

文章编号: 1672-3384 (2007)-04-0001-04

糖尿病视网膜膜病变的内科药物治疗*

【作者】 杨金奎

首都医科大学附属北京同仁医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R453; R587.2

【文献标识码】 B

糖尿病视网膜膜病变是导致不可逆性盲的首要原因, 由于糖尿病发病率的逐年增加及人类寿命的延长, 糖尿病视网膜膜病变已成为人类健康的严重挑战。目前对于糖尿病视网膜膜病变还没有有效的药物。良好的血糖控制和血压控制可以在很大程度上阻止其进展, 激光治疗仍是现在最可令人接受的一种治疗方法。糖尿病视网膜膜病变研究 (DRS) 是用激光治疗一只眼睛而另一只眼睛未予治疗的临床对照试验。结果, 广泛激光治疗可以在5年内使增生型视网膜膜病变患者的严重视力减退的危险性至少下降50%。如果激光光凝术失败或玻璃体出血, 则仅剩的唯一治疗方法就是玻璃体切割术^[1]。

高血糖可以产生多种生化缺陷, 影响许多细胞信号的表达, 包括刺激对视网膜膜病变相关的生长因子的表达。通过对视网膜膜病变生化分子机制的研究, 将来有可能会开发出一系列新的治疗方法来治疗视网膜膜病变。

1 严格的血糖控制

美国糖尿病控制与并发症临床试验 (DCCT) 研究证实, 对于1型糖尿病患者, 与传统治疗组相比, 严格血糖控制组视网膜膜病变的发生率下降76%, 进展率至少下降50%。两组HbA_{1c}水平的平均差异为2%。英国糖尿病前瞻性研究 (UKPDS) 对2型糖尿病患者超过12年的观察显示, 严格的血糖控制使2型糖尿病视网膜膜病变进展的危险性减少21%。在这项研究中, 严格的和传统的血糖控制之间HbA_{1c}水平的平均差异为0.9%。因此, 最佳

的血糖控制可以降低1型和2型糖尿病患者视网膜膜病变进展的危险性^[2]。

2 严格的血压控制

威斯康星糖尿病视网膜膜病变流行病学研究 (WESDR) 揭示了1型糖尿病进展到增生型视网膜膜病变的危险性与高收缩压之间的联系。而UKPDS比较了2型糖尿病患者严格的和相对不严格的血压控制, 严格血压控制使糖尿病视网膜膜病变失明的患者在9年多里下降了47%。

糖尿病适当血压控制 (ABCD) 试验进一步证实了其有效性, 5年后, 控制中重度高血压对减少视网膜膜病变进展有显著意义, 且与是否选择ACEI或钙通道阻断剂作为主要降压药无关^[3]。

3 特殊药物治疗

高血糖导致内皮机能紊乱、蛋白激酶C (PKC)- β 活化和氧化应激, 从而引起各种生长因子的上调。尤其是血管内皮生长因子 (VEGF), 胰岛素样生长因子 (IGF) 以及血管紧张素 II (AT II) 更显重要。微循环障碍也是糖尿病视网膜膜病变的重要危险因素。一些药物通过以上机制用于视网膜膜病变的治疗。

3.1 PKC- β 抑制剂

VEGF上调则介导过度的新生血管形成。高血糖激活PKC- β , 导致VEGF上调。在一项研究中, VEGF被注入到小鼠的玻璃体内, 静脉或口服给予PKC- β 抑制剂可以使已增加的视网膜微血管通透性减少95%以上, 并证实了VEGF介导的通透性增加

* 基金项目: 北京市重大科技计划项目 (H030930010410)

是由 PKC- β 途径引起的。另一个动物模型是通过阻塞视网膜分支静脉造成视网膜缺血,使猪视网膜新生血管形成,证实了 PKC- β 抑制剂可以明显地抑制视网膜前和视神经头的新生血管形成,同时说明口服该药的耐受性很好,且没有已证实的副作用。

PKC- β 抑制剂糖尿病视网膜病变研究 (PKC-DRS) 和 PKC- β 抑制剂糖尿病黄斑水肿研究 (PKC-DMES) 在 1998 年启动。PKC-DRS 包括 252 个病人,并将其分为 4 组安慰剂对照组,在 3~4 年的观察期间,验证口服 3 种不同剂量的 ruboxistaurin 是否能延迟严重非增生型视网膜病变的进展。一级终点事件是 ETRDS 等级所描述的三级或更高级的视网膜病变进展,或是广泛光凝术治疗。二级终点事件是视力减退和用试验药物治疗而降低了光凝术治疗的需要。在试验人群中, ruboxistaurin 对视网膜病变进展或是广泛视网膜光凝术的应用并没有明显的影响。然而,它对中度视力减退有较好的作用趋势,并认为值得进一步研究^[4]。

