

糖尿病视网膜病变的临床治疗新进展

李雪,张萍

作者单位:(401331)中国重庆市,重庆医科大学附属大学城医院眼科

作者简介:李雪,在读硕士研究生,研究方向:眼表疾病、眼底病。
通讯作者:张萍,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:屈光不正、眼表疾病.1830580338@qq.com

收稿日期:2018-09-10 修回日期:2018-11-23

New progress in clinical treatment of diabetic retinopathy

Xue Li, Ping Zhang

Department of Ophthalmology, the University - Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

Correspondence to: Ping Zhang. Department of Ophthalmology, the University - Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China.1830580338@qq.com

Received:2018-09-10 Accepted:2018-11-23

Abstract

• Diabetic retinopathy is one of the serious complications of diabetes, which often results in decreased vision, visual field defects, vitreous hemorrhage, even traction retinal detachment, and blindness in the end. The disease is a major cause of blindness in diabetics, which seriously affects the quality of patients' life. This article reviews new progress in laser, drug and gene treatment of diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; clinical treatment; new progress

Citation: Li X, Zhang P. New progress in clinical treatment of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(1):69-72

摘要

糖尿病视网膜病变是糖尿病严重的并发症之一,常造成视力下降、视野缺损、玻璃体积血,严重者甚至出现牵拉性视网膜脱离,最终失明。该病是糖尿病患者致盲的主要因素,严重影响着患者的生活质量。本文就近年来糖尿病视网膜病变激光、药物和基因等相关治疗新进展做一综述。

关键词:糖尿病视网膜病变;临床治疗;新进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.1.15

引用:李雪,张萍.糖尿病视网膜病变的临床治疗新进展.国际眼科杂志 2019;19(1):69-72

0 引言

糖尿病是影响全身各个脏器和组织器官血糖代谢的

一种疾病,主要分为1型和2型糖尿病,可引起心、脑、肾和视网膜等微血管病变。而糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是其严重的微血管并发症之一,也是目前致盲性眼病发生率较高的一种疾病。2015年全球DR患者中估计有3600万失明,2.16亿视力受损,主要以亚太地区人群较为多见,由此可见其对人群的危害性^[1]。DR主要分为非增殖期糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)及增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。NPDR主要包括眼底微血管瘤形成、硬性渗出和棉絮状渗出;PDR主要包括增殖膜和新生血管形成、玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离^[2]。本文就DR最新治疗方案进行综述,希望对DR的临床治疗提供参考意见。

1 基础疾病治疗

糖尿病病程与DR发生密切相关。研究表明糖尿病患者病程超过20a,60%以上会发生视网膜病变^[3]。DR进展除与糖尿病病程相关外,还与其他因素有关,如慢性高血糖、高血压、血脂和肾脏病变等^[2,4]。对于大多患者,糖化血红蛋白(HbA1c)降低到7%甚至更低为其血糖控制目标。然而对于某些已有合并症患者而言,血糖控制到6.5%对病情更有益处,将有效延缓并发症进展^[5]。有学者对2型糖尿病患者胰岛素强化降糖方案进行前瞻性研究^[6],结论表明糖尿病患者实行强化降糖可有效减少视网膜、肾脏和神经系统病变发生的风险,与传统治疗相比可显著减少微血管并发症约25%;微血管并发症与血糖水平也存在相关性,HbA1c每下降1%将会使微血管并发症发生风险降低约35%。血压控制也是各项试验研究的重点。部分学者认为积极控制血压可以有效延缓DR进展^[7]。然而有研究表明^[8],将血压控制到120mmHg,与140mmHg相比对于DR患者并无明确的益处或害处。究竟血压控制对DR病情进展是否有益仍需大量的临床研究。大量数据证实,控制血脂可有效减缓DR进展及减少其治疗需要^[9]。非诺贝特是一种常见、安全的口服调脂药物。ACCORD最新研究^[10]表明,非诺贝特可通过改善视网膜血管渗漏和白细胞瘀滞,下调血管内皮生长因子(VEGF)水平,减少内皮细胞和周边细胞损失,以此减少PDR、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者眼底激光次数,并延缓DR进展。然而因其缺乏对心脑血管的保护作用,目前暂未将其纳入DR的常规防治^[11]。综上,对于DR患者,严格控制血糖、血脂对改善微循环障碍、机体代谢异常和预防DR发生、发展有一定疗效。

