

干性年龄相关性黄斑变性的药物治疗最新研究进展

马臻,王雨生

作者单位:(710032)中国陕西省西安市,第四军医大学西京医院眼科

作者简介:马臻,女,硕士,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:王雨生,男,主任,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:眼底病. wangys@fmmu.edu.cn

收稿日期:2012-11-06 修回日期:2013-01-27

Recent progress of drug treatment to age-related macular degeneration

Zhen Ma, Yu-Sheng Wang

Department of Ophthalmology, Xijing Hospital - Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yu-Sheng Wang. Department of Ophthalmology, Xijing Hospital-Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. wangys@fmmu.edu.cn

Received:2012-11-06 Accepted:2013-01-27

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) was a main cause leading to low vision and blindness of the Western countries elderly population. AMD has become a hotspot in the ophthalmology research. According to the clinical and pathological finding, it was divided to the dry and wet two types, and the dry type was accounting for about 90 percent. So the aim of the article was to analyze and summarize the pathophysiological mechanisms and recent drug treatment methods to the dry AMD, so as to provide evidence for the future treatment of AMD.

• **KEYWORDS:** age - related macular degeneration; pathophysiological mechanisms; treatment methods

Citation: Ma Z, Wang YS. Recent progress of drug treatment to age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(2):289-291

摘要

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是西方国家老年人低视力和致盲的主要病因, AMD 已成为眼科学研究的热点。根据临床及病理表现, 可将 AMD 分为干性和湿性两种类型, 干性约占 90%。因此, 本文针对干性 AMD 的病理生理机制及新近的药物治疗方法进行了分析总结。为今后 ADM 的治疗提出依据。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 作用机制; 治疗方法

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.02.19

引用: 马臻, 王雨生. 干性年龄相关性黄斑变性的药物治疗最新研究进展. 国际眼科杂志 2013;13(2):289-291

0 引言

年龄相关性黄斑变性是一种危及 50 岁以上中老年人导致严重视力损害的主要眼病, 是西方国家老年人低视力和致盲的首要原因^[1]。根据临床与病理表现, AMD 可分为干性和湿性。根据病程发展, AMD 又可以分为早期、中期和进展期。其中, 进展期 AMD 可分为两型: 无新生血管型 (包括黄斑中心的视网膜色素上皮地图状萎缩) 和新生血管型 (CNV)。AMD 的病情进展不可逆, 且很难治愈。虽然湿性 AMD 是该病最严重的临床表现, 但是干性 AMD 却占到大约 90%。目前对湿性 AMD 的治疗已经取得了很大进步, 主要针对新生血管, 例如抗-VEGF 药物、光动力疗法 (PDT) 等, 但是对于干性 AMD 的治疗仍面临很大的挑战。目前, 对干性 AMD 唯一批准的治疗方法就是补充维生素 (依据 AREDS 临床试验), 但该方法只能降低向进展期 AMD 发展的风险, 却并不能防止视觉丧失。此外, AREDS 准则也不能阻止地图状萎缩的形成和进展^[2,3]。

1 干性 AMD 的病理生理机制

干性 AMD 及地图状萎缩的病理过程尚不完全清楚。目前的研究表明氧化和炎症在该病中起作用。人类黄斑终身暴露于光线, 且视网膜代谢活跃, 耗氧量很高, 这种微环境就容易受到活性氧对于长链 omega-3 脂肪酸 (DHA) 的氧化损伤。DHA 过氧化反应产生脂褐素, 脂褐素不能被视网膜色素上皮 (RPE) 的溶酶体降解而在 RPE 内堆积, 增加 RPE 溶酶体的 pH 值。长期的脂褐素形成伴随 pH 值的改变干扰了正常溶酶体酶的功能并损害了它们的吞噬能力^[4]。随着时间的推移, RPE 中堆积大量的细胞碎片和维生素 A 代谢产物, 比如 A2-E。脂褐素和 A2-E 损伤光感受器和脉络膜毛细血管, 从而导致地图状萎缩^[5]。A2-E 除了对 RPE 的毒性, 还激活补体系统, 从而导致炎症反应。干性 AMD 的视网膜表现出慢性亚临床局部炎症, 继发或维持损伤过程^[6,7]。炎症细胞的突起跨过 Bruch 膜和基底膜, 使之变薄, 并产生一个玻璃膜炎症核心。随着时间推移, 这些变化导致激素代谢产物和营养物质, 包括氧气和维生素 A 向 RPE 的扩散受损^[4,8]。

