

超声乳化联合曲安奈德玻璃体腔内注射治疗白内障合并糖尿病黄斑水肿

杨波, 宋艳

作者单位:(830001)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆维吾尔自治区人民医院眼科

作者简介:杨波,毕业于石河子大学,副主任医师,副主任,研究方向:眼底病。

通讯作者:杨波. 13899844257@163.com

收稿日期:2015-05-04 修回日期:2015-08-13

Therapeutic effects of phacoemulsification combined with intravitreal injection of triamcinolone in treating cataract with diabetic macular edema

Bo Yang, Yan Song

Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Bo Yang. Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 13899844257@163.com

Received:2015-05-04 Accepted:2015-08-13

Abstract

• **AIM:** To observe the therapeutic effects of phacoemulsification combined with intravitreal injection of triamcinolone (IVTA) in treating cataract with diabetic macular edema.

• **METHODS:** Forty-four patients (52 eyes) with cataract and diabetic macular edema were randomly divided into two groups: the control group and the IVTA group. Twenty-six eyes in the control group underwent phacoemulsification and intraocular lens implantation. Additionally, 26 eyes in the IVTA group were treated with IVTA at completion of the surgery. Results of best corrected visual acuity (BCVA), optical coherence tomography (OCT) and ophthalmological examination were analyzed. Before and after the treatment, differences of Logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR BCVA) in groups were compared, as well as the central macular thickness (CMT). Correlations between LogMAR BCVA and other factors were analyzed by Pearson correlation analysis. Six months after the operation, multivariate linear regression analysis was taken to evaluate the correlations between LogMAR BCVA and affecting factors.

• **RESULTS:** LogMAR BCVA in both groups were improved significantly at 3 time points (1, 3 and 6mo respectively)

after the surgery ($F=3.351, 4.588, P=0.022, 0.005$). No significant difference in LogMAR BCVA between groups were found ($P>0.05$). One month or 3mo after the surgery (but not 6mo), the IVTA group showed thinner CMT than the control group ($t=3.402, 2.083, P=0.001, 0.042$). Six months after the operation, the mean LogMAR BCVA negatively correlated with the ELM state of the patients ($r=-0.611, P=0.006$). Results of multivariate linear regression analysis showed that the visual recovery in 6mo after the surgery was affected by the external limiting membrane status ($B=0.333, P=0.030$) and the duration of diabetes ($B=-0.307, P=0.005$).

• **CONCLUSION:** Phacoemulsification combined with IVTA is effective in treating patients with cataract and diabetic macular edema by reducing edema and improving their visual acuity. But IVTA is more effective in reducing edema than improving LogMAR BCVA.

• **KEYWORDS:** intravitreal injection of triamcinolone; diabetic macular edema; cataract; therapeutic effects

Citation: Yang B, Song Y. Therapeutic effects of phacoemulsification combined with intravitreal injection of triamcinolone in treating cataract with diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(9):1532-1535

摘要

目的: 观察超声乳化联合曲安奈德玻璃体腔内注射(IVTA)对白内障合并糖尿病黄斑水肿患者的临床疗效。

方法: 将白内障合并糖尿病黄斑水肿患者44例52眼随机分为两组:对照组行白内障超声乳化联合人工晶状体植入手术;IVTA组在对照组手术的基础上,联合IVTA治疗。所有患眼均接受裂隙灯显微镜、光相干断层(OCT)、最佳矫正视力(BCVA)及间接检眼镜检查。比较各组治疗前后平均最小分辨角对数(LogMAR BCVA)及黄斑中心凹厚度(CMT)变化。并对手术治疗6mo后平均LogMAR BCVA和各因素进行相关性分析。采用多因素线性回归分析法分析术后6mo视力恢复的影响因素。

结果: 各组治疗1、3、6mo后LogMAR BCVA均明显改善,差异具有统计学意义($F=3.351, 4.588, P=0.022, 0.005$),但两组间无统计学差异($P>0.05$)。手术后1、3mo后,IVTA组CMT显著低于对照组($t=3.402, 2.083, P=0.001, 0.042$),手术后6mo时无明显差别。手术后6mo平均LogMAR BCVA与ELM(中心凹外界膜)状态负相关($r=-0.611, P=0.006$)。多因素线性回归分析结果显示,手术后6mo视力恢复与中心凹外界膜ELM状态($B=0.333, P=0.030$)和糖尿病病程($B=-0.307, P=0.005$)具有相关性。

