

· 曲安奈德临床应用研究 ·

玻璃体内注射曲安奈德治疗黄斑水肿

徐海峰 董晓光 王伟 陈焱

【摘要】 目的 观察玻璃体内注射曲安奈德(TA)治疗黄斑水肿的效果。方法 经检眼镜、光相干断层扫描(OCT)或(和)视网膜厚度分析仪(RTA)及荧光素眼底血管造影(FFA)检查证实的糖尿病、视网膜静脉阻塞所致的弥漫性或(和)囊样黄斑水肿患者 33 例 37 只眼,玻璃体内注射 40 mg/ml 的 TA 0.1 ml,随访 1~9 个月,观察视力、眼压、炎症反应、晶状体、眼底情况,OCT 或 RTA 检查视网膜厚度改变,FFA 观察毛细血管渗漏情况。结果 治疗后 1、2、3 个月视网膜厚度分别为(244.07±118.80)、(195.53±57.70)、(181.42±54.79) μm ,与治疗前的视网膜厚度(724.35±227.41) μm 相比,差异具有统计学意义(t 值分别为 10.72、12.84、13.90, P 值均 <0.001)。视力分别为 0.39±0.19、0.45±0.24、0.43±0.21,与治疗前的视力 0.20±0.16 比较,其差异具有统计学意义(t 值分别为 4.445、4.349、3.474, P 值分别为 <0.001 、 <0.001 、0.03)。FFA 显示治疗后荧光素渗漏明显减少,增生性改变减轻。9 例患者眼压 ≥ 20 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),其中 4 例 ≥ 25 mm Hg。3 例患者 4 只眼分别在治疗后 4、6 个月黄斑水肿复发。未见晶状体混浊加重,无感染发生。结论 玻璃体内注射 TA 可以有效治疗糖尿病、视网膜静脉阻塞所致的黄斑水肿;但有部分患眼黄斑水肿复发、部分患眼出现眼压升高。

【关键词】 黄斑水肿,囊样/药物疗法; 曲安奈德/治疗应用; 曲安奈德/投药和剂量

中图分类号:R774.5 R453.9

Intravitreal injection with triamcinolone acetonide for macular edema XU Hai-feng, DONG Xiao-guang, WANG Wei, et al. Shandong Eye Institute, Shandong, 266071, China
Corresponding author: DONG Xiao-guang, Email:lixinxie@public.qd.sd.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of intravitreal injection with triamcinolone acetonide (TA) on macular edema. Method Having been examined by ophthalmoscopy, optic coherent tomography (OCT), retinal thickness analyzer (RTA), and fundus fluorescein angiography (FFA), 33 patients (37 eyes) with diffused and (or) cystoid macular edema caused by diabetes and retinal venous occlusion were intravitreally injected with 0.1 ml triamcinolone acetonide (40 mg/ml). During 1-9-month follow-up period, the visual acuity, intraocular pressure, inflammatory extent, manifestation of lens and fundus were observed, the retinal thickness was examined by OCT and RTA, and vascular leakage were detected by FFA. Results Macular thickness was (244.07±118.80), (195.53±57.70), and (181.42±54.79) μm respectively 1, 2, 3 months after treatment; while macular thickness was (724.35±227.41) μm before the treatment. The difference was statistically significant ($t=10.72, 12.84, 13.90; P<0.001$). The visual acuity was 0.39±0.19, 0.45±0.24, and 0.43±0.21 respectively, comparing with the visual acuity before the treatment (0.20±0.16), the difference was statistically significant ($t=4.445, 4.349, 3.474; P<0.001, <0.001, 0.03$); The result of FFA showed less leakage of fluorescein and proliferative lesion. Four patients had the ocular pressure ≥ 25 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) in 9 who had ≥ 20 mm Hg. Recurrence of macular edema was found in 4 eyes of 3 patients 4 and 6 months after the treatment, respectively. No infection or aggravation of lenticular turbidness occurred. Conclusion Intravitreal injection with TA can be used to treat macular edema due to diabetes and retinal venous occlusion, and recurrence of macular edema or increase of intraocular pressure may occur in some patients.

