引文格式：邵毅，周召，葛倩敏. 糖尿病视网膜病变及黄斑水肿诊疗规范：英国皇家眼科医师学会指南解读[J]. 眼科新进展，2021，41(7)：601-607. doi：10.13389/j.cnki.rao.2021.0125

【述评】

糖尿病视网膜病变及黄斑水肿诊疗规范：英国皇家眼科医师学会指南解读△

邵毅 周召 葛倩敏

作者简介：邵毅(ORCID：0000-0003-1571-2433)，男，1982 年 10 月出生，江西上饶人，井冈学者，赣江学者，美国 Bascom Palmer 眼科医院访问学者，眼科副主任，博士生导师、博士后合作导师，发表眼科 SCI 论著 180 篇。研究方向：角膜病及眼影像技术。E-mail：freebee99@163.com

通信作者：周召(ORCID：0000-0002-1577-1612)，女，1998 年 11 月出生，江西南昌人。研究方向：角膜病与眼表疾病。E-mail：3580735724@qq.com

收稿日期：2020-09-27

修回日期：2021-03-20

本文编辑：付中静

△基金项目：中央引导地方科技发展资金(编号：20211ZDG02003)；江西省重点研发项目(编号：20181BBG70004、20203BBG73059)

作者单位：330006 江西省南昌市，南昌大学第一附属医院眼科

【摘要】 英国皇家眼科医师学会最近出台的针对糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的临床指南，对糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的致病机制、多种治疗方式以及针对不同人群的治疗方法进行了详细的介绍。本文将从这几个方面对指南进行解读。

【关键词】 糖尿病视网膜病变；糖尿病黄斑水肿；治疗方式；解读

【中图分类号】 R774.1

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病最为常见的并发症。DR 是一种特殊的微血管病变，其致病机制并未完全明确，目前认为主要和糖尿病病程的长短，机体长期处于高血糖、高血压和高血脂的状态，以及糖尿病患者无法有效控制血糖有关[1-2]。DR 在初期并无症状，需要利用筛查技术才能查出。如果不治疗，会导致视网膜神经退行性病变，继而导致失明。DR 也因此成为全世界中老年人群以及工作人群的几大致盲原因之一[2-3]。临床上，根据 DR 是否出现血管病变和新生血管，将其分为非增生型糖尿病视网膜病变(NPDR)和增生型糖尿病视网膜病变(PDR)，后者会引发严重的视力威胁[3]。由于糖尿病期间血-视网膜屏障(BRB)遭到破坏，引起细胞内和细胞外水肿，导致视网膜增厚，继而造成糖尿病黄斑水肿(DME)[3]。DME 属于 DR 的严重并发症[2]。大约有三分之一的 DR 患者受到 PDR 和 DME 的影响和困扰[1]。因此，针对 DR、PDR 和 DME 的有效治疗方式显得非常重要。随着新技术的出现，DR 的治疗方式已经在过去 10 年内有了相当大的进展。英国皇家眼科医师学会在 2013 年皇家眼科学院发布的指南和 2017 年欧洲眼科指南的基础上，修订新版的 2020 年指南[4]，总结了 DR 和 DME 的发病机制，并综述相关治疗手段，本文对其进行解读。

1 DR 的定义及流行病学

DR 是一种高度特异性的糖尿病神经视网膜和微血管并发症，是由不可控的高血糖引起的各种异常代谢途径所致。开始时并无症状，但是长期未能对糖尿病进行有效控制会导致视网膜永久性病变，继而造成视力减退、飞蚊症和完全视力丧失。

在发达国家和发展中国家，DR 正在成为主要失明原因之一。据估计，在 2019 年，全世界约有 4630 万人患有糖尿病，并且到 2035 年，这个数字将直冲 6000 万。有研究表明[5]，2010 年超过 9000 万人患有 DR，其中大约有 1700 万人患有 PDR，2100 万人患有 DME，2800 万人患有严重的视力威胁性 DR。

2 DR 的发病机制

DR 属于糖尿病并发症。临床上，DR 表现为血管渗漏加重、血管阻塞缺血以及因为潜在缺血而导致的血管生成[6]。这是由于糖尿病和高血糖对视网膜脉管系统和视网膜细胞内的代谢途径产生了显著的影响，这包括高血糖诱导的血管损伤、多元醇途径、晚期糖基化终末产物(AGEs)积累、蛋白激酶 C(PKC)途径和己糖胺途径[6]。临床上，DR 可以被分为前期 NPDR 和后期 PDR[6]。在 PDR 这个阶段，当新的异常血管中血液流入玻璃体(玻璃体积血)或出现牵拉性视网膜脱离时，患者可能会出现严重的视力障碍。这种疾病继发于微血管堵塞和缺血。促血管形成因子的活动在其中发挥重要作用[3]。

DME 常伴随 DR 产生，可发生于 DR 的任一时期，在晚期更为常见。DME 常表现为黄斑区内积液，还可能表现为弥漫性毛细血管渗漏、扩张毛细血管、黄斑区的渗漏[4]。从分子机制上说，糖尿病和高血糖能使活性氧自由基(ROS)在细胞线粒体中过量生成，然后通过一系列机制导致组织受损，引发 DME[4]。从细胞形态改变上说，高血糖会破坏一系列视网膜细胞，包括视网膜毛细血管上皮细胞、周细胞、视网膜色素上皮细胞、视网膜胶质细胞[4]。在高血糖的影响下，视网膜毛细血管上皮细胞变得易渗漏，周细胞凋亡，视网膜色素上皮细胞增殖减少。这

