

· 述 评 ·

糖尿病性视网膜病变的早期诊断与药物治疗进展

柳 林

(上海交通大学医学院附属仁济医院眼科, 上海 200127)

【摘 要】目前, 中国人口老龄化问题日益严重。其中, 糖尿病性眼病成为了老年人致盲的主要原因之一。但是很多眼病如增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR), 糖尿病性黄斑水肿(DME)等发病机制都尚未明确, 很多老年人由于科普知识不够发现时为时已晚。所以对于糖尿病性眼病的早期诊断和有效治疗尤其关键。本文就糖尿病性视网膜病变(DR)的相关早期诊断和最新治疗进展作一简要评述。

【关键词】糖尿病性视网膜病变; 光学相干断层扫描; 多光谱眼底分层成像; 抗血管内皮生长因子

【中图分类号】 R774

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.01.001

Recent progress in early diagnosis and drug therapy for diabetic retinopathy

LIU Lin

(Department of Ophthalmology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

【Abstract】 Nowadays, the aging population has posed a big threat to China. As more and more aged people suffer from diabetes mellitus, diabetic eye disease has become one of the major causes of vision loss in the elderly. However, the pathogenesis of many diseases, such as proliferative diabetic retinopathy (PDR) and diabetic macular edema (DME) remain unclear. Many of the patients lose their best opportunities to receive treatment and end up with blindness because of the shortage of basic knowledge and recognition. These all call for the early diagnosis and effective treatment of diabetic eye disease. This paper overviewed recent progresses in diagnostic methods for diabetic retinopathy (DR) and made a brief comment on the latest treatment.

【Key words】 diabetic retinopathy; optical coherence tomography; multispectral imaging; anti-vascular endothelial growth factor
This work was supported by the Scientific Research Project of Shanghai Science and Technology Committee (124119a9500), the Science and Technology Project of Health Bureau of Pudong New Area, Shanghai (PW2013D-1), and Shanghai Shenkang Hospital Development Center Fund (SHDC12013905).

Corresponding author: LIU Lin, E-mail: 18918358758@163.com

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)现在已经成为全世界劳动年龄人口丧失视力的最重要的因素^[1], 随着年龄的增长, 其发病率也不断升高。由于视网膜的病变是一个慢性的过程, 如果能够有早期诊断的方法, 疾病就能很好地控制。但是往往老年人由于受教育少、担心手术、检查费用昂贵等原因耽误病情, 最终致盲。所以, 安全、有效、快捷的早期诊断方法是眼科医师共同努力的方向。此外, 关于DR的机制目前还没有定论, 但是血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是

不容忽视的一个主要因素之一, 其具有促血管内皮细胞增殖和血管渗漏的作用。在抗VEGF的道路上, 我们也有了很新的进展。

1 DR的临床检查与评估方法

对于DR的检测和评估, 临床的检查方式多种多样, 比如最基本的早期DR治疗研究(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)视力表、检眼镜、彩色眼底照相检查, 还包括视野检查、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、

收稿日期: 2015-01-04

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(124119a9500); 上海市浦东新区卫生局卫生(计生)科技项目(PW2013D-1); 上海申康医院发展中心郊区三级医院临床能力建设项目(SHDC12013905)

通信作者: 柳 林, E-mail: 18918358758@163.com

眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 等。近年来, 随着眼底成像技术的飞速发展, 海德堡“天幕”超广角造影以及新兴无创检测技术如炫彩OCT、多光谱眼底分层成像系统 (multispectral imaging, MSI)、微视野 (microperimetry, MP1) 检查等, 不仅将DR的检测提升至更高的平台, 同时也使眼科医师更深层次、更细微地认识DR的早期改变及病理变化。

1.1 眼底荧光血管造影

FFA由于其能发现视网膜内微循环的异常, 同时还能动态观察新生血管的渗漏, 是国内外公认的诊断DR以及对其分期的“金标准”^[2]。传统FFA在单次拍摄中最多仅能观察到后极部55°的范围, 而最新海德堡“天幕”超广角造影技术将拍摄视野扩展到150°, 对于累及到周边的DR病变, 如微动脉瘤、周边新生血管和周边无灌注区等, 超广角造影更有意义, 同时更加便捷。

1.2 炫彩光学相干断层扫描

炫彩OCT利用三束不同波长的激光 (分别为蓝光488nm、绿光514nm和近红外光820nm) 同时扫描视网膜不同层次来分层解析视网膜结构, 从同一平面、但又极具立体视来观察不同的DR病变, 同时可以实时联合OCT, 从横断面进一步定位该病变。炫彩OCT对细节显示清晰, 可以观察到黄斑区1PD范围内所有微动脉瘤; 此外, 其蓝绿加强模式可以突显DR新生血管, 较常规眼底彩色照相所观察到的病变血管边界更加清晰、更具立体视。

