

重复抗 VEGF 治疗对 DME 患者玻璃体黄斑界面的影响及其危险因素

韩方媛, 赵儒意, 金 昕, 崔月玲, 谭 薇, 张 英

引用: 韩方媛, 赵儒意, 金昕, 等. 重复抗 VEGF 治疗对 DME 患者玻璃体黄斑界面的影响及其危险因素. 国际眼科杂志 2023; 23(1):142-146

基金项目: 遵义市科技计划项目 [No. 遵市科合社字 (2018) 166 号]

作者单位: (563000) 中国贵州省遵义市, 遵义医科大学第三附属医院 遵义市第一人民医院

作者简介: 韩方媛, 毕业于遵义医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 张英, 毕业于遵义医科大学, 硕士, 副主任医师, 科主任, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病. 1176792753@qq.com

收稿日期: 2022-04-24 修回日期: 2022-12-15

摘要

目的: 探讨糖尿病性黄斑水肿 (DME) 患者重复接受玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗对玻璃体黄斑界面 (VMI) 的影响及其相关危险因素。

方法: 回顾性分析 2018-01/2021-12 于遵义市第一人民医院眼科接受玻璃体腔注射康柏西普治疗 (3+PRN) 的 DME 患者 31 例 55 眼的临床资料。比较发生 VMI 改变 (VMI 改变组, 9 例 13 眼) 和未发生 VMI 改变 (VMI 无改变组, 22 例 42 眼) 的患者治疗前后最佳矫正视力 (BCVA)、中央视网膜厚度 (CRT)、中心凹下脉络膜厚度 (CCT) 情况, 并分析发生 VMI 改变的危险因素。

结果: 纳入患者平均随访 9.58±8.32mo, 平均接受抗 VEGF 治疗 4.07±2.17 次, 且 VMI 改变组患者玻璃体腔注射次数多于 VMI 无改变组 (5.77±2.09 次 vs 3.55±1.93 次, $P=0.001$)。末次随访时, 与治疗前相比, 两组患者治疗后 BCVA 均显著改善 (均 $P<0.05$), 而 CCT 均无明显变化 (均 $P>0.05$), VMI 无改变组患者 CRT 显著减小 ($P=0.039$), 但 VMI 改变组患者 CRT 未见明显变化 ($P=0.627$)。Logistic 回归分析结果显示, 治疗前 BCVA 是 VMI 改变的危险因素 ($P=0.049$, $OR=6.210$, $95\%CI 1.006\sim 38.346$)。

结论: DME 患者反复玻璃体腔注射抗 VEGF 药物过程中可能发生 VMI 改变, 治疗前 BCVA 越差的患者 VMI 发生改变的风险越高, 且 VMI 改变的患者对抗 VEGF 治疗反应欠佳。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿 (DME); 玻璃体黄斑界面; 血管内皮生长因子 (VEGF); 康柏西普; 光学相干断层扫描

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.1.28

Effect of repeated anti - vascular endothelial growth factor therapy on the vitreomacular interface in patients with diabetic macular edema and its risk factors

Fang-Yuan Han, Ru-Yi Zhao, Xin Jin, Yue-Ling Cui, Wei Tan, Ying Zhang

Foundation item: Zunyi Science and Technology Planning Project [No. Zunshi Kehe Hz Zi (2018) 166]

The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; the First People's Hospital of Zunyi, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ying Zhang, The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; the First People's Hospital of Zunyi, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. 1176792753@qq.com

Received: 2022-04-24 Accepted: 2022-12-15

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of repeated intravitreal injection of anti - vascular endothelial growth factor (VEGF) on the vitreomacular interface (VMI) and its related risk factors in patients with diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** The clinical data of 31 patients (55 eyes) with DME who received intravitreal injections of Conbercept (3+PRN) in the ophthalmology department of the First People's Hospital of Zunyi from January 2018 to December 2021 were analyzed retrospectively. There were 9 cases (13 eyes) in the group that has changes in VMI and 22 cases (42 eyes) in the other group that has no changes in VMI. The best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), and central choroidal thickness (CCT) of the two groups were compared, and the risk factors of VMI change were analyzed.