些使得视网膜色素上皮细胞变薄,而包裹在周细胞外的基层变厚。在早期,高血糖同时也会影响白细胞在视网膜的活动。高血糖导致白细胞附着于视网膜血管内皮细胞,造成内皮细胞凋亡、血管渗漏和毛细血管关闭。毛细血管关闭会导致视网膜缺血缺氧,造成视网膜新生血管形成,继而引起星形胶质细胞或胶质细胞受损,导致黄斑水肿[4]。

3　DR 的治疗方式

3.1　系统控制　对于糖尿病患者多方面的系统性治疗,对 DR 的防治有一定的效果。

糖尿病常伴随微脉管和大脉管型并发症,这对于卫生保健系统是一个巨大的经济负担。因此,并发症的筛查和早期预防显得很重要。基础医疗可以很好地筛查糖尿病患者是否患有微脉管并发症。总体而言,12% ~19% 的 2 型糖尿病患者在诊断时就能被筛查出患有 DR,大约有 4% 的患者在未来 20 年甚至更久之后发展成 PDR[4]。这是由于基础医疗中对于糖尿病患者血糖、血压、血脂的严格控制。

对造成 DR 的可变因素的控制可以有助于对 DR 的防治。研究表明[4],对血糖进行控制可以降低 DR 发生和恶化的风险。严格的血糖控制可以减缓 DR 的进展,并且使微血管生成的风险降低 25%[7]。血压的控制和降脂药的应用也可以降低视网膜病变的风险。近期的研究显示,肾素-血管紧张素系统抑制剂能够降低 DR 的患病风险,同时也能够延缓 DR 进展[7]。降脂药不仅能减缓 DR 的恶化,同时也能降低患 DME 的风险。服用辛伐他汀和非诺贝特可以减缓 DR 恶化的程度[7]。同时,也有研究表明,服用非诺贝特后,DME 或 PDR 患者在 5 年后对激光治疗的需求明显减少,DME 患者的需求减少了 31%,PDR 患者的需求减少了 30%[7]。这些都说明血压和血脂的控制对于糖尿病患者的视网膜病变的防治有着重要意义。基础医疗对这些造成 DR 的可变因素的控制,大大减少了糖尿病患者患 DR 的风险。因此,对糖尿病患者采用系统控制风险因素的治疗方法,对于 DR 的防治有重要意义。

3.2　针对儿童和青少年的疗法　DR 虽然是糖尿病的常见并发症,但是在儿童和未成年人中并不多见。这是由于从糖尿病的发病到临床显著视网膜病变的发展需要数年的时间。有研究表明[8],216 例儿童糖尿病患者中,只有 10 例患者患有糖尿病相关眼病,其中 8 例患者患有非增生型 DR,剩余 2 例患者存在糖尿病性黄斑病变。研究表明,在两岁以下被诊断出患有糖尿病的儿童中,20.1% 有视网膜病变的各种征兆,而在 10 岁时被诊断出患有糖尿病者,只有 6.3% 可能会有视网膜病变征兆,但是只有约 0.14% 的儿童会在初次筛查中被检测出有 DR 并发症[4]。DR 在儿童和青少年糖尿病患者群体中并不是常见的并发症,因此,缺乏关于该群体患 DR 的治疗方法的记录。

有关儿童 DR 患者的治疗方法的文献记录很少,大部分纳入研究的 DR 患者年龄几乎都大于 18 岁。但是在类似症状的成人患者中使用的局灶或全视网膜激光光凝疗法用于儿童患者,似乎并没有不合理之处。然而这种应用于成人的治疗方式用于儿童和青少年患者是有争议的。经常使用的玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)疗法,如果用于儿童和青少年患者,其安全性和有效性并没有保障[4]。玻璃体内注射类固醇可能会有引起白内障的风险[9]。因此,到目前为止,尚无相关研究报道玻璃体内注射类固醇应用于儿童 DR 患者。

因此,针对这类患者,指南给出的相关建议是应该倾向个性化治疗,根据成人疗法的临床依据量体裁衣。

3.3　针对孕妇的疗法　妊娠期也是 DR 的高发期。DR 主要表现为 PDR 和 DME。PDR 患者可以使用全视网膜光凝术(PRP),最理想的治疗时间是在妊娠之前[10],这是基于各种因素的考虑。因为病情很可能进一步发展,而之后的多次预约诊疗也会对 DR 患者造成多种不便,患者也有可能不能参加所有预约的诊疗而无法对视网膜进行充分有效的复查。在 PDR 患者中,占比很大一部分患者在产后病情会继续发展。因此,某些情况下,严重的非 PDR 患者中,针对 PDR 患者的相关疗法也是需要考虑使用的。

产后也可能会出现视网膜退行性病变。因此,在较不活跃的疾病中,PRP 的作用可能有限。然而在一些情况下,病情的发展进展迅速并且疗效较差。同样地,针对不同的病情,治疗方式应该视情况而定。虽然数据有限,但还是可以看出,视力威胁型 DME 会在妊娠期间发生。1 型糖尿病患者妊娠期间 DME 的患病率为 5% ~27%,2 型糖尿病患者为 4%[4]。对于患有轻型 DME 的妊娠期患者来说,观察一段时间是合理的治疗办法,因为很多轻型 DME 在产后可以自愈[11]。一般情况下,对于 DME 会使用抗 VEGF 药物、糖皮质激素和荧光剂进行治疗。

