

糖尿病性黄斑水肿的临床研究进展

马惠凤,张淑静

作者单位:(301900)中国天津市蓟县医院眼科
作者简介:马惠凤,副主任医师。
通讯作者:马惠凤. mhfl56@163.com
收稿日期:2009-12-14 修回日期:2010-01-06

Clinical research progress in diabetic macular edema

Hui-Feng Ma, Shu-Jing Zhang

Department of Ophthalmology, Ji County Hospital of Tianjin, Ji County 301900, China

Correspondence to: Hui-Feng Ma. Department of Ophthalmology, Ji County Hospital of Tianjin, Ji County 301900, China. mhfl56@163.com

Received:2009-12-14 Accepted:2010-01-06

Abstract

• Diabetic macular edema (DME) is caused by diabetes, featured by retinal thickening or hard exudates at macular center within 1D. It is one of the main reasons for decreased vision of diabetic retinopathy (DR). Its pathogenesis is speculated to be the damage of retinal internal and external barrier, as well as the role of cytokines. There are many checks that can make the diagnosis of macular edema, including fundus fluorescein angiography (FFA), heidelberg retina tomography (HRT), optical coherence tomography (OCT) and so on. Laser treatment is still the most widely used method of treatment. DME's more effective treatment methods have always been being clinically explored. Applications such as intravitreal injection of corticosteroid drugs, as well as co-vitrectomy retinal internal limiting membrane peeling surgery and other treatments in combination, have now achieved a good result. Despite that the treatment of DME is in great progress, it apparently still needs more effective treatment measures of less side effects.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; optical coherence tomography; triamcinolone acetonide; laser photocoagulation treatment; vitreo-retinal surgery

Ma HF, Zhang SJ. Diabetic macular edema in the clinical research. *Int J Ophthalmol(Cuqi Yanke Zazhi)* 2010;10(3):510-512

摘要

糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是指由于糖尿病引起的黄斑中心 1D 以内的视网膜增厚或硬性渗出。是造成糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)视力下降的主要原因之一。其发病机制推测是视网膜内、外屏障的破坏以及细胞因子的作用。有多种检查可

以对黄斑水肿做出诊断,包括眼底血管荧光造影(FFA)、视网膜断层摄影仪(HRT)、光学相干断层扫描(OCT)等。激光治疗仍然是目前最广泛使用的治疗方法,临床上一直探索其更有效的治疗方法,玻璃体腔注射糖皮质激素等药物的应用,以及玻璃体切除联合视网膜内界膜剥离术等治疗措施联合应用,目前取得了较好的效果,在治疗糖尿病黄斑水肿方面尽管已有巨大进展,但显然尚需有效、副作用更小的治疗措施。

关键词:糖尿病性黄斑水肿;光学相干断层扫描仪;曲安奈德;激光光凝治疗;玻璃体视网膜手术

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.03.035

马惠凤,张淑静.糖尿病性黄斑水肿的临床研究进展.国际眼科杂志 2010;10(3):510-512

0 引言

随着传染性眼病的明显减少、人均寿命的延长和饮食结构的变化,我国及世界范围内糖尿病及其眼部并发症日益增多,预计在未来数年内,DME 会是视力受损的主要原因。因此需要对 DME 的研究特别是其治疗进展有正确的认识^[1]。

1 定义

黄斑水肿是指由于糖尿病引起的黄斑中心 1D 以内的视网膜增厚或硬性渗出。是造成糖尿病性视网膜病变视力下降的主要原因之一^[2]。需要指出的是,黄斑水肿是指黄斑区细胞外液体的积聚,而非细胞内的水肿或是视网膜下的积液。DME 通常分为四类:局限性水肿、弥漫性水肿、缺血性水肿和混合性水肿^[3]。

2 流行病学^[4]

