

25G 玻璃体切除联合 DEX 治疗 PDR 继发玻璃体体积血伴 DME

焦晓玲, 张俊淞, 王霞, 陈伟, 张悦

引用: 焦晓玲, 张俊淞, 王霞, 等. 25G 玻璃体切除联合 DEX 治疗 PDR 继发玻璃体体积血伴 DME. 国际眼科杂志 2023; 23(10): 1634-1637

基金项目: 天津市眼科医院重点资助项目 (No. YKZD2003); 天津市卫生健康委员会 天津市中医药管理局课题 (No. 2021162)

作者单位: (300020) 中国天津市眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室

作者简介: 焦晓玲, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张悦, 男, 博士, 主任医师, 科主任, 研究方向: 眼底病。zmooon0225@126.com

收稿日期: 2023-04-21 修回日期: 2023-08-29

摘要

目的: 评价 25G 玻璃体切除 (PPV) 联合地塞米松玻璃体内植入剂 (DEX) 治疗增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 继发玻璃体体积血伴糖尿病性黄斑水肿 (DME) 的临床效果。

方法: 前瞻性临床病例研究。选取 2020-07/2022-01 天津市眼科医院收治的 PDR 继发玻璃体体积血伴 DME 的患者 40 例 40 眼, 所有患者均行玻璃体切除和白内障超声乳化手术, 随机分为 PPV 组 (20 眼) 和 PPV+DEX 组 (20 眼)。比较两组患者术前, 术后 1、3、6mo 最佳矫正视力 (BCVA)、眼压及黄斑中心凹厚度 (CMT)。

结果: 所有患者均完成术后 6mo 随访。术后 1、3、6mo PPV+DEX 组患者 BCVA 均优于 PPV 组 ($P < 0.05$)。术后 1mo, PPV+DEX 组 CMT 低于 PPV 组 ($P < 0.05$)。随访 6mo, PPV 组术后出现视网膜新生血管或 CMT 消退小于 5% 者 8 眼行补充抗 VEGF 治疗, PPV+DEX 组仅有 1 眼 ($P < 0.05$)。

结论: 玻璃体切除手术联合应用地塞米松植入剂可以产生协同效应, 为 PDR 继发玻璃体体积血伴 DME 的患者提供更优的治疗效果。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿 (DME); 玻璃体体积血; 地塞米松玻璃体内植入剂 (DEX); 玻璃体切除

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.06

25G pars plana vitrectomy combined with Dexamethasone intravitreal implants for the treatment of vitreous hemorrhage and diabetic macular edema secondary to proliferative diabetic retinopathy

Xiao-Ling Jiao, Jun-Song Zhang, Xia Wang, Wei Chen, Yue Zhang

Foundation items: Key Project of Tianjin Eye Hospital (No. YKZD2003); Project of Tianjin Health Commission (No. 2021162)

Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300020, China

Correspondence to: Yue Zhang. Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science; Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300020, China. zmooon0225@126.com

Received: 2023-04-21 Accepted: 2023-08-29

Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical effect of 25G pars plana vitrectomy (PPV) combined with dexamethasone intravitreal implant (DEX) on the treatment of vitreous hemorrhage and diabetic macular edema (DME) secondary to proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** Prospective clinical case study. A total of 40 patients (40 eyes) with vitreous hemorrhage and DME secondary to PDR who treated in Tianjin Eye Hospital from July 2020 to January 2022 were included in the study. All eyes underwent 25G PPV and cataract phacoemulsification. The patients were randomly divided into PPV group (20 eyes) and PPV+DEX group (20 eyes). Best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, and central macular thickness (CMT) of the patients before and 1, 3, 6mo after the operation were compared.

• **RESULTS:** All patients were followed up for 6mo. The BCVA of the patients in the PPV+DEX group improved better than that of the PPV group at 1, 3 and 6mo after surgery ($P < 0.05$). CMT of the PPV+DEX group was lower than that of the PPV group at 1mo after operation ($P < 0.05$). Retinal neovascularization or CMT regression with less than 5% was found in 8 eyes in the PPV group, who were supplemented with anti-vascular endothelial growth factor, while it was found in only 1 eye in the PPV+DEX group ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** PPV combined with DEX could yield synergies, which provide better therapeutic effect for the patients with vitreous hemorrhage and DME secondary to PDR.