抗 VEGF 药物被美国食品和药物管理局(FDA)指定为妊娠 C 类药物。用于玻璃体内注射的抗 VEGF 药物的作用机制会对胚胎或胎儿发育造成威胁[10]。理想状态下,在玻璃体内注射抗 VEGF 药物之前,母乳喂养就应该停止。因此,建议育龄妇女在最后一次治疗之后至少等待 3 个月,再选择怀孕。

糖皮质激素在妊娠期使用被认为是安全的[11]。在玻璃体内注射高剂量的曲安奈德之后,药物通常会在数小时或数天内离开眼部,不会一直维持一个较高的浓度[12]。地塞米松可以促进早产儿肺成熟,玻璃体内注射曲安奈德和地塞米松也能够用于治疗妊娠期 DME,并且没有任何全身性的副作用[13]。虽然全身性的糖皮质激素会在母乳中被发现,但是玻璃体内以臭氧剂形式存在的地塞米松的全身含量很

低[4]。目前,玻璃体内注射类固醇是否会导致足够的全身性吸收并能在母乳中可检测到尚未完全清楚。因此,建议在母乳喂养时谨慎使用。

荧光剂是被 FDA 认证的 C 类药物。产品信息表明没有充分的研究来评估该种药物在妊娠期内的安全性。荧光剂能够穿过胎盘,并且在母乳中存在 72 h,但是并没有证据表明药物对胎儿有影响[11]。在临床实践中,妊娠期和哺乳期通常避免进行荧光素眼底血管造影(FFA),并且在大多数情况下,是没有正当理由进行 FFA 的,因为临床诊断和摄影足以给出治疗方案[4]。

针对妊娠期的 DR 筛查和治疗手段的指导意见,需要考虑以下几点:(1)加强产科、内分泌科和眼科密切合作;(2)给出 DR 对妊娠的影响的建议——一般建议患有 1 型糖尿病的女性早计划怀孕,因为随着糖尿病持续时间延长,疾病恶化的风险增加;(3)优化血糖控制;(4)增加妊娠期筛查;(5)产后筛查期——如果正常晚期妊娠存在视网膜病变,建议最晚产后 12 个月检查。在糖尿病控制和并发症试验(diabetes control and complications trials, DCCT)中,分娩后 DR 恶化的风险将持续 1 年。那些妊娠期糖尿病患者应该进行随访,确保病情逐渐缓解,并且不是由潜在的 2 型糖尿病引起的;(6)严重或更加糟糕的 NPDR 应该考虑播散性 PRP,如果可能的话,在妊娠之前,视网膜病变应该保持稳定;(7)针对妊娠期进展型 DME,最好的治疗选择是玻璃体内注射类固醇[4]。

还有一些罕见的 PDR 患者发生在妊娠期足月的时候,此时应该告知患者,从理论上来说,阴道分娩时玻璃体积血的风险会增加,但是,发生率可能会比较低,应该由患者、产科医生和眼科医生一起讨论所需疗法。

3.4 对于 DME 的治疗 对于 DME 治疗方案的选择在近些年发生了巨大变化。关注系统因素,如血压和血糖的控制,对于糖尿病患者来说十分重要。特别是有 DME 的情况下,此时控制血压对于降低水肿程度有至关重要的作用。

目前的治疗方法包括玻璃体内注射药物(包括一线使用的抗 VEGF 药物),之后使用激光治疗或者类固醇疗法(地塞米松或曲安奈德注射剂)。然而明确水肿是否累及中央凹或中央凹下方非常重要,因为这决定了所选择的治疗方式。

3.4.1 未累及中央凹的临床上显著黄斑水肿 根据糖尿病视网膜病变早期治疗研究(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS),与对照组相比,采用激光治疗的患有临床上显著黄斑水肿(clinically significant macular edema, CSME)的患眼能降低 50% 中度视力丧失的风险。部分患眼接受治疗之后,视力得到了提升。黄斑激光治疗的原理并未完全明确,可能和视网膜色素上皮细胞或 Müller 细胞释放细胞因子有关[14]。

英国当前治疗未累及中央凹的 CSME 的研究效果取决于微血管渗漏位置的改变。如果这些部位离中央凹很远(>500 μm),有大量的相关液体或渗出物,那么激光治疗干预可能是合适的。但是,对于未累及中央凹的 CSME 患者,观察到液体累及中央凹时也是一个合理的选择。后一种治疗方式是全世界许多眼科医生都提倡的[4]。

3.4.2 累及中央凹的黄斑水肿

3.4.2.1 视力恢复 对于 DME 患者来说,在患病的前 2 年,如果使用阿柏西普或激光光凝术或持续性观察(只在视力下降时,给予阿柏西普治疗),那么患者的视力和正常视力相比,不会有大的变化。因此,如果患者视力正常,开始时进行观察是合理的。如果患者患有中央凹黄斑水肿(centre-involving DME, CI-DME),视力下降后再进行干预也是可以的。

