

糖尿病性黄斑水肿的药物治疗及进展

李德爽^{1,2}, 张 靛^{1,2}, 秦 波²

引用:李德爽,张靛,秦波. 糖尿病性黄斑水肿的药物治疗及进展. 国际眼科杂志 2019;19(4):592-595

基金项目:深圳市卫生计生系统科研项目(No.SZLY2017027)

作者单位:¹(550004)中国贵州省贵阳市,贵州医科大学;
²(518040)中国广东省深圳市,暨南大学附属深圳眼科医院 深圳大学眼视光学院 深圳眼科学重点实验室 深圳眼外伤治疗与干细胞定向分化公共服务平台

作者简介:李德爽,在读硕士研究生,研究方向:眼底病、眼外伤。

通讯作者:秦波,博士,主任医师,博士研究生导师.研究方向:眼底病、眼外伤. qinbozf@163.com

收稿日期:2018-10-12 修回日期:2019-02-28

摘要

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病患者眼部常见的并发症之一,也是导致糖尿病患者视力损伤的主要原因。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前DME治疗的重要靶点。目前对DME的主要治疗药物包括抗血管内皮生长因子和糖皮质激素(corticosteroid);尚在发展的新兴治疗药物有抗VEGF DARPIn设计的锚蛋白重复序列(designed ankyrin repeat proteins, DARPins)、血管黏附蛋白(vascular adhesion protein)和整合素拮抗剂(integrin antagonist)等。本文就糖尿病性黄斑水肿的药物治疗及进展作一综述。

关键词:糖尿病性黄斑水肿;药物治疗;新兴治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.4.14

Medication and progression of diabetic macular edema

De-Shuang Li^{1,2}, Liang Zhang^{1,2}, Bo Qin²

Foundation item: Scientific Research Project of Shenzhen Health and Family Planning System (No.SZLY2017027)

¹Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; ²The Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University; Joint College of Optometry of Shenzhen University; Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology; Ocular Trauma Treatment and Stem Cell Differentiation Public Service Platform of Shenzhen, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China

Correspondence to: Bo Qin. The Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Jinan University; Joint College of Optometry of Shenzhen University; Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology; Ocular Trauma Treatment and Stem Cell Differentiation Public Service Platform of Shenzhen, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China. qinbozf@163.com

Received:2018-10-12 Accepted:2019-02-28

Abstract

• Diabetic macular edema (DME) is one of the common eye complications in diabetic patients, and is also the main cause of visual impairment in diabetic patients. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is currently an important target for DME therapy, the latest DME guidelines point out that anti-VEGF can be used as a first-line treatment for all types of DME. Anti-VEGF and glucocorticoid are widely used medications in DME treatment at present. Besides, numbers of new therapies which include anti-VEGF DARPIn (designed ankyrin repeat proteins, DARPins), vascular adhesion protein, integrin antagonists and others, are in development. This article reviews the medication and emerging treatment of diabetic macular edema.

• **KEYWORDS:** diabetic macular edema; medication; emerging treatment

Citation: Li DS, Zhang L, Qin B. Medication and progression of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(4):592-595

0 引言

糖尿病是一种威胁人类健康的全球性的流行性疾病,且随着人们生活方式的改变,其发病率还在增加。根据流行病学调查结果显示,中国糖尿病患病率达9.7%,糖尿病前期患病率高达15.5%^[1],估计中国人群中DME患者超过570万例^[2]。虽然过去在治疗DME时,选择激光光凝和玻璃体切除治疗,但随着药物治疗技术的进步,特别是抗VEGF治疗已被证实在改善黄斑水肿方面有着明显的疗效,为DME提供了新的治疗标准。中华医学会眼底病学组在2015年制定了“糖尿病视网膜病变诊疗路径”(指南),在指南中指出对于局灶型DME可以选择激光治疗或联合抗VEGF治疗,弥漫型DME可以选择抗VEGF治疗或糖皮质激素治疗^[3]。美国AAO在2017发布的DME指南中指出,抗血管内皮生长因子(anti-VEGF)可作为所有类型的DME的一线治疗^[4]。本文就目前和发展中的黄斑水肿药物治疗进行讨论。

