

# 糖尿病黄斑水肿对抗 VEGF 药物治疗的不同反应与糖尿病视网膜病变程度的相关性

黄 玥<sup>1</sup>, 沈碧波<sup>1</sup>, 赵东升<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(202150)中国上海市,上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院眼科;<sup>2</sup>(200092)中国上海市,上海交通大学医学院附属新华医院眼科

作者简介:黄玥,毕业于山东大学医学院,本科,主治医师,研究方向:白内障、视网膜病变。

通讯作者:赵东升,毕业于上海第二医科大学,医学博士,副主任医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病的诊治。zds1969@aliyun.com

收稿日期:2016-10-19 修回日期:2017-01-03

## Correlation between responses to intravitreal injection of anti-VEGF and diabetic retinopathy extent in diabetic macular edema patients

Yue Huang<sup>1</sup>, Bi-Bo Shen<sup>1</sup>, Dong-Sheng Zhao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Chong Ming Branch of Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 202150, China;<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**Correspondence to:** Dong - Sheng Zhao. Department of Ophthalmology, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China. zds1969@aliyun.com

Received:2016-10-19 Accepted:2017-01-03

### Abstract

• **AIM:** To further investigate the etiology and treatment strategies of diabetic macular edema (DME) by studying the correlation between responses to intravitreal injection of Ranibizumab (IVR) and diabetic retinopathy (DR) extent in DME patients.

• **METHODS:** This study comprised 33 eyes of 27 non proliferative diabetic retinopathy (NPDR) patients with DME and 34 eyes of 32 PDR patients with DME, who had been followed for at least 6mo after IVR. We compared the responses to the anti-VEGF treatment between the two groups.

• **RESULTS:** NPDR patients had strong statistical improvement in best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) after both 3-month treatment and 6-month treatment ( $P < 0.05$ ). While PDR patients had not ( $P > 0.05$ ). There were also statistical differences ( $P < 0.05$ ) in BCVA and CMT between NPDR group and PDR at a time when the patients had received

both 3-month treatment and 6-month treatment.

• **CONCLUSION:** Different extents of DR have influence on DME responses to anti-VEGF.

• **KEYWORDS:** diabetic macular edema; non proliferative diabetic retinopathy; proliferative diabetic retinopathy; ranibizumab

**Citation:** Huang Y, Shen BB, Zhao DS. Correlation between responses to intravitreal injection of anti-VEGF and diabetic retinopathy extent in diabetic macular edema patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(2):348-350

### 摘要

**目的:**通过观察糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者对于玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗的不同反应和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的不同程度之间的相关性,进一步阐释糖尿病黄斑水肿的发病机制和治疗策略。

**方法:**选择非增生性糖尿病视网膜病变(non proliferative diabetic retinopathy, NPDR)伴发 DME 的患者 27 例 33 眼,增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)伴发 DME 的患者 32 例 34 眼。均给予玻璃体腔注射抗 VEGF 药雷珠单抗,观察两组患者对该药的不同反应,并进行统计学比较。

**结果:**分别把患者治疗 3、6mo 时的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)和黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT)和治疗前的 BCVA、CMT 作比较, NPDR 组有统计学差异( $P < 0.05$ ), PDR 组无统计学差异( $P > 0.05$ )。NPDR 组和 PDR 组比较, 3、6mo 时的 BCVR 和 CMT 均有统计学差异( $P < 0.05$ )。

**结论:**糖尿病视网膜病变的不同程度影响着糖尿病黄斑水肿对抗 VEGF 治疗的反应。

**关键词:**糖尿病黄斑水肿;非增生性糖尿病视网膜病变;增生性糖尿病视网膜病;雷珠单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.40

**引用:**黄玥,沈碧波,赵东升.糖尿病黄斑水肿对抗 VEGF 药物治疗的不同反应与糖尿病视网膜病变程度的相关性. 国际眼科杂志 2017;17(2):348-350

### 0 引言

糖尿病是 21 世纪全球性疾病之一,目前,世界上大约有 3 亿 8 千多糖尿病患者,到 2035 年,估计这个数字将达到 5 亿 9 千多。在糖尿病患者中,约有 30% 的人合并糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)<sup>[1]</sup>。随着糖尿病患者人数的不断增加,糖尿病视网膜病变所导致

