

· 专家述评 ·

糖尿病黄斑水肿治疗方案的选择及需要关注的几个问题

戴虹 卢颖毅

100730 北京医院眼科 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.2095-0160.2016.12.002

【摘要】 糖尿病黄斑水肿(DME)是引起糖尿病患者视力障碍的常见原因,DME易复发,治疗效果不尽如人意,其治疗研究的进展一直受到眼科医师的关注。目前,在国内外关于DME的治疗指南中均已将抗血管内皮生长因子(VEGF)疗法作为一线的或核心的治疗方法,该疗法在临床上已广泛使用。但在临床实践中我们发现,DME治疗方法的选择和实施仍有不明确之处,同时也存在一定的争议,包括DME的治疗目标、疗效的判断指标、对国内外指南的解读、抗VEGF疗法的实施方案、传统激光光凝的作用和临床价值、糖皮质激素类药物的应用方法、复发性DME的处理原则等。近年来针对DME治疗的药物研究仍在进行并取得了一定进展,只有跟踪相关的研究成果,不断完善DME的治疗方法,充分了解不同药物和不同治疗方案的优势和缺点,规范治疗流程,才能最大程度地发挥各种治疗方法或联合疗法对DME的治疗作用。

【关键词】 糖尿病/并发症; 黄斑水肿/治疗效果; 指南; 血管内皮生长因子; 激光/治疗用途; 治疗方案

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)

Choice of current approaches to the management of diabetic macular edema Dai Hong, Lu Yingyi

Department of Ophthalmology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China

Corresponding author: Dai Hong, Email: dai-hong@x263.net

【Abstract】 Diabetic macular edema (DME) is the most common reason for visual impairment in diabetic eye diseases. DME is easy to relapse and the treatment outcome is beyond satisfied. Anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy has been proposed to be a first-line or key treatment regimen in the management guideline for DME. However, in clinical practice, there still are many ambiguous and controversial views in the choice and implement of different managing paradigms, including the therapeutical goal, the assessment of treatment effectiveness, the explanation of the guidelines, the regimen of anti-VEGF therapy, the value evaluation of laser photocoagulation, the use of steroids and the management of recurrent DME. Recently, the researches of treating drugs for DME are developing and making a great progress, so eye doctors should track the research results, improve the therapeutical regimen, fully understand the advantages and disadvantages of different treating methods and standardize the treatment process in order to release the best treatment effects on DME.

【Key words】 Diabetes mellitus/complications; Macular edema/therapeutical effects; Guideline; Vascular endothelial growth factor; Laser/therapy use; Management regimen

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

糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是引起糖尿病患者视力障碍的主要眼部并发症,一直受到临床医师的关注,国内外研究者对DME 25年和5年发病率的流行病学调查证实其发病率分别约为29.0%和19.7%^[1-2]。近年来,抗血管内皮生长因子

(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物的临床应用为DME的治疗提供了新的方法,使得DME治疗的理念和方法发生了明显进步^[3-6]。2015年中华医学会眼底病学组制定了“糖尿病视网膜病变诊疗路径”(指南),为中国人DME的治疗提供了指导性建议^[7],

但在 DME 的临床治疗过程中我们发现仍有尚不明确或存在争议之处,值得大家重视。

1 DME 治疗的目标和疗效判断

毫无疑问,DME 治疗的目的是改善和维持患者的视力。DME 患者黄斑区的长期水肿对视网膜光感受器的影响,特别是视锥细胞的损伤是引起视力障碍的原因,组织水肿的消失是视功能恢复的解剖学基础,因此 DME 治疗的目标是消除黄斑区水肿,而水肿的吸收程度是疗效的判断指标^[6]。但由于部分 DME 患者受到病程长、感光细胞受到不可逆损伤以及伴有影响视功能的黄斑区视网膜渗出等因素的影响,即使水肿消失后视力仍难以恢复或提高,眼科医师在判断疗效时这些患者仍应视为治疗有效,OCT 可为黄斑水肿改善程度的评估及视功能预后的判断提供有用的信息^[6-8]。因此 DME 治疗前眼科医师应与患者进行充分地沟通,使患者理解 DME 治疗的意义和目标。