1.3 多光谱眼底分层成像系统

MSI是近年来刚兴起的一项技术, 是利用多光谱来无创监测早期视网膜病变的成像系统。MSI一次能用10种光谱进行检查, 不同光谱对应不同层面视网膜及脉络膜眼底像^[3]。MSI作为一种全新的诊断DR的手段, 不同于OCT的横断面观察, 它从冠状位由表层到深层显示玻璃体视网膜交界区、视神经纤维层、色素上皮层、脉络膜、视网膜及脉络膜血管的形态; MSI还可以采用血氧定量法模拟FFA及脉络膜造影图像, 进而区分视网膜的低灌注和异常高灌注区域, 协助分析DR的无灌注区和视网膜微血管异常。对于有FFA相对禁忌证的患者, 如高血压、肝肾功能不全等全身状态差的患者或造影剂过敏的患者, 是最佳替代手段^[4]。这种检查的应运而生为研究早期DR的血液流变学开拓了新天地, 它安全、无创、有效、方便、快

捷等优势今后将会充分地体现, 为DR的早期及无创诊断带来曙光。

2 DR的药物治疗进展

2.1 抗VEGF药物种类

在治疗方面, 除了传统的光凝、手术等方式外, DR的抗VEGF药物治疗是近年来研究的热点。如今, 抗VEGF的种类也有很多, 目前临床上应用的VEGF抑制剂主要有贝伐珠单抗 (bevacizumab)、雷尼珠单抗 (ranibizumab) 以及阿柏西普 (艾力亚, aflibercept, Eylea, VEGF Trap-eye), 后者不仅结合VEGF-A的全部亚型, 同时可以结合胎盘生长因子, 研究表明其治疗湿性老年年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 时具有更广泛的抗血管形成活性。由我国康弘生物研制的康柏西普 (conbercept, KH902), 也是抗VEGF治疗药物之一, 它具有更多的治疗靶点, 经实验证实角膜、脉络膜、视网膜新生血管性疾病中均有良好的抗新生血管的作用^[5,6]。我国FDA已批准其用于AMD的治疗, 临床上已显示出良好的治疗效果, 糖尿病性黄斑水肿等其他视网膜疾病的Ⅲ期临床试验也正在进行中。

2.2 抗VEGF药物治疗风险

虽然VEGF抑制剂已被广泛地应用于临床, 有研究表明, 短期球内注射贝伐珠单抗并未增加药物相关性眼病和全身不良反应的比率, 但长期使用是否存在安全隐患尚不明确^[7]。由抗VEGF药物引起的心血管疾病、肾功能异常等全身不良反应, 包括眼部不适、前房反应等局部不良反应也不能忽视。

2.3 联合治疗

不管是检查还是治疗, 单一的手段和药物终归有其局限性。只有综合性的运用才能在各个方面最大限度控制病情。近年来, 联合治疗的概念越来越被大家所接受和使用。通过联合治疗, 药物剂量的降低、副反应的减少、经济负担的减轻、安全性和疗效的提高等都可能实现。如伍用激素和抗VEGF药物如贝伐珠单抗, 对激光治疗无效患者会有良好的效果^[8]。许多临床试验已正式使用抗VEGF药物和激光的联合治疗。玻璃体腔内注射曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 也可与玻璃体切割手术联合使用, TA可增加玻璃体的可视性, 在术中便于玻璃体完全切割, 大幅提高安全性, 也可保护术后血-视网膜屏障不受破坏。

我们预测,未来眼科的发展方向一定是多元化的综合性治疗。不论是检查手段的联合使用、治疗药物的联合使用、治疗方式的多样化,甚至多个科室间的联合诊治,只有更全面地了解疾病的发病和转归,触类旁通,才能打破现有的瓶颈,为更多的患者带来希望。

【参考文献】

- [1] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, *et al.* Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 556–564.
- [2] Zhu H, Shi CH. Prospect of correlated techniques for diagnosis of diabetic retinopathy[J]. *Int J Ophthalmol*, 2005, 5(5): 193–196. [朱 鸿, 施彩虹. 糖尿病视网膜病变的相关诊断技术展望[J]. *国际眼科杂志*, 2005, 5(5): 193–196.]
- [3] Everdell NL, Styles IB, Calcagni A, *et al.* Multispectral imaging of the ocular fundus using light emitting diode illumination[J]. *Rev Sci Instrum*, 2010, 81(9): 093706. doi: 10.1063/1.3478001.
- [4] Calcagni A, Gibson JM, Styles IB, *et al.* Multispectral retinal image analysis: a novel non-invasive tool for retinal imaging[J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25 (12): 1562–1569.
- [5] Zhang M, Zhang J, Yan M, *et al.* A phase I study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(4): 672–678.
- [6] Wang F, Bai Y, Yu W, *et al.* Anti-angiogenic effect of KH902 on retinal neovascularization[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(9): 2131–2139.
- [7] Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors(anti-VEGF) in the management of diabetic macular edema: a systematic review[J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(2): 167–178.
- [8] Solaiman KA, Diab MM, Abo-Elenin M. Intravitreal bevacizumab and (or) macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema[J]. *Retina*, 2010, 30(10): 1638–1645.

(编辑:王雪萍)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

传真: 010-66936756

电子邮箱: zhlnmqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>