

非甾体类抗炎药辅助玻璃体腔内注射曲安奈德治疗黄斑水肿

刘晓娟¹, 李 珍², 杜改萍², 郭 斌³

作者单位:¹(266102)中国山东省青岛市,解放军第401医院崂山分院眼科;²(266100)中国山东省青岛市,解放军第401医院眼科;³(210002)中国江苏省南京市,解放军第81医院眼科
作者简介:刘晓娟,毕业于解放军第四军医大学,硕士,主治医师,研究方向:糖尿病视网膜眼病、白内障。

通讯作者:刘晓娟. fmmulxj@163.com

收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-05-16

Non-steroidal anti-inflammatory drug in adjuvant treatment of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema

Xiao - Juan Liu¹, Zhen Li², Gai - Ping Du², Bin Guo³

¹Department of Ophthalmology, Laoshan Branch of the 401 Hospital of PLA, Qingdao 266102, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, the 401 Hospital of PLA, Qingdao 266100, Shandong Province, China; ³Department of Ophthalmology, the 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao - Juan Liu. Department of Ophthalmology, Laoshan Branch of the 401 Hospital of PLA, Qingdao 266102, Shandong Province, China. fmmulxj@163.com
Received:2016-01-28 Accepted:2016-05-16

Abstract

• **AIM:** To study the clinical value of non-steroidal anti-inflammatory drug in adjuvant treatment of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) for macular edema caused by retinal vein occlusion (RVO).

• **METHODS:** Forty - eight eyes in 48 patients were randomly divided into trial and control group (24 eyes each) in this prospective study. In the trial group, additional pranoprofen drops was administered from 1d before IVTA to 30d after injection. Central foveal thickness (CFT) was measured with optical coherence tomography (OCT). Available documents of best corrected visual acuity (BCVA), CFT, intraocular pressure and complications pre- and post-injection at 3d, 1,2wk, 1 and 3mo were evaluated.

• **RESULTS:** After IVTA, BCVA was improved in both groups at different levels; but there was no statistically significant between two groups at each time point ($P > 0.05$). The CFT values were $629 \pm 43\mu\text{m}$ vs $605 \pm 57\mu\text{m}$ before IVTA in the trial vs control groups ($P > 0.05$). The values were $432 \pm 74\mu\text{m}$ vs $511 \pm 32\mu\text{m}$ ($t = 7.533, P < 0.05$),

and $275 \pm 54\mu\text{m}$ vs $379 \pm 29\mu\text{m}$ ($t = 13.212, P < 0.05$) of the trial vs control groups at 1 and 3mo after IVTA, respectively. Ocular hypertension occurred in 5 eyes after injection in trail group, and was controlled with anti-glaucoma medication and one eye with filtration surgery. Progression of cataract was noted in 3 of 35 phakic eyes and cataract surgery was performed in 2 eyes at 4-12mo after injection in trail group. Progression of cataract was noted in 4 eyes and cataract surgery was performed in 2 eyes at 4-12mo after injection in control group. No retinal detachment and endophthalmitis happened during the whole period of follow-up.

• **CONCLUSION:** Application of non - steroidal anti - inflammatory eye drops in perioperative period can be useful to improve the outcome of IVTA for macular edema, which needs further evaluation.

• **KEYWORDS:** non - steroidal anti - inflammatory drug; visual acuity; central foveal thickness; macular edema; intravitreal triamcinolone acetonide

Citation: Liu XJ, Li Z, Du GP, *et al* . Non - steroidal anti - inflammatory drug in adjuvant treatment of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edem. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016; 16(6):1106-1109

摘要

目的:观察非甾体类抗炎药在玻璃体腔内注射曲安奈德(IVTA)治疗视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)引起黄斑水肿的临床价值。

方法:选取2012-01/2015-10本院眼科48例48眼RVO并发黄斑水肿且接受IVTA的患者,随机分为两组,每组24眼。试验组在术前1d开始至术后1mo内额外点用普拉洛芬滴眼液。采用光学相干断层扫描仪定量测定黄斑中心凹厚度(central foveal thickness, CFT)。对比两组患者在术前、术后3d, 1, 2wk, 1, 3mo时的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、CFT、眼压变化及并发症。

