

【文献综述】

陆秉文 吴星伟

VEGF 家族主要包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子。VEGF-A 是

一种相对分子质量为 36 000 ~ 46 000 的糖基蛋白,是促进新生血管形成的主要血管源性刺激因子,它的高表达是眼部病理性新生血管形成的必要条件。已有多项研究表明,其在病理性近视 CNV 的形成中起重要作用^[7-8]。

3 Ranibizumab 玻璃体内注射治疗病理性近视 CNV

病理性近视 CNV 的治疗方法有激光治疗、药物治疗及手术治疗等,其中光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 曾被认为是治疗病理性近视 CNV 的主要方法^[6],但长期疗效欠佳^[9]。VIP (Verteporfin in PDT Study Group) 研究小组对病理性近视 CNV 患者随访观察 1 a 的结果表明:经 PDT 治疗后,视力改善情况明显优于空白对照组 (72%、44%; $P < 0.01$);但其随访观察 2 a 的结果表明:PDT 治疗组的视力改善情况虽仍优于空白对照组,但差异无统计学意义 (64%、49%; $P = 0.11$)。抗 VEGF 药物已被广泛用于 AMD 的治疗^[10-12],其标签外应用治疗病理性近视 CNV 是近年来正在尝试的一种治疗手段。眼部病理性新生血管抗 VEGF 治疗是通过抗 VEGF 药物与 VEGF 结合,使 VEGF 失去活性,从而抑制眼部新生血管的形成,使新生血管萎缩、降低血管通透性、减少血管渗漏,从而减轻血管源性眼病引起的黄斑水肿和 RPE 脱离。用于病理性近视 CNV 治疗的药物主要是 ranibizumab (Lucentis, Genentech) 和 bevacizumab (Avastin, Genentech/Roche)。

Bevacizumab 是人类全长抗 VEGF 单克隆 IgG 抗体,是世界上首个被批准上市的 VEGF 抑制剂,可以拮抗所有的 VEGF-A 同源异构体,相对分子质量为 149 000。于 2004 年 2 月获得美国 FDA 批准,用于一线治疗转移性结肠癌和直肠癌^[13]。Ranibizumab 是重组人单克隆抗 VEGF 抗体的 Fab 片段,能非特异性地抑制所有活化形式的 VEGF-A,相对分子质量为 48 000。于 2006 年 6 月正式获得美国 FDA 批准,用于玻璃体内注射治疗新生血管性 AMD^[14]。2009 年, Cohen 等^[15]认为玻璃体内注射 bevacizumab (intravitreal bevacizumab, IVB) 或 ranibizumab (intravitreal ranibizumab, IVR) 应是治疗病理性近视 CNV 的首选方案。与 bevacizumab 相比, ranibizumab 专为眼内应用生产包装,安全性更佳;且其相对分子质量更小,与 VEGF 的亲合力更强,因此其对视网膜各层组织的穿透性更佳;而病理性近视 CNV 所致的视网膜水肿常不如 AMD 所致的那么显著,因此,小分子量、高亲和力的 ranibizumab 的优势更加明显。虽然 Gharbiya 等^[16]对 32 例 (32 眼) 病理性近视伴 CNV 患者随访 6 个月的结果发现 IVR (0.50 mg) 与 IVB (1.25 mg) 的疗效并无显著差异;但随后 Iacono 等^[17]对 48 例 (48 眼) 病理性近视伴 CNV 患者随访 18 个月的研究表明 IVR 组视网膜厚度的减少程度

较 IVB 组显著,且注射次数明显减少 (2.5 次、4.7 次)。

近年来,IVR 治疗病理性近视 CNV 的疗效被越来越多的临床试验所证实,其在眼科临床上的应用越来越广泛。

3.1 安全性、有效性研究 2008 年, Silva 等^[18]最先报道了 26 例病理性近视 CNV 患者接受 IVR 治疗的随访结果 (其中 11 例曾行 PDT), 随访 3 个月, 65% 患眼视力提高 1 行以上, 平均治疗次数为 1.9 次。2009 年, Konstantinidis 等^[19]对 14 例病理性近视伴 CNV 患者 IVR 治疗后平均随访 8.4 个月的结果显示: 93% 患眼视力提高, 平均提高 3.86 行, 其中 9 例 (64%) 提高 3 行以上; 平均注射次数为 2.36 次。同年, Monés 等^[20]报道了 23 例 (23 眼) 病理性近视伴 CNV 患者 IVR 治疗后随访 1 a 的结果, 34.7% 患眼视力提高 3 行以上; 平均治疗次数为 1.52 次。

