

· 专家述评 ·

抗血管内皮生长因子治疗眼部新生血管性疾病问题与挑战

陈有信 汤加

中国医学科学院 北京协和医院眼科, 北京 100730

通信作者: 陈有信, Email: chenyouxinpumch@163.com

【摘要】 抗血管内皮生长因子(VEGF)疗法是目前治疗眼部新生血管性疾病的主要方案。自该疗法用于临床以来,已有效地挽救或改善了许多患者的视力。然而,VEGF 是一种机体代偿性生成的保护性生长因子,在对疾病进行抗 VEGF 的治疗过程中,VEGF 的生理作用也会受到抑制,可能会导致一些相关的问题,如视网膜萎缩、视网膜色素上皮(RPE)撕裂、系统性不良反应等,其中视网膜萎缩已成为相关眼部疾病治疗后期视力下降的主要原因之一。视网膜萎缩的具体发生机制尚未完全明确,临床医师应当对其给予足够重视。如何进一步改进治疗策略以减少此类不良反应,是今后抗 VEGF 治疗面临的一大挑战。

【关键词】 血管内皮生长因子; 新生血管; 雷珠单抗; 贝伐单抗; 年龄相关性黄斑变性, 新生血管性; 不良反应

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.001

Problems and challenges of anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascularization diseases

Chen Youxin, Tang Jia

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Chen Youxin, Email: chenyouxinpumch@163.com

【Abstract】 Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy is a major strategy for treating ocular neovascular diseases nowadays. It has revolutionarily improved the vision of many patients since its emergence. However, VEGF is essentially a protective growth factor that is compensatorily produced by human body. In the anti-VEGF treatment of the diseases, the physiological effects of VEGF are also inhibited, which may result in some related problems, such as retinal atrophy, retinal pigment epithelium (RPE) tears, systemic adverse effects, and so on. Retinal atrophy has become one of the major causes of visual loss in the late stage of the treatment. The specific mechanism underlying them is not completely known, we should pay enough attention to them. How to improve the anti-VEGF treatment strategy in order to reduce the incidence of these problems will be a great challenge.

【Key words】 Vascular endothelial growth factor; Neovascularization; Ranibizumab; Bevacizumab; Age-related macular degeneration, neovascular; Adverse effects

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.001

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在眼部新生血管性疾病的发生和发展中起着重要作用,抗 VEGF 疗法是目前治疗此类疾病的主要方案。自 2006 年 Lucentis 上市以来,抗 VEGF 药物已改善了许多患者的视力,提高了患者的生活质量,大大降低了法定盲的发生率^[1]。然而,在治疗疾病的同时,抗 VEGF 药物也抑制了 VEGF 的正常生理作用,如神经保护作用等。因此,眼部疾病抗 VEGF 治疗可能会导致一些相关的问题,如视网膜萎缩、视网膜色素

上皮(retinal pigment epithelium, RPE)撕裂、系统性不良反应等,临床上应给予足够的重视。

1 视网膜萎缩

VEGF 可以通过多种途径发挥神经保护作用。视网膜中存在大量的神经细胞和神经胶质细胞,它们在应激状态下的存活需要依赖 VEGF 的神经保护作用。Nishijima 等^[2]在大鼠的缺血-再灌注损伤模型中发现,VEGF 具有剂量依赖的抗视网膜神经细胞凋亡作

用,用 VEGF 多克隆抗体非选择性抑制 VEGF 会诱导视网膜神经细胞的凋亡。Saint-Geniez 等^[3]用 VEGF 受体可溶性 VEGF 受体 1 中和小鼠体内的 VEGF,发现在视网膜血管系统尚未受到影响时,内核层和外核层就已经出现大量细胞的凋亡。Park 等^[4]向糖尿病大鼠模型的玻璃体腔注射 VEGF 抗体,发现视网膜神经节细胞的凋亡增加,同时还出现无长突细胞和双极细胞的凋亡。

