

康柏西普治疗老年性黄斑变性的研究现状

何海燕¹, 陈子林²

作者单位:¹(515400) 中国广东省汕头市, 汕头大学医学院;

²(516001) 中国广东省惠州市中心人民医院眼科中心

作者简介:何海燕,女,硕士研究生,研究方向:白内障、青光眼、眼底病。

通讯作者:陈子林,男,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼、眼底病. rddeng@126.com

收稿日期:2015-04-21 修回日期:2015-07-06

关键词:抗血管内皮生长因子药物;康柏西普;老年性黄斑变性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.8.15

引用:何海燕,陈子林. 康柏西普治疗老年性黄斑变性的研究现状. 国际眼科杂志 2015;15(8):1367-1369

Research status of conbercept treating age-related macular degeneration

Hai-Yan He¹, Zi-Lin Chen²

¹Medical College, Shantou University, Shantou 515400, Guangdong Province, China; ²Ophthalmic Center, Huizhou Municipal Hospital, Huizhou 516001, Guangdong Province, China

Correspondence to: Zi-Lin Chen. Ophthalmic Center, Huizhou Municipal Hospital, Huizhou 516001, Guangdong Province, China. rddeng@126.com

Received:2015-04-21 Accepted:2015-07-06

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is one of the major reasons of blindness among the elderly in the developed countries. As AMD patients are increasing year by year, AMD has become one of the important topics of ophthalmic research to prevent blindness. Its pathogenesis is not fully understood, but many studies have shown that vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in the pathogenesis. With the development and application of anti-VEGF drugs, there are a variety of drugs applied to the disease. This article introduces conbercept for the treatment of AMD.

• **KEYWORDS:** anti-vascular endothelial growth factor drugs; conbercept; age-related macular degeneration

Citation: He HY, Chen ZL. Research status of conbercept treating age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(8):1367-1369

摘要

老年性黄斑变性 (AMD) 已经成为发达国家老年人致盲的主要原因之一。随着 AMD 患者的逐年增加,这也成为眼科防盲研究中重要的课题之一。其病因并不完全清楚,但许多研究表明血管内皮生长因子 (VEGF) 在其发病中起了重要作用。随着抗 VEGF 药物的研发与应用,目前已有多种药物应用于该病,本文主要介绍康柏西普在老年性黄斑变性中的应用。

0 引言

老年性黄斑变性的病因尚不十分明确,可能与环境、遗传、视网膜光损伤、代谢失衡有关,脉络膜新生血管 (CNV) 是其特征性表现,而新生血管的结构特点决定其必然会发生出血和渗漏,形成湿性老年性黄斑变性,到晚期瘢痕组织形成,正常的视网膜色素上皮、感光细胞层及脉络膜多层组织被破坏,视力下降不可恢复^[1]。其中血管内皮生长因子 (VEGF) 及其受体在病理性新生血管的增殖和修复中起着重要作用^[2]。许多实验表明 VEGF 家族因子,尤其是 VEGF-A 亚型,是以内皮和基质细胞的增殖、血管形态的转变其特征的病理性新生血管生成过程的主要催化剂^[3,4]。异常的血管生成不会刺激肿瘤生长,但会引起诸如湿性 AMD 和缺血性视网膜病等眼部血管性疾病的血管渗漏^[5]。因此抗 VEGF 药物便成为治疗湿性老年性黄斑变性的关键。

目前用于治疗该类眼病的抗 VEGF 药物有 5 种,分别为哌加他尼 (Pegaptanib)、雷珠单抗 (Ranibizumab)、贝伐单抗 (Bevacizumab)、阿柏西普 (Aflibercept)、康柏西普 (Conbercept)。哌加他尼是第一个被 FDA 批准用于治疗 AMD 的抗 VEGF 药物,其疗效是维持视力,不能提高视力。雷珠单抗于 2006 年上市,获欧盟批准用于治疗湿性 AMD、糖尿病性黄斑水肿、视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿所致视力损害。贝伐单抗于 2004 年被 FDA 批准用于转移性结肠癌、非小细胞肺癌、恶性胶质瘤的治疗,但未批准用于眼部治疗。它可以防止血管渗漏、新生血管形成,故也用于湿性老年性黄斑变性及糖尿病性黄斑水肿的治疗。阿柏西普是一种重组融合蛋白,由人 VEGF 受体 1 的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGF 受体 2 的免疫球蛋白样区域 3 融合到人 IgG₁ 的 Fc 段所组成,最早是用于转移性结肠癌的治疗,于 2011 年被批准用于治疗湿性 AMD。康柏西普是一种新型受体融合蛋白,与阿柏西普的区别在于其结构上增加了 VEGF 受体 2 的免疫球蛋白样区域 4,该药物已于 2013 年底获得国家食药总局批准用于 AMD 的治疗。本文对康柏西普的药理特性、临床评价及不良反应进行综述。

