

糖尿病黄斑水肿诊治规范—2018 欧洲视网膜专家协会指南解读

邵毅¹, 王珊珊², 袁晴¹

引用:邵毅,王珊珊,袁晴. 糖尿病黄斑水肿诊治规范—2018 欧洲视网膜专家协会指南解读.国际眼科杂志 2020;20(1):1-3

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660158, 81400372);江西省青年科学基金项目(No.20161ACB21017, 20151BAB215016);江西省重点研发项目(No.20151BBG70223);江西省教育厅重点项目(No.GJJ160020);江西省学位与研究生教育教学改革研究项目(No.JXYJG-2018-013)

作者单位:¹(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科;²(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第二附属医院眼科

作者简介:邵毅,博士,主任医师,科室副主任,研究方向:角膜病、眼表疾病。

通讯作者:邵毅. freebee99@163.com

收稿日期:2019-05-23 修回日期:2019-12-16

摘要

糖尿病视网膜疾病是一种在视网膜疾病中占比急剧增加的疾病,其中糖尿病黄斑水肿是导致视力丧失的首要原因。一直以来,糖尿病黄斑水肿的治疗是医学研究的热点问题,糖尿病黄斑水肿诊治规范是由欧洲视网膜专家协会发布的最新糖尿病黄斑水肿的治疗指南,被认为是目前最具代表性的指南,本文将对其进行详细解读,以期为广大眼科医师对糖尿病黄斑水肿的诊疗树立新的认识提供参考。

关键词:糖尿病黄斑水肿;欧洲视网膜专家协会指南;激光光凝;血管内皮生长因子;玻璃体切割手术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.01

European Society of Retina Specialists guidelines for management of diabetic macular edema

Yi Shao¹, Shan-Shan Wang², Qing Yuan¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81660158, 81400372); Youth Science Foundation of Jiangxi Province(No. 20161ACB21017, 20151BAB215016); Key Research Foundation of Jiangxi Province (No.20151BBG70223); Education Department Key Project of Jiangxi Province (No. GJJ160020); Teaching Reform of Degree and Graduate Education Research Project of Jiangxi Province(No.JXYJG-2018-013)

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China;

²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received:2019-05-23 Accepted:2019-12-16

Abstract

• Diabetic retinal disease (DRD) is a disease with a sharp increase in the proportion of retinal disease (RD). Diabetic macular edema is the leading cause of vision loss. The treatment of diabetic macular edema has always been a hot topic in medicine. The diagnosis and treatment of diabetic macular edema is the latest treatment guideline for diabetic macular edema published by the European Association of Retinal Experts. It is considered to be the most representative guide at present. Detailed interpretation in this article will help the majority of ophthalmologists have a new understanding of the diagnosis and treatment of diabetic macular edema.

• **KEYWORDS:** diabetic macular edema; the European Society of Retina Specialists; laser photocoagulation; vascular endothelial growth factor; pars plana vitrectomy

Citation: Shao Y, Wang SS, Yuan Q. European Society of Retina Specialists guidelines for management of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(1):1-3

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见的微血管并发症,我国 DR 患病率为 24.7%~37.5%。DR 作为一种严重的致盲性眼病,其诊断与治疗一直都是热点问题,光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术可以确定糖尿病视网膜疾病的分期,临床参数及新的诊断参数均来源于 OCT 检查结果,对于指导治疗具有重要的意义^[1]。糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)作为 DR 最常见的并发症,其也是造成有劳动能力人群失明的主要疾病之一^[2]。现阶段, DME 的临床治疗方案仍多种多样,包括激光光凝治疗、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗、激素和手术治疗等,但尚缺乏统一的标准来规范治疗方案。欧洲视网膜专家协会发布的最新糖尿病黄斑水肿指南是国际上最具权威的指南,为 DME 提供了准确、有效、全面的诊疗策略,也为 DME 患者提供优质的诊疗计划奠定基础。

1 糖尿病黄斑水肿的定义

DME 是一种视网膜黄斑中心凹液体积聚的疾病,是血-视网膜屏障失效的后果,弥漫性水肿是由广泛的毛细血管渗漏引起的, DME 能够在没有其他眼底微血管病变

的情况下单独发生,因此,其是可以单独分类的一种疾病。DME 通常与硬性渗出有关,并且能够导致视物模糊和变形以及最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)下降。维斯康星州的 DR 流行病学调查研究发现,1型糖尿病患者中20%患者和2型糖尿病患者中25%患者10a后会发生DME^[3]。

