的临床试验的研究与进展作一综述。

1 纳入和排除标准

各项临床试验招募患者的纳入和排除标准的主要指标包括最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 和地图样萎缩 (geographic atrophy, GA) 面积, 再根据不同的治疗方案, 纳入相关的人群。招募的所有患者的 GA 均

表 1 纳入排除标准的主要指标

治疗方法	药物或治疗名称	NCT 序号	BCVA	GA	研究阶段	国家/地区
抗氧化治疗	抗氧化物质	NCT00000145	0.67-1.0		Ⅲ期完成	美国
	OT-551	NCT00306488		双眼存在 GA	Ⅱ期完成	美国
补体治疗	Eculizumab	NCT00935883	0.32-1.0	总面积 1.25-18 mm ²	Ⅱ期完成	美国
	Avacincaptad pegol	NCT02686658	0.063-0.8	总面积 2.5-17.5 mm ²	Ⅱ/Ⅲ期完成	美国、克罗地亚、捷克等
	Risuteganib	NCT03626636	0.1-0.5		Ⅱ期完成	美国
	Pegcetacoplan	NCT02503332	0.063-1.0	总面积 2.5-17.5 mm ²	Ⅱ期完成	美国、澳大利亚、新西兰
神经保护治疗	AAVCAGsCD59	NCT03144999	0.25-1.0	总面积 5-20 mm ²	Ⅰ期完成	美国
	睫状神经营养因子	NCT00277134	0.1-0.4	存在 GA	Ⅱ期完成	美国
	溴莫尼定	NCT00658619	0.1-0.5	总面积 2.02-32.68 mm ²	Ⅱ期完成	美国、澳大利亚、德国等
视觉循环调制剂	Fenretinide	NCT00429936	0.2-1.0	总面积 2.54-20.32 mm ²	Ⅱ期完成	美国
	ACU-4429	NCT01802866	0.1-1.0	总面积 1.25-18 mm ²	Ⅱb/Ⅲ期完成	美国
干细胞疗法	Palucorcel	NCT01226628		双眼存在 GA	Ⅰ/Ⅱ期完成	美国
	hESC 来源的 RPE	NCT01344993	0.05-1.0	有 ≥1 个区域有 >250 μm 的 GA 累及中央凹	Ⅰ/Ⅱ期完成	美国
光生物调节	LIGHTSITE Ⅱ 研究	NCT03878420	0.2-0.8	中央凹 500 μm 内无 GA	已终止	法国、德国、意大利等
增加脉络膜血流	MC-1101	NCT02127463	0.25-1.0	黄斑中央无 GA	Ⅱ/Ⅲ期完成	美国
	前列地尔	NCT00619229	0.2-0.7		Ⅲ期完成	德国

继发于干性 ARMD,并且均未出现渗出型 ARMD 的特征。表 1 中各项国家临床试验(national clinical trial,NCT)均来自于 <https://clinicaltrials.gov/>。

2 治疗措施和研究结果

2.1 抗氧化治疗

眼睛始终暴露在氧化应激中,线粒体内活性氧(reactive oxygen species,ROS)积累会损伤视网膜。随着年龄的增长,眼睛的修复能力减弱,一些抗氧化酶的活性降低^[5],如超氧化物歧化酶和谷胱甘肽转移酶,会进一步促进干性 ARMD 的进程,形成一些干性 ARMD 的特征^[6]。目前已有一些针对氧化的病理机制的研究,旨在降低进展为晚期干性 ARMD 的风险。