• **KEYWORDS:** diabetic macular edema (DME); vitreous hemorrhage; Dexamethasone intravitreal implants (DEX); pars plana vitrectomy

Citation: Jiao XL, Zhang JS, Wang X, et al. 25G pars plana vitrectomy combined with Dexamethasone intravitreal implants for the treatment of vitreous hemorrhage and diabetic macular edema secondary to proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(10): 1634-1637

0 引言

众所周知,糖尿病的患病率在逐年提高,我国已经成为全球拥有糖尿病患者最多的一个国家^[1]。作为糖尿病的主要并发症,糖尿病视网膜病变近年来也呈爆发式增长。增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是一种致盲性眼病,现已成为我国导致劳动力丧失的最主要的眼病^[2]。无法自行吸收的玻璃体积血、纤维增生膜和牵拉性视网膜脱离是PDR的临床表现,也是行玻璃体切除手术(pars plana vitrectomy, PPV)的主要指征。PDR继发玻璃体积血的患者常伴有糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME),DME会影响玻璃体积血清除后患者视力的恢复。炎症在DME的发病机制起主要作用;炎性细胞激活后释放炎性因子,增加血管通透性,破坏了血-视网膜屏障,导致DME^[3-4]。地塞米松玻璃体内植入剂(dexamethasone intravitreal implant, DEX)是一种可生物降解材料,可以释放地塞米松长达3~6mo,可以用于玻璃体切除术后抗炎并治疗DME^[5,6]。本研究观察因PDR继发玻璃体积血伴DME在我院行玻璃体切除手术的患者,探讨玻璃体切除联合地塞米松植入物的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性临床病例研究。选取2020-07/2022-01天津市眼科医院收治的PDR继发玻璃体积血伴DME的患者40例40眼。纳入标准:(1)玻璃体积血时间1~3mo;(2)伴发白内障,晶状体核Ⅱ级以上;(3)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)为0.01~0.5,眼压正常,眼底彩色超声提示玻璃体积血,光学相干断层扫描提示黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)大于300 μ m;(4)所有患者均完成6mo随访。排除标准:(1)既往行眼内手术、激光或者眼内注药治疗;(2)青光眼、虹膜新生血管、牵拉性视网膜脱离或者有其他可能会干扰到疗效观察的特殊情况。本研究通过天津市眼科医院医学伦理委员会审批,遵循《赫尔辛基宣言》,所有患者术前均签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均行PPV联合白内障超声乳化手术。

手术由同一位经验丰富的医师操作,所有患者术前行左氧氟沙星滴眼液滴术眼,术前5d玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物(康柏西普)0.05mL^[7]。于角膜缘切口行白内障超声乳化手术,晶状体摘除后前房内注入少量黏弹剂,再经睫状体平坦部常规切口行三通道25G玻璃体切除术,清除玻璃体积血,使用玻切头切除纤维血管膜,眼内电凝活动的出血点,完成全视网膜激光光凝,将人工晶状体植入囊袋内,行气-液交换,注入消毒空气。手术结束时PPV+DEX组将0.7mg地塞米松植入物注入玻璃体腔。术毕结膜囊内涂左氧氟沙星滴眼液和妥布霉素地塞米松眼膏。检查术前,术后1、3、6mo患者BCVA(采用国际标准Snellen视力表记录视力结果,统计分析时再转换为LogMAR视力)、眼压及CMT。在术后6mo随访中,如患者出现视网膜新生血管或CMT消退小于5%时再次行玻璃体腔内注射康柏西普0.05mL。

