

糖尿病视网膜黄斑水肿的治疗进展

吴兰君, 陈雪艺, 陈炳衡

作者单位: (830054) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 吴兰君, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 陈雪艺, 女, 主任医师, 教授, 主任, 硕士研究生导师, 新疆医学会眼科分会副主任委员, 研究方向: 眼底病。
ykcange@163.com

收稿日期: 2010-09-20 修回日期: 2010-10-09

Treatment progress of diabetic macular edema

Lan-Jun Wu, Xue-Yi Chen, Bing-Heng Chen

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue-Yi Chen. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ykcange@163.com

Received: 2010-09-20 Accepted: 2010-10-09

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is a severe ocular complication of patients with diabetes, and the diabetic macular edema (DME) is the leading cause of vision loss in diabetic patients. The main treatment methods of DME are including drug therapy, laser photocoagulation and surgical treatment. In this paper we review the research status and development trends of DME treatment methods which were mentioned above.

• KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic macular edema; drug therapy; laser photocoagulation; vitrectomy

Wu LJ, Chen XY, Chen BH. Treatment progress of diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010; 10(11): 2141-2143

摘要

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病患者严重眼部并发症之一, 而糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 则是糖尿病患者视力下降的首要原因。目前主要的治疗方法有药物、激光光凝和手术治疗。我们主要就 DME 的研究现状和发展趋势作一综述。

关键词: 糖尿病; 黄斑水肿; 药物治疗; 激光光凝; 玻璃体切除术

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.11.031

吴兰君, 陈雪艺, 陈炳衡. 糖尿病视网膜黄斑水肿的治疗进展. 国际眼科杂志 2010; 10(11): 2141-2143

0 引言

近年来糖尿病的发病率逐年增高, 目前我国糖尿病视网膜病 (DR) 的患病率随之逐年增高, 病程在 5 ~ 10a 的 DR 患者 15.2%; 病程在 10 ~ 15a 的 DR 患者占 30.3%; 病程 > 15a 的 DR 患者占 31.5%^[1]; 美国的一组流行病学调查显示, DR 的患病率在病程 < 10a 组为 7%, 10 ~ 14a 组为 26%, ≥ 15a 组为 63%, 而 30a 组高达 95%^[2]。当糖尿病影响视网膜后即并发糖尿病性视网膜病, 而 DME 则是糖尿病患者视力下降的首要原因, 病程晚期可因牵引性视网膜全脱离导致患者完全失明。故 DME 的有效治疗就显得尤为重要, 我们就 DME 的治疗现状及发展趋势作一综述。

1 发病机制

DME 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, 但是其不确定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。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。近来研究显示玻璃体通过多种机械和生理机制在黄斑水肿的发生发展和恶化上起作用。首先, 血-视网膜屏障的破坏使得血浆来源的化学吸引剂在玻璃体内达到较高浓度, 这就刺激视网膜或玻璃体中的细胞到玻璃体后皮质迁移, 细胞收缩引起的切线方向的牵拉产生黄斑水肿和局部视网膜神经上皮剥脱。除了这种机械作用外, 这些附着在玻璃体后皮质上的细胞成分还能够产生使血管渗透性增加的生长因子。其次, 关于玻璃体在 DME 中的作用, 是血-视网膜屏障的破坏引起生长因子在玻璃体腔的出现和黄斑部的积聚, 使得黄斑水肿产生和恶化。

2 治疗

2.1 激光治疗 激光治疗 DME, 机制在于: 光能被视网膜色素上皮的黑色素吸收, 邻近的感光细胞被破坏, 由胶质斑痕代替, 外层视网膜耗氧减少, 脉络膜毛细血管的氧分子通过外层视网膜传给内层视网膜, 提高氧压, 缓解了内层视网膜缺氧状态。激光光凝治疗区内视网膜的氧含量比未治疗区高, 这一结果首先由 Stefansson^[3] 在恒河猴实验中发现, 并在许多动物实验中得到证实。内层视网膜氧压增高, 氧合作用增加, 视网膜动脉、静脉自主调节性收缩, 血流量减少依据 Starling 定律, 血管内液体向组织间的渗出减少, 导致黄斑水肿。主要光凝治疗方式: 局部直接光凝、格栅样光凝、改良格栅样光凝。主要针对有临床意义的黄斑水肿: 黄斑中心凹 500μm 内的视网膜水肿增厚以及硬性渗出, 或在中心凹周围 1DD 以内出现超过 1DD 大小的视网膜水肿。

