

脉络膜新生血管的治疗研究进展

刘晓红¹, 梁勇²

作者单位:¹(830054)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学研究生学院;²(830011)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第五附属医院眼科

作者简介:刘晓红,女,在读硕士研究生,研究方向:白内障、青光眼及眼底病。

通讯作者:梁勇,男,硕士,硕士研究生导师,主任医师,主任,研究方向:白内障、青光眼及眼底病.463684574@qq.com

收稿日期:2013-11-12 修回日期:2014-01-28

Advanced research on treatments of choroid neovascularization

Xiao-Hong Liu¹, Yong Liang²

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;²Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yong Liang, Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 463684574@qq.com

Received:2013-11-12 Accepted:2014-01-28

Abstract

• Choroid neovascularization (CNV) is more common in age-related macular degeneration, pathological myopia macular degeneration and central exudative chorioretinopathy and so on, and it is the leading cause of vision loss and even lost. In the treatment, laser photocoagulation, transpupillary thermotherapy (TTT) and photodynamic therapy (PDT) have been widely carried out in our country; And resistance to new blood vessels formation and pathological process of inflammatory reaction of drugs used in clinic were also significantly increased. In recent years, the new methods such as gene therapy, targeted treatment of CNV also get achievements, now we summarize the research status at home and abroad about the treatment of CNV.

• **KEYWORDS:** choroid neovascularization; photodynamic therapy; anti-neovascular drugs; combination treatments

Citation: Liu XH, Liang Y. Advanced research on treatments of choroid neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014; 14(3):471-473

摘要

脉络膜新生血管(choroid neovascularization, CNV)多见于

年龄相关性黄斑变性、病理性近视黄斑变性和中心性渗出性脉络膜视网膜病变等眼底疾病,是导致其视力下降甚至丧失的主要原因。治疗上,激光光凝,经瞳孔温热疗法及光动力学疗法等已在我国广泛开展;而抗新生血管形成和病变炎症反应过程的药物应用于临床也显著增多;用基因疗法、靶向治疗 CNV 等新领域亦取得了成绩,现就近年来国内外关于 CNV 的治疗研究现状做一综述。**关键词:**脉络膜新生血管;光动力学疗法;抗新生血管药物;联合治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.03.24

引用:刘晓红,梁勇.脉络膜新生血管的治疗研究进展.国际眼科杂志 2014;14(3):471-473

0 引言

脉络膜新生血管(choroid neovascularization, CNV)又称视网膜下新生血管,是年龄相关性黄斑变性、中心性渗出性脉络膜视网膜病变、特发性脉络膜新生血管、病理性近视黄斑变性、眼组织胞浆菌病综合征等多种眼内疾病的基本病理改变,因其常累及黄斑,导致中心视力的严重损害。目前, CNV 的治疗方法主要有激光光凝,经瞳孔温热疗法,光动力学疗法,抗新生血管药物治疗及联合治疗等,本文就现前已用于临床及正在进行临床试验的治疗眼底 CNV 的方法加以综述。

1 脉络膜新生血管的病理和发病机制

随着荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)的广泛应用,人们认识到脉络膜新生血管是多种眼底病的重要病理现象, CNV 来自脉络膜毛细血管,经 Bruch 膜入侵 RPE 下, Bruch 膜的增厚、变性、破裂等损害是产生脉络膜来源的新生血管的先决条件^[1]。目前认为, CNV 的形成是一种复杂的病理过程,包括血管内皮细胞基底膜降解,内皮细胞增殖迁移,血管管腔的形成,血管基底膜被覆及周围纤维组织的增生等。其形成机制尚未完全明了,有多种细胞因子、细胞及细胞外基质参与 CNV 的形成。主要发病机制是各种新生血管生长因子触发异常的血管生长,包括血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),炎性细胞因子和胰岛素样生长因子等,其中 VEGF 家族成员是 CNV 形成过程中最重要的始动因子和关键因子。

2 脉络膜新生血管的治疗

2.1 激光光凝治疗 用激光光凝中心凹 200 μ m 以外的 CNV 是常用治疗方法之一。其目的是通过凝固效应使缺血的视网膜区域变成瘢痕组织,使已出现的新生血管得不到足够的氧而消退,破坏病变的视网膜血管,减少病变血管引起的渗漏。但激光治疗会破坏正常的视网膜组