一些临床研究也报道了类似的现象。在评估雷珠单抗治疗新生血管性年龄相关黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD)效果的 III 期临床试验 MARINA 研究和 ANCHOR 研究中,分别有 9% 和 10% 的接受雷珠单抗治疗的患者视力较基线视力下降了 15 个字母以上。研究者们发现这些患者视力的下降与 RPE 萎缩和脉络膜毛细血管萎缩有关,光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查可以观察到视网膜萎缩和光受体的丢失^[5]。SEVEN-UP 研究对 MARINA 和 ANCHOR 研究及 HORIZON 延期研究中接受雷珠单抗治疗的患者 7~8 年后的长期效果进行评估,通过眼底自发荧光检查发现 98% 的受试眼存在黄斑萎缩,且大多数累及黄斑中心凹,萎缩面积增大与视力下降程度显著相关^[6]。

在比较雷珠单抗和贝伐单抗治疗 nAMD 效果的 CATT 研究中,地图样萎缩(geographic atrophy, GA)的累积发生率在随访 1 年时为 12%,2 年时为 17%,5 年时为 38%。此外,研究者们发现,每月注射抗 VEGF 药物与按需注射相比更易导致 GA,但在随访 5 年时,可能因为患者在后期治疗中无法做到每月注射,故差异无统计学意义;在研究前 2 年接受雷珠单抗治疗的患眼与接受贝伐单抗治疗的患眼相比更易发生 GA,且 GA 的进展速度也更快;在随访 2 年时仅有 16% 的新发 GA 累及黄斑中心凹,随着 GA 的进展,这一比例在随访 5 年时增至 39%,提示 GA 的进展在治疗后期对患者的视力造成更加严重的影响。另外值得注意的是,视网膜下积液(subretinal fluid, SRF)的存在可以降低 GA 的发生率,而视网膜内积液(intraretinal fluid, IRF)则会增加 GA 的发生率^[7]。Arnold 等^[8]开展一项非劣效性研究(FLUID 研究),比较以“存在任何 IRF 或位于黄斑中心凹且高度超过 200 μm 的 SRF”为疾病活动度指标的治疗和延期(treat and extend, T&E)方案和以“存在任何 IRF 或 SRF”为疾病活动度指标的 T&E 方案,以期在获得同样视力改善的基础上进一步减少注射次数,降低 GA 的发生率。在 CATT 研究之后的 IVAN 研究和 HARBOR 研究中,研究者们也观察

到,注射次数的增加会使 GA 的发生率升高。不同的是,IVAN 研究发现雷珠单抗和贝伐单抗导致 GA 发生率方面差异无统计学意义^[9-10]。

Lois 等^[11]随访了长期接受抗 VEGF 治疗的 nAMD 患者 63 例 72 眼,发现注射次数增多与 RPE 萎缩的进展程度显著相关。Schütze 等^[12]随访了 30 例初次接受雷珠单抗治疗的 nAMD 患者 30 例 31 眼,发现在随访 2 年时 61% 的患眼出现 GA,其平均面积由随访 1 年时的 0.77 mm^2 增至 2 年时的 1.10 mm^2 。Xu 等^[13]对初次接受治疗的 nAMD 患者 91 例 94 眼进行回顾性分析,发现 GA 的发生除与抗 VEGF 药物注射次数相关外,还与脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的类型相关,表现为 1 型 CNV(隐匿性 CNV)的 nAMD 患眼更不易发生 GA。有趣的是,1 型 CNV 正是对抗 VEGF 治疗反应最差的类型。Gillies 等^[14]回顾分析了 1 212 例长期接受抗 VEGF 治疗的 nAMD 眼,发现累及黄斑中心凹的 GA 是导致患眼视力下降超过 10 个字母的常见原因,占总数的 37%。目前,Gillies 等^[14]正在开展 RIVAL 研究,以进一步比较 T&E 方案下雷珠单抗和阿柏西普治疗 nAMD 时 GA 的发生情况及其对视力的影响。

