

# 曲安奈德在合并 NPDR 的白内障手术中的应用

张伟亮, 张薇, 邵璞

引用: 张伟亮, 张薇, 邵璞. 曲安奈德在合并 NPDR 的白内障手术中的应用. 国际眼科杂志 2019;19(9):1536-1541

基金项目: 山西省卫生计生委科研课题 (No.2014007)

作者单位: (030032) 中国山西省太原市, 山西大医院 山西医学科学院

作者简介: 张伟亮, 毕业于山西医科大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张伟亮. zwlfracture@126.com

收稿日期: 2019-03-22 修回日期: 2019-08-13

## 摘要

**目的:** 对合并 NPDR 的白内障患者, 在行白内障超声乳化手术中行后筋膜囊下注射 TA, 通过频域相干光断层深度增强成像 (EDI SD-OCT) 检查对黄斑区术前术后的分析比较, 研究曲安奈德对黄斑水肿的干预及预防作用。

**方法:** 在一项前瞻性随机临床试验中, 选取我院合并 NPDR 的白内障患者, 随机分成两组, 试验组在实施白内障超声乳化手术时后筋膜囊下注射 TA 40mg, 对照组仅实施白内障超声乳化吸除手术。术前、术后观察 BCVA、IOP、CMT、黄斑中心凹下脉络膜厚度 (SFCT) 的变化。

**结果:** 两组术前和术后的 BCVA 均有差异 ( $P < 0.05$ ); 术后 1wk 时, 对照组的 SFCT 比试验组增厚 ( $t = 2.165, P < 0.05$ ); 术后 2wk 时, 两组间 CMT、SFCT 均有差异 ( $P < 0.05$ ); 术后 1mo 时, 两组间 BCVA、CMT 均有差异 ( $P < 0.05$ )。两组术前和术后的 IOP 无差异 ( $P > 0.05$ )。对于术后发生 DME, 试验组、对照组的发生率分别为 0、11%。

**结论:** NPDR 患者在行白内障超声乳化手术中行后筋膜囊下注射 TA, 可能对 DME 的发生有积极的预防作用。

**关键词:** 曲安奈德; 糖尿病视网膜病变; 黄斑中心凹下脉络膜厚度; 频域相干光断层深度增强成像检查; 白内障超声乳化手术; 黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.21

## Application of Triamcinolone acetonide in cataract surgery with NPDR

Wei-Liang Zhang, Wei Zhang, Ying Shao

**Foundation item:** Shanxi Health and Family Planning Commission (No.2014007)

Shanxi Grand Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi Province, China

**Correspondence to:** Wei-liang Zhang. Shanxi Grand Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi Province, China. zwlfracture@126.com

Received: 2019-03-22 Accepted: 2019-08-13

## Abstract

• **AIM:** To observe the changes of retina and choroid in

macular region using EDI SD - OCT before and after phacoemulsification, and study the intervention and prevention effect of triamcinolone acetonide (TA) on macular edema.

• **METHODS:** In a prospective randomized clinical trial, selected the cataract patients with NPDR in our hospital. They were randomly divided into two groups. The experimental group (group 1) received Tenon's injection of TA 40mg during phacoemulsification, while the control group (group 2) only received phacoemulsification. The changes of best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), central macular retinal thickness (CMT), subfoveal choroidal thickness (SFCT) before and after surgery were observed.

• **RESULTS:** There were significant differences in BCVA between the two groups before and after operation ( $P < 0.05$ ); at 1wk after operation, the SFCT of the control group was thicker than that of the experimental group ( $t = 2.165, P < 0.05$ ); at 2wk after operation, there were significant differences between the CMT and SFCT groups ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in BCVA and CMT between the two groups ( $P < 0.05$ ), and no significant difference in IOP ( $P > 0.05$ ). The incidence of diabetic macular edema (DME) after surgery was 0 in group 1 and 11% in group 2.