2.1.1 抗氧化物质

年龄相关性眼病研究(Age-Related Eye Diseases Study,AREDS)($n=3640$,NCT00000145)旨在证明抗氧化复合配方[维生素 C(500 mg)、维生素 E(400 IU)、β-胡萝卜素(15 mg)、锌(80 mg)]是否可以降低 2 类(有广泛的小 Drusen,色素异常或至少有 1 个中等大小的 Drusen)、3 类(有广泛的中等大小 Drusen,GA 不累及黄斑中心或至少有 1 个大 Drusen)和 4 类(患有晚期 ARMD 或由于干性 ARMD 一只眼视力低于 0.63)干性 ARMD 参与者疾病继续进展的风险。受试者被随机分为试验组和安慰剂组,试验组每天服用抗氧化复合配方。5 a 研究结果显示,与安慰剂组相比,抗氧化复合配方对于干性 ARMD 的治疗是有效的,其中 2 类和 3 类的 ARMD 参与者发展为 4 类的风险降低了 25%,这些参与者对数视力出现 3 行或以上视力下降的风险也降低了 19%,4 类干性 ARMD 患者的视力下降 ≥15 个字母的几率也显著降低($P=0.008$)^[7],证明抗氧化剂对于预防干性 ARMD 的进展是有效的。

AREDS2($n=3741$,NCT00345176)是对 AREDS 参与者的后续研究,并进行了多次配方的调整。5 a 随访结果显示,从 AREDS 配方中移除 β-胡萝卜素或降低锌剂量与不调整配方相比,对于延缓进展为晚期 ARMD 的效果没有明显差别,但对于参与者中的吸烟者来说,服用 β-胡萝

卜素比不服用 β-胡萝卜素的肺癌发生率高^[8]。用叶黄素/玉米黄质替代 AREDS 配方中的 β-胡萝卜素,10 a 随访结果显示叶黄素/玉米黄质不会增加吸烟患者的肺癌发生率,且叶黄素/玉米黄质对于延缓进展为晚期 ARMD 是有益的^[9]。

2.1.2 OT-551

OT-551 是一种具有抗氧化特性的双取代羟胺,一项Ⅱ期临床试验($n=10$,NCT00306488)评估了其治疗 GA 的有效性。研究纳入双眼均有 GA 的患者,每位参与者随机一只眼为试验眼,接受 0.45% OT-551 滴眼液,每日 3 次,1 次 1 滴,持续治疗 24 mo,对侧眼为对照眼。其主要结局指标为 24 mo 时 BCVA 的变化,次要结局指标为 GA 面积的变化。随访至 24 mo,与基线视力相比,试验眼 BCVA 提高了 0.2 ± 13.3 个字母,对照眼 BCVA 下降了 11.3 ± 7.6 个字母,两组间具有显著差异($P=0.0259$);但在 GA 面积方面没有统计学意义的改善。因此,在目前的给药浓度和给药方式下,OT-551 在维持视力方面具有一定的效果,但不能改善 GA 面积,其对治疗干性 ARMD 可能发挥作用有限或没有作用^[10]。

2.2 抗炎和补体治疗

随着年龄的增长,脉络膜毛细血管管壁变薄,未被完全消化的脂蛋白质沉积在 Bruch 膜和视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium,RPE)之间或 RPE 上,也就是 Drusen 的形成,其会激活补体系统,继而形成一些补体因子的分解产物和膜攻击复合物(membrane attack complex,MAC),导致炎症反应以及干性 ARMD 的病理特征。补体级联调节异常也会导致干性 ARMD,因此补体治疗有可能成为一种可行的治疗方法。

2.2.1 Eculizumab

Eculizumab 是一种参与抑制补体成分 5(complement 5,C5)的 IgG 抗体,一项Ⅱ期临床试验($n=30$,NCT00935883)评估了 Eculizumab 减少 GA 进展的有效性,研究纳入受试者的 GA 总面积为 1.25-18 mm²,BCVA 为 0.32-1.0。受试者被随机平均分为静脉注射低剂量组(前 4 wk 为 600 mg/wk,第 5-24 wk 为 900 mg/2 wk)、高剂量组(前 4 wk 为 900 mg/wk,第 5-24 wk 为 1 200 mg/2 wk)