比较权威的报道表明:DME 的发生率在青年型糖尿病(1型)人群中为 82%,在成年型糖尿病(2型)人群中胰岛素治疗者与非胰岛素治疗者的发病率分别为 84% 和 29%。黄斑水肿发生率与血糖控制水平有关,与患者 DR 的严重程度也有关,视网膜病变越重,发生率越高。

3 病因^[5]

糖尿病性黄斑水肿是糖尿病患者视力下降的一个重要原因,尽管多种的机制被提出,但是其确切的病理生理机制还不是很清楚。从组织学上看视网膜水肿表现为视网膜内液体的积聚增加。视网膜毛细血管内皮细胞的受损引起其渗透性的增加,使血-视网膜屏障功能破坏,这就使大分子物质和离子从视网膜毛细血管进入视网膜组织而引起水肿。然而并不是所有的视网膜水肿都来自视网膜的血管,视网膜色素上皮细胞(RPE)的功能异常引起外屏障的破坏也可以引起液体通过视网膜色素上皮细胞层的渗漏,从而发生视网膜组织的水肿。而黄斑局部毛细血管的缺血或闭塞,引起局部细胞的缺血缺氧使细胞肿胀产生细胞性水肿。研究表明高血压、心血管疾病、玻璃体黄斑粘连等全身和局部因素对 DME 的发生有促进的作用。

4 诊断

4.1 临床诊断 DME 是指视网膜增厚累及黄斑中心 1PD 范围。(1)临床显著性黄斑水肿 (CSME) 是具备以下情况一项或一项以上:黄斑中心 500 μm 范围内有视网膜增厚,黄斑中心 500 μm 范围内有硬性渗出伴有邻近视网膜增厚,至少 1PD 面积的视网膜增厚,部分位于黄斑中心 1PD 范围内。(2)弥漫性糖尿病黄斑水肿:是指两个或两个以上 PD 面积的视网膜增厚,并累及黄斑中心无血管区。(3)缺血型黄斑病变:黄斑区毛细血管闭塞形成局限性无灌注区。(4)增生性黄斑病变:在黄斑区或其附近有增生性病变,牵拉黄斑使黄斑拱环变形或产生黄斑异位^[6]。

4.2 影像学诊断 有多种检查可以对黄斑水肿做出诊断,包括眼底血管荧光造影 (FFA)、视网膜断层摄影仪 (HRT)、光学相干断层扫描 (OCT) 等。

4.2.1 眼底荧光血管造影 眼底荧光血管造影对 DME 的诊断具有十分重要的价值。局限性的黄斑水肿主要表现为黄斑部的微动脉瘤和局部的荧光素渗漏。弥漫性水肿则表现为黄斑周围微血管的异常,微动脉瘤的形成和荧光素的渗漏与积存。囊样水肿则因为荧光素在囊腔的积存而形成典型的花瓣样的外观。眼底荧光造影的另一重要作用就是对局部缺血的诊断,通过荧光造影可以观察到黄斑周围微血管的缺血和形成的无灌注区,这是其他检查方法很难观察到的,对指导光凝具有十分重要的意义^[7]。

4.2.2 视网膜断层摄影仪 视网膜断层摄影仪 (HRT) 是新一代的眼底检查仪器,他以近红外光为光源对视网膜进行点对点的扫描,反射的光线通过共焦口滤去非共焦面的干扰波,将所得信息传入电脑进行分析、合成高分辨率的三维眼底断层图,不仅可以显示视网膜内界膜的地形分布形态,而且同时还可以进行定量测定。AAng 等用 HRT 在 16s 对与视轴垂直的眼底平面扫描 32 幅图,用相应的计算机软件排列,以消除眼球运动产生的影响,最后得出以中央凹为中心直径 3mm 的黄斑区视网膜三维图,进行定量分析。通过分析发现 HRT 可以对 DME 进行早期诊断^[8]。

