

## 糖尿病视网膜病变增殖期应用抗 VEGF 药物的研究进展

郭媛媛, 孟岩\*

佳木斯大学附属第一医院 黑龙江佳木斯

**【摘要】**糖尿病眼底并发症中, 糖尿病性视网膜病变 (DR) 的发病率最高。目前, 对于增殖期糖尿病视网膜病变 (PDR) 的治疗方式主要有药物治疗、激光光凝疗法、糖皮质激素疗法、抗血管内皮生长因子 (VEGF) 疗法以及手术疗法。全视网膜光凝术被认为是 DR 患者视力恢复的首选方法, 但由于激光的损害, 可能引起一系列的副作用。相较于激光疗法, 药物治疗可以在 DR 疾病的各个阶段提供干预, 且还可以有效维持视网膜的解剖形态, 从而降低激光引起的副作用。VEGF 药物的作用是通过阻止 VEGF 的活性, 从而阻止眼内新生血管的生成, 与此同时, 能够降低血管的透明度和减少血液的渗出, 这也是当前 PDR 发展延迟的研究焦点。本篇文章将对 VEGF 药物在增殖期糖尿病视网膜病变的使用情况进行概述, 通过对近几年的研究以及文献报告进行整理, 为糖尿病性视网膜病变的治疗方法提供新思路。

**【关键词】**糖尿病; 增殖期糖尿病视网膜病变; 抗血管内皮生长因子; 研究进展

**【收稿日期】**2023 年 12 月 17 日

**【出刊日期】**2024 年 1 月 9 日

**【DOI】**10.12208/j.ijcr.20240013

### Research progress of anti VEGF drugs in proliferative phase of diabetes retinopathy

Yuanyuan Guo, Yan Meng\*

Jiamusi University Affiliated First Hospital, Jiamusi, Heilongjiang

**【Abstract】** Among diabetic fundus complications, diabetic retinopathy (DR) has the highest incidence. At present, the main treatment methods for proliferative diabetic retinopathy (PDR) include drug therapy, laser photocoagulation therapy, glucocorticoid therapy, anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy and surgical therapy. Panretinal photocoagulation is considered as the preferred method for vision restoration in DR Patients, but it may cause a series of side effects due to laser damage. Compared to laser therapy, drug therapy can provide intervention at all stages of DR Disease, and can also effectively maintain the anatomical shape of the retina, thus reducing the side effects caused by laser. VEGF drugs work by blocking the activity of VEGF, thereby preventing the formation of new blood vessels in the eye, and at the same time, can reduce the transparency of blood vessels and reduce blood leakage, which is the focus of current research on the delayed development of PDR. In this paper, the use of VEGF in proliferative diabetic retinopathy will be summarized, and through the review of recent studies and literature reports, new ideas for the treatment of diabetic retinopathy will be provided.

**【Keywords】**Diabetes; Proliferative diabetes retinopathy; Anti vascular endothelial growth factor; Research progress

糖尿病眼底并发症中, 糖尿病性视网膜病变 (DR) 的发病率近年来有所增加, 并且该疾病的病变发生率逐渐升高, 并且演变成为一种主导性的失明病症。在增殖期, 糖尿病视网膜病变 (PDR) 的病理变化主要体现在视网膜前的新血管的产生, 这种病症通常会导致黄斑水肿、虹膜新血管、新血管性青光眼、玻璃体积血、以及视网膜的牵引性脱落等严重并发症, 从而影响到

患者的视力。对于糖尿病性视网膜病变的管理, 最为关键的方法就是对血压、血脂以及血糖的严密监测, 以此来减慢其并发症的发展速度。目前, PDR 的医学处理主要涵盖了药物、激光冷冻、糖皮质激素、VEGF 等抗血管生长因子的治疗以及手术。李丽萍<sup>[1]</sup>、徐玉霜、汪懿等人的研究表明, VEGF 的抑制剂能够阻止 VEGF 的生长, 从而阻止眼部新生血管的生长, 同时也能够降低

