

· 临床研究 ·

巩膜后注射曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效和安全性

刘宁姝 李世迎 孙成 李莎 徐碧薇 秦伟

400038 重庆,第三军医大学西南医院眼科

通信作者:李世迎,Email:shiyong_li@126.com;秦伟,Email:weiqin0707@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.010

【摘要】 **背景** 糖尿病性黄斑水肿(DME)是糖尿病常见的眼部严重并发症之一,以往常用激光光凝、球周注射曲安奈德(TA)和玻璃体腔注射雷珠单抗疗法,但存在疗效欠佳、较严重并发症发生和经济负担等问题,寻找安全、有效和经济的治疗方法对DME的治疗有重要的临床意义。**目的** 评价采用新型巩膜后装置对DME患者行TA的巩膜后注射,并与球周注射TA、玻璃体腔注射雷珠单抗疗法进行比较,评价巩膜后注射TA对DME的疗效和安全性。**方法** 采用前瞻性非随机对照的临床研究设计,于2013年3月至2016年7月在第三军医大学第一附属医院眼科纳入DME患者60例60眼,将患者分为巩膜后注射组、球周注射组和玻璃体腔注射组,每组20眼,各组患者人口基线特征匹配。巩膜后注射组采用自行研制的新型巩膜后注射装置由巩膜后途径接近黄斑区部位注射TA 20 mg;球周注射组用常规注射针在眼球周围注射TA 20 mg;玻璃体腔注射组行玻璃体内雷珠单抗0.5 mg注射,分别于注射后1个月和3个月检查注射眼最佳矫正视力(BCVA),并采用OCT测定黄斑区视网膜平均厚度,比较各组注射后并发症发生情况。**结果** 注射后1个月和3个月,巩膜后注射组和玻璃体腔注射组患眼BCVA较注射前明显改善,巩膜后注射组和玻璃体腔注射组BCVA均明显优于球周注射组,差异均有统计学意义(均 $P=0.000$),注射后各时间点巩膜后注射组BCVA与玻璃体腔注射组比较,差异均无统计学意义($P=0.244, 0.397$)。OCT检查显示,注射后1个月和3个月巩膜后注射组和玻璃体腔注射组患眼黄斑区视网膜神经上皮层低反射区逐渐消失,而球周注射组至注射后3个月黄斑区视网膜下低反射区仍然存在。注射后1个月巩膜后注射组、球周注射组和玻璃体腔注射组黄斑区视网膜平均厚度分别为(321.85±31.98)、(382.75±39.28)和(315.75±40.43) μm ,注射后3个月分别为(311.95±32.73)、(393.65±33.84)和(302.65±38.99) μm ,巩膜后注射组和玻璃体腔注射组患眼黄斑区视网膜平均厚度值均明显低于注射前,差异均有统计学意义(均 $P=0.000$),球周注射组患眼黄斑区视网膜平均厚度较注射前轻度变薄,但差异均无统计学意义($P=0.121, 0.460$),注射后1个月和3个月巩膜后注射组患眼黄斑区视网膜平均厚度明显薄于同时点球周注射组,差异均有统计学意义(均 $P=0.000$)。注射后1个月和3个月,巩膜后注射组和玻璃体腔注射组黄斑区视网膜厚度值下降百分率均明显高于球周注射组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。各组患眼注射后均未发生结膜出血、眼内感染、玻璃体积血等并发症。**结论** 巩膜后注射TA的疗效和安全性与玻璃体腔注射雷珠单抗的疗效相近,均优于球周注射TA法。

【关键词】 糖尿病视网膜病变/并发症;黄斑水肿/治疗;疗效;曲安奈德;雷珠单抗;巩膜后注射;比较研究

基金项目: 第三军医大学第一附属医院院管课题项目(SWH2016ZDCX3006)

Efficacy and safety of post-sclera injecting triamcinolone acetonide for diabetic macular edema Liu Ningshu, Li Shiyong, Sun Cheng, Li Sha, Xu Biwei, Qin Wei

Department of Ophthalmology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding authors: Li Shiyong, Email: shiyong_li@126.com; Qin Wei, Email: weiqin0707@163.com

