

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2015.03.012

# 糖尿病性黄斑水肿的治疗

邵娜 综述 张晗<sup>△</sup> 审校

(山东大学第二医院, 山东 济南 250033)

关键词 黄斑水肿; 激光光凝; Anti-VEGF; CEGF

中图分类号: R774.5 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2015)06-190-04

糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病性视网膜病变(DR)患者视力下降最常见、最主要的原因,其发病机制与血-视网膜屏障破坏,使视网膜血管渗漏增加,血液中的液体和血浆成分渗透进入黄斑区视网膜组织内使其增厚有关。而引起视网膜渗漏的主要因子是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[1-2]</sup>。目前,DME已成为DR患者视力完全丧失的主要原因。因此,DME的有效治疗非常重要。本文将DME的最新治疗进展作一综述。

## 1 激光光凝治疗

激光治疗黄斑水肿的机制:经眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)明确渗漏的位置后,通过激光的热效应准确的封闭视网膜毛细血管的渗漏点,恢复血-视网膜屏障,阻断黄斑区视网膜液体渗漏。此外激光还能破坏缺氧区域的部分光感受器,从而使需氧部位的氧供增加。视网膜氧需求下降可使视网膜小动脉收缩并有效防止新生血管形成,延缓黄斑水肿的发展<sup>[3]</sup>。激光治疗可使50%左右的DR患者在3a内避免视力进一步损失,而且激光治疗的长效性也在长达3a的大样本随访中得以显现,激光可明显减轻黄斑中心凹厚度(CMT),但是视力改变不明显<sup>[4]</sup>。Palanker等<sup>[5]</sup>临床观察发现,对于严重的非增殖糖尿病视网膜病变(NPDR)及增殖期糖尿病视网膜病变(PDR)患者行全视网膜光凝可使致盲率下降50%~60%。Sabti等<sup>[6]</sup>对于黄斑区格栅样光凝治疗黄斑水肿的研究发现,格栅样光凝可明显减少黄斑区视网膜渗出,减轻黄斑水肿。近来氩黄激光成为治疗DME的热点。因叶黄素多集中在黄斑区内外丛状层,而黄光的选择可避免损伤内外丛状层。且

黄光穿透性好,不会导致晶体损伤。联合轻度黄斑格栅样光凝及微脉冲激光可将损伤降到最低。但是,激光光凝治疗也存在许多缺点,它是一种破坏视网膜结构的治疗方式,有治疗后视力下降、玻璃体体积血、视野缺损、黄斑水肿加重等安全隐患。

## 2 球内注药

### 2.1 玻璃体腔注入曲安奈德(TA)

TA为长效糖皮质激素,有强大的抗炎作用,可降低视网膜变形细胞或内皮系统消除颗粒型抗原,抑制新生血管生成、抑制细胞增生的作用。研究认为,球内注入TA可在短期内减轻黄斑水肿,但当治疗>3a时,激光光凝保护视力的能力高于玻璃体腔注入TA。玻璃体腔注入TA可并发白内障及青光眼。

### 2.2 球内注射抗VEGF药物

抗VEGF药物为近年来研究的热点,国内外大量临床试验已证实其治疗DME的有效性和安全性。VEGF抑制剂通过拮抗VEGF与VEGFR的结合,使血管通透性降低,还能促进黄斑区渗液的吸收,抑制新生血管形成<sup>[7]</sup>。目前常用的抗VEGF药物主要有2种,雷珠单抗(商品名Lucentis)和贝伐单抗(商品名Avastin)。另外还有近来研究的新型抗VEGF药物阿柏西普(VTE),热度和成熟度尚不如Lucentis和Avastin。

#### 2.2.1 Avastin

Avastin是人源化的全长抗VEGF的重组单克隆抗体,能结合VEGF的所有亚型,阻止VEGF与内皮细胞的VEGFR-1和VEGFR-2结合,通过拮抗作用使内源性的VEGF生物活性失效。美国国家眼科研究所已进行了2a的CATT研究<sup>[8]</sup>,结果显示:在治疗DME中,Avastin与Lucentis疗效相当,对于视力保护方面差异不大,但总体花费明显比Lucentis低。国内多项研究表明,球内注射Avastin后CMT明显降