表1 各组一般情况比较

组别	眼数	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	性别 (男/女,例)	清晨空腹血糖 FPG ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	高血压 (眼,% )	糖尿病病程 ( $\bar{x}\pm s$ ,a)
NPDR 组	33	56.23±6.73	15/12	8.62±2.39	15(45)	11±4.27
PDR 组	34	53.34±8.12	14/18	8.77±2.11	14(41)	12±3.25
<i>P</i>		0.147	0.366	0.799	0.724	0.312

表2 NPDR 组与 PDR 组治疗前后的 BCVA 和 CMT

组别	眼数	治疗前		治疗 3mo		治疗 6mo	
		BCVA	CMT( $\mu\text{m}$ )	BCVA	CMT( $\mu\text{m}$ )	BCVA	CMT( $\mu\text{m}$ )
NPDR 组	33	0.63±0.32	456±143	0.34±0.12	256±134	0.24±0.14	213±92
PDR 组	34	0.65±0.25	458±131	0.61±0.13	453±101	0.64±0.18	455±175
<i>t</i>		-1.77	-0.79	-27.21	-32.05	-31.84	-33.09
<i>P</i>		0.0815	0.43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

的视力损害已经成为了一项重大的公共卫生问题<sup>[2]</sup>。其中,糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)又是导致糖尿病患者视力下降的主要原因。然而迄今为止,对于DME的确切发病机制我们还不是十分清楚,没有人能确切而详实地解释这种糖尿病并发症的发生发展机制<sup>[3]</sup>。高血糖引起的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的上调和一系列的炎性过程可导致视网膜组织的损伤<sup>[4]</sup>。VEGF和各种炎性细胞因子之间复杂的相互作用被认为在DR和DME的发展中起着重要作用。而这些不同的机制可能影响着对于抗VEGF治疗的不同反应。本研究主要通过观察DME患者对于抗VEGF治疗的不同反应和DR的不同程度之间的相关性,进一步阐释DME的发病机制和治疗策略。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性分析2015-01/2016-05在新华医院眼科就诊并明确诊断为有临床意义<sup>[5]</sup>的DME,并伴有视力下降,光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)显示黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness,CMT) $\geq 250\mu\text{m}$ 的患者59例67眼,均给予玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。其中男29例32眼,女30例35眼,年龄45~67岁。按糖尿病视网膜病变的不同程度分为两组,其中非增生性糖尿病视网膜病变(non proliferative diabetic retinopathy,NPDR)27例33眼,其中男15例16眼,女12例17眼;增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR)32例34眼,其中男14例16眼,女18例18眼。患者的基本资料见表1。各组患者年龄、性别、病程、眼压等进行比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:糖尿病的诊断标准符合1999年世界卫生组织(World Health Organization,WHO)糖尿病诊断及分类标准,均为2型糖尿病,病程5~<18a;DR和DME的诊断及分级均按照2002年悉尼国际临床分级标准。排除标准:有其他严重的心脏、肝、肾等全身疾病史者;有青光眼、葡萄膜炎等其他眼部疾病病史者;以前有过视网膜激光、玻璃体注射药物史者;黄斑水肿继发于其他视网膜病变者,如视网膜中央静脉分支阻塞者等。

### 1.2 方法

纳入研究的每组患者均由同一名资深医生(该医生对于本项研究的病例与对照的分组及研究假设均不知情)检查诊断。常规行视力、眼压、裂隙灯、散瞳行眼底镜、眼底照相、OCT等检查。根据患者的糖尿病视网膜病

变的程度,对其分组。同时纳入研究的所有患者均由该医生确诊为有临床意义的糖尿病黄斑水肿,视力有下降,OCT检查提示CMT $\geq 250\mu\text{m}$ ,即给予0.5mg雷珠单抗玻璃体腔注射。患者于注射前3d使用左氧氟沙星眼药水点眼,4次/d,预防感染。3d后,在手术室行玻璃体腔注射。操作过程:术前5g/L奥布卡因滴眼,常规消毒铺巾,5g/L聚维酮碘溶液冲洗结膜囊,固定眼球,距角膜缘3.5mm的睫状体平坦部垂直进针,单次注射0.5mg雷珠单抗,注射完后,妥布霉素地塞米松眼药膏涂眼包扎。随后每月给予同样药物同样剂量的玻璃体腔注射治疗,共注射3次。所有操作过程均与第一次注射相同。患者每个月门诊复诊,至少随访6mo。观察记录各组患者开始玻璃体腔注射治疗前、3、6mo的最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA),CMT的情况。

