

# 糖尿病视网膜病变致病危险因子控制与药物干预

弓欣, 徐国兴

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(No. 81271026);福建省自然科学基金资助项目(No. 2012J01344)

**作者单位:**(350005)中国福建省福州市,福建医科大学附属第一医院 福建省眼科研究

**作者简介:**弓欣,女,硕士研究生,研究方向:晶状体、视网膜疾病。

**通讯作者:**徐国兴,男,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:晶状体、视网膜病。fjmuxuguoxing@hotmail.com

**收稿日期:**2014-07-22 **修回日期:**2014-11-17

## Disease risk factor control and drug intervention in diabetic retinopathy

Xin Gong, Guo-Xing Xu

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81271026); Natural Science Foundation of Fujian Province, China (No. 2012J01344)

Fujian Institute of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

**Correspondence to:** Guo-Xing Xu. Fujian Institute of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. fjmuxuguoxing@hotmail.com

**Received:**2014-07-22 **Accepted:**2014-11-17

### Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the common and serious complications of diabetes, which also the main causes of visual impairment in patients with diabetes, and its incidence has been increasing. With the in-depth study of the pathogenesis of DR, through the control of risk factors including blood glucose, blood pressure and lipid, as well as the application of a variety of drugs, the prevention and cure of DR achieved a certain effect. In this paper, we make a review of the present status and progress in recent years on the DR control risk factors and drug intervention.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor inhibitors; corticosteroids; protein kinase C inhibitors; antioxidants

**Citation:** Gong X, Xu GX. Disease risk factor control and drug intervention in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(12):2165-2167

### 摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见和严重的并发症之一,也是糖尿病患者视力损害的最主要原因,其发病率一直呈现增长的趋势。随着对 DR

发病机制的深入研究,通过对血糖、血压及血脂危险因子的控制,以及多种药物的应用,对 DR 的防治取得了可喜的进展,本文就近年来对 DR 的危险因子控制及药物治疗的现状做一综述。

**关键词:**糖尿病视网膜病变; VEGF 抑制剂; 糖皮质激素; 蛋白酶 C 抑制剂; 抗氧化剂

**DOI:**10.3980/j.issn.1672-5123.2014.12.15

**引用:**弓欣,徐国兴.糖尿病视网膜病变致病危险因子控制与药物干预. *国际眼科杂志* 2014;14(12):2165-2167

### 0 引言

糖尿病是一组由遗传和环境因素相互作用而引起的糖、蛋白质、脂肪等代谢紊乱综合征<sup>[1]</sup>。其发病率在全球呈现增长趋势,WHO 显示在 1985 年,全球有 3000 万人患有糖尿病,在 2000 年,数目已经增加到了 17700 万人,WHO 预测在 2030 年患糖尿病的人将会增加到 37000 万。糖尿病可以引起眼底微血管的病变;糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)。在发展中国家,DR 是导致成年人致盲的首要原因,影响了全部人口的 2%~5%。其中黄斑水肿和增殖性 DR 是引起视力降低的主要原因,其影响了 12% 1 型糖尿病患者和 28% 2 型糖尿病患者<sup>[2]</sup>。因此,如何治疗 DR 成为了眼科医生急需解决的一大难题。以下就 DR 的危险因子控制和药物干预这两方面综述如下。

#### 1 糖尿病性视网膜病变危险因子的控制

最新研究表明,治疗糖尿病性视网膜病变首先要从危险因子的控制开始,保持保持良好的血糖、血压和降低循环的甘油三酯和胆固醇<sup>[3]</sup>。

**1.1 血糖的控制** 在 UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) 历经 8a 的研究中显示,2 型糖尿病微血管并发症的发生风险与高血糖和高血压呈独立和累加的关系<sup>[4]</sup>。高血糖可影响毛细血管周细胞及内皮细胞代谢,使血管通透性增加、血管腔变窄,引起视网膜缺血、血管内皮生成因子释放和新生血管形成,良好的血糖控制可以预防、延缓 DR 病变的发生和发展<sup>[5]</sup>。对于血糖的监控,糖化血红蛋白(HbA1C)是一个比较可靠的指标。其反映的是近 3mo 内的平均血糖水平,不容易受临时饮食及药物的影响,能更客观地预测和评估 DR 的发生和进展情况,是有利于早期预防和治疗 DR 的敏感指标<sup>[5]</sup>。UKPDS 提出 HbA1C 每降低 1%,DR 发生的风险就降低 21%<sup>[4]</sup>。血糖控制的目标值为 HbA1C<7%<sup>[6]</sup>。

