·临床研究·

球后注射曲安奈德治疗黄斑水肿对老年患者血糖水平的影响

殷英霞[1*],陈建华[1],吴香丽[1],耿亚辉[2],刘彦[1],司佳玥[1]
(北京老年医院:[1]眼科,[2]内分泌科,北京 100095)

【摘 要】 **目的** 糖皮质激素是所有药物中对血糖影响最大的药物,观察球后注射曲安奈德治疗老年人糖尿病性及非糖尿病性黄斑水肿(DME)对血糖的影响。**方法** 选取北京老年医院眼科≥65岁DME患者80例,分为糖尿病组和非糖尿病组,每组40例,40只眼,给予患眼球后注射曲安奈德20 mg治疗。监测患者给药前、治疗后连续7 d及治疗后14 d的空腹血糖和餐后2小时血糖。采用SPSS 17.0统计软件进行分析。组内比较采用方差分析,组间比较采用独立样本t检验。**结果** 非糖尿病组患者的空腹血糖[(5.35±0.33) mmol/L]、餐后2小时血糖[(7.66±0.34) mmol/L]及糖尿病组患者的空腹血糖[(8.53±0.59) mmol/L]在第2天升为最高,糖尿病组患者的餐后2小时血糖[(13.32±2.70) mmol/L]在第3天升至最高。非糖尿病组在治疗后第4、5、6、7及14天的血糖水平和治疗前比较,差异无统计学意义,而糖尿病组在注射的第14天血糖升高相比治疗前,差异仍有统计学意义($P<0.05$)。糖尿病组较非糖尿病组的空腹血糖最大差值[(0.65±0.21) *vs* (2.91±0.27) mmol/L]和餐后2小时血糖最大差值[(1.10±0.37) *vs* (4.59±2.15) mmol/L]均显著增加($P<0.01$)。**结论** 球后注射曲安奈德可引起血糖升高,升高峰值出现在注射后第2天或第3天,且对糖尿病患者影响更明显。眼科医师应对此类药物的副作用给予关注。

【关键词】 曲安奈德;副作用;血糖;黄斑水肿;球后注射
【中图分类号】 R774.5 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.02.021

Effect of retrobular injection of triamcinolone acetonide on blood glucose in elderly patients with macular edema

YIN Ying-Xia[1*], CHEN Jian-Hua[1], WU Xiang-Li[1], GENG Ya-Hui[2], LIU Yan[1], SI Jia-Yue[1]
([1]Department of Ophthalmology, [2]Department of Endocrinology, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

【**Abstract**】 **Objective** To determine the effect of retrobular injection of triamcinolone acetonide on blood glucose in the elderly patients with diabetic and non-diabetic macular edema (ME). **Methods** A total of 80 elderly patients (over 65 years old) with diabetic and non-diabetic ME admitted in Ophthalmological Department of our hospital from December 2015 to November 2016 were enrolled in this study. They were divided into diabetic and non-diabetic groups, with 40 cases (40 eyes) in each group, and underwent retrobulbar injection of 20 mg triamcinolone acetonide. Fasting plasma glucose (FPG) and 2-hour postprandial blood glucose (2hPBG) were measured on the day of treatment (before treatment), on continuous 7 days and in 14 d (2 weeks) after treatment. SPSS statistics 17.0 was used to perform the statistical analysis. Analysis of variance was employed for the intra-group comparison, and independent sample t test for comparison between groups. **Results** The FPG [(5.35±0.33) mmol/L] and 2hPBG [(7.66±0.34) mmol/L] levels reached the highest values on day 2 in the non-diabetic group, but for the diabetic group, the peak values were observed on day 2 [(8.53±0.59) mmol/L] and day 3 [(13.32±2.70) mmol/L] respectively, with statistical significances in the time points. There were no differences in blood glucose level in the non-diabetic group on days 4, 5, 6, 7 and 14 with that before treatment. But, the level was obviously increased in the diabetic group even on day 14 when compared with that before treatment. What's more, the maximum difference of FPG [(0.65±0.21) *vs* (2.91±0.27) mmol/L] and 2hPGB [(1.10±0.37) *vs* (4.59±2.15) mmol/L] were more significantly increased in the diabetic group than in the non-diabetic group ($P<0.01$). **Conclusion** Retrobular injection of triamcinolone acetonide results in increased blood glucose, with the peak on day 2 or 3 after injection, and the effect is more significant for diabetic patients. Ophthalmologists should pay great attention on systemic side effects of such drugs.

