

· 药物与临床 ·

玻璃体腔内注射曲安奈德联合 激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿 32 例*

吕旭东, 龚兰兰, 柴基桥

(湖北省咸宁市中心医院、湖北科技学院附属第一医院眼科, 咸宁 437100)

摘要 **目的** 探讨玻璃体腔内注射曲安奈德(IVTA)联合激光光凝治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)的临床疗效。**方法** DME患者64例87眼,采取随机数字表分成2组,治疗组32例46眼,对照组32例41眼。对照组给予激光光凝治疗,治疗组联合IVTA治疗,比较两组治疗效果。**结果** 治疗组和对照组的有效率分别为95.65%,80.49% ($P<0.05$),治疗组Ⅱ期DME患者的疗效优于对照组Ⅱ期DME患者。两组Ⅲ期及Ⅳ期患者的有效率差异无统计学意义 ($P>0.05$);两组患者术后1,3,6个月黄斑区视网膜厚度(MRT)及平均视网膜神经纤维层厚度(ARNFLT)均较术前显著下降,且治疗组术后1,3,6个月MRT、ARNFLT均显著低于同期对照组 ($P<0.05$)。**结论** 激光光凝联合IVTA治疗DME疗效比单一激光光凝治疗效果显著,尤其对早期DME患者,治疗效果更明显,值得临床推广应用。

关键词 曲安奈德;激光光凝;黄斑水肿;视网膜病变,糖尿病

中图分类号 R977.11;R774

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2019)01-0062-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.01.014

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Effect of Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide Combined with Laser Photocoagulation in Treatment of 32 Cases of Diabetic Macular Edema

LYU Xudong, GONG Lanlan, CHAI Jiqiao (Department of Ophthalmology, Xianning Central Hospital, Hubei Province, the First Affiliated Hospital, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China)

ABSTRACT **Objective** To investigate the clinical efficacy of vitreous cavity injection of triamcinolone acetonide (IVTA) combined with laser photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema (DME). **Methods** 87 eyes from 64 patients with DME were enrolled in this study. They were divided into two groups by random number table. The treatment group consisted of 32 cases (46 eyes), and the control group consisted of 32 cases (41 eyes). The control group was treated with laser photocoagulation, and the treatment group was treated with laser photocoagulation and IVTA treatment. Then the therapeutic effects were compared between the two groups. **Results** The effective rate of the treatment group and the control group was 95.65% and 80.49%, respectively ($P<0.05$), and the efficacy of the treatment group stage II DME patients was better than that of the control group stage II DME patients. There was no significant difference in efficiency between the two groups in stage III and IV ($P>0.05$). The retinal thickness and average retinal nerve fiber layer thickness of the macular area were significantly decreased in the two groups at 1, 3 and 6 months after operation. The thickness of the retina and average retinal nerve fiber layer in the macular area at 1, 3 and 6 months after operation were significantly lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusion**

Laser photocoagulation combined with IVTA is more effective than single laser photocoagulation in the treatment of DME, especially for early DME patients, the treatment effect is more obvious and worthy of clinical application.

KEY WORDS Triamcinolone acetonide; Laser photocoagulation; Macular edema; Retinopathy, diabetic

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是造成糖尿病视网膜病变及视力衰退或视力丧失的主要原因,水肿多来源于黄斑区局部扩张的毛细血管或个别微动脉瘤,表现为视网膜增厚或视网膜硬性渗出,长期黄斑水肿可致视力出现不可逆性损

伤^[1]。近年来,尽管对于DME的病因及发病机制有了更深入的研究,但其治疗仍较棘手。激光光凝是DME常用的治疗方法,一定程度上有助于缓解部分水肿,抑制视力进一步减退^[2]。曲安奈德作为一种长效糖皮质激素,在缓解黄斑水肿方面具有较好的疗效^[3]。本研究将这两种方法联合起来用于DME的治疗,旨在观察联合治疗的效果,为DME的治疗提供更多的优选手段。

1 资料与方法

1.1 临床资料 研究对象选择为我院2013年8月—

收稿日期 2017-09-07 修回日期 2017-12-29

基金项目 *湖北省卫生厅青年人才项目(QJX2012-50)

作者简介 吕旭东(1973-),男,湖北大冶人,主任医师,博士,研究方向:玻璃体视网膜疾病。ORCID:0000-0002-0115-1017。电话:0715-8896226, E-mail:2437782891@qq.com。

