

医用透明质酸钠与平衡盐溶液在微创玻璃体手术中对眼表保护的影响

辛梦, 纪芳, 代春华, 张靖, 刘澍

滨州医学院烟台附属医院 眼科, 山东 烟台 264100

摘要:目的 比较医用透明质酸钠 (medical sodium hyaluronate, HA) 和平衡盐溶液 (balance salt solution, BSS) 在增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 微创玻璃体手术 (minimally invasive vitreoretinal surgery, MIVS) 中对眼表保护的效果及对泪膜稳定性的影响。方法 临床随机对照试验: 选取 PDR 患者 40 例 40 眼, 采用抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物辅助的 MIVS 治疗。按照随机数字表法将患者分为 HA 组 (20 例 20 眼)、BSS 组 (20 例 20 眼)。每组术中分别应用 HA 和 BSS 保持眼表湿润。分别于术前、术后 1、7、30 d 行眼表疾病指数量表 (ocular surface disease index, OSDI)、非侵入性泪膜破裂时间 (non-invasive tear break-up time, NITBUT)、基础泪液分泌试验 (Schirmer I test, S I t)、角膜荧光染色 (corneal fluorescein staining, CFS) 及术中角膜透明度的检测和评估。结果 OSDI 组间比较, 术后各个时间点 HA 组优于 BSS 组 ($P_{1d}=0.001$ 、 $P_{7d}<0.001$ 、 $P_{30d}=0.001$); 组内比较, HA 组术后 1 d 较术前受损 ($P_{HA1d}<0.001$), 术后 30 d 优于术前 ($P_{HA30d}=0.002$), BSS 组术后 1 d、7 d 较术前受损 ($P_{BSS1d}<0.001$ 、 $P_{BSS7d}<0.001$)。S I t 组内比较, HA 组、BSS 组术后 1、7 d 较术前受损 ($P_{HA1d}<0.001$ 、 $P_{HA7d}<0.001$ 、 $P_{BSS1d}<0.001$ 、 $P_{BSS7d}<0.001$), HA 组术后 30 d 优于术前 ($P_{HA30d}<0.001$)。NITBUT 组间比较, 术后 7 d HA 组优于 BSS 组 ($P_{7d}<0.001$); 组内比较, HA 组、BSS 组术后 7 d、30 d 较术前均受损 ($P_{HA7d}<0.001$ 、 $P_{HA30d}=0.027$ 、 $P_{BSS7d}<0.001$ 、 $P_{BSS30d}<0.001$)。CFS 组间比较, 术后 1 d HA 组优于 BSS 组 ($P_{1d}<0.001$); 组内比较, HA 组、BSS 组术后 1、7 d 较术前受损 ($P_{HA1d}<0.001$ 、 $P_{HA7d}<0.001$ 、 $P_{BSS1d}<0.001$ 、 $P_{BSS7d}<0.001$), BSS 组术后 30 d 较术前仍受损 ($P_{BSS30d}=0.024$)。术中角膜透明度 HA 组优于 BSS 组 ($P=0.038$)。结论 在增殖性糖尿病视网膜病变微创玻璃体手术中应用医用透明质酸钠保护眼表, 可减轻围手术期眼表损伤, 增加术中的可视性, 缩短术后泪膜恢复时间。

关键词: 玻璃体视网膜手术; 微创; 增殖性糖尿病视网膜病变; 透明质酸钠; 平衡盐溶液; 泪膜

中图分类号: R777

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2024)05-0058-08

引用格式: 辛梦, 纪芳, 代春华, 等. 医用透明质酸钠与平衡盐溶液在微创玻璃体手术中对眼表保护的影响 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(5): 58-65. XIN Meng, JI Fang, DAI Chunhua, et al. Effect of sodium hyaluronate and balanced salt solution on ocular surface protection during minimally invasive vitreoretinal surgery [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(5): 58-65.

Effect of sodium hyaluronate and balanced salt solution on ocular surface protection during minimally invasive vitreoretinal surgery

XIN Meng, JI Fang, DAI Chunhua, ZHANG Jing, LIU Shu

Department of Ophthalmology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong, China

Abstract: Objective To evaluate the protective effect of the ocular surface of medical sodium hyaluronate (HA) and balanced salt solution (BSS) in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) performing minimally invasive vitreoretinal surgery (MIVS). **Methods** A retrospective case-controlled study was designed. Forty patients (40 eyes) with PDR performed with anti-vascular endothelial growth factor-assisted MIVS surgery were enrolled in this study, randomly divided into the HA group [20 cases (20 eyes)] and the BSS group [20 cases (20 eyes)]. During surgery, HA and BSS were applied to keep the ocular surface moist according to grouping. Ocular surface disease index (OSDI), Schirmer I test (S I t), non-invasive tear film break-up time (NITBUT), corneal fluorescein staining (CFS) and corneal transparency during the surgery were performed preoperatively and at 1, 7 and 30 days postoperatively. **Results** The OSDI of the HA group was superior to that of the BSS group at all postoperative time points ($P_{1d}=0.001$ 、 $P_{7d}<0.001$ 、 $P_{30d}=0.001$). Intragroup comparison showed that the HA group was more damaged 1 day after sur-