和安慰剂组(生理盐水)。在26、52 wk的随访中,各组间均没有统计学差异,该药未显著降低GA的生长速率,但也不排除是样本量太少的原因^[11]。

2.2.2 Avacincaptad pegol Avacincaptad pegol是一种C5抑制剂,可降低炎症小体的激活和MAC的形成。一项Ⅱ/Ⅲ期随机对照试验($n=286$, NCT02686658)对GA患者玻璃体内注射Avacincaptad pegol的安全性和有效性进行了评估。研究纳入了50岁以上GA患者,其GA总面积为 $2.5-17.5\text{ mm}^2$, BCVA为 $0.063-0.8$ 。受试者被随机平均分为2 mg组、4 mg组和假给药组,均每月接受玻璃体腔注药,持续18 mo。随访至12 mo,与假给药组相比,接受2、4 mg治疗的患者GA平均生长速率分别降低了27.4% ($P=0.0072$)和27.8% ($P=0.0051$),两种治疗剂量组均较假给药组GA具有统计学意义的改善,12 mo后的随访结果表明该药的耐受性良好,未出现与该药相关的不良事件^[12],证明Avacincaptad pegol是一种潜在的补体疗法。由于2、4 mg组的治疗均达到了主要疗效终点,下一步的试验将着重比较2 mg组与假给药组的差异。

2.2.3 Risuteganib Risuteganib是一种整合素抑制剂,它结合并抑制某些类型的整合素异二聚体,这些类型的整合素异二聚体被认为参与了ARMD的发展^[13]。一项Ⅱa期的安慰剂对照研究($n=42$, NCT03626636)纳入的受试者均为干性ARMD患者,眼底有Drusen样改变,BCVA为 $0.1-0.5$ 。受试者按1.7:1比例随机分为治疗组和假给药组,治疗组在基线和第16 wk分别接受玻璃体内注射1 mg/0.05 mL的Risuteganib,主要疗效终点为28 wk时BCVA提高 ≥ 8 个字母的人群百分比。治疗组有48%的受试者达到了主要终点,而假给药组达到了7%,两组间差异具有统计学意义($P=0.013$),无严重不良事件报告^[14]。Risuteganib在提高干性ARMD患者的BCVA方面具有积极作用,是一种潜在的治疗干性ARMD的方法。

2.2.4 Pegcetacoplan Pegcetacoplan是一种补体C3抑制剂,一项Ⅱ期临床试验($n=246$, NCT02503332)评估其治疗干性ARMD的GA的安全性和有效性,其主要疗效终点为基线至12 mo GA面积的平均变化。研究纳入了50岁以上继发于干性ARMD的GA患者,其总面积为 $2.5-17.5\text{ mm}^2$, BCVA优于 0.063 。受试者按2:2:1:1比例随机分为每月15 mg组、每间隔1 mo 15 mg组、每月假给药组和每间隔1 mo假给药组,持续12 mo,均为玻璃体腔注药。治疗12 mo后,与假给药组相比,每月和每隔1 mo注射Pegcetacoplan的患者均到达了主要疗效终点,GA增长率分别降低了29% ($P=0.008$)和20% ($P=0.067$),达到了预先设定的显著性水平;效果在治疗7-12 mo期间更为显著,分别降低了45% ($P=0.0004$)和33% ($P=0.009$),均具有统计学意义,表明玻璃体腔注射Pegcetacoplan局部抑制C3可显著降低GA的生长。然而,Pegcetacoplan治疗12 mo后停止治疗,12-18 mo的GA生长率与7-12 mo相比明显增加,表明需要持续治疗^[15]。

2.2.5 AAVCAGsCD59 一项Ⅰ期临床试验($n=17$, NCT03144999)使用AAVCAGsCD59治疗干性ARMD,该化合物作为膜结合抑制剂,可递送CD59基因至视网膜细胞,从而阻止MAC的形成。在此治疗中,视网膜细胞可能

被永远改变,持续表达CD59基因。既往研究在小鼠模型中采用视网膜下和玻璃体内给药发现,该化合物可成功衰减激光诱导的脉络膜新生血管^[16]。研究纳入受试者的GA总面积为 $5-20\text{ mm}^2$, BCVA为 $0.25-1.0$ 。该研究的主要结局指标为玻璃体内注射后眼内炎症的发生。结果表明,4眼出现轻度炎症,治疗后消退。该治疗具有良好的耐受性,无剂量限制毒性。Ⅰ期试验已经完成,目前正在进行Ⅱ期试验,结果尚未发表(Retinal Physician - CLINICAL TRIAL DOWNLOAD: Data on a Gene Therapy for Dry and Wet ARMD)。