• **RESULTS:** The patients were followed up for an average of 9.58±8.32mo, received an average of 4.07±2.17 times of anti - VEGF therapy, and the number of intravitreal injections in VMI changed group was more than that in VMI unchanged group (5.77±2.09 times vs. 3.55±1.93 times, $P=0.001$). At the last follow-up, compared with before treatment, the BCVA of both patients improved significantly after treatment (both $P<0.05$), while CCT had no significant change (both $P>0.05$). CRT of patients in the VMI unchanged group decreased significantly ($P=$

0.039), but there was no significant change in patients of VMI changed group ($P = 0.627$). Logistic regression analysis showed that BCVA was a risk factor for VMI change before treatment ($P = 0.049$, $OR = 6.210$, 95% CI 1.006~38.346).

• **CONCLUSIONS:** The VMI of DME patients may change during repeated intravitreal injections of anti-VEGF drugs. The worse the BCVA before treatment, the higher the risk of change in VMI, and the patients with VMI change have a poor response to anti-VEGF treatment.

• **KEYWORDS:** diabetic macular edema (DME); vitreomacular interface; vascular endothelial growth factor (VEGF); Conbercept; optical coherence tomography

Citation: Han FY, Zhao RY, Jin X, *et al.* Effect of repeated anti-vascular endothelial growth factor therapy on the vitreomacular interface in patients with diabetic macular edema and its risk factors. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(1):142-146

0 引言

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 患者视力丧失最常见的原因^[1]。既往视网膜激光光凝一直是 DME 的标准治疗方法,其机制主要是破坏视网膜色素上皮 (retina pigment epithelium, RPE) 细胞及光感受器复合体,既可以使其瘢痕化从而减少视网膜的耗氧,改善视网膜的缺氧状态,抑制视网膜新生血管的形成,促进视网膜新生血管的消退,也可以降低血视网膜屏障的厚度,增加脉络膜向视网膜的供血,防止视力严重丧失^[2]。目前,玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物如康柏西普、雷珠单抗等是治疗 DME,改善患者视力的最有效的治疗方法之一^[3-4]。然而随着近年抗 VEGF 治疗 DME 的临床实践越来越流行,其可能增加的眼部并发症也成为了研究热点。其中,玻璃体黄斑界面异常 (vitreomacular interface abnormality, VMIA) 是眼部手术中最常见的并发症之一。

根据“国际玻璃体黄斑牵引研究组”定义,将玻璃体黄斑界面疾病分为 3 类:(1) 玻璃体黄斑粘连 (vitreomacular adhesion, VMA): 玻璃体与视网膜内部的局灶性或广泛粘连,无异常视网膜的改变;(2) 玻璃体黄斑牵引 (vitreomacular traction, VMT): 玻璃体与视网膜内部的局灶性或广泛粘连,视网膜异常改变;(3) 全层黄斑裂孔 (macular hole, MH)^[5]。VMA 的特征是皮质玻璃体高于视网膜表面,玻璃体仍然附着在视网膜中央凹半径 3mm 范围内,部分玻璃体视网膜分离,玻璃体与视网膜内表面的角度为锐角。根据光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 图像上玻璃体与黄斑部黏附的直径大小将 VMA 分为局灶型 ($\leq 1500\mu\text{m}$) 和广泛型 ($>1500\mu\text{m}$)^[6]。此外,玻璃体后脱离 (posterior vitreous detachment, PVD) 是玻璃体黄斑界面 (vitreomacular interface, VMI) 最常发生的生理病理改变^[7], 表现为玻璃

