

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.028

曲安奈德玻璃体注射治疗黄斑水肿的安全性长期随访分析*

王丁丁 周慧兰 宋青山 陈子林 王小艺

(广东省惠州市中心人民医院眼科 广东 惠州 516001)

摘要 目的:观察 2 mg、4 mg 曲安奈德玻璃体注射治疗黄斑水肿的长期安全性。**方法:**将 54 例黄斑水肿患者分别采用 2 mg 和 4 mg 不同剂量的曲安奈德玻璃体内注射,随访 2 年,观察眼压、晶状体、眼内炎症、视网膜、玻璃体等并发症。**结果:**两种剂量曲安奈德玻璃体内注射均可产生高血压、白内障、非感染性眼内炎症;4 mg 组白内障发生率明显高于 2 mg 组,其余并发症未见明显差异;两组患者均未出现严重、不可逆并发症。**结论:**2 mg 和 4 mg 曲安奈德玻璃体注射治疗黄斑水肿均较安全,4 mg 剂量更容易发生白内障,两种剂量均需长期随访。

关键词:曲安奈德;玻璃体注射;并发症

中图分类号:R774.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)16-3112-03

Long-term Follow-up of Safety of Intravitreal Injection with Triamcinolone Acetonide on Macular Edema*

WANG Ding-ding, ZHOU Hui-lan, SONG Qing-shan, CHEN Zi-lin, WANG Xiao-yi

(Department of Ophthalmology, Huizhou Central People's Hospital of Guangdong Province, Huizhou, Guangdong, 516001, China)

ABSTRACT Objective: To study the long-term safety of intravitreal injection with 2 mg and 4mg triamcinolone acetonide(TA) for macular edema. **Methods:** 54 cases of patients with macular edema were treated by intravitreal injection of 2 mg or 4 mg TA. The IOP, lens, inflammation, retina and vitreous were followed up for 2 years for all cases. **Results:** Two doses of intravitreal injection with triamcinolone acetonide could produce high intraocular pressure, cataract and non-infectious uveitis. The incidence of cataract of 4mg group was significantly higher than that in 2 mg group, but there was no significant difference between two groups in other complications. The serious, irreversible complications were not found in any patient. **Conclusions:** 2 mg and 4 mg intravitreal injection of TA have the same long-term clinical safety for macular edema, and need follow-up for a long time. The dose of 4mg is more likely to induce cataract.

Key words: Triamcinolone acetonide(TA); Intravitreal injection; Complications

Chinese Library Classification(CLC): R774.5 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)16-3112-03

前言

曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)眼内注射(即玻璃体腔注射)治疗糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、白内障术后等引起的黄斑水肿临床疗效良好^[1,2]。曲安奈德眼内注射剂量从 1 mg-40 mg 不等,注射剂量越高临床疗效越显著,但随之带来的并发症越多^[3,4]。临床已有不少曲安奈德眼内注射并发症的报道^[5,6]。目前临床应用较多的是 4 mg 剂量,其并发症较少,2 mg 剂量能否更加减少副作用及并发症?我科选取 2010 年 1 月至 2012 年 5 月黄斑水肿患者给予玻璃体腔注射 4 mg 和 2 mg 曲安奈德,观察其长期并发症情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

抽取坚持随访两年 54 例(54 只眼)黄斑水肿患者,其中男性 24 例(24 只眼),女性 30 例(30 只眼),年龄 19-73 岁,平均年龄(54.70±11.74)岁。其中糖尿病性黄斑水肿 33 例(33 只

眼),视网膜静脉阻塞性黄斑水肿 19 例(19 只眼),中间葡萄膜炎性黄斑水肿 2 例(2 只眼)。患者按随机数字表法分为 2 mg 和 4 mg 组,每组 27 例。两组年龄性别等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组均衡可比。所有患者治疗前均被告知眼内注射可能出现的并发症,签署知情同意书,遵循赫尔辛基宣言。

1.2 方法

患者术前 3 天使用左氧氟沙星滴眼液滴眼,冲洗泪道通畅者行手术,消毒铺巾贴无菌手术贴膜,爱尔凯因表面麻醉后,2 mg 组 1 mL 注射器抽取 TA 混悬液 2 mg/0.05 mL(昆明积大制药有限公司),4 mg 组 1 mL 注射器抽取 TA 混悬液 4 mg/0.1 mL,4 mg 组行玻璃体腔注射前放水降低眼压,2 mg 组不放放水,于下方角膜缘后 4 mm 处垂直巩膜面进针注射药物。术后滴左氧氟沙星滴眼液 1 周,每日 4 次。

