

1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液对白内障术后黄斑水肿的预防

刘盛春¹, 王利群²

作者单位:(644000)中国四川省宜宾市第一人民医院¹眼科;
²护理部

作者简介:刘盛春, 硕士, 副主任医师, 研究方向:眼底病。

通讯作者:刘盛春. lcsy2005@126.com

收稿日期:2016-07-29 修回日期:2016-11-14

Study on the preventive effect of 1g/L bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution on macular edema after cataract surgery

Sheng-Chun Liu¹, Li-Qun Wang²

¹Department of Ophthalmology; ²Nursing Department, the First People's Hospital of Yibin City, Yibin 644000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Sheng - Chun Liu. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Yibin City, Yibin 644000, Sichuan Province, China. lcsy2005@126.com

Received:2016-07-29 Accepted:2016-11-14

Abstract

• **AIM:** To investigate the preventive effect of 1g/L bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution on macular edema after phacoemulsification.

• **METHODS:** In this prospective, randomized, controlled clinical trial, the cases with age related cataract after phacoemulsification combined with intraocular lens implantation were randomly divided into two groups, each group of 118 eyes. The cases in experimental group received the treatment of 1g/L bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution for 2d preoperatively and 4wk postoperatively, combined with tobramycin dexamethasone eye drops for 2wk postoperatively. The cases in control group received the treatment of tobramycin dexamethasone eye drops for 2wk postoperatively. Central subfield mean thickness(CSMT) was measured within 2d before surgery as well as on 1d, 1, 4, 12wk after surgery and the incidence of macular edema was calculated after surgery.

• **RESULTS:** There was no significant difference in CSMT between two groups before surgery and on 1d, 1, 12wk after surgery ($P>0.05$). CSMT was significantly lower in

experimental group ($251.57 \pm 6.814 \mu\text{m}$) than in control group ($262.41 \pm 7.295 \mu\text{m}$) on 4wk after surgery ($P<0.05$). The incidence of macular edema in experimental group on 1d, 1, 4, 12wk after surgery were 0, 0, 0.9% and 0.9%, respectively, while in control group were 0, 0.9%, 8.5% and 1.7%, respectively. There was significant difference in the incidence of macular edema between two groups only on 4wk after surgery($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** The thickening of central subfield can be effectively prevented and the incidence of macular edema can be reduced with 1g/L bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution performed before and after phacoemulsification.

• **KEYWORDS:** bromfenac sodium; phacoemulsification; macular edema; macular thickness; optical coherence tomography

Citation: Liu SC, Wang LQ. Study on the preventive effect of 1g/L bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution on macular edema after cataract surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(12):2250-2253

摘要

目的:探讨1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液对白内障超声乳化术后黄斑水肿的预防作用。

方法:采用前瞻性临床随机对照试验。将行白内障超声乳化吸除联合人工晶状体植入术的年龄相关性白内障患者随机分为两组,每组118眼。试验组:术前2d和术后4wk应用1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液,联合术后2wk应用妥布霉素地塞米松滴眼液;对照组:术后2wk应用妥布霉素地塞米松滴眼液。分别在术前2d内,术后1d、1、4、12wk测定黄斑中心亚区域平均厚度(CSMT),并计算术后黄斑水肿发生率。

结果:术前、术后1d、1、12wk试验组与对照组CSMT比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);术后4wk试验组CSMT为 $251.57 \pm 6.814 \mu\text{m}$,低于对照组的 $262.41 \pm 7.295 \mu\text{m}$,差异有统计学意义($P<0.05$);术后1d、1、4、12wk试验组黄斑水肿发生率分别为0、0、0.9%、0.9%,对照组分别为0、0.9%、8.5%、1.7%,两组黄斑水肿发生率比较,仅术后4wk差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论:白内障超声乳化术前和术后应用1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液,能有效预防术后黄斑中心亚区域增厚,减少黄斑水肿发生率。

关键词:溴芬酸钠;白内障超声乳化术;黄斑水肿;黄斑厚度;光学相干断层扫描

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.12.20

引用:刘盛春,王利群. 1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液对白内障术后黄斑水肿的预防. 国际眼科杂志 2016;16(12):2250-2253