【Key words】 Macular edema, cystoid/drugtherapy; Triamcinolone acetonide/therapeutic use; Triamcinolone acetonide/administration & dosage

黄斑水肿是糖尿病视网膜病变(DR)、视网膜静脉阻塞(RVO)、葡萄膜炎等疾病引起视力下降的重要原因^[1-3],长期黄斑水肿会引起视细胞凋亡、视网膜纤维

化而导致永久性视力丧失。以往黄斑水肿的治疗方法主要是黄斑部格栅样激光光凝,但对黄斑中心凹旁毛细血管闭塞、严重的黄斑水肿、黄斑部长期硬性渗出、囊样水肿等激光治疗无效^[4]。近来发现玻璃体内注射曲安奈德(TA)可以在较短时间内使黄斑水肿减轻或消退^[5,6],我们自 2003 年 12 月至 2004 年 7 月进行了

基金项目:青岛市科技局科技计划项目(04-2-NY-51)

作者单位:266071 青岛,山东省眼科研究所

通讯作者:董晓光,Email:lixinxie@public.qd.sd.cn

玻璃体内注射 TA 治疗黄斑水肿的前瞻性研究,现将结果报告如下。

1 对象和方法

2003 年 12 月至 2004 年 7 月在山东省眼科研究所确诊的黄斑水肿患者 33 例 37 只眼,其中,男 15 例 18 只眼,女 18 例 19 只眼。患者中 DR22 例 26 只眼,其中,全视网膜激光光凝术后 21 例 24 只眼(4 例 5 只眼曾进行黄斑格栅激光光凝),非增生性视网膜病变 1 例 2 只眼;RVO11 例 11 只眼,其中,视网膜中央静脉阻塞(CRVO)5 例 5 只眼,视网膜分支静脉阻塞(BRVO)6 例 6 只眼。患者年龄 16~77 岁,平均年龄 53.27 岁。所有患者均用国际标准视力表常规检查裸眼视力与针孔视力,裂隙灯显微镜常规眼前节检查,非接触式眼压计(Canon tonometer TX-10,日本佳能公司)眼压检查,5%复方托吡卡胺充分散瞳后间接检眼镜及裂隙灯+90 D 前置镜进行眼后节检查,28 例 32 只眼进行光相干断层扫描(OCT,Zeiss Stratus OCT Version3.0,德国蔡司公司)检查,9 例 11 只眼进行视网膜厚度分析仪(RTA,以色列 Talia 公司)黄斑部视网膜厚度检查,29 例 33 只眼进行了荧光素眼底血管造影(FFA,Canon 60UD,日本佳能公司)检查。OCT 检查时患者注视内固视点或向正前方注视,以黄斑中心凹为中心进行线性扫描,每条线呈 30°夹角,测量最厚处视网膜厚度。RTA、FFA 检查按常规方法进行。本组患眼治疗前平均视力 0.20 ± 0.16 ,视网膜平均厚度(724.35 ± 227.41) μm ,眼压均 < 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。

纳入治疗的标准为:(1)间接检眼镜及裂隙灯+90 D 前置镜检查发现黄斑弥漫性或(和)囊样水肿;(2)OCT 或(和)RTA 检查可见视网膜海绵样肿胀或(和)囊样水肿、中心凹脱离等变化,并且最厚处视网膜

厚度超过 450 μm (图 1~3);(3)血糖 ≤ 10 mmol/L,血压 $\leq 150/90$ mm Hg;(4)近 3 个月内未进行过单独针对黄斑水肿的治疗;(4)无青光眼及高眼压症,眼压 < 20 mm Hg。治疗前 1 d 0.3%氧氟沙星或环丙沙星滴眼液点眼,1 次/2 h,共 6~7 次。治疗时常规消毒,0.4%盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉,根据手术者右手操作习惯于鼻下(左眼)或颞下(右眼)角膜缘后 4 mm 处进针,玻璃体内注射 40 mg/ml 的 TA(意大利 Kenacort-A 公司)0.1 ml,结膜囊涂氧氟沙星眼膏包眼,次日复查。检查视力、眼压,裂隙灯显微镜观察前房闪辉与细胞、玻璃体内炎性细胞、TA 等情况。随机选取 20 只眼,进行前房闪辉与细胞仪(Kowa FC-2000 laser flare cell meter,日本 Kowa 有限公司)检查。继续滴抗生素滴眼液 3 d。治疗后随访 1~9 个月,每 1~2 个月复诊 1 次。治疗后各时间点随访的人数分别为:1 个月 29 例 31 只眼;2 个月 19 例 21 只眼;3 个月 10 例 12 只眼;4~9 个月共 24 只眼,平均随访时间 3.12 个月。观察视力、眼底变化、眼压(第 1 个月内每周测 1 次眼压),治疗后 1 个月用治疗前同样的设备和方法以及同一经线复查 OCT 和(或)RTA,之后酌情 1~2 个月再次进行 OCT 或(和)RTA 检查。10 例 13 只眼治疗后 1~2 个月复查 FFA。

