

· 临床研究 ·

增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后玻璃体再出血危险因素分析

范小娥 柯屹峰 任新军 李筱荣

天津医科大学眼科医院 眼视光学院 眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室 300384

通信作者:李筱荣,Email:xiaorli@163.com

【摘要】 目的 分析增生性糖尿病视网膜病变(PDR)患者玻璃体切割手术(PPV)后玻璃体再出血(PVH)的危险因素。方法 采用病例对照研究方法,选择2012年6月至2019年5月于天津医科大学眼科医院收治的首次行PPV治疗的PDR伴玻璃体积血(VH)患者1848例1848眼,其中男979眼,女869眼;平均年龄(55.72±10.39)岁。所有患眼均行经睫状体平坦部标准三通道PPV。术后随访6~24个月,平均(379.34±231.28)d。按PPV术后是否发生PVH分为PVH组和无PVH组,再根据PVH发生时间分为早期PVH组和晚期PVH组。1848例1848眼中PPV后发生PVH170眼,占9.19%,其中早期PVH30眼,晚期PVH140眼,发生时间为术后6~450d。纳入统计分析的基线因素包括性别、年龄、糖尿病病程、手术前糖化血红蛋白(HbA1c)等;眼部因素包括术前是否完成全视网膜激光光凝、术前3d是否抗血管内皮生长因子(VEGF)药物治疗、晶状体状态、是否合并虹膜新生血管(NVI)等;手术因素包括术中是否发现视盘新生血管(NVD)伴出血、是否联合白内障超声乳化、手术结束时是否行玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗等。采用二元多因素Logistic回归分析PDR伴VH患者PPV术后PVH的危险因素。结果 多因素Logistic回归分析显示,年龄($OR=0.940, P<0.01$)、术前高HbA1c水平($OR=1.878, P<0.01$)、合并视网膜静脉阻塞(RVO)($OR=8.310, P<0.01$)、糖尿病饮食控制血糖($OR=3.030, P=0.019$)、糖尿病病程($OR=1.044, P<0.01$)、高血压病史($OR=1.802, P<0.01$)、合并肾脏或心脑血管疾病($OR=18.377, P<0.01$)、术前合并NVI($OR=7.488, P<0.01$)、未联合白内障超声乳化手术($OR=1.628, P=0.023$)、NVD伴出血($OR=2.691, P<0.01$)、术毕玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗($OR=0.181, P<0.01$)、术毕玻璃体腔无菌空气填充($OR=1.901, P=0.024$)与PVH相关。早期PVH组和晚期PVH组术前基线、眼部和手术因素等指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。结论 低龄、术前高HbA1c、合并RVO、糖尿病饮食控制治疗、糖尿病病程、高血压病史、合并肾脏或心脑血管疾病、术前合并NVI、未联合白内障超声乳化手术、NVD伴出血、术毕未行玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗、术毕玻璃体腔无菌空气填充是PDR伴VH患者PPV术后发生PVH的危险因素。

【关键词】 增生性糖尿病视网膜病变/外科学;玻璃体切割术/不良反应;玻璃体再出血/病因学

基金项目:国家自然科学基金项目(81600723)

DOI:10.3760/ema.j.cn115989-20200307-00150

Risk factors of postoperative vitreous hemorrhage after pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy

Fan Xiaoe, Ke Yifeng, Ren Xinjun, Li Xiaorong

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China
Corresponding author: Li Xiaorong, Email: xiaorli@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of postoperative vitreous hemorrhage (PVH) after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** A case-control study was conducted. A total of 1848 consecutive PDR patients (1848 eyes) with vitreous hemorrhage receiving first pars plana vitrectomy (PPV) in Tianjin Medical University Eye Hospital from June 2012 to May 2019 were enrolled. There were 979 males and 869 females, with the average age of (55.72±10.39) years. All of the enrolled eyes underwent standard three-channel PPV. The subjects were followed up for 6 to 24 months, with the mean follow-up of (379.34±231.28) days. The eyes were divided into PVH group and non-PVH group according to whether the PVH occurred or not. The PVH group were further divided into early PVH group and late PVH group according to the occurrence time of PVH. There were 170 (9.19%) of 1848 eyes developed PVH after surgery, including 17.64% (30/170) of eyes with early PVH and 82.36% (140/170) of eyes with late PVH. The PVH occurred at 6 to 450 days after surgery. Baseline systemic

parameters including sex, age, diabetes duration, preoperative glycosylated hemoglobin (HbA1c) level, and ocular parameters including whether or not performing panretinal photocoagulation, whether or not receiving treatment of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) three days before operation, lens status, whether or not being combined with neovascularization of iris (NVI), as well as intraoperative ocular parameters including whether or not having neovascularization of disc (NVD) bleeding, whether or not being combined with cataract phacoemulsification, whether or not receiving postoperative anti-VEGF, were analyzed by multivariate logistic regression analysis to identify the risk factors of PVH after PPV in PDR patients with VH. This study adhered to the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by an Ethics Committee of Tianjin Medical University Eye Hospital (No. 2019KY[L]-09).

