

INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY TIMES

国际眼科

同步传真国际眼科进展

www.iophthal.com

时讯

ARVO
特刊

2022年5月



更多 ARVO 2022 资讯
扫码进入专辑



国际眼科时讯 公众微信
订阅号: iophthal

2022年5月1-5日,备受瞩目的美国眼科与视觉研究协会年会 (ARVO 2022)

于美国科罗拉多州丹佛市盛大举行。

全球顶级眼科专家济济一堂,线下相聚、线上联动,力排疫情阻碍,
为全球眼科同道带来一场精彩的学术盛宴。

ARVO 大会主席： 基础研究与临床应用的深度碰撞融合， 再创眼科新的突破

编者按：基础研究和临床研究的深度融合是推动科研创新、挖掘科学问题的重要方法。ARVO 是世界上最大的眼科和视觉研究专业会议，一直鼓励并协助眼科与视觉科学的研究、培训、出版及知识共享，为推动眼科基础研究与临床实践的双向反馈提供了强大助力。ARVO 2022 会议期间，《国际眼科时讯》有幸采访到本届 ARVO 会议的大会主席、来自宾夕法尼亚大学医学院的国际眼科专家 Maureen G. Maguire 教授，分享了其关于今年 ARVO 会议的亮点及眼科基础研究和临床研究的融合方法的相关经验、心得。



微信扫一扫 阅读收藏本文



目录 CONTENTS

综合

02 基础研究与临床应用的深度碰撞融合，再创眼科新的突破

青光眼

03 张秀兰教授：
AI 电子房角镜研发是否有望取代传统房角镜检查？

角膜

06 干眼的发病机制与诊治探索：最新研究带来哪些启示？

眼视光学

10 焦永红教授：中国学龄前儿童远视储备与父母屈光状态的关系——北京学龄前儿童远视储备研究

斜视与小儿眼科

11 杨东生教授、王平教授团队：暗暴露 (Dark Exposure, DE) 或将为难治性弱视患者带来曙光

眼肿瘤

14 葡萄膜黑色素瘤诊疗的新进展、新动态

眼底

24 魏文斌教授团队重要成果：中国眼科首次命名的眼底疾病——玻璃体视网膜淀粉样变性

审校：赵家良 陈有信

注：本专刊部分会场图片来源于 ARVO 官网

《国际眼科时讯》编辑部

ISSN: 2221-3597

网 址: www.iophthal.com

E-mail: media@medcomax.com

电 话: (010) 51295530-806

传 真: (010) 51295530-830

邮寄地址: 北京市呼家楼邮局 09 号信箱

邮政编码: 100020

ISSN 2221-3597



ARVO 促进了基础研究和临床研究间的有效转换

Maguire 教授在宾夕法尼亚大学成立了眼科和生物统计学中心，并担任主任 25 年多，目前由 Maguire 教授的同事 Gui-shuang Ying 教授接任。回顾 Maguire 教授的职业生涯，一直从事多中心、多学科的临床研究，大多数是通过正式合作进行的。Maguire 教授指出，为了提供相关研究的最佳设计和探索，需要来自基础和临床研究全方位的投入。这些研究的领导者寻求各个相关领域的专业知识，通过这种合作，基础科学家和临床科学家之间进行交流，通常促进每个学科中出现新的研究假设。除了这些正式合作之外，还有一些难以克服的障碍。通常基础和临床科学家处于不同的研究室，即使在同一个校园，非正式的对话也很难开展。这也是 Maguire 教授认为 ARVO 当面会议非常重要的原因：来自所有学科的研究人员聚集在一起，可扩大研究范围的领域，并科学取样。

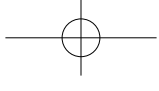
进行临床研究前，需考虑患者双眼同时受累的情况

近期，Maguire 教授于 *Annu Rev Vis Sci* 上发表了一篇综述，其中提到，针对影响视觉系统的疾病的临床试验不仅需要符合所有临床试验的指导方针，而且还需要考虑到单个患者的双眼有资格参加试验的可能性。这对从事基础研究的眼科同事具有非常重要的指导意义。与基础科学一样，设计临床试验检验特定的假设需要很多详细的计划。幸运的是，有许多关于高质量临床试验的设计和实践中优秀教材。Maguire 教授认为，将一般原则应用于对视觉系统有益的干预措施的临床试验，需要特别考虑患者可能双眼同时受累的情况，并适应独特的分期系统，如糖尿病视网膜病变严重程度量表和指标、LogMAR 视力量表等。

会议总结：群星荟聚、形式多样

ARVO 盛况空前，今年有近 6000 名与会者现场参加了 ARVO 年会，另有 2000 名成员通过线上形式参加了会议。大会的使命是在全球范围内宣传和促进眼科和视觉研究，以了解视觉系统，预防、治疗和治疗相关疾病。ARVO 在年会期间提供了许多学习和分享想法的渠道，除了研究展示和会议海报外，还有面向

下转 P3 ▶▶▶



张秀兰教授：

AI电子前房角镜研发是否有望取代传统前房角镜检查？

编者按：5月1-4日及11-12日，2022年ARVO年会盛大召开，来自世界各国的眼科医生及研究者共聚此次盛会。中山眼科中心张秀兰教授受邀参加眼科AI论坛，发表题为“Digital gonioscopy based on ASOCT scans with deep learning”（基于三维前节OCT的电子前房角镜系统研发）的演讲。AI作为近年来最火热的前沿技术，在医学特别是眼科领域取得了长足进展。张教授向听众分享了其团队开发电子前房角镜系统的宝贵经验，详细讲述如何把临床经验与AI算法设计相结合，创造更具临床实用性和落地价值的AI算法模型。

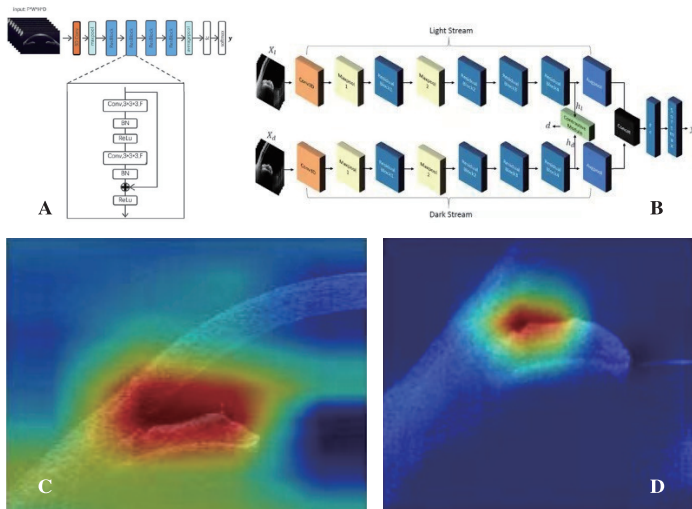


微信扫一扫 阅读收藏本文



首创“电子前房角镜”算法，有望代替传统前房角镜用于青光眼诊断

该研究在国际上首次基于三维扫频前段OCT(SS-OCT)影像技术研发出“电子前房角镜”(digital gonioscopy system, DGS)算法，智能诊断原发性闭角型青光眼。该研究最大的亮点是，电子前房角镜不但能快速区分宽角和窄角定性诊断青光眼类型，更突破了该领域世界级技术的瓶颈，能够区分周边虹膜前粘连(PAS)的程度和范围。这一技术有望代替传统前房角镜用于青光眼的诊断。



电子前房角镜算法示意图：

A. 静态电子前房角镜网络结构示意图；B. 动态电子前房角镜网络结构示意图；C&D. 电子前房角镜识别窄角及粘连的热点区域

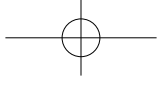
上接 P2

ARVO 广大观众的专题讨论会、由范围更集中的特定部门主办的小型专题讨论会、旨在激发科学探究的开幕式和闭幕式主题演讲、做出卓越成就的 ARVO 成员的颁奖演讲、特殊利益集团 (SIG) 会议、ARVO 部门内的网络会议 (如视网膜或临床研究)，一些正式的社交活动，以及整个会议期间的许多非正式讨论。会议所有的展示材料和海报几乎都可以在线获得，这使得那些由于各种原因不能现场参会的人群能够得到最新的会议信息。ARVO 会议提供了眼科学者们更好的交流平台，促进了眼科基础研究与临床应用的深度碰撞融合，显著提高了两者之间的双向转换效率，惠及更多眼科患者。

该研究以三维扫频前段OCT(CASIA 3D SS AS-OCT)图像为输入数据，基于3D Resnet分别构建了用于区分宽、窄房角及鉴别房角粘连的深度神经网络，可详细输出每个钟点房角宽度及粘连的预测信息。该电子前房角镜系统分别于新加坡国立眼科中心及泰国朱拉隆功大学的外部数据中进行了国际多中心、多人种数据验证，保持了高水平诊断性能(宽窄房角诊断AUC=0.943，房角粘连诊断AUC=0.902)。

AI助力青光眼诊断，将开启青光眼诊断新篇章

青光眼是世界主要不可逆致盲眼病之一，原发性闭角型青光眼在亚洲的发病远高于世界其他区域。前房角镜检查是闭角型青光眼诊断的金标准，但检查主观性强、学习曲线长，且为接触性检查非常依赖于患者配合。如何用AI模拟完整的静态加动态前房角镜检查是青光眼人工智能领域研发多年的世界级技术瓶颈。团队成员发现虹膜形态会因瞳孔的伸缩发生变化，并且房角粘连会显著影响虹膜动态变化，因此构思了基于虹膜动态变化的算法架构雏形，并付诸实施，最终取得成功，相关文章发表于医学影像最高期刊 *Medical Image Analysis* (Med Image Anal. 2021 Apr;69:101956) 及 *IEEE Transactions on Medical Imaging* (IEEE Trans Med Imaging. 2022 Feb;41(2):254-265) 上。在以上研究基础上，本研究使用了改进的算法架构，并在国际多中心、多人种数据上验证，最终得到认可得以在国际最高水平眼科期刊 *Ophthalmology* 上发表 (*Ophthalmology* 2022 Jan;129(1):45-53)。



细胞疗法将开启青光眼治疗新时代， 有望恢复失明青光眼患者的视力！

编者按：青光眼是一类不可逆视网膜神经节细胞损害和视神经轴突变性疾病，细胞疗法是青光眼研究的新热点，有望逆转视网膜神经节细胞的损害，为青光眼患者带来恢复光明的希望。ARVO 2022 会议期间，《国际眼科时讯》邀请加州大学旧金山分校 Yvonne Ou 教授，就细胞疗法的进展及挑战，以及青光眼的研究现状和未来展开讨论。



微信扫一扫 阅读收藏本文



青光眼治疗新时代：细胞疗法

ARVO 会议上学者们提出了各种不同的关于青光眼的细胞治疗方法，Yvonne Ou 教授指出，需要进一步开展针对视网膜神经节细胞的细胞疗法。视网膜神经节细胞是连接眼睛和大脑的最后一个输出神经元，并将视网膜中所有视觉信息传递至大脑形成视觉。过去十年里，诱导多能干细胞分化成视网膜类器官和视网膜神经节细胞的技术取得了长足进步。研究证实大鼠和人类之间存在显著差异，Yvonne Ou 教授认为，将细胞疗法转化至灵长类青光眼模型是未来的发展热点。

细胞疗法：在临床转化中面临挑战

从基础研究到临床应用转化，眼睛的不同部位、不同的眼科疾病的进度各不相同，世界首例多能干细胞移植手术即为日本研究团队开展的视网膜色素上皮细胞移植术。在本次会议上，Sophie Deng 教授介绍了正在进行的临床试验——角膜缘干细胞移植治疗角膜缘干细胞缺乏症。然而，在青光眼或其他视神经病变领域，视网膜神经节细胞的替代治疗还处于基础研究的早期阶段。

细胞疗法新进展：恢复小梁网功能

Markus H. Kuehn 教授在此次会议中分享了一项创新性研究——使用干细胞恢复原发性开角型青光眼小梁网功能，

从而恢复正常的眼压调节。Yvonne Ou 教授对这项研究给予了很高评价，Kuehn 教授的研究表明，iPSC 小梁网细胞能够引起小梁网细胞的内源性增殖，即移植并不是一种简单的替代，移植会使宿主以某种形式响应从而恢复相应的功能。此外，免疫排斥和炎症反应并没有过多影响 Kuehn 教授的移植实验，这与视网膜神经节细胞领域并不相同。

研究进展：青光神经变性的机制

Yvonne Ou 教授介绍了其团队最新的研究进展，这些研究的关注重点是青光眼患者的神经突触和神经回路的破坏机制，目前进展包括：

- 突触缺失是青光神经退化性变的早期改变。
- 小鼠体内存在特定的对眼压升高更敏感的神经节细胞以及对眼压升高更具适应性的神经节细胞。
- 视网膜内部存在一定的可塑性。