1 抗VEGF药物

1.1 雷珠单抗 雷珠单抗(ranibizumab)是人源化重组抗VEGF抗体片段,可以结合并抑制所有已知的具有生物活性的VEGF-A片段,是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的第一种治疗DME的药物,且其治疗的有效性在临床试验Ⅲ期中得到验证^[5-6]。RISE和RIDE的研究及实验结

果显示,接受雷珠单抗治疗的患者与假注射的患者相比,前者视力及黄斑中心凹厚度明显改善^[7]。REVEAL 研究结果显示:单用雷珠单抗治疗的患者与雷珠单抗联合激光治疗的患者及单用激光治疗的患者相比,最佳矫正视力分别提高 5.9、5.7、1.4 个字母,CRT 分别下降 134.6、171.8、57.2 μm ^[8]。通过比较可以明显看到无论是单用雷珠单抗还是雷珠单抗联合激光,其疗效都优于单独激光治疗,但是雷珠单抗联合激光治疗疗效与单用雷珠单抗治疗相比,并无优势。雷珠单抗的浓度与其疗效并无关系,高浓度与低浓度的雷珠单抗疗效相当,但会随着剂量的增加而出现更多的不良反应^[9]。

1.2 贝伐单抗 贝伐单抗 (bevacizumab) 是一种重组的人类单克隆 IgG1 抗体,通过抑制人类血管内皮生长因子的生物学活性而起作用, FDA 没有批准将其用于糖尿病性黄斑水肿的治疗,但是已经发现该适应证的显著、广泛的超说明书 (off-label use) 应用。Rajendram 等^[10] 进行一项随机对照试验,通过比较玻璃体腔注射贝伐单抗治疗组与激光光凝组,得出贝伐单抗组在 2a 时平均增加 8.6 个字母,而激光组平均减少 0.5 个字母。32% 的患者也从基线获得至少 15 个字母,而激光光凝组中则为 4%。通过试验结果对比,可以分析得出:贝伐单抗在改善 DME 患者的视力效果上明显优于激光光凝。

1.3 阿柏西普 阿柏西普 (aflibercept) 是一种融合了人 VEGF-1, VEGF-2 以及人 IgG 的 Fc 段的融合蛋白,与 VEGF 有高亲和性。VIVID 和 VISTA 的研究^[11] 是研究阿柏西普在 DME 中使用的主要标志性研究,包括 2 项平行的 III 期随机对照试验,该研究的手段包括每 4wk 给予一次阿柏西普,5 次初始月剂量后每 8wk 给予一次阿柏西普,或激光光凝。两项研究都发现,与激光对照相比,使用阿柏西普治疗的患者视力的提高有所提高。VISTA 的试验显示每月使用阿柏西普的患者视力增加 10.4 个字母,而激光治疗的患者改善 1.4 个字母;VIVID 的试验显示每月使用阿柏西普的患者视力增加 10.3 个字母,激光治疗的患者增加 1.6 个字母,二者结果基本一致。此外,使用阿柏西普治疗从基线获得大于 15 个字母的患者的百分比更高,其中 VISTA 的研究中每月使用阿柏西普治疗的患者为 42.9%,VIVID 患者为 41.2%,而单独使用激光光凝治疗的患者为 13.6% 和 18.9%^[11]。且对于应用其他抗 VEGF 治疗效果不明显的患者,使用阿柏西普可改善患者的视力和减轻黄斑中心区厚度^[12]。不同抗 VEGF 药物之间的比较及其对 DME 的作用可以通过 DRICR.net (DR 临床研究网络) 得出的全面数据而作出结论。这项研究评估了雷珠单抗、贝伐单抗或阿柏西普每 4wk 治疗黄斑水肿患者的视力结果,如果 6mo 或 6mo 后有指征,则使用额外的焦点激光治疗。对于 20/40 或更高的初始视力,三种药物并没有表现出明显的差异,均可以在治疗 1a 内提供大约提高 8 个字母的改善。而 20/50 或更差的视力,在治疗 1a 后使用阿柏西普,雷珠单抗和贝伐单抗的患者,平均视力提高分别为 18.9、14.2 和 11.8。这个临床试验结果提