2.3 神经保护治疗 干性ARMD是一种神经退行性疾病,神经保护治疗可减少GA的面积,可能是一种有效的治疗方法。

2.3.1 睫状神经营养因子 睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)是一种神经营养因子,已被证明在视网膜变性过程中可以延缓感光细胞的丢失^[17]。一项Ⅱ期临床试验($n=51$, NCT00277134)评估CNTF通过眼内囊化细胞技术植入眼内治疗GA的有效性。研究纳入了50岁以上BCVA为 $0.1-0.4$ 且存在GA的3类和4类(AREDS研究定义)的干性ARMD患者。受试者按2:1:1比例被随机分到高剂量组(20 ng/d)、低剂量组(5 ng/d)和假手术组,主要疗效终点为治疗后12 mo时BCVA的变化。随访至12 mo,高剂量组受试者的视网膜厚度增加、视力稳定,BCVA平均增加了0.8个字母,而低剂量组治疗效果和假手术组几乎没有差异,因此该研究将两组结果共同统计,平均损失了9.7个字母($P=0.0315$),表明CNTF可以减缓视力丧失的进展。然而,CNTF治疗组和假手术组减少GA面积进展率差异无统计学意义^[18]。

2.3.2 溴莫尼定 溴莫尼定是一种 $\alpha 2$ 激动剂,已被证明有神经保护作用。一项Ⅱ期研究($n=113$, NCT00658619)评估通过玻璃体内植入物(单眼)缓释给药溴莫尼定治疗GA的安全性和有效性。该临床试验纳入50岁以上患者,其GA总面积为 $2.02-32.28\text{ mm}^2$, BCVA为 $0.1-0.5$ 。受试者按2:2:1比例随机分为 $264\text{ }\mu\text{g}$ 组、 $132\text{ }\mu\text{g}$ 组和假手术组,分别在第1 d、6 mo植入玻璃体内给药系统。主要疗效终点为12 mo时GA面积较基线的变化。随访3 mo时, $264\text{ }\mu\text{g}$ 组($P=0.028$)和 $132\text{ }\mu\text{g}$ 组($P=0.032$)的GA面积增长率均小于假手术组;在接下来的随访节点中,溴莫尼定治疗组GA面积增长率始终小于假手术组,但差异均没有统计学意义。而在基线GA面积 $\geq 6\text{ mm}^2$ 的患者(约2/3患者)中,与假手术组相比, $264\text{ }\mu\text{g}$ 组($P=0.029$)和 $132\text{ }\mu\text{g}$ 组($P=0.040$)在第12 mo的GA面积比基线时显著减少^[19],达到了主要疗效终点,与治疗相关的不良事件通常与注射相关,证明此试验是安全的。溴莫尼定给药系统对于GA的治疗是积极有效的,Ⅲ期临床试验正在进行。

2.4 视觉循环调节剂 通过酶的靶向参与、将维生素A输送到循环中或清除相关的有毒废物来调节视觉循环可能对于治疗干性ARMD是有益的。

2.4.1 Emixustat hydrochloride ACU-4429 (Emixustat hydrochloride)是一种非类视黄酮化合物,通过其对视网膜色素上皮特异性65 kDa蛋白(RPE65)异构酶的作用调节视觉发色团的生物合成。已有研究^[20]支持其在干性

ARMD 中的应用。一项研究 ($n = 508$, NCT01802866) 是多中心、随机、II b/III 期临床试验, 纳入患者的 GA 总面积为 $1.25\text{--}18\text{ mm}^2$, BCVA 为 $0.1\text{--}1.0$ 。受试者被随机平均分到 2.5、5、10 mg 组和安慰剂组, 每天口服 1 次, 持续 24 mo, 其主要疗效终点是通过眼底自发荧光评价 GA 总面积的平均年增长率。虽然该药物被发现是安全的, 但 24 mo 的随访结果显示 ACU-4429 不能降低 GA 的生长速度^[21]。

