

玻璃体腔注射雷珠单抗对增殖性糖尿病性视网膜病变患者视力及血清 GAS6、SDF-1 与 VEGF 的影响

张新芳*(湖北民族学院附属民大医院眼科,湖北恩施 445000)

中图分类号 R988.1;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3700-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.32

摘要 目的:考察玻璃体腔注射雷珠单抗对增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)患者视力及血清中人生长停滞特异性蛋白6(GAS6)、人基质细胞衍生因子1(SDF-1)与血管内皮细胞生长因子(VEGF)的影响。方法:回顾性分析2012年3月—2014年3月在我院诊断为PDR的56例患者资料,分为单侧眼组29例和双侧眼组27例。所有患者均行单次玻璃体腔注射雷珠单抗注射液,在治疗前及治疗后1、4、8周对患者血清中GAS6、SDF-1与VEGF水平进行检测,在治疗前及治疗后1周对患者视力进行检查。结果:治疗后1、4、8周,单侧眼组与双侧眼组患者的GAS6、SDF-1、VEGF水平与治疗前比较均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后1周,单侧眼组与双侧眼组患者的最佳矫正视力(BCVA)看到的字母数与治疗前比较明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:PDR患者玻璃体腔注射雷珠单抗后能有效提高视力水平。

关键词 糖尿病性视网膜病变;雷珠单抗;玻璃体腔;人生长停滞特异性蛋白6;人基质细胞衍生因子1;血管内皮细胞生长因子;视力

Influence of Intravitreal Injection of Ranibizumab on Visual Acuity and GAS6, SDF-1 and VEGF in Serum of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy Lesions

ZHANG Xin-fang (Dept. of Ophthalmology, the Affiliated Minda Hospital of Hubei College for Nationalities, Hubei Enshi 445000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effect of intravitreal injection of ranibizumab on visual acuity and GAS6, SDF-1 and VEGF levels in serum of patients with proliferative diabetic retinopathy lesions. METHODS: 56 patients diagnosed as proliferative diabetic retinopathy in our hospital during Mar. 2012 to Mar. 2014 were analyzed retrospectively and divided into simple lateral eyes group (29 cases) and bilateral eyes group (27 cases). All patients received single intravitreal injection of ranibizumab. The serum levels of GAS6, SDF-1 and VEGF were detected before treatment and 1, 4 and 8 weeks after treatment. The visual acuity of patients were detected before treatment and 1 week after treatment. RESULTS: 1, 4 and 8 weeks after treatment, the serum levels of GAS6, SDF-1 and VEGF in 2 groups were decreased significantly, with statistical significance ($P < 0.05$); but there was no statistical significance between 2 groups ($P > 0.05$). 1 week after treatment, the number of letter which had been seen by patient's BCVA were increased, compared to before treatment, with statistical significance ($P < 0.05$); but there was no statistical significance between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Intravitreal injection of ranibizumab can improve visual acuity of patients with proliferative diabetic retinopathy.

KEYWORDS Diabetic retinopathy; Ranibizumab; Vitreous cavity; GAS6; SDF-1; VEGF; Visual acuity

近年来,糖尿病已成为危害人类健康的主要疾病之一,由于该病很难完全治愈,多数患者以控制血糖为主^[1]。糖尿病容易导致很多并发症,其中糖尿病性视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)是糖尿病性微血管病变中最重要的表现,是一种

具有特异性改变的眼底病变。临床上根据是否出现视网膜新生血管为标志,将没有视网膜新生血管形成的DR称为非增殖性糖尿病性视网膜病变(NPDR),将有视网膜新生血管形成的DR称为增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR),而PDR是导致患

- [3] 耿立惠. 低分子肝素钙联合盐酸地尔硫草片治疗慢性肺心病急性发作临床观察[J]. 临床急诊杂志, 2010, 11(1): 683.
[4] 赵茂林, 罗素红, 卫训. 硝酸甘油联合地尔硫草治疗慢性肺源性心脏病急性加重期患者60例[J]. 内科, 2012, 7(2): 115.

- [5] 吴熙, 田浪, 罗普荣. 环磷腺苷葡胺治疗慢性肺心病心衰疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2010, 9(3): 42.
[6] 颜秀华. 环磷腺苷葡胺治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭疗效观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(10): 1392.
[7] 郑崇杰, 王刘芬. 环磷腺苷葡胺治疗慢性肺心病心力衰竭56例[J]. 实用心脑血管病杂志, 2005, 13(6): 3.

