

# 非甾体类消炎药预防糖尿病患者白内障术后黄斑水肿

李敏超, 杨晓然, 刘斐, 邵东平, 李远标

作者单位:(528200)中国广东省佛山市,南方医科大学附属南海医院

作者简介:李敏超,毕业于中山医科大学,学士,主治医师,研究方向:白内障、眼底病。

通讯作者:李敏超. liminchao@126. com

收稿日期:2011-05-27 修回日期:2011-08-08

## Effect of topical NSAIDs in preventing macular edema after phacoemulsification in diabetes

Min-Chao Li, Xiao-Ran Yang, Fei Liu, Dong-Ping Shao, Yuan-Biao Li

Department of Ophthalmology, the Affiliated Nanhai Hospital of Southern Medical University, Foshan 528200, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Min-Chao Li. Department of Ophthalmology, the Affiliated Nanhai Hospital of Southern Medical University, Foshan 528200, Guangdong Province, China. liminchao@126. com

Received: 2011-05-27 Accepted: 2011-08-08

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy of diclofenac sodium ophthalmic solution and a steroidal ophthalmic solution administered prophylactically against macular edema after phacoemulsification and intraocular lens implantation and to assess macular thickness changes using optical coherence tomography (OCT).

• **METHODS:** In this prospective study, patients with diabetes mellitus but without diabetic retinopathy were randomized to either the A group ( $n = 104$ ) or the B group ( $n = 113$ ). Patients in the A group received either tobramycin and dexamethasone ophthalmic suspension 4 times daily (qid) for approximately one day preoperatively and four weeks postoperatively plus diclofenac 1% qid for four weeks postoperatively. Patients in the B group received topical tobramycin and dexamethasone qid for approximately four weeks postoperatively alone. Outcome measures included macular edema incidence, central field retinal thickness as measured by OCT, and best-corrected visual acuity.

• **RESULTS:** Four eyes in A group and ten eyes in B group had clinically apparent macular edema. Based on OCT, six eyes in A group had macular edema, twelve eyes in B group. The central subfield retinal thickness values were significantly lower in the A group at four weeks than those in the B group.

• **CONCLUSION:** This study suggests that adding

preoperative diclofenac sodium ophthalmic solution to postoperative topical dexamethasone significantly reduces the incidences of macular edema and suppresses increasing retinal thickening after cataract surgery in patients with diabetes mellitus.

• **KEYWORDS:** phacoemulsification; macular edema; diabetes mellitus; anti-inflammatory agents; non-steroidal

Li MC, Yang XR, Liu F, *et al.* Effect of topical NSAIDs in preventing macular edema after phacoemulsification in diabetes.

*Guoji Yanke Zazhi( Int J Ophthalmol)* 2011;11(9):1614-1616

### 摘要

**目的:**探讨在进行超声乳化白内障吸除术的糖尿病患者,双氯芬酸钠滴眼液对于术后黄斑水肿的预防效果。

**方法:**本研究采用前瞻性、随机对照临床试验。将行白内障超声乳化联合人工晶状体植入术而且无视网膜病变的糖尿病患者随机分成两组,A组( $n = 104$ )术前1d和术后4wk使用10g/L双氯芬酸钠滴眼液4次/d,联合术后4wk使用妥布霉素地塞米松滴眼液4次/d;B组( $n = 113$ )术后4wk只使用妥布霉素地塞米松滴眼液4次/d。观察最佳矫正视力、黄斑水肿的发病率和黄斑中央区视网膜厚度。

**结果:**临床检查发现,A组黄斑水肿4眼(3.8%),B组黄斑水肿10眼(8.8%)。光学断层扫描检查发现,A组6眼(5.8%)发生黄斑水肿,B组12眼(10.6%)发生黄斑水肿。A组的黄斑中央区厚度小于B组( $P < 0.01$ )。