2 激光治疗

激光治疗主要通过光凝破坏视网膜的耗氧细胞,减少视网膜渗出、缺血缺氧及新生血管生成因子的产生,使已经出现的新生血管消退。此外激光还可破坏色素上皮细胞-脉络膜视网膜屏障,使液体通过色素上皮进入脉络膜血管;可在黄斑中心凹和受累视网膜形成屏障,对预防黄

斑囊样水肿发生及减少黄斑水肿扩大起到一定的辅助作用。其不仅可有效抑制或减缓疾病进展,一定程度上还能阻止视力下降。现主要应用于治疗严重 NPDR、PDR 或临床有意义的糖尿病性黄斑水肿 (clinical diabetic macular edema, CDME)^[12]。

DR 眼底激光方式主要包括局限性光凝、格栅样光凝、全视网膜光凝、次全视网膜光凝等。局限性光凝主要用于视网膜微血管瘤及合并其他渗漏点。格栅样光凝主要用于弥漫性黄斑水肿。全视网膜光凝 (panretinal laser photocoagulation, PRP) 是治疗严重 NPDR、PDR 最常用的方法。传统的全视网膜光凝^[12]范围主要是视盘上下、鼻侧各 1 个视盘直径 (papilla disc, PD), 黄斑中心凹上下与颞侧各 2PD, 向周边达至赤道部或略微超过, 视盘黄斑束及颞侧上下血管弓之间的后极部不光凝, 以Ⅲ级光斑反应最佳。改良的全视网膜光凝^[13]则主要是先对黄斑区进行格栅样光凝, 后续光凝中对眼底血管造影提示的无灌注、新生血管区行重点光凝, 通过提高光凝能量, 缩短光斑斑离, 同时调整裂隙灯光照方向及转动眼球, 以扩大对周边视网膜光凝, 目前该方式在临床工作中得以应用。近年来微脉冲激光也开始应用于 DR 治疗。微脉冲激光概念是由 Reginald Birngruber 及其同事于 1986 年首次提出^[14], 后逐渐将此项技术应用于临床, 现多用于治疗黄斑水肿等疾病^[15-16]。微脉冲激光作为一种阈下激光, 主要是将激光的曝光时间、方式进行调整后选择性作用于视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层, 因其时间短、功率小、光斑小可将每个脉冲准确作用于 RPE 并使其受到损害, 同时其热能不会传导至周围视网膜, 对光感受器及脉络膜毛细血管等损伤小, 且较传统激光更为安全^[17]。Yu 等^[18]通过兔子动物模型试验证实, 532~810nm 激光均能准确作用于 RPE 使其产生损伤, 并使蛋白质变性。目前临床激光治疗中较常用为 577nm 黄色激光及 810nm 红外激光。577nm 黄色激光在 RPE 较 810nm 红外激光具有更高的吸收、转换效果, 且光散射少, 对黄斑区叶黄素吸收极少, 目前已成为 DME 首选激光方式^[19]。此外 Pascal 激光、选择性视网膜激光治疗、视网膜再生疗法等激光治疗^[20]也逐渐应用于临床, 但仍需通过大样本临床试验以进一步证明其治疗有效性和安全性。然而激光光凝仍存在相应并发症, 如色觉减退、视野缺损、眼内组织损伤、黄斑区短暂水肿等。因此激光治疗中需严格掌握适应证, 尽可能避免并发症发生, 定期随访, 酌情补充激光。

3 局部应用糖皮质激素

DR 发病机制错综复杂, 研究表明其主要与血管内皮细胞损伤、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等炎症因子产生及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达上调等因素^[21]相关, 因此内皮细胞治疗、抑制炎症反应和抗 VEGF 治疗是关键所在。糖皮质激素可以通过减少前列腺素类炎症介质产生, 阻断或降低花生四烯酸的生成, 降低血管的渗透性及眼内 VEGF 的水平发挥作用。临床使用较为广泛的是曲安奈德 (triamcinolone acetate, TA), 无论是球周注射还是玻璃体腔注射均能发挥抗炎、减轻黄斑水肿作用, 但玻璃体腔注射较球周注射疗效更为显著, 然而其加速白内障形成、继发性青光眼、眼内炎、视网膜脱离等风险, 且需反复、多次注射, 一定程度上限制了临床应用^[22]。为减少眼内注射频次和可能风险, 目前已研制出长效糖皮质激素玻璃体腔植入药物缓释

