

糖尿病视网膜病变的激光治疗进展

王光, 陈晓隆

作者单位: (110001) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院眼科
作者简介: 王光, 中国医科大学在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。
通讯作者: 陈晓隆, 毕业于中国医科大学, 博士, 主任医师, 眼科主任, 研究方向: 眼底病、眼外伤。Chenxl@sj-hospital.org
收稿日期: 2017-01-05 修回日期: 2017-03-28

Recent advances on laser treatment for diabetic retinopathy

Guang Wang, Xiao-Long Chen

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xiao - Long Chen. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. Chenxl@sj-hospital.org

Received: 2017-01-05 Accepted: 2017-03-28

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is the first blinding disease among the working age population. The main causes of visual impairment and blindness are proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Retinal laser photocoagulation is the main method in the treatment of DR currently, but the traditional laser has many side effects and complications. In order to reduce these side effects and be more efficacy, many new retinal laser treatment systems have emerged. This article reviews the recent progress in the laser treatment of DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; laser photocoagulation; progress

Citation: Wang G, Chen XL. Recent advances on laser treatment for diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17 (5): 891-893

摘要

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是工作年龄人群第一位的致盲性疾病, 其视力损害和失明的主要原因是增生性糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿, 视网膜激光光凝是目前治疗 DR 的最主要方法, 但传统激光存在诸多副作用及并发症, 为减少这些副作用并提高疗效, 很多新的视网膜激光治疗系统随之出现, 本文就近几年来有关 DR 的激光治疗进展进行综述。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 激光凝固术; 治疗进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.5.22

引用: 王光, 陈晓隆. 糖尿病视网膜病变的激光治疗进展. 国际眼科杂志 2017; 17(5): 891-893

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是工作年龄人群第一位的致盲性疾病。我国现在是全世界糖尿病发病率最高的国家, 随着病程的进展, DR 也逐渐出现^[1]。DR 视力损害和失明的主要原因是增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 和糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME)^[2]。而激光光凝是已确诊的 DR 患者最主要的治疗方法, 通常应用于治疗严重非增殖期糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)、PDR 或临床有意义的糖尿病性的黄斑水肿 (clinical diabetic macular edema, CDME)^[3]。在 19 世纪 70、80 年代, 由糖尿病视网膜病变研究组 (diabetic retinopathy study, DRS) 和糖尿病视网膜病变早期治疗研究组 (early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS) 分别进行的两个大型的多中心随机双盲对照临床试验研究, 证明适时地全视网膜激光光凝 (pan-retinal photocoagulation, PRP) 有益于严重 NPDR 和 PDR, 能够使 DR 患者发生严重视力丧失的危险减少 50%, 对 CDME 患者行黄斑区局部/格栅样激光光凝, 能使 DR 患者重度视力丧失减少 50%, 这些结论在今天仍然适用。

1 视网膜激光光凝治疗 DR 的机制

19 世纪 90 年代多项研究显示激光光凝的机制源于视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 的作用, DR 患者随着病程的增长, 会出现视网膜毛细血管闭锁, 视网膜组织缺血、缺氧, 引起新生血管刺激因子的释放, 因而产生新生血管, 有研究认为黄斑水肿可能与缺血、缺氧导致的血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达有关, 它可增强毛细血管的通透性, 促进毛细血管内皮细胞增生, RPE 外屏障功能的异常也可能是细胞外液集聚的原因之一, 而 PRP 有助于使新生血管消退, 虽然其确切的机制还不清楚, 但应是一个多元素影响的结果, PRP 可破坏代谢活跃的色素上皮-光感受器复合体, 使本来供给外层视网膜的来自脉络膜的氧有利于向视网膜内层弥散, 减少视网膜缺血区域, 改善内层视网膜的供氧, 减少视网膜代谢负荷, 降低血管生长因子表达, 促进 RPE 新生血管抑制因子的产生, 与 PRP 治疗后视网膜弥漫性炎症反应也有关。黄斑格栅样光凝可能是由于激光辐射后迁移 RPE 细胞释放的一些酶, 如 MMPs, 它可促进 Bruch 膜代谢废物的清除并加快运输过程, 此外 RPE 的损伤与一些可引发内皮细胞分裂、神经内皮毛细血管变化的细胞因子的释放密切相关, 这些细胞因子可能还有助于减少液体流入视网膜。