Results Multivariate logistic regression analysis revealed that age ($OR=0.940, P<0.01$), preoperative high HbA1c level ($OR=1.878, P<0.01$), combined with retinal vein occlusion (RVO) ($OR=8.310, P<0.01$), diabetes diet to control blood glucose ($OR=3.030, P<0.01$), diabetes duration ($OR=1.044, P<0.01$), history of hypertension ($OR=1.802, P<0.01$), nephropathy or cardiovascular or cerebrovascular diseases ($OR=18.377, P<0.01$), preoperative NVI ($OR=7.488, P<0.01$), not combined with phacoemulsification surgery ($OR=1.628, P=0.023$), NVD bleeding ($OR=2.691, P<0.01$), postoperative anti-VEGF treatment ($OR=0.181, P<0.01$), postoperative air tamponade ($OR=1.901, P=0.024$) were associated with PVH. There were no significant differences in baseline, ocular and intraoperative ocular parameters between early PVH and late PVH groups (all at $P>0.05$).

Conclusions Younger age, preoperative high HbA1c level, combined with RVO, diabetes diet to control diabetes, diabetes duration, history of hypertension, nephropathy or cardiovascular or cerebrovascular diseases, preoperative NVI, uncombined with cataract surgery, NVD bleeding, without postoperative intravitreal anti-VEGF injection, postoperative air tamponade are the potential risk factors of PVH after PPV for PDR patients with VH.

[Key words] Proliferative diabetic retinopathy/surgery; Pars plana vitrectomy/adverse effects; Postoperative vitreous hemorrhage/etiology

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81600723)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200307-00150

增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 患者行玻璃体切割手术 (pars plana vitrectomy, PPV) 后玻璃体再出血 (postoperative vitreous hemorrhage, PVH) 是影响 PPV 手术预后的重要原因, 可导致视力再次下降, 甚至需再次手术^[1]。PVH 是指行完全 PPV 玻璃体腔恢复透明后再次出现玻璃体积血 (vitreous hemorrhage, VH), 在间接检眼镜下视网膜细节不能窥见, 但不包括术后第 1 天出现的 VH, 即手术后持续出血者^[2-4]。近年来随着 23G 和 25G PPV 微创手术的开展和抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物的应用, PDR 患者的 PPV 手术风险大大降低, 但 PVH 仍然是 PDR 术后的重要并发症。目前 PVH 的危险因素并不明确, 也缺乏大样本的研究。本研究拟收集首次行 PPV 治疗 PDR 伴 VH 患者的临床资料, 分析其 PPV 后 PVH 发生的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究方法, 选取 2012 年 6 月至 2019 年 5 月在天津医科大学眼科医院首次行 PPV 治疗的 PDR 合并 VH 患者 1 848 例 1 848 眼, 其中男 979 例 979 眼, 女 869 例 869 眼; 年龄 23~85 岁, 平均 (55.72±10.39) 岁; 糖尿病病程 3 个月~40 年, 平均 (10.25±

6.45) 年。患眼前 BCVA 为光感~0.6, 其中光感者 25 眼, 手动者 112 眼, 数指者 142 眼, 0.01~0.1 者 290 眼, >0.1 者 1 279 眼; 术前眼压为 5.3~44 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 平均 (15.27±2.55) mmHg; 伴 TRD 者 235 眼, 伴黄斑前膜者 11 眼, 伴黄斑水肿者 42 眼; 术前行 PRP 者 1 083 眼, 术前 3 d 内行抗 VEGF 药物治疗者 353 眼; 有晶状体眼者 1 668 眼, 人工晶状体眼者 179 眼; 术前合并虹膜新生血管 (neovascularization of iris, NVI) 者 72 眼, 术中视盘新生血管 (neovascularization of disc, NVD) 伴出血者 96 眼, 联合白内障超声乳化摘出+人工晶状体植入手术者 1 175 眼。纳入标准: (1) 病历资料和影像资料完整, 经内分泌科确诊的糖尿病患者; (2) 经间接检眼镜、B 型超声、眼底照相、频域光相干断层扫描 (spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT) 等检查, 符合 2002 年国际糖尿病视网膜病变诊断标准的 PDR^[5], 且伴持续未吸收的 VH 超过 3 周, 伴或不伴牵拉性视网膜脱离 (tractional retinal detachment, TRD) 患者; (3) 术后随访时间 ≥6 个月, 硅油填充患者在硅油取出后随访 ≥6 个月。排除标准: (1) 有除白内障手术外的其他任何内眼手术史; (2) 既往有视网膜疾病史, 如年龄相关性黄斑变性等; (3) 至随访结束时, 手术填充的硅油未取出者; (4) 手术中有晶状体后囊损伤或破裂者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》并经天津

医科大学眼科医院伦理委员会审核批准[批文号: 2019KY(L)-09]。所有患者均签署手术知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼科检查和评价指标 术前及术后各随访时间点所有患眼均采用对数视力表检查最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)并换算为 LogMAR 视力,非接触眼压计(CT-80A,日本 Topcon 公司)测量眼压,裂隙灯显微镜(SL-1E,日本 Topcon 公司)检查眼前节,前置镜(美国 VOLK 公司)、间接检眼镜(OMEGA500,德国海尼公司)、眼底照相(CR-2,日本 Canon 公司)及 B 型超声(AVISO,法国光太公司)检查眼底,根据屈光间质状态选择行荧光素眼底血管造影(TRCNW7SF,日本 Topcon 公司)或 SD-OCT(日本 Topcon 公司)检查,明确 PDR 分期、VH 和 TRD 程度。

