

PDR术前不同时间点抗 VEGF 治疗对视网膜新生血管的影响比较

凌若岚^{1,2}, 王茜^{1,2}, 韩悦³, 秦雅雯^{1,2}, 钟捷^{1,2}, 李杰^{1,2}

引用:凌若岚,王茜,韩悦,等. PDR术前不同时间点抗 VEGF 治疗对视网膜新生血管的影响比较. 国际眼科杂志, 2026,26(5): 856-861.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.62376173);四川省自然科学基金项目(No.2026NSFSC0554);北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金项目(No.YWJKJHKYJJ-KHE2405)

作者单位:¹(610054)中国四川省成都市,电子科技大学医学院;²(610072)中国四川省成都市,四川省医学科学院·四川省人民医院 电子科技大学附属医院;³(610032)中国四川省成都市,成都中医药大学眼科学院

作者简介:凌若岚,女,在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:李杰,男,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜疾病. lijieyk@med.uestc.edu.cn

收稿日期:2025-09-18 修回日期:2026-03-24

摘要

目的:利用术中荧光血管造影(IOFA)技术评估增生性糖尿病视网膜病变(PDR)术前进行玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗的最佳时间点。

方法:回顾性研究。收集2023年1月至2025年2月在四川省人民医院就诊的因PDR伴玻璃体积血行玻璃体切除手术的患者临床资料。按术前玻璃体腔注射康柏西普的时间分为A组(术前3 d注射)、B组(术前7 d注射)、C组(术前14 d注射)。通过IOFA观察PDR患者眼底新生血管(NV)的个数和大小,并收集术前最佳矫正视力(BCVA)、玻璃体积血分级、术中手术时间、电凝使用频率、高灌注压持续时间、玻璃体视网膜黏连分级及术后BCVA、黄斑中心区厚度(CMT)等信息,进行多维度分析。

结果:本研究共纳入玻璃体积血的PDR患者91例94眼,其中A组31例31眼,男18例,女13例,平均年龄 53.26 ± 12.38 岁;B组34例37眼,男21例,女13例,平均年龄 51.61 ± 14.16 岁;C组26例26眼,男18例,女8例,平均年龄 51.00 ± 12.02 岁。三组患者一般资料具有可比性(均 $P>0.05$)。对IOFA辅助下观察到的NV个数、大小比较分析,B组与C组的NV个数、大小均小于A组(均 $P<0.0167$);但B组与C组比较无差异(均 $P>0.05$)。三组手术时间、电凝使用频率、高灌注压持续时间、玻璃体视网膜黏连分级等其他术中指标无差异(均 $P>0.05$)。

结论:IOFA证实,术前7 d、14 d抗VEGF治疗较术前3 d能更有效地抑制PDR患者视网膜NV活性。

关键词:糖尿病视网膜病变;增生性糖尿病视网膜病变(PDR);术中荧光血管造影;抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗;玻璃体切除术;玻璃体积血;康柏西普

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.5.21

Comparison of anti-VEGF treatment at different preoperative time points on retinal neovascularization in PDR

Ling Ruolan^{1,2}, Wang Xi^{1,2}, Han Yue³, Qin Yawen^{1,2}, Zhong Jie^{1,2}, Li Jie^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.62376173); Sichuan Provincial Natural Science Foundation (No.2026NSFSC0554); Medical Science Research Fund Project of Beijing Medical and Health Public Welfare Foundation (No. YWJKJHKYJJ-KHE2405)

¹School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, Sichuan Province, China;

²Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital; Affiliated Hospital of UESTA, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; ³Eye School of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610032, Sichuan Province, China

Correspondence to: Li Jie. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, Sichuan Province, China; Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital; Affiliated Hospital of UESTA, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. lijieyk@med.uestc.edu.cn

Received:2025-09-18 Accepted:2026-03-24

Abstract

• **AIM:** To evaluate the optimal timing of preoperative intravitreal anti vascular endothelial growth factor(VEGF) therapy in proliferative diabetic retinopathy (PDR) using intraoperative fluorescein angiography (IOFA).