2 糖尿病黄斑水肿的影像学检查

荧光素血管造影(fluorescein angiography, FA)已经成为DR的重要诊断工具,并且是评估病理学严重程度时公认的最基础的部分,能够确定视网膜病变的位置及适当的、有针对性的激光治疗方案^[4]。FA对于DME的一个明确的指示作用就是能够对聚焦激光处理的区域提供准确的位置信息,其能够对黄斑微循环障碍治疗之前的形态学损伤程度提供一个更全面的评估,从而更好地监测治疗后的变化。FA检查DME患者黄斑的外观具有高度特异性,一般来说视网膜微血管病变和黄斑视网膜中央凹缺血区局灶性或弥漫性分布高荧光则表明黄斑微循环渗漏^[5]。当DME渗漏集中在微血管病变区域,病变部位通常有脂质聚集,呈环状分布。此外,如激光治疗等需要经FA检查描述出需要治疗的区域,从而提高准确性^[4]。关于糖尿病患者眼灌注状态的检测,FA是最早报道、最先进的检查方法^[6]。经FA检查获得黄斑中心和视网膜外周的信息,对疾病的严重程度进行评估是至关重要的,从而进行分期辅助治疗,且有助于监测治疗后的结果。

OCT目前已经成为眼科最频繁的诊断工具,是一种快速的,产生视网膜图像的非侵入性技术。每一代OCT都能测出视网膜中心厚度(central retinal thickness, CRT)。然而,这项先进的技术仍然缺乏肉眼观察血管渗漏情况的能力。诊断DME的金标准依然是FA检查。FA能够准确区分DR如视网膜微血管障碍、增殖性糖尿病视网膜病变、局部缺血等区域,特别是血管渗漏引起的DME的标志性改变。而OCT可用于DME的筛选、分类、监测以及治疗效果的评估。糖尿病视网膜病变的早期治疗研究(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)制定了DR分类和激光治疗计划的金标准,如DME的聚焦激光治疗^[7]。但是在抗VEGF治疗过程中,OCT仍是目前使用最多的评估和监测治疗反应的方法,OCT可以捕获DME主动渗漏引起的液体积聚。迄今为止,OCT仍是大型临床试验中评价CRT的唯一标准^[8]。

3 糖尿病黄斑水肿的治疗

3.1 激光光凝治疗

在玻璃体腔内注射治疗DME之前,激光光凝已经成为治疗DME的标准。聚焦激光治疗的有效性通常与泄漏血管的阻塞程度有关,尤其是点状小动脉瘤(microvascular abnormalities, MA),但聚焦光凝减轻黄斑水肿的确切机制目前尚不清楚。激光的作用机制主要是破坏缺血视网膜区域,导致邻近视网膜区域氧合改善,减少血管生成因子的产生,同时减少视网膜色素上皮细胞和Müller细胞释放细胞因子。与皮质类固醇/激光治疗视网膜静脉阻塞相比,抗VEGF药物能更有效、更持久地改善BCVA和减少CRT,抗VEGF药物也有较低的升高眼压的风险^[9]。有研究在采用雷珠单抗治疗的基础上,观察即时或延迟激光治疗是否有助于改善BCVA,结果表明,雷珠单抗治疗后,无论是第一次注射时进行激光治疗还是推迟24wk进行激光治疗,结果都是相似的^[10]。因此,许多视网膜专家认为激光治疗已经不作为一线推荐治疗方案。

3.2 抗VEGF治疗

最新的指南中,主要以水肿是否累及黄斑中心凹为依据,如累及中心凹则首选抗VEGF治疗,而未累及中心凹者可选择激光光凝治疗或抗VEGF治疗。我国眼底病组指南^[11]则是将DME分为局灶型和弥漫型,局灶型DME可以选择激光光凝治疗或联合抗VEGF治疗,弥漫型DME可选择抗VEGF治疗或糖皮质激素治疗。我国多数医师认为起始每月玻璃体腔注射抗VEGF药物1次,连续注射6次后,根据患者视力及OCT等检查随访结果进行按需治疗(PRN),即“6+PRN”是较为合理且有效的抗VEGF药物治疗方案。最新的指南提出连续注射期间,一旦患者视力达到1.0,同时OCT检查显示水肿完全消除,可以直接进入按需治疗的随诊期。

