

糖尿病视网膜病变多点扫描激光治疗的研究现状

郭桂兰, 张学东

作者单位: (400016) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 郭桂兰, 在读硕士研究生, 研究方向: 视网膜疾病。

通讯作者: 郭桂兰. 244586722@qq.com

收稿日期: 2012-12-13 修回日期: 2013-02-07

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.03.19

引用: 郭桂兰, 张学东. 糖尿病视网膜病变多点扫描激光治疗的研究现状. 国际眼科杂志 2013;13(3):493-495

Treatment status of multi-spot laser in diabetic retinopathy

Gui-Lan Guo, Xue-Dong Zhang

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Gui-Lan Guo. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. 244586722@qq.com

Received: 2012-12-13 Accepted: 2013-02-07

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is a serious eye complication caused by abnormal glucose metabolism, and for work people is one of the first blinding eye diseases. Although lots of methods can be used to treat diabetic retinopathy effectively, such as: intravitreal injection, photodynamic therapy (PDT), pars plana vitrectomy (PPV) and so on, but the photocoagulation of retina also is the first choice. With the progress of laser technology, the conventional laser photocoagulation's single-spot pattern could not meet the clinic need, and has gradually been replaced by multi-spot laser, which is more security, effective, less complications. This review focused on current situation of multi-spot laser in diabetic retinopathy.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; laser; multi-spot laser

Citation: Guo GL, Zhang XD. Treatment status of multi-spot laser in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(3):493-495

摘要

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖代谢异常导致的眼部严重微血管并发症, 是工作人群中首位致盲性眼病。尽管现在有多种方法可以有效治疗 DR, 如玻璃体腔注药术、光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)、玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 等, 但激光光凝视网膜仍是目前 DR 治疗的首选方法。但近年来随着激光技术的发展, 传统激光中的单点模式已不能满足临床需要, 已逐渐被更安全、更有效、并发症少的多点扫描激光替代。我们就 DR 的多点扫描激光治疗现状作一综述。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 激光; 多点扫描激光

0 引言

随着我国人民生活水平的提高和老龄化人口的增多, 糖尿病的发病率也逐渐增高, 已达 9240 万, 可能已成为世界上糖尿病患者人数最多的国家。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病的主要微血管并发症, 其患病率为 20% ~ 40%, 其中 8% 视力丧失, 是导致成人失明的主要原因^[1]。研究报道 DR 行激光治疗, 可使 30% ~ 55% 新生血管消退^[2,3], 减少 50% 患眼视力丧失, 近 3% 的患眼视力有明显提高^[4,5]。传统激光器发射的均是单点激光, 由于脉冲能量大, 靶组织吸收后, 产生短时高温效应, 热量通过纵向和横向方式向周边组织传导, 造成脉络膜、视网膜的凝固坏死; 在视网膜上产生的激光凝固斑会随着时间的延长而扩张, 造成的损伤也将随之扩大^[6], 产生脉络膜新生血管、黄斑下纤维增殖, 以及后期中心视力下降等严重副作用^[7,8]。鉴于此, 近年有不少学者提出了低强度光凝 (minimum intensity photocoagulation, MIP) 的概念^[9,10], 即将激光能量控制在既达到有效治疗作用, 又最大程度地保护组织的范围, 多点扫描激光疗法就是其中的一种。

1 视网膜光凝术的研究进展

早在公元前 400 年, Socrates 就第一次描述了在视网膜上的非激光性的日蚀性视网膜炎或日蚀性灼烧斑。1940 年, 德国眼科医生 Meyer-Schwickerath^[11] 首次倡导视网膜光凝治疗一些视网膜疾病。受一位医学生黄斑区可见的日蚀性灼烧斑的启发, Meyer 1947 年发明了太阳光光凝器。1956 年, Meyer-Schwickerath 等装配了第一台疝光凝器, 不仅可以用于前段及后段的肿瘤, 也可以治疗视网膜血管疾病^[12]。第一台眼科的激光器是 1960 年 Maimann 发明的红宝石激光器, 相比于之前的疝光凝器, 这种固体激光更小巧、可靠、稳定。1968 年, L'Esperance^[13] 介绍了氩激光, 使氩激光器在眼科得到普遍应用。从此, 能够产生不同激光的激光器就相继被发明出来, 然而在过去的几十年里, 视网膜光凝发射系统却几乎没有什么改进, 治疗比较繁琐、耗时, 并且对患者来说也很痛苦, 尤其在治疗周边视网膜时。为解决这类问题, 2006-12 由 Manchester Royal Eye Hospital 首次正式引入多点扫描激光 (PASCAL) 光凝器, 从此多点扫描激光正式进入眼科临床。