2 国际及中国制定的 DME 治疗指南的解读

自 2012 年起,多个国家或地区的眼科学会和相关组织均制订了 DME 的治疗指南,强调抗 VEGF 疗法是 DME 治疗的一线或核心治疗方法,由于抗 VEGF 治疗在提高和维持视力方面较其他方法更有优势,因此一旦 DME 患者视力受损,则应尽快行抗 VEGF 治疗,而对视力未受损或轻微损伤的患者则可采用既往推荐的光凝方法。如 2014 年美国和 2015 年澳大利亚的 DME 治疗指南中将视力低于 20/30(0.7)作为选择抗 VEGF 治疗的标准^[6],而病变未累及中心凹、视力 >0.7 的患者则可采用传统的激光光凝治疗,同时还强调应用 OCT 对 DME 的治疗过程进行监测,眼科医师应通过观察治疗过程中黄斑区视网膜的形态学变化及视力改变对 DME 水肿程度、中心凹是否累及和疗效的影响进行综合判断。2015 年中华医学会眼底病学组讨论制定的中国人群“糖尿病视网膜病变诊疗路径”指出,DME 分为局灶性水肿和弥漫性水肿,局灶性水肿首选激光光凝或联合抗 VEGF 治疗,弥漫性水肿则首选抗 VEGF 疗法或糖皮质激素药物,强调了不同水肿类型治疗方法不同^[7]。局灶性水肿即为具有临床意义的黄斑水肿,多数患者荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)可见血管瘤的点状荧光素渗漏病灶,对这些病灶直接光凝疗效确切,这种局限性激光光凝疗法效果好,损伤轻微,成本低,仍可作为这类患者的首选治疗方法,而弥漫性黄斑水肿往往无明确的渗漏病灶,应选择抗 VEGF 疗法或成本较低的

糖皮质激素药物治疗。中国 DME 治疗指南是结合国情制定的,已达到低治疗成本和良好收益的目标。临床上治疗方案的选择应结合患者的自身条件,如患者对视功能的要求、治疗后反应、合理的个体化情况等。

3 DME 抗 VEGF 治疗方案的选择

研究表明,抗 VEGF 疗法较激光光凝疗法视力改善明显,这是抗 VEGF 疗法逐渐成为一线或核心治疗方法的主要原因。与 AMD 相比,针对 DME 抗 VEGF 疗法具体操作的方案研究很少,在多项循证医学研究中标准也并不统一^[9-12],中国 DME 的治疗指南中亦未明确。2015 年,中华医学会眼底病学组召开的 DME 专家顾问会对此作了补充,建议采用每月玻璃体腔注射 1 次,连续 3 个月后再根据病情进行选择,即所谓 3+Prn 方式,病情稳定后随访问隔时间可改为 2~3 个月。而国外对 DME 的抗 VEGF 治疗多数采用每个月玻璃体腔注射 1 次,连续注射 6 个月,以后根据病情选择治疗的方案,病情复发者可采用抗 VEGF 疗法或联合激光光凝^[13],抗 VEGF 连续治疗方案应根据患者的条件、病情来选择或制定。

4 DME 激光光凝的治疗作用和方案

抗 VEGF 疗法成为 DME 核心治疗的理念逐渐成为大家所接受,而作为既往治疗金标准的激光疗法的价值和地位成为临床医师讨论的热点^[2,5,7]。由于抗 VEGF 疗法有治疗 DME 周期长、易复发、价格昂贵、玻璃体腔注射过程有感染的风险等缺点,因此尽量减少注射次数是优化 DME 治疗方案的内容之一。长期、多次玻璃体腔注射抗 VEGF 药物并不符合目前的国情。在未应用抗 VEGF 疗法的时代,激光光凝是 DME 主要的治疗方法,特别是对临床意义上的黄斑水肿者疗效较好,对有明确渗漏病灶者直接激光光凝疗效确切^[14]。在国内外 DME 的各治疗指南中,激光光凝仍为可选择的治疗方法之一,特别是中国的 DME 治疗指南指出,激光疗法可作为局灶性 DME 首选的治疗方法^[7]。目前,激光疗法在 DME 治疗中的应用方法为:指南中所提出的适应证、针对 DME 复发者及减少抗 VEGF 注射次数者均可采取激光光凝和抗 VEGF 药物联合疗法。与单独抗 VEGF 相比,这种联合疗法可略减少抗 VEGF 药物的注射次数,但视力获益的结果相似。一项长期的研究结果显示,先每个月玻璃体腔注射抗 VEGF 药物连续 6 个月再联合激光疗法的患者较初始就进行联合治疗的患者视力改善更明显,但注射次数稍多^[15]。视力差(低于 0.5)、水肿严重(高度 $\geq 300 \mu\text{m}$)的

患者行激光光凝与抗 VEGF 药物联合治疗后的视力低于单独接受抗 VEGF 治疗者,提示激光疗法有损伤视功能的风险。黄斑水肿严重时所需的激光能量大,效果不明显,而联合治疗时,抗 VEGF 药物玻璃体腔注射后 1~2 周水肿可减轻或消退,此时进行光凝可提高疗效,降低所需的激光能量,减少激光光凝带来的损伤^[16]。目前,微脉冲和阈值下激光已用于临床,可减少传统激光光凝的不良反应。