2010 年, Silva 等^[21]报道了 32 例 (34 眼) 病理性近视伴 CNV 患者 IVR 治疗后随访 1 a 的结果 (其中 13 例曾行 PDT); 79% 患眼视力提高或保持稳定, 其中 24% 患眼视力提高 3 行以上; 平均治疗次数为 3.6 次。其后, Lalloum 等^[22]报道了 32 例 (32 眼) 病理性近视伴 CNV 患者 IVR 治疗后随访 17 个月的结果, 46.8% 患眼视力提高 3 行以上; 平均注射次数为 3.0 次。

随访观察期间, 各临床试验均无眼部或全身不良反应 (眼内炎、视网膜脱离、眼压增高或血栓形成等) 的发生, 短期疗效安全、稳定。2011 年, Franqueira 等^[23]报道了 39 例 (40 眼) 病理性近视伴 CNV 患者接受 IVR 治疗后随访 3 a 的结果, 第 1 年 25% 的患者视力提高 3 行以上, 第 2 年 30% 的患者视力提高 3 行以上, 第 3 年有 35% 的患者视力提高 3 行以上; 平均治疗次数分别为 4.1 次、2.4 次和 1.1 次; 有 53% 患者在第 3 年随访期间并不需要进行再次治疗。2012 年, Hefner 等^[24]亦报道了对 13 例 (15 眼) 病理性近视伴 CNV 患者随访 3 a 的结果, 进一步证实了 IVR 治疗的长期有效性及安全性。

3.2 注射方式 由于病理性近视患者多次玻璃体内注射容易发生视网膜脱离等并发症, 且大多数患者在单次注射后视力明显改善, 因此在目前众多对病理性近视 CNV 患者进行的临床试验中, 多采用按需注射 (PRN) 的治疗方式, 即第 1 次注射后每月随访, 根据光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 结果和 (或) 眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 结果来决定是否需要再次注射。但是, 对新生血管性 AMD 患者经 IVR 治疗后随访 2 a 的结果发现, 采用负荷剂量, 即每月注射 1 次, 连续 3 个月, 其后 PRN 治疗的患者, 视力改善情况更佳且注射次数更少^[12]。于是, 不少学者亦尝试在病理性近视 CNV 患者中采用该种治疗方式, 认为第 2 次、第 3 次注射可巩固第 1 次注射的疗效, 减

少其后需要的治疗次数。2009年,Lai等^[25]首次对18例(18眼)采用3次连续注射的病理性近视伴CNV患者进行了为期1a的随访观察,92.7%患眼视力提高,平均提高3行,其中75%患眼视力提高2行以上;平均注射次数为3.8次,且有81.3%患眼仅需3次注射。2011年,Calvo-Gonzalez等^[26]采用相同治疗方法对67例(67眼)病理性近视伴CNV患者进行了平均15.9个月的随访观察,79.1%患眼视力提高;平均注射次数为4.2次。2012年,Wu等^[27]亦对25眼进行了为期1a的随访观察,视力平均提高2.88行,其中80.0%患眼视力提高1行以上;平均注射次数为3.44次,且有76.0%患眼仅需3次注射。在随访观察期间,均无全身或眼部不良反应的发生。

虽然现有的研究结果显示两种注射方式在随访观察期间的平均治疗次数差异不甚明显,但由于各个临床试验在试验的设计、患者CNV的严重程度、曾行PDT治疗的眼数、随访观察时间、基础视力、再次注射评判标准等方面的不一致,很难做出客观的评价;对于病理性近视CNV患者,究竟采取哪种注射方式疗效更佳,尚需多中心、随机对照研究的开展来证明。

3.3 再次注射评价 患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、OCT和(或FFA)是每次随访的常规检测项目。OCT检查可反映黄斑区视网膜水肿改善情况,FFA检查可反映CNV病灶渗漏情况。但除了对患者进行形态学方面的评价,对其功能学的评价亦不能忽视。2010年,Varano等^[28]首次将微视野检查用于患者治疗后视功能恢复情况的综合判定,其对11例病理性近视伴CNV患者进行为期9个月的随访观察发现,患者的视敏度从最初的(6.0±1.9)dB提高至(8.3±2.4)dB,平均提高2.3dB,有显著性差异。目前亦尚无临床研究将视觉电生理检查用于患者治疗后视功能恢复情况的综合判定。视功能检查是否亦应该作为再次注射的评价标准之一仍需要多中心、随机对照研究来验证。

