

眼底激光联合曲安奈德治疗糖尿病性视网膜病变的疗效

赵恩贤, 秦继跃

作者单位: (438300) 中国湖北省麻城市人民医院眼科
作者简介: 赵恩贤, 毕业于武汉大学, 学士, 主治医师, 研究方向: 角膜病。
通讯作者: 赵恩贤. zhaoenxian666@sina.com
收稿日期: 2018-05-22 修回日期: 2018-10-09

Efficacy of fundus photocoagulation combined with triamcinolone acetonide on diabetic retinopathy

En-Xian Zhao, Ji-Yue Qin

Department of Ophthalmology, Macheng People's Hospital, Macheng 438300, Hubei Province, China

Correspondence to: En-Xian Zhao. Department of Ophthalmology, Macheng People's Hospital, Macheng 438300, Hubei Province, China. zhaoenxian666@sina.com

Received: 2018-05-22 Accepted: 2018-10-09

Abstract

• **AIM:** To observe the efficacy of fundus photocoagulation combined with triamcinolone acetonide (TA) in the treatment of diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** The clinical data of 94 patients (112 eyes) in our hospital from September 2016 to September 2017 were analyzed retrospectively. According to the treatment regimen, the patients were divided into fundus photocoagulation with TA group (study group, 54 cases 64 eyes) and fundus photocoagulation group (control group, 40 cases 48 eyes). The treatment conditions [best corrected visual acuity (BCVA), macular retinal thickness] were monitored before treatment (T1) and after 7d, 1, 3 and 6mo of treatment (T2, T3, T4, T5), and the efficacy was assessed at T5, and the improvement times of clinical manifestations (fundus hemorrhage, exudation, retinal edema) were recorded, and the serological markers [intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF)] were measured at T1 and T5.

• **RESULTS:** At T1 to T5, there were statistically significant differences in the between-group effects, time-point effects and interaction effects of between-group and time-point of BCVA and macular retinal thickness ($P < 0.05$). At T2 to T5, the BCVA was improved in the two groups with time while the macular retinal thickness was decreased with time ($P < 0.05$). The efficacy in study group was better than that in control group, and the improvement times of fundus hemorrhage, exudation and retinal edema were less than those in control group ($P < 0.05$). At T5, the serum levels of ICAM-1 and VEGF in the two groups were lower than those at T1, and the levels were lower in study group than those in control group ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Fundus photocoagulation combined with TA can effectively improve the visual acuity and retinal edema in patients with DR, and it has significant efficacy, and it can help promote the recovery of clinical symptoms, reduce the vascular endothelial injury, and inhibit the neovascularization.

• **KEYWORDS:** fundus photocoagulation; triamcinolone acetonide; diabetic retinopathy; vascular endothelial injury; neovascularization

Citation: Zhao EX, Qin JY. Efficacy of fundus photocoagulation combined with triamcinolone acetonide on diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(11):1963-1966

摘要

目的: 观察眼底激光联合曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 治疗糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的疗效。

方法: 对 2016-09/2017-09 我院 94 例 112 眼 DR 患者临床资料进行回顾性分析, 根据其治疗方案分为眼底激光+TA 组 (研究组, 54 例 64 眼) 和眼底激光组 (对照组, 40 例 48 眼)。于治疗前 (T1) 及治疗 7d 和 1、3、6mo (T2、T3、T4、T5) 时监测治疗情况, 包括最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑区视网膜厚度; T5 时评估疗效, 记录临床表现 (眼底出血、渗出、视网膜水肿) 改善时间; 于 T1、T5 时检测患者血清学相关指标, 包括细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平。
结果: T1 ~ T5 时, 两组患者 BCVA、黄斑区视网膜厚度组间效应、时间点效应及组间与时间点交互效应差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); T2 ~ T5 时, 两组患者 BCVA 和黄斑区视网膜厚度随时间推移而减小, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组疗效优于对照组, 眼底出血、渗出、视网膜水肿改善时间小于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。T5 时, 两组患者血清 ICAM-1、VEGF 水平均较 T1 时降低, 且研究组低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 眼底激光联合 TA 可有效改善 DR 患者视力和视网膜水肿, 疗效显著, 并对促进临床症状恢复、减轻血管内皮损伤、抑制新生血管形成有一定帮助。

