

玻璃体腔内注射 Avastin 治疗糖尿病视网膜病变的临床研究

萨如拉¹, 佟艳秋², 赵玉环¹

作者单位:¹(028000)中国内蒙古自治区通辽市,内蒙古民族大学蒙医药学院;²(022150)中国内蒙古自治区牙克石市,内蒙古林业总医院 内蒙古民族大学附属第二医院眼科

作者简介:萨如拉,女,在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜病变。

通讯作者:佟艳秋,女,主任医师,教授,研究方向:玻璃体视网膜病变. zql730923@126. com

收稿日期:2010-10-26 修回日期:2010-11-15

Clinical study on intravitreal injection of Avastin for diabetic retinopathy

Sarula¹, Yan-Qiu Tong², Yu-Huan Zhao¹

¹College of Mongolian Medicine and Pharmacy, Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China;²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia University for the Nationalities Second Affiliated Hospital, Yakeshi 022150, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Yan-Qiu Tong. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia University for the Nationalities Second Affiliated Hospital, Yakeshi 022150, Inner Mongolia Autonomous Region, China. zql730923@126. com

Received: 2010-10-26 Accepted: 2010-11-15

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is a serious complication of diabetes mellitus (DM) and an important cause of vision loss in DM patients, macular edema and neovascularization are the two main reasons for it. Vascular endothelial growth factor inhibitor is one of most popular treatment methods for this disease, intravitreal injection of avastin for DR has received more and more attention in recent years, and it provides another treatment method to ensure visual acuity for DM patients.

• **KEYWORDS:** diabetes mellitus; vascular endothelial growth factor; neovascularization; avastin

Sarula, Tong YQ, Zhao YH. Clinical study on intravitreal injection of Avastin for diabetic retinopathy. *Guji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(1):94-96

摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)的严重并发症,是DM患者视力丧失的主要原因。黄斑水肿和视网膜新生血管是其两个主要原因。近年来的一种新兴疗法即血管内皮生长因子抑制剂 avastin 玻璃体腔注射治疗 DR 受到广泛的关注,为

DM 患者的视力保障提供了一个新型渠道。

关键词:糖尿病;血管内皮生长因子;新生血管;阿瓦斯汀
DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.01.031

萨如拉,佟艳秋,赵玉环. 玻璃体腔内注射 Avastin 治疗糖尿病视网膜病变的临床研究. 国际眼科杂志 2011;11(1):94-96

0 引言

随着人们生活水平的提高,作为“富贵病”之一的糖尿病呈逐渐上升和年轻化的趋势,对人类的健康危害日趋加重,由此引发的诸多并发症也成为了临床研究的重点和热点问题。糖尿病是一种引起多器官损害的全身性疾病,糖尿病病程超过10a,大部分患者合并程度不等的视网膜病变,是糖尿病患者失明的主要原因之一,主要表现为微血管病变。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最为常见和严重的微血管并发症之一,是DM代谢紊乱和内分泌系统与血液系统损害在视网膜上的反映,其发病率随DM病程的发展而增高。早期阶段,DM患者发生的异常组织氧合作用,首先引起微血管功能改变,并导致视网膜血管扩张。长期血管扩张导致微动脉瘤和血管结构上的改变:周细胞变性、基底膜增厚和内皮细胞增生。由于周细胞破坏消失,破坏了毛细血管完整性,血-视网膜屏障受到损害引起一系列病理变化(毛细血管内皮细胞增生,基底膜增厚),继而导致管腔缩窄和血流改变,促进DR后期发生视网膜缺血和新生血管形成,一旦出现新生血管标志着进入增生期糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR),DR以视网膜新生血管形成及纤维化为特征,其发生发展与多种因素有关,如VEGF, Ang2, NP1, RSR等,新生血管形成是视网膜血管和玻璃体相互作用的结果,这一作用增强了刺激新生血管产生的能力^[1]。

1 血管内皮生长因子

DR新生血管的发生发展与血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)有着密切的关系。VEGF是一种功能强大能产生多种生物学效应的细胞因子,引起毛细血管通透性增加,诱导体内新生血管的生成,在新生血管形成过程中起关键性作用。据报道DR患者眼内液中VEGF含量不仅增高,而且与DR发展变化的程度、糖尿病眼底改变(微血管异常、新生血管、玻璃体积血)密切相关^[2,3],因此VEGF在DR的发展变化中作为一个强有力的刺激因子,刺激新生血管生长^[4]。叶建华等^[5]的研究也证实:VEGF不但导致糖尿病微血管病变发生,而且与病变的严重程度密切相关。缺氧时大量的视网膜血管内皮细胞、周细胞和Müller细胞分泌VEGF明显增高,破坏BRB,导致视网膜血管通透性增高,渗出增加,视网膜水肿;当VEGF在玻璃体及视网膜含量明显增加时,则刺激视网膜内皮细胞增殖,诱导视网膜新生血管形成。