3.4 与PDT比较 已有多项临床研究结果证明抗VEGF治疗效果优于PDT治疗^[29-30]。2010年,Yoon等^[29]对128例(142眼)病理性近视伴CNV患者进行了为期1a的随访观察,其中51眼接受PDT治疗,63眼接受抗VEGF治疗,其余28眼接受PDT联合抗VEGF治疗;结果发现抗VEGF治疗组(视力平均提高12.2个字母)的疗效优于PDT单独治疗组(视力平均提高3.1个字母)与联合治疗组(视力平均提高4.6个字母)。2011年,Dethorey等^[30]对接受PDT治疗与IVR治疗患者随访观察1a发现,PDT治疗组(25例27眼)与IVR治疗组(17例18眼)分别有23.1%、27.3%患者在随访观察期间视力提高;PDT治疗组中有34.6%患者视力下降,而IVR治疗组仅为9.1%。

然而,目前的多项研究仅将平均视力的提高与OCT检查结果和(或FFA)检查结果作为疗效的评判标准,尚未将视功能检查如微视野检查、电生理检查等纳入,因此很难对患者视力改善情况做出客观、全面的评价。IVR治疗是否优于PDT仍需更多大样本、多中心、随机对照临床试验的证实。

3.5 联合治疗 研究发现,在PDT治疗后1周内联合抗VEGF药物治疗可以帮助中心凹下CNV的AMD患者改善病程,延长重复治疗的间隔时间,并可减少治疗次数^[31]。PDT在光化学反应过程中产生氧化自由基、脂质超氧化物等,诱导局部急性炎症反应,损伤病灶及周围的脉络膜毛细血管、RPE及光感受细胞,导致部分脉络膜毛细血管血栓形成及血管闭塞,暂时控制了病程的进展。急性期过后,闭塞的脉络膜毛细血管由于血流灌注不足引起组织缺血缺氧、血管再渗漏和新生血管的发生,促进了CNV进一步发展^[32]。因此,PDT联合抗VEGF药物更加符合治疗CNV的病理机制。联合治疗需于1周内进行,否则PDT治疗后对感光细胞和RPE细胞所致的不可逆损伤已经形成。这也佐证了一些临床试验中发现的曾行PDT治疗的患眼视力预后远不如未行任何治疗的患眼理想的结论^[33-34]。Voykov等^[35]研究发现:PDT联合IVB(1周内)治疗病理性近视CNV 2a后,平均Log MAR BCVA由治疗前的0.55提高到0.59,有显著性差异。PDT联合IVR的临床效果亦有待更多大样本、多中心、随机对照临床试验的证实。

三联疗法首先采用PDT物理性封闭CNV,然后使用曲安奈德抗炎及减轻血管渗漏,用抗VEGF药物抑制CNV复发。在PDT治疗同时或治疗后如能有效控制局部炎症,降低VEGF的表达,将可能改善PDT治疗CNV的视力预后并延缓CNV复发,从而减少PDT治疗次数。

4 小结

综上所述,病理性近视CNV是造成50岁以下人群视力损害的重要原因之一。其自然病程的视力预后差,故早期积极干预治疗十分必要。IVR治疗病理性近视伴CNV的疗效已得到初步肯定,但是由于目前的尝试存在样本量小、随机性差、观察时间短及临床上没有统一的治疗标准等缺陷,其应用的长期有效性和安全性、最佳注射方式、最佳再次注射评判标准、最佳联合治疗方式等尚难以确定,有待大规模、前瞻性、随机性和长期的临床试验加以证实。

参考文献

- Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularization in pathological myopia[J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87(5): 570-573.
- Soubrane G. Choroidal neovascularization in pathological myopia: recent developments in diagnosis and treatment[J]. *Surv Oph-*

