

从最新的指南看糖尿病黄斑水肿的治疗策略和方案

卢颖毅 戴虹

100730 北京医院 国家老年医学中心

通信作者:戴虹, Email: Dai-Hong@x263.net

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.001

【摘要】 糖尿病黄斑水肿(DME)是引起视力下降的常见原因。随着新的治疗方法的应用,DME 的治疗理念也发生了变化,以提高患者视功能为目的的治疗方案已成为主流。近期国际上发布的 DME 指南介绍了 DME 的最新研究结果,提出了基于循证医学证据的临床建议和临床路径。抗血管内皮生长因子(VEGF)适合所有类型的 DME 一线治疗,激光光凝、眼内糖皮质激素注射除在某些特定情况下可替代抗 VEGF 作为首选治疗外,多作为抗 VEGF 治疗的补充、协同。理解和遵循相关指南可为 DME 的诊疗行为提供规范和指导。

【关键词】 糖尿病黄斑水肿/治疗; 抗血管内皮生长因子; 激光光凝; 眼内糖皮质激素

基金项目: 北京市自然科学基金项目(7152123); 首都特色临床研究项目(Z151100004015147)

Treatment strategy and plan for diabetic macular edema based on the latest guidelines Lu Yingyi, Dai Hong
Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China
Corresponding author: Dai Hong, Email: Dai-Hong@x263.net

【Abstract】 Diabetic macular edema (DME) is a common reason for vision decrease. The concept of DME treatment regime has been changed to increase the vision-sight of patients since the onset of new treatment. Recent DME guidelines introduced the latest researches of DME, which raised new clinical suggestion and clinical pathway based on evidence-based medicine. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment is the first-line therapy for all types of DME, laser photocoagulation and intravitreal steroid injection are often the supplementary treatment except for some special cases in which they can be the substitution for anti-VEGF treatment. The regime for DME treatment now is combination. To understand and follow the guidelines can help us instruct and standardize our management on DME.

【Key words】 Diabetic macular edema/treatment; Anti-vascular endothelial growth factor; Laser photocoagulation; Intravitreal steroid injection

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (7152123); Capital Characteristics Clinical Research Project (Z151100004015147)

糖尿病视网膜病变是常见的视网膜血管性疾病,也是常见的致盲原因。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是引起视力障碍的首要原因,中国人糖尿病的发病率为 9.7%~11.6%,其中 5.2%~7.4% 患者合并 DME,估计中国人群中 DME 患者超过 570 万例^[1-2],其中半数以上 DME 患者视力受到不同程度的损伤。长期以来 DME 的治疗一直是眼科中的热点问题,每次 DME 诊疗方法和诊疗指南的发布和更新都会引起眼科医师极大的关注。

1 最新 DME 指南的解读

近年来随着对 DME 认识的进一步加深、新的治疗方法的引入以及循证研究和临床资料的不断积累,DME 的治疗理念发生了颠覆性的改变。最大限度地

提高和维持患者的视功能成为 DME 主要的治疗策略。随着近期国际上多个 DME 指南的发布或更新,对 DME 的治疗方案也有了进一步明确的建设。为此,我们对具有代表性的欧洲视网膜专家协会(European Society of Retina Specialists Congress, EURETINA)、美国眼科协会(American Academy of Ophthalmology, AAO)和中华医学会眼底病学组新近发表的 DME 指南进行解读。2017 年 EURETINA 发布的 DME 治疗指南是基于循证医学证据提出的指导和建设,并对既往指南内容进行了增补和修正,被认为是目前具有权威性和代表性的 DME 指南^[3],并得到了广大眼科医生的认可。该指南指出,对于新发的 DME 患者,不论是否累及黄斑中心凹,抗血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF) 均是一线治疗方法。在水肿未累及中心凹、视力尚佳、水肿厚度小于 300 μm 并存在持续玻璃体黄斑粘连的情况下,激光光凝可以作为一线治疗方法,其治疗效果与抗 VEGF 相当;在患者近期有新发心脏、脑血管疾病,不愿意多次注射或随诊,有人工晶状体眼时,可以采用眼内注射糖皮质激素 Ozurdex 方法作为首选;若存在黄斑前膜或黄斑区前后纵向的牵引,经抗 VEGF 或糖皮质激素类药物无效后可以选择玻璃体切割术。本指南对 DME 的治疗方法和方案做了较为清晰的建议。美国 AAO 每年发布一次糖尿病视网膜病变的治疗指南,其中包括针对 DME 治疗的相关内容,相对简洁实用^[4-5];在其 2017 年发布的指南中,DME 的治疗仍以水肿是否累及黄斑中心凹为依据,如累及中心凹者首选抗 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。与以往指南相比,2017 年发布的指南中对于未累及黄斑中心凹的患者除激光治疗外,增加了抗 VEGF 治疗这一选择。2015 年,中华医学会眼科学分会眼底病学组发布的糖尿病视网膜病变的治疗指南中将 DME 分为局灶型和弥漫型,对于局灶型 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^[6]。