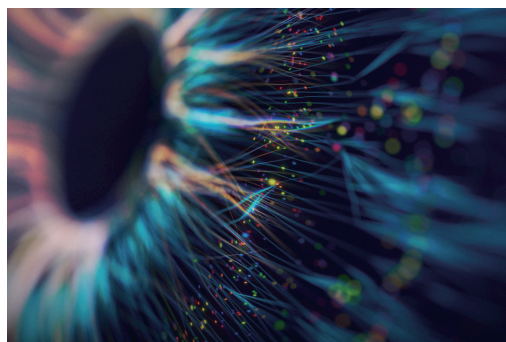
未来展望：

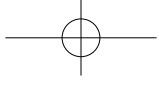
疾病基本机制和视神经再生机制的研究，将为更多患者带来光明

多数青光眼患者在初次就诊时，已出现不可逆的视力损伤。目前，控制眼压可延缓大部分患者的病程进展。Yvonne Ou 教授认为，近十年在青光眼细胞治疗方面取得的进展，将为青光眼患者们带来希望。学者们步履不停地钻研疾病的基本机制和视神经再生机制，试图找寻神经保护剂以及神经增强剂。总有一天，除降低眼压之外，将会出现其他更好的治疗方法。

总结

青光眼已经踏入了细胞治疗的新时代，虽然一切刚起步，但目前的进展已为人们带来了希望，随着研究的深入，或许有一天，失明的青光眼患者能够再一次看到光。



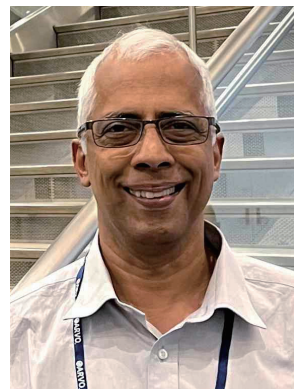


青光眼前沿： 视神经保护在青光眼诊疗中的进展

编者按：青光眼是由于眼压升高引起视乳头损害及视野缺损为共同特征的疾病，已成为全世界第二位的致盲眼病。视网膜神经节细胞死亡是青光眼视神经损伤的最终共同通路。ARVO 2022 会议期间，《国际眼科时讯》特邀来自北德克萨斯大学沃思堡健康科学中心的 Raghu Krishnamoorthy 教授，就青光眼视神经保护治疗的现状及进展等话题展开讨论。



微信扫一扫 阅读收藏本文



青光眼形成机制： 机械假说和缺血假说

Krishnamoorthy 教授在会议中进行了题为“内皮素受体拮抗剂马西替坦通过血管和细胞机制促进鼠类视网膜神经节细胞的视神经保护”的分享，指出血管和细胞机制在保护视网膜神经节细胞方面同等重要，并介绍了目前青光眼形成机制的两个主要假说：

1. 机械假说：眼压变化引起的机械损伤导致轴突损伤和视神经变性。

2. 缺血假说：视神经乳头灌注的变化和缺氧导致轴突损伤。

研究发现： 青光眼患者房水和血循环中，出现 ET-1 升高

内皮素-1 (ET-1) 是血管活性内皮素肽，Krishnamoorthy 教授认为房水 ET-1 和血循环 ET-1 都参与了青光眼神经变性的病理过程。Krishnamoorthy 教授及其团队进行了几项关于青光眼的临床前模型研究，结果表明青光眼动物模型（即 Morrison 青光眼模型以及 Beagle 犬青光眼模型）均出现 ET-1 升高，推测眼压可能是促进 ET-1 释放增加的触发因素。此外，在原发性开角型青光眼和正常眼压性青光眼患者中也发现血浆 ET-1 升高。

同时，Krishnamoorthy 教授介绍了目前常用的青光眼动物模型：

Morrison 青光眼模型：通过巩膜上静脉注射高渗盐水，造成轻度炎症和小梁网硬化，导致眼压升高。

先天性模型 DBA/2J：色素散播性青光眼模型。该模型中虹膜色素脱落，堵塞小梁网，导致眼压上升。

缺血再灌注模型：通过升压装置向前房注入生理盐水，

提高眼压至 110mmHg，持续 60-80 分钟，人为造成缺血再灌注损伤。

新进展： 用于青光眼视神经保护的候选药物

视神经进行性变性和视网膜神经节细胞丧失是青光眼的特征性改变，Krishnamoorthy 教授分享了用于视神经保护的候选药物的相关进展：

1. 内皮素受体是一个颇具潜力的药物靶点。
2. 研究发现 C1q 在青光眼模型上的高水平表达，C1q 敲除对于视网膜神经细胞具有保护作用。
3. 虽然美金刚临床试验效果不理想，学者们仍在继续对谷氨酸兴奋性毒性的探索。
4. 烟酰胺核苷酸腺苷转移酶也是潜在候选药物。

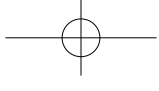
Krishnamoorthy 教授表示将继续深入了解视神经变性的机制并探寻视神经保护的方法，未来还有很长的路要走。

青光眼相关遗传因素与环境因素

青光眼的发病机制包含遗传因素和环境因素。Myocilin 基因是首个被发现的青光眼相关突变基因，随后细胞色素 P450、视神经素和 OPA1 的基因突变也被报道与青光眼的病理改变相关。而相关环境因素目前并没有明确的报道和研究，未来还需进一步的关注与研究。

总结

青光眼导致视功能损害的病理基础是视网膜神经节细胞的进行性凋亡及视神经纤维的丢失。目前众多学者从分子层面、遗传层面及细胞层面着手，进行视神经受损机制的研究，将为青光眼的治疗带来新的希望。



干眼的发病机制与诊治探索： 最新研究带来哪些启示？



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：干眼是最为常见的眼科疾病，我国干眼的发病率可达 30%。随着电子产品的大规模应用，干眼的发病率仍在逐年升高。干眼的发病诱因和缓解方法已成为近年来研究人员关注的重点。ARVO 2022 会议上，来自全球的研究人员围绕干眼主题进行汇报，分享了关于干眼发病和诊疗的最新进展。

只需一张自动检测试纸， 便可利用生物标记物指导干眼的诊断

如今的临床工作中，干眼的诊断主要依靠患者病史、临床症状和眼部形态学检查，诊断标准比较主观，缺乏特异性，无法定量分析。分子生物标记物的应用有望辅助探究疾病症状和体征之间的关系，帮助寻找治疗靶点和药物方案，对疾病诊断进行量化。研究人员纳入了 IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-17A、TNFa、MMP9、VEGF、sICAM1 作为泪液中重要的生物标记物，并探究了他们与干眼发病之间的相关性。

结果表明，这些生物标记物与干眼严重程度相关，为药物的选择提供了参考。在此基础上，研究人员研发了自动检测试纸，医生将患者泪液滴到带电极的试纸上，就可获得相关生物标记物的测试结果，对眼表炎症的严重程度进行反馈，该方法具有较高的敏感性和特异性。

抗前列腺癌药物非那雄胺，可明显改善干眼

药物非那雄胺的适应证包括：雄激素性脱发、前列腺癌。既往研究表明，非那雄胺对睑板腺（MG）的分泌可能有影响，或影响干眼的发生发展。研究人员进一步探索了非那雄胺对干眼发病率的影响。

研究分为低剂量和高剂量治疗组。在服用非那雄胺治疗后，患者视力、MG 障碍、角膜和结膜检查结果均有明显改善，但高剂量和低剂量治疗组的预后结果未出现明显的差异。该研究是近 15 年来干眼和非那雄胺相关的较大研究，非雄那胺的使用与 MGD、结膜和角膜异常均存在相关性，在未来可考虑将非雄那胺作为部分患者的干眼治疗药物。

4 到 18 岁儿童 MG 形态学变化及危险因素

MG 分泌的脂质层覆盖在泪膜表面，可减缓泪液蒸发。MGD 是常见眼病，当腺体有慢性阻塞时，可导致干眼等一系列眼部疾病。随着电子设备的普及，儿童使用电子设备的时间越来越多，暴露于与干眼相关的环境条件中的概率也较大。在最新研究中，研究人员评估 4 至 18 岁儿童 MG，探索与 MG 发生萎缩和弯曲的形态学改变的危险因素。

研究结果发现，31% 的受试者至少在一个眼睑上有严重的 MG 萎缩。84% 的受试者至少在一个眼睑上有严重的 MG 弯曲。MG 的形态学改变普遍存在于儿童中，高 BMI、不健康饮食和户外活动减少是儿童 MG 形态异常的危险因素。

鞘磷脂代谢减弱，与 MGD 严重程度相关

MGD 在油性皮肤及年老群体中十分常见，是蒸发过强型干眼的主要原因，影响 32%–78% 的人口。MG 分泌物包括非极性脂质（占 77%）、极性脂质（占 8%），此外还有细菌降解产物、游离脂肪酸，成分随着年龄和环境的改变而改变。研究人员对鞘磷脂（SM）、神经酰胺（Cer）、鞘氨醇（Sph）、神经酰胺 1-磷酸（C1P）、鞘氨醇 1-磷酸（S1P）进行研究，发现了与健康对照组相比，MGD 患者泪液中有更多 SM。

研究结果发现，SM 代谢在 MGD 患者中的活动性下降，导致 SM 的含量增加，并与疾病的严重程度存在明显的相关性。这一发现可为 MGD 的药物研发提供新的思路。

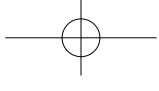
眼表疼痛对患者生活质量有较大影响， 老年患者疼痛程度更高，年轻患者心理影响更大

眼部疼痛可能导致焦虑、抑郁或自杀想法等精神异常，且药物治疗效果有限，已被证明会严重影响患者的生活质量。最新研究旨在评估年龄相关的眼痛和生活质量之间的相关性。研究人员开展了前瞻性、单中心、纵向队列研究，纳入 127 例诊断为角膜或眼表疼痛的患者。

研究发现，眼痛对生活质量有影响，尤其对阅读、驾驶、看电视和情绪调节的影响最高；眼痛对所有年龄组都有影响，但中老年患者的眼痛程度更高；眼痛对不同年龄组患者的心理维度影响不同，对年轻患者的心理影响更大。

总结

随着研究技术的发展及人们对干眼的认识不断深入，越来越多的潜在治疗靶点和方案有望被用于干眼的诊断、治疗，以改善患者的预后，降低干眼造成的医疗负担。



预防干眼，坚持地中海饮食有用吗？



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：干眼是指由于泪液的量或质的异常引起泪膜不稳定和眼表面的损害，从而导致眼部不适症状的一类疾病，是最为常见的眼表疾病之一。研究人员希望通过挖掘干眼的易感因素，探究干眼发病的潜在原因，寻求缓解和改善干眼的治疗方案。既往研究推测，健康的饮食模式或能降低干眼的患病率。然而关于地中海饮食与干眼之间关系的研究探索结论不一，存有较大的争议。本次 ARVO 会议上，来自 University of Groningen 的 Morten S Magno 教授携团队的一项新研究，带来又一崭新的观点，认为地中海饮食与干眼的患病率并无太大关联，究竟是怎么回事？让我们一起来回顾该报告。

什么是地中海饮食？

地中海饮食是指有利于健康的，简单、清淡以及富含营养的饮食模式。这种饮食模式强调多吃蔬菜、水果、鱼、海鲜、豆类、坚果类食物，其次才是谷类，并且烹饪时要用植物油（含不饱和脂肪酸）来代替动物油（含饱和脂肪酸），尤其提倡用橄榄油。地中海式饮食是以自然的营养物质为基础，再辅以独特调料的烹饪方式，是一种特殊的饮食模式，亦是营养学家推荐的一种膳食模式。干眼可由多种因素导致，眼表炎症和损伤以及神经感觉异常是重要病因，与不良的生活和饮食习惯相关。研究人员推测，地中海饮食这种健康的膳食模式可能降低干眼的患病率。然而事实真的如此吗？

地中海饮食真的能降低干眼的患病率吗？

研究人员用地中海饮食评分量表评估参与人员的饮食健康分数。干眼的评估采用 WHS 干眼问卷量表。该研究一共纳入了一个纵向队列的 58,993 位参与人员，平均年龄为 51 岁，60% 为女性。其中 9.1% 参与者的 WHS 干眼问卷量表的评估结果符合干眼的定义。此外，研究人员纳入了入组人员的年龄、性别、收入、教育、吸烟习惯、体脂指数、运动情况、干眼合并症的发生情况等相关因素进行分析。

研究结果表明，地中海饮食习惯分数更高的患者有更高的干眼患病率（图 1）。校正了入组人员的年龄、性别、收入、教育、吸烟习惯、体脂指数、运动情况等因素后，干眼患病率和地中海饮食评分的 OR 达 1.034，95%CI 为 1.015-1.055， $P=0.001$ 。研究结果发现，偏向肉类、饮酒的饮食模式，入组患者干眼的患病率较低；偏向豆类和蔬菜饮食模式，入组人群干眼的患病率相对高一些。

探究：地中海饮食和干眼之间的复杂关系

回顾既往研究结果，结合此次研究发现：

- 2014 年研究发现，地中海饮食人群罹患干眼的几率更高。
- 2020 年研究发现，地中海饮食干预后六个月内，眼表疾病的患病率降低。
- 2021 年研究发现，地中海饮食和 Sjogren 综合征的症状无相关性。

此次研究结果表明，地中海饮食并不能降低干眼的患病率。

研究结果之间相互矛盾可能与因果关系的不明确有关。在排除所有已诊断为干眼的患者后，地中海饮食分数和干眼患者的症状相关。此外，研究人员强调，荷兰人的饮食方式不属于地中海饮食，饮食和干眼的发生之间的相关性因素多样，仍需进一步探索。

总结

根据既往研究结果推测，地中海饮食与干眼的患病率无显著性相关，需要更全面的研究挖掘饮食和干眼之间的关系。

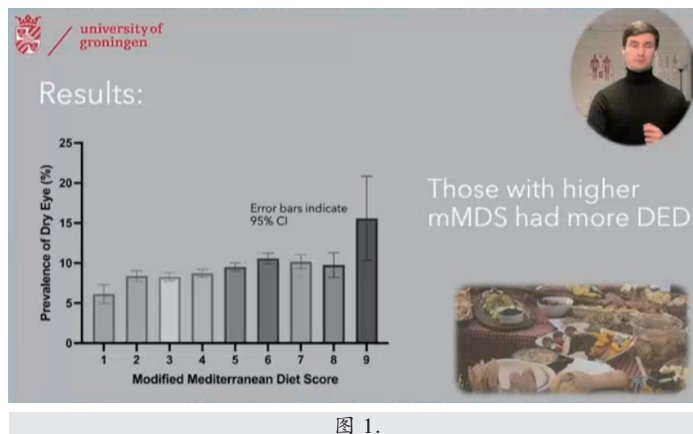


图 1.

