

# 玻璃体腔注射改良低剂量曲安奈德治疗白内障术后黄斑囊样水肿

冯海晓,王艳芬,郑玉萍,王峰,柏凌

引用:冯海晓,王艳芬,郑玉萍,等. 玻璃体腔注射改良低剂量曲安奈德治疗白内障术后黄斑囊样水肿. 国际眼科杂志 2019; 19(11):1970-1973

基金项目:陕西省自然科学基金项目(No.2017JM8032)

作者单位:(710004)中国陕西省西安市,西安交通大学第二附属医院眼科

作者简介:冯海晓,学士,主管技师,研究方向:眼科学。

通讯作者:柏凌,博士,副主任医师,研究方向:白内障与眼底病。  
larkling@163.com

收稿日期:2019-08-05 修回日期:2019-09-27

## 摘要

**目的:**探讨玻璃体腔注射改良低剂量曲安奈德(TA)治疗白内障术后黄斑囊样水肿(PCME)的疗效。

**方法:**回顾性分析。选取2015-01/2018-12于我院就诊的典型PCME患者12例。通过0.22 $\mu$ m的滤膜将TA混悬液置换成眼内灌注液,取置换后的TA溶液2mg/0.05mL注射。观察注药后2wk,1,3,6mo的最佳矫正视力、黄斑中央厚度、眼压、局部和全身并发症。

**结果:**与注射前比较,所有患者注药后视力均显著提高;黄斑中央厚度显著减低( $P<0.05$ ),而眼压无明显升高( $P>0.05$ ),所有患者均未观察到眼部及全身并发症。

**结论:**玻璃体腔注射改良低剂量TA治疗PCME安全、有效,克服了以往导致眼压升高的副作用,价格低廉,能够使患者受益。但尚需大宗病例的临床随机对照研究和长期疗效的随访观察。

**关键词:**白内障术后黄斑囊样水肿;曲安奈德;玻璃体腔注射

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.11.36

## Modified low - dose triamcinolone acetonide intravitreal injection for macular cystoid edema after cataract surgery

Hai-Xiao Feng, Yan-Fen Wang, Yu-Ping Zheng, Feng Wang, Ling Bai

**Foundation item:** Nature Science Foundation of Shaanxi Province (No.2017JM8032)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Ling Bai. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. larkling@163.com

Received:2019-08-05 Accepted:2019-09-27

## Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy of intravitreal injection of modified low-dose of triamcinolone acetonide (TA) in the treatment of pseudophakic cystoid macular edema (PCME).

• **METHODS:** Retrospective study. Totally 12 eyes of 12 patients with PCME in our hospital were received intravitreal injection with modified low doses of TA from 2015 - 01 to 2018 - 12. The TA suspension was firstly resuspended by intraocular irrigating solution through 0.22 $\mu$ m pore filter, then the new TA suspension (2mg/0.05mL) was injected intravitreally. The best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), intraocular pressure (IOP), and other side effects were recorded at 2wk, 1mo, 3mo and 6mo after injection, then compared the data with pre-injection (baseline) information.

• **RESULTS:** After intravitreal injection of modified low dose TA, all patients got improved BCVA and alleviated CMT, as compare to the baseline data, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), but the difference of IOP was not significant ( $P>0.05$ ). All patients had no recorded ocular or systemic complication.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of modified low-dose TA is effective and safe for PCME, without significant increase in IOP. It's an affordable substitution to anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents. This still needs to be confirmed by the long-term follow-up study with large samples.

• **KEYWORDS:** pseudophakic cystoid macular edema; triamcinolone acetonide; intravitreal injection

**Citation:** Feng HX, Wang YF, Zheng YP, et al. Modified low-dose triamcinolone acetonide intravitreal injection for macular cystoid edema after cataract surgery. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019; 19(11):1970-1973

## 0 引言

白内障术后人工晶状体眼黄斑囊样水肿(pseudophakic cystoid macular edema, PCME), 又称 Irvine-Gass 综合征(Irvine-Gass syndrome, IGS), 是导致白内障术后视力减退的主要原因。尽管微创手术技术、非甾体类抗炎药和糖皮质激素滴眼液的应用使其发生率明显减低, 但仍有0.1%~8%的患者术后有明显的PCME临床表现<sup>[1]</sup>。由于目前缺乏针对其治疗的大规模随机对照试验研究, PCME的治疗仍无确定标准<sup>[2]</sup>。曲安奈德(triamcinolone