示,对于基线视力更差的患者来说,阿柏西普可以作为一线治疗^[13]。但仍需要更多高质量的临床试验结果来证实这一存在争议的结论。虽然在与先前的激光光凝治疗标准相比时,上面列出的研究已经最终证实了抗 VEGF 治疗 DME 的好处,但许多患者对抗 VEGF 治疗不完全或无应答,并且目前单独注射抗 VEGF 的范例未能提供足够的服务^[14]。

1.4 康柏西普 康柏西普 (conbercept) 是我国自主研发的抗 VEGF 药物,于 2013 年获得国家食品药品监督管理局批准上市,是中国首个获得世界卫生组织国际通用名的拥有全自主知识产权的生物 I 类新药。该药作用机制清晰,可以竞争性地与 VEGF 受体结合,抑制 VEGF 的激活,有效地防止病理性新生血管的生成。且大量临床研究结果显示,康柏西普具有亲和力强、多靶点和作用时间长等优点,在治疗 DME 的过程中能够起到和雷珠单抗相似的临床效果,且均对眼压无明显影响^[15-16]。

2 糖皮质激素

根据研究证实许多炎症细胞因子与视网膜病变的严重程度相关。皮质类固醇抑制这些炎症介质的同时具有一些抗血管内皮生长因子活性,且糖皮质激素 (corticosteroid) 早于抗 VEGF 应用与 DME 治疗。DRICR.net 发布的一项多中心随机对照研究结果显示,人工晶状体眼糖尿病黄斑水肿患者玻璃体腔注射曲安奈德联合激光光凝对视力的改善程度与玻璃体腔注射雷珠单抗相当^[17]。而 Song 等^[18] 的研究结果表明,玻璃体腔注射曲安奈德在短期内提高视力、减轻黄斑水肿的疗效比玻璃体腔注射贝伐单抗更显著。

与玻璃体腔注射曲安奈德比较,地塞米松缓释物眼内植入拥有更长效、更稳定的抗炎效果,同时减少了眼内频繁注药的不良反应。Boyer 等^[19] 进行的研究,将 1048 例 DME 患者分别分为 0.70mg 地塞米松注入组、0.35mg 地塞米松注入组及假注射对照组随访 3a,结果显示视力提高 15 个字母以上的比例分别为 22.2%、18.4% 及 12.0%,差异有统计学意义。Gillies 等^[20] 进行的研究,将 DME 患者分为两组,根据需要使用贝伐单抗或地塞米松植入物进行治疗。两组中视力改善 10 字母或更多字母的数量相等,约 40%,地塞米松组中更多的患者由于白内障形成而失明。贝伐单抗组也需要更频繁的注射,平均 8.6 次注射,而地塞米松组在 12mo 的时间内平均 2.7 次。Smithen 等^[21] 研究显示,在向 89 例 DME 患者玻璃体腔注射曲安奈德 4mg 治疗后 100.6d,40.4% 患者眼压 >24mmHg。上述研究可提示,引起白内障和眼内压升高是玻璃体腔注射糖皮质激素引起的主要不良反应。Gillies 等^[17] 研究结果显示对 85.7% 高血压患者使用 1 种降眼压药物即可控制眼压,而剩余的 14.3% 患者使用两种降眼压药物,也可控制眼压在正常范围。因此,局部使用降眼压药物和行白内障摘除手术治疗,可以有效控制因玻璃体腔注射糖皮质激素引发的白内障和眼压升高两种主要不良反应,所以糖皮质激素治疗 DME 是比较安全的一种治疗方法。