1 药理特性

1.1 作用机制 康柏西普是一种我国自主研发的新型抗 VEGF 药物。康柏西普是人 VEGF 受体 1 的免疫球蛋白样区域 2 (FLt-1) 和 VEGF 受体 2 的免疫球蛋白样区域 3,4 融合到人 IgG₁ 的 Fc 段所组成的融合蛋白,分子量

小为 143kD。康柏西普的 VEGF 受体 1,2 使之能与 VEGF 高亲和力结合,重组人 IgG₁ Fc 段能够改变其药代动力学特性使其在循环中的半衰期延长,从而减慢其速率^[6]。

VEGF 受体 2 的胞外结构域在康柏西普的作用机制中同样发挥了重要作用。许多研究表明 VEGF 受体的胞外结构域有抗新生血管活性^[7]。它与受体二聚化作用密切相关并且可以提高 VEGF 与受体的结合率,它能降低分子的正电荷,减少细胞外基质的黏附作用使得康柏西普更具亲和力^[8,9]。

1.2 药效学 康柏西普能结合多种 VEGF 亚型,包括 VEGF-A, VEGF-B 及 PlGF。VEGF 由于剪切位点的不同,有多种同源异构体: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E 和胎盘生长因子(PlGF),三种 VEGF 受体: VEGFR1 ~ VEGFR3,五种亚型对应三种受体,各有不同的亲和力和功能,其中以 VEGFA/VEGFR-2 通路诱导新生血管生成作用最显著。血管内皮细胞的出芽、增殖也受到该通道的调控。

PlGF 不仅可以通过不依赖 VEGFA 的 VEGFR1 来诱导自身的信号通路,还可以通过将 VEGFA 从 VEGFR1 置换到 VEGFR2 来提高 VEGF 信号传递。PlGF 与 VEGFR1 结合增加了 VEGFR1 与 VEGFR2 分子间的交流,从而扩大 VEGFR2 的信号传导通路^[10,11]。当 PlGF 与 VEGFR-1 结合时,可增强 VEGF 与 VEGFR-2 的结合,从而发挥作用,因此 PlGF 与 VEGF 在抑制新生血管效应上具有协同作用。Carmeliet 等^[12]的实验表明有 plgf 基因缺陷的小鼠可以健康存活,但在炎症反应、局部缺血、缺氧、创伤修复、恶性肿瘤等细胞激活或病理状态下,PlGF 表达上调,说明 PlGF 对病理性血管生成起重要作用,但是对正常的血管生成影响不大。PlGF 刺激病理性新生血管的形成,与其直接刺激血管内皮细胞生长、迁移、存活有关。此外,还可通过促进平滑肌细胞和纤维母细胞的增殖和募集、单核-巨噬细胞系的分化、骨髓祖细胞的成熟来影响血管的生成^[13]。除了 VEGF,PlGF 也可以成为一个治疗眼部新生血管性疾病的治疗靶点。

Fc 段是氧化及脱酰胺基作用等化学修饰的作用位点,可以引起蛋白质的聚合及降解。康柏西普是由前体基因连续复制逐步形成的。二硫键在蛋白质的折叠、稳定性和功能上起了重要作用。康柏西普-VEGF-A 的功能区与 VEGF-A- VEGFR1 结构十分相似。然而,通过表面等离子体共振(SPR)证明,康柏西普对 VEGF-A 的亲和力比 VR1 要低(0.429 vs 0.01nmol/L)^[14]。这是因为康柏西普不仅仅能结合 VEGF-A,还能结合 VEGF-B 和 PlGF。与 VEGF-A 及其同源受体 VEGFR2 D2 复合晶体结构相比,VEGF-A-康柏西普 D2 接触面的非共价结合作用减少了。即使 D2 区在 VEGFR1 和康柏西普中是一样的。这样就解释了融合 VEGFR1 D2 和 VEGFR2 D3 可以破坏 VEGF-A 和 VEGFR1 D2 的兼容性,从而减弱其亲和力。目前的康柏西普-VEGF-A 结构模型没有考虑到低聚糖的存在。康柏西普所有 7 个 N-糖基化位点均有复杂的低聚糖结构。大粒径低聚糖可以显著改变全部蛋白质结构及其与配体结合位点的距离。低聚糖的存在可影响康柏西普对 VEGF-A 的亲和力^[15]。