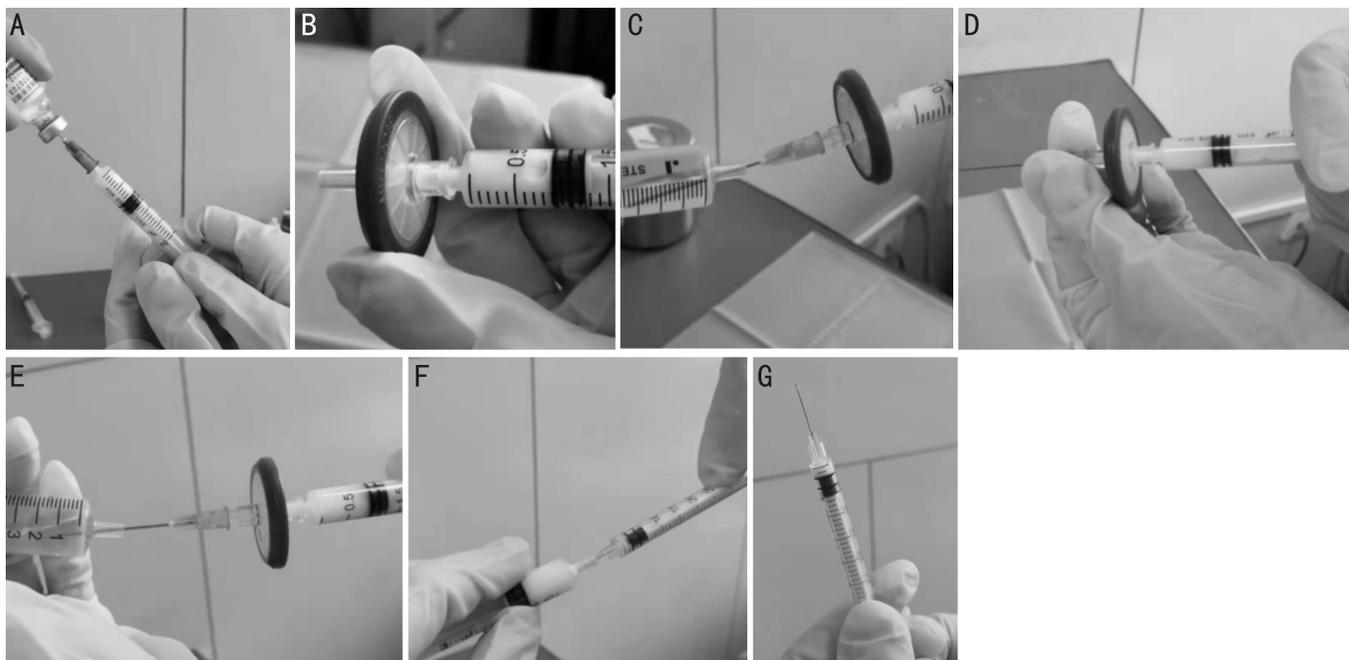


图1 TA的制备 A:抽取摇匀后的醋酸曲安奈德注射液1~2mL于注射器内;B:注射器前端连孔径0.22 $\mu$ m的滤片,推掉混悬液内赋形剂,TA颗粒保留在滤膜上;C:抽取眼用平衡盐溶液2mL;D:将置换液推掉,反复2次,充分洗脱赋形剂;E:经过滤片抽取1mL平衡盐溶液至注射器内形成待用TA溶液;F、G:29G胰岛素注射器抽取2mg/0.05mL TA备用。

acetamide, TA)作为一种人工合成的长效糖皮质激素,抗炎效果强大持久。大量研究已证实其玻璃体腔注射治疗PCME经济、有效,但其致眼压升高的副作用不可回避<sup>[3-4]</sup>。本文对PCME患者玻璃体腔注射改良低剂量TA,随访观察矫正视力、黄斑中央厚度、眼内压等情况,评价其有效性和安全性,为临床合理用药提供参考。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取2015-01/2018-12于我院就诊的典型PCME患者12例12眼,其中男7例7眼,女5例5眼,平均年龄69.20 $\pm$ 10.20岁,合并糖尿病者4例。PCME出现于白内障术后3wk~5mo。所有患者均曾接受过超声乳化联合后房型人工晶状体植入术,手术顺利,术中无并发症,术后常规使用妥布霉素地塞米松滴眼液及普拉洛芬滴眼液点眼。入组患者均为有症状的黄斑水肿,局部使用非甾体抗炎药物或糖皮质激素治疗至少1mo无明显效果。黄斑水肿的入组标准为:相干光断层扫描(optical coherence tomography, OCT)白内障术后黄斑中央厚度(central macular thickness, CMT)较术前增加40%以上<sup>[5]</sup>。排除标准:(1)其他原因导致的黄斑水肿,如年龄相关性黄斑变性、视网膜静脉阻塞等;(2)术前眼压(intraocular pressure, IOP)>21mmHg,或有青光眼病史者;(3)除白内障外的既往其他内眼手术史,亦包括球内抗VEGF注射等;(4)曾有视网膜激光光凝史;(5)白内障术中或术后出现其他并发症;(6)眼外伤等眼病或全身外伤史。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者均已签署知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 药物制备

