

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.12.024

❖ 临床研究 ❖

玻璃体腔注射曲安奈德联合玻璃体切割术治疗特发性黄斑前膜的疗效及其对血清 VEGF、HIF-1 α 水平的影响

李奕萍, 张新

(绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心眼科, 四川 绵阳 621000)

【摘要】目的: 探究玻璃体腔注射曲安奈德(TA)联合玻璃体切割术(PPV)治疗特发性黄斑前膜(IMEM)的效果。**方法:** 按治疗方案不同将 110 例 IMEM 患者分为对照组(PPV 治疗)和观察组(玻璃体腔注射 TA 联合 PPV 治疗), 每组各 55 例。比较两组临床疗效及术眼最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)、黄斑中心凹内异位层(EIFL)+外丛状层厚度和血清血管内皮生长因子(VEGF)、低氧诱导因子(HIF-1 α)水平。**结果:** 术后 1、3 个月, 观察组 BCVA、CMT、EIFL+外丛状层厚度及血清 VEGF、HIF-1 α 水平均低于对照组($P < 0.05$)。观察组术后并发症总发生率为 9.09%, 低于对照组的 23.64% ($P < 0.05$)。**结论:** 玻璃体腔注射 TA 联合 PPV 治疗 IMEM 的疗效较显著, 可明显提高患者术眼视力, 促进黄斑解剖结构恢复, 降低血清 VEGF、HIF-1 α 水平, 并可降低术后并发症发生率。

【关键词】 特发性黄斑前膜; 曲安奈德; 玻璃体切割术; 血管内皮生长因子; 低氧诱导因子

【中图分类号】 R587.2; R779.6 **【文献标志码】** A

Efficacy of vitreous chamber injective triamcinolone acetonide combined with vitrectomy in the treatment of idiopathic macular epiretinal membrane and its influence on serum VEGF and HIF-1 α levels

LI Yi-ping, ZHANG Xin

(Department of Ophthalmology, the Third Hospital of Mianyang · Sichuan Mental Health Center, Mianyang 621000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of vitreous chamber injective triamcinolone acetonide (TA) combined with vitrectomy (PPV) in the treatment of idiopathic macular epiretinal membrane (IMEM). **Methods:** A total of 110 patients with IMEM were selected as the research objects and divided into control group (PPV treatment) and observation group (intravitreal injection of TA combined with PPV treatment) according to different treatment schemes, with 55 cases in each group. The clinical efficacy, best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), ectopic inner foveal layer (EIFL) + outer plexiform layer thickness, serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) levels were compared between the two groups. **Results:** The BCVA, CMT, EIFL + outer plexiform thickness, serum VEGF and HIF-1 α levels of the observation group at 1 and 3 months after operation were lower than those of the control group ($P < 0.05$). The total incidence of postoperative complications in the observation group was 9.09%, which was lower than 23.64% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Intravitreal injection of TA combined with PPV is effective in the treatment of IMEM, which can significantly improve the visual acuity of patients, promote the recovery of macular anatomical structure, reduce the levels of serum VEGF and HIF-1 α , and reduce the incidence of postoperative complications.

【Key words】 Idiopathic macular epiretinal membrane; Triamcinolone acetonide; Pars plana vitrectomy; Vascular endothelial growth factor; Hypoxia inducible factor-1 α

特发性黄斑前膜(idiopathic macular epiretinal membrane, IMEM)是与年龄有关的眼科增生性疾病,表现为黄斑区视网膜结构改变,可能与促进血管新生相关因子的过度表达有关^[1]。IMEM 多发于老年人群,是损害其视力的重要原因之一^[2]。玻璃体

切割术(pars plana vitrectomy, PPV)是眼科显微高精手术,可切除浑浊玻璃体、缓解视网膜牵拉,达到提高屈光间质透明度、复位视网膜的目的,恢复视功能,是临床 IMEM 治疗的常用手段^[3]。但 PPV 操作精细且复杂,出血风险高,术野不清将降低病变处理

