

# 抗 VEGF 药物治疗早产儿视网膜病变的研究进展

赵欢欢<sup>1</sup>, 黄学林<sup>1</sup>, 谢素贞<sup>1</sup>, 赵朝辉<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(511400)中国广东省广州市,广东省妇幼保健院眼科;<sup>2</sup>(510150)中国广东省广州市,广州医科大学附属第三医院手术室

作者简介:赵欢欢,硕士,住院医师,研究方向:早产儿视网膜病。

通讯作者:黄学林,硕士,主任医师,研究方向:小儿眼科。  
tyhuangxl@163.com

收稿日期:2013-08-29 修回日期:2013-11-11

## Researches advance on anti - VEGF medication for retinopathy of prematurity

Huan - Huan Zhao<sup>1</sup>, Xue - Lin Huang<sup>1</sup>, Su - Zhen Xie<sup>1</sup>, Chao - Hui Zhao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong Province, China;<sup>2</sup>Operating theatre, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Xue-Lin Huang. Department of Ophthalmology, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong Province, China. tyhuangxl@163.com

Received:2013-08-29 Accepted:2013-11-11

### Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the major cause of childhood blindness worldwide. Previously, the treatment for ROP for the patients at the threshold period and before high-risk period is mainly the retinal laser and cryotherapy. However, cryotherapy and laser therapy are destructive, which can inevitably result in permanent peripheral field loss and more complications. Some patients' states of illness can't be controlled after surgery and end with total loss of vision. Hence, a new treatment method should be explored. Recently, many clinical data showed that anti-vascular endothelial growth factor therapy may be effective in treating retinopathy of prematurity. This article reviewed the recent literature on the research and progress of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) drugs in the treatment of retinopathy of prematurity.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; vascular endothelial growth factor; retinal neovascularization

**Citation:** Zhao HH, Huang XL, Xie SZ, *et al*. Researches advance on anti-VEGF medication for retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(12):2421-2423

### 摘要

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是目前全世界儿童致盲的主要原因之一<sup>[1]</sup>。以往对于阈值期和高危阈值前期的ROP采用激光或冷凝治疗,因激光和冷凝术均是破坏性的,不可避免地导致周边视野永久丧失,且并发症较多,术后仍有部分患儿病情无法控制,最终视力完全丧失。因此需要寻找新的治疗方法,近年来有较多的临床数据表明,玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)治疗ROP是一种有效的治疗方法。我们将对抗VEGF药物在ROP治疗的研究进展进行近期的文献综述。

**关键词:**早产儿视网膜病变;血管内皮生长因子;视网膜新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.16

**引用:**赵欢欢,黄学林,谢素贞,等.抗VEGF药物治疗早产儿视网膜病变的研究进展.国际眼科杂志2013;13(12):2421-2423

### 0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是目前全世界儿童致盲的主要原因之一<sup>[1]</sup>。是因早产儿视网膜未完全血管化而发生的一种增殖性视网膜病变,其病理表现为视网膜组织缺氧,新生血管形成,纤维增殖,重症者可导致视网膜脱离,是一种严重的致盲性眼病<sup>[2]</sup>。ROP最重要的病理环节是缺氧诱导的视网膜新生血管,研究发现新生血管的形成是众多血管因子之间的相互作用,其中VEGF-A是被认为是缺氧情况下血管生成的启动因子,是启动新生血管最重要、最有效的细胞因子,它与血管内皮细胞表面的自身受体相互作用,促进血管内皮细胞的增殖、迁移和血管管腔的形成,并维持新生血管存活。早产儿出生时,视网膜组织含氧量相对较高,VEGF水平较低,视网膜血管在有血管区和无血管区交界处管腔闭塞并停止生长,随着婴儿眼部的生长,无灌注区的视网膜相对缺氧,VEGF及其受体水平增加且亲和力,刺激交界区病理新生血管形成<sup>[3]</sup>。在过去的几年里,一些新的抗VEGF药物不断涌现。这些药物已经彻底改变了新生血管性老年黄斑变性和其他新生血管性眼病的诊治观念和预后,同时抗VEGF药物也为ROP治疗提供新的思考和改进策略。

### 1 贝伐单抗

贝伐单抗(bevacizumab,商品名Avastin<sup>®</sup>,基因泰克/罗氏公司)是一种重组的VEGF-A的单克隆抗体,分子量149kDa,通过中国仓鼠卵巢细胞表达系统生产。该抗体是糖基化的抗体,延长了系统半衰期,其包含的Fc片段,促进全身吸收,因此贝伐单抗主要用于抗肿瘤。自从2005年,贝伐单抗开始应用于眼内新生血管性疾病中,通过玻璃体腔注射,用于治疗新生血管性老年黄斑变性、视网膜中央静脉阻塞、糖尿病性视网膜病变和新生血管性青光眼等。贝伐单抗抗新生血管形成的主要机制是它能