2.4.2 Fenretinide Fenretinide 是维生素 A 的合成衍生物, 可与血清中的视黄醇结合蛋白 (retinol-binding protein, RBP) 结合, Fenretinide-RBP 复合物通过尿液被快速降解, 从而降低血清中的 RBP 水平。一项 II 期、安慰剂对照试验 ($n = 246$, NCT00429936) 旨在研究 RBP 的减少是否可以减少 GA 的生长。研究纳入患者的 GA 总面积为 $2.54\text{--}20.32\text{ mm}^2$, BCVA 为 $0.2\text{--}1.0$ 。受试者被随机分为安慰剂组、低剂量组 (100 mg) 和高剂量组 (300 mg), 每日口服, 持续 24 mo。24 mo 的治疗结果显示, GA 的生长速率降低与血清中 RBP 水平降低呈正相关, 这种趋势在 RBP 水平 $\leq 2\text{ mg/dL}$ 时最为明显; 对 RBP 水平 $\leq 2\text{ mg/dL}$ 的患者进行分析, 与安慰剂组相比, 300 mg 组的 GA 年增长率平均降低 0.33 mm^2 (分别为 1.70 、 2.03 mm^2 , $P = 0.1848$); 100 mg 组由于达到 RBP 水平 $\leq 2\text{ mg/dL}$ 的患者数量有限, 与安慰剂组的差异不具有统计学意义^[22]。该药物是安全的, 但有副作用, 包括显著延迟暗适应。综上, Fenretinide 有减少 GA 生长的趋势, 为进一步的研究提供了强有力的支持。

2.5 干细胞疗法 干细胞是一种具有再生为各种组织器官和人体细胞的潜在功能, 因此, 干细胞再生为 RPE 细胞可能是治疗干性 ARMD 的一种潜在疗法。

2.5.1 RPE 移植 两项独立的 I/II 期试验评估了来源于人类胚胎干细胞 (human embryonic stem cells, hESCs) 的 RPE (hESC-RPE) 移植在晚期干性 ARMD 相关 GA ($n = 9$, NCT01344993) 和 Stargardt 病 ($n = 13$, NCT01345006) 患者中的安全性和有效性。在 ARMD 试验中, 研究纳入的患者有大于 $250\text{ }\mu\text{m}$ 的 GA 累及中央凹, 玻璃体切除术后, hESCs-RPE 细胞 (MA09-hRPE) 被送至视网膜下间隙。随访至 4 mo, 未发现任何患者出现过度增生、异常生长或免疫介导的移植排斥症状, 患者的 BCVA 似乎也有所改善 (从 21 个字母提高到 28 个字母)^[23]。随访至 6 mo, 与基线相比, 视力有平均 16 个字母的改善; 随访至 12 mo, 视力平均改善了 14 个字母, 均具有统计学意义^[24]。

另一项 I/II a 期试验 ($n = 16$, NCT02590692), 在视网膜下间隙植入复合物 hESC-RPE 的极化单层组成, 位于超薄的合成聚苯乙烯衬底上, 旨在模仿 Bruch 膜)。I 期队列研究纳入了 5 例具有 GA 且视力差于 0.1 的受试者, 该复合物成功植入到 4 例受试者中, 随访至 1 a, 无不良事件发生, 所有植入眼均未出现视力下降, 其中 1 例患者的 BCVA 改善了 17 个字母, 由于样本量太小, 该研究无法确定数据是否具有统计学意义或临床意义, 但表明该治疗方法可能是有益的^[25]。

2.5.2 Palucorcel Palucorcel (CNTO 2476) 是一种人脐带组织来源的细胞化合物, 也是一种基于细胞的潜在疗法。一项 I/II a 期研究 ($n = 35$, NCT01226628) 评估了通过

iTrack 275 型微导管在 GA 患者的视网膜下给予 CNTO 2476 的效果。研究纳入了 50 岁以上双眼存在 GA 的干性 ARMD 患者, 接受视网膜下给药。随访 1 a 发现, 不良事件 (视网膜穿孔、视网膜脱离等) 的发生率较高, 34.5% ($10/29$) 和 24.1% ($7/29$) 的受试者分别出现了 ≥ 10 和 ≥ 15 个字母的 BCVA 增加^[26], 但 II b 期试验没有发现 GA 的改善和 BCVA 明显的提高^[27], 该治疗方法的安全性和有效性有待进一步验证。