统计学分析:采用SPSS 25统计软件分析数据。计数资料用例数(眼数)表示,采用 χ^2 检验,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,重复测量数据采用重复测量方差分析,进一步的两两比较采用LSD-*t*检验,两组间比较采用独立样本*t*检验,等级资料比较采用Mann-Whitney *U*检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术前一般资料比较 本研究共纳入患者40例40眼,其中男21例,女19例,年龄38~72岁,糖尿病病程2~15a。随机分为PPV组(20眼)和PPV+DEX组(20眼),两组患者术前的性别、平均年龄、病程、晶状体核的分级比较差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 两组患者手术前后BCVA比较 两组患者手术前后BCVA时间和组别比较差异均有统计学意义,但交互效应比较差异无统计学意义($F_{\text{时间}}=58.087, P_{\text{时间}}<0.001; F_{\text{组别}}=7.392, P_{\text{组别}}=0.007; F_{\text{时间}\times\text{组别}}=0.569, P_{\text{时间}\times\text{组别}}=0.636$)。术前两组患者BCVA比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后1、3、6mo PPV+DEX组BCVA优于PPV组,差异均有统计学意义($P<0.05$),各组患者术后不同时间BCVA均较术前改善,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组患者术前的一般资料

组别	例数(眼数)	性别(男/女,例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,mo)	晶状体核(Ⅱ级/Ⅲ级,眼)
PPV组	20(20)	11/9	53.9 \pm 9.2	1.8 \pm 0.70	14/6
PPV+DEX组	20(20)	10/10	54.15 \pm 9.93	1.9 \pm 0.72	13/7
$\chi^2/t/Z$		0.1	-0.083	-0.447	-0.333
<i>P</i>		0.752	0.935	0.657	0.739

表2 两组患者手术前后BCVA比较

组别	眼数	术前	术后1mo	术后3mo	术后6mo
PPV组	20	1.38 \pm 0.50	0.79 \pm 0.32 ^a	0.68 \pm 0.21 ^a	0.64 \pm 0.19 ^a
PPV+DEX组	20	1.34 \pm 0.48	0.58 \pm 0.17 ^a	0.54 \pm 0.18 ^a	0.51 \pm 0.16 ^a
<i>t</i>		0.05	7.008	5.651	5.646
<i>P</i>		0.824	0.012	0.023	0.023

注:^a $P<0.05$ vs 同组术前。

2.3 两组患者手术前后 CMT 比较 两组患者手术前后 CMT 时间和组别比较差异均有统计学意义,但交互效应比较差异无统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 34.728, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组别}} = 5.822, P_{\text{组别}} = 0.017; F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 1.166, P_{\text{时间} \times \text{组别}} = 0.325$)。术前两组患者 CMT 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),术后 1mo PPV+DEX 组 CMT 较 PPV 组降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),术后 3、6mo 两组患者 CMT 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),各组内进一步两两比较见表 3。

2.4 两组患者手术前后眼压比较 两组患者手术前后眼压时间和组别比较差异均有统计学意义,但交互效应比较差异无统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 3.518, P_{\text{时间}} = 0.017; F_{\text{组别}} = 27.252, P_{\text{组别}} < 0.001; F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 2.637, P_{\text{时间} \times \text{组别}} = 0.052$)。术前两组患者眼压比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),术后 1、3、6mo PPV+DEX 组眼压高于 PPV 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),各组内进一步两两比较见表 4。

2.5 两组患者术后补充康柏西普治疗情况 随访 6mo, PPV 组术后补充康柏西普治疗 8 眼,其中 5 眼在术后 1mo 行玻璃体腔注射康柏西普,其中 3 眼在术后 3mo 再次行康柏西普治疗。PPV+DEX 组仅有 1 眼在术后 3mo 行康柏西普治疗,两组患者术后补充康柏西普治疗比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.135, P = 0.013$)。

2.6 两组患者术后并发症情况 术后 1mo, PPV+DEX 组有 2 眼 (10%) 出现不同程度的眼压升高,使用盐酸卡替洛尔治疗 1wk 眼压控制至正常。随访 6mo,所有患者术后未出现复发性玻璃体积血、视网膜脱离、爆发性脉络膜出血、眼内炎、恶性青光眼、伤口渗漏等玻璃体切除手术的常见并发症。

3 讨论

PPV 是目前公认的治疗 PDR 继发玻璃体积血的有效方法。随着玻璃体切除技术的飞速发展,目前的研究主张在玻璃体积血早期行手术治疗,即保守治疗超过 1mo 后积血仍未吸收者便需要接受手术治疗,以免延误病情^[8-9]。据最近的研究报道,PPV 也有利于 DME 的治疗,

