

糖尿病性黄斑水肿的早期诊断与治疗

季玲¹, 陈婷妍², 梁勇²

作者单位:¹(830054)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学研究生学院;²(830011)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第五附属医院眼科

作者简介:季玲,女,在读硕士研究生,研究方向:白内障、青光眼及眼底病。

通讯作者:梁勇,男,硕士,硕士研究生导师,主任医师,主任,研究方向:白内障、青光眼及眼底病. 185573420@qq.com

收稿日期:2014-06-03 修回日期:2014-09-15

Early diagnosis and treatment of diabetic macular edema

Ling Ji¹, Ting-Yan Chen², Yong Liang²

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;²Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yong Liang. Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 185573420@qq.com

Received:2014-06-03 Accepted:2014-09-15

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the main blinding eye diseases for people over the age of 50, and diabetic macular edema (DME) is the leading cause of vision loss in DR patients. The early diagnosis and early treatment is important. As OCT and FFA, mfERG, especially the retinal thickness, volume, retinal edema index quantitative indicators such as objective evaluation of macular edema, embodies the new progress of retinal imaging technology in recent years. OCT is a non-contact clinical application in recent years, noninvasive, high resolution of ophthalmic imaging examination, can do it on retinal ultrastructure observation and quantitative analysis, and the technology is relatively mature, become a routine inspection diagnosis of macular edema. Laser photocoagulation, intravitreal injection with Ranibizumab and vitrectomy is nowadays the important means for the treatment of intractable macular edema.

• **KEYWORDS:** diabetes; macular edema; diagnosis; photocoagulation; vitrectomy; ranibizumab

Citation: Ji L, Chen TY, Liang Y. Early diagnosis and treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(10):1809-1811

摘要

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是50岁以上人群主要致盲眼病之一,而糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)则是DR患者视力下降的首要原因。因此其早诊断、早治疗尤为重要。随着前置镜、OCT、FFA、mfERG等的出现,尤其是视网膜厚度、视网膜体积、水肿指数等客观评价黄斑水肿的量化指标,体现了近年视网膜成像技术的新进展。OCT是近年临床应用的一种非接触性、非侵入性、高分辨率的眼科影像学检查,可以对视网膜超微结构进行观察并做定量分析,且技术已相对成熟,成为黄斑水肿诊断的常规检查。激光光凝、雷珠单抗玻璃体腔内注射以及玻璃体手术是现今治疗顽固性黄斑水肿的重要手段。

关键词:糖尿病;黄斑水肿;诊断;激光光凝;玻璃体切割术;雷珠单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.10.18

引用:季玲,陈婷妍,梁勇.糖尿病性黄斑水肿的早期诊断与治疗.国际眼科杂志2014;14(10):1809-1811

0 引言

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,引起DR患者视力损害主要原因是黄斑水肿和(或)硬性渗出(曾经或正在出现黄斑水肿)^[1]。因黄斑区结构和功能直接影响中心视力,故糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的早期诊断及治疗对保存黄斑功能尤为重要。

1 流行病学

国际糖尿病研究所材料显示:25%的2型糖尿病患者诊断时可发现早期眼底病变,视网膜病变患病率每年大约增加8%;据统计T2DM发病后20a,60%以上的患者都有DR^[2]。如不干预治疗,在3a内将出现25%~30%的临床显著性黄斑水肿,患者视力可下降一半。

2 发病机制

DME发病机制尚未完全阐明。目前研究表明,DME主要由黄斑区局部视网膜血管内皮细胞屏障(血-视网膜内屏障)和(或)视网膜色素上皮细胞(RPE)屏障(血-视网膜外屏障)功能损害引起。正常情况下该屏障可通过主动和被动转运过程阻止血浆成分自由进入视网膜,对维持视网膜内感受器细胞的自身稳定性起重要作用。一旦因各种诱因使屏障遭到破坏,视网膜外界膜和视网膜基质低通透性使血浆内蛋白和水分进入视网膜实质层,导致视网膜细胞外间隙扩张,在黄斑区则表现为视网膜内核层和外丛状层液体的积聚及视网膜增厚。