织,仅适合病变不在黄斑中心凹且边界清晰的病灶。由于临床见效快,目前在临床上常用。Atamaca等^[2]研究认为激光光凝治疗对黄斑中心凹外的CNV疗效显著。因其存在术后中心视觉敏感度下降、视野缺损和CNV再次形成等副作用,还应通过多中心随机大样本对照的前瞻性临床试验研究寻找确切的激光参数,使获得有效治疗效果的同时产生的组织损伤最小,减少副反应。

2.2 经瞳孔温热疗法 经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)是采用二极管激光(810nm)产生中等程度热量对脉络膜和视网膜进行阈值下的光凝。其目标是通过在治疗区产生相对较低的温度(10℃)升高,使得CNV发生萎缩或者瘢痕化,而对神经视网膜则没有严重的损伤作用。Atamaca等^[3]报道TTT对典型CNV和隐匿型CNV均有治疗作用,对周围组织存在相对较小的损伤,能保持和提高视功能。因TTT费用低,容易在基层广泛推广,但其疗效的最终评价及CNV的复发率仍需长期临床观察。

2.3 光动力疗法 光动力疗法最初是作为治疗肿瘤的一项新技术出现的,自2000-04美国FDA批准用维替泊芬行光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗黄斑中心凹下CNV以来,PDT在眼科界已使用了10余年,是目前国际上治疗CNV的成熟有效方法之一。PDT的治疗设备为二极管激光,波长698nm,最大治疗光斑5400μm,激光能量密度50J/cm²,激光功率密度600mW/cm²,治疗时间83s,以上参数一般不进行改动。PDT的原理是用一种特殊的光敏剂注射到体内后,用一种特殊的激光照射靶部位,光与光敏剂发生光化学反应,从而达到治疗的目的。用PDT治疗CNV的原理是用一种非热能激光,激发结合于CNV上光敏剂产生光动力学反应形成氧自由基和单线态氧作用于靶组织,从而选择性封闭CNV,而对正常组织不造成明显破坏。其机制是当光敏剂从肘静脉注入后,与血液中的低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)迅速结合成复合体后循环到眼底,与CNV内皮细胞上的LDL受体结合,由于新生血管内皮细胞表面的LDL受体是正常组织上的近10倍,且其所用的是非热能激光,保证了PDT治疗CNV时选择性的破坏异常血管,而对正常组织几乎没有损害。有随机对照试验证实PDT可以减少CNV导致视力丧失的危险性,是一种不明显损伤CNV表面的视网膜组织,又能选择性地破坏CNV的有效、安全的治疗方式。但王永波等^[4]研究认为PDT对于病程短、病灶小者治疗效果较好,而对伴有全身性疾病的眼底病变病例,不仅视力不能提高,反而使CNV复发扩大的机会增加,其研究21例31眼中有2眼CNV复发扩大的病例,其中1眼伴有糖尿病视网膜病变,另1眼伴有眼底血管样条纹。总体上,PDT因其安全、有效、副作用少而受到越来越多的重视。但其有不足之处如容易复发,视力提高有限,而且反复治疗增加了PDT所带来的风险。其治疗参数基本恒定,有关在不同眼底疾病中治疗的药物剂量、能量设定,曝光时间等应如何改进,尚在研究观察之中。

2.4 糖皮质激素 糖皮质激素具有影响物质代谢及抗炎、抗血管生成和抑制免疫反应等多种药理作用,其临床应用广泛而复杂,但不适当的使用或长期大剂量使用可导致多种不良反应和并发症。目前文献报道的主要有曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)和乙酸阿奈可他

(Refaane),TA最为常用。TA是一种长效糖皮质激素,能抑制细胞免疫,减轻炎症及维持毛细血管的通透性,能抑制成纤维细胞分化和色素上皮细胞的增殖。同时,通过抑制血管外基质的转换而诱导血管内皮细胞功能改变,或间接促进炎症细胞形成抗血管生成的刺激因子,抑制血管形成相关因子的活性,而防止新生血管的形成。其治疗CNV的主要方式为玻璃体腔内注药,大量研究试验证明璃体腔内注射TA对CNV的治疗有良好疗效。但Banerjee等^[5]发现TA经玻璃体腔内注射后局部药物浓度高,后期存在引起青光眼、白内障等眼部并发症的风险,因此需大样本、多中心、双盲、随机对照研究确定其远期安全性。