可能的作用机制包括去除牵引因素,改善玻璃体腔对视网膜的供氧,以及去除各类促进血管渗漏的细胞因子和炎症介质^[10-11]。本研究采用的 25G 微创玻璃体切割系统,无需剪开球结膜,巩膜切口小,无需缝合,创伤小,手术后 PPV+DEX 组和 PPV 组患者视力均明显提高。本研究中所有患者术后 6mo 内均未发生复发性玻璃体积血等常见的 PPV 并发症,因为术前筛查比较严格,排除了虹膜新生血管、牵拉性视网膜脱离等重度 PDR 的患者,也可能要归因于术前的抗 VEGF 治疗和术中完成的全视网膜光凝。

术前抗 VEGF、PPV 及行全视网膜光凝均有利于 DME 的治疗,但结果显示在术后 1mo, PPV+DEX 组的 CMT 较术前明显降低,而 PPV 组的 CMT 与术前相比却无显著差异。炎症在 DME 中作用是近年来研究的热点,尤其在难治性 DME 中,炎症发挥着至关重要的作用^[12-13]。地塞米松等类固醇激素可以阻断 VEGF 和其他炎症因子的产生,抑制巨噬细胞和白细胞黏附和迁移,并加强血-视网膜屏障的紧密连接,有效地治疗 DME^[14]。DEX 可以在 6mo 的时间内将地塞米松释放到玻璃体中^[15],于 2021-08 在我国被批准用于治疗成年 DME 患者^[2]。据最新的指南推荐,在人工晶状体 (IOL) 眼或 PPV 眼,激素可以考虑作为治疗 DME 的一线用药^[2]。据报道^[16-17],PPV 联合 DEX 对难治性 DME 有很好的疗效,本研究也发现联合 DEX 可以更有效地减轻 DME,在术后 1mo, PPV+DEX 组的 CMT 与 PPV 组相比有显著差异。

目前,抗 VEGF 药物是治疗 DME 的一线药物,但是其在 PPV 术后的眼睛中清除过快,因此需要更频繁地眼内注射,相关并发症发生率高^[18]。DEX 已被证明在玻璃体切除和非玻璃体切除的眼睛中具有相似的药代动力学特征,与传统的抗 VEGF 药物比较,拥有更长效、更稳定的抗炎效果,同时减少了眼内频繁注药的不良反应^[18-19]。本研究中,比较两组患者术后补充治疗情况,PPV+DEX 组明显要少于 PPV 组。证实 PPV 联合 DEX 可以长期有效消退 DME,减少眼内注药次数,可以降低频繁的眼内注

表 3 两组患者手术前后 CMT 比较

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo
PPV 组	20	393.65±60.95	376.95±60.21	326.75±35.92 ^{a,c}	300±28.84 ^{a,c}
PPV+DEX 组	20	393.55±54.65	338.95±51.22 ^a	303.4±41.4 ^{a,c}	289.05±36.83 ^{a,c}
<i>t</i>		<0.001	4.621	3.629	1.096
<i>P</i>		0.987	0.038	0.064	0.302

注:^a $P < 0.05$ vs 同组术前;^c $P < 0.05$ vs 同组术后 1mo。

表 4 两组患者手术前后眼压比较

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo
PPV 组	20	15.75±1.92	15.6±1.39	14.6±1.57	15.5±1.7
PPV+DEX 组	20	16.35±1.73 ^a	18.7±4.23	16.75±1.52 ^a	16.7±1.53 ^a
<i>t</i>		1.083	9.686	19.399	5.516
<i>P</i>		0.305	0.004	<0.001	0.024

注:^a $P < 0.05$ vs 同组术后 1mo。

射导致的眼部并发症,更降低了因抗 VEGF 治疗引发心脑血管意外的风险^[20]。本研究发现在术后 3、6mo,因为补充康柏西普治疗,PPV 组的 CMT 平均值显著减低,与 PPV+DEX 组比较无差异。但是在这两个随访时间点,两组的 BCVA 比较仍有明显的差异,两组之间 CMT 与 BCVA 的变化出现了不平行,值得进一步的研究与探讨。