体后界膜与视网膜黄斑无黏附^[8-9]。黄斑前膜 (macular epiretinal membrane, MEM) 是以邻近或贴覆在黄斑前、较玻璃体后界膜厚且反射性强的组织^[10]。眼部手术如白内障摘除、视网膜脱离修复手术、视网膜激光光凝等均与 MEM 的形成有关。MH 是指黄斑部视网膜内界膜至感光细胞层发生的视网膜神经上皮层全层组织缺损^[11]。由于 DR 通常是慢性发病过程,且 DME 常常复发,需要反复行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,以维持并达到抑制黄斑水肿的作用。然而长期、反复的玻璃体腔注射可能会对 VMI 产生不利影响,即可能导致 VMIA 的发生或发展^[12]。本研究回顾性分析经玻璃体腔注射抗 VEGF 药物康柏西普治疗 3 次及以上的 DME 患者 31 例 55 眼 VMI 的改变情况及其影响因素,观察 VMI 改变对抗 VEGF 治疗效果的影响,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2018-01/2021-12 于遵义市第一人民医院眼科接受玻璃体腔注射康柏西普治疗的 DME 患者 31 例 55 眼。纳入标准:(1) 经眼底镜检查发现有黄斑水肿,眼底荧光素血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查有晚期黄斑渗漏, OCT 检查中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $>250\mu\text{m}$ 或黄斑区视网膜囊性改变,首次诊断为 DME 的患者;(2) 接受玻璃体腔注射康柏西普治疗 3 次及以上;(3) 定期随访 3mo 及以上。排除标准:(1) 抗 VEGF 治疗前或随访中有玻璃体出血的患者;(2) 治疗前或随访中接受玻璃体切除术的患者;(3) 治疗前或随访中接受玻璃体腔注射皮质类固醇治疗的患者;(4) 伴随其他眼部疾病如葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性或视网膜血管闭塞等。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,并通过遵义市第一人民医院伦理委员会审查。所有患者均对治疗方案知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗均采用 3+PRN 方案,当 CRT $>250\mu\text{m}$ 或新发微动静脉瘤、视网膜新生血管时接受重复治疗。玻璃体腔注射均按照标准的无菌手术操作流程进行。每次玻璃体腔注射后 1wk, 1mo 进行随访,接受最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯、OCT 检查。BCVA 记录为最小分辨率对数 (Logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR) 视力。OCT 采用增强深度成像模式,测量双眼 CRT 和中心凹下脉络膜厚度 (central choroidal thickness, CCT), 检查 VMI 情况。CCT 的测量值界定为中心凹处视网膜色素上皮外界与脉络膜巩膜交界的垂直距离,由 2 位医师独立测量后取平均值。VMIA 诊断标准: OCT 检查的 6 条对角线扫描中至少有 2 条检测到 MEM 或 VMT 等改变,且与之前的眼科检查、眼底照片或 FFA 检查中描述的特征性表现相关。随访期间,记录纳入患者玻璃体腔注射次数及并发症发生情况。

统计学分析: 采用统计学软件 SPSS 18.0 分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。VMI 改变的危险因素采用逐步多元 Logistic 回归进行分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入患者基本情况 本研究纳入患者 31 例 55 眼,其中男 16 例,女 15 例;平均年龄 59.54 ± 12.96 岁;平均空腹血糖 7.98 ± 3.02 mmol/L,空腹血糖 < 7 mmol/L 的患者 14 例 (45%);平均糖化血红蛋白 (8.68 ± 2.29)%,糖化血红蛋白 $< 8\%$ 的患者 15 例 (48%);平均接受玻璃体腔注射 4.07 ± 2.17 次。平均随访 9.58 ± 8.32 mo,治疗前 BCVA 为 0.76 ± 0.41 ,末次随访 BCVA 为 0.66 ± 0.35 ;治疗前 CRT 为 384.31 ± 171.50 μ m,末次随访 CRT 为 331.49 ± 156.69 μ m;治疗前 CCT 为 221.98 ± 46.47 μ m,末次随访 CCT 为 220.40 ± 48.31 μ m。与治疗前相比,末次随访时纳入患者 BCVA 显著改善 ($t = 2.727, P = 0.007$),CRT 和 CCT 改善不显著 ($t = 1.686, 0.176, P = 0.095, 0.861$)。

2.2 纳入患者 VMI 改变情况 随访期间,纳入患者中 9 例 13 眼发生了 VMI 改变,其中 6 眼发生了 MEM (图 1A、B);5 眼由正常 VMI 发展为 VMA 或由广泛性 VMA 发展为局限性 VMA (图 1C、D);3 眼由正常 VMI 或 VMA 发展为 PVD (图 1E、F);未发现发生 VMT 和 MH 者。