**1.2 血压的控制** Raymond 等<sup>[7]</sup>的研究结果显示,DM 患者随着收缩压与舒张压升,DR 的发病率也显著增高。血压增高可影响视网膜血流,使其处于高灌注状态,导致视网膜毛细血管内皮细胞的损害,加重 DR<sup>[5]</sup>。UKPDS 提出收缩压每降低 10mmHg,发生 DR 的风险就降低 11%<sup>[4]</sup>。

血压控制的目标值为 $<130/80\text{mmHg}$ <sup>[6]</sup>。

**1.3 血脂的控制** 此外,早期的证据显示混合型高脂血症的患者(但不是家族性的高脂血症)增加了视网膜异常的发生率。Mayer-Davis等的研究认为,低密度脂蛋白是DR发生的危险因素<sup>[4]</sup>。流行病学研究表明,高血脂,特别是甘油三酯升高,对于DME的形成,尤其是在黄斑硬性渗出形成过程中起着至关重要的作用<sup>[2]</sup>。IELD历经5a的研究显示,在血压和血糖控制良好的情况下,每天口服200mg的非诺贝特(fenofibrate),DR的发病率会降低30%<sup>[6]</sup>。最近,ACCORD脂质研究的结果与早期FIELD等的研究结果是一致的,非诺贝特可以显著降低DR的进展。这些结果表明,非诺贝特对糖尿病主要的微血管并发症的预防治疗作用<sup>[8]</sup>。血脂控制的目标值为总胆固醇 $<4.0\text{mmol/L}$ ,低密度脂蛋白 $<2.0\text{mmol/L}$ ,甘油三酯 $<1.7\text{mmol/L}$ 和高密度脂蛋白 $>1.0\text{mmol/L}$ <sup>[6]</sup>。因此,严格控制血糖、血压、血脂这些危险因素,使其达到目标值,从而使DR发生的风险最低化<sup>[6]</sup>。

## 2 糖尿病性视网膜病变的药物控制

**2.1 VEGF 抑制剂** 血管内皮生长因子(VEGF)属于生长因子的一个家族(A,B,C,D型),其中VEGF-A型存在于眼内炎症的病理改变中,并且是公认的最强的诱导新生血管生长的因子,在DR的病理生理机制中起最重要的作用<sup>[2]</sup>。VEGF是由视网膜的色素上皮细胞、周细胞和内皮细胞在对抗来自于毛细血管缺失或新生血管形成所造成的缺氧时产生<sup>[9]</sup>。其影响血管内皮细胞间的连接蛋白,导致视网膜屏障破坏,血管通透性的增加<sup>[10]</sup>。研究证实,VEGF在DME的患眼中的浓度显著高于无DME的糖尿病患者;而黄斑区渗漏明显的患者眼内VEGF的水平则明显高于黄斑区仅有微小渗漏的患者<sup>[10]</sup>,随着病程从非增生性DR到活动的增生性DR,玻璃体腔内的VEGF的浓度有所增加<sup>[9]</sup>。并且,研究表明单独使用VEGF可以产生非增生性和增生性DR的许多特征<sup>[11]</sup>,因此VEGF抑制剂在DR的治疗中具有重要的意义。常用药物:目前主要有两类针对VEGF的药物,第一类主要是抑制VEGF蛋白,第二类主要是抑制VEGF信使RNA的药物以及免疫抑制剂<sup>[10]</sup>,目前常用的主要是雷珠单抗和贝伐珠单抗。雷珠单抗是VEGF蛋白抑制剂,是专门为眼科应用而产生的。其在2006年被作为首个药物用于湿性老年性黄斑病变的治疗,在2012-08得到了治疗DME的FDA认证<sup>[12]</sup>。雷珠单抗是一个完全人源的单克隆抗血管内皮生长因子的Fab片段,其结合了VEGF-A所有的生物活性形式<sup>[13]</sup>。研究显示,雷珠单抗可以快速的持续的改善DR患者的黄斑水肿,改善视力,降低视力进一步的损失<sup>[14]</sup>。RIDE研究显示玻璃体腔每月注射0.5mg雷珠单抗,使视力提高 $\geq 15$ 个字母的概率为36.8%,注射0.3mg,视力提高的概率为40.2%,而在RISE研究组则分别为51.2%和41.6%。并且每次注射发生眼内炎的概率低于0.6%<sup>[14]</sup>。DRCR.net, READ-2和RESTORY大量的研究表明在糖尿病性黄斑水肿(DME)的治疗中,雷珠单抗的疗效超过了单独进行激光和玻璃体腔注射曲安奈德的治疗<sup>[15]</sup>。贝伐珠单抗是一个完全全长的人类抗体,其结合了所有VEGF的亚基,泛美合作视网膜研究组的研究显示,在糖尿病性黄斑水肿的患者中,以1.25~2.5mg的剂量玻璃体腔注射可以使视力、视网膜厚度维持稳定,甚至可以得到改善;和PRP联合治疗可以将激光引起的黄斑水肿最低化;其也可以作为

