

# 光动力治疗年龄相关性黄斑变性的联合用药研究进展

邹敏辉<sup>1</sup>, 郝天龙<sup>1</sup>, 姚建忠<sup>2</sup>

基金项目: 中国国家自然科学基金资助项目(No. 30371737)  
作者单位: (200433) 中国上海市, 第二军医大学<sup>1</sup> 研究生管理大队; <sup>2</sup> 药学院  
作者简介: 邹敏辉, 男, 药学 2007 级本科生。  
通讯作者: 姚建忠, 男, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 光敏抗肿瘤药物研究. yaojz@sh163.net  
收稿日期: 2010-12-13 修回日期: 2011-01-05

## Recent advances of joint application of antiangiogenic drugs and photodynamic therapy for the treatment of age-related macular degeneration

Min-Hui Zou<sup>1</sup>, Tian-Long Hao<sup>1</sup>, Jian-Zhong Yao<sup>2</sup>

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No. 30371737)

<sup>1</sup>Graduates Management Brigade; <sup>2</sup>School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**Correspondence to:** Jian-Zhong Yao. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China. yaojz@sh163.net

Received: 2010-12-13 Accepted: 2011-01-05

### Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is the major reason for blindness of elder people in the world. Choroidal neovascularization (CNV) accounts for approximately 90% of severe vision loss caused by AMD. Verteporfin is the only photosensitizer in clinical application of photodynamic therapy (PDT) for treatment of AMD induced by CNV. This paper will give an overview on recent advances of combination therapy with verteporfin and antiangiogenic drugs for treatment of AMD induced by CNV, followed by investigating the difference efficacy of the treatment and the recovery of the eyesight.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; choroidal neovascularization; photodynamic therapy; photosensitizer; verteporfin; combination therapy

Zou MH, Hao TL, Yao JZ. Recent advances of joint application of antiangiogenic drugs and photodynamic therapy for the treatment of age-related macular degeneration. *Gujie Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(3):436-438

### 摘要

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是目前老年人的主要致盲因素。近 90% AMD 患者的严重视力丧失是由脉络膜新生血管 (choroidal

neovascularization, CNV) 所引起。维替泊芬 (verteporfin) 是目前唯一被批准用于光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 治疗新生血管性 AMD 的光敏剂。本文综述了近年来维替泊芬和抗血管生成药物联合治疗新生血管性 AMD 的新进展, 并探讨其治疗效果的差异和视力恢复情况。

**关键词:** 年龄相关性黄斑变性; 脉络膜新生血管; 光动力疗法; 光敏剂; 维替泊芬; 联合疗法

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.03.018

邹敏辉, 郝天龙, 姚建忠. 光动力治疗年龄相关性黄斑变性的联合用药研究进展. *国际眼科杂志* 2011;11(3):436-438

### 0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是造成 60 岁以上眼科患者视力严重损伤甚至失明的主要原因。临床上 AMD 可以分成萎缩性 AMD 和渗出性 AMD 两种类型。前者主要为脉络膜毛细血管萎缩、玻璃膜增厚和视网膜色素上皮萎缩等所致的黄斑萎缩变性, 后者主要为玻璃膜破坏、脉络膜血管侵入视网膜下形成脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV)。临床近 90% AMD 患者的严重视力丧失是由 CNV 引起的, 所有治疗方法也主要是基于怎样消除和抑制 CNV 而进行的。目前, 渗出性 AMD 的治疗方法有光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)、激光光凝疗法、EGFR 拮抗疗法和手术治疗等<sup>[1]</sup>。近年来, 国内外学者对新生血管性 AMD 的 PDT 联合其他药物治疗研究方面取得了一些新进展, 现就有关文献综述如下。

