

玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物后早期低眼压发生情况及其影响因素

高韶晖 裴晗 李梦迪 吴众 赵朝霞

河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院 河南省眼科研究所 郑州大学人民医院, 郑州 450003

通信作者: 赵朝霞, Email: zhaozhaoxia61@126.com

【摘要】 目的 观察并分析玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)药物后早期低眼压发生情况及其影响因素。**方法** 采用病例对照研究方法,纳入2020年1月至2022年1月于河南省人民医院眼科行玻璃体内注射抗VEGF药物的眼底血管性疾病患者127例127眼。其中男71例71眼,女56例56眼;平均年龄(61.85±11.53)岁;平均眼压(15.28±3.71)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。所有患者均给予玻璃体内注射抗VEGF药物0.05 ml,其中注射雷珠单抗者56眼,注射康柏西普者38眼,注射阿柏西普者33眼。于注射后30 min、1 h、2 h采用非接触气动眼压计测量术眼眼压;注射后眼压<10 mmHg为低眼压,以此将患者分为低眼压组和非低眼压组。比较各组间性别、年龄、眼别、疾病类型、注药前眼压、注药次数、晶状体状态、药物种类、注药时间、注药部位、是否合并高度近视、是否合并青光眼/高血压症病史、是否合并玻璃体视网膜手术史等因素的差异,以 $P<0.05$ 的因素作为自变量,是否注射后出现低眼压作为因变量进行 Logistic 回归分析。**结果** 8眼在注射后2 h内出现低眼压。低眼压组与非低眼压组间术眼注射前后不同时间点眼压总体比较差异均有统计学意义($F_{组别}=62.177, P<0.001; F_{时间}=25.128, P<0.001$),其中低眼压组注射后各时间点眼压值均低于注射前,非低眼压组注射后30 min眼压较注射前升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。低眼压组注射后30 min、1 h、2 h眼压值分别较注射前平均降低7.88、7.63、7.23 mmHg,注射后1 d眼压均恢复至注射前水平。2个组患者性别构成比、眼别构成比、疾病类型构成比、注药前眼压、注药次数、晶状体/人工晶状体眼数、注射药物种类构成比、注药时间上午/下午构成比、不同注药部位构成比、是否合并高度近视构成比、是否合并青光眼/高血压症病史构成比比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。2个组患者年龄、是否合并玻璃体视网膜手术史眼数构成比比较,差异均有统计学意义($t=8.265, P<0.001; \chi^2=6.907, P=0.035$)。多因素 Logistic 回归分析显示,年轻患者和有玻璃体视网膜手术史是玻璃体内注射抗VEGF药物后早期低眼压的危险因素($OR=88.563, P<0.001; OR=20.991, P=0.009$)。**结论** 低龄和既往有玻璃体视网膜手术史患者在玻璃体内注射抗VEGF药物后早期更容易发生低眼压。

【关键词】 血管生成抑制剂; 血管内皮生长因子; 玻璃体内注射; 低眼压; 影响因素

基金项目: 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190818)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220830-00405

Early hypotony after the intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor and its risk factors

Gao Shaohui, Pei Han, Li Mengdi, Wu Zhong, Zhao Zhaoxia

Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhao Zhaoxia, Email: zhaozhaoxia61@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the occurrence of early hypotony after the intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and its risk factors. **Methods** A case-control study was performed. One hundred and twenty-seven eyes of 127 patients with fundus vascular disease who received intravitreal injections of anti-VEGF drugs were enrolled in Henan Provincial People's Hospital from January 2020 to January 2022. Of the 127 patients, there were 71 males and 56 females, with an average age of (61.85±11.53) years and a mean intraocular pressure of (15.28±3.71) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa). All subjects were intravitreally injected with 0.05 ml of anti-VEGF drugs, including 56 cases receiving ranibizumab, 38 cases receiving conbercept and 33 cases receiving

