

糖尿病性黄斑水肿抗 VEGF 治疗对视网膜毛细血管影响的研究进展

李瑾¹, 赵伟², 闫配³

作者单位:¹(050000)中国河北省石家庄市第二医院眼科;
²(062552)中国河北省沧州市,华北石油管理局总医院眼科;
³(050011)中国河北省石家庄市,河北省老年病医院眼科

作者简介:李瑾,毕业于河北医科大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼底外科。

通讯作者:李瑾.15532107261@163.com

收稿日期:2018-08-09 修回日期:2018-11-22

Research progress on anti-VEGF therapy for retinal capillary in diabetic macular edema

Jin Li¹, Wei Zhao², Pei Yan³

¹Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China;

²Department of Ophthalmology, North China Petroleum Administration Bureau General Hospital, Cangzhou 062552, Hebei Province, China; ³Department of Ophthalmology, Hebei Provincial Geriatric Hospital, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Correspondence to: Jin Li. Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. 15532107261@163.com

Received:2018-08-09 Accepted:2018-11-22

Abstract

• Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents are revolutionary in the treatment of retinal diseases, such as exudative age-related macular degeneration, diabetic retinopathy (DR), and retinal vein occlusion. Intravitreal injection of anti-VEGF agents can reduce macular edema significantly, but whether anti-VEGF therapy impairs retinal microcirculation and facilitates retinal vascular occlusion. This article reviews on the effect of anti-VEGF therapy on retinal capillary in diabetic macular edema, from three aspects of foveal avascular zones, areas of nonperfusion and retinal capillary density, using optical coherence tomography angiography (OCTA) and ultra-wide field fluorescein angiography (UWFA).

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography angiography; diabetic macular edema; anti-vascular endothelial growth factor therapy

Citation: Li J, Zhao W, Yan P. Research progress on anti-VEGF therapy for retinal capillary in diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(1):66-68

摘要

抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物对于治疗视网膜疾病,比如渗出性年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、视网膜静脉阻塞具有革命性意义。玻璃体腔内注射抗VEGF药物后能明显减轻黄斑水肿,但同时是否也会破坏视网膜微循环、加快视网膜毛细血管闭塞?本文通过相干光断层扫描血流成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)和超广角眼底血管造影(ultra-widefield fluorescein angiography, UWFA)技术观察糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者抗VEGF治疗对视网膜毛细血管的影响,从黄斑无血管区面积、无灌注区大小及血流密度三方面进行综述。

关键词:相干光断层扫描血流成像;糖尿病性黄斑水肿;抗血管内皮生长因子治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.1.14

引用:李瑾,赵伟,闫配.糖尿病性黄斑水肿抗VEGF治疗对视网膜毛细血管影响的研究进展.国际眼科杂志 2019;19(1):66-68

0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是常见的致盲眼病之一。玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物成为近年来治疗DME的公认治疗手段,它能够明显抑制新生血管和减轻水肿,能够很好地提高患者视力。但VEGF是血管内皮细胞的存活因子,那抗VEGF药物是否会导致视网膜缺血的进展?它除了能抑制视网膜新生血管和减轻血管渗漏外,对视网膜毛细血管还会产生什么影响呢?玻璃体腔内注射抗VEGF药物后会延缓视网膜毛细血管的闭塞还是加速它的发展?

以往对DME患者视网膜血管的研究主要依靠眼底血管造影,但它会受荧光渗漏、出血等影响,无法准确测量视网膜无灌注区面积等指标,更无法观察视网膜深层毛细血管的精细结构,而恰恰这层是大多数微血管瘤和视网膜毛细血管高渗漏所在地^[1]。Ishibazawa等^[2]和Agemy等^[3]认为糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)或DME患者深层视网膜毛细血管丛(deep retinal capillary plexus, DCP)较浅层视网膜毛细血管丛(superficial retinal capillary plexus, SCP)有更严重的微血管异常。光学相干断层扫描血流成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种快速的、非侵入性的新型血流成像技术,具有分辨率高、扫描速度快、可量化血流等优点,不仅能够精确地定性分析眼部血管形态,更能够无创性定量测量眼部

血管及血流灌注,同时还能对病变深度进行评估。超广角眼底血管造影 (ultra-widefield fluorescein angiography, UWFA) 的发展已将视网膜的可视化范围从传统造影标准 7 视野方案的 75° 扩大到 200°, 从而能够更全面地评估周围无灌注、新生血管形成和全视网膜光凝。OCTA 和 UWFA 的出现使临床工作者对视网膜毛细血管深度和广度的研究有了更进一步认识。