与所有的 VEGF-A 亚型结合,阻止 VEGF 与血管内皮细胞表面的自身受体结合,抑制 VEGF 的生物学效应,阻碍新生血管的形成<sup>[4]</sup>。

2007年,Shah等<sup>[5]</sup>报道了首例玻璃体内注射贝伐单抗成功治疗激光术后合并虹膜新生血管和玻璃体混浊的 ROP 患儿,此后有较多病例证实了贝伐单抗对激光治疗失败的患儿有潜在的治疗作用。激光光凝联合玻璃体内注射贝伐单抗治疗能有效控制急性进展型早产儿视网膜病 (aggressive posterior retinopathy of prematurity, APROP)<sup>[6]</sup>。近几年来,玻璃体内注射贝伐单抗治疗 ROP 的临床报道有增加的趋势,大量文献表明<sup>[1,7,8]</sup>,玻璃体内注射贝伐单抗单药能成功治疗 III 期 ROP,传统的激光治疗破坏周边视网膜,尤其是在病变位于后极部的 ROP,视野丧失更为严重,而玻璃体内注射贝伐单抗术后视网膜周边的血管将会继续生长,且术后发生近视散光的并发症相对减少<sup>[9]</sup>。BEAT-ROP 合作团队进行一项前瞻性、对照、随机、多中心临床试验<sup>[1]</sup>评估了玻璃体内注射贝伐单抗 (0.625mg=0.025mL) 单药治疗和传统的激光治疗区 1 或 2 区 III<sup>+</sup> ROP,该项研究共收集 150 例 300 眼患儿,研究结果显示传统的激光治疗组复发率为 26%,而贝伐单抗组复发率为 6%,其中 1 区病变激光治疗组的复发率 42%,远远高于贝伐单抗组 (6%),因此对于 1 区病变贝伐单抗治疗有明显优势。该研究还显示应用贝伐单抗治疗复发时间为术后 16.0±4.6wk,激光治疗复发时间为术后 6.2±5.7wk,贝伐单抗组复发时间较晚,这作为一个信号警告医师,玻璃体注射贝伐单抗治疗 ROP 的患儿需要更长时间的随访。

对于 IV 期的 ROP 患者,视网膜部分脱离,目前多采用玻璃体切割术,术后视网膜虽得到部分或完全复位,但患儿最终视功能的恢复极其有限,有研究发现玻璃体切割前行玻璃体内注射贝伐单抗有效地降低了活跃的新生血管,提高手术的成功率和术后患儿的视功能<sup>[10]</sup>。但是对于 IV 期患者行玻璃体腔注射贝伐单抗的安全性和时机选择有待进一步研究。本田等报道 1 例 IVa 期 ROP 的患者在玻璃体内注射贝伐单抗后,增殖膜的急性收缩导致视网膜漏斗状脱离,这是因为注射抗血管内皮生长因子后,血管成分的纤维血管膜的退化,发生急性纤维化,从而加剧牵拉性视网膜脱离<sup>[11]</sup>。

## 2 雷珠单抗

雷珠单抗 (ranibizumab, 商品名 Lucentis<sup>®</sup>, 诺华制药) 是抗 VEGF-A 的人源化重组单克隆抗体片段 (Fab), 分子量小, 48kDa, 使用大肠杆菌载体进行生产。它可与 VEGF-A 的所有亚型结合并使其失活, 从而抑制新生血管的形成<sup>[12]</sup>。与贝伐单抗相比, 雷珠单抗分子量小, 能快速穿透视网膜全层到达治疗区域, 其不含 Fc 片段, 减少了补体激活的免疫反应<sup>[13]</sup>。2006-06 雷珠单抗正式获得美国 FDA 批准, 用于玻璃体内注射治疗新生血管性老年黄斑变性, 在欧美和美国还被批准用于治疗糖尿病性黄斑水肿, 继发于视网膜静脉阻塞的黄斑水肿<sup>[14]</sup>。

Castellanos 等<sup>[15]</sup>将 6 只阈值前期和阈值期 ROP 患眼纳入研究, 通过玻璃体腔注射雷珠单抗单药治疗 ROP。结果显示单次注药后 6 只患眼的新生血管完全消退, 正常的血管可继续生长到周边视网膜, 没有任何疾病的复发或进展的迹象, 随访 3a 无眼部不良反应和全身并发症。APROP 是一个进展迅速的早产儿视网膜病变, 如果不及治疗, 有较高的视网膜脱离几率且预后较差, 激光