[Abstract] **Background** Diabetic macular edema (DME) is one of serious ocular complications of diabetes mellitus and is often treated by laser photocoagulation, peribulbar injection of triamcinolone acetonide (TA) and intravitreal injection of ranibizumab. However, some adverse responses occur in each approach. To seek a safe, effective and economic therapy for DME is of clinical significance. **Objective** This study was to observe the safety and efficacy of post-sclera injection of TA with a self-made innovative device for DME and compare the outcome with

peribulbar injection of TA and the intravitreal injection of ranibizumab. **Methods** A prospective non-randomized controlled study was performed. This study protocol was approved by Ethic Committee of Southwest Hospital of Third Military Medical University and complied with Helsinki declaration. Written informed consent was obtained from each patient before any medical treatment. Sixty eyes of 60 patients with DME were included in Southwest Hospital of Third Military Medical University from March 2013 to July 2016. The eyes were divided into post-sclera injection group, peribulbar injection group and intravitreal injection group, with 20 eyes for each group. TA at the dose of 20 mg was injected via posterior sclera with a self-made device in the post-sclera injection group and via periphery of eyeball in the peribulbar injection group, and 0.5 mg ranibizumab was intravitreally injected in the intravitreal injection group. Best corrected visual acuity (BCVA) was examined and retinal thickness at macular area was measured by OCT in 1 month and 3 months after injection respectively. The outcome and complication were grouply compared. **Results** The BCVA was significantly improved 1 month and 3 months after injection in comparison with before injection in the post-sclera injection group and intravitreal injection group, and BCVA in the post-sclera injection group and intravitreal injection group was superior to that in the peribulbar injection group (all at $P=0.000$). No significant difference was found in post-injected BCVA between post-sclera injection group and intravitreal injection group ($P=0.244, 0.397$). Retinal edema at macular area was gradually disappeared in the post-sclera injection group and intravitreal injection group and that in the peribulbar injection group was still visible after injection. The retinal thickness at macula was (321.85 ± 31.98), (382.75 ± 39.28) and (315.75 ± 40.43) μm at 1 month and was (311.95 ± 32.73), (393.65 ± 33.84) and (302.65 ± 38.99) μm at 3 months after injection in the post-sclera injection group, peribulbar injection group and intravitreal injection group respectively, and the retinal thickness values at macula in the post-sclera injection group and intravitreal injection group were significantly lower than those in the peribulbar injection group (all at $P=0.000$). The decrease rate of retinal thickness was higher in the post-sclera injection group and intravitreal injection group than that in the peribulbar injection group at various time points after injection (all at $P<0.01$). **Conclusions** The efficacy and safety of post-sclera injection of TA for DME are similar to intravitreal injection of ranibizumab, which are superior to peribulbar injection of TA.

[Key words] Diabetic retinopathy/complications; Macular edema/therapy; Treatment outcome; Triamcinolone acetonide; Ranibizumab; Post-sclera injection; Comparative study

Fund program: Hospital Management Project of the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University (SWH2016ZDCX3006)

糖尿病以慢性高血糖状态为主要特征,可引起眼、心脏、血管、肾脏等全身主要组织器官的并发症,导致这些器官的结构和功能障碍。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的并发症,主要病理改变是视网膜微血管结构异常,导致视网膜血管出血和渗出,其中糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病患者视力损害的主要原因之一^[1-3]。DME的传统治疗方法是激光光凝^[4],但存在视力提高程度有限及损伤视野的局限性。目前的临床研究表明,玻璃体腔注射曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)或雷珠单抗治疗 DME 有较好的疗效^[3,5],但玻璃体腔注射药物存在眼内感染、高眼压、白内障等风险,亟待寻找安全的给药途径和方法。本研究采用自行研制的新型巩膜后注射装置经巩膜后注射 TA 治疗 DME,观察其安全性和临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性非随机对照临床研究设计,纳入 2013 年 3 月至 2016 年 7 月在第三军医大学第一附属医院眼科确诊为 DME 患者 60 例 60 眼,其中男 37 例 37 眼,女 23 例 23 眼;年龄 42 ~ 68 岁,平均(56.5 ± 6.8)岁;患者糖尿病病程为 3 ~ 20 年,平均(11.2 ± 4.6)年。患者均接受最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、彩色眼底照相、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、OCT 等检查以确诊 DME。将患眼分为巩膜后注射组、球周注射组和玻璃体腔注射组,每组各 20 眼。3 个组间患者性别、年龄、糖尿病病程、视力和黄斑区视网膜平均厚度的差异均无统计学意义(表 1)。巩膜后注射组和球周注射组分别用新型巩膜后装置和常规注射针注射 TA 注射液(昆明积大制药股份有限公司)0.5 ml,玻璃体腔注射组采用常规 30 G 注射针头注射雷珠单抗注射液 0.5 mg (0.05 ml)(瑞士 Novartis Pharma 公司)。