• **METHODS:** A retrospective case series study was conducted on patients who underwent vitrectomy for PDR with vitreous hemorrhage (VH) at Sichuan Provincial People's Hospital from January 2023 to February 2025. Patients were divided into three groups according to the interval between intravitreal conbercept injection and surgery: Group A (3 d before surgery), Group B (7 d before surgery), and Group C (14 d before surgery). IOFA was used to assess the number and size of retinal neovascularization (NV). Additional data were collected including preoperative best corrected visual acuity (BCVA), vitreous hemorrhage grading, operative time, frequency of intraoperative endodiathermy, duration of high perfusion pressure, vitreoretinal adhesion grade, postoperative BCVA, and central macular thickness (CMT). Multidimensional analyses were performed.

• **RESULTS:** This study enrolled a total of 91 patients (94 eyes) with PDR accompanied by vitreous hemorrhage. Among them, Group A consisted of 31 patients (31 eyes; 18 males, 13 females; mean age 53.26 ± 12.38 y), Group B consisted of 34 patients (37 eyes; 21 males, 13 females; mean age 51.61 ± 14.16 y), and Group C consisted of 26 patients (26 eyes; 18 males, 8 females; mean age 51.00 ± 12.02 y), with baseline characteristics comparable among the three groups (all $P > 0.05$). Comparative analysis of NV visualized *via* IOFA revealed that both the number and size of NVs were significantly lower in Groups B and C than in Group A (all $P < 0.0167$), while no statistically significant differences were observed between Groups B and C (both $P > 0.05$). No significant differences were found among the three groups regarding other intraoperative parameters, including operation time, frequency of electrocoagulation application, duration of high perfusion pressure, or grading of vitreoretinal adhesion (all $P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** IOFA confirms that preoperative anti-VEGF therapy administered 7 or 14 d before surgery is more effective than a 3 d interval in suppressing retinal NV activity in PDR patients.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; proliferative diabetic retinopathy (PDR); intraoperative fluorescein angiography; anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy; vitrectomy; vitreous hemorrhage; conbercept

Citation: Ling RL, Wang X, Han Y, et al. Comparison of anti-VEGF treatment at different preoperative time points on retinal neovascularization in PDR. *Guoji Yanke Zazhi* (Int Eye Sci), 2026, 26(5):856-861.

0 引言

增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 是 1 型和 2 型糖尿病患者中糖尿病视网膜病变的晚期阶段, 可导致患者不可逆的视力丧失^[1]。PDR 是糖尿病患者视网膜长期微血管破坏导致组织缺血缺氧后的一种病理变化, 此过程中视网膜微血管管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等促血管生成因子之间相互作用, 进而促进血管增殖性改变。牵引性视网膜脱离 (tractional retinal detachment, TRD)、玻璃体积血 (vitreous hemorrhage, VH) 和玻璃体黄斑界面 (vitreomacular interface, VMI) 异常是 PDR 的常见并发症。玻璃体切除术 (pars plana vitrectomy, PPV) 是治疗 PDR 并发症的一种常用疗法, 对于病情严重的患者, 该手术有助于拯救患者视力^[2]。PPV 联合术前抗 VEGF 药物注射已被广泛接受为治疗合并 VH 的 PDR 患者的常用策略^[3]。大量回顾性研究证实, 术前玻璃体内抗血管内皮生长因子注射 (intravitreal anti-VEGF injections, IVI) 可促进新生血管 (neovascularization, NV) 消退, 最大限度减少纤维血管膜 (fibrovascular membrane, FVM) 分割期间的术中出血, 缩短手术时间, 减少术后 VH 的发生, 并降低其他术中和术后相关并发症的可能性^[4-8]。