\*通讯作者: 孟岩

血管的透明度和减轻血管的泄露,这也正是当前 PDR 发展推迟的主要研究焦点。本篇文章的重点是对 VEGF 药物在增殖期糖尿病视网膜病变性的使用情况进行总结。

### 1 VEGF 药物在糖尿病中的作用机制

VEGF 是一种碱性二聚体糖蛋白,包含 7 个主要的成分: VEGF-A (原形 VEGF)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F 以及 PlGF (胎盘生长因子)。VEGF 的形成和释放能力主要依赖于多种细胞,包括视网膜色素上皮细胞、血管内皮细胞、Miiller 细胞、星形胶质细胞以及神经节细胞。叶基森<sup>[2]</sup>的研究发现,VEGF 能够与内皮细胞表面的受体 (VEGFR) 进行特异性的结合,从而对血管内皮细胞的繁衍、转移以及管道形态的形成有所影响,这对于血管的形成具有决定性的影响。在高血糖的情况下,由于各种因素的共同影响,导致了视网膜的缺血和缺氧,进一步促使了新的血管的形成。这种缺氧现象也是 VEGF mRNA 表达的重要指标。陈若瑜、曹丹、张良<sup>[3]</sup>的研究发现,PDR 的患者在玻璃体内的 VEGF 含量明显超过了无糖尿病的健康群众。对于 DR 的患者来说,通过向患者的玻璃体内注射 VEGF,能够明显减少患者的房水和 VEGF 的含量,表明 VEGF 在 DR 的疾病进展中起到了至关重要的作用。有研究指出,DR 患者的新血管形成和 VEGF 含量较高之间有明确的联系。据韦柳红、何云、梁羽花<sup>[4]</sup>的研究显示,PDR 患者的眼部纤维化情况越严重,其玻璃体液中 VEGF 的浓度就越少,并且 VEGF 的浓度的正比例与其眼部纤维化的严重性呈现出负向的关系。因此表明,随着糖尿病视网膜病变的加剧,由于血-视网膜屏障的损伤和新的血管的产生,会导致如玻璃体出血、黄斑水肿、虹膜新的血管和视网膜前膜的产生等一系列的并发症。然而,视网膜的缺血和缺氧状况已经有所好转,该结果与临床中的 VI 期患者眼底新的血管数目的减少情况相吻合。至于眼睛中的 VEGF 水平是否会在 PDR 后期出现下滑的情况,以及 VEGF 和 PDR 纤维化之间的联系,尚没有明确的研究。此外,VEGF 在玻璃体内会持续向前传播,最终进入后房,然后伴随着循环效果至前房,会使得玻璃体内的 VEGF 含量减少,但依然需要通过大规模的实验来进行更深层的证据。

### 2 抗 VEGF 药物在增殖期糖尿病视网膜病变中的作用

虽然 VEGF 的治疗方法已经使得大部分 DR 患者的视力得到了提升,然而,还是有许多患者对 VEGF 的

药效没有反应,特别是 PDR 阶段的患者。提示 PDR 的发展可能受到了其它相关因素的推动。据李静、李进明研究表明<sup>[5]</sup>,对 VEGF 的治疗不仅能够降低新生血管的数量,还会使得增殖膜的纤维化程度更为严重。然而,经过深入的探索后得知,在玻璃体内注入抗血管内皮生长因子制剂有助于提高视网膜内 CTGF 的活性,可能会导致增殖性糖尿病视网膜病变的出现,从而使得纤维化情况更为严峻。这也进一步证实了 CTGF/VEGF 和 CTGF/VEGF 的协同效应对血管纤维化的严重性有着决定性的影响。据苏锐锋<sup>[6]</sup>的实验研究结果表明,PDR 患者的血液 bFGF 和 VEGF 浓度有着显著的提升,且 VEGF 和 bFGF 的比例是正向的。多个相互影响的元素的联合效应更加证实了,仅靠 VEGF 的单独治疗是不能彻底阻止 PDR 疾病的恶化的。

#### 2.1 糖尿病性黄斑水肿

DME,糖尿病性黄斑水肿,是引发糖尿病患者视力减退的重要因素。由于血液循环系统的损伤和血管的透明性提升,使得视网膜底层的血液含量大量流失,进而使得黄斑区域的视网膜变得更厚,从而引发 DME 的视网膜缺乏营养和氧气,并促使血管内皮生长因子的活性提高和炎症细胞的数量上升。据高伟<sup>[7]</sup>研究表明,DME 患者的房水中 VEGF 的含量有明显提升,同时 IL-6 和 VEGF 的含量也有一定的联系。IL-6 能够通过激活 VEGF 的含量来间接触发血液的渗透。王佳琪<sup>[8]</sup>研究观察到,DME 患者的玻璃体内 VEGF 含量比没有 DME 的糖尿病患者和非糖尿病患者更为丰富,表明 VEGF 对 DME 的病变进程起到了关键的影响。当给予 VEGF 抑制剂之后,玻璃体以及房水的 VEGF 含量会出现减少。因此,应当主要依靠减少 VEGF 来抑制 DME。虽然以往的 DME 治疗方法中,激光和激素被认为是“金标准”,但可能导致患者眼睛功能衰退、视觉范围缩小以及玻璃体积血等副作用。吕娜<sup>[9]</sup>研究指出,仅使用激光治疗黄斑水肿不起作用,反而可能导致水肿的恶化。近些年,DME 的治疗方法已经开始大量使用抗血管内皮生长因子。余日成<sup>[10]</sup>在相关的研究中发现,对于 PRP 之后还存在视网膜持久性新生血管的 PDR 患者,实施 IVB 治疗一周之后,73% 的患者视网膜新生血管已经彻底消失。