5 糖皮质激素药物在 DME 治疗中的应用

多种炎症因子参与 DME 的发生和发展过程,糖皮质激素的应用对 DME 有明确的疗效。FDA 及欧盟已批准长效地塞米松缓释剂(OzurDex)用于 DME 的治疗^[17]。研究表明,糖皮质激素类药物玻璃体腔注射后前 4 个月疗效与抗 VEGF 药物玻璃体腔注射相当,但糖皮质激素治疗后可引起眼压升高和白内障形成,故糖皮质激素不宜作为单独及长期治疗 DME 的方法,更适合作为一种辅助疗法或在短期治疗方案中使用,如针对复发性 DME 的联合疗法或作为抗 VEGF 药物治疗效果不佳者的替代疗法^[18]。中国指南中建议将其作为弥漫性黄斑水肿一线治疗方案的补充。值得期待的是,近期已研发了多种具有糖皮质激素类似作用、但无糖皮质激素类药物不良反应的抗炎性因子药物,将会为 DME 的治疗带来新的希望。

6 复发性 DME 的治疗原则

眼科医师必须认识到,DME 是糖尿病的并发症,是不可治愈的,目前的治疗方法只能缓解或控制病情的进展,因此 DME 治疗是不断复发又不断再治疗的过程。对于多次复发的患者治疗过程中应注意以下几个方面:(1)强调综合治疗 糖尿病患者的高糖化血红蛋白水平、高血压、高血脂等全身状况与 DME 的复发密切相关,控制相关的全身风险指标是 DME 综合治疗的主要目标^[3,19]。(2)视网膜组织的血循环状况 视网膜无灌注区是 DME 复发的常见原因之一,多次复发的 DME 患者应行 FFA 检查,特别是行眼底广角造影可发现以往无法观察的视网膜周边区域,一旦发现无灌注区时应及时行区域性光凝治疗^[20]。(3)黄斑区视网膜玻璃体界面的检查和评估 黄斑前膜、玻璃体牵引是影响黄斑水肿吸收或导致病变复发的原因之一^[21],高分辨 OCT 可发现玻璃体皮质与黄斑区视网膜的粘连及其影响。(4)规范的治疗可降低 DME 复发的风险,我们应遵循基于循证医学研究和临床实践指南的建议或推荐意见,选择合适的治疗方案,使所用

的疗法发挥最大的治疗作用。

7 小结

自从抗 VEGF 药物玻璃体腔注射用于 DME 的治疗以来,其在提高视力方面的独特优势已引起关注,目前临床上已逐渐形成了以抗 VEGF 疗法为核心的治疗方案。但由于 DME 病变本身的特殊性,因此在具体的临床实践中仍有许多尚未明确或有待解决的问题,如何优化 DME 的治疗方案、如何长期维持和保护视功能等仍是临床医师关注的焦点。相信随着生物医学研究和药物研究的深入开展,完善的治疗方案、新的多靶点治疗药物、更安全的给药方式等将为 DME 的治疗带来新的希望,眼科医师应密切关注和跟踪相关的研究进展和方向。

参考文献

- [1] Klein R, Lee KE, Gangnon RE, et al. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (1): 63-70. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.06.051.
- [2] 金佩瑶,彭金娟,邹海东,等.上海市新泾社区 2 型糖尿病居民 5 年随访的前瞻性调查研究 1. 糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的发病率及危险因素[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (4): 363-367. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.016.
Jin PY, Peng JJ, Zou HD, et al. A 5-year prospective study of type 2 diabetes patients in Shanghai Xinjing Community 1. The incidence and risk factors of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in Chinese type 2 diabetes residents [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (4): 363-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.016.
- [3] Hariprasad SM. Current approaches to the management of diabetic macular edema [J]. *Am J Manag Care*, 2016, 22 (10 Suppl): s292-s299.
- [4] Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (7): 1375-1394. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.03.024.
- [5] 沈胤忱,许迅.糖尿病黄斑水肿的治疗现状[J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29 (1): 108-111. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2013.01.033.
- [6] Mitchell P, Wong TY. Management paradigms for diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (3): 505-513. e1-8. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.11.012.
- [7] 黎晓晓.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.005-1015.2015.02.002.
Li XX. Following the Chinese guideline of diabetic retinopathy in our practice [J]. *Chin J Ocul Fund Dis*, 2015, 31 (2): 117-120. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2015.02.002.
- [8] 韩月圣,魏文斌. Ranibizumab 玻璃体腔注射后糖尿病黄斑水肿患者中心视网膜厚度相对变化与视力预后的关系[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (1): 78-84. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.017.
Han YS, Wei WB. The relationship between central retinal thickness