• **CONCLUSION:** Posterior subfascial injection of TA in NPDR patients during phacoemulsification may have a positive preventive effect on the occurrence of DME.

• **KEYWORDS:** TA; diabetic retinopathy; subfoveal choroidal thickness of macular; EDI SD - OCT; phacoemulsification of cataract; macular edema

**Citation:** Zhang WL, Zhang W, Shao Y. Application of Triamcinolone acetonide in cataract surgery with NPDR. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(9):1536-1541

## 0 引言

目前, 随着接受白内障超声乳化手术的糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 患者逐渐增多, 术后糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 已成为 DR 患者术后低视力的重要原因之一<sup>[1]</sup>。研究表明, 非增殖性糖尿病视网膜病变 (NPDR) 患者在接受白内障超声乳化手术后 DME 的发生率远高于普通白内障患者<sup>[2]</sup>。Mitra 等<sup>[3]</sup>研究发现严重 NPDR 患者脉络膜血流量增加, 随着病程的进展, 特别是增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 的患者, 其脉络膜血管扩张和血流量增加导致了脉络膜厚度的增加, DME 的发生率在此期间也是逐渐增高。曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 其抗炎作用在眼科已应用多年。目前公认的光学相干断层扫描 (OCT) 测量黄斑厚度

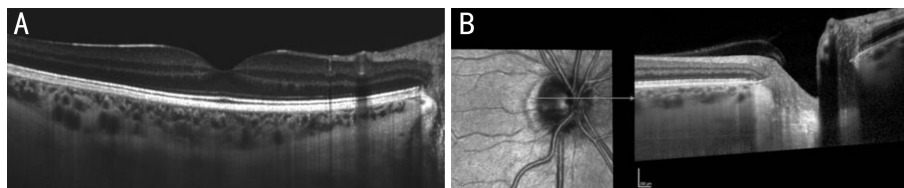


图1 正常人眼底 EDI SD-OCT 扫描效果,视网膜、脉络膜及浅层巩膜的各层结构清晰可见 A:黄斑区的 EDI SD-OCT 扫描;B:视盘区 EDI SD-OCT 扫描。

表1 两组患者基本临床特征

组别	例数	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	糖化血红蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,%)	糖尿病病程( $\bar{x}\pm s$ ,a)	性别(例,%)	
					女	男
试验组	43	66.91 $\pm$ 5.14	7.10 $\pm$ 0.34	11.19 $\pm$ 3.7	22(51)	21(49)
对照组	44	67.05 $\pm$ 5.06	6.90 $\pm$ 0.30	12.90 $\pm$ 4.71	23(52)	21(48)
$t/\chi^2$		0.281	0.726	0.436	0.654	
$P$		0.679	0.344	0.528	0.323	

注:试验组:在实施白内障超声乳化手术后筋膜囊下注射 TA;对照组:仅实施白内障超声乳化吸除手术。

表2 两组患者术前术后不同时间 BCVA 比较

组别	眼数	( $\bar{x}\pm s$ ,LogMAR)					
		术前	术后 1d	术后 1wk	术后 2wk	术后 1mo	术后 3mo
试验组	41	0.83 $\pm$ 0.10	0.33 $\pm$ 0.15	0.19 $\pm$ 0.08	0.16 $\pm$ 0.07	0.12 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.04
对照组	37	0.86 $\pm$ 0.13	0.35 $\pm$ 0.16	0.28 $\pm$ 0.09	0.32 $\pm$ 0.10	0.31 $\pm$ 0.09	0.18 $\pm$ 0.04
$t$		0.113	0.102	0.854	1.687	2.443	0.685
$P$		0.435	0.489	0.295	0.091	0.028	0.301