在长期接受抗 VEGF 药物玻璃体腔注射的 nAMD 患者中,注射次数增多会导致 GA 发生率升高。GA 发生率在各项研究中的差异可能与使用的检测方法不同有关。当 GA 累及黄斑中心凹时可造成患眼的严重视力下降,成为治疗后期视力下降的主要原因。虽然目前还缺乏直接证据证明抗 VEGF 治疗可导致 GA,但抑制 VEGF 的神经保护作用可以导致萎缩性病变的发生是毋庸置疑的。VEGF 的抗凋亡作用缺失导致视网膜中各类细胞的凋亡增加。然而,在接受抗 VEGF 治疗的糖尿病黄斑水肿以及视网膜静脉阻塞的患者中并未观察到类似现象,说明 VEGF 受到抑制可能并非是导致视网膜萎缩的唯一原因,与 AMD 发病机制相关的多种因素均参与这一过程。因此,临床医师在应用抗 VEGF 药物治疗 nAMD 时应对此类不良事件提高警惕,注意预防视网膜萎缩的发生和进展。同时我们应该探索更加个性化的治疗方案,尽可能降低注射频率,以减轻患者和医生的负担,也可以预防视网膜萎缩的发生。

2 RPE 撕裂

与 VEGF 受到抑制相关的另一个可能的不良反应是 RPE 撕裂。Cunningham 等^[15]对 MARINA、ANCHOR 研究以及 PIER 研究(雷珠单抗治疗 nAMD 的 III b 期临床研究)进行回顾性分析,发现虽然在 2 年的治疗过

程中抗 VEGF 治疗组和对照组 RPE 撕裂的总体发生率比较差异无统计学意义 (2.4% 与 1.6%), 但抗 VEGF 治疗组中 76% 的 RPE 撕裂发生在开始治疗后的 3 个月内, 对照组中这一比例仅为 42.9%, 治疗后 1 年发生的 RPE 撕裂则有 80% 在对照组。Gutfleisch 等^[16]报道在接受抗 VEGF 治疗的伴有视网膜色素上皮脱离 (pigment epithelium detachment, PED) 的 nAMD 患者中, RPE 撕裂的发生率为 12% ~ 15%, 且平均在第 1 次注射后 8 周时确诊。Doguizi 等^[17]进一步研究发现, 抗 VEGF 治疗后 RPE 撕裂的发生与患眼是否存在血管性 PED 显著相关, 伴有血管性 PED 的患眼 RPE 撕裂的发生率为 19.7%, 不伴有 PED 的患眼 RPE 撕裂的发生率仅为 2.1%。

以上研究结果表明, 抗 VEGF 治疗伴有 PED 的 nAMD 患者可能会导致 RPE 撕裂, 其机制可能是由于 VEGF 受到抑制而导致新生血管的快速收缩, 继而导致 RPE 皱缩, 最终发生 RPE 撕裂^[18]。在最近的一项研究中, Invernizzi 等^[19]以接受抗 VEGF 治疗后 6 个月为界将 RPE 撕裂分为早期撕裂组和晚期撕裂组, 分别占 69% 和 31%, 早期 RPE 撕裂组的患眼基线视力明显差于晚期撕裂组明显变差, 但是对治疗的反应性较好。RPE 撕裂后患者视力受损, 但早期撕裂组患眼继续接受抗 VEGF 治疗后视力可逐渐恢复至对照组水平。晚期撕裂组患眼对治疗的反应则较差, 且在 RPE 撕裂后视力持续变差。研究发现, 早期撕裂组的 RPE 撕裂是由抗 VEGF 治疗后新生血管的快速收缩引起, 这正是患者对治疗反应较好的表现, 而晚期撕裂组的患者对治疗反应较差, 推测其 RPE 撕裂可能是原有的 CNV 继续发展所致。

抗 VEGF 药物的应用可以改善大多数 RPE 撕裂患者的视力^[20], 一方面是因为 RPE 撕裂患者对治疗的反应性较好, 抗 VEGF 药物可以减少渗出, 保护视力; 另一方面是因为抗 VEGF 药物抑制 VEGF 介导的纤维组织增生, 预防 RPE 撕裂后纤维瘢痕形成造成的视力下降^[21]。