2.1.1 局部水肿 荧光素渗漏主要来自黄斑区的单个或成簇的微动脉瘤,或来自一小段扩张的毛细血管的渗漏,晚期黄斑渗漏仅占据黄斑区的局部区域。对这种由视网膜内屏障破坏引起的局部渗漏可用焦点光凝,主要针对距离中心凹500~3000Lm范围内的所有引起视网膜增厚或渗出的微血管瘤或微血管瘤群进行直接光凝,常采用氩绿和氦红激光,光斑直径50~100Lm,曝光时间0.1s,采用最小的能量使瘤体发白或变暗。初次光凝选择距黄斑中心500Lm范围内的局灶性渗漏,同时选择未被荧光素充盈、直径<125Lm的微血管瘤,光凝应避免视网膜出血。糖尿病视网膜病变早期治疗研究组(ETDRS)用局部激光光凝治疗临床显著性黄斑水肿,50%患者可以阻止视力下降,3%患者可以提高视力,12%患者仍有视力继续丢失^[4]。

2.1.2 弥漫性水肿 色素上皮屏障受损是引起弥漫性水肿的主要病理基础,主要采用格样光凝或改良的格样光凝。患者视力<0.5、不伴有中心凹周围的无灌注区、黄斑水肿持续存在时,可对黄斑中心300~500Lm的区域光凝。光斑直径100Lm,以看不出光凝反应或仅见淡灰色光斑为宜。每两个光斑间间隔一个光斑距离。当双眼进行格样光凝时,建议将黄斑中缝区域空出,以避免黄斑旁中心格子样暗点^[5]。传统的格样光凝可以促进黄斑水肿的消退,但有一定的风险主要并发症是视网膜、脉络膜热损伤,包括误伤黄斑中心凹、旁中心暗点、脉络膜新生血管形成、对比敏感度下降等。糖尿病视网膜病变早期治疗研究组(ETDRS)用局部激光光凝治疗临床显著性黄斑水肿有一定的风险。长期严重的弥漫性黄斑水肿导致黄斑发生退行性变、色素增生、瘢痕形成,神经组织受损,光凝术后水肿消退,但患者视力很难提高。格样光凝治疗黄斑水肿的机制目前认为主要是:通过破坏光感受器,增加内层视网膜血供,封闭毛细血管及微血管瘤,减少渗漏;光凝造成色素上皮损伤可使视网膜毛细血管和静脉内皮增殖,有利于血-视网膜屏障的修复;光凝后变薄的视网膜有利于脉络膜氧供,使水肿消退^[6]。

2.1.3 激光联合玻璃体腔注药 激光光凝治疗黄斑水肿前后行玻璃体腔注药,治疗黄斑水肿的同时辅助减轻激光本身产生的炎症反应,从而更好的治疗黄斑水肿,对此众说不一。Scott等的研究表明,局部光凝联合玻璃体腔注射贝伐单抗(bevacizumab)并未显示出更好的短期疗效^[7]。

2.2 药物治疗

2.2.1 曲安奈德 近年来,随着对黄斑水肿机制研究的深入,前列腺素等炎症介质在黄斑水肿发病中的作用逐渐引起重视^[8],而曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)作为一种长效的糖皮质激素,具有很强的抗炎作用^[9],能减少血-视网膜屏障的破坏,阻滞花生四烯酸生成途径,下调引起血管通透性增加的血管内皮生长因子的水平^[10]。疗效及长短期并发症:用药后6mo, RVO组和DR组视力提高者分别为90.4%和76.5%^[11];玻璃体腔内注射TA最常见并发症是眼压升高和晶状体后囊下混浊,Jonas等报道,玻璃体腔注射TA有25%~30%眼压升高,其次是玻璃体积血、视网膜脱离和眼内炎等并发症^[12],其主要适用于血-视网膜屏障破坏严重所致的弥漫性黄斑水肿,或经黄斑部格样光凝无效的黄斑水肿。玻璃体腔注射引起的眼压升高值得重视,Smithen等^[11]报道,89例玻璃体腔注射TA 4mg治疗后,40.4%的患者眼压24.00mmHg,97.20%的患者眼压升高发生在3mo以内,且与基础眼压偏低、年龄小呈正相关^[13],而与发病因素关系不大,但葡萄膜炎与

