

## 曲安奈德玻璃体腔内注射疗法的研究现状

张军军 刘谊

【关键词】 曲安奈德/治疗应用; 曲安奈德/投药与剂量; 玻璃体切割术

中图分类号: R774.5 R453.9

曲安奈德(triamcinolone acetonide)是一种长效糖皮质激素,能抑制细胞免疫,减轻炎症及早期毛细血管的扩张,维持毛细血管的通透性,稳定血房水屏障,并且能限制纤维蛋白的渗出,抑制成纤维细胞分化、色素上皮细胞的增殖;同时,通过抑制血管外基质的转换而诱导血管内皮细胞功能改变或死亡,或间接促进炎症细胞形成抗血管生成的刺激因子,并阻止巨噬细胞和肥大细胞的移行,抑制肝素、生长因子等促血管形成相关因子的活性,从而防止新生血管的形成。基于曲安奈德的这些特性,为了达到药物在眼内局部高浓度及长时间的持续作用,近年来临床采用曲安奈德玻璃体腔内注射,以控制视网膜、葡萄膜和视神经的炎症,抑制增生性玻璃体视网膜病变和视网膜、脉络膜、虹膜的新生血管形成,并治疗各种病变所致的黄斑水肿。另外,在玻璃体视网膜手术中可以利用曲安奈德辅助玻璃体的辨认<sup>[1]</sup>。

从近两年的国内眼科文献和眼科会议的报道来看,曲安奈德玻璃体腔内注射已在国内许多医院的眼科临床开展,相关基础研究也正在进一步深入开展。目前国内临床使用曲安奈德玻璃体腔内注射主要有两种方式:(1)将注入玻璃体腔的曲安奈德留置在眼内,利用其药理特性,治疗多种病变如视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变所致的黄斑水肿,并用于抑制玻璃体视网膜手术后的炎症反应。国内眼科临床的应用剂量均为 4 mg,必要时在 2~3 个月后重复注射。随访观察结果显示,玻璃体视网膜手术结束前注入曲安奈德,可明显减轻手术后的炎症反应;而在治疗黄斑水肿的应用中,尽管所有病例的黄斑水肿均有明显改善,视力提高,但多数患者在 2~4 个月后复发,即使重复注射其最终结果仍是相似。这种暂时性的治疗效果表明,目前曲安奈德玻璃体腔内注射只能作为治疗黄斑水肿的辅助手段之一,临床上需要结合各种疾病的特点采用多

种方法联合治疗,以求达到较好而稳定的治疗效果。(2)曲安奈德注入玻璃体腔后立即取出,利用曲安奈德的理化性状,辅助玻璃体视网膜手术中剥除玻璃体后皮质的操作。临床观察结果显示,不溶于水的曲安奈德白色颗粒极易粘附于玻璃体皮质,明显增加了透明玻璃体的可视性,使手术者能清楚地辨认和彻底地清除残留在视网膜表面的玻璃体后皮质。当然,对于临床手术经验丰富的医生,尤其是在配备精良手术设备的手术室,曲安奈德辅助辨认玻璃体后皮质的方法并非玻璃体视网膜手术常规操作步骤。

曲安奈德玻璃体腔内注射可能出现的并发症包括眼压升高、白内障形成、视网膜毒性作用、眼内炎、视网膜下及玻璃体积血、视网膜脱离、假性前房积脓等。国内的临床应用研究报道显示,曲安奈德玻璃体腔内注射的并发症主要为眼压升高,其发生率约为 30%,可发生在用药后 1 周至数月,多见于年轻患者。局部用药控制后,升高的眼压在药物注射后 6~9 个月后多可恢复正常,目前仅有 1 例高眼压患者因失访而最终导致视力完全丧失。这种眼压升高的情况并不发生在曲安奈德辅助玻璃体视网膜手术的病例中,因为手术后残留的微量药物不足以引起药物性高眼压,而且未使用曲安奈德的玻璃体切割术后早期一过性眼压升高也是临床常见的现象。因此,对于治疗性的曲安奈德玻璃体腔内给药的病例,应严密监测眼压的变化。曲安奈德玻璃体腔内注射引起眼压升高的机制尚不明确,多认为与激素性青光眼的发病机制相同。但对于治疗性用药后早期发生的眼压升高,应注意曲安奈德颗粒机械性阻塞小梁网的可能性。

以往的研究发现全身或局部使用糖皮质激素可导致晶状体后囊下白内障,其发生机制尚不完全清楚<sup>[2-4]</sup>。国内多所医院在曲安奈德玻璃体腔内注射治疗性用药的临床观察中发现,约有 10%~50%的患者发生晶状体后囊下混浊,但在随访期少于 3 个月的患者并未发现这一现象。因此对于给药后早期发生的白内障,除糖皮质激素的药理作用外还应考虑与注射过程