结果:玻璃体腔注药后,两组患者BCVA较术前有不同程度提高;但在不同时间点,两组患者视力提高行数相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组和对照组注射前的CFT分别为 $629 \pm 43\mu\text{m}$ 和 $605 \pm 57\mu\text{m}$,差异无统计学意义($P > 0.05$),随访1mo时则分别为 $432 \pm 74\mu\text{m}$ 和 $511 \pm 32\mu\text{m}$,差异有统计学意义($t = 7.533, P < 0.05$),3mo时分别为 $275 \pm 54\mu\text{m}$ 和 $379 \pm 29\mu\text{m}$,差异有统计学意义($t = 13.212, P < 0.05$)。试验组有5眼IVTA后出现高眼压,经局部药物治疗后眼压稳定,对照组有8眼IVTA后出现高眼压,7眼经局部药物治疗后眼压稳定,1眼接受滤过手术。35眼有晶状体眼中,试验组有3眼出现了白内障

进展,4~12mo后有2眼完成白内障手术;对照组有4眼出现了白内障进展,4~12mo后有2眼完成白内障手术。随访期所有患眼注射后均未出现眼内炎和视网膜脱离。
结论:围手术期局部使用非甾体类抗炎药物点眼可有助于治疗黄斑水肿,进一步减轻CFT,但需要进一步评估。
关键词:非甾体类抗炎药;视力;黄斑中心凹厚度;黄斑水肿;玻璃体腔注射曲安奈德

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.6.26

引用:刘晓娟,李珍,杜改萍,等.非甾体类抗炎药辅助玻璃体内注射曲安奈德治疗黄斑水肿.国际眼科杂志2016;16(6):1106-1109

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion,RVO)常见于大龄成年人,通常伴高血压病、心血管疾病、糖尿病等基础系统疾病。病因目前不清,由于筛板区视网膜动脉和静脉狭窄、舒张限制,造成血液流通受阻,可能会出现中央视网膜静脉或分支静脉血栓形成^[1]。长期的RVO引起视网膜供血和供氧的改变,导致一系列的并发症,其中最常见的是黄斑水肿和视力下降^[2]。长期的黄斑水肿是一种导致RVO患者视力丧失的重要原因^[2]。到目前为止,临床常用的方法有玻璃体腔注射曲安奈德(IVTA)、视网膜光凝和玻璃体腔注射抗新生血管药物^[3-4],IVTA是一种相对经济、便捷的治疗方法,目前在国内使用较多,但目前很多临床报道治疗结果差异较大。眼部疾病或手术后眼内组织细胞膜的磷脂可产生游离的花生四烯酸,而游离的花生四烯酸可被脂质氧化酶氧化成白三烯,进而眼部持续炎症反应^[5]。而非甾体类抗炎药不含甾体环,能抑制环氧酶的活性,可部分抑制炎症反应的发生^[6-8]。而本研究尝试通过非甾体类抗炎药对IVTA治疗黄斑水肿进行辅助治疗,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2012-01/2015-10本院眼科连续接受诊治的48例48眼RVO并发黄斑水肿且接受IVTA的患者,其中男31例,女17例,年龄28~67(平均57.3±6.7)岁。患者表现为突然无痛性视力下降、视物变形。纳入标准:(1)荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography,FFA)检查见黄斑部出现荧光素渗漏积存,光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)显示黄斑中心凹下液体积聚;(2)无其他全身疾病及用药禁忌者;(3)知情并自愿接受治疗及随访3mo。排除标准:(1)高眼压、青光眼病史;(2)屈光间质混浊、固视功能差而影响眼底检查者;(3)眼内手术及激光治疗史。35眼有晶状体眼,13眼人工晶状体眼。治疗前最佳矫正视力为0.01~0.4(平均0.07)。术前FFA检查发现黄斑荧光积存(图1)。OCT检查CFT较正常值明显升高(图2)。术前眼压控制范围为9.7~20.4(平均14.8)mmHg(1mmHg=0.133kPa)。发病到接受IVTA治疗的时间为5d~9mo(平均2.7mo)。根据患者使用普拉洛芬滴眼液情况,随机分为干预组(24例)和对照组(24例)。干预组从注药手术当日开始,普拉洛芬滴眼液滴眼4次/d,连用1mo;对照组不用该药点眼。