收稿日期: 2023-9-28

基金课题: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2019WS333); 滨州医学院附属医院科研计划项目 (BY2020KJ56)

通信作者: 刘澍. E-mail: liushu711009@163.com

ger than preoperative ($P_{HA1d} < 0.001$), and 30 days after surgery was better than preoperative ($P_{HA30d} = 0.002$), and the BSS group was more damaged 1 day and 7 days after surgery than preoperative ($P_{BSS1d} < 0.001$, $P_{BSS7d} < 0.001$). Intragroup comparison in the S I t 2 group showed that the damage in the HA group and the BSS group was worse than preoperative ($P_{HA1d} < 0.001$, $P_{HA7d} < 0.001$, $P_{BSS1d} < 0.001$, $P_{BSS7d} < 0.001$), and damage in the HA group was better than preoperative ($P_{HA30d} < 0.001$). Compared to the NITBUT group, the 7 d HA group was better than the BSS group ($P_{7d} < 0.001$). Intragroup comparison showed that the damage to the HA group and the BSS group was greater at 7 and 30 days postoperatively than preoperatively ($P_{HA7d} < 0.001$, $P_{HA30d} = 0.027$, $P_{BSS7d} < 0.001$, $P_{BSS30d} = < 0.001$). Among the CFS groups, the HA group was better than the BSS group on 1d postoperatively ($P_{1d} < 0.001$). Intragroup comparison showed that the damage in the HA group and the BSS group was greater than before the operation ($P_{HA1d} < 0.001$, $P_{HA7d} < 0.001$, $P_{BSS1d} < 0.001$, $P_{BSS7d} < 0.001$), and the damage in the BSS group was still greater than before the operation and 30 days after the operation ($P_{BSS30d} = 0.024$). Intraoperative corneal transparency in the HA group was better than that in the BSS group ($P = 0.038$). **Conclusion** Compared to BSS, HA has better protection of the ocular surface during MIVS in patients with PDR, remains the corneal transparency during surgery and shortens the repair time of the ocular surface tissue after surgery.

Key words: Vitreoretinal surgery; Minimally invasive; Proliferative diabetic retinopathy; Sodium hyaluronate; Balance salt solution; Tear film

近年来糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率逐年上升。资料显示^[1],我国城市糖尿病的患病率为 12%,农村为 10%。 ≥ 60 岁人群糖尿病的患病率为 30%,且正逐渐向年轻化发展。糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是常见的糖尿病微血管病变之一,严重威胁着糖尿病患者的生存质量,也是导致工作年龄人群失明的主要原因之一,增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)已成为糖尿病患者致盲的首要因素^[2-4]。随着诊疗设备的不断更新,不同药物、不同治疗方案、药物与手术联合治疗、药物和激光光凝联合治疗等为患者提供了多样化的选择,抗 VEGF 药物联合微创玻璃体手术(minimally invasive vitreoretinal surgery, MIVS)已成为治疗 PDR 的有效手段^[4]。DM 患者多伴有角膜神经病变和感觉减退,长期高血糖可导致泪液的成分改变和分泌量减少,泪膜稳定性下降,干眼发生率高于普通患者^[5]。PDR 围手术期的药物及机械损伤使泪膜的稳定性进一步下降,术中角膜透明度下降,延长手术时间,增加手术并发症的发生率及加重术后眼部不适^[6-7]。近年来,糖尿病患者玻璃体视网膜手术中的眼表保护逐渐为大家所重视^[8-9],我们在 MIV 治疗 PDR 术中尝试应用医用透明质酸钠(medical sodium hyaluronate, HA)保护眼表,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会批准(批件号:20220301077),所有患者均知情同意。2022 年 3 月~2023 年 2 月在滨州医学院烟台附属医院行 MIVS 的 PDR 患者 40 例 40 眼被纳入本次研究。采用随机

数字表法将患者分为医用透明质酸钠(medical sodium hyaluronate, HA)组和平衡盐溶液(balance salt solution, BSS)组,每组各 20 例 20 眼,眼别不作为影响因素考虑。根据分组不同,术中分别应用 HA 和 BSS 保持眼表湿润。HA 组术中将透明质酸钠凝胶(爱维,博士伦福瑞达制药有限公司,山东济南)自角结膜缘环形向心均匀覆盖角膜上皮及角膜缘上皮,点 1~2 滴 BSS 液,使透明质酸钠凝胶充分水化。BSS 组术中间断向角膜表面滴注 BSS 液(Alcon 公司,美国),其余步骤两组均相同。全部患者术前空腹血糖控制到 7.0 mmol/L 以下,餐后 2 h 血糖控制到 11.0 mmol/L 以下,血压 160/100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)以下,HbA1c 低于 8%^[6]。