**结论:**本研究提示对于需要行白内障手术的糖尿病患者,术前和术后使用双氯芬酸钠滴眼液,并联合术后使用妥布霉素地塞米松滴眼液,与术后单独使用妥布霉素地塞米松滴眼液相比,前者可以明显降低黄斑水肿的发病率。

**关键词:**超声乳化白内障吸除术;黄斑水肿;糖尿病;消炎药;非甾体类

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2011.09.039

李敏超,杨晓然,刘斐,等.非甾体类消炎药预防糖尿病患者白内障术后黄斑水肿.国际眼科杂志2011;11(9):1614-1616

### 0 引言

虽然白内障手术已经日臻完美,但是黄斑水肿依然是影响患者术后视力的重要因素,Henderson等<sup>[1]</sup>报道的发病率0.1%~2.35%。Asano等<sup>[2]</sup>报道眼底荧光造影下黄斑水肿的发病率甚至高达58.0%。张红等<sup>[3]</sup>基于光学相干断层扫描(OCT)的黄斑水肿发病率是20%。尤其是对于有黄斑水肿高危因素的患者,如糖尿病、术中晶状体后囊破裂、葡萄膜炎、黄斑水肿更加常见。因此,我们选择部分需要进行超声乳化白内障吸除联合人工晶状体植入术的糖尿病患者,来探讨非甾体类消炎药对于黄斑水肿的预防作用。

表 1 两组患者一般情况比较

	眼数	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别		核硬度( $\bar{x} \pm s$ )
			男	女	
A 组	104	72.2 ± 10.8	35(33.7%)	69(66.3%)	3.11 ± 0.60
B 组	113	71.6 ± 8.5	46(40.7%)	67(59.3%)	3.13 ± 0.54
P		0.55	0.31		0.84

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集 2009-01/2010-12 在我院住院行超声乳化白内障吸除联合人工晶状体植入术,而且确诊患有 2 型糖尿病的患者。患者排除标准:患有糖尿病性视网膜病变、老年性黄斑变性、黄斑前膜、视网膜血管疾病的患者,术中出现并发症的患者。随机分成两组,均行超声乳化白内障吸除联合人工晶状体植入术。A 组为实验组(104 例 104 眼),术前 1d 和术后 4wk 给予 10g/L 双氯芬酸钠滴眼液 4 次/d(晶奇,湖北瑞珠制药),联合术后 3g/L 妥布霉素和 1g/L 地塞米松混合滴眼液(典必殊,爱尔康公司)4 次/d 治疗;B 组为对照组(113 例 113 眼),术后仅给予妥布霉素地塞米松滴眼液(典必殊)4 次/d,治疗 4wk。两组间年龄、性别、核硬度之间差异均无统计学意义(表 1)。

**1.2 方法** 由同一位医生采用超声乳化联合人工晶状体植入术,A 组术前 1d 滴双氯芬酸钠滴眼液,4 次/d,两组均使用复方托吡卡胺滴眼液散瞳,爱尔凯因滴眼液表面麻醉,在 10:00 处透明角膜缘作 3.2mm 隧道切口,在 2:00 处透明角膜缘作穿刺切口,行连续环形撕囊,原位超声乳化晶状体核,抽吸晶状体皮质,推注法植入可折叠人工晶状体(SensarAR40e,AMO 公司)术毕球结膜下注射妥布霉素注射液和地塞米松注射液各 0.1mL。分别在术后 1d;1,4wk 记录患者的最佳矫正视力,在术后 4wk 行光学相干断层扫描(Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., version 4.5.1.11)检查,选择 Macular Cube 512 × 128 程序,测量黄斑区视网膜厚度。

统计学分析:本研究使用 SPSS 11.0 软件,采用独立样本 *t* 检验、卡方检验进行数据统计处理,当  $P < 0.05$  时认为差异有统计学意义。

## 2 结果

观察指标包括:最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中央区厚度(central subfield thickness, CST)和黄斑水肿发病率。

**2.1 最佳矫正视力** 两组患者大部分均获得良好的术后 BCVA。两组患者在术后 1d;1wk 的 BCVA 的差别无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 2)。在术后 4wk,A 组患者 BCVA 优于 B 组( $P < 0.05$ ,表 2)。