### 1 光动力疗法基本原理

PDT 是 70 年代末发展起来的恶性肿瘤及眼科黄斑变性等多种良性疾病治疗新技术<sup>[2]</sup>。其治疗基础是: 一定波长的激光辐照给药后选择性蓄积了光敏剂的靶组织, 由光敏剂诱发光动力反应, 产生具有细胞毒的单线态氧 ( $^1O_2$ ) 等活性氧物质 (radical oxygen species, ROS), 从而高效地氧化靶组织生物分子, 最终导致靶组织细胞死亡而发挥治疗作用。其中, 细胞死亡包括凋亡和坏死两种方式, 一般认为在小剂量的光敏剂的作用下, 细胞以凋亡为主; 随着剂量的增加, 细胞坏死的比例也相应的增加。另外, PDT 导致靶组织血管内皮细胞受伤后可继发血小板聚集、黏附, 最终导致血栓形成, 血管闭塞。研究发现, 有一些信号转导通路的过程能够被 PDT 激活, 如转录因子的释放、细胞周期的调控、炎症以及细胞死亡等, 这些急性应激性反应将导致细胞新陈代谢的紊乱, 使细胞发生凋亡。PDT 具有选择性强, 能够定向杀伤靶组织, 对正常组织的损伤较小, 可安全有效地多次重复使用。另外, 光敏剂仅在光照时才发生作用, 其副作用较易控制。光敏剂是 PDT 的核心。理想的光敏剂应该是: (1) 对靶组织选择性强; (2) 理化性质稳定; (3) 给药后能够迅速在靶组织达到最大有效浓度; (4) 红光区 (> 600nm) 最大吸收波长尽可能红

移(对靶组织具有更佳的穿透性)且摩尔吸收系数高;(5)能迅速从体内清除等。

## 2 维替泊芬联合疗法治疗 AMD

维替泊芬(verteporfin)是唯一一个被批准用于眼科临床治疗 AMD 的光敏剂,具有很强的光敏活性,在红光区最大吸收波长为 690nm,有良好的组织穿透性;能够迅速被新生的血管内皮细胞吸收,且在体内清除快;对病灶组织有较高的选择性,对周围组织的损伤较小<sup>[3]</sup>。维替泊芬通过低密度脂蛋白(LDL)受体介导的内吞作用吸收后,蓄积在新生血管部位;在 689.2nm 激光辐照下,维替泊芬活化并且产生 ROS,导致受辐照病灶组织局部内皮细胞发生改变,引起血小板的破坏和聚集,最终在脉络膜新生血管处形成血栓<sup>[4]</sup>。但是维替泊芬-PDT 治疗(V-PDT)也会导致血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和炎症因子释放增加、色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived factor, PEDF)表达降低等继发副反应,导致治疗后不能明显提高视敏度(visual activity, VA),仅仅维持视力的相对稳定和延缓眼底黄斑变性病灶的进展过程。因此,近年来临床研究者尝试使用一些抗血管生成药物与 V-PDT 的联合疗法来控制其治疗后引起的上述继发性副反应,取得了良好的初步疗效,值得进行深入研究,并推广临床使用。

### 2.1 VEGF 拮抗剂与维替泊芬联合用药

VEGF 是一种重要的血管生成刺激因子,最先发现在牛的视网膜上,人体和动物实验证明在手术切开的视网膜上有 VEGF 的表达,VEGF 通过影响血管的生成使 CNV 形成<sup>[5]</sup>。Cui 等<sup>[6]</sup>通过在灵长类动物的视网膜下间隙中植入 VEGF 饱和的微球体,创制了一种新型的 CNV 模型,Tatar 等<sup>[7]</sup>通过这个模型发现使用 V-PDT 治疗后将会导致 VEGF 的表达强化。