0 引言

黄斑水肿是白内障超声乳化吸除术后常见并发症,是影响视力恢复的主要原因之一,如何降低白内障术后黄斑水肿发生率是目前白内障研究的一个重点。手术后引起的一系列由前列腺素介导的炎症反应导致黄斑区视网膜毛细血管通透性增加,神经上皮层内细胞间隙液体积存,从而发生黄斑水肿,因此抗炎疗法成为黄斑水肿的常用治疗手段。溴芬酸钠为一种新型的非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID),疗效显著,不良反应少,其局部制剂在控制白内障摘除术期间的炎症和术后疼痛方面,安全性和有效性已得到证实^[1-2]。本研究拟探讨 1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液对预防白内障术后黄斑水肿的疗效和安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014-09/2015-04 在我院行白内障超声乳化吸除联合人工晶状体植入术的单纯年龄相关性白内障患者 202 例 236 眼,按照就诊先后顺序将其随机分为试验组和对照组,每组各 118 眼。入选条件:术中无并发症的单纯年龄相关性白内障患者。排除标准:患者年龄 ≤ 18 岁;糖尿病患者;1wk 内曾口服、注射或外用过类固醇激素,非类固醇抗炎药,免疫抑制剂及秋水仙碱等;严重的角膜功能失代偿者;严重心、肺、肝、肾功能障碍者;剥脱综合症、青光眼、葡萄膜炎等;妊娠及哺乳期妇女。两组患者年龄、性别和核硬度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

1.2 方法 采用标准白内障超声乳化吸除联合人工晶状体植入术,由同一位熟练医生完成手术。术前 2d 应用左氧氟沙星滴眼液 4 次/d,手术采用复方托吡卡胺滴眼液散瞳,盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉。作透明角膜 3.2mm 切口及辅助切口,连续环形撕囊,原位超声乳化晶状体核,吸出晶状体皮质,推注植入折叠式人工晶状体。试验组:术前 2d 和术后 4wk 应用 1g/L 溴芬酸钠水合物滴眼液 2 次/d,联合术后 2wk 应用妥布霉素地塞米松滴眼液 4 次/d;对照组:术后 2wk 应用妥布霉素地塞米松滴眼液 4 次/d。分别在术前 2d 内,术后 1d,1、4、12wk 测定黄斑中心亚区域平均厚度(central subfield mean thickness, CSMT),由同一技师采用美国 Optovue 光学相干断层扫描仪(optical coherence tomography, OCT)小瞳下测定。扫描模式:MM5(高密度视网膜厚度图)+3D 黄斑模式。测量区域:OCT 把黄斑分为 9 区,CSMT 指黄斑中央区直径 1mm 的区域,从视网膜内界膜到色素上皮层的距离,测量 3 次取平均值。

黄斑水肿诊断标准:CSMT 较术前增加 30% 以上,无论 OCT 图像上有无明显低反射腔,均视为黄斑水肿^[3]。

统计学分析:应用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间年龄、核硬度的比较采用独立样本 t 检验,性别、眼压的比较采用卡方检验,CSMT 的整体比较采用重复测量数据的方差分析,各时间点的组间差异比较采用独立样本 t 检验,各组的时间点差异比较采用 LSD- t 检验,黄斑水肿发生率的比较采用 Fisher 确切概率检验,以 $P<0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后眼压比较 所有术眼术前眼压均 ≤ 21 mmHg,术后眼压均 <30 mmHg。术后 12wk 内,试验组出现 8 眼(6.8%)眼压 >21 mmHg,对照组有 14 眼(11.9%)眼压 >21 mmHg,术后两组眼压异常者的比例差异无统计学意义($\chi^2=1.805, P=0.179$),所有眼压异常者均自行恢复正常或短期口服醋甲唑胺后恢复正常。

2.2 两组患者术后黄斑中心亚区域平均厚度 术前、术后 1d,1、12wk 试验组与对照组 CSMT 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);术后 4wk 试验组 CSMT 为 $251.57 \pm 6.814 \mu\text{m}$,低于对照组 $262.41 \pm 7.295 \mu\text{m}$,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。试验组术后 4、12wk 的 CSMT 与术前相比,对照组术后 1、4、12wk 的 CSMT 与术前相比,差异均有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

2.3 两组患者术后黄斑水肿发生率 术后 4wk 两组黄斑水肿发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其余时间点两组差异均无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