1.3 药动学 康柏西普通过玻璃体腔内注射在局部发挥作用。注射到玻璃体腔后竞争性抑制 VEGF 与受体结

合,并能阻止 VEGF 家族受体的激活。康柏西普在眼内以一级动力学方式消除,以被动扩散的方式到达眼内各组织,药物利用度将近 44%^[16]。兔玻璃体的半衰期是 4.2d,与阿柏西普在兔玻璃体内的半衰期相似(4.8d)。康柏西普在猴玻璃体的半衰期为 4~5d^[17]。目前尚无康柏西普在人体内的数据,但 Li 等^[16]学者认为人玻璃体的半衰期会相对长一些,可能与眼球体积大小及药物扩散路径的长短有关系。

2 临床评价

Wang 等^[18]的恒河猴动物实验表明单次 300 μ g 或 500 μ g 的康柏西普玻璃体腔内注射能有效抑制 CNV 的渗漏及生成,且没有出现药物相关不良反应。随后的 1 期临床试验研究分别应用不同剂量的康柏西普治疗 28 例湿性 AMD 所致的 CNV 患者,发现康柏西普的单次注射剂量从 0.05mg 到 3.0mg,没有发现药物剂量依赖性毒性反应及眼部或全身相关不良反应。注射后 42d,黄斑中心凹厚度减少 77.2 μ m,CNV 的面积平均减少 12.6%,最佳矫正视力平均提高 19.6 个字母,57% 的患者视力较基线水平提高大于 15 个字母^[8]。

在康柏西普治疗 AMD 的一项多中心、随机、双盲、不同剂量和不同频度给药的平行对照临床试验(AURORA)中,共 122 例患者接受了治疗。入选患者年龄均大于 50 岁,试验眼均是未经治疗的 AMD。该试验中患者在核心期(前 3mo)按 1:1 随机分配到 2 个剂量组: 0.5mg 和 2.0mg,每月给药一次。3mo 后两组患者最佳矫正视力(BCVA)分别提高了 8.97 和 10.43 个字母。在延长治疗期,受试者再按 1:1 随机分配到 4 个剂量组:(1)0.5mg 剂量组,每月给药 1 次;(2)0.5mg 剂量组,按需给药;(3)2.0mg 剂量组,每月给药 1 次;(4)2.0mg 剂量组,按需给药。结果表明,4 个剂量组的临床治疗效果相当,说明给药剂量及方案对试验结果无影响^[19]。一项多中心、随机、双盲、假注射对照的 3 期临床试验(PHOENIX)中,125 例受试者按 2:1 的比例随机分配到 0.5mg 治疗组和假注射组,治疗组在 0,1,2,5,8,11mo 各接受 1 次玻璃体腔内注射 0.5mg 康柏西普,假注射组前 3mo 每月接受 1 次假注射,从第 3mo 末开始连续 3mo 每月接受 1 次玻璃体腔内注射 0.5mg 康柏西普,随后每 3mo 给药 1 次。该试验为期 12mo,试验结果发布在 2014 年美国迈阿密举办的新生血管年会上。结果表明,3mo 核心期治疗结束时,治疗组中心视网膜厚度较基线下降 79 μ m,假注射组中心视网膜厚度较基线下降 49 μ m,改变没有统计学意义。另外,治疗组的中心点视网膜厚度、病损总面积、渗漏面积及黄斑总体积改变情况与假注射组对比,两组组间差异均有统计学意义。12mo 治疗期结束,两组 BCVA 平均提高 10 个字母以上,两组组间差异显著^[20]。

Zhang 等还通过 VEGF 结合试验证明了康柏西普比雷珠单抗对 VEGF 具有较高的亲和力(IC50 7~15pmol/L vs IC50 343pmol/L)。此外,该试验还表明康柏西普与 VEGF 的结合比雷珠单抗能更有效的抑制 VEGF 诱导的人脐血内皮细胞增殖和转移(EC50 28pmol/L vs EC50 50pmol/L)。灵长类动物实验表明,玻璃体腔内注射康柏西普能有效抑制 CNV 的渗漏和形成,联合激光效果更佳,且进行重复注射也表现出良好的耐受性^[17]。比雷珠单抗的 1 期试验表现出相似甚至更好的安全性^[21]。

