



曲安奈德玻璃体腔内注射治疗黄斑水肿的研究进展

谢怀林

(广西壮族自治区南溪山医院眼科, 桂林市 541002)

【关键词】曲安奈德; 黄斑水肿; 玻璃体

【中图分类号】R 777 【文献标识码】B 【文章编号】1673-6575(2008)01-0041-03

曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)是一种长效糖皮质激素,能抑制细胞免疫,减轻炎症及早期毛细血管的扩张,维持毛细血管的通透性,稳定血房水屏障,并且能限制纤维蛋白的渗出,抑制成纤维细胞分化和色素上皮细胞的增殖。同时,通过抑制血管外基质的转换而诱导血管内皮细胞功能改变或死亡,或间接促进炎症细胞形成抗血管生成的刺激因子,并阻止巨噬细胞和肥大细胞的移行,抑制肝素、生长因子等促血管形成相关因子的活性,从而防止新生血管的形成。基于曲安奈德的这些特性,从1980年开始用于关节病和皮肤病的治疗;20世纪90年代报道用于眼内注射、防止实验性增生性玻璃体视网膜病变的发展和抑制视网膜视盘新生血管生成的动物实验^[1];2001年Anteliff等^[2]首先报道玻璃体腔内注入曲安奈德治疗葡萄膜炎所致黄斑水肿,通过光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)观察,效果良好,近年来其在各种病变所致的黄斑水肿治疗中越来越受到重视。

1 黄斑水肿发病机制、临床特征和主要治疗方法

黄斑水肿(cystoid macular edema, CME)是眼底的常见病,但它不是一种独立的特发性疾病,而是很多眼底疾病在黄斑区的表现。引起黄斑水肿最常见的疾病有糖尿病性视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜静脉阻塞、白内障术后或其它内眼手术后。黄斑水肿是引起视力减退的重要原因之一,眼底检查可见水肿的黄斑区视网膜增厚,呈蜂窝状或囊样外观,眼底血管造影显示早期呈囊腔内的暗区,静脉区可见毛细血管扩张,黄斑区强荧光。后期荧光积存形成花瓣状荧光。弥漫性黄斑水肿则表现为不规则渗漏,无固定囊腔出现。此外,视网膜厚度分析仪、OCT及红外线激光断层扫描技术均可直接反映黄斑区视网膜增厚及视网膜神经上皮层局限性囊样腔隙。

以往对黄斑水肿的治疗以黄斑区格栅样激光光凝及手术治疗为主。传统的激光治疗在一定程度上能缓解部分水肿,但对严重的弥漫性水肿或伴有视网膜前增生膜的水肿却收效甚微。近年来认为,玻璃体的牵引可能是黄斑水肿产生或加重的原因之一,因而国内外有人开展了玻璃体切割术来解除玻璃体对黄斑区的牵拉^[3],通过手术介入解除牵引治疗弥漫性、慢性迁延性及激光治疗无效引起的黄斑水肿。然而截至目前为止,其疗效尚有待观察和研究。近年来,随着对黄斑水肿发病机制研究的不断深入,认为曲安奈德作为一种长效的糖皮质激素行玻璃体腔内注射具有很强的抗炎作用^[4],已成

为治疗黄斑水肿的重要手段。

2 玻璃体腔内注射曲安奈德治疗黄斑水肿的临床应用

2.1 糖尿病性黄斑水肿 糖尿病视网膜病变是发达国家成年人致盲的主要原因之一。糖尿病病史20年以上的患者中有29%出现黄斑水肿,这是视力下降的重要原因。糖尿病黄斑水肿表现为由于血管通透性增加而导致的视网膜内及视网膜下液体的积聚。黄斑单个或多个成簇微血管瘤、来自一小段毛细血管的渗漏或局限的视网膜内微血管异常渗漏均可引起黄斑局部水肿,广泛扩张的毛细血管或脉络膜毛细血管的渗漏可造成黄斑区弥漫水肿。黄斑弥漫水肿较黄斑局部水肿更为常见。近年来,临床实验发现玻璃体腔内注射曲安奈德对糖尿病性黄斑水肿有治疗价值,主要用于黄斑格栅样光凝治疗后复发或水肿持续存在的顽固性患者。Massin等^[5]对激光治疗无效的糖尿病性黄斑水肿的患者给予4 mg曲安奈德玻璃体腔内注射,注药前糖尿病性黄斑水肿治疗组黄斑中心厚度为(509.6 ± 143.5) μm,对照组为(474.4 ± 82.6) μm;注药后4周,治疗组黄斑中心厚度为(207.3 ± 44.2) μm,对照组为(506.7 ± 122.4) μm;注药后12周,治疗组黄斑中心厚度为(207.0 ± 96.7) μm,对照组为(4 693 ± 1 176) μm。注药后24周由于注药组部分患者黄斑水肿复发,差异二者无显著性,治疗过程中两组患者视力无明显差异。Jonas等^[6]报道136例弥漫性糖尿病性黄斑水肿患者,97只眼接受20~25 mg曲安奈德玻璃体腔内注射,68%视力提高,另69眼接受局灶性或全视网膜光凝,视力无变化,两组间视力的变化差异有显著性。Islam等^[7]对7例有晶体眼糖尿病性黄斑水肿患者,采用单次玻璃体腔内注射曲安奈德4 mg,8周后糖尿病黄斑水肿完全消退,对比治疗前后最佳矫正视力,平均提高0.146, OCT测量的黄斑中心厚度平均下降150.9 μm。