统计学分析:采用SAS 9.3统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间两两比较采用独立样本*t*检验,组内比较采用重复测量方差分析;计数资料采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

NPDR组治疗3、6mo后的BCVA(LogMAR)和CMT与治疗前均有显著统计学差异( $P<0.01$ ),PDR组治疗3、6mo后的BCVA和CMT与治疗前均无统计学差异( $P>0.05$ ),NPDR组和PDR组治疗3、6mo后的BCVA和CMT比较,有显著统计学差异( $P<0.01$ ),见表2。

## 3 讨论

糖尿病视网膜病变的发病机制相当复杂,它的主要病理基础是高糖状态引起的微循环障碍,是由糖代谢紊乱诱发的一系列病理改变,最终导致视网膜内屏障的损害。尽管高糖状态也是DME发生的重要因子,但是很多大型的前瞻性临床研究证明,它的确切病理机制是不清楚的。准确把握致病因子在DME发生发展过程中的作用机制,对其早期诊断和防治DME的发生发展及开展新的诊疗手段有重要意义<sup>[6]</sup>。

DME可以发生于糖尿病视网膜病变的任何阶段,DR和DME的严重程度并不平行<sup>[7]</sup>,本研究中,NPDR组的患者可伴发程度比较严重的黄斑水肿,PDR组也可以伴发程度较轻的黄斑水肿。DME的严重程度并不受DR的控制,也不随DR的严重程度呈加重或减轻的趋势。但是,我们却观察到DR的严重程度不同,却可能影响着DME

对于抗 VEGF 药物治疗的不同的反应。

并不是所有的 DME 需要每个月玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗。一般情况而言,黄斑中心凹的厚度增加是开始治疗的标准。所以本研究选取 CMT $\geq$ 250 $\mu$ m 的患者<sup>[8]</sup>。本研究中 NPDR 组并发 DME 的患者在注射雷珠单抗后 3、6mo 的 BCVA 和 CMT 与治疗前有显著统计学差异 ( $P<0.05$ ),该组患者对于抗 VEGF 治疗都有反应。PDR 组并发 DME 的患者在注射雷珠单抗后 3、6mo 的 BCVA 和 CMT 与治疗前无显著统计学差异 ( $P>0.05$ ),该组患者对于抗 VEGF 治疗无反应或只有部分反应。NPDR 组与 PDR 组比较,DME 的患者在注射雷珠单抗后 3、6mo 的 BCVA 和 CMT 都有显著统计学差异 ( $P<0.05$ )。提示糖尿病视网膜病变程度不同可能导致对抗 VEGF 治疗的反应不同。Dong 等<sup>[9]</sup>认为随着糖尿病视网膜病变严重程度的增加,房水中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、MCP-1 的浓度显著增加,而房水中 VEGF 的浓度与糖尿病视网膜病变的程度却不相关。进一步说明,糖尿病视网膜病变的程度越重,有更多的炎症介质和细胞因子参与到 DME 的发病机制中来。PDR 并发 DME 不仅仅是 VEGF 介导下引起的黄斑水肿,还和多种细胞因子和炎症介质异常表达相关<sup>[10]</sup>。所以,虽然 PDR 组的患者在抗 VEGF 治疗后,房水中 VEGF 的浓度显著下降<sup>[11]</sup>,视力与 OCT 却表现不佳。在这种情况下,玻璃体腔注射激素药物,如氟轻松玻璃体缓释植入物等,可能会是一个更好的选择,因为激素相较于抗 VEGF 药有更广谱的抗炎症介质和细胞因子的作用<sup>[12]</sup>。Sohn 等<sup>[13]</sup>发现一组两眼均并发 DME 的糖尿病患者,一眼给予玻璃腔注射曲安奈德,另一眼玻璃体腔注射贝伐单抗。注射前房水中的 IL-6、IL-8、IL-10、MCP-1、PDGF-AA 和 VEGF 的浓度均明显高于对照组,但 4wk 后,注射曲安奈德的患眼房水中 IL-6、IL-8、IL-10、MCP-1、PDGF-AA 和 VEGF 的浓度均较注射前明显下降。而注射贝伐单抗的患眼房水中只有 VEGF 的浓度较注射前明显下降,其余细胞因子未发现与注射前有明显统计学差异。注射贝伐单抗的患眼房水中的 VEGF 浓度较注射曲安奈德组下降明显。进一步证实了激素相较于抗 VEGF 药有更广谱的抗炎症介质和细胞因子的作用。