排除标准:①角结膜急性炎症或感染。②眼睑过敏及急慢性炎症。③角膜缘干细胞异常或其他原因相关的眼表功能障碍,如化学伤、热灼伤等。④合并眼外伤、眼睑内外翻、睑裂闭合不全、高度近视、葡萄膜炎、青光眼、黄斑变性、视网膜静脉阻塞等眼部病变。⑤既往内、外眼手术史,半年内有角膜接触镜佩戴史。⑥全身结缔组织疾病和严重的自身免疫性疾病以及 1 年内有激素治疗病史。⑦近半年使用过影响泪膜功能的眼药水及口服药物。⑧精神过度紧张,不能完成眼表检查的。

1.2 方法

所有患者术前经散瞳后裂隙灯显微镜、Volk90D 前置镜、视网膜镜眼底检查、眼底照相及眼部 B 型超声检查,根据《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)》确诊为增殖性糖尿病视网膜病变 IV~VI 期^[4]。两组患者的性别、年龄、糖尿病病程、术前 PDR 确诊时间、晶体混浊程度(Emery 晶状体硬度分级标准分级)、视网膜病变程度对比无

统计学差异。见表 1。

手术均由同一位医师完成。术前完善眼科常规检查,排除手术禁忌证。两组病例均行抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物辅助下的 23 G 玻璃体视网膜手术联合白内障超声乳化手术^[10],同时植入人工晶体。两组病例在抗 VEGF 药物玻璃体注射术及玻璃体切割术中均联合使用 1% 聚维酮碘(山东利尔康医疗科技股份有限公司,山东德州)结膜囊冲洗 30 s^[11]。术前 3 d 双眼滴 0.3% 左氧氟沙星滴眼液(博士伦福瑞达制药有限公司,山东济南),患眼于表面麻醉(盐酸丙美卡因滴眼液 Alcon 公司,美国)下行抗 VEGF 药物(雷珠单抗眼用注射液 0.5 mg,瑞士)玻璃体腔注射术,3~5 d [平均(3.78±0.83) d] 后行 MIVS。两组病例 MIVS 采用球后浸润麻醉联合静脉吸入复合维持麻醉,均行非接触式广角镜辅助下的白内障超声乳化摘除+23 G 微创玻璃体切割术。HA 组术中角膜及角膜缘上皮均匀覆盖 HA, BSS 组术中不间断向角膜表面滴注 BSS 液。术中顶压下完成全视网膜激光光凝。根据眼底情况,决定玻璃体腔内填充物种类,术毕囊袋内植入疏水性丙烯酸酯折叠人工晶体(强生公司,美国)。手术结束时使用 10/0 缝线缝合角膜切口 1 针,7~0 可吸收缝线缝合巩膜及球结膜切口。两组手术时长($P=0.880>0.05$)差异无统计学意义,填充空气或硅油的病例术后分别保持俯卧位 1 周或 3 周。

两组患眼术后应用妥布霉素地塞米松滴眼液(Alcon 公司,美国)4 次/d,1 周后换用氟米龙滴眼液 4 次/d,逐渐递减至术后 30 d 停药;0.1% 浓度的玻璃酸钠滴眼液(EUSAN GmbH 公司,德国)4 次/d,持续 30 d;复方托吡卡胺滴眼液(沈阳兴齐药业公司,辽宁沈阳)1 次/d,持续 30 d;重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶(珠海亿胜公司,广东珠海)1 次/每晚,持续 30 d。

对术眼依次行以下检查,检查前将注意事项向

受检者进行详细说明^[12],于术前及术后第 1 d、7 d、30 d 由同一医师在同一检查室进行数据采集。采集项目包括眼表疾病指数量表(ocular surface disease index, OSDI)、非侵入性泪膜破裂时间(non-invasive tear break-up times, NIBUT)、基础泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)、角膜荧光素染色(corneal fluorescein staining, CFS)。并于术前及术中中进行角膜透明度的评估。角膜透明度分级^[13]:0 级:全角膜透明、眼内结构清楚可见。1 级:角膜轻度混浊,虹膜纹理不清,但能看清楚瞳孔缘,房水状态可看清。2 级:瞳孔缘模糊不清,房水状态无法看清,虹膜纹理不清。3 级:隐约看出虹膜颜色,余窥不清。4 级:看不到任何前房结构。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 27.0 软件。本研究术前两组年龄、性别,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 χ^2 检验;糖尿病病程、术前 PDR 确诊时间、手术时长、OSDI、NITBUT、S I t、CFS 经 W 检验呈正态分布,经 Levene 检验方差齐,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,其中前三项采用独立样本 t 检验,其余数据在手术前后不同时间点各测量指标的总差异比较采用重复测量资料的方差分析,多重比较采用 LSD(least-significant difference)法;关于本研究术前晶体混浊程度、视网膜病变程度、角膜透明度,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用有序资料的秩和检验法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组术前、术中情况对比

两组患者的性别($P=0.527$)、年龄($P=0.996$)、糖尿病病程($P=0.747$)、术前 PDR 确诊时间($P=0.792$)、晶体混浊程度(Emery 晶状体硬度分级标准分级)($P=0.718$)、视网膜病变程度($P=0.277$)对比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。术中保证精细操作,无球结膜撕裂及角膜机械性损伤。

表 1 2 个组患者术前一般情况比较

Table 1 Comparison of the general condition of the two groups of patients before the operation