2.2 视网膜静脉阻塞性黄斑水肿 长期的黄斑水肿是视网膜静脉阻塞的主要并发症之一,常导致视力无法恢复。Krepler等^[8]于玻璃体腔内注射4 mg曲安奈德治疗非缺血性视网膜中央静脉阻塞引发的黄斑水肿13例,分别在术前及术后1周、1个月、3个月、6个月和9个月进行远近最佳矫正视力、眼内压、眼底荧光血管造影及OCT成像检查。术后3个月和6个月的远视力(0.5 ± 0.3, P < 0.001)和近视力(0.7 ± 0.3, P = 0.03)均有显著提高,术后9个月的平均黄斑厚度显著减小。结论认为玻璃体内注射曲安奈德可以明显改善患者的视力。

然而,该疗效仅能持续6个月。Krepler等^[9]报道9例视网膜分支静脉阻塞引起黄斑水肿的患者接受4mg曲安奈德玻璃体腔内注射,术前及术后1周、3个月、6个月时分别进行远、近最佳矫正视力眼内压、眼底荧光管造影及OCT检查,术后其远近视力显著提高,术后黄斑区平均厚度无显著降低。结论认为对视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿的患者,玻璃体腔内注射曲安奈德可显著提高视力,但此效果并不持久。Degenring等^[10]报道在无激光光凝辅助治疗的情况下,单纯玻璃体腔内注射曲安奈德25mg即可减轻或消除视网膜静脉阻塞造成的黄斑水肿,提高中心视力。1例视网膜分支静脉阻塞的患者注药后5周,视力由0.25提高至0.5,黄斑中心厚度由400 μm 降至210 μm ,眼底荧光素血管造影显示荧光渗漏明显减少。另1例视网膜中央静脉阻塞患者,注药后5周,视力由0.4提高至0.5,黄斑中心厚度由600 μm 降至200 μm ,眼底荧光素血管造影显示荧光渗漏亦有明显减少。

2.3 葡萄膜炎性黄斑水肿 Karacorlu等^[11]评价玻璃体腔内注射曲安奈德治疗白塞病引起的黄斑囊样水肿的患者的安全性和有效性,选择继发于白塞病的10例10眼采用玻璃体腔内注射曲安奈德4mg方法来治疗黄斑水肿,随访1个月,黄斑中心凹的平均厚度从460 μm 减少到260.5 μm ,减少了37%。6个月后黄斑中心凹的平均厚度为263 μm 。8眼的视力得到提高。结论认为玻璃体腔内注射曲安奈德治疗继发于白塞病的黄斑囊样水肿应用前景良好。Augunawela等^[12]回顾性观察12例12眼玻璃体腔内注射曲安奈德治疗难治性葡萄膜炎性黄斑囊样水肿的患者,接受玻璃体腔内注射2mg曲安奈德治疗后,所有患者黄斑囊样水肿完全消退。经随访,其中9例患者视力提高,3例患者视力无改善,5例接受重复治疗。认为即使对难治性葡萄膜炎性,玻璃体腔内注射也是有效的,但经常需要重复注射。

2.4 白内障术后的顽固性黄斑囊样水肿 白内障术后黄斑囊样水肿大部分有自愈经过,但也少部分使视力永久性损害。多发生在术后2~4个月,也有发生在术后数年者。当正在恢复过程的白内障手术眼突然出现视力下降,应怀疑发生黄斑囊样水肿。Karacorlu等^[13]应用曲安奈德4mg治疗糖皮质激素和非甾体类抗炎药医治无效的人工晶体眼的慢性黄斑囊样水肿,注药前黄斑中心平均厚度为504 μm ,随访6~10个月。注药后1个月黄斑中心平均厚度为264 μm ,与注药前相比降低52%;注药后3个月和6个月,黄斑中心平均厚度分别为240 μm 、232 μm 。Jonas等^[14]应用25mg治疗5例超声乳化白内障手术后长期黄斑囊样水肿的病例,随访时间为(6.6 \pm 4.1)个月,视力从0.26 \pm 0.13提高至0.60 \pm 0.19。故曲安奈德可用于治疗白内障术后顽固性黄斑囊样水肿。