- thalmol, 2008, 53(2):121-138.
- 3 Battaglia Parodi M, Iacono P, Bandello F. Antivascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization in pathologic myopia[J]. *Dev Ophthalmol*, 2010, 46(1):73-83.
- 4 Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, Moriyama M, Kojima A, Hayashi W, *et al.* Long-term pattern of progression of myopic maculopathy; a natural history study[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(8):1595-1611.
- 5 Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S, *et al.* Myopic choroidal neovascularization; a 10-year follow-up[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(7):1297-1305.
- 6 Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, *et al.* Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia; 2-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 3 [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(4):667-673.
- 7 Tong JP, Chan WM, Liu DT, Lai TY, Choy KW, Pang CP, *et al.* Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(3):456-462.
- 8 Chan WM, Lai TY, Chan KP, Li H, Liu DT, Lam DS, *et al.* Changes in aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelial-derived factor levels following intravitreal bevacizumab injections for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration or pathologic myopia[J]. *Retina*, 2008, 28(9):1308-1313.
- 9 Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration; Two-year results of the ANCHOR study[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(1):57-65.
- 10 Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, *et al.* Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study[J]. *BMJ*, 2010, 9(6):c2459.
- 11 Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009, 20(3):158-165.
- 12 Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration; year 2 of the Pronto Study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 148(1):43-58.
- 13 Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, *et al.* Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2006, 26(4):383-390.
- 14 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, *et al.*; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14):1419-1431.
- 15 Cohen SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia[J]. *Retina*, 2009, 29(8):1062-1066.
- 16 Gharbiya M, Giustolisi R, Allievi F, Fantozzi N, Mazzeo L, Scavella V, *et al.* Choroidal neovascularization in pathologic myopia intravitreal ranibizumab versus bevacizumab[J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(3):458-464.
- 17 Iacono P, Parodi MB, Papayannis A, Kontadakis S, Sheth S, Cas-cavilla ML, *et al.* Intravitreal ranibizumab versus bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization[J]. *Retina*, 2012, 32(8):1539-1546.
- 18 Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, Carneiro A, Rosa P, Barbosa A, *et al.* Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization[J]. *Retina*, 2008, 28(8):1117-1123.
- 19 Konstantinidis L, Mantel I, Pournaras JA, Zografos L, Ambresin A. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of myopic choroidal neovascularization[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247(3):311-318.
- 20 Monés JM, Amselem L, Serrano A, Garcia M, Hijano M. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia 12-month results[J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23(6):1275-1280.
- 21 Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Rosa P, Carneiro A, Nascimento J, Rito LF, *et al.* Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization 12-month results[J]. *Retina*, 2010, 30(3):407-412.
- 22 Lalloum F, Souied EH, Bastuji-Garin S, Puche N, Querques G, Glacet-Bernard A, *et al.* Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization complicating pathologic myopia[J]. *Retina*, 2010, 30(3):399-406.
- 23 Franqueira N, Cachulo ML, Pires I, Fonseca P, Marques I, Figueira J, *et al.* Long-term follow-up of myopic choroidal neovascularization treated with ranibizumab[J]. *Ophthalmologica*, 2012, 227(1):39-44.
- 24 Hefner L, Riese J, Gerding H. Three years follow-up results of ranibizumab treatment for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2013, 230(4):401-404.
- 25 Lai TY, Chan WM, Liu DT, Lam DS. Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia[J]. *Retina*, 2009, 29(6):750-756.
- 26 Calvo-Gonzalez C, Reche-Frutos J, Donate J, Fernandez-Perez C, Garcia-Feijoo J. Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization factors predictive of visual outcome and need for retreatment[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 151(3):529-534.
- 27 Wu TT, Kung YH. The 12-month outcome of three consecutive monthly intravitreal injections of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(2):129-133.
- 28 Varano M, Tedeschi M, Oddone F, Perillo L, Coppè AM, Parravano M. Microperimetric retinal changes in myopic choroidal neovascularization treated with intravitreal ranibizumab[J]. *Retina*, 2010, 30(3):413-417.
- 29 Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization[J]. *Retina*, 2010, 30(3):418-424.
- 30 Dethorey G, Leveziel N, Lalloum F, Forte R, Guigui B, Querques G, *et al.* Efficacy of intravitreal injections of ranibizumab compared to visudyne phototherapy in myopic choroidal neovascularization associated with high myopia[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2012, 35(2):106-112.
- 31 Kourlas H, Schiller DS. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration; a review[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(1):36-44.
- 32 Schmidt-Erfurth U, Schlötzter-Schrehard U, Cursiefen C, Michels S, Beckendorf A, Naumann GO. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(10):4473-4480.
- 33 Lorenzo D, Arias L, Alcubierre F, Pujol O, Caminal JM, Rubio M, *et al.* Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia 12-month follow-up[J]. *Ophthalmologica*, 2011, 226(3):103-109.
- 34 Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Gomez-Ulla F. Photodynamic therapy may worsen the prognosis of highly myopic choroidal neovascularisation treated by intravitreal bevacizumab[J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(12):1693-1694.
- 35 Voykov B, Gelissen F, Inhoffen W, Voelker M, Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F. Bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: Is there a decline of the treatment efficacy after 2 years[J]? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(4):543-550.