注:试验组:在实施白内障超声乳化手术后筋膜囊下注射 TA;对照组:仅实施白内障超声乳化吸除手术。

的变化确实与视力损伤相关<sup>[4]</sup>,相比 FFA 检查更为准确。在观察研究黄斑区形态及脉络膜厚度时,我们选择了频域相干光断层深度增强成像(EDI SD-OCT),这种检查方法有助于定性了解脉络膜血管结构以及定量测量脉络膜厚度的精细分析,从而推测 TA 在白内障术后对黄斑区形态干预的临床疗效(图1)。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

我院眼科 2017-01/2018-12 住院的白内障患者,根据 1999 年 WHO 的糖尿病诊断与分型标准、国际白内障 CNP 进行分级标准。所有患者入院后记录年龄、性别、糖尿病病史,化验 HbA1c,经散瞳眼底检查和眼底荧光造影(FFA)。纳入标准:参照 2002 年国际眼科会议制定的分级方法,筛查出符合 NPDR 的患者 90 例 90 眼,男 45 例 45 眼,女 45 例 45 眼,其中顺利完成手术的患者共 87 例。随机选取 43 例患者为试验组,其余 44 例为对照组,两组患者的基本特征差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表 1)。术前所有受试患者均未发现有临床意义的黄斑水肿,中心黄斑区视网膜厚度(CMT) $>300\mu\text{m}$  以上定义为有临床意义的黄斑水肿<sup>[5]</sup>。排除标准:高血压及其它全身性疾病如炎症、肿瘤、自身免疫性疾病等;青光眼、葡萄膜炎或脉络膜疾患;高度近视或远视眼;眼外伤史;内眼手术史;长期应用激素、免疫抑制等药物;手术前 16wk 内行眼内激光或眼内药物治疗。所有研究对象均为山西省境内汉族。这项研究是按照《赫尔辛基宣言》的原则执行的。研究方案得到了我院伦理审查委员会的批准,所有患者都向我们提供了书面的知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 手术方法

所有患者均由同一位手术经验丰富的主任医师行白内障超声乳化手术。术前冲洗结膜囊并采

用聚维酮碘消毒,做透明角膜切口,环形撕囊后超声乳化吸除混浊晶状体,植入人工晶状体,吸除黏弹剂,水密手术切口。试验组患者在常规白内障超声乳化手术结束时,TA 40mg 注入后筋膜囊下。对照组患者行常规白内障超声乳化手术,不注射 TA。

### 1.2.2 检查项目

检查时间分别是术前 1d,术后 1d,1、2wk,1、3mo,术前、术后检查内容如下:(1)视力:包括远、近视力及最佳矫正视力(BCVA),采用标准对数远视力表(Snellen 视力表)进行检查评估,术前检查以能看清眼底为下限。根据公式  $\text{LogMAR} = \text{Log}(1/\text{小数视力})$ ,将小数视力转换成 LogMAR 视力后进行统计分析。(2)眼压:均采用 Goldmann 应用眼压测定仪测量,如果术后眼压超过 21mmHg,则开始局部抗青光眼治疗。(3)OCT:采用第四代 EDI SD-OCT 机,准确测量 CMT、黄斑中心凹下脉络膜厚度(SFCT)。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS19.0 进行统计分析,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )来表示,对于两组患者在术前、术后不同时间段测量的 BCVA、IOP、CMT、SFCT 的数值进行重复测量数据的方差分析,组内的时间差异比较采用 LSD- $t$  检验,各时间点的两组间差异比较采用独立样本  $t$  检验,取  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

我们根据术后 CME 的进展情况排除 2 例,7 例失访。最终,完成受试的患者共 78 例,其中试验组 41 例,对照组 37 例。

### 2.1 两组术前术后 BCVA 比较

两组术前及术后各个时间的 BCVA 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。术后 1mo 时试验组与对照组 BCVA 差异有统计学意义( $t = 2.443, P < 0.05$ ),见表 2。