2.5 其它 曲安奈德还可应用于眼部缺血性疾病所致的黄斑水肿、放射所致的黄斑水肿及特发性黄斑水肿的治疗。Scott等^[15]对2例特发性黄斑水肿患者进行曲安奈德玻璃体腔内注射,其中1例视力在6个月时从20/70升至20/30,右眼黄斑中心凹厚度从606 μm 降至197 μm ,左眼从542 μm 降至190 μm ;另一例患者5个月时视力从20/200升至20/50,黄斑中心的厚度从580 μm 降至208 μm ,但随后黄斑水肿又复

发。2例患者均再次进行了注射,认为曲安奈德玻璃体腔内注射对减轻黄斑水肿及促进视功能的恢复均有效,但其作用短暂,不能防止其复发。

3 并发症和重复注射问题

玻璃体腔内注射曲安奈德治疗黄斑水肿的疗效已得到大量证实,随着应用的日益广泛,其产生的并发症也越来越不容忽视。其并发症主要有两个方面:与技术操作有关的并发症为眼内感染、玻璃体积血;药物毒副作用引起的并发症主要为眼压升高、晶状体混浊、假性眼内炎等。目前文献中报道的不良事件中以治疗后高眼压最为多见,发生率达25.34%^[16]。感染性眼内炎是玻璃体腔内注射曲安奈德最严重的并发症,如处理不及时,将会导致视力完全丧失。曲安奈德玻璃体腔内注射可以用来治疗各种病因引起的黄斑水肿,注射后黄斑水肿明显减退,经OCT检查已得到证实,但最大的问题是疗效维持时间不长,国内作者也有相关报道^[17]。多数患者在3个月黄斑水肿复发,视力再度下降,往往需要重复注射。合理的解决方法是研制出长效药物或缓释剂,避免反复多次玻璃体腔内注射。目前已有糖皮质激素的缓释剂植入玻璃体内^[18],用于治疗非老年性黄斑下视网膜新生血管膜的报道,由于并发症的原因,其临床应用尚需进一步的研究。

4 展望

尽管曲安奈德玻璃体腔内注射在黄斑水肿治疗中已显示出良好的临床效果,但大多数属于个案报道或是小组病例,急需有权威的多中心前瞻对照研究,来正确评价曲安奈德的疗效及其应用范围,进一步总结和研究所适应证、药剂剂型、给药剂量、给药次数、远期疗效以及副作用,防止临床滥用现象的发生,以免造成不可挽救的视力损害。同时我们也应清醒地认识到,曲安奈德的应用并不是病因治疗,根本的解决方法还在于继续探索引起黄斑水肿的真正原因,只有针对病因治疗,才是根本与完善的治疗。

参 考 文 献

- [1] Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, et al. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide[J]. *Ophthalmol*, 1996, 103(12): 2099-2104.
- [2] Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal Triamcinolone for uveitis cystoid macular edema: an optical coherence tomography study[J]. *Ophthalmology*, 2001, 108(6): 765-772.
- [3] Oamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema; the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane[J]. *Am J Ophthalmol*, 2001, 132(2): 369-377.
- [4] Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(4): 560-562.
- [5] Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(2): 218-224.