国际前沿 | 角膜缘干细胞缺乏的新兴疗法

编者按：角膜缘干细胞缺乏症（LSCD）是角膜缘干细胞数量或功能下降所致角膜上皮稳态失衡性眼表疾病。LSCD 患者可发生持续性角膜上皮缺损、慢性炎症、角膜溃疡、角膜上皮结膜化和新生血管侵入，甚至造成严重视力障碍甚至失明。ARVO 2022 会议期间，《国际眼科时讯》有幸采访到加州大学洛杉矶分校医疗中心的国际眼科专家 Sophie X. Deng 教授，分享了目前 LSCD 新兴疗法的选择以及研究进展。



微信扫一扫 阅读本文



LSCD 新兴疗法及适用范围

近几十年来，通过结合创新药理学策略、手术技术、生物工程和细胞疗法，角膜缘干细胞缺乏症（LSCD）的內外科治疗均取得显著进展。在 Deng 教授牵头下，国际角膜缘干细胞缺乏症工作组制定了《角膜缘干细胞缺乏症全球管理共识》（图 1）。她指出，LSCD 的病理生理学和诊断分期是制定治疗方案的基础，如果没有了解病理生理学过程以及疾病的状态，那么治疗策略很可能出现错误。Deng 教授阐述了不同治疗方法的适用人群：

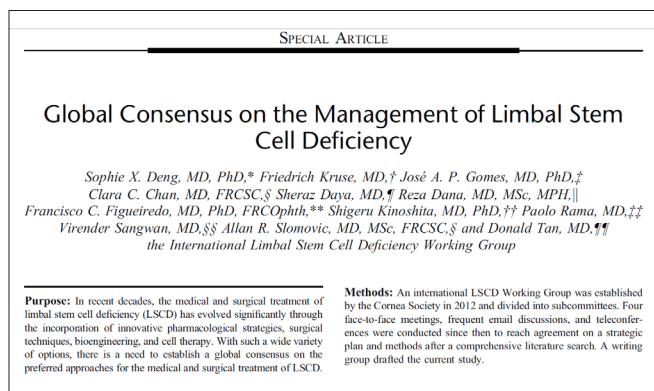


图 1.

- 创新药理学策略：适用于眼中仍残留干细胞的情况。
 - 手术技术：干细胞移植可直接定向转移干细胞，Virender Sangwan 教授开创的简单角膜缘上皮移植（SLET）术在大多 LSCD 患者上表现良好，但并不适合全部患者。
 - 生物工程：基因疗法适用于遗传缺陷导致的 LSCD 患者，过程需符合美国监管的良好生产规范（GMP）及安全要求。
 - 细胞疗法：体外细胞培养后与外科技术联合移植细胞。
- LSCD 的治疗取决于病因和干细胞缺乏程度，应对因对症个性化治疗。当今时代是 LSCD 疗法探寻的黄金时代，新一代疗法即将产生。

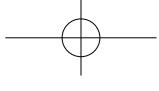
Wnt 信号通路在干细胞治疗中的优势与挑战

干细胞受 Wnt 信号通路调节，Wnt/ β -连环蛋白信号传导的激活是干细胞治疗和再生医学的一个非常热门的研究课题，然而需要注意的是，当 Wnt 信号不受控制时可能会导致癌症的发生。Deng 教授认为对 Wnt 信号通路的控制实际上是一种平衡，由于 Wnt 分子存在提纯困难，所以不得不使用小分子。Deng 团队正与小分子设计大师——Jie Zheng 教授合作，期望能够通过小分子可控地改变剂量和治疗时间，这意味着未来无需基因修饰便可控制 Wnt 信号通路（包括标准和非标准通路），这也能更好的促进临床治疗转化的发展。

总结

随着大量基础及临床研究不断深入，眼科界对 LSCD 的病因及发病机制有了进一步认识，更多新的疗法也将应运而生，为 LSCD 患者带来更多福音。





近视解谜 | 视网膜、巩膜结构变化与近视相关性的探索



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：近年来，随着对近视发生过程中视网膜、脉络膜、巩膜结构变化的研究步步深入，发现视网膜、脉络膜在近视过程中具有某种相关性，为近视防治、临床诊断、监测黄斑及脉络膜相关疾病提供了可靠依据。ARVO 2022 会议上，国际学者介绍了近视领域的新研究、新进展。

具有低危因素和高危因素的幼儿近视患者视网膜及脉络膜的厚度变化

早期有研究指出，屈光不正（RE）与视网膜和脉络膜厚度（RT 和 CHT）具有相关性。然而，现阶段尚不清楚这些差异性是否发生于儿童 RE 发生发展之前还是 RE 进展的一项结果。Ashutosh Jnawali 教授等人进行了一项研究，评估了具有低危因素和高危因素的幼儿近视患者 RT 和 CHT 变化情况。

该研究中，将纳入对象分为低危组（LR）（ $n=12$ ，年龄 $=7.9 \pm 0.8$ 岁， $AXL=22.8 \pm 0.3$ mm， $RE=1.1 \pm 0.0.3$ D）和高危组（HR）（ $n=11$ ，年龄 $=7.4 \pm 1.0$ 岁， $AXL=22.5 \pm 0.8$ mm， $RE=0.8 \pm 0.5$ D）。分别在试验最初、第 6 个月和第 12 个月时，行 SD-OCT 检查扫描黄斑中心凹（ 55° ，12 线），随后进行图像数据分析。RT 和 CHT 用于评估 1 mm、3 mm、5 mm、8 mm 和 12 mm 时视网膜情况。

研究结果发现，在 12 个月时，HR 组 AXL 增加、RE 降低（轻度远视）（ P 均 <0.05 ），而 LR 组仅有 AXL 增加（ $P<0.05$ ）。在基线时，两组 RT 和 CHT 均无明显差异；与 HR 组相比，LR 组脉络膜厚度有增厚趋势。HR 组在 1、3 和 5 mm 时 RT 显著增加，而 LR 组仅在 1 mm 处有 RT 增加（ P 均 <0.05 ）。两组 CHT 均表现出明显增厚，颞侧最大程度为（ $27.9 \pm 29.0 \mu m$ ）、鼻侧最小程度为（ $19.9 \pm 20.7 \mu m$ ）（ P 均 <0.05 ）。第 12 个月时，黄斑旁中心凹 CHT 仅在 LR 组表现出明显增加（ $26.2 \pm 27.8 \mu m$ ， $P<0.01$ ）。

与所预测结果一样，12 个月时 HR 组近视患儿眼轴变长、远视度减少。此外，HR 组和 LR 组的 RT 和 CHT 均表现为明显增加，且增厚模式有所不同，这表明在近视发展之前，眼球生长模式即有所不同。

近视偏心率与视网膜及脉络膜厚度变化有何关系？

近视的进展可能会改变眼后节的形态，特别是视网膜神经层和脉络膜。Jose Villa-Carpes 教授为探索近视幅度是否与 OCT 所测量的视网膜和脉络膜厚度相关以及其相关性程度如何，进行了相关研究。

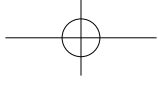
该研究中，纳入了 42 个近视患者的视网膜黄斑中心凹 OCT 图像。根据客观屈光度数，将研究对象被分为低度近视（ >-1 D）、中度近视（ -1 D 至 -4.5 D）和高度近视（ -4.5 D 至 -12 D）。

研究结果发现，视网膜和脉络膜厚度均呈正态分布（Shapiro-Wilk test）。三组中黄斑中心凹厚度与屈光度数无明显相关性。相反，中央凹下脉络膜厚度表现出线性相关性（ $R=0.45$ ）。高度近视组中央凹下平均脉络膜厚度在统计学上有所不同（ANOVA test）。鼻侧和颞侧视网膜厚度表现出与屈光度数的中度相关性，中低度近视组和高度近视组具有显著差异性。鼻侧和颞侧 3.38 mm 处脉络膜厚度与眼屈光度无明显相关性。然而，高度近视组和低度近视组均发现颞侧 2.25 mm 处厚度具有明显差异。

高度近视组中央凹下脉络膜厚度显著降低，各组间黄斑中心凹厚度无明显变化。视网膜厚度与 2.25 mm 偏心率处的屈光度、鼻侧和颞侧位置以及高度近视最低值具有相关性。视网膜和脉络膜厚度的变化暗示出屈光度和偏心率的差异性，这或许是近视进展的一个标志，同时也有助于评估当前治疗方案的疗效。

总结

在近视发生发展过程中，视网膜、脉络膜发挥着怎样的作用及其作用机制，阻止二者变化是否有助于延缓近视进展，以及脉络膜、视网膜相关性的密切程度均需深入研究。只有了解相关机制，方能更好地预防近视的发生发展，并有助于临床工作中对相关疾病进行精准诊断和治疗。



焦永红教授： 中国学龄前儿童远视储备与父母屈光状态的关系 ——北京学龄前儿童远视储备研究

编者按：近视是一个全球性公共卫生问题，更是青少年儿童主要的健康问题之一。伴随着近视低龄化趋势和峰值年龄明显提前，近视导致的视网膜脱离、黄斑变性等严重并发症已经成为不可逆视力损害的主要原因。2022年ARVO会议上，北京同仁医院焦永红教授分享了其团队一项新研究，阐述了中国学龄前儿童远视储备与父母屈光状态的关系。



微信扫一扫 阅读收藏本文



研究介绍

北京远视储备研究是一项前瞻性观察研究，旨在调查北京3~6岁学龄前儿童3年的远视储备消退轨迹。本研究在北京市海淀区进行，海淀区总面积431平方公里，常住人口313.3万人。本研究还探讨了近距离工作和户外活动是否也影响该研究人群的年龄特异性和父母近视的屈光状态变化。

研究方法

共收集22所幼儿园3~6岁儿童2111名，包括女生1011名(2022只眼)，男生1100名(2200只眼)。其中，3岁、4岁、5岁、6岁的儿童分别为494、844、500、273名。所有儿童均接受视力、散瞳屈光度检查、眼轴长度(AL)、前房深度(ACD)、角膜曲率(CR)等检查，同时记录儿童的身高和体重。散瞳屈光度检查采用自动电脑验光(KR-8900, Topcon, Japan)计算等效球镜(SER)。

研究结果

结果一：基于自然人群的中国学龄前儿童屈光度的研究表明，学龄前儿童近视患病率低。

共有2109名3~6岁完成所有检查的儿童参加本研究，其中女孩1010名(47.9%)，男孩1099名(52.1%)。其中，3、4、5、6岁患儿分别为494(23.4%)、844(40%)、500(23.7%)、271(12.8%)。平均年龄 4.26 ± 0.96 岁。所有儿童平均远视储备(等效球镜度)为 $1.11 \pm 0.97D$ (中位数 $:1.13D$)。

• 随着年龄的增长，远视储备呈下降趋势，3~4岁差异更显著。

• 各年龄段女孩远视储备均高于男孩，在4、5、6岁时差异有统计学意义。

• 大多数儿童(1826例，79.9%)为轻度远视，近视患病

率为3.7%，不同年龄近视患病率分别为2.8%、3.8%、3.8%和5.2%。

• 男生比女生近视发生率高(4.5%比2.9%)，差异有统计学意义($\chi^2=4.112$, $P=0.043$)。

结果二：父母近视与儿童远视储备的关系：90.7%的儿童父母中至少有一人近视；儿童远视储备随着父母近视程度的增加而降低；父母近视程度高的儿童眼轴长度较长。

结果三：学龄前儿童室内外活动时间等环境因素与其远视储备之间无明显相关性。

• 环境因素

儿童户外活动时间平均为每天 1.7 ± 0.8 小时，室内活动时间平均每天 2.5 ± 1.4 小时，室内活动时间随年龄增长而增加，男孩女孩之间没有性别差异。随父母近视程度的增加，儿童室内外活动时间均呈显著下降趋势($F=6.510$, $P<0.001$; $F=4.178$, $P<0.001$)。