大范围的随机临床实验表明,VEGF 拮抗疗法对于 CNV 引起的 AMD 有较好的效果<sup>[8]</sup>。目前抑制 VEGF 的药物有兰尼单抗(ranibizumab, lucentis)和贝伐单抗(bevacizumab, avastin)等。兰尼单抗是一种人源化的抗 VEGF-A 重组抗原结合片段,它和 VEGF-A 所有的生物活性异构体结合。Andrew 等通过每月给患者玻璃体内注射 0.5mg 兰尼单抗并辅以 V-PDT 治疗<sup>[9]</sup>,经过 2a 治疗后,88% 兰尼单抗 + V-PDT 联合疗法的治疗患者丢失 < 15 个字母的基准 VA, 25% 患者获得了 > 15 个字母的增长,明显优于 V-PDT 单一疗法的 75% 和 7%。兰尼单抗 + V-PDT 治疗组患者的 CNV 渗出液和视网膜下积液明显少于 PDT 单一疗法,需要 PDT 治疗的重复次数更少。有实验表明,将 34 例由 CNV 引起的 AMD 患者随机分成两组,一组进行兰尼单抗 + V-PDT 治疗,另外一组单独用同剂量兰尼单抗治疗,两组患者治疗 1mo 后的 VEGF 水平较治疗前均有明显降低,且两组的差异并不明显,说明兰尼单抗减少了 PDT 治疗后 VEGF 的升高。兰尼单抗有极少数患者出现眼部不良反应,如眼内炎、视网膜脱离、葡萄膜炎、白内障进展、急性视力下降等,而联合疗法患者治疗后出现眼内炎、葡萄膜炎等不良反应的可能性更小。随着 VEGF 的减少,中心斑点的厚度变薄,VA 有了一定的提升<sup>[10]</sup>。

兰尼单抗是治疗 AMD 的常用药物,对于提高视觉灵敏度有很好的疗效且安全性较高。但是兰尼单抗的价格昂贵,许多患者对于巨额开销无能为力。贝伐单抗与兰尼单抗具有相同的作用机制,但是价格却只有兰尼单抗的四分之一,目前已经开展了积极的临床研究工作,但贝伐单抗的有效性和安全性尚待进一步确证<sup>[11]</sup>。

### 2.2 曲安奈德与维替泊芬联合用药

曲安奈德是一种具有抗炎和抗血管生成活性的类固醇,单独使用时对于 AMD 的治疗效果不够理想<sup>[12]</sup>。Luis 将曲安奈德 + V-PDT 联合用药治疗典型性 CNV 引起的 AMD 后,经过 1a 的观察发现 VA 明显好于单独使用 V-PDT 治疗的患者,74% 的联合用药患者的 VA 丢失 < 15 个字母,而单独使用 V-PDT 治疗的患者仅有 61%<sup>[13]</sup>。V-PDT 单独治疗的患者伤口大小和视网膜中央凹下厚度明显大于联合用药的患者,需要重复治疗的次数也更多。但实验同时发现曲安奈德有可能引起青光眼和白内障。另外,Lo Giudice 等<sup>[14]</sup>研究发现曲安奈德 + V-PDT 联合用药后能形成脉络膜视网膜梗塞导致患者的 VA 丧失现象,患者在接受治疗 1d 后荧光素血管造影术(fluorescein angiography, FA)检测发现,光动力治疗点及其周围的视网膜小动脉荧光较弱,视网膜毛细血管无灌注,几天之后在玻璃质中出现出血渗漏,视网膜色素上皮撕裂。因此,对于临床使用曲安奈德 + V-PDT 联合用药的危险性也应该慎重考虑。