表3 两组患者术前术后不同时间 IOP 比较

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

组别	眼数	术前	术后 1d	术后 1wk	术后 2wk	术后 1mo	术后 3mo
试验组	41	15.3±1.10	17.3±2.15	12.9±2.08	14.1±1.87	13.2±2.04	14.6±1.96
对照组	37	14.8±1.13	16.3±2.16	14.2±2.09	13.3±2.10	13.1±2.09	14.8±2.04
<i>t</i>		0.267	0.223	0.445	0.297	0.140	0.125
<i>P</i>		0.612	0.635	0.593	0.634	0.877	0.843

注:试验组:在实施白内障超声乳化手术后筋膜囊下注射 TA;对照组:仅实施白内障超声乳化吸除手术。

表4 两组患者术前术后不同时间 CMT 比较

( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{m}$ )

组别	眼数	术前	术后 1d	术后 1wk	术后 2wk	术后 1mo	术后 3mo
试验组	41	181±23	177±17	183±30	179±23	186±17	189±23
对照组	37	178±19	189±26	201±28	223±23	227±12	181±17
<i>t</i>		0.890	1.432	1.502	2.128	2.416	1.190
<i>P</i>		0.323	0.145	0.139	0.040	0.023	0.285

注:试验组:在实施白内障超声乳化手术后筋膜囊下注射 TA;对照组:仅实施白内障超声乳化吸除手术。

表5 两组患者术前术后不同时间 SFCT 比较

( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{m}$ )

组别	眼数	术前	术后 1d	术后 1wk	术后 2wk	术后 1mo	术后 3mo
试验组	41	210±43	223±37	216±31	244±40	239±37	196±33
对照组	37	203±29	213±36	298±47	378±53	244±42	191±31
<i>t</i>		0.571	1.432	2.165	2.733	0.786	0.768
<i>P</i>		0.619	0.145	0.037	0.009	0.430	0.485

注:试验组:在实施白内障超声乳化手术后筋膜囊下注射 TA;对照组:仅实施白内障超声乳化吸除手术。

2.2 两组术前术后 IOP 比较 两组术前和术后各个时间的 IOP 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表3。

2.3 两组术前术后 CMT 比较 试验组术后各时间与术前比较,厚度无明显改变;而对照组术后 1、2wk,1mo CMT 与术前比较,明显增厚。并且在对照组中在术后 2wk~1mo 相继出现了 4 眼有临床意义的黄斑水肿( $\text{CMT} > 300\mu\text{m}$ ),发病率约 11%。和我们查阅的文献基本一致<sup>[6]</sup>。术后 2wk,1mo 时,对照组 CMT 明显高于试验组,且出现黄斑水肿病例,差异均有统计学意义( $t = 2.128、2.416$ ,均  $P < 0.05$ ),见表4。

2.4 两组术前术后 SFCT 比较 通过 EDI SD-OCT 检查,在观察 SFCT 的指标中,我们发现对照组患者在术后 1~2wk SFCT 明显增厚;试验组中,术前及术后各时段 SFCT 无明显差异。在术后 1、2wk 时,对照组的 SFCT 比试验组增厚,差异均有统计学意义( $t = 2.165、2.733$ ,均  $P < 0.05$ ),见表5,图2、3。

### 3 讨论

糖尿病患者中各种炎性因子的协同作用及在此基础上超声乳化手术刺激导致的血-视网膜屏障破坏和炎症反应所致的血管通透性增加是导致术后 DME 发生的主要原因<sup>[7]</sup>。单纯白内障超声乳化手术后的患者绝大多数黄斑囊样水肿症状不明显,视力损害轻微,一般术后 2wk 是病理性黄斑水肿最容易发生的时候,发生率为 1.3%<sup>[7]</sup>,大多数患者在手术后 3mo 自行消退。故本研究将观察时间选择在术后 1d~3mo。