4.2.3 光学相干断层扫描仪 光学相干断层扫描仪 (OCT) 是一种新的类似 B 超的图像诊断技术,他是用干涉度量学去处理组织中的反光结构的距离,他使用 200 μW ~ 1mW、波长 840nm 的探测光对视网膜进行扫描,获得视网膜断面的伪彩色图。在图中,红和白等两色对应高反射区,蓝和黑等暗色表示低反射区。用 OCT 测量视网膜厚度的精度可以达到 10 μm 。糖尿病性的黄斑水肿在 OCT 图像上主要有三种组织形式:黄斑区视网膜海绵样水肿,黄斑囊样水肿和浆液性视网膜脱离。有些患眼会同时存在不止一种的病理改变。视力与视网膜的厚度相关而与水肿的形式无关。Michael-RHee 等用 OCT 对每只眼进行以中央凹为中心的连续 6 次扫描,每次相隔相同的角度,把扫描出的图像进行综合得出黄斑局部特征的伪彩色图,包括中央 500 μm 的圆和周边分别距离 500 μm 和 1 000 μm 被均分为四部分两个圆。这样就将以中央凹为中心直径 2mm 的黄斑部分为 9 部分,分别以颜色表示各个部分的厚度。这样就可以对黄斑区的整个局部的特征有一个全面的认识。而且发现在中央凹 500 μm 以内的视网膜厚度与视力有很高的相关性 ($r=0.79$)。总之光学相干断层扫描对糖尿病性黄斑水肿的黄斑部检查起到了量化作

用,是一种十分客观有效的检查方法^[9]。

5 治疗

5.1 药物治疗 曲安奈德 (triamcinolone acetamide, TA) 为一种长效糖皮质激素,不溶于水,为乳白色混浊液,具有强消炎抑制细胞增生和抗新生血管生成的作用。作用于眼组织的主要效果是减轻细胞的免疫反应,降低炎症血管的渗透性,稳定血-房水屏障,限制纤维蛋白样渗出,阻止成纤维细胞的化生,抑制上皮细胞的增生和新生血管的形成,TA 已经用于玻璃体腔注射和后 Tenon's 注射^[10]。Jonas 等对 TA 玻璃体腔注射治疗的 DME 病例,平均随访 6mo 以上,81% 的患者视力提高,FFA 显示渗漏明显减少。有 34.6% 的病例眼压超过 21mmHg,局部用抗青光眼药物均可控制,TA 药物本身可能的毒性作用引起,如眼压升高、白内障、视网膜脱离及视网膜毒性反应等。其中眼压升高和视网膜毒性作用可导致视功能的永久丧失,是最值得关注的并发症^[11]。目前对 TA 眼内应用尚无明确的定论,尽管 TA 玻璃体腔注射在 DME 治疗中已显示出良好的临床效果,但在给药剂量、适应证、药剂剂型、是否需要重复给药、远期效果及并发症等方面还存在一些争议,需要进一步实验证实。因此临床应用应较为慎重,以防止滥用药物而导致不可逆性视功能损害^[12]。