用 SPSS10.0 独立样本 t 检验对治疗前后各时间点的视力、视网膜厚度检测值进行统计学分析。

2 结果

患者自觉治疗后 1 周视力开始出现改善,1 个月时明显好转,之后变化不显著。视力检查表明,治疗后 1、2、3 个月视力分别为 0.39 ± 0.19 、 0.45 ± 0.24 、 0.43 ± 0.21 ,与治疗前视力比较差异有统计学意义(t 值分别为 4.445、4.349、3.474, P 值分别为 < 0.001 、 < 0.001 、0.03)。随访过程中,1 例治疗前视力为 0.04



图 1 CRVO 所致黄斑水肿患者治疗前 OCT 像,黄斑中心曲线消失,中心凹脱离,视网膜呈囊样改变 图 2 DR 所致黄斑水肿患者治疗前黄斑部 RTA 三维图像,显示黄斑部视网膜增厚 图 3 图 2 患眼视网膜厚度图,图中的数字为患眼相应部位的视网膜厚度值,最大值为 1 165 μm 。下方及颞侧灰色条带表示正常人经过黄斑中心的水平或垂直 800 μm 宽、6 mm 长的视网膜厚度平均值范围(95%可信区间),该患眼相应处视网膜厚度远远大于此范围

Fig. 1 Photograph of OCT of macular edema due to CRVO. Disappeared normal curve of fovea, detached foveal and cystoid-changed retina Fig. 2 Three-dimensional image of RTA at the macular area of macular edema due to DR before the treatment. Thickened retina at the macular area Fig. 3 Photograph retina. The largest one is 1 165 μm . The inferior and temporal gray bands represent the normal retinal thickness range of 6 mm in length and 800 μm in width cross the fovea (confidence interval of 95%). The thickness of this eye is much thicker than normal

的 CRVO 患者在治疗后 4 个月时开始视力下降, 经过约 2 周视力由 0.25 降至 0.08; 1 例 DR 患者双眼均于治疗后 6 个月时视力再度下降。以上 3 只眼随访时检查黄斑部视网膜厚度均超过 500 μm , 用同样方法给予再次治疗。第 2 次治疗后随访 2~3 个月, 黄斑结构正常, 视力与第 1 次治疗后最佳视力相同。另 1 例患者治疗后 6 个月时, 黄斑部视网膜厚度由治疗后 2 个月时的最低 175 μm 又增加至 400 μm , 视力 0.6, 目前仍在观察中。

本组患者中有 6 例患者治疗后 2 周时复查 OCT 和 RTA, 视网膜厚度已明显下降, 4 例患者已基本恢复正常, 其他患者治疗后 1 个月开始复诊, 视网膜厚度明显变薄, 海绵样肿胀与囊样改变消失(图 4~6), 至治疗后 3 个月时, 视网膜厚度变化不显著。治疗后 1、2、3 个月视网膜厚度分别为 (244.07 \pm 118.80)、(195.53 \pm 57.70)、(181.42 \pm 54.79) μm , 与治疗前相比, 差异有统计学意义 (t 值分别为 10.72、12.84、13.90, P 值均 < 0.001)。3 例患者的 4 只眼分别于治疗后 4、6 个月时水肿复发, 黄斑部再度出现囊样改变,

同样方法再次治疗后黄斑结构恢复正常。

10 例患者的 13 只眼在治疗后 1~2 个月复查 FFA, 可见视网膜毛细血管的荧光素渗漏明显减轻(图 7, 8), 视网膜静脉串珠样改变显著缓解(图 9, 10)。

接受治疗的 33 例 37 只眼随访过程中眼压仍低于 20 mm Hg 者 28 只眼, 9 只眼治疗后 2 周至 2 个月时发现眼压 ≥ 20 mm Hg, 其中 4 只眼 ≥ 25 mm Hg。1 例 16 岁的 CRVO 患者眼压最高达 34 mm Hg。眼压升高的患者给予 0.5% 噻吗心胺滴眼液滴眼, 1~2 次/d, 用药 3~7 d 后眼压控制正常。眼压达到 34 mm Hg 的患者先给予醋氨酰胺口服, 0.25 g, 2 次/d, 同时给予 0.5% 噻吗心胺滴眼液滴眼, 2 次/d, 次日眼压降至正常, 逐渐减少降眼压药物, 眼压未再升高, 2 周后停药, 眼压维持正常。治疗后次日患者无疼痛不适, 眼部无充血。裂隙灯显微镜检查显示 TA 多位于进针侧玻璃体内, 部分弥散至玻璃体内中央, 与晶状体无大面积接触。随访过程中, 未发现晶状体混浊加重或出现晶状体混浊。房水闪辉测量值 8.77 ± 5.33 , 与本所对 18~60 岁健康人群房水闪辉的检查结果 (< 5.3) 比较差异有