质量和效率^[4]。曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)作为糖皮质激素,具有长且持久的抗敏、抗炎效果,近年来常被用于 PPV 中,发挥辅助标记玻璃体、抑制增生等作用^[5]。但关于玻璃体腔注射 TA 是否可有效提高 PPV 治疗 IMEM 中的疗效和安全性尚无定论,且缺乏有关机制的深入研究^[6]。基于此,本研究拟分析玻璃体腔注射 TA 联合 PPV 对 IMEM 的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2021 年 12 月绵阳市第三

人民医院收治的 110 例 IMEM 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 IMEM 诊断标准^[7];(2)单眼病变;(3)拟行 PPV 治疗;(4)知情同意参与研究,且配合度高。排除标准:(1)黄斑前膜伴全层或板层黄斑裂孔者;(2)合并葡萄膜炎、糖尿病视网膜膜病变等影响黄斑功能和结构的疾病者;(3)继发性黄斑前膜者;(4)有糖皮质激素类药物长期治疗史者;(5)有眼外伤、内眼手术史者;(6)存在 PPV 或 TA 治疗禁忌症者。按疗法不同将患者分为对照组和观察组,每组各 55 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。本研究符合伦理且通过审批。

表 1 两组一般资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	性别		病程(年)	BMI(kg/m ²)	高血压	高血脂
		男	女				
观察组($n=55$)	66.83 \pm 5.67	30 (54.55)	25 (45.45)	2.17 \pm 0.66	22.84 \pm 3.78	20 (36.36)	16 (29.09)
对照组($n=55$)	66.29 \pm 5.89	28 (50.91)	27 (49.09)	2.11 \pm 0.63	22.88 \pm 3.91	16 (29.09)	19 (34.55)
t/χ^2 值	0.490	0.146		0.488	0.055	0.661	0.377
P 值	0.625	0.702		0.627	0.957	0.416	0.539

1.2 治疗方法

对照组患者予以 PPV 治疗,仪器为美国 Alcon 公司标准 23G 微创玻璃体切割术操作系统,用 3 mL 的 2% 利多卡因行球后阻滞麻醉,睫状体平坦部三通道入路,行玻璃体切割、黄斑前膜剥除、上下血管间内界膜剥除操作。观察组 PPV 治疗方式同对照组,但在切除玻璃体后用套管针向玻璃体腔中注射 2 mL 的 TA 1 mL:40 mg。两组 PPV 均由同一组医师完成,术后使用妥布霉素地塞米松滴眼液滴术眼,1~2 滴/次,4~6 次/d,持续 14 d。

1.3 观察指标

于术前和术后 1 个月、3 个月检测两组术眼最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)、黄斑中心凹内异位层(ectopic inner foveal layer, EIFL) + 外丛状层厚度及血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)水平,并观察术后 3 个月内并发症发生情况。其中,BCVA 用 Snellen 视力表检测,其结果转化为最小分辨视角(minimum angle of resolution, MAR)对数视力(LogMAR);CMT 用光相干断层扫描仪(Cirrus HD-OCT 5000,德国蔡司)检测;EIFL + 外丛状层厚度用 OCT 中的“卡尺”功能进行手动测量;VEGF、HIF-1 α 用酶联免疫吸附法检测(试剂盒均购自武汉博士德

生物),血样为空腹外周静脉血。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料(年龄、病程、BCVA 等)均满足正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内采用配对 t 检验;计数资料(性别、病史等)以[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 BCVA 比较

术前,两组 BCVA 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 1 个月、3 个月,两组 BCVA 均较术前显降低($P < 0.05$);且观察组 BCVA 均低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 BCVA 比较($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

组别	术前	术后 1 个月	术后 3 个月
观察组($n=55$)	0.56 \pm 0.18	0.32 \pm 0.10*	0.20 \pm 0.06*
对照组($n=55$)	0.55 \pm 0.16	0.39 \pm 0.09*	0.28 \pm 0.08*
t 值	0.308	3.859	5.933
P 值	0.759	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组术前相比。