2 血管内皮生长因子抑制剂——Avastin

Avastin (bevacizumab) 由美国生物科技公司 (Genentech) 研制, 是一种新型的抗 VEGF 人源化单克隆抗体。生理状况下血管生成促进因子和血管生成抑制因子之间维持平衡, 新生血管的形成归因于此平衡的破坏, 其中 VEGF 是重要的始动因素^[6]。其抗新生血管的主要机制为阻止 VEGF 与内皮细胞表面的 VEGFR 1 和 VEGFR 2 受体结合, 使内源化 VEGF 的生物活性失效, 抑制内皮细胞有丝分裂, 减少血管通透性, 从而阻断新生血管的形成。

3 Avastin 玻璃体腔内注射治疗 DR

DR 的新生血管形成后结构不良, 容易发生渗漏、出血, 同时周围常伴有结缔组织增殖, 从而引起视网膜、玻璃体机化膜, 最终出现视网膜脱离。已有研究证明, VEGF 可诱导实验性视网膜新生血管 (retinal neovascularization, RNV) 形成^[7]; 在缺氧诱导的视网膜病变小鼠模型中, 当 RNV 发生消退时, VEGF 的水平也下降至正常, 提示 RNV 的发生和消退与 VEGF 的水平密切相关^[8]。糖尿病损害视网膜的主要是微小血管, 最早期的病理改变为视网膜毛细血管的基底膜增厚及壁内周细胞丧失, 随之内皮细胞也开始受损, 因而毛细血管内皮细胞失去屏障功能, 发生渗漏, 从而引起视网膜水肿及视网膜小点状出血, 此后毛细血管进一步损害发生毛细血管闭塞, 闭塞区附近的毛细血管产生大量的微动脉瘤, 同时视网膜的长期水肿出现硬性渗出以及黄斑囊样水肿。黄斑囊样水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病患者视力下降的重要原因之一, 目前研究表明, 高表达的 VEGF, 通过破坏细胞紧密连接、细胞吞饮作用及激活视网膜内的 PKC 及视网膜缺氧使血管内皮细胞增殖和血管渗漏, 这是 DME 多种可能的发病机制之一^[8-11]。DME 患者玻璃体内 VEGF 明显高于无 DME 的糖尿病患者和非糖尿病患者, 且玻璃体内 VEGF 水平明显高于血管内水平^[12]。Jorge 等^[13] 研究显示, VEGF 抑制剂 (avastin) 能快速改善糖尿病性视网膜病变所致反复发生的新生血管渗漏。玻璃体腔内注射 avastin, 短期内可使 PDR 继发玻璃体腔积血的患者视力得到改善, 积血快速吸收; 迅速消退虹膜和视网膜新生血管^[14]; 减少活动性新生血管复发频率及 PDR 的严重程度, 降低出现牵引性视网膜脱离 (tractional retinal detachment, TRD) 的危险, 可作为全视网膜光凝 (pan retinal photocoagulation, PRP) 的辅助手段, 甚至可使 PDR 患者避免玻璃体手术。另外, VEGF 抑制剂预处理对玻璃体切除术中出血的控制、增加玻璃体清除程度及速度等都是有帮助的^[15-17]。

4 Avastin 可作为全视网膜光凝的辅助治疗

玻璃体腔内注射 avastin 可作为 PRP 的辅助治疗。PRP 是高危 PDR 治疗的金标准。最大程度的进行 PRP 后仍可以有玻璃体出血、视盘新生血管或视网膜新生血管的渗漏。PRP 使新生血管小腿时间不等, 在此过程中, 有发生玻璃体出血和牵拉性视网膜脱离的危险^[18]。玻璃体内注射 avastin 可以作为 PRP 的良好补充, 它可以使 PDR 的新生血管消退, 但这种作用的持续时间尚不清楚。然而, 效应短暂, 在一些临床疾病中仍然有意义, 如屈光间质混浊妨碍行 PRP 时、合并黄斑水肿的严重 PDR 病理中、行 PRP 同时联合应用玻璃体腔内注射 avastin, 可以控制病变的发展, 减少出血, 减少黄斑水肿的恶化^[19]。因此, 对 DR 患者使用 avastin 配合 PRP、玻璃体切除术, 可以降低 DR 的严重程度, 减少进行玻璃体视网膜手术的几率, 控制术中出血, 消退新生血管及减缓病情发展等, 达到改善晚期

