

# 玻璃体腔内注射 Avastin 治疗老年性黄斑变性引起的脉络膜新生血管

赵玉环<sup>1</sup>, 赵全良<sup>2</sup>, 萨茹拉<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(028000)中国内蒙古自治区通辽市,内蒙古民族大学蒙医药学院;<sup>2</sup>(022150)中国内蒙古自治区牙克石市,内蒙古林业总医院 内蒙古民族大学附属第二医院眼科

作者简介:赵玉环,女,在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜病变。

通讯作者:赵全良,男,硕士,副主任医师,研究方向:玻璃体视网膜病变. zql730923@126.com

收稿日期:2010-10-26 修回日期:2010-11-26

## Intravitreal Avastin for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration

Yu-Huan Zhao<sup>1</sup>, Quan-Liang Zhao<sup>2</sup>, Sarula<sup>1</sup>

<sup>1</sup>College of Mongolian Medicine and Pharmacy, Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Inner Mongolia University for the Nationalities Second Affiliated Hospital, Yakeshi 022150, Inner Mongolia Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Quan-Liang Zhao. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia University for the Nationalities Second Affiliated Hospital, Yakeshi 022150, Inner Mongolia Autonomous Region, China. zql730923@126.com

Received: 2010-10-26 Accepted: 2010-11-26

### Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of blindness in the elderly, with the advent of the anti-vascular endothelial growth factor (avastin), the prognosis of choroidal neovascularization (CNV) has changed dramatically. Visual acuity can actually be improved. This article summarizes the applied development of avastin for AMD.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; avastin; choroidal neovascularization

Zhao YH, Zhao QL, Sarula. Intravitreal Avastin for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(1)88-90

### 摘要

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种严重威胁老年人视功能的眼底疾病,随着抗 VEGF 药物(avastin)的诞生,治疗该病显现出蓬勃的发展趋势,它不但可以延缓脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的进展,还可以提高视力。现将

avastin 治疗 AMD 中 CNV 的相关应用作一综述。

**关键词:**年龄相关性黄斑变性;阿瓦斯汀;脉络膜新生血管  
DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.01.029

赵玉环,赵全良,萨茹拉.玻璃体腔内注射 Avastin 治疗老年性黄斑变性引起的脉络膜新生血管.国际眼科杂志 2011;11(1):88-90

### 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,发病年龄多为 50 岁以上,双眼同时或先后发病,并且进行性损害视力,是西方国家老年人致盲最主要的原因<sup>[1]</sup>,近年来,随着我国人民生活水平的提高,人口日益老龄化,该病发病率增加,成为眼科防盲研究的课题之一。一些学者统计 75 岁以上患病率高达 40%,与患者的年龄、性别、种族(高加索族多)、家族史等有关<sup>[2]</sup>。玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物(introduction of anti-VEGF)治疗 AMD 中脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是一个成功的范例。对于湿性 AMD 的治疗,随着近几年抗 VEGF 药物的引入显现出蓬勃的发展趋势,它治疗该病的有效性不只体现在可以延缓病程的进展,还可以提高视力<sup>[3,4]</sup>。

### 1 年龄相关性黄斑变性

AMD 是一种进行性损害黄斑的疾病,黄斑区为视觉最灵敏的区域。根据眼底血管造影,AMD 可分为干性和湿性,虽然湿性占有该病的 10%,但致盲的 60%~80% 为湿性 AMD<sup>[5,6]</sup>,但是只有一小部分该病患者才能够得上“盲”的诊断标准(表 1),大多数患者晚期的视力表现为严重低视力。目前治疗干性 AMD 只能通过饮食来控制<sup>[7]</sup>,虽然一些外科手术正在研究探索中<sup>[8]</sup>,但并没有应用于临床。

### 2 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)这个概念首次由 Michelson 于 1948 年提出, Folkman 和他的研究小组于 20 世纪 70 年代就已经证明 VEGF 与肿瘤血管生长有密切的关系。近几年,很多学者认为 VEGF 的过度表达是 CNV 形成的主要原因<sup>[9,10]</sup>,这些生长因子选择性的影响内皮细胞的生长,血管渗漏也与其有关<sup>[3]</sup>。VEGF 及其受体在眼部血管形成过程中起着非常重要的作用。因此,确保正常眼部血液供应、维持和保护视网膜神经节细胞功能就要维持眼内 VEGF 的水平,如果 VEGF 表达过量就可以诱发病理性新生血管。VEGF 是一种主要的生理性血管生长调节因子,它能增加血管的通透性,可以诱导血管内皮细胞增生和新生血管形成,其作为血管渗透因子改变外周微血管的通透性,引起血管渗漏。VEGF 有很多异构体,其中 VEGF 165 为主要异构体形式,并且在促血管生成作用方面活性最高。