1.2.2 手术方法 由同一名手术经验丰富的医师行 23G 或 25G 标准三通道闭合式 PPV。对于术前 TRD 范围超过 3 个钟点位、纤维血管增生膜与视网膜呈宽基底黏连的患眼,术前 3 d 给予抗 VEGF 药物(雷珠单抗/康柏西普,0.05 ml)玻璃体腔内注射治疗^[6]。影响眼底观察的白内障患者行 PPV 联合白内障超声乳化摘出+人工晶状体植入术。

采用 Alcon 微套管系统完全切割玻璃体皮质和积血,曲安奈德辅助染色,玻璃体后脱离,清除玻璃体后皮质,剥除视网膜前增生膜,不能剥除的部分予以分割孤立,解除牵拉张力,充分电凝止血;根据患者眼底病变和黄斑水肿情况,术中选择视网膜内界膜剥除;PPV 前已行全视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP)者手术中补充激光光凝,未行 PRP 者手术中均顶压周边视网膜进行 PRP,必要时行气液交换;根据患眼 PDR 严重程度选择玻璃体腔填充物(灌注液/无菌空气/硅油/ C_3F_8);根据眼底病变情况选择术毕玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗(雷珠单抗/康柏西普,0.05 ml)。硅油填充患者于 PPV 术后第 3~6 个月接受硅油取出术。

1.2.3 PVH 分组 根据术后是否出现 PVH 将患者分为 PVH 组和无 PVH 组;再根据术后 PVH 发生时间分为早期 PVH 组(PPV 术后 1 个月内)及晚期 PVH 组(PPV 术后超过 1 个月)^[2]。1 848 眼中,PVH 组、无 PVH 组分别为 170 眼和 1 678 眼。早期 PVH 组 30 眼,晚期 PVH 组 140 眼。PVH 发生时间为术后 6~450 d,平均(99.12±6.89)d。术后随访 6~24 个月,采用手术前相同设备和方法进行相关检查。观察患眼 BCVA、眼压变化以及手术后 PVH 情况。

1.3 统计学方法

采用 SAS 9.4 统计学软件进行统计分析,本研究中计量资料的数据经 W 检验呈偏态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,各组间差异比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分数表示,当总例数 ≥ 40 且所有理论频数 ≥ 5 时采用 χ^2 检验,当总例数 < 40 或存在理论频数 < 5 时采用 Fisher 确切概率法分析各组基线、眼部和手术因素差异。根据差异性分析结果,将 $P < 0.05$ 的因素纳入 Logistic 多因素回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PVH 组与无 PVH 组各因素差异性分析

基线因素中,PVH 组的年龄($Z = -6.374, P < 0.01$)低于无 PVH 组,VH 病程($Z = 2.610, P = 0.009$)、糖尿病病程($Z = 3.458, P < 0.01$)、合并视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)比率($\chi^2 = 12.208, P < 0.01$)、合并高血压比率($\chi^2 = 15.179, P < 0.01$)、术前糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平($Z = 9.862, P < 0.01$)、术前空腹血糖水平($Z = 3.384, P < 0.01$)和高血压病程($Z = 3.155, P = 0.002$)均高于无 PVH 组;PVH 组与无 PVH 组间糖尿病治疗类型($\chi^2 = 21.001, P < 0.01$)、PDR 分期($\chi^2 = 14.676, P < 0.01$)、合并肾脏或心脑血管疾病($P < 0.01$)的眼数分布明显不同;2 个组性别构成比、眼别构成比、术前凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和术前部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表 1)。

眼部因素中,PVH 组的术前人工晶状体眼比率($\chi^2 = 5.379, P < 0.01$)、术前合并 NVI 的比率($\chi^2 = 102.810, P < 0.01$)高于无 PVH 组,术前 LogMAR 视力($Z = 3.172, P = 0.002$)差于无 PVH 组,术前眼压($Z = -3.258, P = 0.001$)低于无 PVH 组。2 个组术前合并眼底疾病及术前是否完成 PRP 的眼数分布比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表 2)。

手术因素中,PVH 组联合白内障超声乳化摘出手术的比率($\chi^2 = 19.044, P < 0.01$)、术中 PRP 激光点数($Z = -2.647, P = 0.008$)均低于无 PVH 组;2 个组间患者术毕玻璃体腔填充物质类型($\chi^2 = 9.770, P = 0.021$)、术毕玻璃体腔注药类型($\chi^2 = 42.042, P < 0.01$)眼数分布不同;PVH 组术前 3 d 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗比率($\chi^2 = 5.518, P = 0.019$)、术中 NVD 伴出血的比率($\chi^2 = 48.334, P < 0.01$)均高于

表 1 PVH 组与无 PVH 组各基线因素差异比较
Table 1 Comparison of baseline factors between PVH and non-PVH groups

