

- [11] Sakai F, Tominaga J, Kaga A, et al. Imaging diagnosis of interstitial pneumonia with emphysema (combined pulmonary fibrosis and emphysema) [J]. *Pulm Med*, 2012, 20(18):816-820.
- [12] Mets OM, Jong PA, Ginneken B, et al. Quantitative computed tomography in COPD: possibilities and limitations [J]. *Lung*, 2012, 190(2):133-145.
- [13] Chen LF, Wang CH. Association Between Emphysema Score, Six-Minute Walk and Cardiopulmonary Exercise Tests in COPD [J]. *Open Respir Med J*, 2012, 6: 104-110.
- [14] Raghu G, Collard HR. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6):788-824.
- [15] Oda K, Ishimoto H, Yatera K, et al. High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2014, 15(1):10.
- [16] Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(1):83-92.
- [17] COPD Gene CT Workshop Group, Barr RG, Berkowitz EA, et al. A combined pulmonary-radiology workshop for visual evaluation of COPD: study design, chest CT findings and concordance with quantitative evaluation [J]. *COPD*, 2012, 9(2):151-159.
- [18] Yoon RG, Seo JB, Kim N, et al. Quantitative assessment of change in regional disease patterns on serial HRCT of fibrotic interstitial pneumonia with texture-based automated quantification system [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(3):692-701.
- [19] Ley B, Elicker BM, Hartman TE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: CT and risk of death [J]. *Radiology*, 2014, 273(2):576-579.
- [20] D'Anna SE, Asnaghi R, Caramori G, et al. High-resolution computed tomography quantitation of emphysema is correlated with selected lung function values in stable COPD [J]. *Respiration*, 2012, 83(5):383-390.

(收稿日期:2014-09-24 修回日期:2014-11-03)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.05.048

## 糖尿病视网膜病变的临床治疗进展\*

裴锦云<sup>1</sup>综述,晏丕军<sup>2</sup>审校

(1. 天津市三潭医院眼科 300192; 2. 泸州医学院附属医院内分泌科, 四川泸州 646000)

关键词:糖尿病视网膜病变;临床治疗;进展

中图分类号:R774.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)05-0706-03

有数据显示我国 20 岁以上成人糖尿病和糖尿病前期的患病率已分别达 9.7% 和 15.5%, 保守估计, 糖尿病患者达到 9 240 万, 而其中 20%~40% 患者并发视网膜病变, 8% 的患者视力丧失<sup>[1-2]</sup>。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR) 是一种最常见的糖尿病严重并发症, 主要表现为眼底血管微循环改变, 眼底周围细胞受到损伤, 也是导致成人失明的最主要原因<sup>[3-4]</sup>。而在临床实践中发现, 许多患者在发现 DR 时, 已经错失了预防性治疗的最佳时机, 因此及时准确地给予治疗, 对于挽救患者视力, 提高生活质量具有极其重要的意义<sup>[5]</sup>。现就 DR 的病理生理特征及其临床治疗进展综述如下。

### 1 病理生理学特征

DR 是一个微循环不断病变的连续过程, 存在典型的视网膜微血管损害, 包括微血管瘤、出血、硬性渗出、棉絮斑(软性渗出)、视网膜内微血管异常、静脉串珠样改变、新生血管及纤维组织增生<sup>[6-7]</sup>。

而长期慢性的高血糖症是糖尿病相关并发症的发病基础, DR 也同样如此。《糖尿病眼底防治指南》中提出其发病机制是在高血糖症的基础上引发山梨醇醛糖还原酶途径的改变、非酶性糖基化作用、视网膜生长因子产生、蛋白激酶 c 激活血管舒张性前列腺素产物、视网膜毛细血管血流改变以及毛细血管通透性增加而综合作用的结果<sup>[8-9]</sup>。