• 多元线性回归

儿童的远视储备与年龄($\beta=0.265$, $P<0.001$)、性别(以男孩为参照, $\beta=-0.117$, $P<0.001$)、眼轴长度($\beta=-0.360$, $P<0.001$)、轴率比($\beta=-0.606$, $P<0.001$)、母亲近视($\beta=-0.087$, $P<0.001$)、出生时父母的年龄和室内外活动时间有关。

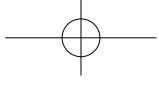
研究结论

• 学龄前儿童远视储备与父母近视严重程度之间有相关性；

• 父母有高度近视的儿童眼轴更长，可能有较高的近视风险；

• 学龄前儿童室内外活动时间等环境因素与其远视储备之间无明显相关性；

• 父母有近视的儿童，其远视储备在学龄前期消退更快。



杨东生教授、王平教授团队： 暗暴露 (Dark Exposure, DE) 或将为难治性 弱视患者带来曙光



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：现阶段，弱视的治疗除弱视训练外，暂未发现合适的药物或手术等有效治疗方式。近年来，越来越多的研究发现，“黑暗”可用于治疗弱视。已有研究表明，暗暴露 (DE) 可恢复动物眼部优势 (OD) 的可塑性。若 DE 对受试者的视力有任何改善作用，或可将其作为难治性弱视的一种治疗方法。然而，DE 是否具有改善弱视患者视力的作用尚不清楚。济南普瑞眼科医院杨东生教授团队进行了 DE 临床试验，报道了弱视患者视力改善情况，并于 ARVO 2022 会议上进行了分享。《国际眼科时讯》与您共飨研究成果。



杨东生 教授



王平 教授

研究方法

该研究中纳入了 18 例患者 (年龄 6-28 岁)，共 23 只弱视眼。其中包括最佳矫正视力 (BCVA) 低于其同年龄段标准视力的患者，并排除患有视网膜疾病和精神状况欠佳的患者。所有受试者均在暗室中停留 10 天，DE 后进行视觉训练，并连续随访 1-3 周。

研究结果

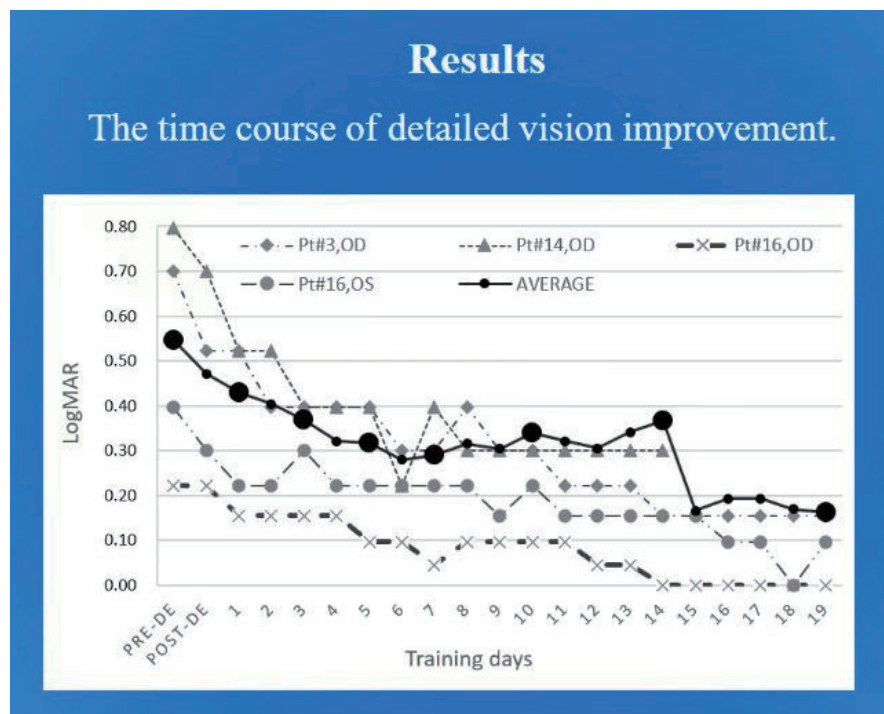
研究发现，受试者 DE 后视力可迅速改善。所有患者在 DE 前的 BCVA 均值为 0.55logMAR，DE 和视觉训练后 BCVA 均值为 0.24logMAR，差异具有显著统计学意义 ($P=0.0056$)。成年患者的 BCVA 也明显改善。随访期间所有患者均未发现明显视力下降。

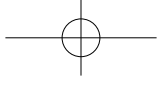
研究结论

研究证明，DE 可作为一种安全有效的改善弱视的方法。因此，DE 可能成为难治性弱视治疗的新治疗方式，并为未来进一步探索人类弱视患者提供一种新的途径。

总结

这项研究在临床方面尚存在一些待解决、待改善的方面，譬如不同年龄段患者 DE 时间是否相同、DE 对弱视治疗的远期治疗效果如何等，有待于后期进行更深入、更完善的研究。随着科技的发展，相信不久的将来，人们会研发出更多、更先进、更安全、更有效的弱视治疗方式，帮助弱视患者尽早摆脱疾病困扰。





全球范围内的眼科医疗服务能力分析： 经济发展影响视网膜母细胞瘤的预后！



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：视网膜母细胞瘤（RB）作为儿童最常见的眼部肿瘤之一，其治疗预后影响患者一生的视觉质量和生存情况。进一步了解疾病治疗预后的相关性因素，可以更好地明确目前医疗服务的局限性，为医疗发展规划提供指导性意见。来自香港中文大学和香港眼科医院的研究人员基于全球范围内的 RB 研究情况，利用机器学习技术，探究了医疗发展和地区经济、人口等因素的相关性。

研究背景

尽管全球范围内的医疗水平持续发展，并不断取得重要进展，但在不同国家或不同经济水平地区，RB 患者的预后改善并不一致。社会经济因素和医疗结构（SEH）都与患者的预后结果相关。一些地区关于眼科医疗发展的文献报道很少，这阻碍了人们对全球范围内眼科医疗服务发展情况的进一步了解。研究人员利用机器学习技术对国家的医疗能力进行分类，同时考虑社会经济背景和临床服务情况，并确定各地区的研究重点差异。

Published Work with Geographical Focus

A. Published Work by Geographical Region since 1 Jan 2001

Each dot represents a study. The lower the transparency of dots in a region, the more studies there are. The subplot shows the number of studies per capacity strata as well as the topic distribution.



B. Most Discussed Topics Per Period and Region

	Africa	Asia	Europe	North America	Oceania	Latin America
2001-2005	High Risk Retinal Cells Development Pathway, Pediatric Ocular Cancer Genetic Diagnosis	High Risk Retinal Cells Development Pathway, Childhood Cancer Incidence and Survival, Pediatric Ocular Cancer Genetic Diagnosis	Childhood Cancer Incidence and Survival, Pediatric Ocular Cancer Genetic Diagnosis, High Risk Retinal Cells Development Pathway	High Risk Retinal Cells Development Pathway, Childhood Cancer Incidence and Survival, Childhood Cancer Genetic Diagnosis	Pediatric Ocular Cancer Genetic Diagnosis, High Risk Retinal Cells Development Pathway, OCT/Imaging Diagnostics	OCT/Imaging Diagnostics, Optic Nerve and Orbital Invasion
2006-2010	Childhood Cancer Incidence and Survival, Childhood Cancer Genetic Diagnosis, High Risk Retinal Cells Development Pathway	Childhood Cancer Incidence and Survival, Optic Nerve and Orbital Extension, Chemotherapy and Ocular Survival	Childhood Cancer Incidence and Survival, Chemotherapy and Ocular Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway	Chemotherapy and Ocular Survival, Childhood Cancer Incidence and Survival, Optic Nerve and Orbital Extension	Comparative Effect and Toxicity for Chemotherapy, Childhood Cancer Incidence and Survival, Survival Genes for Retinal Cell Differentiation	Childhood Cancer Incidence and Survival, Optic Nerve and Orbital Extension, Cyclins Amplification and Potential Treatment
2011-2015	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, OCT/Imaging Diagnostics	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, Optic Nerve and Orbital Extension	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, OCT/Imaging Diagnostics	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, Chemotherapy and Ocular Survival	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, Childhood Cancer Genetic Diagnosis	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, Mutations and Associations with Laterality
2016-2021	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, OCT/Imaging Diagnostics	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, OCT/Imaging Diagnostics	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, OCT/Imaging Diagnostics	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, OCT/Imaging Diagnostics	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, Childhood Cancer Genetic Diagnosis	Childhood Cancer Incidence and Survival, High Risk Retinal Cells Development Pathway, Mutations and Associations with Laterality

④ Presentation and Workup ⑤ Treatment ⑥ Retinoblastoma Genetics ⑦ Genetics of Associated Disease The symbols represented the top 3 themes per location per period. The text represents details of each topic.

图 1 不同层级地区的 RB 研究发表情况

研究方法

研究人员利用世界银行的 26 个 SEH 变量和覆盖 129 个国家的 10 个临床要素（如治疗方式），采用分层聚类法对各层级进行评估。研究人员从 PubMed、Embase、ScienceDirect、科学网和全球医学索引中收集了 2001 年 1 月 1 日之后发表的文献，搜索词为“RB”。并训练了一个 BERT 模型，通过相关性筛选重要的文献。主题建模采用分层狄利克雷过程（HDP），摘要和出版物信息被标记为相关地理位置标签，并进一步分析。

研究结果

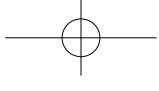
根据 SEH 和临床要素，研究人员明确并定义了 4 个主要国家集群，共 10 个亚组。BERT 模型的准确率为 91.47%（敏感性为 93.07%，特异性为 87.91%）。收集到 28347 篇相关摘要。HDP 确定了 52 个子主题，涉及 RB 遗传学、相关疾病遗传学、临床表现和治疗方案。虽然全世界对临床表现和检查的报道相当充分，但在撒哈拉以南非洲和中东的部分地区，RB 和相关疾病的遗传学很少被研究，仅有的少数研究主要由欧洲血统的地方人员主导。根据研究人员计算的层级进行分层，发现 1 级和 2 级国家的遗传学表现研究覆盖率很低（图 1）。

研究结论

与收入水平相比，本研究定义的层级可以为针对性干预措施的制定提供更全面的参考，层级对跨境转诊有影响，在建立区域医疗中心时应予以考虑。本研究证明，机器学习可以有效地映射疾病的现有认知。除了欧洲血统之外，种族中出现 RB 基因的证据很少，这与基因检测的准确性、亚型的识别和对 RB 的疾病认识等因素相关。

总结

国家层级因素会对 RB 的研究造成影响，可能影响疾病的认知和治疗预后。在未来医疗发展中，可以针对性的加强相关地区的医疗宣教和技术扶持。

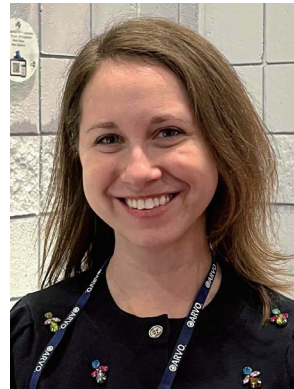


眼肿瘤领域，国际上有哪些重要进展可圈可点？ 听梅奥医学中心眼肿瘤专家给您讲讲

编者按：梅奥医学中心国际眼科专家 Lauren A. Dalvin 教授表示，眼肿瘤是肿瘤学中一个特别的学科，眼球活检可能会导致肿瘤扩散，因此医者们更倾向于根据临床检查和多模态成像诊断眼内肿瘤。目前研究热点是寻找侵入性较小且客观的诊断方法。ARVO 2022 会议期间，《国际眼科时讯》特别采访了 Dalvin 教授，就葡萄膜黑色素瘤、视网膜母细胞瘤及眼肿瘤继发青光眼的诊疗进展进行了翔实的介绍。



微信扫一扫 阅读收藏本文



葡萄膜黑色素瘤

葡萄膜黑色素瘤，治疗越早预后越好！定期筛查要到位

早期诊断对葡萄膜黑色素瘤治疗至关重要，治疗越早，预后越好。目前面对高转移风险肿瘤的主要方式是密切监测，每三个月一次定期筛查常见的转移器官（肝和肺）；对于低转移风险的患者，建议每年筛查一次。Dalvin 教授在采访中提到，希望未来出现更多针对性预防肿瘤转移的全身药物。