静脉阻塞有升高趋势。因此,术后预防性降眼压及长期随访很有必要。TA不能根本解除黄斑水肿,故不能预防黄斑水肿的复发。Gomez-Ulla等^[14]研究认为,玻璃体腔注射TA较激光疗效明显。

2.2.2 贝伐单抗 贝伐单抗(bevacizumab)其早期主要作为一种抗肿瘤药物,现广泛应用于新生血管、渗出及增生性视网膜病变。基础和病例研究显示,其对黄斑囊样水肿^[15]和弥漫性黄斑水肿^[16]有一定疗效,Byeon等^[17]报道,玻璃体腔注射bevacizumab 1.25mg,对视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿及DME安全有效,DME行玻璃体腔注射1wk后视力开始提高,5mo达到高峰,6mo稳定,视力平均提高1行,但要平均2mo注射1次,平均注射1.5次。玻璃体腔注射贝伐单抗安全有效,但仍然有2.5%的患者在术后30min眼压升高>25mmHg甚至更高^[18],临床上应该注意患者术后眼压的变化。但Haritoglou等^[19]研究报道,对于以前曾行玻璃体切除及内界膜剥离、玻璃体腔注射TA和视网膜光凝无效的持续性弥漫性黄斑水肿患者,玻璃体腔注射后,中央视网膜厚度减少,视力提高,由于这是一个短期的随访研究,虽不能提供一个特效的治疗方案,但提示我们进行一项长期具有前瞻性的长期随访很有必要。

2.2.3 其他药物 蛋白激酶C(PKC)是参与多种生长因子、激素、神经递质和细胞因子反应的信息分子,在增生性糖尿病视网膜病变和黄斑水肿的发展过程中发挥重要作用。Ruboxistaurin是PKC的抑制剂,动物实验发现其能够显著抑血管内皮细胞生长因子(VEGF)诱发的血管渗漏。对蛋白激酶抑制剂的提示,口服蛋白激酶抑制剂能获得性、中等程度的视力丧失减少40%,减少有意义的黄斑水肿由100Lm以外向中心发展,其减低比率为68%,对照组为50%($P=0.03$)^[20]。与对照组相比未发现明显的不良事件。

2.3 手术治疗

2.3.1 单纯玻璃体切除手术 1992年Lewis等首次提出玻璃体切除术治疗黄斑水肿以来,对伴有玻璃体后皮质增厚和黄斑区视网膜前牵引的黄斑水肿,选用玻璃体切除术治疗已被广为接受^[21]。其机制为:手术解除玻璃体机械性牵拉,去除了玻璃体内促进视网膜微血管渗漏的相关因子,有效地提高了视网膜面的氧含量。Lewis等报道,对后部玻璃体增厚、黄斑前玻璃体后皮质牵引或玻璃体后界膜与黄斑粘连的DME患者行玻璃体切除手术,术后OCT显示患者视网膜厚度降低,水肿液吸收,FFA显示晚期荧光素渗漏明显减轻,患者视力改善比较明显^[15]。研究证实,玻璃体切除术对糖尿病引起的黄斑囊样水肿同样有效,能有效减轻水肿、提高视力^[22]。最新研究还显示,玻璃体手术对于糖尿病性弥漫性黄斑水肿的患者其疗效优于格样光凝,明显改善预后^[23]。

2.3.2 玻璃体切除术联合视网膜光凝治疗 Yang等^[24]采用玻璃体切除术、眼底病灶局部光凝和广泛视网膜光凝同期联合手术使棘手的伴有大量硬性渗出的DME治疗成为可能,视力提高。

2.3.3 视网膜内界膜剥离术 作为治疗黄斑裂孔而新兴的一种方法,现已应用于黄斑水肿的治疗,尤其适用于玻璃体积血、OCT或术中发现黄斑水肿的患者。其可能的一种机制是缓解切线方向的牵引,阻止视网膜表面纤维胶质细胞的异常增生和视网膜前膜的形成,另外一个可能的机制还包括内层神经细胞直接从玻璃体腔摄取高浓度的氧。正常情况下,玻璃体有利于内层视网膜供氧,缺血状

