

· 综 述 ·

抗 VEGF 药物治疗糖尿病黄斑水肿的临床应用

陈丽华 综述, 莫纯坚 审校

〔摘要〕 糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是发达国家致盲性眼病的重要原因, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在 DME 的发生发展中发挥重要作用, 成为 DME 的重要治疗靶点。近年来的研究结果显示抗 VEGF 药物的治疗效果优于传统激光或糖皮质激素。本文综述抗 VEGF 药物最新的研究进展。

〔关键词〕 血管内皮生长因子; 糖尿病黄斑水肿; 雷珠单抗; 哌加他尼钠; 贝伐单抗; 阿柏西普

〔中图分类号〕 R774.5 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.04.025

糖尿病是以血糖升高为特征的慢性疾病, 增加了心血管疾病、肾功能衰竭、神经系统损害等疾病的风险, 进而导致一系列并发症^[1]。糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是最常见的糖尿病眼底并发症, 也是发达国家重要的致盲性眼病^[2]。在 DR 中, 糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是造成糖尿病患者视功能恶化最主要原因^[3]。目前普遍认为血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 破坏导致的黄斑区内层视网膜液体积聚是发生 DME 最主要的原因^[4]。BRB 结构和功能的完整是维持视网膜功能正常的重要因素, 当屏障遭到破坏时, 血浆内大量蛋白和水分渗透进入视网膜实质层, 导致视网膜细胞外间隙显著扩张, 发生黄斑水肿。临床常用的激光光凝治疗有可能加重炎症反应甚至增加血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的释放, 从而加重 DME^[5]。因此, 寻找 BRB 的保护性因子是治疗 DME 的关键^[6]。本文对 BRB 的保护性因子——血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗 DME 的新进展进行综述。

1 VEGF 在糖尿病黄斑水肿发病机制中意义

VEGF 是高效的、可扩散的内皮细胞特异性有丝分裂原, 以同源二聚体形式存在, 大约 45 kDa^[7]。血管内皮细胞、胶质细胞、周细胞、视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 等多种细胞均可分泌 VEGF, 它可以调节体内多种重要的生理过程, 如脉管系统的生成和修复、血流凝固、肾小球率过滤、

上皮修复、视网膜渗透等。人类 VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子^[8]。其中, VEGF-A 是研究最深入和最广泛的成员, 是 DME 中新生血管形成和血管渗透性的主要调节因子^[9]。所有的 VEGF 家族成员都通过 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 这 3 个酪氨酸激酶受体传递信号。大部分的血管生成和血管渗透性的调控是由 VEGF-A 激活血管内皮细胞表面的 VEGFR-2 来实现的^[9]。

DME 的发生发展与 VEGF 密切相关且 VEGF 表达水平在 DME 中显著升高^[10]。糖尿病患者长期的慢性高血糖状态使视网膜内的 VEGF 表达上调, 刺激细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) 和血管细胞间黏附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) 的分泌, 促进视网膜毛细血管内的白细胞黏附, 同时启动炎症反应, 引起 DR 并导致视网膜血管渗透性升高^[11]。DR 所引起的缺氧也能上调 VEGF 的表达, 通过改变细胞连接的构象从而增大视网膜血管的通透性, 破坏 BRB, 进一步促进 DME。

2 抗 VEGF 药物治疗糖尿病黄斑水肿的临床研究

抗 VEGF 药物可以减少周细胞、RPE 及血管上皮细胞 VEGF 的表达, 进而降低视网膜血管通透性, 保护 BRB、防止黄斑区内层视网膜液体积聚, 是治疗 DME 的重要靶点。抗 VEGF 的药物采用玻璃体内注射给药, 既保证了药效的最大化又使全身不良反应最小化^[12]。近年来, 大量研究就抗 VEGF 药物 Ranibizumab、Regaptanib、Bevacizumab 和 Aflibercept 的疗效和安全性进行了分析。

