

靶向视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变的研究进展

付梅, 易佐慧子, 陈长征

引用: 付梅, 易佐慧子, 陈长征. 靶向视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(4):579-582

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (No.81500744)

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科中心

作者简介: 付梅, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病、神经眼科。

通讯作者: 陈长征, 医学博士, 主任医师, 副教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病、神经眼科. whuchenchzh@163.com

收稿日期: 2021-07-16 修回日期: 2022-03-02

摘要

靶向视网膜光凝 (TRP) 即靶向光凝视网膜无灌注区 (NPA), 这一激光模式可以大幅降低全视网膜光凝 (PRP) 的并发症风险。超广角荧光素血管造影 (UWFFA) 可以清晰显示远周边部视网膜 NPA, 有利于 TRP 的精确定位与实施。目前, 针对增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 的 TRP 治疗方案短期安全性较好, 但其长期疗效尚不明确。未来, TRP 可能成为部分 PDR 患者的早期治疗选择, 通过推迟 PRP 以维持视敏度及中心视野。抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物是目前治疗糖尿病性黄斑水肿 (DME) 的一线用药, 对合并视网膜新生血管 (NV) 或依从性差的 DME 患者可考虑联合 TRP 治疗。缺血指数 (ISI) 用于量化分析 UWFFA 视野下的视网膜 NPA, 未来有望成为重要参考指标, 指导临床 TRP 治疗方案的选择。

关键词: 靶向视网膜光凝; 激光凝固术; 全视网膜光凝; 荧光素血管造影术; 糖尿病视网膜病变; 综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.10

Research progress of targeted retinal photocoagulation in the treatment of diabetic retinopathy

Mei Fu, Zuo-Hui-Zi Yi, Chang-Zheng Chen

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81500744)

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Chang - Zheng Chen. Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. whuchenchzh@163.com

Received: 2021-07-16 Accepted: 2022-03-02

Abstract

• Targeted retinal photocoagulation (TRP) refers to targeted photocoagulation of the non-perfusion areas (NPA) of the retina, which can greatly reduce the risk of complications of panretinal photocoagulation (PRP). Ultra-wide field fluorescein angiography (UWFFA) can clearly show NPA of the far peripheral retina, which is conducive to precise positioning and implementation of TRP therapy. At present, the safety of short-term TRP treatment programs for proliferative diabetic retinopathy (PDR) is reasonable, but the long-term efficacy is still uncertain. In the future, TRP may become an early treatment option for some PDR patients, by delaying PRP to maintain the visual acuity and central field of vision. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs are currently the first-line drugs for diabetic macular edema (DME), for which with retinal neovascularization (NV) or poor compliance, combined TRP therapy may be considered. The ischemic index (ISI) is used to quantitatively analyze NPA of the retina under the vision of UWFFA, which is expected to become an important index in the future to guide the selection of clinical TRP treatment options.

• **KEYWORDS:** targeted retinal photocoagulation; laser coagulation; panretinal photocoagulation; fluorescein angiography; diabetic retinopathy; review

Citation: Fu M, Yi ZHZ, Chen CZ. Research progress of targeted retinal photocoagulation in the treatment of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(4):579-582

0 引言

全视网膜光凝 (panretinal photocoagulation, PRP) 是目前重度非增殖性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 临床治疗的金标准^[1]。但对不合并黄斑水肿 (macular edema, ME) 的重度 NPDR 及早期 PDR 患者而言, 早期进行 PRP 治疗可能会引发 ME 并导致中度视力下降, 甚至出现夜盲、视野缩小、色觉和对比敏感度下降等并发症^[2-5]。如果暂不进行临床干预, 部分患者可能因依从性差、随访困难而贻误 PRP 治疗时机, 甚至进展为玻璃体积血需要手术治疗^[6]。因此, 这类患者迫切需要一种新的激光治疗方式, 在降低激光相关并发症风险的同时, 改善患者预后。日本糖尿病视

网膜病变治疗研究委员会研究显示,根据荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)显示的无灌注区(non-perfusion areas, NPA)对NPDR患眼进行选择性光凝,可有效延缓疾病进展^[7]。基于此,Reddy等^[8]提出靶向视网膜光凝(targeted retinal photocoagulation, TRP)这一概念,即靶向光凝视网膜NPA,这可能会使灌注较好的视网膜组织免受激光损伤,同时达到延缓疾病进展的目的。超广角荧光素血管造影(ultra-wide field fluorescein angiography, UWFFA)眼底成像范围可达200°,可以同时显示糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患眼后极和周边部NPA^[9],为TRP准确实施创造了有利条件。本文就目前TRP在DR中的应用现状及研究进展做一简要综述。