【**Key words**】 triamcinolone acetonide; side effects; blood glucose; macular edema; retrobular injection
This work was supported by the Research Fund of Beijing Geriatric Hospital (2016bjlnyy-Y-4).
Corresponding author: *YIN Ying-Xia*, *E-mail*: *iningxia@163.com*

收稿日期:2017-09-19;**修回日期**:2017-11-28
基金项目:北京老年医院院内基金资助课题(2016bjlnyy-青-4)
通信作者:殷英霞,E-mail:iningxia@163.com

糖皮质激素是经典的胰岛素反调节激素，是所有药物中对葡萄糖耐量影响最大的药物，其被用于治疗眼科疾病已有 60 余年历史[1]。近几年来，眼科专用曲安奈德（triamcinolone acetonide，TA）注射剂的研制及临床应用，在眼科疾病治疗中取得了较好的临床效果，尤其对黄斑水肿（diabetic macular edema，DME）具有显著疗效[2]。国内外的一些研究表明，眼局部应用糖皮质激素很可能导致血糖升高。糖尿病患者在接受局部糖皮质激素治疗时，血糖是否也会升高，是众多眼科医师关注的问题。本研究从曲安奈德球后注射治疗 DME 角度观察其对糖尿病和非糖尿病患者血糖的影响情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2015 年 12 月至 2016 年 11 月在北京老年医院诊断为 DME 的患者共 80 例（≥65 岁）。所有患者均在我院经荧光素眼底血管造影（fundus fluorescein angiography，FFA）（高视远望）和光学相干断层扫描（optical coherence tomography，OCT）（海德堡）确诊为 DME。受试者分为糖尿病组与非糖尿病组，每组 40 例，40 只眼。糖尿病患者均由内分泌科医师确诊为 2 型糖尿病，非糖尿病组为视网膜静脉阻塞所致的 DME 患者。排除标准：有其他全身疾病或用药所致血糖升高的因素；急性病毒性肝炎和自发性血小板减少性紫癜不能应用 TA 者；眼部进行性细菌、病毒或真菌性感染等不能进行球后注射者。所有入选对象及家属均签署参加此项研究的知情同意书。

1.2 方法

此项治疗由我院眼科主治及以上职称医师完成操作。注射过程：用 5 g/L 碘伏溶液消毒患眼眼睑皮肤，常规消毒，嘱患者向鼻上方看，用带 5 号针头的一次性 2 ml 注射器抽取 0.5 ml/20 mg 的 TA（昆明积大制药有限公司）混悬液，由眶下缘中外 1/3 交界处稍上方的皮肤面进针，先向后进针约 1 cm，再转向内上方缓缓推进，深入眶内直达球后，深度不超过 3.5 cm，回抽并确定无回血后缓慢将药物注入，注射完毕后嘱患者闭合眼睑，无菌纱布按压眼球 2 min，间隔 30 s 再按压 3 min，预防注射部位出血。严密观察患者眼压及眼眶压，询问患者主诉，10 ~ 30 min 后，患者无不适，眼球转动自如，即为操作结束。

1.3 观察项目

应用活力型罗氏血糖仪测患者指尖血糖，测定患者治疗当天（给药前）、治疗后连续 7 d 及治疗后 14 d 的空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）和餐后 2 小时血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPBG）。计算血糖最大差值：FPG 最大差值 = $FPG_{峰值}$ − $FPG_{治疗前}$；2hPBG 最大差值 = $2hPBG_{峰值}$ − $2hPBG_{治疗前}$。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计分析。所有计量资料数据以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组内比较采用方差分析，组间比较采用独立样本 t 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料比较

糖尿病组男 23 例，女 17 例，年龄（54 ± 12）岁；非糖尿病组男 26 例，女 14 例，年龄（56 ± 14）岁，两组患者年龄、性别间差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。

