·综 述·

血管内皮生长因子抑制剂治疗视网膜血管瘤样增生药理及临床研究进展

曾春琴，沈 强，胡高铭*
（重庆大学附属江津医院眼科，重庆 402260）

摘要：视网膜血管瘤样增生（retinal angiomatous proliferation，RAP）是一种血管增生导致的眼科疾病，因血管生长因子及血管抑制因子失衡，促使微血管瘤形成，可严重影响患者视力。高表达的血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）可加快RAP发生发展，抗VEGF可加快瘤体萎缩而改善临床疗效。现阶段已知的抗VEGF药物包括雷珠单抗（ranibizumab）、贝伐珠单抗（bevacizumab）及阿柏西普（aflibercept）等。近年来，抗VEGF药物在RAP治疗中的作用备受关注，现对VEGF在RAP中的作用机制及抗VEGF治疗进展作一综述，旨在为临床提供参考。

关键词：血管内皮生长因子；视网膜血管瘤样增生；雷珠单抗；贝伐珠单抗
中图分类号：R774.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)01-0084-04
DOI：10.13683/j.wph.2024.01.014

Advances in pharmacological and clinical studies of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of retinal angiomatous proliferation

ZENG Chunqin, SHEN Qiang, HU Gaoming*
(*Department of Ophthalmology, Chongqing University Jiangjin Hospital, Chongqing 402260, China*)

Abstract: Retinal angiomatous proliferation (RAP) is a type of eye disease caused by angiogenesis. Microhemangioma is formed due to the imbalance of vascular growth factors and vascular inhibitory factors, which can seriously affect the visual acuity of patients. High expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) can accelerate the development of RAP, and anti-VEGF can accelerate tumor atrophy and improve clinical efficacy. Currently, known anti-VEGF drugs include ranibizumab, bevacizumab and aflibercept, etc. In recent years, the role of anti-VEGF in RAP therapy has attracted much attention. This article reviewed the mechanism of VEGF in RAP and the progress of anti-VEGF therapy, aiming to provide clinical reference.

Key words: vascular endothelial growth factor; retinal angiomatous hyperplasia; ranibizumab; bevacizumab

视网膜血管瘤样增生（retinal angiomatous proliferation，RAP）是年龄相关性黄斑变性（age-related macular degeneration，AMD）疾病中的一个亚型。RAP与血管组织及神经胶质细胞增生有关，好发于有家族病史、其他眼部疾病的中老年人群[1]。RAP的临床症状可表现为视网膜网状玻璃膜疣、视网膜色素上皮脱离等。

由于RAP自然病程的特殊性，其发病机制目前尚不完全明确。既往研究显示，年龄、玻璃膜疣、玻璃膜增厚、炎症、缺血缺氧及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）水平升高均为RAP的诱发因素[2]，而VEGF是目前发现的作用最强的刺激内皮细胞增生的因子，其中VEGF受体（receptor，R）-1、VEGFR-2及VEGFR-3是VEGF的主要受体，三者均具有酪氨酸活性，在血管形成中发挥重要作用。在AMD发展过程中，主要与

收稿日期：2023-09-25
作者简介：曾春琴，硕士研究生，主治医师，研究方向：眼底疾病诊治。
通信作者：胡高铭，主治医师，研究方向：泪道疾病诊治。
基金项目：重庆市江津区2020年度科技计划项目(Y2020063)

VEGF-A、VEGFR-2 受体相关，可通过增加血管内皮细胞增生而加快血管新生 [3—4]。

现阶段，RAP 的疗法主要包含局部视网膜激光光凝、光动力疗法（photo dynamic therapy，PDT）、玻璃体切除术和抗 VEGF 等 [5]。VEGF 是新生血管形成的关键因子，在 AMD 中 VEGF 是血管通透性启动因子，且为治疗疾病的关键靶基因。目前，可通过对 AMD 患者的玻璃体内注射 VEGF 抑制剂等提高疗效，同时也为血管性眼病开辟了新的治疗方向。现通过综述近年来相关文献，对 VEGF 在 RAP 中的作用机制及抗 VEGF 治疗进展进行简要总结，为临床治疗提供参考。