#### 2.2 玻璃体积血

PDR 患者的视网膜新血管遭受损伤,并且由于视网膜的缺血,进入玻璃体的新血管会发生出血,引发玻璃体积血 (VH),进而可能引发玻璃体的机械化,从而引发视网膜的增生,最终可能引发牵拉性的视网膜

脱离 (TRD)。然而, 结合玻璃体切割术与激光光凝的治疗方法, 对于提高患者的视力是有所裨益的。在 PDR 病情较为严峻的情况下, PPV (玻璃体切除术) 被认为是一种关键的治疗策略。然而, PDR 患者的视网膜新生血管以及玻璃体的机械性变化等问题, 使得在进行 PPV 手术时, 出血的可能性提升, 为手术过程带来了巨大的挑战, 并且严重的威胁到患者的治疗结果。VEGF 抗体的应用有助于抑制眼底新生血管的形成, 降低血液的渗透, 加速 VH 的吸收, 减轻增生膜的剥落困扰, 从而优化手术的效果, 甚至让 PDR 患者无需再次接受多次的玻璃体切除术。龙巧燕<sup>[11]</sup>、陈玉华、金奎东等人的研究对 PDR 患者在接受玻璃体切除术之前的 4 周内单次注入 1.25mg 贝伐珠单抗 (0.05mL) 的治疗效果进行了探讨, 研究结果表明, 6 个月后, 术前 4 周的贝伐珠单抗注射对于提升患者的视力以及降低术后 VH 的出现频次有着明显的作用。在李亚利、陈莉莉<sup>[12]</sup>的前瞻性随机对照试验中, 观察到, 在进行玻璃体切割术 PDR 的患者中, 术前和术中使用贝伐珠单抗的情况相比, 术后 VH 的出现频次明显减少。表明结合术前或术中的贝伐珠单抗注射, 是一种有效的减少术后 VH 出现的策略。

### 2.3 虹膜新生血管

虹膜新生血管 (INV) 的产生是由于视网膜的缺血和缺氧导致的 VEGF 的散播, 这种物质能够影响到眼睛的前部, 从而促使虹膜产生新的血管。经过科学的证实, 播散性视网膜光凝 (PRP) 在处理 PDR 和虹膜新生血管的形成等缺血性视网膜问题上起着关键的作用, 然而, 如果患者同时存在白内障和玻璃体积血的情况, PRP 这类的常规治疗手段则无效。毕双双、姜涛、陈颖<sup>[13]</sup>等人针对 11 例接受玻璃体切割联合硅油填充手术后产生虹膜新生血管的 PDR 病例, 进行硅油内注射贝伐珠单抗 (0.05mL) 实验。实验结果表明, 在 7 天后, 所有病例的虹膜新生血管都已经完全消失。由此可见, 在手术前后, 使用贝伐珠单抗进行治疗是 PDR 病例的一种有效方法。

### 2.4 新生血管性青光眼

过去的新型血管学研究揭示, VEGF 是 NVG 的关键诱发因素。VEGF 的不断影响导致了虹膜和房角的新血管纤维膜的不断扩张, 从而遮盖了小梁网。随后, 纤维血管膜会发生收缩, 引发了原发性闭角型青光眼, 进一步导致眼压的连续性上升。赵琼、董祖焱<sup>[14]</sup>的研究揭示, 抗 VEGF 药物的主要应用是通过玻璃体腔内的注射来对抗眼部的新生血管疾病。尽管这种药物可

以有效地抑制新生血管的形成, 但它并未能彻底阻止疾病的恶化。赵文丽<sup>[15]</sup>在实验研究中表明, 在 14 名 NVG 患者的 15 只眼睛中, 患者在进行小梁切除术和丝裂霉素 C 手术之前的一个月, 注射了 0.5mg 的贝伐珠单抗到玻璃体内。术后, 患者按照规定进行了全光凝术 (PRP) 和结膜下注射 5 氟尿嘧啶或气泡针刺。一周后, 观察到患者虹膜新生血管的数量显著降低, 眼压和最佳矫正视力也有了明显的改善。