PKC-DMES 包括 686 个病人,也将其分为 4 组安慰剂对照组,用来研究在 30~52 个月期间, PKC- β 抑制剂治疗能否延迟病人黄斑水肿的进展。这些患者的黄斑水肿未波及黄斑中心,但伴有轻至中度的非增生型视网膜病变。此项研究的初步结论说明,与 10 多年前 ETRDS 研究中光凝术组对黄斑中心水肿进展率的延缓作用非常接近。一个亚组分析指出,与安慰剂相比,使用大剂量 PKC- β 抑制剂可以延缓糖尿病黄斑水肿的进展^[5]。

也有试验证实视网膜周细胞的选择性丢失是糖尿病视网膜病变的早期组织病理学特点。糖尿病视网膜病变的各种结构功能异常都是周细胞丧失的结果。有作者假设, PKC 抑制剂对糖尿病视网膜病变有害,因为 PKC 抑制剂增加了高血糖对视网膜周细胞的促凋亡作用^[6]。

3.2 晚期糖基化终末产物抑制剂

高血糖导致蛋白质中各种氨基酸的非酶催化的糖基化反应,产生了一类不可逆产物,称为晚期糖

基化终末产物 (AGEs)。AGEs 的形成和积聚极大地加速了糖尿病视网膜病变的进展,而且这些产物与周细胞丧失的致病机制有关,因此 AGEs 抑制剂有可能是一项很有希望的治疗策略。

高蛋白高脂肪以及其他高热量食物是 AGEs 的丰富来源,因此低脂素食饮食可能是降低 AGEs 介导的糖尿病并发症的一个方法。AGE 在糖尿病并发症中的潜在重要性已在动物模型中得以体现,此实验证实实用结构上完全不相关的两种 AGE 抑制剂 (氨基胍和 OPB9195) 可以部分阻断糖尿病视网膜、肾和神经微血管病变在结构和功能上的改变。维生素 B₆, 一种 AGE 抑制剂,在实验性糖尿病中可以成功地抵御视网膜血管损伤而起到保护作用。动物模型和初步的临床实验研究同样也证实了 AGE 抑制剂匹马吉定 (pimgedine) 和交联阻断剂 ALT711 可以降低高级糖基化的病理影响程度。目前可以用于抑制糖尿病患者 AGE 生成或限制其病理影响的药物越来越多^[7]。

3.3 噻唑烷二酮类

有学者用氧诱导的小鼠视网膜病变验证了两种不同的噻唑烷二酮类药物对体内外 VEGF 诱导的血管生成反应的影响。体外视网膜内皮细胞的增生是通过玻璃体内注射 VEGF 来诱导的。两种不同的噻唑烷二酮类明显地抑制了 VEGF 诱导的视网膜内皮细胞的迁移,并且有明确的剂量-反应效应。在小鼠体内模型,玻璃体内注射罗格列酮和曲格列酮可以抑制视网膜新生血管的形成,并且同样有剂量-反应效应^[8]。对人类视网膜病变,临床试验结果并没有提供可行的潜在有益作用。

3.4 调脂药

糖尿病患者通常伴有血脂异常,特别是 2 型糖尿病。伴视力减退的黄斑水肿的一个重要临床特点是含有脂蛋白的硬性渗出物,这正是慢性水肿的体征。早期研究证实降脂药对白蛋白渗出率有明显益处,但是血脂异常对糖尿病视网膜病变进展的影响仍有争议^[9]。

WESDR 研究得出的数据证实胆固醇水平与黄

斑硬性渗出物的量有关,但并没有发现与视网膜病变严重性的关系。WESDR进一步分析了使用胰岛素治疗的患者,证实胆固醇水平对视网膜病变没有预测价值。

欧洲一项对1型糖尿病的横断面研究显示,高水平的甘油三酯与视网膜病变的严重性有关联,而且在另一项纵断面研究中,甘油三酯被看作是新发生的视网膜病变的高危因子,但对黄斑水肿没有专门的研究^[10]。

目前,一些临床试验正在验证他汀类药物的作用。Aspen试验通过2型糖尿病患者研究阿伐他汀对心血管事件的影响。此项试验主要是关注心血管终点事件,但也调查对眼睛终点事件的影响。

3.5 生长抑素类似物

小规模的临床试验表明垂体切除能改善糖尿病视网膜病变,治疗效果与生长激素水平有关。但是垂体切除的严重不良反应阻止了这项治疗的推广。生长激素可能是增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)的一种生长因子,对青春期视网膜病变进展的临床观察证实了生长激素的重要性。而且事实证明,生长激素缺乏的侏儒几乎没有严重的视网膜病变。

近期的一个先导研究,对增生前期或早期增生型视网膜病患者,生长抑素类似物奥曲肽能够阻止其视网膜病变的进展,并延迟用广泛视网膜光凝术治疗的需要。将23个病人随机分成两组,一组使用最大耐受量生长抑素类似物奥曲肽,另一组使用常规治疗。经过15个月的观察阶段,对照组24只眼中有9只眼需用激光治疗高危PDR,与此相比,奥曲肽治疗组22只眼中只有1只需激光治疗,但由于数量太少,此项试验没有达到统计学意义。此外,在试验阶段,用奥曲肽治疗的病人其血糖控制得到了明显改善。因此需要有大规模的临床试验来证实生长抑素类似物对视网膜病变进展的效果^[11]。