3 早期诊断

3.1 裂隙灯透镜 药物散瞳后在裂隙灯显微镜下配合前置镜立体观察眼底有无因水肿引起的视网膜增厚,是诊

表1 糖尿病黄斑水肿新的国际临床分类法

疾病严重程度	散瞳后眼底检查所见
无明显的 DME	后极部无明显的视网膜增厚或硬性渗出
有明显的 DME	后极部有明显的视网膜增厚或硬性渗出
轻度	后极部存在部分视网膜增厚或硬性渗出,但远离黄斑中心
中度	视网膜增厚或硬性渗出接近黄斑但未涉及黄斑中心
重度	视网膜增厚或硬性渗出涉及黄斑中心

断 DME 的经典方法。近年较为广泛使用的是手持+60D、+78D、+90D 双凸透镜,将该透镜夹在拇指与食指中间,置于患者眼前,裂隙灯光束通过瞳孔照射、聚焦视网膜上,可观察到视野较大的立体眼底倒像。该方法简便实用,较眼底荧光素血管造影省时,便于学习掌握和普及。但需依赖检查者的技术和经验,患者的配合程度、瞳孔散大程度、晶状体及玻璃体的混浊程度及视网膜水肿的形态和程度。

3.2 眼底荧光素血管造影 眼底荧光素血管造影(FFA)对 DME 诊断具有十分重要的临床价值。由于血-视网膜屏障的破坏,静脉期黄斑区毛细血管渗漏,造影晚期(10~30min)组织着染的高荧光。FFA 另一作用是对视网膜局部缺血诊断,通过 FFA 可观察到黄斑周围微血管缺血和形成的无灌注区,这是其他检查方法很难观察到的,对指导激光治疗具有重要的意义^[3]。FFA 的局限性在于虽能定性观察黄斑区的异常血管渗漏却不能及时发现微量的视网膜下液,也不能定量测定黄斑区视网膜厚度的改变;而且行 FFA 检查有一定的危险性,尤其是全身情况较差的患者检查前需行心电图和肝肾功能检查,评估患者能否耐受。检查时患者痛苦大、费时,一般不用于 DME 的筛查。

3.3 光学相干断层扫描 光学相干断层扫描(OCT)是一种利用波长为 840~870nm 的红外光透过屈光间质对活体眼组织进行的断层扫描。OCT 准确的轴向分辨率,可在视力下降及出现荧光素渗漏前发现早期黄斑水肿导致的细微的黄斑视网膜增厚。临床表明,OCT 测量视网膜厚度的可重复性良好。目前临床上前置镜、FFA 等手段对 DME 的检查都是比较主观和粗糙的,不同检查者对同一患者的 DME 范围、程度的判断也有差异,难以实现对黄斑水肿的全面评价,OCT 的出现可为 DME 的诊断提供客观的量化指标如视网膜厚度、视网膜体积、水肿指数等,已成为诊断 DME 及追踪观察激光光凝疗效的常规检查方法^[4]。

3.4 多焦视网膜电图 多焦视网膜电图(mfERG)是新一代局部视网膜电生理检查技术,能客观、定量和敏感的记录黄斑区视网膜细微部位的功能^[5]。有研究表明,黄斑中心凹处神经上皮层的厚度在 200 μ m 以内的 OCT 图像显示部分患眼有较轻度水肿的改变,大部分患眼表现为正常,但 mfERG 三维图形中黄斑区的反应密度表现为轻度下降,证明在 DR 形态学上无明显改变时,视网膜功能已有改变。多项研究证实多焦视网膜电图联合光学相干断层扫描检查可以将功能检查和组织形态学检查结合起来,更加全面地反映黄斑区视网膜的病变情况,在早期 DME 的治疗及纵向随访方面有着广阔的应用空间。

4 临床表现及分类

DME 临床表现主要为视力减退,可伴有相对或绝对性中心暗点。体征包括黄斑区视网膜增厚,可表现为局部

的或弥漫性的;有或无硬性渗出;以及囊样水肿。目前 DME 的分类主要参考 2002 年新国际临床分级标准(表 1)。该分类方法简单,便于临床应用及筛查,但对黄斑水肿分级的界限不甚严格,临床上仍需进一步探索更为便于使用和界定的方法。

5 治疗

目前对于 DME 的治疗,最佳手段应该是治疗早期的临床有意义的黄斑水肿。有效控制血糖、血压、血脂以及保持全身的良好健康状态依然是最该重视的。在 DME 的眼科治疗中,激光光凝仍然是最基本的治疗手段。但对于难治性黄斑水肿,应给予糖皮质激素、抗-VEGF 玻璃体内给药治疗或考虑联合治疗。