afilibercept. The intraocular pressure was measured with a non-contact tonometer at 30 minutes, 1 hour and 2 hours after the injection. The cases were grouped as hypotony group or non-hypotony group according to the intraocular pressure of subjects was less than 10 mmHg or not. The differences in sex, age, distribution of left eye and right eye, disease type, intraocular pressure before injection, injection frequency, lens status, drug type, injection timing, injection site, with or without high myopia, with or without a history of glaucoma or ocular hypertension, and with or without a history of vitreoretinal surgery were analyzed to investigate the factors with a P -value < 0.05 , which were used as the independent variable and the occurrence of hypotony as the dependent variable in logistic regression analysis to explore the risk factors for hypotony. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Henan Eye Hospital (No. HNEEC-2022-42). **Results** Hypotony occurred in 8 eyes within 2 hours after the injection. There were significant differences in intraocular pressure at different time points before and after injection between the hypotony and non-hypotony groups ($F_{\text{group}} = 62.177, P < 0.001$; $F_{\text{time}} = 25.128, P < 0.001$). The intraocular pressure of the hypotony group at 30 minutes, 1 hour and 2 hours after injection were lower than before injection, and the intraocular pressure of the non-hypotony group was higher at 30 minutes after injection than before injection (all at $P < 0.05$). The average reduction of intraocular pressure of the hypotony group was 7.88, 7.63 and 7.23 mmHg at 30 minutes, 1 hour and 2 hours after the injection, and the intraocular pressure returned to baseline level at 1 day after injection. There was no significant difference in sex, distribution of left and right eyes, disease type, pre-injection intraocular pressure, injection frequency, lens status, drug type, injection timing, injection site, with or without a history of high myopia and with or without a history of glaucoma or ocular hypertension between the two groups. There were significant differences in age and with or without a history of vitreoretinal surgery between the two groups ($t = 8.265, P < 0.001$; $\chi^2 = 6.907, P = 0.035$). Multivariate logistic regression analysis showed younger patients and having a history of vitreoretinal surgery were the risk factors for early hypotony after anti-VEGF intravitreal injection (odds ratio = 88.563, $P < 0.001$; odds ratio = 20.991, $P = 0.009$).

Conclusions Patients with younger age and having a history of vitreoretinal surgery are susceptible to early hypotony after anti-VEGF intravitreal injection.

[Key words] Angiogenesis inhibitors; Vascular endothelial growth factors; Intravitreal injections; Hypotony; Risk factors

Fund program: Medical Scientific and Technological Joint Project of Henan Province (LHGJ20190818)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220830-00405

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子,与病理性新生血管的生成和进展有关,尤其是 VEGF-A 的高表达是促新生血管形成的关键因素。VEGF 不仅有促进新生血管形成的作用,而且参与病理性新生血管和靶组织的炎症过程,增加血管的通透性和渗漏,在眼底新生血管性疾病的发生和发展中发挥重要作用^[1]。目前玻璃体内注射抗 VEGF 类药物仍是眼底新生血管性疾病的主要治疗手段,在年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD)、糖尿病视网膜病变、息肉样脉络膜血管病变、视网膜静脉阻塞等各种视网膜血管性和新生血管性疾病的治疗中均显示出良好效果^[2]。随着各种抗 VEGF 药物玻璃体内注射在临床上的广泛应用,其安全性和并发症逐渐受到医生的关注,其中眼压异常也是常见并发症之一。目前的临床研究多聚焦于药物注射后眼压升高的影响因素分析^[3-4],而针对药物注射后低眼压及影响因素分析的研究则较

少。低眼压不仅易导致视力受损或术中和术后脉络膜脱离,而且增加了感染性眼内炎发生的风险^[5]。本研究拟观察抗 VEGF 药物玻璃体内注射后早期眼压变化并分析低眼压的危险因素,为临床上低眼压并发症的预防和治疗方法选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究方法,纳入 2020 年 1 月至 2022 年 1 月于河南省人民医院眼科接受抗 VEGF 药物玻璃体内注射治疗的眼底血管性疾病患者 127 例 127 眼,其中男 71 例 71 眼,女 56 例 56 眼;年龄 28~83 岁,平均 (61.85±11.53) 岁;参照新生血管性 AMD (neovascular AMD, nAMD) 研究中年龄的分组标准^[6],将患者分为年轻组和年老组,其中年轻组年龄 < 50 岁,平均 (37.91±10.75) 岁;年老组年龄 ≥ 50 岁,平均 (63.57±9.56) 岁。受试者中 nAMD 患者 59 例 59 眼,视网膜静脉阻塞患者 26 例 26 眼,糖尿病视网膜病变患者 20 例 20