1 VEGF 在 RAP 中的表达及影响

VEGF 广泛存在于机体多个器官及组织中，在正常情况下，视网膜周细胞、视网膜色素上皮细胞及内皮细胞均可产生较低水平 VEGF，而 VEGF 可通过多途径作用于血管内皮细胞而发挥作用。有学者提出，通过体外培养的视网膜毛细血管内皮细胞及色素上皮细胞，自身能合成 VEGF 及其受体而发挥作用 [6]。研究表明，采用免疫组化方法检测视网膜母细胞瘤（retinoblastoma，RB）的眼球内 VEGF，发现其呈高表达，同时在未受累的视网膜、虹膜组织等中 VEGF 表达亦升高，尤其是血管周围 [7]。另有研究证实，在 RB 血管内皮细胞中 VEGF 亦有所表达，认为是肿瘤细胞分泌后聚集至临近血管所致 [8]。

RAP 的病理类型主要分为血管为主、少有胶质细胞增生和胶质细胞成分占比较大、血管较少。有学者发现，RAP 患者瘤体内完全以血管为主，存在大量纤维素性渗出及出血，存在少量星形胶质细胞 [9]。研究显示，通过免疫组化方法检测 RAP 瘤体内 VEGF，得出存在高表达 VEGF，推测 RAP 瘤体可产生 VEGF 并加快视网膜新生血管或渗出性改变 [10]。但有学者对接受激光治疗失败的 RAP 患者进行研究，发现其病理组织中 VEGF 呈低表达 [11]。RAP 的产生可能因炎症性疾病导致，如葡萄膜炎（uveitis）可导致血房水屏障功能破坏，致视网膜纤维组织及血管增生失控，继而诱发 RAP。另外，RAP 肿瘤中的炎症细胞可渗漏至玻璃体腔，可能因来自异常血管的渗漏己机体对异常瘤体的免疫应答所致。RAP 发生时 VEGF 与色素上皮细胞衍生因子（pigment epithelium-derived factor，PEDF）的平衡被打破，VEGF 水平升高，PEDF 水平降低，致血管生成素（Angiopoietin，Ang）-1、Ang-2 及其受体、整合素 α、转化生长因子 -β 等的水平变化，进而导致脑细血管通透性增加，致微血管瘤形成及出血改变 [12]。

2 VEGF 抑制剂抗 RAP 的临床研究

VEGF 是一种可扩散的细胞因子，可增加血管渗透性、加快新生血管形成。VEGF 受抑制后可阻止 RAP 进展。RAP 的发生与 VEGF 表达相关，VEGF 受抑制后，新生血管生长快速抑制，出血和渗出减少，稳定和提高患者视力。目前，VEGF 的临床用药主要有雷珠单抗（ranibizumab）、贝伐珠单抗（bevacizumab）、阿柏西普（aflibercept）及康柏西普（conbercept），临床疗效有所差异，多采用按需治疗方案。

2.1 雷珠单抗

雷珠单抗是一种可改善 AMD 的抗 VEGF 药物，通过抑制 VEGF 与 VEGFR-1、VEGFR-2 结合而发挥抗眼病作用 [13]，于 2006 年被美国 FDA 批准用于新生血管性 AMD 的治疗 [14]。

王怀华等 [15] 的研究提示雷珠单抗可促 RAP 患眼血管萎缩，减少渗漏现象，改善视网膜水肿，可一定程度提高患眼视力，并且不良反应较少。PDT 单独治疗 RAP 存在视网膜损伤的风险，常规抑制 VEGF 表达虽可抑制 RAP 病情，但需多次给药。研究表明，接受玻璃体腔注射雷珠单抗联合 PDT 治疗后，90% 的 RAP 患者病情稳定，且 6 个月内无需再次治疗 [16]。有学者提出，RAP 患者接受 PDT 联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗后，肿瘤显著萎缩，黄斑水肿改善，同时每只眼平均注射次数 1.4 次的疗效显著；雷珠单抗对于 RAP 的疗效与患者自身的视觉灵敏度、病灶大小等基线情况相关 [17]。

2.2 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗于 2004 年被美国 FDA 批准用于转移性结肠癌（colon cancer）的治疗，是首个被批准上市的 VEGF 抑制剂，已广泛应用于临床各类肿瘤的

治疗，后亦被用于治疗血管性眼病[18—19]。贝伐珠单抗能抑制 VEGF-A 及受体作用，从而降低内源化 VEGF 生物活性，降低内皮细胞有丝分裂、血管通透性，并且减少新生血管生成[20—21]。