2.2 两组患者黄斑区视网膜参数比较

术前,两组黄斑区视网膜参数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。术后 1 个月、3 个月,两组

CMT、EIFL + 外丛状层厚度均较术前降低 ($P < 0.05$); 且观察组 CMT、EIFL + 外丛状层厚度均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组黄斑区视网膜参数比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	CMT			EIFL + 外丛状层厚度		
	术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术前	术后 1 个月	术后 3 个月
观察组 ($n = 55$)	482.54 ± 84.55	398.17 ± 65.53 *	320.38 ± 53.12 *	189.46 ± 37.79	148.76 ± 34.32 *	116.08 ± 31.08 *
对照组 ($n = 55$)	479.26 ± 81.79	425.02 ± 61.78 *	376.22 ± 55.41 *	188.25 ± 38.96	162.15 ± 35.63 *	138.54 ± 32.68 *
t 值	0.207	2.211	5.395	0.165	2.007	3.693
P 值	0.837	0.029	<0.001	0.869	0.047	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组术前相比。

2.3 两组患者血清 VEGF、HIF-1 α 水平比较

术前, 两组血清 VEGF、HIF-1 α 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 1、3 个月, 两组

血清 VEGF、HIF-1 α 水平均较术前降低 ($P < 0.05$); 且观察组血清 VEGF、HIF-1 α 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清 VEGF、HIF-1 α 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF (ng/L)			HIF-1 α (mg/L)		
	术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术前	术后 1 个月	术后 3 个月
观察组 ($n = 55$)	385.12 ± 72.16	248.90 ± 45.25 *	182.48 ± 35.61 *	273.31 ± 58.22	184.56 ± 42.58 *	155.72 ± 36.21 *
对照组 ($n = 55$)	381.75 ± 74.09	281.33 ± 47.92 *	202.27 ± 42.56 *	271.94 ± 56.98	210.75 ± 44.57 *	183.46 ± 39.02 *
t 值	0.241	3.649	2.645	0.125	3.151	3.864
P 值	0.809	<0.001	0.009	0.901	0.002	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组术前相比。

2.4 两组患者术后并发症比较

观察组术后 3 个月内并发症总发生率为 9.09% (5/55), 对照组术后并发症总发生率为 23.64% (13/55), 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组术后并发症发生情况比较 [n (%)]

组别	视网膜出血	一过性高血压	玻璃体积血	总发生率
观察组 ($n = 55$)	1(1.82)	3(5.45)	1(1.82)	5(9.09)
对照组 ($n = 55$)	4(7.27)	6(10.91)	3(5.45)	13(23.64)
χ^2 值				4.251
P 值				0.039

3 讨论

IMEM 是临床眼科常见疾患, 病因尚不明确, 通常认为与视网膜细胞向黄斑区迁移聚集有关, 可损伤患者视力, 甚至引起失明^[8]。经 PPV 剥除黄斑前膜是 IMEM 治疗的常用方式, 但临床发现, 仍存在 10% ~ 30% 的患者在手术成功的前提下视力未得改善^[9]。黄斑水肿和 EIFL 持续存在是患者术后视力差的常见原因, 炎症反应可能与之相关^[10]。TA 为长效糖皮质激素, 可抑制巨噬细胞及白细胞移行、稳定溶酶体膜、调节体液免疫、抑制巨噬细胞处理抗原等, 进而发挥强效抗炎作用^[11], 还可通过减少肥大细胞释放组织胺来缓解血管舒张、提高血管敏感性来减轻局部充血和体液外渗等途径来减轻局部组