本文就目前应用 OCTA 及 UWFA 技术观察玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物后对 DME 患者视网膜毛细血管的影响, 分别从黄斑无血管区 (foveal avascular zone, FAZ) 面积、无灌注区大小及黄斑区视网膜血流密度三方面进行阐述及总结。

1 黄斑无血管区面积

黄斑中心凹是视觉最敏锐的区域, 其周围被视网膜毛细血管圆环状包绕, 中央没有毛细血管的区域即 FAZ (图 1)。FAZ 对维持精细视力至关重要。Balaratnasingam 等^[4]认为 DME 中心视力丧失可能不仅是由于黄斑水肿本身, 也可能是由于 FAZ 的改变。

Freiberg 等^[5]和 Takase 等^[6]发现 DR 患者 FAZ 面积在 SCP 及 DCP 均明显大于健康人, 尤其在 DCP 更显著。Di 等^[7]发现有临床意义的黄斑水肿 (clinical significant macular edema, CSME) 组 FAZ 面积也明显大于无 CSME 组, DME 患者 FAZ 面积 DCP 较 SCP 更大, 提示黄斑水肿可能优先作用于 DCP。即使没有 DR 的糖尿病患者, 眼内 VEGF 水平升高, FAZ 面积也较健康人明显变大^[6,8]。这提示 FAZ 面积的扩大也许和眼内 VEGF 水平有关, 同时这也提示 FAZ 的变化可能早于 DR 的发生, FAZ 可能会成为 DR 发生和病程发展有效预测指标之一。

Gill 等^[9]对抗 VEGF 治疗 DME 患者 14 例 20 眼进行 2 个阶段的连续临床随访, 至少隔 1mo, 平均间隔时间为 3.2mo, 包括增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 6 眼和非增殖性糖尿病视网膜病变 (non proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 14 眼, 其中 9 眼未处理, 6 眼接受一次玻璃体腔注射 aflibercept, 2 眼 2 次玻璃体腔注射 bevacizumab, 3 眼 2 次玻璃体腔注射 ranibizumab, 所有眼均没有激光光凝及其他治疗。随访期间应用 OCT 采用伪自动化工具和手动追踪工具两种方法测量, 发现 FAZ 面积在 SCP、DCP、总和丛均显著减小, 在总和丛 FAZ 大小在随访期间变化最显著, 而 FAZ 面积减小的绝对值最大的是 DCP, 治疗组在各层 FAZ 面积均较未治疗组大。但本研究治疗组样本量较小不足以得出此结论。FAZ 周围血管的定性分析显示, 随着时间的推移, FAZ 周围血管大部分会出现变化, 如毛细血管重塑、血管移位、血管消失等, 这些血管的变化在 DCP 中最为明显, 约有 65% 在 DCP 中可见, 而在 SCP 和总和丛中分别为 30%、20%。其认为 FAZ 面积的减小可能通过两种方式: 一部分是由于血管移位的减少与内液的消失一致, 另一部分是由于血流信号的重现与视网膜内液消失一致。Ghasemi Falavarjani 等^[10]观察 13 眼 DME 和 5 眼视网膜中央静脉阻塞引起的黄斑水肿, 在眼内单次注射抗 VEGF 32.5±9.4(21~50)d 后, 应用 OCTA 观察发现 SCP、DCP 中 FAZ 面积治疗前分别为 0.46±0.38、1.06±0.51mm², 治疗后分别为 0.48±0.48、1.09±0.51mm², 因此得出结论, 抗

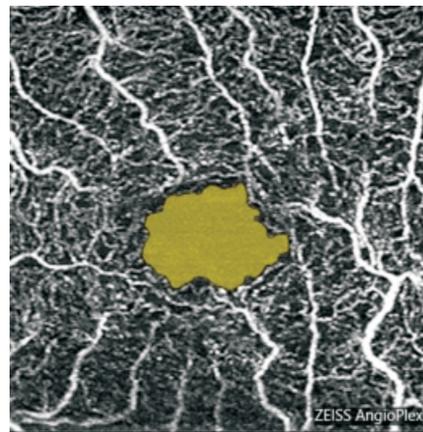


图 1 黄斑中心凹 OCTA 图, 黄色部分为 FAZ。

VEGF 治疗前后 FAZ 面积无论在 SCP 还是 DCP 均无明显变化。虽然样本量少, 但这也提示我们 DME 患者抗 VEGF 治疗后并没有加重拱环周围视网膜毛细血管闭塞, 没有导致拱环的进一步破坏。