对于不同情况的 CI-DME 治疗方式不同。在指南中,这些情况被划分为两类。一类是眼部患有 CI-DME 并且黄斑中央凹视网膜厚度(CRT)小于 400 μm 的患者。对于这类患者来说,如果渗漏的微血管病变远离中央凹,可以考虑常规激光治疗,或者也可以选择阈下栅格激光治疗。对于曾接受过激光治疗(或不适合)且持续水肿的人工晶状体眼,应考虑使用玻璃体内类固醇治疗[4]。

然而,这种治疗方式对于有轻度水肿的人工晶状体眼患者来说,并不能被广泛接受。由于这可能会引起潜在的眼压升高。在这种情况下,更常用的方式是观察一段时间直到 CRT 达到 400 μm。此时可以考虑抗 VEGF 疗法,或者视力下降到 75 个字母或更低,如果使用抗 VEGF 药物治疗,有多种药物可以选择,但是药物的疗效不尽相同。在不同抗 VEGF 药物的比较研究中,三组 DME 患者分别接受阿柏西普、贝伐单抗和雷珠单抗注射治疗,在视力恢复方面,使用阿柏西普治疗的患者恢复效果明显优于其他两组,并且对于基线视力较差的患者来说,阿柏西普具有更好的视力恢复效果[15]。

另一类是眼部患有 CI-DME 并且 CRT 超过 400 μm 的患者,此种情况下,抗 VEGF 治疗将会是一线疗法,除非患者并不想接受常规的玻璃体内注射或者处于妊娠期[4]。

3.4.2.2 药物剂量 每种药物的许可剂量不同。阿柏西普的许可剂量:在欧洲,对于治疗 DME,阿柏西普的许可剂量是每个月注射一次,每次 2 mg,分 5 次注射,之后每 2 个月注射一次[15]。在最开始 12 个月的疗程之后,根据视力情况和解剖学标准,治疗时间间隔相应延长。治疗医师应确定治疗时间表。

雷珠单抗的许可剂量:成人用量是开始时每个月注射一次,直到视力恢复和(或)没有发病迹象。在美国,雷珠单抗每次的注射剂量为 0.3 mg,其他国

家使用的每次注射剂量是0.5 mg[15]。

3.4.2.3 各种不同的治疗方案 第一种是T型治疗方案。T型治疗方案组合了一个有着每月间隔的强化的初始治疗方案，接下来治疗可能因为视力恢复到85个字母和CRT降低至250 μm以下而提早结束，但是如果病情没有进一步改善，则一直回访监控病情。病情改善、恶化和稳定根据以下标准来判断：改善：视力改善≥5个字母和（或）CRT降低≥10%；恶化：视力下降≥5个字母和（或）CRT上升≥10%。在连续两次接受注射之后，视力和CRT都没有改善或者恶化，这种情况属于病情稳定。一旦达到稳定状态，时间间隔就会延长[16]。

第二种是治疗延伸方案（treat-and-extend regimes，T&E），但是由于应用极少，可供参考的数据也就相对较少。迄今为止，只有两项实验有相关方面的研究数据，除此之外几乎没有证据表明从一开始就对DME患者使用阿柏西普进行治疗延伸计划。其中一项研究检测了玻璃体内注射阿柏西普治疗DME患者的安全性和有效性[4]。这些患者已经接受过1年的阿柏西普治疗。在该研究中，患者被随机分为三组，1组：固定的治疗间隔2个月；2组：定点给药（PRN）；3组：增加间隔时间的治疗（T&E）。实施T&E的患者和没有实施此方案的患者，视力没有显著差异。

在另一项研究中[4]，采用T&E和固定间隔（每8周）的阿柏西普给药方案（按1∶1的比例随机分组）对接受玻璃体内注射DME（$n=50$）的受试者的安全性和有效性进行了比较，1年后，两个治疗组患者视力恢复显著。该研究表明T&E组更有利于视力的恢复，尽管这需要比固定间隔组更多的注射和回访。

最后一种是联合治疗，主要是抗VEGF联合黄斑激光治疗。DRCR. net方案I研究比较了三种方案：第一种是同样接受雷珠单抗和即时激光光凝术治疗，第二种是延迟激光光凝术治疗，第三种是初始4 mg曲安奈德和即时激光光凝术方案，他们发现，使用雷珠单抗和即时激光光凝术组患者平均视力和平均CRT都明显好于其他两组使用别的方法的组别，但是在使用雷珠单抗的患者中，1年时间的治疗中，激光治疗的时间似乎没有真正影响视力或解剖学上的提升。延迟激光光凝术组BCVA比即时激光光凝术组至少增加15个字母[4,17]。

然而，2020年英国皇家眼科学院新修订的关于DR和DME发生机制和治疗方案的指南指出，对于CI-DME常规结合激光治疗和抗VEGF治疗是没有必要的，尽管有时可能会考虑偶尔的辅助延迟激光治疗，特别是在常规抗VEGF治疗后，离中央凹很远的地方仍有持续的微血管渗漏改变[4]。也没有证据表明外周散射激光治疗减少了玻璃体内注射抗VEGF治疗DME的需要。