2 干性 AMD 的新近治疗方法

虽然干性 AMD 的病理机制尚不完全清楚, 但是过去几年出现了新的药物治疗方法, 不同的方法针对其病理过程中的不同致病成分, 主要是针对光感受器和 RPE 细胞减少的预防和炎症的抑制。

2.1 预防光感受器和 RPE 细胞减少

2.1.1 神经保护药物 神经保护药物目的在于保存黄斑的功能, 阻止 RPE 和光感受器细胞的凋亡。主要的药物有: 睫状神经营养因子 (CNTF)、酒石酸溴莫尼定、坦度螺酮和抗-β 淀粉样蛋白抗体。(1) CNTF 是一种神经营养因子, 可以减缓光感受器的减少, 在各种视网膜变性疾病的动物模型^[9] 以及人类视网膜色素变性中都能见证其效能^[10]。NT-501 是一种玻璃体腔缓释装置, 采用半透性的

多聚体外膜构成,它包含一个内部细丝支架,支撑活的人类细胞(压缩细胞技术,ECT)。这样,就利用遗传工程学的方法使细胞产生人类CNTF。ECT植入物有别于其他储存药物的植入物,它们是在原位产生并释放治疗性的药物。该植入物长6mm,直径1mm,插入玻璃体后以两种不同的产出率释放CNTF,维持时间可长达1a或更长,大约每天产生5ng和20ng^[9-11]。一项2期临床试验招募了51例继发于AMD的地图状萎缩患者,评价NT-501的疗效^[11]。结果发现,治疗后1a,接受低和高剂量植入物的患者均出现视网膜厚度明显增加,反映出其光感受器代谢活力或光感受器数目有所增加,而且可以保存视力。目前3期临床试验正在筹备当中。(2)酒石酸溴莫尼定是一种 α -2-肾上腺素受体激动剂,该受体存在于哺乳动物的视网膜^[12]。多种实验性神经损伤模型,包括视网膜缺血,高眼压,视网膜光毒性以及部分视神经压伤均证实该药物可以保护视网膜神经节细胞、双极细胞和光感受器细胞^[13-15]。作为一种神经保护剂,酒石酸溴莫尼定可激活细胞内外的一些通路,比如增加碱性成纤维细胞生长因子(bFGF,一种延缓凋亡的细胞因子)mRNA的表达,增加调节线粒体膜通透性的蛋白表达以及抑制凋亡^[16],并且抑制谷氨酸蓄积引起的神经元的死亡^[17]。该药物通过一种可生物降解的植入物装置缓慢释放,与地塞米松释放的应用系统一样,采用22G的细针注入玻璃体腔。一个为期2a的2期临床试验评价该药在地图状萎缩患者中的作用正在进行(患者随机分为3个治疗组,接受植入物的剂量为200,400 μ g或假治疗;在第一次植入后6mo进行第二次注射)。(3)坦度螺酮是一种选择性的血清素1A激动剂,用作抗焦虑和抗抑郁药。在一个动物模型中,该药物通过降低小胶质细胞的活性或募集以及补体在外层视网膜的沉积从而保护光感受器和RPE细胞免受光-氧化应激损伤^[18]。一个为期1a的2期临床试验纳入地图状萎缩患者正在进行,两种剂量的疗效正在测试。(4)抗- β 淀粉样蛋白抗体可减少 β 淀粉样蛋白的蓄积,该蛋白是一种毒性副产物,在玻璃膜疣和地图状萎缩患者可发现其沉积物。 β 淀粉样蛋白被认为是一种局部炎症反应的重要成分,可能是干性AMD的病因之一。两种此类药物:格拉默醋酸盐和RN6G正在研究之中。格拉默醋酸盐是一种免疫调节药物,目前用于治疗多发性硬化。其作用机制尚未完全阐明,但有证据表明它抑制T细胞,下调炎症细胞因子,减少 β 淀粉样蛋白诱导的视网膜小胶质细胞的细胞毒性,形成一种神经保护表形的小胶质细胞^[19]。采用格拉默醋酸盐治疗阿尔兹海默病的玻璃体膜疣表明,该药物可减少玻璃膜疣的面积^[20]。尤其对于干性AMD患者,格拉默醋酸盐比假治疗能缩小或消除更多的玻璃膜疣^[21]。RN6G是一种人源化的抗 β 淀粉样蛋白的单克隆抗体,在视网膜周边结合、减少 β 淀粉样蛋白,从而减少黄斑区的该有害物质的蓄积。在AMD的小鼠模型中,全身应用RN6G可减少 β 淀粉样蛋白在视网膜的沉积。此外,RN6G可保存动物的视网膜功能,维持正常的RPE形态^[22]。相关1期临床试验已经完成,正计划进行2期临床试验,AMD患者将每月治疗1次,维持6mo。