详解葡萄膜黑色素瘤的诊疗新进展

Dalvin 教授阐述了目前葡萄膜黑色素瘤诊疗领域的相关新进展：

房水活检：很多视网膜母细胞瘤的相关研究表明，房水活检是一种相对非侵入性的有效活检方式。

超广角成像：超广角眼底成像的引入，可辅助检测早期病变和疾病进展。

放疗与纳米粒子疗法：治疗原发性葡萄膜黑色素瘤的标准疗法是放疗，依据肿瘤的位置和大小，可以减少对视网膜和视神经的辐射毒性。

视网膜母细胞瘤

高危视网膜母细胞瘤有哪些预警特征？

视网膜母细胞瘤患者的大面积脉络膜侵犯或视神经受累都被认为具有高转移风险。医生经常会面对肿瘤浸润至筛板以外视神经的患者，这些患者将在局部治疗后接受全身化疗，一般眼球摘除是这类晚期肿瘤患者的主要治疗方法。也有学者认为眼前节受累是视网膜母细胞瘤高转移风险的另一预警特征，此类患者也可以早期进行全身化疗。

视网膜母细胞瘤开启“保眼治疗”时代

当前视网膜母细胞瘤强调保眼球治疗，Dalvin 教授认为这非常重要，这一举措能够使大家对于哪些患者处于高风险，

以及什么时候需要化疗达成一致。对于儿童来说，接受全身化疗非常不容易，目前一些晚期肿瘤采用的动脉介入化疗取得了很好的疗效，特别是对 C 期和 D 期肿瘤。即使是 E 期肿瘤，结合玻璃体内化疗药物的注射也能够保住近一半患者的眼球。

对房水活检的研究是目前一大热点方向，分子遗传学标记物的找寻能够辅助检测疾病进展和疗效。Dalvin 教授表示，希望未来房水的生物学分子标记物能够充分反馈肿瘤对化疗是否敏感。

眼肿瘤导致继发性青光眼的机制及治疗方法

许多不同类型的眼肿瘤都有可能引起青光眼，眼肿瘤继发青光眼的机制如下：

肿瘤直接侵袭：若肿瘤侵袭至睫状体或前房角，可能会导致前房角关闭，房水无法排出，从而使眼压升高继发青光眼。

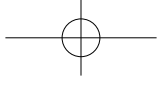
治疗后瘢痕形成：若肿瘤已经种植到前房角，即使肿瘤本身没有阻碍房水流出，治疗后肿瘤退化留下的瘢痕组织也会阻塞前房角继发青光眼。

治疗后新生血管：一些肿瘤到晚期会形成新生血管，但更多见于放疗后，视网膜缺血继发新生血管，新生血管蔓延到眼前节会导致前房角关闭。

由于忌惮肿瘤扩散，肿瘤继发青光眼的治疗方法十分有限，常用的方法是抗 VEGF 药物球内注射及睫状体光凝术。

总结

眼内肿瘤是一类特殊的肿瘤类型，早诊早治对于眼内肿瘤的预后至关重要。目前正在研究的技术和药物有助于个性化精准治疗的开展，增加保眼率，提高患者的存活率和生存质量。



葡萄膜黑色素瘤诊疗的新进展、新动态

编者按：葡萄膜黑色素瘤是来源于眼内脉络膜、虹膜或者睫状体黑色素细胞的一种常见的眼部恶性肿瘤，起病隐匿，通常不容易早期发现，易通过血行途径转移到肝脏。一旦转移，死亡率极高，10年死亡率为50%，明显高于大多数其他的黑色素瘤亚型。ARVO 2022会议上，《国际眼科时讯》在会议现场采访到哥本哈根大学 Jens Folke Kiilgaard 教授，就葡萄膜黑色素瘤的热点、难点问题展开论述。



微信扫一扫 阅读收藏本文



不同分期的葡萄膜黑色素瘤，治疗策略相异

葡萄膜黑色素瘤的治疗策略与肿瘤位置关系密切：位于前房的肿瘤，如虹膜上肿瘤，通过手术途径切除肿瘤效果较好；位于后房的肿瘤，通过放射治疗效果较好。虽然有一些手术可用于切除眼后段的肿瘤，但难度很大。葡萄膜黑色素瘤较为棘手的问题是出现肿瘤转移。目前人们尚无有效方法治疗肿瘤转移，即使是新型药物“tebentafusp”（基于Gp-100的蛋白质），但它似乎仅对一小部分患者起作用。免疫疗法并非对所有患者都能发挥效应，其中可能原因尚未明了。

基因突变可导致葡萄膜黑色素瘤发病及扩散

原发或转移性的葡萄膜黑色素瘤没有典型症状，故自查并不能发现这种疾病。现代医学中，通过拍摄眼底照片筛查此类肿瘤患者是一个很好的方法。越早发现肿瘤，越早治疗，意味着可获得更高的生存率。葡萄膜黑色素瘤的发病率相当低，因此在人群中筛查该病患者是一项艰巨的任务。一些成像技术可用于葡萄膜黑色素瘤全身转移的检测，如肝脏的超声或磁共振扫描。有文章表明，超声波和磁共振都能发现肿瘤，但磁共振在检测转移肿瘤的数量方面更好。另外，尽管葡萄膜黑色素瘤可能会扩散到全身，但无需定期检查身体的其他部位。葡萄膜黑色素瘤的遗传学变化主要受基因突变影响，如CYSTLR2或PLC β 4突变；其次是肿瘤抑制基因发生功能丧失性突变，肿瘤快速增长。当然，也有发生频率不那么高的突变，如SF3B1突变，其使RNA剪接失调，导致细胞生长和转移。当出现这些不好的突变时，葡萄膜黑色素瘤则开始扩散。

葡萄膜黑色素瘤与皮肤黑色素瘤突变的差异

紫外线可导致皮肤黑色素瘤，这也是其与葡萄膜黑色素瘤的主要区别。如果在太阳直射下，不采取任何保护措施，黑色素细胞将受到大量紫外线辐射，导致成千上万种基因突变的发生，常见的基因突变有BRAF V600、NRAS和KIT。

葡萄膜黑色素瘤发生的基因突

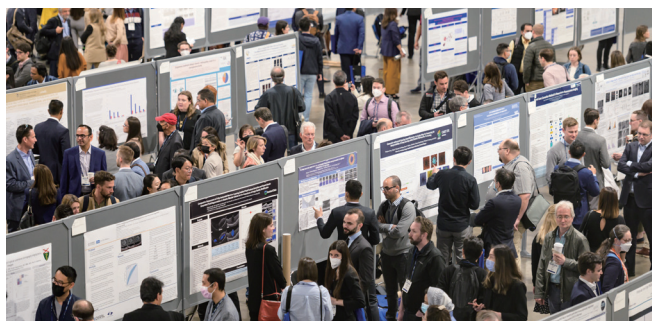
变非常少，比皮肤黑色素瘤中非常罕见的一个亚群“蓝痣”的突变还要少。目前已知的突变仅3-8个。其中GNAQ、GNA11、CYSTLR2或PLC β 4像是启动车辆的发动机；而引发很坏结果的SF3B1则像是松开了车辆的刹车。可能由于突变负担低，免疫疗法对这些黑色素瘤效果不佳。

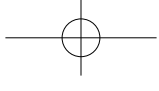
葡萄膜黑色素瘤诊治领域的新药物、新技术

基本上，在过去的20年里，这类肿瘤的治疗并没有发生什么变化，依旧是靠近距放射治疗和质子束辐射治疗。近期有新的药物可以治疗小黑色素瘤，即把纳米粒子注射到血液中，然后用激光激活粒子。但这仍在研究中，主要困难是光不能很好地穿透到色素肿瘤，只能治疗肿瘤表面而无法治疗肿瘤更深的部分。对于葡萄膜黑色素瘤转移性疾病的检测，这次会议上的很多海报都在讨论一点：人们需要找到其他的检测方法。对于新技术，唯一真正的新产品是tebentafusp，它是治疗葡萄膜黑色素瘤和转移性疾病的重大突破，但只对少数患者有效。

小结

新诊疗技术和新药物的出现，增加了葡萄膜黑色素瘤的早期诊断率，减少了漏诊、误诊，提高了患者的保眼率和中位生存期，为患者带来福音。





显性视网膜色素变性的 CRISPR/Cas9 基因编辑治疗进展



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：基因治疗是近年来眼科疾病研究的热点方向，2022 ARVO 会议中，有多位学者分享了各自团队基因编辑方案在常染色体显性遗传视网膜色素变性（RP）治疗中的最新研究进展。

CRISPR / Cas9 基因编辑技术在人源 RHO 突变转基因小鼠中的应用

Alessandra Recchia 教授团队为了利用 CRISPR/Cas9 基因编辑平台纠正广泛的 RHO 突变，创建了一对针对 RHO 基因外显子 1 的 sgRNAs，以消除 RHO 转录单元中绝大多数显性突变的表达。之后通过靶向基因编辑在稳定表达 P23H-RHO 的 HeLa 细胞系中敲除突变体 RHO 的表达，通过免疫印迹法检测转染 sgRNA1、sgRNA3 和 2sgRNA 的 P23H HeLa 克隆的总蛋白提取物的 RHO 蛋白产量。实验发现，与未转染细胞相比 2sgRNA 转染后细胞凋亡明显减少，基于基因组、转录组和蛋白结果，选择 2sgRNA 进行下一步体内实验。在进行体内实验之前开展了毒性和脱靶检测。通过联合使用 7-氨基放线菌素 D 标记转染的 HeLa 克隆 #78 评估 CRISPR/Cas9 表达细胞的凋亡诱导进行细胞毒性分析，通过网络数据库评估脱靶位点上潜在的 CRISPR/Cas9 活性，并根据 sgRNA 原间隔序列中给定的失配位点的预测位置偏差和与预期目标位点的失配总数进行排序。最终成功利用携带人类 P23H 突变等位基因的转基因小鼠模型，通过电穿孔技术在不受鼠 Rho 基因干扰的前提下更好地表达人 P23H-Rho 转基因。

后续 Alessandra Recchia 教授团队也对 RHO 基因外显子 5 进行了相关研究，首次使用 CRISPR/Cas9 选择性地靶向 C 端脯氨酸 347（p.Pro347Ser）的错义突变，同时在体外和 adRP 小鼠模型中保留野生型正常 RHO 等位基因。在腺相关病毒载体处理的转基因小鼠模型中，RHO C 末端编辑的详细的体外、基因组和生化特性表明，p.Pro347Ser 表达的安全下调可使光感受器的功能部分恢复。该团队这项持续研究验证了 CRISPR/Cas9 介导的等位基因特异性基因编辑治疗的安全性和有效性，并为永久性精准改善显性遗传性视网膜疾病纯合子和杂合子变异铺平了道路。

Alessandra Recchia 教授指出，利用“敲除和替代”的 RHO 基因编辑策略可避免不稳定突变的风险，适用于

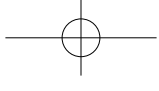
几乎所有 RHO 基因突变类型，并在 RHO-adrp 小鼠模型中初步验证了有效性。这种可能永久沉默 RHO 突变等位基因或修正点突变（碱基编辑）的特异性基因编辑方案可以对每位患者进行精准干预，且 CRISPR 系统也可以通过非病毒载体（纳米颗粒或病毒样颗粒）传递，极大降低了基因治疗的经济成本。

CRISPR / Cas9 基因编辑技术在 CEP-290 相关 RP 中的应用

Mark E. Pennesi 教授团队在 CRISPR / Cas9 基因编辑技术的基础上围绕 CEP-290 相关视网膜色素变性开展了一系列研究。1.2c.2991+1655A>G 是 CEP290 等位基因突变较常见的突变位点，患者通常在 10 岁前就会出现视杆细胞早期丢失的早期视网膜营养不良症状，表现为眼球震颤、畏光、瞳孔对光反射迟钝、视敏度差。该团队构建了靶向光感受细胞、基于 AAV5 载体基因编辑治疗的 EDIT-101，旨在恢复光感受器的正常生理功能。

由该团队牵头在美国多中心开展了一项单次递增剂量 EDIT-101 的临床试验（NCT03872479），是首个体内 CRISPR 基因编辑疗法的临床研究，观察该基因编辑治疗的安全性、耐受性和有效性，并获得了初步的研究结果。该临床试验开展过程中尚未发现任何严重不良事件和剂量限制性毒性，受试者血液中也未检出 Cas9 特异性抗体。经过后期统计分析发现，大部分患者视力恢复较前有明显提高，视野范围也有所改善。

常染色体显性遗传性疾病发病机制复杂，基因治疗常规的基因替换和基因添加治疗方案无法获得良好效果，只能选用基因沉默显性突变表达或基因编辑修正方案治疗，而这些方案却因技术难度较高而难以开展。随着 CRISPR/Cas9 技术的发现和不断完善，体内基因编辑逐渐突破了技术限制，应用范围也在不断扩展并持续向临床治疗转化。未来该技术并不仅限于视网膜疾病的治疗，在眼科甚至全身疾病领域也会有更广阔的应用前景。



遗传性视网膜疾病热点速览： 致病机制和基因治疗新进展



微信扫一扫 阅读收藏本文

编者按：遗传性视网膜疾病（IRDs）是由遗传变异引起的较为罕见的致盲性眼病，尽管目前大多IRDs没有有效的治疗策略来阻止病情进展，但随着分子医学的进展，有研究表明基因治疗有望给IRDs患者带来美好前景。