1 TRP在PDR治疗中的应用

有研究显示,NPA对应的视网膜组织可能仅部分失活,而缺血组织可以继续产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)驱动DR进展^[10-11]。因此,针对NPA的TRP治疗可能会增加视网膜灌注,降低外层视网膜氧耗,调节神经胶质细胞对VEGF的应答,延缓疾病进展。

Muqit等^[12]制定标准化TRP方案,对早期PDR(IV期)患眼的视网膜NPA及其外0.5~1个视盘直径(optic disc diameter, DD)范围进行TRP治疗。激光参数:光斑直径200 μ m,光斑间距为1.5个光斑直径,激光能量258mW,曝光时间20ms,曝光次数1500次,1次完成。结果显示,随访期间所有患者均未出现视力恶化或黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)增加,同时中心视野改善,3mo时UWFFA显示30%的患眼NPA增加,需要重复TRP治疗,6mo时37%的患眼视网膜新生血管(neovascularization, NV)完全消退,33%的患眼NV部分消退,而30%的患眼因增殖活跃进行PRP介入治疗。该研究表明,TRP在短期内具有良好的临床疗效及安全性,同时未引起视网膜结构及功能(包括视敏度、视野和CMT)改变。但不同患者视网膜缺血程度存在差异,其无灌注面积也不完全相同,该方案设定的固定曝光次数可能无法完全覆盖部分患者的视网膜NPA,治疗不充分可能导致VEGF无法下调至预期水平,DR进展仍需PRP干预。

为进一步提高TRP疗效,避免重复激光治疗,Nikkhah等^[13]提出扩展TRP(extended targeted retinal photocoagulation, ETRP)方案,光凝范围包括血管弓至赤道部之间的NPA及其外1DD范围,以及赤道部以前的周边视网膜。该研究主要对比ETRP与传统PRP治疗早期PDR(IV期)的疗效差异。ETRP组激光参数:光斑直径200 μ m,光斑间距为0.5个光斑直径,光斑强度为II级光斑反应,曝光时间200ms。光凝分4次进行,间隔时间为1wk。传统PRP组平均曝光次数设置为1200~1600次,余参数(包括光凝时间间隔)与ETRP组相同。结果显示,ETRP方案(71.9%)与PRP方案(64.4%)均能有效延缓

PDR进展,但与传统PRP(1360次)相比,ETRP激光斑平均数量更少(1202次),视网膜损伤范围也相对更小。然而,3mo时ETRP组和PRP组其平均CMT均显著增加,且与视力恶化呈正相关。

随后,Vergmann等^[14]提出另一种TRP方案—个体化PRP治疗,即仅针对NV所在象限进行视网膜光凝。个体化PRP与传统PRP均分2次完成,间隔时间为1wk。结果显示,低强度的个体化PRP(42%)与传统PRP(40.7%)在延缓早期PDR(IV期)进展方面无显著差异,6mo时个体化PRP组(48%)与传统PRP组(48.1%)需要补充光凝的患者比例相当。两组患者均未出现显著视力下降,激光副作用(包括视野和暗适应)也未显示出显著差异。这表明个体化PRP可能可以在短期内替代传统PRP治疗早期PDR,激光副作用较小,但其长期疗效尚不明确,目前PRP仍然是多数临床眼科医生的首要选择。

上述研究显示,TRP短期安全性较好,能一定程度延缓DR进展。与PRP相比,TRP旨在治疗视网膜无灌注及缺血区域,使灌注较好的视网膜组织免受激光损伤,避免瘢痕形成。目前,针对PDR的TRP治疗方案尚在探索阶段,尚无不同方案的对比研究验证TRP的最佳执行方式,需要更大样本量、更长随访时间的前瞻性研究进一步验证不同方案的临床疗效及安全性。未来,TRP有可能成为部分PDR患者的早期治疗选择,通过推迟PRP以维持该时间窗内的视敏度及中心视野,争取获得较好的视功能。

2 TRP在糖尿病性黄斑水肿治疗中的应用

目前,糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的一线治疗方案是玻璃体腔注射抗VEGF药物,但大部分患者需反复注射,这不仅增加了眼内感染的风险,也加重了患者的经济负担和时间成本,亟需寻找新的辅助治疗手段减少抗VEGF注射次数,避免DME复发^[15-18]。有研究显示,与没有NPA的患者相比,存在周边NPA的DR患者DME的发生率增加了3.75倍^[19]。视网膜无灌注与DME的相关性表明,针对NPA进行TRP可能在DME的预防及治疗方面具有潜在应用价值。