2.1.2 氧化损伤保护 AMD是一个多因素疾病,遗传易感性、终生暴露于氧自由基和环境毒素、抗氧化剂水平降低等都与AMD的发生有关。氧化应激和必要微量营养素的消耗是AMD进展的重要因素。多中心随机临床试验

AREDS纳入了3000多例患者,研究长达5a^[2],目的是为了评价高剂量抗氧化剂和锌对AMD进展的作用。高水平的抗氧化剂(维生素C,E和 β 胡萝卜素)以及锌明显减少了进展期AMD和相关视力丧失的风险。AREDS研究表明,当采用微量营养素联合治疗时,具有发生进展期AMD高风险者的风险降低了25%。在相同的高风险组,有一只眼患有中晚期AMD的患者,该营养素将视力损失的风险降低了19%。对于无AMD或早期AMD的患者,营养物质似乎并无明显的益处。

AREDS 2是一个多中心的随机临床试验,设计目的在于评价口服补充叶黄素和玉米黄素和/或DHA和EPA(二十碳五烯酸)对进展为晚期AMD的影响。人们认为这些微量营养素具有抗氧化、抗炎和抗血管生成的功能。2008年结束纳入对象,参与者正在接受大约5a的随访。

2.1.3 视觉周期修饰 视觉周期调节剂是一些药物混合物,目的在于调控AMD患者的视觉周期。主要能够减缓光感受器的活动性,并减少对这些细胞的代谢负担。因此,这些化合物可能通过减少毒性荧光基因(主要是A2-E)和脂褐素的蓄积,进而防止光感受器和RPE细胞的减少,从而减慢疾病的恶化。目前正在检验两种药物:芬维A胺和ACU-4429。芬维A胺是一种合成的维生素A衍生物,口服以后能强烈竞争维生素A与视黄醇结合蛋白(RBP)的结合。该复合物芬维A胺-RBP分子较小,通过尿液排泄,可减少RPE处供摄取的维生素A。由于A2-E的生物合成最终依赖循环中的维生素A,这样,芬维A胺抑制了A2-E和脂褐素在RPE细胞的蓄积^[23]。研究证实芬维A胺还具有抗血管生成和抗炎特性^[24]。一项多中心随机2期临床试验纳入246例地图状萎缩患者,随访1a的结果表明,病灶增长减少与RBP的减少有关^[25]。此外,治疗组患者的脉络膜新生血管的发生率降低^[24]。ACU-4429是一种小的非-维生素A类分子,调节RPE65(一种在RPE细胞里将反式-视黄醇转换成顺式-视黄醇所需的酶)。已证明它能阻止A2-E在小鼠视网膜的蓄积,因此延缓视觉周期。ACU-4429经口服给药,选择性地作用于视杆光感受器-视网膜上A2-E的主要来源。1期临床试验表明,在视网膜电图上对b波的抑制呈现一种剂量依赖性。其副作用包括色觉障碍和暗适应的改变,不过都是缓和和暂时的^[26]。2期临床试验正在招募干性AMD和地图状萎缩患者。患者将接受每天1剂(3种不同的ACU-4429剂量或安慰剂)长达3mo。

2.2 抑制炎症 大量证据支持,炎症在进展期干性AMD伴萎缩和脉络膜新生血管中发挥重要作用。炎症成分存在于玻璃膜疣,比如补体系统成分,急性期蛋白,调节免疫反应的蛋白,脂褐素以及树突细胞等^[6,27]。因此,抑制炎症可能会减缓AMD的进展。肾上腺皮质产生及实验室合成的糖皮质激素参与广泛的生理过程,包括对炎症的调控。氟轻松是一种具有潜能的糖皮质激素,在动物模型中,通过减轻视网膜神经炎症表现出神经保护效应^[28,29]。将氟轻松植入物采用25G的注射器插入玻璃体内,可能抑制视网膜神经炎症并减缓视网膜变性的速度。一项招募地图状萎缩患者的2期临床试验正在进行。补体系统可以导致局部的炎症,组织损伤以及血管生成因子的上调。在补体系统抑制剂方面,目前正在研究几项治疗性的药物。POT-4是一种合成肽,可逆性地结合补体因子C3并且抑制补体级联反映的激活。POT-4阻止C3向C3a