组别	性别	年龄/岁	糖尿病病程/年	术前 PDR 确诊时间/月	晶体混浊程度/级	视网膜病变程度/期
HA 组	1.5(1,2)	63(56.5,67)	5.588±3.366	2.410±1.684	3(2,3)	5(4,5)
BSS 组	2(1,2)	63(55.5,67)	5.25±3.366	2.555±1.767	2.5(2,3)	4(4,5)
<i>P</i>	0.527	0.996	0.747	0.792	0.718	0.277

2.2 两组术前及术后各时间点 OSDI 值

两组 OSDI 值不同时间点组间比较及术后各时间点与术前组内比较,时间和交互差异均有统计学

意义($F_{\text{时间}}=76.313, P_{\text{时间}}<0.001; F_{\text{时间}\times\text{组间}}=12.234, P_{\text{时间}\times\text{组间}}<0.001$)。同一时间两组组间比较,术前($P=0.564$)差异无统计学意义,术后 1 d ($P<0.001$)、

7 d ($P < 0.001$)、30 d ($P = 0.001$) 差异有统计学意义。同一组内,术前与术后不同时间比较:HA 组内术前分别与术后 1、7、30 d 比较,术后 1、30 d, $P < 0.05$, 术

后 7 d, $P > 0.05$; BSS 组内术前分别与术后 1、7、30 d 比较,术后 1、7 d, $P < 0.05$, 术后 30 d, $P > 0.05$ 。见表 2。

表 2 两组患者手术前后不同时间点 OSDI 组间及组内比较($\bar{x} \pm s$)

OSDI	n	术前	术后 1 d	术后 7 d	术后 30 d	P_{1d}	P_{7d}	P_{30d}
HA 组	20	35.00±6.224	40.45±10.272	34.40±7.185	32.10±5.271	<0.001	0.611	0.002
BSS 组	20	36.05±5.125	49.80±5.672	42.90±5.399	37.75±5.637	<0.001	<0.001	0.061
P	—	0.564	<0.001	<0.001	0.001	—	—	—

2.3 两组术前及术后各时间点 S I t 值

两组 S I t 值不同时间点组间比较及术后各时间点与术前组内比较,时间差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 94.431, P_{\text{时间}} < 0.001$),交互差异无统计学意义 ($F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 1.689, P_{\text{时间} \times \text{组间}} = 0.173$)。术前、术后

各时间点组间 $P > 0.05$ 。HA 组内术前分别与术后 1、7、30 d 比较,均 $P < 0.05$; BSS 组内术前分别与术后 1、7、30 d 比较,术后 1 d、7 d, $P < 0.05$, 术后 30 d, $P > 0.05$ 。见表 3。

表 3 两组患者手术前后不同时间点 S I t 组间及组内比较($\bar{x} \pm s$)

S I t (mm)	n	术前	术后 1 d	术后 7 d	术后 30 d	P_{1d}	P_{7d}	P_{30d}
HA 组	20	5.050±2.089	13.250±4.644	8.850±3.422	6.750±1.713	<0.001	<0.001	<0.001
BSS 组	20	5.350±1.599	14.850±3.573	9.550±3.634	5.800±1.240	<0.001	<0.001	0.161
P	—	0.613	0.230	0.534	0.052	—	—	—

2.4 两组术前及术后各时间点 NITBUT 值

两组 NITBUT 值不同时间点组间比较及术后各时间点与术前组内比较,时间和交互差异均有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 104.772, P_{\text{时间}} < 0.001$; $F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 30.050, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.001$)。同一时间两组组间比较,

术前 $P > 0.05$, 术后 7 d, $P < 0.05$, 术后 30 d, $P > 0.05$ 。同一组内,术前与术后不同时间比较:HA 组、BSS 组内术前分别与术后 7 d、30 d 比较,术后 7 d、30 d, $P < 0.05$ 。术后 1 d 因手术中眼表的损伤以及泪膜尚未修复,故 NITBUT 值相关数据缺失。见表 4。

表 4 两组患者手术前后不同时间点 NITBUT 组间及组内比较($\bar{x} \pm s$)

NITBUT (s)	n	术前	术后 7 d	术后 30 d	P_{7d}	P_{30d}
HA 组	20	6.048±1.185	5.359±1.190	5.666±1.313	<0.001	0.027
BSS 组	20	6.300±1.052	4.105±0.850	5.494±1.078	<0.001	<0.001
P	—	0.481	<0.001	0.652	—	—

2.5 两组术前及术后各时间点 CFS 值

两组 CFS 值不同时间点组间比较及术后各时间点与术前组内比较,时间和交互差异均有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 78.193, P_{\text{时间}} < 0.001$; $F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 6.857, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.001$)。同一时间两组组间比较,术前:

$P > 0.05$, 术后 1 d, $P < 0.05$, 术后 7、30 d, $P > 0.05$ 。同一组内,术前与术后不同时间比较:HA 组内术前分别与术后 1、7、30 d 比较,术后 1、7 d, $P < 0.05$, 术后 30 d, $P > 0.05$; BSS 组内术前分别与术后 1 d、7 d、30 d 比较,术后 1 d、7 d、30 d: $P < 0.05$ 。(见表 5)。

