

老年黄斑变性的治疗新进展

周洁, 吴伟珍, 曹晓禄, 王宏彬

作者单位: (100050) 中国北京市, 首都医科大学附属北京友谊医院眼科

作者简介: 周洁, 硕士, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王宏彬, 博士后, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病。wang_hbcn@126.com

收稿日期: 2014-06-16 修回日期: 2014-09-12

关键词: 老年黄斑变性; 光动力学疗法; 曲安奈德

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.10.19

引用: 周洁, 吴伟珍, 曹晓禄, 等. 老年黄斑变性的治疗新进展. 国际眼科杂志 2014; 14(10): 1812-1814

Recent advance in therapies for age-related macular degeneration

Jie Zhou, Wei-Zhen Wu, Xiao-Lu Cao, Hong-Bin Wang

Department of Ophthalmology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: Hong-Bin Wang, Department of Ophthalmology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China. wang_hbcn@126.com

Received: 2014-06-16 Accepted: 2014-09-12

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of irreversible visual loss in elderly people among white-dominated population. At present, treatment for AMD includes anti-vascular endothelial growth factor antibody (Anti-VEGF) drug treatment, photodynamic therapy (PDT), topical application of triamcinolone acetonide (TA) and laser therapy (nanosecond laser) etc. Through comparative analysis of different treatment methods of AMD, we review the mechanism, clinical efficacy, adverse events and cost effectiveness to provide the basis for clinical treatment.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; photodynamic therapy; triamcinolone acetonide

Citation: Zhou J, Wu WZ, Cao XL, et al. Recent advance in therapies for age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(10): 1812-1814

摘要

老年黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是西方国家白种人不可逆性视力下降的首要原因。目前, AMD的治疗方法主要有抗血管内皮生长因子抗体(Anti-vascular endothelial growth factor, Anti-VEGF)的药物治疗、光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)、局部应用曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)及激光治疗(纳秒激光等)等。本文通过对比分析老年黄斑变性的不同治疗方法的作用原理、治疗效果、副作用、经济成本,为临床治疗提供依据。

0 引言

近年来,随着人民生活水平的提高,老年黄斑变性已经成为50岁以上发达国家白种人不可逆性视力损伤的首位原因^[1]。我国老年黄斑变性发病率也逐渐提高,并且出现了年轻化趋势^[2]。老年黄斑变性分为干性和湿性。湿性老年黄斑变性患者主要表现为脉络膜新生血管形成(choroidal neovascularization, CNV)以及视网膜出血、渗出,视网膜下纤维膜形成等。如果未经有效的治疗,短期内视力将迅速下降,并且进一步引起不可逆性视力损伤。目前湿性老年黄斑变性的治疗方法主要有抗血管内皮生长因子抗体的药物治疗、光动力学疗法、局部应用曲安奈德及激光治疗等。现综述如下。

1 Anti-VEGF 药物治疗

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种在内皮细胞体内存在的天然糖蛋白。它调节血管生成,增强血管通透性,并在湿性老年黄斑变性的病程发展中起主导作用。VEGF不但可促进脉络膜新生血管形成,还可引起黄斑水肿(macular edema, ME),这是视力恶化的主要原因。VEGF表达的增加与脉络膜新生血管形成的关联一致性揭示了Anti-VEGF药物对湿性老年黄斑变性的治疗潜力。目前常用的抗VEGF治疗主要有雷珠单抗和贝伐单抗。二者作为Anti-VEGF的主要药物,在临床上已被证实可以有效地阻止AMD的病情进展,消退新生血管膜,消除黄斑水肿,减少由于AMD引起的视力下降。现就雷珠单抗和贝伐单抗的临床效果、副作用、经济成本做一比较。

1.1 Anti-VEGF 药物药效动力学研究 AMD是一种具有很强的遗传背景的复杂疾病,药物治疗可能会允许更多的具有针对性的个体化治疗。近期血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的研究表明;血管内皮生长因子及其受体的基因多态性与AMD的患病风险相关联^[3]。雷珠单抗是一种人源化的重组单克隆抗体片段(Fab),靶向抑制人血管内皮因子A(VEGF-A)。它与VEGF亚型(即VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅)有较高的亲和力,抑制了VEGF-A与其受体VEGFR-1和VEGFR-2结合,从而抑制血管内皮细胞增殖和新生血管形成,以及减少血管渗漏。贝伐单抗是全长的人源化VEGF单克隆抗体,能结合并阻断所有VEGF的异构体。贝伐单抗是首个获美国食品和药物管理局(FDA)批准的用于抗肿瘤治疗的VEGF抗体。