光凝和玻璃体内注射雷珠单抗联合疗法能有效控制 APROP。Lin 等<sup>[16]</sup>报道了玻璃体内注射雷珠单抗挽救了一个极低体重儿的 APROP 的病例, 通过玻璃体内注射贝伐单抗和激光光凝, 玻璃体内纤维血管增殖仍不能控制。双眼行玻璃体内注射 0.25mg (0.025mL) 雷珠单抗, 增殖纤维消退了, 该例患儿至今已随访 2a, 无复发, 没有短期的眼部或全身性的副作用。玻璃体注射雷珠单抗更有效, 可作为极低体重婴儿的 APROP 的抢救治疗。

玻璃体内注射雷珠单抗也需要长时间定期随访, Jang 等<sup>[17]</sup>报道对一个双眼 1 区 III 期 Plus (+) ROP 患儿联合激光光凝和雷珠单抗的治疗, 治疗后 3mo 复查病灶完全消退, 1mo 后最终发展为双眼视网膜脱离。雷珠单抗作为将来治疗 ROP 的补充治疗, 但是治疗的时机、剂量和次数需要进一步的研究。

## 3 哌加他尼钠

哌加他尼钠 (pegaptanib sodium, 商品名 Macugen<sup>®</sup>, 由辉瑞公司和 Eyetech 制药公司合作开发), 是抗 VEGF 适体, 2004-12 经美国 FDA 批准应用于人眼玻璃体腔注射, 治疗新生血管性老年黄斑病变。哌加他尼钠是一种选择性 VEGF 拮抗剂, 可特定地与细胞外 VEGF 的 165 氨基酸的异构体结合, 不影响其他异构体的活性, 研究发现人体内 VEGF-A 共有 6 种异构体, VEGF-165 是其中的一种, 在人类表达最丰富, 是新生血管形成最重要的细胞因子<sup>[12]</sup>。哌加他尼钠通过并抑制 VEGF165 的活性, 从而抑制新生血管生成, 减少血管渗透。

近几年, 哌加他尼钠也被报道用于治疗 1 或 2 区 III 期+ROP, 一项前瞻性、随机、对照的多中心临床试验表明哌加他尼钠联合激光治疗 III 期+ROP 比单纯激光治疗更有效<sup>[18]</sup>。这一结论也同样被其他学者证实, Aufrata 等<sup>[19]</sup>选取 2009~2011 年收集 76 例 152 眼 1 或 2 区 III 期+的 ROP 患儿。患者被随机分配到第 1 组 34 例 (68 眼), 使用玻璃体内注射哌加他尼钠 (0.3mg=0.03mL) 与传统的二极管激光光凝联合治疗, 第 2 组 42 例 84 眼只有激光治疗或激光联合冷冻治疗, 结果发现, 两组成功率分别为 89.7% 和 60.8%, 且激光联合玻璃体腔注射哌加他尼钠组 ROP 的复发率更低。

## 4 存在的问题与展望

一项“早产儿视网膜病变的早期治疗合作”的报告指出<sup>[20]</sup>, 1 区病变使用激光治疗的失败率约为 55.2%。我们需要为这些患者提供更有效的治疗方法。较多的国外文献报道, 玻璃体内单独注射抗 VEGF 药物或联合激光可成功治疗 APROP 和 III、IV 期 ROP, 对于合并玻璃体混浊病情严重的 ROP, 没有办法实施激光治疗, 可以行玻璃体注射抗 VEGF 药物治疗。

ROP 的抗 VEGF 治疗已经开始被许多国家的眼科医生和新生儿科医生尝试, 目前有贝伐单抗、雷珠单抗、哌加他尼钠已经被报道临床用于治疗 ROP, 对于药物的选择, 还没有进行相关的对照研究。从作用机制上, 哌加他尼钠只能阻止 VEGF165, 而贝伐单抗和雷珠单抗可阻止 VEGF-A 的所有异构体, 因此治疗新生血管的疗效优于哌加他尼钠。从安全性考虑, 贝伐单抗未被美国 FDA 正式批准, 但是也经常使用于新生血管性眼病, 也是目前文献报道的最多的治疗 ROP 的药物。临床上现有药物不能满足医疗需求, 未被批准的药物使用可以为患者提供一个重要工具, 然而, 当有许可的同类药物出现的情况下, 如果出现安全问题, 处方医师将承担相应的责任风