3 系统性不良反应

所有抗 VEGF 药物均通过血-视网膜屏障进入血液循环, 导致血浆 VEGF 水平降低。由于各种药物在血浆中半衰期不同, 造成 VEGF 水平降低的程度也不同。贝伐单抗半衰期最长, 约为 20 d, 因此眼内注射后 1 个月仍能显著降低血浆 VEGF 水平。阿柏西普半衰期为 4 ~ 6 d, 但与 VEGF 的结合作用更强, 故降低血浆 VEGF 水平的能力与贝伐单抗类似。雷珠单抗和哌加

他尼钠的半衰期仅为数小时, 因此对血浆 VEGF 水平的影响较小^[22-23]。VEGF 在眼部可导致新生血管形成, 但 VEGF 也可扩张血管, 维持血管内皮细胞的完整性。因此, 抑制 VEGF 后可能会导致系统性不良事件, 如高血压、血管栓塞 (包括心肌梗死、脑卒中、动静脉血栓和血管性死亡等)、胃肠功能紊乱、蛋白尿等。虽然以上各种不良事件均有相关报道, 但是很多临床研究表明, 以上各种系统性不良事件的发生率很低, 且与对照组相比差异很小。

Thulliez 等^[24]研究发现, 贝伐单抗与静脉血栓事件和胃肠事件发生率相关, 老年患者中使用雷珠单抗与出血性事件的发生率相关。与对照组比较, 抗 VEGF 药物并未导致更多的系统性不良事件。由于很多临床研究并未纳入陈旧性心肌梗死等高风险患者, 因此在评估系统性不良事件方面存在一定的偏倚。Penedones 等^[25]对哌加他尼钠、雷珠单抗和阿柏西普进行了上市后安全性分析, 发现死亡率为 2.8% ~ 4.0%, 血栓栓塞性事件的发生率为 0.8% ~ 5.0%, 均高于临床研究的报道。Biagi 等^[26]回顾了来源于 WHO 数据库的 3 180 份药物不良反应报告, 并对贝伐单抗、雷珠单抗和哌加他尼钠的安全性进行比较分析, 发现接受雷珠单抗治疗的患者中脑血管意外和心肌梗死的发生率更高。综上所述, 临床试验的结果可能低估了系统性不良事件的发生率, 临床医师在使用抗 VEGF 药物时也应警惕此类不良事件的发生, 尤其是对于高风险的老年患者。

4 小结

抗 VEGF 药物的出现是治疗眼部新生血管性疾病的里程碑, 但治疗眼部新生血管疾病的同时也不能忽视 VEGF 受到抑制后带来的其他问题。治疗 nAMD 时视网膜萎缩的发生率与抗 VEGF 药物的注射次数有关, 且累及黄斑中心凹的 GA 是治疗后期视力下降的主要原因之一。因此, 如何合理地降低抗 VEGF 药物的注射频率, 制订个性化治疗方案是今后医生面临的挑战。对于 PED 患者应警惕抗 VEGF 治疗后 RPE 撕裂的发生。PED 患者对治疗的反应较好, 且在 RPE 撕裂后继续应用抗 VEGF 药物可以在很大程度上挽救患眼视力。最后, 临床医师还需警惕高风险老年患者脑血管意外等不良事件的发生。

参考文献

- [1] Hodgson N, Wu F, Zhu J, et al. Economic and quality of life benefits of anti-VEGF therapy [J]. *Mole Pharmaceut*, 2016, 13 (9): 2877-2880. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00775.