Brown等^[20]研究抗VEGF联合TRP与抗VEGF单一治疗相比,是否可以有效预防DME复发,减少注射次数。该研究纳入重度NPDR/轻度PDR(III、IV期)合并DME的患者,光凝范围包括血管弓至锯齿缘之间的NPA及其外1DD(激光斑总数800~2400)。初始治疗后,每隔6mo对新增NPA进行TRP再治疗。结果显示,与抗VEGF单一治疗相比,联合TRP治疗无法在36mo内减少注射次数,其中16眼(80%)因NPA增加接受TRP再治疗。尽管TRP没有减轻治疗负担或改善视力预后,但TRP可能会降低NV发生率,延缓DR进展。随访期间,联合治疗组所有NPDR患眼均未进展至增殖期,而抗VEGF单药治疗组有5眼(25%)进展为PDR,其中2眼诊断为新生血管性青光眼,需要手术干预^[20]。

视网膜光凝本身可以诱发ME,多次激光可能会抵消TRP治疗的潜在疗效^[21]。基于此,Talks等^[22]设定标准化

TRP 方案(激光斑总数为 2000,光斑直径 200 μ m),针对血管弓至锯齿缘之间的 NPA 进行光凝,1 次完成。纳入 NPDR 合并 DME 患者(UWFFA 显示 NPA 面积 \geq 20%),结果显示,联合 TRP 不能在抗 VEGF 治疗第 1a 内减少所需注射次数,联合治疗组和抗 VEGF 单药治疗组在随访 1a 后分别有 13%和 8%的患眼进展至增殖期。

上述研究表明,目前的 TRP 方案在预防 DME 复发方面可能无法达到预期治疗效果,仅针对周边 NPA 进行 TRP 治疗可能无法维持黄斑区低 VEGF 水平,但其表现出较好的安全性,激光治疗后患者均未出现显著视功能恶化。目前,抗 VEGF 药物仍然是 DME 治疗的首要选择,对合并 NV 或者依从性差的患者可考虑联合 TRP 治疗。

后极部是视网膜细胞新陈代谢最旺盛的部位^[23],仅针对周边部 NPA 进行 TRP 治疗可能无法大幅降低全视网膜代谢水平,其减轻视网膜缺血缺氧的能力也有限,故无法长期维持眼内低 VEGF 水平。此外,UWFFA 显示的 NPA 在某些情况下对应组织可能已经失活而非处于缺氧应激状态,无法产生 VEGF 等血管活性因子推动疾病进展^[20,24],针对此类 NPA 进行光凝其潜在疗效可能有限。另有研究显示,正常人眼视网膜周边部可存在生理性 NPA^[25],周边部 NPA 能否真实反映 DR 患眼周边部的缺血情况仍需进一步临床研究。因此,目前的 TRP 方案可能削弱了 TRP 治疗 DME 的潜在疗效。视网膜不同区域的解剖差异、血管分布差异、光感受器分布特征可能导致各区域缺血对 DME 的影响权重并不完全相同^[26],仅针对与 DME 密切相关的视网膜缺血区进行 TRP 治疗,可能是未来的研究方向。

3 小结与展望

TRP 概念的提出基于 FFA 所显示的视网膜 NPA,UWFFA 一次成像可获取 82%的视网膜面积,使 NPA 显示更趋远周边部^[27],基于此,UWFFA 引导的 TRP 治疗模式逐渐在临床推广。其作用机制是通过破坏 NPA 外层视网膜增加内层视网膜氧供,下调 VEGF 等血管活性因子水平,延缓疾病进展^[28]。其优势在于激光斑数量较少,视网膜损伤范围较小,能降低激光相关并发症发生风险,改善患者视力预后。

TRP 是一种极具潜力的激光治疗模式,但仍存在一定局限性:(1)国内外缺乏统一的标准 TRP 实施方案,不同眼科医师进行 TRP 治疗时激光覆盖范围可能不同,激光参数设置可能也存在差异。(2)不同视网膜区域的 NPA 对 DR 的影响权重是否相同,以及是否需要针对不同病理生理机制采用不同的 TRP 治疗策略,仍待进一步研究。近年来,引入缺血指数(ischemic index, ISI)量化分析 UWFFA 视野下的视网膜 NPA^[29]。Kwon 等^[30]研究显示,ME 的严重程度与全视网膜、黄斑周边区(距中心凹 0.5~3mm)的 ISI 相关。这提示黄斑周边区视网膜缺血缺氧及局部高 VEGF 水平可能在 ME 的发生发展中发挥重要作用^[31]。未来,ISI 有望成为重要参考指标,指导临床 TRP 治疗方案的选择。

综上所述,TRP 在延缓 DR 进展、抑制 NV 增殖及改善患者视力预后方面具有潜在价值,但目前的 TRP 方案仅适用于部分 DR 患者,其长期疗效及稳定性尚待验证,仅可作为一线治疗的辅助疗法使用。