2.1 Ranibizumab 又名兰尼单抗或雷珠单抗 (Lucentis), 是人工重组的鼠多克隆抗 VEGF 抗体衍生

基金项目: 国家自然科学基金 (81470387)

作者单位: 443003 湖北宜昌, 宜昌市中心人民医院眼视光学科

通讯作者: 莫纯坚, E-mail: 452028158@qq.com

体,能够与目前已知的所有 VEGF-A 亚型结合并使其失活^[13]。Ranibizumab 抑制新生血管形成且降低血管通透性,对稳定或改善 DME 患者视力和缓解黄斑水肿具有明显作用,2012 年 FDA 批准用于治疗 DME。

包含 7 篇随机对照试验的 Meta 分析评估了各种 Ranibizumab 治疗 DME 的疗效^[14]。单用 Ranibizumab 治疗、Ranibizumab 联合激光光凝术治疗和单用激光光凝术治疗,在最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)改善和中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)降低方面,前二者明显优于后者($P \leq 0.001$),但单用 Ranibizumab 治疗与 Ranibizumab 联合激光光凝术治疗效果无明显差异($P > 0.05$)。LiegI 等^[15]对 Ranibizumab 加激光光凝术的标准联合疗法和单用 Ranibizumab 治疗进行了疗效评估,Ranibizumab 联合治疗组为前 3 个月使用 Ranibizumab,随后进行激光光凝术治疗。12 个月,两组 BCVA 均有提高,Ranibizumab 联合治疗组和 Ranibizumab 单药治疗组分别提高 8.41 个字母和 6.31 个字母($P = 0.258$);前者有 35% 的患者需要额外 Ranibizumab 注射治疗,而后者有 84% 需要额外 Ranibizumab 注射治疗($P \leq 0.001$)。这提示 Ranibizumab 联合激光光凝治疗较单药治疗在获得相同的视力矫正效果的同时,可以减少复治率。

另一篇 Meta 分析比较了 Ranibizumab 治疗 DME 与非 Ranibizumab 治疗 DME 的安全性^[16],以脑血管意外、心肌梗死、血管性死亡、总死亡率为观察指标,选择相对危险度(relative risk, RR)为效应尺度。结果显示脑血管意外 RR 为 0.8($P = 0.57$)、心肌梗死 0.91($P = 0.78$),血管性死亡 RR 为 1.29($P = 0.53$),总死亡率 RR 为 1.92($P = 0.16$)。这些数据说明了,Ranibizumab 治疗 DME 较非 Ranibizumab 并未增加危险性,证明了其安全可靠。

2.2 Pegaptanib 又名为哌加他尼钠(Macugen),含 28 个核苷酸 RNA 寡链核苷酸适配子,选择性对 VEGF-A165 亚型具有特异性拮抗作用。2004 年 FDA 批准 Pegaptanib 用于治疗新生血管性老年性黄斑病变,后用于 DME。

日本一项Ⅲ期临床试验研究了玻璃体注射 Pegaptanib 治疗 DME 的有效性和安全性^[17]。243 名 DME 患者每 6 周随机接受一次 Pegaptanib 注射或假注射,在 24 周评估两组疗效,54 周评估两组安全性。24 周时,Pegaptanib 组使用 ETDRS 图表检测视敏度(visual acuity, VA)发现提高 10 个字母的患者比例为 20.3%,较假手术组的 5.0% 显著升高($P =$

0.0003)。54 周时,两组发生与治疗相关的不良反应比率分别为 10.6% 和 10.0%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。Sivaprasad 等^[18]的研究也证明了 Pegaptanib 治疗 DME 安全有效,且耐受性好。但由于 Pegaptanib 的作用靶点单一,抗 VEGF-A 的作用有限,其临床意义有待深入探讨。

2.3 Bevacizumab 商品名为贝伐单抗(Avastin),是最常用的重组人 IgG 抗体,可对目前已知的 VEGF-A 家族所有亚型均发挥抑制作用。Becavizumab 最先被批准应用于转移癌的治疗,由于其抑制新生血管生成、降低血管通透性的作用,有治疗 DME 的临床价值。