<sup>△</sup> [通信作者]张晗, E-mail: zhanghan9157@gmail.com

低,视力明显提高<sup>[9]</sup>。

**2.2.2 Lucentis** Lucentis 是一种人源化鼠抗 VEGF 抗体衍生的单克隆抗体片段,它的分子量比较小,玻璃体内的生物利用度高,对视网膜有较好的穿透性,且经过竞争性选择,它的亲和力是全长抗体亲和力的 5~20 倍,达到延长疗效的目的,是被美国 FDA 批准用于眼病治疗的唯一抗 VEGF 药物。2012 年中国食品与药品监管部门也正式批准 Lucentis 在我国上市。其经玻璃体腔注药的给药方式和整体安全性、有效性已得到了广泛证实。国外大量临床试验如 RESOLVE 研究了 Lucentis 治疗 DME 的随机、双盲、假注射对照试验,RISE 和 RIDE 研究了 Lucentis 治疗 DME 的临床三期安全性和有效性,READ-2 对比研究了 Lucentis 与激光光凝治疗 DME 的效果。RE-STORE 对比研究了 Lucentis 单独或联合激光光凝治疗 DME 的效果等等。在 RISE 和 RIDE 研究中,IP<sup>[10]</sup>等观察患者病情变化,发现假注射组和 Lucentis 治疗组发生糖尿病视网膜进展的累计概率分别为 33.8% 和 11.2%~11.5%,且 Lucentis 治疗能迅速降低黄斑中心凹视网膜厚度(CRT),降低 DME 患者 DR 进展的风险,并能有效的改善视力。Puche<sup>[11]</sup>,Schmidt 等<sup>[12]</sup>临床研究以表明玻璃体腔注射 Lucentis 可有效抑制黄斑水肿,减轻视网膜厚度,改善视力等。国内的相关研究表明,球内注射 Lucentis 后 CRT 对比治疗前有明显降低,最佳矫正视力(BCVA)明显优于治疗前<sup>[13]</sup>。Lucentis 与 Avastin 均为抗 VEGF 类药物,学者曾比较了两者对 DME 的疗效,发现两者都对 DME 有效,且在改善 BCVA 方面无统计学差异,但在减少黄斑中央视网膜厚度方面 Lucentis 更为有效。

**2.2.3 VTE** VTE 是一种可溶性融合蛋白,结合 VEGF 受体的配体结合元素来自细胞外的组件和 IgG 的 Fc 部分融合。这种蛋白质包含了人类所有的氨基酸序列,最大限度地减少潜在的人类患者的免疫原性。目前该药已完成临床试验。研究表明:单克隆抗体 Lucentis 的 VEGF 受体结合能力与 Avastin 相当,VTE 有更强结合 VEGF 受体的能力,且因其半衰期长,球内注射次数较 Lucentis 和 Avastin 明显减少。国外研究发现,从基线到发生最大改变的时间出现在球内注射后 6 周,如 CMT 平均降低 115.4 $\mu\text{m}$ ,黄斑区体积平均减小 1 $\mu\text{m}^3$ ,BCVA 平均提高了 6.8 个字母,未见严重不良事件发生。研究还进一步比较了球内注射 VTE

与黄斑区格栅样光凝的效果,历时 24 周的结果显示:球内注射 VTE 组比黄斑区格栅样光凝组在视力提高方面有统计学意义。最近的一项研究,对 15 项不同抗 VEGF 类药物治疗 DME 的随机对照试验的数据进行分析,比较 Lucentis、Avastin 及 VTE 等药物的疗效,结果发现 4 种药物对 DME 患者的视力都有改善,且疗效相当<sup>[14]</sup>。国内尚缺少对 VTE 与其他抗 VEGF 药物在治疗 DME 方面的对比研究,故 VTE 是否优于 Lucentis 和 Avastin 尚无定论,需要进一步大样本的对比研究予以明确。