- relative change and visual prognosis in diabetic macular edema patients following intravitreal injection of ranibizumab [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (1) : 78–84. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 01. 017.
- [9] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118 (4) : 615–625. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2011. 01. 031.
- [10] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials; RISE and RIDE [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (4) : 789–801. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2011. 12. 039.
- [11] Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (11) : 2312–2318. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2012. 08. 022.
- [12] Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (11) : 2247–2254. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2014. 05. 006.
- [13] 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 [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (12) : 2504–2513. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 08. 006.
- [14] 汪枫桦, 张鹏飞, 孙晓东. 抗血管内皮生长因子治疗不应忽视激光的作用 [J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51 (12) : 885–887. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2015. 12. 002.
- Wang FH, Zhang PF, Sun XD. The role of laser photocoagulation in the anti-vascular endothelial growth factor therapy era [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2015, 51 (12) : 885–887. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2015. 12. 002.
- [15] 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.
- [16] Mitchell P, Massin P, Bressler S, et al. Three-year patient-reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with ranibizumab; the RESTORE extension study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31 (11) : 1967–1975. DOI: 10. 1185/03007995. 2015. 1081880.
- [17] Schwartz SG, Scott IU, Stewart MW, et al. Update on corticosteroids for diabetic macular edema [J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10 : 1723–1730. DOI: 10. 2147/OPTH. S115546.
- [18] Arkan YM, Toklu Y, Mutlu M, et al. Efficacy of single-dose dexamethasone implantation in patients with persistent diabetic macular edema [J]. *Int Ophthalmol*, 2016, 36 (4) : 531–539. DOI: 10. 1007/s10792-015-0155-6.
- [19] Wykoff CC, Elman MJ, Regillo CD, et al. Predictors of diabetic macular edema treatment frequency with ranibizumab during the open-label extension of the RIDE and RISE Trials [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (8) : 1716–1721. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 04. 004.
- [20] Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, et al. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (8) : 4741–4746. DOI: 10. 1167/iovs. 14-14682.
- [21] Sharma T, Fong A, Lai TY, et al. Surgical treatment for diabetic vitreoretinal diseases: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44 (4) : 340–354. DOI: 10. 1111/ceo. 12752.

(收稿日期: 2016-10-01)

(本文编辑: 尹卫靖 刘艳)

消息

第十三届国际眼科病理暨临床疑难病例讨论大会纪要

本着“跟进国际最新前沿, 融合临床基础病理, 为青年眼科医师搭建自我成长平台”的宗旨, 第十三届国际眼科病理暨临床疑难病例讨论大会于 2016 年 10 月 21 日—22 日在中华医学会眼科分会眼科病理学组何伟组长和赵桂秋、李彬、张纯、李永平等副组长的组织和指导下在美丽的青岛顺利召开, 青岛市卫生计生委员会、青岛市医学会及青岛大学附属医院领导莅临会议开幕式并发表讲话, 会议共收集 45 位学者的发言, 内容涵盖感染性角膜病的病理研究、眼科病理学进展、眼科基础病理研究、眼科临床病理研究和疑难病例讨论 5 个板块, 精彩纷呈, 亮点突出。

本次会议有幸邀请到 Hendricks 教授和中国工程院院士谢立信教授分别做“HSV-1 角膜病的病理及致病机制”和“复杂角膜移植手术的关键技术”的学术演讲, 同时邀请辽宁何氏医学院何伟教授和北京大学第三医院张纯教授分别做“视网膜色素变性的干细胞治疗”、“青光眼神经保护的现状与未来”的学术演讲。在眼科基础病理与临床研究板块的研讨部分, 林锦镛、李彬和李永平等资深眼科病理专家为与会者就“结膜纤维细胞瘤、眼表鳞状上皮瘤眼内髓上皮瘤”等病理诊断进行研讨; 张敬法博士和赵海生博士也为热衷于眼科病理的中青年医生就“糖尿病视网膜病变”的细胞调控、神经保护及循证医学研究进展提出了新的视角。在眼科疑难病理讨论中, 各位眼科临床病理工作者与大家分享了“炎性假瘤、霍奇金淋巴瘤、继发性肿瘤”等眼眶病变的病理表现和特点, 抽丝剥茧似的“结膜黑色素瘤、角膜白斑”等眼表病理特点的讨论也引发了与会者的浓厚兴趣。本次会议还有幸邀请了中华眼科神经眼科学组组长魏世辉教授, 为大会带来“压迫性及浸润性视神经病变的临床特点及病理分析”的演讲, 加深了与会眼科医生对视神经病变的理解, 也体现了中华眼科病理学组拓展“请进来、走出去”的学科融合的新模式。

本次会议期间中华眼科病理学组召开了学组委员工作会议并同时举办了 2016 年感染性角膜疾病规范化诊疗及国家级继续教育学习班, 参会者纷纷表示受益匪浅。

(中华医学会眼科分会眼病理学组秘书 赵海生)