结论: 超声乳化手术联合IVTA治疗白内障合并糖尿病黄

斑水肿,可在短期内减轻黄斑水肿,改善视力。IVTA 对改善黄斑水肿的作用更为明显。

关键词: 曲安奈德玻璃体腔内注射;糖尿病黄斑水肿;白内障;疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.9.10

引用: 杨波,宋艳. 超声乳化联合曲安奈德玻璃体腔内注射治疗白内障合并糖尿病黄斑水肿. 国际眼科杂志 2015;15(9):1532-1535

0 引言

近年来,随着我国人民生活水平的提高,人口结构老龄化,糖尿病视网膜病变发病率升高^[1]。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是导致糖尿病患者视力损害的常见原因^[2-3]。临床上常见 DME 患者合并白内障,对此类患者的治疗无法采用激光光凝准确定位治疗,对此类患者的治疗需要探索新的疗法^[4-5]。本研究以白内障合并 DME 患者 44 例 52 眼为研究对象,观察白内障超声乳化手术联合玻璃体腔注射曲安奈德(intravitreal injection of triamcinolone, IVTA)的临床疗效,具体报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究以 2008-04/2013-09 本院眼科收治的经检查确诊为白内障合并糖尿病黄斑水肿的患者 44 例 52 眼为研究对象。将其随机分为两组,对照组共 22 例 26 眼,其中男 12 例 15 眼,女 10 例 11 眼,年龄 57~81(平均 67.2±10.1)岁,均为 2 型糖尿病患者,治疗前平均糖尿病病程 12.7±4.6a,平均空腹血糖 6.52±0.93mmol/L;IVTA 组 22 例 26 眼,其中男 11 例 14 眼,女 11 例 12 眼,年龄 55~83(平均 68.4±11.7)岁,均为 2 型糖尿病患者,治疗前平均糖尿病病程 12.5±4.8a,平均空腹血糖 6.53±0.89mmol/L。各组患者均接受裂隙灯显微镜、最佳矫正视力(BCVA)、光相干断层扫描(OCT)及间接检眼镜检查。根据国际标准 Snellen 视力表检查行 BCVA 检查,结果换算为最小分辨角对数(LogMAR)记录。OCT 检查采用 Version 3.52 频域系统,以 3D 模式运行,扫描速度定为 27 000A/s,黄斑区扫描区域定为 6.0mm×6.0mm,扫描模式设定为 512×128,水平分辨率低于 15μm,轴向分辨率定为 5μm,探测深度定为 2.3mm。对照组患者平均 LogMAR BCVA 为 1.42±0.53,而 IVTA 组平均 LogMAR BCVA 为 1.41±0.55。对照组平均 CMT 为 509.52±274.63μm,IVTA 组为 507.43±268.98μm。经统计学分析,两组患者在年龄、性别组成、糖尿病病程、平均空腹血糖、平均 LogMAR BCVA、CMT 等指标均无统计学差异,符合抽样研究的原则,可以进行后续的实验。此研究方案符合人体试验伦理学标准,并得到伦理委员会的批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组所有患者均接受标准化白内障超声乳化联合人工晶状体植入手术,IVTA 组在对照组治疗的基础上,在手术结束时,在角巩膜缘后方 3.5mm 处向患者玻璃体腔以 27G 针头注射 0.1mL 浓度为 40mg/mL 曲安奈德溶液。

1.2.2 评价指标 测定并记录各组患者手术前后平均 LogMAR BCVA 和 CMT,并进行分析。根据文献报道的方法,对纳入试验的 52 眼分为光感受器细胞层缺乏、不连

续、完整三个级别。对照组 26 眼中,光感受器内外节连接(IS/OS)缺乏 23 眼(88%),不连续 2 眼(8%),完整 1 眼(4%);IVTA 组 26 眼中,IS/OS 缺乏 22 眼(85%),不连续 3 眼(12%),完整 1 眼(4%),经统计, $P>0.05$,两组光感受器内外节连接完整程度无明显差别。对照组 26 眼中,中心凹外界膜(ELM)缺乏 17 眼(65%),不连续 5 眼(19%),连续 4 眼(15%);IVTA 组 26 眼中,ELM 缺乏 16 眼(62%),不连续 5 眼(19%),连续 5 眼(19%),经统计, $P>0.05$,两组间无统计学差异。

