

糖尿病性视网膜病变的治疗进展

邓玲, 潘颖喆, 王慧

引用: 邓玲, 潘颖喆, 王慧. 糖尿病性视网膜病变的治疗进展. 国际眼科杂志 2020;20(3):489-491

基金项目: 湖北医药学院科学研究项目

作者单位: (441000) 中国湖北省襄阳市, 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院眼科

作者简介: 邓玲, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 潘颖喆, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. pyz917@sina.com

收稿日期: 2019-07-15 修回日期: 2020-02-13

摘要

激光光凝、药物治疗、玻璃体切割术(PPV)是目前治疗糖尿病性视网膜病变(DR)的主要方法。传统激光光凝治疗具有相对安全、疗效作用持久等优势,但激光可损害患者视觉质量;PPV虽能挽救部分患者的视力,但手术风险及创伤较大;药物治疗可在DR早期应用,但糖皮质激素类药物具有明确的副作用,故不能作为主要治疗方法;抗血管内皮生长因子(VEGF)药物治疗能从发病机制上有效抑制DR的发生发展,但疗效相对较短,反复治疗的安全性和有效性目前仍需进一步大样本研究。本文旨在对DR的临床治疗进展进行综述,以期制定有效的临床治疗方案提供参考。

关键词: 糖尿病性视网膜病变;增殖性糖尿病视网膜病变;激光光凝治疗;抗VEGF治疗;玻璃体切割术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.18

Progress in the treatment of diabetic retinopathy

Ling Deng, Ying-Zhe Pan, Hui Wang

Foundation item: Scientific Research Program of Hubei University of Medicine

Department of Ophthalmology, Xiangyang No.1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei Province, China

Correspondence to: Ying-Zhe Pan. Department of Ophthalmology, Xiangyang No.1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei Province, China. pyz917@sina.com

Received: 2019-07-15 Accepted: 2020-02-13

Abstract

• Currently, the main methods for treating diabetic retinopathy (DR): laser photocoagulation, medication, pars plana vitrectomy (PPV). The advantages of traditional laser photocoagulation are: relatively safe, long-lasting effect, but laser damages the visual quality of patients; PPV can save the vision of some patients, the

risk and trauma of the surgery are greater. Although pharmacotherapy is applicable in the early stages of DR, glucocorticoids cannot be used as the main treatment because of their definite side effects; anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drug therapy can block diabetes from the pathogenesis. The occurrence and development of sexual retinopathy, however, the efficacy is relatively short, and the potential dangers and systemic side effects of repeated treatment still require further large-scale studies.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; proliferative diabetic retinopathy; laser photocoagulation of retina; anti VEGF; PPV

Citation: Deng L, Pan YZ, Wang H. Progress in the treatment of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(3):489-491

0 引言

糖尿病(diabetic mellitus, DM)现已成为世界各国均需关注的健康问题,目前我国依然是糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患病人数最多的国家^[1],我们对于DR的防治任重而道远。因此及早发现及控制DM,及时诊治DR,减少增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的发生,降低致盲率,减轻家庭及社会负担,已成为亟待解决的问题之一。目前,关于DR的研究方向有很多,但是关于DR的确切发病机制尚无统一论。DM患者机体长时间处于慢性高血糖状态,长期属于高渗透状态,因而受全身血液循环减慢、内分泌紊乱、新陈代谢加快等异常因素的影响而导致DR的发生。其发病本质是在高血糖/高渗透的作用机制下,视网膜血管特别是毛细血管发生相应的视网膜血管源性病变,当视网膜毛细血管受损时,局部视网膜组织因缺血、缺氧导致新生血管形成,若得不到有效控制,可引起玻璃体积血,若积血长时间未被吸收,则可能引起增殖性病变,增殖膜可牵拉视网膜导致牵拉性视网膜脱离等并发症。现阶段关于DR的治疗方案主要基于已知的DR的发病机制,临床应用较多的治疗方法包括激光光凝治疗、全身及眼局部药物治疗、玻璃体切割术等,本文旨在对DR的临床治疗进展进行综述,以期制定有效的临床治疗方案提供参考。