一种新的 ABCA4 基因上游视网膜特异性 lncRNA 可能在相关的 IRDs 中发挥作用

IRDs 是早期视力丧失的主要原因。虽然编码区突变可以解释 60% 的 IRDs，但非编码区变异可能是遗传性缺失的一个来源。一个主要的作用在于长链非编码 RNA（lncRNAs）的作用，这是一种具有高度组织特异性的分子，可以在适当的时间和地点调控基因表达。然而，人们对它们在视网膜中的功能知之甚少。一项最新的研究发现了一个新的视网膜特异性 lncRNA，位于 ABCA4 基因上游，该基因与 Stargardt（STGD1）病有关。该研究通过重新分析已发表的短读 RNA 测序数据（GTEx 数据库，成人视网膜，视网膜类器官）以及单细胞数据（成人视网膜）来确定其表达特异性。采用纳米孔测序（PCR-cDNA kit, PromethION, ONT）对成人视网膜进行长读测序。通过单分子 RNA 原位杂交（RNAScope/BaseScope）来阐明细胞型的表达。建立了染色质相互作用谱（UMI-4C）来评估与 ABCA4 基因启动子的相互作用。该研究也对 1054 例 STGD1 病例 ABCA4 基因位点的 smMIPS 数据进行了基因组变异评估。

通过对 54 个组织（GTEx 数据库）和 152 个成人视网膜转录组的 7400 个转录组的短读 RNA 测序分析，在 ABCA4 基因上游发现了一个潜在的新型 lncRNA，其表达仅限于人类视网膜。供体视网膜的长读序列鉴定出至少两种新的多外显子亚型，其表达被证实成人视网膜的外核层。该 lncRNA 转录自与 ABCA4 基因启动子相互作用的活性视网膜增强子，表明其对 ABCA4 基因具有顺式作用。在来自 1054 例 STGD1 病例的 smMIPS 数据中，该研究发现了 5 个杂合的新拷贝数变异重叠于 lncRNA，代表可能的致病或修饰等位基因。目前人类视网膜外植体的微扰敲除研究也正在进行中，以进一步阐明其功能。

lncRNA 是视网膜领域中尚未探索的一类分子，该

研究为该 lncRNA 在基因调控和 IRD 发病机制中的作用提供了新的见解，这可能最终为其治疗带来广泛前景。

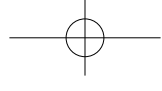
脉络膜毛细血管扩散受限区域 对视网膜被动转移的影响

脉络膜毛细血管对维持视网膜稳态具有重要作用，可将代谢产物输送至光感受器，清除视网膜下代谢废物，并与调节眼部温度有关。之前有研究表明，脉络膜毛细血管（包括扩散受限区域）主要通过扩散传递。伦敦大学 Moussa Zouache 教授等人想通过研究证明脉络膜毛细血管区域的显著特征，并确定其结构特征和功能特征。该研究通过建立三维模型观察脉络膜毛细血管的整体结构，将血液建模为牛顿流体，利用 Navier-Stokes 方程分析血流状态。质量作为被动变量，其浓度利用 advection-diffusion 方程分析。刺激并模拟脉络膜毛细血管将代谢产物运输至视网膜，并观察和记录空间变化情况。

研究结果发现，扩散受限区域与视网膜之间的交换明显减少。脉络膜毛细血管与视网膜动静脉数量相当，彼此相连并无处不在。这些区域具有溶质特异性，并且随分子扩散率的增加而增加。这些区域主要由小动脉和小静脉穿插在脉络膜毛细血管相对排列、动脉血流速度和毛细血管床的血管容积分数决定。

扩散受限区域中脉络膜毛细血管与视网膜之间的交换明显减少。这些区域的位置和表面积由结构和功能参数决定，其中一些参数可利用成像技术进行量化。它们的存在和特征可部分解释某些视网膜退行性疾病相关的病理空间选择性。

总之，IRDs 致病机制复杂、预后差，给患者视觉质量带来严重威胁，通过对分子医学的深入研究，可以进一步探明其发病机制，做到早诊断、早发现。此外，相信随着更多有关基因治疗研究的开展，IRDs 患者的预后未来一定能取得新突破。



Cogan Award 获奖者专访： 揭秘小鼠 RGC 如何构造双眼视觉

编者按：小鼠有 40 多种视网膜神经节细胞（RGC），并支配着大脑中 50 多个区域。这些 RGC 有多种多样的特征，这些特征如何使视网膜信号能在大脑中指导行为以及在大脑中还有哪些功能有待进一步研究。ARVO 2022 会议上，来自华盛顿大学圣路易斯医学院的 Daniel Kerschensteiner 教授获得了 Cogan Award，并进行了“小鼠和人类的视网膜计算”的相关演讲。《国际眼科时讯》特邀 Kerschensteiner 教授，就 RGC 如何指导行为及其有哪些特性展开讨论。



微信扫一扫 阅读收藏本文



不同类型的 RGC，提取不同复杂度的特征

Kerschensteiner 教授指出，小鼠 RGC 确实有 40 多种细胞类型，且提取的特征多种多样，最常见的 RGC 可区分不同形式的运动，如一些专门针对运动方向的细胞可以探测到向自身靠近的物体移动，随后发出警告，可能会有捕食者靠近，这些属于运动敏感类型的细胞。此外还有区分不同颜色的颜色敏感类型细胞，被称为颜色对立细胞。小鼠 RGC 有很多不同的敏感性，目前人们尚并不清楚 RGC 的所有活动及其特征。

研究进展：RGC 如何转化视网膜信号指导行为

进展一：同侧投影产生深度知觉

Kerschensteiner 教授发现有 45 种不同类型的 RGC 向大脑发送不同特征的信息。实际上只有 9 种有同侧投影，而所有的细胞都有对侧投影。人们需要同侧投射的存在，并通过结合来自双眼的信息产生双眼视觉。双眼视觉产生深度知觉，或者说获得深度知觉的方法之一是通过双眼视觉。目前，已知部分引导轴突成为同侧或对侧的遗传机制，还有很多问题有待进一步了解。这些因物种不同有所差异。例如，在灵长类动物中，所有 RGC 都有同侧的投影。

进展二：AMIGO1 和其突触搭档因功能平衡而同时发生变化

AMIGO1 调节着水平细胞轴突的大小。当人们改变这个基因的表达或去除它时，水平细胞轴突的大小也会发生变化。而且为了保持功能，不表达 AMIGO1 的突触搭档的轴突大小也会发生变化，这就是功能平衡。因此，AMIGO1 并不驱动功能平衡，但当人们试图改变它时，可以揭示视网膜内在的平衡性。

进展三：双眼视觉助小鼠捕捉蟋蟀

Kerschensteiner 教授使用五个不同的相机同时对蟋蟀和小鼠进行拍摄，确定蟋蟀在小鼠的视野中的位置。通过分析发现，小鼠狩猎时，蟋蟀始终在其视野的双目区域内。人类有一个很大的双眼区，但小鼠的双眼视觉只有 40 度。通过追踪，

Kerschensteiner 教授发现小鼠有选择地使用这个视觉空间区域，而这正是同侧投影的来源区域。表明小鼠正在使用双眼视觉，也许深度知觉也参与了成这项狩猎任务。

深入了解 RGC，仍需更多努力和探索

目前关于 RGC 从视网膜到大脑特征的相关知识并不完整，人们对这方面知识处于初级阶段，这导致了人们对如何真正将这些特征用于指导行为知之甚少。Kerschensteiner 教授表示，这是他正研究的领域之一，关于视网膜信号如何在下游转化以指导行为，如在接近的捕食者刺激的研究中，下游途径已取得部分进展，感觉信息与动物内部状态的信息在大脑中很快结合。未来，人们仍有许多工作要探索。

总结

正如 Kerschensteiner 教授所言，人类对于各类信号如何从视网膜传输到大脑然后大脑再做出反应的认识是非常有限，甚至处于初级阶段。相信随着研究的深入，人类一定能发现更多 RGC 的功能并能用来指导科研工作。



视网膜疾病新进展： 抗 Sema3A 新药有望实现糖尿病黄斑病变 无灌注区的视网膜血管重建！

编者按：视网膜是对人体有重要意义的眼球内壁结构，全球的研究人员正在不断探索各种视网膜疾病的病理过程、诊断及治疗方法，并取得了重要进展。ARVO 2022 会议上，《国际眼科时讯》特邀来自英国伦敦 Moorfields 眼科医院的 Sobha Sivaprasad 教授，围绕视网膜疾病的病理生理、诊断、治疗等热点难点问题，分享了目前视网膜疾病相关新研究、新进展。



微信扫一扫 阅读收藏本文



糖尿病黄斑病变研究新进展： 注射药 BI-X，有望重建视网膜血管

对于糖尿病黄斑病变，目前尚无特别有效的治疗药物。糖尿病黄斑病变患者的视网膜毛细血管逐渐减少，无法再灌注无灌注区。BI-X 属于抗 Sema3A 类药物，由于 Sema3A 是一种阻止无灌注区的视网膜血运重建的分子，故抗 Sema3A 类药物可用来调节缺血区域。通过玻璃体内注射 BI-X，有望使无灌注区的视网膜血管重建成为可能。

视网膜静脉阻塞治疗指南（EURETINA）： BRVO 和 CRVO 治疗方法的异同

视网膜静脉阻塞治疗指南由欧洲视网膜专家协会（EURETINA）制定，Sivaprasad 教授参与了该指南的制定工作，并分别介绍了视网膜静脉阻塞两种类型的治疗方法：

- 视网膜分支静脉阻塞（BRVO）的治疗与是否存在黄斑水肿有关。如存在黄斑水肿，将选择抗 VEGF 治疗；若无黄斑水肿，则继续观察。此外，如果黄斑水肿并没有影响患者视力，是非中心性的，仍可以选择继续观察。
- 视网膜中央静脉阻塞（CRVO）的治疗与 BRVO 类似，需要仔细区分是缺血性 CRVO 还是非缺血性 CRVO。如果有缺血性 CRVO，更倾向于在抗 VEGF 治疗的基础上，给予全视网膜光凝（PRP）治疗。

CSC 进展： 病理生理学假说及诊断

提及中心性浆液性脉络膜视网膜病（CSC）的病理生理学假说，Sivaprasad 教授表示，这是一个非常难的问题。现在人们知道损伤发生在脉络膜，肥厚型脉络膜会导致 CSC，因此脉络膜大血管的高渗透性似乎才是“罪魁祸首”，液体渗到脉络膜间隙，然后穿过 RPE 形成视网膜下液体。

在多模态成像系统出现之前，对 CSC 诊断及分类仅仅基于荧光素血管造影，常表现为烟囱样渗漏、墨渍样渗漏或弥

漫性 RPE 改变。随着 OCT 的普及应用，可判断是急性 CSC 还是慢加急性 CSC，或者是否存在色素上皮分离。随着自体荧光技术的发展及吲哚菁绿（ICG）鉴别脉络膜高渗透性的应用，将提示人们更多关于 CSC 的信息。

玻璃膜疣和肥厚型玻璃膜疣虽可共存， 病理特征或许并不相同

对于寻常玻璃膜疣和肥厚型玻璃膜疣的不同，Sivaprasad 教授进行了简明阐述：

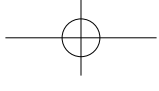
- 寻常玻璃膜疣常见于老年性黄斑变性患者，多见于白种人。
- 肥厚型玻璃膜疣更大，常位于颞区或黄斑外，在肥厚型脉络膜病或息肉状脉络膜血管病患者中更常见。

尽管它们可以共存，但这两个病变的病理特征或许并不相同。

AI 助力糖尿病视网膜疾病的筛查： 提高效率、降低成本

世界范围内，糖尿病患者的数量正在逐年增加。理想情况下，建议所有糖尿病患者应用视网膜照相机进行糖尿病视网膜病变筛查。由于视网膜照相机非常昂贵，Sivaprasad 教授正在尝试引进手持糖尿病视网膜病变筛查照相机。人们可以把这些照相机带进社区，如果人工智能（AI）能够分析这些图像，它将告知该患者是否需要转诊到医院，不需要花费额外的费用聘请评分员或医生，或许可以实现人人都有机会获得筛查。

总之，随着人们对视网膜疾病相关研究的不断深入，眼科诊断技术和治疗方法的不断发展，人们会在不断挖掘和创新的基础上，找寻疾病的具体病因和病理生理学机制，总结出合适的诊疗方案。

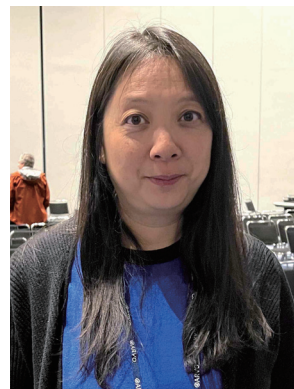


与哈佛医学院眼科教授一起， 关注糖尿病眼病的国际热点问题与研究

编者按：糖尿病眼病是高血糖所致血管病变的特异表现，是常见的糖尿病慢性并发症，也是导致成人失明的主要因素。ARVO 2022 会议期间，《国际眼科时讯》有幸邀请到来自哈佛医学院的国际眼科专家 Jennifer K. Sun 教授，分享了糖尿病眼病的分期、诊断和治疗的新研究、新进展。