当前关于术前抗 VEGF 治疗最佳时间窗的选择仍存在学术争议, 既往研究多通过手术时长、术中出血量及细胞因子浓度等间接参数推测 NV 活性, 且因治疗时间点选

择缺乏标准化导致结论异质性。针对这一问题, 本研究采用 3D 可视化手术系统下的术中荧光造影技术 (intraoperative fluorescein angiography, IOFA), 在无荧光造影禁忌证的患者中, 实时、动态观察 NV 的状态, 直接评估术前抗 VEGF 治疗对 NV 活性的抑制效果; 进一步结合经典间接指标建立复合评估模型, 系统对比临床最常探讨的三个关键干预时间窗 (术前 3、7、14 d)。为术前抗 VEGF 方案的制定提供直接的影像学依据。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。纳入 2023 年 1 月至 2025 年 2 月四川省人民医院眼科就诊, 确诊为 PDR 伴玻璃体积血 (vitreous hemorrhage, VH), 需要接受 PPV 治疗的患者的临床资料, 按术前玻璃体腔注射康柏西普 (10 mg/mL, 0.2 mL×1 支) 的时间间隔分为 A 组 (术前 3 d 注射)、B 组 (术前 7 d 注射)、C 组 (术前 14 d 注射)。纳入标准: (1) 就诊年龄为 18 岁及以上; (2) 诊断为 PDR 的 1 型或 2 型糖尿病, 需要行玻璃体切除手术; (3) 持续性 VH 超过 2 wk 或者病程 6 mo 内的复发性 VH。排除标准: (1) 3 mo 内进行过玻璃体腔药物注射; (2) 除 PDR 以外有可能患阻碍视力改善的眼科疾病, 如视神经萎缩或黄斑裂孔; (3) 有血栓栓塞病史、凝血系统障碍, 或正在接受抗凝/抗血小板治疗。本研究取得医学伦理委员会审查批准 [伦审 (研) 2024 年 76-1 号], 所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 所有患者术前均进行最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯显微镜、角膜内皮镜、眼压、光学生物测量仪、眼部 B 超、光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 等检查, BCVA 采用国际标准视力表的小数记录法视力, 统计时换算成 LogMAR 视力。一般临床指标包括性别、年龄、玻璃体积血时间、糖尿病病程、术前 BCVA、术前玻璃体积血分级、术前全视网膜光凝术 (pan-retinal photocoagulation, PRP) 史、既往高血压病史等。玻璃体积血分级标准采用的标准为: (1) 无 VH 为 0 级; (2) 轻度 VH 伴眼底细节可见, 但难以评估视网膜神经纤维层或小血管, 为 1 级; (3) 中度 VH, 仅可见视盘及血管, 为 2 级; (4) 严重 VH 伴微弱眼底红光反射, 仅视盘可见, 为 3 级; (5) 非常严重 VH 无眼底红光反射, 眼底不可见, 为 4 级。

手术中的观察指标包括在 IOFA 技术下直接观察到的眼底 NV 的个数和大小, 以及有无牵拉视网膜脱离、玻璃体视网膜黏连分级、有无术中出血、术中电凝点个数、术中 60 mmHg 灌注压使用时间、手术时间 (减去白内障摘除术及术中造影的时间)、有无视网膜裂孔、硅油的使用情况。NV 个数判定: 荧光素血管造影早期呈高荧光、晚期大量渗漏 (高荧光强度增强) 的区域计为 1 个 NV。NV 大小以 NV 的最大横径对比视乳头直径 (papillary diameter, PD) 来表示, 多个 NV 以横径累加对比 PD 来表示。术中出血程度分级采用 Ahn 等^[9]提出的标准: (1) 无出血, 为 0 级; (2) 自发停止或短暂升高眼压的轻微出血, 为 1 级; (3) 中度出血导致需要电凝, 为 2 级; (4) 厚血块形成覆盖一半及以上的后极或干扰手术视野, 为 3 级。玻璃体视网膜黏连分级标准参考 Kuiper 等^[10]提出的标准: (1) 无黏连, 为 0 级; (2) 点状局灶黏连 < 3 个位点, 为 1 级; (3) ≥ 1 个部位片状黏连或视盘、黄斑或血管弓存在黏连, 为 2 级; (4) 玻璃体视网膜黏连延伸累计周边部, 为 3 级。

手术后眼部相关检查包括裂隙灯显微镜、BCVA(以最小分辨角对数视力记录)、黄斑中心区厚度(central macular thickness, CMT)、超广角激光扫描检眼镜、眼压、24 mm×20 mm 和 6 mm×6 mm 范围的图湃 OCTA 检查。本研究随访终点为患者完成随访周期内最后一次有效随访,末次随访时间范围为术后 6 mo 至 1 a,均采用患者末次随访时的实测数据。由 2 名主任医师级别的眼底医师针对患者的术前、术中、术后指标给出评估结果,所有主观评估指标均对评估者设盲。