由上引发的视网膜血流量改变是视网膜病变的主要原因。激光多普勒测量发现 DR 患者视网膜血流量与正常对照及无视网膜病变的糖尿病患者相比明显增加<sup>[10-12]</sup>。高血糖可导致视网膜毛细血管周细胞收缩力降低, 血管自主调节能力受损, 常使毛细血管压升高, 毛细血管高压是糖尿病微血管病变的一个重要原因。生化、血流动力学及激素水平的改变共同作用导致了典型的血管阻塞、出血、硬性渗出、组织缺血和新生血管<sup>[13]</sup>。

从日常的眼动脉血流频谱监测可以看出, 眼压与眼底血管血压和血流量具有相关性, 其中舒张末期血流速度和阻力指数与眼压更为敏感, 常在眼底视乳头出现凹陷及萎缩之前已经有明显改变。并且眼压越高, 血管阻力指数越高, 眼动脉血流速度越低, 视网膜血流供应也越差, 损害越重<sup>[14]</sup>。此外高眼压还通过机械压迫可直接引起或诱发视网膜、视神经缺血、血流动力学异常等血管因素, 视神经轴浆运输受阻、视网膜神经节细胞凋亡、神经递质的视神经毒性作用等神经因素对视神经产生多因素的综合性损害, 最终导致视神经萎缩、视功能丧失<sup>[15]</sup>。

### 2 临床治疗进展

2.1 基础疾病的治疗 高血压、糖尿病、高血脂这三大疾病之间互相影响, 相互关联, 综合导致 DR 的发生、发展, 因此对这三大大疾病的治疗是有效治疗 DR 的重要前提。有研究指出, 糖化血红蛋白控制在 6.5% 以下, 患者发生微血管病变的概率可

\* 基金项目:泸州市科技局课题资助[2013-S-48(22/30)]。 作者简介:裴锦云(1972—), 副主任医师, 硕士, 主要从事青光眼和糖尿病相关眼底病研究。

下降 10%；1 型糖尿病患者血糖得到严格控制后，DR 的发生风险可降低 76%，进展率可下降 54%<sup>[5]</sup>，这提示人们严格控制患者血糖水平是有效治疗和延缓 DR 进展的关键。高血压也是 DR 发生、发展的重要危险因素，另一方面，糖尿病又会增加高血压的患病概率。高血压不仅可导致大血管病变，还会引起微血管发生严重病变，导致视网膜病变。Wang 等<sup>[13]</sup>研究证实，高血压与 DR 的发生、发展高度相关，收缩压每降低 10 mm Hg，发生糖尿病微血管并发症的风险可下降 13%，严格控制血压，发生 DR 失明的风险可下降 47%。这表明严格控制和改善高血压患者的血压，对降低 DR 的发生、发展风险具有重要意义。糖尿病患者通常也会并发脂代谢异常。有临床研究指出，严格控制糖尿病患者的血脂水平，尤其是针对改善胆固醇和低密度脂蛋白的治疗措施，可显著降低 DR 患者的硬性渗出，缓解黄斑水肿程度，有助于保存患者的视力<sup>[14-18]</sup>。因此，对糖尿病及该病相关的心脑血管和代谢异常进行有效地控制和治理，是确保 DR 治疗和控制效果的基础和关键步骤。

## 2.2 药物治疗

### 2.2.1 西药治疗

目前，临床上治疗 DR 常用的药物主要有羟苯磺酸钙和胰激肽原酶。羟苯磺酸钙通过降低血液高黏滞性，减轻或阻止视网膜微血管的渗漏，减少血管活性物质的合成，从而抑制血管活性物质发挥作用；另外，还可以预防血管内皮细胞收缩和内皮细胞间隙形成，阻止微血管基底膜的增厚，从而达到治疗 DR 的目的<sup>[15]</sup>。胰激肽原酶通过将激肽原降解成激肽，扩张毛细血管，还能激活纤溶酶，降低血黏度，抑制血小板聚集，预防血栓形成，以及降低外周血管的阻力，促进水钠排泄等，已成为预防和治疗早期 DR 的常规用药<sup>[19]</sup>。近年来，针对 DR 病因的新研发的药物有蛋白激酶 C 抑制剂、高级糖化终产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 抑制剂、抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 类药物、肿瘤坏死因子相关药物等，相关动物及临床试验研究让人们看到了 DR 治疗的曙光，部分药物已经获得美国食品药品监督管理局批准应用于临床，为防治 DR 提供了新的解决途径。

