

Study Progress of Anti-VEGF Treatment of Macular Edema Induced by Retinal Vein Occlusion

Min Liu, Wenjuan Luo

Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: liumin9102@163.com

Received: May 29th, 2015; accepted: Jun. 26th, 2015; published: Jun. 29th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Retinal vein occlusion (RVO) is a common disease to cause blindness, which incidence is only next to diabetic retinopathy. The macular edema is the cause of vision loses. Therefore, the treatment of macular edema is one of the most important contents of RVO treatment. In recent years, the emergence of anti-VEGF drugs for the treatment of macular edema provides a new method. At present, a large of studies confirm whether in terms of eliminate or relieve the macular edema, or in terms of improving eyesight. Vitreous injection of anti-VEGF drug has exact curative effect. This paper reviews the recent advances in anti-VEGF treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion.

Keywords

Macular Edema, Retinal Vein Occlusion, Anti-VEGF Treatment, Combined Treatment

抗VEGF治疗RVO合并的黄斑水肿的研究进展

刘 敏, 罗文娟

青岛大学, 山东 青岛
Email: liumin9102@163.com

收稿日期: 2015年5月29日; 录用日期: 2015年6月26日; 发布日期: 2015年6月29日

摘要

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病性视网膜病变的常见视网膜血管疾病,是致盲的主要原因之一。黄斑水肿(macular edema)是RVO视力损害的最主要的原因。因此黄斑水肿的治疗是RVO治疗中最重要的内容,近年来抗VEGF药物的出现为黄斑水肿的治疗提供了一种新的治疗手段,目前大量研究证实无论是在消除或者减轻黄斑水肿方面,还是在提高视力方面,玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗RVO黄斑水肿都是有确切疗效的。本文就近年来有关RVO合并的黄斑水肿的抗VEGF治疗研究进展综述如下。

关键词

黄斑水肿, 视网膜静脉阻塞, 抗VEGF治疗, 联合治疗

1. RVO 引起黄斑水肿

根据其阻塞部位不同, 视网膜静脉阻塞可分为视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)和视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO), 其患病率分别为 0.1%~0.4% 和 0.6%~1.6%, 视网膜静脉阻塞的并发症有黄斑水肿、视网膜及视盘新生血管形成、玻璃体出血及新生血管性青光眼等, 其中黄斑水肿是 RVO 导致视力下降最主要的原因, 也是其最常见的并发症, 发生率为 48%~67%, 黄斑水肿的早期就会对患者的视力产生不良影响, 此时若能使水肿尽快消退则患者的视力会得到不同程度的恢复, 严重或长期的黄斑水肿会造成永久性视力损害[1]。

血-视网膜屏障 是保证视网膜进行正常功能的重要屏障, 由视网膜血管和视网膜色素上皮共同组成, 视网膜色素上皮细胞紧密连接构成阻止脉络膜组织液渗入视网膜的外屏障, 视网膜血管内皮细胞紧密连接构成阻止血管内液渗入视网膜的内屏障, 视网膜静脉阻塞时视网膜血-视网膜屏障受到严重损害, 血管内的液体和大分子物质向外渗漏, 液体积聚在视网膜神经上皮外丛状层, 形成视网膜水肿, 当病变累及黄斑区时, 黄斑区视网膜内的液体异常堆积, 从而引起黄斑水肿。另外, 视网膜静脉阻塞, 会导致毛细血管无灌注区, 从而引起前列腺素、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等一些内源性细胞因子的释放, 这些内源性细胞因子的浓度水平与视网膜血管的通透性和黄斑水肿严重程度密切相关[2]。

2. 抗 VEGF 药物

VEGF 基因家族包括 VEGF-A、B、C、D 和胎盘生长因子, 其中 VEGF-A 已被证实是诱导血管再生最有效的因素, VEGF-A 与受体结合触发一系列级联反应、促进血管内皮细胞分裂增殖、新生血管生成, 并维持新生血管的存活, 是炎症细胞趋化因子[3] [4]。在对 RVO 患者的房水和玻璃体的检测中均证实了 VEGF 的升高, 而在 BRVO 中更证实了 VEGF 的浓度与黄斑水肿的程度呈正相关[5]-[7], 因此抗 VEGF 治疗成为治疗 RVO 黄斑水肿的靶点。抗 VEGF 药物主要通过拮抗作用抑制新生血管形成、降低血管通透性、调控血-视网膜屏障通透性, 从而达到促进视网膜内渗液吸收和改善黄斑水肿的目的[8]。