前段波切修补重度活动期增殖性DR所引起的牵拉性视网膜脱离的辅助治疗,从而得到更好的治疗效果;其也用于继发于糖尿病的快速视网膜退化和虹膜新生血管<sup>[9]</sup>。

**2.2 糖皮质激素** 越来越多的证据显示炎症过程在DR的发病机制中起着非常重要的作用,多项研究显示无论全身还是局部(玻璃体和房水)的炎症因子都和DR的进展有关<sup>[13]</sup>。DR患者增加了细胞间黏附分子1在视网膜的表达,有助于视网膜血管内白细胞黏附,导致视网膜血管内皮细胞的死亡<sup>[2]</sup>。而糖皮质激素可抑制炎症反应,通过下调基质金属蛋白酶(MMPS)、降低ICAM的活性预防黏附分子和VEGF的表达而减轻血-视网膜屏障的破坏、降低血管渗透性、抑制视网膜新生血管化,缓解DR所引起的并发症<sup>[16]</sup>。曲安奈德是近年来备受关注的一种长效糖皮质激素,随着2001年该药的推出<sup>[12]</sup>,已在眼科得到广泛的应用。大量的研究显示玻璃体腔内注射曲安奈德(triamcinolone acetonide,TA)可以减少黄斑积液和改善视力<sup>[12]</sup>。早期在糖尿病猪和大鼠模型的玻璃体腔内注射TA,能抑制视网膜新生血管的生成,且对眼内组织无毒性作用。之后大量的临床研究表明,玻璃体腔内注射TA能在短时间内减轻DR患者难治性黄斑水肿,提高患者视力,但常在注射后3mo或6mo复发,故需重复多次注射。目前还不能确定玻璃体腔内注射TA的长期有效性和重复注射的安全、有效性,尚有待进行大型、前瞻性对照研究<sup>[16]</sup>。此外,玻璃体切割术中注入少量曲安奈德不但可以给眼内纤维增生组织染色,而对内界膜不染色,利于手术的进行,还可以有效减轻术后反应,利于患者术后视功能的恢复<sup>[17]</sup>。眼内注射曲安奈德最主要的副作用为眼压升高和白内障的形成<sup>[17]</sup>。

**2.3 蛋白酶C抑制剂** 蛋白激酶C(PKC)是酶13的一员,是一种细胞内信号分子,其过度激活是DR发生的基础,可导致视网膜血管通透性的改变及新生血管的形成<sup>[16]</sup>。其作用机制主要包括以下4个方面:(1)其可以通过DAG被糖代谢所激活;(2)其可以被像VEGF等的可溶性的生长因子激活;(3)其涉及到了新生血管的细胞内信号传导机制;(4)其可以被AGE所激活<sup>[18]</sup>。其中b同工酶与糖尿病微血管并发症的发展有最紧密的关联。在糖尿病鼠模型中显示低选择性和高选择性的b-同工酶抑制剂,对DR或者激光损害引起的NV有非常显著的抑制作用,高选择性的b-同工酶抑制剂,还可以抑制VEGF诱导的视网膜血管渗漏<sup>[18]</sup>。Ruboxistaurin是一种选择性蛋白激酶C-B抑制剂,一项为期18mo的随机对照、双盲的临床试验证明,ruboxistaurin能有效减少视网膜血管的渗漏<sup>[10]</sup>。PKC-DRS2组发现每日口服32mg ruboxistaurin可以使中度和重度的非增生期糖尿病患者的持续中度视力丧失和黄斑水肿进展的风险几率由9.1%降至5.5%(降低40%)<sup>[19]</sup>。其安全性较高,对成熟的视网膜血管没有明显的影响,在信号传导过程中也没有产生毒性。最常见的副作用是腹泻、恶心、呕吐<sup>[18]</sup>。