目前对于合并糖尿病视网膜病变的患者,结膜下注射 20mg 的 TA,TA 联合局部醋酸泼尼松龙滴眼液、Tenon 囊下注射均对白内障术后黄斑增厚有积极的预防作用<sup>[8-11]</sup>。此外,有学者研究发现,白内障术中玻璃体腔注射地塞米松缓释制剂(DEX; Ozurdex 700mg; Allergan)对已发生黄斑

水肿有治疗作用,对未发生黄斑水肿有预防作用,且持续时间更长<sup>[12]</sup>。然而,对于预防糖尿病的 DME 方面的作用,检索到相关的文献有两项研究超声乳化术后立即玻璃体腔注射雷珠单抗可以预防 DME<sup>[13-14]</sup>。有一项研究认为虽然在超声乳化术中注射贝伐单抗会导致术后早期无糖尿病视网膜病变或 NPDR(无黄斑水肿)的患者的黄斑降低,但这种效果在 3mo 后将不再持续,此外,在随访期间的任何时间,BCVA 和黄斑区体积(TMV)在两组间没有显著差异<sup>[15]</sup>。然而,遗憾的是我们尚未检索到关于对 SFCT 变化的观察研究。

EDI SD-OCT 对脉络膜的形态学检查,在眼底疾病认识中已成为不可分割的一部分。目前对于 DR 及 DME 的患者,SFCT 和脉络膜结构的变化是研究的热点。超声乳化术后通过 EDI SD-OCT 对脉络膜的观察,不仅可以清楚地看到毛细血管层,甚至可以看到巩膜前表面,虽然 EDI SD-OCT 是观察脉络膜的不二选择,但仍有自身的不足,屈光间质的混浊对 EDI SD-OCT 检查脉络膜影响非常大,其图像清晰度受到很大影响,甚至无法成像。本研究术前选取 BCVA > 0.10 的患者为研究对象为的是得到清晰的 EDI SD-OCT 成像。以往的研究多数集中在黄斑区视网膜中,据我们所知,这项研究是第一次将后筋膜囊下注射 TA 应用于 NPDR 患者的白内障超声乳化术中,观察术后黄斑厚度、脉络膜厚度的变化。本研究结果发现此方法对术后黄斑水肿有积极的预防作用。

有报道指出:白内障超声乳化手术比小切口囊外摘除术造成的血-房水屏障的损伤小。完整的后囊可减少术后黄斑水肿的发生<sup>[16]</sup>,此外,术中能量的高低也影响黄斑水肿的发生。对于 NPDR 患者,由于各组炎性因子的作用,对手术的耐受性降低,同时由于手术加速炎症因子的释放,导致 SFCT 厚度和黄斑水肿的发生明显增加<sup>[17]</sup>。通