从上述 3 个具有代表性的指南中可以看出,抗 VEGF 是所有 DME 类型的主流治疗方案,并逐渐形成共识。抗 VEGF 治疗的优势在于能较其他治疗方法更好地恢复视力,并能最低限度地减少视力损伤^[7-8],同时能对并发的糖尿病视网膜病变起到稳定、缓解、减少并发症的作用^[7,9]。由于激光光凝存在视功能损伤的风险,这一曾经作为 DME 治疗标准的方法正逐渐转为协同、补充、联合的治疗方法,正如 2017 年 EURETINA 指南中所说:“基于近年来一系列严谨的临床研究结果所示,激光光凝治疗已不再是 DME 的首选治疗方式”。近年来研究发现,炎症因素在 DME 的发生和发展中起到重要作用,糖皮质激素作为抗炎治疗的代表性药物逐渐用于 DME 治疗,加之眼内缓释技术的应用,大大延长了眼内药物的作用时间,降低了高眼压、白内障等糖皮质激素相关并发症,使得眼内糖皮质激素应用的安全性和疗效有了明显改善,现已成为 DME 二线治疗选择。2017 年 EURETINA 指南中指出,糖皮质激素对慢性迁延性 DME 的治疗效果较好,并在某些特定的条件下,可以替代抗 VEGF 药作为首选的治疗方案^[3]。

2 DME 的抗 VEGF 治疗方案

在众多的 DME 循证研究中,所采用的抗 VEGF 治疗方案并非一致,在多个指南中推荐采用每月玻璃体

腔注射抗 VEGF 药物 1 次,连续注射 3~6 次后进入按需治疗^[11-13]。如何通过较少的注射次数达到最好的长期治疗效果是广大医师追求的目标。Bressler 等^[13] 研究结果显示,每月玻璃体腔注射抗 VEGF 药物 1 次,连续注射 6 次后,70% 的 DME 患者水肿消除,并且在残存水肿的患者中,水肿处于相对稳定的状态,或随着时间的延长,水肿减轻,视力仍有改善。连续注射超过 6 次,在水肿的消除和视力收益上并未得到更好的收益。每月注射 1 次,连续注射 6 次后按需治疗(6+PRN)的方案被认为是目前较合理的治疗方案^[14-15]。在最新的指南中对于此治疗方案也做了进一步的说明,连续注射期间,一旦患者视力达到 1.0,同时光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)显示水肿完全消除,可以直接进入按需治疗的随诊期;如在随诊期,黄斑水肿存在且连续注射 3 次后水肿无变化,此时认为水肿是稳定的,可暂停治疗;一旦患者视力下降,或者水肿复发,均可作为再治疗的指征开始治疗^[3]。

3 复发性 DME 的处理

尽管经过规范治疗后大部分 DME 患者病情可以获得较好控制或不同程度的好转,但复发性和迁延性 DME 仍是我们目前面临的棘手问题,寻找并处理可能的诱发因素是治疗的关键步骤。视网膜荧光血管造影检查可以明确诊断视网膜周边或黄斑区无灌注区,以及黄斑区扩张的且渗漏的毛细血管瘤,针对这些无灌注区或者渗漏点进行激光光凝是有效的治疗方法^[16]。OCT 可以显示黄斑区黄斑前膜和明确的前后牵引,在此情况下,经标准的抗 VEGF 治疗或糖皮质激素治疗后仍有水肿者方可考虑行玻璃体切割术^[3]。同时,炎症因子在 DME 的发生和发展中的作用也受到了关注,眼内注射糖皮质激素 Ozurdex 的临床应用相关并发症少,眼内药物的作用时间长^[17],现已成为临床医生常用的治疗方法,特别是在复发性和迁延性 DME 患者中具有较好的疗效,为 EURETINA 指南所推荐。另外可以根据 DME 患者不同情况替换不同类型抗 VEGF 药物或者制定抗 VEGF 治疗联合糖皮质激素或激光光凝方案。

4 DME 疗效的预测

2017 年 EURETINA 指南对 DME 疗效预后进行了分析,除发病年龄、基线视力、病程、就诊时间等共性因素外,频域 OCT(spectral-domain, OCT)可对 DME 疗效预后判断提供帮助。当 OCT 显示患者视网膜下液、较小的视网膜囊腔或基线存在玻璃体黄斑粘连时,提示患眼具有较好的视力预后^[3,18]。OCT 显示患者视网膜内层结构紊乱或破坏,光感受器内外节、外界膜层结构破坏和基线中心凹下脉络膜厚度较薄提示视力预后不好^[19-22]。

患者的基线条件、对治疗反应状况以及对视网膜组织结构的影响检查是 DME 预后判断的综合指标。

DME 指南提供了基于循证医学证据的临床指导和路径,可规范和指导临床医师诊疗行为,使 DME 治疗尽可能地达到最好的疗效,同时指南也指出需针对患者情况制定个体化治疗方案^[14]。需要强调的是,DME 是糖尿病的并发症之一,只有在全身综合治疗的基础上,DME 治疗才能得到较好的疗效^[3-5]。