### 2.2.2 中医治疗

中医认为 DR 属于血灌瞳神、视瞻昏渺、暴盲等范畴，可采用内治、外治、辨证分型治疗、专方论治等多种治疗方案，积累了许多宝贵的经验<sup>[20]</sup>。赵红姝等<sup>[21]</sup>、张钦等<sup>[22]</sup>临床报道显示，复方丹参滴丸、高山红景天组方、葛根素等在辅助激光光凝治疗和玻璃体切除手术中取得了良好的效果，可以有效延缓 DR 的进展，改善患者的视力，减少致盲率。与此同时，中医治疗对糖尿病等基础疾病也有更好的疗效。

### 2.3 激光治疗

近年来，采用激光光凝技术已成为治疗眼底血管病变的主要方法，适用范围广，具有安全、稳定、高效等优点<sup>[23]</sup>。该技术可分为弥散性光凝、局灶性光凝、融合性光凝、格子样光凝 4 种。根据光凝斑分布密度、范围的不同，弥散性光凝可分为全视网膜光凝、次全视网膜光凝、超全视网膜光凝 3 种技术<sup>[24-25]</sup>。目前，增殖性 DR 在临床上主要采用全视网膜光凝技术治疗，它能有效地抑制和治疗视网膜血管新生，使严重的非增生期 DR 和高危的增生期 DR 患者致盲率降低 50%~60%<sup>[26]</sup>。Luttrull 等<sup>[27]</sup>建议增殖性 DR 患者在接受白内障手术前应先进行全视网膜光凝治疗。对于由毛细血管广泛渗漏导致的视网膜水肿的 DR 患者，则主要采用次全视网膜光凝技术；而对于视网膜病变严重的和新生血管性青光眼患者，可采用超全视网膜光凝。局灶性光凝技术采用散在的、孤立的光凝斑来治疗微动脉瘤及其他局灶性渗漏，Kernt 等<sup>[28]</sup>研究证实采用局灶性光凝技术治疗视网膜黄斑水肿比普通激光

治疗更精确，且患者的疼痛感很轻微，是黄斑水肿激光治疗的发展趋势。融合性光凝则主要是作为补充技术，用于视网膜表面新生小而扁平的血管且经弥散性光凝治疗后仍未消退的患者。格子样光凝主要适用于毛细血管广泛破坏或黄斑区弥散性渗漏而导致的视网膜水肿增厚<sup>[29]</sup>。激光治疗后，应给予患者活血化淤和减少血管通透性的药物，并要求定期随诊，可及时发现和治疗激光光凝术后可能发生的各种并发症，如视网膜皱褶、黄斑囊样改变、视网膜破孔、缺血性视神经萎缩等。尤其是术前高危者，光凝术后更应严格定期随诊，以免发生纤维化和黄斑牵引而致盲。相关专家认为<sup>[27-29]</sup>，对于随访时发现有关并发症者，应及时在行光凝治疗，必要时应行玻璃体切除和膜切除术，以缓解对黄斑和视乳头的牵引，从而保持视力。