和 C3b 的裂解,防止最终的膜攻击复合物的形成。由于 C3 是补体激活通路的关键成分,抑制它就可以关闭所有下游的补体激活。将 POT-4 直接注入玻璃体,形成一个小滴,随时间推移缓慢释放药物。1 期临床试验证实,高剂量的 POT-4 仍很安全。为了治疗干性和湿性 AMD 并进一步明确治疗效能,相关的 2 期试验正在筹备中。依库珠单抗是一种人源化的 IgG 抗体,能选择性地抑制 C5 因子向 C5a 和 C5b 裂解。由于它是一种 C5 抑制剂,依库珠单抗比 C3 抑制剂更能抑制补体级联反应的下游区,因此只减少末端补体活性,而补体系统近端的功能仍然完整。一项纳入干性 AMD 患者的 2 期试验正在进行。ARC1905 与依库珠单抗作用原理相同,是补体级联反应中 C5 因子的有效、选择性抑制剂,一项 1 期临床试验正在进行。FCFD4514S 是一种人的单克隆抗体,抑制补体因子 D—参与旁路补体途径的蛋白,相关 1 期临床试验正在进行。

3 展望

目前批准用于干性 AMD 的治疗就是使用 AREDS 规则。但是,这种多种维生素的复合体只能减缓却不能阻止 AMD 的进展。流行病学、发病机制和遗传学等领域在过去十年产生了很多进展,新的治疗策略正在进行。在不久的将来,分别针对参与 AMD 发生发展不同途径的不同药物互相联合很可能应用于干性 AMD 的治疗。

参考文献

- Hogg RE, Chakravarthy U. Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(3):249-276
- 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 no8. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1417-1436 Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2008;126(9):1251
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no9. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1439-1452 Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2008;126(9):1251
- Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):598-614
- Holz FG, Bellman C, Staudt S, et al. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(5):1051-1056
- Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, et al. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(6):705-732
- Donoso LA, Kim D, Frost A, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006;51(2):137-152
- Grindle CFJ, Marshall J. Ageing changes in Bruch's membrane and their functional implications. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1978;98(1):172-175
- Tao W, Wen R, Goddard MB, et al. Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(10):3292-3298
- Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: Phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(10):3896-3901
- 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
- Woldemussie E, Wijono M, Pow D. Localization of alpha 2 receptors in ocular tissues. *Vis Neurosci* 2007;24(5):745-756
- Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. *Surv Ophthalmol* 1996;41(Suppl 1):S9-18
- Lai RK, Chun T, Hasson D, et al. Alpha-2 adrenoceptor agonist protects retinal function after acute retinal ischemic injury in the rat. *Vis Neurosci* 2002;19(2):175-185
- WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, et al. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(12):2849-2855
- Tatton W, Chen D, Chalmers-Redman R, et al. Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation. *Surv Ophthalmol* 2003;48(Suppl 1):S25-37
- Donello JE, Padillo EU, Webster ML, et al. alpha(2)-Adrenoceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296(1):216-223
- Collier RJ, Wang Y, Smith SS, et al. Complement deposition and microglial activation in the outer retina in light-induced retinopathy: inhibition by a 5-HT1A agonist. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):8108-8116
- Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002;59(6):802-808
- Landa G, Butovsky O, Shoshani J, et al. Weekly vaccination with Copaxone (glatiramer acetate) as a potential therapy for dry age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2008;33(11):1011-1013
- Landa G, Rosen RB, Patel A, et al. Qualitative spectral OCT/SLO analysis of drusen change in dry age-related macular degeneration patients treated with Copaxone. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(1):77-82
- Ding JD, Johnson LV, Herrmann R, et al. Anti-amyloid therapy protects against retinal pigmented epithelium damage and vision loss in a model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(28):E279-287
- Radu RA, Han Y, Bui TV, et al. Reductions in serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4393-4401
- Mata NL, Tsivkovskaia N, Bui TV. Fenretinide reduces the incidence of choroidal neovascularization in patients with geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:E-abstract 1652
- Vogel R, Slakter J, McLeod K. A phase II, double-masked, placebo-controlled, dose-comparison study of the safety and efficacy of fenretinide in the treatment of geographic atrophy in subjects with age-related macular degeneration: Baseline lesion size, characteristics, and preliminary progression data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:E-abstract 4919
- Kubota R, Birch D, David R. Phase 1, dose-escalating study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ACU-4429 in healthy volunteers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:E-abstract 5009
- Johnson LV, Ozaki S, Staples MK, et al. A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. *Exp Eye Res* 2000;70(4):441-449
- Glybina IV, Kennedy A, Ashton P, et al. Photoreceptor neuroprotection in RCS rats via low-dose intravitreal sustained-delivery of fluocinolone acetonide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4847-4857
- Glybina IV, Kennedy A, Ashton P, et al. Intravitreal delivery of the corticosteroid fluocinolone acetonide attenuates retinal degeneration in S334ter-4 rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):4243-4252