表 5 两组患者手术前后不同时间点 CFS 组间及组内比较($\bar{x} \pm s$)

CFS	n	术前	术后 1 d	术后 7 d	术后 30 d	P_{1d}	P_{7d}	P_{30d}
HA 组	20	1.700±0.923	3.300±0.801	3.100±0.852	1.250±0.716	<0.001	<0.001	0.087
BSS 组	20	2.100±0.968	4.850±1.268	3.000±0.858	1.500±0.607	<0.001	<0.001	0.024
P	—	0.189	<0.001	0.714	0.241	—	—	—

2.6 两组术中角膜透明度

术前两组患者中角膜透明度评级均为 0 级,无差异。术中 HA 组与 BSS 组角膜透明度结果为有序资料,采用秩和检验的统计学方法比较,HA 组、

BSS 组 $M(P_{25}, P_{75})$ 分别为 0(0, 0)、0(0.5, 1), 两组对比差异有统计学意义 ($Z = -2.071, P = 0.038$)。

3 讨论

DR 是全球主要的致盲性眼病之一,其发生、发展与 DM 的病程相关,主要特征是微血管受损和血-视网膜屏障的转运功能障碍^[14]。PDR 是以缺氧诱导玻璃体视网膜界面出现病理性新生血管为标志的终末期视网膜病变,伴发的玻璃体出血、牵拉性视网膜脱离和黄斑水肿是导致 DR 患者视力丧失的主要原因^[15]。玻璃体切割手术是治疗 PDR 的首选手术方式,去除混浊的玻璃体、积血和纤维增生膜,解除玻璃体视网膜牵拉、复位脱离的视网膜、完成充分的全视网膜激光光凝以缓解视网膜缺血,最终达到保护或恢复患者视功能的目的,是决定预后的关键因素^[16-17]。随着对 DR 认识的不断深入,PDR 的手术适应证在逐步扩大,手术时机也越来越提前^[18-20]。在手术前联合注射抗 VEGF 药物有利于减少术中、术后出血,改善 PDR 预后,一期联合白内障手术,有助于帮助患者更早地获得更好的视觉体验,降低再次手术的概率,提高生存质量^[21-22]。DM 患者眼表疾病包括糖尿病性角膜病变和干眼。其发病机制包括晚期糖基化终产物的积累、营养性神经支配和角膜缘干细胞功能受损、生长因子信号转导失调和炎症改变,从而导致角膜神经纤维损伤,角膜上皮神经出现密度降低、角膜神经分支减少等改变^[23-24],影响泪腺、睑板腺及结膜杯状细胞的分泌功能,同时并发的结膜神经损伤会引起结膜杯状细胞生成减少和鳞状上皮化生等病理表现^[25],反射性泪液分泌减少,泪膜功能紊乱^[26]。干眼与 DM 病程、血糖控制稳定性及 DR 程度相关^[27]。胰岛素功能障碍引起的长期高血糖可导致泪腺功能单位(lacrimal functional unit, LFU)异常,包括睑板腺上皮细胞和结膜杯状细胞减少,泪腺外分泌功能障碍,泪膜渗透压增高,导致泪膜稳定性下降和眼部刺激症状加重^[28],诱导糖尿病相关性干眼(DM associated dry eye syndrome, DMDDES)的产生及加重^[29]。

MIVS 是 PDR 的首选治疗方式,与传统手术方式相比,结膜创伤小,眼表损伤轻,泪膜干扰少,并不能避免术后泪膜紊乱及干眼发生^[7]。研究表明,PDR 患者术后短期内泪液分泌减少,泪液中神经肽类浓度下降,相关原因包括:①长期高血糖环境下细胞代谢异常、生长因子表达异常以及糖基化终末产物沉积于上皮和角膜神经末梢。同时,氧化应激和炎症反应相互作用,导致泪液分泌减少^[30]。②糖尿病干扰角膜上皮细胞、免疫细胞和感觉神经细胞的相互作用,延迟伤口愈合和角膜感觉神经再生,导

致多种糖尿病角膜并发症如上皮伤口愈合延迟、复发性糜烂、神经病变、敏感性丧失的发生^[31]。PDR 患者玻璃体切割手术术后泪膜稳定性下降更明显,所需恢复时间更长,且角膜荧光染色更多,严重影响患者术后的舒适度。为维持 PDR 患者术中角膜湿润及术野清晰,需持续应用 BSS 液湿润角膜^[9],留存时间短,易造成角、结膜的暴露性损伤,使角膜透明度降低,影响术中操作,增加了医源性视网膜裂孔、视网膜大血管损伤等并发症的风险。我们在本研究中尝试应用 HA 保护眼表,取得了一定的效果。HA 是一种长链状高分子量透明物质,具有良好的黏性、保湿性及透明性,具有良好的安全性,目前广泛应用于各种眼科内眼手术^[32]。HA 可以在角结膜表面形成稳定的覆盖膜,有效的保护角膜上皮和角膜缘上皮,减少泪液的蒸发,维持角膜透明度,保证了手术的正常进行。