2015 年 8 月收治的 DME 患者 64 例 87 眼,所有患者均经眼底检查及眼底荧光血管造影检查 (fundus fluorescein angiography, FFA) 等明确诊断为 DME,且均为 2 型糖尿病,所有糖尿病视网膜病变按程度为 II ~ IV 期,以病变远离黄斑中心为轻度 II 期,病变接近但未累及黄斑中心为中度 III 期,病变累及黄斑中心为重度 IV 期;FFA 可见黄斑区荧光素渗漏;光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查显示黄斑厚度超过 250 μm ;餐前血糖低于 8 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。患者入院时主诉有视力减退、视物遮挡、视物变形等。采取随机数字表法将其分成两组,其中治疗组 32 例 46 眼,对照组 32 例 41 眼。治疗组男 18 例,女 14 例,年龄 34 ~ 70 岁,平均 (52.6 \pm 6.3) 岁,术前最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 0.01 ~ 0.3, 平均 0.13 \pm 0.08, 黄斑区视网膜厚度 (macular retinal thickness, MRT) 428 ~ 855 μm , 平均 (602.5 \pm 91.5) μm , 平均视网膜神经纤维层厚度 (average retinal nerve fiber layer thickness, ARNFLT) 219 ~ 405 μm , 平均 (322.3 \pm 75.6) μm , 糖尿病病程 6 ~ 28 年, 平均 (11.63 \pm 4.56) 年; 对照组男 17 例,女 15 例,年龄 32 ~ 68 岁,平均 (51.8 \pm 7.7) 岁,术前最佳矫正视力 0.01 ~ 0.3, 平均 0.15 \pm 0.10, MRT 433 ~ 842 μm , 平均 (593.2 \pm 86.5) μm , ARNFLT 226 ~ 423 μm , 平均 (326.9 \pm 82.5) μm , 糖尿病病程 6 ~ 29 年, 平均 (12.04 \pm 3.75) 年。手术前,两组患者一般资料差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。排除条件: ①排除青光眼、白内障、屈光不正等引起视力下降的其他因素; ②排除合并患有难以控制的糖尿病、高血压患者; ③排除严重心、肺、肝、肾功能障碍的患者; ④排除研究者认为不适合参与本研究的患者。

1.2 治疗方法 治疗组采取玻璃体腔注射曲安奈德 (intravitreal triamcinolone acetonide, IVTA) 联合激光光凝治疗,先给予 IVTA 治疗,常规消毒,眼球后麻醉,在颞下方角膜缘后约 4 mm 处穿刺进入玻璃体腔内,抽取玻璃体约 0.1 mL,再将曲安奈德 (TA) 注射液加入 9 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 氯化钠溶液中稀释至 20 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,抽取 0.1 mL 稀释后的溶液,将内含 0.1 mL 玻璃体的针管拔出,并将装有 TA 的针管再接到穿刺入玻璃体腔内的针头上,将 TA 推入玻璃体腔后将针头拔出。包扎术眼,静坐 2 h 即可。术后 1, 3, 7 d 及 1 个月检查视力、眼压等。IVTA 治疗后 1 个月再行激光光凝治疗,对弥漫性水肿与囊样水肿采取格栅样光凝治疗,对局限性黄斑水肿采取局灶光凝治疗。激光光凝治疗采取美国科医人公司激光机,波长 532 nm, 能量 250 ~ 350 mW, 近黄斑血管弓的后极部光斑直径 20 μm , 中周边部

300 μm , 曝光时间 0.2 s, 光斑强度 3 级, 光凝范围为视盘上、下、鼻侧 1 PD 以外, 颞侧上、下血管弓及黄斑中心凹颞侧 2 PD 以外至赤道部区域, 以出现明显灰白色的 III 级轻中度光斑为准, 每 2 个光斑之间间隔 1 个光斑直径, 患者每次光凝 500 点, 总光凝 1200 ~ 1500 点, 分 2 或 3 次完成, 每次光凝间隔 2 周, 3 个月为一个疗程。激光光凝治疗一个疗程后 1, 3, 6 个月分别进行眼压、视力、OCT 等检查。而对照组仅采用激光光凝治疗, 治疗后检测方法同治疗组。两组患者均治疗 1 个疗程, 至本研究结束前, 无患者补治。

1.3 疗效判定标准 显效: FFA 渗漏消失, 术后视力提高至少 3 行, 黄斑水肿基本消失或明显缓解, 眼底出血与渗出吸收; 有效: FFA 渗漏明显减轻, 术后视力提高, 但低于 3 行, 黄斑水肿有所缓解, 眼底出血与渗出明显吸收; 无效: 视力、黄斑水肿、眼底出血与渗出、FFA 均无改善或加重。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标 比较两组患者治疗总有效率, 并根据 DME 的不同分期比较两组患者有效率差异, 观察手术前及手术后 1, 3, 6 个月两组患者 MRT、ARNFLT 变化情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 版统计学软件处理数据, 计数资料以百分率 (%) 表示, 数据比较采取 χ^2 检验; 计量资料均采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间均数比较采取 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗组有效率明显高于对照组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between two groups of patients