但近期却有新的研究表明球内注入 Avastin 在减少新生血管的同时,有增加视网膜增殖膜的危险。有文献报道,3.2% 的患者在注射 Avastin 后 5~32d 视网膜增殖加重导致牵拉性视网膜脱离的加重或造成新的牵拉性视网膜脱离。故推荐在玻璃体内注射 Avastin 4d 后立即施行玻璃体切割术。有学者提出结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)与 VEGF 水平间存在动态平衡即“angio-fibrotic switch”血管化—纤维化开关,该平衡的打乱可能成为血管生成—纤维增生的始动因素。CTGF 是眼内重要的促纤维化因子,当 VEGF 活性降低时 CTGF 活性升高,CTGF/VEGF 比值升高,PDR 向纤维化方向发展。现在已有动物实验证明了这个理论<sup>[15]</sup>。他们设计了双向干预实验,向糖尿病大鼠球内分别注射 VEGF 抑制剂 Lucentis 和由人类 RNA 聚合酶启动子 U6 驱动的非病毒表达载体携带的 anti-CTGF shRNA。实验发现 Lucentis 在明显降低视网膜 VEGF 水平的同时 CTGF mRNA 升高,而 CTGF shRNA 显著降低糖尿病视网膜 CTGF 和 VEGF mRNA 水平。重要的是,双向干预比单项干预更能改善视网膜微血管超微结构,并且为糖尿病视网膜病变的治疗开辟了新的治疗方法,是当前对 DR 抗 VEGF 治疗形态的有效补充。

### 3 手术治疗

手术治疗主要用于难治性黄斑水肿,尤其光凝治疗后黄斑水肿持续不退,玻璃体后皮质皱缩,视网膜牵拉,黄斑区有大量硬性渗出者<sup>[16]</sup>。目前主要的手术方法有玻璃体切割术、视网膜内界膜剥除术、囊肿切除术及联合手术等。视网膜内界膜是视网膜最内层的无结构均质膜,是视网膜神经上皮与玻璃体后皮质的交界面,在某些情况下可以为炎性

因子及炎性细胞增殖提供支架。国内学者对玻璃体切割后剥下的增生膜进行免疫组织化学检测 VEGF 和 PEDF 在增殖膜中的表达,发现增殖膜中 VEGF 呈阳性表达<sup>[17]</sup>。行玻璃体切割联合视网膜内界膜剥除术后的患者,3 个月后视力明显提高,黄斑水肿明显消退,预后明显优于单独行玻璃体切割术的患者<sup>[18]</sup>。且陶黎明教授认为玻璃体切割联合剥膜可以彻底清除玻璃体腔内残留的色素上皮细胞、胶质细胞等,炎性因子、细胞和介质失去了附着并增殖的基础,可预防继发性视网膜前膜的产生,有利于视网膜结构的恢复。此理论亦有国外实验支持。部分研究认为,手术明显改善 CMT,但视力的改变 BCVA 在任何随访时间点上均无统计学差异。随着后节手术技巧的提高,玻璃体切割联合视网膜内界膜剥除目前已成为解除黄斑水肿的经典方法。

#### 4 联合治疗

针对 DR 的不同分期,联合治疗亦有不同方案。NPDR 黄斑水肿的联合治疗有玻璃体腔注射抗 VEGF 药物联合 TA 或联合眼底激光光凝治疗,针对 NPDR 合并黄斑前膜的联合治疗为玻璃体切割联合视网膜内界膜剥除术,对于 PDR 的联合治疗为玻璃体切割联合球内注入 TA 或抗 VEGF 药物联合眼底激光光凝治疗。国内大量研究均表明,联合治疗比单纯治疗获得的远期效果更明显可靠。

##### 4.1 抗 VEGF 联合 TA 玻璃体腔注射

陶继伟等用循证医学方法检索美国国立医学图书馆、荷兰医学文摘、循证医学数据库、中国期刊全文数据库中有关 Avastin 联合 TA 与单独注射 Avastin 抗治疗 DME 短期疗效的随机对照临床试验(RCTs)文献进行二次分析,分析的疗效指标为 BCVA 及 CMT。分析显示:Avastin 联合 TA 玻璃体腔内注射在治疗 DME、减轻黄斑水肿方面的效果要明显优于单独注射 Avastin 组,但两种方法在改善 BCVA 方面无明显差异<sup>[19]</sup>。