因素	PVH 组 (N=170)	无 PVH 组 (N=1 678)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄 ^a [M(Q ₁ ,Q ₃),岁]	51(46,57)	57(50,63)	-6.374	<0.01
性别 ^b [n(%)]			3.113	0.078
男	101(59.41)	878(52.32)		
女	69(40.59)	800(47.68)		
眼别 ^b [n(%)]			0.825	0.364
右	87(51.18)	797(47.53)		
左	83(48.82)	880(52.47)		
VH 病程 ^a [M(Q ₁ ,Q ₃),个月]	3(1,4)	2(1,3)	2.610	0.009
合并 RVO ^b [n(%)]			12.208	<0.01
无	159(93.53)	1 646(98.09)		
有	11(6.47)	32(1.91)		
术前 HbA1c 水平 ^a [M(Q ₁ ,Q ₃),%]	8.1(7.3,9.0)	7.0(6.2,8.0)	9.862	<0.01
术前空腹血糖水平 ^a [M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	7.5(6.4,9.3)	6.9(6.0,8.5)	3.384	<0.01
术前 PT ^a [M(Q ₁ ,Q ₃),s]	11.5(11.0,12.1)	11.5(11.1,12.0)	0.869	0.385
术前 APTT ^a [M(Q ₁ ,Q ₃),s]	30.1(28.7,32.5)	30.5(28.5,32.1)	0.108	0.914
糖尿病治疗类型 ^b [n(%)]			21.001	<0.01
饮食	11(6.51)	42(2.50)		
药物	18(10.65)	387(23.06)		
胰岛素	88(52.07)	807(48.09)		
胰岛素联合口服药物	52(30.77)	442(26.35)		
糖尿病病程 ^a [M(Q ₁ ,Q ₃),年]	10(6,17)	9(5,14)	3.458	<0.01
PDR 分期 ^b [n(%)]			14.676	<0.01
PDR IV 期	15(18.52)	219(32.02)		
PDR V 期	43(53.09)	220(32.16)		
PDR VI 期	23(28.39)	245(35.82)		
合并高血压 ^b [n(%)]			15.179	<0.01
无	89(52.35)	1 128(67.22)		
有	81(47.65)	550(32.78)		
高血压病程 ^a [M(Q ₁ ,Q ₃),年]	0(0,3)	0(0,2)	3.155	0.002
合并全身病 ^c [n(%)]			-	<0.01
无	145(85.29)	1 664(99.22)		
糖尿病肾病	7(4.12)	3(0.18)		
冠心病	7(4.12)	3(0.18)		
脑梗塞	11(6.47)	7(0.42)		

注:(a: Mann-Whitney U 检验;b: χ^2 检验;c: Fisher 检验) PVH: 术后玻璃体再出血;VH: 玻璃体积血;RVO: 视网膜静脉阻塞;HbA1c: 糖化血红蛋白;PT: 凝血酶原时间;APTT: 部分凝血活酶时间;PDR: 增生性糖尿病视网膜病变;-: 无数据

Note: (a: Mann-Whitney U test; b: χ^2 test; c: Fisher test) PVH: postoperative vitreous hemorrhage; VH: vitreous hemorrhage; RVO: retinal vein occlusion; HbA1c: glycosylated hemoglobin; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; PDR: proliferative diabetic retinopathy; -: no data

无 PVH 组;2 个组间术中是否有剥除内界膜和术中是否补充/完成 PRP 的眼数分布比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表 3)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析术后 PVH 危险因素

将上述 PVH 组与无 PVH 组间有差异的变量全部纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示年龄每增加 1 岁,PVH 风险降低 6%(OR = 0.940,95% CI:0.921~0.960);术前 HbA1c 水平每增加 1 个单位,PVH 风险增加 87.8%(OR = 1.878,95% CI:1.623~2.172);合并 RVO 患者 PVH 的风险比未合并 RVO 高 7.310 倍(OR = 8.310,95% CI:2.704~25.532);饮食控制血糖患者 PVH 的风险比胰岛素联合口服药物高 2.030 倍(OR = 3.030,95% CI:1.204~7.623);糖尿病病程每增加 1 年,发生 PVH 的风险增加 4.4%(OR = 1.044,95% CI:1.012~1.077);合并肾脏或心脑血管疾病患者 PVH 的风险比未合并肾脏或心脑血管疾病高 17.377 倍(OR = 18.377,95% CI:7.498~45.044);术前合并 NVI 患者发生 PVH 风险比术前未合并 NVI 高 6.488 倍(OR = 7.488,95% CI:3.935~14.250);未联合白内障超声乳化摘出手术患者 PVH 的风险比联合白内障超声乳化摘出手术高 62.8%(OR = 1.628,95% CI:1.069~2.478);术毕玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物患者 PVH 的风险比术毕玻璃体腔内未注射抗 VEGF 药物低 81.9%(OR = 0.181,95% CI:0.094~0.346);术中合并 NVD 伴出血患者 PVH 的风险比术中未合并 NVD 伴出血高 1.691 倍(OR = 2.691,95% CI:1.445~5.011)(表 4)。

2.3 早期 PVH 组和晚期 PVH 组各因素差异性分析

早期 PVH 组与晚期 PVH 组患者的术前基线、眼部和手术因素等指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 5)。