2.2 非糖尿病组和糖尿病组治疗前后 FPG 的变化

两组患者治疗后 FPG 均升高，治疗后第 1 天即开始升高，和治疗前比较差异有统计学意义（非糖尿病组 $P < 0.05$，糖尿病组 $P < 0.01$）。在第 2 天升至最高，为 FPG 峰值。非糖尿病组在治疗后第 4、5、6、7 及 14 天的 FPG 水平与治疗前比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），而糖尿病组在治疗第 14 天 FPG 水平相比治疗前，差异仍有统计学意义（$P < 0.05$；表 1）。

2.3 非糖尿病组和糖尿病组治疗前后 2hPBG 的变化

两组患者治疗后 2hPBG 均升高，治疗后第 1 天即开始升高，和治疗前比较差异有统计学意义（均 $P < 0.05$）。非糖尿病组在第 2 天升至峰值。糖尿病组在第 3 天升为最高。非糖尿病组在治疗后第 4、5、6、7 及 14 天的 2hPBG 与治疗前比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），而糖尿病组在治疗的第 14 天 2hPBG 相比治疗前，差异仍有统计学意义（$P < 0.05$；表 2）。

表 1 两组患者治疗前后空腹血糖比较

Table 1 Comparison of fasting plasma glucose between two groups before and after treatment （$n = 40$，mmol/L，$\bar{x} \pm s$）

Group	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 14
Non-diabetic	4.73 ± 0.23	4.92 ± 0.30 *	5.35 ± 0.33 **	5.06 ± 0.35 **	4.86 ± 0.35	4.83 ± 0.29	4.81 ± 0.26	4.75 ± 0.28	4.71 ± 0.22
Diabetic	5.68 ± 0.61	7.00 ± 0.73 **	8.53 ± 0.59 **	8.29 ± 0.51 **	7.95 ± 0.47 **	7.94 ± 0.32 **	7.67 ± 0.39 **	7.39 ± 0.56 **	6.32 ± 0.61 *

Compared with day 0, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 两组患者治疗前后餐后2小时血糖比较

Table 2 Comparison of 2-hour postprandial blood glucose between two groups before and after treatment

($n=40$, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Group	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 14
Non-diabetic	6.47±0.45	6.71±0.38*	7.66±0.34**	7.24±0.44**	6.61±0.38	6.58±0.41	6.53±0.37	6.57±0.41	6.43±0.49
Diabetic	8.73±1.04	10.68±1.46**	11.59±2.03**	13.32±2.70**	12.77±2.47**	12.22±0.26**	11.39±2.04**	10.93±1.86**	9.22±1.16*

Compared with day 0, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.4 两组患者血糖最大差值的比较

两组比较,糖尿病组较非糖尿病组的FPG最大差值[(0.65±0.21) *vs* (2.91±0.27) mmol/L, $t=-21.88$]和2hPBG最大差值[(1.10±0.37) *vs* (4.59±2.15) mmol/L, $t=-4.66$]均显著增加,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 严重不良事件

经内分泌科医师诊治,非糖尿病组患者均无需应用降糖药物治疗,而糖尿病组有2例患者需调整原降糖方案:1例治疗前皮下注射12 IU(早餐前30 min)的生物合成人胰岛素注射液,调整方案后增加至16 IU;1例治疗前口服(3餐前)二甲双胍0.25 g,调整方案后增加了格列吡嗪片5 mg,于早餐前30 min口服。随访1个月,所有患者均未出现糖尿病酮症酸中毒、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、糖尿病足及心脑血管和下肢血管病变等严重不良事件。

3 讨 论

随着人们饮食结构变化和人均寿命延长,糖尿病及其并发症的发病率逐年上升。目前,全世界糖尿病患者已达3.36亿[3]。随着我国老年人口的增加,我国糖尿病性视网膜病变的发病率逐年升高,其中老年人群发病率约为8.0%[4]。

