

增生性玻璃体视网膜病变的治疗进展

王建伟, 林铁柱, 李世洋

作者单位: (471031) 中国河南省洛阳市, 解放军第 150 中心医院眼科

作者简介: 王建伟, 硕士, 主治医师, 研究方向: 玻璃体疾病。

通讯作者: 林铁柱, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。
360970814@qq.com

收稿日期: 2013-10-23 修回日期: 2014-01-08

Treatment progress on proliferative vitreoretinopathy

Jian-Wei Wang, Tie-Zhu Lin, Shi-Yang Li

Department of Ophthalmology, the 150th Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, Henan Province, China

Correspondence to: Tie-Zhu Lin. Department of Ophthalmology, the 150th Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, Henan Province, China. 360970814@qq.com

Received: 2013-10-23 Accepted: 2014-01-08

Abstract

• Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a disease process that follows the proliferation of ectopic cell sheets in the vitreous and/or periretinal area, causing periretinal membrane formation, shrink and traction, in patients with rhegmatogenous retinal detachments. Pars plana vitrectomy is the standard treatment currently. There are many new drug therapies according to the functions of cytokines and growth factors in PVR, including anti-inflammatory, antineoplastic agents, antigrowth factors, and so on.

• KEYWORDS: proliferative vitreoretinopathy; retinal detachment; growth factor

Citation: Wang JW, Lin TZ, Li SY. Treatment progress on proliferative vitreoretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(2):263-265

摘要

增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 描述孔源性视网膜脱离 (rhegmatogenous retinal detachment, RRD) 等疾病后玻璃体和/或视网膜表面特异细胞增殖形成纤维膜继而收缩、牵拉引起相关疾病的过程。玻璃体切割手术是目前临床治疗 PVR 的标准方法。基于对各种细胞和生长因子在 PVR 致病过程中作用的逐渐了解, 涌现出很多新兴的药物治疗方法, 主要包括抗炎药物、抗肿瘤药物和抗生长因子药物等。

关键词: 增生性玻璃体视网膜病变; 视网膜脱离; 生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.02.17

引用: 王建伟, 林铁柱, 李世洋. 增生性玻璃体视网膜病变的治疗进展. *国际眼科杂志* 2014;14(2):263-265

0 引言

增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 是 1983 年由美国视网膜专家协会提出的, 用来描述孔源性视网膜脱离 (rhegmatogenous retinal detachment, RRD) 等疾病后玻璃体和/或视网膜表面特异细胞增殖形成纤维膜继而收缩、牵拉引起相关疾病的过程。据报道, 5% ~ 10% 的 RRD 可继发 PVR, 而在复发性视网膜脱离 (retinal detachment, RD) 中, PVR 的发生率增至 75%。PVR 的致病过程与组织损伤的修复过程相似, 其中包括炎症反应阶段、细胞增殖分化阶段和瘢痕塑形阶段。

1 与 PVR 相关的生长因子

近年来, 随着对 PVR 病理机制研究的逐渐深入, 我们已经知道有多种细胞和生长因子在其发生和发展过程中起着重要作用。

RD 发生时, 血视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BPB) 功能遭到破坏, 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞和胶质细胞与毗邻细胞的联系信号中断, 为修复连接, 细胞随之发生迁移和增殖。除这两种细胞之外, 发生迁移和增殖的细胞还有纤维细胞、成纤维细胞和巨噬细胞等。

细胞的迁移、增殖和异型性在很大程度上会受到玻璃体腔中的生长因子的影响。目前已经确认与 PVR 的发生发展相关的生长因子包括 PDGF, TGF- β , EGF, TNF- α , TNF- β , FGF 等, 其中 PDGF 和 TGF- β 是目前最受关注的两种生长因子。