根据 VMI 是否发生改变将纳入患者分为 VMI 无改变组 (22 例 42 眼) 和 VMI 改变组 (9 例 13 眼),两组患者治疗前 BCVA 差异有统计学意义 ($t = -2.093, P = 0.041$),见表 1。末次随访时,两组患者 BCVA 均较治疗前显著改善 (VMI 无改变组: $t = 2.056, P = 0.043$; VMI 改变组: $t = 2.289, P = 0.031$); VMI 无改变组 CRT 较治疗前显著降低 ($t = 2.098, P = 0.039$),而 VMI 改变组 CRT 无明显改善 ($t = -0.493, P = 0.627$);两组患者 CCT 均较治疗前无显著改善 (VMI 无改变组: $t = -0.144, P = 0.887$; VMI 改变组: $t = 0.269, P = 0.789$),见图 2。

2.3 VMI 改变的危险因素分析 以 VMI 改变为应变量,将年龄、性别、高血压、白内障手术史及治疗前 VMIA、BCVA、CRT、CCT 作为自变量,采用向前法筛选自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,治疗前 BCVA 是导致 VMI 改变的危险因素 ($P = 0.049, OR = 6.210, 95\% CI 1.006 \sim 38.346$),见表 2。

2.4 纳入患者抗 VEGF 治疗情况 随访期间,VMI 改变组和 VMI 无改变组患者平均接受玻璃体腔注射 5.77 ± 2.09 、 3.55 ± 1.93 次,VMI 改变组患者玻璃体腔注射次数多于 VMI 无改变组 ($t = -3.562, P = 0.001$); VMI 改变组和 VMI 无改变组患者平均抗 VEGF 治疗周期 (即首次治疗至末次治疗的时间) 分别为 13.15 ± 10.02 、 8.48 ± 7.51 mo,差异无统计学意义 ($t = -1.809, P = 0.076$)。此外,纳入患者玻璃体腔注射后均未发现眼内炎、孔源性视网膜脱离或玻璃体出血等眼部并发症及严重的系统性不良血栓栓塞事件,如脑血管意外、心肌梗死或周围血管疾病。

3 讨论

关于玻璃体腔注射抗 VEGF 药物对 VMIA 的发生或进展的影响目前还存在争议。VEGF 在 DR 患者 VMIA 的形成中起重要作用^[13],故推测抗 VEGF 治疗在多数情况下对后续 VMIA 的形成具有抑制作用。此外,抗 VEGF 治疗可导致糖尿病视网膜病变纤维血管膜的挛缩,可能增加 DME 患者 VMIA 的发生率^[3,14]。玻璃体腔注射作为侵入

性操作与其他眼部手术一样也可能是导致 VMIA 的风险因素。因此 DR 患者 VMIA 发生发展的相关机制复杂难明。

本研究回顾了 DME 患者 31 例 55 眼的临床资料,平均接受玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 4.07 ± 2.17 次,平均随访 9.58 ± 8.32 mo,最终 24% (13/55) 的患者 VMI 发生改变,这与 Kinra 等^[15]报道相似。本研究进一步探讨了抗 VEGF 治疗后 DME 患者发生 VMI 改变的可能危险因素。既往研究中患者年龄已被确定为特发性 MEM 形成的相关危险因素^[16]。而本研究发现接受抗 VEGF 治疗的 DME 患者年龄与 VMIA 的形成无显著相关性,分析该差异可能是由于纳入患者 MEM 形成机制的不同而导致的。根据 DME 患者发生 VMIA 的机制,可推测其发生 VMIA 的风险可能与 DR 的严重程度呈正相关。起初认为治疗前 CRT 可直观反映 DME 的严重程度,是 VMIA 形成相关的重要指标之一,但本研究结果显示 CRT 与 VMI 改变关系不显著。分析可能是因为本研究中多数患者有严重或持续性 DME,伴有较高的 CRT,CRT 的差异不显著不能判断其对 VMI 改变的影响,且 CRT 较高时 VMI 的检测可能更加困难,这可能导致低估 CRT 对 VMI 改变的影响。此外,本研究通过 Logistic 回归分析发现治疗前 BCVA 是发生 VMI 改变的影响因素,治疗前视力越差的患者在治疗过程中发生 VMI 改变的风险越高。这可能是因为基线视力与 DR 和黄斑水肿的严重程度直接相关,DR 越严重出现视网膜新生血管等增殖性病变的风险越高。抗 VEGF 治疗可导致纤维血管膜挛缩,进而增加 VMIA 的发生率。既往研究表明 VMIA 的形成与白内障等内眼手术有关^[17]。然而,本研究并未发现其与 VMIA 的形成相关。分析可能是因为 DR 本身对 DME 患者 VMIA 的影响较大,相对降低了白内障手术的影响;也可能是因为本研究样本量较少,研究结论有待进一步扩大样本量进行验证。其他系统性或眼部因素,如年龄、性别、高血压、治疗前 VMIA 及 CCT 等均与 VMI 的改变无显著相关性。虽然重复玻璃体腔注射可能导致并发症,如葡萄膜炎、眼内炎、结膜下出血、眼内压升高、视网膜脱离、视网膜色素上皮撕裂、角膜神经纤维和敏感性下降^[18-19],但本研究中重复玻璃体腔注射未引起上述严重并发症。因此,在严格的围手术期管理和规范的玻璃体腔注射操作的情况下即使多次重复治疗也是比较安全的。