抽取摇匀后的醋酸曲安奈德注射液(1mL:40mg)1~2mL注射器内,拔除针头后,注射器前端连接孔径0.22 $\mu$ m的滤膜。推掉混悬液内赋形剂,见TA颗粒保留在滤膜上。滤片前端连接针头抽取眼用平衡盐溶液2mL,去除针头后将置换液推掉,反复2次。最后再

经过滤片抽取1mL平衡盐溶液至注射器内形成待用TA溶液。29G胰岛素注射器抽取2mg/0.05mL TA备用(图1)。

### 1.2.2 注射方法

盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉,5%聚维酮碘浸泡结膜囊90s,生理盐水彻底冲洗结膜囊,消毒铺巾。29G胰岛素注射器自颞下方角膜缘后3.5mm巩膜垂直穿刺,玻璃体内注入TA 2mg/0.05mL。术后拔出针头,棉签轻压注射点,查看光感明确,指测眼压Tn。左氧氟沙星凝胶包眼,次日左氧氟沙星滴眼液滴眼4次/d,共1wk。

### 1.2.3 观察指标

观察TA注射前及注射后2wk,1、3、6mo的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中央厚度(CMT)、眼压(IOP)、局部和全身并发症。国际标准对数视力表进行视力检查,并转换成LogMAR视力;用OCT fellow功能对黄斑图像进行采集,由同一专业人员对黄斑中心凹行水平及垂直扫描,测量黄斑中心凹内界膜与视网膜色素上皮层内侧面之间的垂直距离作为CMT;Goldmann眼压计监测IOP。

统计学分析:采用SPSS 22.0软件,注射前后数据比较采用单因素重复测量方差分析,Bonferroni方法进行两两比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 注射前后BCVA比较

注射前后不同时间点BCVA比较,差异具有统计学意义( $F=69.096, P<0.05$ )。术后随访各时间点BCVA均较注射前明显改善,差异有统计学意义( $P<0.001$ ),见表1。1眼合并糖尿病患者,注射后1mo视力显著提高,但3mo时黄斑水肿复发,视力下降,故再次行TA玻璃体腔注射后视力显著提高。

### 2.2 注射前后CMT比较

注射前后不同时间点CMT比较,差异具有统计学意义( $F=81.343, P<0.05$ )。注射后随访各时间点CMT均值与注射前比较,差异均有统计学意义( $P<0.001$ ),见表1,图2。11眼于注射后1、3、6mo复查时均保持稳定,黄斑囊样改变消失,形态基本恢复正常。

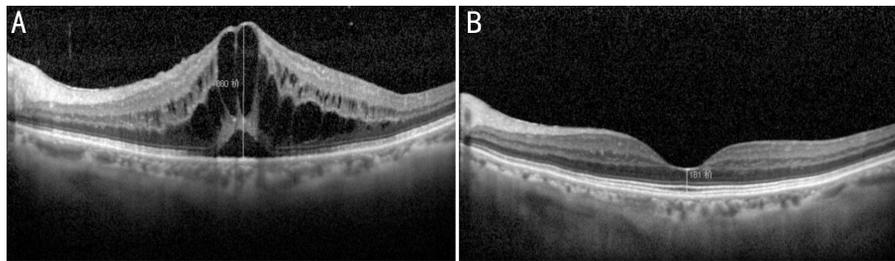


图2 玻璃体腔注射TA治疗PCME前后OCT黄斑图像 A:注射前,黄斑囊样水肿,CMT:880 $\mu$ m;B:注射后6mo,黄斑结构正常,CMT 181 $\mu$ m。

表1 玻璃体腔注射TA对PCME患者BCVA、CMT、IOP的影响

观察指标	注射前	注射后2wk	注射后1mo	注射后3mo	注射后6mo	F	P
BCVA(LogMAR)	0.86 $\pm$ 0.23	0.28 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.17 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	0.19 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	0.13 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	69.096	<0.05
CMT( $\mu$ m)	577.2 $\pm$ 97.2	244.5 $\pm$ 23.8 <sup>a</sup>	211 $\pm$ 22.6 <sup>a</sup>	237.9 $\pm$ 118.0 <sup>a</sup>	208.3 $\pm$ 18.6 <sup>a</sup>	81.343	<0.05
IOP(mmHg)	14.78 $\pm$ 2.61	15.36 $\pm$ 2.10	15.64 $\pm$ 2.37	15.21 $\pm$ 2.30	15.44 $\pm$ 2.17	3.859	>0.05