- [2] Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(1): 53-67. DOI:10.2353/ajpath.2007.061237.
- [3] Saint-Geniez M, Maharaj ASR, Walshe TE, et al. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on Müller cells and photoreceptors[J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3(11): e3554 [2018-09-13]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0003554>. DOI:10.1371/journal.pone.0003554.
- [4] Park HY, Kim JH, Park CK. Neuronal cell death in the inner retina and the influence of vascular endothelial growth factor inhibition in a diabetic rat model[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(6): 1752-1762. DOI:10.1016/j.ajpath.2014.02.016.
- [5] Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, et al. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(3): 523-530. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.07.011.
- [6] Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP) [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(11): 2292-2299. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.03.046.
- [7] Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, et al. Incidence and growth of geographic atrophy during 5 years of comparison of age-related macular degeneration treatments trials [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(1): 97-104. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.09.012.
- [8] Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, et al. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration—a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study [J]. *BMC Ophthalmol*, 2016, 16(1): 31-36. DOI:10.1186/s12886-016-0207-3.
- [9] Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(99): 1258-1267. DOI:10.1016/s0140-6736(13)61501-9.
- [10] Sadda SR, Tuomi LL, Ding B, et al. Macular atrophy in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(6): 878-886. DOI:10.1016/j.ophtha.2017.12.026.
- [11] Lois N, McBain V, Abdelkader E, et al. Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. *Retina J Ret Vit Dis*, 2013, 33(1): 13-22. DOI:10.1097/IAE.0b013e3182657fff.
- [12] Schütze C, Wedl M, Baumann B, et al. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 159(6): 1100-1114. DOI:10.1016/j.ajo.2015.02.020.
- [13] Xu L, Mrejen S, Jung JJ, et al. Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina J Ret Vit Dis*, 2015, 35(2): 176-186. DOI:10.1097/IAE.0000000000000374.
- [14] Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, et al. Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: data from an observational Study [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(9): 1837-1845. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.05.010.
- [15] Cunningham E, Feiner L, Chung C, et al. Incidence of retinal pigment epithelial tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(12): 2447-2452. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.05.026.
- [16] Gutfleisch M, Heimes B, Schumacher M, et al. Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD [J]. *Eye*, 2011, 25(9): 1181-1186. DOI:10.1038/eye.2011.146.
- [17] Doguizi S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration [J]. *Retina J Ret Vit Dis*, 2014, 34(6): 1156-1162. DOI:10.1097/IAE.0000000000000056.
- [18] Nagiel A, Freund KB, Spaide RF, et al. Mechanism of retinal pigment epithelium tear formation following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy revealed by spectral-domain optical coherence tomography [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(5): 981-988. DOI:10.1016/j.ajo.2013.06.024.
- [19] Invernizzi A, Nguyen V, Arnold JJ, et al. Early and late retinal pigment epithelium tears after anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2017, 125(2): 237-244. DOI:10.1016/j.ophtha.2017.08.039.
- [20] Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, et al. Retinal pigment epithelium tears: classification, pathogenesis, predictors, and management [J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(4): 493-505. DOI:10.1016/j.survophthal.2017.03.004.
- [21] Li ZQ, van Bergen T, van de Veire S, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(11): 5217-5225. DOI:10.1167/iovs.08-2662.
- [22] Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(4): 454-459. DOI:10.1136/bjophthalmol-2012-302451.
- [23] Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(12): 1636-1641. DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-305252.
- [24] Thulliez M, Angoulvant D, Pisella PJ, et al. Overview of systematic reviews and Meta-analyses on systemic adverse events associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor medication use [J]. *JAMA Ophthalmology*, 2018, 136(5): 557-566. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2018.0002.
- [25] Penedones A, Mendes D, Alves C, et al. Safety monitoring of ophthalmic biologics: a systematic review of pre- and postmarketing safety data [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(9): 729-751. DOI:10.1089/jop.2013.0206.
- [26] Biagi C, Conti V, Montanaro N, et al. Comparative safety profiles of intravitreal bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib: the analysis of the WHO database of adverse drug reactions [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(12): 1505-1512. DOI:10.1007/s00228-014-1755-1.

(收稿日期:2018-10-21 修回日期:2018-12-02)

(本文编辑:杜娟)

读者·作者·编者

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊和中国中文核心期刊,月刊,80面,每月10日出版,每期定价16元,邮发代号:36-13,国内外公开发行,欢迎到各地邮局或直接与本编辑部联系订阅。联系电话:0371-87160872。

(本刊编辑部)