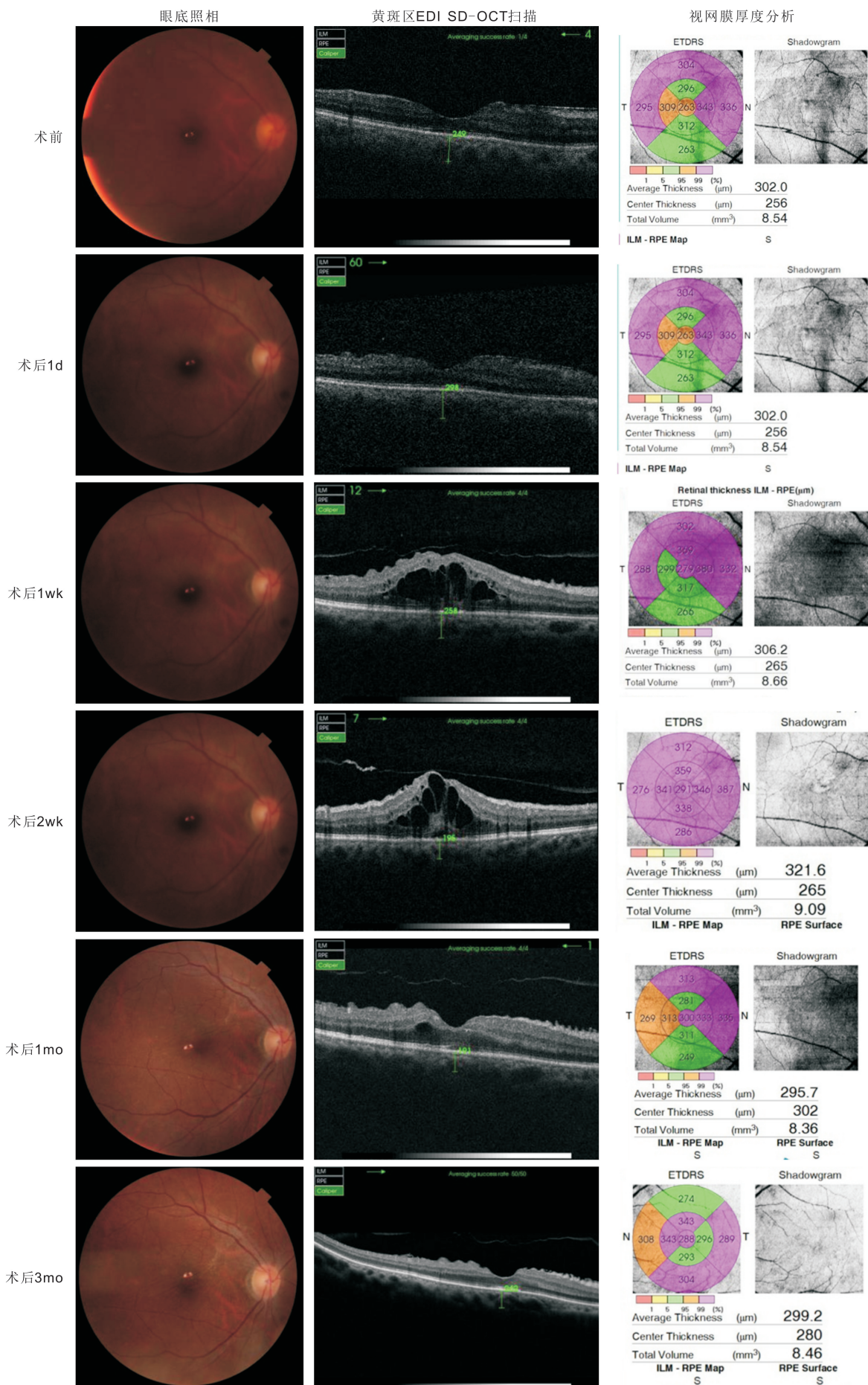


图2 未注射TA的NPDR患者的眼底照相、黄斑区EDI SD-OCT扫描、视网膜厚度分析 患者术后出现黄斑水肿,黄斑区EDI SD-OCT扫描图中可见黄斑下脉络膜厚度变化(绿色测量线),术后1~2wk最厚,和视网膜黄斑区水肿成正比,术后3mo恢复术前正常水平。