纳入 5 项随机对照试验的 Meta 分析对玻璃体注射 Bevacizumab 治疗 DME 和黄斑光凝治疗 DME 的安全性和有效性进行了研究^[19]。分别以各组治疗后 1、3、6、12 和 24 个月的 CMT 和 BCVA 改变作为检测指标。1 个月后,Becavizumab 组在改善 CMT($P = 0.01$)和 BCVA($P = 0.02$)方面均优于黄斑光凝组。而 3 个月后两组改善 CMT($P = 0.05$)和 BCVA($P = 0.31$)、6 个月后两组改善 CMT($P = 0.29$)和 BCVA($P = 0.30$)、12 个月后两组改善 CMT($P = 0.56$)和 BCVA($P = 0.23$)以及 24 个月后两组改善 CMT($P = 0.71$)和 BCVA($P = 0.52$)无明显统计学差异。这些数据表明,Becavizumab 治疗 DME 在早期可较黄斑光凝明显改善视功能,而后期与光凝治疗无明显差异。

另一项 Meta 分析研究了 Bevacizumab 单药和 Bevacizumab 联合糖皮质激素曲安奈德治疗 DME 的疗效和安全性^[20]。3 个月后,联合治疗组较单药治疗组 CMT 显著降低($P = 0.001$);而在 6 周($P = 0.53$)、6 个月($P = 0.76$)、12 个月($P = 0.34$)、24 个月($P = 0.09$)时,两组 CMT 改善无显著差异。联合治疗组较单药治疗组 BCVA 的改善在 6 周($P = 0.66$)、3 个月($P = 0.98$)、6 个月($P = 0.81$)、12 个月($P = 0.07$)、24 个月($P = 0.80$)时均无显著差异。然而,联合治疗组额外的曲安奈德注射较 bevacizumab 单药治疗显著增加眼内压($P < 0.01$)。Becavizumab 单药与 Bevacizumab 联合糖皮质激素治疗 DME 疗效差异不大,甚至联合治疗获益更大,但联合治疗增加了眼内压风险。

2.4 Aflibercept 又名阿柏西普(Eylea),是人源化的 VEGF 受体融合蛋白,能够与所有类型的 VEGF-A、VEGF-B 及相应的胎盘生长因子结合。2011 年 FDA 批准 Aflibercept 用于年龄相关黄斑变性的治疗,2012 年 FDA 批准用于治疗视网膜中央静脉

阻塞后的视网膜水肿。Aflibercept 治疗 DME 的临床应用越来越广泛,可以获得兰尼单抗和贝伐单抗相同的疗效,甚至获益更优^[21-22]。

Korobelnik 等^[23]对Ⅲ期 VISTA-DME 和 VIVID-DME 研究的 Aflibercept 和激光光凝治疗 DME 进行了分析。在 VISTA-DME 和 VIVID-DME 两项研究中,患者随机接受每月 2 mg Aflibercept、每 2 个月 2 mg Aflibercept(最初 5 个月每月 2 mg Aflibercept 治疗后)或激光光凝治疗,检测终点指标为 BCVA 和 CMT。数据表明,治疗 52 周后,VISTA 研究中每月 2 mg Aflibercept 组、每 2 个月 2 mg Aflibercept 组、激光光凝治疗组的 BCVA 相对基线增加字母数分别为 12.5、10.7、0.2,前二者较后者有显著统计学差异($P < 0.0001$)。VIVID 研究中,每月 2 mg Aflibercept 组、每 2 个月 2 mg Aflibercept 组、激光光凝治疗组的 BCVA 相对基线增加字母数分别为 10.5、10.7、1.2,前二者较后者也有显著统计学差异($P < 0.0001$)。在 VISTA 研究中,三组 CMT 降低程度分别为 185.9、183.1 和 73.3 μm ($P < 0.0001$);VIVID 研究中,三组 CMT 降低程度分别为 195.0、192.4 和 66.2 μm ($P < 0.0001$)。以上数据表明,与激光光凝治疗相比,这 2 种不同的 Aflibercept 给药方案均可以使视功能得到了明显、持续的改善。