注:<sup>a</sup>P<0.05 vs 注射前。

1眼合并糖尿病患者注射后1mo时CMT显著减低,但第3mo复查时,CMT再次升高,行眼底荧光血管造影显示毛细血管瘤渗漏,再次行TA(2mg/0.05mL)玻璃体腔注射,后补充眼底激光,随访6mo时CMT明显减低。

2.3 注射前后IOP比较 注射前后不同时间点IOP比较差异无统计学意义(F=3.859,P>0.05)。所有患者术后各时间点眼压均在正常范围(<21mmHg),与术前两两比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表1。

### 3 讨论

PCME的发病机制尚不明确,但炎症被认为是其主要病因。白内障术后多种炎症介质表达升高,破坏了血-视网膜屏障并使血管通透性增加<sup>[6]</sup>。细胞内外的液体异常聚集,形成黄斑区外丛状层和内核层典型的囊样改变及视网膜增厚<sup>[7]</sup>。PCME有一定的自限性,但部分患者术后视力受损程度不断加重,即使最终黄斑水肿消退,黄斑中心凹或旁中心凹视网膜结构已改变,可引发永久性的视力减退。糖尿病、葡萄膜炎、视网膜静脉阻塞、术中后囊膜破裂等是其已知的危险因素。因此,我们对于保守治疗1mo无效的患者,积极地进行低剂量TA玻璃体腔注射治疗。

TA是人工合成的一种长效糖皮质激素,难溶于水的特性使它在局部用药时吸收缓慢。其强大的抗炎、抗过敏作用,可减轻渗出、水肿以及毛细血管扩张等非特异性炎症反应。Tenon囊下、球周注射TA用于PCME的治疗已有文献报道<sup>[8]</sup>,玻璃体腔途径由于药物直接作用于视网膜,故起效快,效果更为显著<sup>[9]</sup>。既往文献报道TA玻璃体腔注射剂量为4mg/0.1mL,用药后视力显著提高,黄斑水肿明显消退,但有49%~53%的患者较术前眼压增高,建议长期监测眼压至少到注药后6mo<sup>[10-11]</sup>。基线眼压>16mmHg<sup>[10]</sup>、糖尿病<sup>[11]</sup>、多次注射更是眼压增高的危险因素。

目前国产TA均为混悬液,赋形剂中多种成分能够引起视网膜光感受器细胞的减少甚至丢失,致视网膜毒性反应,且可能与剂量有关<sup>[12]</sup>。陈长征等<sup>[13]</sup>采用5 $\mu$ m过滤器联合三通管反复置换方法除去混悬液中赋形剂后,将4mg/0.1mL TA玻璃体腔注射治疗黄斑水肿,结果高血压的发生率为27.5%。多种TA混悬液粒径均大于5 $\mu$ m,且

赋形剂、防腐剂主要存在于上清液中<sup>[14-15]</sup>。我们采用0.22 $\mu$ m孔径的滤膜能更大程度地去除赋形剂的影响,另外TA注射剂量仅为2mg/0.05mL,是既往文献报道的1/2,术后视力显著提高,黄斑水肿消退,随访6mo没有观察到眼压升高、出血、眼内炎、视网膜脱离等并发症的发生,提示这种改良的低剂量TA玻璃体腔注射对PCME安全、有效。

抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)药物能够抑制眼部新生血管的形成,并降低血管通透性、减少血管渗漏,从而减轻血管源性眼病引起的黄斑囊样水肿<sup>[2]</sup>。文献报道抗VEGF药物玻璃体腔注射对PCME治疗有效,且随访IOP正常<sup>[16-17]</sup>。Lim等<sup>[18]</sup>研究发现对于合并黄斑水肿的糖尿病白内障患者,术后玻璃体腔注射TA与贝伐单抗(Bevacizumab)均可获得视力的提高,但在6mo的随访中,TA组CMT减低较贝伐单抗更理想,且需要重复注射患者的比率明显减低(TA组16.7%,贝伐单抗组70.6%)。可能与TA不仅能抗VEGF,也可以对抗其他多种炎症因子有关<sup>[19]</sup>。另外,对于合并玻璃体牵引或黄斑前膜的PCME患者,抗VEGF药物治疗无效,并有加重视网膜牵拉的风险<sup>[2]</sup>。TA有促进玻璃体后脱离的作用,且对黄斑前膜无干扰,因此更为安全。而且抗VEGF药物价格昂贵,增加了患者的医疗支出。