**2.2 黄斑中央区厚度** OCT 把黄斑分为 9 区,测量黄斑中央区直径 1mm 的区域,从视网膜内界膜到色素上皮层的距离。A 组的 CST 为  $242.79 \pm 20.75 \mu\text{m}$ ,B 组的 CST 为  $265.43 \pm 29.30 \mu\text{m}$ ,A 组比 B 组薄,两组差别有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.3 黄斑水肿发病率** 由同一位眼底病专家盲法检查,采用散瞳后裂隙灯下 90D 前置镜检查眼底,A 组发现黄斑水肿 4 眼(3.8%),B 组发现 10 眼(8.8%)黄斑水肿。OCT 检查:由同一位技师检查,由同一位眼底病专家盲法阅片。诊断标准按 Kim 等<sup>[4]</sup>在 2006 年的分型,分别为弥漫性视网膜水肿、黄斑囊样水肿、后极部玻璃体牵拉、浆液性视网

表 2 两组患者术后 BCVA 的变化情况

	$\bar{x} \pm s$		
	术后 1d	术后 1wk	术后 4wk
A 组	0.53 ± 0.13	0.62 ± 0.24	0.77 ± 0.29
B 组	0.55 ± 0.14	0.60 ± 0.27	0.61 ± 0.32

膜脱离、牵拉性视网膜脱离。A 组患者有 6 眼(5.8%)发生黄斑水肿,B 组有 12 眼(10.6%)黄斑水肿。两组共有 4 眼在 OCT 诊断为黄斑水肿,但是临床上裂隙灯下 90D 前置镜检查眼底未能发现。

## 3 讨论

超声乳化白内障吸除联合人工晶状体植入术是眼科最常见的手术之一,糖尿病也是我国老年人最常见的疾病之一。尹澜等<sup>[5]</sup>报道白内障术后,糖尿病者的黄斑囊样水肿发病率为 14.7%,而无糖尿病者为 3.8%。赵军<sup>[6]</sup>报道糖尿病患者超声乳化联合人工晶状体植入术后黄斑水肿的发病率为 7.0%,而年龄相关性白内障则为 1%。由此可见,如何预防和治疗糖尿病患者白内障术后黄斑水肿是眼科医生所面临的重要课题。

黄斑水肿可以分为细胞内水肿和细胞外水肿,后者与临床上的黄斑水肿关系密切。细胞外黄斑水肿主要跟血-视网膜屏障的破坏有关。造成血-视网膜屏障破坏的机制可能是下列的因素。手术创伤产生炎性物质,如前列腺素等,作用于黄斑中心凹旁毛细血管引起通透性增加。术中眼压波动,玻璃体对黄斑造成机械性牵拉。手术显微镜的视网膜光毒性诱发自由基损害。糖尿病患者醛糖还原酶途径及糖醇生成的代谢变化,造成视网膜血管和色素上皮损害。脉络膜血流减少造成视网膜色素上皮损害<sup>[7]</sup>。

对于白内障术后黄斑水肿的治疗措施主要有:(1)药物治疗:非甾体类消炎药、糖皮质激素、碳酸酐酶抑制剂、贝伐单抗等,给药途径有局部滴眼,口服,玻璃体腔注射等。(2)激光治疗:玻璃体松解术、黄斑格栅样光凝。(3)手术治疗:玻璃体切除术、人工晶状体置换术、人工晶状体取出术等。然而,对于发生囊样改变的黄斑水肿的治疗效果常常较差,预防高危人群发生黄斑水肿才是更好的办法。

虽然 Sivaprasad 等<sup>[8]</sup>在 2005 年的系统性回顾显示,尚无足够的循证医学证据证明非甾体类消炎药能有效治疗白内障术后急性黄斑水肿,但是,越来越多的研究表明非甾体消炎药能有效预防白内障术后的黄斑水肿。非甾体消炎药的作用机制是抑制环氧化酶(COX)活性,从而阻断花生四烯酸转化为前列腺素。同时,它也能促进花生四烯酸与甘油三脂结合,降低细胞内游离的花生四烯酸浓度,而间接抑制白三烯的合成。糖皮质激素的作用机制是阻断磷脂酶 A2,从而阻断细胞膜脂质合成花生四烯酸。