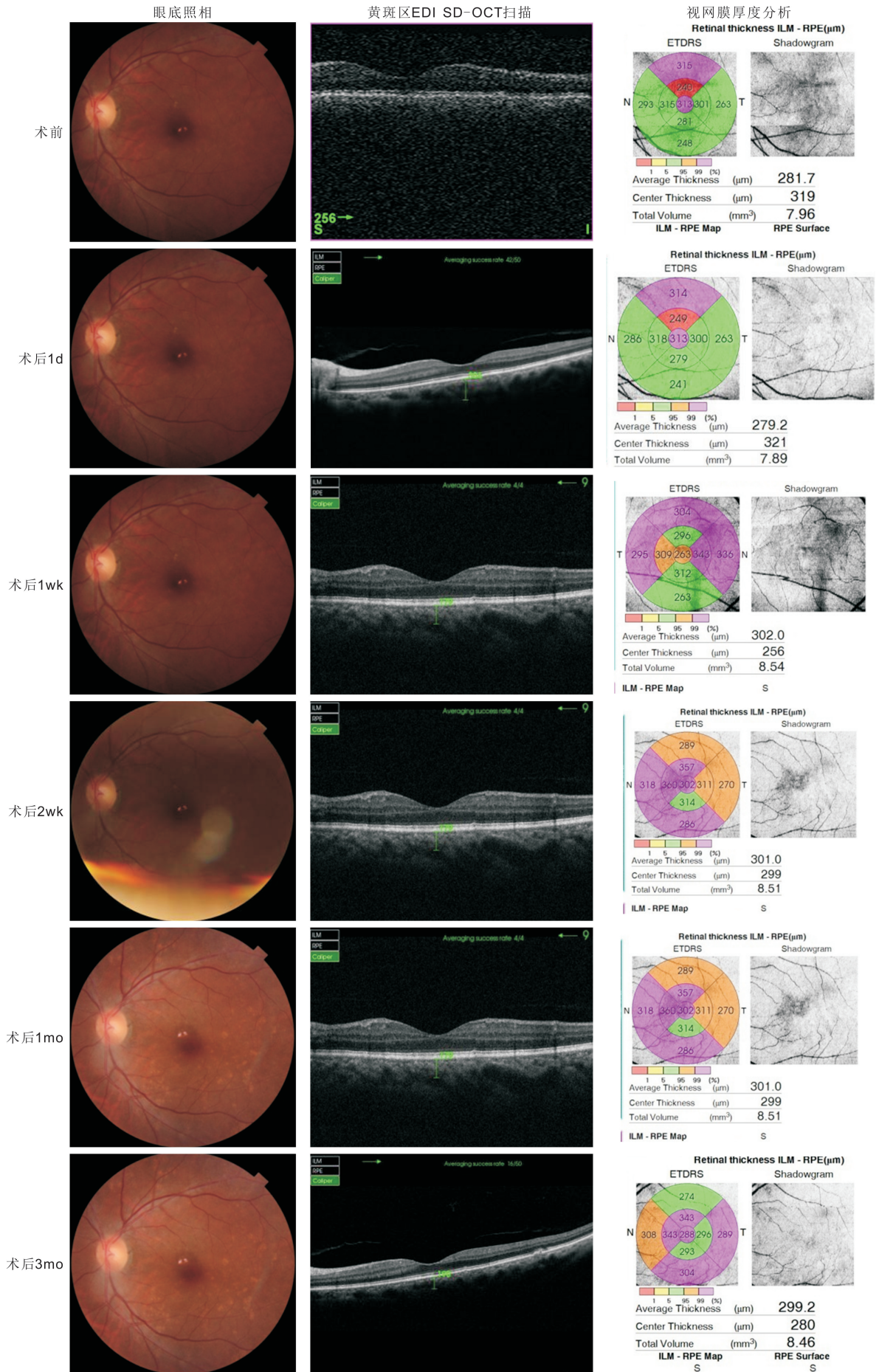


图3 注射TA的NPDR患者的眼底照相、黄斑区EDI SD-OCT扫描、视网膜厚度分析 患者术后未发生黄斑水肿,黄斑区EDI SD-OCT扫描图中可见黄斑下脉络膜厚度变化(绿色测量线),术后1d~3mo 脉络膜厚度无明显变化。

过 EDI SD-OCT 的观察, 对照组中 CMT 在白内障手术后有先增加, 再降低的变化趋势, 差异有统计学意义。对于 SFCT 变化较大的患者, CMT 也较大, 但发生时间与 SFCT 不完全吻合, 迟发于 SFCT 变化 1~2wk, 提示 DME 的发生与 SFCT 密切相关<sup>[17]</sup>, CMT 变化可能是 SFCT 的继发改变。本研究通过后筋膜囊下注射 TA, 试验组术后 SFCT 不会像对照组那样由于手术的影响而出现厚度变化, 表明对 SFCT 的增厚有一定的预防作用, 从而减轻 CMT 的变化。但脉络膜内的微循环变化及 SFCT 变化能否作为早期 DME 观察指标有待进一步证实。