### 2.3 醋酸阿奈可他 与维替泊芬联合用药

醋酸阿奈可他是唯一一种通过抑制酪酶类的活性(血管内皮细胞转移所必须)而阻止血管生长的血管增生抑制素<sup>[15]</sup>。已有临床研究表明<sup>[16]</sup>,醋酸阿奈可他单一疗法的治疗效果明显优于安慰剂,在 12mo 和 24mo 后的测试中,接受醋酸阿奈可他治疗的视觉稳定性明显高于接受安慰剂的患者,安慰剂患者的基准线平均下降了 3 行以上,而注射 15mg 醋酸阿奈可他治疗的患者仅下降了约 1.5 行,具有明显的统计学差异。因此,单独使用醋酸阿奈可他对维护视力、防止严重的视力损害和抑制 CNV 的生长发展有一定的疗效。另外,一项关于醋酸阿奈可他的临床试验结果显示,在 6mo 临床研究中 15mg 醋酸阿奈可他是一种安全和耐受性好的可作为 PDT 辅助疗法治疗渗出性 AMD 患者的药物,治疗期间,没有发现严重的与治疗相关的死亡病例,对 358 例患者治疗后仅有 1 例患者出现视网膜脱离的不良反应,其它的副作用患者可以在无治疗或者简单治疗后解决<sup>[17]</sup>。

## 3 展望

V-PDT 可以有效地靶向性破坏 CNV,不会损伤临近的视网膜和脉络膜组织及感觉神经系统,一定程度上保留了患者的中心视力,是目前公认的临床治疗由 CNV 引起的 AMD 行之有效的成熟疗法。但是,V-PDT 治疗后阻塞侧支脉络膜毛细血管将会导致由于缺血引起的促血管生成和炎症因子的表达增加,这些因子使 V-PDT 治疗后不利于患者视敏度的恢复。因此,具有抗血管增生及抗炎作用的药物与 V-PDT 联合疗法是治疗血管增生性 AMD 并解决 V-PDT 治疗后视力恢复问题的理想途径。

联合用药的疗效具有两面性,药物发挥治疗作用的同时往往具有一定的副作用。虽然联合用药治疗血管增生性 AMD 的近期疗效可喜,而其远期疗效及安全性尚待进一步深入研究。

### 参考文献

- 1 Prasad PS, Schwartz SD, Hubschman JP. Age-related macular degeneration: Current and novel therapies. *Maturitas* 2010;66(1):46-50
- 2 Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part two photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiag Photodyn Ther* 2004;1:279-293
- 3 Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45(3):195-214

- 4 vanden Bergh H, Ballini JP, Debeve E, *et al.* Video monitoring of neovessel thrombosis in real time using photodynamic therapy with verteporfin (Visudyne). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:914
- 5 Gao GQ, Li Y, Zhang DC, *et al.* Unbalanced expression of VEGF and PEDF in ischemia-induced retinal neovascularization. *FEBS Lett* 2001; 489(2):270-276
- 6 Cui JZ, Kimura H, Spee C, *et al.* Natural history of choroidal neovascularization induced by vascular endothelial growth factor in the primate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(4):326-333
- 7 Tatar O, Shinoda K, Adam A, *et al.* Effect of verteporfin photodynamic therapy on endostatin and angiogenesis in human choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):166-173
- 8 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-1431
- 9 Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, *et al.* Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): Year 2 Results. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):862-874
- 10 Ahn JK, Moon HJ. Changes in aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor after ranibizumab alone or combined with verteporfin for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148(5):718-724
- 11 Jeganathan VS, Verma N. Safety and efficacy of intravitreal anti-VEGF injections for age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20(3):223-225
- 12 Gillies MC, Simpson JM, Luo W, *et al.* A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(5):667-673
- 13 Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, *et al.* Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization; one-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2006;113(12):2243-2250
- 14 Lo Giudice G, De Belvis V, Piermarocchi S, *et al.* Acute visual loss and chorioretinal infarction after photodynamic therapy combined with intravitreal triamcinolone. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(4):652-655
- 15 Taylor HR, ed. Pterygium. The Hague, The Netherlands: Kugler Publications 2000;159-181
- 16 D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, *et al.* Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003; 110(12):2372-2383
- 17 Regillo CD, D'Amico DJ, Mieler WF, *et al.* Clinical safety profile of posterior juxtasclear depot administration of anecortave acetate 15mg suspension as primary therapy or adjunctive therapy with photodynamic therapy for treatment of wet age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2007;52(1):S70-S78