险。患者应充分了解他们的治疗情况所涉及的任何潜在风险。2012年眼科药物雷珠单抗已获得中国监管部门批准,雷珠单抗是被认为与贝伐单抗具有同等的安全性和有效性<sup>[21]</sup>。也有学者认为玻璃体内注射后,贝伐单抗的血清浓度大于雷珠单抗<sup>[22,23]</sup>,而且具有比雷珠单抗更长的半衰期<sup>[24]</sup>,这可能会增加早产儿全身并发症的风险。这是因为患有ROP的早产儿,全身器官也处于发育的过程中,VEGF在器官发育中发挥了关键作用,抗VEGF药物可以通过眼内注射渗透到全身血液循环<sup>[25]</sup>,早产儿的潜在危害也令人担忧。BEAT-ROP试验中,激光治疗组有1例患儿死亡,而贝伐单抗组有4例患儿死亡。ROP患儿常合并肺疾病,VEGF在肺泡的发育和肺的成熟中起到重要作用<sup>[13]</sup>,玻璃体注射后内注射贝伐单抗,可能会一定程度上加重肺部疾病。

也有一些专家对玻璃体内注射抗VEGF治疗ROP提出了质疑,VEGF是一种双刃剑,除了刺激病理性新生血管外,他们也被视为有效的神经保护和神经再生因子,在动物活体内研究发现,用酪氨酸激酶受体拮抗剂SU5416抑制VEGFR-1和VEGFR-2,不但抑制不成熟的视网膜血管的发展,而且导致视网膜内层的内核层Müller细胞和神经节细胞减少<sup>[26]</sup>。同时有报道抗VEGF治疗能暂时抑制视网膜新生血管,同时也会导致血管退化<sup>[27]</sup>,所以抗VEGF药物治疗ROP需要进一步的基础研究和临床观察,抗VEGF术后患儿视网膜厚度、视网膜电生理及视功能情况需要较长时间的随访。

基于以上研究的局限性,我们认为,激光仍然是公认的有效治疗ROP的一线治疗方法,抗VEGF治疗应保留在特殊情况下,其使用的时机和药物的剂量有待进一步研究。我们也认为玻璃体注药术后ROP复发时间比较晚,需要更长时间的随访。ROP的抗VEGF治疗仍然需要多中心合作研究评估术后视觉效果,以及短期和长期的眼部及全身安全性。随着研究的深入,抗VEGF治疗可能会代替激光治疗,成为阈值期ROP的首选治疗,是ROP最有前景的治疗方法。

#### 参考文献

- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-615
- 化志娟,江春光. 早产儿视网膜病变的治疗研究进展. *国际眼科杂志* 2009;9(12):2379-2381
- Ashton N. Oxygen and the retinal blood vessels. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1980;100(3):359-362
- Yu CQ, Zhang M, Matis KI, et al. Vascular endothelial growth factor mediates corneal nerve repair. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3870-3878
- Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2007;55(1):75-76
- Wutthiworawong B, Thitiratsanont U, Saovaprut C, et al. Combine intravitreal bevacizumab injection with laser treatment for aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP). *J Med Assoc Thai* 2011;94(3):15-21
- Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010;30(4):24-31
- Wu WC, Yeh PT, Chen SN, et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology* 2011;118(1):176-183

- Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, et al. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):1119-1124
- Xu Y, Zhang Q, Kang X, et al. Early vitreoretinal surgery on vascularly active stage 4 retinopathy of prematurity through the preoperative intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol* 2013;91(4):304-310
- Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, et al. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(7):1061-1066
- 陈辛元. 抗VEGF药物治疗血管源性眼病的基础与临床研究进展. *眼科研究* 2008;26(9):708-712
- Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(3):843-850
- Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(8):859-870
- Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, et al. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2013;97(7):816-819
- Lin CJ, Chen SN, Hwang JF. Intravitreal ranibizumab as salvage therapy in an extremely low-birth-weight infant with rush type retinopathy of prematurity. *Oman J Ophthalmol* 2012;5(3):184-186
- Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone I plus retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14(5):457-459
- Mintz-Hittner HA. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ ROP shown to be effective in a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(5):685-686
- Autrata R, Krejčírová I, Senková K, et al. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(5):687-694
- Orozco-Gómez LP, Hernández-Salazar L, Moguel-Ancheita S, et al. Laser-ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity in umbral-preumbral disease. Three years of experience. *Cir Cir* 2011;79(3):207-214,225-232
- Van Wijngaarden P, Qureshi SH. Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the management of neovascular age-related macular degeneration: a review of current practice. *Clin Exp Optom* 2008;91(5):427-437
- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114(5):855-859
- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114(12):2179-2182
- Avery RL. Bevacizumab (Avastin) for retinopathy of prematurity: wrong dose, wrong drug, or both? *J AAPOS* 2012;16(1):2-4
- Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012;153(2):327-333
- Smith LE. Through the eyes of a child; understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12):5177-5182
- Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10):1219-1228