5.2 激光光凝治疗 糖尿病早期治疗研究组 (ETDRS) 的研究结果显示,局部光凝可以使 DME 所致的中度视力丧失的危险性减少 50% 或更多。此后,使用激光光凝技术治疗 DME 逐渐在临床广泛应用,其重要性及疗效已得到肯定。据 Gogi 等报道,对边界清楚的视网膜微血管瘤给予局部光凝后 1, 3, 6, 12wk, 微血管瘤的数量分别减少 35%, 50%, 61%, 75%, 有 35% 的微血管瘤于治疗后 2 ~ 7d 内闭锁;对伴有或不伴有黄斑囊样水肿的 DME 患眼后极部和所有弥漫性渗漏区域进行格栅样光凝,治疗后 3mo 凝区内的视网膜微血管瘤消退,同时视网膜增厚亦部分或全部消失。激光光凝如何减轻或消除 DME,确切机制尚不清楚,可能是激光轻度破坏了视网膜色素上皮细胞 (RPE) 与外层视网膜,刺激新的、更具活力的 RPE 产生与血管内皮细胞的修复,从而增强了 RPE 的转运功能并使内屏障的功能得以修复。Friberg 等是这一学说支持者,他们对 59 例 DME 患者进行格栅样光凝,尽管治疗时并不刻意对准微血管瘤,但治疗 0.5a 后 70% 以上的患者 DME 消退,80% 以上视力稳定,并认为在 DME 消退中起重要作用的是 RPE 的改变,而不是微血管瘤的闭锁。另外,激光破坏了光感受器细胞群,降低了外层视网膜的耗氧量,使来自脉络膜毛细血管的氧直接供应缺血的内层视网膜,视网膜的氧分压升高,小动脉收缩,从而降低视网膜毛细血管的静水压,血管内液体向组织间隙流出减少,使黄斑水肿减轻。一项新的研究提示激光光凝后视网膜各层有 260 余种基因表达水平发生改变,而这些基因与一系列分子生物学效应如感光细胞的新陈代谢、突触功能、结构蛋白及黏附分子等有关,其中不乏直接或间接影响血管通透性及细胞转运功能的因子。所以,激光光凝的作用机制可能是通过一系列生化效应,使视网膜内、外屏障上的作用得以改善。ETDRS 的黄斑局部光凝治疗有两种方式:局灶性与格栅样光凝。局灶性光凝是指对距离中心凹 500 ~ 3 000 μm 范围内的所有引起视网膜局部增厚或渗出的微血管瘤或微血管瘤群进行直接光凝,光斑直径 50 ~ 100 μm ,曝光时间 0.1s,采用最小的能量使微血管瘤变白。格栅样光凝适用于没有明显渗漏灶的弥漫性黄斑水肿,在

距中心凹 500 ~ 1 000 μm 范围内用 50 ~ 200 μm 的光斑进行间隔均匀的光凝。格栅样光凝是治疗 DME 非常有效的方法,但它可引起脉络膜视网膜损伤,并随着时间延长瘢痕可以增大。黄斑中心凹周围光凝斑的这种改变对视力极具威胁力,又鉴于 RPE 在激光治疗中所发挥的作用,一种使治疗效应仅限于治疗部位内的新的激光光凝方式——域下光凝应运而生。这种方法可降低光凝反应程度,使其仅局限于色素上皮层而避免对神经上皮层的损伤。Roider 等采用域下光凝法治疗 DME 12 眼,发现 6mo 时,有硬性渗出的 9 眼中 6 眼硬性渗出消失;而 12 眼中有 6 眼 FFA 显示不再有荧光素渗漏。Akduman 等用 810nm 激光域下格栅样光凝治疗弥漫性黄斑水肿 29 例 50 眼,随访至少 6mo 有残余水肿并累及黄斑中心凹者行再次治疗。他们发现在 1 ~ 3 次治疗后,37% 的眼 DME 减轻或消失,而经过 1 ~ 5 次治疗后 74% 的眼 DME 减轻或消失。黄斑囊样水肿、治疗初始视力及高血压病史不影响治疗结果。随访终末 88% 的患者视力稳定,无治疗后黄斑旁中心暗点产生,因而认为域下二极管激光格栅样光凝可有效治疗 DME,虽然黄斑水肿的消退时间略有延长,但该方法可减少旁中心视野的主观或客观影响,并能减少治疗后萎缩性瘢痕的产生。Sinclair 等比较了采用 ETDRS 所应用的反应强度及域下强度格栅样光凝对中心视野高对比度视标分辨力的影响,发现 ETDRS 的格栅样光凝强度产生严重的旁中心损伤,在视轴周围 2° ~ 10° 最明显。而用域下格栅样光凝可以提高旁中心 2° ~ 3° 以外域值高对比度视力,因此主张用域下格栅样光凝法。微脉冲法是另一种域下反应的光凝方法,是将激光的曝光方式、时间进行调整,最终使 RPE 仅受到亚致命热损害,既可产生一些有益的生化反应使细胞因子出现上、下调而发挥治疗作用,又可将热量梯度限制在 RPE 层,避免神经感觉层损伤。目前该治疗方法正在临床推广^[13-15]。