1.2.2 分组及手术 患者按照术前玻璃体腔注射康柏西普不同时间点进行分组,所有患者均采用 Constellation Vision System(Alcon Laboratories, Inc, Fort Worth, TX)的 25G 微创玻璃体切除术机器进行 PPV,切除混浊的玻璃体及积血后,行视网膜剥离前,患者通过静脉注射荧光素钠注射液 3 mL,打开在卡尔蔡司 S88 手术显微镜中视网膜激光光凝滤光片上方安装的一个 535 nm 阻挡滤光片,激发光通过照明光纤传输以完成血管造影。记录观察到的眼底新生血管状态以及其他术中信息。手术均在 NGENUITY 3D 可视化手术系统下,由两位经验丰富的手术医生完成,保存完整的手术录像。IOFA 评估范围覆盖区域,包括后极部与周边部。以黄斑区、视盘为核心观察区域,确保黄斑中心凹、视盘周围 1-3 PD 范围内的视网膜血管及 NV 完整显影,无视视野盲区;周边部采用巩膜顶压技术评估。IOFA 图像采集与分析时间点严格限定为荧光素钠静脉注射后 1-3 min。NV 参数测量采用标准化手动测量法,使用 Constellation Vision System(Alcon Laboratories, Inc)配套的手术录像分析模块,该模块自带校准后的线性标尺工具,可基于 PD 进行比例换算,结合双人盲法评估 NV 个数与大小。

统计学分析:采用 SPSS 27.0 统计软件进行分析。符

合正态分布且方差齐的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),若组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),采用 Tukey's HSD 检验进行事后两两比较,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。对于不符合正态分布的变量,采用 Kruskal-Wallis H 检验进行组间比较,结果以中位数(四分位距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。若检验结果显著,进一步采用 Bonferroni 校正的 Dunn 检验进行事后两两比较,校正后的检验水准为 $\alpha' = 0.0167$,以 $P < \alpha'$ 为差异有统计学意义。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方(χ^2) 检验或 Fisher 精确检验(当期望频数 < 5 时);进一步组间两两比较采用 Bonferroni 校正法进行,校正后检验水准同上。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入玻璃体体积血的 PDR 患者 91 例 94 眼,其中 A 组 31 例 31 眼, B 组 34 例 37 眼, C 组 26 例 26 眼;三组患者治疗前的人口学指标、疾病相关指标、治疗史及合并症指标等一般资料具有可比性(均 $P > 0.05$),无明显纳入偏倚,为后续评估不同术前抗 VEGF 注药时间的疗效差异提供了可靠的基线一致性基础,见表 1。

2.2 术中资料分析 对术中观察到的 NV 个数及大小比较分析,三组患者 IOFA 下眼底 NV 大小与 NV 个数比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), B 组比 A 组的 NV 个数降低($P = 0.003$),大小降低($P = 0.008$); C 组相较 A 组 NV 个数($P = 0.004$)与大小均降低($P = 0.005$)。但 B 组与 C 组比较差异无统计学意义($P_{\text{个数}} = 0.904; P_{\text{大小}} = 0.728$),见表 2。三组均无视网膜裂孔,手术时间、高灌注压持续时间、玻璃体黏连分级等术中间接指标差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 1 各组患者治疗前基本资料对比

指标	A 组	B 组	C 组	H/F/ χ^2 /Fisher	P
例数(眼数)	31(31)	34(37)	26(26)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	53.26 ± 12.38	51.61 ± 14.16	51.00 ± 12.02	0.428	0.653
性别(例, %)				1.12	0.57
男	18(58)	21(62)	18(69)		
女	13(42)	13(38)	8(31)		
糖尿病病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, a]	10.00(10.00, 13.50)	10.00(5.00, 12.00)	10.00(6.00, 15.00)	1.48	0.478
玻璃体积血时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, mo]	2.00(1.00, 3.50)	2.00(1.00, 3.00)	2.00(1.00, 2.00)	0.19	0.908
术前视力 [$M(P_{25}, P_{75})$, LogMAR]	2.00(1.85, 3.00)	2.00(2.00, 3.00)	2.00(2.00, 3.00)	0.25	0.882
术前玻璃体体积血分级 [$M(P_{25}, P_{75})$, 级]	3.00(1.50, 3.50)	2.00(2.00, 3.00)	2.00(2.00, 3.00)	0.73	0.694
术前 PRP 史(眼, %)	3(10)	5(14)	1(4)		0.403
既往高血压病史(例, %)	12(39)	18(53)	6(23)	4.189	0.123