系统——0.7mg 地塞米松注射植入剂 (Ozurdex)^[23-24], 该药是一种新型的可生物降解的糖皮质激素缓释植入剂, 通过 NOVADUR 固体聚合物释放系统释放地塞米松制剂于眼后段的玻璃体内, 有效期长达 6mo。2014 年美国食品药品监督管理局及欧洲委员会已批准将此药物用于治疗 DME 患者^[24]。Pacella 等^[25]对抗 VEGF 药物无反应性的慢性 DME 患者进行玻璃体腔注射 Ozurdex, 随访 6mo 后发现患眼裸眼视力和黄斑区水肿均较治疗前有所改善。同为糖皮质激素的地塞米松与曲安奈德相比, 地塞米松更具作用持久、药物水平浓度稳定、药物释放具有预期性等优点^[26], 然而其注射后 6mo 内发生的不良反应如眼内压升高、结膜充血、球结膜下出血、白内障等仍需引起临床重视。

4 抗血管内皮生长因子药物

随着对 DR 机制研究和科学技术的发展, 贝伐单抗、阿柏西普、雷珠单抗、康柏西普等抗 VEGF 药物应运而生, 现已作为各种原因所致的黄斑水肿和眼底新生血管性疾病的一线用药。抗 VEGF 药物作用机制主要为结合并阻断 VEGF 的受体, 减少血管内皮细胞增殖、血管渗漏和新生血管生成^[16]。然而反复多次进行玻璃体腔抗 VEGF 药物可能导致视网膜神经退行性变、脉络膜毛细血管萎缩、黄斑区瘢痕形成, 亦会严重影响视力恢复^[27], 因此需严格掌握玻璃体腔注药适应证。最新研究提出可考虑将抗 VEGF 药物作为 PDR 的一线用药, 然而因其价格稍昂贵、半衰期较短、疗效有限、局部注射相对安全性及耐受性, 仍一定程度上限制了其临床应用^[28-29]。目前一种新兴的眼内植入装置^[30]已在湿性 AMD 患者中完成了 I 期研究, 此装置是通过一个无需缝合的睫状体平坦部 3.2mm 手术切口将其放置于球结膜下, 并将雷珠单抗眼内注射液置于此装置内以稳步释放入眼内并发挥疗效, 不仅可改善患者视力预后, 还有长达 1a 的维持时间, 可显著减少玻璃体腔注射抗 VEGF 药物的频次。此装置现已进入湿性 AMD 治疗 II 期研究, 若其安全性和有效性能得以证实, 将有望进入 DME 治疗。近年来除了对 VEGF 研究外, 色素上皮衍生因子 (pigment epithelium derived growth factor, PEDF) 的研究也在不断发展。PEDF 是一种在肝脏和内皮细胞等组织中高表达的蛋白, 作为体内一种重要的内源性抗血管生成蛋白, 可通过抑制还原型辅酶氧化酶引起的氧化应激产生、抑制血管生成、减轻血管渗透性, 从而发挥抗血管生成、抗炎等作用^[31-32]。Gao 等^[33]通过对大鼠模型研究表明, PEDF 可以抑制新生血管形成。然而靶向 PEDF 的药物治疗发展尚处于起步阶段, 未来需要更多研究以期应用于临床治疗。

5 玻璃体切割手术治疗

玻璃体切割手术 (pars plana vitrectomy, PPV) 已经成为 PDR 患者主要的治疗方法。手术治疗的目的是切除混浊或血性玻璃体, 解除纤维增殖膜对视网膜牵拉, 从而使视网膜恢复解剖复位, 同时也抑制玻璃体视网膜增殖的发生和发展。随着微创理念的盛行、PPV 的发展, 玻璃体切割器械逐渐完成从 20G 到 27G 转化, 目前临床应用的器械主要有 23G、25G 及 27G 切割系统, 其不仅提高了定位的准确性, 且除了提高对周边视网膜切割的高效性外, 还降低了对周边视网膜的损伤风险^[34]。