目前抗VEGF药物多种多样,其中贝伐珠单抗是一种重组人源化的单克隆抗体,可与所有VEGF亚型结合并抑制VEGF亚型,继而抑制VEGF的生物学作用,包括影响血管渗透性^[12]。研究表明,贝伐珠单抗注射后,患者体内VEGF水平显著降低^[13]。该药物已获得美国药物管理局和欧洲药物管理局的批准用于多种癌症的全身治疗。眼内用贝伐珠单抗广泛用于血管性年龄相关性黄斑变性和DME标准外的治疗,但贝伐珠单抗治疗DME的有效性和安全性有待进一步研究和探索。阿柏西普是一种重组型的VEGF和胎盘生长因子的抑制剂,其对于视力的改善明显优于激光疗法,可以等效改善基线BCVA ≥ 69 个字母数的患眼视力。对于基线BCVA < 69 个字母数的DME眼,阿柏西普是首选药物,治疗2a内显示出优于贝伐珠单抗的作用,并在治疗的第1a疗效优于雷珠单抗,且在DME病例充足的临床试验中显示了安全性和有效性^[14-15]。雷珠单抗(ranibizumab)是一种眼内使用的重组人源化单克隆抗体Fab片段,可与VEGF-A的所有亚型结合并使其失活。抗VEGF治疗DME的理论基础是视网膜和玻璃体中VEGF水平升高。雷珠单抗治疗应尽早开始,除非视力提高和/或CRT减少或发现其他疾病活动的形态学迹象,否则必须每月继续注射,直到达到视力或OCT检查结果稳定。然而,临床试验发现,与阿柏西普和贝伐珠单抗相比,雷珠单抗治疗DME时心血管事件发生率更高。

3.3 激素治疗

最近的研究强调炎症在DME发展中的作用,其病理过程包括白细胞瘀滞,即视网膜毛细血管表面白细胞聚集,被认为是血-视网膜屏障功能障碍的主要参与者和早期事件^[16]。白细胞与血管内皮结合后产生活性氧和炎性细胞因子,导致血管通透性增加^[17]。皮质类固醇通过多种机制产生抗炎作用,包括减少炎症介质及VEGF的合成^[18]。一项随机临床试验将693例840眼DME患者随机分为局部/网格激光治疗组(激光组)、玻璃体腔内注射曲安奈德1mg组(曲安奈德1mg组)和玻璃体腔内注射曲安奈德4mg组(曲安奈德4mg组),治疗4mo时,曲安奈德4mg组患者平均BCVA优于激光组和曲安奈德1mg组;治疗1a时,各组患者平均BCVA无显著差异。治疗2a时,激光组患者BCVA较曲安奈德组好,曲安奈德组患者多数此时已发展为白内障。与曲安奈德1mg组(20%)和激光组(10%)相比,曲安奈德4mg组(40%)有更多的患眼发生了与眼压相关的不良事件,如较治疗前眼压升高 ≥ 10 mmHg(开始服用降眼压药物),眼压 ≥ 30 mmHg(诊断为青光眼)等,其中4眼行青光眼手术。此外,曲安奈德组有23%的患眼于第2a进行了白内障手

术,而激光组仅 13%^[19]。因此,糖皮质激素在 DME 治疗中的应用可能比抗 VEGF 药物更全面,抗 VEGF 治疗只针对炎症级联的一部分^[20]。醋酸氟轻松已于 2014-09 获得美国食品和药品监督管理局(FDA)的批准用于治疗 DME 的第一个疗程及无明显眼压升高的患者。尽管皮质类固醇是治疗 DME 的重要药物之一,但主要是次选用药,对于接受抗 VEGF 治疗无应答的患者(根据每位患者的具体反应,注射 3~6 次后)改用激素是合理的。

3.4 手术治疗 糖尿病患者玻璃体的特殊特征可能与 DME 的发生发展有关,因此,玻璃体切割手术(pars plana vitrectomy, PPV)一直是建议作为治疗 DME 的潜在选择之一。在伴有玻璃体视网膜牵拉的 DME 患者中,PPV 的优势似乎很明显,但对于无玻璃体视网膜牵拉的 DME 患者是否进行手术仍存在争议。玻璃体牵引力是 DME 发生和维持的相关因素。因此,玻璃体牵引力的消除可引起水肿消退和 BCVA 改善。牵引力的存在被认为是一种手术适应证,伴有玻璃体视网膜牵拉的 DME 患者实施 PPV 术后疗效优于无牵引迹象者^[21]。有研究分析了 DME 患者 58 眼,发现无论有无视网膜内界膜的剥离,PPV 术后疗效无明显差异^[22],表明视网膜内界膜的剥离对于 BCVA 的改善无明显优势。有研究分析了 PPV 后 CRT 的改变,观察到在术后 1wk CRT 明显降低,每月均持续下降^[23]。另一项前瞻性研究分析了 DME 患者行 PPV 术后 1a 的预后情况,结果发现玻璃体视网膜牵拉患者 BCVA 的增益比无牵拉者高。在过去的数十年中,DME 的治疗有了极大的进步,特别是随着玻璃体内抗 VEGF 注射和地塞米松包埋治疗的发展,手术治疗已处于二线位置。DME 手术应根据玻璃体和视网膜的状况来考虑,伴有玻璃体视网膜牵拉的存在可能是 DME 行 PPV 术的适应证。