关键词: 眼底激光; 曲安奈德; 糖尿病性视网膜病变; 血管内皮损伤; 新生血管形成

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.11.04

引用: 赵恩贤, 秦继跃. 眼底激光联合曲安奈德治疗糖尿病性视网膜病变的疗效. *国际眼科杂志* 2018;18(11):1963-1966

0 引言

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种由胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损引起的以高血糖为主要特征的代谢紊乱综合征^[1]。约 95% 患者为 2 型糖尿病 (T2DM),

表1 两组患者治疗前后 BCVA 和黄斑区视网膜厚度比较

组别	BCVA					黄斑区视网膜厚度(μm)					$\bar{x} \pm s$
	T1	T2	T3	T4	T5	T1	T2	T3	T4	T5	
研究组	1.27±0.18	0.92±0.14	0.76±0.11	0.64±0.08	0.57±0.05	454.12±89.53	321.87±61.36	289.17±51.94	271.55±41.54	242.76±38.43	
对照组	1.31±0.20	1.06±0.16	0.88±0.13	0.79±0.12	0.71±0.07	453.97±88.89	395.74±77.36	354.23±61.49	325.62±58.55	281.64±42.66	

注:研究组:眼底激光+曲安奈德组;对照组:眼底激光组。T1、T2、T3、T4、T5 分别为治疗前及治疗7d、1、3、6mo时。

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为DM常见慢性并发症,其在20a病史T2DM患者中发病率约为60%^[2]。DM患者血糖水平较高,机体糖脂代谢紊乱,易使大量胆固醇等物质沉积于血管管壁,引起血管硬化、管腔变小甚至闭塞等微血管病变,累及视网膜时即导致DR^[3],损害患者视力,对其身体健康和生存质量造成严重影响。对于重度非增殖性DR(NPDR)及增殖性DR(PDR)多采取眼底激光治疗,疗效确切,安全性良好。随着研究的深入,部分学者发现炎症、免疫等因素与DR发生进展密切相关^[4]。在激光治疗基础上予以具有抗炎、抗新生血管等作用的曲安奈德(TA)可能对DR改善有一定帮助。对此,本研究观察眼底激光联合TA在DR中的应用效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 对2016-09/2017-09我院94例112眼DR患者临床资料进行回顾性分析。纳入标准:符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[5]中DR诊断标准,DR分级重度NPDR或PDR者;年龄18~70岁者;经医学伦理委员会批准,患者和家属均自愿签订知情同意书。排除标准:合并严重心、肝、肾功能不全或恶性肿瘤者;冠心病、慢性肾病等血管损伤性疾病者;其他原发性眼部疾病者;有青光眼、视网膜静脉阻塞病史者;对本组药物过敏者;有球内注射、眼底激光、眼科手术治疗史者。根据其治疗方案分为眼底激光+TA组(研究组)和眼底激光组(对照组)。其中研究组54例64眼,男31例35眼,女23例29眼;年龄32~68(平均59.8±9.5)岁;DM病程4~28(平均13.3±2.6)a;重度NPDR者43眼,PDR者21眼。对照组40例48眼,男22例27眼,女18例21眼;年龄33~69(平均61.2±9.8)岁;DM病程4~28(平均12.4±2.4)a;重度NPDR者35眼,PDR者13眼。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均由同一高级职称医师采用VITRA Optimis II眼底激光治疗仪进行眼底激光治疗,治疗前以5g/L复方托吡卡胺散瞳至直径约6~8mm;范围:距视盘上方、下方、鼻侧1个视盘直径(PD)到视网膜周边部,距黄斑颞侧2个PD到视网膜周边部,颞侧上下血管弓之间的后极部视网膜不予光凝;激光参数:激光斑直径200~500μm,曝光时间0.2~0.4s,以灰白色Ⅲ级光凝斑为标准,根据不同部位和屈光间质情况设置输出功率在150~500mW;分为4次,1次/wk,300~600点/次,激光总量约1200~1800点。研究组在行眼底激光治疗前1wk予以TA后Tenon囊下注射;术眼常规消毒铺洞巾,表面麻醉,于颞下方自角巩膜缘后3~4mm处剪开球结膜及Tenon囊,切口长约1mm,暴露下方巩膜,注射TA40mg,盐酸林可霉素滴眼液冲洗结膜囊,涂抗生素眼膏,无菌眼垫覆盖术眼。