组别	眼数	显效	有效	无效	眼	
					有效 眼	%
对照组	41	12	21	8	33	80.49
治疗组	46	19	25	2	44	95.65 ^{*1}

与对照组比较 $\chi^2=4.900$, ^{*1} $P<0.05$

Compared with control group, $\chi^2=4.900$, ^{*1} $P<0.05$

2.2 两组不同临床分期 DME 患者临床疗效比较 治疗组和对照组 II 期 DME 患者治疗有效率分别为 100.00%, 84.21%, 治疗组 II 期 DME 患者有效率显著高于对照组 II 期 DME 患者 ($P<0.05$); 两组 III 期和 IV 期 DME 患者的治疗有效率差异无统计学意义 (均 $P>$

0.05)。见表2。

表2 两组不同临床分期DME患者临床疗效比较

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between two groups of DME patients with different clinical stages 眼

组别与分期	眼数	显效	有效	无效	有效	
					眼	%
对照组						
Ⅱ期	19	6	10	3	16	84.21
Ⅲ期	14	5	7	2	12	85.71
Ⅳ期	8	1	4	3	5	62.50
治疗组						
Ⅱ期	26	12	14	0	26	100.00 ^{*1}
Ⅲ期	13	4	8	1	12	92.31
Ⅳ期	7	3	3	1	6	85.71

与对照组同期比较, $\chi^2=4.398$, ^{*1} $P<0.05$

Compared with control group at the same time, $\chi^2=4.398$, ^{*1} $P<0.05$

2.3 MRT 变化 两组患者术后1,3,6个月MRT均较术前显著下降,治疗组患者术后1,3,6个月MRT均显著低于同期对照组患者(P 均 <0.05)。见表3。

2.4 ARNFLT 变化 两组患者术后1,3,6个月ARNFLT均较术前均显著下降,治疗组患者术后1,3,6个月ARNFLT均显著低于同期对照组患者(均 $P<0.05$)。见表4。

3 讨论

DME是糖尿病常见并发症之一,其产生与糖尿病病程、血糖控制程度密切相关,其组织病理学改变主要为细胞外液异常集聚在视网膜Henle纤维以及内颗粒

中,导致黄斑区视网膜增厚或出现硬性渗出,并伴有视网膜神经纤维层病变^[4]。近年来,通过对DME深入研究发现,DME主要和视网膜外屏障及内屏障受损密切相关,血管内屏障是通过视网膜神经胶质细胞及血管内皮细胞间紧密连接而成的,主要由不透水蛋白组成。而视网膜外屏障则是由色素上皮细胞组成。其中内屏障功能受损是引发DME的主要原因^[5]。

激光目前已成为视网膜病变内科治疗的主要手段之一。激光光凝治疗DME的作用机制主要是,激光光凝可破坏外层视网膜,改善内层视网膜缺血状况;通过使微血管瘤与毛细血管封闭进而减少渗漏;通过促使视网膜色素上皮及神经上皮与Bruch膜发生粘连,进而促使视网膜下液的吸收,缓解黄斑水肿^[6]。TA为一种人工合成的长效肾上腺糖皮质激素,可通过减少炎症血管的渗透,对上皮细胞增生以及新生血管生成产生抑制作用^[7]。TA还可非特异性对花生四烯酸通路形成抑制,抑制血-视网膜屏障进一步破坏,并通过下调血管内皮生长因子的表达,进而起到有效治疗黄斑水肿的作用^[8]。近年来,大量研究显示,IVTA对各种原因引起的黄斑水肿均具有显著疗效,但也存在一定不良反应,如眼压升高、视网膜毒性反应等,且对于TA剂量选择、适应证、给药方式、远期疗效等也存在一定争议^[9]。以往,对于DME,激光光凝作为一种单一治疗手段,疗效并不十分理想。近年来,临床开始将其与其他药物联合使用,并取得满意效果^[10]。例如,李琴等^[11]采用532激光联合卵磷脂络合碘片治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变,取得了良好的临床效果。高瑞新等^[12]的研究显示,通过对比激光光凝、IVTA单

表3 两组患者黄斑区视网膜厚度变化情况

Tab.3 Comparison of retina thickness change in macular area between two groups of patients

组别	眼数	治疗前	术后1个月	术后3个月	术后6个月
对照组	41	593.2±86.5	368.6±107.3 ^{*1}	315.3±85.3 ^{*1}	281.5±78.3 ^{*1}
治疗组	46	602.5±91.5	323.4±99.2 ^{*1*2}	280.5±67.4 ^{*1*2}	242.6±77.5 ^{*1*2}