织水肿^[12], 另外, TA 还可直接抑制纤维母细胞的 DNA, 避免形成肉芽组织, 抑制增生^[13]。因此, 在玻璃体腔内注射 TA 是促进 PPV 术后患者术眼局部炎症、水肿、组织结构异常的改善的合理选择。本研究显示, 观察组术后 1 个月、3 个月时 BCVA 及 CMT、EIFL + 外丛状层厚度均明显低于对照组, 表明玻璃体腔注射 TA 联合 PPV 可有效减轻 IMEM 患者术后黄斑水肿, 修复视网膜微结构, 改善患者术后视力。王丽英等^[14]研究发现, 在内界膜剥除治疗继发性黄斑前膜时, 增加玻璃体腔注射 TA 可加速黄斑区局部代谢, 促进水肿消散, 利于视功能恢复。Chatziralli 等^[15]在 IMEM 合并黄斑水肿患者的玻璃体腔中注入地塞米松也取得了同样效果, 但是地塞米松药效时间不如 TA 长, 对黄斑水肿仅有治疗而无预防作用。

IMEM 的病因病机虽然尚未明晰, 其发生发展可能与促进血管新生相关因子的过度表达有关^[16]。VEGF 具有诱导体内血管新生的重要作用, 参与了血管生成依赖性疾病如癌症、糖尿病视网膜病变等的发生发展, VEGF 过表达与视网膜血管及脉络膜新生密切相关^[17]。抗 VEGF 治疗对多种黄斑变性、水肿、脉络膜新生血管等疾病均具有较好的效果^[18]。HIF-1 α 是决定 HIF-1 活性的唯一亚单位, 对缺氧刺激敏感, 且参与多种缺氧相关生理反应。视网膜缺氧将增加 VEGF 的表达, HIF-1 α 则在此过

程中作为核转录调节因子而起到重要作用^[19]。王雪等^[20]发现, HIF-1 α 在增生性玻璃体视网膜疾病患者中得水平较正常人群明显更高, 参与了疾病的发生。因此, 降低 IMEM 患者 VEGF、HIF-1 α 水平对促进其康复具有重要意义。本研究显示, 观察组术后 1 个月、3 个月时血清 VEGF、HIF-1 α 水平低于对照组, 表明增加玻璃体腔注射 TA 可有效降低患者血清 VEGF、HIF-1 α 水平, 从而有利于康复进展。相关研究^[21]也证实了, TA 可显著抑制人视网膜色素上皮细胞的 VEGF、HIF-1 α 表达, 有效防止视网膜相关疾病血管新生。本研究发现, 观察组术后并发症总发生率低于对照组, 提示在 PPV 治疗 IMEM 时增加玻璃体腔注射 TA 可有效降低术后并发症发生风险, 这可能得益于 TA 的抗炎、缓解组织水肿等作用, 还可能是由于 TA 可通过增加玻璃体中纤溶酶原激活物抑制剂 1 浓度并降低组织纤溶酶原激活物及尿激酶纤溶酶原激活物浓度来抑制局部出血, 发挥止血作用, 降低术后视网膜出血、玻璃体积血的发生风险^[22]。

综上, 在 PPV 治疗 IMEM 中增加玻璃体腔注射 TA 可明显提高患者术后术眼视力, 促进黄斑解剖结构恢复, 降低术后并发症发生风险, 且降低血清 VEGF、HIF-1 α 水平可能是其作用机制之一。