1 激光光凝治疗

视网膜激光光凝主要用于DR的增生期病变,其治疗的原理是利用激光的热效应,可使视网膜中的部分组织受热后发生凝固和破坏,因此产生瘢痕,导致视网膜和脉络膜黏附紧密,进而减少视网膜的氧消耗,并改善局部视网膜的组织缺氧。激光亦可破坏高耗氧的外层视网膜结构,使视网膜组织变薄,从而使氧气及营养物质更容易到达视网膜内层,达到进一步改善视网膜微循环的作用。激光在

降低氧耗的同时,亦可降低新生血管生长因子的合成与释放,抑制新生血管生成,并促进新生血管消退。但激光处会发生延迟性潜在的细胞致死性损害,严重影响患者的视觉质量。

眼底激光的种类包括氩激光(488、515nm)、红宝石激光、氦激光(647nm)、多波长激光(560~640nm)、半导体532激光等。根据病变情况,可选择不同的激光光凝方式;根据视网膜病变进展程度确定激光光凝分布的密度及范围。视网膜病变程度主要依靠眼底血管造影检查进行分期,激光治疗时亦需在造影结果的指导下进行。当存在单纯性DR时,若病变处于非增殖性糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)时期,要求每3~6mo随访复查眼底并完善造影检查;对于PDR患者建议密切随访,因该病变期随时可能并发眼底出血,导致视力丢失,对于这类患者建议尽早行全视网膜激光光凝术(panretinal laser photocoagulation, PRP)治疗。若DR合并黄斑水肿(macular edema, ME)时,对于有临床意义的黄斑水肿建议行局部光凝,光凝的热效应可直接使视网膜上的微血管瘤及部分扩张的毛细血管闭塞,从而减少组织的水肿及渗出,以达到减轻黄斑水肿的作用^[2-3]。若病变发展至重度NPDR及PDR阶段,则建议行PRP治疗控制病变进展。值得注意的是,无论是局部光凝还是PRP治疗,其目的均在于控制病变的发展,视力难以提高,甚至激光治疗后,部分患者会出现视力下降^[4],这种情况需在激光治疗前与患者沟通并取得理解。激光对视功能的损害,不仅表现在视力方面,还可能造成对比敏感度降低、暗适应减退、视野缺损、继发脉络膜新生血管等。因此,对于刚开始学习激光治疗的医师,应充分了解激光治疗的适应证和并发症,治疗过程中应注意发生中心凹及视神经损伤的风险。

目前,临床上应用的较为先进的激光治疗是微脉冲激光治疗,其主要是利用激光的光化学效应达到治疗目的。与传统的激光治疗相比,其主要优点在于该激光治疗可以在不损伤非病变组织的情况下直达病灶,尽可能地保证视网膜结构的完整性,对于患者的视功能保护有了很大的提高^[5]。目前,微脉冲激光治疗主要用于黄斑部疾病的治疗,可明显减轻因DR引起的黄斑水肿。

2 药物治疗

2.1 全身药物治疗

对于DR的全身药物治疗,主要药作用是改善微循环,常作为辅助治疗手段。临床常用的药物包括甲钴胺片、羟苯磺酸钙、复方血栓通等。甲钴胺片易作用于神经元细胞器,可促进核酸和蛋白质合成。羟苯磺酸钙主要是通过降低血管的活性,进而减少微血管的渗漏。复方血栓通可使外周血管灌流量增加,从而达到改善眼底血管循环的目的。

2.2 眼局部药物治疗

2.2.1 类固醇药物

临床上常用的类固醇药物为曲安奈德注射液(triamcinolone acetonide, TA),其具有价格低廉、疗效明显的优势,目前主要用于难治性黄斑水肿,尤其适用于白内障术后人工晶状体眼,可有效提高患者视力^[6]。曲安奈德主要用于球后及玻璃体腔注射,但多次玻璃体腔注射不仅有发生眼内炎的风险,亦可引发白内障、高眼压等并发症,且高眼压的发生率高于其他注射方法,常需要用降压药物治疗,故该种治疗方法在临床上应用有限。对于多数需要进行类固醇治疗的患者,主要采用球后注射方法。