1.2 Anti-VEGF 药物的临床疗效 英国皇家眼科学院老

年性黄斑变性诊治指南^[4]上建议的治疗方法为治疗初3mo,以每月1次的频率连续注射,之后6mo随访光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及视力状况,通过对比分析治疗前后视力、视网膜厚度及CNV病灶渗漏情况,来决定是否需要追加治疗。最新研究表明^[5-8]雷珠单抗和贝伐单抗拥有相似的临床疗效,都可以有效消除黄斑水肿、抑制CNV并且可以有效阻止AMD的病情进展,减少由AMD引起的视力下降。此外,CATT的临床实验结果^[6]显示接受按月频率注射治疗的患者较接受按病情变化决定注射次数的患者,前者拥有更大的视觉增益。

1.3 Anti-VEGF药物的不良反应 临床上使用雷珠单抗与贝伐单抗发生的严重副作用事件主要分两种:一种为眼部的副作用事件;另一种是全身的副作用事件。眼部的副作用事件可分为:(1)与注射操作有关的副作用事件:感染性眼内炎、孔源性视网膜脱离、视网膜撕裂和医源性外伤性白内障等;(2)与注射操作无关的副作用事件:眼内压升高、虹膜炎、玻璃体炎、白内障等。造成副作用事件的原因可能与药物注射过程操作不当或药物本身的免疫原性作用有关。玻璃体腔注射雷珠单抗后严重副作用事件的发生概率与贝伐单抗注药后相似^[5-7]。也有人认为,玻璃体腔注射贝伐单抗后与注射操作无关的副作用事件发生率高于玻璃体腔注射雷珠单抗^[9]。全身的副作用事件主要有:死亡、贫血、头痛、恶心、咳嗽以及皮肤过敏反应等。然而,对于一些全身的严重副作用事件(包括那些被认为与Anti-VEGF治疗无关的事件),CATT和IVAN的研究结果显示贝伐单抗较雷珠单抗有30%~35%的风险增加^[6,8]。此外,CATT的研究结果显示雷珠单抗和贝伐单抗对于增加动脉血栓形成疾病的风险没有显著差异^[7],然而IVAN的研究结果显示,贝伐单抗较雷珠单抗更容易增加动脉血栓形成疾病发生的风险^[8]。

1.4 Anti-VEGF药物的经济成本比较 与贝伐单抗相比,雷珠单抗的价格远高于其所带来的成本效益。在治疗湿性老年黄斑变性患者时,由于雷珠单抗昂贵的成本,即使考虑到潜在的严重不良事件的风险和疗效的差异,雷珠单抗相对贝伐单抗于治疗新生血管性黄斑变性拥有更高的经济成本^[10]。

2 光动力学疗法

光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)主要采用激光照射的方法,使光敏剂发生光化学效应,促使已经形成的脉络膜新生血管闭塞,来治疗湿性AMD。光动力学疗法已经在75个国家被批准应用于治疗湿性老年黄斑变性相关的脉络膜新生血管的形成^[11]。在美国和欧洲进行的临床试验^[11,12]表明,PDT对治疗湿性老年黄斑变性有较好的临床疗效,并可降低患者视力严重下降的风险。PDT治疗后,照射区域相对缺氧可能诱导VEGF的高表达,引起CNV的复发,并且反复PDT治疗可能影响视网膜色素上皮的正常功能,并且可能引起视网膜瘢痕化。这些都严重影响了患者的预后视力。此外,光动力学疗法虽然可以降低视力严重丧失的风险,远期视力仍有下降的可能^[13]。

AMD分为经典型和隐匿型。FFA以及OCT可以明确诊断CNV,可作为经典型脉络膜新生血管形成的检查依据。吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)荧光能穿透血液,体液和视网膜色素上皮细胞,揭示内层脉络膜血管系统的相关异常,是明确隐匿型CNV必不可少的临床检查。息肉状脉络膜血管病变

(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)的特点是内层脉络膜血管分支末端动脉瘤样扩张。它最常见于亚洲人和其他有色种族,并且在亚洲患者中常和AMD同时出现。在一些以息肉状脉络膜血管病变是否是一个独立的临床实体的辩论中,它被越来越多的学者认为是隐匿性CNV的子类型,特别是在高加索人^[14]。Anti-VEGF治疗对于经典型CNV的临床疗效最佳^[15]。然而,Cho等^[16]实验结果显示,一部分湿性老年黄斑变性患者在注射Anti-VEGF药物后,CNV的渗漏和视力的持续恶化不能得到改善,这种奇怪的现象与PCV有关^[17]。针对PCV,行ICG检查确诊后,行PDT联合Anti-VEGF治疗较Anti-VEGF单药治疗更为有效^[18]。Potter等研究表明,PDT联合玻璃体腔注射抗新生血管生成因子较Anti-VEGF单药治疗拥有更好的临床疗效,更低的复发频率^[19,20]。