表 1 相关概念

名词	定义
盲	较好眼的矫正视力 $\leq 0.2$
严重低视力	较好眼的矫正视力 $\leq 0.5$
湿性老年性黄斑变性	脉络膜新生血管形成,长入色素上皮层或感觉层视网膜下
色素上皮分离	由于脉络膜新生血管突破 Bruch 膜,色素上皮层被浆液性渗出液分离
干性老年性黄斑变性	黄斑区色素紊乱、脉络膜萎缩



图 1 CNV 患者彩色眼底像:黄斑部视网膜下新生血管,黄斑区中心凹及中心凹旁可见一不规则的类圆形病灶。

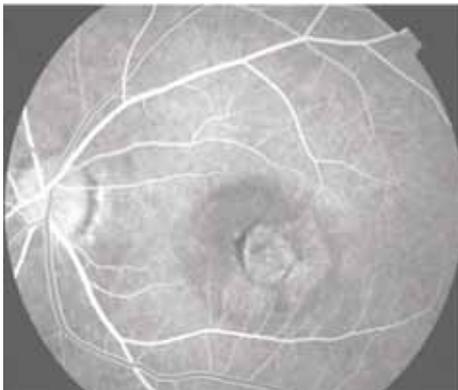


图 2 FFA 动脉期:黄斑区可见视网膜下新生血管。



图 3 FFA 后期:黄斑区荧光素渗漏,积存于色素上皮或神经上皮,形成局限性强荧光。

### 3 脉络膜新生血管的形成

在 AMD 形成过程中,视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelium, RPE) 起着非常重要的作用, RPE 在视网膜与脉络膜之间选择性转送营养和代谢物质,对光感受器外节脱落的膜盘进行吞噬消化,如果细胞功能下降,脂肪和蛋白质就会积聚在 Bruch 膜,形成玻璃膜疣 (Drusen)<sup>[11,12]</sup>。CNV 也称视网膜下新生血管,是指脉络膜毛细血管形成异常的新生血管。脉络膜组织血流丰富,

病变时容易发生缺血缺氧而释放出多种促血管生长因子,同时它又是黄斑病理性损害和视功能受损的常见原因<sup>[13]</sup>。在促血管生长因子的作用下,异常生长的脉络膜毛细血管能够突破脉络膜的毛细血管基底膜进入 Bruch 膜内,即代表着 CNV 的形成,早期病变不易发现<sup>[14,15]</sup> (图 1)。眼底血管荧光造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 早期可出现典型的新生血管膜 (边界清楚的高荧光新生血管形态) (图 2) 或隐匿型新生血管膜 (没有清晰的境界),造影晚期呈相对的高荧光状态 (图 3),出血病例有遮蔽荧光。

### 4 血管内皮因子抑制剂-阿瓦斯汀

阿瓦斯汀 (avastin) 是一种重组的人源化 VEGF 单克隆抗体片段<sup>[16]</sup>,该生物制剂的结构主要是由人的 IgG1 框架区和鼠单克隆抗体的抗原结合互补决定区组成,可以同 VEGF 的所有异构体发生高亲和力结合,间接阻断 VEGF 和其受体的结合从而发挥作用<sup>[17]</sup>。Avastin 的结合表位已经通过对 Fab-Ligand 复合物的晶状体结构分析而变的稳定,而人 VEGF 的 Gly88 是 VEGF 同其受体结合的关键点,也是 avastin 结合种属特异性的基础,但 avastin 并不中和 VEGF 家族的其他成员,如 VEGF-C 和 VEGF-D 等。Avastin 的生物半衰期大约是 17 ~ 21d<sup>[18-20]</sup>。Avastin 通过抑制 VEGF 来阻止 CNV 的进一步发展,减少视网膜和视网膜下液体的积聚,降低血管渗漏性,进而有效抑制 CNV,使积血快速吸收,迅速消退新生血管。Avastin 用于眼科的最早报道是全身用药治疗渗出性 AMD,用药后最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 显著提高,视网膜中央厚度 (central foveal thickness) 明显降低,新生血管处渗漏减少。2005-07 Moshfeghi 等<sup>[21]</sup>在美国视网膜专科年会上首先提出:玻璃体腔内注射 Avastin 治疗渗出性 AMD 和中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion) 有效,引起人们的广泛关注。一些国外研究发现,在早产儿视网膜病变的发病机制中新生血管的形成起主导作用,新生血管形成是众多血管因子相互作用和相互调节的结果<sup>[22]</sup>,其中 VEGF 在血管生成过程中起着中心调控的作用,是启动新生血管过程中所必需的最关键的细胞因子,所以阻断了 VEGF 的作用,就可以阻止新生血管的产生。玻璃体腔内注射 avastin 治疗眼内新生血管和 CNV 已经经历了大量的临床研究,但是大部分研究缺乏对照组<sup>[23-25]</sup>。研究证实玻璃体腔内注射 avastin,它的大部分微粒能够完全渗透至视网膜和脉络膜基底膜<sup>[26-27]</sup>,经过治疗的患者几个月后视力在不同程度上均有提高。玻璃体腔内注射 avastin 的主要并发症,包括角膜擦伤、晶状体受损、玻璃体积血、葡萄膜炎、眼内炎、视网膜脱离、视网膜动脉闭塞,与药物相关的全身副作用有:血压急剧升高、心肌梗塞、脑血管意外等,但发生率都较低,说明使用 avastin 玻璃体腔注射治疗是比较安全的。