PDGF 是一种重要的促有丝分裂生长因子, 可刺激特定细胞群分裂增殖。PDGF 受体具有三种形式二聚体结构, 包括 PDGFR- $\alpha\alpha$, PDGFR- $\beta\beta$ 和 PDGFR- $\alpha\beta$ 。RPE 细胞与毗邻细胞联系中断时, 会上调 PDGF 和 PDGFR 的表达, 从而刺激特定细胞群的分裂增殖。PDGFR 除了可被 PDGF 激活外, 还可被很多非 PDGF 物质激活, 如 FGF、胰岛素、EGF 和肝细胞生长因子等。既往研究曾在视网膜前膜标本中检测到 PDGFR 的表达^[1], 并在 PVR 动物模型的玻璃体中检测到 PDGF 表达^[2]。Cassidy 等^[3]在对 38 例患有玻璃体视网膜疾病的玻璃体样本的研究中发现, 与单纯 DR 患者比较, 伴有 PVR 患者的 FGF 和 PDGF 水平均升高。Lei 等^[2]发现玻璃体中 PDGF 的表达与 PVR 明显相关, 他们在 9 例 PVR 患者中的 8 例的玻璃体中检测到 PDGF 表达, 与此相对, 患有其他类型视网膜疾病的 16 例患者中, 只在 1 例患者的玻璃体中检测到 PDGF 表达。

TGF- β 是另一种与 PVR 发生相关的生长因子。它由 RPE 细胞、纤维细胞、血小板和巨噬细胞分泌, 可诱导 RPE 细胞转变为间叶纤维细胞。在人眼玻璃体中, TGF- β_2 是

其主要表型,它有增强纤维组织收缩的作用。与 PDGF 相似,TGF- β 在 PVR 玻璃体中的表达水平升高^[4,5]。

2 PVR 的治疗方法

目前,手术仍是治疗 PVR 的标准方法,手术的目的是解除纤维增殖膜牵拉和关闭视网膜裂孔,尽可能的恢复视网膜正常解剖结构。常用的手术方式包括巩膜扣带术、玻璃体切割术、视网膜前膜剥离术和硅油/气体填充术等,对于复杂的病例,有时还需要联合应用多种手术方式,术后解剖复位成功率达 60%~80%^[6]。

基于对 PVR 的病理机制研究的不断深入,针对 PVR 发展的不同阶段,新兴了很多用于治疗 and 预防 PVR 的药物,它们或处于动物实验阶段,或处于临床试验阶段,主要包括抗炎药物、抗肿瘤药物和抗生长因子药物等。

2.1 抗炎药物

皮质类固醇类药物是首先应用于治疗 PVR 的药物。Hui 等^[7]向 PVR 兔眼模型玻璃体腔注入 1mg 氟羟氢化泼尼松,发现 RD 的发生率降低 64.2%。Tano 等^[8]向 PVR 兔眼模型玻璃体腔注入 1mg 氟羟氢化泼尼松,发现 RD 的发生率降低 50%。向视网膜脱离、视网膜凝冻和玻璃体腔注入 PDGF 的兔眼模型中注入甲基强的松龙可将 PVR 的发生率从 87% 降至 13%^[9]。Jonas 等^[10]应用玻璃体切割手术治疗 PVR,他们在手术结束前向其中 16 例患者的玻璃体腔注射 10~20mg 曲安奈德,以 144 例未使用曲安奈德的病例为对照,发现曲安奈德可以减轻术后炎症。另一项随机对照试验,34 例 RRD 患者在巩膜扣带术前 5~6h 结膜下注入 2.5mg/0.5mL 地塞米松注射液或安慰剂,术后 1wk 发现地塞米松组 PVR 的发生率明显降低^[11]。

2.2 抗肿瘤药物

在组织损伤的修复过程中,炎症反应阶段之后是细胞增殖分化阶段,因抗肿瘤药物具有抑制细胞周期和细胞增殖的作用,所以研究人员尝试应用它们治疗 PVR。根据既往研究报道,我们将在实验和/或临床中效果突出的药物进行罗列并详述其实验进展,包括 5-FU、道诺霉素、维甲酸(retinoic acid, RA)、氨基葡萄糖、依托泊苷和他克莫司等。

5-FU 可通过抑制胸苷形成来抑制 DNA 合成。最近一项随机对照研究,174 例 RRD 患者应用玻璃体切割术进行治疗,手术结束前随机玻璃体腔注射 5-FU (200 μ g/mL)和安慰剂,发现治疗组术后 PVR 的发生率明显降低^[12]。

道诺霉素是一种拓扑异构酶抑制剂,在细胞周期中可以抑制 DNA 和 RNA 合成。Kumar 等^[13]将 30 例伴有 PVR-D1 期以上的 RD 患者随机分为单纯玻璃体切割手术组和手术结束前玻璃体腔注射 5 μ g 道诺霉素组,发现道诺霉素组的视网膜复位率更高(86.6%:66.6%)。与此结果相对,一个关于道诺霉素辅助玻璃体切割手术治疗 PVR 的有效性和安全性研究的多中心、前瞻性、临床随机对照试验已经完成,286 例 C2 期以上的 PVR 病例被分为单纯手术组和术中辅助应用道诺霉素(75 μ g/mL)灌注 10min 组,研究发现两组的解剖复位成功率相似,术后最佳矫正视力也没有明显差异^[14]。

