

年龄相关性黄斑变性的治疗研究进展

吉祥, 胡竹林

作者单位: (650021) 中国云南省昆明市, 昆明医学院第四附属医院 云南省第二人民医院眼科

作者简介: 吉祥, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病、青光眼。

通讯作者: 胡竹林, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜病、青光眼。 hzl177@263.net

收稿日期: 2010-11-22 修回日期: 2010-12-10

Therapy development of age-related macular degeneration

Xiang Ji, Zhu-Lin Hu

Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Zhu-Lin Hu. Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China. hzl177@263.net

Received: 2010-11-22 Accepted: 2010-12-10

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD), known as senile macular degeneration, which is often accompanied by progressive visual impairment, has serious impact on quality of life of the older, and is the world's third irreversible blinding eye disease. Although AMD has not yet become the leading cause of blindness in Chinese, with the aging of society, incidence of AMD in China has gradually increased. In recent years, domestic and foreign scholars have done a lot of AMD-depth research on this disease and have a further understanding about it, so we summarize the treatment of AMD at present.

• KEYWORDS: age-related macular degeneration; therapy development

Ji X, Hu ZL. Therapy development of age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(2): 279-281

摘要

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 又称为老年性黄斑变性, 常伴有进行性视力损害, 严重影响老年人的生存质量, 是全世界第三位不可逆性致盲眼病。虽然 AMD 目前尚未成为我国人群致盲的首要原因, 但是随着社会的老龄化, AMD 在我国的发病率也逐渐升高。近年来, 国内外学者对 AMD 进行了大量深入的研究, 对本病有了更进一步的认识, 现就 AMD 目前有关的治疗方法及其进展做一综述。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 治疗进展

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.02.25

吉祥, 胡竹林. 年龄相关性黄斑变性的治疗研究进展. 国际眼科杂志 2011;11(2):279-281

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 又称为老年性黄斑变性, 是全世界第三位不可逆性致盲眼病, 影响着约 2 千万 65 岁以上老年人的生活质量^[1]。虽然目前 AMD 尚未成为我国人群致盲的首要原因, 但随着人口日趋老龄化, AMD 在我国的发病率也逐渐升高^[2]。其确切病因尚不明, 可能与年龄、吸烟、环境、家族遗传、代谢、营养失调以及视网膜黄斑长期慢性光损伤等多种因素有关, 上述多种因素影响视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelium, RPE)、感光细胞层和脉络膜多层组织从而导致不可逆性的中心视力下降或丧失。根据临床表现和病理改变将 AMD 分为萎缩型和渗出型两种类型, 依据病程及对视力影响的程度又分为早、中和进展期 3 个阶段^[3]。萎缩性 AMD 起病较缓, 最常见的症状为轻度视力模糊, 视力缓慢下降或视物变形。早期眼底改变表现为后极部可见大小不一的黄白色类圆形的玻璃膜疣, 可以融合, 色素上皮增生或萎缩, 中心凹光反射消失, 后极部色素紊乱, 进一步出现边界清晰的地图样萎缩区; 发展至晚期可见该区内脉络膜毛细血管萎缩, 即可见到裸露的脉络膜大血管。渗出性 AMD 常表现为突然单眼视力下降、视物变形或出现中央暗点, 主要特点是黄斑部视网膜下脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 的生成, 并伴有反复出血、渗出等病理学改变^[4]。早期眼底可见黄斑区色素脱失, 中心凹光反射不清或消失, 玻璃膜疣融合; 中期黄斑区出现浆液性或出血性脱离, 重者可见视网膜下出血, 玻璃体积血; 晚期黄斑区乃至后极部视网膜、脉络膜萎缩, 瘢痕形成, 故渗出性 AMD 虽然仅占 AMD 的率仅为 10% ~ 15%, 但是却是 AMD 患者失明的主要原因^[5]。对于萎缩性 AMD, 目前尚无有效的治疗方法, 临床上一般对症治疗, 视力下降的患者可行低视力矫治, 软性玻璃膜疣的患者可行激光光凝。近年来, 学者们主要是针对渗出性 AMD 进行了大量的实验研究, 主要是围绕如何抑制和消退 CNV 而进行的。

1 放射疗法

放射治疗 (radiotherapy) 的治疗包括放射敷贴治疗和外照射治疗^[6], 其原理是基于 CNV 的新生血管内皮细胞和巨噬细胞增殖旺盛, 放射线照射可破坏细胞 DNA, 从而抑制新生血管内皮细胞增生, 达到抑制新生血管生成的目的。Marcus 等^[7] 研究发现通过大剂量放射治疗后, 患者视力明显提高, 但随着观察时间的延长, 其疗效与治疗前相比并无明显改善。Churei 等^[8] 认为放射治疗对渗出性 AMD 的 CNV 有一定疗效, 可使 CNV 停止生长或消退, 促进视网膜下液及视网膜下出血的吸收。但在其具体机制、有效剂量、适应证等问题仍需要进一步的探讨, 其疗效有待进一步研究。