## 5 展望

近几年来,avastin不但广泛用于治疗AMD中的脉络膜新生血管<sup>[28]</sup>,并且在治疗糖尿病视网膜病变、眼部增生性新生血管病变方面也显示出良好的临床发展前景<sup>[29-33]</sup>,临床实验证明:avastin治疗老年性黄斑变性中脉络膜新生血管有很好的效果。并且第七版《眼科学》中明确提到:近年抗新生血管药物疗法展现了良好发展前景,包括抗血管生成药物和糖皮质激素药物。总之,深入研究CNV的发生机制,通过阻碍CNV的发生过程,抑制病程进展,将有可能从根本上治愈CNV相关疾病,而以血管抑制剂为代表的一些新兴药物正以其良好的效果和安全性为治疗CNV提供了一条新的途径。Avastin作为一种外源性VEGF抑制剂,通过结合和抑制在CNV生成中起关键作用的VEGF,抑制了新生血管的生长及血管渗漏,能够迅速提高患者视力,而相对安全、低风险的玻璃体腔内注射治疗方法为患者带来了更多治疗上的便利。VEGF的表达与眼部新生血管形成有着密切的时空对应关系,VEGF及其受体一直是近几十年眼部新生血管研究的中心环节。抗新生血管治疗作为一种特异性和VEGF靶向性强的治疗手段无疑为眼部新生血管性疾病的治疗提供了一条新途径。未来的临床试验也将评估联合应用抗VEGF治疗药物的可能性,以期降低药物剂量、延长药物作用时间并减少毒副作用。

### 参考文献

- 1 闫焱,王玲.年龄相关性黄斑变性治疗新进展.国际眼科杂志 2008;8(5):985-999
- 2 葛坚.眼科学.北京:人民卫生出版社 2005:310-313
- 3 Pauleikhoff D, Bornfeld N, Gabel VP, et al. The Position of the Retinological Society, the German Ophthalmological Society and the Professional Association of Ophthalmologists—comments on the current. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222:381-388
- 4 Vedula SS, Krzystalik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):CD005139
- 5 Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-1544
- 6 Position of the Retinological Society. the German ophthalmological society and the professional association of ophthalmologists in Germany on the current therapeutic possibilities formeovascular age-related macular degeneration. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007;224:559-566
- 7 Joeres S, Heussen FM, Treziak T, et al. Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with retinal angiomas proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1597-1602
- 8 Jousseaume AM, Joeres S, Fawzy N, et al. Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in patients with geographic atrophy. *Ophthalmology* 2007;114:551-560
- 9 Miller JW, Adamis AP, Shima DT, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994;145:574-584
- 10 Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71
- 11 Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, et al. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:358-368
- 12 de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;

- 355:1474-1485
- 13 文峰.加强对脉络膜新生血管的分类及临床意义的认识.眼科 2006;15:223-226
- 14 Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25
- 15 Yamamoto I, Rogers AH, Reichel E, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2007;91:157-160
- 16 Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 1999;293:865-881
- 17 Cohen AF, Van Bronsw IJKH. New medications: bevacizumab. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:2194-2195
- 18 高峨嵋,徐建明. VEGF 靶向药 Avastin 治疗实体瘤的研究进展.中国肿瘤临床与康复 2006;13:473-475
- 19 Muller YA, Chen Y, Christinger HW, et al. VEGF and the Fab fragment of a humanized neutralizing antibody: crystal structure of the complex at 2.4 Å resolution and mutational analysis of the interface. *Structure* 1998;6(9):1153-1167
- 20 Fernando NH, Hurwitz HI. Inhibition of vascular endothelial growth factor in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003;30:39-50
- 21 Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration; 24-week results of an uncontrolled, open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:1-12
- 22 石文静,陈超.早产儿视网膜病变发病机制的研究进展.国外医学:儿科学分册 2001;28(2):322-324
- 23 Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372
- 24 Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:510-512
- 25 Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:941-948
- 26 Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(6):2814-2823
- 27 Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:262-269
- 28 Csaky K. Anti-vascular endothelial factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003;110(5):879-881
- 29 Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112(10):1747-1757
- 30 Jorge R, Costa RA, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina* 2006;26:1006-1013
- 31 Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005
- 32 Isaacs TW, Barry C. Rapid resolution of severe disc new vessels in proliferative diabetic retinopathy following a single intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:802-803
- 33 Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695