RA 可以抑制 RPE 细胞生长。最近一项关于 RA 的临床随机对照试验,35 例患有 RRD 和 PVR 的患者,其中 16 例术后给予 RA 口服(10mg,2 次/d,8wk),另 19 例患者术后未给予 RA,发现治疗组黄斑皱褶的发生率明显降低,移动视力也明显提高^[15]。

氨基葡萄糖是一种 N 连寡糖生物合成和加工的抑制剂,可以抑制各种细胞的生长^[16],在眼内有抗炎和抗增殖的作用^[17,18]。在 PVR 中,氨基葡萄糖可通过修饰 EGF 受体的 N-多糖来有效抑制 RPE 细胞增殖^[19],它还可抑制 RPE 细胞的 TGF- β 信号途径和与 PVR 增殖相关的下游因子^[20],但目前氨基葡萄糖仅局限于动物实验。

还有两种暂局限于动物模型研究的药物:依托泊苷和他克莫司。依托泊苷是一种拓扑异构酶 II 抑制剂,在 PVR 兔眼模型中,玻璃体腔注射 0.02mg(0.01mg/mL)可减轻 PVR 的严重程度^[21]。他克莫司是一种免疫抑制剂,在 PVR 猪眼模型中应用可减轻 PVR 的严重程度,同时,TGF- β 、PDGF 和 FGF 的水平也明显降低^[22]。

2.3 抗生长因子药物

由于生长因子在 PVR 的发生过程中有着重要作用,因此可尝试通过阻断生长因子及其作用通道来抑制 PVR,这一类的药物包括金丝桃素、除莠霉素 A、烷基磷酸、Tranlisat、核心蛋白聚糖和法舒地尔等。

金丝桃素是一种蛋白激酶 C 抑制剂,可以通过抑制蛋白激酶 C 通道抗纤维增殖,向 PVR 兔眼模型玻璃体腔注射金丝桃素可减轻 PVR 的严重程度^[23],在 PVR 眼钝挫伤模型中应用金丝桃素可抑制 PVR 的发展^[24]。除莠霉素 A 是一种酪氨酸激酶抑制剂,在 PVR 兔眼模型中,早期应用除莠霉素 A 可以减少牵拉性 RD 的发生数量并减轻其严重程度^[25]。烷基磷酸是另一种蛋白激酶 C 抑制剂,具有抗肿瘤和抗寄生虫的作用,在体外可抗 RPE 细胞播散、迁移和增殖,在 RD 模型中可抑制 Müller 细胞迁移^[26]。

Tranlisat 是一种 TGF- β_1 抑制剂,在 PVR 兔眼模型中应用可减轻 PVR 的严重程度,且没有明显毒性^[27]。核心蛋白聚糖,一种天然的 TGF- β 抑制剂,Nassar 等^[28]在 PVR 兔眼模型中应用它辅助玻璃体切割手术,发现可抑制纤维增殖和 RD 的发展。此外,法舒地尔可通过抑制 TGF- β 下游的 Rho 激酶明显的抑制 PVR 发展,且没有发现明显的视网膜细胞毒性^[29]。

3 小结

随着对各种细胞和生长因子在 PVR 致病过程中作用机制了解的加深,既往研究尝试针对 PVR 发展的不同阶段和相关因子采取不同药物来预防和治疗,目前这些研究取得了一些进展,但仍处于起步阶段,并没有哪一种药物获得广泛的认可,也许药物的联合应用会是一个新的途径,目前手术治疗仍是 PVR 治疗的标准方法。此外,我们在评估 PVR 的治疗效果时,不应该只局限在解剖学层面,还应该加上视力等功能性指标。