2 视网膜无灌注区

视网膜无灌注区是由于炎症、缺血等原因引起的视网膜毛细血管闭塞的区域。Ishibazawa 等^[2]通过 OCTA 对 DR 患者视网膜无灌注区面积进行测量, 发现 SCP 的无灌注区面积较 DCP 更大。王健等^[11]应用 OCTA 观察对比无明显 DR 的 2 型糖尿病患者和 DR 患者的黄斑区微血管改变, 他同样发现, 同一无灌注区在 SCP 中的面积要明显大于 DCP, 并且糖尿病患者 FAZ 旁毛细血管无灌注区的比例明显大于正常对照组, 但两者黄斑区平均血管密度无明显差异。他认为对黄斑缺血程度的判断, 毛细血管无灌注区的存在与血流密度大小的变化并无一致性。这说明黄斑区无灌注区面积是评价 DR 黄斑缺血且独立于血流密度的另一重要指标。

Campochiaro 等^[12]应用眼底血管造影分析 666 例 DME 患者, 他们发现虽然在研究期间, 抗 VEGF 药物 ranibizumab 注射组和假注射组视网膜无灌注区都增大, 但假注射组无灌注区发展速度更快。因此他认为每月眼内注射 ranibizumab 能够延缓但不能完全阻止 DME 患者视网膜毛细血管的闭塞。Levin 等^[13]同样应用 UWFA 技术观察 DR 患者抗 VEGF 治疗后视网膜周边缺血区域再灌注情况。他回顾性分析 DR 患者 15 例 16 眼, 接受抗 VEGF 玻璃体内注射, 发现 16 眼中有 12 眼 (75%) 或 15 例患者中有 11 例患者 (73.3%) 在抗 VEGF 注射后出现再灌注。UWFA 显示视网膜再灌注不仅在标准 7 视野, 而且在标准 7 视野以外的周边视网膜均存在。16 眼中仅 4 眼或 15 例患者中 4 例未显示再灌注, 其中 1 例有视网膜光凝术广泛瘢痕形成。因此他认为在 DR 患者中, 抗 VEGF 治疗可与非灌注区的再灌注有关。他推测 UWFA 的缺血区域可以存在可行的、可恢复的组织, 具有再灌注的潜能, 可以逆转视网膜缺血。虽然他研究并不是为了证明抗 VEGF 注射和再灌注之间的因果关系, 但他相信抗 VEGF 治疗可能通过稳定更健康的血管来促进再灌注。血管再灌注可能是临床试验显示抗 VEGF 治疗后 DR 逆转的原因之一。Chandra 等^[14]报道 1 例 61 岁 PDR DME 患者每月 1 次玻璃体腔注射抗 VEGF 药物 ranibizumab, 连续 3mo 治疗后 UWFA 显示视网膜缺血区域灌注明显改善。以上

这些文献表明,抗 VEGF 治疗能够延缓或减轻视网膜无灌注区的发展。

3 血流密度

血管密度值是通过 OCTA 软件系统选定区域内被视网膜血管所占面积的百分比。2016 年 Kim 等^[15]应用 OCTA 量化 DR 患者视网膜微循环系统的变化,研究显示重度 NPDR 和 PDR 患眼较轻度 NPDR 和正常对照组的视网膜血流均有显著降低,并且伴有 DME 的 NPDR 患眼视网膜血流密度明显降低。这提示我们,黄斑血流密度可能也是 DR 进展的有效指标之一。