此外,最新的玻璃体腔注射眼用类固醇药物为地塞米松缓释植入剂(Ozurdex)^[7],此药物为地塞米松(dexamethasone, DEX)的眼内植入剂,具有低剂量持续释放的优点,作用时间长,不仅可以减少玻璃体腔注射的次数,且与抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物相比,价格较低,可减轻患者的经济负担。对于多次抗VEGF治疗反应不足,或者仍有黄斑水肿病变的患者可考虑选用地塞米松缓释植入剂治疗^[8]。

2.2.2 抗VEGF药物

抗VEGF药物主要用于PDR的治疗,对于PDR合并糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的患者效果更显著。目前在我国上市的用于眼科疾病治疗的抗VEGF药物主要包括雷珠单抗(lucentis)、康柏西普(conbercept)、阿柏西普(aflibercept)^[9]。雷珠单抗属于单克隆抗体,具有更快发挥作用的优点^[10]。康柏西普属于多靶点融合蛋白。阿柏西普的优势在于可减少给药次数。目前玻璃体腔注射抗VEGF药物的治疗目的是提高患者视力,为控制疾病进展创造条件,提高远期预后疗效,故该类药已逐渐成为临床一线用药。抗VEGF药物对于眼底新生血管及DME具有起效快、效果明显等优点^[11]。但抗VEGF药物尚不能静脉或球后用药,需行玻璃体腔注射,存在感染的风险,再加上该药物可能需多次注射,增加了继发性白内障、高眼压、眼内炎等并发症的发生风险,且该药物价格昂贵,对于基层医院及经济困难的患者难以坚持治疗。

3 玻璃体切割术

目前临床常用的玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)主要有23G、25G、27G玻璃体切割术。不同的手术方式亦有不同的适应证。PDR患者行PPV术应具有以下手术指征^[12]:严重的玻璃体积血,不能吸收;牵拉性视网膜脱离;纤维增殖,增殖膜形成;新生血管恶化或虹膜红变。PDR患者行玻璃体手术的目的是清除积血、恢复玻璃体透明度;清除纤维血管膜,解除其对视网膜(黄斑)的牵拉;复位脱离的视网膜;提高或保留视功能。PPV术可以直接清除玻璃体积血,提高患者视力;清除玻璃体腔的病理性因子,控制病变进展。PPV术中行视网膜前膜剥除,可以解除视网膜牵拉,使视网膜复位,从而改善眼底微循环,有助于提高患者视力。但部分患者行PPV术后,可能出现预后不良,主要原因是手术难度较大,存在纤维血管膜。PPV术中常见的并发症包括出血、医源性裂孔、视网膜脱离等;术后常见并发症为玻璃体再出血(RVH)(30%~70%)。对于上述并发症患者,可能存在需要再次手术的风险。

临床治疗中,部分DR患者因玻璃体积血、新生血管等可选择玻璃体腔注射抗VEGF药物联合PPV术治疗^[13]。抗VEGF治疗可作为PPV术的有效辅助治疗手段,包括PPV术前联合抗VEGF和PPV术毕联合抗VEGF治疗,两者对应的适应证也是不一样的。对于需行PPV术的PDR患者,提倡术前联合抗VEGF治疗,可以减少术中出血,缩短手术时间,提高手术预后。一般情况下,建议PPV术前3~5d行抗VEGF治疗,若玻璃体腔注药与PPV术间隔时间过短,抗VEGF药物可能尚未起到使新生血管消退的作用;若注药与手术时间间隔过长,由于注射后纤维增殖膜收缩,可能会加重牵拉性视网膜脱离的风险。PPV术前联合抗VEGF的优点包括:(1)缩短手术时

间,使手术更易进行;(2)减少术中并发症的发生;(3)显著降低术后玻璃体积血、新生血管性青光眼等发生风险;(4)显著改善患者术后视力^[14]。故该疗法目前在临床上应用广泛,其作用机制为促进新生血管消退,促进纤维增殖膜收缩,使术中剥离更加容易,减轻术后视网膜水肿及炎症反应,改善血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)功能^[15]。

