

玻璃体切割联合内界膜剥除术治疗顽固性糖尿病黄斑水肿

张 聪, 许 贺, 徐 丽

引用: 张聪, 许贺, 徐丽. 玻璃体切割联合内界膜剥除术治疗顽固性糖尿病黄斑水肿. 国际眼科杂志 2020;20(12):2159-2162

基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划(No.2018011263-301)

作者单位: (110031) 中国辽宁省沈阳市第四人民医院眼科

作者简介: 张聪, 毕业于中国医科大学, 眼科学博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、玻璃体视网膜显微手术。

通讯作者: 徐丽, 毕业于中国医科大学, 眼科学博士, 主任医师, 病房主任, 研究方向: 眼底病、眼外伤. xu-li1149@163.com

收稿日期: 2020-04-23 修回日期: 2020-10-30

摘要

目的: 观察玻璃体切割术(PPV)联合内界膜(ILM)剥除术治疗顽固性糖尿病黄斑水肿的临床疗效。

方法: 回顾性分析顽固性糖尿病黄斑水肿并行 PPV 联合 ILM 剥除术患者 56 例 56 眼, 根据有无后极部玻璃体后脱离分为 A 组(无玻璃体后脱离, 35 例 35 眼)和 B 组(有玻璃体后脱离, 21 例 21 眼)。对比分析手术前及手术后 1、3、6mo 时患眼最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心视网膜厚度(CMT)变化情况。

结果: A 组手术后 1、3、6mo 平均 CMT 和 BCVA 与手术前比较均有差异 ($P < 0.05$)。B 组手术后 1、3、6mo 平均 BCVA 与手术前比较均无差异 ($P > 0.05$); 手术后 1mo 平均 CMT 与手术前比较有差异 ($P < 0.05$), 术后 3、6mo 平均 CMT 与手术前比较均无差异 ($P > 0.05$)。术后 1、3、6mo, 两组 CMT、BCVA 比较均有差异 ($P < 0.05$)。

结论: PPV 联合 ILM 剥除术能有效治疗无玻璃体后脱离的顽固性糖尿病黄斑水肿, 提高患者视力; 但当患者玻璃体已经后脱离且没有牵拉时, PPV 联合 ILM 剥除术治疗效果不佳。

关键词: 玻璃体切割; 内界膜剥除; 糖尿病黄斑水肿; 玻璃体后脱离

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.12.29

Observation of vitrectomy combined with internal limiting membrane peeling for refractory diabetic macular edema

Cong Zhang, He Xu, Li Xu

Foundation item: Liaoning Natural Science Foundation Guidance Plan (No.2018011263-301)

Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Liaoning Province, China

Correspondence to: Li Xu. Department of Ophthalmology, the

Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Liaoning Province, China. xu-li1149@163.com

Received:2020-04-23 Accepted:2020-10-30

Abstract

• AIM: To observe the clinical effect of vitrectomy (PPV) combined with internal limiting membrane (ILM) peeling in the treatment of refractory diabetic macular edema.

• METHODS: The data of 56 eyes (56 patients) with refractory diabetic macular edema accepted PPV combined with ILM peeling were collected and retrospectively analyzed. The patients were divided into Group A (no posterior vitreous detachment): 35 cases (35 eyes) and Group B (with posterior vitreous detachment): 21 cases (21 eyes). The best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) before and 1, 3, 6mo after operation were compared and analyzed.

• RESULTS: The mean CMT and LogMAR BCVA of Group A at 1, 3 and 6mo after operation were significantly different from those before operation ($P < 0.05$); There was no significant difference in BCVA between those before and 1, 3, 6mo after operation in Group B ($P > 0.05$). The mean CMT of 1mo after operation was significantly different from that before operation ($P < 0.05$). There was no significant difference in mean CMT between 3 and 6mo after operation and before operation ($P > 0.05$). CMT and BCVA were significantly different between the two groups at 1, 3 and 6mo postoperatively ($P < 0.05$).

• CONCLUSION: PPV combined with ILM peeling can effectively treat refractory diabetic macular edema without posterior vitreous detachment, improve the patient's vision; However, PPV combined with ILM peeling was not effective in patients without posterior vitreous detachment.