本研究显示,联合应用非甾体类消炎药和糖皮质激素预防黄斑水肿的效果强于单独使用糖皮质激素,表明两者可能存在协同作用。

董方等<sup>[9]</sup>报道,无糖尿病视网膜病变的糖尿病患者超声乳化白内障吸除术后1mo黄斑水肿的发病率为10%,用OCT手动测量黄斑区视网膜厚度为 $211.30 \pm 80.24 \mu\text{m}$ 。Endo等<sup>[10]</sup>报道,用蔡司Startus OCT-3测量糖尿病患者超声乳化白内障吸除术后4wk的黄斑中心凹周围平均厚度(AFT)是 $246.6 \pm 77.5 \mu\text{m}$ 。本研究的结果则分别是 $242.79 \pm 20.75 \mu\text{m}$ 和 $265.43 \pm 29.30 \mu\text{m}$ ,可能跟使用的仪器、检查的程序、测量的方法不相同有关。

本研究中,单用妥布霉素地塞米松滴眼液(B组)的糖尿病患者术后黄斑水肿1mo的发病率为10.6%,而联合双氯芬酸钠滴眼液治疗(A组)的糖尿病患者术后1mo黄斑水肿的发病率为5.8%,结果提示双氯芬酸钠滴眼液能有效降低糖尿病患者白内障术后黄斑水肿的发病率。Endo等<sup>[10]</sup>的研究也提示溴芬酸滴眼液比1g/L氟美龙滴眼液能更有效的减轻白内障术后的黄斑水肿。本研究中,在术后1mo时A组BCVA优于B组,部分显示了双氯芬酸钠滴眼液的临床价值。王雯秋等<sup>[11]</sup>报道,黄斑水肿患者即便在BCVA没有下降的情况下,固视稳定性也会下降,固视位置发生偏移。可见,如果仅仅用视力来评价黄斑水肿对视觉质量的影响是远远不够的,我们期待采取诸如微视野、对比敏感度、问卷等方法评价黄斑水肿对视觉质量的影响。

双氯芬酸钠滴眼液的不良反应有:烧灼感、刺痛、流泪、结膜充血、视物模糊、角膜知觉降低<sup>[12]</sup>、乏力、困倦、恶心等。本研究中A组无一例患者因不良反应不能耐受而停药。糖皮质激素滴眼液的不良反应有:眼睑刺痒、水肿、结膜充血、眼压升高、青光眼、后囊下白内障形成、伤口愈合延迟、二重感染等。其中,高眼压是眼科医生最关注的不良反应之一。

OCT属于非侵入性检查,具有很高的敏感性和特异性,能够进行定量分析,结合视力、眼底镜、眼底荧光血管造影检查,是目前诊断和随访黄斑水肿的理想方法。

总之,对于糖尿病患者,在术前和术后使用非甾体消炎药类滴眼液,联合使用糖皮质激素滴眼液,能有效降低黄斑水肿的发病率,改善预后。

#### 参考文献

- 1 Henderson BA, Kim JY, Ament CS, *et al.* Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1550-1558
- 2 Asano S, Miyake K, Ota I, *et al.* Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(1):57-63
- 3 张红,田芳,冯国. 白内障超声乳化术后黄斑部的光学相干断层扫描. *眼科研究* 2005;23(6):632-635
- 4 Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142(3):405-412
- 5 尹澜,皮裕琍. 糖尿病与白内障术后出现黄斑囊样水肿相关性的临床分析. *国际眼科杂志* 2007;7(3):816-817
- 6 赵军. 糖尿病患者超声乳化白内障吸除联合人工晶状体植入术的临床观察. *国际眼科杂志* 2009;9(8):1489-1491
- 7 Miyake K, Nishimura K, Harino S, *et al.* The effect of topical diclofenac on choroidal blood flow in early postoperative pseudophakias with regard to cystoid macular edema formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(12):5647-5652
- 8 Sivaprasad S, Bunce C, Wormald R. Non-steroidal anti-inflammatory agents for cystoid macular oedema following cataract surgery: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1420-1422
- 9 董方,赵桂秋,王青,等. 不同分期糖尿病视网膜病变超声乳化术后黄斑的改变. *眼科新进展* 2011;31(1):46-48,51
- 10 Endo N, Kato S, Haruyama K, *et al.* Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol* 2010;88(8):896-900
- 11 王雯秋,王泓,张磊,等. 黄斑水肿患者中心凹厚度与固视性质及平均敏感度相关性研究. *中华眼底病杂志* 2009;25(3):182-184
- 12 滕贺,张劲松. 超声乳化吸出术后应用载体类与非甾体类消炎药对泪膜及角膜知觉影响. *中国实用眼科杂志* 2005;23(2):130-133