本研究结果显示,两组术中角膜透明度的对比,HA 组优于 BSS 组,提示 HA 有助于保护角膜上皮,有利于手术顺利完成。PDR 患者 MIVS 术后 1 d、7 d,两组泪膜稳定性均下降,OSDI(HA 组术后 1 d)、CFS、S I t 数值增加,NITBUT 数值降低(术后 7 d),提示术中机械及药物损伤影响了泪膜的完整性,同时刺激泪液分泌增加,分析相关因素如下:①手术切口损伤部分角膜神经及角结膜。②术中操作、显微镜光照导致角膜干燥,破坏角结膜上皮结构;生理盐水及聚维酮碘冲洗眼表造成的损害和开睑器对睑板腺的挤压损伤。③围手术期用药的眼表不良反应^[33-34]。④术后炎症反应对泪膜的重建与稳定的影响等^[35],与国外报道相似^[27]。术后 1 d,OSDI、CFS 数值两组比较中,HA 组优于 BSS 组;术后 7 d,NITBUT、OSDI 数值两组比较中,HA 组优于 BSS 组,提示了 HA 对术中泪膜具有一定保护作用,减轻患者术后早期眼表不适感。PDR 患者 MIVS 术后 30 d,BSS 组较术前 OSDI、S I t 数值无明显变化,CFS 数值仍升高,NITBUT 数值仍降低;HA 组较术前 OSDI 数值降低、CFS 数值无明显变化,S I t 数值仍升高、NITBUT 数值仍降低;提示随术后时间的延长,两组患者部分眼表指标有不同程度恢复,但部分仍存在损伤。考虑术眼泪膜的修复与围手术期眼表保护和联合术后眼表修复药物有关,与国内外研究结果相符^[34,36]。术后 30 d,OSDI 数值两组比较中,HA 组优于 BSS 组,提示 HA 可在减轻术中眼表损伤的同时,也为患者术后泪膜重建创造条件,减轻术后不适感。本研究也存在一定局限性:①样本量偏小。②本研究观察了 MIVS 术后 1 d、7 d、30 d 泪

膜变化,缺少更长的随访时间。③本研究仅初步对比了 MIVS 术中应用 HA 对 PDR 患者围手术期泪膜的影响,未对产生差异的具体机制做进一步的研究,包括泪液中蛋白及炎症因子进行分析,需要更大规模和更长时间的评估。

综上所述,增殖性糖尿病视网膜病变围手术期的眼表保护是需要我们关注的问题,虽然在 MIVS 中应用 HA 保护角结膜上皮表现出一定的应用前景,但是尚缺乏足够的临床证据证明其有效性和安全性,今后还需要大样本高质量的随机对照研究来验证。

参考文献:

- [1] 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会, 北京医学奖励基金会老年医学专业委员会, 等. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南 (2022 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30 (1): 2-51. doi: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.01.002
- [2] Association AD. 11. microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (1): 151-167. doi:10.2337/dc21-S011
- [3] 陆菊明. 《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》读后有感 [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4): 301-304. doi: 10.3760/cma.j.cn115791-20210307-00135
LU Juming. Reaction to guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2021, 13 (4): 301-304. doi:10.3760/cma.j.cn115791-20210307-00135
- [4] 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)——基于循证医学修订 [J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39 (2): 99-124. doi: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018.
Fundus disease group of ophthalmological society of Chinese medical association, fundus disease group of ophthalmologist Branch of Chinese Medical Doctor Association, Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in China (2022) [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2023, 39 (2): 99-124. doi: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018
- [5] 向英, 李霞, 宋秀胜. 糖尿病眼表病变的研究进展 [J]. 国际眼科纵览, 2020, 44 (4): 245-249. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2020.04.006
XIANG Ying, LI Xia, SONG Xiusheng. Research progress in diabetic ocular surface lesions [J]. *International Review of Ophthalmology*, 2020, 44 (4): 245-249. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2020.04.006
- [6] 中华医学会眼科学分会白内障及人工晶体学组. 中国糖尿病患者白内障围手术期管理策略专家共识 (2020 年) [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56 (5): 337-342. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20191106-00559
- [7] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 眼手术相关性干眼 (2021 年) [J]. 中华眼科杂志, 2021, 57 (8): 564-572. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20210429-00196
China branch of asian dry eye society, ocular surface and tear disease group of ophthalmology committee of cross? straits medicine exchange association, ocular surface and dry eye group of Chinese ophthalmologist association. Expert consensus on dry eye in China: dry eye related to eye surgery (2021) [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2021, 57 (8): 564-572. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20210429-00196
- [8] 杜兴, 盛艳娟, 李姗姗, 等. 玻璃体切除术中应用透明质酸钠对泪膜保护作用的研究 [J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2022, 44 (7): 534-540. doi: 10.3760/cma.j.cn116022-20220115-00018
DU Xing, SHENG Yanjuan, LI Shanshan, et al. Protective effect of sodium hyaluronate on tear film during vitrectomy [J]. *Chinese Journal of ocular trauma and occupational eye disease*, 2022, 44 (7): 534-540. doi: 10.3760/cma.j.cn116022-20220115-00018
- [9] 王伟, 李甦雁, 张正培, 等. 角膜保护剂与平衡盐溶液在增生性糖尿病视网膜病变微创玻璃体手术中对眼表保护作用的比较 [J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39 (11): 982-988. doi: 10.3760/cma.j.cn115989-20200430-00303
WANG Wei, LI Suyan, ZHANG Zhengpei, et al. Comparison of the protective effect of corneal protectant and balanced salt solution on the ocular surface during minimally invasive vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2021, 39 (11): 982-988. doi: 10.3760/cma.j.cn115989-20200430-00303
- [10] Chen SN, Chen SJ, Wu TT, et al. Refining vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261 (12): 3659-3670. doi: 10.1007/s00417-023-06134-w
- [11] 封艳, 潘玲, 吴欲晓, 等. 不同浓度聚维酮碘二次冲洗法对白内障手术结膜囊消毒效果的评价 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19 (8): 1403-1405. doi: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.33
FENG Yan, PAN Ling, WU Yuxiao, et al. Disinfection effects of secondary irrigation with different concentra-