2 激光光凝疗法

AMD 的激光治疗 (laser photocoagulation) 主要针对

CNV 采用氩激光或氦激光,其原理是:在眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)和吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)图像的指导下,对 CNV 病损区进行光凝,激光能量被病变组织中的 RPE 和脉络膜中的色素细胞吸收,释放出的热量扩散致邻近组织,封闭 CNV 中的异常血管,从而使渗漏停止,适用于 CNV 远离黄斑中心凹的早期 AMD 患者。有研究证实激光治疗可以降低典型性和隐匿性 CNV 患者视力下降的发生率^[2]。在操作时应严格谨慎,因为激光若打到黄斑中心凹,就会出现不可逆的视力损伤。光凝作用仅仅是一种对症治疗,并不能完全抑制新生血管的发展,在治疗的同时还会遗留永久性的视野暗点,且存在复发率高,治疗后视力立即下降等缺点,因此其还有待于进一步观察。

3 经瞳孔温热疗法

经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)是将连续发射的 810 nm 红外激光经透明的眼屈光间质,加上低温(45℃~60℃)、大光斑、60 s 的长照射作用于视网膜或脉络膜病灶上,使新生血管内皮细胞产生细胞毒性损伤,破坏新生血管组织,最终导致 CNV 封闭^[9]。对瞳孔温热疗法首先产生反应的是新生血管,然后才是一些正常的血管,所以操作时应注意在正常组织还未受到激光照射前就要停止。目前 TTT 对 CNV 的治疗作用已被肯定,Rogers 等^[10]研究 TTT 治疗黄斑隐匿性 CNV 的疗效,随访后发现,超过半数以上的患者视力稳定。Newsom 等^[11]证实 TTT 在治疗典型性和隐匿性 CNV 患者时,中期疗效较稳定,但视力下降和少数复发依然存在。Stolba 等^[12]认为 TTT 治疗渗出性 AMD 后,多数患者的视力都可达到稳定,但随着时间的推移常常可见视力显著下降。若在临床实践既能把握好激光能量,使 CNV 萎缩,又能将正常视网膜组织的损伤降到最小,则 TTT 将有望成为前景较好的治疗手段。

4 光动力疗法

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是一种全新激光治疗方法。目前,临床上常用光敏剂是苯丙卟啉单酸衍生物,如维速达尔、维替泊芬。其治疗原理是:从静脉注入光敏剂,由于光敏药物选择性在新生血管部位蓄积,故在激光照射下,光敏药物被激活发生光化学反应,释放出大量的自由基和活性氧物质,导致内皮细胞损伤和新生血管闭塞。Nilsson^[13]通过随访研究后发现超过半数以上的中心凹下 CNV 患者视力有改善或无下降,证明对于中心凹下以典型性 CNV 为主的病例 PDT 有明显的治疗作用。Potter 等^[14]对 10 例患有 AMD 所致 CNV 的患者通过 PDT 治疗后,其随访结果显示这些低视力患者对 PDT 疗法依然有较好的反应性。这一结果与 Japanese age-related macular degeneration trial(JAT) study group^[15]的实验结果类似。另外 Augustin 等^[16,17]应用 PDT 联合玻璃体腔注射曲安奈德治疗渗出型 AMD 的 CNV,其治疗效果也很显著。

5 玻璃体内注射抗血管内皮生长因子等疗法

眼内异常血管增生是渗出型 AMD 发生和发展的主要原因之一,也是 AMD 患者视功能受损的最主要原因。目前,应用于临床的抗新生血管药物有抗血管生成药物和糖皮质激素类药物,尤其是抗新生血管生成药物更是近年来研究的热点。临床上常用的有哌加他尼钠(pegaptanib sodium)、贝伐单抗(bevacizumab)、兰尼单抗(ranibizumab)等。Bevacizumab 是一种重组人单克隆抗体,通过抑制血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)从而抑制新生血管的形成。Spaide 等^[18]的研究结

果显示对 PDT、玻璃体腔注射曲安奈德等治疗不敏感的新生血管性 AMD 患者,采用玻璃体腔注射 bevacizumab 后,可获得较好疗效。Falkenstein 等^[19]在治疗 CNV 时,通过对照研究证实使用 bevacizumab 治疗后患者的视力明显高于对照组,表明 bevacizumab 在治疗 AMD 新生血管的疗效优于其它药物。Avery 等^[20]通过对 79 例患有中心凹下 CNV 的 AMD 患者行玻璃体腔注射后发现 55% 的患者在接受注射 1wk 后视网膜厚度较基础水平减少 10%,注射后 4wk 视网膜水肿完全消退,视网膜下积液完全恢复。表明玻璃体腔注射 bevacizumab 有助于患者视力的提高和视网膜厚度的减少,同时血管渗漏也能得到缓解。Ranibizumab 是一种重组的人源化抗 VEGF 单克隆抗体片段,能够结合并抑制 VEGF,从而抑制新生血管的形成并且增加血管通透性。Rosenfeld 等^[21]通过激光诱导 CNV 造模,临床对照试验后发现玻璃体腔内注射 ranibizumab 能够抑制 CNV 形成。Anchor 是一项为期 2a 的随机、多中心、双盲、对照研究的 III 期临床试验。Brown 等^[22]通过 ANCHOR 研究评价了 ranibizumab 治疗 CNV 的疗效。治疗组中 40% 的患者视力较对照组明显提高。MARINA 为一项为期 2a 的多中心、随机、双盲的 III 期临床试验。Rosenfeld 等^[23]通过 Marina 研究评价了 ranibizumab 对隐匿性 CNV 的治疗效果。通过随访发现治疗组中 33% 的患者视力也较对照组明显提高。虽然玻璃体内注射抗血管内皮生长因子时其用量小,且全身性副作用少,但由于缺乏大量有效的前瞻随机对照研究,故仍不能对其长期疗效做出肯定判断,这些都还有待于动物实验及临床实验的进一步研究。