3 曲安奈德

曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)是一种长效糖皮质激素,能抑制细胞免疫,减轻炎症及早期毛细血管扩张,维持毛细血管的通透性,稳定血-房水屏障并抑制纤维化。TA可以通过抑制促血管生成因子的生成,或间接促进炎症细胞生成抗血管生成的刺激因子,从而防止新生血管生成^[21]。TA主要的临床疗效是消除黄斑水肿。TA的消除水肿效果可以用于减少视网膜下和视网膜内水肿。TA常用的给药途径有两种:玻璃体腔内注射和球后Tenon囊下注射。TA治疗湿性老年黄斑变性在部分患者中取得了较好的临床效果^[22-25],但在部分患者使用TA不能达到预期疗效^[24]。TA治疗新生血管性黄斑变性可能出现严重并发症,如眼内压(intraocular pressure, IOP)升高、眼内炎、出血及白内障、视网膜毒性、视网膜下及玻璃体积血、视网膜脱离、假性玻璃体积聚,但是这些并发症大部分使用药物治疗可以得到控制^[22,23,26]。

4 激光治疗

眼底激光治疗主要有氩激光、氦激光和纳秒激光(Nanosecond-laser)。眼氩激光是临床常用的激光治疗,治疗CNV的原理是氩激光能量被视网膜色素上皮和脉络膜色素上皮吸收,作用于脉络膜中外层,使新生血管发生凝固性坏死而封闭从而使渗漏停止。激光治疗的产生的视觉暗点可能影响正常的视功能。距黄斑中心凹 $>200\mu\text{m}$ 的CNV可采用激光治疗^[4]。此外激光治疗还存在复发率高,治疗后视力迅速下降等问题。

由Ellex R&D Pty Ltd公司(Adelaide, SA, Australia)开发的新型、超低耗能的纳秒激光器通过作用于视网膜RPE细胞内的黑色素小体诱导一种高选择性和离散的非热损伤,可以有效减缓早期AMD进展^[27,28]。纳秒激光治疗在改善黄斑情况的同时,并不存在以往传统激光可能造成的潜在危害^[27,28]。Guymer等^[29]的临床试验显示,纳秒激光可有效改善早期AMD患者的黄斑外观及功能,可作为AMD的早期预防治疗。

参考文献

- 1 Wong TY, 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 Lou ZL, Chen G, Tang R. Age-related macular degeneration prevalence Survey of agency personnel in Changsha city. *Ophthalmol Res* 2008; 26(11):822-823
- 3 Galan A, Ferlin A, Caretti L, *et al*. Association of age-related

macular degeneration with polymorphisms in vascular endothelial growth factor and its receptor. *Ophthalmology* 2010;117(9):1769-1774

4 Schmidt-Erfurth UM, Gabel P, Hohman T, et al. Age-related Macular Degeneration Guidelines for Management [EB/OL]. London: The Royal College of Ophthalmologists 2009

5 Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013; 120(2):2300-2309

6 Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration; two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119(7):1388-1398

7 Li J, Zhang H, Sun P, et al. bevacizumab vs Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Int J Ophthalmol* 2013;6(2):169-173

8 Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration; one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119(7):1399-1411

9 Holz FG, Bandello F, Gillies M, et al. LUMINOUS Steering Committee. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(9):1161-1167

10 Stein JD, Newman-Casey PA, Mrinalini T, et al. Cost-effectiveness of bevacizumab and Ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2013;111:56-69

11 Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin; one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-1345

12 Arnold JJ, Blinder KJ, Bressler NM, et al. Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin; case reports from randomized clinical trials-TAP and VIP report no 3. *Am J Ophthalmol* 2004;137(4):683-696

13 Tsuchihashi T, Mori K, Ueyama K, et al. Five-year results of photodynamic therapy with verteporfin for Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2013;7:615-620

14 Khan S, Engelbert M, Imamura Y, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: simultaneous indocyanine green angiography and eye-tracked spectral domain optical coherence tomography findings. *Retina* 2012;32(6):1057-1068

15 Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration; two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65

16 Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):70-78

17 Stangos AN, Gandhi JS, Nair-Sahni J, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2010;150(5):666-673

18 De Crecchio G, Chan RV, Manzi G, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: recent advances in therapy. *Curr Drug Targets* 2011;12(2):206-211

19 Costagliola C, Romano MR, Rinaldi M, et al. Low fluence rate photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010;94(2):180-184

20 Parravano M, Parisi V, Ziccardi L, et al. Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive functional retinal assessment. *Doc Ophthalmol* 2013;127(3):217-225

21 张军军, 刘谊. 曲安奈德玻璃体腔内注射疗法的研究现状. *中华眼底病杂志* 2005;21(4):203-204

22 Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000; 20(3):244-250

23 Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):336-340

24 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. *Arch Ophthalmol* 2003;121(5):667-673

25 Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87(4):462-468

26 Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):24-27

27 Wood JP, Plunkett M, Previn V, et al. Nanosecond pulse lasers for retinal applications. *Lasers Surg Med* 2011;43(6):499-510

28 Wood JP, Shibebe O, Plunkett M, et al. Retinal damage profiles and neuronal effects of laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel 3-nanosecond pulse laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2305-2318

29 Guymer RH, Brassington KH, Dimitrov P, et al. Nanosecond-laser application in intermediate AMD: 12-month results of fundus appearance and macular function. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42(5):466-479