1.3 术后随访

在术后 1 天、1 周、1 月、3 月、6 月、9 月、12 月、18 月、24 月观察眼压、晶状体、眼内炎症、视网膜、玻璃体等情况。

* 基金项目:广东省惠州市科技计划项目(20130802)

作者简介:王丁丁(1976-),女,博士,副主任医师,从事眼底病方面的研究,E-mail:wangdingding123@126.com

(收稿日期:2014-11-30 接受日期:2014-12-26)

1.4 统计学分析

数据均用 SPSS 13.0 软件分析。两种方法结果比较采用 X^2 检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼压

在随访中, 2 mg 组眼压大于 21 mmHg 者 4 例 (14.81%), 4 mg 组 5 例 (18.52%), 两组比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 有 7 例患者经局部降眼压药物后眼压控制正常, 停用药物后眼压没有再次升高, 其中 4 mg 组 2 例糖尿病视网膜病变患者发生新生血管性青光眼, 使用药物无法控制行抗青光眼手术。眼压升高时间最早在术后 1 天, 最迟术后 6 月。

2.2 晶状体

白内障发生或加重多数在术后 1 年出现, 最早在术后 2 月。2 mg 组注射 TA 后 1 年内白内障发生或加重有 4 例 (14.81%), 4 mg 组 7 例 (25.93%), 2 mg 组 2 年后白内障发生或加重的比例明显增大 12 例 (44.44%), 4 mg 组 18 例 (66.67%), 2 mg 组发生率低于 4 mg 组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 眼内炎症

所有患者均未出现化脓性眼内炎, 4 mg 组出现 2 例 (7.41%) 假性前房积脓, 2 mg 组未出现。假性前房积脓在分别在术后 1 天和 3 天出现, 患者眼部无充血疼痛, 前房下方出现 1 mm 灰白色积脓, cell(++++)。前房出现炎性细胞者 2 mg 组 5 例 (18.52%), 4 mg 组 4 例 (14.81%), 出现时间在术后 1~3 天, 两组比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。假性前房积脓和前房炎性反应者予局部普南扑灵眼药水点眼后 1 周炎症消失。

2.4 其它情况

注射后未发现孔源性视网膜脱离、视网膜毒性反应等并发症。2 mg 组 4 例, 4 mg 组 3 例患者在随访 1 月至 1 年后发生玻璃体积血考虑为糖尿病视网膜病变所致。

3 讨论

曲安奈德作为长效皮质类固醇激素具有抗炎、抗免疫、抗增殖、抑制新生血管形成和稳定血管通透性的作用, 其在眼科应用广泛^[7]。给药方式有球周注射、球后注射、局部浸润注射、球结膜下注射、筋膜囊注射、玻璃体腔注射。玻璃体腔注射曲安奈德治疗黄斑水肿取得了良好的临床效果疗效, 但存在一定的并发症。研究发现玻璃体腔注射 TA 剂量越大疗效越显著但并发症越多^[8]。目前大多数报道是采用 4 mg TA 眼内注射, 认为 4 mg 剂量可取得较好的疗效而产生的并发症较少^[9,10]。如果将剂量再减少一半为 2 mg, 并发症是否会更加低呢? 二者的并发症情况及长期随访安全性如何呢? 我们的研究结果如下。

3.1 高眼压

大量文献报道显示, 采用不同的标准判断高眼压, 得出不同的高眼压发生率^[11-13]。有以下判断标准: 眼压升高 ≥ 5 mmHg; 眼压升高 ≥ 10 mmHg; 眼压 > 21 mmHg; 眼压 > 24 mmHg; 眼压 > 25 mmHg。本研究眼压 > 21 mmHg, 因为正常眼压范围 10~21 mmHg, 临床中患者眼压 > 21 mmHg 诊断为高眼压, 我们沿用临床诊断。高眼压发生时间从术后 1 天到术后 6 月不等, 有学