2.1. 哌加他尼纳(Pegaptanib, Macugen)

Macugen 化学名为 pegaptanib, 是一个 28 碱基 RNA 适体, 能特异性地与 VEGF165 相结合, 阻断其生物活性, 且不影响其他 VEGF 异构体的活性。Macugen 于 2004 年 11 月成为第一个获得美国 FDA 批准

治疗眼部新生血管疾病的抗 VEGF 药物。在 II 期临床药物试验中，将 Macugen 玻璃体注射应用于 CRVO 患者中，分别给予 0.3 mg、1.0 mg 及安慰剂，随访 30 周，结果显示 0.3 mg、1.0 mg Macugen 组平均视力分别提高 7.1 个字符和 9.9 个字符，黄斑厚度分别减少 269 μm 、210 μm ，安慰剂组平均视力下降 3.2 个字符，从而证明 Macugen 对于 RVO 黄斑水肿是安全有效的[9] [10]。Wroblewski 等[11]将 Macugen 应用于 BRVO 患者中，BRVO 患者分别给予 0.3 mg、1 mg Macugen 玻璃体腔内注射，54 周的观察发现所有患者最佳矫正视力提高，黄斑中心凹厚度减少。

2.2. 贝伐单抗(Bevacizumab, Avastin)

Avastin 是人源化的全长 VEGF 单克隆抗体，可与人体内各种 VEGF 亚型结合，通过抑制其活性而起治疗作用，它可以有效降低 VEGF 浓度，减少血管渗漏，从而减轻视网膜和黄斑水肿。于 2004 年 2 月获得美国 FDA 批准，用于一线治疗转移性结肠癌、直肠癌。2005 年 Rosenfeld 等[12]报道了首例玻璃体腔内注射 Avastin 治疗 CRVO 黄斑水肿，该病例因 TA 治疗加重了白内障和青光眼而改用 Avastin 治疗，治疗后 1 周，视力从原有的 0.1 提升至 0.4，OCT 提示黄斑水肿减轻，且持续 4 周，无不良反应发生。2006 年 Jaisle 等将其用于治疗由视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿，对 RVO 的患者进行玻璃体腔注射 1.25 mg Avastin，随访 3 个月，结果显示数天内视功能迅速改善，93% 的患者提高了 1 行及以上视力，27% 的患者提高了 4 行及以上视力，后极部视网膜厚度显著降低[13]。瑞典学者评价了 Avastin 治疗 CRVO 导致黄斑水肿的效果[14]。该前瞻性、双盲、随机、安慰剂对照研究入选 60 名患者，随访期 6 个月，患者按照 1:1 的比例，每 6 周 1 次随机接受 Avastin 或安慰剂玻璃体内注射。观察结果表明在减轻黄斑水肿和提高视力方面，治疗组疗效显著优于安慰剂组。Ferrara 等[15]认为早期注射 Avastin 治疗 RVO 可增加视网膜血流，减少视网膜无灌注区，并且有助于减轻视网膜静脉迂曲、扩张和黄斑水肿的临床表现。

2.3. 雷珠单抗(Ranibizumab, Lucentis)

Ranibizumab 是第二代人源化的重组抗 VEGF 单克隆抗体片段 Fab 部位，其特性是对 VEGF 的所有亚型均有较强的亲和力，能迅速并长期地封闭 VEGF-A，这使得血 - 视网膜屏障得以复原，黄斑厚度下降，且视力明显提高[4]。2006 年 Ranibizumab 获得美国 FDA 批准，用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性。2010 年 FDA 批准 Ranibizumab 用于治疗 RVO 引起的黄斑水肿。美国 Brown 等[16]进行了有关 Ranibizumab 治疗 CRVO 继发黄斑水肿的为期 6 个月的 CRUISE III 期临床研究。该前瞻性、多中心、随机、安慰剂对照、双盲研究中，纳入了 392 例 CRVO 继发黄斑水肿的患者，按照 1:1:1 的比例，随机接受每月 1 次玻璃体内注射 0.3 mg、0.5 mg 的 Ranibizumab 或者安慰剂。结果表明，玻璃体内注射 0.3 mg 或 0.5 mg 的 Ranibizumab 组在随访期内可快速提高视力，视力分别平均提高了 12.7、14.9 个字母，并且减轻了 CRVO 继发的黄斑水肿，安慰剂组视力平均提高了 0.8 个字母，治疗过程中无一例发生不良反应和并发症。挪威 Kinge 等[17]进行了 ROCC 研究，即评价 Ranibizumab 在治疗 CRVO 继发黄斑水肿方面的有效性。该研究为前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照，随访期 6 个月，32 例患者纳入该研究。结果表明，对于 CRVO 继发黄斑水肿的患者，每月 1 次玻璃体内注射 Ranibizumab 可显著提高视力和减轻黄斑水肿，且连续注射对于维持最初较好的治疗效果非常必要。