眼, 息肉状脉络膜血管病变患者 12 例 12 眼, 高度近视合并脉络膜新生血管患者 7 例 7 眼, 特发性脉络膜新生血管患者 3 例 3 眼; 患眼中玻璃体内注射雷珠单抗者 56 眼, 注射康柏西普者 38 眼, 注射阿柏西普者 33 眼。患眼最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 为手动/眼前 ~ 0.7; 眼压 9.8 ~ 24.3 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 平均 (15.28 ± 3.71) mmHg。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 符合玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗的临床适应证; (3) 近 1 个月内未接受过玻璃体内药物注射; (4) 患者知晓玻璃体内注射相关风险并自愿参与本研究。排除标准: (1) 伴有全身或眼局部活动性感染性疾病者; (2) 有葡萄膜炎、眼外伤、脉络膜脱离等可能导致低眼压病史的患者; (3) 控制不佳的高血压、糖尿病、冠心病等严重心脑血管系统性疾病患者。此外, 参照文献 [7] 的标准, 注射后眼压 < 10 mmHg 者为低眼压, 以此将受试者分为低眼压组和非低眼压组。2 个组患术前 BCVA、眼压、有无高血压病史构成比以及有无糖尿病病史构成比比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经河南省立眼科医院医学伦理委员会批准 (批文号: HNEEC-2022-42)。所有患者了解研究目的和方法并自愿签署知情同意书。

表 1 2 个组患者基线特征比较
Table 1 Comparison of demographic characteristics between two groups

组别	眼数	BCVA ^a ($\bar{x} \pm s$, LogMAR)	注射前眼压 ^a ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	高血压病史 ^b (有/无, n)	糖尿病病史 ^b (有/无, n)
低眼压组	8	0.66 ± 0.33	16.18 ± 2.42	1/7	1/7
非低眼压组	119	0.67 ± 0.38	15.35 ± 4.06	31/86	39/80
t/χ^2 值		0.301	0.566	0.770	1.428
P 值		0.764	0.573	0.380	0.232

注: (a: 独立样本 t 检验; b: χ^2 检验) BCVA: 最佳矫正视力 1 mmHg = 0.133 kPa
Note: (a: Independent samples t -test; b: χ^2 test) BCVA: best corrected visual acuity 1 mmHg = 0.133 kPa

1.2 方法

1.2.1 术前检查

所有患眼术前采用国际标准视力表行 BCVA 检查; 采用 TX-20 全自动非接触眼压计 (日本 Cannon 公司) 测定眼压; 采用 Keeler 裂隙灯显微镜 (英国 Keeler 公司) 检查眼前节结构; 采用 Digital Wide Field Volk 前置镜 (美国 Volk Optical 公司) 检查玻璃体和视网膜; 采用激光眼底检查系统超广角激光扫描检眼镜 (英国欧堡公司) 行视网膜形态检查; 采用荧光素眼底血管造影和/或吲哚菁绿血管造影仪 (德国 Heidelberg 公司) 检查视网膜和脉络膜血管的完整性; 采用频域光学相干断层扫描 (optical coherence

tomography, OCT) 仪和/或 OCT 血流成像检查仪 (VG200D, 视微影像河南科技有限公司) 检查黄斑区视网膜和脉络膜结构及血管情况。

1.2.2 玻璃体内药物注射

手术由同一位有经验的眼科医师完成。严格按照内眼手术标准进行术前准备, 患者平卧于手术台上, 常规消毒铺巾, 采用 30G 注射针头于距角膜缘 3.5 ~ 4.0 mm 处睫状体平坦部垂直进针, 分别注射雷珠单抗眼内注射液 0.05 ml (0.5 mg)、康柏西普眼内注射液 0.05 ml (0.5 mg) 或阿柏西普眼内注射液 0.05 ml (2 mg), 注射完成后拔出针头并迅速用消毒棉签按压进针口 5 ~ 10 s, 结膜囊内涂加替沙星眼用凝胶。