- tions of povidone-iodine on conjunctival sac cataract surgery in [J]. *International Eye Science*, 2019, 19(8): 1403-1405. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.8.33
- [12] Hwang GE, Lee ES, Kim HD. Influence of vitreoretinal surgery on ocular surface dynamics using keratograph 5M [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2023, 37(5): 417-428. doi:10.3341/kjo.2023.0061
- [13] 谢立信, 姚瞻, 黄钰森, 等. 超声乳化白内障吸除术后角膜内皮细胞损伤和修复的研究[J]. *中华眼科杂志*, 2004, 40(2): 90-93. doi:10.3760/j.issn:0412-4081.2004.02.006
- XIE Lixin, YAO Zhan, HUANG Yusen, et al. Corneal endothelial damage and its repair after phacoemulsification [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2004, 40(2): 90-93. doi:10.3760/j.issn:0412-4081.2004.02.006
- [14] 王娇娇, 李苗, 宋宗明. 糖尿病视网膜病变的机制和细胞模型研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(5): 93-99. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.203
- WANG Jiaojiao, LI Miao, SONG Zongming. Progress in diabetic retinopathy mechanisms and cellular models [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(5): 93-99. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.203
- [15] Korhonen A, Gucciardo E, Lehti K, et al. Proliferative diabetic retinopathy transcriptomes reveal angiogenesis, anti-angiogenic therapy escape mechanisms, fibrosis and lymphatic involvement [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18810. doi:10.1038/s41598-021-97970-5
- [16] Ribeiro L, Oliveira J, Kuroiwa D, et al. Advances in vitreoretinal surgery [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6428. doi:10.3390/jcm11216428
- [17] 吕林, 陈士达. 微创玻璃体手术时代: 糖尿病视网膜病变手术的新认识[J]. *中华眼底病杂志*, 2022, 38(1): 1-5. doi:10.3760/cma.j.cn511434-20211206-00681
- LV Lin, CHEN Shida. The era of minimally invasive vitreous surgery: new insights into diabetic retinopathy surgery [J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2022, 38(1): 1-5. doi:10.3760/cma.j.cn511434-20211206-00681
- [18] Berrocal MH, Acaba-Berrocal L. Early pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy: update and review of current literature [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021, 32(3): 203-208. doi:10.1097/ICU.0000000000000760
- [19] Zheng WB, Chen SD, Ding XH, et al. Microinvasive pars Plana vitrectomy versus panretinal photocoagulation in the treatment of severe non-proliferative diabetic retinopathy (the VIP study): study protocol for a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(2): e043371. doi:10.1136/bmjopen-2020-043371
- [20] 徐格致, 王克岩. 重基础, 与时进, 不断提高增生型糖尿病视网膜病变的手术疗效[J]. *中华眼底病杂志*, 2021, 37(1): 5-9. doi:10.3760/cma.j.cn511434-20210101-00001
- XU Gezhi, WANG Keyan. Improving surgical efficacy of proliferative diabetic retinopathy continuously by paying attention to the basis and keeping pace with the times [J]. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 2021, 37(1): 5-9. doi:10.3760/cma.j.cn511434-20210101-00001
- [21] WANG Dogyue, ZHAO Xinyu, ZHANG Wenfei, et al. Perioperative anti-vascular endothelial growth factor agents treatment in patients undergoing vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a network meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18880. doi:10.1038/s41598-020-75896-8
- [22] Qu JF, Chen XJ, Liu QH, et al. Prophylactic intravitreal injection of aflibercept for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled trial [J]. *Front Public Health*, 2023, 10: 1067670. doi:10.3389/fpubh.2022.1067670
- [23] Zhou QJ, Yang LL, Wang Q, et al. Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1079541. doi:10.3389/fendo.2022.1079541
- [24] 刘廷, 孙大鹏, 李东芳, 等. 活体共聚焦显微镜观察 2 型糖尿病角膜病变及定量分析研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(10): 754-760. doi:10.3760/cma.j.cn112142-20200108-00012
- LIU Ting, SUN Dapeng, LI Dongfang, et al. Observation and quantification of diabetic keratopathy in type 2 diabetes patients using in vivo laser confocal microscopy [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2020, 56(10): 754-760. doi:10.3760/cma.j.cn112142-20200108-00012
- [25] 蒋佳倩, 尹一忠, 陈放, 等. 玻璃体切除术对糖尿病性视网膜病变患者眼表及泪液成分的影响 [J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2023, 45(4): 302-309. doi:10.3760/cma.j.cn116022-20221220-00473
- JIANG Jiaqian, YIN Yizhong, CHEN Fang, et al. Effect of vitrectomy on ocular surface and tear composition in patients with diabetes retinopathy [J]. *Chinese Journal of ocular trauma and occupational eye disease*, 2023, 45(4): 302-309. doi:10.3760/cma.j.cn116022-20221220-00473
- [26] 万磊, 周庆军, 谢立信. 糖尿病相关干眼发病机制的研究进展 [J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(12): 1099-1105. doi:10.3760/cma.j.cn112142-20220503-00227
- WAN Lei, ZHOU Qingjun, XIE Lixin. Research progress on the pathogenesis of diabetes-related dry eye [J].