4 小结

DME 是糖尿病患者视力下降的重要原因,故而 DME 的诊治一直都是临床关注的重点,当然在治疗 DME 的同时还应该注重糖尿病本身的治疗,对于 DME 应做到早发现、早诊断、早治疗。现阶段诊断 DME 的金标准仍是 FA,而 OCT 的使用则对 DME 的早发现、早诊断及早治疗起到了重要的辅助作用。对于 DME 的治疗,目前一线治疗方式主要是抗 VEGF 治疗,该疗法能有效提高患者的视力,但并不是所有患者均对抗 VEGF 药物敏感,此时可选用激素治疗,但具体的替代治疗方案以及治疗标准仍需进一步探究。

参考文献

- 董秀清,冯松福,柯晓云.应用光学相干断层扫描量化评估糖尿病黄斑水肿的临床研究.眼科新进展 2017; 37(2): 133-136
- 王建伟.中药联合康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿的临床研究.中国中医科学院 2018
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91(12): 1464-1474
- Park YG, Roh YJ. New Diagnostic and Therapeutic Approaches for Preventing the Progression of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 1753584

- 魏丽丽. 212 例糖尿病视网膜病变眼底荧光血管造影分析. 中国实验诊断学 2015; 19(5): 778-780
- Hua R, Liu L, Wang X, et al. Imaging evidence of diabetic choroidopathy *in vivo*: angiographic pathoanatomy and choroidal-enhanced depth imaging. *PLoS One* 2013; 8(12): e83494
- Wells-Gray Elaine M, Doble Nathan, Ohr Matthew P, et al. Structural Integrity of Individual Cone Photoreceptors After Short-Wavelength Subthreshold Micropulse Laser Therapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018; 49(12): 946-954
- 崔玉娇,曹永亮,刘超群,等.应用 OCT 研究黄斑区视网膜厚度与糖尿病性视网膜病变程度相关性.潍坊医学院学报 2018; 40(2): 113-115
- Qian T, Zhao M, Xu X. Comparison between anti-VEGF therapy and corticosteroid or laser therapy for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42(5): 519-529
- Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1064-1077
- 黎晓新.学习推广中国糖尿病视网膜病变防治指南,科学规范防治糖尿病视网膜病变.中华眼底病杂志 2015; 31(2): 117-120
- 谷文光.6-姜酚增强 VEGFa/VEGFR2 结合增加血管渗透性抑制肿瘤演进.南开大学 2017
- Davidović SP, Nikolić SV, Curić NJ, et al. Changes of serum VEGF concentration after intravitreal injection of Avastin in treatment of diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(5): 792-798
- Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2247-2254
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372(13): 1193-1203
- Imai S, Otsuka T, Naito A, et al. Triamcinolone Acetonide Suppresses Inflammation and Facilitates Vascular Barrier Function in Human Retinal Microvascular Endothelial Cells. *Curr Neurovasc Res* 2017; 14(3): 232-241
- Afzal N, Zaman S, Shahzad F, et al. Immune mechanisms in type-2 diabetic retinopathy. *J Pak Med Assoc* 2015; 65(2): 159-163
- Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? *Curr Diab Rep* 2012; 12(4): 364-375
- Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, et al. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina* 2008; 28(7): 919-930
- Khamar BM. Intravitreal bevacizumab. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66(1): 173-174
- Koushik T. Pars plana vitrectomy for treatment-naïve diabetic macular edema with or without vitreomacular traction. *Can J Ophthalmol* 2018; 53(5): 548
- Ulrich JN. Pars Plana Vitrectomy with Internal Limiting Membrane Peeling for Nontractional Diabetic Macular Edema. *Open Ophthalmol J* 2017; 11(1): 5-10
- Jackson TL, Nicod E, Angelis A, et al. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Synthesis of Safety Literature. *Retina* 2017; 37(5): 886-895