糖尿病患者的视网膜情况及提高生活质量的目的。

5 展望

玻璃体腔内注射 avastin 为多种视网膜疾病, 尤其是 DR 及老年性黄斑变性等提供了新的治疗方法, 短期临床资料表明, VEGF 抑制剂在治疗糖尿病性视网膜病变中 (如糖尿病性黄斑水肿、增生性糖尿病性视网膜病变等) 有显著的效果, 治疗眼视力稳定或有所提高, 可减轻增生性病变的牵引, 抑制毛细血管渗漏, 减少术中出血, 并具有抗炎作用, 尤其是 avastin, 其效果明显, 价格低廉, 具有广阔的研究和应用前景。亦对其他新生血管性疾病, 如角膜新生血管、脉络膜血管瘤等眼内肿瘤性疾病可能有较好的治疗效果^[20]。其短期的效果显著, 但其长期疗效及注射的潜在价值, 药物应用浓度及最佳注射频率^[21, 22] 有待于进一步研究。

参考文献

- 1 陈雨, 朱晓华. 糖尿病视网膜病变发病机制的研究进展. 国际眼科杂志 2006; 6(2): 433
- 2 Hidetaka N, Hideharu F, Hidetoshi Y, et al. Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1075-1080
- 3 Cui L, Lu H. Alteration of intraocular pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in patients with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2007; 7(1): 23-26
- 4 黎铎, 胡竹林. 血管内皮细胞生长因子在糖尿病性视网膜病变进展中的作用. 国际眼科杂志 2008; 8(5): 990-993
- 5 叶健华, 马承红, 周斌兵, 等. 血管内皮生长因子在早期糖尿病微血管病变中的变化及意义. 广东药学院学报 2006; 22(2): 197-198
- 6 朱洁, 王雨生, 惠延年. 脉络膜新生血管的生成和抑制. 眼科新进展 2004; 24: 57-60
- 7 王启常, 唐罗生. 外源性 VEGF 诱导的大鼠视网膜血管病变. 国际眼科杂志 2006; 6(2): 336-339
- 8 Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999; 274(33): 23463-23467
- 9 Hofmar P, Blaauwgeers HG, Tolentino MJ, et al. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium *in vivo* is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. *Vascular endothelial growth factor-A. Curr Eye Res* 2000; 21(2): 637-645
- 10 Feng Y, Venema VJ, Venema RC, et al. VEGF-induced permeability increase is mediated by caveolae. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(1): 157-167
- 11 Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C *in vivo* and suppressed by an orally effective beta isoform selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46(9): 1473-1480
- 12 Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(4): 537-543
- 13 Jorge R, Costa RA, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina* 2006; 26(9): 1006-1013
- 14 Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2006; 26(3): 354-356

15 Bevacizumab pretreatment and long-acting gas infusion on vitreous clear-up after diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2008;146(2):211-217
16 Gandhi JS, Tan LT, Pearce I, *et al.* Bevacizumab (Avastin) as a surgical adjunct in diabetic vitrectomy for fibrovascular disease. *Eye* 2009;23(3):742-743
17 Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, *et al.* Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2009;23(1):108-111
18 Ryan SJ, Schachat AP, eds. *Retina*. Philadelphia:CV Mosby 2001:1309-1349

19 Avery RL, Pearlman J, Pieramici D, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;142:685-688
20 于同利,毕宏生. Avastin 在眼科应用的研究发展. 国际眼科杂志 2008;8(4):810-812
21 Ferrara N. VEGF and the request for tumour angiogenesis factor. *Nat Rev Cancer* 2002;2:795-803
22 Haritoglou C, Kook D, Neubauer B, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic edema. *Retina* 2006;26:999-1005

2010 国际眼科杂志 6 件大事

1、国际眼科杂志英文版被国际最权威检索系统 SCIE 收录,这标志着我国眼科专业学术期刊取得突破性发展并已达到国际水平,它被国际眼科界视为中国眼科学发展史上新的里程碑。

2、经国家工商总局审名,陕西省工商局注册,《国际眼科》杂志社正式成为国有企业和独立法人机构,胡秀文总编为法人代表。

3、《国际眼科》杂志社乔迁新居——西安市雁塔北路8号万达广场,全新一流的办公环境为本刊的持久发展创造了优良的条件。

4、胡秀文总编应邀出席德国柏林2010世界眼科大会作专题演讲——中国眼科期刊国际化发展的现状与前景,并访问欧洲五国,取得圆满成功。

5、本刊惠延年主编当选为国家医学教育发展中心眼科专业学术委员会名誉主任委员,胡秀文总编和王雨生副主编当选为副主任委员,成为这一新的国家级眼科专业学术机构的主要领导成员(参见 www.cnme.org.cn)

6、据2010版中国学术期刊影响因子年报,2009年国际眼科杂志中文版影响因子为0.704,在耳鼻咽喉科学与眼科学共24种期刊中排序第3(3/24),刊文量为1003篇,总被引频次为2370,Web下载量为11.34万次,机构用户总数为3128,分布在14个国家和地区,个人读者分布在16个国家和地区,加上本社直接发行的共30多个国家和地区。可见本刊在国内外的影响力取得快速提升。