3 讨论

白内障超声乳化吸除术已从传统的复明手术转变成屈光手术,成熟的手术技巧、术中智能导航系统以及高端人工晶体的应用可让患者获得良好的视功能,并发病越来越少,黄斑水肿成为非复杂性白内障术后影响视觉效果的最常见原因。白内障术后黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CME)起初由 Irvine 提出,随后 Gass 等通过眼底造影加以描述,又称为 Irvine-Gass 综合征^[4],其起病隐匿,病程长,对矫正视力影响明显。CME 的机制不明,可能包括手术机械性损伤导致血浆蛋白和炎性细胞进入眼内腔,术后炎性介质和前列腺素的释放增加;术中眼压波动,晶状体后囊膜破裂,玻璃体脱出牵拉黄斑区视网膜;手术显微镜的视网膜光毒性,以及混浊晶状体摘除后视网膜对于紫外线的暴露增多,诱发自由基损害^[5-6]。上述因素共同损伤血-视网膜屏障,导致黄斑区视网膜毛细血管通透性增加,神经上皮层内细胞间隙液体积存,发生黄斑水肿。术中后囊膜破裂为常见并发症,常可导致术后高眼压、明显的前房炎性反应和黄斑水肿,影响因素众多,因此本研究排除了术中后囊膜破裂等并发症的患者,所有手术均在 10min 之内完成。

黄斑水肿导致的视力损害大多是暂时性的,但少数患者黄斑囊性变可持续数月,导致永久性视力损害^[7]。常用治疗方法如激素类和抗血管内皮生长因子药物、黄斑光凝、玻璃体切除手术等,疗效难以肯定。NSAID 的作

表1 两组患者一般情况比较

分组	眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(眼,%)		核硬度分 级($\bar{x}\pm s$)
			男	女	
试验组	118	73.20±9.369	52(44.1)	66(55.9)	3.53±0.824
对照组	118	71.84±7.472	47(39.8)	71(60.2)	3.48±0.903
t/χ^2		1.237	0.435		0.376
<i>P</i>		0.217	0.510		0.707

注:试验组:溴芬酸钠水合物滴眼液联合妥布霉素地塞米松滴眼液;对照组:仅使用妥布霉素地塞米松滴眼液。

表2 两组患者手术前后 CSMT 比较

分组	眼数	($\bar{x}\pm s$, μm)				
		术前	术后1d	术后1wk	术后4wk	术后12wk
试验组	118	241.60±7.207	241.92±7.148	243.12±11.880	251.57±6.814	246.41±4.811
对照组	118	242.58±6.406	243.08±6.201	244.41±6.046	262.41±7.295	247.00±5.851

注:试验组:溴芬酸钠水合物滴眼液联合妥布霉素地塞米松滴眼液;对照组:仅使用妥布霉素地塞米松滴眼液。

表3 两组患者术后黄斑水肿发生率比较

组别	眼数	眼(%)			
		术后1d	术后1wk	术后4wk	术后12wk
试验组	118	0	0	1(0.9)	1(0.9)
对照组	118	0	1(0.9)	10(8.5)	2(1.7)
<i>P</i>		1.000	0.010	0.623	

注:试验组:溴芬酸钠水合物滴眼液联合妥布霉素地塞米松滴眼液;对照组:仅使用妥布霉素地塞米松滴眼液。

用机制是通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX),阻止前列腺素合成及释放,阻止炎症介质对眼部的刺激及损害^[8]。溴芬酸钠为一种新型的NSAID,其独特的化学结构使得它是一种穿透性强、起效快、药物浓度高的亲脂性分子,可特异性靶向抑制COX-2,而COX-2是与合成前列腺素相关的导致眼炎症的主要介质^[1]。溴芬酸钠局部制剂可快速穿透和散布到角膜、虹膜、睫状体、视网膜和脉络膜等眼部组织,并可在这些部位持续作用达24h之久^[9]。我们对试验组术前2d开始应用1g/L溴芬酸钠水合物滴眼液,使术中已达到有效的药物浓度,稳定了血-视网膜屏障,术后继续使用可持续抑制由前列腺素介导的炎症反应^[10],而联合糖皮质激素眼液的使用又能起到协同抗炎作用。对于1g/L溴芬酸钠水合物滴眼液究竟是在前房内还是直接到达视网膜阻止前列腺素的产生,或是两者共同作用,需要相关药代动力学证实。局部长期使用激素易导致眼压升高甚至发生激素性青光眼,本研究中两组均有较少术眼发生轻度眼压升高,经证实多为前房黏弹剂残留所致,而与激素使用无关。

OCT可精确测量视网膜厚度,具有无创性、快速性、可重复性等特点^[11]。黄斑水肿在OCT上首先表现为黄斑区视网膜的海绵样肿胀,神经上皮层增厚,随之Müller细胞液化坏死,形成囊样水肿,视网膜外层出现囊腔样低反射区。由此可见,OCT显示的黄斑部增厚是组织学水肿的较早表现,而CME往往是后一阶段,因此我们以CSMT而非黄斑囊性改变作为黄斑水肿的评判标准,更能真实反映各阶段黄斑水肿情况。据Grewing等^[12]报道白内障超声乳