5.1 DME 的口服药物治疗 1970 年羟苯磺酸钙开始用于临床糖尿病视网膜病变的防治,1998 年羟苯磺酸钙成为治疗早期 DR 的首选药物^[6]。羟苯磺酸钙在体内代谢生成 2,5 二羟基苯磺酸钙后具有抗氧化作用,它是一种微循环改善剂。它的作用机制主要在于降低血液黏滞性,抑制血小板聚集,降低毛细血管通透性,改善组织缺血缺氧等,从而改善视网膜的微循环状态,抑制血栓形成,缓解视网膜病变的进一步发展^[7,8]。临床表明,若在确诊糖尿病后尚未发生临床可见的视网膜病变时即开始预防性使用羟苯磺酸钙,可有效地预防和延缓早期 DR 病程的进展^[9]。目前羟苯磺酸钙在糖尿病人群已得到广泛的应用。

5.2 DME 的激光光凝治疗 激光光凝是黄斑水肿的主要治疗方法。有关激光治疗黄斑水肿的疗效在较多视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿的研究中就已得出肯定结论^[10]。激光治疗黄斑水肿的机制为:激光光凝是通过激光的热效应,准确的封闭视网膜毛细血管的渗漏点,恢复完整的外层血-视网膜屏障,减少黄斑水肿液的来源^[11]。此外激光还可破坏缺氧区域的部分光感受器,增加未受损部位供氧量。改善视网膜的氧供平衡,防止新生血管的形成,延缓黄斑水肿的发展^[12]。虽然激光治疗黄斑水肿得到了临床的一致认可,但其治疗方式毕竟是破坏了视网膜结构,难免引起一些不良的后果:如视力下降、视野的缺损及玻璃体积血等^[13]。因此,激光治疗的安全性还应在临床实践中继续提高。

5.3 DME 的糖皮质激素治疗 曲安奈德(triamcinolone acetate, TA)是一种长效皮质类固醇激素,有消炎、抑制细胞增生和抗新生血管生成等作用。在 VEGF 抑制剂用于临床之前,是玻璃体腔内注射治疗黄斑水肿尤其是合并眼内新生血管生成最多的药物。临床证实,玻璃体腔内注射 TA 是最有效的给药方式,其能明显减轻水肿程度、降低视网膜黄斑水肿厚度并提高视力^[14];TA 治疗 DME 的理论依据主要是稳定血-视网膜屏障。与传统的激光治疗相比,TA 玻璃体腔内注射短期效果要优于激光。但后期研究表明随着 TA 在眼内的代谢,疗效随之降低甚至完

全消失,为维持治疗浓度需反复注射,故有引起眼内压升高、青光眼、感染性和非感染性眼内炎和白内障进展等眼部并发症的风险,使得TA在临床的应用受到了一定程度的限制^[15]。

5.4 DME的抗-VEGF治疗 随着医学的进步,研究发现血管内皮生成因子(vascular Endothelial growthfactor, VEGF)在黄斑水肿的发生机制中占重要地位。为此近年来玻璃体腔内注射VEGF抑制剂治疗新生血管性眼病已受到越来越多的重视。雷珠单抗(Lucentis)是一种由人源化鼠抗VEGF抗体衍生的单克隆抗体片段,分子量较小,能较好地穿透视网膜,玻璃体内的生物利用度可达50%~60%,2012年雷珠单抗被美国FDA批准用于眼底病治疗的唯一抗VEGF药物。其临床疗效已在治疗AMD的大量研究中得到了证实^[16]。它的主作用机制为结合VEGF,阻止血管渗漏和新生血管的形成,进而抑制黄斑水肿的形成^[17]。从临床试验上看,目前为止球内注射雷珠单抗后尚未出现严重眼部并发症,应用于临床的前景较广。由于其价格昂贵限制了在临床的广泛应用。