糖尿病患者的白内障患病率高且进展快,此外玻璃体切除手术也会加速白内障的进程^[21],对伴发白内障的 PDR 患者,本研究选择 PPV 联合白内障超声乳化手术。联合手术的优点是手术过程中眼底视野更加的清晰,而且白内障的摘除也为术后的视力观察减少了干扰项。DEX 的副作用主要是眼压升高和加速白内障的进程^[22]。本研究中,患者都顺利联合实施了白内障超声乳化及人工晶状体植入术,因此无需担心 DEX 对晶状体的影响。但对 DEX 可能诱导的眼压升高仍需谨慎对待,术后要定期监测眼压。在本研究中,DEX 确实导致 PPV+DEX 组术后眼压平均值明显高于 PPV 组,并且术后 1mo 的眼压平均值与其他时间点相比有显著差异。

总之,本研究发现 PPV 联合 DEX 能够产生协同效应,可为 PDR 继发玻璃体体积伴 DME 的患者提供更优的治疗效果。但研究依然有一些局限性:(1)随访时间短,虽然大多数术后并发症可能会 6mo 内出现,但其他 PDR 和 PPV 相关并发症可能在更长的随访时间里出现;(2)本研究的患者筛查比较严格,导致样本量偏小,甚至可能会出现选择偏倚,日后有必要进行更大规模的研究以进一步论证研究结果。

参考文献

- 1 Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022 ;183:109119
- 2 中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年).中华眼底病杂志 2023;39(2):99-124
- 3 Leal EC, Manivannan A, Hosoya K, et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(11):5257-5265
- 4 Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2011;21 Suppl 6:10-19
- 5 薛媛媛,陈晓隆.地塞米松缓释剂治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展.国际眼科杂志 2021;21(9):1543-1547
- 6 Rittiphairoj T, Mir TA, Li T, et al. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11(11):CD005656

- 7 李春实,张巧思,邹吉新,等.玻璃体腔注射康柏西普辅助 PPV 治疗 PDR 合并玻璃体积血的疗效.国际眼科杂志 2021;21(9):1597-1600
- 8 杨琼,魏文斌,王光璐,等.增生性糖尿病视网膜病变单纯合并玻璃体积血的玻璃体手术时机及疗效分析.眼科新进展 2010;30(8):748-750
- 9 张书,马建军,刘勤,等.糖尿病性视网膜病变所致玻璃体积血早期手术的效果.中华眼外伤职业眼病杂志 2022;44(2):113-117
- 10 Ranno S, Vujosevic S, Mambretti M, et al. Role of Vitrectomy in Nontractional Refractory Diabetic Macular Edema. *J Clin Med* 2023;12(6):2297
- 11 Mansour SE, Browning DJ, Wong K, et al. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2020;14:653-678
- 12 Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol* 2020;11:583687
- 13 Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci* 2014;4:27
- 14 Chauhan MZ, Rather PA, Samarah SM, et al. Current and Novel Therapeutic Approaches for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Cells* 2022;11(12):1950
- 15 赵宏锟,吴敏,李云琴.地塞米松玻璃体植入剂应用进展.国际眼科杂志 2019;19(6):960-963
- 16 Lee DH, Kim YJ, Yoon YH. Minimally Invasive Microincision Vitrectomy Surgery with an Intraoperative Dexamethasone Implant for Refractory Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2016;235(3):150-156
- 17 Jung YH, Lee Y. Efficacy of vitrectomy combined with an intraoperative dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol* 2019;56(6):691-696
- 18 Medeiros MD, Alkabes M, Navarro R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(9):709-716
- 19 Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4605-4609
- 20 Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(1):21-29
- 21 Ostri C, Lux A, Lund-Andersen H, et al. Long-term results, prognostic factors and cataract surgery after diabetic vitrectomy: a 10-year follow-up study. *Acta Ophthalmol* 2014;92(6):571-576
- 22 Thakur A, Kadam R, Kompella UB. Trabecular meshwork and lens partitioning of corticosteroids: implications for elevated intraocular pressure and cataracts. *Arch Ophthalmol* 2011;129(7):914-920