6 手术治疗

随着眼科显微手术的发展,使得渗出性 AMD 的 CNV 治疗有了长足的进步。目前常用的手术方式主要有黄斑下脉络膜新生血管膜取出术、RPE 细胞移植术、黄斑部视网膜转位术(translocation)等。Bourla 等^[24]认为对于手术治疗 AMD,其效果仍存在争议且临床报道病例数量太少,故手术治疗在老年性黄斑病变的效果还有待进一步观察。张歆等^[2]通过试验研究发现黄斑下手术清除 CNV 或积血与对照组相比无任何效果。同样的,还有学者认为^[25,26]到目前为止,虽然一些手术方式对于某些 AMD 患者短期内有提高视力的作用,但是长期的临床观察结果还不令人满意,至今仍然没有经大量临床验证有效的手术治疗方法。

除了上述治疗方法之外,还有中医药治疗、抗氧化药物、维生素和矿物质元素尤其是锌等这一类老药新用,给人们带来了新的希望。尽管目前在 AMD 的治疗中还有着许多问题,但相信,随着科学技术的发展,通过有效抑制 CNV,甚至消退 CNV 将成为可能,相信在不远的将来能够探讨出一个有效的治疗 AMD 方案。

参考文献

- 1 Wong T, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115(1):116-126
- 2 张歆,任百超. 年龄相关性黄斑变性的治疗研究新进展. *国际眼科杂志* 2007;7(6):1674-1676
- 3 Bourla DH, Young TA. Age-related macular degeneration: a practical approach to a challenging disease. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(7):1130-1135
- 4 Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al. Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with

- choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2008;115(10):1750-1755
- 5 Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Antivasular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20(3):158-165
- 6 Hooper CY, Guymer RH. New treatments in age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31(5):376-391
- 7 Marcus DM, Peskin E, Maguire M, et al. The age-related macular degeneration radiotherapy trial (AMDRT): one year results from a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(5):818-828
- 8 Churei H, Ohkubo K, Nakajo M, et al. External-beam radiation therapy for age-related macular degeneration: two years' follow-up results at a total dose of 20 Gy in 10 fractions. *Radiat Med* 2004;22(6):398-404
- 9 Ip M, Kroll A, Reichel E. Transpupillary thermotherapy. *Semin Ophthalmol* 1999;14(1):11-18
- 10 Rogers AH, Reichel E. Transpupillary thermotherapy of subfoveal occult choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(3):212-215
- 11 Newsom RS, McAlister JC, Saeed M, et al. Results 28 months following transpupillary thermotherapy for classic and occult choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(2):94-102
- 12 Stolba U, Krebs I, Lamar PD, et al. Long term results after transpupillary thermotherapy in eyes with occult choroidal neovascularisation associated with age related macular degeneration; a prospective trial. *Br J Ophthalmol* 2006;90(2):158-161
- 13 Nilsson SE. From basic to clinical research; a journey with the retina, the retinal pigment epithelium, the cornea, age-related macular degeneration and hereditary degenerations, as seen in the rear view mirror. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(4):452-465
- 14 Potter MJ, Szabo SM. One-year outcomes after photodynamic therapy in patients with age-related macular degeneration with poor baseline visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(8):1026-1028
- 15 Japanese age-related macular degeneration trial (JAT) study group. Japanese age-related macular degeneration trial: 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2003;136(6):1049-1060
- 16 Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetamide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(4):638-645
- 17 Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(1):14-22
- 18 Spaide RF, Land K, Fine HF, et al. Intravitreal Bevacizumab treatment of Choroidal Neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(4):383-390
- 19 Falkenstein IA, Cheng L, Morrison VL, et al. Standardized visual acuity results associated with primary versus secondary bevacizumab (Avastin) treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27(6):701-706
- 20 Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-372
- 21 Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112(6):1048-1053
- 22 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
- 23 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-1431
- 24 Bourla DH, Young TA. Age-related macular degeneration: A practical approach to a challenging disease. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(7):1130-1135
- 25 MacLaren RE, Uppal GS, Balaggan KS, et al. Autologous transplantation of the retinal pigment epithelium and choroid in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114(3):561-570
- 26 Maaijwee K, Missotten T, Mulder P, et al. Influence of intraoperative course on visual outcome after an RPE-Choroid translocation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(2):758-761