患者纳入标准:(1)经内分泌科确诊为 2 型糖尿

病(HbA1c≤10.0%),空腹血糖控制在正常水平 3 个月以上,且在 整个研究过程中保持稳定。(2) 根据 2014 年中国 DR 临床诊断指南诊断为 DR I ~ III 期,且至少 1 眼有 DME;BCVA 为 0.05 ~ 0.60;OCT 检查黄斑中心凹厚度 ≥250 μm;年龄 30 ~ 70 岁。选择符合纳入标准的一侧眼作为研究对象,对于双眼均符合纳入标准者,选择右眼。排除标准:治疗眼伴有损害视力、影响对研究结果解释的其他眼科疾病;治疗眼有眼内手术史;伴有严重全身疾病者;治疗前 1 个月内参加过药物临床试验者;治疗前 6 个月内接受过眼底激光凝术者;沟通能力和依从性欠佳者。本研究经第三军医大学西南医院伦理委员会批准(伦审号:2016 年科研第 53 号)并遵循赫尔辛基宣言,患者均签署知情同意书。

表 1 各组患者人口基线特征比较

组别	眼数	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁) ^a	性别 (男/女,n) ^b	糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$,年) ^a	BCVA ($\bar{x}\pm s$) ^a	黄斑区视网膜厚度 ($\bar{x}\pm s$,μm) ^a
巩膜后注射组	20	56.3±6.9	13/7	11.1±5.1	0.20±0.05	405.95±32.53
球周注射组	20	56.2±6.8	11/9	10.3±3.9	0.18±0.08	403.40±49.71
玻璃体腔注射组	20	57.0±6.9	13/7	12.2±4.1	0.21±0.05	406.55±36.46
F/χ ² 值		0.073	0.564	0.937	0.657	0.035
P 值		0.929	0.754	0.398	0.522	0.966

注:BCVA:最佳矫正视力(a:单因素方差分析;b:χ²检验)

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 巩膜后注射组用质量分数 0.4% 盐酸奥布卡因滴眼液点眼行术眼表面麻醉,采用自行研制的新型巩膜后注射装置[国家实用新型专利(ZL 2013 20740202.0),临床研究注册号:ChiCTR-OPC-15005910]经颞下方、距角膜缘 6 mm 处的结膜切口(2 mm)进针,紧贴巩膜表面至切口距针体尾部 3 cm 处时停止进针,此时估算针尖到达黄斑部后方,紧贴巩膜后注射 TA 20 mg(0.5 ml),保持 5 s 后出针。用手持式 B 型超声仪检查以确认黄斑区巩膜后有药物颗粒的强回声影。球周注射组采用常规 1 ml 注射针头于眶下缘中外 1/3 处经皮肤垂直进针,到达眼球赤道部周围后注入 TA 20 mg(0.5 ml)。玻璃体腔注射组采用常规 30 G 注射针头于睫状体平坦部(角巩膜缘后 3.5 mm 处)进针,于玻璃体腔内注入雷珠单抗 0.5 mg。

1.2.2 观察指标 3 个组患者均在注射前和注射后 1、3 个月检查 BCVA(国际标准视力表)、非接触式眼压计(日本 Topcon 公司)测量眼压和 OCT(日本 Topcon 公司)检查采用 8 条子午线方向扫描,扫描长度 6 mm,测量黄斑中心凹处视网膜神经上皮层厚度,