1.2 方法

1.2.1 眼内注射及术后处理 与患者及家属签订治疗同

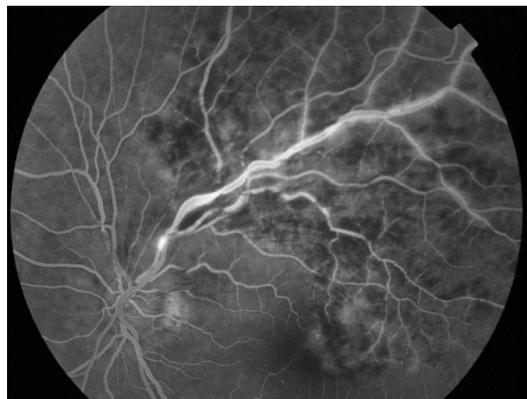


图1 FFA显示分支静脉阻塞和黄斑区荧光素积存。

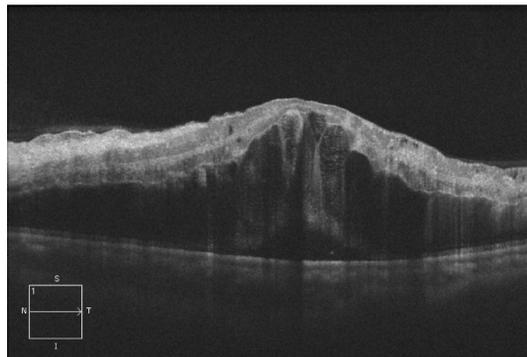


图2 黄斑水肿患者OCT下CFT增加。

意书后进行IVTA治疗。术前术眼滴左氧氟沙星眼液6次/d×3d,术中盐酸奥布卡因行表面麻醉,聚维酮碘结膜囊消毒3min,铺巾,置开睑器,30号针头1mL空针抽40mg/mL的曲安奈德混悬液0.1mL,于颞下方距角巩膜缘后4mm处进针,玻璃体腔内见针后缓慢注药,撤针后棉签压住进针处,注药后检查有光感,间接眼底镜检查中央视网膜动脉灌注情况。注药后,术眼涂氧氟沙星眼药膏包扎数小时。嘱患者休息时保持半卧位。两组患者在眼内注射后2wk内均给予地塞米松/妥布霉素滴眼液治疗。注药后第1d,裂隙灯检查眼前段,间接检眼镜检查眼底。

1.2.2 手术前后检测指标 所有患者分别在术前、眼内注药后3d,1,2wk,1mo检查记录,以后为每3mo随诊1次。随诊时采用与治疗前相同的设备和条件进行视力、晶状体、眼底、眼压检查。OCT检查在术前、眼内注药后2wk和1mo检查记录,以后为每3mo随诊1次。最终随诊时间3~25(平均6)mo。视力检查采用国际标准视力表在同样照明条件下进行。检查采用Topcon眼底照相机和Image pro图像处理系统,FFA检查眼底血管灌注充盈时间和明确黄斑部荧光素积存诊断。OCT检查用以确诊黄斑水肿。黄斑中心厚度(central foveal thickness,CFT)值测量采用OCT自动扫描测量方法记录。眼压测量用Topcon非接触眼压计进行眼压检查,3次测量取平均值,用Topcon型裂隙灯显微镜检查晶状体混浊程度。

统计学分析:采用SPSS 19.0进行统计学分析。视力变化以最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)视力表行提高表示,眼压及CFT采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述。术后视力表行组间比较采用Mann-Whitney U检验。试验组与对照组不同随访时间点CFT组间比较采用重复测量数据的方差分析;相同随访时间点上,两组患