与同组治疗前比较, ^{*1} $P<0.05$;与对照组同时间点比较, ^{*2} $P<0.05$

Compared with the same group before treatment, ^{*1} $P<0.05$; compared with control group at the same time point, ^{*2} $P<0.05$

表4 两组患者平均视网膜神经纤维层厚度变化情况

Tab.4 Changes of average thickness pf retinal nerve fiber layer in two groups of patients

组别	眼数	治疗前	术后1个月	术后3个月	术后6个月
对照组	41	326.9±82.5	244.0±102.2 ^{*1}	132.5±88.9 ^{*1}	95.3±89.5 ^{*1}
治疗组	46	322.3±75.6	223.2±79.5 ^{*1*2}	113.6±75.6 ^{*1*2}	88.6±69.8 ^{*1*2}

与同组治疗前比较, ^{*1} $P<0.05$;与对照组同时间点比较, ^{*2} $P<0.05$

Compared with the same group before treatment, ^{*1} $P<0.05$; compared with control group at the same time point, ^{*2} $P<0.05$

用治疗以及联合使用激光光凝与 IVTA 治疗 DME 发现,单独采用激光光凝或 IVTA 治疗后,两组在视力及黄斑中心凹厚度的改善效果方面差异无统计学意义,但二者联合治疗组患者的视力及黄斑中心凹厚度改善效果要显著优于单用激光光凝或 IVTA 治疗组患者。王博等^[13]采用玻璃体内注射曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的研究结果显示,治疗后患者视力出现明显回升,黄斑中心凹视网膜厚度较治疗前有显著降低,说明有效控制糖尿病视网膜病变患者病情发展并能改善视力。在本研究中,治疗组患者在联合使用激光光凝及 IVTA 治疗后,临床有效率显著高于单用激光光凝治疗对照组,且术后 1,3,6 个月 MRT、ARNFLT 均显著低于同期对照组,进一步证明了 IVTA 联合激光光凝治疗 DME 的可行性及优势。

综上所述,与单独给予激光光凝治疗相比,IVTA 联合激光光凝治疗 DME 疗效显著,患者 MRT、ARNFLT 下降更为明显,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 董明霞,王林洪,李冬育,等.PASCAL 激光联合玻璃体腔注药治疗糖尿病性黄斑水肿的短期疗效观察[J].眼科,2015,24(5):332-336.

[2] 宗巧梅.激光联合玻璃体腔注射小剂量曲安奈德治疗视网膜分支静脉阻塞合并黄斑水肿 21 例[J].陕西医学杂志,2015,44(3):334-335.

[3] 杨波,宋艳.超声乳化联合曲安奈德玻璃体腔内注射治疗白内障合并糖尿病黄斑水肿[J].国际眼科杂志,2015,15(9):1532-1535.

[4] 杨杰,彭振宇,黄慧,等.激光联合曲安奈德治疗糖尿病

黄斑水肿的疗效[J].国际眼科杂志,2013,13(5):960-962.

- [5] 许立帅,杨小丽,兰长骏.不同方法注射曲安奈德联合光凝治疗糖尿病性黄斑水肿[J].国际眼科杂志,2014,14(3):435-437.
- [6] 毕苗苗,洪森,周鸿雁,等.曲安奈德玻璃体腔注射联合全视网膜光凝治疗老年糖尿病黄斑水肿的疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(6):1377-1379.
- [7] MARTIDIS A,DUKER J S,GREENBERG P B,et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema [J].Ophthalmology,2006,113(9):1533-1538.
- [8] JONAS J B,KREISSIG I,DEGENRING R.Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetanide [J].Br J Ophthalm,2003,87(1):24-27.
- [9] YAMASHITA T,UEMURA A,KITA H,et al. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetanide following vitrectomy for macular edema [J].J Glaucoma,2007,16(2):220-224.
- [10] 孙莉,张文芳,王玉萍,等.玻璃体腔分别注射雷珠单抗与曲安奈德并联合黄斑格栅光凝治疗黄斑水肿的临床分析[J].兰州大学学报(医学版),2014,40(3):38-40.
- [11] 李琴,黄毅,张少维.532 激光联合卵磷脂络合碘治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变 32 例[J].医药导报,2017,36(2):178-180.
- [12] 高瑞新,范玉香,李朝霞.黄斑格栅样激光光凝联合玻璃体腔注射曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效分析[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2014,14(2):92-95.
- [13] 王博,吴京,马明,等.玻璃体内注射雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比分析[J].眼科新进展,2015,35(3):246-249.