3 新兴治疗

3.1 抗 VEGF 设计的锚蛋白重复序列 设计的锚蛋白重复序列 (designed ankyrin repeat proteins, DARPs) 是研究开发出的新型结合蛋白。这些蛋白质具有的小分子量、高稳定性和高亲和性,为它们克服免疫球蛋白的一些限制提供了可能,增加了玻璃内半衰期,减少了频繁注射的需要^[22]。根据的 PALM 研究,把 DME 的患者分为 Abicipar 组和雷珠单抗组分别进行治疗,结果显示,Abicipar 对改善视力和减轻视网膜厚度上具有一定疗效,且注射量少于雷珠单抗每月的注射量^[23]。

3.2 血管黏附蛋白 血管黏附蛋白-1 (vascular adhesion protein-1, VAP-1) 作为一个非经典的炎症反应因子诱导的内皮分子,通过促进白细胞黏附、渗出,介导炎症反应因子的转录增加以及酶反应,产生毒性氧化产物,参与调节炎症反应。研究表明 VAP-1 与糖尿病血管并发症的发生、发展关系密切。ASP8232 (Astellas Pharma. BV, 荷兰) 是目前第二阶段试验中口服施用的 VAP-1 抑制剂,比较 ASP8232 与雷珠单抗、与两种药物联合治疗^[24]。

3.3 整合素拮抗剂 整合素是一种存在于细胞膜上用以介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间相互作用的跨膜蛋白。ALG-1001 (Allegro Ophthalmics, San Juan Capistrano, CA) 是一种整合素拮抗剂 (integrin antagonist), 用于抑制整合素和细胞外基质之间的相互作用。研究表明,它可以减少啮齿动物模型中新生血管和异常血管的血管生成和渗漏^[25]。Ung 研究结果显示,ALG-1001 与贝伐单抗相比,在改善视力和减少视网膜厚度方面并无太大差异,且 ALG-1001 的注射的频率较低^[26]。

4 总结与展望

近年来对 DME 的病因及发病机制的不断探索和研究,使得对 DME 的治疗在不断改善。VEGF 和炎症反应因子在 DME 的整个发病过程中均扮演着重要角色,应用抗 VEGF 药物和糖皮质激素治疗 DME 均可获得良好疗效。2017 年 EURETINA (欧洲视网膜专家协会) 发布的 DME 治疗指南指出,新发的 DME 患者无论是否累及黄斑中心凹,抗 VEGF 治疗均可作为一线疗法。对于近期有新发的心脏病、脑血管疾病、有人工晶状体眼或不愿多次注射的患者,Ozurdex (地塞米松玻璃体内植入物) 可作为一线治疗^[27]。但研究显示,仍然有相当一部分患者对特定药物具有抵抗性、无反应性,因此,在糖尿病黄斑水肿患者的治疗过程中,要根据患者的具体情况选择抗 VEGF 治疗或糖皮质激素,对患者进行个性化治疗。随着对黄斑水肿发病机制研究的不断深入,及新兴药物治疗的发展,人们对改善患者的预后和生活质量以及为临床提供更多、更为有效且疗效更为持久的治疗策略充满了希望。

参考文献

- 1 Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010;362(12):1090-1101
- 2 洪天配,杨进. 中国糖尿病防治的转化医学研究:机遇与挑战. *中华糖尿病杂志* 2017;9(12):729-731
- 3 黎晓新. 学习推广中国糖尿病视网膜病变防治指南,科学规范防治