3.6 皮质醇类

有报道玻璃体内注射氟羟泼尼松龙(triamcinolone)对黄斑水肿的有益作用。在6个月随访中,除单眼的白内障形成外,未有其他副作用的

报道。这种需有创操作的治疗在视网膜病变的进展期可能是很重要的,但需要大量有意义的对照试验来证实,并应限于那些其他治疗方案不能起效者。VEGF是导致糖尿病视网膜病变不利结果的致病机制之一,注射氟羟泼尼松龙能使VEGF减少到接近无法测出的水平,同时能消除弥漫性黄斑水肿,并使活跃的新生血管衰退,从而认为氟羟泼尼松龙可以通过抑制VEGF发挥其有效作用^[12]。

3.7 改善微循环类药物

羟苯磺酸钙:化学名为2,5-二羟基磺酸钙,商品名为导升明(doxium),国产商品名多贝斯。它能降低血液的高粘滞性,增强红细胞的柔韧性,降低红细胞的高聚性。能抑制血小板聚集因子的合成和释放,抑制二磷酸腺苷引发的血栓形成。能减轻或阻止视网膜微血管的渗漏,减少血管活性物质的合成,从而抑制血管活性物质的作用,预防血管内皮细胞收缩和间隙形成,阻止微血管基底膜增厚。其确切的作用机制还不清楚,临床上多用于糖尿病性视网膜病变,远期效果尚无循证医学证据^[13]。

胰激肽原酶:胰激肽原酶曾称胰激肽释放酶,商品名为怡开,属于丝氨酸蛋白酶类,在生物体内以酶原形式存在。它能使激肽原降解成激肽,激肽作用于血管的平滑肌,使小血管和毛细血管扩张,增加毛细血管血流量;它还能激活纤溶酶,降低血黏度,并促使血管内皮细胞产生前列腺素,抑制血小板聚集,以预防血栓形成;能激活磷酸脂酶A2,促使肾髓质分泌前列腺素E2;能降低外周血管的阻力,促进水钠排泄,具有较温和的降血压作用;同时能减少心肌耗氧,改善左心室舒张功能,防止心肌产生缺血缺氧性损伤。目前,胰激肽原酶已成为国内预防和治疗早期糖尿病视网膜病变的常规用药之一,但远期效果尚缺乏充分的循证医学证据。

也有阿司匹林及噻氯匹定用于预防和治疗早期糖尿病视网膜病变的报道,但疗效均不确切。

【参考文献】

- [1] De La Cruz JP, Gonzalez-Corra JA, Guerrero A, et al. Pharmacological approach to diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20: 91-113
- [2] Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122: 1707-1709
- [3] Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*, 2002, 61: 1086-1097
- [4] The PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*, 2005, 54: 2188-2197
- [5] Aiello LP, Clermont A, Arora V, et al. Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47: 86-92
- [6] Yamagishi S, Takeuchi M. Inhibition of protein kinase C might be

harmful to diabetic retinopathy. *Med Hypotheses*, 2004, 63: 135-137

- [7] Stitt AW, Frizzell N, Thorpe SR. Advanced glycation and advanced lipoxidation: possible role in initiation and progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des*, 2004, 10: 3349-3360
- [8] Murata T, Hata Y, Ishibashi T, et al. Response of experimental retinal neovascularization to thiazolidinediones. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119: 709-717
- [9] Dodson PM. The Effect of Statins on Diabetic Retinopathy. American Diabetes Association 66th Scientific Sessions. Washington, DC. 2006. June 9-13
- [10] Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24: 284-289
- [11] Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care*, 2000, 23: 504-509
- [12] Nicolo M, Nasciuti F, Lai S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide as primary treatment for diffuse diabetic macular edema: a prospective noncomparative interventional case series. *Eur J Ophthalmol*, 2006, 16: 129-133
- [13] 杨金奎, 狄福松, 何戎华, 等. 羧苯磺酸钙治疗 2 型糖尿病肾病和视网膜病变. *中国临床药理学杂志*, 2002; 18 (5): 323-326

(上接第 39 页)

【参考文献】

- [1] Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD (P) H-oxidase activation. *Diabetes*, 2003, 52 (11): 2795-2804
- [2] Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation*, 1997, 96 (6): 1750-1754
- [3] 李贇. 波动性高血糖与糖尿病大血管并发症. *国外医学内分泌分册*, 2004, 24 (6): 400-401
- [4] 王先令, 陆菊明. 血糖波动对糖尿病预后及其慢性并发症发生发展的影响. *国外医学内分泌分册*, 2005, 25 (3): 169-

173

- [5] The DCCT Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*, 1997, 46 (2): 271-286
- [6] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*, 1998, 352 (9131): 837-853
- [7] Derr R, Garrett E, Stacy GA, et al. Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes care*, 2003, 26 (10): 2728-2733
- [8] 肖新华. 1 型糖尿病的治疗新进展. *国外医学内分泌分册*, 2004, 24 (4): 281-282
- [9] Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1079-1087