4 展望

目前,关于 DR 的治疗方法较多,也有学者提出采用基因治疗。既往关于 DR 的基因研究也很多,包括 IL-6 基因启动子区-643C/G^[16]、IL-6 基因 572C/G^[17]、IGF1 基因^[18]等,但上述研究多处于动物实验阶段,尚未应用于临床。无论哪种治疗方案,均应充分掌握其适应证,为了更好地控制病情发展,提高远期预后,部分患者可考虑进行联合治疗,最大程度地改善患者的视功能。此外,DM 病程越长,发生 DR 的风险越高。血糖水平也是 DR 发生的重要影响因素,有效控制血糖水平可以在很大程度上降低 DR 发生或加重的风险^[19]。临床治疗中,对于 DM 患者,在控制血糖稳定的情况下,应嘱其定期复查眼底,及时发现问题,及早治疗。

参考文献

- 1 Wang LZ, Cheung CY, Tapp RJ, *et al.* Availability and variability in guidelines on diabetic retinopathy screening in Asian countries. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(10): 1352-1360
- 2 Yolcu Ü, Sobaci G. The effect of combined treatment of bevacizumab and triamcinolone for diabetic macular edema refractory to previous intravitreal mono-injections. *Int Ophthalmol* 2015; 35(1): 73-79
- 3 Kwon YH, Lee DK, Kwon OW. The Short-term Efficacy of Subthreshold Micropulse Yellow (577-nm) Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Korean J Ophthalmol* 2014; 28(5): 379-385
- 4 Messias K, Barroso RDM, Jorge R, *et al.* Retinal function in eyes with proliferative diabetic retinopathy treated with intravitreal ranibizumab and multispot laser panretinal photocoagulation. *Doc Ophthalmol* 2018; 137(2): 121-129
- 5 Jenny W, Yi Q, Roopa D, *et al.* Comparison of Continuous-Wave and Micropulse Modulation in Retinal Laser Therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(11): 4722-4723
- 6 Ciardella AP, Klancknik J, Schiff W, *et al.* Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2014; 88(9): 1131-1136

- 7 Malclès A, Dot C, Voirin N, *et al.* Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: The reldex study. *Retina* 2016; 37(4): 753-760
- 8 Iglücki M, Zur D, Busch C, *et al.* Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24-month cohort study the 'DR-Pro-DEX Study'. *Acta Diabetol* 2018; 55(6): 541-547
- 9 Solomon SD, Chew E, Duh EJ, *et al.* Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40(3): 412-418
- 10 Zou C, Han C, Zhao M, *et al.* Change of ranibizumab-induced human vitreous protein profile in patients with proliferative diabetic retinopathy based on proteomics analysis. *Clin Proteomics* 2018; 15: 12
- 11 Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2016; 90(12): 1542-1547
- 12 Lin J, Chang JS, Yannuzzi NA, *et al.* Cost Evaluation of Early Vitrectomy versus Panretinal Photocoagulation and Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2018; 125(9): 1393-1400
- 13 Zhao XY, Xia S, Chen YX. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(8): 1077-1085
- 14 Zhang ZH, Liu HY, Hernandez-Da Mota SE, *et al.* Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(1): 106-115
- 15 Steel DH, Smith JM. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD008214
- 16 安新焕, 梁干雄, 武会娟. IL-6 基因启动子区-634C/G 多态性与糖尿病视网膜病变的关系. *武警医学* 2014; 25(11): 1085-1088
- 17 李宏哲, 李才锐, 孙曙光. IL-6 基因启动子区-572 C/G 多态性与大理白族 2 型糖尿病视网膜病变的关系. *国际眼科杂志* 2017; 17(3): 444-448
- 18 Zhang J, Chen X, Zhang L, *et al.* IGF1 gene polymorphisms associated with diabetic retinopathy risk in Chinese Han population. *Oncotarget* 2017; 8(50): 88034-88042
- 19 Imai S, Fukui M, Kajiyama S. Comment on Shukla *et al.* Food Order Has a Significant Impact on Postprandial Glucose and Insulin Levels. *Diabetes Care* 2015; 38:e98-e99. *Diabetes Care* 2015; 38(11): e196