### 2.4 玻璃体切割手术治疗

玻璃体切割手术适用于玻璃体大量出血且眼电图和视网膜电图提示视觉功能良好的患者，是目前临床上治疗增殖性视网膜病变的主要手段之一。切除玻璃体后，可清除积血，消除对视网膜的牵拉并复位视网膜，如手术条件允许，可同时切除内界膜，从而维持甚至提高患者视力<sup>[30]</sup>。但该手术术中可能并发视网膜裂孔，术后可能因视网膜脱离或新生血管性青光眼而致盲。为了提高该手术的有效性和安全性，有学者建议：术中向玻璃体腔内注射适量糖皮质激素以增强玻璃体的可视性，有助于完整切除玻璃体和纤维膜，减少手术并发症，且激素对弥漫性黄斑水肿有收敛作用；切除玻璃体后，在玻璃体腔内注射氟气等气体，辅助修复黄斑裂孔和视网膜脱离<sup>[29]</sup>。最近，有研究开发了药物性玻璃体切割新技术，即通过药物溶解分离玻璃体支持结构和玻璃体视网膜之间粘连的胶原纤维，从而诱导形成玻璃体后脱离，有助于玻璃体手术或替代玻璃手术用于治疗增殖性视网膜病变。Stalmans 等<sup>[31]</sup>临床研究显示，注射蛋白水解酶 Oeriplasmin 后，玻璃体黄斑粘连溶解率为 26.5%，40.6% 的患者无需手术即可修复黄斑裂孔，该研究已进入 III 期临床。

### 2.5 基因治疗

目前，基因治疗大多处于动物实验阶段，但已有的研究报道为 DR 的基因治疗提供了很好的应用前景<sup>[32]</sup>。Jiang 等<sup>[33]</sup>将 VEGF 和缺氧诱导因子 1 (HIF-1 $\alpha$ ) 作为治疗靶点，通过转染可表达 HIF-1 $\alpha$  siRNA 和 VEGF siRNA 的质粒，在 C57 小鼠上证实通过调控 VEGF 的表达可对视网膜的血管新生起到抑制作用。Winkler 等<sup>[30]</sup>研究显示结缔组织生长因子特异性小反义 RNA 对细胞外基质基因和新生血管具有调控作用，对大鼠 DR 具有很好的治疗效果。虽然目前研究的结果尚不能进入临床治疗，但随着基因工程技术和分子生物学技术的迅速发展，基因治疗必将成为 DR 治疗的新方法。

## 3 小结与展望

DR 是多种因素共同作用的结果，基础疾病的有效治疗和控制在确保 DR 疗效的关键。虽然目前除手术切除玻璃体外，临床上仍无治疗 DR 的特效药物，但许多药物的研发和多项临床研究仍给人们带来了新的曙光。结合我国传统医学的优势，中西医结合将成为 DR 治疗的新途径之一。此外，随着基因工程技术和分子生物学技术的迅速发展，基因治疗必将成为 DR 治疗的新热点。

## 参考文献：

- [1] Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy[J]. N Engl J Med. 2012, 366(13): 11227-11239.
- [2] 宋旭东. 糖尿病眼病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 98-99.
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among