**2.4 抗氧化物** 2型糖尿病患者中氧化应激产物的测定发现DR患者的氧化应激水平高于无DR糖尿病患者和正常对照。近年来的研究提示,氧化应激主要由ROS介导,其通过抑制糖代谢的4条通路,造成氧化物质的堆积<sup>[20]</sup>,进而造成DNA的损伤,最终引发糖尿病并发症的发生发展<sup>[1]</sup>。维生素E、维生素C等可以有效降解清除活性氧,抑制DR患者体内过度的氧化应激<sup>[21]</sup>。有研究显示治疗

剂量的维生素 C 可以反转早期 DR,显示了其对血管损伤的保护作用及在 DR 治疗中的潜在意义<sup>[20]</sup>。Coleman 等对糖尿病志愿者进行治疗后显示,维生素 E、硫辛酸和维生素 C 的三联抗氧化剂可以减少体内糖化血红蛋白含量,延缓 DR 的发生<sup>[22]</sup>。

**2.5 抗血小板类药物** 研究发现,DR 患者各项血液流变学指标均显示异常,而阿司匹林可降低血细胞比容、血浆及全血黏滞度,从而减少严重 DR 的出现,降低致盲率<sup>[16]</sup>。阿司匹林:阿司匹林既是抗血小板药物,也是非甾体类抗炎药,有证据表明,单独或联合使用阿司匹林可延缓早期 DR 发展。每天口服 650mg 低剂量的阿司匹林对中度或重度非增殖性 DR 的发展无作用,但每天口服 900mg 高剂量的阿司匹林可以使早期 DR 的视网膜微血管生成率明显降低,临床实验表明阿司匹林全身给药的方式会增加心脏病和中风的风险,但是,临床前研究显示,局部给药可以类似于全身给药一样降低 DR 的症状,同时还没有全身给药的副作用<sup>[13]</sup>,所以其治疗效果有待在临床中做进一步研究。

**2.6 中药干预** 近年来一些临床研究显示,某些中药的使用可以延缓视网膜微血管病变的发生与发展。常用的中药有以下几种:(1)递法明,属于新型的血管保护剂,其通过降低微血管壁的通透性,改善淋巴循环,减低水肿、血液黏度、血小板高聚集性,防止 DR 的进展<sup>[23]</sup>。(2)弥可保,增加神经细胞蛋白质及卵磷脂的合成,促进修复损伤的神经纤维和视神经纤维,对糖尿病患者周围神经病变等症状均有改善作用<sup>[23]</sup>。(3)银杏叶片,可以调节血脂,减低血液黏度,改善血液循环,能促进黄斑水肿的消退<sup>[23]</sup>。(4)黄芪能降血脂,改善人体葡萄糖耐量,对醛糖还原酶有明显抑制作用,还能祛除氧自由基;葛根含黄酮,可抑制 AGE 形成和醛糖还原酶活性,有效地保护血管内皮细胞免受高糖和糖基化终产物的损伤,并具有抗氧化和改善视网膜微循环的作用等,对延缓 DR 进展可能有一定作用<sup>[24]</sup>;(5)丹参可调节免疫,抑制血小板聚集,促进细胞代谢<sup>[24]</sup>,与明目地黄丸合用可以延缓糖尿病性视网膜病变早期病变向增殖期过渡<sup>[23]</sup>。(6)参白术散,可以健脾利湿,消除水肿,对治疗硬性渗出、棉絮斑、视网膜水肿有一定疗效<sup>[23]</sup>。