6 基因及分子机制治疗

近年来, 越来越多与 DR 相关的基因和载体被发现并

得到优化,因其相对长效,副作用小,现作为一种新型治疗方式受到关注,并成为了动物实验和临床医学的热点。基因治疗是指用正常的核苷酸序列替代患者机体细胞内有缺陷基因中的核苷酸序列,借助基因置换、修饰等方式纠正致病基因,从而达到临床治疗。目前 DR 基因治疗研究^[35]主要着重于 3 个方面:减少视网膜的新生血管、保护视网膜血管和神经功能、改变 DR 相关表观基因的修饰。对于视网膜新生血管生成,其主要原因是促新生血管因子与抗新生血管因子间失衡^[36]。VEGF 作为促新生血管生成因子,其已成为 DR 基因治疗的一个重要靶点。Flt-1 是 VEGF 受体-1 的可溶性剪接变体,可通过结合 VEGF 和胎盘生长因子抑制新生血管生成^[36]。而 PEDF、内皮抑素、血管抑素和组织金属蛋白酶抑制剂-3 为抗血管生成因子,可通过下调 VEGF 表达以减少视网膜新生血管生成^[37]。微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类小型非编码 RNA,可调节基因表达,因此在 DR 相关表观基因修饰中起着重要作用。以 VEGF 为作用靶点的 miRNA^[38],如 miR200b、miR-126 和 let-7 家族等均可通过调控靶基因转录后表达,下调 VEGF 及其他炎症因子的表达水平,从而抑制炎症反应和新生血管生成。而一些与核因子- κ B 通路应答相关的 miRNA^[39],如 miR146、miR155 和 miR-21 等也在 DR 的发病机制中起着重要的作用,并成为 DR 基因治疗的新靶点。然而考虑到基因治疗仍存在载体的不安全性与不稳定性,且治疗中脱靶效应会引发相关不良反应,加上 DR 发病机制复杂性,因此基因研究现仍停留于动物试验阶段。相信随着科学技术和医学的不断发展,基因治疗有望成为 DR 的新型治疗手段。微血管内皮细胞失代偿是视网膜血管疾病的主要原因,因此内皮细胞的治疗对于 DR 具有特殊意义。整合肽治疗^[40]是一种新型的分子治疗,具有改变细胞功能和细胞与细胞外基质相互作用的潜力。整合素可以通过增加蛋白分解,从而导致内皮细胞损伤和血管生成蛋白过量。整合素作为一种整合素拮抗剂,其对视网膜血管内皮损伤具有修复作用。通过一期整合肽(ALG-1001)药物治疗与抗 VEGF 药物治疗相比较,整合肽治疗有效期较抗 VEGF 药物长达 3mo,同时因其可诱导玻璃体后脱离和促进玻璃体后皮质从视网膜表面脱离,将有效降低 PDR 事件的发生^[40]。然而此类药物现仍处于研究中,未来分子机制药物治疗将有望成为 DR 治疗的亮点。

7 小结

DR 作为眼科常见致盲性眼病之一,对于目前临床医学仍是一个治疗难题。早发现、早诊断、早治疗、早预防对于延缓疾病进展是必要的。因此对于糖尿病患者需定期进行眼科筛查,同时有效控制血糖、血脂,以预防和阻止视网膜病变的发生、发展。目前对于 DR 治疗,无论是激光、药物治疗,还是基因治疗,都仍处于不断研究中,相信随着科学技术和医学事业的发展,新的治疗方法和途径必将为 DR 患者带来曙光。

参考文献

- Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5(9):e888-e897
- Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, et al. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2013;36