表2 两组患者视力疗效比较

组别	眼数	眼(%)		
		提高	稳定	下降
研究组	64	44(68.8)	12(18.7)	8(12.5)
对照组	48	23(47.9)	14(29.2)	11(22.9)

注:研究组:眼底激光+曲安奈德组;对照组:眼底激光组。

1.2.2 疗效评估标准 采用国际标准视力表进行视力矫正评估,视力提高:视力复查水平提高2行或以上;稳定:复查水平波动未超出上下2行;下降:复查水平降低2行及以上^[6]。

1.2.3 观察指标 于治疗前(T1)及治疗7d、1、3、6mo(T2、T3、T4、T5)时采用国际标准视力表检测最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),结果转换为LogMAR视力进行统计学分析。于T1~T5时采用3D光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)-2000成像仪检测黄斑区视网膜厚度;复方托吡卡胺充分散瞳后,患者下颌置于颌架上,摆正头位,嘱其注视仪器内红色视标,采用放射状扫描法扫描黄斑,信号强度≥5.0;选取3张质量较佳的图像,采用OCT5.0分析软件扫描图像,获取平均黄斑区视网膜厚度。于T5时评估视力改善效果。于裂隙灯显微镜下观察眼底无明显的出血、渗出情况,OCT检测后极部无明显的视网膜增厚或硬性渗出,则为眼底出血、渗出、视网膜水肿明显改善,记录改善时间。于T1、T5时采集患者清晨空腹静脉血4mL,离心分离血清,采用ELISA法检测血清细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平。

统计学分析:采用SPSS19.0软件进行统计分析。计量资料满足正态性且方差齐,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。本研究中治疗情况含有BCVA、黄斑区视网膜厚度两个试验因素,每个试验因素含有5个水平,采用重复测量方差分析;若存在组间差异,采用独立样本t检验进行各时间点的组间差异比较;若存在时间差异,采用LSD-t检验进行各组组内时间点差异比较。临床表现改善时间比较采用独立样本t检验。血清学相关指标组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验。无序分类资料疗效采用非参数Mann-Whitney U检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,所有检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BCVA 和黄斑区视网膜厚度比较

T1~T5时,两组患者BCVA和黄斑区视网膜厚度组间效应、时间点效应及组间与时间点交互效应差异均有统计学意义($P<0.05$);T2~T5时,两组患者BCVA和黄斑区视网膜厚度随时间推移而减小,差异均有统计学意义($P<0.05$,表1)。

2.2 两组患者视力疗效比较 研究组视力疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z=2.210, P<0.05$,表2)。

表3 两组患者临床表现改善时间比较

 $(\bar{x} \pm s, d)$

组别	眼数	眼底出血	渗出	视网膜水肿
研究组	64	16.8±1.4	72.1±7.7	32.9±4.9
对照组	48	20.3±2.6	82.6±10.5	38.5±6.3
<i>t</i>		9.153	6.108	5.292
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

注:研究组:眼底激光+曲安奈德组;对照组:眼底激光组。

表4 两组患者治疗前后血清 ICAM-1 和 VEGF 水平比较

 $(\bar{x} \pm s, \text{pg/mL})$

组别	眼数	ICAM-1				VEGF			
		T1	T5	<i>t</i>	<i>P</i>	T1	T5	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	64	584.51±57.62	319.73±27.61	49.706	<0.01	258.69±36.23	134.25±17.45	37.091	<0.01
对照组	48	576.18±55.79	352.21±36.24	33.722	<0.01	264.26±37.37	169.78±25.69	20.760	<0.01
<i>t</i>		0.767	5.385			0.793	8.710		
<i>P</i>		0.445	<0.01			0.429	0.000		