根据英国国家卓越卫生保健研究所（national institute for health and care excellence，NICE）和苏格兰药品协会（Scottish Medicines Consortium，SMC）的标准，指南将使用抗VEGF药物的人群分为两类：一类是角膜屈光治疗为CRT 400 μm以上或者视力在75个字母以下的患者建议使用抗VEGF治疗，另一类是不符合上述标准的患者。根据这个标准，则有以下一些建议。如果是符合NICE或者SMC标准的患眼，选用抗VEGF治疗时，若视力低于69个字母，考虑单一的抗VEGF疗法，同时服用2 mg阿柏西普或0.5 mg雷珠单抗，两种药物的长期疗效没有区别。若视力高于69个字母，考虑2 mg阿柏西普或0.5 mg雷珠单抗作为单一疗法或者建议考虑T&E。如果不符合NICE或SMC标准的CI-DME患眼，首先考虑观察；其次可以考虑使用激光治疗；或者考虑试图获得抗VEGF治疗的资金批准。在其他治疗方案无效的人工晶状体眼患者中，可以考虑采用玻璃体内类固醇治疗[4]。

3.5 针对PDR的治疗方式 针对PDR的标准疗法是PRP。然而PRP的副作用严重，约5%的PDR患者在及时接受PRP治疗后仍然会丧失视力[18]。因此，迫切需要针对PDR的新技术。

从原始PRP技术已经发展出新型激光技术和不同的治疗方式，这些新型技术包括选择性视网膜激光治疗、亚阈值微脉冲激光、纳秒激光、光导超声治疗、导航激光。新型激光器对患者来说更舒适，治疗的时间更短，副作用更小，尤其是在视野改变方面效果更佳[19]。

PRP能够治疗PDR的一部分原理在于其能降低VEGF。因此，一些研究评估了针对PDR的抗VEGF药物疗法的有效性。有研究证实了雷珠单抗是一种有效的替代PRP的治疗药物，并且在至少2年内没有实质性的安全问题[18]。也有研究证明使用雷珠单抗治疗的眼患DME的概率更低，并且病情更加轻微[20]。对于一些同时患有PDR和DME的患者，这或许是最好的初始治疗方式。还有研究显示，与PRP相比，玻璃体内注射阿柏西普在PDR中实现了更早的完全的新生血管恢复[21]。这表明抗VEGF在某些方面，可能比PRP具有更好的效果。

然而，进一步的研究结果显示，只用抗VEGF治疗的PDR患眼可能会有很强的副作用，包括眼压升高，以及严重的牵拉性视网膜脱离[22]。并且如果有治疗中断（不管是有意的还是无意的），可能会对视力造成毁灭性的影响[4]。

虹膜新生血管或新生血管性青光眼（属于PDR）患眼中，PRP能够对病情起到长期的控制作用。因此，如果角膜透明，推荐使用即时PRP。当角膜不透明或者眼压有明显的升高时，玻璃体内注射贝伐单抗被认为可以在3～5 d内削弱虹膜新生血管的生长，并且可以同时使用PRP。如果眼压始终升高，需要青光眼方面的专业医师来共同治疗。医师可能会

考虑分流器手术或其他青光眼引流装置。这些治疗将会在静脉注射贝伐单抗 1~2 周后,在完成青光眼引流手术之后,需要重复注射抗 VEGF[4]。根据指南,针对 PDR 的治疗建议是 PRP 仍然是 PDR 的标准疗法,新型的激光装置也可以使用,抗 VEGF 治疗方式在治疗 PDR 方面被证明是有效的[4]。

3.6 玻璃体切割术在 DR 治疗中的应用 PDR 和 DME 的治疗已经在过去十几年里得到了极大的改善,然而,在某些情况下,还是需要进行传统的玻璃体切割术来治疗。玻璃体切割术的目的是使视力得到更快的改善[23],并允许进一步进行 PRP 以减少进一步积血的风险[24]。改善视力也可以更好地评价黄斑的状态。此外,如果有黄斑前玻璃体后积血,清除这些或许可以降低视网膜毒性的可能性。

由于糖尿病眼病的并发症,如进行性牵拉性视网膜脱离(TRD)并累及黄斑,玻璃体切割术可用于矫正黄斑的解剖结构。手术包括切除抽吸玻璃体脱离视网膜表面,然后通过显微镊小心牵引或者通过分层来从视网膜表面实际去除膜。微切口玻璃体切割术和高质量的观察系统使这些手术的成功率得到了大大提高。DME 患者应经常进行玻璃体-黄斑疾病(vitreous-macular illness,VMI)的评估,因为这可能会对他们使用抗 VEGF 药物产生负面影响。如果玻璃体后面紧绷或者存在视网膜前膜,那么手术干预可能会产生更好的效果[4]。

有研究发现,术前和术中使用抗 VEGF 药物可减少术后眼内出血[25]。然而,这些药物需要谨慎使用,因为它们也可能和有纤维化膜进展和 TRD 的潜在风险联系起来[26]。同样,在糖尿病患者行玻璃体切割术结束时使用玻璃体内类固醇药物可能会使术后恢复得更好[27]。然而,它们的使用需要更细致地研究。

大多数情况下,现代微创玻璃体切割术在患者局部麻醉时就可以完成。与过去相比,早期视力康复所需的时间短带来的好处,当涉及更大范围的手术时,在病程中进行干预的时间更早。一般来说,患者已经经过充分的 PRP 治疗,如果需要的话,可以通过一系列超声波检查进行观察。然而,如果患者没有经过充分的 PRP 治疗,那么早期玻璃体切割术是极为有益的[4]。