Zhang 等^[22]用 BIACORE 和 ELISA 方法检测康柏西

普和贝伐单抗对 VEGF 亚型和 PIGF 的亲合力实验证实,康柏西普比贝伐单抗对 VEGF-A 更具亲和力(EC_{50} 0.1 vs EC_{50} 0.15nmol/L),而贝伐单抗作为一个抗 VEGF-A 抗体,并没有表现出对 VEGF-B 和 PIGF 的亲合力。在浓度为 100ng/mL 时,康柏西普和贝伐单抗均能有效抑制 VEGF 诱导的内皮细胞增殖,而康柏西普比贝伐单抗有一个更低的稳定水平,这可能使它具有一个更好的抑制效应。不仅如此,他们还通过氧诱导视网膜病变模型(OIR 模型)抑制试验证明了康柏西普在脉络膜新生血管(CNV)的生成和渗漏中所产生的抗新生血管效应。

3 不良反应

康柏西普最常见的不良反应是注射部位球结膜下出血和暂时性的眼压升高。这两种不良反应均为玻璃体腔内注射引起,程度较轻,大多数患者无需治疗即可恢复。其他不良反应包括结膜炎、异物感、玻璃体混浊、白内障、视敏度下降、房水闪辉和角膜上皮缺损等。玻璃体腔内注射过程中,如果不严格注意无菌操作,有可能发生严重的不良反应,如眼内炎、视网膜裂孔等。尚未发现心力衰竭、休克、动脉血栓等全身严重不良反应^[8,19]。

4 小结

抗 VEGF 药物已经成为我国乃至全世界治疗 AMD 的首选治疗方案。康柏西普作为我国第一个自主研发的抗 VEGF 药物,能有效改善患者的视敏度、减轻 CNV 的渗漏,最大限度保存患者视力,康柏西普(¥6800)比雷珠单抗(¥9600)价格相对便宜(阿柏西普在国内尚未上市),在长期治疗过程中可减轻患者的经济负担,且不良反应较轻,患者满意度较高。此外,康柏西普具有良好的耐受性,但是在操作过程中应严格遵循无菌性原则,警惕眼内炎、视网膜裂孔、全身严重不良反应的发生。有研究表明 VEGF 及其受体同时存在于神经元及星形胶质细胞中,那么我们在治疗眼部新生血管的同时,是否会对神经元有损害作用,这个问题有待进一步的实验研究来验证^[23]。

康柏西普作为一个新药,研究时间尚短,样本量较少,目前的研究是对药物短期的有效性及安全性进行评价。尚需多中心、大样本的评估其长期安全性及有效性的临床研究,以便该药在临床中的推广使用。

参考文献

- 葛坚,赵家良,黎晓新. 眼科学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2011:314-316
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18(1):4-25
- Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug* 2007;6(4):273-286
- Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15(1):102-111
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407(6801):249-257
- 邵彦,李筱荣. 抗血管内皮生长因子药物治疗年龄相关性黄斑变

性的现状. *眼科* 2007;16(4):282-284

- Bainbridge JW, Mistry A, De Alwis M, et al. Inhibition of retinal neovascularisation by gene transfer of soluble VEGF receptor sFlt-1. *Gene Ther* 2002;9(5):320-326
- 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. *Ophthalmology* 2011;118(4):672-678
- Shinkai A, Ito M, Anazawa H, et al. Mapping of the sites involved in ligand association and dissociation at the extracellular domain of the kinase insert domain-containing receptor for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1998;273(47):31283-31288
- Lohela M, Bry M, Tammela T, et al. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymph angiogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21(2):154-165
- Chen X, Li J, Li M, et al. KH902 suppresses high glucose-induced migration and sprouting of human retinal endothelial cells by blocking VEGF and PIGF. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(3):224-233
- Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001;7(5):575-583
- De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med* 2012;44(1):1-9
- Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci(Lond)* 2001;109:227-241
- Wu ZG, Zhou P, Li XX, et al. Structural Characterization of a Recombinant Fusion Protein by Instrumental Analysis and Molecular Modeling. *PLoS One* 2013;8(3):e57642
- Li H, Lei M, Zhang M, et al. Pharmacokinetics of a long-lasting anti-VEGF fusion protein in rabbit. *Exp Eye Res* 2012;97(1):154-159
- Zhang M, Yu D, Yang C, et al. The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor-fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization. *Pharm Res* 2009;26(1):204-210
- Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect in vivo. *PLoS One* 2014;8(8):e70544
- Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
- Danis P. Imaging data from the phase 3 clinical trial of conbercept in neovascular AMD. *Miami: Angiogenesis, Exudation, and Degeneration USA; Miami. FL* 2014
- Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112(6):1048-1053
- Zhang M, Zhang J, Yan M, et al. Recombinant anti-vascular endothelial growth factor fusion protein efficiently suppresses choroidal neovascularization in monkeys. *Mol Vis* 2008;14:37-49
- van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 2005;293(12):1509-1513