2 糖尿病视网膜病变的发病原理

视网膜是人体代谢最活跃的器官之一, 也意味着对氧、营养物质的缺乏十分敏感。DR 的发病基础是视网膜微循环异常。糖尿病患者的长期高糖状态导致视网膜毛细血管的基底膜增厚、周细胞丧失、内皮细胞屏障功能受

损,发生视网膜点状出血、渗漏等改变。毛细血管进一步损害、闭塞,使视网膜缺血、缺氧、水肿加重,形成微血管瘤、硬性渗出、黄斑囊样水肿、棉絮斑等,并使促 VEGF 生长因子增多,生成新生血管。新生血管内皮结构不良,极易渗漏、出血,可并发玻璃体出血、纤维膜形成、增殖性玻璃体视网膜病变等。其中黄斑囊样水肿和新生血管引起的并发症,如玻璃体出血、牵拉性视网膜脱离、新生血管性青光眼是造成视力下降或丧失的主要原因^[14,15]。

3 多点扫描激光器治疗糖尿病视网膜病变的原理

研究认为激光治疗 DR 的原理:RPE 吸收激光能量后,局部组织温度升高,蛋白变性,可有效降低视网膜新陈代谢,减少视网膜氧耗,减少促新生血管生长的因子;同时使视网膜变薄,降低视网膜与脉络膜的屏障功能,使脉络膜循环部分提供视网膜氧供;也使周边部视网膜瘢痕化,减少氧耗,利于黄斑区缺氧的改善^[16-18]。

传统单点激光器治疗时,踩一次脚踏只能发射一个激光斑;而多点扫描激光器,是半自动的激光器,踩一次脚踏就可以发射出一串预先设定好点数、形状的激光脉冲序列,提供多个激光斑。现临床应用较多的有 PASCAL, Optimedica Corp, Santa Clara, Calif 等多点扫描激光程序。国内外大量研究表明,与传统单点激光相比,多点扫描激光治疗 DR 有相同的疗效,但同时又具有很多单点激光所不能比拟的优点。

4 多点扫描激光治疗糖尿病视网膜病变的优势

4.1 患者的不良反应明显减轻 尽管视网膜由无痛神经组成,但在行视网膜光凝术中、术后常常有疼痛、畏光等反应报道。可能与以下因素有关:热量聚集、炎症反应、机械损伤等。脉络膜热量聚集,并扩散刺激脉络膜上腔的睫状神经,或热量弥散至神经上皮等可能引起疼痛;光凝区周围邻近组织受扩散的热量影响,释放炎症介质、细胞因子等,产生炎症反应,可能加强疼痛反应^[19]。对 24 例 40 眼 DR 患者进行随机对照试验,分别用 100ms 的传统单点激光和 20ms 的多点扫描激光行 PRP 治疗,并在术后 1h 内和 1mo 后用 NPS 和 NHS 评估疼痛差异,得出结论:多点组 NPS 分值为 2.4,传统组为 4.9,有统计学差异($P=0.006$);多点组 NHS 分值为 1.5,传统激光组为 3.2,有统计学差异($P<0.05$)^[20]。

4.2 耗时明显较传统单点激光减少 Al-Hussainy 等^[21]报道减少脉冲时间,可以减少糖尿病视网膜病变患者光凝的疼痛反应,多点扫描激光脉冲时间多设定在 10 ~ 30ms。完成一期全视网膜光凝术(panretinal photocoagulation, PRP),多点扫描组需要的平均时间为 1.43min,较传统单点(100 ~ 200ms)激光组(4.53min),具有明显的统计学差异^[22]。

4.3 需要的能量密度低 多点扫描激光因为脉冲时间短,要达到 ETRS 的治疗标准,多点扫描激光需要较单点激光高约 1.5 ~ 3 倍的总能量,但脉冲能量($E = \text{脉冲功率} \times \text{脉冲时间}$)仍较单点低约 3 倍,使扩散的热量少,造成的脉络膜、视网膜内层和邻近视网膜色素损伤小^[23]。

4.4 灼烧深度局限在视网膜外层 多点扫描激光行 PRP 治疗 DR 后 6mo 随访 OCT,发现激光光斑区域光感受器细胞层(含内/外节段)消失,RPE 细胞迁移到光斑中心区域,形成增生瘢痕^[24]。黄斑格栅样光凝,治疗后第 1d OCT 观察,发现组织形态改变仅存在于视网膜外层,中央视网膜厚度减小^[25]。