微信扫一扫 阅读收藏本文



当务之急：重建糖尿病视网膜病变新的分期系统

几十年来，人们一直使用 ETDRS（早期治疗糖尿病视网膜病变研究）严重程度量表作为预测糖尿病视网膜病变进展风险的主要分期系统，这个方法在临床工作中发挥了巨大价值，但临床医生已经清楚地认识到 ETDRS 方法存在一定的局限性：它更偏向于关注视网膜中的血管病变；正如 ARVO 会议上分享的讲题，ETDRS 关注中央视网膜 30% 左右的区域，无法反映周边视网膜的病变；该方法实际上忽略了视网膜神经结构和分子途径的改变，以及患者的系统性变化。因此眼科学者认为，考虑到人们现在对糖尿病眼病的认知和所掌握的信息，目前最重要的是创建新的糖尿病视网膜分期系统。

“恢复视力登月计划”多方位助力糖尿病眼病的治疗

“恢复视力登月计划”是由青少年糖尿病研究基金会（JDRF）、Mary Tyler Moore 和 S. Robert Levine 慈善基金会支持的项目，致力于提高进行糖尿病眼病研究的能力、加速开发糖尿病眼病的治疗方法，以期相关成果可以从根本上改善疾病的发生发展。虽然这是一个正在发展的、早期阶段的项目，但 Sun 教授已经确定了几个关键的初始方向，相关项目正在进行中：

首先，开展的是糖尿病视网膜疾病分期系统的更新，目前研究人员明确了视网膜的六个基本功能，包括视网膜的系统功能、细胞功能、视觉功能和基本功能等。每个小组都在对相关领域的文献进行针对性回顾分析，确定未来糖尿病视网膜病变分期系统中可能包含的变量，同时进行差异性分析，以了解需要进行哪些具体的工作来推进这些研究。

其次，将建立眼内组织样本库，相关样本和来自这些样本的调查数据可供糖尿病眼病的研究人员使用。

第三，可能是搭建视网膜图像数据库，为研究人员开展人工智能和其他研究提供经过整理的、清晰的视网膜图像。

ARVO 会议上，关于糖尿病眼病的那些研究进展

研究一：超广角检查在糖尿病眼病中的应用

通过超广角眼底成像检查糖尿病眼病，形成的超广角荧光血管

造影表明：

- 视网膜周边病变的

眼睛中，糖尿病视网膜病变进展恶化或需要进行糖尿病视网膜病变治疗的概率更高；

- 荧光素血管造影术也适用于非灌注区较大的患眼；
- 此外，研究人员没有发现眼底彩照与视网膜周围病变有关。

研究二：光生物调控疗法对糖尿病黄斑水肿的治疗效果

此次 ARVO 会议上，研究人员汇报了一项试验的初步结果，该试验针对中心性糖尿病黄斑水肿和视力良好的眼球开展了光生物调控治疗 II 期随机对照试验。研究发现该疗法安全，患者耐受性良好。但由于早期研究结果表明，该疗法在改善视网膜增厚或视力方面均无效。因此，没有计划继续推进这项研究。

新技术、新药物、新理念： 改善了糖尿病眼病患者的预后

过去十年，随着抗血管内皮生长因子药物以及糖皮质激素的应用，糖尿病眼病的治疗发生了巨大的飞跃。过去几十年的时间里，关于控制血糖、血压和胆固醇的重要性，医生对患者进行了更好的教育，改善和保护了患者视力。随着更多成像技术的出现，包括超广角成像和 OCT 血管造影成像，促进了疾病的早诊早治。其中许多模式仍在研究中，医生仍在尝试使用不同的技术手段改善疾病预后。

总结

目前，糖尿病黄斑水肿和增生性糖尿病视网膜病变仍然是导致中度和重度视力丧失的主要原因，技术发展从某种程度上改善了患者预后，但仍有相当一部分患者由于未获得及时的诊断和治疗发生视觉损害，期待在研究人员和医生的不断努力下，糖尿病眼病的患者可获得更好的视觉预后。

崭露头角 | 眼底影像协同人工智能，助力眼底疾病诊疗

编者按：眼底疾病由于位置的特殊性，常需与患者进行面对面视网膜检查。随着新冠疫情的出现，非接触的临床成像技术发展迅速，量化图像结果的人工智能算法也应运而生。ARVO 2022 会议期间，《国际眼科时讯》特邀来自奥地利维也纳医科大学的 Schmidt-Erfurth 教授接受采访，就人工智能在眼底疾病的应用与挑战等话题展开讨论。



微信扫一扫 阅读收藏本文



人工智能辅助眼底疾病诊疗决策

人工智能可以改善临床实践中的工作流程，通过从定性评价到定量评价的转变，提高精确度。

视网膜液体体积定量辅助抗 VEGF 治疗决策

Schmidt-Erfurth 教授领导的研究团队建立了一种基于人工智能的全自动视网膜液体体积定量算法，目前该算法不仅应用于临床试验，而且在实际临床实践中也成功应用。抗 VEGF 治疗是常见的药物治疗方法之一，药品费用高，需要多次注射，疗效有时不太理想。研究人员回顾了近五年来 1100 多名接受抗 VEGF 治疗的患者，发现抗 VEGF 治疗存在治疗期间复发、治疗不足等困境，这些困境的根源在于缺乏可靠的方法判断适应证与治疗时机，治疗决策主要依赖医生经验。维也纳人工智能团队建立的全自动视网膜液体体积定量算法，能够精准确定液体所在层面并测定液体容量，通过调整相关参数和阈值可以辅助确定治疗适应证和治疗时机。Schmidt-Erfurth 教授认为，这一进展为抗 VEGF 治疗的量化指标制定带来了希望，未来或许可以像根据血糖调整胰岛素方案一样，实现个性化精准定制抗 VEGF 治疗方案，更好地部署医疗资源，优化治疗现状。

光感受器和 RPE 层定量监测辅助 AMD 诊疗

维也纳研究团队还开发了一个能够精确测量光感受器丢失面积、光感受器变薄程度以及 RPE 损失面积的算法，其中光感受器变薄程度包括全局平均变薄程度和病变区域的局部变薄程度。研究发现，RPE 缺失与光感受器丢失和变薄显著相关，且 RPE 缺失总是在光感受器丢失后发生。Schmidt-Erfurth 教授表示该人工智能算法可以在 AMD 地图状萎缩的识别中发挥重要作用，这里的生物标记物是临床上肉眼观察不到的光感受器和 RPE 层的改变。通过定量分析缺损，能够辨别疾病是否处于活动期，给予及时有效的治疗。

广泛应用人工智能，面临两个挑战

人工智能在视网膜疾病的诊断和随访中意义非凡，

Schmidt-Erfurth 教授表示目

前维也纳团队建立的这些算法合理、可靠，不存在黑箱现象，已应用于临床实践。同时 Schmidt-Erfurth 教授指出，人工智能技术目前面临的两个挑战：

1. 即使面对数以百万的患者，算法也能完美兼容当前工作流程。
2. 一个实时系统的建立非常重要，该系统可以让每个人随时随地都可以使用。

临床成像技术成为研究热点

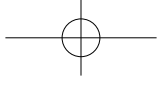
对临床成像技术的研究这一趋势在新冠疫情出现之前就已显露头角。随着新冠疫情的流行，大多数医生倾向选择非接触的眼底成像，以减少与患者面对面的直接接触，极大程度促进了对成像技术的研究。OCT 在眼底疾病的临床评估和治疗指导中发挥着重要作用，目前亟需对 OCT 的成像结果进行量化，使得不同诊所不同医生所做的检查结果精确且可重复，以便增强患者管理。

糖尿病视网膜病变如何做到早诊早治？

糖尿病相关视网膜病变诊治中的一大难点是：患者不能及时就诊治疗，大多患者在视功能丧失时才选择就诊，只有 15% 的患者可以做到早诊早治。视功能丧失常发生于黄斑水肿时，黄斑水肿长期存在将慢性、进行性地损伤视功能。OCT 是鉴别黄斑水肿的可靠工具。Schmidt-Erfurth 教授指出，对糖尿病患者进行广泛的眼底筛查，不仅眼科医生需要牢记，内科医生也应该引起注意，因为每个糖尿病患者将坚持长期随访内科医生。

总结

眼底病的诊疗一定程度依赖临床成像技术，对眼底成像指标的量化有助于早期识别疾病进展、确定治疗时机以及随访治疗效果。人工智能技术的应用为成像指标的量化带来了希望。



潘哲博士、王亚星教授： 高度近视视网膜劈裂的患病率和危险因素的研究

编者按：继发性视网膜劈裂是高度近视的常见并发症，以视网膜神经上皮层间分离为特征，部分视网膜劈裂患者可能在几年或几十年内发展为黄斑裂孔并伴有视网膜脱离，从而导致中心视力丧失。然而，视网膜劈裂由于其症状隐匿性，常常被忽略，相关研究较为少见。2022 年，ARVO 会议上来自首都医科大学附属北京同仁医院的王亚星教授团队对高度近视人群中视网膜劈裂的患病率、危险因素、以及 OCT 下视网膜劈裂的形态特征进行了详尽分析，并由研究作者潘哲博士分享了此项研究。



微信扫一扫 阅读收藏本文



潘哲 博士



王亚星 教授

研究方法

研究基于 2011 年北京眼病研究 50 岁以上正常人群，平均年龄为 64.6 ± 9.8 岁。参与者均接受了详细的全身及眼科检查，包括 OCT 检查，以黄斑中央凹为中心的 $30 \times 25^\circ$ 的扫描。

研究结果

在 129 人的 213 只高度近视眼（屈光度 $\leq -6D$ 或眼轴长度 $\geq 26.0mm$ ）中，36 人（48 只眼）中发现视网膜劈裂，研究表明

视网膜劈裂在高度近视人群中的患病率为 27.9%（按眼患病率为 22.5%）。同时该研究还发现随着屈光度的增加，视网膜劈裂患病率明显增加。

- 根据视网膜劈裂累及视网膜的位置，中心凹区发现视网膜劈裂 16 只眼（33.3%，红框，中心凹线（紫线）上下各 5 条扫描线），同时发现 31 只眼的视网膜劈裂（64.6%）位于中心凹上方区域（橙框，位于中央凹区域上方）。在中心凹下方区域（蓝框，位于中央凹区域的下方）可见到 31 眼患有视网膜劈裂（64.6%）（图 1）。

- 对危险因素进行多因素校正后发现，发现视网膜劈裂的患病率和更高的屈光度（ $P < 0.045$ ；OR, 0.82；95%CI, 0.68, 1.00）和更薄中心凹下脉络膜厚度（ $P = 0.004$ ；OR, 0.99）95%CI, 0.98, 1.00）明显相关，中心凹下脉络膜厚度每降低 $100 \mu m$ ，视网膜劈裂患病率增加 1.5 倍。

研究结论

在中国 50 岁以上的高度近视人群中，视网膜劈裂的患病率为 27.9%。屈光度是其主要危险因素，此外，中心凹下脉络膜厚度可能在视网膜劈裂的发生中发挥作用。

小结

该研究是全球首次在人群为基础的研究中对视网膜劈裂患病率的报道与分析，研究结果对高度近视继发性视网膜劈裂的认识具有重要的参考价值。

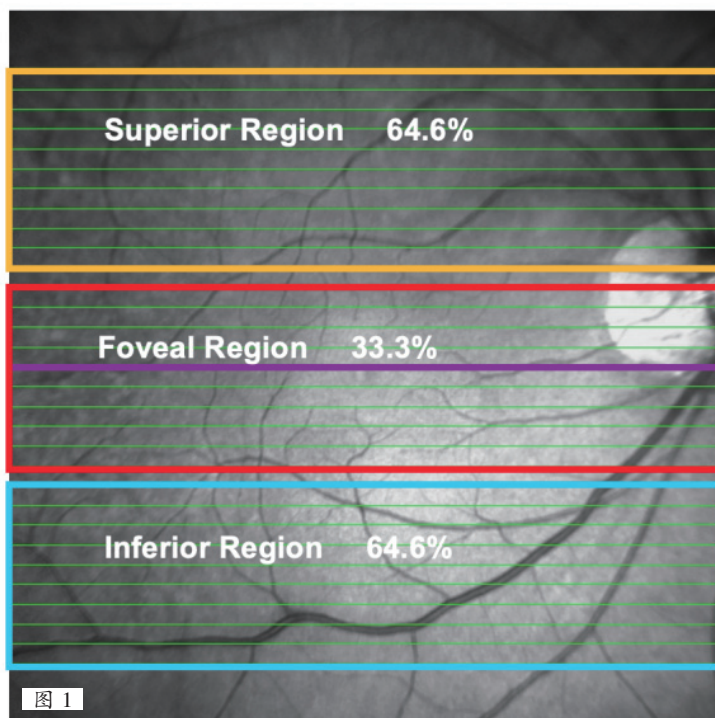


图 1



杜葵芳博士、王亚星教授、魏文斌教授： 视网膜神经纤维层缺损对脑卒中的风险预测研究

编者按：脑卒中是威胁人类健康的重要疾患，早期识别危险人群、实现关口前移是脑卒中防治亟待解决的重大命题。视网膜神经纤维层是中枢神经系统的一部分，是活体唯一可以直接观察到的神经组织。简单的眼底照相可作为观测慢性疾病，特别是心脑血管疾病的良好窗口。以往的研究表明，既往脑卒中史或急性脑卒中均与视网膜神经纤维层缺损密切相关。然而目前没有研究将视网膜神经纤维层缺损作为生物标志物，探索其对脑卒中的风险预测价值。通过眼底影像预测全身系统疾病的发生、发展和转归一直是国际研究的焦点，具有重要的临床意义。首都医科大学附属同仁医院杜葵芳博士、王亚星教授及魏文斌教授团队通过前瞻性队列研究，探讨了视网膜神经纤维层缺损对5年内发生脑卒中的预测价值进行了分析。