### 3 结语

虽然药物治疗 DR 已经取得了一定的疗效,但每种药物都有着自身的限制性,糖皮质激素虽具有维持治疗作用时间长的特点,但玻璃体腔注射引起的高眼压和白内障一直以来都是临床中不可忽视的问题;目前应用于临床的抗 VEGF 类药物虽然能避免糖皮质激素所引起的高眼压和白内障,但是维持疗效短、价格昂贵,尚不能普及,并且多次注射明显增加了眼内感染的几率,同时潜在的局部神经毒性和可能发生的系统性血栓性疾病的危险制约了这类药物的临床广泛应用;蛋白酶 C 抑制剂、抗氧化剂、抗血小板、降脂类药物及中药的全身应用虽然可以从长远角度改善 DR 患者的微血管循环系统和局部的内环境,但长期服药所带来的副作用也不容忽视。目前的临床研究在不断研发新药的同时,也向着联合治疗的方向发展。如何降低药物使用的剂量、减少治疗的周期、增强药物应用的安全性将是未来我们研究的方向。随着人们对 DR 发病机制研究的不断深入,相信将来一定会有更好的治疗手段来预防和逆转 DR 的发展,为 DR 患者带来新的希望。

### 参考文献

- 1 陈美兰,蔡季平.糖尿病视网膜病变发病机制.中国实用眼科杂志 2011;29(6):521-524
- 2 Romero-Aroca P. Current status in diabetic macular edema treatments. *World J Diabetes* 2013;4(5):165-169
- 3 Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, et al. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17(4):251-265
- 4 Stratton I, Cull C, Adler A, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49(8):1761-1769
- 5 郝胜利,崔洪臣,郭海龙,等.基于社区的 2 型糖尿病患者糖尿病视网膜病变相关危险因素.国际眼科杂志 2013;13(10):2045-2047
- 6 Dodson PM. Diabetic retinopathy: treatment and prevention. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4(suppl 3):S9-S11
- 7 Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, et al. Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study. *Diabetes Care* 2009;32(3):410-415
- 8 Hermans MP. Non-invited review: prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate: lessons from FIELD and ACCORD. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8(3):180-189
- 9 崔浩,王宁利.眼科学.第 2 版.北京:人民卫生出版社 2014:127-132
- 10 康皓,徐延山,张红,等.糖尿病性黄斑水肿的药物治疗进展.中华眼底病杂志 2010;26(2):194-197
- 11 郝胜利,徐延山,袁佳琴.糖尿病视网膜病变的药物治疗.国际眼科纵览 2006;30(1):58-62
- 12 Telander D, Hunter A, Hariprasad SM. The evolving paradigm for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic surg lasers imaging Retina* 2013;44(4):324-328
- 13 Kastelan S, Tomic M, Gverovic Antunica A, et al. Inflammation and pharmacological treatment in diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* 2013;2013:213130
- 14 Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120(10):2013-2022
- 15 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801
- 16 陈放,张洪泉.糖尿病视网膜病变药物干预.药学进展 2009;33(6):254-259
- 17 董艳敏,栗小丽,孙继超,等.玻璃体切除术治疗增生型糖尿病视网膜病变的效果观察.眼外伤职业眼病杂志 2009;31(2):107-110
- 18 Speicher MA, Danis RP, Criswell M, et al. Pharmacologic therapy for diabetic retinopathy. *Expert opinion on emerging drugs* 2003;8(1):239-250
- 19 Aiello L, Davis M, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113(12):2221-2230
- 20 Kumari S, Panda S, Mangaraj M, et al. Plasma MDA and antioxidant vitamins in diabetic retinopathy. *Indian J Clin Biochem* 2008;23(2):158-162
- 21 陈美兰,蔡季平.糖尿病视网膜病变的发病机制.中国实用眼科杂志 2011;29(6):521-524
- 22 王志新,徐高磊,王延芬,等.氧化应激和抗氧化剂在糖尿病并发症发生发展中可能的作用.医学前沿 2013;42(4):12-15
- 23 廖志坚,王伟,廖志敏,等.糖尿病性视网膜病变中西医结合治疗综述.中国实用医药 2012;7(23):239-240
- 24 李响熹,杨永利,李夏玄.中西医结合治疗糖尿病视网膜病变的疗效评价.实用临床医药杂志 2013;17(15):103-107