4.5 光凝斑的横向扩大范围较传统单点激光小 PRE 吸收激光能量后,局部组织温度升高 20℃ ~ 30℃ 就可以达到灰白色的光凝斑。但临床上光凝区温度常大于实际需要,多余的能量可能不会高到使周围邻近组织马上发生反应,但也足够造成产生延迟性损害^[26]。有研究分别用多点扫描激光和传统单点激光对 DR 患者行 PRP 光凝,术后 3mo,光斑直径由最初的 200 μm 分别扩大至 310 μm , 430 μm ,差异有统计学意义($P=0.000$)^[22]。

4.6 黄斑水肿发生和加重几率极低 与传统激光治疗相比,多点扫描激光治疗 DR,光凝斑周围组织损伤减少、炎症减轻,术后黄斑水肿发生、加重的几率极低。通过对 1301 例 DR 患者多点扫描激光行 PRP 术后的观察,无 1 例发生黄斑水肿或水肿加重,发生几率极低^[23]。

4.7 能安全和准确地将光斑定位于中心凹外 多点扫描激光治疗 DR,光束稳定,光凝时间短,散射小,有更精确空间定位,能安全、准确地将光斑定位在黄斑中心凹外的位置,较传统单点激光,可更安全、有效地治疗有临床意义的糖尿病性黄斑水肿(clinical significance of diabetic macular edema, CSME)^[27,28],减少对黄斑区视神经纤维的误伤。

4.8 多点扫描激光形成的灼烧点间的距离一致,更精确地灼烧面积 多点扫描激光形成的灼烧点间的距离一致,有更精确的灼烧面积,可根据病情需要对不同病变程度的 DR 实施个性化的光凝。有证据显示视网膜新生血管的消退情况与总的光斑数量有明显的关联,更确切地讲是与光凝面积相关。文献报道,轻度 PDR 需平均 2187 光斑点,264mm²;中度 PDR 3998 点,456mm²;重度 6924 点,836mm²的面积可有效消退新生血管,病变越重,需要光凝的范围越大^[25]。

5 多点扫描激光治疗糖尿病视网膜病变缺点

多点扫描激光可选择操作项目丰富,但同时也增加了光凝难度。因激光-组织间的相互作用受波长、光斑大小、能量、曝光时间等的影响,若选择不当,激光治疗后常有视力下降、视野损害、暗适应下降、黄斑水肿等不良反应^[20]。点数较多的矩阵模式较难避开血管,可能导致动脉痉挛出血;患者不自主地转动眼球,可造成视网膜上的光斑移位变形,间隔不均等;光凝面积大,尤其是光凝周边部时,不能达到所有的光点都完美地聚焦在视网膜上,造成视网膜上不同强度的光斑^[21]。

6 多点扫描激光治疗糖尿病视网膜病变的并发症及其处理

多点扫描激光由于周围组织损伤小、炎症反应轻、保留了视网膜神经纤维层、对玻璃体干扰小等原因,使多点扫描激光较传统单点激光治疗 DR,并发症明显减少。通过对 1301 例 DR 患者多点扫描激光术后并发症的观察,发现其中 17 例(1.3%)患者有视网膜出血,2 例(0.15%)脉络膜脱离,1 例(0.07%)渗出性视网膜脱离^[23]。大部分并发症的发生与光凝区的直接损伤无关,多与周围由于能量扩散引起的邻近组织损伤释放的炎性细胞因子有关^[29,30]。(1)视网膜出血:是最常见的并发症,多发生在周边部,可能是因为周围视网膜光凝时不易使所有的光斑完全对焦,产生不均匀的光凝反应,操作者下意识地增加能量导致;或可能是光凝过程中,新生血管出血导致。可调整光斑直径与时间,加压于接触镜减慢眼内出血,逐渐提高功率至出血停止;为防止出血并发症,光凝时应避免瞄准新生血管和扩张的异常血管。上述 17 例均发生在

PDR 患者第 1 次行全视网膜光凝,平时血糖控制差,出血平均 $42.06 \pm 15.2d$ 时间可以完全吸收,无其他并发症及进一步手术治疗。(2)脉络膜脱离:视网膜光凝术后炎症反应,改变了血-视网膜屏障功能,引起血流动力学改变,外加毛细血管的基底膜改变和周细胞的缺失等原因可导致脉络膜脱离,当发生此类情况时,可球周注射或口服非甾体类抗炎药帮助吸收^[31,32]。(3)渗出性视网膜脱离:很少见的并发症,予以非甾体类抗炎药可治疗。