* 副主任医师, 硕士。研究方向: 白内障、眼底病。电话: 0718-8235477。E-mail: rotzxf@163.com

(收稿日期: 2015-04-06 修回日期: 2015-05-15)
(编辑: 黄 欢)

者视力下降的最主要原因之一。雷珠单抗是一种人源化的重组单克隆抗体片段(Fab),能靶向抑制人血管内皮生长因子A(VEGF-A),从而有效抑制血管增生^[2-3]。本研究对56例PDR患者所有患眼均注射雷珠单抗,回顾性分析该药对患者视力以及血清中人生长停滞特异性蛋白6(GAS6)、人基质细胞衍生活因子1(SDF-1)和VEGF的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2012年3月—2014年3月在我院确诊为PDR的患者共56例,按患病眼数分为单侧眼组和双侧眼组。单侧眼组29例,其中男性21例,女性8例;年龄50~71岁,平均年龄(59.87±10.24)岁;糖尿病患病时间7~15年,平均患病时间(11.25±1.55)年。双侧眼组27例,其中男性20例,女性7例;年龄48~70岁,平均年龄(58.12±13.44)岁;糖尿病患病时间6~17年,平均患病时间(12.11±1.47)年。两组患者在性别、年龄、患病时间、视力水平、血糖水平以及基础疾病方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有患者均为PDR,在近3个月内未进行DR相关治疗,并且本次均为首次玻璃体腔注射治疗。排除标准:高血压眼病、NPDR以及其他疾病引起的视网膜变化。

1.3 治疗方法及观察指标

使用盐酸丙美卡因滴眼液(商品名:爱尔凯因)对患眼进行表面麻醉,用5%聚乙烯吡咯烷酮碘对眼内结膜囊进行冲洗,通过穿刺放出房水0.05 ml,再用1 ml注射器抽取0.05 ml雷珠单抗注射液(商品名:Lucentis,瑞士Novartis Pharma Stein AG,批准文号:进口药品注册证号S20140003,规格:10 mg/ml,每瓶装量0.2 ml),在颞下方角膜缘后方4 mm用30号针头将注射液匀速推入玻璃体内,观察患者有无不适,术后用妥布霉素覆盖患眼1 d,并连用3 d妥布霉素滴眼,每日4次。

在雷珠单抗注射前及注射后1、4、8周对所有患者的血清GAS6、SDF-1及VEGF水平进行检测;在雷珠单抗注射前及注射后1周对所有患者的视力进行检查。血清GAS6、SDF-1及VEGF水平采用双抗体夹心ELISA法进行测定,均在同一实验室进行。视力检查由我院同一名医师操作,取按照糖尿病性视网膜病变早期治疗研究(ETDRS)视力表测量得到的最佳矫正视力(BCVA)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清GAS6、SDF-1与VEGF水平变化

单侧眼组患者在治疗1周后的GAS6含量为(3 504.95±1 065.13)ng/L,SDF-1含量为(88.45±19.46)ng/L,VEGF含量为(71.44±11.55)pg/ml,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。双侧眼组患者在治疗1周后的GAS6含量为(3 521.09±

1 106.31)ng/L,SDF-1含量为(75.22±13.66)ng/L,VEGF含量为(64.15±12.54)pg/ml,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者在治疗4周和8周后,各指标水平虽有一定上升,但仍明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗各阶段,两组患者血清各指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后血清GAS6、SDF-1与VEGF水平的变化见表1。

表1 两组患者治疗前后血清GAS6、SDF-1与VEGF水平变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Serum levels of GAS6, SDF-1 and VEGF in 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	GAS6 ng/L	SDF-1, ng/L	VEGF, pg/ml
单侧眼组	29	治疗前	5 011.00±954.64	1 207.54±110.32	309.58±41.67
		治疗1周后	3 504.95±1 065.13*	88.45±19.46*	71.44±11.55*
		治疗4周后	4 064.53±994.68*	236.89±42.15*	100.09±23.45*
		治疗8周后	4 110.33±978.68*	558.46±91.22*	168.49±37.44*
双侧眼组	27	治疗前	5 009.88±912.54	1 156.23±109.23	321.54±44.65
		治疗1周后	3 521.09±1 106.31*	75.22±13.66*	64.15±12.54*
		治疗4周后	3 979.64±963.64*	258.78±44.66*	104.68±25.67*
		治疗8周后	4 021.38±921.35*	555.68±94.99*	150.69±35.99*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.2 视力变化

单侧眼组患者在治疗前BCVA的平均字母数为(38.12±6.45),治疗1周后BCVA的平均字母数为(44.35±7.55),与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。双侧眼组患者在治疗前BCVA的平均字母数为(37.55±6.22),治疗1周后BCVA的平均字母数为(45.16±7.89),与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

随着糖尿病的发病率越来越高,人们对于糖尿病并发症的关注度也随之提升。糖尿病的主要并发症有糖尿病肾病、糖尿病足、DR、糖尿病相关的葡萄膜炎以及糖尿病性白内障^[4]。其中,DR又可分为PDR和NPDR。PDR主要病理变化是玻璃体积血、大量的纤维血管显著增生甚至导致视网膜脱离^[5]。研究证明,PDR与血清中GAS6、SDF-1及VEGF水平有较大相关性^[6]。其中,GAS6的编码基因位于染色体13q34,其基因长度为43 484 bp,包含15个外显子,其mRNA数量共计2 461 bp,编码由679个氨基酸组成的75 kD的蛋白质^[7]。GAS6可以直接与血小板糖蛋白(GP) II b/II a结合,激活信号传导途径,促使纤维蛋白原与血小板交联,从而导致血栓形成。SDF-1是由体内基质细胞合成释放的一种细胞趋化因子,作用于趋化因子受体CXCR4并使其诱导内皮祖细胞(EPCs)向病灶部位聚集,促进新生血管的形成^[8]。动物实验表明,血清SDF-1水平与视网膜新生血管的数量有明显的相关性,SDF-1水平越高,血管增生数量越多^[9]。VEGF在视网膜病变中起着重要作用,有研究显示,在灵长类动物玻璃体腔内注射外源性的VEGF,可观察到眼底出现大量的新生血管以及微血管瘤等,且随着注射剂量的增大,该病理变化越显著^[10-11]。眼部的VEGF水平受多种因