- (6):1562-1568
- Wong TY, Cheung CM, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16012
- 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
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, et al. Does severe hypoglycaemia influence microvascular complications in Type 1 diabetes? An analysis of the Diabetes Control and Complications Trial database. *Diabet Med* 2012;29(9):1195-1198
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-853
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66
- Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;138(7):587-592
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9600):1687-1697
- Stewart S, Lois N. Fenofibrate for Diabetic Retinopathy. *Asia-Pac J Ophthalmol(Phila)* 2018 [Epub ahead of print]
- Park YG, Roh YJ. New diagnostic and therapeutic approaches for preventing the progression of diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2016;2016:1753584
- Dong RJ, Cheng F, Zhao X, et al. Clinical observation of personalized retinal photocoagulation surgery on diabetic retinopathy. *Chin J Pract Ophthalmol* 2015;33(11):1261-1264
- 许艳,姚晶磊,陈冬梅,等.改良与传统全视网膜光凝术治疗糖尿病视网膜病变疗效观察.眼科新进展 2017;37(12):1178-1181
- Palanker DV, Blumenkranz MS, Marmor MF. Fifty years of ophthalmic laser therapy. *Arch Ophthalmol* 2011;129(12):1613-1619
- 徐斌,戴奕娟,梁雨,等.传统格栅样激光与 577nm 黄色微脉冲激光光凝治疗黄斑水肿疗效对比.眼科新进展 2014;34(2):181-183
- Li X, Xu G, Wang Y. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014; 121(9):1740-1747
- 孙光丽,姜静,王成虎,等.高密度微脉冲激光联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿.眼科新进展 2017;37(3):279-281
- Yu AK, Merrill KD, Truong SN, et al. The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810-nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2216-2224
- 丁国鹏,丁国龙,雷姝,等.康柏西普联合 577nm 微脉冲激光治疗糖尿病性黄斑水肿临床观察.国际眼科杂志 2015;15(11):1942-1944
- 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
- 李芳,邓玲.糖尿病视网膜病变的发病机制研究进展.中国继续医学教育 2017;9(29):60-62
- Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113(9):1533-1538
- Fialho SL, Bahar-Cohen F, Silva-Cunha A. Dexamethasone loaded poly(ϵ -caprolactone) intravitreal implants: a pilot study. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;68(3):637-646
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized,

sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-1914

25 Pacella F, Ferraresi AF, Turchetti P, et al. Intravitreal injection of Ozurdex® implant in patients with persistent diabetic macular edema, with six-month follow-up. *Ophthalmol Eye Dis* 2016;8:11-16

26 Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica* 2010;224 (Suppl 1):25-30

27 Doguizi S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: Incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34(6):1156-1162

28 Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema; two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123(6):1351-1359

29 Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-2548

30 Rubio R. Phase I clinical trial using a refillable, non-biodegradable long-term drug delivery implant of ranibizumab. Tokyo, Japan: World Congress of Ophthalmology 2014

31 Seenaa Badr Al-Awadi, Salwa Jaber Al-Awadi, Abdulhussein Alwan Algenabi. Pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *Iraqi J Biotechnol* 2014;13(2):48-57

32 Falero-Perez J, Park S, Sorenson CM, et al. PEDF expression affects retinal endothelial cell proangiogenic properties through alterations in cell

adhesive mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017;313(4):405-420

33 Gao G, Li Y, Fant J, et al. Difference in ischemic regulation of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in brown Norway and sprague dawley rats contributing to different susceptibilities to retinal neovascularization. *Diabetes* 2002;51(4):1218-1225

34 龙婷, 陈佳, 杜磊, 等. 增殖性糖尿病视网膜病变的手术治疗进展. 国际眼科杂志 2017;17(11):2069-2072

35 姚谢怡, 许迅. 糖尿病性视网膜病变基因治疗的研究进展. 上海医药 2017;38(23):15-19

36 Shibuya M. VEGF-VEGFR signals in health and disease. *Biomol Ther (Seoul)* 2014;22(1):1-9

37 Wang JH, Ling D, Tu L, et al. Gene therapy for diabetic retinopathy: are we ready to make the leap from bench to bedside? *Pharmacol Ther* 2017;173:1-18

38 Zhou Q, Frost R, Anderson C, et al. Let-7 contributes to diabetic retinopathy but represses pathological ocular angiogenesis. *Mol Cell Biol* 2017 [Epub ahead of print]

39 Zhang Y, Sun X, Icli B, et al. Emerging roles for microRNAs in diabetic microvascular disease; novel targets for therapy. *Endocr Rev* 2017;38(2):145-168

40 Allegro Ophthalmics Begins Phase 2 Clinical Trial of Luminata® (Alg-1001) for the Treatment of Diabetic Macular Edema. Allegro Ophthalmics. <http://www.allegroeye.com/press-release/allegro-ophthalmics-announces-positive-topline-results-from-del-mar-phase-2b-trial-evaluating-luminata-in-patients-with-diabetic-macular-edema/>