2.6 光生物调节 光生物调节 (photobiomodulation, PBM) 是一种低水平光疗法, 可应用于选定的组织, 产生有益的细胞效应, 如增加线粒体能量生成以及增加 RNA 和蛋白质的合成^[28], 促进细胞增殖和细胞保护, 从而改善疾病的发展。

LIGHTSITE I 研究^[29] 纳入了 30 例 AREDS 定义的 2-4 类干性 ARMD 患者, 以评估 PBM 治疗干性 ARMD 的安全性和有效性。分别在基线和第 7 mo 时进行两个系列 (每个系列治疗 3 次/周, 持续 3-4 wk) 的治疗。首次治疗 1 mo 时, 与基线视力 (PBM 治疗组: 73.8 ± 1.9 ; 假治疗组: 71.9 ± 2.5) 相比, PBM 治疗组的 BCVA 提高了 4 个字母至 77.7 ± 2.5 , 而假治疗组没有明显改善, 仅提高了 1 个字母。第 1、2、3、7、9 mo 的随访结果表明, PBM 治疗能显著提高患者的 BCVA。然而, 在 6 mo 未进行再次治疗前, PBM 治疗组的 BCVA 降低至 76.1 ± 2.3 , 再次治疗后, BCVA 提高到 78 ± 2.4 。随访至 12 mo 时, 发现 PBM 治疗组的 BCVA 已降低至基线水平。无不良事件发生。因此, PBM 治疗有益于视力的提高, 但其维持时间是有限制的。

LIGHTSITE II 研究^[30] ($n = 44$, NCT03878420) 纳入了 50 岁以上眼底有 Drusen 或 GA 的干性 ARMD 患者 (BCVA 为 $0.2\text{--}0.8$), 评估在 10 mo 内 (基线, 4、8 mo 时分别进行 9 次治疗) 使用 PBM 对干性 ARMD 的影响。随访至 9 mo 时, PBM 治疗组的 BCVA 与基线相比提高了 4 个字母, 差异具有统计学意义, 证明患者的视力在 PBM 的治疗下有一定程度的改善。在研究过程中, PBM 治疗组的 Drusen 体积没有增加, 而假治疗组中有相对增加。与假治疗组相比, PBM 组在 9 mo 时 GA 的生长速率也下降了 19.4%。上述结果证实 PBM 是治疗干性 ARMD 的一种潜在疗法。

2.7 经脑的电刺激疗法 经脑的电刺激疗法与几种不同神经组织的神经保护有关, 电刺激可使运动神经元和感觉神经元的轴突更快地再生。其有效性在一项临床试验^[31] ($n = 22$) 中被评估, 研究纳入 50 岁以上, BCVA 为 25-45 个 ETDRS 字母之间的干性 ARMD 患者。试验结果显示, 经治疗后 1 wk, 1/2 以上受试者的视力提高了 5 个字母; 4 wk 时, 1/4 的受试者视力改善超过 10 个字母, 差异均有统计学意义。但随着时间的推移, 如果不重新治疗, 这种治疗效果似乎会逐渐减弱, 因此需要反复治疗。电刺激疗法是非侵入性疗法, 在治疗过程中没有任何与治疗有关的副作用, 证明它是安全的。

2.8 改善脉络膜血流 脉络膜循环发挥着营养视网膜以及清除视网膜代谢废物的作用。当脉络膜血流速度变慢时, 代谢废物沉积在视网膜形成 Drusen, 最终进展为 GA。因此, 增加脉络膜血流可能是干性 ARMD 的一种潜在疗法。