中损伤晶状体有关<sup>[5]</sup>。

曲安奈德对视网膜是否存在毒性作用是目前最令人关注的问题。早期的动物实验提示多种皮质类固醇制剂对视网膜的毒性作用,是由制剂中的赋形剂和异常渗透压所致,但曲安奈德却未显示出类似的毒性作用;近年的临床应用研究也未证实曲安奈德具有视网膜毒性作用<sup>[10]</sup>。尽管如此,仍有许多学者对曲安奈德赋形剂中的 0.99% 苯甲醇(benzyl alcohol)心存疑虑。苯甲醇曾作为青霉素的溶媒,但因发现其可造成肌肉萎缩而已停止临床使用。虽然尚未证实苯甲醇具有视网膜毒性作用,但近期国内的动物体内实验研究发现,剂量 $\leq 25$  mg 或无赋形剂的曲安奈德对视网膜的形态和功能无影响,若含有原制剂中的赋形剂则可产生视网膜毒性作用。目前,国内大多数医院仍是直接使用原制剂注射,为了避免赋形剂可能的毒性作用,已有部分医生在曲安奈德玻璃体腔内注射前,将装有曲安奈德的注射器静置后移去上清液,以去除其赋形剂。应当注意,在去除赋形剂的操作中,曲安奈德的含量可能发生改变,导致注入玻璃体腔曲安奈德剂量无法精确计算。

尽管辅助玻璃体视网膜手术中使用的曲安奈德剂量远低于治疗性用药剂量,并且在注射后立即以排液针将未被吸附的曲安奈德颗粒吸出,同时随着吸附曲安奈德颗粒的残留玻璃体皮质的清除以及灌注液在手术过程中不断地置换,手术结束时残留在眼内的曲安奈德颗粒仅为微量,但在曲安奈德辅助玻璃体视网膜手术治疗黄斑裂孔性视网膜脱离的过程中,约有 70% 的病例发生少量的曲安奈德颗粒经黄斑裂孔进入视网膜下。因此,曲安奈德对视网膜色素上皮细胞的影响也逐渐受到关注,近期国内医院对曲安奈德的体外研究已经证实,曲安奈德颗粒对培养的人视网膜色素上皮细胞有毒性作用,这些结果与国外的报道相似<sup>[12]</sup>。所以,手术中应尽量将进入视网膜下的曲安奈德颗粒吸出,以减少曲安奈德直接接触视网膜色素上皮所造成的细胞损伤,也可以避免因曲安奈德颗粒的堆积而影响视网膜的复位。另外,应该认识到曲安奈德本身并非可以促进玻璃体后脱离,如果在手术中发现玻璃体已存在或者常规操作中已造成完全的后脱离,曲安奈德的使用也就没有必要。

国外报道曲安奈德玻璃体腔内注射后眼内炎的发病率为 0.87%,多发生在注射后 1 周之内<sup>[3]</sup>。令人欣慰的是,由于国内曲安奈德玻璃体腔内注射多在手术室内按眼科手术进行严格的无菌操作,因此,目前尚无确切的感染性眼内炎的病例发生,仅有 2 例疑为非感染性眼内炎的病例报道,这表明严格的无菌操作以及

密切的随访观察可以减少眼内炎的发生率。国内有报道曲安奈德玻璃体腔内注射后出现前房闪辉、甚至药物颗粒沉积在前房形成的假性前房积脓,这种现象可能与药物随房水循环进入前房有关,多在注射后短期内消失。为了减少对眼部组织的损伤和避免药液经注射针孔返流眼外,有少数医院已采用更细的 30G 针头来代替 4.5 号针头,由于眼内注射均为有经验的临床眼科医生亲自操作,目前还未见视网膜脱离、视网膜下及玻璃体积血的报道,仅有 1 例糖尿病视网膜病变患者在玻璃体切割术后使用曲安奈德治疗黄斑水肿,在注药 2 个月后发生黄斑裂孔,但考虑其与黄斑长期的水肿以及存在切线方向的牵引有关,而非药物的副作用。

虽然曲安奈德玻璃体腔内注射已在临床应用并取得良好的效果,但缺乏大宗病例的临床随机对照研究和长期疗效的随访观察,目前仍有许多相关问题尚不清楚,亟需进一步科学、谨慎地深入研究,同时在临床上应严格掌握应用指征,防止滥用,以免造成不可挽救的视力损害。

#### 参考文献

- 1 刘道,严密.曲安奈德玻璃体腔注射的临床应用.中华眼底病杂志,2003,19:263-265.
- 2 Black RL, Oglesby RB, von Sallman L, et al. Posterior subcapsular cataracts induced by corticoids in patients with rheumatoid arthritis. JAMA.1960;174:166-171.
- 3 Derby L, Maier WC. Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:912-916.
- 4 Bettmann JW, Fund WE, Webster RG, et al. Cataractogenic effect of corticosteroids on animals. Am J Ophthalmol.1967;63:841-844.
- 5 Kvilicim M, Peyman GA, El-Dessouky ES, et al. Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. Ophthalmic Surg Lasers.2000;31:471-478.
- 6 Gillies M, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone. results from a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol. 2004;22:336-340.
- 7 Mecuun BW, Bessler M, Tano Y, et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol.1981;91:785-788.
- 8 Gopal L, Bhende M, Sharma T. Vitrectomy for accidental intraocular steroid injection. Retina. 1995;15:295-299.
- 9 Enaida H, Sakamoto T, Ueno A, et al. Submacular deposition of triamcinolone acetonide after triamcinolone-assisted vitrectomy. Am J Ophthalmol. 2003;135:243-246.
- 10 Hida T, Chandler D, Arena JE, et al. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. Am J Ophthalmol. 1986;101:190-195.
- 11 Yeung CK, Chan KP, Chiang SWY, et al. The toxic and stress responses of cultured human retinal pigment epithelium (ARPE19) and human glial cells (SVG) in the presence of triamcinolone. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:5293-5300.
- 12 Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. Am J Ophthalmol.2003;136:791-796.

(收稿日期:2005-06-03)

(本文编辑:韦纯义)