表1 各组在随访中视力提高眼数

| 分组 | 眼数 | 随访时间 | 视力提高行数(眼) | | | | | Z | P |
|-----|-----|------|-----------|---|---|---|----|-------|-------|
| | | | <1 | 1 | 2 | 3 | ≥4 | | |
| 试验组 | 24眼 | 3d | 16 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0.539 | 0.590 |
| | | 1wk | 10 | 3 | 6 | 4 | 1 | 0.424 | 0.671 |
| | | 2wk | 7 | 6 | 8 | 1 | 2 | 0.216 | 0.829 |
| | | 1mo | 6 | 5 | 5 | 5 | 3 | 0.000 | 1.000 |
| | | 3mo | 8 | 7 | 4 | 1 | 4 | 0.213 | 0.831 |
| 对照组 | 24眼 | 3d | 15 | 7 | 1 | 1 | 0 | | |
| | | 1wk | 14 | 6 | 1 | 2 | 1 | | |
| | | 2wk | 10 | 8 | 4 | 1 | 1 | | |
| | | 1mo | 8 | 5 | 7 | 2 | 2 | | |
| | | 3mo | 7 | 7 | 6 | 3 | 1 | | |

注:Z值为试验组与相同随访时间对照组比较,Mann-Whitney U检验统计量。

者CFT组间比较采用成组t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后视力比较 IVTA治疗前后在不同随访时间点视力表行提高的眼数见表1。IVTA治疗后患者视力有不同程度提高。随访2wk时,试验组视力提高2行以上者10眼(41.7%),对照组为6眼(25.0%)。随访1mo时,试验组视力提高2行以上者13眼(54.2%),对照组为11眼(45.8%)。随访3mo时,试验组视力提高2行以上者9眼(37.5%),对照组为10眼(41.7%)。经Mann-Whitney U检验,相同随访时间点上,试验组与对照组视力提高程度差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 两组患者术后CFT变化 注药前和注药后2wk,1、3mo,通过OCT检查测量CFT。采用重复测量数据方差分析发现:试验组与对照组CFT比较,差异具有统计学意义($F = 56.667, P < 0.01$),不同随访时间点间CFT差异具有统计学意义($F = 351.573, P < 0.01$)。注射前,试验组和对照组的CFT分别为 $629 \pm 43 \mu\text{m}$ 和 $605 \pm 57 \mu\text{m}$,两者比较差异无统计学意义($t = 1.647, P = 0.106$)。随访1mo,两组患者CFT分别为 $432 \pm 74 \mu\text{m}$ 和 $511 \pm 32 \mu\text{m}$,两者差异有统计学意义($t = 4.800, P < 0.01$)。随访3mo,两组患者CFT分别为 $275 \pm 54 \mu\text{m}$ 和 $379 \pm 29 \mu\text{m}$,两者差异有统计学意义($t = 8.312, P < 0.01$,图3)。

2.3 两组患者术后眼压变化 无青光眼病史的48眼中,13眼在注射药物后1d~3mo期间先后出现不同程度的高眼压,其中试验组5眼(20.8%),对照组8眼(33.3%),发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。眼压达到35.4(25.1~40.1)mmHg,12眼经局部药物治疗后眼压稳定,试验组中1眼接受抗青光眼手术。

2.4 两组患者并发症 试验组中20眼晶状体眼中,3眼(15%)术后发生白内障进展或晶状体后囊下混浊;对照组15眼晶状体眼中,4眼(26.7%)发生了后囊膜下混浊,发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患眼注射后未出现眼内炎和视网膜脱离。6例患者在随访3mo后失访,5例患者在外院进行其它药物治疗或手术治疗。

3 讨论

目前RVO病因及发病机制尚未完全明了。RVO发

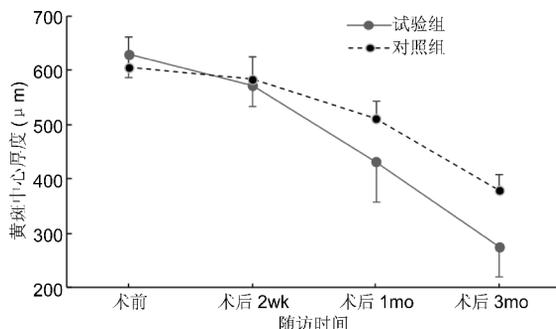


图3 两组患者随访中CFT变化情况。

生后视网膜组织缺氧,表达血管内皮生长因子增加,血-视网膜屏障被破坏,血管通透性增加,从而导致黄斑水肿^[3]。IVTA通过长效糖皮质激素作用减轻黄斑水肿的程度,许多研究报道该方法经济有效,且对视网膜组织没有毒副作用,是一种相对安全的治疗方案^[9]。但在我们既往的临床中发现,接受IVTA治疗后,仍有部分患者视力提高不满意和视网膜水肿不能完全恢复。