1.2.3 随访及评估指标

分别于注射前和注射后 30 min、1 h、2 h 采用非接触气动眼压计测量术眼眼压, 低眼压者给予无菌纱布联合加替沙星眼用凝胶局部包扎, 于注射后 1 d 复测眼压。记录患者性别、年龄、眼别、疾病构成、注药前眼压、注药次数、晶状体状态、药物种类、注药时间、注药部位、是否合并高度近视、是否合并青光眼/高血压病史、是否合并玻璃体视网膜手术史等。

1.2.4 不良反应观察

记录随访期间抗 VEGF 药物玻璃体内注射后所有患眼结膜下出血、睫状体脉络膜脱离、葡萄膜炎以及感染性眼内炎等与治疗相关并发症的发生情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实患者年龄和眼压符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经 Mauchly 检验证实患者不同时间点眼压的差值方差呈球形分布。低眼压组与非低眼压组患者不同时间点眼压值总

体比较采用重复测量两因素方差分析, 多重比较采用 LSD- t 检验。注药次数呈偏态分布, 以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 低眼压组与非低眼压组间注药次数差异比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数和百分数表达, 组间差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。选择单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素作为自变量, 以低眼压作为因变量进行多重 Logistic 回归分析。采用基于最大似然估计的向前逐步回归法拟合优化模型, 计算影响玻璃体内注射后低眼压的各因素比值比 (odds ratio, OR) 值及 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。

2 结果

2.1 2 个组患眼注射前后不同时间点眼压比较

注射后 30 min 非低眼压组中眼压升高 >10 mmHg 者 12 眼, 升高 <10 mmHg 及眼压在正常范围内(10~21 mmHg)者 107 眼。低眼压组注射后 30 min、1 h、2 h 眼压较注射前平均降低 7.88、7.63、7.23 mmHg。2 个组术眼注射前后不同时间点眼压总体比较, 差异均有统计学意义 ($F_{\text{组别}} = 62.177, P < 0.001; F_{\text{时间}} = 25.128, P < 0.001$); 低眼压组注射后各时间点眼压值均低于注射前, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。低眼压组注射后 1 d 眼压为 (15.25±2.25) mmHg, 与注射前眼压比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。非低眼压组注射后 30 min 眼压较注射前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余时间点间眼压值比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 2)。

2.2 2 个组间各评估指标差异比较

低眼压组与非低眼压组间年龄和有无玻璃体视网膜手术史构成比比较, 差异均有统计学意义 ($t = 8.265, P < 0.001; \chi^2 = 6.907, P = 0.035$); 2 个组间性别构成比、眼别构成比、疾病类型 (nAMD/非 nAMD) 构成比、注药前眼压、注药次数、晶状体/人工晶状体眼数、注射单抗类/融合蛋白类构成比、注药时间上午/下午构成比、是否合并高度近视构成比、是否合并青光眼/高血压病史构成比等因素比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 3)。

2.3 玻璃体内注药后低眼压的危险因素分析

多重 Logistic 回归分析显示, 年龄小和有玻璃体视网膜手术史是玻璃体内注射抗 VEGF 药物后短期低眼压的危险因素 ($OR = 88.563, P < 0.001; OR = 20.991, P = 0.009$) (表 4)。

2.4 2 个组注射后不良反应情况比较

低眼压组 8 眼巩膜穿刺口周围均有不同程度球结膜下水肿, 2 眼出现结膜下出血, 非低眼压组 16 眼出现结膜

下出血; 出血均在注射后 2~3 周逐渐吸收。随访期间所有患者均未见睫状体脉络膜脱离、葡萄膜炎以及感染性眼内炎等眼部严重并发症以及相关全身不良反应。

表 2 2 个组术眼不同时间点眼压比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)
Table 2 Comparison of intraocular pressure at different time points between two groups ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)