- [6] Jonas JB, Akkoyun I, Kreissig I, et al. Diffuse diabetic macular edema treated by intravitreal Triamcinolone acetonide: A comparative non-randomised study[J]. Br J Ophthalmol, 2005, 89(3): 321-326.
- [7] Islam MS, Negi A, Vernon SA. Improved visual acuity and macular thickness 1 week after Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema[J]. Eye, 2005, 19(12): 1325-1327.
- [8] Krepler K, Ergun E, Sacu S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2005, 83(1): 71-75.
- [9] Krepler K, Ergun E, Sacu S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular edema due to branch retinal vein occlusion[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2005, 83(5): 600-604.
- [10] Degenring RF, Jonas JB. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide as treatment for chronic uveitis[J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87(3): 361.
- [11] Karacorlu M, Mudun B, Ozdemir H, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of cystoid macular edema secondary to Behcet disease[J]. Am J Ophthalmol, 2004, 138(2): 289-291.
- [12] Augunawela RI, Heatley CJ, Williamson TH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory uveitis cystoid macular edema: long-term management and outcome[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2005, 83(5): 595-599.
- [13] Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular oedema[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2003, 81(6): 648-652.
- [14] Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema [J]. Am J Ophthalmol, 2003, 136(3): 384-386.
- [15] Soott IU, Ffly HW, Resenfeld PJ. Intravitreal Triamcinolone Acetonide for idiopathic cystoid macular[J]. Am J Ophthalmol, 2003, 136(7): 737-739.
- [16] Holecamp NM, Thomas MA, Pearson A. The safely profile of long-term highdose intraocular corticosteroid delivery[J]. Am J Ophthalmol, 2005, 139(4): 421-428.
- [17] 姚进, 蒋沁, 袁南荣. 曲安奈德玻璃体内注射治疗黄斑水肿[J]. 眼科新进展, 2007, 27(3): 201-203.
- [18] 赵明威, 胡庆军, 黎晓新. 玻璃体内注射曲安奈德治疗黄斑水肿临床研究的现状分析[J]. 中华眼底病杂志, 2005, 21(4): 220-223.

(收稿日期: 2007-10-25 修回日期: 2007-12-05)

微创脊柱外科技术的应用

谢硕胜 综述 陈海 审校

(广西医科大学第六附属医院、广西玉林市第一人民医院骨科, 玉林市 537000)

【关键词】 脊柱外科; 微创手术; 经皮穿刺; 显微外科; 内镜

【中图分类号】 R 681.5 【文献标识码】 B 【文章编号】 1673-6575(2008)01-0043-03

现代外科的重要发展趋势之一是手术的有限化、微创化和智能化。随着医用手术器械高精技术、生物计算机技术、数码成像技术及人工智能化技术的迅猛发展, 微创脊柱外科的时代已经到来。本文对部分微创脊柱外科技术的应用进展作一综述。

1 经皮穿刺技术

1.1 经皮椎体成形术和后凸成形术 经皮椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)是一种经皮注射骨水泥的微创介入疗法。自1984年Galibert等^[1]首先应用经皮椎体内注射骨水泥的方法成功地治疗1例C₂椎体血管瘤以来, 该技术广泛应用于椎体压缩骨折、椎体转移瘤等^[2,3]。其适应证为: ①骨质疏松引起的椎体压缩骨折; ②椎体血管瘤; ③椎体转移瘤; ④椎体嗜酸性肉芽肿和骨髓瘤等。在C型臂X线机透视或CT定位下操作, 穿刺套管针理想的位置在椎体的前1/3处, 骨水泥注射量一般为2~9 mL。颈椎平均2.5 mL, 胸椎平均5.5 mL, 腰椎平均7 mL。Kathryn等^[4]认为注射椎体体积20%的骨水泥可显著增加椎体强度, 注射量大于20%时易渗漏。Singh等^[5]随访78例接受PVP治疗的单双或三节段椎体压缩骨折患者, 24个月后, 82%的患者疼痛完全缓解。Ha

等^[6]报道12例爆裂胸腰椎骨折患者经PVP治疗后疼痛症状亦明显缓解。经皮椎体后凸成形术(percutaneous kyphoplasty, PKP), 其操作是经椎弓根入路, 置入可扩张的球囊, 从而使被破坏或骨折压缩的骨松质向四周挤压, 使病变椎体膨胀并恢复椎体原高度后注入骨水泥硬化椎体。PVP和PKP两者适应证相似, 并都有恢复椎体强度和硬度的作用, 但PKP还可撑开恢复椎体的高度, 从而矫正脊柱后凸畸形。Coumans等^[7]应用PKP治疗胸腰椎新鲜骨折取得较好效果。Shindle等^[8]报道使用球囊扩张椎体成形术后, 91%的骨折椎体中间高度至少提高10%, 超过80%的患者达到最终复位。

1.2 经皮射频消融髓核成形术 经皮射频消融髓核成形术是近几年来开展的颈腰椎微创手术, 其机理是利用等离子消融技术的射频能量, 使电极周围局部组织形成等离子场, 并产生大量携带能量的离子化微粒, 切断组织分子连接而形成孔道, 撤出工作棒时的热凝使孔道周围的胶原纤维收缩变性及聚合固化, 从而减轻椎间盘软组织对神经根的刺激而缓解疼痛。冷消融技术的可控性及低能量的特性可确保其安全性, 同时低能量的特性又决定了其减压范围的局限性, 消融术减少盘内容积不到10%^[9], 适用于腰椎间盘源性疼痛及部分中青年颈腰椎间盘突出症患者。Nardi等^[10]对50例颈椎间盘