注: A 组为玻璃体切除术前 3 d 玻璃体内注射康柏西普; B 组为玻璃体切除术前 7 d 玻璃体内注射康柏西普; C 组为玻璃体切除术前 14 d 玻璃体内注射康柏西普。

表 2 三组患者 IOFA 下眼底 NV 大小与 NV 个数比较

组别	NV 个数(个)	NV 大小	$M(P_{25}, P_{75})$
A 组	2.00(1.00, 3.00)	1.00(0.50, 4.00)	
B 组	1.00(0.00, 1.50) ^a	0.50(0.00, 1.00) ^a	
C 组	0.50(0.00, 1.25) ^a	0.25(0.00, 1.13) ^a	
H	11.74	12.32	
P	0.003	0.008	

注: A 组为玻璃体切除术前 3 d 玻璃体内注射康柏西普; B 组为玻璃体切除术前 7 d 玻璃体内注射康柏西普; C 组为玻璃体切除术前 14 d 玻璃体内注射康柏西普; ^a $P < 0.0167$ vs A 组。

表3 三组患者术中间接指标比较

指标	A组	B组	C组	H/F/ χ^2 /Fisher	P
眼数	31	37	26		
牵拉视网膜脱离(眼,%)	5(16.1)	9(24)	6(23)	0.746	0.692
手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	51.39±15.92	59.35±19.69	54.58±22.92	1.436	0.243
玻璃体视网膜黏连分级[M(P_{25} , P_{75}),级]	2(0,2)	2(0,2)	2(1,2)	1.58	0.614
电凝次数[M(P_{25} , P_{75}),次]	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,1.00)	0.00(0.00,0.00)	1.35	0.509
术中60 mmHg灌注压使用时间[M(P_{25} , P_{75}),min]	0.00(0.00,1.50)	0.00(0.00,2.00)	0.00(0.00,1.00)	0.28	0.871
术中出血[M(P_{25} , P_{75}),级]	1(0,1)	1(0,2)	1(0,2)	0.02	0.992
硅油填充眼数(眼,%)	2(6)	0	0		0.129
惰性气体填充眼数(眼,%)	0	3(8)	0		0.088

注:A组为玻璃体切除术前3 d玻璃体内注射康柏西普;B组为玻璃体切除术前7 d玻璃体内注射康柏西普;C组为玻璃体切除术前14 d玻璃体内注射康柏西普。

2.3 术后资料分析 末次随访的BCVA采用LogMAR视力表示,三组之间术后末次随访的BCVA和CMT差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表4。

3 讨论

PDR的核心病理生理特征为神经血管单位损伤、视网膜屏障破坏、毛细血管无灌注及新生血管形成,伴随组织缺血缺氧与促血管新生、炎症因子参与,其中VEGF是推动疾病进展并引发视力威胁性并发症的关键介质^[11]。VEGF主要由视网膜的Müller细胞、视网膜色素上皮细胞分泌。高血糖诱导毛细血管闭塞及慢性视网膜缺氧,并导致VEGF过度表达,刺激新生血管形成^[12]。玻璃体切除术前注射抗VEGF药物可抑制异常血管生长、降低血管通透性,减轻术中出血,进而降低手术难度、减少术后再出血及改善视力预后^[5]。在过去的十余年里,大量的报道已经明确了玻璃体切除术前注射抗VEGF药物对PDR手术的辅助作用^[13-15]。

本研究借助IOFA技术直接观察到术前抗VEGF治疗时间对新生血管活性的影响。IOFA虽于20世纪80-90年代被引入,但其低分辨率、图像明暗度不足等缺陷限制其应用^[16]。近年数字化技术辅助的玻璃体切除术发展,实现了荧光血管信号的捕捉与显示^[17]。本研究在Imai等^[18]相关研究基础上,优化IOFA技术,开发定制单光子超宽带光谱光源,搭配专用滤光片完成眼底荧光血管造影(图1),以该技术的直观性为术前抗VEGF时间窗选择提供了更具说服力的影像学证据。