5.3 手术治疗 随着玻璃体视网膜手术的发展及 OCT 等检查手段应用于临床,玻璃体视网膜界面在 DME 中可能发挥的作用越来越引起关注,对 DME 采用玻璃体手术方法治疗也日益增多。大量研究分别观察了伴有玻璃体视网膜界面异常,如后部玻璃体增厚、黄斑前玻璃体后皮质牵引、玻璃体后界膜与黄斑粘连等的 DME 者标准玻璃体切除或联合内界膜剥除的手术效果发现手术后黄斑水肿

消失或减轻,大多数患者视力提高,术前未曾激光治疗的眼效果优于曾行激光治疗者^[12]。

综上所述,传统的光凝和玻璃体手术都是针对 DME 发展的后期制定的方案。此时由于光感受器细胞的永久丧失多已造成不可逆的视力损害,分子途径的抑制为在早期尚无视力损害时进行治疗提供了新的希望。尽管在治疗 DME 方面已有巨大进展,但还需有效、副作用更小的治疗措施,目前的研究重点在于寻求破坏性更小的预防和治疗 DME 的方法,同时考虑患者的健康质量。

参考文献

- 1 汪伟,万李,周季家,等. 糖尿病黄斑水肿的发病机制及治疗进展. 国际眼科杂志 2009;9(3):525-527
- 2 苏梦宇,崔秀荣,赵桂芝. 糖尿病视网膜病变中黄斑水肿的临床研究. 中华现代耳鼻喉科杂志 2006;3(6):540-541
- 3 郭凯,韩萍. 糖尿病性黄斑水肿的研究进展. 国际眼科杂志 2007;7(3):478-480
- 4 周从容,饶小胖,尹成玉,等. 影响 2 型糖尿病患者黄斑水肿的全身相关危险因素分析. 中华眼底病杂志 2007;23(4):286-287
- 5 陈婷妍,陈雪艺. 糖尿病性黄斑水肿的治疗进展. 国际眼科杂志 2009;9(3):531-534
- 6 曾铃,李晟,廖品正,等. 糖尿病性黄斑水肿与激光治疗. 中华现代耳鼻喉科杂志 2007;4(2):1308-1309
- 7 王海心,张卯年. 糖尿病性黄斑水肿的早期诊断和治疗. 国外医学眼科学分册 2005;29(6):416-422
- 8 周文. 糖尿病性黄斑水肿研究与治疗进展. 吉林医学 2008;29(1):68-69
- 9 贾洪强,张歆,杨立东,等. 光学相干断层扫描对糖尿病性黄斑水肿的诊断意义. 国际眼科杂志 2008;8(11):2248-2250
- 10 曾键,张国明等. 激光光凝联合眼球周旁注射曲安奈德治疗糖尿病视网膜病变黄斑水肿疗效分析. 临床眼科杂志 2007;5:426-428
- 11 邵杰,周亚军,钟晓东,等. 玻璃体腔内注射曲安奈德治疗黄斑水肿的疗效探讨. 国际眼科杂志 2008;8(11):2134-2135
- 12 孙莉,杨蕾,孙建玲,等. 玻璃体腔注射曲安奈德与激光光凝治疗黄斑水肿的不同疗效分析. 临床眼科杂志 2008;16(4):327-328
- 13 孙心铨. 糖尿病性黄斑水肿激光治疗临床分析. 眼科 2008;17(4):242-245
- 14 顾东霞,赵宏,丁相奇,等. 激光治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效观察. 临床医学 2009;29(2):89-90
- 15 周民稳,武正清,谭湘莲,等. 氩激光与氩激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效比较. 国际眼科杂志 2008;8(4):758-759