注:研究组:眼底激光+曲安奈德组;对照组:眼底激光组。T1、T5 分别为治疗前及治疗 6mo 时。

2.3 两组患者治疗前后临床表现改善时间情况 研究组眼底出血、渗出、视网膜水肿改善时间小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表3)。

2.4 两组患者治疗前后血清学相关指标比较 T5 时,两组患者血清 ICAM-1 和 VEGF 水平均较 T1 时降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

3 讨论

我国人口基数较大,随着人们生活水平提高,DM 患者相应增多。且 DM 患者长期高血糖状态易引起 DR 等微血管并发症,其硬性渗出、微血管瘤、新生血管甚至视网膜脱离等症状将对患者视力造成严重损害,对生存质量造成严重影响^[7]。

眼底激光因具备疗效确切、安全性良好等优势,在重症 NPDR、PDR 等视网膜疾病治疗中得到了广泛应用^[8]。相关研究显示,该疗法以激光光热效应损伤脉络膜毛细血管和视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞,使激光光凝区域出现不可逆的局灶性功能丧失,并可通过薄化视网膜使内层视网膜细胞快速获取来自脉络膜的氧,从而达到改善视网膜血供,缓解视网膜缺血的目的^[9],对视力改善有重要意义。同时,激光光凝可引起视网膜小血管收缩,激光光热效应亦可使脉络膜视网膜瘢痕化,有效改善视网膜的出血、渗出、水肿等情况^[10]。此外,文献显示,DR 患者长期的微炎症状态将导致超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等血管炎性反应标志物水平升高,通过抑制一氧化氮(NO)等血管内皮保护因子的释放、诱导 ICAM-1 等血管功能障碍标志物造成微血管损害^[11]。VEGF 可促进内皮细胞增生、迁移,特异性地参与新生血管生长,并使血管通透性增加,与 DR、癌症等血管生成依赖性疾病的发生、进展密切相关^[12]。外层视网膜组织高耗氧细胞经激光光凝破坏后,视网膜氧气供需平衡得到优化,ICAM-1、VEGF 等因子刺激源相应减少,表达相应减少^[13]。本研究中,予以眼底激光治疗的对照组 BCVA、黄斑区视网膜厚度、临床症状及血清 ICAM-1、VEGF 均较治疗前显著改善,提示眼底激光有效改善 DR

患者视力和视网膜水肿,疗效显著,并对促进临床症状恢复、减轻血管内皮损伤、抑制新生血管形成有一定帮助,与上述研究一致。

随着研究的深入,炎症因素对 DR 发生进展的影响得到了广泛关注。长效糖皮质激素 TA 具备降低血管通透性、抑制白细胞的移动黏附和纤维蛋白的沉积、抑制 VEGF 等细胞因子的合成等作用^[14],可发挥良好的抗炎、抗新生血管效果。DR 患者血管高通透性、炎症因子高表达等炎症表现为 TA 在治疗中的应用提供了理论依据^[15]。本研究中,予以眼底激光联合 TA 治疗的研究组疗效、临床表现恢复时间及血清学相关指标改善情况均优于仅予以眼底激光治疗的对照组,提示该联合疗法可显著提升疗效,强化对 DR 临床症状、血管内皮损伤、新生血管形成等改善效果。Tripathy 等^[16]研究也发现,TA 可通过抑制花生四烯酸途径起到抗炎作用,从而使 ICAM-1 水平降低,减轻血管内皮损伤,并可下调 VEGF 表达,阻碍患者脉络膜新生血管形成,促进血-视网膜屏障功能恢复,明显减少纤维蛋白渗出,阻止成纤维细胞的化生,对改善激光光凝术后视网膜的损伤可能引起的血管增生渗漏、周边循环血量减少等情况也有一定帮助,与本研究基本一致。本文不足之处在于观察时间短,后期将继续纳入相关病例,延长观察时间,观察远期疗效。

综上所述,眼底激光联合 TA 可有效改善 DR 患者视力和视网膜水肿,疗效显著,并可促进临床症状恢复、减轻血管内皮损伤、抑制新生血管形成,对 DR 治疗有重要意义。