参考文献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310 (9) : 948 - 959. DOI: 10. 1001/ jama. 2013. 168118.
- [2] 洪天配, 杨进. 中国糖尿病防治的转化医学研究: 机遇与挑战 [J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9 (12) : 729 - 731. DOI: 10. 3760/ cma. j. issn. 1674-5809. 2017. 12. 001.
- [3] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. Ophthalmologica, 2017, 237 (4) : 185 - 222. DOI: 10. 1159/ 000458539.
- [4] American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy-Updated 2017 [M]. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2017: 1-20.
- [5] Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American diabetes association [J]. Diabetes Care, 2017, 40 (3) : 412 - 418. DOI: 10. 2337/ dc16-2641.
- [6] 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 [J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31 (2) : 117 - 120. DOI: 10. 3760/ cma. j. issn. 1005-1015. 2015. 02. 002. Li XX. Following the Chinese guideline of diabetic retinopathy in our practice [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2015, 31 (2) : 117 - 120. DOI: 10. 3760/ cma. j. issn. 1005-1015. 2015. 02. 002.
- [7] Gerendas BS, Prager SG, Deak GG, et al. Morphological parameters relevant for long-term outcomes during therapy of diabetic macular edema in the RESTORE Extension trial [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56 : 4686.
- [8] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema [J]. N Engl J Med, 2015, 372 : 1193 - 1203.
- [9] Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 314 (20) : 2137 - 2146. DOI: 10. 1001/ jama. 2015. 15217.
- [10] 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 [J]. Ophthalmology, 2013, 120 (10) : 2013 - 2022. DOI: 10. 1016/ j. ophtha. 2013. 02. 034.
- [11] Chen G, Li W, Tzekov R, et al. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials [J/OL]. PLoS One, 2014, 9 (12) : e115797 [2018-04-11]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/ pubmed/25541937. DOI: 10. 1371/ journal. pone. 0115797.
- [12] Cheung GC, Yoon YH, Chen LJ, et al. Diabetic macularedema: evidence-based treatment recommendations for Asian countries [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2018, 46 (1) : 75 - 86. DOI: 10. 1111/ ceo. 12999.
- [13] Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, et al. Persistent macular thickening following intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136 (3) : 257 - 269. DOI: 10. 1001/ jamaophthalmol. 2017. 6565.
- [14] Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results [J]. Ophthalmology, 2015, 122 (2) : 375 - 381. DOI: 10. 1016/ j. ophtha. 2014. 08. 047.
- [15] Krick TW, Bressler NM. Recent clinically relevant highlights from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2018, 29 (3) : 199 - 205. DOI: 10. 1097/ ICU. 0000000000000472.
- [16] Wessel MM, Nair N, Aaker GD, et al. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular edema [J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96 (5) : 694 - 698. DOI: 10. 1136/ bjophthalmol-2011-300774.
- [17] Igllicki M, Busch C, Zur D, et al. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naive compared with refractory eyes: The International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study. The IRGREL-DEX Study [J/OL]. Retina, 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10. 1097/ IAE. 0000000000002196.
- [18] Holekamp NM, Campbell J, Almony A, et al. Vision outcomes following anti-vascular endothelial growth factor treatment of diabetic macular edema in clinical practice [J]. Am J Ophthalmol, 2018, 191 : 83 - 91. DOI: 10. 1016/ j. ajo. 2018. 04. 010.
- [19] Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema [J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132 (11) : 1309 - 1316. DOI: 10. 1001/ jamaophthalmol. 2014. 2350.
- [20] Gerendas BS, Waldstein SM, Simader C, et al. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 158 (5) : 1039 - 1048. DOI: 10. 1016/ j. ajo. 2014. 08. 001.
- [21] Cheema HR, Al HA, Al-Askar E. Improvement of visual acuity based on optical coherence tomography patterns following intravitreal bevacizumab treatment in patients with diabetic macular edema [J]. Int J Ophthalmol, 2014, 7 (2) : 251 - 255. DOI: 10. 3980/ j. issn. 2222-3959. 2014. 02. 11.
- [22] Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with Ranibizumab [J]. Ophthalmology, 2015, 122 (7) : 1395 - 1401. DOI: 10. 1016/ j. ophtha. 2015. 02. 036.

(收稿日期:2018-05-10 修回日期:2018-05-16)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

本刊投稿方式

投稿请登录中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>), 登录后点击“业务中心”, 经中华医学会远程稿件处理系统 (<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>) 或中华医学会杂志社网站 (<http://www.medline.org.cn/>), 根据提示进行注册后投稿。投稿时请使用 Word 格式 (.doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心” 下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签字, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致, 如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意: (1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须经得首次发表期刊的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)