2.8.1 MC-1101 MC-1101 是一种 505(b)2 化合物,处于食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)快速通道状态。它是一种强效的血管活性药物,不仅可以增加脉络膜的血流量,而且具有抗炎抗氧化特性。一项 II/III 期研究($n=60$, NCT02127463)正在评估该药物的有效性和安全性,结果尚未公布。

2.8.2 前列地尔 前列地尔(alprostadil)已被证实可用于治疗外周动脉闭塞性疾病,且具有多种作用,如扩张血管、抑制血小板功能、抗炎抗氧化等^[32]。一项 III 期临床试验研究($n=33$, NCT00619229)纳入眼底有 Drusen 改变, BCVA 为 0.2-0.7 的干性 ARMD 患者,以评估前列地尔对干性 ARMD 的疗效。受试者被随机分为治疗组(60 μg 前列地尔/100 mL NaCl)和安慰剂组(47.5 mg 乳糖/100 mL NaCl),每天静脉输液 1.5-2 h,持续 3 wk。治疗结束 3 mo 时,与基线相比,治疗组的 ETDRS 视力平均差异为 0.94 行,安慰剂组为-0.42 行,两组在改善 BCVA 方面的差异具有统计学意义^[33],证实该药物治疗干性 ARMD 的积极作用。

3 总结与展望

本文不仅对以往药物治疗干性 ARMD 的临床研究进行总结^[34],还综述了 RPE 移植、光疗法、经脑的电刺激疗法等非药物疗法,且较既往关于干性 ARMD 临床试验的综述^[35]更加全面,包括对于临床试验的阶段、开展国家的列表总结等。一些临床试验已经给出了积极的结果,如 OT-551、Risuteganib、CNTF、RPE 移植等在维持或提高视力方面发挥有效作用,Avacincaptad pegol、Pegcetacoplan、溴莫尼定、PBM 等可有效降低 GA 的发生率;但还有一些临床试验,如 Eculizumab、AAVCAGsCD59、ACU-4429 等在提高 BCVA、降低 GA 的进展率方面没有显著的积极作用,以及存在安全性挑战,需进一步改善。目前尚不清楚某些研究药物是否会诱发或加速发展为渗出型 ARMD 的速度。

ARMD 是一种复杂的疾病,其发病机制涉及多种途径,这对治疗提出了挑战。目前,干性 ARMD 的治疗主要依赖于观察、改变生活方式、频繁随访评估等预防手段。几种延缓疾病进展的治疗方法正在研究中,虽然一些治疗方案的效果没有达到预期的主要终点,但随着临床试验数量的增加,有意义的治疗方法将在不久的将来获得批准。

参考文献

[1] GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*, 2021,9(2):e144-e160.

[2] Li JQ, Welchowski T, Schmid M, et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*, 2020,104(8):1077-1084.

[3] Kirkova R, Murgova S, Kirkov V, et al. Personalized approach in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Pers Med*, 2022,12(9):1456.

[4] Raimundo M, Mira F, Cachulo MDL, et al. Adherence to a Mediterranean diet, lifestyle and age-related macular degeneration: the Coimbra Eye Study - report 3. *Acta Ophthalmol*, 2018,96(8):e926-e932.

[5] Kim SH, Park JW. Morin hydrate attenuates CSE-induced lipid accumulation, ER stress, and oxidative stress in RPE cells: implications for age-related macular degeneration. *Free Radic Res*, 2019,53(8):865-874.

[6] Johansson I, Monsen VT, Pettersen K, et al. The marine n-3 PUFA DHA evokes cytoprotection against oxidative stress and protein misfolding by inducing autophagy and NFE2L2 in human retinal pigment epithelial cells. *Autophagy*, 2015,11(9):1636-1651.

[7] Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001,119(10):1417-1436.

[8] Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Effect of omega-3 fatty acids, lutein/Zeaxanthin, or other nutrient supplementation on cognitive function: the AREDS2 randomized clinical trial. *JAMA*, 2015,314(8):791-801.

[9] Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Long-term outcomes of adding lutein/Zeaxanthin and ω -3 fatty acids to the AREDS supplements on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report 28. *JAMA Ophthalmol*, 2022,140(7):692-698.