表 2 PVH 组与无 PVH 组眼部相关因素比较
Table 2 Comparison of preoperative ocular related factors between PVH and non-PVH groups

因素	PVH 组 (N=170)	无 PVH 组 (N=1 678)	Z/ χ^2 值	P 值
晶状体状态 ^a [n(%)]			5.379	0.020
晶状体	145(85.29)	1 523(90.82)		
人工晶状体	25(14.71)	154(9.18)		
合并眼底疾病 ^b [n(%)]			-	0.461
无	139(81.76)	1 409(84.57)		
牵拉性视网膜脱离	25(14.71)	210(12.61)		
黄斑前膜	2(1.18)	9(0.54)		
黄斑水肿	4(2.35)	38(2.28)		
术前完成 PRP ^a [n(%)]			3.016	0.083
无	81(47.65)	684(40.76)		
有	89(52.35)	994(59.24)		
术前合并 NVI ^a [n(%)]			102.810	<0.01
无	139(81.76)	1 637(97.56)		
有	31(18.24)	41(2.44)		
术前视力 ^c [M(Q ₁ , Q ₃), LogMAR]	2.6(1.4, 2.7)	2.1(1.9, 2.1)	3.172	0.002
术前眼压 ^a [M(Q ₁ , Q ₃), mmHg]	14.5(12.0, 16.8)	15.0(14.0, 17.0)	-3.258	0.001

注:(a; χ^2 检验;b:Fisher 检验;c:Mann-Whitney U 检验) PVH:术后玻璃体再出血;PRP:增生性糖尿病视网膜病变;NVI:虹膜新生血管;-:无数据 1 mmHg=0.133 kPa
Note:(a; χ^2 test;b:Fisher test;c:Mann-Whitney U test) PVH:postoperative vitreous hemorrhage;PRP:proliferative diabetic retinopathy;NVI:neovascularization of iris;-:no data 1 mmHg=0.133 kPa

表 3 PVH 组与无 PVH 组手术因素比较
Table 3 Comparison of surgery related factors between PVH and non-PVH groups

因素	PVH 组 (N=170)	无 PVH 组 (N=1 678)	Z/ χ^2 值	P 值
联合白内障超声乳化摘出 ^a [n(%)]			19.044	<0.01
无	88(51.76)	585(34.86)		
有	82(48.24)	1 093(65.14)		
内界膜剥除 ^a [n(%)]			0.001	0.972
无	82(48.24)	807(48.09)		
有	88(51.76)	871(51.91)		
术中补充/完成 PRP ^a [n(%)]			1.060	0.303
无	21(12.35)	257(15.32)		
有	149(87.65)	1 421(84.68)		
术中 PRP 激光点数 ^b [M(Q ₁ , Q ₃)]	695(343, 1 029)	904(509, 1 043)	-2.647	0.008
术毕玻璃体腔填充 ^a [n(%)]			9.770	0.021
灌注液	105(61.76)	949(56.56)		
无菌空气	27(15.88)	214(12.75)		
硅油	29(17.06)	459(27.35)		
C ₃ F ₈	9(5.3)	56(3.34)		
术前 3 d 抗 VEGF 治疗 ^a [n(%)]			5.518	0.019
无	149(87.65)	1 346(80.21)		
有	21(12.35)	332(19.79)		
术毕玻璃体腔注药 ^a [n(%)]			42.042	<0.01
无	142(83.53)	1 073(63.95)		
抗 VEGF 药物	17(10.00)	557(33.19)		
曲安奈德	11(6.47)	48(2.86)		
NVD 合并出血 ^a [n(%)]			48.334	<0.01
无	142(83.53)	1 610(95.95)		
有	28(16.47)	68(4.05)		

注:(a; χ^2 检验;b:Mann-Whitney U 检验) PVH:术后玻璃体再出血;PRP:全视网膜激光光凝;VEGF:血管内皮生长因子;NVD:视盘新生血管
Note:(a; χ^2 test;b:Mann-Whitney U test) PVH:postoperative vitreous hemorrhage;PRP:panretinal photocoagulation;VEGF:vascular endothelial growth factor;NVD:neovascularization of disc

表 4 多因素 Logistic 回归分析术后 PVH 危险因素
Table 4 Multiple logistic regression analysis for risk factors of PVH

因素	B 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
常数	-5.050	0.834	36.657	<0.01			
年龄(岁)	-0.062	0.011	33.270	<0.01	0.940	0.921	0.960
术前 HbA1c 水平(%)	0.630	0.074	71.781	<0.01	1.878	1.623	2.172
RVO(1=有,0=无)	2.117	0.573	13.669	<0.01	8.310	2.704	25.532
糖尿病治疗类型(1=饮食,0=胰岛素联合药物)	1.109	0.471	5.545	0.019	3.030	1.204	7.623
糖尿病病程(年)	0.043	0.016	7.406	<0.01	1.044	1.012	1.077
高血压病史(1=有,0=无)	0.589	0.212	7.693	<0.01	1.802	1.189	2.732
肾脏或心脑血管疾病(1=有,0=无)	2.911	0.457	40.503	<0.01	18.377	7.498	45.044
术前 NVI(1=有,0=无)	2.013	0.328	37.620	<0.01	7.488	3.935	14.250
联合白内障超声乳化摘出(1=有,0=无)	0.487	0.214	5.160	0.023	1.628	1.069	2.478
玻璃体腔填充(1=有,0=无)	0.643	0.285	5.069	0.024	1.901	1.087	3.326
术毕玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物(1=有,0=无)	-1.711	0.331	26.684	<0.01	0.181	0.094	0.346
NVD 伴出血(1=有,0=无)	0.990	0.317	9.746	<0.01	2.691	1.445	5.011