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 年). 中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
- 2 Moutray T, Evans JR, Lois N, *et al.* Different lasers and techniques for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3:CD012314
- 3 Yonekawa Y, Modi YS, Kim LA, *et al.* American society of Retina specialists clinical practice guidelines on the management of nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy without diabetic macular edema. *J Vitreoretin Dis* 2020;4(2):125-135
- 4 Henricsson M, Heijl A. The effect of panretinal laser photocoagulation on visual acuity, visual fields and on subjective visual impairment in preproliferative and early proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72(5):570-575
- 5 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
- 6 Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, *et al.* Diabetic retinopathy preferred practice pattern[®]. *Ophthalmology* 2020;127(1):66-145
- 7 Japanese Society of Ophthalmic Diabetology, Subcommittee on the Study of Diabetic Retinopathy Treatment, Sato Y, *et al.* Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(1):52-59
- 8 Reddy S, Hu A, Schwartz SD. Ultra wide field fluorescein angiography guided targeted retinal photocoagulation (TRP). *Semin Ophthalmol* 2009;24(1):9-14
- 9 许阿敏,陈长征,易佐慧子,等. 糖尿病视网膜病变超广角荧光素眼底血管造影检查与标准 7 视野检查结果的对比分析. 中华眼底病杂志 2017;33(1):23-26
- 10 McLeod D. A chronic grey matter penumbra, lateral microvascular intussusception and venous peduncular avulsion underlie diabetic vitreous haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2007;91(5):677-689
- 11 McLeod D. Krogh cylinders in retinal development, panretinal hypoperfusion and diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2010;88(8):817-835
- 12 Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, *et al.* Optos-guided pattern scan laser (Pascal) - targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2013;91(3):251-258
- 13 Nikkhah H, Ghazi H, Razzaghi MR, *et al.* Extended targeted retinal photocoagulation versus conventional pan-retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *Int Ophthalmol* 2018;38(1):313-321
- 14 Vergmann AS, Nguyen TT, Lee Torp T, *et al.* Efficacy and side effects of individualized panretinal photocoagulation. *Ophthalmol Retina* 2020;4(6):642-644
- 15 Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, *et al.* Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: rise and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120(10):2013-2022

16 Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema; 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015;122(10):2044-2052

17 Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, *et al.* Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy; long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials. *Ophthalmology* 2015;122(12):2504-2513

18 Wyckoff CC, Le RT, Khurana RN, *et al.* Outcomes with as-needed aflibercept and macular laser following the phase iii vista dme trial; endurance 12-month extension study. *Am J Ophthalmol* 2017;173:56-63

19 Wessel MM, Nair N, Aaker GD, *et al.* Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2012;96(5):694-698

20 Brown DM, Ou WC, Wong TP, *et al.* Targeted retinal photocoagulation for diabetic macular edema with peripheral retinal nonperfusion; three-year randomized DAVE trial. *Ophthalmology* 2018;125(5):683-690

21 Wong TY, Sun J, Kawasaki R, *et al.* Guidelines on diabetic eye care; the international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology* 2018;125(10):1608-1622

22 Talks SJ, Bhatia D, Menon G, *et al.* Randomised trial of wide-field guided PRP for diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *Eye (Lond)* 2019;33(6):930-937

23 Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, *et al.* Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 1990;292(4):497-523

24 Krohne TU, Liu ZP, Holz FG, *et al.* Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012;154(4):682-686

25 陈长征, 王晓玲. 正确分析周边部视网膜超广角荧光素眼底血管造影特征. *中华实验眼科杂志* 2020;38(7):562-565

26 Narayan DS, Chidlow G, Wood JP, *et al.* Glucose metabolism in mammalian photoreceptor inner and outer segments. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;45(7):730-741

27 王杰, 刘长颖, 陈芳, 等. 糖尿病性视网膜病变超广角荧光素眼底血管造影与标准7视野检查结果的对比分析. *国际眼科杂志* 2021;21(7):1271-1274

28 Moutray T, Evans JR, Lois N, *et al.* Different lasers and techniques for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3(3):CD012314

29 Singer M, Tan CS, Bell D, *et al.* Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. *Retina* 2014;34(9):1736-1742

30 Kwon S, Wyckoff CC, Brown DM, *et al.* Changes in retinal ischaemic index correlate with recalcitrant macular oedema in retinal vein occlusion; wave study. *Br J Ophthalmol* 2018;102(8):1066-1071

31 Figueira J, Silva R, Henriques J, *et al.* Ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy; an exploratory randomized controlled trial. *Ophthalmologica* 2016;235(1):34-41