[10] Wong WT, Kam W, Cunningham D, et al. Treatment of geographic atrophy by the topical administration of OT-551: results of a phase II clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010,51(12):6131-6139.

[11] Yehoshua Z, Alexandre de Amorim Garcia Filho C, Nunes RP, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration the COMPLETE study. *Ophthalmology*, 2014,121(3):693-701.

[12] Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, et al. C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology*, 2021,128(4):576-586.

[13] Shaw LT, Mackin A, Shah R, et al. Risuteganib-a novel integrin inhibitor for the treatment of non-exudative (dry) age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020,29(6):547-554.

[14] Boyer DS, Gonzalez VH, Kunimoto DY, et al. Safety and efficacy of intravitreal risuteganib for non-exudative AMD: a multicenter, phase 2a, randomized, clinical trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2021,52(6):327-335.

[15] Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, et al. Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology*, 2020,127(2):186-195.

[16] Cashman SM, Ramo K, Kumar-Singh R. A non membrane-targeted human soluble CD59 attenuates choroidal neovascularization in a model of age related macular degeneration. *PLoS One*, 2011,6(4):e19078.

[17] Faktorovich EG, Steinberg RH, Yasumura D, et al. Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor. *Nature*, 1990,347(6288):83-86.

[18] Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011,108(15):6241-6245.

[19] Kuppermann BD, Patel SS, Boyer DS, et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of brimonidine drug delivery system (brimo dds) generation 1 in patients with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 2021,41(1):144-155.

[20] Kubota R, Al-Fayoumi S, Mallikaarjun S, et al. Phase 1, dose-

ranging study of emixustat hydrochloride (ACU-4429), a novel visual cycle modulator, in healthy volunteers. *Retina*, 2014,34(3):603-609.

[21] Rosenfeld PJ, Dugel PU, Holz FG, et al. Emixustat hydrochloride for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 2018,125(10):1556-1567.

[22] Mata NL, Lichter JB, Vogel R, et al. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina*, 2013,33(3):498-507.

[23] Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet*, 2012,379(9817):713-720.

[24] Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*, 2015,385(9967):509-516.

[25] Kashani AH, Lebkowski JS, Rahhal FM, et al. A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*, 2018,10(435):eaao4097.

[26] Ho AC, Chang TS, Samuel M, et al. Experience with a subretinal cell-based therapy in patients with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2017,179:67-80.

[27] Heier JS, Ho AC, Samuel MA, et al. Safety and efficacy of subretinally administered palucorcel for geographic atrophy of age-related macular degeneration: phase 2b study. *Ophthalmol Retina*, 2020,4(4):384-393.

[28] Passarella S, Casamassima E, Molinari S, et al. Increase of proton

electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated *in vitro* by helium-neon laser. *FEBS Lett*, 1984,175(1):95-99.

[29] Markowitz SN, Devenyi RG, Munk MR, et al. A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry age-related macular degeneration. *Retina*, 2020,40(8):1471-1482.

[30] Burton B, Parodi MB, Jürgens I, et al. LIGHTSITE II randomized multicenter trial: evaluation of multiwavelength photobiomodulation in non-exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther*, 2023,12(2):953-968.

[31] Anastassiou G, Schneegans AL, Selbach M, et al. Transpalpebral electrotherapy for dry age-related macular degeneration (AMD): an exploratory trial. *Restor Neurol Neurosci*, 2013,31(5):571-578.

[32] Schrör K, Hohlfeld T. Mechanisms of anti-ischemic action of prostaglandin E1 in peripheral arterial occlusive disease. *Vasa*, 2004,33(3):119-124.

[33] Augustin AJ, Diehm C, Grieger F, et al. Alprostadiol infusion in patients with dry age-related macular degeneration: a randomized controlled clinical trial. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013,22(7):803-812.

[34] 周杰, 陈倩茵, 张静琳. 干性年龄相关性黄斑变性药物治疗研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(11):1835-1839.

[35] Rubner R, Li KV, Canto-Soler MV. Progress of clinical therapies for dry age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(1):157-166.