即视网膜内表面至视网膜色素上皮层之间的距离,其中黄斑区视网膜平均厚度为黄斑区 9 个区域厚度值的均值,计算每例患者黄斑区视网膜厚度注射后较注射前变化的百分比:视网膜厚度变化百分比=[(治疗前-治疗后)/治疗前]×100%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。本研究中各观察指标的数据资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用非随机均衡分组和注射眼干预前后自身对照研究设计,巩膜后注射组、球周注射组和玻璃体腔注射组注射前及注射后不同时间点 BCVA 和黄斑区视网膜平均厚度的总体差异比较均采用重复测量两因素方差分析,3 个组间术眼注射后视网膜厚度变化百分比的差异比较采用单因素方差分析,多重比较均采用 LSD-t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患眼注射前后 BCVA 变化

巩膜后注射组、球周注射组和玻璃体腔注射组患眼注射前后不同时间点 BCVA 的总体比较,差异有统计学意义($F_{\text{分组}} = 46.08, P < 0.05; F_{\text{时间}} = 164.27, P < 0.05; F_{\text{交互作用}} = 29.51, P < 0.05$);注射前巩膜后注射组与球周注射组或玻璃体腔注射组患眼 BCVA 比较差异均无统计学意义(均 $P = 0.356, 0.908$);与注射前比较,注射后 1 个月、3 个月巩膜后注射组和玻璃体腔注射组患眼 BCVA 均不同程度提高,差异均有统计学意义(均 $P = 0.000$),球周注射组患眼 BCVA 稍有改善,但差异无统计学意义($P = 0.119, 0.383$);注射后 1 个月和 3 个月巩膜后注射组和玻璃体腔注射组患眼 BCVA 均优于球周注射组,差异均有统计学意义(均 $P = 0.000$)。注射后 1 个月和 3 个月,巩膜后注射组与玻璃体腔注射组患眼 BCVA 比较差异均无统计学意义($P = 0.244, 0.397$)(表 2)。

表 2 各组患眼注射前后 BCVA 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	不同时间点 BCVA		
		注射前	注射后 1 个月	注射后 3 个月
巩膜后注射组	20	0.20±0.05	0.46±0.10 ^{ab}	0.50±0.09 ^{ab}
球周注射组	20	0.18±0.08	0.23±0.08	0.21±0.09
玻璃体腔注射组	20	0.21±0.05	0.50±0.11 ^a	0.53±0.13 ^a

注: $F_{\text{分组}} = 46.08, P < 0.05; F_{\text{时间}} = 164.27, P < 0.05; F_{\text{交互作用}} = 29.51, P < 0.05$. 与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与同时间点球周注射组比较,^b $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析,LSD-t 检验) BCVA:最佳矫正视力

2.2 各组患眼注射前后黄斑区视网膜平均厚度的变化

OCT 检查显示, 各组患眼注射前均显示黄斑区视网膜神经上皮层下低反射区, 视网膜增厚; 巩膜后注射组和玻璃体腔注射组注射后 1 个月视网膜隆起度下降, 注射后 3 个月视网膜变薄, 视网膜神经上皮层下低反射区消失; 球周注射组注射后 1 个月和 3 个月视网膜厚度与术前比较均无明显变化(图 1~3)。巩膜后注射组、球周注射组和玻璃体腔注射组患眼注射前后不同时间点黄斑区视网膜平均厚度总体比较差异均有统计学意义($F_{\text{分组}} = 14.47, P < 0.05; F_{\text{时间}} = 200.78, P < 0.05; F_{\text{交互作用}} = 32.11, P < 0.05$)。注射前巩膜后注射组与球周注射组或玻璃体腔注射组间患眼黄斑区视网

膜平均厚度比较, 差异均无统计学意义($P = 0.842、0.963$); 注射后 1 个月和 3 个月巩膜后注射组和玻璃体腔注射组患眼黄斑区视网膜平均厚度较注射前均不同程度变薄, 差异均有统计学意义(均 $P = 0.000$), 球周注射组患眼黄斑区视网膜平均厚度轻度变薄, 但差异均无统计学意义($P = 0.121、0.460$); 注射后 1 个月和 3 个月巩膜后注射组患眼黄斑区视网膜平均厚度明显薄于同时间点球周注射组, 差异均有统计学意义(均 $P = 0.000$), 注射后 1 个月和 3 个月巩膜后注射组与玻璃体腔注射组黄斑区视网膜平均厚度比较, 差异均无统计学意义($P = 0.608、0.408$)(表 3)。