组别	眼数	不同时间点眼压			
		注射前	注射后 30 min	注射后 1 h	注射后 2 h
低眼压组	8	16.18±2.42	7.30±0.40 ^a	7.71±0.35 ^a	8.15±0.35 ^a
非低眼压组	119	15.35±4.06	19.31±5.10 ^a	17.58±4.31	16.81±3.49

注: $F_{\text{组别}} = 62.177, P < 0.001; F_{\text{时间}} = 25.128, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 87.808, P < 0.001$ 。与各自组内注射前值比较, ^a $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) 1 mmHg=0.133 kPa
Note: $F_{\text{group}} = 62.177, P < 0.001; F_{\text{time}} = 25.128, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 87.808, P < 0.001$. Compared with respective pre-injection within the group, ^a $P < 0.05$ (Two-way repeated measures ANOVA, LSD-*t* test) 1 mmHg=0.133 kPa

表 3 2 个组间各因素差异比较
Table 3 Comparison of factors between two groups

因素	低眼压 (<i>n</i> = 119)	非低眼压组 (<i>n</i> = 8)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别(男/女, <i>n</i>) ^a	75/44	3/5	2.061	0.259
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) ^b	61.34±11.14	27.75±10.87	8.265	<0.001
眼别(右眼/左眼, <i>n</i>) ^a	81/38	5/3	0.106	0.712
nAMD/非 nAMD(<i>n</i>) ^a	59/60	1/7	4.135	0.065
注药前眼压($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$) ^b	15.35±4.06	16.18±2.42	0.566	0.573
注药次数 [<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)] ^c	1(1, 3)	1.5(1, 2)	0.638	0.525
晶状体/人工晶状体眼(<i>n</i>) ^a	97/22	8/0	1.789	0.349
注射单抗类/融合蛋白类 ^a	54/65	2/6	1.263	0.464
注药时间(上午/下午, <i>n</i>) ^a	103/16	7/1	0.801	0.373
注药部位(鼻侧/颞侧象限, <i>n</i>) ^a	18/101	1/7	0.041	0.840
高度近视(是/否, <i>n</i>) ^a	25/94	2/6	0.071	0.678
青光眼或高血压症(是/否, <i>n</i>) ^a	14/105	0/8	1.058	0.597
玻璃体视网膜手术史(有/无, <i>n</i>) ^a	10/109	3/5	6.907	0.035

注: (a): χ^2 检验; b: 独立样本 *t* 检验; c: Mann-Whitney *U* 检验) nAMD: 新生血管性年龄相关性黄斑变性 1 mmHg=0.133 kPa
Note: (a: χ^2 test; b: Independent samples *t*-test; c: Mann-Whitney *U* test) nAMD: neovascular age-related macular degeneration 1 mmHg=0.133 kPa

表 4 玻璃体内注射抗 VEGF 药物后早期低眼压的危险因素
Table 4 Risk factors of hypotony at early stage after intravitreal injection of anti-VEGF drugs

影响因素	β 值	SE	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
年龄	4.484	1.096	16.733	<0.001	88.563	10.333-759.032
玻璃体视网膜手术史	3.044	1.167	6.803	0.009	20.991	2.131-206.770

注: 非低眼压组和低眼压组、年老组和年轻组、无和有玻璃体视网膜手术史均分别赋值 0 和 1 (二分类 Logistic 回归分析, *n* = 127) VEGF: 血管内皮生长因子; SE: 标准误; OR: 比值比; CI: 置信区间

Note: Non-hypotony and hypotony group, older and younger group, without and with history of vitreoretinal surgery were assigned to 0 and 1 respectively (binary logistic regression analysis, *n* = 127) VEGF: vascular endothelial growth factor; SE: standard error; OR: odds ratio; CI: confidence interval