态下则阻碍氧供^[25]。Ozdemir 等对临床患者行(睫状体)内界膜剥离,证实从解剖学上和视觉上对于慢性的 DME 患者有益^[26]。但 Shimura 等^[27]研究认为内界膜的剥离不会提高手术后的视力。视网膜内界膜剥离术治疗糖尿病弥漫性黄斑水肿的可行性、有效性还有待于进一步的研究。内界膜剥离术应在局部光凝、药物注射疗法无效之后,作为最后的选择。

3 展望

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。阈下视网膜光凝是现在正在研究的一种激光光凝的替代方法。对阈下视网膜光凝进一步的研究,将可能使其成为弥漫性黄斑水肿的首选治疗方法。从临床角度来看,对于不同病变采取不同的治疗方案,掌握治疗时机,对保护黄斑功能尤为重要。寻求在有效控制血糖的同时,有效的控制糖尿病眼部并发症的治疗方法应成为今后探索的理想治疗方案。

参考文献

- 1 王素卿,刘霞,何苗. 糖尿病与糖尿病视网膜病变相关因素分析. 临床眼科杂志 2009;17(4):348-349
- 2 Jousseaume AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Developments In Ophthalmology* 2007;39:10-12
- 3 Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(5):435-440
- 4 袁援生,胡敏,程玉霞. 弥漫性糖尿病黄斑水肿光凝后黄斑区视野和视网膜厚度变化. 中国实用眼科杂志 2004;22:797-800
- 5 李超,黄欢,沈政军. 氩激光治疗糖尿病视网膜病变的疗效观察. 国际眼科杂志 2007;7(3):833-834
- 6 Wilson AS, Hobbs BG, Shen WY, et al. Argon laser photo coagulation induced modification of gene expression in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(4):1426-1434
- 7 刘茹,高玲. 糖尿病性黄斑水肿的治疗进展. 国际眼科杂志 2007;7(2):489-492
- 8 Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):560-562
- 9 常青,王文吉. 玻璃体内注射 TA 治疗黄斑水肿的临床疗效观察. 中华眼底病杂志 2005;21(4):209-212
- 10 姚毅,王志军,姜荔,等. 玻璃体内注射 TA 治疗糖尿病性弥漫性黄斑水肿的初步观察. 中华眼底病杂志 2005;21:217-219
- 11 Smithen LM, Ober MD, Maranan L, et al. Intraocular triamcinolone acetate and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004;138(5):740-743

- 12 钱彤,黎晓新. 玻璃体腔注射曲安奈德后的眼压变化. 中华眼底病杂志 2007;23(2):115-117
- 13 Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema (IBEMB study). *Br J Ophthalmol* 2008;92(1):76-80
- 14 Gomez-Ulla F, Marticorena J, Alfaro DV 3rd, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rev* 2006;2(1):99-112
- 15 Pkcdrs Group. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113(12):2048-2053
- 16 Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2006;26(3):356-357
- 17 Byeon SH, Kwon YA, Oh HS, et al. Short-term result of intravitreal bevacizumab for macular edema with retinal vein obstruction and diabetic macula edema. *Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(4):387-394
- 18 Hollands H, Hong J, Bruen R, et al. Short-term intraocular Pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2007;42(6):807-811
- 19 Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macula edema. *Retina* 2006;26(9):999-1005
- 20 Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, et al. Bevacizumab(Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):124-126
- 21 Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2008;92(3):351-355
- 22 Yamamoto T, Hitani K, Sato Y, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macula edema associated with and without internal limiting membrane removal. *Ophthalmologica* 2005;219(4):206-213
- 23 Zhang W, Yamamoto K, Hori S. Visual outcome and complications of vitrectomy for diabetic macular edema at one year follow up. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zhan)* 2005;5(6):1097-1103
- 24 Yang CM. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina* 2000;20:121-125
- 25 刘哲丽,孙鹏. 视网膜内界膜剥离治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察. 中华眼底病杂志 2005;21(3):138-141
- 26 Yamamoto T, Hitani K, Sato Y, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macula edema associated with and without internal limiting membrane removal. *Ophthalmologica* 2005;219(4):206-213
- 27 Shimura M, Saito T, Yasuda K. Clinical Course of macular edema in two cases of interferon associated retinopathy observed by optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:231-234