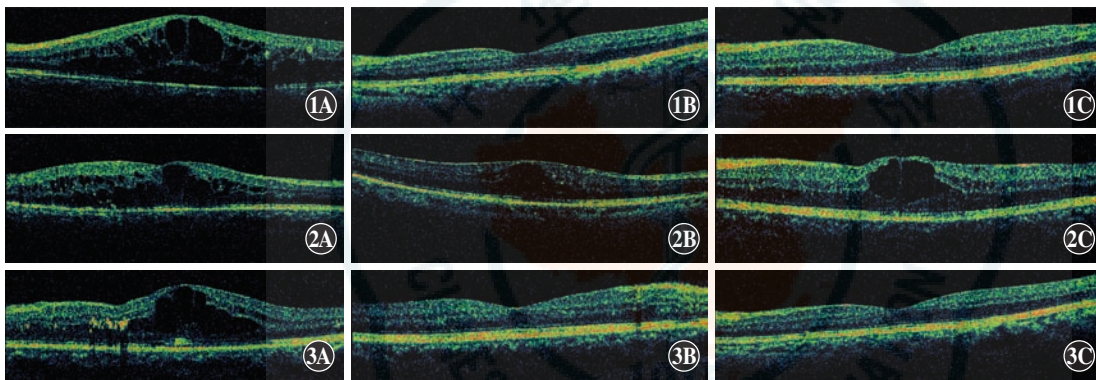


图 1 OCT 观察巩膜后注射组注射前后黄斑区视网膜厚度变化 A: 注射前可见黄斑区视网膜神经上皮层下低反射区, 视网膜增厚 B: TA 注射后 1 个月黄斑区视网膜隆起消失, 视网膜变薄 C: 注射后 3 个月黄斑区视网膜水肿消失

图 2 OCT 观察球周注射组注射前后黄斑区视网膜厚度变化 A: 注射前黄斑区视网膜神经上皮层下低反射区, 视网膜增厚 B: 注射后 1 个月视网膜隆起稍减轻 C: 注射后 3 个月视网膜隆起仍存在, 视网膜厚度无明显变化 图 3 OCT 观察玻璃体腔注射组注射前后黄斑区视网膜厚度变化 A: 注射前黄斑区视网膜神经上皮层下低反射区, 视网膜增厚 B: 注射后 1 个月视网膜下暗区变小, 视网膜变薄 C: 注射后 3 个月视网膜厚度正常

表 3 各组患眼注射前后黄斑区视网膜平均厚度比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	不同时间点视网膜平均厚度		
		注射前	注射后 1 个月	注射后 3 个月
巩膜后注射组	20	405.95±32.53	321.85±31.98 ^{ab}	311.95±32.73 ^{ab}
球周注射组	20	403.40±49.71	382.75±39.28	393.65±33.84
玻璃体腔注射组	20	406.55±36.46	315.75±40.43 ^a	302.65±38.99 ^a

注: $F_{\text{分组}} = 14.47, P < 0.05; F_{\text{时间}} = 200.78, P < 0.05; F_{\text{交互作用}} = 32.11, P < 0.05$ 。与各自组内注射前比较, ^a $P < 0.01$; 与同时间点球周注射组比较, ^b $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验)

表 4 各组患眼注射后不同时间点黄斑区视网膜厚度变化百分比($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	眼数	注射后 1 个月	注射后 3 个月
巩膜后注射组	20	20.15±5.29 ^a	22.50±5.82 ^a
球周注射组	20	8.85±6.86	6.35±5.86
玻璃体腔注射组	20	21.85±5.55	25.30±5.18
F 值		28.239	65.907
P 值		0.000	0.000

注: 与同时间点球周注射组比较, ^a $P < 0.01$ (重复测量单因素方差分析, LSD-*t* 检验)