图 4 图 1 患眼 TA 玻璃体内注射后 1 个月时 OCT 像。黄斑中心曲线恢复, 囊样改变消失, 中心凹复位 图 5 图 2 患眼 TA 玻璃体内注射后 2 个月时黄斑部 RTA 三维图像。显示黄斑部视网膜厚度明显减小 图 6 图 3 患眼视网膜厚度图。显示最厚处 244 μm , 经过黄斑中心水平与垂直条带的视网膜最厚平均值(下方与颞侧灰色条带中的黑色细线)基本位于正常范围(灰色条带)内
Fig. 4 Photograph of OCT of the same eye in Fig. 1 one month after intravitreal injection with TA. Normal curve of central fovea, disappeared cystoid changes, and diastolic fovea. **Fig. 5** Three-dimensional image of RTA at the macular area of the same eye in Fig. 2 two months after intravitreal injection with TA. Thinner retina at macular area. **Fig. 6** Photograph of retinal thickness of the same eye in fig. 5. The thickest part is 244 μm . The average retinal thickness of the horizontal or vertical strips that cross the fovea (black thin line in the inferior or temporal gray strips) is almost in the normal range (gray strips)

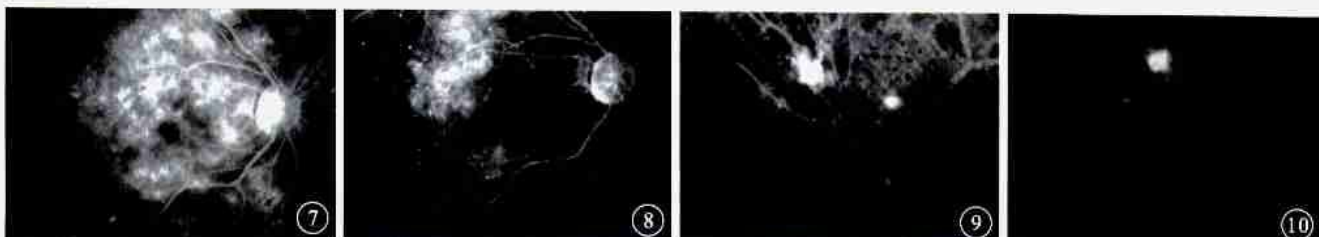


图 7 增殖性 DR V 期患者激光全视网膜光凝术后 2 个月 FFA 像。后极部广泛荧光素渗漏 图 8 图 7 患眼 TA 玻璃体内注射后 1.5 个月时 FFA 像。后极部荧光素渗漏明显减轻 图 9 增殖性 DR V 期患者激光全视网膜光凝术后 2 个月时 FFA 图像。视网膜静脉呈串珠样改变, 可见新生血管荧光灶, 部分区域视网膜水肿增厚, 激光光凝斑显示不清 图 10 图 9 患眼 TA 玻璃体内注射后 2 个月时 FFA 像。视网膜静脉串珠改善, 新生血管荧光素渗漏灶变小, 视网膜水肿减轻, 激光光凝斑清晰
Fig. 7 Photograph of FFA of proliferative DR (stage V) 2 months after panretinal photocoagulation (PRP). Extensive leakage of fluorescein at the post pole. **Fig. 8** Photograph of FFA of the same eye in Fig. 7 one month and a half after intravitreal injection with TA. Alleviated leakage of fluorescein at the post pole. **Fig. 9** Photograph of FFA of proliferative DR (stage V) 2 months after PRP. Bead like retinal vein, fluorescent focus of neovascularization, thickened retina with edema, and obscure laser spots. **Fig. 10** Photograph of FFA (1 minute 36 seconds) of the same eye in Fig. 9 two months after intravitreal injection with TA. Alleviated bead-like vein, smaller fluorescent focus, alleviated retinal edema, and clear laser spots