微信扫一扫 阅读收藏本文

研究结果

• 研究发现，在5年的随访中（平均 46 ± 9 个月），脑卒中事件平均发生在入组后的第22个月（95% 置信区间：20 - 24 个月）。将发生脑卒中事件患者与随机筛选的年龄和性别匹配的对照组进行比较，发现脑卒中事件患者的视网膜神经纤维层缺损基线患病率明显高于对照组（分别为 $43.3\% \pm 3.4\%$ 和 $9.8\% \pm 0.6\%$ ）；优势比（OR）：7.05； $P < 0.001$ ）。

• Cox 比例风险模型显示，在校正年龄、性别和糖尿病或高血压病后，视网膜神经纤维层缺损患者的脑卒中发生风险显著增加（ $P < 0.001$ ），风险比（HR）为 5.75（95% CI: 4.13- 8.02）。



杜葵芳博士



王亚星教授



魏文斌教授

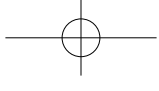
脑卒中的 Cox 回归分析				
	Uni-variable		Multi-variable	
	HR(95% CI)	P value	HR(95% CI)	P value
Demographics				
Age	1.01 (1.00 - 1.03)	0.109	-	-
Gender	1.41 (0.99 - 2.01)	0.060	1.14 (0.73 - 1.78)	0.527
BMI	1.06 (1.01 - 1.11)	0.010	1.03 (0.99 - 1.08)	0.187
Smoking	1.10 (0.75 - 1.62)	0.630	-	-
Medical history				
Diabetes	2.07 (1.57 - 2.73)	< 0.001	1.86 (1.33 - 2.60)	< 0.001
Hypertension	2.37 (1.69 - 3.31)	< 0.001	1.67 (1.13 - 2.47)	0.010
Chronic kidney disease	1.32 (0.90 - 1.94)	0.150	-	-
Hyperlipidemia	0.90 (0.44 - 1.83)	0.770	-	-
Ocular parameters				
Axial length	0.96 (0.81 - 1.15)	0.673	-	-
RNFLD	6.26 (4.76 - 8.23)	< 0.001	5.75 (4.13 - 8.02)	< 0.001

研究结论

视网膜神经纤维层是一种无髓鞘的中枢神经系统轴突。非青光眼相关的视网膜神经纤维层缺损被认为是局部血管功能不全导致的神经节细胞丢失。相似的病理学改变提示视网膜神经纤维层缺损和脑血管事件之间有很强的相关性。当眼底出现神经纤维层缺损时，可提示有出现脑血管事件（脑卒中）的风险。

小结

该项研究全球首次证实了视网膜神经纤维层缺损对脑卒中具有预测价值，可作为预测未来脑卒中风险增加的生物标志物之一。研究结果对脑卒中防治策略的制定具有重要的参考意义。



薛灿灿博士、王亚星教授： 同仁健康队列研究 ——基于视网膜血管特征预测 5 年高血压发生情况

编者按：眼底是全身唯一可以直接观察到微血管组织的部位，眼科检查可以为多种全身性疾病提供线索。高血压是多种系统性疾病的危险因素，是最重要但可逆的致死原因。高血压疾病本身可伴随高血压视网膜病变，而较细的视网膜动脉、较粗的视网膜静脉以及较小的视网膜动静脉管径比值与高血压也有横断面及纵向的相关性。目前尚不明确视网膜血管弯曲度与血压的相关性，以及使用视网膜血管特征预测未来发生高血压的准确性。在 2022 年 ARVO 会议上，北京同仁医院王亚星教授团队的薛灿灿博士线上分享了该团队利用同仁医院健康体检队列开展的视网膜血管特征与高血压的相关研究，回答了上述问题。该研究在 ARVO 2022 上被选为大会发言，并获得 Travel Grant 奖励。



微信扫一扫 阅读收藏本文



薛灿灿 博士



王亚星 教授

研究方法

研究纳入近 10,000 名随访 5 年的成人，利用团队研发的深度学习算法提取了基线视网膜血管特征，包括视网膜动静脉直径，并分析其与基线高血压、新发高血压的关系。

研究结果

- 研究发现较细的视网膜动脉、较粗的视网膜静脉以及较小的视网膜动静脉管径比值与较高的高血压患病率及发病率均相关；较弯的视网膜静脉与较高的高血压患病率相关，但与高血压发病率无关；视网膜动脉的弯曲度则与高血压患病率及发病率均无关。

- 矫正年龄与性别后，视网膜动脉最细的 5% 人群 5 年内发生高血压的风险是视网膜动脉最粗的 5% 人群的 17 倍；进一步矫正基线血压以及其他系统性因素后，视网膜动脉最细的 5% 人群 5 年内罹患高血压的风险仍是视网膜动脉最粗的 5% 人群的 8.7 倍。

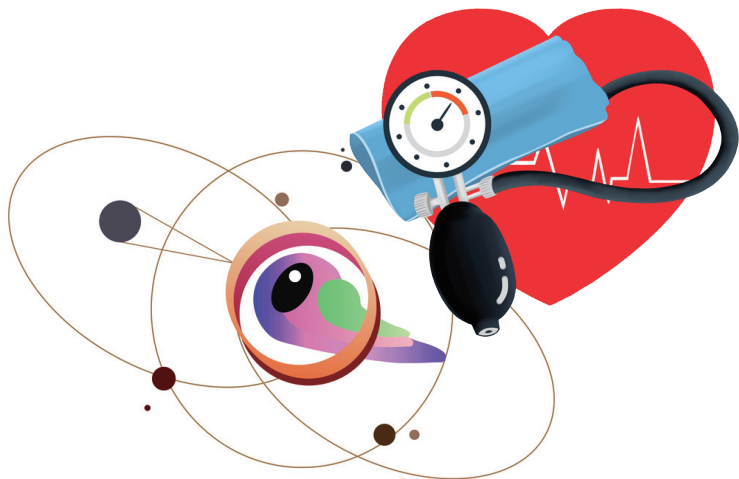
- 利用基线视网膜血管直径参数与年龄、性别、基线血压构建的预测模型预测整体人群中未来 5 年内新发高血压的准确性为 0.75 ~ 0.84，该模型预测严重新发高血压的准确性更高，同时在女性人群中预测新发高血压的准确性高于男性人群。

研究结论

视网膜动脉缩窄、静脉扩张可能与血压升高具有双向联系，因此，较细的视网膜动脉及较粗的静脉可能提示患者过去及现在可能患有高血压或者未来具有罹患高血压的风险；视网膜静脉弯曲度增加可能是继发于血压升高而与未来血压状况无关；视网膜动脉弯曲度则可能对于判断血压情况的参考意义较小。

小结

研究表明，基于彩色眼底照相，使用人工智能算法自动提取基线视网膜特征可用于高血压风险预测，结合患者年龄、性别及基线血压状况可成功预测 5 年内 80% 的新发高血压。研究成果揭示了视网膜血管特征与系统血压的关系，有利于高血压高危人群的风险识别、风险预测及早期干预，从而减少高血压及相关疾病导致的寿命损失及生活质量降低。





魏文斌教授团队重要成果： 中国眼科首次命名的眼底疾病 ——玻璃体视网膜淀粉样变性



微信扫一扫 阅读收藏本文



编者按：多年来，众多国际眼科学家在 ARVO 发声，传递最新的眼科研究与进展。在千百年医学发展史上，眼科学家们从未止步于已有的知识。今年，多位中国眼科学家带着眼科的最新研究及成果登上 ARVO2022 的国际舞台，为推动眼科的发展贡献了自己的一份力量。其中北京同仁医院的魏文斌教授及其团队带来一份眼底领域的重要研究成果：发现眼内淀粉样变性累及视网膜的玻璃体淀粉样变性的证据，并将其命名为玻璃体视网膜淀粉样变性，为中国眼科首次命名的眼底疾病。

淀粉样变性是一种蛋白质错误折叠所导致的一组疾病，根据聚集部位引起不同症状。淀粉样变性根据涉及的蛋白质进行亚分类。眼部淀粉样变性最常见与转甲状腺素（TTR）有关。眼内淀粉样变性罕见，相关研究少。既往研究认为眼内淀粉样变性仅涉及玻璃体，魏教授团队研究的病例系列，经过最长 13 年的随访研究，总结临床特征，经基因检查、SD-OCT/OCTA、SS-OCT/OCTA、病理组织学等检查，魏教授研究团队发现眼内淀粉样变性累及视网膜的玻璃体淀粉样变性的证据，并将其命名为玻璃体视网膜淀粉样变性，为中国眼科首次命名的眼底疾病。

该研究总结报告了玻璃体视网膜淀粉样变性的临床特征，玻璃体切除术的手术特点和手术结果。讨论了玻璃体视网膜淀粉样变性的术语、影像学特征、系统评估和玻璃体切除术后视力结果。并描述了亚洲家族性淀粉样变性患者中转甲状腺素基因（TTR）的两个杂合突变。研究的专题发言在 ARVO 会议引起广泛讨论，研究结果获得国外专家一致认可。

北京同仁眼科眼内肿瘤诊疗研究团队介绍

北京同仁眼科眼内肿瘤诊疗以魏文斌教授团队为代表，是国内最早从事眼内肿瘤的系统性诊疗研究工作的团队，至今已近 30 年，在眼内肿瘤的诊断和治疗、早期预测方面积累了丰富的经验并建立了完善的系统性眼内肿瘤诊疗体系，使我国的眼内肿瘤诊断、治疗水平达到甚至超过国际领先水平。

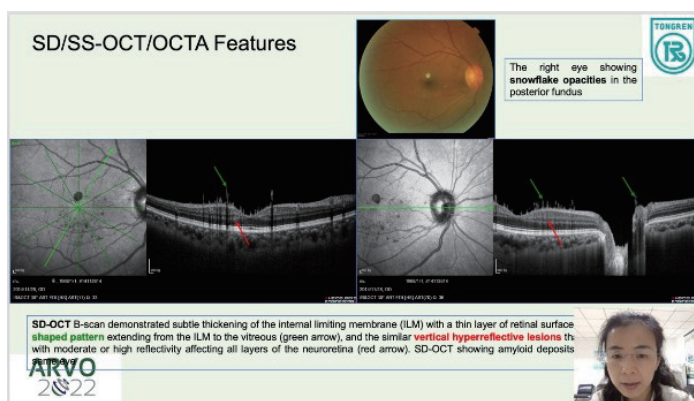


图 1. 右眼后眼底出现雪花状阴影

SD-OCT B 扫描显示：内界膜（ILM）轻微增厚，视网膜表面可见薄层波形样反射，从 ILM 层延伸至玻璃体（绿色箭头）。此外，视网膜层间也可见到类似的垂直状高反射病灶，在神经视网膜全层形成中至高反射信号（红色箭头）。SD-OCT 显示淀粉样沉积物

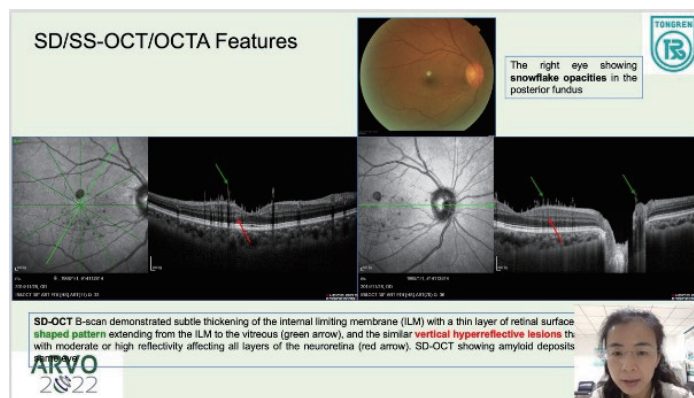


图 2. 当前病例左眼的眼底照片显示：
玻璃体混浊，眼底模糊不清

SS-OCT 显示 ILM 轻微增厚，视网膜表面有一薄层针状沉积物，自 ILM 延伸至玻璃体（绿色箭头）；垂直高反射病灶在此例患者表现为点状信号，伴神经视网膜层中至高反射信号（红色箭头）