2.3 各组患眼注射前后黄斑区视网膜平均厚度变化情况

术后 1 个月和 3 个月巩膜后注射组较球周注射组黄斑区视网膜厚度变化百分比明显升高, 差异均有统计学意义(均 $P = 0.000$), 巩膜后注射组与玻璃体腔注射组黄斑区视网膜厚度变化百分比的比较差异均无统计学意义($P = 0.328、0.117$)(表 4)。

2.4 各组患眼注射后并发症比较

各组患眼注射后 1 个月和 3 个月均未发生结膜出血、眼内感染、玻璃体积血等并发症。注射后 1 个月各组患者的眼压均正常, 注射后 3 个月球周注射组 1 眼眼压升高至 26 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 酒石酸溴莫尼定滴眼液点眼治疗后 3 d, 眼压恢复正常(15 mmHg)。

3 讨论

DME 严重威胁患者的视功能,尤其是非增生性 DR 患者,DME 是引起视力下降的首要因素^[3]。激光光凝是治疗 DME 的传统方法,但局部视网膜光凝后视力恢复不理想^[4]。TA 是一种长效糖皮质激素,具备强效抗炎、拮抗新生血管生成和抑制细胞增生的作用,其用于治疗 DME 具有较好的疗效^[1,3]。那么,值得关注的是什么给药途径更好。玻璃体腔注射可使药物更接近病变部位,有研究采用玻璃体腔注射 TA 治疗玻璃体视网膜病变,证实其对各种原因所致的黄斑水肿疗效明确,能够减轻水肿,提高视力^[1,6-7],且 TA 的有效治疗量在玻璃体腔内可保持约 90 d,明显减少用药次数^[8]。但是,玻璃体腔注射 TA 会增加白内障、眼压升高、眼内感染、玻璃体积血、视网膜脱离等并发症发生的风险^[3],因此需要寻找更安全的给药途径和方法。

球周注射是眼球外给药途径,由于药物不直接进入眼内,因此药物在黄斑区难以达到有效治疗量^[9]。本研究结果也表明,DME 患者经球周注射 TA 后 BCVA 和黄斑区视网膜平均厚度可以得到改善,但改善的程度较轻,且注射后 3 个月时 1 眼出现眼压升高,提示球周注射 TA 治疗 DME 应注意高眼压的风险。后 Tenon 囊注射是另外一种眼球外给药途径^[10],该方法将药物注射到球后筋膜囊内,药物到达黄斑区相应部位的距离较球周注射明显缩短。但后 Tenon 囊注射采用尖针注射,最多可注射到眼球赤道附近,距离黄斑区仍有较大的距离,影响药物的疗效。本研究采用自行研制的新型巩膜后注射装置^[6],经结膜微切口直接暴露巩膜,然后通过弯针装置绕到眼球后方,将药物直接注射到黄斑区的巩膜外表面,并通过巩膜外筋膜囊对药物的限制作用,使药物积存于该区域,对黄斑区病变近距离发挥治疗作用。研究发现,将药物直接注射到黄斑区的巩膜外间隙后可通过渗透作用到达视网膜^[11]。本研究证实,巩膜后注射组患者 BCVA 和黄斑区视网膜平均厚度值下降幅度优于球周注射组,且由于巩膜后注射不直接注射药物进入眼球内,降低了高眼压和眼内感染等发生的风险,安全性较高。本研究中巩膜后注射组的患者在随访期间均未出现眼压升高、眼内炎等不良反应,故认为巩膜后注射 TA 具有较好的安全性。

近年来,随着对 DME 发病机制认识的不断加深,采用抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)类药物对 DME 进行治疗已引起越来越多的关注,经玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 DME 显