化吸除术后2h,黄斑部OCT检查无改变,而Jagow等^[13]发现,未使用非甾体抗炎药的白内障超声乳化术后1mo黄斑中心凹厚度明显增加,术后3mo黄斑水肿消退,我们的研究得到了类似结果:术后1d两组CSMT与术前相比差异均无统计学意义,证实了白内障超声乳化术后早期黄斑部不受明显影响;术后1wk试验组CSMT与术前相比无明显变化,而对照组较术前开始增加,提示此时1g/L溴芬酸钠水合物滴眼液已在一定程度上起到预防黄斑区增厚的作用;术后4wk虽然两组的CSMT均高于术前,但试验组的CSMT却明显低于对照组,从黄斑水肿发生率而言,试验组黄斑水肿发生率仅为0.9%,而对照组黄斑水肿发生率高达8.5%,与Perente等^[14]报道的10.9%的结果接近,两组间黄斑水肿发生率差异明显,说明在最易发生黄斑水肿的术后4wk,1g/L溴芬酸钠水合物滴眼液能有效预防黄斑区增厚并降低黄斑水肿发生率。术后12wk两组的CSMT较术前仍增加,但两组的黄斑水肿发生率均处于较低水平,提示此时黄斑水肿已开始自行消退。总体上,单独应用妥布霉素地塞米松眼液的对照组术后CSMT和黄斑水肿发生率呈现先升后降的趋势,在术后4wk达到顶峰,而联合应用1g/L溴芬酸钠水合物滴眼液的试验组,虽然CSMT较术前也有增加,但增加程度明显低于对照组,黄斑水肿发生率低。

多种NSAID已被证实可预防白内障术后黄斑水肿的发生^[15-16]。有研究表明白内障术后局部应用1g/L普拉洛芬滴眼液4wk,在术后3mo时黄斑水肿发生率为1.8%,高于本研究中应用1g/L溴芬酸钠水合物滴眼液后的0.9%^[17]。因1g/L溴芬酸钠水合物滴眼液较传统的NSAID具有更强的组织穿透性和更长的作用时间,它在抑制术后CSMT增加方面是否具有更强的疗效,需进一步研究证实。

综上,白内障超声乳化术前和术后应用1g/L溴芬酸钠水合物滴眼液,2次/d,使用方便,能有效预防术后黄斑中心凹区域增厚,减少黄斑水肿发生率,改善预后。

参考文献

- 1 Carreño E, Portero A, Galarreta DJ, *et al.* Update on twice-daily bromfenac sodium sesquihydrate to treat postoperative ocular inflammation following cataract extraction. *Clin Ophthalmol* 2012;6(1):637-644
- 2 Cho H, Wolf KJ, Wolf EJ. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. *Clin Ophthalmol* 2009;3(1):199-210
- 3 Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114(5):881-889
- 4 Eriksson U, Alm A, Bjärnhall G, *et al.* Macular edema and visual outcome following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy and controls. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(3):349-359
- 5 Ghosh S, Roy I, Biswas PN, *et al.* Prospective randomized comparative study of macular thickness following phacoemulsification and manual small incision cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2010;88(4):102-106
- 6 Lobo C. Pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmologica* 2012;227(2):61-67
- 7 Ray S, D'Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol* 2002;17(3-4):167-180
- 8 Colin J. The role of NSAIDs in the management of postoperative ophthalmic inflammation. *Drugs* 2007;67(1):1291-1308
- 9 Wang XJ, Wong SH, Givergis R, *et al.* Evaluation of analgesic efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution 0.09% versus ketorolac tromethamine ophthalmic solution 0.5% following LASEK or Epi-LASIK. *Clin Ophthalmol* 2011;5(5):1451-1457
- 10 李娜, 王桂琴, 彭秀军, 等. 溴芬酸钠对白内障术后黄斑中心凹厚度影响的初步研究. *国际眼科杂志* 2015;15(10):1802-1804
- 11 Falavarjani KG, Modarres M, Nikeghbali A. OCT and cataract. *Ophthalmology* 2010;117(4):849-850
- 12 Grewing R, Becker H. Retinal thickness immediately after cataract surgery measured by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31(3):215-217
- 13 Jagow BV, Ohrloff C, Kohnen T. Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(12):1765-1771
- 14 Perente I, Utine CA, Ozturker C, *et al.* Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007;32(3):241-247
- 15 Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2010;30(2):260-266
- 16 Kessel L, Tendal B, Jorgensen KJ, *et al.* Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology* 2014;121(10):1915-1924
- 17 张红言, 朱思泉. 普拉洛芬滴眼液预防白内障术后黄斑囊样水肿的临床研究. *国际眼科杂志* 2008;8(7):1370-1372