1.2.3 质量控制 纳入标准:(1)所有患者均为白内障患者;(2)所有患者均为 2 型糖尿病患者;(3)所有患者均经临床检查确诊为糖尿病黄斑水肿且光相干断层检查(optical coherence tomography, OCT)显示术前黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT) $>250\mu\text{m}$ 。根据文献报道^[6],糖尿病黄斑水肿的诊断以散瞳后眼底检查所见后极部视网膜的增厚程度或有无硬性渗出为主,具体如下:后极部无明显视网膜增厚或硬性渗出,为正常;后极部存在部分视网膜增厚或硬性渗出,但远离黄斑中心,为轻度 DME;视网膜增厚或硬性渗出接近黄斑但未涉及,为中度 DME;视网膜增厚或硬性渗出涉及黄斑中心,为重度 DME。排除标准:(1)血糖控制不稳定者;(2)有内眼或外伤手术史者;(3)存在白内障以外的其他明显屈光间质混浊疾病者,如玻璃体积血;(4)伴有其他视网膜前膜或眼底疾病,玻璃体黄斑牵拉等患者;(5)缺乏 OCT 检查结果记录或随访时间短于 6mo 者;(6)手术治疗前 3mo 内接受过玻璃体腔注射药物或激光手术治疗的患者;(7)既往检查提示黄斑缺血者;(8)任何一次 OCT 检查 CMT 测量值小于 250μm 的患者;(9)手术中出现严重并发症,如玻璃体脱出、后囊破裂的患者;(10)患有其他可能影响本研究成果的疾病,如各类恶性肿瘤患者等。

统计学分析: 本研究所涉及所有定量资料均采用 SPSS 21.0 进行处理与分析。对术前、手术 6mo 后平均 LogMAR BCVA 及各可能影响因素进行 Pearson 相关性分析。并以手术后 6mo LogMAR BCVA(Y)为因变量,患者年龄(X_1)、PRP 治疗史(X_2)、DR 分级(X_3)、ELM 状态(X_4)、IS/OS 状态(X_5)、糖尿病病程(X_6)、IVTA(X_7)等为自变量,进行多元线性回归分析。其中 DR 分级以患者病历既往记载最高级别计算。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前后 LogMAR BCVA 及 CMT 比较 对照组手术前 LogMAR BCVA 为 1.42±0.53,经超声乳化联合手术后 1、3、6mo 分别为 1.25±0.47、1.16±0.44、1.02±0.42,有逐步降低趋势,经单因素方差分析, $F=3.351$, $P=0.022$,说明差异具有统计学意义。IVTA 组手术前 LogMAR BCVA 为 1.41±0.55,经超声乳化联合手术与 IVTA 治疗后 1、3、6mo 分别为 1.08±0.49、0.98±0.58、0.94±0.39,同样体现出有降低趋势,经单因素方差分析, $F=4.588$, $P=0.005$,说明差异具有统计学意义。而治疗前及治疗后 1、3、6mo,组间比较 LogMAR BCVA 未见显著差异($t=0.067$ 、1.277、1.261、0.712, $P=0.947$ 、0.208、0.213、0.480)。对照组手术前 CMT 为 509.52±274.63μm,经超声乳化联合手术后 1、3、6mo 分别为 442.60±198.25、375.55±132.16、330.25±102.14μm,有逐步降低趋势,经单因素方差分析, $F=4.481$, $P=0.005$,说明差异具有统计学意义。IVTA 组手术

表1 手术治疗6mo后平均LogMAR BCVA及各因素相关性分析

因素	平均LogMAR BCVA	患者年龄	PRP治疗史	DR分级	ELM状态	IS/OS状态	糖尿病病程
患者年龄	0.237	-	-	-	-	-	-
PRP治疗史	-0.027	-0.231	-	-	-	-	-
DR分级	-0.412	-0.519*	0.657*	-	-	-	-
ELM状态	-0.611**	-0.222	-0.154	0.054	-	-	-
IS/OS状态	-0.198	0.005	-0.312	-0.199	0.498**	-	-
糖尿病病程	0.176	-0.043	0.533*	0.302	-0.218	0.285	-
IVTA	0.342	-0.027	-0.690	-0.006	-0.333	-0.128	-0.072