我院是老年医院,绝大多数患者年龄均在65岁以上,糖尿病患者中也有很多为老年人,这为本研究提供了充足的受试者。糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是糖尿病最严重并发症之一,已成为四大主要致盲眼病之一。糖尿病性DME则是糖尿病患者视力下降的最主要原因。治疗DME目的是通过减轻视网膜厚度来阻止视力恶化。目前治疗DME的方法包括:全身代谢异常治疗(控制血糖、血脂、血压等)、激光治疗、药物治疗、手术治疗等。其中球后注射药物TA在临床应用较多,可有效减轻DME,是一种早期、简便、安全、费用低、效果相对较好且最为常用的治疗方法。自1980年起将TA的应用范围扩展到了眼科领域,其治疗DME的机制是抑制前列腺素生成,通过减轻眼周围炎性反应而减轻局部免疫反应对患者视网膜的进一步损伤,从而减慢视网膜病变进展,保护患者眼底,减轻DME,促进患者视力恢复[5]。

近几年,眼科专用TA注射剂的研制及临床应用,使得其在眼科的应用也得到了很大的扩展,并取得了较好的临床效果,尤其在DME治疗方面具有显著疗效[2]。对于糖尿病患者的眼局部病变而言,眼科医师愿意选择局部使用糖皮质激素,比如采用局部滴药、球结膜下注射、球周注射、球后注射、玻璃体腔注射糖皮质激素等途径,而非口服、肌肉或静脉注射途径,因为研究表明这种治疗方式是获得眼内药物治疗浓度的安全方法[6]。所以,我们选择了球后注射TA治疗DME这一常用的治疗途径来研究眼部注射糖皮质激素药物对糖尿病患者血糖水平的影响。同时,选取患有DME的非糖尿病患者进行对比,比较这一治疗方法影响两组血糖的差异。

TA又名丙酮氟羟泼尼松龙,是一种人工合成的长效糖皮质激素。肌肉注射1~2 h后生效,1~2 d达最大效应,药效可维持2~3周以上。本研究发现,两组患者眼部注射TA后第1天血糖即开始升高,在第2天或第3天升至最高,糖尿病组在用药后的第14天FPG和2hPBG升高差异仍有统计学意义。本研究结果与该药的作用时效相符。

糖皮质激素导致糖耐量异常的机制有以下几方面。(1)促进肝糖原异生。一方面糖皮质激素促进氨基酸、脂肪酸和甘油三酯的释放,使得糖异生的底物增多,葡萄糖利用受到抑制;另一方面糖皮质激素能增强糖异生过程限速酶烯醇化酶的表达,加速糖异生[7]。(2)抑制外周组织对葡萄糖的摄取。(3)糖皮质激素的异常升高可增强生长激素、肾上腺素、胰高血糖素等其他升糖激素的作用。(4)糖皮质激素除了有诱导胰岛素抵抗的作用外,近年来的研究揭示其对胰岛功能还可能有损害作用,大量的糖皮质激素可抑制葡萄糖刺激后的胰岛素释放[8]。

尽管如此,但多数眼科医师却忽视了在给糖尿病患者眼局部应用糖皮质激素时这一全身性副作用,甚至当研究其副作用时,研究者更多地只集中于眼压升高和白内障方面。动物实验证明,结膜下注

射糖皮质激素,总剂量的 98% 进入血液循环[9]。针对人眼的系列研究表明,因为眼部具有丰富的血液循环,通过球结膜下或球周注射糖皮质激素,绝大部分被吸收进入全身血液循环,其血浆浓度堪比口服大剂量糖皮质激素[10]。另有一些研究表明,对糖尿病患者球后注射 TA[11]、球筋膜囊下注射 TA[12]及玻璃体腔注射 TA[13],血糖均较基线值明显升高。

本研究选择糖尿病和非糖尿病患者进行比较,监测治疗前和治疗后连续 7 d 及注药后 2 周(第 14 天)的 FPG 和 2hPBG,观察时间更长久。两组比较,糖尿病组较非糖尿病组的 FPG 和 2hPBG 升高更明显,而且对糖尿病患者影响时间更长久。经内分泌科医生建议,非糖尿病组患者无需应用降糖药物治疗,而糖尿病组有 2 例患者需调整原降糖药物的用量或种类。由此看来,球后注射 TA 对糖尿病患者血糖的影响较非糖尿病患者更明显。在比较这两组差异的同时,我们还要考虑到对于糖尿病患者来说,由于基线血糖水平和胰岛素分泌能力的不同,该药注射后所造成的影响也会有所差别。本研究样本量较小,可能无法进一步分析不同糖尿病患者注射该药后的不同反应,今后需进行大样本、更详尽的研究。