• KEYWORDS: vitrectomy; internal limiting membrane peeling; diabetic macular edema; posterior vitreous detachment

Citation: Zhang C, Xu H, Xu L. Observation of vitrectomy combined with internal limiting membrane peeling for refractory diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(12):2159-2162

0 引言

糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)最常见的合并症,也是引起糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者视力丧

表1 两组患者术前一般资料

组别	眼数	年龄(岁)	病程(mo)	BCVA(LogMAR)	CMT(μm)
A组	35	51.13±10.25	11.83±3.56	1.31±0.45	538.52±101.78
B组	21	58.67±7.98	10.92±4.01	1.22±0.51	553.06±95.63
<i>t</i>		0.51	0.73	0.58	0.38
<i>P</i>		0.59	0.51	0.53	0.71

注:A组:无玻璃体后脱离的顽固性糖尿病黄斑水肿;B组:有玻璃体后脱离的顽固性糖尿病黄斑水肿。

表2 术前术后不同时间 BCVA 变化

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo
A组	35	1.31±0.45	0.85±0.31	0.70±0.26	0.52±0.20
B组	21	1.22±0.51	1.21±0.60	1.23±0.53	1.20±0.58
<i>t</i>		0.58	2.11	3.28	4.97
<i>P</i>		0.53	0.02	0.01	<0.01

注:A组:无玻璃体后脱离的顽固性糖尿病黄斑水肿;B组:有玻璃体后脱离的顽固性糖尿病黄斑水肿。

失的主要原因之一^[1],通常由异常视网膜毛细血管和微动脉瘤的液体渗漏造成。目前国内外对于DME的主要治疗手段以激光治疗、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物或糖皮质激素治疗为主,并取得较好的疗效。其中,抗VEGF治疗已成为DME的一线治疗方法。然而,临床上仍存在许多顽固性DME病例对上述治疗方式无明显应答。近年来,随着对玻璃体视网膜界面解剖结构及生理病理的深入研究,除激光治疗、抗VEGF治疗及激素治疗之外,玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)联合内界膜(internal limiting membrane, ILM)剥除术成为一种可能的治疗方法,并得到广泛关注。然而目前PPV联合ILM剥除术治疗DME尚无共识的手术标准,且临床对其疗效尚存在争议^[2]。我们对一组顽固性DME患者行PPV联合ILM剥除术治疗,现将疗效分析如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾分析2018-05/2019-06于沈阳市第四人民医院眼科收治的顽固性DME患者56例56眼的临床资料。纳入标准:(1)入院前经眼底镜、光学相干断层扫描(OCT)及荧光素眼底血管造影(FFA)检查确诊为顽固性DME的患者。这里我们将其定义为:经视网膜激光凝联合抗VEGF药物玻璃体腔注射治疗3次以上黄斑水肿仍未减轻或加重者。(2)一般状况良好,空腹血糖 $\leq 8.0\text{mmol/L}$,餐后血糖 $\leq 11.0\text{mmol/L}$,糖化血红蛋白 $\leq 7.0\%$,无明显手术禁忌证者。排除标准:(1)屈光间质明显混浊以致眼底窥不清者。(2)合并青光眼、视网膜脱离、黄斑裂孔、黄斑前膜、视网膜静脉阻塞及视网膜新生血管膜等严重的眼部病变者。(3)曾行PPV治疗患者。(4)严重心、脑血管疾病等全身疾病无法耐受手术或有全身其他手术禁忌证者。根据有无后极部玻璃体后脱离将所有患眼分为A组(无玻璃体后脱离,35例35眼)和B组(有玻璃体后脱离,21例21眼)。两组患者年龄、病程、BCVA、CMT比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