统计学意义($t=2.473, P=0.023$);房水细胞测量值 1.47 ± 1.23 , 与本所对 18~60 岁健康人群房水细胞的检查结果(<1)比较差异无统计学意义($t=1.941, P=0.067$)。玻璃体内可见数个炎细胞混杂于 TA 中, 未予特殊处理。

3 讨论

黄斑水肿常见于 DR、RVO 等视网膜血管性疾病, 也可见于葡萄膜炎、内眼手术后。临床可分为局限性黄斑水肿与弥漫性黄斑水肿, OCT 检查表现为海绵样视网膜肿胀、黄斑囊样水肿及浆液性视网膜脱离, 患者多有一种以上改变^[7]。

黄斑水肿的发生、发展是多因素参与的复杂的病理过程, 具体机制尚不清楚。血液流变学改变可解释部分原因, 但主要是血视网膜屏障功能的破坏, 而血视网膜屏障功能的破坏与缺血状态下一些内源性细胞因子, 如前列腺素、血管内皮生长因子(VEGF)等的释放有关。糖皮质激素可以通过抑制花生四烯酸途径减少前列腺素的释放并且可以下调 VEGF 的表达, 因而可以稳定血视网膜屏障, 成为治疗黄斑水肿的可选择的药物之一。

玻璃体内注射是一种直接将药物与病变部位视网膜接触的方法, 国外已有应用糖皮质激素 TA 玻璃体内注射治疗各种原因引起的黄斑水肿的报道^[5,6,8,9]。本组 TA 玻璃体内注射的病例也证明, 玻璃体内注射 TA 1 周后患眼视力开始有不同程度升高, 黄斑部视网膜厚度减轻, 视网膜的海绵样肿胀、囊样改变及中心凹脱离减轻或消失, FFA 检查显示毛细血管荧光素渗漏减少。3 个月内疗效稳定, 与 TA 可在玻璃体内中存留的时间相吻合^[10]。4 个月后部分患者视网膜厚度开始增加(因为随访 4 个月以上患者例数较少, 故未进行统计学分析), 与国外文献报道的结果相似^[8-10]。在本组患者中, 3 例复发而且符合治疗标准的患者再次治疗后也取得了满意疗效。

玻璃体内注射为眼内操作, 感染是最大的威胁。本组患者均采用内眼手术前同样的准备, 治疗中严格无菌操作, 无一例感染发生。前房闪辉检查显示与正常人群有显著差异, 但房水细胞并无增多, 故治疗并不引起明显炎症反应, 推测房水闪辉增多的原因可能与药物

或载体进入前房有关, 也可能与 DR 或 RVO 患者本身眼部血管通透性较正常人群大、房水蛋白含量高有关。对此尚需要进一步研究。

TA 在玻璃体内的半衰期为 $1.6 d^{[11]}$, 但在有玻璃体内眼注射 TA 4 mg 后 3 个月仍可测到其浓度^[5], 故眼压升高是又一可能发生的并发症。在本组病例中, 4 例患者眼压超过 25 mm Hg, 最高者达 34 mm Hg, 虽然经药物都可控制至正常范围, 但这是治疗后应密切观察的指标之一, 否则也会给患者造成视功能损害。本组患者治疗后无特殊体位要求, 次日检查见 TA 多位于进针侧玻璃体内, 部分弥散至中央, 未见与晶状体大面积接触, 随访过程中, 未发现晶体混浊或混浊加重。

总之, 玻璃体内注射 TA 可以安全、有效地治疗黄斑水肿, 虽然持续时间较短, 但通过再次治疗同样可以取得满意疗效。由于本组病例观察时间较短, 尤其再次治疗的患者例数较少, 故其确切疗效、重复治疗的安全性尚需要大样本、长期观察才能确定。

4 参考文献

- 1 Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy IV: diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1984, 91: 1464-1474.
- 2 张惠蓉, 夏英杰. 视网膜静脉阻塞患者视力预后相关因素分析. *中华眼科杂志*, 2002, 38: 98-102.
- 3 Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica*, 2004, 218: 223-236.
- 4 Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*, 1983, 90: 1301-1317.
- 5 Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2002, 109: 920-927.
- 6 Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121: 57-61.
- 7 Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macula edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 1999, 127: 688-693.
- 8 Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetate as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002, 240: 782-783.
- 9 Benhamou N, Massia P, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135: 246-249.
- 10 Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*, 2003, 110: 681-686.
- 11 Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, et al. Clearance of triamcinolone from vitreous. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103: 1567-1569.

(收稿日期: 2004-09-02)

(本文编辑: 唐健)