3 结 语

DME 严重危害糖尿病患者视力,除了严格控制血糖外,目前 DME 的主要治疗方式为激光光凝、糖皮质激素抗炎治疗及抗 VEGF 治疗。VEGF 是 DME 发病的关键因子,近期的临床研究发现以 VEGF 为靶向的抗 VEGF 药物治疗 DME 在保护和改善视力方面有深远的临床意义。大量研究对抗 VEGF 药物 Ranibizumab、Pegaptanib、Bevacizumab 和 Aflibercept 的疗效和安全性进行了研究和系统分析,发现抗 VEGF 药物更优于传统激光治疗或糖皮质激素治疗,特别是抗 VEGF 药物与传统药物联合使用是否获益更大,还需要更大样本的临床试验进一步探索。

【参考文献】

- [1] 王爱民,徐向进,熊晓琴,等. 2 型糖尿病患者长期家庭血糖监测的随访分析[J]. 东南国防医药,2014,16(1):40-42.
- [2] Jain A, Collen J, Kaines A, et al. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema: four-month outcomes[J]. Retina, 2010, 30(10):1622-1626.
- [3] Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, et al. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema[J]. Retina,

- 2012, 32(2):314-321.
- [4] Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema[J]. Ophthalmic Res, 2004, 36(5):241-249.
- [5] Lee SN, Chhablani J, Chan CK, et al. Characterization of microaneurysm closure after focal laser photocoagulation in diabetic macular edema[J]. Am J Ophthalmol, 2013, 155(5):905-912.
- [6] Zhang C, Wang H, Nie J, et al. Protective factors in diabetic retinopathy: focus on blood-retinal barrier[J]. Discov Med, 2014, 18(98):105-112.
- [7] Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, et al. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease[J]. Ophthalmology, 2013, 120(1):106-114.
- [8] Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab[J]. Angiogenesis, 2012, 15(2):171-185.
- [9] Stewart MW. Anti-vascular endothelial growth factor drug treatment of diabetic macular edema: the evolution continues[J]. Curr Diabetes Rev, 2012, 8(4):237-246.
- [10] Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema[J]. Am J Ophthalmol, 2002, 133(1):70-77.
- [11] Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2005, 112(5):806-816.
- [12] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy[J]. Lancet, 2010, 376(9735):124-136.
- [13] Yu L, Liang XH, Ferrara N. Comparing protein VEGF inhibitors: in vitro biological studies[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 408(2):276-281.
- [14] Chen G, Li W, Tzekov R, et al. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e115797.
- [15] Liegl R, Langer J, Seidensticker F, et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e113981.
- [16] Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials[J]. Retina, 2014, 34(4):629-635.
- [17] Ishibashi T, Yuzawa M, Yoshimura N, et al. Japan phase 3 study of pegaptanib sodium in patients with diabetic macular edema[J]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi, 2014, 118(9):773-782.
- [18] Sivaprasad S, Browning RC, Starita C. An open-label, one-year, noncomparative study to evaluate the safety and tolerability of intravitreal pegaptanib sodium in patients with diabetic macular edema[J]. Clin Ophthalmol, 2014, 21(8):1565-1571.
- [19] Liu XD, Zhou XD, Wang Z, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab with macular photocoagulation for treatment of diabetic mac-

ular edema; a systemic review and Meta-analysis [J]. *Int J Ophthalmol*, 2014, 7(6): 1048-1055.

[20] Liu X, Zhou X, Wang Z, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetonide for diabetic macular edema; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(19): 3471-3476.

[21] Palejwala NV, Lauer AK. Aflibercept; an update on recent milestones achieved [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2014, 50(12): 779-790.