注:OR:比值比;CI:置信区间;PVH:术后玻璃体再出血;HbA1c:糖化血红蛋白;RVO:视网膜静脉阻塞;NVI:虹膜新生血管;VEGF:血管内皮生长因子;NVD:视盘新生血管

Note:OR:odds ratio;CI:confidence interval;PVH:postoperative vitreous hemorrhage;HbA1c:glycosylated hemoglobin;RVO:retinal vein occlusion;NVI:neovascularization of iris;VEGF:vascular endothelial growth factor;NVD:neovascularization of disc

表 5 早期 PVH 组与晚期 PVH 组关键因素差异性分析
Table 5 The difference of risk factors between early PVH and late PVH groups

因素	早期 PVH 组 (n=30)	晚期 PVH 组 (n=140)	Z/ χ^2 值	P 值
术前 HbA1c 水平 ^a [M(Q ₁ ,Q ₃),%]	7.1(6.5,7.6)	7.2(6.6,8.1)	-1.284	0.199
术时空腹血糖水平 ^a [M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	7.75(6.40,10.00)	7.45(6.30,9.00)	0.793	0.428
术毕玻璃体腔填充 ^b [n(%)]			0.133	0.716
灌注压/无菌空气	24(78.43)	113(80.71)		
硅油/C ₃ F ₈	6(21.57)	27(19.29)		
术前 3 d 抗 VEGF 药物治疗 ^b [n(%)]			1.251	0.263
无	29(96.08)	126(89.85)		
有	1(3.92)	14(10.15)		
术毕玻璃体腔注射 ^b [n(%)]			3.921	0.141
无	27(90.20)	114(80.71)		
抗 VEGF 药物	3(9.80)	18(13.20)		
曲安奈德	0(0.00)	8(6.09)		

注:(a:Mann-Whitney U 检验;b: χ^2 检验) PVH:术后玻璃体再出血;HbA1c:糖化血红蛋白;VEGF:血管内皮生长因子

Note:(a:Mann-Whitney U test;b: χ^2 test) PVH:postoperative vitreous hemorrhage;HbA1c:glycosylated hemoglobin;VEGF:vascular endothelial growth factor

3 讨论

本研究分析 PDR 术后 PVH 独立危险因素有 12 个,其中,低龄、术前高 HbA1c、糖尿病病程长、饮食控制血糖、合并高血压病、合并肾脏或心脑血管疾病、术前合并 NVI、NVD 伴出血这 8 个因素与目前国内外研究结论一致^[2,3,7-15]。合并 RVO、未联合白内障超声乳

化手术、术毕玻璃体腔无菌空气填充和术毕玻璃体腔内未注射抗 VEGF 药物治疗 4 个危险因素尚存在争议。

以往有关晶状体状态与 PVH 的相关性研究结果不尽相同。有研究认为术前晶状体状态不影响 PVH 的发生^[2]。也有研究表明对有晶状体眼的 PDR 患者行 PPV 时,为避免损伤晶状体,往往残留前部及周边

的玻璃体裙带,易形成纤维血管增生膜收缩牵拉,使 PVH 的发生率升高^[4]。但目前广角镜的帮助以及良好的巩膜顶压辅助下,术中基底部玻璃体清除更彻底,有晶状体眼对 PVH 的影响降低。本研究结果显示,未联合白内障超声乳化手术为 PVH 的危险因素,其可能与本研究时间跨度大,早期 PPV 手术条件不完善,导致结果存在偏倚有关。

RVO 对 PDR 患者行 PPV 术后影响的研究较少。PDR 患者因视网膜微血管异常,RVO 发生率较高。有研究显示,PDR 患者中合并 RVO 者高达 17.0%,并推测 RVO 是 PDR 患者 PPV 术后发生 PVH 的重要原因^[16-18]。PDR 合并 RVO 患者 PVH 发生率升高的可能原因包括:(1)PDR 合并 RVO 患者视网膜表面,特别是视盘表面的纤维血管膜产生牵拉,可导致管壁相对薄的视网膜静脉完全闭塞,手术中经剥除纤维血管膜等处理后可恢复部分血流,产生缺血一再灌注损伤,加速新生血管形成^[19];(2)RVO 本身即可诱导视网膜新生血管生成,使 PVH 发生率升高^[20];(3)PDR 患者多数合并高血压、心脑血管疾病等全身疾病,致微血管损伤和微循环障碍,使 PDR 合并 RVO 时视网膜病变更为严重,PPV 术后新生血管再生长及 PVH 发生率更高;(4)PDR 合并 RVO 患者视网膜渗出、水肿明显且广泛,血一视网膜屏障功能及视网膜色素上皮细胞破坏严重,术中 PRP 效果差,导致相对无效的激光光斑数量增多,不能有效抑制新生血管生成。