本研究结果显示,治疗后 VMI 改变组和 VMI 无改变组患者视力均显著改善,但 CRT 改善方面两组却表现出明显差异,VMI 无改变组治疗后 CRT 改善显著,而 VMI 改变组治疗前后 CRT 无明显差异,且该组患者随访过程中玻璃体腔注射抗 VEGF 药物次数更多。发生 VMI 改变的患者在治疗前视力更差,推测该部分患者病情更加严重,且对抗 VEGF 药物反应欠佳,因此在治疗过程中黄斑水肿改善不明显,为了提高或维持治疗效果不得不追加治疗频次。研究表明在年龄相关性黄斑变性患者中存在类似情况,VMIA 可以降低患者对抗 VEGF 药物的反应并导致注射次数增加^[20]。另一项回顾性研究表明不同的 VMI 状态也会影响抗 VEGF 药物对 DME 患者的治疗效果^[21],但该

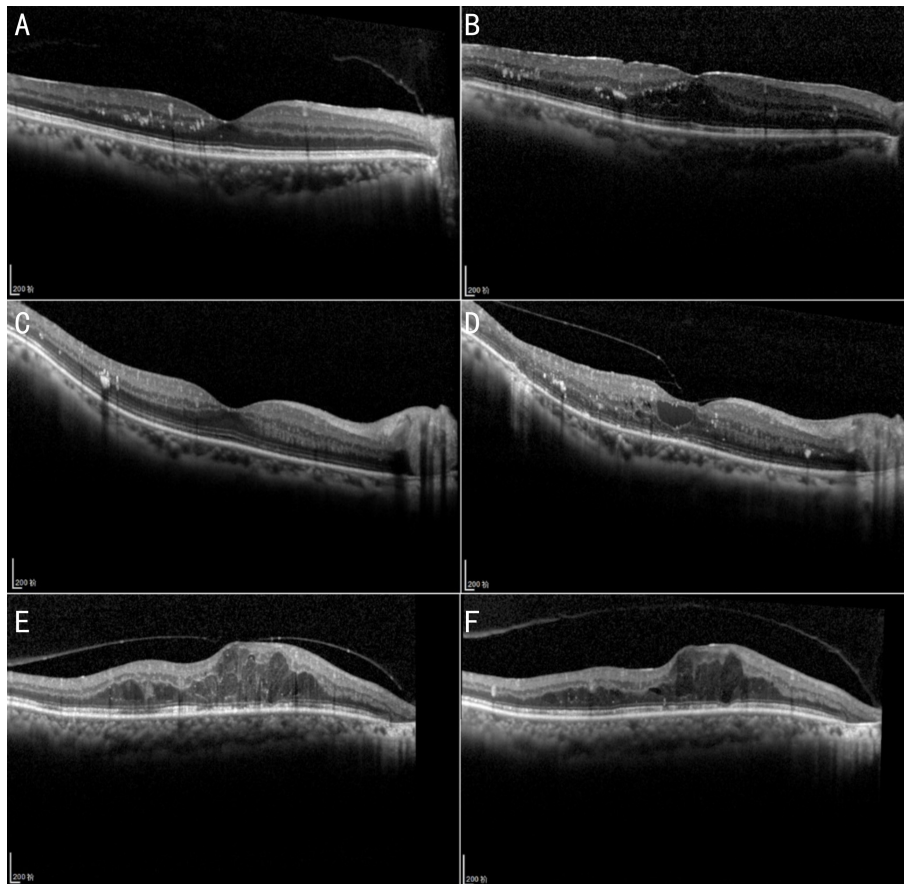


图1 OCT检查显示VMI改变情况 A:患者1右眼第1次抗VEGF治疗后显示PVD;B:患者1右眼第4次抗VEGF治疗后显示黄斑水肿并见MEM;C:患者2右眼第1次抗VEGF治疗后显示黄斑水肿消退,VMI正常;D:患者2右眼第4次抗VEGF治疗后显示黄斑囊样水肿,VMA为局限性;E:患者3右眼第2次抗VEGF治疗后显示黄斑水肿,VMA为局限性;F:患者3右眼第4次抗VEGF治疗后显示黄斑水肿较前减轻,VMA释放形成PVD。

表1 VMI无改变和VMI改变患者的基本资料

基本资料	VMI无改变组(22例42眼)	VMI改变组(9例13眼)	χ^2/t	<i>P</i>
男/女(例)	11/11	5/4	0.079	0.779
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.41±14.68	56.33±6.56	0.990	0.330
高血压(例)	11	5	0.079	0.779
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	7.77±3.06	8.51±3.01	-0.616	0.543