3.7 白内障手术中处理 DME 和 DR DR 和白内障同属于全球五大致盲原因,并且两种疾病的全球患病率在不断升高。此外,糖尿病患者白内障发病率高,进展更为迅速[28]。关于 DR 和白内障的问题,主要分为两类,一类是在白内障手术中处理 DME;另一类是在白内障手术中处理 DR。

3.7.1 白内障手术中处理 DME 在指南中,对 DME 的处理分为术前、术中和术后治疗。

术前治疗。玻璃体内注射治疗和焦点激光光凝治疗是术前预防的两种方法。最近的调查数据显示,在接受过玻璃体内注射治疗的糖尿病患眼实施白内障手术,视力恢复效果更好[29]。然而,也有研究表明,玻璃体内注射皮质类固醇会导致白内障进展[30]。玻璃体内注射抗 VEGF 药物在短期内不会产生影响,但是如果用药超过 5 年,患者可能仍然需要做白内障手术[4]。但是这也因药而异,使用阿柏西普的 DME 患者并没有患白内障的迹象[31]。焦点激光光凝治疗在预防白内障术后 DME 中的作用有待进一步研究。

术中治疗。目前,在白内障手术中使用类固醇和抗 VEGF 药物作为 DME 的预防性治疗已成为人们关注的标准。这是由于白内障手术会导致 VEGF 和抗 VEGF 的不平衡,并且会导致炎症细胞因子水平的升高。手术会潜在性地诱发或促进 DME[32]。曲安奈德是一种能降低前列腺素和 VEGF 生成的强效皮质类固醇。在已有 DR 或 DME 的糖尿病患者中,玻璃体外和结膜下给予曲安奈德可以降低术后 CRT。一项研究发现,在白内障手术后对糖尿病患者实施结膜下注射曲安奈德,患者的黄斑厚度比未注射者要薄得多[33]。玻璃体内注射抗 VEGF 药物在围手术期处理 DME 上也显示出前景。一项二次研究表明,DME 的 NPDR 患者在白内障手术后即刻使用抗 VEGF 药物可以降低黄斑厚度[34]。

术后治疗。使用促炎前列腺素的拮抗剂能够在术后降低 CME 发生的概率。因为白内障手术之后,促炎前列腺素的表达是引发白内障手术后黄斑水肿的潜在病因[35]。有研究已经证实了使用其拮抗剂(如 NSAIDs)的可行性,与单独使用外用类固醇药物的患者相比,同时使用 NSAIDs 和类固醇药物的患者术后患 CME 的风险更低[36]。并且,在白内障手术之后使用前列腺素类似物会使 CME 患病风险升高,特别是在植入人工晶状体的患者中[37]。虽然已经有多种研究表明上述治疗方式可行,然而目前关于白内障术后 DME 综合治疗效果的研究仍然较少。

3.7.2 白内障手术中处理 DR 就 ETDRS 的研究来看,PRP 是最为有效的 PDR 治疗方式,并且最好在 PDR 患者白内障手术前就使用这种治疗方式。但是问题在于,在 ETDRS 的研究中,使用的是陈旧的白内障手术技术。如果眼底视野不清晰,围手术期可采用间接 PRP。此外,一旦伤口充分愈合,可在术后进行 PRP[4]。

类固醇疗法在预防 DR 进展中的作用,很大程度上是从白内障手术中的 DME 的治疗中推断出来的。已有临床研究表明,与黄斑激光治疗相比,玻璃体内注射曲安奈德可以减缓 NPDR 向 PDR 的发展[4]。OZDRY 临床试验也表明使用地塞米松植入剂改善了 DME 患者的 DR 分级[4]。

在进行晶状体超声乳化术之后,抗 VEGF 药物可能削弱 DR 的进程。有研究发现,对于轻 DR,不伴黄斑水肿的患者,玻璃体内注射抗 VEGF 联合超

声乳化术能够在术后早期(1 个月)降低 CRT,但是 3 个月后效果会减弱[38]。因此,这种联合手术似乎对至少有中度 NPDR 和(或)先前存在黄斑水肿的患者是有益的。然而相比于 DME,在白内障手术中对于 DR 的治疗方法的研究仍然缺少临床数据。

3.8 居家监测 在眼科领域,阿姆斯勒网格是最常用的居家监测仪器。这是一种方型网格,用于检测或监测黄斑和视神经盘各种疾病中涉及中央视野的变形或暗点。它能够用于早期发现由于湿性 AMD 的视物变形症。同时,它还可以测试白内障手术前的黄斑功能。慢性眼病的动态波动包含了医生们无法捕获的有价值的数据。使用适当的数据由患者自己进行居家监测,由此生成额外的测量数据不仅可以提供新的高质量的临床数据,减少患者对医生的访问需求,还可以在内部环境中收集高质量、结构化的数据,以便进行个性化和针对性的管理。近几年,一些居家 AMD 测量的测试已经投入市场[4]。