结果显示,术前3 d组的眼底新生血管个数和大小显著高于7 d组和14 d组(均 $P<0.0167$);7 d组与14 d组新生血管的个数和大小之间无显著差异($P>0.05$)。该结果的一个合理解释与抗VEGF药物的药代动力学特性相符。雷珠单抗、康柏西普等药物通常在注射后可以维持有效浓度约2-4 wk^[19]。术前3 d治疗可能因药物尚未完全起效,导致新生血管闭合不充分;7 d后药物作用趋于稳定,可有效抑制VEGF介导的血管渗漏与增殖^[20]。此外,动物模型显示,VEGF浓度在治疗后7 d显著下降^[15]。本研究的发现不仅与既往研究结论一致,更通过高时空分辨率的直接影像证据,首次在临床手术场景中实证了抗VEGF治疗时间窗的关键节点,为精准医疗提供了可操作的影像学生物标志物。

表4 三组患者术后末次随访的资料比较

组别	BCVA(LogMAR)	CMT(μ m)
A组	0.70(0.46,0.96)	319.00(306.50,392.00)
B组	0.70(0.40,1.00)	340.00(264.00,438.00)
C组	0.76(0.38,1.60)	302.50(265.25,354.00)
H	0.65	0.73
P	0.722	0.418

注:A组为玻璃体切除术前3 d玻璃体内注射康柏西普;B组为玻璃体切除术前7 d玻璃体内注射康柏西普;C组为玻璃体切除术前14 d玻璃体内注射康柏西普。

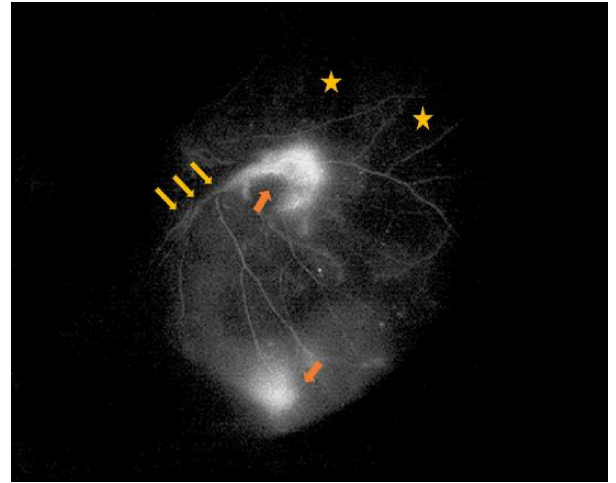


图1 术中眼底荧光素血管造影示意图 可见增殖膜(黄色箭头)、眼底新生血管(橙色箭头)以及无灌注区(星号)。

本研究间接手术指标未显示组间差异,但与既往文献支持的“术前更长时间抗VEGF治疗带来手术获益”结论方向一致;Dervenis等^[5]指出术前5 d内注药对视力结局获益有限,PDR患者抗VEGF治疗后第1 wk会出现具临床意义的新生血管消退。di Lauro等^[21]进行的RCT研究显示在玻璃体腔注射抗VEGF药物7 d或20 d后进行手术,与未注射组相比,可以获得更好的结果。Castillo等^[22]的RCT研究得出与PPV前1-3 d进行抗VEGF治疗相比,PPV治疗前5-10 d接受术前IVB的受试者在6 mo时的术后结局更好。

本研究结论显示,术前治疗7 d或14 d,对NV的抑制

效果明显优于3 d。然而,这一优势并未体现在手术时间、电凝次数等常规手术指标上,三组间这些指标无显著差异。原因主要为:(1)手术指标主要与增殖膜形成、牵拉网脱、术前PRP史、病程等长期病理因素相关,抗VEGF治疗仅能短期消退NV,无法改变此类固有病变;(2)本研究样本量有限,部分与NV相关的指标差异未体现,或随病例数增加显现。