示出良好的临床效果^[2-3,5]。抗 VEGF 类药物中雷珠单抗的相对分子量较小,视网膜穿透性较好,可抑制新生血管的形成,降低炎症血管渗透性,减轻黄斑水肿^[5]。临床研究证实,玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 DME 的疗效显著,可以降低黄斑区视网膜厚度,提高患者的 BCVA^[12-14]。本研究中采用玻璃体腔注射雷珠单抗作为对照,以验证巩膜后注射 TA 对 DME 的疗效,结果表明玻璃体腔注射雷珠单抗患者的 BCVA 较注射前明显提高,黄斑区视网膜平均厚度明显降低,而巩膜后注射 TA 的临床效果与玻璃体腔注射雷珠单抗相似,提示 2 种治疗方法在改善 DME 方面疗效均较好。然而,玻璃体腔注射雷珠单抗也会引起较多眼部并发症,如眼压升高、白内障、眼内炎等^[15];患者往往需多次注射雷珠单抗来控制病情,且雷珠单抗药物价格高^[16],多次注射给患者的经济和心理承受能力带来挑战。TA 是长效治疗药物,治疗成本远低于雷珠单抗,在 2 种药物均对 DME 治疗有效的情况下,从医疗经济学考虑,巩膜后注射 TA 的方法是更好的选择。

本研究结果表明,巩膜后注射 TA 治疗 DME 的疗效明显优于球周注射,且与玻璃体腔注射雷珠单抗的疗效接近。我们先前研制的新型巩膜后注射装置使得巩膜后药物的注射更为简单和安全,且巩膜后注射 TA 治疗 DME 的费用低,是 DME 治疗更好的选择。

参考文献

- [1] Capitão M, Soares R. Angiogenesis and inflammation crosstalk in diabetic retinopathy [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(11): 2443-2453. DOI: 10.1002/jcb.25575.
- [2] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1-17. DOI: 10.1155/2016/2156273.
- [3] Jansen ME, Hariprasad SM, Singer MA. Treatments for diabetic macular edema: past, present, and future [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016, 47(9): 794-800. DOI: 10.3928/23258160-20160901-01.
- [4] Othman IS, Eissa SA, Kotb MS, et al. Subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation as a primary and secondary line of treatment in management of diabetic macular edema [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 653-659. DOI: 10.2147/OPHTH.S59669.
- [5] Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(2): 375-381. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.047.
- [6] 劣虹璇,李世迎,刘勇,等.巩膜后注射曲安奈德治疗视网膜色素变性黄斑水肿的短期疗效分析[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(8): 804-808. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201412089.
- [7] Lie HX, Li SY, Liu Y, et al. Efficacy of post-sclera injection of triamcinolone acetonide on patients with retinitis pigmentosa accompanied by macula edema [J]. *J Third Mil Med Univ*, 2015, 37(8): 804-808. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201412089.
- [8] Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(5): 902-913. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.02.002.
- [9] Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema [J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(3): 289-296. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.21.
- [10] Chew EY, Glassman AR, Beck RW, et al. Ocular side effects associated

- with peribulbar injections of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema [J]. *Retina*, 2011, 31 (2): 284-289. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181f049a8.
- [10] Yalcinbayir O, Geliskan O, Kaderli B, et al. Intravitreal versus sub-tenon posterior triamcinolone injection in bilateral diffuse diabetic macular edema [J]. *Ophthalmologica*, 2011, 225 (4): 222-227. DOI: 10.1159/000324714.
- [11] Raghava S, Hammond M, Kompella UB. Peribulbar routes for retinal drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2004, 1 (1): 99-114. DOI: 10.1517/17425247.1.1.99.
- [12] Heier JS, Bressler NM, Avery RL, et al. Comparison of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: extrapolation of data to clinical practice [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134 (1): 95-99. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4110.
- [13] Patrao NV, Antao S, Egan C, et al. Real-world outcomes of ranibizumab treatment for diabetic macular edema in a United Kingdom National Health Service setting [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 172: 51-57. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.09.002.
- [14] Pearce I, Banerjee S, Burton BJ, et al. Ranibizumab 0.5 mg for diabetic macular edema with bimonthly monitoring after a phase of initial treatment: 18-month, multicenter, phase III B RELIGHT study [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (9): 1811-1819. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.038.
- [15] Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (11): 2399-2405. DOI: 10.2337/dc10-0493.
- [16] Ross EL, Hutton DW, Stein JD, et al. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134 (8): 888-896. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1669.