2.5 抗新生血管药物治疗 1989年,Ferrara等^[6]从牛脑垂体星状细胞体外培养中分离出一种选择性促血管内皮细胞分裂的糖蛋白,因其在体内外均可特异性地促进血管内皮细胞生长并诱导血管生成而命名为血管内皮细胞生长因子(VEGF)。现已发现VEGF属于一类基因家族,包括血小板生长因子^[7],VEGF-A^[8],VEGF-B^[9],VEGF-C^[10],VEGF-D^[11]等。VEGF的功能是促进胚胎期血管的发育,损伤后新生血管的修复以及在血管发生阻塞时促进旁路和侧支血管的生长。其生物学特性主要是增加血管通透性和促进血管内皮细胞增殖,而过度释放在许多眼底血管疾病中扮演着重要角色^[12,13],在眼部和身体其他部位一旦有VEGF的过度表达,就会引起新生血管相关性疾病,如视网膜或脉络膜新生血管形成。

随着人们对CNV发病机制的深入认识,意识到VEGF在CNV发生发展中起到了轴心的作用,由此发展起来的针对VEGF的药物也逐渐增多。贝伐单抗(bevacizumab, Avastin),于2004-02获得美国食品与药物管理局(FDA)批准上市,为首个批准上市的VEGF抑制剂。它是一种重组人源化单克隆全长VEGF抗体,能与VEGF的所有异构体及活性降解产物结合,抑制血管内皮细胞的有丝分裂,减少新生血管形成。吕春燕等^[14]研究认为bevacizumab对抑制CNV具有较好的疗效,且于玻璃体腔内注射具有良好的耐受性和安全性。而赖铭莹等^[15]研究认为玻璃体腔注射Avastin治疗能使CNV迅速消退,缩短病程,改善预后,且无严重并发症,但其长期疗效和并发症仍需进一步观察。2004-12美国FDA批准哌加他尼钠(pegaptanib, macugen)用于治疗CNV,它是一种化学合成的寡核苷酸序列,对VEGF165具有高度的亲和力,成为VEGF的类似于抗体功能的拮抗剂,从而抑制新生血管形成。VISION随机对照双盲研究显示pegaptanib具有保护视功能的作用^[16]。2006-12雷珠单抗(ranibizumab, lucentis)被美国FDA批准用于治疗CNV,目前在全世界很多国家和地区已经上市使用。Ranibizumab是第二代人源化重组抗VEGF重组鼠单克隆抗体片段Fab部分,可结合所有检测到的VEGF异构体,减少血管的渗透性并抑制CNV形成。该药使用方法为玻璃体腔内注射,一般每4~6wk注射一次。目前lucentis经玻璃体腔内注射的整体安全性已被大量研究所证实^[17,18]。近年来,Avastin以较好的短期治疗效果和实惠的治疗成本曾在临床上广为使用,但因其存在药物标识外使用(off-label)问题而将渐渐淡出临床;而lucentis被FDA获准用于玻璃体腔内注射,虽然价格昂贵,使其在临床上的使用受到限制,但将以安全有效的治

疗效果在国际眼科界成为主流。

2.6 联合治疗 大量研究显示单一疗法有许多不足之处,而提出联合疗法。联合疗法的理论源于 PDT 治疗后发现有组织水肿的增加,同时使 VEGF 的表达增加。PDT 联合抗 VEGF 抗体或(和)抗炎药物,可以提高疗效,减少 CNV 的复发,减少 PDT 治疗次数,减少眼内注射的次数^[19,20]。Liggett 等报道用三联疗法,即 PDT 联合 TA 和 Macugen,较之 PDT 联合 TA 能更好的改善视力。目前,联合疗法的组合有 PDT 联合抗 VEGF 药物、PDT 联合 TA、抗 VEGF 联合 TA、PDT 联合抗 VEGF 和抗炎治疗的三联及多联疗法等。联合治疗将成为未来治疗的主要趋势,但各种疗法联合的适应证、剂量和实施时机、远期疗效等仍是亟待解决的问题,应通过规范化的前瞻、随机、双盲、对照、多中心的临床试验对其进行科学的评价,以寻找 CNV 治疗的最佳方案。