3. 联合治疗

黄斑区格栅样光凝(grid laser photocoagulation, GLP)可有效减轻黄斑水肿、提高 RVO 继发黄斑水肿视力。GLP 机制是光凝直接封闭渗漏的微血管或减少扩张的毛细血管的渗漏，使黄斑小动脉部分狭窄，以减轻黄斑区水肿；光凝在黄斑区外形成一个屏障，拦截视网膜各层间渗液向黄斑无血管区聚集，防止其

他血管的渗漏进入中心凹，减少黄斑水肿的来源；黄斑区格栅样光凝破坏大量的光感受器，减少氧耗，从而增加内层视网膜氧分，减少视网膜血流量，减轻视网膜血管渗漏[18]。但是单纯的 GLP 治疗对患者视力提高的作用是有限的，只能在一定程度上缓解部分水肿，可减轻约 50%由黄斑水肿引起的视力丧失[19]。抗 VEGF 药物可以快速减轻 RVO 继发的黄斑水肿，提高视力，但是需要反复治疗。VEGF 对于血管生长、舒缩功能和凝血功能等均有影响，玻璃体内注射抗 VEGF 药物阻断其作用后，可能对眼部的血流产生不良影响，同时，这些药物经血液循环进入全身血液，也可能引起全身其他部位的血管栓塞性疾病。因此玻璃体内注药本身是一个高风险的操作可能出现严重的并发症。频繁注射进一步增加医疗风险，为了减少反复治疗次数并且保证治疗的效果和安全性，联合治疗成为了新的研究热点。

在黄斑水肿较重时先给予抗 VEGF 治疗，由于抗 VEGF 治疗起效快、作用强，可以迅速明显的减轻黄斑水肿，提高视力，而在视网膜水肿减轻时行 GLP 治疗，可使 GLP 能以较低的能量更有效的完成，以最小的损伤达到最佳的治疗效果，从而降低治疗的频率、避免复发并且提高 RVO 黄斑水肿患者的视力。近期有学者将 Avastin 与 GLP 联合用于治疗 BRVO 继发的 CME，取得了很好的疗效，且有效减少了平均注射次数，但仍需要更大样本的长期对照研究观察[20]。近期张岩雪等[21]的研究中，将 BRVO 合并黄斑水肿患者 30 例 30 眼随机分为 3 组：第 1 组(10 眼)单纯行黄斑区格栅样光凝；第 2 组(10 眼)玻璃体腔注射 1 次 Ranicizumab 0.05 mL/0.5 mg，7 d 后行黄斑区格栅样光凝；第 3 组(10 眼)玻璃体腔连续注射 3 次 Ranicizumab 0.05 mL/0.5 mg，间隔 1 mo，第 1 次注射 7 d 后行黄斑区格栅样光凝。随访 6 mo，观察最佳矫正视力及 OCT 检查黄斑中央厚度。结果显示患者 6 mo 后视力显著提高，1 组平均提高 11 个字母，2 组提高 17 个字母，3 组提高 18 个字母。OCT 显示 1 组黄斑中央厚度平均降低 208.7 μm ，2 组降低 312.9 μm ，3 组降低 326.8 μm 。1 组中视力提高 3 行以上 1 例(10%)，2 组有 3 例(30%)，3 组有 4 例(40%)。从而证明了联合治疗明显优于单独激光治疗，Ranicizumab 1 次玻璃体腔内注射联合黄斑区格栅样激光光凝术治疗 BRVO 并黄斑水肿安全有效。

4. 总结

多项研究证明抗 VEGF 药物治疗对 RVO 黄斑水肿是安全有效的，但其安全性和有效性有待进一步的探讨，需要进行更多有效的大规模临床对照试验，客观评价其治疗结果，进一步明确适应症的选择标准、确定抗 VEGF 药物的治疗和随访方案、明确终止治疗标准、重视治疗过程的随访和观察。个体化治疗、联合治疗是治疗 RVO 黄斑水肿的发展趋势。