5.5 DME的手术治疗 手术是难治性黄斑水肿的主要治疗方法。尤其是持续黄斑水肿光凝治疗后不消退,黄斑前玻璃体后皮质紧张收缩,对视网膜有牵拉;黄斑区出现大量硬性渗出者^[18]。1992年,Lewis等^[19]首次提出玻璃体切除术治疗黄斑水肿。临床研究表明:行玻璃体切除术后OCT显示患者视网膜厚度降低,水肿液吸收,FFA显示晚期荧光素渗漏较前减轻,患者视力明显改善,疗效优于改良格栅样激光光凝^[20,21]。目前主要的手术方式有玻璃体切割术、视网膜内界膜剥离术、囊肿切除术及联合手术等。其中玻璃体切割术联合视网膜内界膜剥离术术后3mo内视力均显著提高,黄斑水肿消退。预后明显优于单独行玻璃体切割术治疗黄斑水肿的预后^[22]。但技术难度大,风险高,远期疗效欠佳,且有一定的局限性,故选择手术方式时应慎重。

6 展望

随着科学技术的发展,诊断DME的方法也日新月异;目前有临床意义的治疗方法从不同角度对DME的治疗都具有一定的作用,临床研究在不断探索新的治疗方案的同时,也向着联合治疗的方向发展,对于不同病变应采取不同的治疗方案,掌握治疗时机,对保护黄斑功能尤为重要。

参考文献

- 江双红,邢怡桥,喻长泰,等.糖尿病视网膜病变黄斑区视网膜厚度变化的研究.中国实用眼科杂志 2003;21(2):93-96
- 邵红,马彦,韩艳,等.sCD163与2型糖尿病背景性视网膜病变的关系.中国老年学杂志 2013;33(8):1800-1801
- 王佩君,颜管根,周优优.糖尿病性黄斑水肿OCT和FFA形态学分类的对比分析.心脑血管病防治 2012;12(1):26-28
- 李岩,王兰惠,韩梅,等.频域OCT检查对黄斑水肿特点的分析.中国实用眼科杂志 2010;28(3):253-255
- 康皓,徐延山,张红,等.不同程度糖尿病性黄斑水肿的多焦视网膜电图特征.中华眼科杂志 2011;47(8):709-714

- Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM, et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(12):1591-1600
- 黄慧君,晏世刚,陈建明.羟苯磺酸钙联合视网膜激光治疗对糖尿病黄斑水肿的影响.国际眼科杂志 2011;11(4):681-682
- 朱春娟.激光联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变116例疗效分析.医学临床研究 2012;29(3):458-459
- 孙红伶.羟苯磺酸钙胶囊治疗糖尿病视网膜病变33例临床观察.山西中医学院学报 2010;11(5):33-34
- Ozkaya A, Celik U, Alkin Z, et al. Comparison between Intravitreal Triamcinolone with Grid Laser Photocoagulation versus Bevacizumab with Grid Laser Photocoagulation Combinations for Branch Retinal Vein Occlusion. *ISRN Ophthalmol* 2013;2013:141279
- Perente I, Alkin Z, Ozkaya A, et al. Focal laser photocoagulation in non-center involved diabetic macular edema. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2014;3(1):9-16
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-625
- Hua W, Cao S, Cui J, et al. Analysis of reasons for noncompliance with laser treatment in patients of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2013;48(2):88-92
- 卢毅,伍春荣.糖尿病性黄斑水肿的治疗进展.临床眼科杂志 2012;20(2):185-188
- Banerjee PJ, Woodcock MG, Bunce C, et al. A pilot study of intraocular use of intensive anti-inflammatory; triamcinolone acetonide to prevent proliferative vitreoretinopathy in eyes undergoing vitreoretinal surgery for open globe trauma; the Adjuncts in Ocular Trauma (AOT) Trial; study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013;14:42
- Chavan R, Panneerselvam S, Adhana P, et al. Bilateral visual outcomes and service utilization of patients treated for 3 years with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2014;8:717-723
- Mete A, Saygili O, Gungor K, et al. Does ranibizumab (Lucentis(R)) change retrolbulbar blood flow in patients with neovascular age-related macular degeneration? *Ophthalmic Res* 2012;47(3):141-145
- Lima-Gomez V, Mijangos-Medina LF, Hernandez-Orgaz JJ, et al. Efficacy of vitreoretinal surgery to improve best corrected visual acuity in diabetics with retinopathy. *Cir Cir* 2012;80(6):490-495
- Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, et al. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99(5):753-759
- Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002;134(2):214-219
- Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, et al. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139:795-801
- Gentile RC, Milman T, Elliott D, et al. Taut internal limiting membrane causing diffuse diabetic macular edema after vitrectomy: clinicopathological correlation. *Ophthalmologica* 2011;226(2):64-70