者建议术后应长期监测眼压到术后 6 月^[14], 我们的研究结果也得出同样的结论。TA 眼内注射后眼压升高原因有: 眼内容积增多, 激素对小梁细胞的损害。TA 所致的眼压升高绝大多数经药物治疗均能控制, 也有报道药物无法控制需行玻璃体切割清除 TA 或抗青光眼手术^[15]。我们的研究中两组眼压升高比例无统计学差异, 除 4 mg 组 2 例患者外其余均能药物降低眼压, 分析这 2 例需行手术患者青光眼原因与 TA 无关, 是糖尿病所致新生血管性青光眼。对比文献发现结膜下或筋膜囊下注射 TA 更易引起药物无法控制的高眼压^[16], 长期随访后我们认为无论 4 mg 还是 2 mg TA 眼内注射对眼压的影响都是较少的, 因此如果选择 TA 局部注射, 行眼内注射安全性更高。但对眼压的定期长时间监测是必要的不能忽略。

3.2 白内障

局部或全身使用皮质类固醇激素可能引起白内障发生或加重, 以后囊下混浊为主。玻璃体腔注射 TA 在眼内存留时间长, 4 mg TA 注射后 3~4 月仍能检查到。关于眼内注射 TA 后白内障情况调查结果不一, 有随访 12 月后未见明显变化者, 但绝大多数研究认为白内障会有发生或不同程度的加重, 发生比例从 2.6% 到 50% 不等^[9,17]。本研究发现 TA 眼内注射后白内障发生率随时间延长明显加大, 随注射剂量的加大白内障发生率明显加大, 白内障的发生或加重多数发生在注射后 1 年, 术后 2 年发生比例又大大增加, 因此 TA 眼内注射后应长期随访患者白内障情况。

3.3 非感染性炎症

TA 注射后出现前房细胞, 严重时可能出现假性前房积脓(假性眼内炎), 这些均为非感染性炎症反应, 可能是眼球对曲安奈德药物本身或赋形剂所产生的反应。当出现非感染性炎症时应首先与感染性眼内炎鉴别, 关键在于非感染性炎症患者眼部无充血疼痛、自觉症状很轻, 视力无下降, 予非甾体类激素点眼后体征很快消失。我们发现非感染性炎症发生几率不大, 一般在术后 1 至 3 天出现, 持续一周后消失, 2 mg 和 4 mg TA 前房炎症的出现与剂量无关。

3.4 感染性眼内炎

眼科医师最害怕手术后出现眼内感染, 感染性眼内炎也是 TA 眼内注射最严重的并发症, 一旦发生常常严重影响视力预后。多中心研究报道 TA 注射后感染性眼内炎发生率从 0.3% ~ 0.87%^[18]。本研究 54 例患者未出现眼内感染, 原因可能有: 注射例数相对较少; 严格筛选患者, 控制血糖血压, 排除免疫力较差患者, 有睑板腺炎、结膜炎、泪囊炎、全身或局部有感染患者经治疗控制后再行手术; 术前三天使用抗生素, 严格无菌操作, 使用无菌贴膜, 尤其注意睫毛的粘附不外露。

3.5 其它并发症

玻璃体积血、视网膜脱离是手术操作不慎引起的并发症, 只要手术操作细心谨慎一般可避免, 迄今尚无 TA 注射后发生孔源性视网膜脱离的报道。本研究手术无一例出现视网膜脱离。两组共有 7 名患者玻璃体积血是出现在注射 1 月后而不是术后第 1 天考虑因糖尿病视网膜病变所致与手术无关。对 TA 存在于眼内产生视网膜毒性反应一直有争论, 迄今为止无论是动物实验还是临床研究均未发现 TA 有视网膜毒性反应。

大量的临床研究证明 TA 眼内注射治疗多种原因引起的黄斑水肿能明显减轻黄斑水肿,提高患者视力^[5,13,18]。也有不少报道 TA 眼内注射后产生了副作用及并发症,且并发症发生率与剂量有关^[6,14,19]。已有研究证实 4 mg 和 2 mg TA 临床疗效相当^[19,20]。二种计量安全性方面我们长期随访发现 2 mg 和 4 mg-TA 眼内注射仅在白内障发生率上有差异,4 mg 组明显高于 2 mg 组,而高眼压、眼内炎症发生率都无区别。我们认为无论是 2 mg 还是 4 mg TA 眼内注射都是比较安全,引起的高眼压和眼内炎症经治疗后一般可消失,更多的是引起白内障,多数需手术治疗,目前白内障的手术已趋于完美,因此这个并发症无需过虑。但对于年轻患者行眼内注射 TA 还是要谨慎,因为年轻患者发生白内障手术后可能会丧失调节功能,因此对这类患者可考虑行抗 VEGF 药物眼内注射治疗黄斑水肿。