3 讨论

玻璃体内注射抗 VEGF 药物是目前治疗眼底新生血管性疾病的主要方法,其安全性是临床上需关注的重要问题,其中注射后的眼压异常是其常见的并发症^[3,9]。既往研究多聚焦于注射后的眼压升高^[3-4,9],而低眼压的情况则未见系统报道。低眼压不仅可加重眼内炎症,增加睫状体脉络膜脱离的风险,而且切口渗漏易导致眼内感染^[5]。因此,明确药物注射后低眼压的危险因素并规避其风险,保证注射的安全性和减少并发症是保证医疗质量安全的重要措施。

本研究结果显示,年龄小是玻璃体内注药后出现低眼压的危险因素。分析其原因,首先, Fernández-Vigo 等^[10]和 Ebnetter 等^[11]采用扫频源 OCT 等检查发现前巩膜厚度与年龄呈正相关,年轻患者玻璃体内注药后易出现低眼压可能与前巩膜厚度较薄有关,较薄的前巩膜在穿刺后可能更易出现穿刺口玻璃体液的返流渗漏而出现眼压降低;其次,随着年龄增长巩膜硬度不断增大,而顺应性和胶原纤维的延展性则不断降低^[12],年轻患者较低的巩膜硬度可能使巩膜穿刺口更易渗漏,从而发生注射早期的低眼压;再次,周围末梢神经可能随着年龄增长而减少,导致疼痛感阈值升高^[13],在临床中发现年轻患者在注射时眼表疼痛症状较为明显,由疼痛引起的反射性闭睑造成的玻璃体液返流和渗漏可能与早期低眼压有关。虽然年龄增长会导致玻璃体发生液化继而更易出现穿刺口渗漏,但玻璃体液化始于黄斑前和玻璃体中心附近,而基底部玻璃体由于含大量密集的胶原细纤维而不会液化^[14],因此不同年龄状态下玻璃体差异并不影响注药后的眼压变化。

多数研究发现,男性前巩膜厚度大于女性,鼻侧前巩膜厚度大于颞侧^[10-11]。而本研究结果显示低眼压组与非低眼压组间注药部位和性别构成比比较差异均无统计学意义,其原因可能是不同性别及部位的前巩膜厚度差异不足以对眼压产生明显的影响,也可能与本研究样本量较小有关。高度近视患者赤道部后巩膜壁厚度明显变薄,而前巩膜厚度与正常眼无明显差异^[15],玻璃体内注射部位位于前巩膜,因此高度近视患者不易出现玻璃体内注射后早期眼压降低的情况。Schwartz 等^[16]研究发现,多次玻璃体内注射不影响巩膜厚度,也与治疗的持续时间无关。本研究也发现 2 个组间注射次数无明显差别,推测多次反复注射并未对巩膜伤口闭合和眼压降低产生影响。同时,有研究发现左右眼前巩膜厚度和眼前节结构参数具有较好的

一致性^[12]。本研究中 2 个组间不同眼别构成比比较差异无统计学意义,推测眼别也不是注射后发生低眼压的危险因素。青光眼或高血压症病史多与注射后的眼压升高有关,即基础眼压越高,注药后眼压升高的概率越大^[17]。虽然有研究发现原发性开角型青光眼患者前巩膜厚度变薄^[18],但并不足以引起注药后的低眼压。

玻璃体视网膜手术史也是玻璃体内注射后早期低眼压的危险因素。首先,既往行玻璃体切割术的患者由于玻璃体腔被房水替代,睫状体扁平部失去了周边玻璃体的保护覆盖作用,玻璃体内注药后容易出现穿刺口玻璃体液的返流而导致低眼压;其次,研究发现行玻璃体切割术的患者穿刺口处的结膜下和巩膜组织变薄,并形成局部瘢痕和纤维化^[19],进而可能导致注药穿刺口早期因闭合较差而使眼压降低。关于晶状体状态,研究证实晶状体与人工晶状体眼除了前房深度和房角外,其他包括巩膜厚度在内的多数眼前节参数均无明显差别^[20-21]。本研究结果也显示,2 个组间晶状体/人工晶状体眼眼数比较差异并无统计学意义,推测晶状体因素与注射后低眼压无明显关联。注药前基础眼压水平与注射后的眼压升高有关^[17,22],由于眼球容积增大,基础眼压越高,眼压升高风险越大,但注药后低眼压未与基础眼压呈显著相关,可能与玻璃体液返流量有关,基础眼压高返流较多,眼压低返流较少。此外,2 个组间不同注药时间、抗 VEGF 药物种类和疾病构成等因素比较差异均无统计学意义。眼压水平的昼夜节律变化、不同抗 VEGF 药物相对分子质量差异以及疾病类型等差异并未影响巩膜穿刺口的闭合,不是造成注药早期低眼压的危险因素^[23-26]。