参考文献

- [1] 徐惠娟, 杨正林. 抗血管内皮生长因子药物治疗渗出型老年性黄斑变性的局限性研究现状[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(2): 156-161.
- [2] Flaxel CJ, Raa MF, Bailey ST, et al. Idiopathic epiretinal membrane and vitreomacular traction preferred practice pattern[J]. Ophthalmology, 2020, 127(2): 184-222.
- [3] Chatziralli I. Optical coherence tomography biomarkers for idiopathic epiretinal membrane after pars plana vitrectomy[J]. Acta Ophthalmologica, 2019, 97(263): 277-286.
- [4] Yan H, Cui J, Lu Y, et al. Reasons for and management of postvitrectomy vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy[J]. Current Eye Research, 2010, 35(4): 308-313.
- [5] 闫欢欢, 屈超义, 张妍春, 等. 玻璃体腔注射曲安奈德联合部分前部玻璃体切割术治疗白内障合并重度玻璃体积血的安全性观察[J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(4): 267-270.
- [6] Lai CC, Wang NK, Wu WC, et al. The long-term anatomical and visual effect of intravitreal triamcinolone injection during vitrectomy for the treatment of idiopathic macular epiretinal membrane[J]. Journal of Toxicology Cutaneous & Ocular Toxicology, 2011, 30(4): 292-297.
- [7] 赵晓静, 刘莘莘, 杨程成, 等. 特发性黄斑前膜对老年白内障患者术后视力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3481-3482.
- [8] 罗嘉婧, 段虎成, 陈瑞, 等. 特发性黄斑前膜患者的光学相干断层扫描血流成像和微视野检查指标与视力的相关性[J]. 眼科新进展, 2021, 41(12): 1169-1174.
- [9] Donati S, Caprani SM, Semeraro F, et al. Morphological and functional retinal assessment in epiretinal membrane surgery[J]. Seminars in Ophthalmology, 2017, 32(6): 751-758.
- [10] Govetto A, Virgili G, Rodriguez FJ, et al. Functional and anatomical significance of the ectopic inner foveal layers in eyes with idiopathic epiretinal membranes: Surgical results at 12 months[J]. Retina, 2019, 39(2): 347-357.
- [11] 郭建全. 曲安奈德对年龄相关性白内障术后前葡萄膜炎的疗效及其对炎症因子的影响[J]. 眼科新进展, 2014, 34(8): 769-771.
- [12] 陈王灵, 劳伟, 陈运信, 等. 后 Tenon 囊下注射曲安奈德对缺血性视网膜静脉阻塞黄斑水肿患者黄斑中心凹厚度的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(23): 3318-3321.
- [13] 倪颖勤, 赵培泉. 玻璃体切割术后注入曲安奈德辅助治疗增生性玻璃体视网膜病变的初步观察[J]. 中华眼底病杂志, 2005, 21(4): 240-241.
- [14] 王丽英, 李洁, 温晓英, 等. 内界膜剥除联合玻璃体内注射曲安奈德治疗继发性黄斑前膜的疗效观察[J]. 眼科新进展, 2017, 37(8): 763-765.
- [15] Chatziralli I, Dimitrion E, Theodossiadis G, et al. Treatment of macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane using intravitreal dexamethasone implant: Long-term outcomes[J]. Ophthalmologica, 2019, 242(1): 16-21.
- [16] 杜金玉, 莫悠, 陈梅, 等. 抗血管内皮生长因子药联合中药治疗湿性年龄相关性黄斑变性疗效的 Meta 分析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(8): 138-142.
- [17] Tao Y, Lu Q, Jiang YR, et al. Apelin in plasma and vitreous and in fibrovascular retinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2010, 51(8): 4237-4242.
- [18] 闵晓雪, 刘依琳, 周思睿, 等. 新生血管性老年性黄斑变性及近视性脉络膜新生血管患抗血管内皮生长因子药物治疗前后光相干断层扫描血管成像对比观察[J]. 中华眼底病杂志, 2019, 35(1): 36-39.
- [19] 袁春燕, 孟旭霞, 辛莉莉. 大鼠视网膜胚胎发育过程中低氧诱导因子-1 α 及血管内皮生长因子的表达[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(3): 230-234.
- [20] 王雪, 高军, 颜华. 增生性玻璃体视网膜疾病患者玻璃体中缺氧诱导因子-1 α 的表达及意义[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(5): 464-467.
- [21] 吕明良, 李敏, 夏辉, 等. 曲安奈德对缺氧条件下培养人 RPE 细胞 HIF-1 α 及 VEGF 表达的影响[J]. 眼科研究, 2008, 26(6): 451-454.
- [22] 周琰捷, 由彩云, 王甜, 等. 玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变中应用曲安奈德的止血作用及其机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(5): 439-442.

(收稿日期: 2022-04-27)

修回日期: 2022-06-21)