参考文献(References)

- [1] 王冬梅,陈光胜.球后注射曲安奈德佐治原田病 11 例的临床观察[J]. 广西医学, 2012, 34(7): 962, 封 3
Wang Dong-mei, Chen Guang-sheng. Clinical observation on 11 cases of injection Cu Ann Ned George Harada disease after the ball [J]. Guangxi Medical Journal, 2012, 34(7): 962, 3
- [2] Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection[J]. Am J Ophthalmol, 2004, 137(3): 560-562
- [3] Isaac DL, Abud MB, Frantz KA, et al. Comparing intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab injections for the treatment of diabetic macular oedema: a randomized double-blind study[J]. Acta Ophthalmol, 2012, 90: 56-60
- [4] Roth DB, Realini T, Feuer WJ, et al. Short-term complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide [J]. Retina, 2008, 28 (1): 66-70
- [5] Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA, et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema[J]. Am J Ophthalmol, 2004, 138: 158-160
- [6] Jonas JB, Akkoyun I, Budde WM, et al. Intravitreal reinjection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration [J]. Arch Ophthalmol, 2004, 122: 218-222
- [7] Sonmez K, Ozturk F. Complications of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema and predictive factors for intraocular pressure elevation[J]. Int J Ophthalmol, 2012, 5(6): 719-25
- [8] Yalcinbayir O, Gelisken O, Kaderli B, et al. Intravitreal versus sub-tenon posterior triamcinolone injection in bilateral diffuse diabetic macular edema[J]. Ophthalmologica, 2011, 225: 222-227
- [9] Gokce G, Sobaci G, Durukan AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide compared with bevacizumab for the treatment of patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Erdurman FC[J]. Postgrad Med, 2013, 125(5): 51-58
- [10] Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema[J]. World J Diabetes, 2013, 4(6): 295-302
- [11] Šaric B, Šaric VB, Motušić R, et al. Is the effect of intravitreal triamcinolone acetonide on diabetic macular edema dose-dependent? [J]. Eur J Ophthalmol, 2014, 24(2): 221-227
- [12] Axer-Siegel R, Dotan A, Mimouni K, et al. Intravitreal bevacizumab treatment for macular edema due to central retinal vein occlusion[J]. Curr Eye Res, 2012, 37(9): 818-822
- [13] Afshar AR, Hariprasad SM, Jampol LM, et al. Use of intravitreal bevacizumab to treat macular edema in West Nile virus chorioretinitis [J]. Arch Ophthalmol, 2012, 130(3): 396-398
- [14] Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, et al. Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012, 250(1): 71-78
- [15] Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, et al. Three treatments for macular edema because of branch retinal vein occlusion: intravitreal bevacizumab or tissue plasminogen activator, and vitrectomy[J]. Retina, 2012, 32(3): 520-529
- [16] Sonoda Y, Arimura N, Shimura M, et al. Early change of central macular thickness after intravitreal triamcinolone or bevacizumab in diabetic macular edema or retinal vein occlusion [J]. Retina, 2011, 31 (2): 290-297
- [17] Vertes D, Snyers B, De Potter P. Cytomegalovirus retinitis after low-dose intravitreal triamcinolone acetonide in an immunocompetent patient: a warning for the widespread use of intravitreal corticosteroids[J]. Int Ophthalmol, 2010, 30(5): 595-597
- [18] Rezende MP, Dias AF, Oshima A, et al. Study of visual acuity and intraocular pressure in the treatment of macular diabetic edema within intravitreal triamcinolone[J]. Arq Bras Oftalmol, 2010, 73(2): 129-134
- [19] Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema[J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(3): 289-296
- [20] Kuppermann BD, Chou C, Weinberg DV, et al. Intravitreal dexamethasone effects on different patterns of diabetic macular edema[J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(5): 642-643