参考文献

- 李东洁,吴迪,张旭乡.糖尿病视网膜神经节细胞损伤的研究进展.国际眼科杂志 2016;16(4):670-672
- 陈淑惠,孟倩丽,张敏,等.2型糖尿病视网膜病变与糖尿病其他并发症的相关性.国际眼科杂志 2016;16(2):309-312
- 吴万民,张文芳,杨义,等.促血管生成素/酪氨酸激酶受体、血管内皮生长因子及其受体信号通路在糖尿病性视网膜病变中的研究进展.中国糖尿病杂志 2017;9(4):258-261
- Luo DW, Zheng Z, Wang H, et al. UPP mediated Diabetic Retinopathy via ROS/PARP and NF- κ B inflammatory factor pathways. *Curr Mol Med*

2015;15(8):790-799

5 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). 中华眼科杂志 2014;50(11):851-865

6 张书林, 尧雪洲. 眼底激光联合雷珠单抗治疗糖尿病性视网膜病变的临床研究. 中国医学装备 2015;22(5):78-81

7 张凤俊, 易敬林, 李晶明, 等. 糖尿病视网膜病变发病机制研究进展. 眼科新进展 2016;36(6):584-587

8 周爱意, 陈凌, 周陈静, 等. 全视网膜激光光凝治疗高危增生型糖尿病视网膜病变的效果分析. 眼科新进展 2016;36(4):352-355

9 张茉莉, 田蓓, 魏文斌. 577、532nm 激光全视网膜激光光凝治疗非增生型糖尿病视网膜病变疗效比较. 中华眼底病杂志 2016;32(2):135-139

10 韩林峰, 柯根杰, 王林, 等. 全视网膜激光光凝对增生型糖尿病视网膜病变视网膜前膜中环氧化酶-2、血管内皮生长因子表达的影响. 中华眼底病杂志 2016;32(2):140-143

11 江新利, 苗慧鹏, 周忠友, 等. 玻璃体内注射色素上皮源性因子对大鼠早期糖尿病视网膜病变的保护作用. 眼科新进展 2016;36(3):210-215

12 于宏飞, 董志军, 张铁民, 等. 丝胶对糖尿病大鼠视网膜微血管的保护作用及其作用机制. 中华实验眼科杂志 2017;35(1):32-37

13 莫香红, 黄敏丽. 糖尿病黄斑水肿的激光治疗进展. 眼科新进展 2017;37(7):688-691

14 周琰捷, 由彩云, 王甜, 等. 玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变中应用曲安奈德的止血作用及其机制. 中华实验眼科杂志 2017;35(5):439-442

15 刘宁姝, 李世迎, 孙成, 等. 巩膜后注射曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效和安全性. 中华实验眼科杂志 2017;35(7):622-627

16 Tripathy K, Sharma YR, Singh HI, et al. Scleral abscess following posterior subtenon triamcinolone acetonide injection for diabetic macular edema. *Saudi J Ophthalmol* 2016;30(2):130-132

2017 中国眼科期刊 CiteScore 世界排名 (全球共收录 108 种)

近期,学术出版巨头爱思唯尔(Elsevier)依据 Scopus 数据库发布了 2017 年度期刊引用指数榜 CiteScore。CiteScore 是一个全新的衡量期刊影响因子的指标。计算方法是:期刊连续 3 年论文在第 4 年度的篇均引用次数,且不剔除任何类型的文章。以下是 2017 CiteScore 中国眼科期刊在全球 108 种眼科期刊的排名:

刊名	出版地	语言	CiteScore	排名
International Journal of Ophthalmology (国际眼科杂志英文版)	中国大陆	英文	1.21	51/108
Chinese Journal of Ophthalmology (中华眼科杂志)	中国大陆	中文	0.23	86/108
Chinese Journal of Experimental Ophthalmology (中华实验眼科杂志)	中国大陆	中文	0.18	88/108
International Eye Science (国际眼科杂志中文版)	中国大陆	中文	0.03	101/108
Ophthalmology in China (眼科)	中国大陆	中文	0.03	101/108

备注:中国大陆共有眼科专业期刊 20 余种,被 SCOPUS 收录的只有以上 5 种,所以其它眼科期刊不在其中。

源自:<https://scopus.com/sources>