目前,人们正在使用远程眼科学的“存储转发”模式,即在不同的时间和地点拍摄图像,然后由训练有素的评估人员进行评估。最初的研究表明,患者不需要每次住院都与医生进行私人交流,因此,可以提供虚拟且安全高效的服务[39]。虚拟诊所已经在几个亚专业进行了测试,包括医学视网膜、青光眼和眼科急诊专业,且已经制定了一些方案[39]。尽管目前在广泛采用这些技术方面存在着一些障碍,但远程眼科的未来似乎是光明的。扩大远程医疗服务是解决当前和未来眼科疾病治病的合理对策。进一步的发展很可能分阶段进行,将包括具体数据、技术和政策上的一些步骤。

从数据集成的角度来看,囊括和提供所有与护理有关的数据至关重要。纳入来自患者家庭测量的数据是一个决定性和必要的组成部分,因为相关数据的密度显著增加,并允许对疾病进展的额外见解,这通常是在经典数据调查中容易缺失的。纳入这些额外的数据能够提高效率和改善临床效果。因此,下游远程医疗护理路径的改善提高了患者参与治疗自身疾病的能力。该技术必须能够收集结构化的临床信息,并使这些信息在患者、社区和医院之间双向流动。如果这些基础设施需求得到满足,自动分类系统,如人工智能算法,就可以得到有效应用。从政策角度来看,有必要作出有约束力的承诺。与患者家庭测量相结合的远程医疗以最佳方式映射这些目标,可能成为未来在 DR 中监测疾病活动的一部分,并指导患者的治疗[4]。

4 总结

2020 年英国皇家眼科学院的 DR 指南,在之前指南的基础上,更新了针对 DR 和 DME 的治疗方式,并添加了针对两者的新型治疗办法。但是对于不同年龄、不同情况的患者,需要更多的临床数据来确定更加精准的对应疗法。更多的新型疗法也需要更多的数据来证明其有效性。在临床工作中,临床医生可以以此指南为参照,加大对糖尿病患者的筛查力度,并嘱咐患者多注意系统控制血压、血糖,进而系统防控 DR 和 DME。对于特殊患者,如青少年和孕产妇患者,在患者符合指南中的标准时,灵活应用一些指南总结的治疗方式,量体裁衣,给患者提供更符合其情况的治疗方案。

参考文献

[1] WONG T Y, CHEUNG C M, LARSEN M, SHARMA S, SIMO R. Diabetic retinopathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16012.

[2] 杨宇,田敏,吕红彬. 糖尿病视网膜病变的治疗进展[J]. 眼科新进展, 2015, 35(5): 495-500.
YANG Y, TIAN M, LÜ H B. Recent advances in treatment of diabetic retinopathy[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35(5): 495-500.

[3] LECHNER J, O'LEARY O E, STITT A W. The pathology associated with diabetic retinopathy[J]. *Vision Res*, 2017, 139: 7-14.

[4] AMOAKU W M, GHANCHI F, BAILEY C, BANERJEE S, BANERJEE S, DOWNEY L, *et al*. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group[J]. *Eye*, 2020, 34(Suppl 1): 1-51.

[5] SAXENA R, SINGH D, SAKLANI R, GUPTA S K. Clinical biomarkers and molecular basis for optimized treatment of diabetic retinopathy: current status and future prospects[J]. *Eye Brain*, 2016, 19(8): 1-13.

[6] WANG W, LO A C Y. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1816.

[7] RAJALAKSHMI R, PRATHIBA V, MOHAN V. Does tight control of systemic factors help in the management of diabetic retinopathy? [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2016, 64(1): 62-68.

[8] AGROIYA P, ALRAWAHI A H. Pediatric diabetic retinopathy: experience of a tertiary hospital in oman[J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2020, 26(4): 189-195.

[9] MEHTA H, HENNINGS C, GILLIES M C, NGUYEN V, CAMPAIN A, FRASER-BELL S. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4(4): CD011599.

[10] POLIZZI S, MAHAJAN V B. Intravitreal anti-VEGF injections in pregnancy: case series and review of literature[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015, 31(10): 605-610.

[11] ROSENTHAL J M, JOHNSON M W. Management of retinal diseases in pregnant patients[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2018, 13(1): 62-65.

[12] TAO Y, JONAS J B. Intravitreal triamcinolone[J]. *Ophthalmologic*, 2011, 225(1): 1-20.

[13] FAZELAT A, LASHKARI K. Off-label use of intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema in a pregnant patient[J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5: 439-441.

[14] VIRGILI G, MENCHINI F, CASAZZA G, HOGG R, DAS R R, WANG X, *et al*. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1: CD008081.

[15] CAI S, YANG Q, LI X, ZHANG Y. The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3471-3483.

[16] ASHRAF M, SOUKA A, ADELMAN R, FORSTER S H. Aflibercept in diabetic macular edema: evaluating efficacy as a primary and secondary therapeutic option[J]. *Eye*, 2016, 30(12): 1531-1541.

[17] SUN J K, JAMPOL L M, INUSAH S. The diabetic retinopathy clinical research network (DRCR. net) and its contributions to the treatment of diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmic Res*, 2019, 62(4): 225-230.