参考文献 (References)

- [1] Salam, A., Da Costa, J. and Sivaprasad, S. (2010) Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *British Journal of Ophthalmology*, **94**, 821-826.
- [2] Ojima, T., Takagi, H., Suzuma, K., et al. (2006) EphrinA1 inhibits vascular endothelial growth factor-induced intracellular signaling and suppresses retinal neovascularization and blood-retinal barrier breakdown. *The American Journal of Pathology*, **168**, 331-339.
- [3] Keane, P.A. and Sadda, S.R. (2011) Retinal vein occlusion and macular edema-critical evaluation of the clinical value of ranibizumab. *Clinical Ophthalmology*, **5**, 771-781.
- [4] Pece, A., Isola, V., Piermarocchi, S., et al. (2011) Efficacy and safety of antivascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Ranibizumab) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *British Journal of Ophthalmology*, **95**, 56-68.
- [5] Noma, H., Minamoto, A., Funatsu, H., Tsukamoto, H., Nakano, K., Yamashita, H., et al. (2006) Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **244**, 309-315.
- [6] Noma, H., Funatsu, H., Yamasaki, M., Tsukamoto, H., Mimura, T., Sone, T., et al. (2008) Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*,

22, 42-48.

- [7] Park, S.P. and Ahn, J.K. (2009) Changes of aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor following intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clinical Experimental Ophthalmology*, **37**, 490-495.
- [8] Hufendiek, K., Hufendiek, K., Panagakis, G., et al. (2012) Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) treatment for retinal angiomatous proliferation. *International Ophthalmology*, **32**, 259-268.
- [9] Ciulla, T.A. and Rosenfeld, P.J. (2009) Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular ocular diseases other than age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology*, **20**, 166-174.
- [10] Wroblewski, J.J., Wells 3rd, J.A., Adamis, A.P., Buggage, R.R., Cunningham, E.T., Goldbaum, M., et al. (2009) Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Archives of Ophthalmology*, **127**, 374-380.
- [11] Wroblewski, J.J., Wells III, J.A. and Gonzales, C.R. (2010) Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, **149**, 147-154.
- [12] Rosenfeld, P.J., Fung, A.E. and Puliafito, C.A. (2005) Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging*, **36**, 336-339.
- [13] Jaisse, G.B., Ziemssen, F., Petermeier, K., Szurman, P., Ladewig, M., Gelissen, F., et al. (2006) Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, **103**, 471-475.
- [14] Epstein, D.L., Algreve, P.V., von Wendt, G., Seregard, S. and Kvanta, A. (2012) Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: A prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology*, **119**, 1184-1189.
- [15] Kriechbaum, K., Michels, S., Prager, F., Georgopoulos, M., Funk, M., Geitzenauer, W. and Schmidt-Erfurth, U. (2008) Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A prospective study. *British Journal of Ophthalmology*, **92**, 518-522.
- [16] Brown, D.M., Campochiaro, P.A., Singh, R.P., Li, Z., Gray, S., Saroj, N., et al. (2010) Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Six month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, **117**, 1124-1133.e1.
- [17] Kinge, B., Stordahl, P.B., Forsaa, V., Fossen, K., Haugstad, M., Helgesen, O.H., et al. (2010) Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: Results from the sham-controlled ROCC study. *American Journal of Ophthalmology*, **150**, 310-314.
- [18] Shima, D.T., Adamis, A.P., Ferrara, N., Yeo, K.T., Yeo, T.K., Allende, R., et al. (1995) Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: Identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Molecular Medicine*, **1**, 182-193.
- [19] Park, S.P. and Ahn, J.K. (2009) Changes of aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor following intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clinical Experimental Ophthalmology*, **37**, 490-495.
- [20] Salinas-Alamán, A., Zarranz-Ventura, J., Caire González-Jauregui, J.M., Sádaba-Echarri, L.M., Barrio-Barrio, J. and García-Layana, A. (2010) Intravitreal bevacizumab associated with grid laser photocoagulation in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *European Journal of Ophthalmology*, **21**, 434-439.
- [21] 张雪岩, 李艳波, 周黎纹, 王晓波, 罗向东 (2014) 玻璃体腔注射雷珠单抗联合激光光凝治疗 BRVO 合并黄斑水肿. *国际眼科杂志*, **4**, 747-749.