##### 4.2 抗 VEGF 药物玻璃体腔注射联合眼底激光光凝治疗

研究分别比较单纯光凝、玻璃体腔注入 Lucentis 联合光凝、玻璃体腔注入 Avastin 联合光凝的效果,显示联合治疗组中抗 VEGF 药物能明显减轻视网膜水肿、降低光凝所需能量,从而减轻光凝对视网膜的损伤并减少并发症,从而保护视网膜

功能,且联合光凝能延迟视网膜新生血管(RNV)的复发时间。另外 Lucentis 与 Avastin 相比,Lucentis 能更快促进 RNV 消退<sup>[20]</sup>。

##### 4.3 抗 VEGF 药物玻璃体腔注射联合玻璃体切割术

大量研究已证实,玻璃体切割术前先于玻璃体内注入抗 VEGF 药物可减轻黄斑水肿及术中出血的概率。但亦有研究<sup>[15]</sup>表明,球内注入抗 VEGF 药物可破坏 VEGF/CTGF 的动态平衡,导致视网膜和玻璃体的增殖。所以玻璃体腔注入抗 VEGF 药物后何时行玻璃体切割术是一个值得探讨的问题。近来有不少学者研究了玻璃体切割术前何时球内注入 VEGF 药物最佳。刘艳等经过临床研究认为:注射 Lucentis 后 7~10d 行玻璃体切割术疗效最佳。在这个时间段行玻璃体切割术能有效节约手术时间、提高术后视力、减少术后并发症。Yeoh 等认为玻璃体腔内注入 Avastin 后的 2 周内实施玻璃体切割手术,既能减少术中出血,又能避免视网膜增殖。因研究的样本数较小,手术时机的把握还需要进一步展开随机大样本的对比研究。

#### 5 展望

DME 是影响糖尿病患者视力的最常见原因。如何治疗 DME 是人们面临的比较棘手的问题。视网膜激光光凝(黄斑区格栅样光凝)治疗黄斑水肿是比较经典的方法,虽然是破坏性的治疗方式,亦有增加黄斑水肿的概率,但从整体上看疗效确切,多数学者都予以肯定。球内注药虽然有感染导致眼内炎、白内障、青光眼等并发症,但能使药物迅速到达玻璃体及视网膜,眼部治疗浓度高且全身副作用小,从大量的临床实践和研究中疗效值得肯定。尤其是近年来抗 VEGF 药物的出现,对于 DME 的治疗变得柳暗花明,经过大量的实践和研究,抗 VEGF 在消除黄斑水肿及新生血管方面有独到的优势。然而最新的研究发现 VEGF 被抑制可导致 CTGF 表达增加,从而使视网膜及玻璃体进入增殖状态,有增加牵拉性视网膜脱离的危险。提醒我们要以辩证的态度面对球内注射抗 VEGF 药物。当然,CTGF 又让我们看到了研究的新方向,如果能研究出抗 CTGF 药物,球内注射这种药物可抑制玻璃体及视网膜增殖。如果此方法可行,那么同时应用两种药物球内注射即可抑制黄斑水肿及新生血管形成,又可避免玻璃体及视网膜增殖。糖尿病视网膜病变患者复明的希望便不再是

奢望。

**参考文献:**

[1] 刑爱敏. 重组人源化 IgG1-K 单克隆抗体 Ranibizumab[J]. 药  
学进展, 2012, 36 (11): 522.

[2] Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy  
and VEGF[J]. Open Ophthalmol J, 2013, 7 (1): 4-10.

[3] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RE-  
STORE study; ranibizumab monotherapy or combined with  
laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema  
[J]. Ophthalmology, 2011, 118 (4): 615-625.

[4] Takatsuna Y, Yamamoto S, Nakamura Y, et al. Long-term  
therapeutic efficacy og the subthreshold micropulse diode la-  
ser photocoagulation for diabetic macular edema[J]. Jpn J  
Ophthalmol, 2011, 5(5): 365-369.

[5] Palanker D, Blumenkranz M S. Panretihal phtocoagnlation  
for proliferative diabetic retinopathy[J]. Am J Ophthalmol,  
2012, 153(4): 780-781.