[22] Al-Halafi AM. Vascular endothelial growth factor trap-eye and trap technology; Aflibercept from bench to bedside [J]. *Oman J Ophthalmol*, 2014, 7(3): 112-115.

[23] Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2247-2254.

(收稿日期: 2015-03-02; 修回日期: 2015-04-24)

(本文编辑: 齐 名)

(上接第 374 页)

糖尿病肾病(DN)患者早期就有肾小管损害, RBP4 可以作为诊断早期 DN 较敏感的指标。2007 年 Carbre 等^[18]研究发现, 血清 RBP4 水平与微量白蛋白尿无显著相关, 而与血清肌酐水平呈显著正相关, 与肾小球滤过率(GFR)负相关。血清 Cyc-C 可用于诊断早期肾脏疾病, 本研究显示血清 Cyc-C 水平与 RBP4 呈正相关, 提示两者均可作为反映早期肾脏疾病的指标。

综上所述, RBP4 与 2 型糖尿病并发脑梗死尤其急性脑梗死有关, 可作为预测 2 型糖尿病并发急性脑梗死的预测因子。对 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者进行 RBP4 筛查和尽早干预是必要的, 但治疗方法与途径有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Ning G, Xu Y, Wang L, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.

[2] 中华医学会糖尿病学分会慢性并发症调查组. 1991~2000 年全国住院糖尿病患者慢性并发症及相关大血管病回顾性分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2000, 24(5): 447-451.

[3] Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(2): 355-359.

[4] 吴金飞, 陈传琳, 曾素琴, 等. 脑梗死危险因素及生化特征分析 [J]. *东南国防医药*, 2014, 16(3): 270-272.

[5] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2005, 436(7049): 356-362.

[6] Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Vanhoutte PM, et al. Serum retinol-binding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e48612.

[7] Sasaki M, Otani T, Kawakami M, et al. Elevation of plasma retinol-binding protein 4 and reduction of plasma adiponectin in subjects

with cerebral infarction [J]. *Metabolism*, 2010, 59(4): 527-532.

[8] Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(2): 129-139.

[9] 杨 伟, 李 耘. 老年 2 型糖尿病患者血清抵抗素、游离脂肪酸水平研究 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 26(9): 840-841.

[10] Schipper HS, Nuboer R, Prop S, et al. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14⁺⁺ monocytes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10): 2800-2810.

[11] Antoniadis AG, Petridou ET, Antonopoulos CN, et al. Insulin resistance in relation to melanoma risk [J]. *Melanoma Res*, 2011, 21(6): 541-546.

[12] Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, et al. RBP4: a controversial adipokine [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(5): 703-711.

[13] Lee DC, Lee JW, Im JA. Association of serum retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy adolescents [J]. *Metabolism*, 2007, 56(3): 327-331.

[14] Shaker O, El-Shehaby A, Zakaria A, et al. Plasma visfatin and retinol binding protein-4 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship to adiposity and fatty liver [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(17-18): 1457-1463.

[15] Jia WP, Wu HY, Bao YQ, et al. Association of serum retinol-binding protein 4 and visceral adiposity in Chinese subjects with and without type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(3): 3224-3229.

[16] Mostafaie N, Sebesta C, Zehetmayer S, et al. Circulating retinol-binding protein 4 and metabolic syndrome in the elderly [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2011, 161(21-22): 505-510.

[17] Park CS, Ihm SH, Park HJ, et al. Relationship between plasma adiponectin, retinol-binding protein 4 and uric acid in hypertensive patients with metabolic syndrome [J]. *Korean Circ J*, 2011, 41(4): 198-202.

[18] Cabre A, Lazaro I, Girona J, et al. Retinol-binding protein 4 as a plasma biomarker of renal dysfunction and cardiovascular disease in type2 diabetes [J]. *J Intern Med*, 2007, 262(4): 496-503.

(收稿日期: 2015-05-24; 修回日期: 2015-06-02)

(本文编辑: 齐 名; 英文编辑: 王建东)