素影响,如缺氧、血清细胞因子水平的升高以及血管紧张素 II 的升高,可使 VEGF 及其相应受体表达水平上升^[12-13]。VEGF 可以激活蛋白激酶 C,诱导花生四稀酸的释放以及前列腺素的合成及分泌,从而引发微小血管的改变,调节血管功能。雷珠单抗是重组单克隆抗体片段,可以靶向地拮抗 VEGF 的作用,抑制其与受体结合,从而减少新生血管的增生^[14]。本研究结果显示,玻璃体腔注射雷珠单抗可显著降低血清中 GAS6、EPCs 及 VEGF 的水平,其疗效可持续 2 个月以上,在注射 1 周时药物的抑制作用最明显;随着时间推移,其抑制作用逐渐减弱,血清 GAS6、EPCs 及 VEGF 水平缓慢回升。通过比较发现,治疗后两组患者的 GAS、SDF-1 及 VEGF 水平明显降低,与治疗前比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);但治疗后组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,玻璃体腔内注射雷珠单抗可以明显降低 PDR 患者的血清 GAS6、SDF-1、VEGF 水平,从而抑制新生血管的形成,同时对患者的视力也有显著的提高作用。

参考文献

[1] 王友,邓铂林,黄健,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗严重增生型糖尿病性视网膜病变后玻璃体细胞因子的变化[J]. 中华眼底病杂志,2014,30(5):484.

[2] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Googe J, Brucker AJ, et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema following focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation[J]. *Retina*, 2011, 31(6):1 009.

[3] 王帅,吴强. Müller 细胞生理功能及其在糖尿病性视网膜病变中的变化[J]. 中华眼底病杂志,2014,30(2):219.

[4] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(3):283.

[5] 王海彬,王东华,张铁民. 菩人丹超微粉对糖尿病大鼠视网膜 VEGF 蛋白表达的影响[J]. 中国药房, 2011, 22

(23):2 119.

[6] 董蒙,陈松. 雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿研究进展[J]. 中国实用眼科杂志,2014,32(6):686.

[7] Bhavsar AR, Torres K, Glassman AR, et al. Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(7):889.

[8] Bressler SB, Qin H, Melia M, et al. Exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmology*, 2013, 131(8):1 033.

[9] MacDougall NJ, Muir KW. Hypertglycaemia and infarct size in animal models of middle cerebral artery occlusion: systematic review and meta-analysis[J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2011, 31(3):807.

[10] 陈轩,李华萍. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在糖尿病治疗中的作用[J]. 上海交通大学学报:医学版,2012,32(12):1 641.

[11] 何跃,陈洁,吕红彬. 蛋白激酶 C- β 抑制剂 Ruboxistaurin 治疗糖尿病性视网膜病变的研究进展[J]. 中国药房, 2010, 21(37):3 540.

[12] Acosta C, Alezzandrini A, Bafalluy J, et al. Defining Best Practice Standards for the Diagnosis and Management of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema in Latin America[J]. *PAAO*, 2014, 13(3 Suppl):3.

[13] 李素华,游志鹏. 玻璃体内注射雷珠单抗治疗老年黄斑变性合并视网膜中央静脉阻塞的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(23):6 661.

[14] 万珊珊,杨燕宁,邢怡桥,等. 雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的效果及安全性的系统评价[J]. 中国医药导报, 2013, 10(27):62.

(收稿日期:2014-12-24 修回日期:2015-07-13)

(编辑:胡晓霖)

2015年“妇幼健康中国行”活动启动仪式在西宁举行

本刊讯 2015年8月8日,在国家卫生和计划生育委员会(以下简称“国家卫生计生委”)和全国妇联的联合指导下,由中国疾病预防控制中心妇幼保健中心、中国妇女活动中心共同主办的2015年“妇幼健康中国行”活动启动仪式在青海省西宁市举行。国家卫生计生委副主任王国强出席启动仪式并讲话。

王国强指出,“妇幼健康中国行”活动既是推进医改的健

康使者,也是服务百姓的生动实践,更是践行“三严三实”精神的具体行动。广大卫生计生工作者要弘扬大爱无疆的精神,甘于奉献,勤于实践,努力适应群众健康新需求,满足妇女儿童健康新期待。卫生计生部门要继续加强与妇联等部门的沟通与协作,建立健全政府搭台、部门协作、全社会共同参与的妇幼健康服务新平台。