本研究有助于眼科医师认识并理解球后注射 TA 治疗糖尿病和非糖尿病 DME 患者血糖变化的规律,对于预防和控制血糖升高等并发症、指导眼科医师掌握患者病情及治疗和减轻患者焦虑具有重要意义。尤其是眼科医师在对糖尿病患者进行局部糖皮质激素注射治疗时,应告知患者风险,使患者认识到血糖监测(包括自我监测)的重要性;必要时应加强降血糖治疗,甚至调整降血糖治疗方案。

【参考文献】

[1] Ahrendshorst W, Fall H. Role of the adrenal cortex in treatment of ocular diseases with pyrogenic substances[J]. Arch Ophthalmol, 1950, 44(5): 635 – 642.

[2] 毕苗苗, 洪森, 周鸿, 等. 曲安奈德玻璃体腔注射联合全视网膜光凝治疗老年糖尿病黄斑水肿的疗效[J]. 中华老年学杂志, 2013, 33(6): 1377 – 1379. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.06.068.
Bi MM, Hong S, Zhou H, *et al*. Efficacy of triamcinolone acetonide intravitreal injection combined with para-photocoagulation on the elderly diabetic macular edema[J]. Chin J Gerontol, 2013, 33(6): 1377 – 1379. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.06.068.

[3] Habib SL, Rojna M. Diabetes and risk of cancer[J]. ISRN Oncol, 2013, 2013: 583786. DOI: 10.1155/2013/583786.

[4] Mishra PK, Sinha A, Teja KR, *et al*. A computational modeling for the detection of diabetic retinopathy severity[J]. Bioinformation, 2014, 10(9): 556 – 561. DOI: 10.6026/973206300-10556.

[5] Deschler EK, Sun JK, Silva PS. Side-effects and complications of laser treatment in diabetic retinal disease[J]. Semin Ophthalmol, 2014, 29(5-6): 290 – 300. DOI: 10.3109/08820538.2014.959198.

[6] Martidis A, Duker JS, Grennberg PB, *et al*. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2002, 109(5): 920 – 927.

[7] 董学勤, 石健, 任岩春, 等. 糖耐量异常患者代谢特点分析[J]. 河北医药, 2007, 29: 1129 – 1130.
Dong XQ, Shi J, Ren YC, *et al*. Analysis of metabolic characteristics in patients with impaired glucose tolerance[J]. Hebei Med J, 2007, 29: 1129 – 1130.

[8] Lundgren M, Buren J, Ruge T, *et al*. Glucocorticoids down-regulate glucose uptake capacity and insulin-signaling proteins in omental but not subcutaneous human adipocytes[J]. J Clin Endocrinol Metal, 2004, 89(6): 2989 – 2997. DOI: 10.1210/jc.2003-031157.

[9] Tsuji A, Tamai I, Sasaki K. Intraocular penetration kinetics of prednisolone after subconjunctival injection in rabbits[J]. Ophthalmic Res, 1988, 20(1): 31 – 43.

[10] Weijtens O, van der Sluijs FA, Schocmaker RC, *et al*. Peribulbar corticosteroid injection: vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection[J]. Am J Ophthalmol, 1997, 123(3): 358 – 363.

[11] Asensio-Sanehez VM, Soto A, Conde S, *et al*. Retrobulbar triamcinolone injection and glycemic control[J]. Arch Soc Esp Oftalmol, 2009, 84(12): 599 – 603.

[12] Toda J, Fukushima H, Kato S. Systemic complications of posterior subtenon injection of triameinolone acetonide in type 2 diabetes patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 84(2): e38 – e40. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.10.020.

[13] Feldman-Billard S, Chibani A, Heron E. Intravitreal triamcinolone and blood glucose[J]. Ophthalmology, 2008, 115(5): 917. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.11.012.

(编辑: 兆瑞臻)