Ghasemi Falavarjani 等^[10]观察 13 眼 DME 和 5 眼视网膜中央静脉阻塞引起的黄斑水肿,在眼内单次注射抗 VEGF 后 32.5 ± 9.4 (21 ~ 50) d 后,应用 OCTA 观察发现 SCP、DCP 及内层视网膜层的中心凹血管密度(%)治疗前分别为 $(27.3 \pm 5.3)\%$ 、 $(25.8 \pm 7.8)\%$ 、 $(27.3 \pm 5.6)\%$,治疗后分别为 $(26.1 \pm 5.01)\%$ 、 $(23.1 \pm 8.3)\%$ 、 $(25.2 \pm 5.5)\%$,旁中心凹血管密度治疗前分别为 $(45.6 \pm 5.6)\%$ 、 $(50.4 \pm 5.9)\%$ 、 $(48.7 \pm 6.1)\%$,治疗后分别为 $(45.6 \pm 6.08)\%$ 、 $(50.5 \pm 5.3)\%$ 、 $(47.04 \pm 7.2)\%$,因此他认为中心凹和旁中心凹视网膜毛细血管密度较注射前均无明显变化。这些结论也与 DME 患者抗 VEGF 治疗后未引起 FAZ 面积及无灌注区面积明显变化一致^[9]。

Lee 等^[16]发现微血管异常(如微动脉瘤、FAZ 增大、血流密度降低)与 DME 相比,在 DCP 中明显高于 SCP。这些异常在 DME 眼明显比非 DME 眼更明显,提示 DCP 的完整性参与 DME 的发病机制。此外,只有 DCP 的完整性似乎与抗 VEGF 治疗的反应相关。事实上,他观察在连续 3 次抗 VEGF 治疗的 DME 患者,应用 OCTA 和 SD-OCT,对比 32 例抗 VEGF 治疗反应好的眼,51 例反应差的眼在 DCP 有更大的破坏和更多的微血管瘤数量以及更大的 FAZ 面积,但 SCP 中的这些异常没有显著差异。并且他发现 OCTA 中 DCP 无血流区域正好与 SD-OCT 中视网膜外丛状层突触部分破坏的位置相对应,因此,他认为 OCTA 中 DCP 的缺失和对应的 SD-OCT 视网膜外丛状层的破坏可能成为抗 VEGF 治疗反应的有用预测因素。

综上所述,对于抗 VEGF 治疗 DME,我们的态度是肯定和积极的。治疗后应用 OCTA 观察,无论是从拱环形态改变,还是从 SCP 及 DCP 层面量化 FAZ 面积、无灌注区大小及黄斑区视网膜血流密度这三个指标,绝大部分学者观察认为 DME 在抗 VEGF 治疗后并没有加重视网膜毛细血管的闭塞。OCTA 中一些指标的观察,对于评价和预测 DR 的发生及进展,以及抗 VEGF 治疗次数、预后等都有密切的相关性。但目前这方面文献有限,而且大多数研究样本偏少,观察时间较短,治疗次数较少,缺乏对照研究,今后仍需要大量的临床研究以明确抗 VEGF 治疗对视网膜微循环的影响。

参考文献

1 Horii T, Murakami T, Nishijima K, et al. Optical coherence tomographic

characteristics of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010;150(6):840-848

2 Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):35-44

3 Agemy Sa, Scripsema Nk, Shah Cm, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina* 2015; 35 (11): 2353-2363

4 Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, et al. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2016;123(11):2352-2367

5 Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(6):1051-1058

6 Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2377-2383

7 Di G, Weihong Y, Xiao Z, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254 (5):873-879

8 Cheung CM, Vania M, Ang M, et al. Comparison of aqueous humor cytokine levels in diabetic patients with and without retinopathy. *Mol Vis* 2012;18:830-837

9 Gill A, Cole ED, Novais EA, et al. Visualization of changes in the foveal avascular zone in both observed and treated diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography. *Int J Retina Vitreous* 2017; 3:19

10 Ghasemi Falavarjani K, Iafe NA, Hubschman JP, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):30-34

11 王健,陈松,何广辉,等.无明显糖尿病视网膜病变的 2 型糖尿病患者黄斑区微血管改变的光相断层扫描血管成像观察. *中华眼底病杂志* 2017;33(1):15-18

12 Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of Vascular Endothelial Growth Factor Slows Progression of Retinal Nonperfusion in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;121(9):1783-1789

13 Levin AM, Rusu I, Orlin A, et al. Retinal reperfusion in diabetic retinopathy following treatment with anti-VEGF intravitreal injections. *Clin Ophthalmol* 2017;11:193-200

14 Chandra S, Sheth J, Anantharaman G, et al. Ranibizumab-induced retinal reperfusion and regression of neovascularization in diabetic retinopathy: An angiographic illustration. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018;4(9):41-44

15 Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, et al. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):362-370

16 Lee J, Moon BG, Cho AR, et al. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-VEGF treatment response. *Ophthalmology* 2016;123(11):2368-2375