注: *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ 。

表2 治疗6mo后影响视力恢复的相关因素回归分析

因素	B	SE	Wald	df	P	OR	95%置信区间
常量	0.154	-	-	-	0.530	1.166	0.722 ~ 1.886
患者年龄	0.007	0.031	0.051	1	0.821	1.007	0.948 ~ 1.07
PRP治疗史	0.018	0.015	1.440	1	0.230	1.018	0.989 ~ 1.049
DR分级	0.024	0.019	1.596	1	0.207	1.024	0.987 ~ 1.063
ELM状态	0.333	0.153	4.737	1	0.030*	1.395	1.034 ~ 1.883
IS/OS状态	0.159	0.099	2.579	1	0.108	1.172	0.966 ~ 1.423
糖尿病病程	-0.307	-0.108	8.080	1	0.005**	0.736	0.909 ~ 0.595
IVTA	0.049	0.056	0.766	1	0.382	1.050	0.941 ~ 1.172

注: *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ 。

前CMT为 $507.43 \pm 268.98 \mu\text{m}$,经超声乳化联合手术与IVTA治疗后1、3、6mo分别为 290.45 ± 112.64 、 304.22 ± 114.15 、 $328.05 \pm 108.65 \mu\text{m}$,表现为先降低后回升趋势,经单因素方差分析, $F = 9.680$, $P < 0.01$,说明差异具有统计学意义。两组之间CMT比较,在手术前及手术后6mo测量值无统计学差别 ($t = 0.028$, 0.075 ; $P = 0.978$, 0.940)。而在手术后1、3mo时,差别显著 ($t = 3.402$, 2.083 , $P = 0.001$, 0.042)。

2.2 手术治疗6mo后平均LogMAR BCVA与各因素相关性分析 如表1所示,相关性分析结果显示,平均LogMAR BCVA与ELM状态具有负相关性 ($r = -0.611$, $P = 0.006$)。此外,还得出结论,DR分级与患者年龄负相关 ($r = -0.519$, $P = 0.038$);DR分级与PRP治疗史正相关 ($r = 0.657$, $P = 0.043$);糖尿病病程与PRP治疗史正相关 ($r = 0.533$, $P = 0.025$);IS/OS状态与ELM状态具有正相关性 ($r = 0.498$, $P < 0.01$)。其余各因素之间无明显相关性。IVTA与平均LogMAR BCVA无明显相关性 ($r = 0.342$, $P > 0.05$)。

2.3 手术治疗6mo后影响视力恢复的相关因素回归分析 对所得试验结果进行多元线性回归分析,得出方程 $Y = 0.154 + 0.007X_1 + 0.018X_2 + 0.024X_3 + 0.333X_4 + 0.159X_5 - 0.307X_6 + 0.049X_7$ ($R = 0.918$, $R^2 = 0.843$, $F = 7.436$, $P < 0.01$)。表2结果显示,手术后6mo视力恢复受到ELM状态 ($B = 0.333$, $P = 0.030$)和糖尿病病程 ($B = -0.307$, $P = 0.005$)的影响。

2.4 不良反应 仅对照组中1眼,手术后眼压高于21mmHg,经局部降压药处理后,眼压恢复正常,其余患者未出现与注射相关并发症。

3 讨论

糖尿病是以糖代谢紊乱为主的多系统疾病,随着糖尿病病程的发展,机体各器官会产生不同程度的病变,影响正常功能的行使^[7]。研究表明,糖尿病易导致视网膜组织

代谢紊乱,进一步损伤视网膜血管功能^[8]。糖尿病黄斑水肿是指由糖尿病引起的黄斑中心凹一个视盘直径范围内的细胞外液积聚导致的视网膜增厚或硬性渗出^[9]。目前,治疗糖尿病黄斑水肿标准方法为激光光凝,但临床上常见糖尿病黄斑水肿患者在就诊过程中,黄斑水肿尚未减缓,便合并白内障,对这些患者无法进行准确的激光光凝治疗^[10]。近年来,超声乳化手术在临床上广泛用于治疗白内障,可有效提高患者视力,改善患者的生活质量。而超声乳化手术后糖尿病黄斑水肿和糖尿病性视网膜病变的进展问题尚无定论^[11]。作为一种糖皮质激素,曲安奈德可抑制成纤维细胞增生、减少细胞外液渗出、抑制炎症肉芽组织的生成,从而控制并缓解眼内炎症^[12]。有文献报道,玻璃体腔注射曲安奈德可使药物在眼内局部长时间保持较高浓度,利于其药效发挥,可抑制脉络膜、视网膜及虹膜新生血管的生成,控制葡萄膜、视神经和视网膜炎症,也可用于治疗各种病因导致的黄斑水肿^[13]。再者新疆地处西北偏远地区,经济欠发达,TA较抗VEGF药物价格低廉,更易于被患者接受。也有文献报道,玻璃体腔注射曲安奈德和贝伐单抗相比,对于改善糖尿病黄斑水肿患者视力效果更好^[14]。但超声乳化手术联合玻璃体腔注射曲安奈德用于治疗白内障合并糖尿病黄斑水肿能否取得良好疗效报道较少。本研究以白内障合并DME患者44例52眼为研究对象,探讨超声乳化手术联合玻璃体腔注射曲安奈德对改善患者黄斑水肿与提高患者视力的临床疗效。