糖尿病视网膜病变. *中华眼底病杂志* 2015;31(2):117-120

- 4 American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology 2017;1-20
- 5 Ung C, Borkar DS, Young LH. Current and emerging treatment for diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57(4):165-177
- 6 Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2015;2015:794036
- 7 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
- 8 Ishibashi T, Li X, Koh A, et al. The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2015;122(7):1402-1415
- 9 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
- 10 Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130(8):972-979
- 11 Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2016;123(11):2376-2385
- 12 Do DV, Nguyen QD, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Diabetic Macular Edema Patients with and without Pri- or Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment: Outcomes from the Phase 3 Program. *Ophthalmology* 2016;123(4):850-857
- 13 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372(13):1193-1203
- 14 Jampol LM, Bressler NM, Glassman AR. Revolution to a new standard treatment of diabetic macular edema. *JAMA* 2014;311(22):2269-2270
- 15 郭靖,陈松,何广辉,等.内界膜剥除联合或不联合玻璃体腔注射康柏西普治疗顽固性糖尿病黄斑水肿的疗效对比观察. *临床眼科杂志* 2017;25(3):219-222
- 16 洪婷婷,刘广峰,高新晓,等.糖尿病黄斑水肿玻璃体内注射康柏西普的短期疗效和椭圆体带完整性改变的观察. *眼科新进展* 2017;37(11):1053-1056
- 17 Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):336-340
- 18 Song JH, Lee JJ, Lee SJ. Comparison of the short-term effects of intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab injection for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2011;25(3):156-160
- 19 Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-1914
- 20 Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2473-2481

- 21 Smithen LM, Ober MD, Maranan L, *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004; 138 (5) : 740-743
- 22 Urias EA, Urias GA, Monickaraj F, *et al.* Novel therapeutic targets in diabetic macular edema; beyond VEGF. *Vis Res* 2017 [Epub ahead of print]
- 23 Hassan T. Abicipar pegol PALM study phase 2 data in diabetic macular edema (DME). American Academy of Ophthalmology Annual Meeting 2016
- 24 Agarwal A, Afridi R, Hassan M, *et al.* Novel therapies in development

- for diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2015;15(10):75
- 25 Li YJ, Li XH, Wang LF, *et al.* Therapeutic efficacy of a novel non-peptide alphavbeta3 integrin antagonist for pathological retinal angiogenesis in mice. *Exp Eye Res* 2014;129:119-126
- 26 Ung C, Borkar DS, Young LH. Current and emerging treatment for diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57(4):165-177
- 27 Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, *et al.* Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237 (4) : 185-222

2018 眼科期刊学术影响力指数 (CI) 排名及分区

本刊讯 由中国科学文献计量评价研究中心和清华大学图书馆联合研制、《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社出版的2018《中国学术期刊影响因子年报》于2018年10月25日在北京会议中心隆重发布。《年报》发布了反映学术期刊影响力的综合评价指标——学术期刊影响力指数(Academic Journal Clout Index, 简介 CI)。CI是反映一组期刊中各刊影响力大小的综合指标。《年报》分区选择“影响力指数(CI)”这一综合指标为依据,对每个学科期刊按影响力指数(CI)降序排列,依次按期刊数量平均划分为4个区,即Q1、Q2、Q3、Q4。Q1区为本学科CI指数排名前25%的期刊。该指标可以更客观地反映期刊的学术影响力水平在本学科刊群中的相对位置。

2018 眼科期刊学术影响力指数 (CI) 排名及分区

排名	刊名	影响指数(CI)	分区
1	中华眼科杂志	834.134	Q1
2	眼科新进展	690.578	Q1
3	中华眼底病杂志	628.964	Q1
4	国际眼科杂志中文版	569.517	Q1
5	中华实验眼科杂志	523.491	Q2
6	临床眼科杂志	350.761	Q2
7	中国眼耳鼻喉杂志	324.388	Q2
8	中国中医眼科杂志	275.903	Q3
9	中华眼视光学和视觉科学杂志	233.998	Q3
10	中华眼科医学杂志(电子版)	228.396	Q3
11	眼科	196.298	Q3
12	中华眼外伤职业眼病杂志	195.573	Q3
13	中国斜视与小儿眼科杂志	169.619	Q4
14	眼科学报	150.435	Q4
15	国际眼科纵览	110.913	Q4
16	实用防盲技术	41.805	Q4

摘编自2018版《中国学术期刊影响因子年报》