研究显示，AMD 患者玻璃体腔注射贝伐珠单抗可显著提高视力，改善黄斑水肿，且安全性佳[22]。Viola 等[23]对 18 例 RAP 患者的 21 只眼的玻璃体腔注射贝伐单抗 1.25 mg，最终 12 只眼保持稳定，6 只眼恶化，且无不良事件报道。Ghazi 等[24]研究显示，AMD 患者接受 PDT 联合贝伐珠单抗治疗后，患眼瘤体萎缩，视力提高，表明治疗有效性。

2.3 阿柏西普

阿柏西普是一种无糖基化的重组融合蛋白，对 VEGF 具有极高的亲和力，显著高于雷珠单抗、贝伐单抗，在较低浓度下亦可有效阻断 VEGF，作用时间长[25—26]。同时，阿柏西普亦能分别与 VEGFR-A、VEGFR-B 结合，进一步激活下游信号而抑制血管新生[27]。在作用机制方面，阿柏西普主要通过结合胎盘生长因子，减少其对内皮细胞功能的调节作用，进而抑制新生血管生成，与 VEGF-A 起协同作用。

2011 年、2014 年及 2015 年，阿柏西普分别获批用于弥漫性糖尿病性黄斑水肿（diabetic macular edema）、AMD 及糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy）引起的脉络膜新生血管的治疗中，可改善由黄斑水肿导致的视力损害[28]。Tsaousis 等[29]发现，阿柏西普可显著改善 RAP 患者短期临床疗效，减低患眼中心凹视网膜厚度，83.33% 患者的视力得到改善，但缺少远期疗效观察。

2.4 康柏西普

康柏西普是我国首个自主研发的 AMD 新型治疗药物，2013 年被我国首次批准用于湿性 AMD 的治疗。康柏西普抗 VEGF 的机制为与 VEGFR 结合，同时对受体相关成员发挥抑制作用，进一步减少细胞再生及血管生成。

研究显示，对Ⅰ期临床 AMD 患者玻璃体腔注射康柏西普 3 mg 后，眼内炎症、眼压升高、视力下降或视网膜出血情况改善，中心点厚度较基线减低，脉络膜新生血管面积减少，57% 的患者视力水平显著提高[30]。研究显示，对 RAP 患者玻璃体腔注射康柏西普，可显著缩小瘤体，改善视网膜水肿；在注射 30 d 后，再次进行 PDT 治疗，减少维替泊芬（verteporfin）渗漏进入囊样水肿区域，同时降低其诱发的视网膜损伤，进一步降低瘤体破裂发生风险[31]；同时，随访发现联合组视力得到改善，证实康柏西普联合 PDT 治疗 RAP 是有效且安全的。然而，关于 RAP 患者单独采用康柏西普或治疗后联合其他药物治疗，暂时无法确定，需扩大样本量进一步研究。

3 结语

VEGF 是 RAP 发生发展中的关键因子，其高表达可导致 RAP 的发展。雷珠单抗、贝伐珠单抗、阿柏西普及康柏西普等为抗 VEGF 药物，经玻璃体腔注射可显著改善 RAP 患者症状，且可避免复发。与 PDT、手术疗法等相比，抗 VEGF 药物疗效显著、注射时间短、操作简单且安全性较佳。然而，因抗 VEGF 药物可促使增殖组织收缩而导致牵拉性视网膜脱离，VEGF 抑制亦可能导致系统性并发症的发生，故用药后须密切观察患者眼部情况，关注剂量、疗程及治疗时机等，在保证疗效同时避免不必要的风险。

参考文献：

[1] Heckel E, Cagnone G, Agnihotri T, *et al*. Triglyceride-derived fatty acids reduce autophagy in a model of retinal angiomatous proliferation[J]. JCI Insight, 2022, 7(6): e154174.

[2] Saito M, Itagaki K, Sekiryu T. Fundus autofluorescence of retinal angiomatous proliferation[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e0243458.

[3] Yang S, Zhao J, Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 2(10): 1857-1867.

[4] Peng K, Bai Y, Zhu Q, *et al*. Targeting VEGF-neuropilin interactions: a promising antitumor strategy[J]. Drug Discov Today, 2019, 24(2): 656-664.

[5] Heine F, Schick JF, Lang GE. OCT angiographic findings in retinal angiomatous proliferation[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2021, 238(7): 815-822.