参考文献

- 1 Cui J, Lei H, Samad A, et al. PDGF receptors are activated in human epiretinal membranes. *Exp Eye Res* 2009;88(3):438-444
- 2 Lei H, Hovland P, Velez G, et al. A potential role for PDGF-C in experimental and clinical proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2335-2342
- 3 Cassidy L, Barry P, Shaw C, et al. Platelet derived growth factor and fibroblast growth factor basic levels in the vitreous of patients with vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol* 1998;82(2):181-185
- 4 Connor TB Jr, Roberts AB, Sporn MB, et al. Correlation of fibrosis and transforming growth factor-beta type 2 levels in the eye. *J Clin Invest* 1989;83(5):1661-1666
- 5 Kon CH, Occlleston NL, Aylward GW, et al. Expression of vitreous cytokines in proliferative vitreoretinopathy: a prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(3):705-712

- 6 Pastor JC, de la Rúa ER, Martín F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res* 2002;21(1):127-144
- 7 Hui YN, Liang HC, Cai YS, et al. Corticosteroids and daunomycin in the prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy induced by macrophages. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231(2):109-114
- 8 Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980;90(6):810-816
- 9 Rubsamen PE, Cousins SW. Therapeutic effect of periocular corticosteroids in experimental proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 1997;17(1):44-50
- 10 Jonas JB, Hayler JK, Panda - Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000;84(9):1064-1067
- 11 Bali E, Feron EJ, Peperkamp E, et al. The effect of a preoperative subconjunctival injection of dexamethasone on blood - retinal barrier breakdown following scleral buckling retinal detachment surgery: a prospective randomized placebo - controlled double blind clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(7):957-962
- 12 Asaria RH, Kon CH, Bunce C, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and heparin prevents proliferative vitreoretinopathy: results from a randomized, double - blind, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2001;108(7):1179-1183
- 13 Kumar A, Nainiwal S, Choudhary I, et al. Role of daunorubicin in inhibiting proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30(5):348-351
- 14 Wiedemann P, Hilgers RD, Bauer P, et al. Adjunctive daunorubicin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy: results of a multicenter clinical trial. Daunomycin Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126(4):550-559
- 15 Chang YC, Hu DN, Wu WC. Effect of oral 13 - cis - retinoic acid treatment on postoperative clinical outcome of eyes with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2008;146(3):440-446
- 16 Chesnokov V, Sun C, Itakura K. Glucosamine suppresses proliferation of human prostate carcinoma DU145 cells through inhibition of STAT3 signaling. *Cancer Cell Int* 2009;9:25
- 17 Chang YH, Horng CT, Chen YH, et al. Inhibitory effects of glucosamine on endotoxin - induced uveitis in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12):5441-5449
- 18 Chen JT, Chen PL, Chang YH, et al. Glucosamine sulfate inhibits leukocyte adhesion in response to cytokine stimulation of retinal pigment epithelial cells *in vitro*. *Exp Eye Res* 2006;83(5):1052-1062
- 19 Liang CM, Tai MC, Chang YH, et al. Glucosamine inhibits epidermal growth factor - induced proliferation and cell - cycle progression in retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis* 2010;16:2559-2571
- 20 Liang CM, Tai MC, Chang YH, et al. Glucosamine inhibits epithelial - to - mesenchymal transition and migration of retinal pigment epithelium cells in culture and morphologic changes in a mouse model of proliferative vitreoretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2011;89(6):505-514
- 21 Kuo HK, Wu PC, Yang PM, et al. Effects of topoisomerase II inhibitors on retinal pigment epithelium and experimental proliferative vitreoretinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(1):14-20
- 22 Turgut B, Uyar F, Ustundag B, et al. The impact of tacrolimus on growth factors in experimental proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 2012;32(2):232-241
- 23 Tahara YR, Sakamoto TR, Oshima YR, et al. The antidepressant hypericin inhibits progression of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 1999;19(4):323-329
- 24 Machado RA, Casella AM, Malaguido MR, et al. Experimental study of vitreoretinal proliferation inhibition by the use of hypericin. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72(5):650-654
- 25 Imai K, Loewenstein A, Koroma B, et al. Herbimycin A in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy: toxicity and efficacy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(5):440-447
- 26 Eibl KH, Lewis GP, Betts K, et al. The effect of alkylphosphocholines on intraretinal proliferation initiated by experimental retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(3):1305-1311
- 27 Ito S, Sakamoto T, Tahara Y, et al. The effect of tranilast on experimental proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(8):691-696
- 28 Nassar K, Luke J, Luke M, et al. The novel use of decorin in prevention of the development of proliferative vitreoretinopathy (PVR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(11):1649-1660
- 29 Kita T. Molecular mechanisms of preretinal membrane contraction in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2010;114(11):927-934