研究表明,超声乳化手术联用IVTA可改善白内障合并DME患者视力,但治疗后1、3、6mo平均LogMAR BCVA值与对照组比,无明显差别,说明超声乳化手术中应用IVTA对于提高患者手术后视力无明显作用。这与文献报道的单独IVTA可在短期内明显改善DME患者视力的结果不一致。分析原因,本研究涉及的患者糖尿病病程较长,黄斑区结构破坏程度较大,可能对试验结果有一

定的影响。同时,也无法排除超声乳化手术本身对结果的影响。IVTA 组手术后 1、3、6mo 后 CMT 均显著低于手术前,在手术后 1、3mo 两个时间点,CMT 显著低于对照组。对照组在手术后 1、3、6mo CMT 依次递减,而 IVTA 组在治疗后 1mo 时,CMT 降至 $290.45 \pm 112.64 \mu\text{m}$,在 3、6mo 时又出现回升。

手术治疗 6mo 后平均 LogMAR BCVA 及各因素相关性分析结果表明,平均 LogMAR BCVA 值与 ELM 状态负相关。进一步的多因素线性回归分析表明,ELM 状态和糖尿病病程影响手术后 6mo 患者视力恢复。糖尿病病程越短,ELM 越完整,则术后视力恢复越理想。IVTA 与术后 6mo 视力恢复的相关系数为 0.049 ($P > 0.05$),相关性不大。各组患者仅对对照组术后眼压升高,但经局部降压药处理后,眼压恢复正常,其余未见严重并发症。

综上所述,对于白内障合并 DME 的治疗,超声乳化手术联合 IVTA 可在短期内减缓黄斑水肿,一定程度改善患者视力。但和对照组相比,IVTA 对于患者视力的提高未达到明显作用,远期效果不确切,还有待进一步的研究。

参考文献

- 1 吕勇,范琼艳,杨琳,等.老年白内障手术联合玻璃体腔注射雷珠单抗对糖尿病性黄斑水肿影响.中国实用眼科杂志 2014;32(5):560-563
- 2 Zhang X, Zeng H, Bao S, *et al.* Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Bioscience* 2014;27(5):7027-7042
- 3 Brown DM,Nguyen QD, Ehrlich JS, *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema. Author reply. *Ophthalmology* 2013;120(1):221-222

- 4 陈静,赖铭莹,罗恒,等.抗 VEGF 药物联合激光凝治疗糖尿病性黄斑水肿观察研究.中国实用眼科杂志 2014;32(6):693-697
- 5 孟晶,张旭,张日佳,等.TA 联合全视网膜光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的效果评价.中国实用眼科杂志 2012;30(8):966-969
- 6 惠延年,王琳.糖尿病视网膜病变和黄斑水肿的国际临床分类法.国际眼科杂志 2004;4(1):56-59
- 7 Dhibi HAA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;4(3):224-230
- 8 Pelosini L, Hamilton R, Mohamed M, *et al.* Retina rejuvenation therapy for diabetic macular edema: a pilot study. *Retina* 2013;33(3):548-558
- 9 Mitchell P, Wong TY. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):505-513
- 10 Stefanini FR, Badaró E, Farah ME, *et al.* Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. *J Immunol Res* 2014;2014(1):85-87
- 11 谢迎宾,雷宁玉,张磊,等.曲安奈德玻璃体腔注射治疗糖尿病白内障患者人工晶状体植入手术后黄斑水肿的疗效观察.中华眼底病杂志 2012;28(3):291-293
- 12 李弘.超声乳化白内障手术对糖尿病性视网膜病变的影响.中国实用眼科杂志 2012;30(8):892-895
- 13 Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results. *Eye* 2014;28(1):9-16
- 14 Ciulla TA, Harris A, McIntyre N, *et al.* Treatment of diabetic macular edema with sustained-release glucocorticoids: intravitreal triamcinolone acetonide, dexamethasone implant, and fluocinolone acetonide implant. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(7):953-959