尽管本研究显示玻璃体内注射抗 VEGF 药物后低眼压的总体发生风险较小,但低眼压仍是注药后眼内渗漏感染的重要潜在因素。对于年轻和既往有玻璃体视网膜手术史的患者,需要加强巩膜穿刺口的管理和局部抗感染药物的应用,降低炎症和渗漏感染的风险,重视眼内注射的安全性。本研究仍存在一些局限性,如样本量较小、随访时间较短,未来需纳入更大的病例样本来进一步验证结果,并延长随访时间以观察远期的眼压变化情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 高韶晖:参与选题和研究设计、数据采集和分析、文章撰写和修改;裴晗、李梦迪:病例观察、数据采集和分析;吴众:文章审阅和修改;赵朝霞:参与选题及研究设计、文章智力性内容修改、数据资料审核和最终定稿

参考文献

- [1] Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, et al. Vascular endothelial growth

- factor a in intraocular vascular disease [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(1):106-114. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.07.038.
- [2] 雷春燕,雷博.眼科新一代抗血管内皮生长因子药物的基础研究和临床试验进展[J].中华实验眼科杂志,2014,32(10):938-942. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.10.016.
- Lei CY,Lei B. Curative effect and safety of the new generation of anti-vascular endothelial growth factor drugs in neovascular eye diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*,2014,32(10):938-942. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.10.016.
- [3] Bracha P,Moore NA,Ciulla TA,et al. The acute and chronic effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure: a review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2018, 63(3):281-295. DOI:10.1016/j.survophthal.2017.08.008.
- [4] Hoguet A, Chen PP, Junk AK, et al. The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(4):611-622. DOI:10.1016/j.ophtha.2018.11.019.
- [5] Torres-Costa S,Ramos D,Brandão E,et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection with and without topical antibiotic prophylaxis [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(2):600-606. DOI:10.1177/1120672120902028.
- [6] Sivaprasad S,Banister K,Azuro-Blanco A,et al. Diagnostic accuracy of monitoring tests of fellow eyes in patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration: early detection of neovascular age-related macular degeneration study [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(12):1736-1747. DOI:10.1016/j.ophtha.2021.07.025.
- [7] Wang Q,Thau A,Levin AV,et al. Ocular hypotony: a comprehensive review [J]. *Surv Ophthalmol*,2019,64(5):619-638. DOI:10.1016/j.survophthal.2019.04.006.
- [8] Levin AM,Chaya CJ,Kahook MY,et al. Intraocular pressure elevation following intravitreal anti-VEGF injections: short- and long-term considerations [J]. *J Glaucoma*,2021,30(12):1019-1026. DOI:10.1097/IJG.0000000000001894.
- [9] Nanji K,Sarohia GS,Kennedy K,et al. The 12- and 24-month effects of intravitreal ranibizumab, aflibercept, and bevacizumab on intraocular pressure: a network meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(5):498-508. DOI:10.1016/j.ophtha.2021.11.024.
- [10] Fernández-Vigo JJ, Shi H, Burgos-Blasco B, et al. Anterior scleral thickness dimensions by swept-source optical coherence tomography [J]. *Clin Exp Optom*,2022,105(1):13-19. DOI:10.1080/08164622.2021.1924629.
- [11] Ebneter A,Häner NU,Zinkernagel MS. Metrics of the normal anterior sclera: imaging with optical coherence tomography [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(9):1575-1580. DOI:10.1007/s00417-015-3072-5.
- [12] Grytz R, Fazio MA, Libertaux V, et al. Age- and race-related differences in human scleral material properties [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2014,55(12):8163-8172. DOI:10.1167/iovs.14-14029.
- [13] Lue YJ,Wang HH,Cheng KI,et al. Thermal pain tolerance and pain rating in normal subjects: gender and age effects [J]. *Eur J Pain*,2018, 22(6):1035-1042. DOI:10.1002/ejp.1188.