[6] 胥静. 基于HIF-12/VEGF通路探讨青蒿琥酯治疗视网膜分

支静脉阻塞的分子机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
[7] 任佳绪. 视网膜母细胞瘤中RPL41, ATF4和VEGF的表达及其相关性研究[D]. 辽宁: 中国医科大学, 2018.
[8] 汪岭, 马雪莲, 王启明, 等. 小儿视网膜母细胞瘤VEGF、Cyclin D1及E-Cadherin表达及与组织病理特征的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(11): 1452-1456.
[9] Baek J, Lee JH, Kim JY, *et al*. Geographic atrophy and activity of neovascularization in retinal angiomatous proliferation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(3): 1500-1505.
[10] Browning AC, O'Brien JM, Vieira RV, *et al*. Intravitreal aflibercept for retinal angiomatous proliferation: results of a prospective case series at 96 weeks[J]. Ophthalmologica, 2019, 242(4): 239-246.
[11] Liang X, Shen D, Huang Y, *et al*. Molecular pathology and CXCR4 expression in surgically excised retinal hemangioblastomas associated with von Hippel-Lindau disease[J]. Ophthalmology, 2007, 114(1): 147-156.
[12] Parodi MB, Donati S, Semeraro F, *et al*. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor drugs for retinal angiomatous proliferation in real-life practice[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2017, 33(2): 123-127.
[13] 李燕华. 雷珠单抗眼内注射联合激光在糖尿病视网膜病变患者中的效果观察[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(21): 185-187.
[14] 豆秀琼. 雷珠单抗眼内注射治疗湿性老年性黄斑变性的临床疗效及其对视力的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(3): 98-101.
[15] 王怀华, 王敏, 徐楠楠, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗视网膜血管瘤样增生疗效观察[J]. 中华眼底病杂志, 2014, 30(5): 466-469.
[16] Saito M, Shiragami C, Shiraga F, *et al*. Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 146(6): 935-941.
[17] 曾繁星, 徐海峰, 孙晓蕾, 等. 光动力疗法联合玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体ranibizumab治疗视网膜血管瘤样增生的疗效观察[J]. 中华眼底病杂志, 2011, 27(6): 582-584.
[18] 李娜, 代艳, 郭丽. 激光联合贝伐珠单抗玻璃体腔注射对放射性视网膜病变患者最佳矫正视力、眼压和黄斑中心凹厚度的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(8): 874-876.
[19] 吴兵, 杨建, 韦洪钧. 贝伐珠单抗玻璃体腔内注射联合复合式小梁切除术治疗NVG的临床观察[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(7): 1321-1323.
[20] 庄宪丽, 王皓月, 赵琳, 等. 玻璃体腔注射贝伐单抗治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿疗效分析[J]. 中国实用眼科杂志, 2017, 35(8): 767-770.
[21] 高志强. 曲安奈德及贝伐单抗治疗视网膜分支静脉阻塞黄斑水肿的疗效分析[D]. 河南: 郑州大学, 2014.
[22] 薛逸非, 李光耀, 张弼. 等. 国内外超说明书使用贝伐珠单抗治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性现状及相关原因分析[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(8): 813-818.
[23] Viola F, Mapelli C, Villani E, *et al*. Sequential combined treatment with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation[J]. Eye(Lond), 2010, 24(8): 1344-1351.
[24] Ghazi NG, Knape RM, Kirk TQ, *et al*. Intravitreal bevacizumab(avastin) treatment of retinal angiomatous proliferation[J]. Retina, 2008, 28(5): 689-695.
[25] 冯浩, 郭帅, 欧阳维芸, 等. 康柏西普与阿柏西普治疗早产儿视网膜病变患者的疗效及其安全性[J]. 眼科新进展, 2022, 42(9): 736-738.
[26] 陈焓, 庄静宜, 周真宝, 等. 傲迪适与阿柏西普注射治疗糖尿病性黄斑水肿疗效对比分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(11): 1637-1641.
[27] 周朋义, 潘萌, 许友美, 等. 阿柏西普和雷珠单抗联合Ahmed引流阀植入术治疗新生血管性青光眼[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(6): 997-1001.
[28] 李爽, 张海召, 姜晓丹, 等. 玻璃体腔注射阿柏西普联合全视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变增殖期黄斑水肿的疗效分析[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(2): 183-186.
[29] Tsaousis KT, Konidaris VE, Banerjee S, *et al*. Intravitreal afliberceptmtreatment of retinal angiomatous proliferation: a pilot study andshort term efficacy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015, 253(4): 663-665.
[30] Zhang M, Zhang J, Yan M, *et al*. A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2011, 118(4): 672-678.
[31] 毛剑波, 褚梦琪, 沈丽君, 等. 康柏西普联合光动力疗法治疗视网膜血管瘤样增生随访一例[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(3): 206-208.

(编辑：虞　瑛)