#### 参考文献

- 1 Jehangir N, Mahmood SM, Mannis T, *et al.* Ocular dominance, coexistent retinal disease, and refractive errors in patients with cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27(1):38-44
- 2 Sarfraz MH, Haq RI, Mehboob MA. Effect of topical nepafenac in prevention of macular edema after cataract surgery in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci* 2017;33(1):210-214
- 3 Mitra RA, Borrillo JL, Dev S, *et al.* Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2000;118(7):912-917
- 4 Zur D, Igllicki M, Busch C. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology* 2018;125(2):267-275
- 5 McCafferty S, Harris A, Kew C, *et al.* Pseudophakic cystoid macular edema prevention and risk factors; prospective study with adjunctive once daily topical nepafenac 0.3% versus placebo. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):16
- 6 Khodabandeh A, Fadaifard S, Abdollahi A, *et al.* Role of combined phacoemulsification and intravitreal injection of bevacizumab in prevention of postoperative macular edema in non-proliferative diabetic retinopathy. *J Current Ophthalmol* 2018;30:245-249
- 7 Lim LL, Morrison JL, Constantinou M. Diabetic Macular Edema at the time of Cataract Surgery trial: a prospective, randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus triamcinolone in patients with diabetic macular oedema at the time of cataract surgery - preliminary 6 month results. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(4):233-242

- 8 高莎莎, 秦廷玉, 赵琳. 有无视网膜病变的糖尿病患者白内障手术后黄斑水肿发生率比较及相关因素分析. *中华眼底病杂志* 2017;33(6):593-596
- 9 Browning DJ, Glassman AR, Fong DS, *et al.* Relationship between optical coherence tomography measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114(3):525-536
- 10 孙倩, 邹海东, 缪浴宇, 等. 糖尿病患者白内障术后黄斑区视网膜厚度和血-房水屏障改变. *眼科新进展* 2016;26(8):599-601
- 11 Neal H, Shorstein MD, Liu LY, *et al.* Comparative Effectiveness of Three Prophylactic Strategies to Prevent Clinical Macular Edema Following Phacoemulsification Surgery. *Ophthalmology* 2015;122(12):2450 - 2456
- 12 Calvo P, Freereras A, Al Adel F, *et al.* Effect of an intravitreal dexamethasone implant on diabetic macular edema after cataract surgery. *Retina* 2018;38(3):490-496
- 13 Bakhak B, Ozturk BT, Gonul S, *et al.* Comparison of the effect of unilateral intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection on diabetic macular edema of the fellow eye. *Ocul Pharmacol Therapeut* 2013;29(8):728-732
- 14 Ozturk BT, Kerimoglu H, Bozkurt B, *et al.* Comparison of intravitreal bevacizumab and ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Ocul Pharmacol Therapeut* 2011;27(4):373-377
- 15 Khodabandeh A, Fadaifard S. Role of combined phacoemulsification and intravitreal injection of bevacizumab in prevention of postoperative macular edema in non - proliferative diabetic retinopathy. *J Curr Ophthalmol* 2018;30:245-249
- 16 Mohammadpour M, Riazi-Esfahani H. Transient complete visual loss and subsequent cystoids macular edema after intracameral lidocaine injection following uneventful cataract surgery. *J Curr Ophthalmol* 2017;30(2):174-176
- 17 Gupta C, Tan R, Mishra C. Choroidal structural analysis in eyes with diabetic retinopathy and diabetic macular edema - A novel OCT based imaging biomarker. *PLoS One* 2018;13(12):e0207435