- men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1101.
- [4] World Health Organization. Global initiative for the elimination of avoidable blindness; action plan 2006-2011[M]. Geneva; WHO, 2007; 37-39.
- [5] Sultan MB, Starita C, Huang K. Epidemiology, risk factors and management of paediatric diabetic retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(3):312-317.
- [6] 常宝成, 赵芊, 许瀛海, 等. 天津地区内分泌科就诊的 2 型糖尿病患者视网膜病变及黄斑水肿的患病率调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(8):664-667.
- [7] 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.
- [8] 邢淑华, 贾志义. 糖尿病与高血压及原发性开角型青光眼的相关性探讨[J]. *临床合理用药*, 2009, 2(22):68-69.
- [9] 宋静, 孙莉. 糖尿病视网膜病变的诊治[J]. *上海医药*, 2013, 34(18):10-12.
- [10] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京:人民卫生出版社, 2005:1032-1033.
- [11] Scheler A, Spoer E, Andreas G, Boehm; Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure [J]. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90(4):e447-451.
- [12] Raman R, Gupta A, Kulothungan V, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in subjects with sub-optimal glycemic, blood pressure and lipid control[J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(6):513-523.
- [13] Wang S, Xu L, Jonas JB, et al. Major eye diseases and risk factors associated with systemic hypertension in an adult Chinese population; the Beijing Eye Study[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(12):2373-2380.
- [14] Jew OM, Peyman M, Chen TC, et al. Risk factors for clinically significant macular edema in a multi-ethnics population with type 2 diabetes[J]. *Int J Ophthalmol*, 2012, 5(4):499-504.
- [15] Kumar B, Gupta SK, Saxena R, et al. Current trends in the pharmacotherapy of diabetic retinopathy[J]. *J Postgrad Med*, 2012, 58(2):132-139.
- [16] Kameda Y, Kumakawa M, Endo N, et al. Association of systemic health and functional outcomes with changes in hard exudates associated with clinically significant macular oedema over the natural course of the disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(6):725-729.
- [17] Leal EC, Martins J, Voabil P, et al. Calcium dobesilate inhibits the alterations in tight junction proteins and leukocyte adhesion to retinal endothelial cells induced by diabetes[J]. *Diabetes*, 2010, 59(10):2637-2645.
- [18] Haritoglou C, Gerss J, Sauerland C, et al. Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic macular oedema (CALDIRET study): randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9672):1364-1371.
- [19] 顾杰, 赵东生. 胰激肽原酶治疗糖尿病早期视网膜病变 120 例[J]. *国际眼科杂志*, 2012, 12(6):1170-1171.
- [20] Obrosova IG, Kador PF. Aldose reductase/polyol inhibitors for diabetic retinopathy[J]. *Curt Pharm Biotechnol*, 2011, 12(3):373-385.
- [21] 赵红姝, 魏文斌. 高山红景天组方对糖尿病鼠视网膜中 VEGF 表达的影响[J]. *眼科研究*, 2010, 28(6):513-518.
- [22] 张钦, 马建萍, 安良宝, 等. 益血汤治疗玻璃体切割术后增生型糖尿病视网膜病变的临床观察[J]. *中国中医眼科杂志*, 2011, 21(2):81-83.
- [23] Hattori T, Matsubara A, Taniguchi K, et al. Aldose reductase inhibitor fidarestat attenuates leukocyte-endothelial interactions in experimental diabetic rat retina in vivo [J]. *Curt Eye Res*, 2010, 35(2):146-154.
- [24] Aiello LP, Vignati L, Sheetz MJ, et al. Oral protein kinase C- $\beta$  inhibition using ruboxistaurin; efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients(1 392 eyes) with diabetic retinopathy in the protein kinase C  $\beta$  Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study and the Protein Kinase C  $\beta$  Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study 2[J]. *Retina*, 2011, 31(10):2084-2094.
- [25] Kerkeni M, Saidi A, Bouzidi H, et al. Elevated serum levels of ages, srage, and pentosidine in Tunisian patients with severity of diabetic retinopathy[J]. *Microvasc Res*, 2012, 84(3):378-383.
- [26] Palanker D, Blumenkranz MS. Panretihal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(4):780-781.
- [27] Luttrull JK, Dorin G. Retinal phototherapy for diabetic macular edema; a review[J]. *Curt Diabetes Rev*, 2012, 8(4):274-284.
- [28] Kernt M, Cheuteu RE, Cserhati S, et al. Pain and accuracy of focal laser treatment for diabetic macular edema using a retinal navigated laser (Navilas) [J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6:289-296.
- [29] Sabti KA, Raizada S. Endoscope-assisted pars plana vitrectomy in severe ocular trauma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(11):1399-1403.
- [30] Winkler JL, Kedeas MH, Guz Y, et al. Inhibition of connective tissue growth factor by small interfering ribonucleic acid prevents increase in extracellular matrix molecules in a rodent model of diabetic retinopathy[J]. *Mol Vis*, 2012, 18:874-886.
- [31] Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(7):606-615.
- [32] 李丽, 任骞, 叶存喜. 糖尿病视网膜病变治疗的临床研究新进展[J]. *河北医科大学学报*, 2013, 34(12):1606-1609.
- [33] Jiang J, Xia XB, Xu HZ, et al. Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF-1 $\alpha$  and VEGF[J]. *J Cell Physiol*, 2009, 218(1):66-74.