2 糖尿病视网膜病变行眼底激光光凝的时机

1985 年 ETDRS 定义了糖尿病临床有意义的黄斑水肿, 也是黄斑水肿需要治疗行黄斑局灶/格栅样激光光凝的指征, 即黄斑中心 500 μ m 或 500 μ m 以内出现视网膜的增厚, 黄斑中心 500 μ m 或以内出现硬性渗出且伴有视网膜增厚, 视网膜增厚在距离中心凹 1 视盘直径 (disc

diameter, DD) 以内且视网膜增厚至少在 1DD 范围。据中华医学会眼科学会眼底病学组 2014 年发布的我国 DR 临床诊疗指南中所规定的 PRP 只在发生重度 NPDR 或 PDR 时进行,这是降低中度视力下降最有效的战略布局。ETDRS 研究报告^[4]指出:不合并黄斑水肿的严重 NPDR 或早期 PDR 不要行 PRP,做了 PRP 的比推迟光凝更容易进展到中度视力下降,合并 DME 的重度 NPDR 和 PDR 早期,进行光凝比推迟光凝的 5a 视力严重下降的风险由 6.5% 下降至 3.8%~4.7%。几十年过去了,尽管有了玻璃体切除手术和药物治疗,PRP 和黄斑激光光凝 (macular photocoagulation, MPC) 仍然是治疗 PDR 和 DME 的金标准^[5-6]。

3 标准的 PRP

范围是从视盘外 1~2DD 至赤道外的眼底,保留视盘黄斑与颞上下血管弓之间的后极部不做光凝。光凝点数 1 200~1 600 点,具体数目由视网膜病变严重程度、无灌注区 (non-perfusion area, NPA) 大小、新生血管范围来决定。光斑大小一般应为 500 μm ,颞侧血管弓以内 200 μm ,激光曝光时间多采用 0.1~0.2s,输出功率应是 3 级光斑反应^[7]。PRP 成功的关键:(1) 确定其适应症;(2) 选择合适的激光波长;(3) 确保高比例的视网膜有效光斑^[8]。

4 新的激光光凝系统

但是目前所用激光会产生周边视觉下降、视野缩小、暗视力下降、对比敏感度下降、机动车驾驶能力受损^[9]及加重 DME 造成永久的中心视力受损、脉络膜新生血管、激光瘢痕扩大、视网膜下纤维化等副作用,为了减少这些副作用,提高视力并且减少视网膜组织的破坏,世界各地的研究者分别研发出了 Pascal 激光 (Pattern scan laser, 点阵式激光)、阈下微脉冲二极管激光 (subthreshold diode micropulse laser, SDM) 治疗 DME,视网膜再生疗法 (retinal rejuvenation therapy, 2RT),选择性视网膜激光治疗 (selective retina therapy, SRT)、导航激光 (Navilas) 等激光新进展治疗 DR。