地塞米松玻璃体腔植入剂(DEX)是一种新的可自行降解的糖皮质激素缓释系统。已有研究结果证实,其在缓解视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)方面效果显著<sup>[20-21]</sup>,但其致高IOP和黄斑水肿复发的风险仍不能规避。谷潇雅等<sup>[22]</sup>观察DEX治疗RVO-ME 1a随访期间,IOP $\geq$ 21mmHg达59%, $\geq$ 25mmHg达41%,且69.2%的患眼在平均注射后4mo时ME复发。目前尚没有DEX治疗PCME的报道,但鉴于其高昂的价格,亦限制了其临床应用。

TA价格低廉,仅为抗VEGF药物或DEX的千分之一,如能有效解决其眼压增高的副作用,会使患者更大受益。我们采用改良低剂量TA玻璃体腔注射治疗PCME,术后BCVA显著提高,CMT显著减低,且IOP无明显升

高,取得良好的治疗效果,节约大量经济支出。但尚需大宗病例的临床随机对照研究和长期疗效的随访观察。

#### 参考文献

- 1 皇甫镜如, 严宏. 白内障术后黄斑水肿的诊治新进展. 中华实验眼科杂志 2019;37(4):312-315
- 2 Han JV, Patel DV, Squirrel D, et al. Cystoid macular oedema following cataract surgery: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2019;47(3):346-356
- 3 Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):24-27
- 4 Mahar PS, Memon AS. Frequency and management of raised intraocular pressure following intravitreal triamcinolone acetonide. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22(11):699-702
- 5 Kim SJ, Belair ML, Bressler NM, et al. A method of reporting macular edema after cataract surgery using optical coherence tomography. *Retina* 2008;28(6):870-876
- 6 Jina V, Dipika V. Cystoid macular oedema following cataract surgery: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2019; 47:346-356
- 7 Guo S, Patel S, Baumrind B, et al. Management of pseudophakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2015;60(2):123-137
- 8 Suleman H, Mathew M, Lakshmanan A, et al. Orbital floor triamcinolone acetonide in the treatment of pseudophakic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2008;86:s243
- 9 Koutsandrea C, Moschos MM, Brouzas D, et al. Intraocular triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema; optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Retina* 2007;27(2):159-164
- 10 Rhee DJ, Peck RE, Belmont J, et al. Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2006;90(8):999-1003
- 11 Mahar PS, Memon AS, Fahim MF. Raised intraocular pressure following Intravitreal Triamcinolone Acetonide in diabetic versus non-diabetic patients. *Pak J Med Sci* 2018;34(5):1110-1114

- 12 Hida T, Chandler D, Arena JE, et al. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol* 1986;101(2):190-195
- 13 陈长征, 邢怡桥, 杜磊, 等. 过滤器联合三通管除去曲安奈德混悬液中赋形剂的临床应用. 中国实用眼科杂志 2006; 24(4):419-422
- 14 孙树茂. 不同曲安奈德混悬液物理化学性质及其眼内药代动力学研究. 温州医科大学 2013
- 15 兰碧菲, 侯江平, 赵春晖, 等. 眼部应用国产曲安奈德混悬液安全性的实验研究. 中华眼科杂志 2014; 50(7): 529-534
- 16 祁媛媛, 祝莹, 徐少凯, 等. 玻璃体内注射康柏西普治疗 Irvine-Gass 综合征. 中华眼外伤职业眼病杂志 2018; 40(1):59-62
- 17 唐瑞雪. 玻璃体腔内注射曲安奈德与贝伐单抗治疗白内障术后黄斑水肿的疗效. 国际眼科杂志 2016;16(1):135-137
- 18 Lim LL, Morrison JL, Constantinou M, et al. 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
- 19 Fischer S, Renz D, Schaper W, et al. *In vitro* effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol* 2001; 411(3): 231-243
- 20 Li X, Wang N, Liang X, et al. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in Chinese patients; randomized, sham - controlled, multicenter study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(1): 59-69
- 21 Pommier S, Meyer F, Guigou S, et al. Long-Term Real-Life Efficacy and Safety of Repeated Ozurdex® Injections and Factors Associated with Macular Edema Resolution after Retinal Vein Occlusion; The REMIDO 2 Study. *Ophthalmologica* 2016;236(4):186-192
- 22 谷潇雅, 戴虹, 喻晓兵. 地塞米松玻璃体腔植入剂治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿一年临床观察. 中华眼底病杂志 2018;34(3): 221-227