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)	8.36±2.22	9.47±2.43	-1.225	0.230
治疗前BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	0.82±0.43	1.08±0.26	-2.093	0.041
治疗前CRT($\bar{x}\pm s$, μ m)	382.88±180.65	388.92±144.27	-0.110	0.913
治疗前CCT($\bar{x}\pm s$, μ m)	218.69±46.05	232.62±48.06	-0.943	0.350
晶状体/IOL眼(眼)	33/9	11/2	0.227	0.634
治疗前VMIA(眼)	19	7	0.295	0.587
VMI改变前随访时间($\bar{x}\pm s$,mo)	8.48±7.51 ^a	5.31±3.35	1.469	0.148
VMI改变前注射次数($\bar{x}\pm s$,次)	3.55±1.93 ^b	3.08±1.04	0.840	0.405

注:a;VMI无改变组记录为治疗过程中总的随访时间;b;VMI无改变组记录为治疗过程中总的注射次数。

表2 影响VMI改变的Logistic回归分析结果

影响因素	系数	标准误	Walds	<i>P</i>	OR	95%CI
治疗前BCVA	1.826	0.929	3.866	0.049	6.210	1.006~38.346
常量	-2.922	1.007	8.428	0.004	0.054	

研究结果显示治疗前合并VMA的DME患者比合并PVD的DME患者治疗效果更好,且治疗前的VMI状态既不影响CRT的改善,也不影响所需抗VEGF药物注射的次数。推测可能是由于合并VMA的DME患者玻璃体的存在使

得抗VEGF药物在玻璃体腔的消除更慢导致的。实验室研究结果也支持了该理论^[22]。但这仍不能解释DME和年龄相关性黄斑变性患者之间的差异,有待今后进一步研究探索。