2.7 其他 国内外学者曾研究发现,黄斑下 CNV 膜取出联合自体色素上皮移植,对于 CNV 治疗有一定疗效,但由于其并发症多,近年较少采用,临床上需要对其风险性进行评估。有研究表明,CNV 中细胞不仅来源于固有血管组织中的细胞,也有骨髓来源细胞(bone marrow-derived cells, MBC),因此针对 MBC 进行靶向治疗有可能会成为防治 CNV 相关疾病的新突破口。另外,安全有效的基因传输技术可为 CNV 的治疗提供新的治疗方法,李涛等^[21]认为超声联合靶向微泡可能成为一种新型的基因运载工具,把具有抑制作用的基因靶向导入 CNV 细胞,发挥抑制 CNV 的作用,可为今后基因治疗 CNV 等眼底疾病提供更安全、高效、靶向的基因。但目前此领域的研究尚不成熟,许多问题仍待解决。

3 展望

综上所述,CNV 的形成过程复杂,多种细胞因子和大量的血管生成调节剂参与其中,其相关作用机制尚待进一步的研究。目前临床上常用的激光光凝治疗主要对黄斑中心凹外的 CNV 疗效显著,PDT 主要针对 CNV 晚期的并发病变,抗 VEGF 药物治疗疗效快,而联合治疗可以从多种机制和途径治疗 CNV,为未来从根本上治愈 CNV 相关疾病提供可能,成为发展的主要趋势。另外,靶向治疗、基因疗法也将为 CNV 的治疗提供有利手段。

参考文献

- 1 陈有信,张承芬,赵明威,等. 视网膜下新生血管膜. 北京:人民卫生出版社 2010;432-433
- 2 Atamaca L, Idil A, Atamaca - Sonmez P. Laser treatment in 341 patients with exudative age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(7):1132-1136
- 3 Atamaca LS, Batioglu F. Long-term efficacy of transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2008;8(5):861-863
- 4 王永波,石安娜,刘维锋,等. 光动力疗法治疗渗出性年龄相关性

黄斑变性. 眼科新进展 2012;32(1):68-69

- 5 Banerjee PJ, Woodcock MG, Bunce C, et al. A pilot study of intraocular use of intensive anti-inflammatory; triamcinolone acetonide to prevent proliferative vitreoretinopathy in eyes undergoing vitreoretinal surgery for open globe trauma; the adjuncts in ocular trauma (AOT) trial; study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14(1):42
- 6 Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;425(3):540-547
- 7 Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica* 2010;224(S1):8-15
- 8 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009;116(1):87-93
- 9 Virtej A, Loes S, Idem O, et al. Vascular endothelial growth factors signalling in normal human dental pulp: a study of gene and protein expression. *Eur J Oral Sci* 2013;121(2):92-100
- 10 Yin X, Johns SC, Lawrence P, et al. Lymphatic endothelial heparansulfate deficiency results in altered growth response to vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C). *J Biol Chem* 2011;286(17):14952-14962
- 11 Krishnan J, Kirkin V, Steffen A, et al. Differential *in vivo* and *in vitro* expression of vascular endothelial growth factor (VEGF-C and VEGF-D) in tumors and its relationship to lymphatic metastasis in immunocompetent rats. *Cancer Res* 2003;63(3):713-722
- 12 Noma H, Funatsu H, Minura T, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular edema with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):788-792
- 13 Noma H, Funatsu H, Minura T, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular edema with retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2012;48(1):56-58
- 14 吕春燕,高磊,刘文杰,等. 玻璃体腔内注射 bevacizumab 治疗特发性脉络膜新生血管病变. 国际眼科杂志 2011;11(7):1221-1223
- 15 赖铭莹,吕娟,刘莉莉,等. 玻璃体腔注射 Avastin 治疗特发性脉络膜新生血管的临床观察. 中国实用眼科杂志 2010;28(4):374-377
- 16 Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351(27):2805-2816
- 17 Puche N, Glacet A, Mimoun G, et al. Intravitreal ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a retrospective study of 34 eyes. *Acta Ophthalmologica* 2012;90(4):357-361
- 18 岳枚,戴虹,喻晓兵,等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 治疗特发性脉络膜新生血管的临床观察. 中华眼底病杂志 2011;27(6):510-514
- 19 叶湘湘,陈中山,丁琴,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗与光动力疗法联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗特发性脉络膜新生血管的疗效比较. 中华眼底病杂志 2013;29(4):362-366
- 20 Potter MJ, Claudio CC, Szabo SM. A randomised trial of bevacizumab and reduced light dose photodynamic therapy in age-related macular degeneration: The VIA study. *Br J Ophthalmol* 2010;94(2):174-179
- 21 李涛,张虹,陈志祺,等. 超声联合靶向微泡介导 EGFP 基因转染脉络膜新生血管. 眼科新进展 2010;30(9):805-808