4.1 Pascal 激光 基于使视网膜激光光凝更精准、更安全的理念,Blumenkranz 详细介绍了一个新的倍频 532nm 波长 Nd:YAG 激光器,它是半自动点阵激光,2005 年通过美国食物和药物管理局官方认证许可,商品名叫做 Pascal 激光器,通过这一新的激光器,医生通过按下或释放脚踏板来激发或中断激光,可自始至终的控制整个治疗过程,Pascal 是一个完全集成,安装了改装过的裂隙灯,使用微处理器驱动扫描的视网膜光凝仪,可在计算机屏幕上创建各种激光模式,如线形、方形、圆弧形以及自定义的图案,还有一个可调节的“中心凹激光禁区”,增加了治疗安全性。Pascal 大部分功能与现有的激光光凝仪器相同,除了因它具备 10~20ms 的曝光时间,可以在传统激光 100ms 的曝光时间内完成多点激光扫描的功能,即通过单点爆发模式完成预定的点阵式激光扫描的能力^[10]。这一新特点可大大缩短 PRP 疗程,显著提高治疗效率,在 PRP 过程中所有患者均能感到疼痛^[11],但因其短脉冲特性,减少了激光热能扩散至富含感觉神经丛的脉络膜、内层视网膜,从而降低疼痛水平,缓解患者的痛苦,使其配合治疗,有良好的耐受性^[12-13],并使激光周围的视网膜损害降低,更好地保存了视网膜敏感性,减少视野缺损。Pascal 很快被投入临床使用,并进行了一系列的临床试验。其中 Chappelow 等^[13]认为在治疗高风险 PDR 患者过程中,Pascal 激光比传统的激光系统更快,且提供了更大的便利,但当两种激

光系统对同等病变程度的患者行相近激光点数和光斑大小治疗时,Pascal 对于新生血管的消退、避免其复发的疗效不如传统的氩激光。因有报道称视网膜损伤面积的大小随脉冲持续时间的增长而呈对数增长,Seymenoglu 等^[14]认为若执行相同数量的激光斑,Pascal 总的激光范围会小于氩激光,从而显著降低治疗效果,故他们在通过 Pascal 治疗高风险 PDR 患者时执行的激光斑数量显著多于传统的氩激光,并得出在治疗高风险 PDR 患者时,用 Pascal 行一次性的 PRP 与传统氩激光分次行 PRP 的治疗效果是相似的,Pascal 是一种很有前途的激光程序,有良好的安全性。Mukhtar 等^[15]认为对合并 PDR 和 DME 的患者使用 Pascal 行 PRP 是安全有效的,不仅降低了新生血管形成的风险和并发症,还使患者的视力提高,DME 有所缓解。张茉莉等^[16]认为 577nm 激光多点扫描一次完成 PRP 与单点多次完成 PRP 治疗重度 NPDR 的效果相当;但多点扫描模式能量密度低,激光损伤较小。董如娇等^[17]认为 Pascal 激光较氩离子激光在治疗增殖前期糖尿病视网膜病变 (pre-proliferative diabetic retinopathy, PPDR) 中有一定优势故推荐使用,单在治疗 PDR 患者时,其促进新生血管消退的效果差于氩离子激光,故对于 PDR 患者建议应用氩离子激光以达到更好的疗效。Nemcansky 等^[18]认为 Pascal 治疗 DME 使最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 和患者的临床状态稳定,减少视网膜中央厚度 (central retinal thickness, CRT),它治疗 DME 的疗效与传统激光相同,却不如现代的眼内注射抗 VEGF 药物。

4.2 Navilas[®] 系统导航激光 由德国 OD-OS 公司生产的 Navilas[®] 系统导航激光,使活体眼底成像、荧光素眼底血管造影和视网膜激光光凝结合在一起。它允许临床医生可在触屏模式的计算机屏幕上获得视网膜图像,然后使用计算机执行已预先设计好的视网膜激光范围和模式^[19]。这一设备通过计算机图像和目标辅助系统提供视网膜激光导航,具有高精度及理论上小于 60~100 μm 的视网膜再现性。它从根本上不同于其他激光设备,它不需要前置镜辅助,只要锁定已确诊的目标视网膜,医生便可以人工启动预先设计好的激光模式^[20]。在治疗过程中患者未诉显著疼痛,耐受性良好。Neubauer 等^[21]通过对比使用导航黄斑激光与传统激光治疗 DME 的前瞻性介入试点研究表明,导航黄斑激光光凝是有效的,在治疗 DME 时考虑可用于替代传统使用裂隙灯测距装置的局部激光光凝,研究发现导航视网膜激光治疗后 8mo 内再治疗率较低,提示这一新型光凝系统的长久治疗效果。Chhablani 等^[22]报道与传统的激光系统及基于裂隙灯模式的激光相比,导航激光可改善患者的依从性,减少其不适,改善治疗准确性,执行有效的 PRP 激光模式,提供详细的报告以及先进的激光培训,所有 Navilas[®] 系统的这些优势使对患者的管理进入一个更高级有效的水平。