综上所述,与传统单点激光光凝相比,多点扫描激光治疗 DR 同样有效,耗时明显减少、患者疼痛反应减轻、周围组织的损伤减小,并发症减少,已是治疗 DR 的首选,但仍有不足,需进一步改善。且 DR 的激光治疗只是对症治疗,无论取得多好的疗效都是暂时的、相对的,都不能代替内科或手术治疗,且可能反复、继续发展,需要严格的内科相关治疗及定期的门诊随访,以便必要时及时补充激光。

参考文献

- Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and Diabetic macular edema: pathophysiology screening and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26(9):2653-2664
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology* 1981;88:583
- Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of Diabetic Retinopathy Study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82-106
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology* 1987;94:761-774
- Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007;298:902
- Maeshima K, Utsugi-Sutoh N, Otani T, et al. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. *Retina* 2004;24:507-511
- Pearson AR, Tanner V, Krightley SJ, et al. What effect does laser photocoagulation have on driving visual fields in diabetics? *Eye* 1998;12:64-68
- Ulbig MR, Arden GB, Hamilton AM. Color contrast sensitivity and pattern electroretinographic findings after diode and argon laser photocoagulation in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;117:583-588
- 毕燕龙,周祁,王惠英,等.微量激光治疗糖尿病性黄斑病变的临床疗效. *上海医学* 2006;29:222-224
- Figueira J, Khan J, Nunes N, et al. Prospective randomized controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93(10):1341-1344
- Meyer-Schwickerath GR. The history of photocoagulation. *Aust N Z J Ophthalmol* 1989;17(4):427-434
- Ober MD, Hariprasad SM. Retinal Lasers: Past, Present, and Future. *Retinal Physician* 2009;36-39
- L'Esperance FA Jr. An ophthalmic argon laser photocoagulation system: design, construction, and laboratory investigations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1968;66:827-904
- Amin RH, Frank RN, Kennedy A, et al. Vascular endothelial growth

factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(1):36-47

- Paine SK, Basu A, Mondal LK, et al. Association of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor beta, and interferon gamma gene polymorphisms with proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Mol Vis* 2012;18:2749-2757
- Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, et al. Randomized clinical trial to evaluate the effects of Pascal panretinal photocoagulation on macular nerve fiber layer: Manchester Pascal Study report 3. *Retina* 2011;31(8):1699-1707
- Ammes HP. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Horm Metab Res* 2005;37 (Suppl 1):39-43
- Maeshima K, Utsugi-Sutoh N, Otani T, et al. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. *Retina* 2004;24:507-511
- Belmonte C, Garcia-Hirschfeld J, Gallar J. Neurobiology of ocular pain. *Prog Ret Eye Res* 1997;16:117e56
- Muqit MM, Marcellino GR, Gray JC, et al. Pain responses of Pascal 20 ms multi-spot and 100 ms single-spot panretinal photocoagulation: Manchester Pascal Study, MAPASS report 2. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1493-1498
- Al-Hussainy S, Dodson PM, Gibson JM. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye* 2008;22:96-99
- Nagpal M, Marlecha S, Naqpal K, et al. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532nm standard laser versus multispot pattern scan laser. *Retina* 2010;30(3):452-458
- Velez-Montoya R, Guerrero-Naranjo JL, Gonzalez-Mijares CC, et al. Pattern scan laser photocoagulation: safety and complications, experience after 1301 consecutive cases. *Br J Ophthalmol* 2010;94:720-724
- Kriechbaum K, Bolz M, Deak GG, et al. High-resolution imaging of the human retina *in vivo* after scatter photocoagulation treatment using a semiautomated laser system. *Ophthalmology* 2010;117(3):545-551
- Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, et al. *In vivo* laser-tissue interactions and healing responses from 20- vs 100-millisecond pulse Pascal photocoagulation burns. *Arch Ophthalmol* 2010;128(4):448-455
- Krauss JM, Puliafito CA. Lasers in ophthalmology. *Lasers Surg Med* 1995;17:102-159
- Sanghvi C, McLaughlan R, Delgado C, et al. Initial experience with the Pascal photocoagulator: a pilot study of 75 procedures. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1061-1064
- Atul Jain, Md, James Collen, et al. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema. *Retina* 2012;30:1622-1626
- Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 2007;27:816e24
- Choi KS, Chung JK, Lim SH. Laser photocoagulation combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection in proliferative diabetic retinopathy with macular oedema. *Korean J Ophthalmol* 2007;21:11e17
- Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, et al. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1204e9
- Wilson CA, Stefansson E, Klombers L, et al. Optic disk neovascularization and retinal vessel diameter in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988;106:131e4