[18] Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Re-

search Network, GROSS J G, GLASSMAN A R, JAMPOL L M, INUSAH S. Panretinal photocoagulation *vs* intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2015,314(20):2137-2146.
[19] LI J,PAULUS Y M. Advances in retinal laser therapy[J]. *Int J Ophthalmic Res*,2018,4(1):259-264.
[20] BRESSLER S B,BEAULIEU W T,GLASSMAN A R,GROSS J G. Panretinal photocoagulation versus ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: factors associated with vision and edema outcomes[J]. *Ophthalmology*,2018,125(11):1776-1783.
[21] NICHOLSON L,CROSBY-NWAOBI R,VASCONCELOS J C. Mechanistic evaluation of panretinal photocoagulation versus aflibercept in proliferative diabetic retinopathy: CLARITY substudy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2018,59(10):4277-4284.
[22] ZHAO Y,SINGH R P. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy[J]. *Drugs Context*,2018,7:212532.
[23] BRANISTEANU D C,BILHA A,MORARU A. Vitrectomy surgery of diabetic retinopathy complications[J]. *Rom J Ophthalmol*,2016,60(1):31-36.
[24] KLEINMANN G,HAUSER D,SCHECHTMANE,LANDA G,BUKELMAN A,POLLACK A. Vitreous hemorrhage in diabetic eyes previously treated with panretinal photocoagulation[J]. *Int Ophthalmol*,2008,28(1):29-34.
[25] SMITH J M,STEEL D H. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2015(8):CD008214.
[26] RUSSO A,LONGO A,AVITABILE T,BONFIGLIO V,FALLICO M,BOSCIA F,*et al*. Incidence and risk factors for tractional macular detachment after anti-vascular endothelial growth factor agent pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy[J]. *J Clin Med*,2019,8(11):1960.
[27] KIM K T,JANG J W,KANG S W,CHAE J B,CHO K,BAE K. Vitrectomy combined with intraoperative dexamethasone implant for the management of refractory diabetic macular edema[J]. *Korean J Ophthalmol*,2019,33(3):249-258.
[28] KELKAR A,KELKAR J,MEHTA H,AMOAKU W. Cataract surgery in diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Indian J Ophthalmol*,2018,66(10):1401-1410.
[29] KESSEL L,KOEFOED THEIL P,LYKKE S RENSEN T,MUNCH I C. Cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration[J]. *Acta Ophthalmol*,2016,94(8):755-760.
[30] ZUR D,IGLICKI M,LOEWENSTEIN A. The role of steroids in the management of diabetic macular edema[J]. *Ophthalmic Res*,2019,62(4):231-236.
[31] MANSOUR A M,AL-GHADBAN S I,YUNIS M H,EL-SABBAN M E. Ziv-aflibercept in macular disease[J]. *Br J Ophthalmol*,2015,99(8):1055-1059.
[32] KANDASAMY R,CONSTANTINOU M,ROGERS S L,SANDHU S S,WICKREMASINGHE S,AL-QURESHI S,*et al*. Prospective randomised clinical trial of intravitreal bevacizumab versus triamcinolone in eyes with diabetic macular oedema undergoing cataract surgery: 6-month results[J]. *Br J Ophthalmol*,2019,103(12):1753-1758.
[33] WIELDERS L H P,SCHOUTEN J S A G,WINKENS B,VAN DEN BIGGELAARFJHM,VELDHUIZEN C A,MURTA J C N,*et al*. Randomized controlled European multicenter trial on the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in diabetics: ESCRS PREMED Study Report 2[J]. *J Cataract Refract Surg*,2018,44(7):836-847.
[34] ZHAO L Q,CHENG J W. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of intravitreal anti-VEGF agent treatment immediately after cataract surgery for patients with diabetic retinopathy[J]. *J Ophthalmol*,2019,2019:2648267.
[35] MIYAKE K,IBARAKI N. Prostaglandins and cystoid macular edema[J]. *Surv Ophthalmol*,2002,47(Suppl 1):S203-218.
[36] GONZALEZ-SALINAS R,GUARNIERI A,GUIRAO NAVARRO M C,SAENZ-DE-VITERI M. Patient considerations in cataract surgery-the role of combined therapy using phenylephrine and ketorolac[J]. *Patient Prefer Adherence*,2016,10:1795-1801.
[37] COCHEREAU I. Cataract surgery and prostaglandin analogs Yes, but under certain conditions[J]. *J Fr Ophthalmol*,2004,27(6 Pt 2):706-707.
[38] KHODABANDEH A,FADAIFARD S,ABDOLLAHI A,KARKHANEH R,ROOHIPOOR R,ABDI F,*et al*. Role of combined phacoemulsification and intravitreal injection of bevacizumab in prevention of postoperative macular edema in non-proliferative diabetic retinopathy[J]. *J Curr Ophthalmol*,2018,30(3):245-249.
[39] SHARMA M,JAIN N,RANGANATHAN S,SHARMA N,HONAVAR S G,SHARMA N,*et al*. Tele-ophthalmology: need of the hour[J]. *Indian J Ophthalmol*,2020,68(7):1328-1338.

Consensus interpretation on the diagnosis and treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema by the The Royal College of Ophthalmologists

SHAO Yi,ZHOU Zhao,GE Qianmin

Department of Ophthamology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, *Nanchang* 330006, *Jiangxi Province*, *China*

【Abstract】 The Royal College of Ophthalmologists has recently released the clinical guideline of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. The guideline has introduced the pathogenesis, treatment methods and treatment strategies for different kinds of patients of those diseases in detail. This passage will give an interpretation of the guideline in these aspects mentioned above.

【Key words】 diabetic retinopathy; diabetic macular edema; treatment; interpretation