4.3 以 RPE 层为目标的激光光凝

4.3.1 SRT SRT 的目的是选择性地治疗缺血性视网膜区域及在荧光素眼底血管造影中显现的渗漏区域及 NPA 范围,同时使一些传统 PRP 的风险及并发症最小化。视网膜 NPA 程度对 DR 严重程度及对其治疗的反应是有关系的^[23]。VEGF 介导新生血管生成,这是由于缺血造成的。有人提出周边视网膜 NPA 和视网膜新生血管的产生及黄斑水肿有一定关系。因此,有学者建议对缺血去行有针对性的视网膜光凝可降低 VEGF 的负载,同时保留视网膜有灌注区^[24]。随着超广角视网膜成像技术在临床上的

投入使用,与 ETDRS7 视野摄像相比,二者对 DR 和 CDME 的分级评估都具有足够的准确性,但是超广角视网膜成像技术因其可覆盖更大的视网膜区域的性能,可评估整个视网膜上 NPA 的总量,为 DR 的诊疗提供了额外的帮助^[25]。SRT 已经在日本广泛应用。据报道^[26],SRT 治疗增殖前期 DR 比传统的 PRP 更能有效地预防 DR 的进展。

4.3.2 SDM SDM 是使用一个有微脉冲技术和较低能量的二极管激光而达到低于最低限度的视网膜灼伤,组织病理学研究发现^[27]SDM 只影响 RPE 层而不破坏外层视网膜,从而限制了激光对 RPE 层的损伤。与传统的连续波激光治疗相比,SDM 是将一个激光斑能量传递分为“开”、“关”的循环,直至完全曝光,却无可见激光斑。Luttrull 等研究发现使用 SDM 行 PRP 治疗严重 NPDR 与传统的激光 PRP 术后发生玻璃体积血以及玻璃体切除手术的发生率是相似的。Figueira 等^[28]研究表明,与传统格栅样光凝相比视敏度没有显著差异,两种激光术后的疗效相同。

4.3.3 视网膜再生疗法 视网膜再生疗法(2RT, Ellex)是一种产生 3ns 曝光时间的 532nm 波长的倍频 Nd:YAG 激光,其脉冲能量程度比其他微脉冲激光低,不同于瞬态热气流产生的连锁反应,2RT 只有 RPE 细胞受损,因激光斑中噪声比的信号可被操纵,只有少数激光束中才能诱导 RPE 细胞的死亡,其激光斑呈每个死亡细胞周围被未受激光影响的细胞包围的分布,这种情况下,激光术后有足够的细胞存活,光感受器可接受充足的营养供应,不用经历二次细胞死亡,因此对 RPE 层的作用是刺激修复而非破坏,这一激光系统目前正在评估,许多数据均是由动物和实验室研究所得,被建议用于治疗早期 DME 及 AMD。Pelosini 等^[29]通过对 2RT 激光治疗 DME 的前瞻性试点研究表明,2RT 用于治疗 DME 是安全有效的。

5 展望

激光技术领域的不断发展,推动着视网膜激光治疗的精准性进展,以往在临床上受到限制的特定波长或传导方式,现如今均得以解决,对于这些新的激光进展的疗效、并发症及与其他治疗方法联合治疗 DR 的效果还需要通过长期大样本临床试验进一步证明。