- Chinese Journal of Ophthalmology, 2022, 58 (12): 1099-1105. doi: 10. 3760/cma. j. cn112142-20220503-00227
- [27] Du X, Yang Z, Guo YY, et al. Analysis of risk factors for dry eye disease and effect of diquafosol sodium ophthalmic solution on the tear film after vitrectomy in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary study [J]. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(6): 1849-1859. doi:10. 1007/s10792-022-02584-z
- [28] Faustino-Barros JF, Saranzo Sant' Ana AM, Dias LC, et al. Distinct inflammatory and oxidative effects of diabetes mellitus and hypothyroidism in the lacrimal functional unit[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 6974. doi: 10.3390/ijms24086974
- [29] Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 197: 108115. doi:10. 1016/j.exer.2020.108115
- [30] Yu FS X, Lee PSY, Yang LL, et al. The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 89: 101039. doi: 10. 1016/j. preteyeres. 2021. 101039
- [31] Mangoli MV, Bubanale SC, Bhagyajyothi BK, et al. Dry eye disease in diabetics versus non-diabetics: Associating dry eye severity with diabetic retinopathy and corneal nerve sensitivity [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(4): 1533-1537. doi:10.4103/IJO.IJO_2680_22
- [32] Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, et al. Hyaluronic acid; redefining its role [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1743. doi:10.3390/cells9071743
- [33] Mikalauskiene L, Grzybowski A, Zemaitiene R. Ocular surface changes associated with ophthalmic surgery [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(8): 1642. doi:10.3390/jcm10081642
- [34] Mani R, Shobha PS, Thilagavathi S, et al. Altered mucins and aquaporins indicate dry eye outcome in patients undergoing Vitreo-retinal surgery [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0233517. doi:10.1371/journal.pone.0233517
- [35] Ratra D, Mohan S, Ratra V, et al. Molecular and genetic changes in the tear film following microincisional vitrectomy surgery [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(4): 1664-1665. doi:10.4103/ijo.ijo_2677_22
- [36] Xiao W, Huang PC. Effects of the preoperative use of artificial tears combined with recombinant bovine basic fibroblast growth factor on cataract patients complicated with dry eyes [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2022, 87(2): 0539. doi:10.5935/0004-2749.2021-0539

(编辑:李纬)

(上接第 57 页)

- [21] Prousalis E, Haidich AB, Tzamalidis A, et al. 'The role of accommodative function in myopic development: a review.' [J]. *Semin Ophthalmol*, 2022, 37(4): 455-461. doi:10.1080/08820538.2021.2006724
- [22] Batres L, Peruzzo S, Serramito M, et al. Accommodation response and spherical aberration during orthokeratology [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(1): 117-127. doi:10.1007/s00417-019-04504-x
- [23] Liu GH, Li BQ, Rong H, et al. Axial length shortening and choroid thickening in myopic adults treated with repeated low-level red light [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(24): 7498. doi:10.3390/jcm11247498
- [24] Yang WM, Lin F, Li MY, et al. Immediate effect in the retina and choroid after 650 nm low-level red light therapy in children [J]. *Ophthalmic Res*, 2022: 312-318. doi:10.1159/000527787
- [25] Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(30): E7091-E7100. doi: 10. 1073/pnas. 1721443115
- [26] Lingham G, MacKey DA, Lucas R, et al. How does spending time outdoors protect against myopia? A review [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(5): 593-599. doi:10. 1136/bjophthalmol-2019-314675
- [27] Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 114: 106-119. doi:10.1016/j.exer.2013.02.007
- [28] Wang M, Schaeffel F, Jiang B, et al. Effects of light of different spectral composition on refractive development and retinal dopamine in chicks [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(11): 4413. doi:10.1167/iovs.18-23880

(编辑:李纬)