[6] Sabti K A, Ranizada S. Endoscope-assisted pars plana vitrec-  
tomy in severe ocular trauma[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96  
(111): 1399-1403.

[7] 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[J].  
Ophthalmology, 2014, 121( 9) :1740-1747.

[8] CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for  
neovascular age-related macular degeneration[J]. N Engl J  
Med, 2011, 364 (20): 1897-1908.

[9] 钱彤, 黎晓新. 玻璃体腔注射贝伐单抗治疗糖尿病黄斑水肿  
的疗效观察[J]. 眼科研究, 2009, 27 (2): 118-121.

[10] Ip M S, Domalpally A, Hopkins J J, et al. Long-term dffects  
of ranibizrmab on diabetic retinopathy reverity and progres-  
sion[J]. Arch Ophthalmol, 2012, 130 (9): 1145-1152.

[11] Puche N, Glacet A, Mimoun G, et al. Intravitreal ranibizumab  
for macular edema secondary to retinal vein ocusion; a retro-

spective study of 34 eyes[J]. Acta Ophthalmolo, 2012, 90  
(4): 357-361.

[12] Schmidt-Erfurth U, Lang G E, Holz F G, et al. Three-year  
outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients  
with diabetic macular edema; the RESTORE extension study  
[J]. Ophthalmology, 2014, 121(5): 1045-1053.

[13] 姜虎林, 韩旭巍. 玻璃体腔内注射雷珠单抗联合黄斑格栅样  
光凝治疗糖尿病黄斑水肿[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14 (7):  
1253-1256.

[14] OMalley P G. Comparative effectiveness of anti-growth factor  
therapies for diabetic macular edema: summary of primary  
findings and conclusions[J]. Arch Inter Med, 2012, 172 (13):  
1014-1015.

[15] Hu B, Zhang Y, Zeng Q. Intravitreal injection of ranibizumab  
and CTGF shRNA improves retinal gene expression and mi-  
crovessel ultrastructure in a rodent model of diabetes[J]. Int  
J Mol Sci, 2014, 15 (1): 1606.

[16] Lima-Gomez V, Mijangos-Medina L F, Hernandez-Orgaz J J,  
et al. Efficacy of citeorretinal surgery to inproce best correc-  
ted visual acuity in diabetics with retinopathy[J]. Cir Cir,  
2012, 80 (6): 490-495.

[17] 胡博杰, 曾劼. Avastin 玻璃体腔注射后糖尿病视网膜病变增  
生膜中细胞因子的变化[J]. 中华眼科实验杂志, 2013, 31  
(1): 55-59.

[18] Gentile R C, Milman T, Elliott D, et al. Taut internal limiting  
membrane causing diffuse diabetic macular edema after vit-  
rectomy: vlinicopathological correlation[J]. Ophthalmologi-  
ca, 2011, 226 (2): 64-70.

[19] 陶继伟, 陈君虹. 贝伐单抗联合曲安奈德与单独贝伐单抗玻  
璃体腔内注射治疗糖尿病性黄斑水肿的 Meta 分析[J]. 中华  
实验眼科杂志, 2014, 32 (1): 63-67.

[20] 陈静, 赖铭莹. 抗 VEGF 药物联合激光光凝治疗糖尿病性黄  
斑水肿观察研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32 (6): 693-  
697.

(收稿日期 2015-05-11)

• 简讯 •

**《济宁医学院学报》影响因子不断提升**

影响因子是美国科学信息研究所期刊引证报告中的一项数据。指某期刊前两年发表的论文在统计当  
年被引用总次数除以该期刊在前两年内发表的论文总数。这是一个国际上通行的期刊评价指标, 期刊因  
子越高, 其学术影响力也越大。

据中国科技期刊引证报告(CJCR)统计: 2014 年《济宁医学院学报》全年载文总被引频次 575, 影响因  
子由 2013 年的 0.408 提升到 0.492; 中国学术期刊影响因子年报也显示: 2014 年《济宁医学院学报》的复  
合影响因子由 2013 年的 0.275 提升到 0.319。

两家权威数据库的期刊评价结果均显示: 《济宁医学院学报》的多项评价指标连续 4 年不断攀升。在  
山东省同类院校中名列前茅。

本刊编辑部