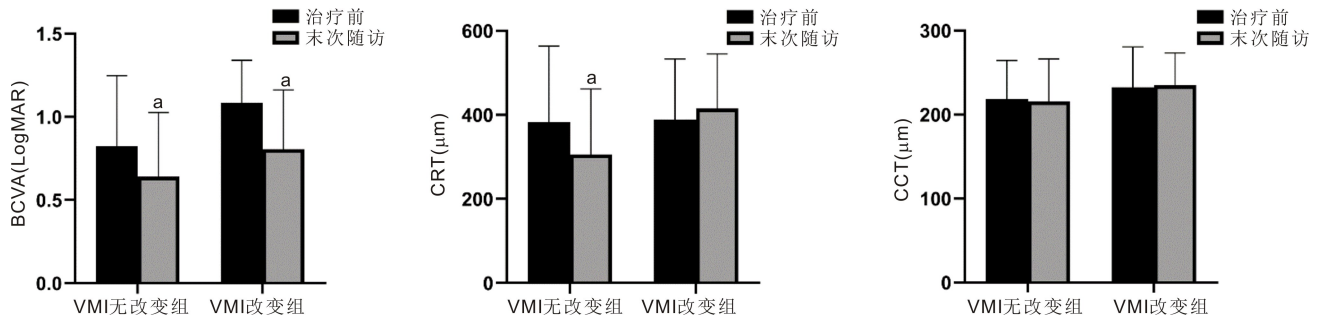


图2 VMI无改变组和VMI改变组患者治疗前后各观察指标比较 A:BCVA;B:CRT;C:CCT。^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前。

总之,DME在反复玻璃体腔注射抗VEGF治疗过程中VMI改变的发生并不少见,治疗前BCVA越差的患者VMI发生改变的风险越高,且发生VMI改变的患者对抗VEGF药物的反应欠佳。

参考文献

- 宿晓娟,黎晓冬,谢红艳,等.糖尿病性黄斑水肿危险因素研究进展. *国际眼科杂志* 2022; 22(5): 809-812
- Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, et al. Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986; 93(5): 590-595
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for diabetic macular edema. *New Eng J Med* 2015; 372(13): 1193-1203
- Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema; recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)* 2012; 26(4): 485-493
- Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, et al. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema; the vitreomacular interface. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(5): 747-754
- Duker JS. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013; 120(12): 2611-2619
- Ponsioen TL, Hooymans JM, Los LI. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface—a dynamic process. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(6): 580-595
- Kakehashi A, Takezawa M, Akiba J. Classification of posterior vitreous detachment. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1-10
- Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 537-567
- Suh MH, Seo JM, Park KH, et al. Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(3): 473-480. e3
- Kang SW, Ahn K, Ham DI. Types of macular hole closure and their

clinical implications. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(8): 1015-1019

- 董琪,华英彬,徐海峰.反复抗血管内皮生长因子药物治疗对渗出型老年性黄斑变性患者玻璃体黄斑界面的影响. *中华眼底病杂志* 2018; 34(3): 263-267
- 夏沁韵,陈震,邢怡桥.玻璃体黄斑界面异常的糖尿病黄斑水肿研究新进展. *武汉大学学报(医学版)* 2020; 41(5): 853-856
- Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(2): 213-216
- Kinra V, Singh S, Khanduja S, et al. Evaluation of vitreoretinal interface changes in patients receiving intravitreal anti-VEGF therapy. *Int Ophthalmol* 2018; 38(2): 549-556
- 张红梅,刘洪涛.特发性黄斑前膜形成的危险因素及发生机制的研究现状. *中华眼底病杂志* 2021; 8: 651-655
- 华山,王虎,谢秋霞,等.飞秒激光辅助白内障手术对黄斑形态的影响. *国际眼科杂志* 2021; 21(8): 1469-1472
- Ng DSC, Ho M, Iu LPL, et al. Safety review of anti-VEGF therapy in patients with myopic choroidal neovascularization. *Expert Opin Drug Saf* 2022; 21(1): 43-54
- Polat OA, Şener H, Erkişiç K. Corneal nerve fiber and sensitivity loss after repeated intravitreal anti-VEGF injections: an *in vivo* confocal microscopy study. *Cornea* 2022; 41(3): 317-321
- Gao M, Liu LM, Liang XD, et al. Influence of vitreomacular interface on anti-vascular endothelial growth factor treatment outcomes in neovascular age-related macular degeneration: a MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(50): e9345
- Mylonas G, Najeeb BH, Goldbach F, et al. The impact of the vitreomacular interface on functional and anatomical outcomes in diabetic macular edema treated with three different anti-VEGF agents: post hoc analysis of the protocol T study. *Retina* 2022; 42(11): 2066-2074
- Ahn SJ, Ahn J, Park S, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1): 567-573