### 3 抗 VEGF 药物的安全性

虽然 VEGF 药物在治疗糖尿病新生血管性眼疾方面具备许多益处, 但也存在着并发症的风险。因此, 必须由具备丰富临床经验的医师来实施, 且必须遵循严谨的手术流程。在玻璃体内注入 VEGF 药物同样可能导致眼压的上升, 这种短期的眼压上升可能是受到瞬间眼部容量变化的影响。抗 VEGF 的药品有助于调节结缔组织生长因子与 VEGF 的均衡, 但在实际的医疗操作中, 贝伐珠单抗的注射可以使得纤维化情况更为严重, 这有可能推动 PDR 患者的眼睛产生增生膜。

### 4 小结

糖尿病视网膜病变的增殖期, 由于其严峻的并发症, 对患者的生活品质产生了极大的负面影响。病情持续恶化, 会导致视网膜的视力受到永久的破坏, 仅依赖于手术和药物的治疗是难以获得理想的结果的。然而, VEGF 的抗炎药物在糖尿病视网膜病变的治疗过程中表现出了明显的效果, 这些药物有助于降低渗漏、阻止新的血管形成、增强玻璃体的血液回流、缓解黄斑水肿等, 而且, 与 PRP 的结合, 也有助于一些 PDR 患者的玻璃体切除手术的避免。实现对晚期糖尿病患者视网膜状态和生活品质的优化, 结合 PPV 能够帮助某些 PDR 患者降低手术过程中的出血, 甚至降低他们接受 PPV 治疗的频率。现在, VEGF 的防治方法正在逐渐普遍, 然而, 其长期使用的安全性还有待深入探讨。

### 参考文献

- [1] 李丽萍, 徐玉霜, 汪懿等. 增殖性糖尿病性视网膜病变患者玻璃体切割术前应用抗 VEGF 药物 29 例疗效观察[J]. 药品评价, 2023, 20(08): 976-979.
- [2] 叶基森. 抗 VEGF 药物玻璃体腔注射联合 25G 玻璃体切除术治疗增生期糖尿病性视网膜病变的疗效分析[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(13): 175-178.
- [3] 陈若瑜, 曹丹, 张良. 糖尿病视网膜病变药物治疗研究进展[J]. 眼科新进展, 2022, 42(03): 244-248.

- [4] 韦柳红,何云,梁羽花.中药联合激光及抗 VEGF 药物治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效[J].内蒙古中医药,2021,40(12):120-121.
- [5] 李静,李进明.激光光凝联合抗 VEGF 药物不同时机治疗糖尿病视网膜病变患者的效果对照研究[J].中国医药指南,2021,19(33):85-86.
- [6] 苏锐锋.抗 VEGF 药物在糖尿病性视网膜病变中的应用.河北省,承德医学院附属医院,2021-11-10.
- [7] 高伟.抗 VEGF 药物联合手术及视网膜光凝治疗新生血管性青光眼的前瞻性研究.内蒙古自治区,内蒙古自治区人民医院,2021-07-23.
- [8] 王佳琪.单纯玻璃体切除术与抗 VEGF 药物联合玻璃体切除术治疗增殖性糖尿病视网膜病变的疗效观察[D].内蒙古医科大学,2021.
- [9] 吕娜.激光光凝联合抗 VEGF 药物不同时机治疗糖尿病视网膜病变的疗效比较[J].糖尿病新世界,2020,23(18):176-178.
- [10] 余日成.加味肾气丸联合抗 VEGF 药物治疗脾肾两虚型糖尿病视网膜病变的效果观察[J].中国医学创新,2020,17(23):73-77.
- [11] 龙巧燕,陈玉华,金奎东等.合理使用抗 VEGF 药物辅助治疗糖尿病视网膜病变[J].北方药学,2020,17(06):174-175.
- [12] 李亚利,陈莉莉.糖尿病视网膜病变的治疗新进展[J].中国当代医药,2020,27(13):33-36.
- [13] 毕双双,姜涛,陈颖等.激光光凝联合抗 VEGF 药物不同时机治疗糖尿病视网膜病变的疗效比较[J].国际眼科杂志,2020,20(04):613-618.
- [14] 赵琼,董祖焱.抗 VEGF 药物治疗视网膜静脉阻塞眼底病变的临床研究[J].人人健康,2020,(06):5-6.
- [15] 赵文丽.视网膜光凝联合眼内注射抗 VEGF 药物治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J].人人健康,2020,(04):8.

**版权声明:** ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**