尽管14 d组与7 d组的新生血管抑制效果相当,但需警惕其引发玻璃体纤维粘连的潜在风险。“血管纤维化开关”机制中,VEGF主导血管生成且轻度抑制结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的促纤维化作用,CTGF则促进纤维化并与VEGF竞争受体^[23]。二者的平衡状态决定视网膜病变从新生血管增殖期向纤维化瘢痕期的转化速度^[24]。CTGF上调会推动血管膜向纤维增殖膜转化,成为术后增殖膜复发的病理基础^[25]。既往研究证实,PPV术前10 d以上注药会显著升高牵拉性黄斑脱离发生率^[26]。注药与手术间隔越长,玻璃体视网膜纤维化程度越高^[27]。Lu等^[28]建议PPV手术在术前抗VEGF给药1 wk内进行。Arevalo等^[29]审查了在PPV治疗PDR之前玻璃体内注射1.25 mg贝伐珠单抗后出现TRD或进展的患者的临床数据后得出结论,重度PDR患者玻璃体内注射贝伐珠单抗平均13 d后可能会发生或进展TRD。本研究中14 d组黏连分级较7 d组有增加趋势,但差异无统计学意义,该差异是否随样本量增加显现,仍需进一步探究。

本研究的创新与临床价值显著:(1)技术层面,首次将IOFA技术应用于PDR术前抗VEGF时间窗评估,突破传统间接参数评估范式,同时优化IOFA技术提升造影效果,为NV活性评估提供可视化影像学生物标志物;(2)结论层面,首次在临床手术场景实证PDR术前抗VEGF治疗的关键时间节点,明确7 d与14 d注药的NV抑制效果相当,为临床精准选择时间窗提供直接依据;(3)临床层面,明确术前7 d为抗VEGF治疗优选时间窗,可在有效抑制NV的同时,规避14 d注药可能引发的纤维化、TRD等风险,兼顾手术安全与效率;同时IOFA技术可作为PDR围手术期NV活性评估的常规手段,指导个体化抗VEGF方案制定,为建立标准化PDR围手术期管理流程提供循证医学证据,推动PDR精准治疗发展。

本研究未发现手术时间、电凝次数、术后BCVA等指标的组间差异,与样本量较小、回顾性设计的局限性相关。研究还存在诸多不足:(1)回顾性设计的混杂因素易导致分组选择偏倚;(2)各组样本量分布不均降低统计效力;(3)未系统评估不同抗VEGF药物分子特性对时间窗效应的影响。但本研究通过IOFA技术获得的直接影像证据仍具重要临床价值,首次证实术前7、14 d抗VEGF治疗抑制NV活性的效果显著优于术前3 d,该发现突破传统评估范式,为临床选择治疗时间窗提供可视化证据,对PDR患者的围手术期管理具有重要指导价值。