近年来,非甾体类消炎药在临床上越来越受到重视^[10],多数用于糖尿病黄斑水肿和白内障术后黄斑水肿辅助治疗^[11-12],其原理是通过抑制环氧酶(COX)活性,阻断花生四烯酸转化为前列腺素,同时也能促进花生四烯酸与甘油三酯结合,降低细胞内游离花生四烯酸浓度,间接抑制白三烯的合成,进而发挥抗炎作用^[6-12]。由于非甾体类抗炎药不会有糖皮质激素那样的不良反应,所以应用越来越多,其主要用于眼部炎症和白内障术后黄斑水肿的治疗。而糖皮质激素可阻断磷脂酶的合成,进而阻止花生四烯酸的生物合成,而花生四烯酸在炎症反应中起重要作用,因此要想治愈炎症反应就要阻断花生四烯酸的合成^[13]。糖皮质激素和非甾体类抗炎药在拮抗炎症反应时作用于不同的环节,故两者合用理论上可能起到很好的抗炎效果。

本研究比较了IVTA联合非甾体类抗炎眼液和单纯IVTA治疗RVO性黄斑水肿的疗效,结果发现使用非甾体类抗炎眼液在IVTA术后1mo和3mo可以显著降低CMT,加强IVTA减轻黄斑水肿的疗效。但在随访过程中没有发现对视力进一步提高有明显帮助,其中一种可能是与我

们使用的视力表和评价系统有关。由于黄斑水肿致视力明显降低,应用 LogMAR 视力可能更加准确。试验组和对照组中 IVTA 造成眼压和并发症发生率无明显差异。

非甾体类抗炎眼液可能并发症包括刺激感、结膜充血和瘙痒感等。本试验过程中,所有患者并未提出有上述不良反应,或者其他难以接受的药物直接引起的不良反应,药物使用安全。

总之,在我们的研究中,联合非甾体类抗炎药使用可以强化 IVTA 减轻黄斑水肿的效果,没有出现因非甾体类药物使用而产生的明显并发症。为评估其确切疗效和副作用,进一步的大样本临床试验是需要的。

参考文献

- 1 胡玮婷,孙晓东. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的治疗进展. 眼科新进展 2011;31(8):785-788
- 2 欧阳云,曹淑霞,张健. 视网膜静脉阻塞的治疗进展. 国际眼科杂志 2010;10(10):1937-1939
- 3 王彬,贾淑琴,霍建新. 视网膜静脉阻塞的诊断与治疗研究进展. 国际眼科杂志 2014;14(7):1227-1230
- 4 金昱,石安娜,刘森. 玻璃体内注射雷珠单抗(Ranibizumab)治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. 眼科新进展 2014;34(9):855-857
- 5 Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, et al. Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various

etiologies. *Retina* 2010;30(3):509-515

6 马奕萍,马萍,姜海瑞. 口服非甾体类抗炎药联合玻璃体腔内注射曲安奈德治疗白内障术后黄斑囊样水肿的临床研究. 中国临床医生杂志 2015;43(5):63-65

7 高雯,廖荣丰. 非甾体类抗炎药对白内障术后黄斑水肿的作用. 安徽医科大学学报 2013;48(1):38-42

8 Allegri P, Murialdo U, Peri S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy of 0.5% indomethacin eye drops in uveitic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1463-1470

9 高雯,廖荣丰. 黄斑水肿治疗新进展. 安徽医学 2012;33(11):1572-1575

10 Elbendary AM, Shahin MM. Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2011;31(10):2058-2064

11 Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, et al. Intravitreal diclofenac versus intravitreal bevacizumab in naive diabetic macular edema: a randomized double-masked clinical trial. *Int Ophthalmol* 2015;35(3):421-428

12 Friedman SM, Almkhatar TH, Baker CW, et al. Topical nepafenec in eyes with noncentral diabetic macular edema. *Retina* 2015;35(5):944-956

13 李国兴,韩丽英. 曲安奈德玻璃体腔注射治疗黄斑水肿. 眼科新进展 2008;28(9):695-697