参考文献

- 1 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014). 中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
- 2 Ebnetter A, Zinkernagle MS. Novelities in Diabetes Retinopathy. *Endocr Dev* 2016;31:84-96
- 3 Park YG, Roh YJ. New Diagnostic and Therapeutic Approaches for Preventing the Progression of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res* 2016;2016:1753584
- 4 刘晓玲,孙心铨. 重视糖尿病视网膜病变以及眼底病激光光凝的规范化治疗. 中华眼底病杂志 2010;26(2):101-104
- 5 Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-2405
- 6 Solaiman KA, Diab MM, Abo-Elenin M. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2010;30(10):1638-1645
- 7 田蓓. 糖尿病视网膜病变全视网膜激光光凝治疗的几个问题. 眼科 2014;23(4):222-226
- 8 孙心铨. 正确选择激光波长,合理搭配激光参数,努力提高眼底病激光治疗的临床效果. 中华眼底病杂志 2013;29(4):427-431
- 9 Subash M, Comyn O, Samy A, et al. The Effect of Multispot Laser Panretinal Photocoagulation on Retinal Sensitivity and Driving Eligibility in Patients With Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(6):

666-672

- 10 Muraly P, Limbad P, Srinivasan K, et al. Single session of Pascal versus multiple sessions of conventional laser for pan-retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: A comparative study. *Retina* 2011;31(7):1359-1365
- 11 Zakrzewski PA, O'Donnell HL, Lam WC. Oral versus topical diclofenac for pain prevention during panretinal photocoagulation. *Ophthalmology* 2009;116(6):1168-1744
- 12 Nagpal M, Marlecha S, Nagpal K. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. *Retina* 2010;30(3):452-458
- 13 Chappelov AV, Tan K, Waheed NK, et al. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol* 2012;153(1):137-142
- 14 Seymenoglu RG, Ulusoy MO, Başer EF. Safety and efficacy of panretinal photocoagulation in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy using pattern scan laser versus conventional YAG laser. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32(1):22-26
- 15 Mukhear A, Khan MS, Junejo M, et al. Effect of pan retinal photocoagulation on central macular thickness and visual acuity in proliferative diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci* 2016;32(1):221-224
- 16 张茉莉,田蓓,魏文斌. 577nm 激光多点与单点扫描模式全视网膜激光光凝治疗非增生期糖尿病视网膜病变疗效比较. 中华眼底病杂志 2015;31(1):36-40
- 17 董如娇,陈芳,李冬育,等. PASCAL 激光与氩离子激光治疗糖尿病视网膜病变观察分析. 中国实用眼科杂志 2014;32(7):849-851
- 18 Nemcansky J, Studnicka J, Nemcanska S, et al. Treatment results of the diabetic macular edema by means of the Pascal laser system. *Cesk Slou Oftalmol* 2015;71(5):230-236
- 19 JH-Jing Lock. An update on retinal laser therapy. *Clin Exp Optom* 2011;94(1):43-51
- 20 Kernt M, Cheuteu R, Vounotrypidis E, et al. Focal and panretinal photocoagulation with a navigated laser. *Acta Ophthalmol* 2011;89(8):662-664
- 21 Neubauer AS, Langer J, Liegl R, et al. Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema; a comparison with conventional macular laser. *Clin Ophthalmol* 2013;7:121-128
- 22 Chhablani J, Kozak I, Barteselli G, et al. A novel navigated laser system brings new efficacy to the treatment of retinovascular disorders. *Oman J Ophthalmol* 2013;6(1):18-22
- 23 Chew MC, Tan CS, Hariprasad SM. Optimal area of retinal photocoagulation necessary for suppressing active iris neovascularization associated with diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* 2015;35(2):155-156
- 24 Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, et al. Characterization of ischemic index using ultra-wide field fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):1038-1044
- 25 Kernt M. Assessment of diabetic retinopathy using nonmydriatic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography. *Diabetes Care* 2012;12(35):2459-2463
- 26 Reddy S, Hu A, Schwartz SD. Ultra Wide Field Fluorescein Angiography Guided Targeted Retinal Photocoagulation (TRP). *Semin Ophthalmol* 2009;24(1):9-14
- 27 Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(4):274-284
- 28 Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomized controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93(10):1341-1344
- 29 Pelosini L, Mrcophth M, Hamilton R, et al. Retina rejuvenation therapy for diabetic macular edema; a pilot study. *Retina* 2013;33(3):548-558