本研究比较了术前不同时间点(3、7、14 d)注射抗VEGF药物(康柏西普)对PDR患者术中NV活性及手术效果的影响。主要发现术前7 d或14 d用药对NV的抑

制作用明显优于术前3 d,其NV数量和大小均显著降低。用药7 d与14 d在抑制效果上并无显著差别。综合来看,虽然术前更早用药能更好抑制NV活性,但考虑到过长的等待可能增加组织黏连等风险,且7 d与14 d效果相近,建议将术前7 d注射窗作为抗VEGF治疗的优选时机,能在有效控制NV的同时,兼顾手术安全与效率。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:凌若岚论文选题与修改,数据分析,初稿撰写;王茜、韩悦、秦雅雯文献检索,数据分析;钟捷技术指导,数据收集;李杰选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Chaudhary S, Zaveri J, Becker N. Proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Dis a Mon*, 2021,67(5):101140.
- [2] Alshaihsalama AM, Thompson KN, Patrick H, et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of patients undergoing pars Plana Vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmol Retina*, 2024,8(8):823-831.
- [3] Wang DY, Zhao XY, Zhang WF, et al. Perioperative anti-vascular endothelial growth factor agents treatment in patients undergoing vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a network meta-analysis. *Sci Rep*, 2020,10(1):18880.
- [4] Chatziralli I, Loewenstein A. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for the treatment of diabetic retinopathy: a review of the literature. *Pharmaceutics*, 2021,13(8):1137.
- [5] Dervenis P, Dervenis N, Smith JM, et al. Anti-vascular endothelial growth factors in combination with vitrectomy for complications of proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023,5(5):CD008214.
- [6] Alsoudi AF, Wai KM, Koo E, et al. Initial therapy of panretinal photocoagulation vs anti-VEGF injection for proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2024,142(10):972-975.
- [7] Lim JW, Lee SJ, Sung JY, et al. Effect of prophylactic anti-VEGF injections on the prevention of recurrent vitreous hemorrhage in PDR patients after PRP. *Sci Rep*, 2022,12:14484.
- [8] 王苏涵, 张乐颖, 秦婷婷, 等. VEGF在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(8):1260-1265.
- [9] Ahn J, Woo SJ, Chung H, et al. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 2011,118(11):2218-2226.
- [10] Kuiper EJ, van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, et al. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One*, 2008,3(7):e2675.
- [11] Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ann Med*, 2022,54(1):1089-1111.
- [12] Chen HJ, Ma ZZ, Li Y, et al. Change of vascular endothelial growth factor levels following vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*, 2019,2019:6764932.
- [13] Suto K, Yamazaki Y, Morita T, et al. Crystal structures of novel vascular endothelial growth factors (VEGF) from snake venoms. *J Biol Chem*, 2005,280(3):2126-2131.
- [14] Nicolò M, Ferro Desideri L, Vagge A, et al. Faricimab: an

investigational agent targeting the Tie - 2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021,30(3):193-200.

[15] Zhang M, Zhang J, Yan M, et al. Recombinant anti-vascular endothelial growth factor fusion protein efficiently suppresses choroidal neovascularization in monkeys. *Mol Vis*, 2008,14:37-49.

[16] Cardamone MS, Hüning G, Scarlett C, et al. Intraoperative fluorescein angiography can efficiently identify biomarkers and guide surgical decision-making. *Retina*, 2023,43(12):2177-2182.

[17] Romano MR, Cennamo G, Comune C, et al. Evaluation of 3D heads-up vitrectomy: outcomes of psychometric skills testing and surgeon satisfaction. *Eye (Lond)*, 2018,32(6):1093-1098.

[18] Imai H, Tetsumoto A, Inoue S, et al. Intraoperative Three-Dimensional Fluorescein Angiography-Guided Pars Plana Vitrectomy for the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy: The Maximized Utility of the Digital Assisted Vitrectomy. *Retina*, 2023, 43 (2): 359-362.

[19] Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (5): 740-745.

[20] Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003,349(5):427-434.

[21] di Lauro R, De Ruggiero P, di Lauro R, et al. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 (6): 785-791.

[22] Castillo J, Aleman I, Rush SW, et al. Preoperative bevacizumab administration in proliferative diabetic retinopathy patients undergoing vitrectomy: a randomized and controlled trial comparing interval variation. *Am J Ophthalmol*, 2017,183:1-10.

[23] Sreenivas Bk A, Simakurthy S, Shanmugam PM, et al. Commonalities between fibrotic and inflammatory mechanisms in proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2025,258:110482.

[24] Kakihara S, Matsuda Y, Hirabayashi K, et al. Role of adrenomedullin 2/intermedin in the pathogenesis of neovascular age-related macular degeneration. *Lab Invest*, 2023,103(4):100038.

[25] Anguita R, Ferro Desideri L, Schwember P, et al. Early versus delayed vitrectomy for vitreous hemorrhage secondary to proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2025,270:237-244.

[26] Carter JB, Michels RG, Glaser BM, et al. Iatrogenic retinal breaks complicating pars Plana Vitrectomy. *Ophthalmology*, 1990, 97 (7): 848-854.

[27] Xu Y, Xie C, Fang Y, et al. Optimal timing of preoperative intravitreal anti-VEGF injection for proliferative diabetic retinopathy patients. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(10):1619-1626.

[28] Lu QY, Zou C, Cao H, et al. Preoperative intravitreal injection of ranibizumab for patients with severe proliferative diabetic retinopathy contributes to a decreased risk of postoperative neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 2016,94(4):414-415.

[29] 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.