1.2 方法 本研究获沈阳市第四人民医院伦理委员会批准,所有患者术前均签署知情同意书。局部麻醉后,经睫状体平坦部行25G标准三切口,切除全部玻璃体及局部

视网膜前增殖性病灶,玻璃体腔内注入BBG原液0.2mL至黄斑区内界膜染色3min,用笛针将玻璃体腔内残留BBG冲洗干净,于黄斑区以内界膜镊子仔细剥除以黄斑中心凹为中心,约2PD大小ILM,仔细检查,术中无视网膜脱离及医源性裂孔,术毕关闭巩膜穿刺口。所有病例术中均未予补充视网膜激光治疗,未予玻璃体腔气体或硅油填充,手术均由同一医生完成。术后随访行全面眼科检查,随访时间为6mo。记录所有患者术前及术后1、3、6mo BCVA、OCT检查结果及术后并发症情况。BCVA检查采用国际标准视力表,并转换为LogMAR视力形式记录后进行统计分析。

统计学分析:本研究采用SPSS17.0统计软件进行统计学分析。计量资料均用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前及治疗后不同时间点CMT及BCVA的总体差异比较采用重复测量数据的方差分析,各时间点组间差异比较采用独立样本*t*检验,各组的时间差异比较采用LSD-*t*检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术前术后 BCVA 变化 术前术后不同时间两组BCVA比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=2.51, P_{\text{时间}}=0.03; F_{\text{组间}}=3.39, P_{\text{组间}}=0.01; F_{\text{组间}\times\text{时间}}=3.26, P_{\text{组间}\times\text{时间}}=0.03$)。A组术后1、3、6mo BCVA与术前比较均有所提高,差异均有统计学意义($t=6.89, 8.22, 11.87$,均 $P<0.05$);B组术后1、3、6mo BCVA与术前比较,差异均无统计学意义($t=0.79, 0.82, 0.76$,均 $P>0.05$)。术后1、3、6mo两组BCVA比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 两组术前术后 CMT 变化 术前术后不同时间两组CMT比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=2.35, P_{\text{时间}}=0.02; F_{\text{组间}}=3.99, P_{\text{组间}}=0.01; F_{\text{组间}\times\text{时间}}=3.46, P_{\text{组间}\times\text{时间}}=0.02$)。A组手术后1、3、6mo CMT与术前比较,差异均有统计学意义($t=5.87, 9.89, 11.56$,均 $P<0.05$);B组术后1mo CMT与术前比较,差异有统计学意义($t=4.56, P<0.05$),术后3、6mo CMT与术前比较,差异均无统计学意义($t=0.25, 0.45, P>0.05$)。术后1、3、6mo两组CMT比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3,图1、2。

2.3 并发症 患眼3眼术后出现一过性高眼压,给予局部

表3 术前术后 CMT 变化

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo
A 组	35	538.52±101.78	438.01±89.13	353.16±70.25	298.85±61.82
B 组	21	553.06±95.63	478.53±92.20	536.79±103.56	541.89±99.06
<i>t</i>		0.38	2.37	3.98	4.12
<i>P</i>		0.71	0.03	<0.01	<0.01

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

注:A 组:无玻璃体后脱离的顽固性糖尿病黄斑水肿;B 组:有玻璃体后脱离的顽固性糖尿病黄斑水肿。

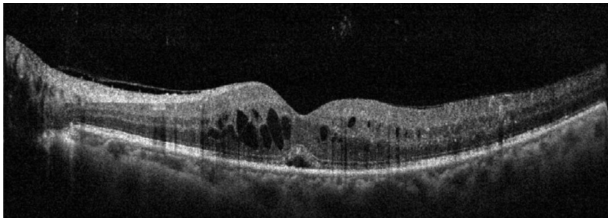


图1 患者 ILM 剥除术前 OCT 图像,黄斑水肿。

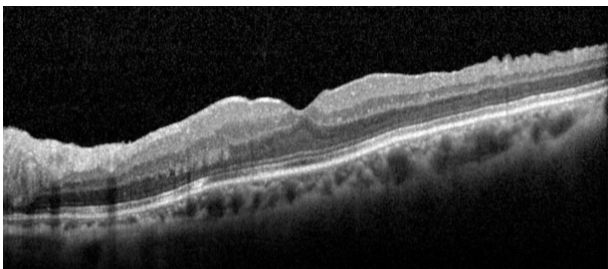


图2 患者 ILM 剥除术后 1mo OCT 图像,黄斑水肿明显消退。

降眼压滴眼液(酒石酸溴莫尼定滴眼液)或前房穿刺放液术治疗后均在 1~2d 内好转;患眼 2 眼于术后出现少量玻璃体积血,予口服促吸收剂(致康胶囊、卵磷脂络合碘片)治疗后均于 2wk 左右完全吸收;所有患眼术后均未出现视网膜脱离、黄斑裂孔、眼内炎、继发性青光眼等严重并发症。