单纯依靠饮食控制常难以将血糖调节在一个良好的稳定水平,容易出现血糖波动,导致视网膜功能和结构受损,PVH 发生率升高^[21]。Mohsin 等^[22]在对 878 例青少年糖尿病患者历时 12 年的随访中发现,每日 3 次或以上皮下注射胰岛素的患者血糖波动幅度和波动次数较单纯口服药物或控制饮食减少,从而延缓 PDR 的进展。

PDR 患者术毕玻璃体腔抗 VEGF 药物注射主要为了治疗术后黄斑水肿或预防术后眼底病变进展^[23-24]。目前术毕玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗在降低 PPV 术后 PVH 方面的研究尚少见。本研究发现术毕玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物为 PDR 患者 PPV 术后发生 PVH 的保护因素,其可能的原因包括:(1)对于高危 PDR,如术前存在视盘或视网膜大量新生血管的情况下,术毕使用抗 VEGF 药物治疗可使玻璃体腔 VEGF 浓度处于低水平,促进新生血管的消退,防止术后再出血,同时促进残余积血吸收;(2)术中尚未有效完成 PRP 时,可在 VEGF 药物作用有效期内完成 PRP,避免因 PRP 起效慢或不完全

而导致视网膜新生血管的进展;(3)PDR 增生膜较多且充血明显、伴广泛 TRD 的患者,术毕抗 VEGF 治疗有助于脆弱易出血的新生血管收缩,减少新生血管壁渗漏,降低术后 PVH 的发生率。然而,本研究中术毕是否选择玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗,主要依据医生对糖尿病视网膜病变、视网膜纤维血管增生膜及其引起视网膜牵拉的严重程度来主观判断,存在潜在选择偏倚。

目前大部分医师对视网膜病变程度相对较轻的患眼采用灌注液或无菌空气填充,而对病变程度较重的患眼采用硅油或 C₃F₈ 填充。Takayama 等^[10]采用多中心回顾性研究,发现经 25G PPV 治疗后的 452 眼 PDR 患眼中,无菌空气填充组 PVH 发生率为 16.1%,明显高于长效气体填充组的 7.1%和硅油填充组的 3.1%,认为无菌空气填充为 PDR 患者 PPV 术后 PVH 发生的危险因素,与本研究结果一致,分析其可能的原因为无菌空气在眼内存留时间较短,对视网膜出血的机械压迫作用弱,易引起术后 PVH 发生。

早期 PVH 发生的原因多与手术后玻璃体基底部残留积血的释放、基底部纤维血管膜的增生、手术中止血不彻底等有关^[2]。本研究中早期 PVH 发生率和晚期 PVH 发生率分别为 1.62%和 7.58%,均明显低于既往研究报道的 13%~36.8%^[25-26],且早期 PVH 组和晚期 PVH 组术前基线、眼部和手术因素等指标比较差异均无统计学意义,考虑随着微创玻璃体切割手术技术、设备的不断更新以及抗 VEGF 药物的应用,PPV 手术过程将更加安全、高效,可更好地切割前部及周边的玻璃体裙带,更彻底地清除基底部玻璃体有关。

综上所述,本研究结果显示低龄、术前高 HbA1c、合并 RVO、糖尿病饮食控制治疗、糖尿病病程长、合并高血压、合并肾脏或心脑血管疾病、术前合并 NVI、未联合白内障超声乳化手术、NVD 伴出血、术毕未行玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗、术毕玻璃体腔无菌空气填充是 PDR 伴 VH 患者 PPV 术后发生 PVH 的危险因素。由于本研究回顾病例时间跨度大,随访时间较短及研究对象的选择存在潜在偏倚,可能会导致结果偏倚或分析误差,未来尚需行多中心临床研究进一步完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cruz-Iñigo YJ, Acabá LA, Berrocal MH. Surgical management of retinal diseases: proliferative diabetic retinopathy and traction retinal detachment[J]. Dev Ophthalmol, 2014, 54: 196-203. DOI: 10.1159/000360467.