- [14] Schneider EW, Johnson MW. Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: a review [J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5:1151-1165. DOI:10.2147/OPHT.S14840.
- [15] Shen L, You QS, Xu X, et al. Scleral and choroidal thickness in secondary high axial myopia [J]. *Retina*, 2016, 36(8):1579-1585. DOI:10.1097/IAE.0000000000000947.
- [16] Schwartz S,Reinhertz N,Neudorfer M,et al. Multiple intravitreal injections do not cause anterior scleral thinning: an ultrasound biomicroscopy study [J]. *Retina*,2021,41(4):768-773. DOI:10.1097/IAE.00000000000002951.
- [17] 宋爽,张鹏,古潇雅,等.玻璃体腔注射雷珠单抗后患眼短期眼压升高的影响因素分析 [J].中华眼底病杂志,2018,34(5):432-435. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.05.004.
- Song S,Zhang P,Gu XY,et al. Analysis of factors associated with short-term elevation of intraocular pressure after ranibizumab intravitreal injection [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*,2018,34(5):432-435. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.05.004.
- [18] Yan X,Li M,Chen Z,et al. The anterior scleral thickness in eyes with primary open-angle glaucoma [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022,260(5):1601-1610. DOI:10.1007/s00417-021-05523-3.
- [19] Gozawa M,Takamura Y,Miyake S,et al. Comparison of subconjunctival scarring after microincision vitrectomy surgery using 20-, 23-, 25- and 27-gauge systems in rabbits [J/OL]. *Acta Ophthalmol*,2017,95(7):e602-e609 [2022-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28627080>. DOI:10.1111/aos.13459.
- [20] Ünsal E,Eltutar K,Muftuoglu İK. Morphologic changes in the anterior segment using ultrasound biomicroscopy after cataract surgery and intraocular lens implantation [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27(1):31-38. DOI:10.5301/ejo.5000812.
- [21] Salcan I, Aykan U, Yildirim O, et al. Quantitative ultrasound biomicroscopy study of biometry of the lens and anterior chamber [J]. *Eur J Ophthalmol*,2012,22(3):349-355. DOI:10.5301/ejo.5000013.
- [22] Lemos V,Cabugueira A,Noronha M,et al. Intraocular pressure in eyes receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections [J]. *Ophthalmologica*, 2015, 233(3-4):162-168. DOI:10.1159/000369478.
- [23] 张焯,王宁利.青光眼患者昼夜节律改变的研究现状 [J].中华实验眼科杂志,2013,31(3):303-306. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.03.022.
- Zhang Y, Wang NL. Current researches on the circadian rhythm of patients with glaucoma [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(3):303-306. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.03.022.
- [24] Nikkhhah H,Karimi S,Ahmadi H,et al. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents for ocular vascular diseases: clinical practice guideline [J]. *J Ophthalmic Vis Res*,2018,13(2):158-169. DOI:10.4103/jovr.jovr_50_18.
- [25] Yin X,Li J,Zhang B,et al. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis [J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(7):652-659. DOI:10.1111/aos.14141.
- [26] Trovato Battagliola E,Pacella F,Malvasi M,et al. Risk factors in central retinal vein occlusion: a multi-center case-control study conducted on the Italian population: demographic, environmental, systemic, and ocular factors that increase the risk for major thrombotic events in the retinal venous system [J]. *Eur J Ophthalmol*,2022,32(5):2801-2809. DOI:10.1177/11206721211064469.

(收稿日期:2022-12-14 修回日期:2023-02-05)

(本文编辑:张宇 骆世平)