另外,虽然有报道认为抗 VEGF 治疗能促使 PDR 患者的纤维膜增殖的退化,减轻 DR 的严重程度<sup>[14]</sup>,但其在 PDR 的患者中,可能有加重黄斑中心凹缺血的风险<sup>[15]</sup>。

现在越来越多的视网膜专家认为,对于 DME 患者,没有得到有效治疗的时间越长,可能预后越差。及时区别出对于抗 VEGF 治疗有反应和无反应的患者至关重要。甚至有激进的专家认为,由 VEGF 介导的 DME,在连续治疗 3mo 时就应该有反应,相反那些在 3mo 时对抗 VEGF 治疗反应表现差的患者,可能直至长期的抗 VEGF 治疗结束,仍旧没有理想的效果。换句话说,我们甚至可以把它作为一种诊断方法,有反应的患者,其 DME 可能就是 VEGF 介导的病理过程,而只有部分或者无反应的患者可能有更多的炎症介质和细胞因子参与到 DME 的病理过程中。本次观察中 PDR 组的患者,DR 程度相对严重,而 NPDR 组 DR 程度相对轻,对于抗 VEGF 治疗 PDR 组不如 NPDR 组理想,提示我们,在临床诊断治疗工作中,可以把 DR 的严重程度作为 DME 治疗的一种依据,为制定比较合适、比较个性化的治疗策略作为参考。

在此次观察中,因样本量较少,还有一些可能影响观察结果的其他指标没考虑进去,如 DR 严重程度的一步分组、不同抗 VEGF 药物效果之间的差别、糖化血红蛋白值、糖尿病的治疗方案等,结果可能存在着偏差和不全面。本文结果和分析仅限于本次观察而言,与大样本的研究结果可能存在出入。DME 发病机制非常复杂,临床治疗方法也多种多样,此次观察结果给我们提供了思路和启发, DME 的治疗任重而道远。

#### 参考文献

- 1 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, *et al*. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-564
- 2 WHO. Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2005
- 3 Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, *et al*. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 2003;26(7):2165-2173
- 4 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615-1625
- 5 Aiello LM. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1987;105(9):1163
- 6 张军,刘森玉. VEGF 和 bFGF 在蒙古族糖尿病视网膜病变中的表达. *国际眼科杂志* 2016;16(7):1313-1315
- 7 Das A, Mcguire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology* 2015;122(7):1375-1394
- 8 Wen J, Jiang Y, Zheng X, *et al*. Six-month changes in cytokine levels after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular oedema and macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2015;99(10):1334-1340
- 9 Dong N, Xu B, Wang B, *et al*. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vision* 2013;19(1623):1734-1746
- 10 孙敏,张少波,宋宗明,等. 增生型糖尿病视网膜病变玻璃体液中介素-18 和血管内皮生长因子的定量分析. *中华眼底病杂志* 2011;27(3):279-281
- 11 Wen J, Jiang Y, X Zheng X, *et al*. Six-month changes in cytokine levels after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular oedema and macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2015;99(10):1334-1340
- 12 Sohn HJ, Han DH, Kim IT, *et al*. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011;152(4):686-694
- 13 Sohn HJ, Han DH, Kim IT, *et al*. Changes in Aqueous Concentrations of Various Cytokines After Intravitreal Triamcinolone Versus Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2011;152(4):686-694
- 14 Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, *et al*. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012;130(9):1145-1152
- 15 Moradian S, Ahmadieh H, Malihi M, *et al*. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(246):1699-1705