3 讨论

DME 是一种由多种因子参与最终导致血-视网膜屏障破坏的复杂过程。内层血-视网膜屏障由视网膜血管内皮细胞紧密连接复合体及神经胶质细胞、星形胶质细胞、Müller 细胞网络组成的内层生物单元构成,从而能够保持低渗环境。外层血-视网膜屏障则由 RPE(视网膜色素上皮)细胞紧密连接组成。血-视网膜屏障破坏导致液体渗漏、视网膜增厚及渗出,从而引起视网膜功能障碍及视力下降^[3]。慢性血糖升高引起的玻璃体腔内 VEGF 因子、蛋白激酶 C(PKC)及血管紧张素 II(A II)等血管活性因子高表达是造成血-视网膜屏障破坏的主要原因。因此视网膜光凝与玻璃体腔注射抗 VEGF 药物或糖皮质激素是目前治疗 DME 最常用的方法,但治疗后仍有部分患者视力无明显改善^[4-7]。除了这些治疗选择之外,针对特定 DME 病例的玻璃体视网膜界面异常的手术治疗也正日益得到认可。由于多种机制中玻璃体已经被认为是导致 DME 的原因之一,玻璃体可引起 Müller 细胞的牵拉,包括前后、斜向和切向,于是导致细胞肥大增殖和血管渗漏。PPV 联合 ILM 剥除术可以缓解这种牵拉^[8],也能潜在地抑制由机械应激诱导产生的炎性细胞因子的释放。不同研究组报道了 PPV 联合 ILM 剥除术治疗 DME 的结果,其治疗效果仍存在争议。Kumagai 等^[9]研究均表明,ILM 剥

除术对治疗顽固性黄斑水肿有效。Gandorfer 等^[10]对 12 例无玻璃体后脱离的 DME 患者行玻璃体切割术,同时行内界膜剥除,并与单纯行玻璃体切割术进行对比,结果显示联合手术效果均优于单纯行玻璃体切割术,而且术后视网膜未发生视网膜前膜及 DME 复发。这些研究结果均表明,PPV 联合 ILM 剥除对于治疗 DME 有效,这一点上与本研究结论中 PPV 联合 ILM 剥除术能有效治疗无玻璃体后脱离的顽固性糖尿病黄斑水肿,提高患者视力一致。而 Nakajima 等^[11]针对 ILM 剥除术对 DME 的疗效进行了 Meta 分析,通过 ILM 剥除组与非剥除组的术前术后 BCVA 及 CMT 来评估其疗效,结果认为,两组术前的 BCVA 及 CMT 的变化无统计学差异。而本研究中当患者玻璃体已经后脱离且没有牵拉时,PPV 联合 ILM 剥除术治疗效果不佳,这也与 Nakajima 的研究结果不矛盾。也就是说,PPV 联合 ILM 剥除对于 DME 治疗的有效性,取决于病变的类型与程度。本研究旨在进一步探讨影响 PPV 联合 ILM 剥除术治疗顽固性黄斑水肿疗效的主要因素。基于牵拉是导致 DME 眼弥漫性渗漏的一个重要原因,我们将患者根据有无极部黄斑区玻璃体后脱离分为两组,结果表明无玻璃体后脱离的患者术后黄斑水肿明显减轻且随诊 6mo 无明显复发,术后视力也较有玻璃体后脱离组提升明显。这可能是由于解除了玻璃体黄斑界面的切线牵拉力,从而更好地促进黄斑水肿的吸收。这说明 PPV 联合 ILM 剥除术对于无玻璃体后脱离的顽固性 DME 患者有较好的治疗效果,同时也更进一步证明了玻璃体黄斑界面的牵拉也是影响 DME 发生、发展、预后的重要因素。而对于有玻璃体后脱离的患者术后 1mo 黄斑水肿在一定程度上也有所减轻,但效果较无玻璃体后脱离患者差。这可能由于尽管不存在牵拉,但 PPV 联合 ILM 剥除术也能消除玻璃体腔及附着于 ILM 的 VEGF 及 PDGF 等炎症因子^[12],且 PPV 还可能会增加玻璃体腔的氧分压,从而改善眼后段的氧饱和度^[13]。因此,在短时间内对黄斑水肿的消退有一定程度上的疗效,但这些因素可能并不是导致这类有玻璃体后脱离的顽固性 DME 病因的主要因素,术前 BCVA、囊样水肿最大直径、黄斑区缺血等可能都是影响顽固性黄斑水肿预后的因素^[14-15],因此这类患者术后黄斑水肿减轻的并不明显,且效果不能持久,术后 3、6mo 复查时黄斑水肿都有一定程度的复发,同时术后视力也无明显提升。