(收稿日期: 2017-04-13)

(本文编辑: 尹卫靖)

· 病例报告 ·

双眼眼底白点症一例

闫博婧 吴志中 崇伟华 李根林

100730 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者: 李根林, Email: ligenlin@263.net

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-0160.2017.07.011

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81271046)

患者,女,18岁,因夜间视力欠佳3年于2015年10月19日于首都医科大学附属北京同仁眼科中心就诊。既往无眼部外伤史及其他眼病史。否认结核、风湿及家族性遗传性病史,否认急性传染病史。直系亲属无类似眼病史。2012年诊为右侧甲状腺腺瘤,同年行甲状腺右侧叶切除术。现口服左甲状腺素钠片,每日50 μg,病情控制。眼科检查:视力右眼0.6,左眼0.3;眼压右眼14 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),左眼14 mmHg。双眼结膜无充血;角膜未见混浊, KP(-);前房中深, Tyn(-);瞳孔圆,直径为3 mm,直接对光反射和间接对光反射存在;晶状体、前部玻璃体透明。双眼眼底照相可见双眼视盘界清色可, C/D为0.3, 双侧视网膜广泛散在黄白色、点状病灶,大小较均一。病灶未侵及黄斑部,视网膜中周部病灶较密集(图1)。荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查显示双眼视网膜血管走行正常,未见异常荧光素渗漏,白点病灶不显影(图2)。视野检查显示双眼视野敏感度无明显下降(图3)。OCT检查显示双眼黄斑区未见明显异常(图4)。视网膜电图(electroretinography, ERG)检查显示,双眼视杆细胞、视锥细胞和最大反应振幅与潜伏期均正常,无视杆细胞功能异常(图5)。眼部彩色超声检查显示,双眼球内未见异常回声,彩色多普勒成像未见异常血流信号。双眼各血管血流参数均在正常范围内(图6)。临床诊断:双眼眼底白点症。

讨论: 眼底白点症是一类以先天性夜盲为特征的常染色体隐性遗传视网膜病^[1]。目前证实视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞主要表达的11-顺视黄醛脱氢酶基因(*RDH5*)突变导致眼底白点症的发生^[2]。*RDH5*突变眼底白点症患者常伴随黄斑区视锥细胞营养不良及密度下降,因此

部分病例可见黄斑区萎缩^[3-5]。临床上患者幼年即出现夜盲症状,但视力、视野及色觉正常^[6]。眼底检查可见散在的小圆形或椭圆形黄白色病灶位于RPE层^[7],病灶在视网膜中周部较密集,而避开黄斑区^[6]。病灶的形状和数目随年龄变化^[7]。FFA检查可见白点病灶不显影或呈遮蔽荧光,可见与白点病变并不相应的轻度弥漫性强荧光^[8]。视觉电生理检查显示,a波、b波振幅降低或熄灭。病情较轻或病程较短者,视网膜电生理检测可完全正常。即使病情较重者,行ERG检测时经过长期(大于4 h)暗适应后仍可记录正常的明适应及暗适应ERG^[1]。ERG检查反映视网膜光感受器的总和效应。本例患者发病时间较短,夜间视力较白天稍有下降,经过药物治疗并无进展,结合ERG检查结果表明,其视网膜视杆细胞受累较少。此外,患者年龄较小,暗适应能力比成年人强^[9],因此经过正常ERG检查40 min暗适应后,多数光感受器细胞在较短时间内暗适应的能力抵消了病变造成的a波、b波改变。1例眼底白点症男孩的ERG检查也在正常范围^[10],因此对于年幼且病情轻者ERG检查可正常。

眼底白点症的鉴别诊断:(1)白点状视网膜变性 白点状视网膜变性与眼底白点症具有相似的白色病灶,属于视网膜色素变性^[11],临床表现为在青少年即可发生夜盲,视力渐进性下降,视野敏感度下降、视野缩窄。白点状视网膜变性的诊断依赖于特征性视网膜色素变性的眼底改变:眼底可见弥漫性色素上皮萎缩、纤细的视网膜血管和蜡样视盘。在白点病变间视网膜常有色素沉着。明适应及暗适应下ERG反应降低,经过长时间暗适应无法恢复正常。FFA检查显示弥漫性斑点状透见荧光以及斑块状的脉络膜毛细血管无灌注区,后期可因无灌注