- [2] Sato T, Tsuboi K, Nakashima H, et al. Characteristics of cases with postoperative vitreous hemorrhage after 25-gauge vitrectomy for repair of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255 (4) : 665 - 671. DOI: 10. 1007/s00417-016-3522-8.
- [3] Lee BJ, Yu HG. Vitreous hemorrhage after the 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Retina*, 2010, 30 (10) : 1671 - 1677. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3181dcfb79.
- [4] Khuthaila MK, Hsu J, Chiang A, et al. Postoperative vitreous hemorrhage after diabetic 23-gauge pars plana vitrectomy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155 (4) : 757 - 763. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2012. 11. 004.
- [5] Heng LZ, Comyn O, Peto T, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments [J]. *Diabet Med*, 2013, 30 (6) : 640 - 650. DOI: 10. 1111/dme. 12089.
- [6] Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19 (5) : 848 - 852. DOI: 10. 1177/112067210901900526.
- [7] Cardoso C, Leite NC, Dib E, et al. Predictors of development and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes: importance of blood pressure parameters [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 4867 [2020-02-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687808>. DOI: 10. 1038/s41598-017-05159-6.
- [8] West JF, Gregor ZJ. Fibrovascular ingrowth and recurrent haemorrhage following diabetic vitrectomy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84 (8) : 822 - 825. DOI: 10. 1136/bjo. 84. 8. 822.
- [9] Yorston D, Wickham L, Benson S, et al. Predictive clinical features and outcomes of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92 (3) : 365 - 368. DOI: 10. 1136/bjo. 2007. 124495.
- [10] Takayama K, Someya H, Yokoyama H, et al. Prognostic factors of re-vitrectomy for complications in eyes with proliferative diabetic retinopathy: a retrospective multicentre study [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98 (4) : e434 - e439 [2020-02-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31674137>. DOI: 10. 1111/aos. 14292.
- [11] Simunovic MP, Maberley DA. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Retina*, 2015, 35 (10) : 1931 - 1942. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000000723.
- [12] Berk Ergun S, Toklu Y, Cakmak HB, et al. The effect of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage on recurrent hemorrhage [J]. *Semin Ophthalmol*, 2015, 30 (3) : 177 - 180. DOI: 10. 3109/08820538. 2013. 835847.
- [13] 王叶楠, 卢海, 刘大川. 2 型糖尿病患者增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后玻璃体再积血原因分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32 (11) : 1021 - 1024. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 11. 012.
Wang YN, Lu H, Liu DC. Related factors of postvitrectomy vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32 (11) : 1021 - 1024. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 11. 012.
- [14] 赵通, 巩迪, 陈宜, 等. 增生性糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割手术联合硅油填充治疗后早期出血的相关影响因素分析 [J]. *中华眼底病杂志*, 2019, 35 (2) : 140 - 144. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2019. 02. 007.
Zhao T, Gong D, Chen Y, et al. Analysis of factors on early hemorrhage after vitrectomy with silicon oil tamponade for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2019, 35 (2) : 140 - 144. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2019. 02. 007.
- [15] 高韶晖, 裴哈, 赵朝霞, 等. 增生性糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割手术未联合眼内填充治疗后玻璃体积血的危险因素分析 [J]. *中华眼底病杂志*, 2019, 35 (2) : 135 - 139. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2019. 02. 006.
Gao SH, Pei H, Zhao ZX, et al. Risk factor analysis of postoperative vitreous hemorrhage after minimal vitrectomy without endotamponade for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2019, 35 (2) : 135 - 139. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2019. 02. 006.
- [16] Spaeth GL. Re: Meurer et al. : The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the Beaver Dam Eye Study (*Ophthalmology* 2015; 122 : 787-95) [J/OL]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (12) : e72 [2021-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26592677/>. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 05. 009.
- [17] Thapa R, Paudyal G, Bernstein PS. Demographic characteristics, patterns and risk factors for retinal vein occlusion in Nepal: a hospital-based case-control study [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 38 (6) : 583 - 590. DOI: 10. 1111/j. 1442-9071. 2010. 02295. x.
- [18] Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 (10) : 4297 - 4302. DOI: 10. 1167/iovs. 08-1826.
- [19] Duh E, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and diabetes: the agonist versus antagonist paradox [J]. *Diabetes*, 1999, 48 (10) : 1899 - 1906. DOI: 10. 2337/diabetes. 48. 10. 1899.
- [20] Yan H, Cui J, Lu Y, et al. Reasons for and management of postvitrectomy vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35 (4) : 308 - 313. DOI: 10. 3109/02713680903572491.
- [21] Gerich J, Becker RH, Zhu R, et al. Fluctuation of serum basal insulin levels following single and multiple dosing of insulin glargine [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2006, 8 (2) : 237 - 243. DOI: 10. 1089/dia. 2006. 8. 237.
- [22] Mohsin F, Craig ME, Cusumano J, et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002 [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (8) : 1974 - 1980. DOI: 10. 2337/diacare. 28. 8. 1974.
- [23] Jiang T, Gu J, Zhang P, et al. The effect of adjunctive intravitreal conbercept at the end of diabetic vitrectomy for the prevention of post-vitrectomy hemorrhage in patients with severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective, randomized pilot study [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20 (1) : 43 [2021-08-03]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32013913>. DOI: 10. 1186/s12886-020-1321-9.
- [24] Chen GH, Tzekov R, Mao SH, et al. Intravitreal conbercept as an adjuvant in vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials [J/OL]. *Eye (Lond)*, 2021 (2021-04-06) [2021-07-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33824510>. DOI: 10. 1038/s41433-021-01474-5.
- [25] Jirawison C, Ittipunkul N. Intravitreal bevacizumab at the end of diabetic vitrectomy for prevention of postoperative vitreous hemorrhage: a comparative study [J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95 Suppl 4 : S136 - 142.
- [26] Göncü T, Özdek S, Ünlü M. The role of intraoperative bevacizumab for prevention of postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitreous hemorrhage [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2014, 24 (1) : 88 - 93. DOI: 10. 5301/ejo. 5000327.

(收稿日期: 2021-01-21 修回日期: 2021-08-03)

(本文编辑: 张宇)