综上所述,PPV 联合 ILM 剥除术对于治疗具有玻璃体黄斑紧密黏连的顽固性 DME 患者效果较好,而对于已经有玻璃体后脱离的顽固性 DME 的疗效并不明显。但本研究样本量较小、观察时间较短,要明确 PPV 联合 ILM 剥除术对顽固性 DME 的长期疗效及具体手术标准还需进一步大样本、多中心观察。由于引起顽固性 DME 的因素是

多方面的,因此临床治疗中应针对不同的疾病情况再决定是否进行PPV联合ILM剥除术,或是联合其他治疗方法从而达到最佳治疗效果。

参考文献

- 1 Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: Pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetics Care* 2003;26(9):2653-2664
- 2 孙艺梦, 马凯. 内界膜剥除术在糖尿病性黄斑水肿中的应用进展. *中华眼科医学杂志(电子版)*2017;7(4):177-183
- 3 肖洛米特·斯查赫, 亨利J·卡普兰(著).戴虹(译).黄斑囊样水肿的药物和手术处理.第1版.北京:科学出版社2019:44-45
- 4 Schwarts SG, Scitt IU, Stewart MW, et al. Update on corticosteroids for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2016;10(348):1723-1730
- 5 Distefano LN, Garcia - Arumi J, Martinez - Castillo V, et al. Combination of anti - VEGF and laser photocoagulation for diabetic macular edema: A review. *J Ophthalmol* 2017;2017:2407037
- 6 Qian TW, Zhao MY, Li XX, et al. Efficiency and safety of laser photocoagulation with or without intravitreal ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: a systematic review and Meta - analysis. *Int J Ophthalmol* 2017;10(7):1134-1143
- 7 李艳丽, 李秋明, 董淑倩, 等. 糖尿病性黄斑水肿联合治疗效果观察. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2016;38(8):602-605
- 8 Bonnin S, Sandali O, Bonnel S, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling for tractional and nontractional diabetic macular edema;

long-term results of a comparative study. *Retina* 2015;35(5):921-928

- 9 Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, et al. Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* 2009;29:464-472
- 10 Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, et al. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20(20):126-133
- 11 Nakajima T, Roggia MF, Noda Y, et al. Effect of internal limiting membrane peeling during vitrectomy for diabetic macular edema: systematic review and meta-analysis. *Retina* 2015;35(9):1719-1725
- 12 Laulagnier K, Motta C, Hamdi S, et al. Mast cell-and dendritic cell-derived exosomes display a specific lipid composition and an unusual membrane organization. *Biochem J* 2004;380(1):161-171
- 13 Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Murri S, et al. 25-gauge, sutureless vitrectomy and standard 20-gauge pars plana vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane surgery: a comparative pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(4):472-479
- 14 Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-1203
- 15 Li K, Wong D, Hiscott P, et al. Trypan blue staining of internal limiting membrane and epiretinal membrane during vitrectomy: visual results and hisopathological findings. *Br J Ophthalmol* 2003;87(2):216-219